

Université de Montréal

Partie 1 : Synthèse d'hexahydroazépinones par un processus catalysé par un complexe de palladium de fonctionnalisation C–H et d'ouverture de cyclopropanes ainsi que l'arylation de liens C(sp²)–H dans la synthèse de fluorophores

Partie 2 : Premières synthèses totales des cannflavins A et C et synthèse en chimie en flux continu de l'acétyl phloroglucinol

Par

Kévin Saint-Jacques

Département de Chimie, Faculté des arts et des sciences

Thèse présentée à la Faculté des Études Supérieures et Postdoctorales

en vue de l'obtention du grade de *Philosophiae Doctor*

en Chimie

Avril 2023

© Kévin Saint-Jacques, 2023

Université de Montréal

Département de Chimie, Faculté des arts et des sciences

Cette thèse intitulée

Partie 1 : Synthèse d'hexahydroazépinones par un processus catalysé par un complexe de palladium de fonctionnalisation C–H et d'ouverture de cyclopropanes ainsi que l'arylation de liens C(sp²)–H dans la synthèse de fluorophores

Partie 2 : Premières synthèses totales des cannflavins A et C et synthèse en chimie en flux continu de l'acétyl phloroglucinol

Présenté par

Kévin Saint-Jacques

A été évalué par un jury composé des personnes suivantes

Hélène Lebel

Président-rapporteur

André Charette

Directeur de recherche

Shawn Collins

Membre du jury

Claude Spino

Examineur externe

Résumé

Cette thèse est divisée en deux parties. La première porte sur l'utilité de la fonctionnalisation de liaisons C–H hybridées sp^2 et sp^3 dans la formation d'hétérocycles azotés et fluorophores bioactifs. La deuxième porte sur la première synthèse des cannflavins A, B et C ainsi que l'adaptation d'une des étapes de synthèse en chimie en flux continu.

Dans la première partie, il a tout d'abord été montré que la fonctionnalisation de liaisons C(sp^3)–H de cyclopropanes catalysée par un complexe de palladium peut être utilisée dans la synthèse de cyclopropanes plus complexes, et ce de façon intramoléculaire. Lorsque le motif cyclopropane n'est pas substitué, ce dernier ouvre afin de former sélectivement l'hexahydroazépinone avec une énamide cyclique. Une fois cette réaction optimisée, elle a été utilisée pour former de nouvelles molécules comportant cet hétérocycle azoté. Cette réaction peut aussi être transposée en flux continu afin de fournir le produit d'ouverture cyclique de façon ininterrompue et ce pendant plusieurs heures. Dans les travaux futurs, nous suggérons de trouver une façon de fonctionnaliser cet hétérocycle dans une réaction de type «one-pot».

Ensuite, nous avons montré la force de la fonctionnalisation de liaisons C(sp^2)–H via une réaction d'arylation catalysée par un complexe de palladium pour la synthèse de benzo[*a*]imidazo[2,1,5-*c,d*]indolizines, un fluorophore bioactif. Une fois la synthèse complétée, ceux-ci ont été testés dans la bioconjugaison avec un enzyme de type glutamine trans-amidase. Les travaux de biologies sont présentement en cours dans le groupe de la Pre Joelle Pelletier.

Dans la seconde partie, nous nous sommes intéressés à la synthèse des cannflavins A, B et C. Ces molécules sont caractérisées comme étant des flavonoïdes qui sont propres à la plante de *Cannabis Sativa*. En effet, comme une majorité des produits naturels de cette plante, tels que le Δ_9 -THC et le CBD, ces flavonoïdes sont des molécules bioactives qui ont des propriétés anti-inflammatoires, neuro-protectrices, anti-cancers, anti-parasitiques, et bien d'autres. Nous avons donc effectué la synthèse des cannflavins A, B et C afin d'avoir des quantités adéquates de matériel pour des études biologiques. Dans la synthèse de première génération, nous avons produit la cannflavin A et C en douze étapes avec des rendements globaux de 8,4% et 12%,

respectivement. Le développement d'une deuxième stratégie de synthèse a mené à une amélioration concrète de la synthèse de la cannflavin C en diminuant le nombre d'étapes de synthèse de moitié et doublant le rendement, soit en six étapes avec 23%. Ce raccourci synthétique a été mis en place grâce à l'implication d'un complexe de type BF_2 comme groupement protecteur et directeur pour fournir un intermédiaire avancé de la synthèse précédente. Les travaux actuels consistent à l'élaboration d'une stratégie similaire pour la synthèse de cannflavin A.

Enfin, nous avons optimisé la synthèse de l'acétyl phloroglucinol en flux continu, qui est notamment le matériel de départ pour la synthèse des Cannflavins. En effet, cette réaction d'acylation de Friedel-Crafts a été optimisée en flux continu pour donner l'acétyl phloroglucinol avec 98% de rendement en utilisant le $\text{BF}_3 \cdot \text{OEt}_2$ comme acide de Lewis et AcCl comme agent acylant dans l' EtOAc comme solvant vert. La mise en échelle de cette réaction montre qu'il est possible de produire le composé désiré avec une productivité élevée de 99 g/h. Les travaux futurs de ce projet sont d'utiliser le complexe BF_2 généré dans cette réaction pour produire un intermédiaire avancé de la cannflavin A.

Mots-clés : Cyclopropane, Fonctionnalisation C–H, Hexahydroazépinone, Cannflavin A, B, C, *Cannabis Sativa*, Phytocannabinoïdes, Flux, Continu, Catalyse, Écoresponsable

Abstract

This thesis is divided into two parts. This first one discusses the use of C–H functionalization of sp^2 and sp^3 center in the formation of nitrogen-containing heterocycles. The second one describes the first total synthesis of cannflavins A, B and C as well as the continuous flow production of the starting material of this total synthesis.

In the first part, we have shown that the use of palladium-catalyzed $C(sp^3)$ –H functionalization of cyclopropanes can be used to synthesize more complex molecules in an intramolecular fashion. When the cyclopropyl motif bears no substitutions, ring opening of the cyclopropane occurs to selectively yield the hexahydroazepinone heterocyclic core as the enamide isomer. We have taken advantage of this opportunity to prepare a variety of hexahydroazepinones using this novel strategy. This reaction can be converted to flow chemistry, thus shortening the reaction time and providing the desired product continuously over several hours. In future work, we will use the enamide motif to further functionalize the azepinone nucleus in a one-pot manner.

Furthermore, we have demonstrated the power of the C–H functionalization strategy in the synthesis of benzo[a]imidazo[2,1,5-c,d]indolizines, a fluorescent heterocycle, via palladium-catalyzed arylation of $C(sp^2)$ –H bonds. After synthesis, this fluorophore was bioconjugated with a glutamine transamidase enzyme. Biological tests of these compounds are currently being carried out by the group of Pr Joelle Pelletier.

In the second part, we are interested in the synthesis of cannflavins A, B and C. These compounds belong to the class of flavonoids and are unique to the *Cannabis sativa* plant. Like the majority of natural products found in this plant, such as Δ^9 -THC and CBD, these flavonoids are indeed bioactive and show various medicinal properties such as being potent anti-inflammatory, neuro-protective, anti-cancer, anti-parasitic and many more. For these reasons, we carried out the total synthesis of cannflavin A, B and C. In the first generation strategy, we achieved the first total synthesis of cannflavin A and C in twelve linear steps with 8.4% and 12% global yield, respectively. The development of a second-generation strategy led to an improvement for the

synthesis of cannflavin C in terms of halving the number of steps required and doubling the overall yield, giving 23% yield in six steps. This synthetic shortcut was achieved using a BF_2 complex as a traceless directing and protecting group to provide a highly functionalized intermediate in the synthesis of cannflavin C. Current work focuses on the elaboration of a similar strategy for a shorter total synthesis of cannflavin A.

We also optimized the synthesis of acetylphloroglucinol in continuous flow chemistry, this phenol being the starting material of Cannflavins. In fact, this Friedel-Crafts acylation using $\text{BF}_3 \cdot \text{OEt}_2$ as the Lewis acid and AcCl as the acylating agent in EtOAc as the green solvent has been optimized to achieve 98% yield with a productivity of 99 g/h in the scale-up setup. From now on, we are trying to use this continuously produced BF_2 complex to synthesize a late intermediate in the synthesis of cannflavin A.

Keywords : Cyclopropanes, C–H Functionalization, Hexahydroazepinone, Cannflavin A, B, C, *Cannabis Sativa*, Phytocannabinoids, Flow, Continuous, Catalysis, eco-responsible

Table des matières

Table des matières	7
Liste des tableaux	14
Liste des figures	16
Liste des schémas	18
Liste des sigles et abréviations	22
Remerciements	25
Chapitre 1 : Synthèse d'hexahydroazépinones par un processus de fonctionnalisation C–H et d'ouverture de cyclopropanes catalysé par un complexe de palladium	28
1.1. Introduction sur la fonctionnalisation C–H	28
1.1.1. Travaux pionniers de fonctionnalisation C–H	29
1.1.2. Travaux pionniers et état de l'art sur la fonctionnalisation de liens C– H de dérivés cyclopropanoïques	33
1.1.3. Réaction de fonctionnalisation de liaisons C–H de cyclopropanes et d'ouverture de cycle	39
1.1.4. But du projet	41
1.2. Optimisation	41
1.2.1. Catalyseurs de palladium	42
1.2.2. Ligands	43
1.2.3. Ratios catalyseurs/ligands et charges catalytiques	45
1.2.4. Bases	46
1.2.5. Additifs	48
1.2.6. Solvants	48
1.2.7. Conversion en fonction du temps dans différents solvants	50
1.2.8. Réactions contrôles	51
1.3. Étendue de la réaction	52

1.3.1.	Conditions optimales.....	52
1.3.2.	Étendue de la réaction – Modifications cycloalcènes.....	53
1.3.3.	Étendue de la réaction – Modifications du substituant sur l’azote	55
1.3.4.	Substrats réticents	57
1.4.	Adaptation de la réaction en chimie en flux continu.....	57
1.4.1.	Réactions aux micro-ondes et parallèle avec la chimie en flux continu	57
1.4.2.	Optimisation.....	58
1.4.2.1.	Choix du montage: Conditions hétérogènes versus homogènes	58
1.4.2.2.	Solvants et ratios.....	63
1.4.2.3.	Températures.....	64
1.4.2.4.	Temps de résidence et débit de la pompe	66
1.4.2.5.	Criblage de la base	66
1.4.2.6.	Types de réacteurs.....	68
1.5.	Mécanisme	69
1.6.	Conclusions.....	70
Chapitre 2 : Synthèse de fluorophores basés sur les benzo[<i>a</i>]imidazo[2,1,5- <i>c,d</i>]indolizines via une réaction d’arylation de liaisons C(sp ²)–H catalysée par un complexe de palladium		
2.1.	Utilisations de fluorophores en chimie biologique	72
2.1.1.	Introduction sur les fluorophores organiques	73
2.1.2.	Stratégie de synthèse des aminos polyéthylènes glycol benzo[<i>a</i>]imidazo[2,1,5- <i>c,d</i>]indolizines.....	78
2.2.	Synthèse de benzo[<i>a</i>]imidazo[2,1,5- <i>c,d</i>]indolizines	78
2.2.1.	Synthèse de l’hétérocycle benzo[<i>a</i>]imidazo[2,1,5- <i>c,d</i>]indolizines	78
2.2.2.	Synthèse de la chaîne de type amino polyéthylènes glycols	79
2.2.3.	Synthèse des fluorophores 49 et 50	81

2.2.4.	Modulation de la couleur de fluorescence de l'hétérocycle via un couplage croisé catalysé par un complexe de palladium.....	81
2.2.5.	Résultats préliminaires de la bioconjugaison des fluorophores aminés avec l'enzyme	84
2.3.	Conclusions.....	85
Chapitre 3 : Première synthèse totale des cannflavins A et C et synthèse de la cannflavin B et <i>iso</i> -cannflavin B 86		
3.1.	Introduction sur les produits naturels du cannabis	86
3.1.1.	Les molécules naturelles dans la plante <i>Cannabis Sativa</i>	86
3.1.1.1.	Biosynthèse des molécules de Δ^9 -THC, CBD, CBC et CBG.....	87
3.1.1.2.	Pertinence en chimie pharmaceutique et médicinale de <i>Cannabis Sativa</i>	88
3.1.2.	Cannflavins A, B et C.....	89
3.1.2.1.	Provenance et intérêts pharmaceutiques des cannflavins A, B et C.....	89
3.1.2.2.	Biosynthèse des cannflavins	92
3.1.2.3.	<i>iso</i> -Cannflavin B et intérêts pharmaceutiques	93
3.1.2.4.	Synthèse totale de la cannflavin B et de l' <i>iso</i> -cannflavin B rapportée par Appendino	94
3.1.2.5.	Stratégie de réarrangement en tandem Claisen-Cope	96
3.1.2.6.	Stratégie de rétrosynthèse pour la cannflavin A et B	98
3.1.2.7.	Stratégie de rétrosynthèse pour la cannflavin C et l' <i>iso</i> -cannflavin B.....	98
3.2.	Synthèse de la cannflavin A.....	99
3.2.1.	Stratégie utilisant un couplage croisé	99
3.2.1.1.	Éthers d'énols silylés comme groupement protecteur	99
3.2.1.2.	Esters pivaliques comme de groupement protecteur	102
3.2.1.3.	Tentative de couplage croisé	105

3.2.1.4.	Aspects mécanistiques et alternatives	108
3.2.1.5.	Optimisation de la réaction de S _N 2 au cuivre	109
3.2.1.6.	Étendue de la réaction S _N 2 avec un sel de cuivre et déprotection	112
3.3.	Synthèse de la cannflavin C et de l' <i>iso</i> -cannflavin B	114
3.3.1.	Stratégie de couplage croisée	114
3.3.1.1.	Synthèse totale de la cannflavin C	114
3.3.2.	Développement d'une méthodologie utilisant le difluoroboryl (BF ₂) comme groupement protecteur	115
3.3.2.1.	Préparation du phénolate de difluoroborique	115
3.3.2.2.	Étendue de la réaction de S _N 2 médiée au cuivre et déprotection	118
3.3.2.3.	Synthèse d'analogues via une réaction de métathèse de Grubbs	120
3.4.	Conclusions.....	120
Chapitre 4 : Développement d'une réaction d'acylation de Friedel-Crafts en chimie en flux continu pour la synthèse d'acétyl phloroglucinol, d'acétyl phénols et d'acyl hétérocycles.....		
4.1.	Introduction sur la synthèse en chimie en flux continu.....	122
4.1.1.	Importance de la chimie en flux continu pour l'accélération de procédés industriels pour la synthèse d'APIs et de molécules bioactives	126
4.1.2.	Acylations de Friedel-Crafts pour la production d'APIs et exemples en chimie en flux continu	127
4.1.3.	Les acyles phloroglucinols comme produits naturels et leurs synthèses	130
4.1.3.1.	Les acyles phloroglucinols comme produits naturels complexes.....	130
4.1.3.2.	Synthèse classique des acyles phloroglucinols	132
4.2.	Optimisation.....	134
4.2.1.	Montage et solutions de réactifs	134
4.2.2.	Stœchiométrie des réactifs	135

4.2.3.	Concentrations des réactifs.....	137
4.2.4.	Températures et temps de résidence	138
4.2.5.	Agents acylant	140
4.3.	Mise à l'échelle.....	141
4.4.	Étude de la dynamique des fluides et de l'état stationnaire par ReactIR™	142
4.5.	Étude de l'étendue de la réaction	143
4.5.1.	Modification de l'agent acylant	143
4.5.2.	Modification du phénol.....	145
4.6.	Conclusions.....	147
Chapitre 5 : Conclusions générales et perspectives.....		149
5.1.	Conclusions et perspectives pour le Chapitre 1.....	149
5.1.1.	Développement d'une réaction "one-pot"	149
5.1.2.	Essais énantiosélectifs.....	150
5.2.	Conclusions et perspectives pour le Chapitre 2.....	152
5.3.	Conclusions et perspectives pour le Chapitre 3.....	152
5.4.	Conclusions et perspectives pour le Chapitre 4.....	154
Références bibliographiques.....		156
Annexe : Experimental section.....		173
General Considerations:.....		173
Experimental procedures and characterization data for Chapitre 1		174
Selected optimization and control experiments.....		174
General procedures for C–H functionalization:		174
Procedure for the microwave reaction		174
Optimization of the continuous flow reaction		176

Heterogeneous conditions (packed bed) column filled with the supported base (injection loop):	176
Set-up for homogeneous conditions (injection loop and reagent feed tank):	178
General procedure for the optimization study of the continuous flow reaction under homogeneous conditions (injection loop)	179
Nitric acid wash procedure:	180
General procedure for synthesis of the starting materials and characterization data.	181
Synthesis benzylic substituted 2-halocycloalkenyl amides.....	186
General Procedures for the Pd-catalyzed cyclization under batch conditions.....	194
Characterization data for compounds 2a-6r.....	196
X-Ray data for Chapitre 1	206
Experimental procedure and characterization data for Chapitre 2.....	228
Linker general synthesis	228
Fluorescent core general synthesis.....	231
Biomarkers Synthesis	233
Experimental procedure and characterization data for Chapitre 3.....	242
Total synthesis of Cannflavin A	242
Analogs of Cannflavin A.....	251
Total synthesis of Cannflavin C	255
Analogs of Cannflavin C.....	262
Synthesis of aroyl chloride 78:	272
Synthesis of allyl bromide	274
X-Ray Data for Chapitre 3.....	277
Experimental procedures and characterization data for Chapitre 4	293

Typical synthesis of 1-(2,4,6-Trihydroxyphenyl)ethan-1-one.	293
Set-up and scheme for the optimization of the continuous synthesys of 1-(2,4,6-trihydroxyphenyl)ethan-1-one synthesis.	294
General procedure for the optimization of the continuous flow synthesis of 1-(2,4,6-Trihydroxyphenyl)ethan-1-one using the injection loops set-up.	295
Flow reaction:.....	295
General procedure for the scale-up of the continuous flow synthesis of 1-(2,4,6-trihydroxyphenyl)ethan-1-one using a bottled reagent set-up.....	300
Preparation of starting material S1 and S2:	301
General procedures for the flow acylation on phenol and electron-rich heteroarene.....	303
Product characterizations data	305
ReactIR™ additional data.....	311
¹ H spectra of novel compound.....	313

Liste des tableaux

Tableau 1	Criblage des catalyseurs de palladium pour la fonctionnalisation de liaisons C(sp ³)-H de cyclopropanes catalysée par un complexe de palladium	43
Tableau 2	Criblage des ligands phosphines pour la fonctionnalisation de liaisons C(sp ³)-H de cyclopropanes catalysée par un complexe de palladium	44
Tableau 3	Test de différents ratios de catalyseurs/ligands et des charges catalytiques pour la fonctionnalisation de liaisons C(sp ³)-H de cyclopropanes catalysée par un complexe de palladium	46
Tableau 4	Criblage de bases pour la fonctionnalisation de liaisons C(sp ³)-H de cyclopropanes catalysée par un complexe de palladium.....	47
Tableau 5	Criblage d'additifs pour la fonctionnalisation de liaisons C(sp ³)-H de cyclopropanes catalysée par un complexe de palladium.....	48
Tableau 6	Criblage de solvants pour la fonctionnalisation de liaisons C(sp ³)-H de cyclopropanes catalysée par un complexe de palladium	49
Tableau 7	Conversion en fonction du temps dans le xylène et le DMF pour la fonctionnalisation de liaisons C(sp ³)-H de cyclopropanes catalysée par un complexe de palladium	50
Tableau 8	Réactions contrôles pour la fonctionnalisation de liaisons C(sp ³)-H de cyclopropanes catalysée par un complexe de palladium	51
Tableau 9	Ensemble des conditions réactionnelles pour l'exploration de l'étendue de la réaction	52
Tableau 10	Criblage des différentes bases supportées pour l'adaptation de la réaction de fonctionnalisation de liaisons C(sp ³)-H de cyclopropanes catalysée par un complexe de palladium en chimie en flux continu	60
Tableau 11	Solvant et ratios pour la fonctionnalisation de liaisons C(sp ³)-H de cyclopropanes catalysée par un complexe de palladium en chimie en flux continu	64
Tableau 12	Criblage de températures du réacteur pour la fonctionnalisation de liaisons C(sp ³)-H de cyclopropanes catalysée par un complexe de palladium en chimie en flux continu	65

Tableau 13	Temps de résidence et débit des pompes pour la fonctionnalisation de liaisons C(sp ³)-H de cyclopropanes catalysée par un complexe de palladium en chimie en flux continu	66
Tableau 14	Criblage de bases solubles pour la fonctionnalisation de liaisons C(sp ³)-H de cyclopropanes catalysée par un complexe de palladium en chimie en flux continu	67
Tableau 15	Types de réacteurs pour la fonctionnalisation de liaisons C(sp ³)-H de cyclopropanes catalysée par un complexe de palladium en flux continu	68
Tableau 16	Utilisation de l'amino benzo[<i>a</i>]imidazo[2,1,5- <i>c,d</i>]indolizines pour la bioconjugaison des protéines α-LA et GB1	77
Tableau 17	Comparaison d'anti-inflammatoires établies avec un mélange de cannflavins	90
Tableau 18	Essais de réaction de Suzuki pour construire la portion allyle-aryle de la cannflavin A	105
Tableau 19	Optimisation de la réaction S _N 2 médiée au cuivre	112
Tableau 20	Optimisation du montage initial et préparation des différentes combinaisons de solutions pour l'acylation de Friedel-Crafts du phloroglucinol en chimie en flux continu	135
Tableau 21	Optimisation de la stœchiométrie des réactifs pour l'acylation de Friedel-Crafts du phloroglucinol en chimie en flux continu	136
Tableau 22	Optimisation de la concentration des solutions de réactifs pour l'acylation de Friedel-Crafts du phloroglucinol en chimie en flux continu	137
Tableau 23	Optimisation des températures et des temps de résidence pour l'acylation de Friedel-Crafts du phloroglucinol en chimie en flux continu	139
Tableau 24	Type d'agents acylants pour la réaction pour l'acylation de Friedel-Crafts du phloroglucinol en chimie en flux continu	140
Tableau 25	Réactions contrôles et tentative d'optimisation pour l'acylation de Friedel-Crafts du phloroglucinol	144
Tableau 26	Criblage de différentes phosphines pour la bifonctionnalisation d'hexahydroazépinones	151

Liste des figures

Figure 1	Exemples d'introduction d'unités cyclopropyles dans les molécules bioactives	33
Figure 2	Substrats problématiques.....	57
Figure 3	Bases supportées disponibles chez différents fournisseurs	59
Figure 4	Isolement de la résine carbonate et test de réaction.....	61
Figure 5	Montage utilisant une colonne de base supportée.....	61
Figure 6	Diagramme de Jablonski	73
Figure 7	Structures générales de fluorophores organiques	74
Figure 8	Longueurs d'onde d'émission (λ_{Em}) et couleurs des Seoul-Fluors en fonction des substituants et de leurs positions sur l'aromatique, couleurs réelles selon le code RGB ¹¹³	74
Figure 9	Couleurs d'émission en fonction de la structure des fluorophores	77
Figure 10	Résultats des couplages croisés pour les différents fluorophores biaryles	84
Figure 11	Bioconjugaison des fluorophores bleus (fait par Adem Hadjabdelhafid-Parisien)..	84
Figure 12	Bioconjugaison des fluorophores colorés	85
Figure 13	Structure générale des phytocannabinoïdes et exemples de diversité moléculaire	86
Figure 14	Structure du Δ^9 -THC, CBD, CBC et CBG et des précurseurs acides correspondants	87
Figure 15	Cannflavins A, B et C.....	89
Figure 16	Effet de la cannflavin A sur les cellules neuronales (1) ainsi que les fibrilles d'amyloïdes bêta (2). ¹⁴⁶ Image reproduite de la référence 146 avec permission. Copyright 2019 Elsevier B. V.	91
Figure 17	<i>iso</i> -Cannflavin B.....	93
Figure 18	Analyse rétrosynthétique pour la préparation de la cannflavin A.....	98
Figure 19	Analyse rétrosynthétique pour la préparation de la cannflavin C.....	99
Figure 20	Représentation de l'étape problématique pour un couplage croisé.....	109
Figure 21	Montages et expériences avec les méthodes classiques vs méthode en chimie en flux continu	123
Figure 22	Composantes typiques utilisées en flux continu.....	123

Figure 23	Modules de synthèse, purification et formulation ainsi que les molécules synthétisées. Image reproduite de la référence 236 avec permission. Copyright 2020 American Chemical Society	127
Figure 24	APIs produit via une réaction d'acylation de Friedel-Crafts	128
Figure 25	Phloroglucinol, acétyl phloroglucinol, diacétyl phloroglucinol et leurs produits naturels	131
Figure 26	Phosphines pouvant effectuer des réactions de Heck énantiosélectives.....	151

Liste des schémas

Schéma 1	Formation de liaisons C–C en utilisant des groupements fonctionnels et par fonctionnalisation de liaisons C–H	29
Schéma 2	Premier exemple de fonctionnalisation C(sp ²)–H par Murai	29
Schéma 3	Réaction de Catellani et mécanisme	30
Schéma 4	Exemples de fonctionnalisation de liaisons C(sp ³)–H et processus concerté de métallation-déprotonation (CMD)	32
Schéma 5	Stratégies de synthèses classiques de cyclopropanes et stratégie impliquant la fonctionnalisation de liaisons C(sp ³)–H	34
Schéma 6	Fonctionnalisation stœchiométrique du groupe d'Eaton	35
Schéma 7	Première fonctionnalisation de liaison C(sp ³)–H de cyclopropanes catalysée par un complexe de palladium rapportée par le groupe Yu	35
Schéma 8	Méthodes de fonctionnalisation de liaisons C–H développées par le groupe Charette 37	
Schéma 9	Tests préliminaires d'alcénylations énantiosélectives de cyclopropanes	37
Schéma 10	Synthèse énantiosélective de cyclopropanes en utilisant le BozPhos comme ligand chiral par le groupe Charette	38
Schéma 11	Exemples récents du groupe de Yu ⁶⁸ et Cramer ⁶⁹	38
Schéma 12	Réactions d'ouverture de cyclopropanes catalysées par un complexe de palladium par Yudin et Orellana	39
Schéma 13	Réactions de fonctionnalisation C(sp ³)–H cyclopropane/ouverture de cycle pour former des quinoléines	40
Schéma 14	Processus de fonctionnalisation C–H/ouverture cyclique rapportée par Grimaud	40
Schéma 15	Réaction de fonctionnalisation de liaisons C–H et d'ouverture cyclique pour la formation de benzo[c]azépin-1-ones	41
Schéma 16	Conditions initiales de la réaction conduisant aux hexahydroazépinones via un processus de fonctionnalisation de liaisons C(sp ³)–H/ouverture du cyclopropane catalysé par un complexe de palladium	41
Schéma 17	Étendue de la réaction – Modifications du cycloalcène	53
Schéma 18	Mécanisme proposé pour la formation des sous-produits 4g et 5g	54
Schéma 19	Étendue de la réaction – Modifications du substituant sur l'azote	56
Schéma 20	Réaction au micro-ondes	58
Schéma 21	Montage et conditions pour l'utilisation d'une base supportée en chimie en flux continu 62	

Schéma 22	Réaction de fonctionnalisation de liaisons C–H de cyclopropanes au micro-ondes avec la DIPEA comme base dans le DMF ou le xylènes	63
Schéma 23	Mécanisme complet de la formation d'hexahydroazépinones via un processus catalysé par un complexe de palladium de fonctionnalisation C(sp ³)–H de cyclopropanes et d'ouvertures	70
Schéma 24	Synthèse générale des benzo[<i>a</i>]imidazo[2,1,5- <i>c,d</i>]indolizines.....	76
Schéma 25	Post-fonctionnalisation de l'hétérocycle benzo[<i>a</i>]imidazo[2,1,5- <i>c,d</i>]indolizine	76
Schéma 26	Stratégie générale de synthèse de amino-PEG-fluorophores.....	78
Schéma 27	Synthèse de l'acide carboxylique du fluorophore	79
Schéma 28	Synthèse des chaînes azoture–PEG–amine 45-46 nécessaires à la synthèse du biomarqueur	80
Schéma 29	Synthèse des fluorophores finaux.....	81
Schéma 30	Séquence de bromination et saponification	82
Schéma 31	Synthèse de différents amine–PEG–fluorophores.....	83
Schéma 32	Biosynthèse de l'acide olivétolique.....	88
Schéma 33	Synthèse des précurseurs acides correspondants pour le Δ ⁹ -THC, CBD et le CBC ..	88
Schéma 34	Molécules thérapeutiques basées sur le THC (nabilone et dexanabinol) et le CBD (cannabinor)	89
Schéma 35	Biosynthèse des cannflavins A et B	92
Schéma 36	Synthèse de l'aryle éther pour la synthèse de la cannflavin B	94
Schéma 37	Synthèse de la cannflavin B.....	95
Schéma 38	Synthèse totale de l' <i>iso</i> -cannflavin B	95
Schéma 39	Préparation du précurseur 64 pour les réarrangements en tandem de Claisen-Cope	96
Schéma 40	Réaction clé de la synthèse de la cannflavin A (Stratégie Claisen-Cope).....	97
Schéma 41	Réarrangement de Wessely-Moser menant au régiosiomère non désiré.....	97
Schéma 42	Préparation de l'ester 80	100
Schéma 43	Synthèse de la dicétone 81 nécessaire à la construction de la flavone 82	102
Schéma 44	Pivaloylation directe de l'acétyl phloroglucinol	103
Schéma 45	Synthèse du précurseur 89	104
Schéma 46	Préparation du partenaire 93 pour le couplage croisé	104
Schéma 47	Réaction de couplage croisé de type Negishi <i>via</i> l'organoindium généré <i>in situ</i> ..	106
Schéma 48	Réaction de couplage croisé réductif catalysé par un complexe de Nickel	107
Schéma 49	Réaction de couplage croisé de Stille.....	107

Schéma 50	Étude de conversion avec l'utilisation du co-catalyseur.....	108
Schéma 51	Synthèse de géranyle–aryle utilisant les organo-zinciques	110
Schéma 52	Synthèse des cannflavins A, B et de leurs analogues – Conditions S _N 2 avec un sel de cuivre et déprotections	113
Schéma 53	Synthèse du partenaire de réaction S _N 2 menant à la cannflavin C	114
Schéma 54	Synthèse de la cannflavin C par réaction de S _N 2 et de déprotection	115
Schéma 55	Préparation et isolation de complexe BF ₂ -acetyl phloroglucinol.....	116
Schéma 56	Protection sélective avec le réactif "BOB" et adaptation de cette stratégie à la synthèse du précurseur avancé de la cannflavin C	117
Schéma 57	Synthèse du dipivaloyl acetyl phloroglucinol (100) et du précurseur iodé avancé (101) 118	
Schéma 58	Synthèse de la cannflavin C, l' <i>iso</i> -cannflavin B et de leurs analogues – Conditions S _N 2 utilisant un sel de cuivre et déprotection	119
Schéma 59	Réaction de métathèse de Grubbs pour la synthèse de phényl–allyle flavone.....	120
Schéma 60	Première synthèse de la cannflavin A et C et synthèse de seconde génération de la cannflavin C	121
Schéma 61	Étapes d'acylation de Friedel-Crafts pour la préparation en chimie en flux continu de l'ibuprofène	129
Schéma 62	Acylations de Friedel-Crafts en flux continu catalysées par des nanoparticules de fer et des zéolites supportés	130
Schéma 63	Préparations typiques de l'acétyl phloroglucinol	132
Schéma 64	Acylations de Friedel-Crafts pour synthétiser l'acétyl phloroglucinol médiées par le BF ₃ •OEt ₂ 133	
Schéma 65	Montage initial pour l'acylation de Friedel-Crafts du phloroglucinol.....	134
Schéma 66	Mise à l'échelle (40 mmol) du processus d'acylation de Friedel-Crafts développé 141	
Schéma 67	Étude IR du procédé d'acylation de Friedel-Crafts du phloroglucinol en chimie en flux continu 142	
Schéma 68	Réaction secondaire lors des réactions contrôles	144
Schéma 69	Étendue de la réaction – Phénols.....	146
Schéma 70	Étendue de la réaction – Hétérocycles riches en électrons.....	147
Schéma 71	Montage général pour l'acylation de phénol riches en électron et d'hétérocycles 148	
Schéma 72	Réaction "one-pot" utilisant un réactif externe pour fonctionnaliser l'hexahydroazépinone.....	149
Schéma 73	Réaction de fonctionnalisation de l'énamide "one-pot"	150

Schéma 74	Tentative de synthèse de l'isomère désiré dans des conditions d'iodation oxydative	153
Schéma 75	Nouvelle stratégie de synthèse des cannflavins A et B.....	154
Schéma 76	Synthèse télescopée du noyau flavone en flux continu	155
Schéma 77	Flow set-up for the test reaction in heterogeneous conditions of palladium catalyzed C–H functionalization of cyclopropylamide	177
Schéma 78	Flow set-up for the test reaction in homogeneous conditions of palladium catalyzed C–H functionalization of cyclopropylamide	179
Schéma 79	1a Preparation from litterature	181
Schéma 80	General flow scheme for the synthesis of acetyl phluroglucinol using Vapoutec R2+ and R4 module	295

Liste des sigles et abréviations

°C	Degré Celsius
Å	Ångström
Ac	Acétyle
Aq.	Aqueux
Ar	Aryle
Bn	Benzyle
cat.	Catalytique
CMD	Concerted Metalation Deprotonation
dba	Dibenzylidenacétone
δ	Déplacement chimique
Et	Étyle
équiv	Équivalent (s)
h	Heure
Hz	Hertz
<i>i</i>	<i>iso</i>
<i>J</i>	Constante de couplage
L	Ligand
μ L	Microlitre
<i>m</i>	<i>meta</i>
M	Molaire
Me	Méthyle
mg	Milligramme
MHz	MégaHertz
min	Minute
mL	Millilitre
mmol	Millimole

mol	Mole
Ms	Mésylate
<i>o</i>	<i>ortho</i>
<i>p</i>	<i>para</i>
PEPSI	Pyridine-enhanced pre-catalyst, preparation, stabilisation and initiation
Ph	Phényle
Pr	Propyle
rdt	Rendement
Piv	Pivalate
s	seconde
SAR	<i>Structure–Activity Relationship</i>
sat.	Saturé
t	temps
<i>t</i>	<i>tert</i>
t _R	Temps de résidence
T	Température
Tf	Triflate
TON	Turnover Number
Ts	Tosylate
<i>vs</i>	<i>versus</i>
X	Halogène

À mes parents

Louisa Champagne et Paul Saint-Jacques

"I don't think that you have any insight whatsoever into your capacity for good until you have some well-developed insight into your capacity for evil."

-Jordan B. Peterson

Remerciements

J'aimerais tout d'abord remercier mon directeur de recherche, André Charette, d'avoir entamé l'aventure de mes études graduées en m'acceptant dans un premier temps pour une maîtrise et dans un second temps décidé d'étirer le plaisir pour une thèse de doctorat. Au cours de ces 5 dernières années, malgré tous mes hauts et mes bas, tu as été capable de m'encadrer et de me donner les outils pour enfin parvenir à terminer quelque chose. Sans t'en rendre compte, tu m'as aussi donné les moyens de m'épanouir dans ma vie professionnelle, académique, scientifique et personnelle. En espérant le mieux pour le groupe, tous tes projets et Médicaments Québec.

J'aimerais aussi remercier les membres de mon comité de thèse, Pre Hélène Lebel et Pr Shawn K. Collins, pour non seulement avoir pris le temps de lire et corriger cette thèse, mais aussi d'avoir pris le temps de m'accompagner aux cours de dernières années. Plus précisément à Hélène, pour les excellentes conversations et interactions de chimie qu'on a pu partager. Aussi, pour avoir fait confiance à mes qualités d'enseignants pour quelques démonstrations et une répétition.

J'aimerais aussi remercier le personnel de l'Université sans qui ces cinq dernières années auraient été plus difficiles. Notamment, Alexandra Furtos, Karine Gilbert et Marie-Christine Tang du Centre Régional de Spectrométrie de Masse pour les différentes analyses qui ont été nécessaires à la complétion de mes travaux de thèse. Les membres du Centre régional de RMN et plus précisément Pedro Aguiar. Un autre gros merci aux équipes de l'atelier mécanique et électrique d'avoir réparé à répétition plusieurs appareils, spécialement à Jean-François, Martin, Jean-Sébastien et Louis. J'aimerais remercier l'équipe du laboratoire de diffraction de rayon X, Thierry Marris ainsi que Daniel Chartrand. Aussi remercier Vanessa Kairouz et le CREATE de m'avoir initié à la chimie en flux continue et pour ses précieux conseils.

Un autre grand merci au CCCE pour la bourse de voyage, la FESP pour les bourses de passages accélérées et les bourses d'excellences et toutes autres sources de financement provenant de l'Université de Montréal.

J'aimerais aussi remercier mes parents, Paul Saint-Jacques et Louisa Champagne, pour tout le support qu'ils m'ont fourni au cours des dernières années, autant financiers que moralement. Depuis que je suis tout petit, vous m'avez toujours encouragé à me dépasser dans tout ce que j'entreprenais et aussi à poursuivre mes rêves et passions.

J'aimerais aussi remercier mon frère et ma sœur, Alexandre Saint-Jacques et Olivia Saint-Jacques, qui ont toujours été souples face à mon horaire et aider à déménager quelques fois.

J'aimerais aussi remercier mes meilleurs amis, *Los Cuatro Hermanos*, constituant d'Alain Truan Trung Tran Dang, Jean-Christophe Giguère et Nikita Bershanski, qui m'ont supporté au travers de mes peines, mes inquiétudes, mes frustrations et échecs. Malgré leurs connaissances limitées en chimie, ils ont parfaitement réussi à m'épauler dans les moments très difficiles et m'aider à célébrer mes réussites.

J'aimerais aussi remercier mon coloc et grand ami, Gary Mathieu, qui pendant toutes ces années qui m'a constamment aidé à améliorer mon éloquence, la qualité écrite et orale de la langue française, et beaucoup d'autres facettes de ma vie personnelle, professionnelle et autres. En plus, de m'avoir soutenu dans ma recherche lors des temps plus difficiles. Je vais vraiment manquer nos discussions et débats scientifiques soutenus qui ont moulé notre intellect scientifique.

J'aimerais aussi remercier les quatre stagiaires que j'ai eus au cours de toutes ces années, Hugo Mayrand, Vanessa Watts, Rose Boivin et Charles Dumont de Chassart. Plus précisément: Hugo, pour avoir été mon premier stagiaire et avoir établi ce qui faire et "ne pas" faire avec un stagiaire. Vanessa for having demonstrated a reactivity problem in the initial Ph. D. proposal and showed that the reaction that I was trying to optimize was really challenging. Rose pour avoir bâti les fluorophores et les linkers, grosses et petites échelles, pour Adem du groupe de Joelle Pelletier. Charles pour avoir initié un projet très prometteur sur la cyclisation intramoléculaire de composés diazoïques avec des esters d'acides boroniques et d'avoir élucidé le problème initial pour la cyclisation.

J'aimerais aussi remercier Yann Charly Pauvert d'avoir partagé le laboratoire B3211 avec moi pour les dernières années de ma thèse, qui a été sans équivoque le meilleur partenaire de

laboratoire durant mes études doctorales malgré ses goûts uniques (pour être poli) en musique. Même avec une formation en Biochimie, tu as été surprenant capable de monter ta "game" à un niveau supérieur en termes de qualité, et ce de façon scientifique. Je suis super content pour toi et fier de toi. En espérant que tu puisses rendre ton succès contagieux.

J'aimerais aussi remercier Lauriane Peyrical d'avoir relu les chapitres de cette thèse et d'avoir honorablement et courageusement corrigé les milles et une ~~fhote D'haurteaugraffe fautes~~ d'orthographe.

Un autre grand merci à toutes les autres personnes du groupe Charette que j'ai croisé et côtoyé au cours de ses dernières années. Notamment, Léa Thai-Savard, Maryne Dubois, Camilla Mayer, Thomas Guérin, Morgane Sayes, Emmanuelle Allouche, Maxence Bos, Colton Johnson, Saher Siddiqui, Guillaume Benoit, Éric Lévesque, Carolyn Ladd, Irina Sagamanova, Sylvain Taillemaud ainsi qu'Amandine Pons.

Chapitre 1 : Synthèse d'hexahydroazépinones par un processus de fonctionnalisation C–H et d'ouverture de cyclopropanes catalysé par un complexe de palladium

Référence: Saint-Jacques, K.; Ladd, C. L.; Charette, A. B. Access to hexahydroazepinone heterocycles via palladium-catalysed C(sp³)–H alkenylation/ring-opening of cyclopropanes. Chem. Commun. **2022**, 58, 7550-7553.

1.1. Introduction sur la fonctionnalisation C–H

L'importance des liaisons carbone-carbone (C–C) dans les molécules organiques justifie amplement les efforts qui sont investis pour développer de nouvelles méthodes pour les synthétiser de façon plus vertes et respectueuses de l'environnement. Les méthodes couramment utilisées, comme l'addition de réactif de Grignard,¹ les différentes oléfinationes de Wittig² et Horner-Wadsworth-Emmons³⁻⁴ (formation initiale de lien simple C–C puis formation de la liaison double C=C) et les réactions de Friedel-Crafts (acylation et alkylation),⁵⁻⁶ ont leurs limitations. En effet, ces réactions ne sont souvent pas économiques en termes d'atomes et génèrent beaucoup de sous-produits (Schéma 1).

L'utilisation de catalyseurs métalliques a permis d'améliorer l'efficacité de certaines réactions. On peut citer par exemple les réactions de couplages croisés catalysés par des complexes de palladium, tel que le couplage de Suzuki-Miyaura,⁷ la réaction de Heck⁸ ou encore de Stille.⁹ Cependant, les substrats de départ nécessaires doivent posséder des groupements fonctionnels spécifiques qui doivent être préalablement synthétisés.

Une stratégie alternative pour créer des liaisons C–C est d'utiliser la fonctionnalisation de liaisons C–H. Cette stratégie vise à cibler des liaisons C–H spécifiques qui seront activées pour être éventuellement converties en liaisons C–C. Cette stratégie est d'autant plus intéressante que les liaisons C–H sont omniprésentes dans les composés organiques. Combiner ce concept avec la catalyse métallique permettrait d'aller vers des réactions améliorées et plus respectueuses de

l'environnement. En effet, cette stratégie est en accord avec au moins trois des douze principes de la chimie verte,¹⁰ soit l'économie d'atome¹¹⁻¹² (H vs groupement fonctionnel), la limitation de produits dérivés (groupement protecteur) et l'utilisation de la catalyse. Les réactions de fonctionnalisation de liaisons C–H sont généralement catalysées par des métaux de transitions tels que le rhodium, ruthénium, le palladium, l'iridium, *etc.*¹³⁻¹⁷

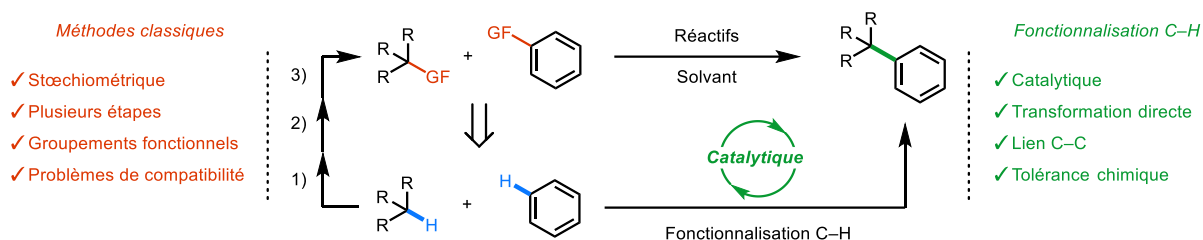


Schéma 1 Formation de liaisons C–C en utilisant des groupements fonctionnels et par fonctionnalisation de liaisons C–H

1.1.1. Travaux pionniers de fonctionnalisation C–H

Le premier processus catalytique pour ce type de réaction a été rapporté en 1993 par Murai en utilisant un catalyseur à base de ruthénium (Schéma 2).¹⁸ Tout d'abord, cette réaction implique la coordination entre la cétone d'un aryle et le catalyseur de ruthénium, suivi d'une réaction d'orthoméallation du ruthénium dans la liaison C(sp²)–H.

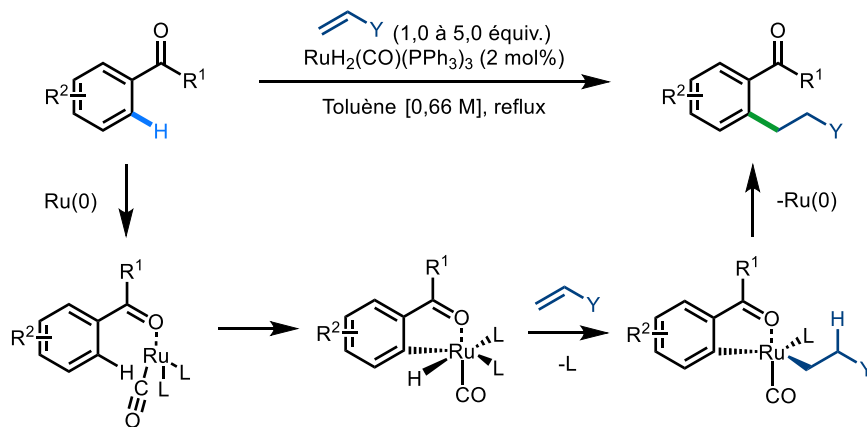


Schéma 2 Premier exemple de fonctionnalisation C(sp²)–H par Murai

L'insertion de l'aryle ruthénium en présence d'un alcène génère le produit d'ortho alkylation après élimination réductrice. Ce chapitre se concentrera principalement sur l'utilisation de catalyseurs de palladium dans les réactions de fonctionnalisation de liaisons C(sp³)–H.

La réaction de Catellani (Schéma 3),¹⁹ une des premières réactions de fonctionnalisation de liaisons C–H rapportée, consiste en la difonctionnalisation en *ortho* d'un iodoarène en utilisant deux iodures d'alkyles et un alcène, un système co-catalytique de palladium/norbornène avec le K₂CO₃ comme base dans le DMA pour donner un arène poly-fonctionnalisé. Le norbornène est essentiel à la réussite de cette réaction.

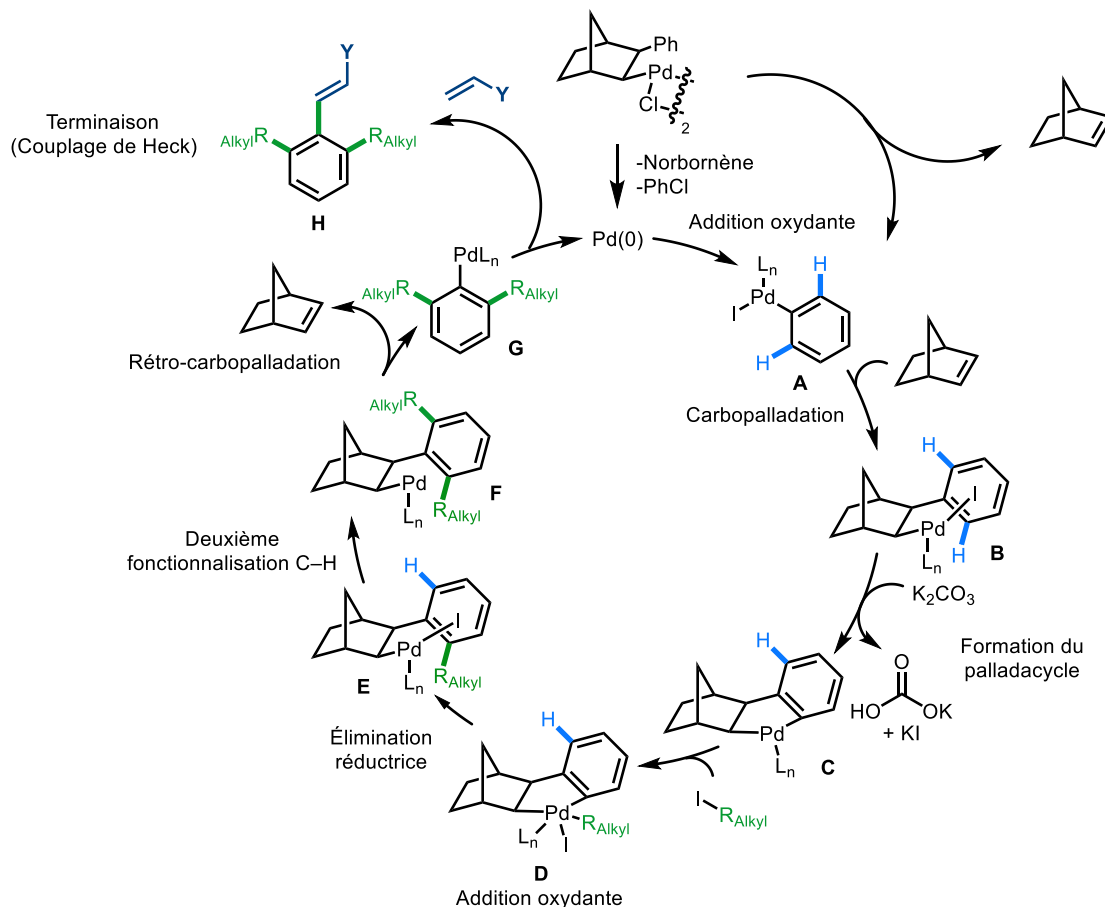
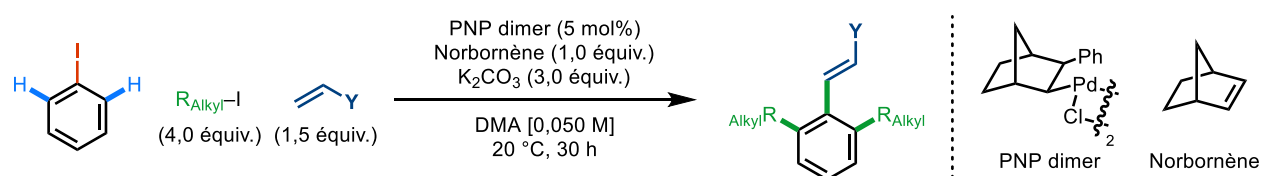


Schéma 3 Réaction de Catellani et mécanisme

Le cycle catalytique débute par une rétro-carbopalladation suivie d'une élimination réductrice pour donner une molécule de norbornène, une molécule de chlorobenzène et le complexe de palladium(0). L'addition oxydante du complexe de palladium sur l'iodure d'aryle donne l'intermédiaire **A**. Pour ce mécanisme, on peut aussi considérer la possibilité que la rétro-carbopalladation ne soit pas suivie par l'élimination réductrice, ce qui donne directement l'intermédiaire **A**. Ce dernier additionne ensuite sur le norbornène pour former l'intermédiaire norbornène-aryle palladium(II) **B**. Le palladacycle **C** est ensuite formé via l'abstraction de la liaison C–H de l'aryle, puis un iodure d'alkyle s'additionne sur le palladium en accord avec un mécanisme d'addition oxydante pour donner une espèce de palladium(IV) (**D**). Une élimination réductrice a lieu pour créer une première liaison C–C en *ortho* du norbornène (**E**). Ce dernier processus est répété deux fois pour former l'aryle dialkylé (**F**) qui procède par une rétro-carbopalladation pour former **G** qui réagit avec un alcène dans un couplage de Heck. Jusqu'à tout récemment, il était difficile, voire impossible, de contrôler la réaction afin d'obtenir uniquement la mono-fonctionnalisation de l'iodure d'aryle. Néanmoins, dans une étude approfondie de l'effet du ligand, le norbornène a pu être remplacé par un thiol allylique qui ralentit efficacement la deuxième fonctionnalisation C–H et qui favorise la rétro carbo-palladation pour donner le styrène mono-fonctionnalisé.²⁰

La grande majorité des réactions de fonctionnalisation de liaisons C–H qui ont été rapportées impliquent des atomes de carbone hybridés sp^2 , puisque l'insertion d'un complexe métallique est plus facile dans les liaisons $C(sp^2)–H$ que dans les liaisons $C(sp^3)–H$. Néanmoins, plusieurs exemples de fonctionnalisation de liaisons $C(sp^3)–H$ ont aussi été rapportés. En effet, la fonctionnalisation chimiosélective de ces liaisons est importante pour la génération de bibliothèques diversifiées, puisque le but est de produire les molécules nécessaires au criblage en chimie médicinale. Ainsi, le groupe de Lovering²¹⁻²² a montré qu'il y avait une corrélation entre le nombre de centres sp^3 par molécule et la probabilité que cette molécule devienne un agent thérapeutique efficace. En moyenne, plus une molécule contient un nombre élevé de carbones hybridés sp^3 au sein de son squelette, plus la probabilité qu'elle possède les attributs d'un bon agent thérapeutique est élevée.

Dans le domaine de fonctionnalisation de liaisons C(sp³)–H non activé catalysé par des complexes de palladium, les groupes de Keith Fagnou et d'Olivier Baudoin ont effectué des travaux remarquables. Ils ont d'ailleurs étudié et rationalisé l'utilisation de l'acide pivalique et des bases carbonates²³⁻²⁴ dans le processus concerté de métallation-déprotonation, ou de l'anglais "concerted metalation deprotonation" (CMD). Malgré la popularité croissante de cette réaction dans les dernières années, la première proposition de processus de type CMD dans une réaction remonte à 1955, lors de l'étude de l'acétolyse du diphényl mercure.²⁵ Fagnou quant à lui, a d'abord rapporté l'utilisation de l'acide pivalique comme système co-catalytique en présence d'un complexe de palladium pour la première fois dans l'arylation directe du benzène avec des bromures d'aryles,²⁶ puis a transposé ce concept pour faire la fonctionnalisation de liaisons C(sp³)–H pour accéder à une variété de benzofuranes (Schéma 4).²⁷ Étant limité à des bromures d'aryles, cette transformation a ensuite été optimisée afin de pouvoir utiliser des chlorures d'aryles qui sont des produits de départ plus accessibles que les bromures correspondants. Les chlorures d'aryles ont été utilisés en particulier dans la synthèse d'indanes et de benzocyclobutanes.²⁸

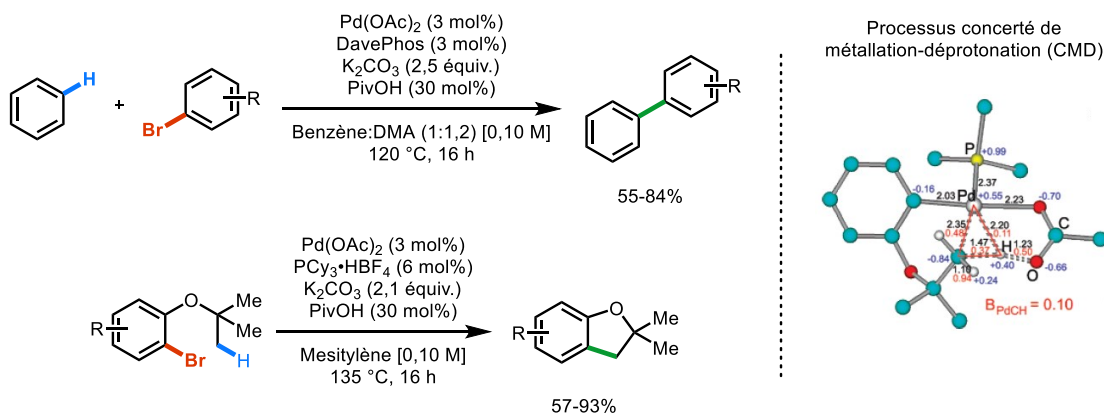


Schéma 4 Exemples de fonctionnalisation de liaisons C(sp³)–H et processus concerté de métallation-déprotonation (CMD)

Les liaisons C(sp³)–H de dérivés cyclopropanoïques sont aussi des liaisons particulièrement intéressantes à fonctionnaliser considérant la difficulté à synthétiser ces molécules polysubstituées avec un bon stéréocontrôle. De plus, les propriétés uniques des cyclopropanes,

tels que l'aromatisation σ , leurs contraintes géométriques et leurs tensions de cycle, peuvent rendre la fonctionnalisation de leurs liaisons C–H difficiles.

1.1.2. Travaux pionniers et état de l'art sur la fonctionnalisation de liens C–H de dérivés cyclopropanoïques

Il est indéniable que l'unité cyclopropane est un motif privilégié en chimie médicinale.²⁹ Ce motif possède beaucoup de propriétés physico-chimiques uniques convoitées par les chimistes de synthèse développant de nouveaux agents thérapeutiques. Qui plus est, les cyclopropanes figurent dans neuf des 200 médicaments les plus vendus et dans 14 des 200 molécules thérapeutiques,³⁰ se classant dixièmes en 2014³¹ et sixième en 2022³² dans le palmarès des cycles les plus utilisés dans les bases de données de médicaments. Il est également très présent dans les molécules bioactives en phase clinique et préclinique. Dans plusieurs de ces exemples (Figure 1), ce motif permet, grâce à son $\text{clogP} \approx 1,2$,³³⁻³⁵ de réduire la lipophilie des molécules en agissant comme bio-isostère d'*iso*-propyle ($\text{clogP} \approx 1,5$) et de phényle ($\text{clogP} \approx 2,0$).

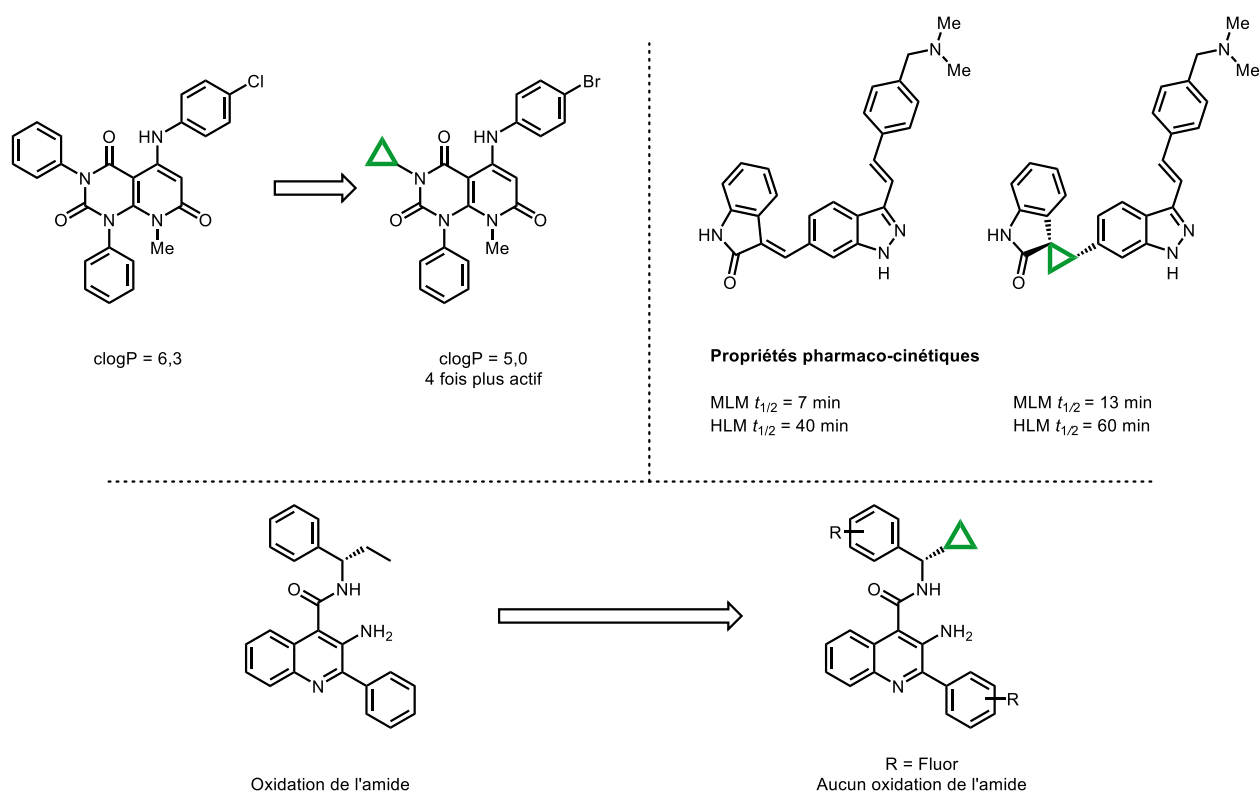


Figure 1 Exemples d'introduction d'unités cyclopropyles dans les molécules bioactives

De plus, lorsqu'un cyclopropane est utilisé pour remplacer une liaison double (*E/Z*) non-cyclique susceptible d'isomériser *in vivo*, les substituants peuvent ainsi être orientés adéquatement dans l'espace augmentant ainsi l'efficacité de l'agent actif.³⁶⁻³⁷ Il est également commun de remplacer les liaisons C(sp³)-H pouvant facilement être oxydées par le CYP450, par des liaisons cyclopropyl C-H.³⁸⁻³⁹ Plusieurs exemples similaires ont été rapportés dans la littérature.²⁹

Il est donc primordial de trouver une stratégie efficace permettant d'accéder à ces motifs importants. Les méthodes traditionnelles de synthèse de cyclopropanes incluent trois approches: l'addition d'un carbénoïde sur un alcène, la décomposition de composés diazoïques soit par irradiation UV/thermique/un métal de transition avec un alcène ou encore la fermeture de cycle induite par une addition de Michael (Schéma 5).⁴⁰ Malgré le fait que ces méthodes soient relativement efficaces pour l'obtention des motifs désirés, elles dépendent de l'utilisation de groupements fonctionnels uniques parfois incompatibles avec le plan de synthèse ou le reste de la molécule ciblée. Il est donc intéressant, pour pallier à cette limitation, d'utiliser la fonctionnalisation de liaisons C-H de cyclopropanes plus simples et commercialement disponibles afin d'accéder rapidement et efficacement à des motifs plus complexes, intéressants notamment pour la chimie médicinale.

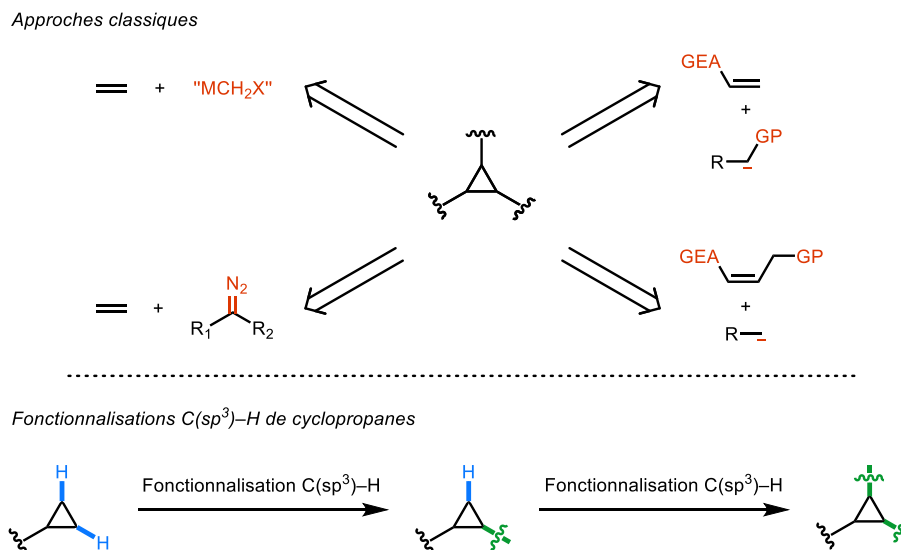


Schéma 5 Stratégies de synthèses classiques de cyclopropanes et stratégie impliquant la fonctionnalisation de liaisons C(sp³)-H

Un exemple notable de fonctionnalisation directe de cyclopropanes a été publié par Eaton (Schéma 6), dans lequel LiTMP est utilisé en quantités stœchiométriques pour déprotoner le cyclopropane en β de l'amide qui agit comme groupement directeur. L'organolithien réagit avec un électrophile, dans ce cas : HgI_2/I ou CO_2 .⁴¹ Dans une étude plus approfondit, l'éventail d'électrophiles a été élargi en remplaçant le LiTMP par le $n-BuMgN(i-Pr)_2$.⁴² Ainsi, l'organomagnésien généré a pu aussi être traité avec des iodures d'alkyles en présence de CuI pour conduire à la formation de nouvelles liaisons C–C.

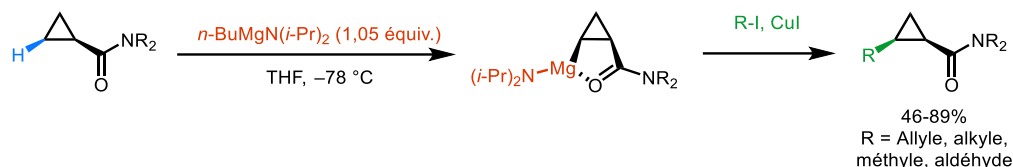


Schéma 6 Fonctionnalisation stœchiométrique du groupe d'Eaton

Cet exemple ne change pas le fait que la fonctionnalisation de cyclopropanes est toujours dépendante de groupements fonctionnels et que les conditions ne sont pas générales. De plus, la méthode utilise des réactifs stœchiométriques (Schéma 6). C'est en fait le groupe du Pr Yu qui a rapporté la première réaction de fonctionnalisation de liaisons C–H de cyclopropanes catalysée par un complexe de palladium. En effet, en utilisant un oxazole chiral comme auxiliaire, une réaction diastéréosélective d'iodation a pu être développée (Schéma 7).⁴³ Néanmoins, seulement un exemple a été rapporté dans cette publication et le temps de réaction est considérable (96 h).

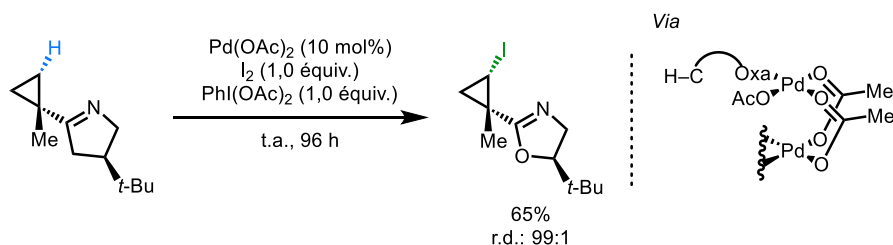


Schéma 7 Première fonctionnalisation de liaison C(sp³)–H de cyclopropanes catalysée par un complexe de palladium rapportée par le groupe Yu

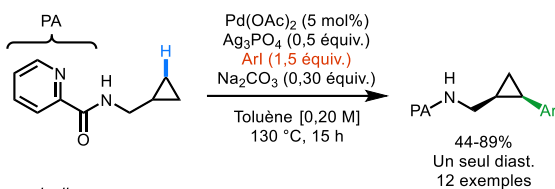
Deux transformations similaires utilisant un amide comme groupement directeur ont ensuite été rapportées par le même groupe pour construire des liaisons C–C⁴⁴ et des cycles fusionnés.⁴⁴⁻⁴⁵ De plus, le groupe du Pr Sanford a aussi contribué à ce domaine en publiant une

fonctionnalisation oxydative de cyclopropanes⁴⁶ ainsi qu'un protocole d'oléfination de liaisons C(sp³)–H incluant un exemple avec un cyclopropane.⁴⁷ Des transformations similaires ont été aussi développées par Takemoto,⁴⁸ Cramer,⁴⁹ et Babu.⁵⁰

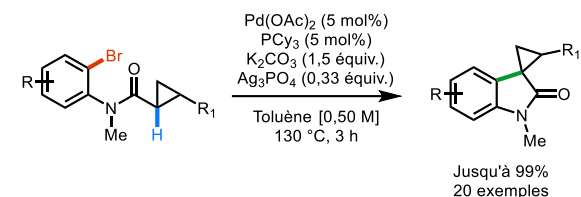
Notre groupe de recherche a développé des réactions intramoléculaires de fonctionnalisation de liaisons C–H de cyclopropanes en utilisant la picolinamide comme groupement directeur pour générer des cyclopropanes 1,2-*cis*-substitués avec de bonnes diastéréosélectivités (Schéma 8).⁵¹ Cette dernière stratégie a été reprise par d'autres groupes pour construire des nucléosides,⁵² des dérivés cyclohepta[*b*]indoles énanti enrichis⁵³ et des cyclopropanes polysubstitués.⁵⁴ Dans ces trois dernières publications, le groupement directeur utilisé est l'amido quinoléine. Notre groupe a aussi développé des réactions intramoléculaires pour synthétiser des oxindoles spirocycliques⁵⁵ avec de très bons rendements. La réaction possède une bonne tolérance vis-à-vis différents groupements fonctionnels. Dans certains cas, le phosphate d'argent doit être ajouté comme additif. Ce réactif est utilisé afin de promouvoir la fonctionnalisation C–H, soit par l'abstraction d'un halogène,⁵⁶ soit par la formation d'un composé organométallique d'argent,⁵⁷⁻⁵⁸ ou encore par la formation d'une espèce trimétallique Pd–M–Ag (M = cation de la base).⁵⁹

Les travaux de notre groupe se sont ensuite portés sur la fonctionnalisation C–H des esters dérivés du motif cyclopropane 1-amino-1-carboxylate. Il a été montré qu'il était possible de synthétiser des cyclopropanes fusionnés aux 1,2,3,4-tétrahydroisoquinolones⁶⁰ à partir des bromures d'aryles correspondants ainsi que des cyclopropanes fusionnés à des octahydroisoquinolones⁶¹ à partir des bromures d'alcènes correspondants. Dans ces deux derniers exemples, les additifs tels que le phosphate d'argent ou l'acide pivalique ne sont pas nécessaires pour effectuer ces transformations (Schéma 8). Ces réactions de fonctionnalisation de liaisons C(sp³)–H sur les cyclopropanes peuvent aussi être faits de façon énantiosélective. En effet, pour la réaction de fonctionnalisation avec les bromures d'alcènes, il a été rapporté que l'utilisation de phosphines chirales, telles que (*R*)-*i*PrMonoPhos ou le BozPhos (une phosphine chirale développée par Alessandro A. Boezio quand il était au doctorant dans notre groupe),⁶² conduisent à d'excellentes sélectivités, soit 90% *ee* et 88% *ee* avec des rendements de 88% et 37% respectivement (Schéma 9).

Réaction intermoléculaire



Réaction intramoléculaire



Bromure vinylique

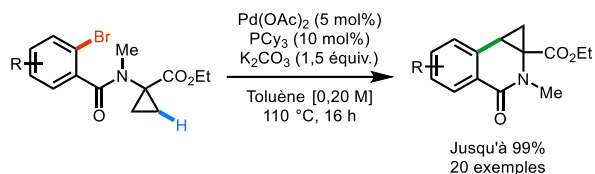
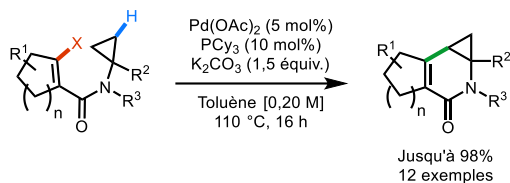


Schéma 8 Méthodes de fonctionnalisation de liaisons C–H développées par le groupe Charette

Le rendement plus bas pour le Bozphos a pu être amélioré avec l'utilisation du Pd(OAc)_2 , mais la sélectivité de la réaction de fonctionnalisation de liaisons C–H a chuté drastiquement à 40% *ee*.

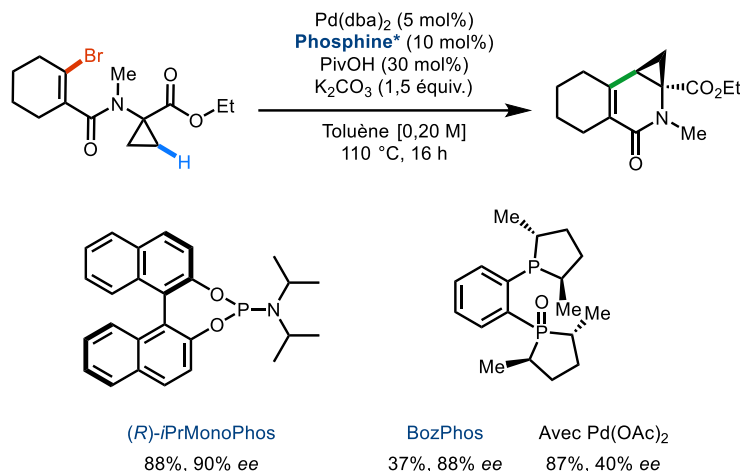


Schéma 9 Tests préliminaires d'alcénylations énantiosélectives de cyclopropanes

De plus, notre groupe a utilisé le ligand BozPhos dans une autre réaction de fonctionnalisation de liaisons $\text{C(sp}^3\text{)}\text{--H}$ catalysée par un complexe de palladium (Schéma 10). En effet, en traitant certains bromures d'aryles avec le pré-catalyseur de Buchwald de quatrième génération (Pd G4),⁶³ le Rb_2CO_3 comme base et l'acide pivalique dans le xylènes à 100 °C pendant 17 heures, d'excellents rendements et d'excellents excès énantiomériques des dérivés bicyclo[4.1.0] ont été obtenus. Cette réaction tolère plusieurs substituants $\text{R}^1\text{--R}^3$.

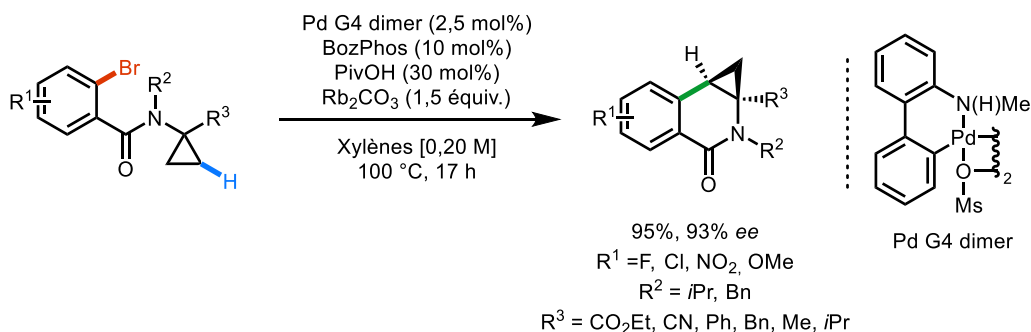


Schéma 10 Synthèse énantiosélective de cyclopropanes en utilisant le BozPhos comme ligand chiral par le groupe Charetté

Les groupes du Pr Yu et du Pr Cramer ont aussi indépendamment rapporté plusieurs autres transformations énantiosélectives (Schéma 11). Le groupe de Yu a notamment développé des réactions intermoléculaires impliquant des groupements directeurs comme des amides,⁶⁴ des amine-triflates,⁶⁵ des acides,⁶⁶⁻⁶⁷ et des alkyle-amines.⁶⁸ Dans ces exemples, les ligands chiraux utilisés sont dérivés d'acides aminés simples. Le groupe de Cramer s'est concentré sur le développement de réactions intramoléculaires de fonctionnalisations de liaisons C(sp³)–H asymétriques. En effet, ils ont été capables de préparer des cyclopropanes fusionnés notamment à des dihydropyrroles,⁶⁹ des dihydro-*iso*-quinoléines,⁷⁰ des γ -lactames⁷¹ ainsi que des tétrahydroquinolines,⁷² en utilisant de nouveaux ligands chiraux de types diazaphospholanes et des phosphines dérivés du TADDOL.

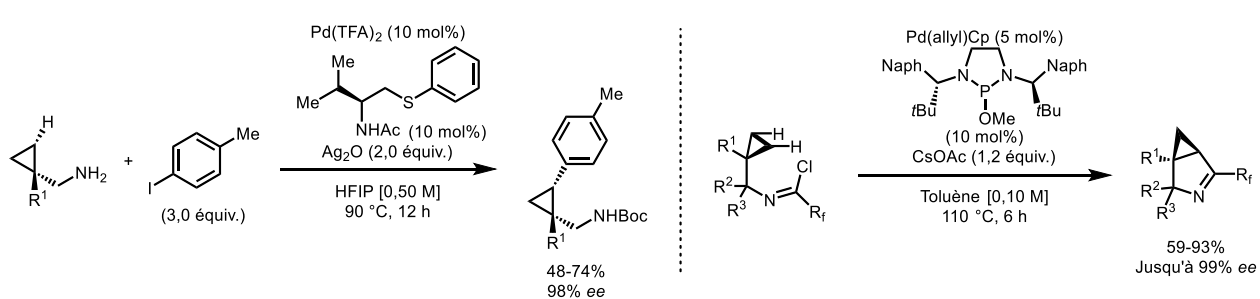


Schéma 11 Exemples récents du groupe de Yu⁶⁸ et Cramer⁶⁹

Dans ce chapitre, nous avons montré que la fonctionnalisation de liaison C(sp³)–H de cyclopropanes est une réaction puissante pour former des composés hétérocycliques azotés. Dans la majorité des exemples, les rendements observés sont très élevés et les produits peuvent être énantioenrichis si des ligands chiraux sont utilisés. Néanmoins, ces réactions sont efficaces

uniquement pour former des cycles à cinq ou six chaînons. Pour étendre ces méthodes à la formation de cycles plus grands, il peut être envisagé de combiner la fonctionnalisation C(sp³)–H de cyclopropane à l'ouverture de ces derniers pour incorporer tous les atomes du cyclopropane dans le cycle.

1.1.3. Réaction de fonctionnalisation de liaisons C–H de cyclopropanes et d'ouverture de cycle

La réaction d'ouverture de cycle d'un cyclopropane est un processus exothermique, considérant qu'il produit un relâchement de la tension de cycle de $\approx 27,5$ kcal/mol. Cette tension de cycle est une conséquence de l'angle restreint de 60° par rapport à 109° qui est l'angle idéal des liaisons d'un carbone tétraédrique.⁷³⁻⁷⁴ D'ailleurs, Yudin a rapporté l'ouverture de cyclopropanes catalysée par le PdCl₂; l'intermédiaire pallado-cyclopropane généré cyclise ensuite de façon intramoléculaire avec un nucléophile oxygéné ou azoté produisant ainsi des hétérocycles (Schéma 12).⁷⁵ Orellana a aussi montré qu'un cyclopropanol silylé peut former un homoénolate de palladium qui, par la suite, peut être piégé de façon intramoléculaire par un bromure d'aryle pour conduire à un système spirocyclique.⁷⁶

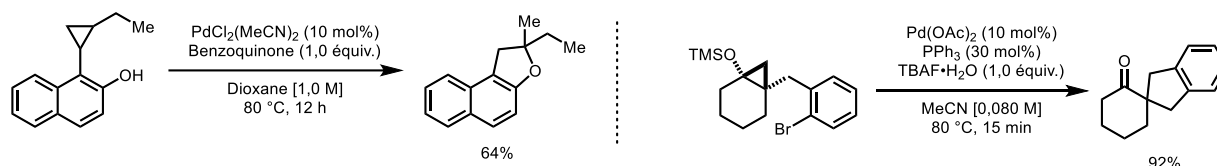


Schéma 12 Réactions d'ouverture de cyclopropanes catalysées par un complexe de palladium par Yudin et Orellana

Les réactions de fonctionnalisation de liaisons C(sp³)–H de cyclopropanes conduisent souvent à des réactions d'ouverture de cycles compte tenu des conditions réactionnelles qui sont souvent difficiles (températures élevées, temps de réactions longs, etc.). Il est donc envisageable de combiner une réaction de fonctionnalisation C(sp³)–H d'un cyclopropane et une ouverture de cycle subséquente. Ces réactions successives ont l'avantage de diminuer le nombre d'étapes de la synthèse ainsi que le nombre de purifications. De plus, elles sont efficaces en termes d'économie d'atomes.

Les cyclopropylamines sont plus riches en électrons que leurs analogues C-substitués à cause de l'effet donneur du doublet d'électrons sur l'azote et ont donc tendance à s'ouvrir plus facilement.⁷⁷ Rousseau a observé que l'aminocyclopropane dérivé de l'orthobromoaniline est converti en dihydroquinoline sous l'action de Pd(OAc)₂ et d'un ligand phosphine. Ces derniers sont oxydés ou réduits en quinoline ou en tétrahydroquinoline par le DDQ ou H₂/Pd-C respectivement. (Schéma 13).

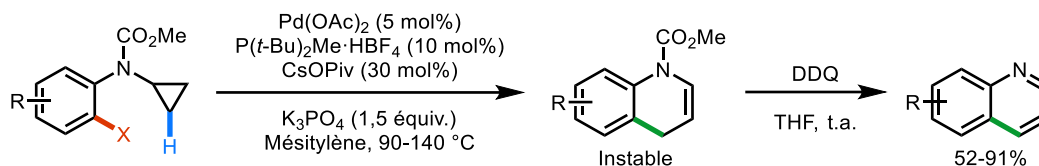


Schéma 13 Réactions de fonctionnalisation C(sp³)–H cyclopropane/ouverture de cycle pour former des quinoléines

Le groupe de Grimaud a aussi exploité ce type transformation unique en profitant de la facilité de synthèse des produits de départ (Schéma 14).⁷⁸ Ils ont montré qu'à partir de matériaux de départ simples, les précurseurs des réactions de fonctionnalisation C–H et d'ouverture de cycle pouvaient être synthétisés à partir d'une réaction de Ugi.⁷⁹⁻⁸¹ De plus, en modifiant l'halogénure d'aryle de départ, ils ont pu accéder à l'azépinone. Ce groupe de recherche a également publié le même type de réaction en utilisant un thioéther au lieu d'un amide comme espaceur entre le cyclopropane et l'halogénure d'aryle.⁸²

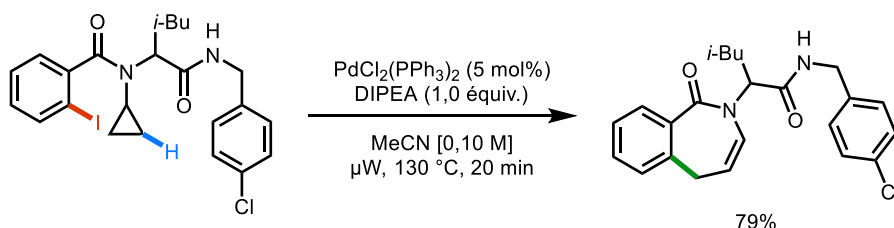


Schéma 14 Processus de fonctionnalisation C–H/ouverture cyclique rapportée par Grimaud

De même, notre groupe a aussi publié la transformation complémentaire d'ouvertures de cyclopropanes préalablement rapportée (Schéma 8). En effet, lorsque le cyclopropane non substitué est utilisé, l'ouverture directe de ce dernier est observée (Schéma 15). Les rendements sont excellents pour fournir les benzo[c]azépin-1-ones désirés, mais un mélange d'énamide et de styrène est observé.

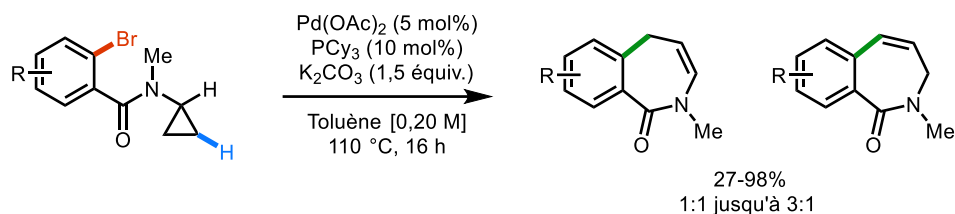


Schéma 15 Réaction de fonctionnalisation de liaisons C–H et d’ouverture cyclique pour la formation de benzo[c]azépin-1-ones

1.1.4. But du projet

Lors de l’étude de l’étendue de la réaction d’alcénylation de cyclopropanes étudiés par Carolyn Ladd,⁶¹ il a été observé, comme pour les benzo[c]azépin-1-ones, que la conversion en produit d’ouverture du cyclopropane était quantitative (Schéma 16). Contrairement aux réactions impliquant les bromures d’aryles, seul l’isomère énamide a été observé.⁸³

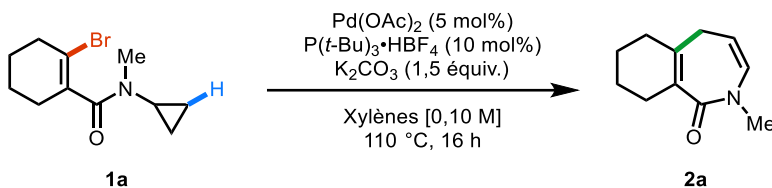


Schéma 16 Conditions initiales de la réaction conduisant aux hexahydroazépinones via un processus de fonctionnalisation de liaisons C(sp³)–H/ouverture du cyclopropane catalysé par un complexe de palladium

Le projet consiste à optimiser cette transformation pour ensuite tester sa robustesse et sa tolérance face à différents groupements fonctionnels. Cette étude vise aussi à synthétiser de nouveaux composés organiques dans lesquels le nombre d’atomes de carbone hybridés sp³ sera maximisé. Cette méthode de synthèse permettra donc l’accès à des hexahydroazépinones aux structures diversifiées qui seront d’intérêt pour les chercheurs en chimie médicinale.⁸⁴⁻⁸⁶

1.2. Optimisation

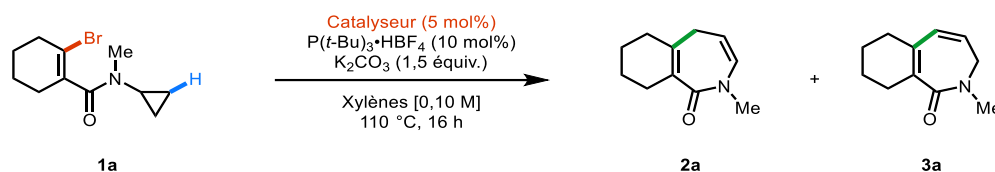
Dans cette section, les tableaux d’optimisation sont présentés ainsi que les différentes conditions qui ont été testées pour maximiser les rendements de la réaction de fonctionnalisation de la liaison C–H. Chaque paramètre de la réaction a été optimisé un à la fois, les conditions

optimales ont été utilisées pour l'étude du prochain paramètre. Les réactions ont été faites sur une échelle de 200 μmol pour permettre une pesée adéquate du ligand et du catalyseur. Les rendements de chaque réaction ont été calculés par analyses RMN en utilisant le signal à 6,17 ppm du 1,3,5-trimethoxybenzene (TMB) comme étalon interne. L'intégration des protons de l'aryle du TMB est comparée avec l'intégration des protons de l'alcène de l'énamine **2a** pour obtenir le rendement du produit désiré. Pour obtenir le pourcentage de substrat n'ayant pas réagi, l'intégration des protons de l'aryle du TMB est comparée avec l'intégration des protons du cyclopropylamine en excluant le proton géminal à l'amine.

1.2.1. Catalyseurs de palladium

Dans cette section, les différents catalyseurs de palladium couramment utilisés en chimie de fonctionnalisation de liaisons C–H ont été testés (Tableau 1). Pour cette réaction, le l'acétate de palladium ($\text{Pd}(\text{OAc})_2$) et le $\text{Pd}(\text{dba})_2$ /acide pivalique sont les deux meilleurs systèmes catalytiques pour cette réaction (Tableau 1, entrées 2 et 6). Il semblait plus idéal d'utiliser le $\text{Pd}(\text{OAc})_2$ au lieu du $\text{Pd}(\text{dba})_2$ d'un point de vue d'économie d'atome, en plus d'ajouter un réactif. Le $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ donne des traces de produit désiré avec une récupération totale du matériel de départ. D'autres sources de palladium (II) moins chers comme le PdCl_2 donnent un faible rendement de 9% de rendement et 85% de produit de départ. Le $\text{Pd}(\text{TFA})_2$ quant à lui, fournit 66% de rendement et 15% de produit de départ. Le Tableau 1 montre entre autres que les expériences faites avec de l'acide pivalique/ K_2CO_3 ou un catalyseur contenant un carboxylate donnent de meilleurs résultats. Il est donc concevable que la réaction passe par un mécanisme de type CMD et que les carboxylates soient nécessaires à la réaction (section 1.1.2).

Tableau 1 Criblage des catalyseurs de palladium pour la fonctionnalisation de liaisons C(sp³)-H de cyclopropanes catalysée par un complexe de palladium



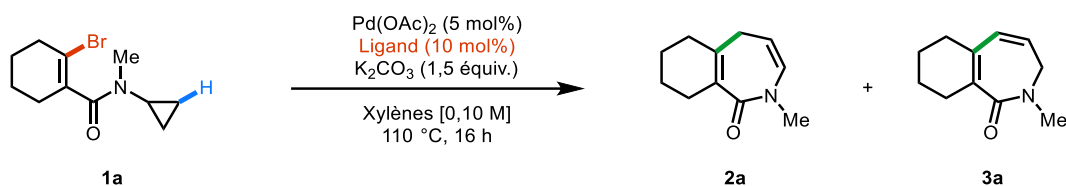
Entrée	Catalyseur	Rendement (%) ^a		
		1a	2a	3a
1	Pd(dba) ₂	93	3	0
2 ^b	Pd(dba) ₂	0	92	0
3	Pd ₂ (dba) ₃	93	3	0
4	PdCl ₂	85	9	0
5	Pd(TFA) ₂	15	66	0
6	Pd(OAc) ₂	0	88	0

^aRendements calculés par analyse RMN en utilisant le 1,3,5-triméthoxybenzène (TMB) comme étalon interne. ^b30 mol% d'acide pivalique comme additif.

1.2.2. Ligands

Le prochain tableau illustre les différents ligands phosphines qui ont été testés dans la réaction catalysée par l'acétate de palladium. Plusieurs ligands ont été testés en passant des plus riches en électrons et plus volumineux à des plus pauvres et plus petits. On remarque une légère tendance, soit que les ligands volumineux et riches en électrons, P(*t*-Bu)₃•HBF₄ et PCy₃ (Tableau 2, entrées 1 et 2), donnent de meilleurs rendements, 91% et 88% respectivement, que les autres ligands utilisés dans cette section. Lorsqu'un ligand plus petit comme P(*t*-Bu)₂Me•HBF₄ est utilisé, seulement 47% du produit désiré est obtenu, le reste étant du matériel de départ qui n'a pas réagi (Tableau 2, entrée 3). Les ligands de type P(Ar)₃ donnent de faibles conversions dans tous les cas.

Tableau 2 Criblage des ligands phosphines pour la fonctionnalisation de liaisons C(sp³)-H de cyclopropanes catalysée par un complexe de palladium



Entrée	Ligand	Rendement (%) ^a		
		1a	2a	3a
1	P(<i>t</i> -Bu) ₃ •HBF ₄	0	88	0
2	PCy ₃	0	91	0
3	P(<i>t</i> -Bu) ₂ Me•HBF ₄	52	47	0
4	PPh ₃	28	53	0
5	P(<i>p</i> -C ₆ H ₄ F) ₃	75	16	0
6	P(<i>p</i> -C ₆ H ₄ OMe) ₃	62	28	0
7	Xphos	0	65	0
8	Davephos	44	47	0
9	dppf	28	57	0
10	Xantphos	0	88	0
11	<i>rac</i> -BINAP	0	96	0
12 ^b	P(<i>t</i> -Bu) ₃ •HBF ₄	0	85	2
13 ^b	PCy ₃	0	78	0
14 ^b	PPh ₃	73	12	0
15 ^b	DavePhos	0	77	10
16 ^c	Xantphos	87	8	0
17 ^d	Xantphos	99	0	0

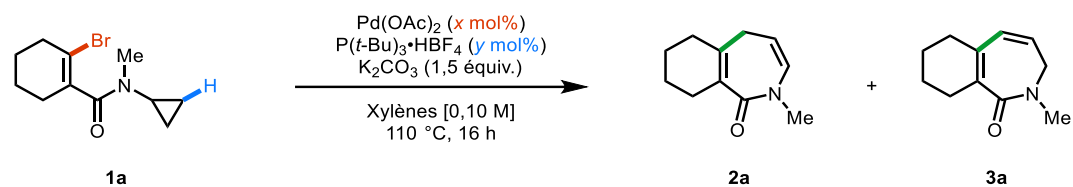
^aRendements calculés par analyse RMN en utilisant le 1,3,5-triméthoxybenzène (TMB) comme étalon interne. ^bDMF comme solvant réactionnel. ^cPd(*dba*)₂ comme catalyseur. ^dPd(*dba*)₂ comme catalyseur avec 30 mol% d'acide pivalique comme additif.

Les triarylphosphines, PPh_3 , $\text{P}(p\text{-C}_6\text{H}_4\text{F})_3$ ou $\text{P}(p\text{-C}_6\text{H}_4\text{OMe})_3$ donnent respectivement 53%, 16% et 28% de rendement (Tableau 2, entrées 4-6). Pour les phosphines biaryles (Tableau 2, entrées 7 et 8), l'utilisation du XPhos mène à une conversion complète avec un rendement acceptable de 65% et pour le DavePhos une conversion partielle est observée pour 47% de rendement avec du produit de départ. Pour les phosphines contenant deux atomes de phosphores (Tableau 2, entrées 9-11), le dppf est le seul ligand ne menant pas à une conversion complète avec 57% de rendement et 28% de **1a**, pour le Xantphos et le BINAP des rendements de 88% et 96% ont été obtenus. Certaines réactions ont aussi été testées dans le DMF anhydre comme solvant, car il a été observé que la réaction se complétait plus vite dans ce solvant plus polaire (section 1.2.7). De même que pour la réaction réalisée dans le xylène, l'utilisation de $\text{P}(t\text{-Bu})_3 \bullet \text{HBF}_4$ et PCy_3 donne d'excellents rendements de 85% et 78% (Tableau 2, entrées 12 et 13). Dans le cas de $\text{P}(t\text{-Bu})_3 \bullet \text{HBF}_4$, on observe 2% de l'autre isomère **3a**. Pour PPh_3 (Tableau 2, entrée 14), un rendement plus faible de 12% est observé, avec beaucoup de matériel de départ. Pour le ligand biaryle DavePhos (Tableau 2, entrée 15), un rendement de 77% est observé avec 10% de l'isomère **3a**. Lorsque le Xantphos est utilisé avec le $\text{Pd}(\text{dba})_2$ ou $\text{Pd}(\text{dba})_2$ et de l'acide pivalique (Tableau 2, entrées 16 et 17), aucune conversion n'a été observée. Le $\text{P}(t\text{-Bu})_3 \bullet \text{HBF}_4$ a été choisi pour la suite de l'étude, puisque c'est avec ce ligand que les meilleurs rendements sont obtenus.

1.2.3. Ratios catalyseurs/ligands et charges catalytiques

Dans cette section, ont été testé le ratio entre le $\text{Pd}(\text{OAc})_2$ et $\text{P}(t\text{-Bu})_3 \bullet \text{HBF}_4$ ainsi que la charge catalytique de ceux-ci. Étonnamment, modifier le ratio entre le catalyseur et le ligand n'affecte pas l'efficacité de la réaction, que l'on diminue la quantité de phosphine ou de palladium (Tableau 3, entrées 1 et 2). En effet, augmenter ou diminuer la quantité de catalyseur et du ligand n'a aucun impact sur l'efficacité de la réaction (Tableau 3, entrées 3 et 4), tant au point de vue du rendement que de l'apparition du produit d'isomérisation. Bien qu'il aurait été possible d'utiliser moins de palladium (Tableau 3, entrée 3), l'optimisation a été continuée avec 5 mol% pour des fins de précision puisque ça correspond à moins de 2 mg de catalyseur. Pour s'assurer que ce résultat n'est pas un faux positif, il aurait fallu faire la réaction sur une plus grande échelle. Il aurait été intéressant d'évaluer le TON de cette réaction.

Tableau 3 Test de différents ratios de catalyseurs/ligands et des charges catalytiques pour la fonctionnalisation de liaisons C(sp³)–H de cyclopropanes catalysée par un complexe de palladium



Entrée	Pd(OAc) ₂ (x mol%): P(t-Bu) ₃ •HBF ₄ (y mol%)	Rendement (%) ^a		
		1a	2a	3a
1	5:5	0	88	0
2	10:10	0	83	0
3	2.5:5	0	89	0
4	10:20	0	85	0
5	5:10	0	88	0

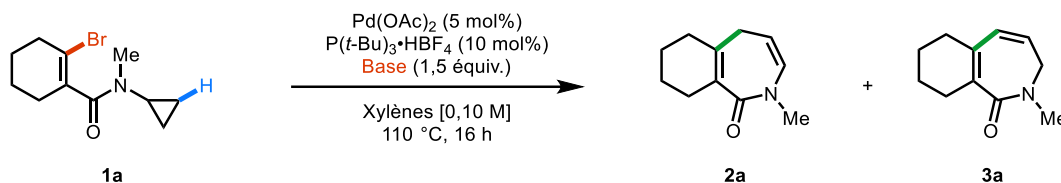
^aRendements calculés par analyse RMN en utilisant le 1,3,5-triméthoxybenzène (TMB) comme étalon interne.

1.2.4. Bases

Différentes bases ont par la suite été testées pour cette réaction. Les bases de type carbonates sont toutes très efficaces pour cette réaction (Tableau 4, entrées 1-4) donnant une conversion complète avec d'excellents rendements, à l'exception du carbonate de sodium (Tableau 4, entrée 1) où seulement 14% de rendement a été observé avec 84% de matériel de départ. Bien que le KO^t-Bu (Tableau 4, entrée 5) mène à une conversion complète du produit de départ, une quantité significative de produits de décomposition a été observée rendant cette base inappropriée pour cette transformation. L'utilisation de base phosphatée n'est pas compatible (Tableau 4, entrée 6), menant seulement à 30% de rendement avec 69% du produit de départ. Le KOAc, qui peut participer au processus de CMD, donne un excellent rendement de 93% (Tableau 4, entrée 7). Une base organique comme la DIPEA est efficace pour donner 81% rendement et 8% de l'isomère **3a** (Tableau 4, entrée 8). Les mêmes conditions dans le DMF donnent des résultats similaires avec 79% de rendement et toujours 8% de l'isomère **3a** (Tableau

4, entrée 9). D'autres bases carbonates comme le carbonate de césium fonctionne aussi avec le PCy₃ avec 78% de rendement (Tableau 4, entrée 10).

Tableau 4 Criblage de bases pour la fonctionnalisation de liaisons C(sp³)–H de cyclopropanes catalysée par un complexe de palladium



Entrée	Base	Rendement (%) ^a		
		1a	2a	3a
1	Na ₂ CO ₃	84	14	0
2	K ₂ CO ₃	0	88	0
3	Cs ₂ CO ₃	0	93	0
4	Rb ₂ CO ₃	0	92	0
5	KOt-Bu	0	23	0
6	K ₃ PO ₄	69	30	0
7	KOAc	0	93	0
8	DIPEA	0	81	8
9 ^b	DIPEA	0	79	8
10 ^c	Cs ₂ CO ₃	0	78	0
11 ^c	KOAc	56	40	0
12 ^d	Et ₃ N	83	17	0
13	Matrix Innov. MP-carbonate résine	0	95	0

^aRendements calculés par analyse RMN en utilisant le 1,3,5-triméthoxybenzène (TMB) comme étalon interne. ^bDMF comme solvant réactionnel. ^cPCy₃ comme ligand phosphine. ^dEt₃N comme solvant réactionnel.

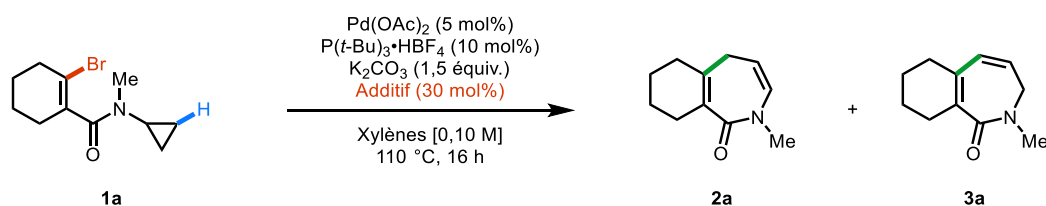
Cependant, un rendement de 40% est observé avec le KOAc et le PCy₃ avec 56% de produit de départ restant (Tableau 4, entrée 11). La Et₃N a été testée comme solvant, mais très peu de produit désiré a été observé avec quasiment tout le produit de départ récupéré (Tableau 4, entrée

12). Il est aussi possible d'utiliser une base de type carbonate qui a été supporté sur une résine (polymère) avec un excellent rendement de 95% (Tableau 4, entrée 13). Potentiellement, cette dernière base peut être recyclée et réutilisée dans une autre réaction.

1.2.5. Additifs

Dans cette section, des additifs pouvant faciliter la fonctionnalisation de liaisons C–H et le processus de CMD ont été testés. Aucune amélioration n'a été observée en utilisant soit l'acide pivalique soit l'acide adamantique (Tableau 5, entrées 1 et 2), qui sont pourtant deux des additifs connus pour aider à la CMD. L'Ag₂CO₃, qui est connu pour abstraire l'halogène du complexe de palladium après l'insertion oxydante et par conséquent faciliter l'activation de la liaison C–H, n'améliore pas l'efficacité de la réaction et n'est pas nécessaire (Tableau 5, entrées 3).

Tableau 5 Criblage d'additifs pour la fonctionnalisation de liaisons C(sp³)–H de cyclopropanes catalysée par un complexe de palladium



Entrée	Additif	Rendement (%) ^a		
		1a	2a	3a
1	PivOH	0	86	0
2	AdCO ₂ H	0	88	0
3	Ag ₂ CO ₃ ^b	0	89	0

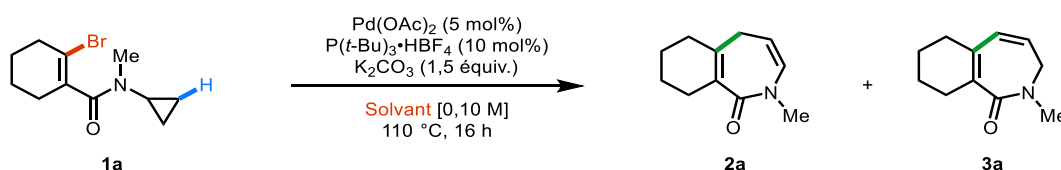
^aRendements calculés par analyse RMN en utilisant le 1,3,5-triméthoxybenzène (TMB) comme étalon interne. ^b0,5 équivalents ont été utilisés au lieu de 30 mol%.

1.2.6. Solvants

Différents solvants fraîchement distillés/filtrés et anhydres ont ensuite été testés (Tableau 6). Pour les solvants polaires, un solvant protique comme l'*iso*-butanol (Tableau 6, entrée 1) ne donne que 27% de produit désiré avec 60% de matériel de départ, tandis que les solvants plus

polaires aprotiques comme le DMA et le DMF, nous permettent d'obtenir des conversions complètes avec des rendements de 80% et 85% (Tableau 6, entrées 2 et 3); dans le cas du DMF, on peut voir que le produit d'isomérisation **3a** a été obtenu à hauteur de 2%. Les solvants apolaires et aromatiques (Tableau 6, entrées 4-7) fonctionnent tous avec des rendements de 84%, 88% et 70%, pour le benzène, le xylènes et le toluène, respectivement. Pour ce type de solvants, seul le chlorobenzène (Tableau 6, entrée 4) n'a pas fonctionné avec seulement 13% de rendement, le reste étant du matériel de départ. Des solvants éthers ont été testés comme le dioxane et le CPME (Tableau 6, entrées 8 et 9), qui donne 89% de rendement dans le cas du dioxane, et 68% dans le cas du CPME, le reste étant du produit de départ résiduel.

Tableau 6 Criblage de solvants pour la fonctionnalisation de liaisons C(sp³)-H de cyclopropanes catalysée par un complexe de palladium



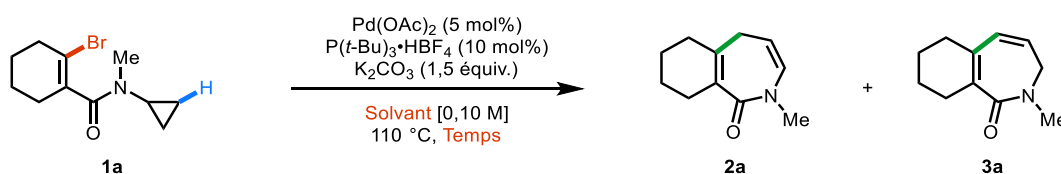
Entrée	Solvant	Rendement(%) ^a		
		1a	2a	3a
1	<i>iso</i> -Butanol	60	27	0
2	DMA	0	80	0
3	DMF	0	85	2
4	Chlorobenzène	83	13	0
5	Benzène	0	84	0
6	Xylènes	0	88	0
7	Toluène	0	70	0
8	Dioxane	0	89	0
9	CPME	32	68	0

^aRendements calculés par analyse RMN en utilisant le 1,3,5-triméthoxybenzène (TMB) comme étalon interne.

1.2.7. Conversion en fonction du temps dans différents solvants

Le prochain paramètre qui a été étudié est la relation entre la nature du solvant (polarité) et le temps de réaction. Comme la réaction fonctionne aussi bien dans le DMF que le xylènes, une étude de la conversion en fonction de la nature du solvant semble nécessaire. Lorsque la réaction est effectuée dans le xylène, la réaction est complète après seulement 9 h au lieu de 16 h (Tableau 7, entrée 5). Pour des raisons pratiques, 16 h de réaction ont été choisies comme le temps de réaction pour l'étude de l'étendue de la réaction. Lorsque cette série d'expériences est réalisée en utilisant le DMF comme solvant, il a été observé que la réaction est complète après 3 h (Tableau 7, entrée 3).

Tableau 7 Conversion en fonction du temps dans le xylène et le DMF pour la fonctionnalisation de liaisons C(sp³)–H de cyclopropanes catalysée par un complexe de palladium



Entrée	Temps (h)	Rendement; Xylènes (%)			Rendement; DMF (%)		
		1a	2a	3a	1a	2a	3a
1	0.5	91	0	0	70	28	0
2	1	81	19	0	45	52	0
3	3	76	20	0	0	88	0
4	6	40	56	0	0	90	0
5	9	0	88	0	---	---	0
6	16	0	88	0	0	85	2
7	48	---	---	---	0	77	10

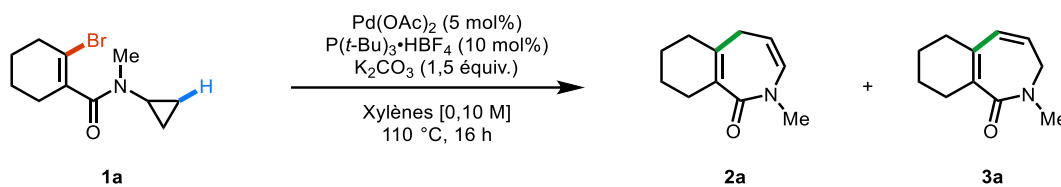
^aRendements calculés par analyse RMN en utilisant le 1,3,5-triméthoxybenzène (TMB) comme étalon interne.

En laissant la réaction se poursuivre sur 16 h, l'apparition de l'isomère conjugué a été observée (Tableau 7, entrée 6). Pour voir s'il était possible d'obtenir majoritairement l'isomère **3a**, le temps de réaction a été prolongé à 48 h (Tableau 7, entrée 7), ce qui n'a permis d'obtenir que 10% du produit d'isomérisation.

1.2.8. Réactions contrôles

Plusieurs réactions contrôles ont été réalisées pour s'assurer que chacun des réactifs, catalyseurs, ou additifs était essentiel pour obtenir une bonne conversion du produit de départ (Tableau 8). Avec ces tests contrôles, il a été rapidement observé que toutes les composantes utilisées dans la réaction sont nécessaires, tant la base, que le palladium et la phosphine. Aussi, ceci laisse présager que la réaction passe bien par un mécanisme de type fonctionnalisation de liaisons C–H et non via une ouverture du cyclopropane engendré par le complexe de Pd(II) et par la température élevée de la réaction.

Tableau 8 Réactions contrôles pour la fonctionnalisation de liaisons C(sp³)–H de cyclopropanes catalysée par un complexe de palladium



Entrée	Variations des conditions optimales	Rendement (%) ^a		
		1a	2a	3a
1	Sans Pd(OAc) ₂	100	0	0
2	Sans P(<i>t</i> -Bu) ₃ •HBF ₄	100	0	0
3	Sans K ₂ CO ₃	100	0	0

^aRendements calculés par analyse RMN en utilisant le 1,3,5-triméthoxybenzène (TMB) comme étalon interne.

1.3. Étendue de la réaction

1.3.1. Conditions optimales

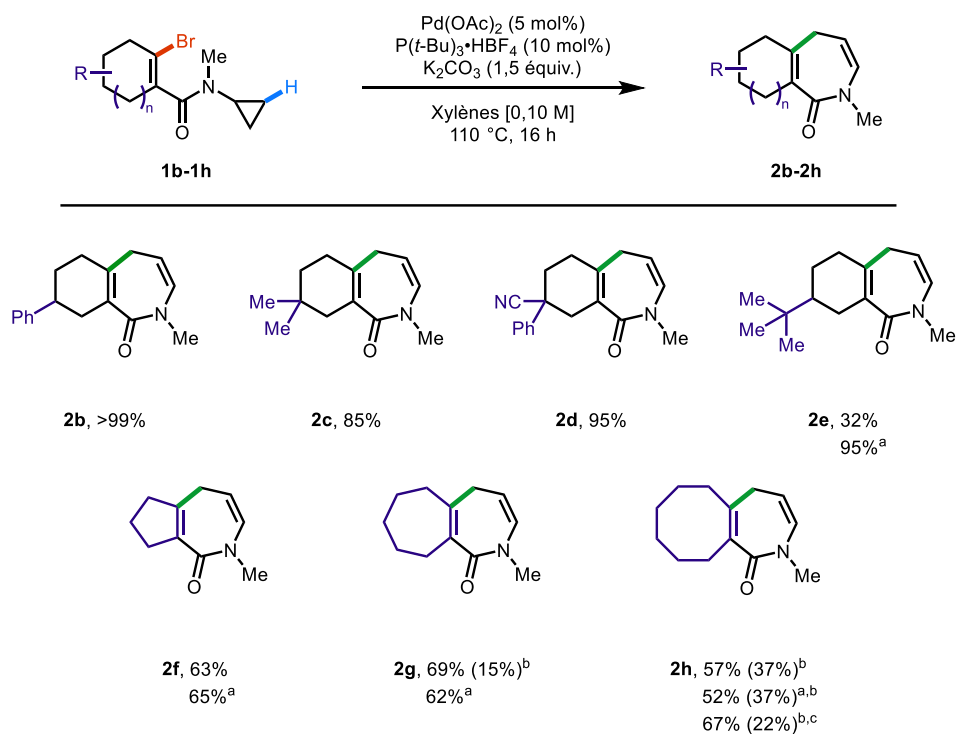
Le Tableau 9 présente l'ensemble des conditions réactionnelles qui ont été utilisées dans l'étude de l'étendue de la réaction. Les conditions réactionnelles essayées en premier lieu dans l'étude de l'étendue de la réaction sont Pd(OAc)₂ (5 mol%), P(*t*-Bu)₃•HBF₄ (10 mol%), K₂CO₃ (1,5 équiv.) dans le xylènes à 110 °C pour 16 h (Tableau 9, entrée 1). Dans le cas où une conversion complète n'est pas observée, les autres conditions réactionnelles (Tableau 9, entrées 2-5) ont été tentées et ont permis d'améliorer les rendements. Différents substrats ont été étudiés. Tout d'abord, des modifications sur la portion cyclohexène du substrat modèle ont été réalisées. Ces modifications portent entre autres sur l'ajout de substituants ainsi que sur la taille des cycloalcènes. Finalement, le groupement méthyle a été changé pour un groupement benzyle afin de faire une série intéressante de molécules avec une variété de groupements fonctionnels.

Tableau 9 Ensemble des conditions réactionnelles pour l'exploration de l'étendue de la réaction

Entrée	Conditions réactionnelles
1	Pd(OAc) ₂ (5 mol%), P(<i>t</i> -Bu) ₃ •HBF ₄ (10 mol%), K ₂ CO ₃ (1,5 équiv.), Xylènes, 110 °C, 16 h
2	Pd(OAc) ₂ (5 mol%), P(<i>t</i> -Bu) ₃ •HBF ₄ (10 mol%), K ₂ CO ₃ (1,5 équiv.), PivOH (30 mol%), Xylènes, 110 °C, 16 h
3	Pd(OAc) ₂ (5 mol%), P(<i>t</i> -Bu) ₃ •HBF ₄ (10 mol%), K ₂ CO ₃ (1,5 équiv.), DMF , 110 °C, 16 h
4	Pd(OAc) ₂ (5 mol%), P(<i>t</i> -Bu) ₃ •HBF ₄ (10 mol%), DIPEA (1,5 équiv.), Xylènes, 110 °C, 16 h
5	Pd(OAc) ₂ (5 mol%), P(<i>t</i> -Bu) ₃ •HBF ₄ (10 mol%), DIPEA (1,5 équiv.), DMF , 110 °C, 16 h

1.3.2. Étendue de la réaction – Modifications cycloalcènes

Comme anticipé, l'ajout d'un substituant sur la portion cycloalcène change très peu le résultat de la réaction (Schéma 17). Mis à part l'exemple contenant le substituant *tert*-butyle (**2e**) qui donne uniquement 32%, un phényle (**2b**), un *gem* diméthyle (**2c**) ainsi qu'un nitrile et phényle géminaux (**2d**) sont très bien tolérés, donnant des rendements de >99%, 85% et 95%, respectivement. Pour ce qui est de **2e**, l'ajout de l'acide pivalique améliore grandement le rendement de la réaction qui passe de 32% à 95%. Comme mentionné dans la section 1.1.1, l'acide pivalique est un additif utilisé en fonctionnalisation de liaisons C(sp³)–H catalysée par un complexe de palladium. Il facilite le processus concerté de métallation–déprotonation (CMD) qui est une étape clé lors de la réaction qui conduit à la formation d'une nouvelle liaison C–C (pour plus de détails sur le mécanisme, voir la section 1.5).



^aPivOH comme additif (30 mol%). ^bRendement des sous-produits résultant de l'élimination β-hydrure **4** et **5** entre parenthèse. ^cDIPEA comme base.

Schéma 17 Étendue de la réaction – Modifications du cycloalcène

Pour ce qui est l'effet du changement de la taille du cycloalcène sur les rendements, ces derniers diminuent pour des raisons différentes. Le produit **2f**, possédant le cycle fusionné à cinq chaînons, se décompose avec le temps et est sensible à la température. Des conditions de séparation chromatographique utilisant des solvants à faibles points d'ébullition sont nécessaires pour isoler le produit avec un rendement de 63%. L'ajout d'acide pivalique n'améliore pas de façon significative la cinétique de la réaction et le rendement est de 65%. Lorsque des cycles plus grands sont testés, des rendements similaires sont obtenus, soit 69% pour le cycle à sept chaînons **2g** et 57% pour le cycle à huit chaînons **2h**. Cependant, ceux-ci semblent *a priori* assez stables pour être isolés mais un sous-produit est tout de même isolé pour ces deux derniers exemples. Ces sous-produits ont été identifiés comme étant les diènes **4** et **5**, provenant soit d'un processus de type CMD avec la base carbonate (ou KOAc provenant de Pd(OAc)₂), soit d'une élimination d'un β-hydrure pour faire un intermédiaire allène endocyclique, qui isomérise pour donner le diène correspondant par une hydropalladation réversible (Schéma 18).

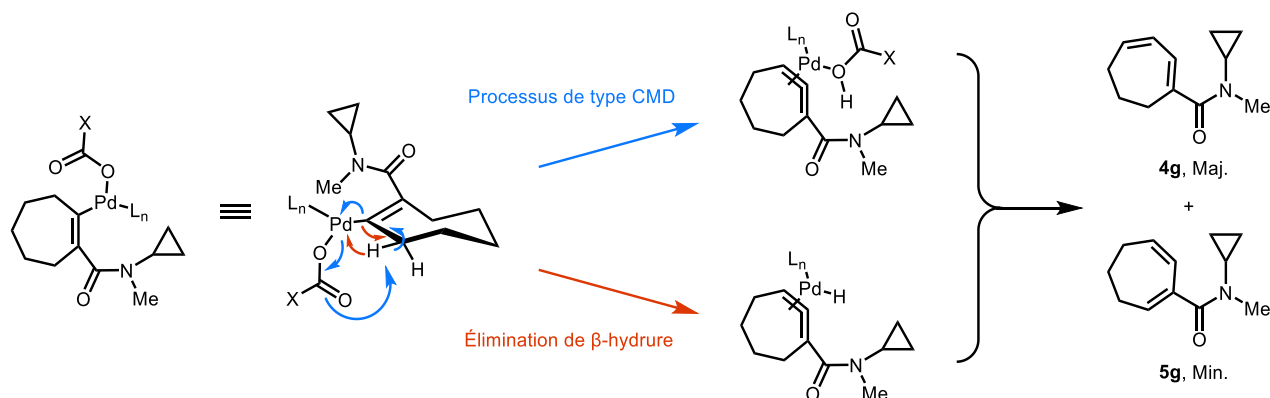


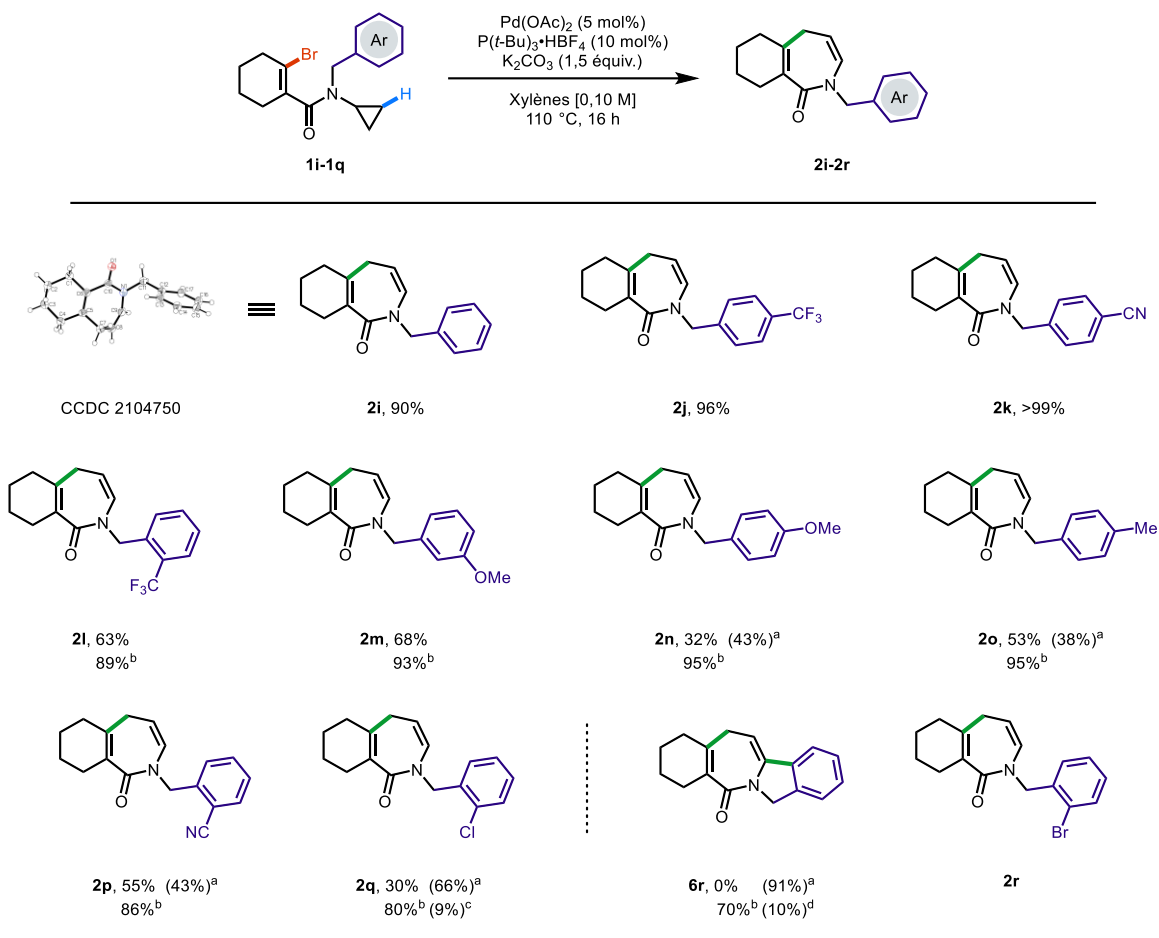
Schéma 18 Mécanisme proposé pour la formation des sous-produits **4g** et **5g**

D'ailleurs, il a déjà été rapporté sur un système similaire au nôtre, que des allènes pouvaient être formés à partir de triflates d'énols conjugués à des esters.^{87,88} Ce problème n'a pas été observé pour aucun des autres exemples lors de l'étude de cette réaction. En effet, les plus grands cycles sont plus flexibles et permettent d'accéder à l'allène et ce dernier isomérise pour donner le diène correspondant à température élevée et en conditions basiques. Un autre indice de ce phénomène sont les rendements isolés des produits désirés et des diènes, pour **2g** vs **2h** 69% à 57% et pour les diènes **4/5** (rendements combinés) 15% et 37%. Cette différence de rendement peut s'expliquer par le fait qu'il est plus facile de générer un allène dans un cycle plus

grand et plus flexible.⁸⁹⁻⁹⁰ Cette tendance est la même pour une liaison double *trans* dans un cycloalcène. La tension de cycle du cyclohexyl allène étant très élevé (30-50 kcal/mol),⁹¹⁻⁹² ces derniers ne peuvent pas être isolés et l'allène doit être intercepté dans des réactions de couplages croisés catalysée par un complexe de nickel.⁹³ En ajoutant de l'acide pivalique, les rendements de chacun des produits chutent légèrement, ce qui est encore une fois compatible avec l'hypothèse décrite dans le Schéma 18. Considérant cet aspect mécanistique, la substitution du carbonate de potassium pour la DIPEA, une base qui ne permet pas la CMD, donne un rendement plus élevé pour **2h** accompagné d'une diminution du rendement des diènes. Ainsi, ce résultat est compatible avec les deux voies mécanistiques proposées.

1.3.3. Étendue de la réaction – Modifications du substituant sur l'azote

Les prochains substrats testés, ont été modifiés au niveau du substituant sur l'azote de l'amide. En utilisant les conditions optimales, les composés *N*-benzyle **2i**, *N*-(4-trifluorométhylbenzyl) **2j** et le *N*-(4-cyanobenzyl) **2k** donnent aussi d'excellents rendements de 90%, 96% et >99%, respectivement. Une structure par diffraction des rayons X de **2i** a permis d'établir sa structure sans ambiguïté et, en particulier, de définir la position exacte des doubles liaisons. Pour les autres produits de départ présentés au Schéma 19, les conditions réactionnelles ont dû être modifiées pour maximiser les rendements. Ces substrats portent tous au moins un groupement en *ortho* ou un groupement fortement électrodonneur. Comme discuté précédemment dans la section 1.2.7, il a été observé que le temps de réaction nécessaire pour obtenir une conversion complète peut être diminué d'un facteur trois lorsque le DMF est utilisé comme solvant. En effet, lorsque le DMF est utilisé au lieu du xylènes pour tous les exemples qui ont moins bien fonctionné, une conversion complète ainsi qu'un meilleur rendement a été obtenu, que ce soit pour les substrats comportant un substituant électroattracteur en *ortho*, comme **2l** et **2p**, qui donnent 89% et 86% de rendement, ou pour ceux ayant un substituant électrodonneur, comme **2m**, **2n** et **2o**, qui ont donné des rendements de 93%, 95% et 95%, respectivement.



^aMatériel de départ isolé. ^bDMF comme solvant réactionnel. ^cMolécule tétracyclique **6r** obtenue. ^dTetrahydroazépinone typique **2r** obtenue.

Schéma 19 Étendue de la réaction – Modifications du substituant sur l'azote

Deux exemples intéressants sont les composés *o*-chloro **1q** et *o*-bromo **1r**. En effet, lorsque les conditions avec le DMF comme solvant ont été employées, le produit désiré **2q** a été observé avec 80% de rendement. En étudiant la RMN du produit brut, le composé tétracyclique **6r** a été observé et a pu être isolé avec un rendement de 9%. Ce produit provient d'une deuxième fonctionnalisation de la liaison C–H de l'énamide ou d'une réaction de type Heck⁸ avec la liaison double (pour plus de détail, voir section 5.1.1). Lorsque la réaction avec **1r**, le produit de départ avec un *o*-bromo, a été effectuée dans le DMF, le produit tétracyclique **6r** a été obtenu avec 70% de rendement, mais 10% de l'azépinone **2r** a aussi été observé. Ce dernier résultat provient des vitesses relatives de l'insertion oxydante des liaisons C_(alcènes)–X vs C_(aryles)–X. En effet, l'ordre de vitesse est le suivant : vinylo–OTf >> vinylo–Br > Ph–Br >> Ph–Cl.⁹⁴⁻⁹⁵ Ces données corroborent ce que nous avons observé puisque le bromure vinylique réagit en premier puis le bromure de l'aryle

pour mener au produit tétracyclique. Dans le cas du chlorure d'aryle, la vitesse d'insertion oxydante est tellement lente que le produit tétracyclique **6r** est observé avec 9% de rendement.

1.3.4. Substrats réticents

Malgré l'étendu appréciable de cette réaction, quelques limitations ont été observées et les substrats illustrés à la Figure 2 n'ont pas donné lieu à la formation du produit attendu. En effet, il a été observé que le groupement protecteur de l'amide est très important pour la réussite de la réaction optimisée.

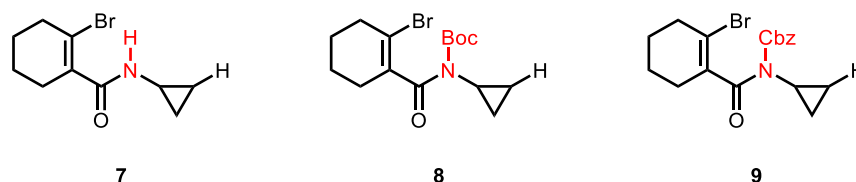


Figure 2 Substrats problématiques

Lorsque l'amide n'est pas protégé ou est protégé par des groupements de type carbamate (Boc, Cbz), aucune réaction n'est observée et dans chaque cas le produit de départ est récupéré. Dans le cas de l'amide non protégé **7**, ce dernier peut empoisonner le catalyseur et l'empêcher de participer au cycle catalytique. Pour les groupements protecteurs de type carbamate, leurs structures en trois dimensions empêchent l'interaction entre le palladium et le proton qui est nécessaire à la réaction. En effet, les carbamates adoptent une conformation spécifique afin de minimiser les interactions dipôle–dipôles.⁹⁶⁻⁹⁹

1.4. Adaptation de la réaction en chimie en flux continu

1.4.1. Réactions aux micro-ondes et parallèle avec la chimie en flux continu

Afin d'accélérer et d'améliorer l'efficacité de la réaction, et pour automatiser le procédé, l'utilisation d'un chauffage par micro-ondes est une très bonne stratégie, qui est déjà employée pour les réactions catalysées avec des complexes de palladium et la fonctionnalisation de liaisons C–H.⁷⁸ Des conditions similaires ont été testées, en utilisant les conditions optimisées à température plus élevée et avec un temps de réaction plus court (Schéma 20).

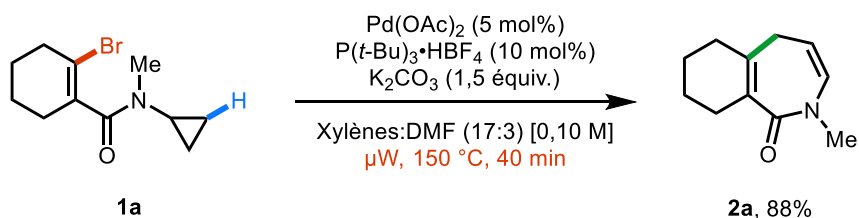


Schéma 20 Réaction au micro-ondes

Une optimisation rapide de la réaction par micro-ondes a permis de diminuer le temps de réaction de 16 h à 40 min, si cette dernière est effectuée à 150 °C au lieu de 110 °C.¹⁰⁰ Par contre, cette dernière n'a pas pu être reproduite de façon sécuritaire. En effet, à plusieurs occasions, le vial réactionnel se fissure dû à des points chauds à la surface du verre. Pour des raisons de sécurité, l'utilisation des micro-ondes a été abandonnée mais les résultats préliminaires ont pu démontrer que l'utilisation de la synthèse en flux continu pourrait être une alternative intéressante. En effet, le flux continu permet d'effectuer une réaction à des températures élevées et sous pression. Une étude plus approfondie de la littérature indique la possibilité et les avantages reliés à cette méthode ont notamment été rapportée par les groupes de Felpin,¹⁰¹ Ferlin¹⁰²⁻¹⁰⁴ et Kappe.¹⁰⁵⁻¹⁰⁶

1.4.2. Optimisation

1.4.2.1. Choix du montage: Conditions hétérogènes versus homogènes

Le test initial aux micro-ondes utilise des conditions hétérogènes (base et/ou palladium) qui fonctionne. Pour établir le montage idéal de flux continu, deux possibilités s'offraient à nous, soit réaliser un montage compatible avec des conditions hétérogènes ou homogènes. Dans le cas du montage pour la réaction en conditions hétérogènes, il est possible de faire la réaction avec une base ou un catalyseur supporté. Dans le cas d'un montage pour une réaction en conditions homogènes, il faut idéalement trouver une base soluble (ou miscible) et un système de solvants qui solubilise le catalyseur et les sels formés lors de la réaction, ou tout au moins des conditions pour lesquelles un précipité formé ne boucherait pas le réacteur.

Conditions pour un mélange réactionnel hétérogène

Quelques essais ont été effectués avec un montage de chimie en flux continu comportant une base supportée dans une colonne, le catalyseur de palladium étant soluble dans les conditions utilisées précédemment. Tout d'abord, la base carbonate a été placée directement dans une colonne à travers laquelle passait une solution de **1a**, Pd(OAc)₂ et P(*t*-Bu)₃•HBF₄ (5 mol% et 10 mol%, respectivement) dans un mélange de xylènes : DMF (3 :1) à 140 °C, avec un temps de résidence de 40 min. Afin d'avoir ce temps de résidence, le débit de la solution de réactif a été fixé à 15 µL/min puisque que la colonne avait un petit volume (0,60 mL). D'un point de vue de l'efficacité, ce n'est pas la meilleure option car la production est fonction du débit; plus le débit est faible plus la productivité du procédé va être faible. Cependant, en utilisant uniquement le carbonate de potassium, un précipité a été observé à l'entrée de la colonne qui l'a éventuellement bouché. Une alternative aux bases traditionnelles est d'utiliser une base supportée, soit une résine soit un polymère greffé d'une base carbonate/carboxylate ou d'une amine (Figure 3).

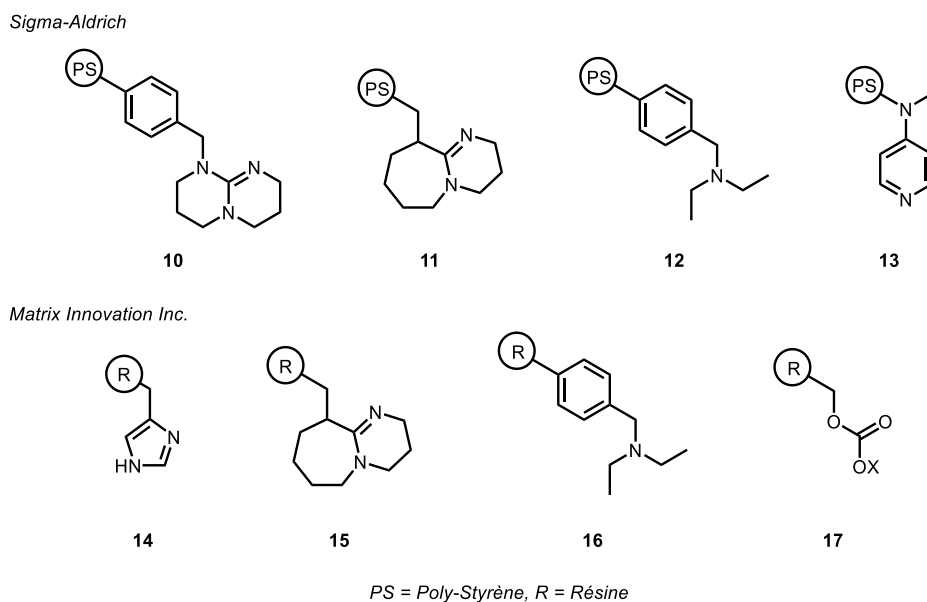
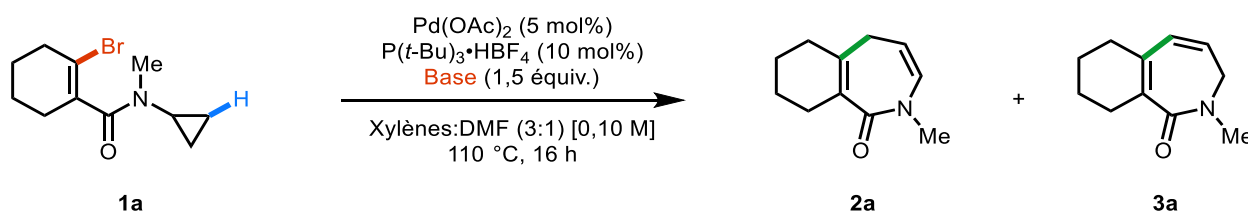


Figure 3 Bases supportées disponibles chez différents fournisseurs

L'avantage de ces dernières, est qu'elles peuvent être recyclées après un traitement basique. De plus, la charge de base par rapport aux supports peut être modifiée au besoin. Pour voir si elles sont compatibles avec la réaction de fonctionnalisation de liaisons C–H précédente,

elles ont d'abord été testées en lot dans la réaction optimisée de la section 1.2.4 et par la suite testée en chimie en flux continu advenant un bon résultat (Tableau 10). Dans ces essais, seule la base de type pyrimidine **10** de chez *Sigma-Aldrich* et la base carbonate **17** de chez *Matrix Innovation Inc.* ont donné une conversion complète avec des rendements de 86% et 95% (Tableau 10, entrées 1 et 8), respectivement. Traditionnellement, les supports sont faciles à séparer de la réaction par simple filtration, quand la résine ne se dégrade pas.

Tableau 10 Criblage des différentes bases supportées pour l'adaptation de la réaction de fonctionnalisation de liaisons C(sp³)–H de cyclopropanes catalysée par un complexe de palladium en chimie en flux continu

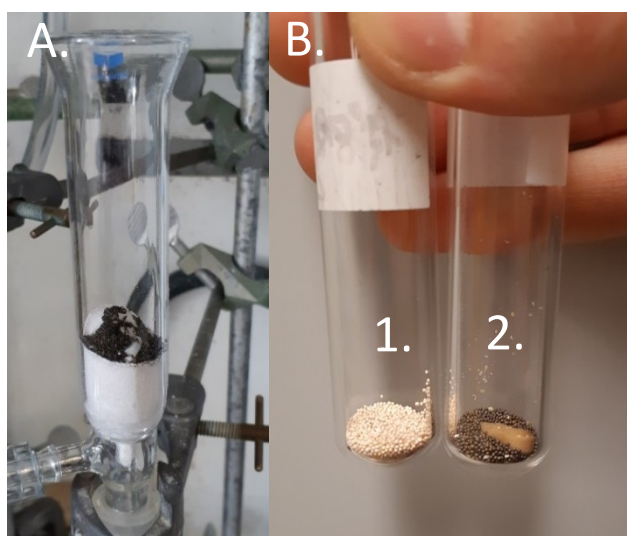


Entrée	Base	Rendement (%) ^a		
		1a	2a	3a
1	10	0	86	0
2	11	>99	Traces	0
3	12	>99	0	0
4	13	80	19	0
5	14	>99	0	0
6	15	>99	0	0
7	16	>95	Traces	0
8	17	0	95	0

^aRendements calculés par analyse RMN en utilisant le 1,3,5-triméthoxybenzène (TMB) comme étalon interne.

Dans le cas de la résine carbonate, celle-ci est devenue noire après la réaction (Figure 4). Pensant qu'il s'agissait de la source de palladium s'étant déposée sur le support, une seconde réaction a été effectuée en l'utilisant comme source de «catalyseur». Néanmoins, aucune

réactivité n'a été observée, et nous avons récupéré uniquement le matériel de départ. Ceci signifie que soit le métal s'étant déposé est inactif soit que la résine noircie en se carbonisant.



A. Isolement de la résine carbonate
B. 1. Résine carbonate neuve, 2. Résine carbonate réutilisée

Figure 4 Isolement de la résine carbonate et test de réaction

L'utilisation du montage illustré ci-dessous (Figure 5 et Schéma 21) dans lequel la base supportée **17** est chargée dans la colonne, permet de récupérer 23% de **2a** et 69% du matériel de départ sans aucune trace du produit de protodéshalogénéation ou de l'isomère complètement conjugué **3a**.



Figure 5 Montage utilisant une colonne de base supportée

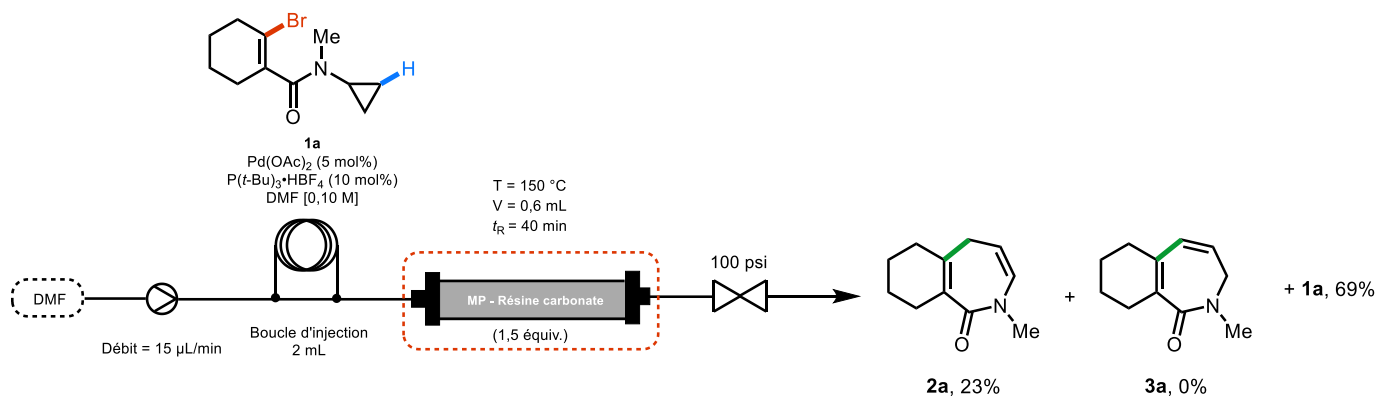


Schéma 21 Montage et conditions pour l'utilisation d'une base supportée en chimie en flux continu

Comme il a été observé pour la réaction utilisant le carbonate de potassium dans une colonne, le petit volume de réacteur limite grandement la productivité du procédé. De plus, la base supportée a noirci après la réaction comme dans le test réalisé en lot ce qui peut poser un problème si le catalyseur de palladium se dépose sur le support et ne peut plus participer à la réaction. Pour ces deux dernières raisons, l'utilisation de conditions hétérogènes pour cette réaction a été abandonnée au profit d'une meilleure approche.

Conditions pour un mélange réactionnel homogène

Une alternative au dernier problème encouru est d'utiliser des conditions réactionnelles dans lesquelles tous les réactifs et le catalyseur sont solubles dans le solvant de réaction. Dans l'optimisation initiale de la réaction en chimie en lot (voir section 1.2.4), il a été possible d'utiliser la DIPEA et/ou la Et₃N comme base; la DIPEA donne notamment un rendement de 81% du produit **2a** ainsi qu'une conversion complète, avec 8% du produit d'isomérisation **3a** (DMF ou xylènes). Toutefois l'utilisation d'une base organique soluble permet d'avoir un milieu réactionnel homogène, à la différence de la réaction optimisée en lot avec K₂CO₃, une base inorganique insoluble. Pour voir si la réaction est compatible avec la chimie en flux continu, une réaction avec les micro-ondes a été testée en utilisant la DIPEA comme base et soit du xylènes ou du DMF comme solvant réactionnel en chauffant à 150 °C pendant 40 min (Schéma 22). Dans les deux cas, le mélange réactionnel est homogène, confirmant ainsi la compatibilité avec la chimie en flux continu. Lorsque le xylènes a été utilisé comme solvant réactionnel, un rendement de 78% de **2a**

et 8% du produit d'isomérisation **3a** a été observé, en plus d'une conversion complète. De plus, l'utilisation du DMF comme solvant réactionnel donne 64% de **2a** avec 18% de l'isomère **3a**. De plus, après la réaction aucun dépôt de palladium ou d'autres solides (sels provenant de l'ammonium correspondant) n'a été observé. Ces conditions sont donc idéales pour faire la réaction en chimie en flux continu.

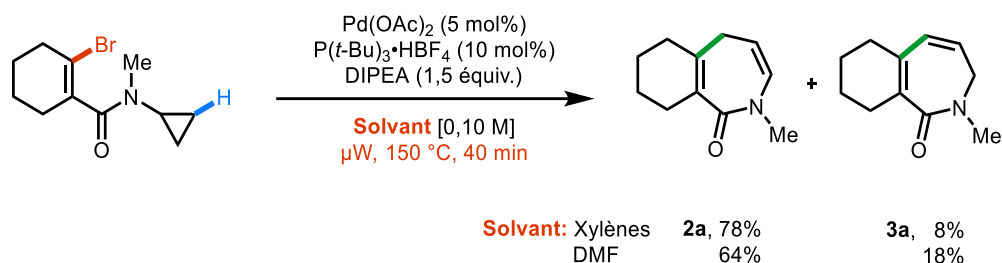


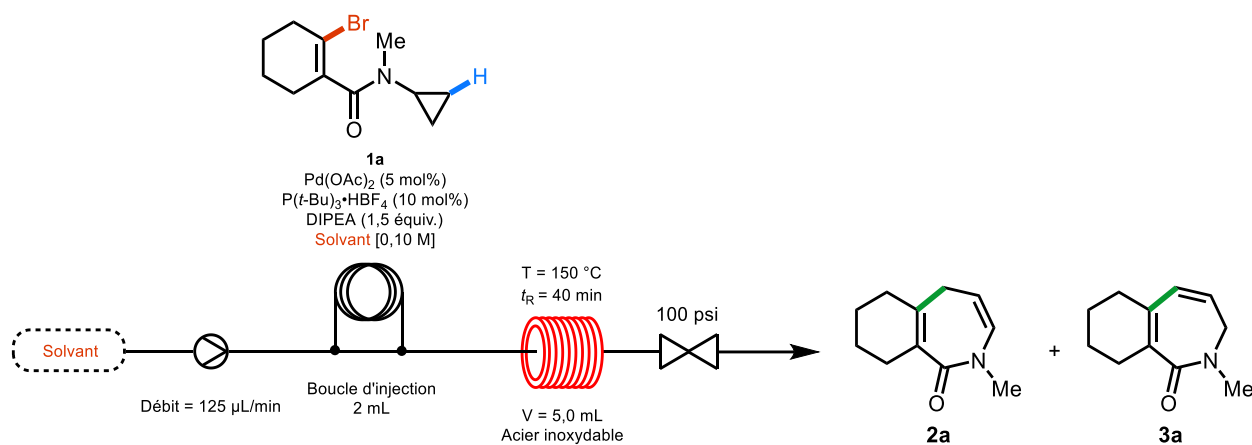
Schéma 22 Réaction de fonctionnalisation de liaisons C–H de cyclopropanes au micro-ondes avec la DIPEA comme base dans le DMF ou le xylènes

1.4.2.2. Solvants et ratios

Le premier paramètre à optimiser a été le solvant pour s'assurer que toutes les composantes de la réaction demeurent solubles à mesure que le produit de départ est converti en produit réactionnel. Comme pour l'optimisation réalisée à la section 1.2, les meilleurs solvants sont le xylènes ou le DMF ou un mélange des deux; il était judicieux d'examiner ces trois options. Le montage du premier essai en flux continu consiste en un réacteur de 5 mL en acier inoxydable chauffé à 140 °C avec un temps de résidence de 40 min et un débit de 125 μL/min. La solution réactionnelle a été chargée dans une boucle d'injection et une pompe a été utilisée pour cette réaction. Les conditions déjà optimisées (section 1.2) ont été utilisées, soit du Pd(OAc)₂ (5 mol%) et P(*t*-Bu)₃•HBF₄ (10 mol%) dans le DMF et ont donné 41% du produit désiré avec 40% de produit de départ (Tableau 11, entrée 1). Afin d'améliorer la conversion, la température du réacteur a été augmentée à 150 °C au lieu de 140 °C. De plus, des ratios différents de solvant ont été testés en partant d'un ratio initial de xylènes : DMF de 1 :3 à 17 :3 (Tableau 11, entrées 2-5). Le meilleur ratio de solvant est 3 :1, donnant le résultat optimal de 78% de produit désiré avec 19% de matériel de départ restant. Pour le reste de l'optimisation, ce mélange de solvant a été maintenu.

Le mélange toluène :DMF (3 :1) (Tableau 11, entrée 6) a aussi été essayé, mais un rendement plus bas de 26% avec 44% de produit de départ récupéré est observé.

Tableau 11 Solvant et ratios pour la fonctionnalisation de liaisons C(sp³)–H de cyclopropanes catalysée par un complexe de palladium en chimie en flux continu



Entrée	Solvant	Rendement (%) ^a		
		1a	2a	3a
1 ^b	DMF	40	41	0
2	Xylènes: DMF (1:3)	34	53	0
3	Xylènes: DMF (1:1)	53	31	0
4	Xylènes: DMF (3:1)	19	78	0
5	Xylènes: DMF (17:3)	69	23	0
6	Toluène: DMF (3:1)	44	26	0

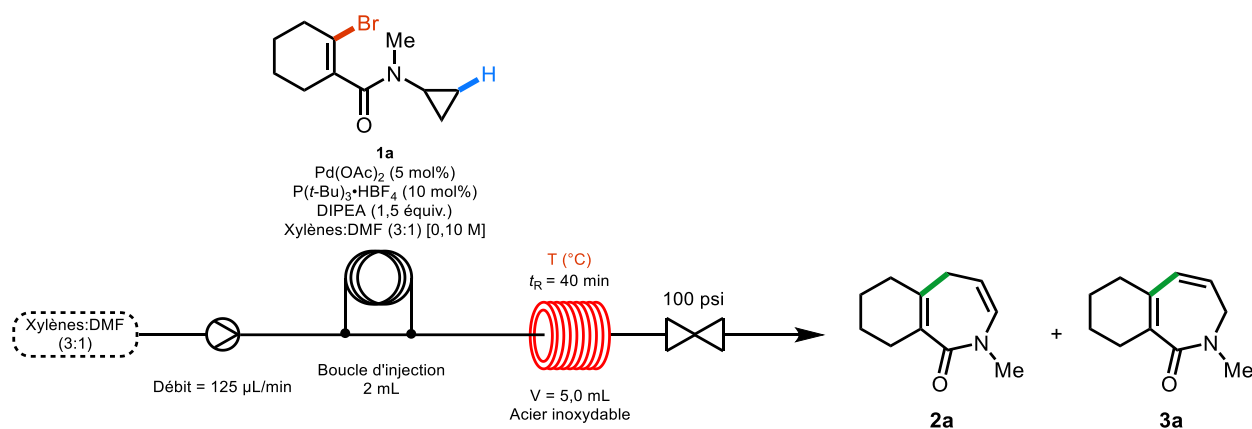
^aRendements calculés par analyse RMN en utilisant le 1,3,5-triméthoxybenzène (TMB) comme étalon interne. ^b140 °C.

1.4.2.3. Températures

Dans cette section différentes températures ont été testées pour la réaction en flux continu. Une température plus basse a été essayée pour voir s'il était nécessaire de chauffer autant. Ainsi, si la réaction est chauffée à 110 °C (Tableau 12, entrée 1), seulement des traces du produit désiré sont observées avec une récupération quasi totale du matériel de départ. À 140 °C (Tableau 12, entrée 2), 51% de rendement est obtenu et 43% de matériel de départ est récupéré,

une température assez importante semble donc nécessaire pour cette transformation. Dans le but d'intensifier le procédé et de potentiellement diminuer le temps de réaction nécessaire, des températures plus élevées ont aussi été testées, soit 160 °C, 180 °C et 190 °C ($t_R = 20$ min) (Tableau 12, entrées 4-6), aucune amélioration significative de la réaction n'a été observée. Dans tous les cas, ces réactions donnent des rendements similaires à la réaction faite à 140 °C, soit de 53%, 59% et 63% respectivement, avec la balance massique étant du matériel de départ dans chaque cas. La température de 150 °C a été conservée pour le reste de l'optimisation.

Tableau 12 Criblage de températures du réacteur pour la fonctionnalisation de liaisons C(sp³)–H de cyclopropanes catalysée par un complexe de palladium en chimie en flux continu



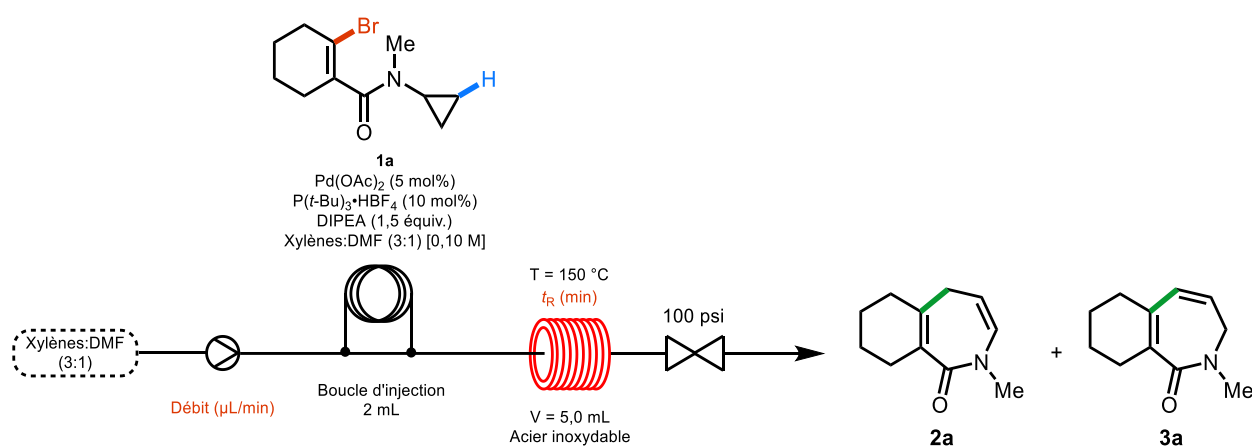
Entrée	Température (°C)	Rendement (%) ^a		
		1a	2a	3a
1	110	83	Traces	0
2	140	43	51	0
3	150	19	78	0
4	160	19	53	0
5	180	21	59	0
6	190 ^b	17	63	0

^aRendements calculés par analyse RMN en utilisant le 1,3,5-triméthoxybenzène (TMB) comme étalon interne. ^bTemps de résidence : 20 min et le débit ajusté à 250 µL/min.

1.4.2.4. Temps de résidence et débit de la pompe

Dans cette section les différents temps de résidence ont été testés pour la réaction en chimie en flux continu. Pour le temps de résidence de la réaction, 40 min était idéal, puisque les rendements pour les temps plus courts de 20 et 30 min donnent des rendements inférieurs (Tableau 13, entrées 1 et 2), 31% et 43% respectivement. Pour le temps de résidence de 60 min, une conversion moyenne a été observée sans qu'elle ne soit complète avec 50% de rendement et 37% de produit de départ.

Tableau 13 Temps de résidence et débit des pompes pour la fonctionnalisation de liaisons C(sp³)–H de cyclopropanes catalysée par un complexe de palladium en chimie en flux continu



Entrée	Temps de résidence (t_R) (min)	Débit ($\mu\text{L}/\text{min}$)	Rendement (%) ^a		
			1a	2a	3a
1	20	250	65	31	0
2	30	167	49	43	0
3	40	125	19	78	0
4	60	83,3	37	50	0

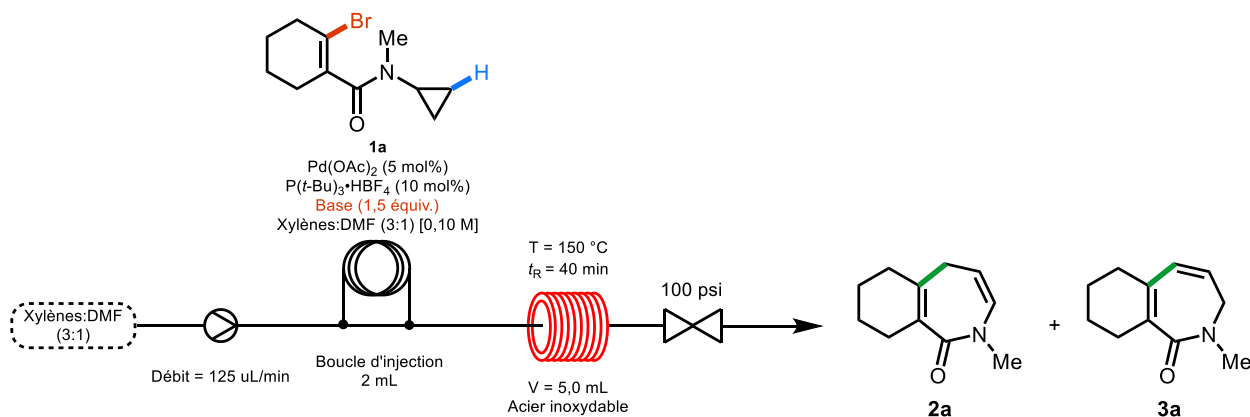
^aRendements calculés par analyse RMN en utilisant le 1,3,5-triméthoxybenzène (TMB) comme étalon interne.

1.4.2.5. Criblage de la base

Dans cette section, les différentes bases solubles ou miscibles ont été testées pour la réaction en chimie en flux continu. Afin d'utiliser le moins de bases possible, une quantité réduite

de DIPEA a été essayé avec 1,1 équiv. (Tableau 14, entrée 1), une diminution du rendement a été remarquée avec 40% de **1a** et 40% de matériel de départ récupéré. Si une plus grande quantité était utilisée (Tableau 14, entrée 3), soit 4,5 équiv., un rendement similaire de 79% a été observé, mais avec une meilleure conversion avec seulement 10% de matériel de départ restant. Ce dernier paramètre a été conservé pour le reste de l'optimisation. D'autres bases comme la Et₃N, ne fonctionnent pas puisqu'un précipité a été observé (Tableau 14, entrée 4). L'utilisation de l'*i*Pr₂NH ou de la 2,6-lutidine n'a pas amélioré la réaction et le produit de départ non-réagi a été récupéré (Tableau 14, entrées 5 et 6).

Tableau 14 Criblage de bases solubles pour la fonctionnalisation de liaisons C(sp³)–H de cyclopropanes catalysée par un complexe de palladium en chimie en flux continu



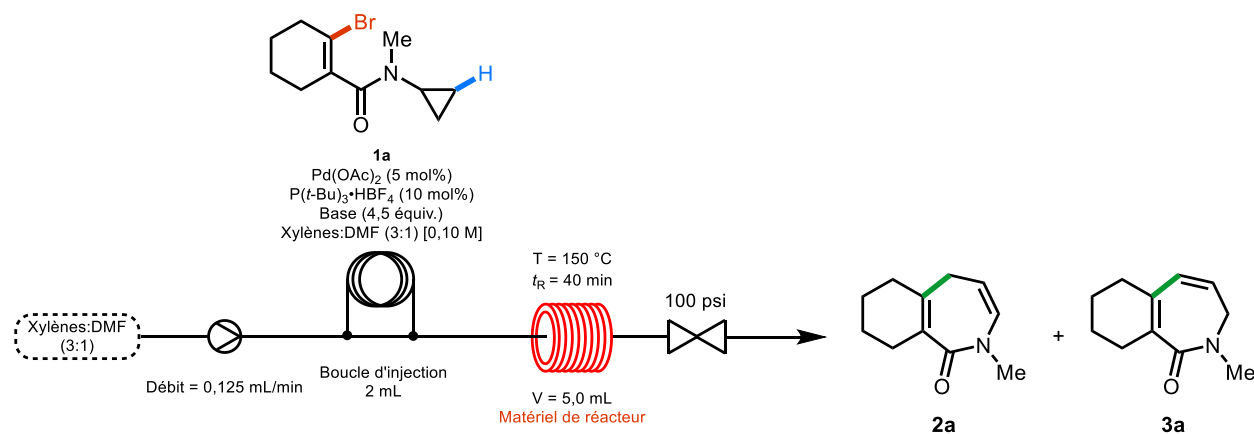
Entrée	Base	Rendement (%) ^a		
		1a	2a	3a
1 ^b	DIPEA	40	40	0
2	DIPEA	19	78	0
3 ^c	DIPEA	10	79	0
4	Et ₃ N		---	^d
5	<i>i</i> Pr ₂ NH	39	33	0
6	2,6-Lutidine	78	7	0

^aRendements calculés par analyse RMN en utilisant le 1,3,5-triméthoxybenzène (TMB) comme étalon interne. ^b1,1 équiv. de DIPEA. ^c4,5 équiv. de DIPEA. ^dBlocage du réacteur observé.

1.4.2.6. Types de réacteurs

Dans cette section, les différents matériaux de réacteur ont été testés pour la réaction en flux continu. Dans le cas du PFA (Tableau 15, entrée 1), le palladium précipite dans le réacteur (gros agrégats noirs). Pour le cuivre (Tableau 15, entrée 2), ce dernier se détériore et rend l'interprétation des résultats par RMN impossible, le cuivre agissant comme interférant.

Tableau 15 Types de réacteurs pour la fonctionnalisation de liaisons C(sp³)-H de cyclopropanes catalysée par un complexe de palladium en flux continu



Entrée	Matériel du réacteur (5 mL)	Rendement (%) ^a		
		1a	2a	3a
1	PFA		---	^b
2	Cuivre		---	^c
3	Acier inoxydable	19	78	0
4 ^d	Acier inoxydable	0	63	0
5 ^e	Acier inoxydable	0	74	0
6 ^f	Acier inoxydable	0	85	0

^aRendements calculés par analyse RMN en utilisant le 1,3,5-triméthoxybenzène (TMB) comme étalon interne.

^bLe catalyseur de palladium précipite dans le réacteur. ^cLe cuivre métallique du réacteur se détériore lors de la réaction. ^dCharge catalytique augmentée à 10 mol% pour Pd(OAc)₂ et 20 mol% pour le P(t-Bu)₃·HBF₄.

^eEntrée 4 et nettoyage à l'acide nitrique dilué. ^fMontée en échelle à 0.60 mmol au lieu de 0.20 mmol.

En développant une réaction similaire, le groupe de Kappe a constaté que dans certains essais, le catalyseur de palladium se déposait sur la surface d'acier inoxydable et inhibait la réaction.¹⁰⁵ Afin de vérifier si c'était le cas dans ces expériences, un test a été effectué en utilisant le double de la

charge catalytique et en effet pour la première fois dans l'optimisation de cette réaction, une conversion complète est observée, mais avec un rendement plus bas de 63% (Tableau 15, entrée 4). Pour régler ce problème, le groupe de Kappe a mis au point un lavage à l'acide nitrique visant à enlever le palladium déposé sur les parois du réacteur.¹⁰⁶ Dans notre cas, ceci a en effet donné un rendement acceptable de 74% avec une conversion complète (Tableau 15, entrée 5). En augmentant, l'échelle de la réaction à 0,60 mmol, au lieu de 0,20 mmol, un rendement supérieur de 85% a été observé. Cette dernière modification a apporté une robustesse accrue à la réaction et une meilleure reproductibilité. D'ailleurs, la réaction peut être conduite à des échelles plus grandes soit 0,60 mmol (Tableau 15, entrée 6) et de 2,0 mmol avec des rendements de 85% pour chacun des tests. De plus, un autre test aurait pu être réalisé, en abaissant la charge catalytique de 10 mol% à 0,10 mol%, afin d'atténuer la formation de palladium «black» sur les parois du réacteur. En effet, comme mentionné par le groupe de de Vries,¹⁰⁷ diminuer la quantité de catalyseur métallique dans la réaction peut réduire la formation de palladium «black». Avec une concentration diminuée de palladium en solution, l'agrégation des atomes de palladium devient de moins en moins probable et est pratiquement inhibée. Le groupe de Kappe a aussi utilisé ce concept afin d'augmenter le TON du catalyseur utilisé, Pd(OAc)₂ de 2 mol% à 0,10 mol%.¹⁰⁵ Cette modification a eu pour conséquence d'augmenter le taux de conversion et le rendement, en plus de diminuer la formation du sous-produit de cette réaction d'oxydation.

1.5. Mécanisme

Le mécanisme proposé pour cette réaction (Schéma 23) s'initie de la même façon que la majorité des réactions catalysées palladium(II), soit par une réduction du pré-catalyseur pour former l'espèce active palladium(0). Ce dernier fait l'insertion oxydante dans la liaison C(sp²)-Br. Ensuite, un échange de ligand avec soit l'acétate soit la base carbonate afin de pouvoir procéder à la CMD faisant la liaison Pd-C, puis rapidement et irréversiblement l'ouverture du cyclopropane procède, aidée par l'azote pour former le cycle de palladium à huit chaînons. Le cycle catalytique se terminant par l'élimination réductrice pour finalement former la liaison C-C suivi d'une déprotonation de l'iminium par la base pour donner **2a**. Ultiment, le produit d'isomérisation de l'énamide vers l'alcène complètement conjugué **3a** a été observé lorsque des conditions réactionnelles plus extrêmes ont été employées, i.e. plus haute température ou temps de

réaction plus long (observé dans l'optimisation Tableau 7 et Schéma 22). Ceci provient essentiellement du fait que le produit conjugué est thermodynamiquement plus stable que l'énamide. Tout au long de l'optimisation, de l'étude de l'étendue de la réaction, et de l'adaptation de la réaction en chimie continue, la δ -valérolactam **20** n'a jamais été observée. Ceci est dû au fait que la réaction d'ouverture du cyclopropane est plus rapide que l'élimination réductrice qui mènerait directement à **20**. Même si cette dernière réaction était aussi rapide que l'ouverture du cyclopropane, l'ouverture du cyclopropane de la δ -valérolactam **20** est toujours possible et mènerait directement au même produit. Ce dernier chemin est même favorisé de façon thermodynamique puisqu'il y a une diminution drastique de la tension de cycle en passant du système bicyclo[4.1.0] au cycle à sept chaîons.

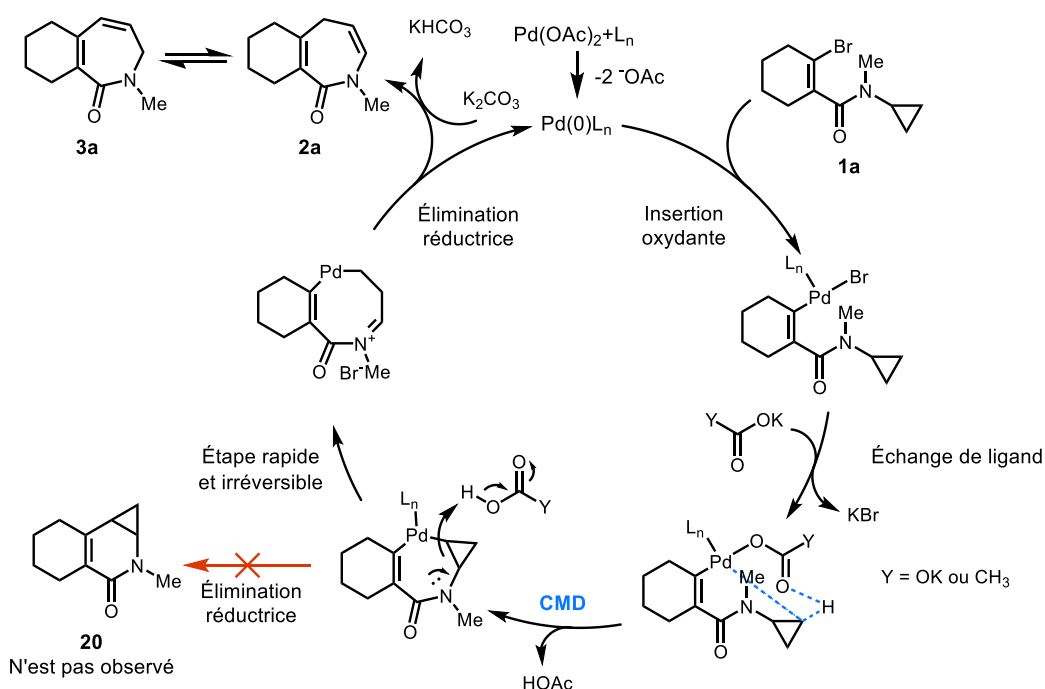


Schéma 23 Mécanisme complet de la formation d'hexahydroazépinones via un processus catalysé par un complexe de palladium de fonctionnalisation $\text{C}(\text{sp}^3)\text{-H}$ de cyclopropanes et d'ouvertures

1.6. Conclusions

Pour conclure ce chapitre, la synthèse d'hexahydroazépinones par un processus de fonctionnalisation $\text{C}(\text{sp}^3)\text{-H}$ et d'ouverture de cyclopropanes a été optimisée utilisant un

catalyseur et un ligand commercial largement disponible, en plus de l'utilisation d'une base carbonate peu onéreuse. L'étendue de la réaction a aussi été étudiée et il a été montré que cette réaction tolère une grande variété de groupements fonctionnels. Pour les substrats qui sont moins bien tolérés, de légères modifications sont nécessaires pour obtenir une conversion complète ainsi que de bons rendements. De plus, cette réaction a été adaptée en chimie en flux continu diminuant le temps de réaction de 16 h à 40 min et offrant la possibilité de synthétiser ce produit sur demande.

Chapitre 2 : Synthèse de fluorophores basés sur les benzo[*a*]imidazo[2,1,5-*c,d*]indolizines via une réaction d'arylation de liaisons C(sp²)–H catalysée par un complexe de palladium

Note : Ce chapitre a été réalisé avec l'aide de Rose Boivin dans le cadre d'un stage pour l'été 2021 dans notre groupe de recherche. La stagiaire a activement participé à la conception des fluorophores en faisant la mise à l'échelle de l'intermédiaire clé de la synthèse ainsi que la construction du linker de type PEG. De plus, ce projet a été effectué en collaboration avec le groupe de la Pre Joelle Pelletier et c'est Adem Hadjabdelhafid-Parisien qui a fait les tests biologiques des nouveaux fluorophores bioactifs.

2.1. Utilisations de fluorophores en chimie biologique

Les fluorophores sont définis comme des composés capables d'émettre un rayonnement lumineux de fluorescence ou de phosphorescence après avoir été excités avec une longueur d'onde spécifique. La fluorescence est l'émission de lumière caractéristique d'un retour à l'état fondamental direct sans changement de l'état singulet de l'électron excité (Figure 6). Contrairement à la fluorescence, la phosphorescence est la lumière qui est émise lorsque l'électron excité passe de l'état singulet à l'état triplet avant de revenir à l'état fondamental. Ce phénomène s'appelle une conversion intersystème (CIS), ou "Intersystem crossing" en anglais (ISC), et ce changement d'état n'émet aucune radiation. Pour cette thèse, seulement les processus de type fluorescence seront discutés. D'ailleurs, tous ces processus photochimiques ont été décrits pour la première fois par Jablonski en 1933,¹⁰⁸ d'où le nom diagramme de Jablonski.

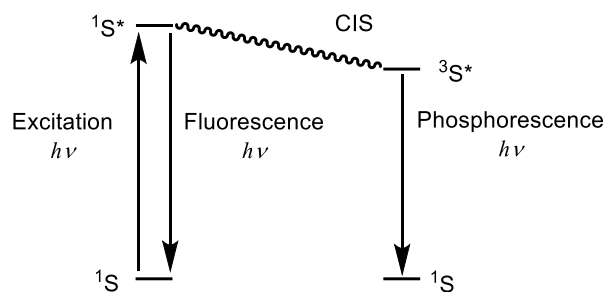


Figure 6 Diagramme de Jablonski

Afin de visualiser les réactions et les processus biologiques, il est très courant d'avoir recours à des fluorophores. En greffant la fonctionnalité chimique que l'on veut étudier au fluorophore, il est possible de suivre le processus biochimique désiré dans la cellule. Ceci est très important lors de l'identification de nouvelles cibles en chimie médicinale ou pour élucider d'important processus biochimiques. Ces fluorophores doivent avoir certaines caractéristiques afin de pouvoir être utilisés dans ces études. Ainsi, ils doivent être compatibles avec le matériel biologique étudié (pas cytotoxique), être solubles au pH physiologique, être stables aux irradiations lumineuses et avoir un rendement quantique élevé pour être bien observé.¹⁰⁹ Pour ces raisons, les fluorophores organiques, ou dits sans métaux, sont généralement utilisés.

2.1.1. Introduction sur les fluorophores organiques

Parmi les fluorophores organiques, on retrouve notamment la fluorescéine (Figure 7). C'est le fluorophore le plus utilisé pour une variété de processus chimiques et biologiques, mais aussi pour repérer les défauts ventriculaires multiples lors de chirurgies.¹¹⁰ Ce fluorophore a d'ailleurs été utilisé pour colorer la rivière Chicago lors de la Saint-Patrick, grâce à sa couleur verte typique; cependant après quelques années de tradition, cette molécule a été échangée pour une alternative plus écoresponsable.¹¹¹ Les pigments BODIPY (borondifluoride dipyrrométhène) font partie d'une autre classe populaire de fluorophores organiques.¹¹² Ceux-ci ont aussi été utilisés dans diverses applications biologiques et médicales. Malgré la grande utilité de ces deux classes de molécules fluorescentes, leurs utilisations sont limitées puisque l'intervalle de longueurs d'onde d'émissions accessibles est restreint, limitant ainsi les couleurs observées. De plus, lorsqu'une autre longueur d'onde précise est requise, une nouvelle synthèse totale doit être réalisée pour chaque molécule afin de trouver une structure donnant la couleur désirée. Ce

processus itératif d'essai-erreur peut être long et coûteux. Le groupe du Pr Park a réglé ce problème. Ils ont trouvé une façon divergente d'altérer la couleur d'émission des Seoul-Fluors avec une réaction de fonctionnalisation C(sp²)-H avec une variété d'aryles différents (Figure 7).

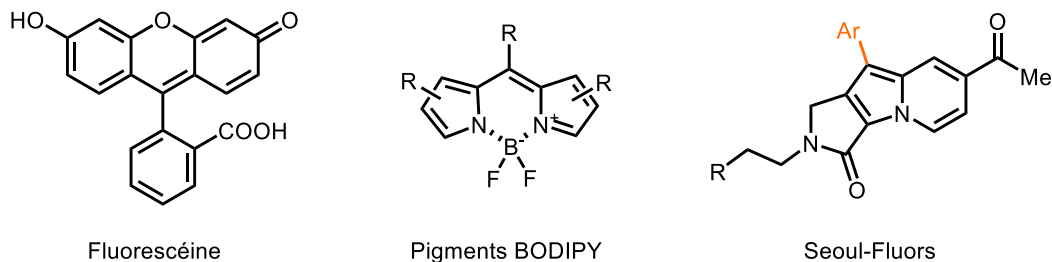


Figure 7 Structures générales de fluorophores organiques

De plus, la longueur d'onde d'émission de chaque molécule a pu être corrélée avec la densité électronique des substituants aryles liés à la portion indolizine de la molécule. En effet, lorsqu'un aryle riche en électrons est lié à l'hétérocycle, la longueur d'onde d'émission observée se déplace vers le rouge (700 nm) et inversement pour les aryles pauvres en électron, ceux-ci vont vers le bleu (400 nm) (Figure 8). De plus, la position du substituant fait varier la couleur d'émission : avec des substituants en *para*, un changement vers le rouge plus prononcé est observé.

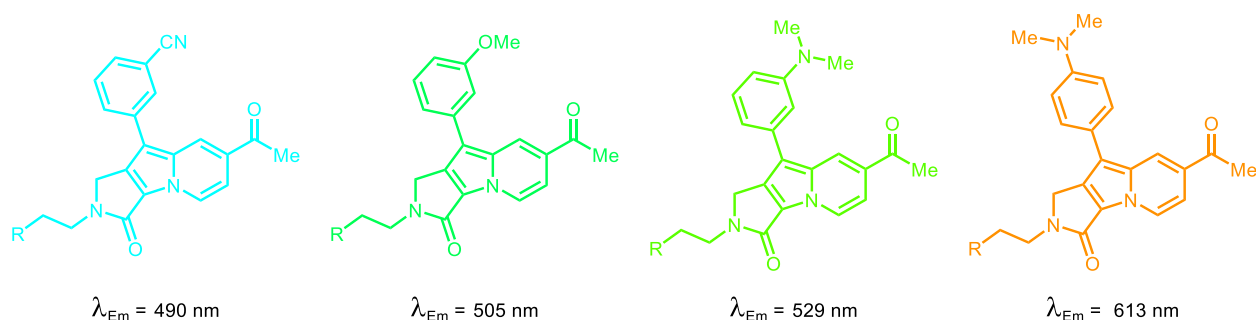


Figure 8 Longueurs d'onde d'émission (λ_{Em}) et couleurs des Seoul-Fluors en fonction des substituants et de leurs positions sur l'aromatique, couleurs réelles selon le code RGB¹¹³

En raison de cette corrélation entre les substituants et la λ_{Em} , le groupe de Park a montré expérimentalement avec une courbe d'Hammett, la relation entre ces deux paramètres, $E(\lambda_{Em})$ vs σ . De cette façon, ils ont montré qu'il était possible de prédire les longueurs d'onde d'émissions des molécules synthétisées en fonction de la densité électronique de l'aryle utilisé. De plus, cette

relation a été étudiée et les conclusions ont été supportées par des calculs computationnelles (DFT). Néanmoins, le précurseur synthétique de ces fluorophores n'est pas facile d'accès. En effet, l'étape clé de cette synthèse est une cycloaddition 1,3-dipolaire pour construire l'hétérocycle, qui donne des rendements peu élevés ($\pm 20\%$).

En travaillant sur la synthèse d'hétérocycles azotés via la condensation de pyridines sur des amides activés par le Tf_2O ,¹¹⁴ nous avons vu l'opportunité de synthétiser nos propres fluorophores de façon rapide et efficace. Ainsi, Éric Lévesque dans notre groupe a rapporté la synthèse de benzo[*a*]imidazo[2,1,5-*c,d*]indolizines via une arylation de liaison $\text{C}(\text{sp}^2)\text{-H}$ catalysée par un complexe de palladium comme étape clé (Schéma 24). La séquence synthétique commence avec la monolithiation sélective de la dibromopyridine qui est ensuite formylée avec le DMF pour donner l'aldéhyde **22** avec 80% de rendement. Ce carbonyle est impliqué dans une condensation avec le sulfate d'hydroxylamine pour former l'oxime **23** quantitativement, qui est ensuite réduite quantitativement à l'amine primaire **24** avec de la poudre de zinc. Cette amine est ensuite soumise à une réaction d'amidation avec les chlorures d'acyle correspondants et Et_3N comme base, dans le DCM anhydre. Des rendements variants entre 60-90% ont été obtenus selon le chlorure d'acyle utilisé. Ensuite, l'amide est activé avec le Tf_2O et de la 2-MeOpyridine comme base dans le DCM anhydre et l'azote de la pyridine condense sur cet électrophile pour donner les imidazo[1,5-*a*]pyridines correspondantes avec des rendements variant entre 52-96%. Ces bromohétéroarènes sont mis en réaction dans des conditions typiques de fonctionnalisation $\text{C}(\text{sp}^2)\text{-H}$, soit $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ et $\text{P}(t\text{-Bu})_3\cdot\text{HBF}_4$ avec le K_2CO_3 comme base dans le DMF à 120 °C pour donner des rendements de 28-100%. Lors de cette réaction, le changement de couleur est drastique. La couleur jaune vif indique la formation d'une espèce fluorescente. En effet, lorsque mis sous une lampe UV à 254 nm, une fluorescence de lumière bleue est observée.

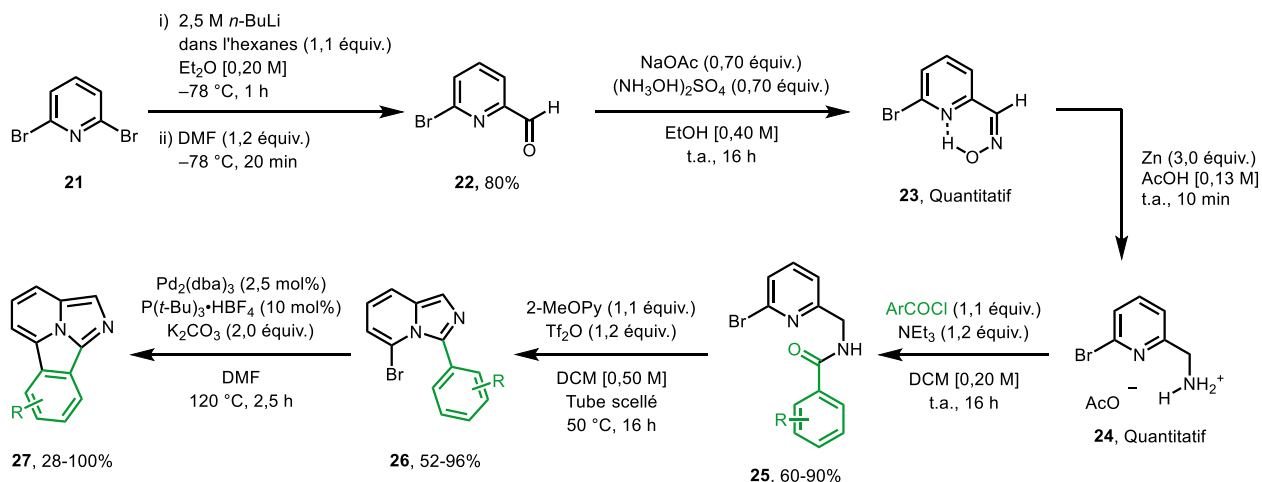


Schéma 24 Synthèse générale des benzo[*a*]imidazo[2,1,5-*c,d*]indolizines

Dans cette synthèse, on s'aperçoit qu'il est facile de moduler les propriétés photochimiques en changeant le chlorure d'acyle dans l'étape d'amidation, pour que l'aryle possède soit des substituants électrodonneurs ou électroattracteurs. Néanmoins, cette stratégie divergente implique des étapes de synthèse supplémentaires pour produire différents fluorophores avec des longueurs d'onde variées. En utilisant des conditions du groupe de Murai¹¹⁵ et de notre groupe,¹¹⁶ les hétérocycles peuvent être arylés pour faire des composés de type biaryle selon deux méthodes différentes pour donner ces fluorophores avec des rendements variant de 39-91% (Schéma 25). De plus, il a aussi été observé que cette modification est celle qui permet de mieux moduler la longueur d'onde d'émission vers le rouge. Il est aussi possible de synthétiser les sels de benzyls imidazoindoliziniums correspondants, changeant ainsi la couleur de ces molécules vers le bleu.

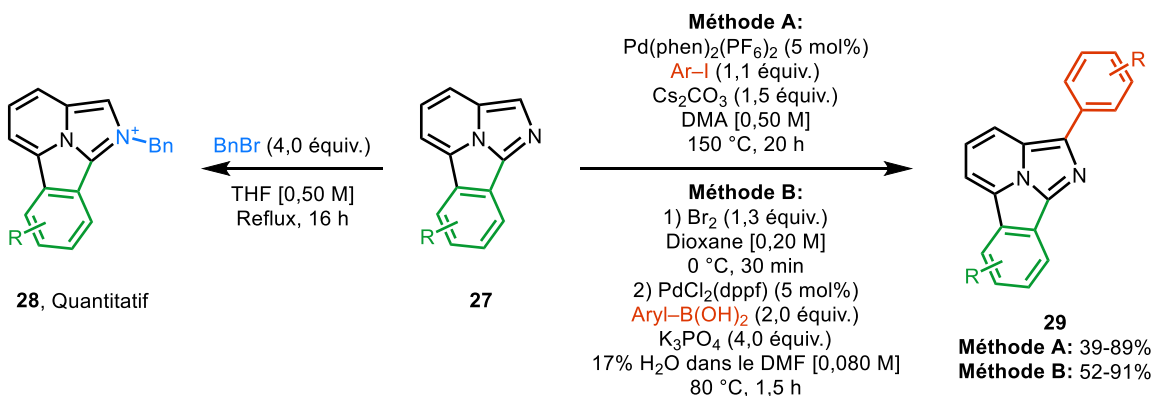


Schéma 25 Post-fonctionnalisation de l'hétérocycle benzo[*a*]imidazo[2,1,5-*c,d*]indolizine

Ces deux stratégies ont permis de produire une myriade de fluorophores aux couleurs variées, en passant du bleu au rouge pour former un bel arc-en-ciel fluorescent (Figure 9).

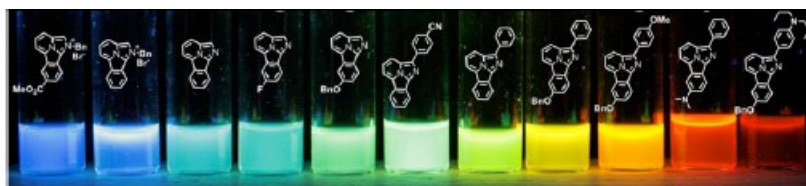


Figure 9 Couleurs d'émission en fonction de la structure des fluorophores

Afin de tester leurs potentiels comme marqueurs biologiques, un hétérocycle avec une terminaison de type amine a aussi été synthétisé. La réduction du nitrile catalysée avec du Pd/C et de l'hydrogène dans un mélange dioxane/MeOH donne l'amine primaire avec 87% de rendement. Celle-ci a été incubée pendant 20 h en présence de la transamidase microbienne, ou microbial transglutaminase (MTG), et des protéines d' α -LA et de GB1 dans deux essais différents dans une solution tampon de pH = 7,4 (Tableau 16). Nous avons pu observer que le fluorophore se greffe bien aux protéines, ce qui montre son utilité comme marqueur biologique. Il a par la suite été étudié par le groupe de la Pre Joelle Pelletier.¹¹⁷

Tableau 16 Utilisation de l'amino benzo[*a*]imidazo[2,1,5-*c,d*]indolizines pour la bioconjugaison des protéines α -LA et GB1

Protéine ciblée	α -LA		GB1	
MTG	-	+	-	+
Bleu de Coomassie				
Irradiation UVA				

Fluorophore utilisé dans la bioconjugaison de protéines

Trauvax réalisés par Nathalie M. Rachel

Afin d'améliorer la conjugaison de ces fluorophores pour l'étude de mécanismes biologiques, une étude systématique de type SAR de l'espaceur est nécessaire. Pour commencer, l'amine du fluorophore sera modifiée par des chaînes de type polyéthylène glycol portant une amine. De plus, de différentes longueurs de chaîne seront synthétisées. Cette modification initiale

visé à rendre le fluorophore plus soluble dans les conditions physiologiques (pH = 7 dans l'eau) ainsi que d'éloigner l'amine de l'hétérocycle pour minimiser son interaction avec la protéine.¹¹⁸⁻

119

2.1.2. Stratégie de synthèse des aminos polyéthylènes glycol benzo[*a*]imidazo[2,1,5-*c,d*]indolizines

Tout d'abord, il faudra reproduire la synthèse du fluorophore en utilisant le méthyl 4-(chlorocarbonyl)benzoate **30** afin de produire l'ester méthylique de la benzo[*a*]imidazo[2,1,5-*c,d*]indolizine (Schéma 26). Après avoir fait la saponification de l'ester, l'acide carboxylique **31** pourra être couplé à une chaîne diamine-polyéthylène glycol obtenue (**34** et **35**) à partir du polyéthylène glycol (**32** et **33**) qui est disponible commercialement. Deux longueurs différentes seront synthétisées afin de voir si celle-ci influence la conjugaison d'une manière ou d'une autre. Éventuellement, nous pourrions introduire des aryles fonctionnalisés sur la portion imidazo-indolizine, afin de pouvoir moduler la couleur d'émission.

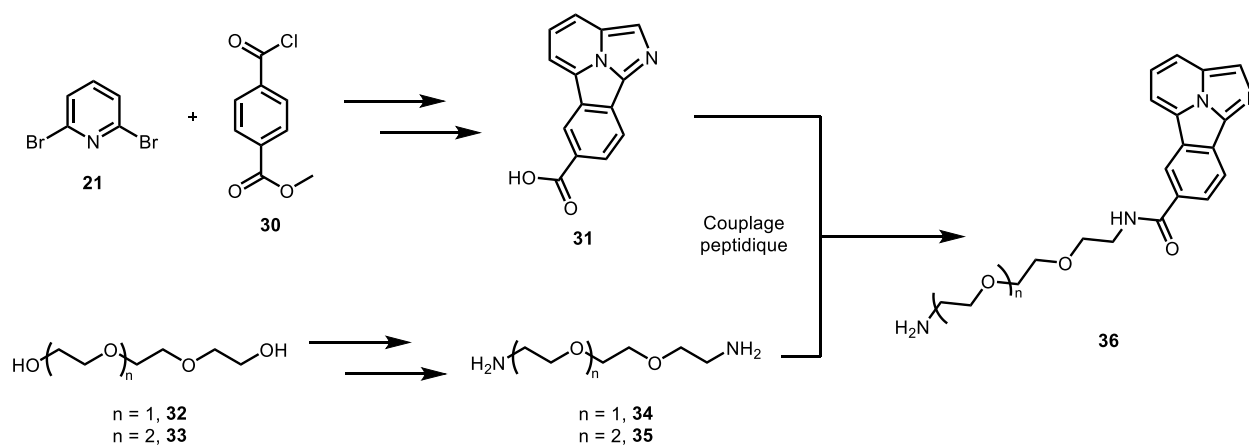


Schéma 26 Stratégie générale de synthèse de amino-PEG-fluorophores

2.2. Synthèse de benzo[*a*]imidazo[2,1,5-*c,d*]indolizines

2.2.1. Synthèse de l'hétérocycle benzo[*a*]imidazo[2,1,5-*c,d*]indolizines

Les résultats décrits dans ce chapitre ont majoritairement été obtenus par Rose Boivin dans le cadre d'un stage d'été nécessaire à l'obtention de son baccalauréat.

La pyridine aminée **24** a été synthétisée en trois étapes sur une échelle de 50 mmol. Une réaction d'amidation avec le méthyl 4-(chlorocarbonyl)benzoate **30** a ensuite été réalisée pour donner l'amide **37** dans un rendement de 84% et sur une échelle de 23 mmol. Puis, cet amide est activé avec le Tf₂O afin de produire l'imidazo-indolizine **38** avec 93% de rendement sur une échelle de 18 mmol. Finalement, l'arylation de la liaison C(sp²)-H de l'aryle ester est effectuée avec un rendement de 88% sur une échelle de 18 mmol pour donner le fluorophore **40**. À noter que les produits de toutes les réactions sur grandes échelles ont été purifiés par recristallisation ou par précipitation, ce qui améliore grandement l'efficacité de la synthèse du fluorophore. Finalement, l'acide carboxylique désiré est généré via une saponification directe de l'ester pour donner 88% de rendement du partenaire de couplage désiré.

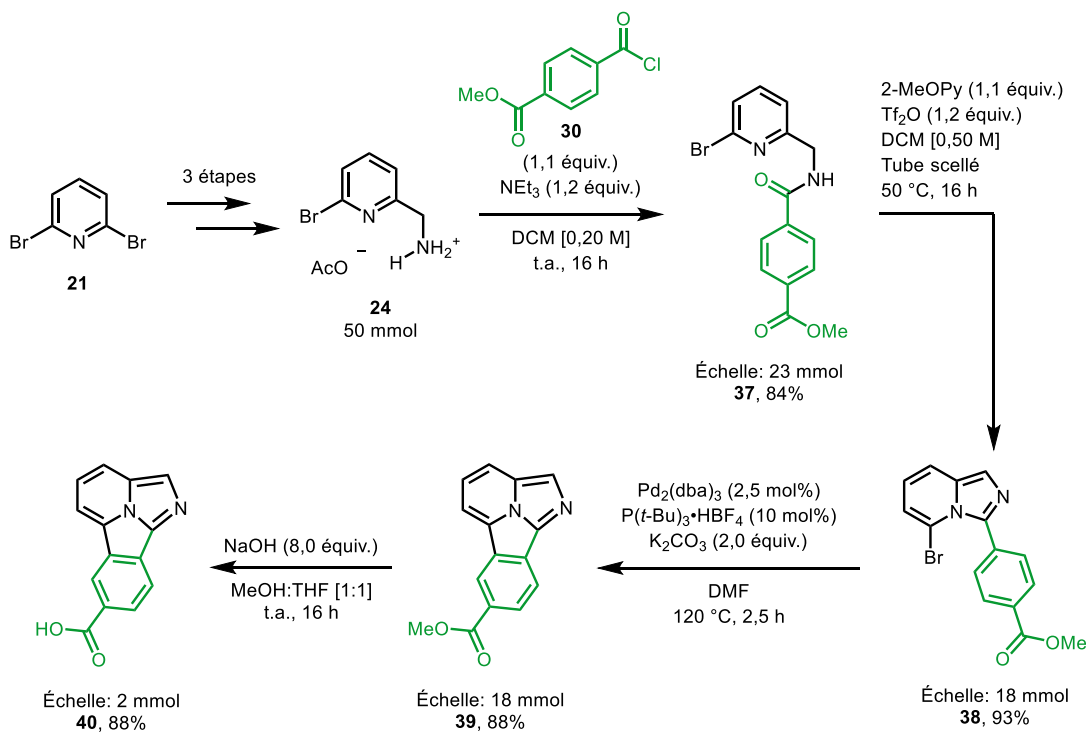


Schéma 27 Synthèse de l'acide carboxylique du fluorophore

2.2.2. Synthèse de la chaîne de type amino polyéthylènes glycols

Plusieurs approches différentes ont été testées afin de produire les diamines **34** et **35**. Avec les petites quantités que nous avons été capable de produire, quelques tests de couplage ont été effectués. Néanmoins, ces tentatives initiales du couplage peptidique du fluorophore avec

ces chaînes ont toutes échouées. Le seul intermédiaire isolé lors de ces tests était le fluorophore–PEG–fluorophore. Étant donné qu'il était primordial d'avoir une amine primaire sur le biomarqueur, nous avons revisité la synthèse de la chaîne. Ainsi, nous avons trouvé une alternative où les PEG **32** et **33** pouvaient être fonctionnalisés pour obtenir une terminaison amine et une autre terminaison azoture. De cette façon, il est possible de fonctionnaliser les deux bouts de l'espaceur indépendamment. La synthèse de cet espaceur commence avec la dimésylation du triéthylène glycol **32** pour donner le dimésyl–PEG **41** avec un rendement quantitatif (Schéma 28). Ensuite, les deux groupements mésyles sont déplacés dans une réaction S_N2 avec l'azoture de sodium dans le DMF pour obtenir le di-azoture–PEG **43** avec un rendement de 94%. Dans un processus biphasique, la mono-réduction de Staudinger est faite avec la triphénylphosphine pour donner sélectivement la chaîne désirée **46** avec 80% de rendement. Dans cette réaction, aucune diamine PEG n'est observée. Ceci vient du fait que l'iminophosphorane est directement hydrolysé par les conditions acides de cette réaction et est piégé dans la phase aqueuse. Ainsi, l'autre azoture n'est pas réduit puisque la triphénylphosphine est dans la phase organique. Ces réactions sont tellement efficaces pour produire la chaîne désirée qu'aucune purification supplémentaire n'est nécessaire. La même séquence a été réalisée pour produire l'espaceur avec une unité d'éthylène glycol supplémentaire en partant du tétraéthylène glycol **33** pour donner un rendement quantitatif pour le dimésyl-PEG **42**, de 92% pour le di-azoture–PEG **44** et de 90% pour l'azoture–PEG–amine **46** (Schéma 28).

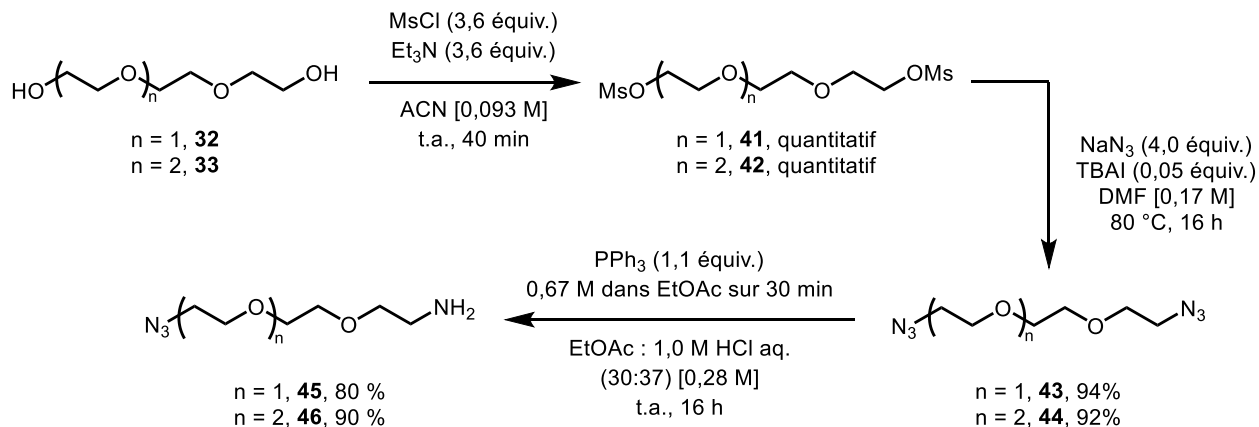


Schéma 28 Synthèse des chaînes azoture–PEG–amine **45-46** nécessaires à la synthèse du biomarqueur

2.2.3. Synthèse des fluorophores 49 et 50

Avec les deux partenaires de couplage en main, le couplage peptidique a été tenté en utilisant l'EDCI comme agent activant, DIPEA comme base et DMAP comme catalyseur dans le DCM anhydre. En utilisant ces conditions, l'ester désiré a été isolé avec 71% de rendement pour la courte chaîne **47** et 48% de rendement pour la longue chaîne **48**. Ces azotures ont ensuite directement été réduits sous une atmosphère de H₂ avec du Pd(OH)₂/C en quantité catalytique dans l'éthanol pour donner **49** et **50** dans des rendements de 87% et 60% respectivement. Les deux fluorophores désirés ont donc pu être engagés dans les essais de bioconjugaisons (Section 2.2.5).

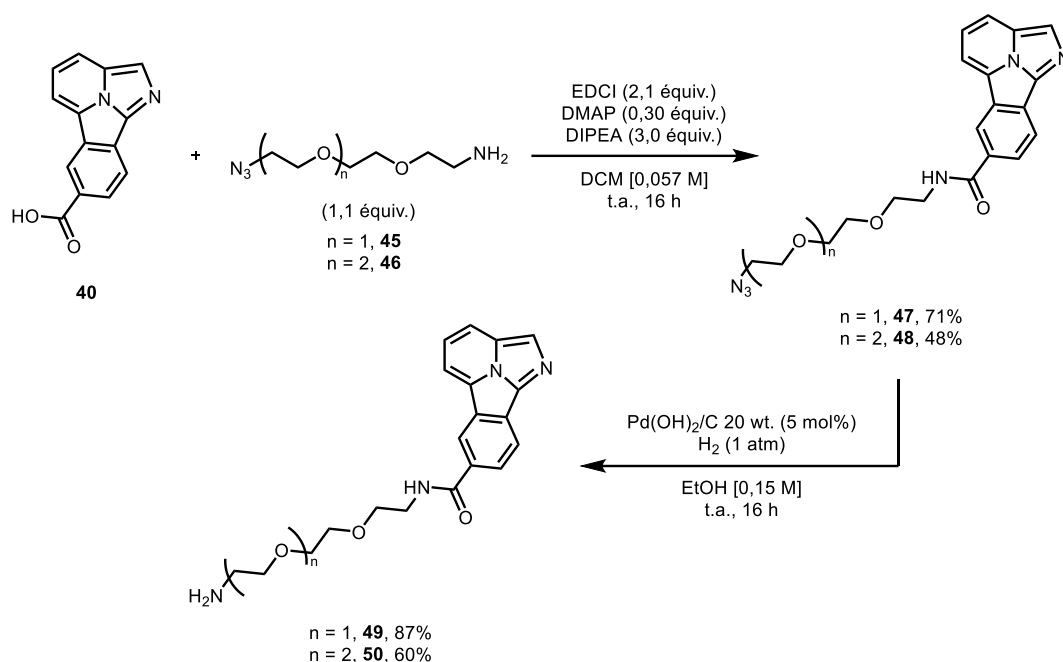


Schéma 29 Synthèse des fluorophores finaux

2.2.4. Modulation de la couleur de fluorescence de l'hétérocycle via un couplage croisé catalysé par un complexe de palladium

Dans le but d'élargir la gamme de longueurs d'onde d'émission accessibles pour les tests de bioconjugaison, nous avons décidé de modifier l'hétérocycle afin de moduler la couleur du fluorophore et d'inclure un aryle sur la position libre de l'imidazo-indolizine via une seconde arylation de liaisons C(sp²)-H catalysée par un complexe de palladium. Le fluorophore

comportant l'ester n'a pas réagi avec un iodure d'aryle dans les conditions rapportées ($\text{Pd}(\text{phen})_2(\text{PF}_6)_2$, Cs_2CO_3 , DMA, $150\text{ }^\circ\text{C}$, 20 h). Par conséquent, **39** a été bromé en utilisant le NBS dans le DCM et, après seulement une heure, une conversion complète a été observée pour donner sélectivement **51** avec 98% de rendement (Schéma 30). Ensuite, cet ester halogéné a été saponifié utilisant les mêmes conditions qu'auparavant pour donner le précurseur du couplage peptidique **52** dans un rendement quantitatif.

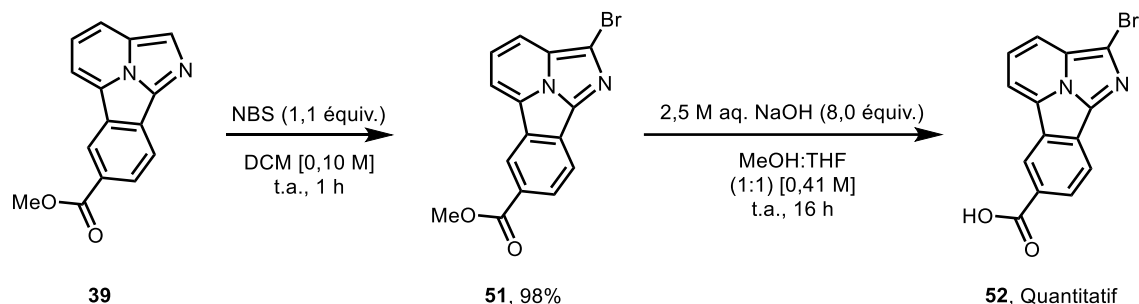


Schéma 30 Séquence de bromination et saponification

Avec cet intermédiaire en main, le couplage peptidique a été effectué avec la chaîne azoture-PEG-amine **45** pour donner **53** avec un rendement de 80% (Schéma 31). Ce partenaire de couplage a ensuite été engagé dans un couplage de Suzuki-Miyaura avec les acides boroniques correspondants en utilisant le $\text{PdCl}_2(\text{dppf})$ et K_3PO_4 comme base dans un mélange de 17% H_2O dans le DMF v./v. à $80\text{ }^\circ\text{C}$ pendant 30 min. Cette stratégie plus divergente que la stratégie initiale permet de synthétiser trois fluorophores avec différentes longueurs d'onde d'émission, donnant trois couleurs distinctes qui correspondent aux composés **54** à **56**. Le composé **54** qui émet une couleur verte a été produit avec 56% de rendement. L'analogue *p*-méthoxy **55**, obtenu dans un rendement de 74%, émet une couleur jaune. Finalement, l'analogue diméthyl amine **56** synthétisé avec 88% de rendement émet une couleur rouge. Les trois composés azotures **57**, **58** et **59** ont ensuite été réduits en présence d'hydrogène et de $\text{Pd}(\text{OH})_2/\text{C}$ en quantité catalytique dans l'éthanol pour générer les amines primaires correspondantes dans des rendements respectifs de 20%, 49% et 73%.

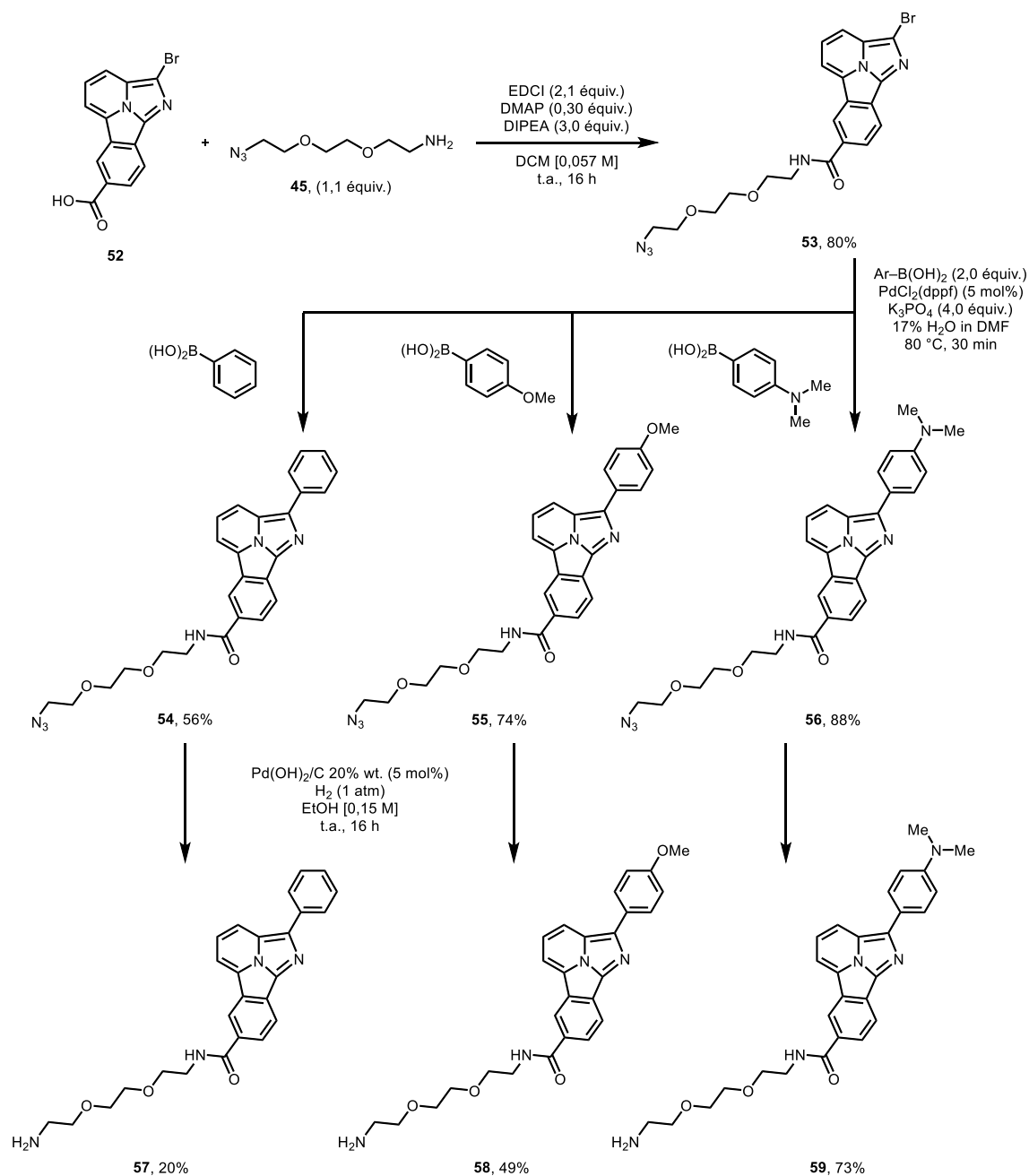


Schéma 31 Synthèse de différents amine-PEG-fluorophores

Ce qui est particulièrement intéressants avec ces produits sont leurs couleurs caractéristiques lorsqu'irradiés par la lumière ultra-violette. Ces réactions peuvent être suivies visuellement en observant le changement de couleur de la solution à mesure que la réaction progresse. De plus, les purifications de ces composés sont facilitées par la couleur émise par les solutions lorsqu'elles sont irradiées (Figure 10).



Figure 10 Résultats des couplages croisés pour les différents fluorophores biaryles

2.2.5. Résultats préliminaires de la bioconjugaison des fluorophores aminés avec l'enzyme

Avec toutes ces molécules en main, la bioconjugaison a été testée. Les deux fluorophores bleus synthétisés avec les différentes chaînes de type éthylène glycol ($n = 1$ et $n = 2$, **49** et **50**) conjuguent bien avec la protéine désirée comme l'analogue lysine (Figure 11). Les composés avec la chaîne PEG conjuguent même mieux que l'analogue lysine. De plus, la longueur de la chaîne n'a aucun effet sur la bioconjugaison. Pour cette raison, les analogues de différentes couleurs avec la plus longue chaîne n'ont pas été produits.

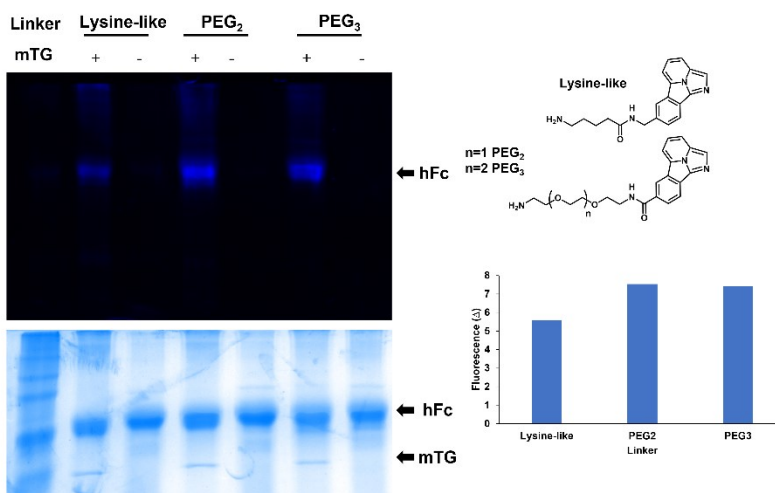


Figure 11 Bioconjugaison des fluorophores bleus (fait par Adem Hadjabdelhafid-Parisien)

Pour continuer l'étude de la bioconjugaison, les fluorophores de différentes couleurs ont été testés (57-59); ceux-ci conjuguent également bien avec la protéine. La fluctuation de la fluorescence est due au filtre utilisé pour produire les clichés. En effet, le fluorophore rouge est pratiquement invisible lorsque les filtres A, B et C sont utilisés, mais il est bien représenté avec le filtre D. Celui-ci laisse passer les longueurs d'onde plus élevées.

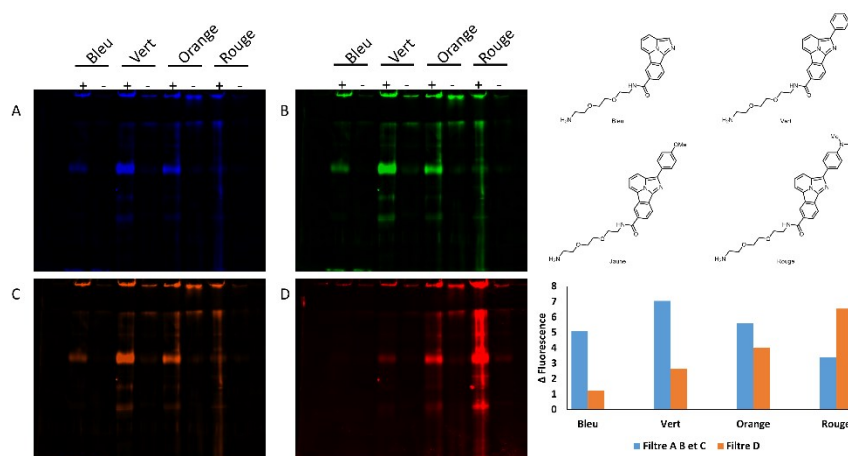


Figure 12 Bioconjugaison des fluorophores colorés

2.3. Conclusions

Dans ce chapitre, six fluorophores de type amino-PEG-benzo[*a*]imidazo[2,1,5-*c,d*]indolizines ont été synthétisés. La stratégie de synthèse permet de produire de façon divergente ces molécules colorées. Ensuite, ces biomarqueurs ont été testés pour la bioconjugaison de protéines et il a été établi que la longueur de la chaîne polyéthylène glycol n'affecte pas la conjugaison entre le fluorophore et la protéine. En outre, l'ajout d'une chaîne glycol a effectivement amélioré la conjugaison par rapport à l'analogue lysine préalablement synthétisée. L'ajout d'un aryle sur la portion imidazo-indolizine du fluorophore pour moduler la longueur d'onde d'émission, mène à une conjugaison similaire indépendante de l'aryle ajouté. Présentement, des tests supplémentaires sont en cours dans le groupe de recherche de la Pre Joelle Pelletier. En effet les derniers résultats inspirent confiance pour l'utilisation de ces composés en chimie biologique ou dans tout autres domaines nécessitant des fluorophores non métalliques, efficaces et colorés.

Chapitre 3 : Première synthèse totale des cannflavins A et C et synthèse de la cannflavin B et iso-cannflavin B

3.1. Introduction sur les produits naturels du cannabis

3.1.1. Les molécules naturelles dans la plante *Cannabis Sativa*

Historiquement, la plante *Cannabis Sativa* a été utilisée pendant plusieurs millénaires comme source de fibres, de nourritures, d'huiles et aussi comme médicaments.¹²⁰ En effet, la première évidence de l'utilisation de cette plante date de la période du néolithique, il y a plus de 12 000 ans!¹²¹ Plusieurs civilisations ont utilisé cette plante comme remède: notamment il a été rapporté qu'il y a plus de 5 000 ans, l'empereur Chen Nung de la civilisation chinoise l'utilisait pour traiter le rhumatisme, la fatigue et la malaria.¹²²

Cette plante regorge de produits naturels qui possèdent des propriétés bioactives intéressantes. À ce jour, plus de 500 produits naturels provenant de cette plante ont été identifiés.¹²³ Parmi ceux-ci on retrouve majoritairement les phytocannabinoïdes, les terpènes, les flavonoïdes¹²⁴ et les alcaloïdes (Figure 13).

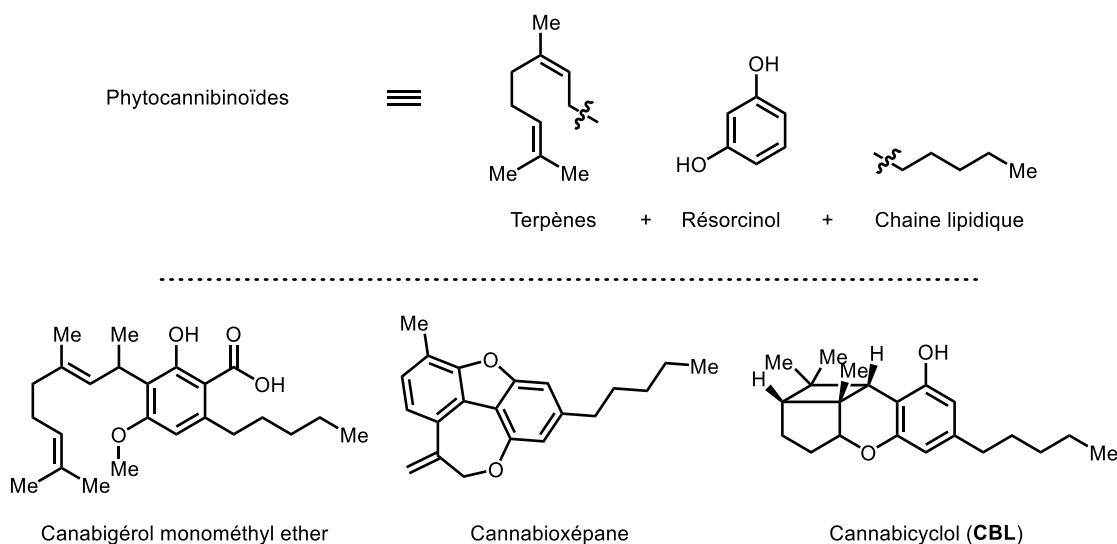


Figure 13 Structure générale des phytocannabinoïdes et exemples de diversité moléculaire

Les phytocannabinoïdes sont propres à la plante *Cannabis Sativa* et sont constitués un motif terpénique, un noyau aromatique résorcinol et une chaîne lipidique. Jusqu'à présent, plus d'une centaine de ces molécules aux structures diverses ont été isolées et répertoriées. Parmi ces molécules, on retrouve les produits naturels les plus populaires de *Cannabis Sativa*, soit le Δ^9 -THC et le CBD, isolés pour la première fois en 1964¹²⁵⁻¹²⁶ et 1940 (Figure 14).¹²⁷ Ces deux molécules ciblent les récepteurs cannabinoïdes de type-1 (CB1) et de type 2 (CB2) respectivement.¹²⁸ Ces molécules ont attiré beaucoup d'attention pour leurs différentes propriétés psychoactives et apaisantes, respectivement, ainsi que pour leur éventail d'activités biologiques. De plus, les interactions importantes avec les récepteurs CB1 et CB2 ainsi que la relation des cannabinoïdes avec les différents neurotransmetteurs (dopamine, glutamate, sérotonine et l'acide γ -aminobutyrique) font en sorte que le Δ^9 -THC et le CBD sont de bonnes cibles pour l'élaboration d'agents thérapeutiques. Le CBD a même été commercialisé sous le nom Epidiolex et figure à la 156^{ième} position des molécules thérapeutiques les plus vendus avec plus de 464 millions USD de vente en 2022.³⁰ D'autres composés sont aussi présents dans cette plante comme le cannabigérol (CBG), le cannabichromène (CBC), le cannabinol (CBN) ou encore le cannabicyclol (CBL) (Figure 14). Plusieurs revues dans la littérature décrivent en détail les activités biologiques de chacun de ces cannabinoïdes.¹²⁹

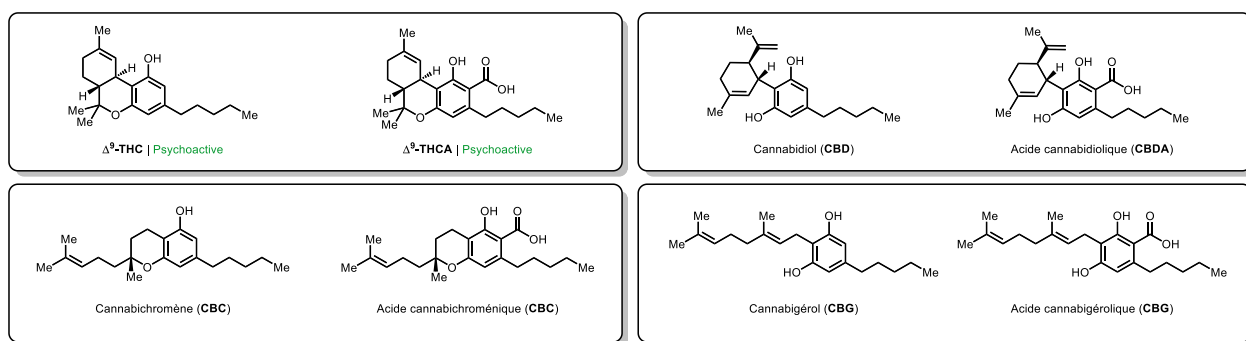


Figure 14 Structure du Δ^9 -THC, CBD, CBC et CBG et des précurseurs acides correspondants

3.1.1.1. Biosynthèse des molécules de Δ^9 -THC, CBD, CBC et CBG

Dans la plante, on retrouve principalement des précurseurs avec une fonction acide carboxylique supplémentaire (Δ^9 -THCA, CBDA, CBCA et CBGA respectivement), qui après décarboxylation donnent les molécules de Δ^9 -THC, CBD, CBC et CBG.¹³⁰ Ces précurseurs acides

proviennent de la biosynthèse qui commence avec une unité d'hexanoyl-CoA et trois unités de malonyl CoA impliquant l'enzyme nommée l'olivétol synthase pour donner l'intermédiaire tétracétide (Schéma 32). Ce dernier est ensuite cyclisé par l'acide olivétolique cyclase pour donner l'acide olivétolique.

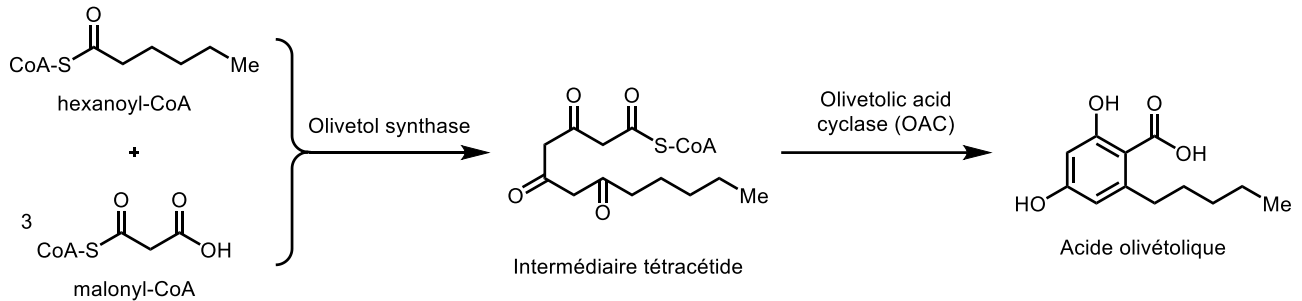


Schéma 32 Biosynthèse de l'acide olivétolique

Les autres cannabinoïdes principaux de cette plante sont synthétisés à partir de ce composé. Ainsi, la première étape consiste à installer la chaîne géranyle sur le noyau résorcinol en utilisant le géranyle diphosphate comme agent alkylant, la prényle transférase catalysant cette transformation (Schéma 33). Finalement, chaque précurseur acide est synthétisé en fonction de leur cyclisation respective et décarboxylé selon les besoins de la plante.

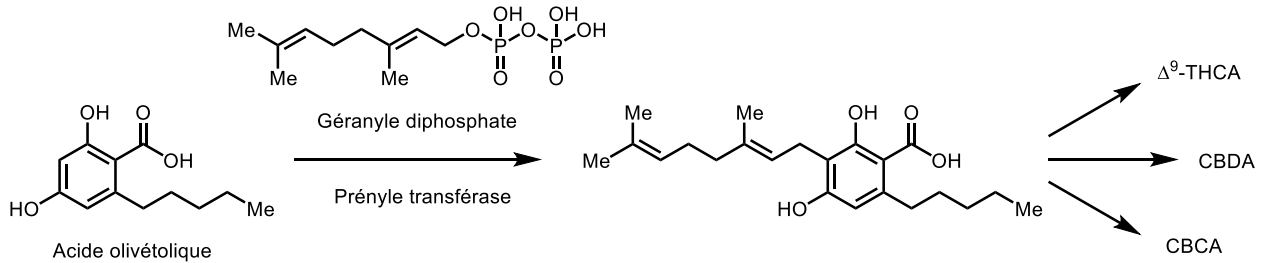


Schéma 33 Synthèse des précurseurs acides correspondants pour le Δ^9 -THC, CBD et le CBC

3.1.1.2. Pertinence en chimie pharmaceutique et médicinale de *Cannabis Sativa*

Les molécules de Δ^9 -THC et de CBD ont été la source d'inspiration pour le développement de nombreux médicaments telles que la nabilone,¹³¹⁻¹³³ le dexanabinol¹³⁴⁻¹³⁵ et le cannabior (Schéma 34).¹³⁶⁻¹³⁸ Ces molécules traitent respectivement l'anxiété, la douleur et la nausée chez

les patients atteints de cancers, les tremblements et crises d'épilepsie, et finalement les douleurs neuropathiques.

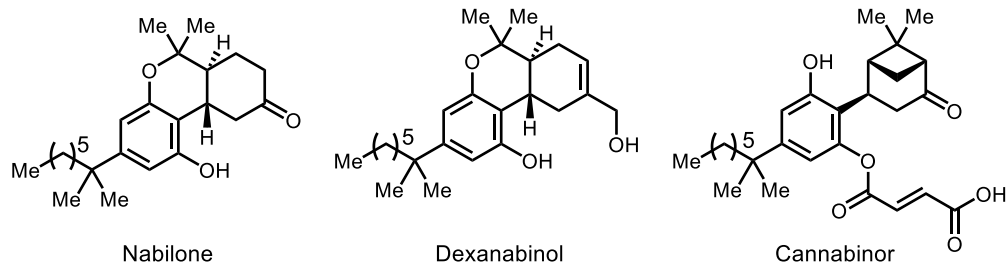


Schéma 34 Molécules thérapeutiques basées sur le THC (nabilone et dexanabinol) et le CBD (cannabinor)

3.1.2. Cannflavins A, B et C

3.1.2.1. Provenance et intérêts pharmaceutiques des cannflavins A, B et C

Comme mentionné ci-dessus (Section 3.1.1), la plante de *Cannabis Sativa* contient des flavonoïdes¹³⁹ aussi retrouvés dans la majorité des plantes comme la vixétine, le kaempférol, l'apigénine, la quercétine, l'orientine ou même la lutéoline. Cependant, elle contient également ses propres flavonoïdes comme les cannflavins A, B et C (Figure 15). La structure des cannflavins A et B diffèrent de celle de la cannflavin C par rapport à la position de la chaîne géranyle qui se situe à la position 9 de la portion hétérocyclique vs la position 7 pour les cannflavin A et B.

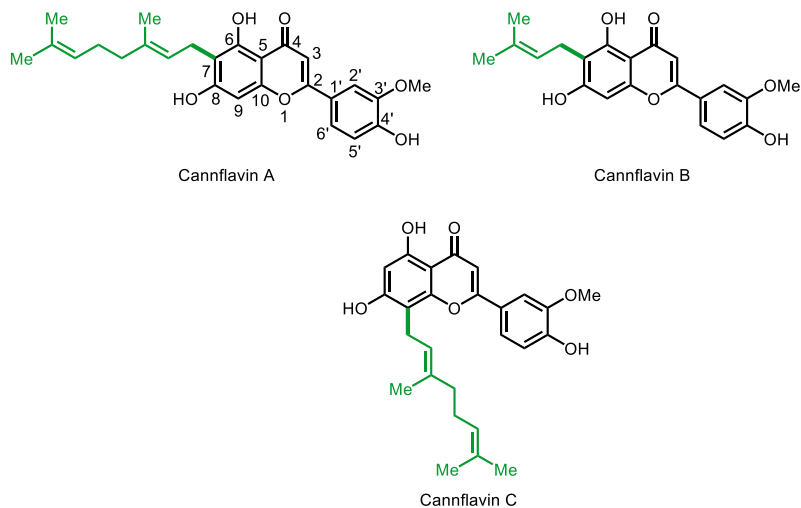


Figure 15 Cannflavins A, B et C

Les cannflavins A et B ont été isolés pour la première fois en 1980¹⁴⁰ par le groupe de Jamieson avec un rendement de seulement 6 mg pour la cannflavin A et 0,8 mg pour la cannflavin B par kg de plante sèche. Pour sa part, la cannflavin C a été isolée beaucoup plus tard par les groupes de ElSohly et Ross en 2008.¹⁴¹ Cette cannflavin est aussi très peu présente dans la plante et 1,43 mg a été isolé par kg de plante sèche. Pour leur isolation, beaucoup de solvants et techniques de purifications différentes ont été nécessaires pour finalement obtenir très peu des produits désirés. Un peu plus tard, les assignations complètes par RMN de la cannflavin A et B ont été rapportées.¹⁴² Une étude de 2014¹⁴³ rapporte que ces flavonoïdes lipophiles se retrouvent en quantités équivalentes dans les graines germées de variété *Ermo* de la plante de *Cannabis Sativa*. Étant donnée la haute teneur en oméga-3, acides gras et acides aminés de ces graines, elles ont été considérées comme un nouveau produit anti-inflammatoire comestible issues du cannabis.

Malgré la faible quantité de ces flavonoïdes présente dans la plante, ces molécules ont été testées dans une panoplie de tests biologiques. Notamment, il a été rapporté qu'un mélange de cannflavins peut agir comme anti-inflammatoire en inhibant la libération de prostaglandine E₂ induite par le 12-0-tétradecanoylphorbol-13-acétate (TPA) provenant de cellules synoviales (Tableau 17).¹⁴⁴⁻¹⁴⁵ Ce mélange de cannflavins peut même rivaliser avec d'autres anti-inflammatoires établis, étant 30 fois plus efficace que l'Aspirin[™].¹⁴⁴ Le groupe d'Appendino a identifié les enzymes responsables de la génération de la prostaglandine.¹⁴³

Tableau 17 Comparaison d'anti-inflammatoires établies avec un mélange de cannflavins

Molécule	IC ₅₀ (ng/mL)	Activité relative
Aspirine	840	0.037
Cannflavins	31	1
Indométacine	1.7	18
Dexaméthasone	0.27	115

La cannflavin A a aussi été utilisée dans un autre essai biologique comme agent thérapeutique potentiel contre la maladie d'Alzheimer (Figure 16).¹⁴⁶ Cette cannflavin agit comme agent neuroprotecteur qui vient diminuer la formation de fibrilles d'amyloïdes bêta

(A β ₁₋₄₂) et réduire la densité des agrégats, qui sont notamment responsables de la perte de neurite, qui mènent à la perte de neurones. Toutefois, la cannflavin A n'est pas neurotoxique comme les autres flavonoïdes utilisés dans cette étude. L'utilisation de la cannflavin A a effectivement permis d'obtenir un taux de cellules vivantes supérieur à 40% en comparaison avec les autres flavonoïdes, en plus de diminuer la formation de fibrilles d'amyloïdes bêta et leurs densités, en comparaison avec l'expérience contrôle.

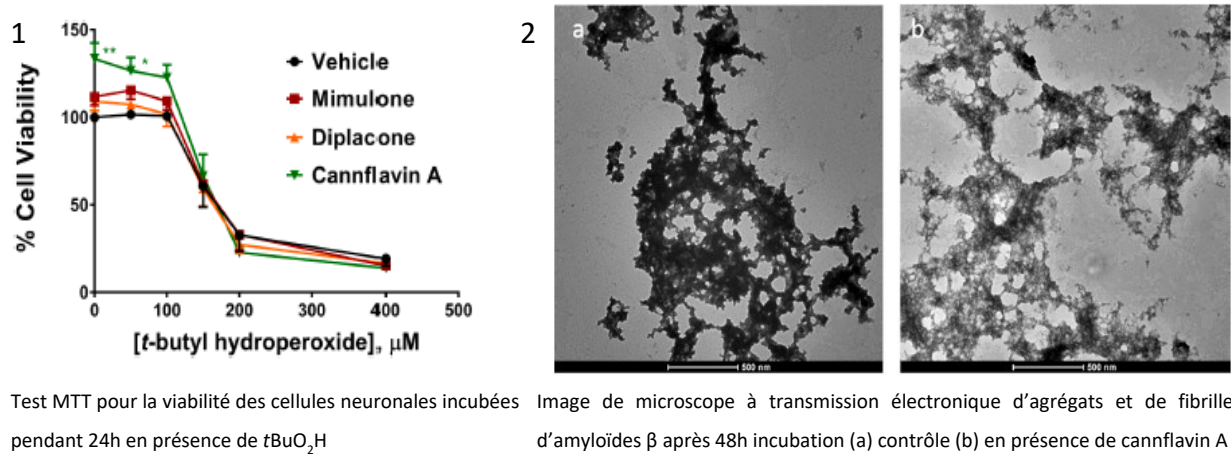


Figure 16 Effet de la cannflavin A sur les cellules neuronales (1) ainsi que les fibrilles d'amyloïdes bêta (2).¹⁴⁶ Image reproduite de la référence 146 avec permission. Copyright 2019 Elsevier

B. V.

Dans le but d'en connaître davantage sur le métabolisme de ces molécules, les cannflavins A et B ont été mises en présence de 41 microorganismes et les différents métabolites issus des réactions de dégradation ont été séparés et leurs structures élucidées.¹⁴⁷ À la suite de ces tests, cinq métabolites ont été isolés. Pour les trois métabolites de la cannflavin A, l'alcène en fin de chaîne géranyle a été dihydroxylé et deux de ces produits portent des modifications sur les phénols de la portion phloroglucinol de la flavine, l'un transformé en sulfate et l'autre en glycosyl avec le L-rhamnose. Pour les deux produits provenant de la cannflavin B, la chaîne prényle est restée intacte, mais un des deux phénols a été converti en sulfate et l'autre en glycosyl. Ces métabolites ont ensuite été testés pour leurs potentiels antimicrobiens et anti-protazoaires, et possède une activité similaire à celle des cannflavins.

L'activité antiparasitaire de ces flavones a aussi été testée, plus précisément contre les parasites du genre *Leishmania* et *Trypanosoma*. Dans cette étude, seulement la cannflavin A a été testée, donnant des IC₅₀ de 14,6 (µg/mL) contre *Leishmania donovani* et 1,9 (µg/mL) contre *Trypanosoma brucei brucei*.¹⁴⁸ Cette activité a ensuite été corroborée avec une étude de modélisation moléculaire avec plus de 352 phénols différents provenant de plantes.¹⁴⁹ Finalement, la cannflavin A fait partie des 19 candidats les plus prometteurs et devrait être considérée sérieusement comme agent thérapeutique pour traiter ces infections causées par des parasites. Dans la publication originale de la découverte de la cannflavin C, les mêmes propriétés antiparasitaires ont été soulignées, donnant des résultats similaires avec un IC₅₀ de 17,0 (µg/mL). De plus, les auteurs montrent que ce régioisomère possède des propriétés antioxydantes.

3.1.2.2. Biosynthèse des cannflavins

Ce n'est qu'en 2019, que la biosynthèse a été publiée par Akhtar pour les cannflavins A et B (Schéma 35).¹⁵⁰ En effet, les cannflavins partagent la séquence biosynthétique que les autres flavonoïdes tels que la naringénine, l'apigénine, la lutéoline et la chrysoérior. Dans ces travaux, les auteurs se sont fondés sur le fait que la synthèse commence par la lutéoline qui est aussi présente dans le cannabis.¹³⁹

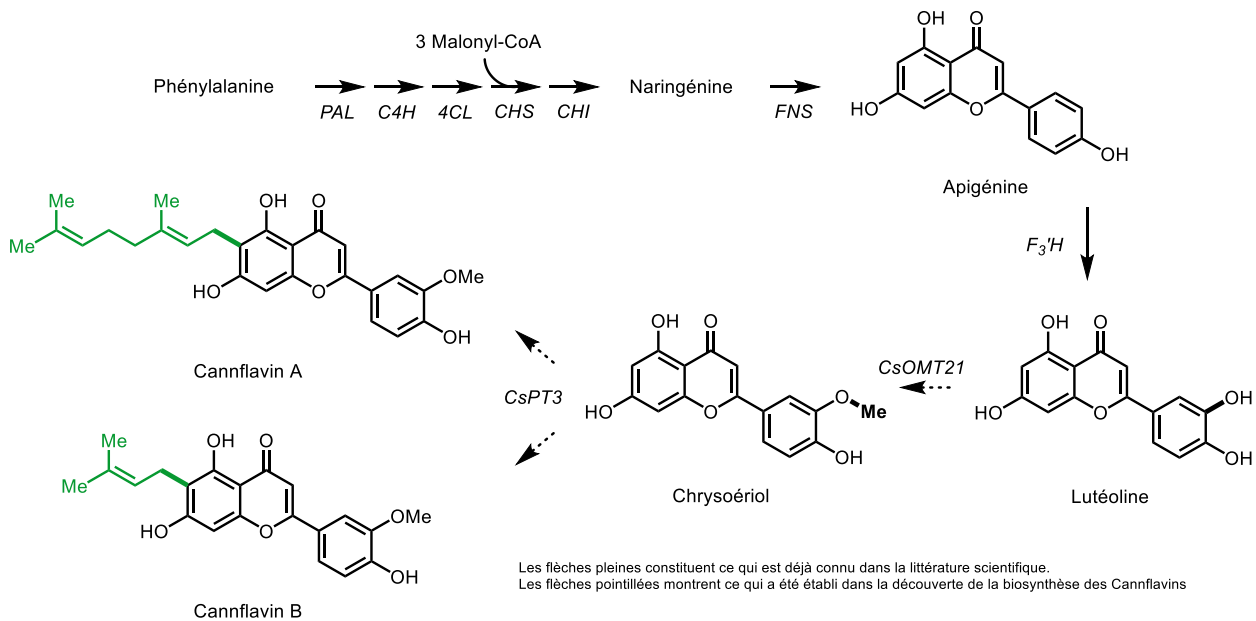


Schéma 35 Biosynthèse des cannflavins A et B

La lutéoline est directement et sélectivement méthylée par la *O*-méthyle transférase *CsOMT21* pour donner la chrysoériol. Ensuite, la chaîne géranyle ou prényle est introduite sélectivement par une enzyme de type prényle transférase nommée *CsPT3* en utilisant soit le géranyle diphosphate (GPP) ou le diméthylallyle diphosphate (DMAPP), respectivement. Cette enzyme est propre à la plante de cannabis. La voie de biosynthèse pour la cannflavin C n'a toujours pas été décrite, mais une voie similaire à celle des cannflavins A et B peut être envisagée.

3.1.2.3. *iso*-Cannflavin B et intérêts pharmaceutiques

Le seul isomère non naturel de ces molécules est l'*iso*-cannflavin B (Figure 17), dont la chaîne prényle se situe sur la position 9 de la partie phloroglucinol, version prényle de la cannflavin C. Ce composé a été testé dans plusieurs essais biologiques et a eu autant de succès que les autres cannflavins. Plus précisément, cette molécule a été impliquée dans une étude sur le cancer du sein.¹⁵¹ Ainsi, l'*iso*-cannflavin B inhibe la prolifération de cellules cancéreuses humaines T47D, en plus de provoquer d'une intense autophagie de ces dernières.

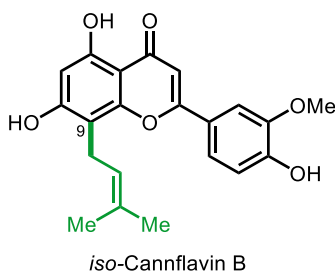


Figure 17 *iso*-Cannflavin B

Dans une autre étude visant le cancer du pancréas, le cancer commun le plus meurtrier avec seulement 8% de survit après cinq ans,¹⁵² ce régioisomère des cannflavins est aussi efficace *in vitro* que *in vivo*.¹⁵³ *In vitro*, l'*iso*-cannflavin B augmente drastiquement l'apoptose des cellules cancéreuses de deux modèles différents de cellules cancéreuse du pancréas, Panc-2 et KPC. *In vivo*, lorsque cette molécule est combinée avec des biomatériaux de radiothérapie intelligents, la progression de la tumeur est retardée et le processus de métastase est limité. Les souris traitées avec la combinaison des deux thérapies ont un taux de survie supérieur aux souris traitées uniquement avec les biomatériaux.

3.1.2.4. Synthèse totale de la cannflavin B et de l'iso-cannflavin B rapportée par Appendino

De ces quatre molécules seulement la cannflavin B et l'iso-cannflavin B ont été synthétisées par Appendino en 2008.¹⁵⁴ La synthèse de la cannflavin B commence par la silylation du phloroglucinol avec TBSCl/Et₃N dans le DCM, suivi d'une réaction de Mitsunobu¹⁵⁵ utilisant le couple DIAD/PPh₃ pour effectuer la réaction, donnant un rendement de 47% sur deux étapes (Schéma 36). L'éther d'aryle est ensuite impliqué dans une réaction de réarrangements de Claisen¹⁵⁶-Cope¹⁵⁷ en tandem catalysée avec l'Eu(fod)₃ (20 mol%). Ce dernier réarrangement donne uniquement et sélectivement le motif linéaire, sans trace du régioisomère avec la chaîne prényle en *ortho* du phénol.

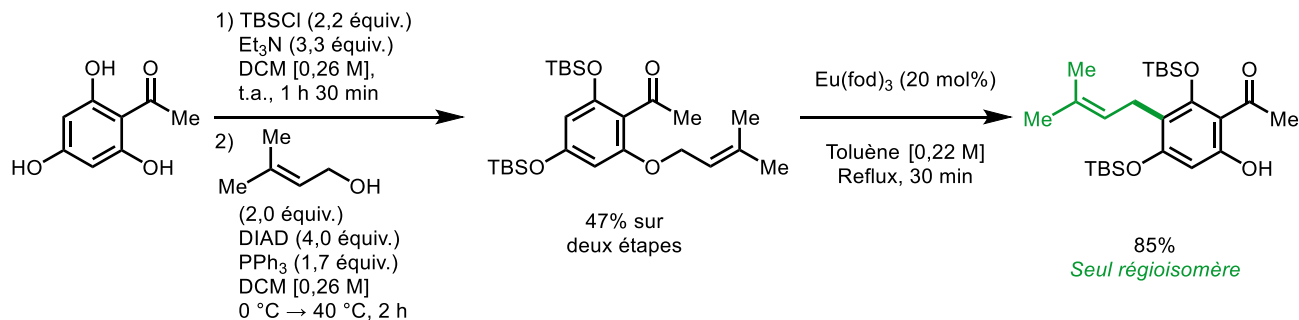


Schéma 36 Synthèse de l'aryle éther pour la synthèse de la cannflavin B

À partir de cet intermédiaire, le phénolate est généré par déprotonation avec le NaH comme base dans le THF anhydre puis réagit avec le chlorure d'acyle pour donner l'ester correspondant (Schéma 37). Une fois l'estérification complétée, un autre équivalent de base est ajouté, puis la réaction est chauffée à reflux pour compléter le réarrangement de Baker-Venkataraman¹⁵⁸⁻¹⁵⁹ et produire la dicétone avec 85% de rendement. Après purification, la dicétone est impliquée dans une cyclisation déshydratante catalysée avec le CuCl₂ en présence d'un excès de TMSCl pour générer l'hétérocycle du corps flavone avec 60% de rendement. Bien que les auteurs observent une conversion complète, un rendement modéré est obtenu en plus de la perte d'un des groupements protecteurs silylés. Ceci provient de l'isomérisation de l'hétérocycle dans les conditions acides générées par l'utilisation de TMSCl, qui génère du HCl *in situ*. Cette réaction est typique dans la synthèse de flavonoïdes et se nomme le réarrangement de Wessely-Moser,¹⁶⁰ historiquement utilisée pour l'élucidation de structures de produits

naturels. Finalement, le produit est déprotégé par un premier traitement au TBAF dans le THF anhydre pour cliver l'éther d'énol silylé, suivi de la déprotection de l'ester pivalique avec la pyrrolidine dans le THF anhydre à reflux afin de donner la cannflavin B avec 60% de rendement sur les deux dernières étapes. Globalement, la synthèse de la cannflavin B a été réalisée en sept étapes linéaires avec un rendement global de 12%.

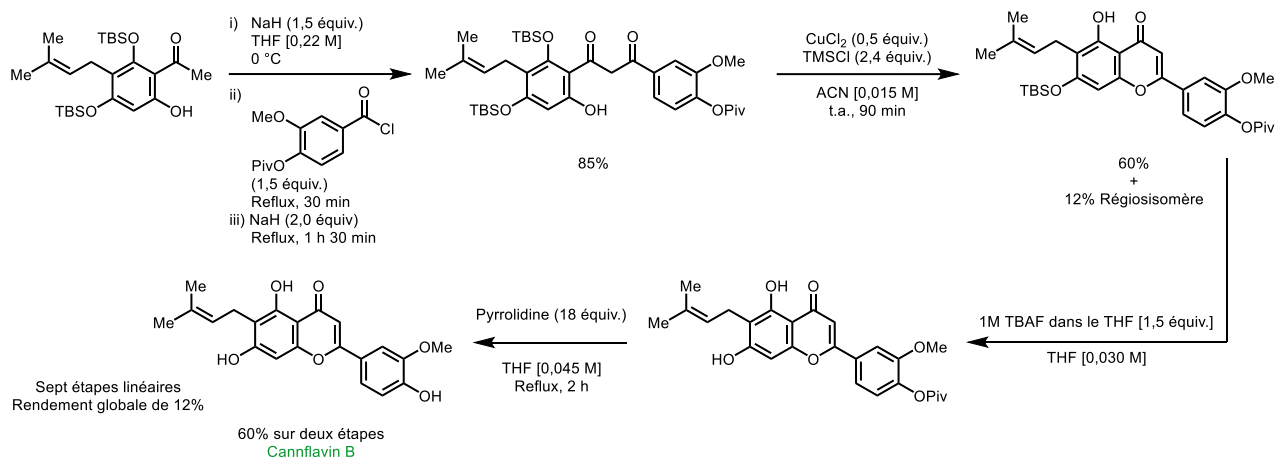


Schéma 37 Synthèse de la cannflavin B

Pour l'*iso*-cannflavin, la synthèse diffère légèrement au tout début (Schéma 38). En effet, la synthèse diverge après les réarrangements en tandem, le phénol libre est protégé par un ester pivalique et le TBS en *ortho* du carbonyle est sélectivement déprotégé en utilisant du TFA dans un mélange DCM-eau. Après cette dernière réaction, les étapes de synthèse sont toutes les mêmes que celle de la cannflavin B pour donner l'*iso*-cannflavin B en neuf étapes linéaires avec 8% de rendement global.

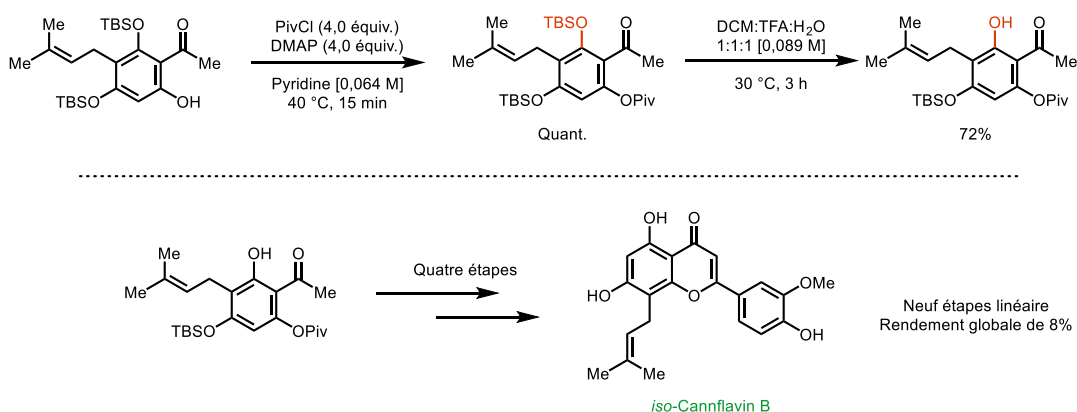


Schéma 38 Synthèse totale de l'*iso*-cannflavin B

3.1.2.5. Stratégie de réarrangement en tandem Claisen-Cope

Nous avons tenté de synthétiser les cannflavins A et C en utilisant la séquence de réactions rapportée par Appendio. La première étape de synthèse de la cannflavin A implique une réaction de protection qui a été réalisée avec un rendement quantitatif sur une échelle de 10 g (Schéma 39). Toutefois, la réaction de Mitsunobu pour synthétiser l'éther de géraniol a donné un rendement plus faible de 31%. Néanmoins, la solution à ce problème a été d'effectuer une réaction de S_N2 avec le phénol **61** et le bromure de géranyle **63**¹⁶¹ dans le DMF anhydre en utilisant NaH comme base.¹⁶² Cette réaction a donné 40% de rendement pour l'éther **64** et a été réalisée sur plus grande échelle (1,5 mmol). En plus de donner un meilleur rendement, la purification de l'éther de géranyle est simplifiée par l'absence du couple PPh_3 -DIAD qui peut être difficile à séparer. Les réarrangements de Claisen-Cope en tandem catalysés avec l'euporium ont ensuite été tentés.

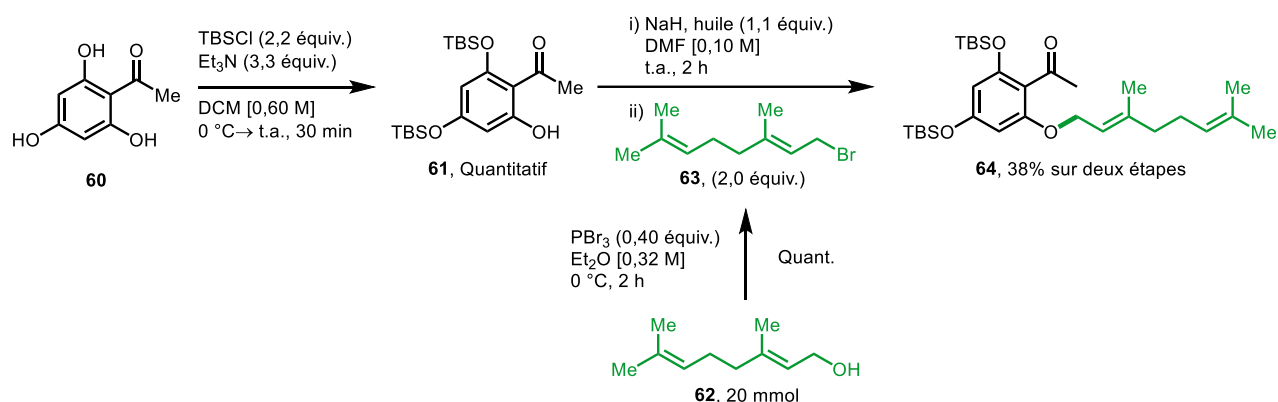


Schéma 39 Préparation du précurseur **64** pour les réarrangements en tandem de Claisen-Cope

Dès le premier essai, une conversion complète en produit désiré **65** a été observée (Schéma 40). Cependant, malgré les nombreuses tentatives pour purifier le produit brut, il a été impossible d'obtenir le produit pur soit par purification sur chromatographie en phase normale ou inverse. En effet, le produit désiré n'est pas séparable du complexe d'euporium. Vu que l'échelle était très petite et que le produit semblait être une huile, aucune condition de distillation ou recristallisation n'a été tentée.

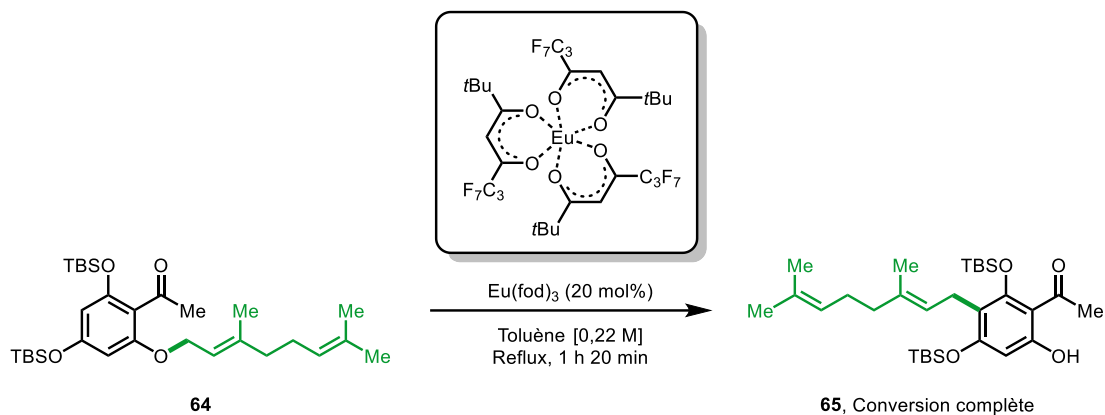


Schéma 40 Réaction clé de la synthèse de la cannflavin A (Stratégie Claisen-Cope)

De plus, malgré l'excellente régiosélectivité de cette réaction, cette approche linéaire n'est pas très efficace pour produire de grandes quantités d'analogues, notamment si un criblage dans le but d'améliorer l'activité biologique de cette classe de molécules est nécessaire, puisque la chaîne latérale est installée au tout début de la synthèse. De plus, lors de l'étape de cyclisation déshydratante, 10-15% de l'isomère provenant du réarrangement de Wessely-Moser a été isolé dans les deux synthèses (cannflavin B et *iso*-cannflavin B) (Schéma 41). En outre, l'utilisation d'une charge catalytique élevée (20 mol%) d' $\text{Eu}(\text{fod})_3$ un lanthanide précieux peu présent sur terre comme catalyseur pour cette réaction, n'est pas optimal. Il est donc souhaitable de développer une nouvelle voie de synthèse plus efficace afin d'accéder à une variété d'analogues.

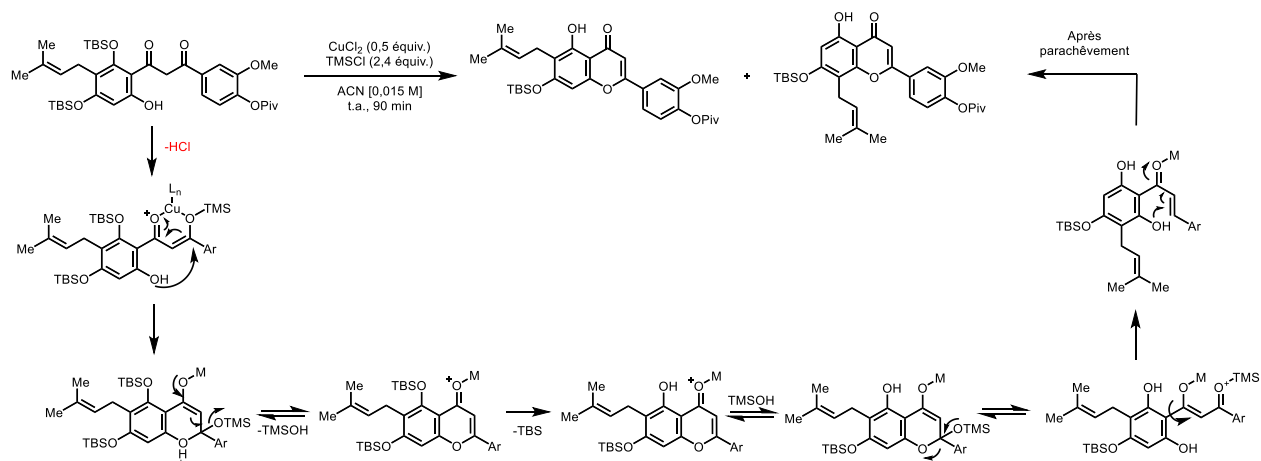


Schéma 41 Réarrangement de Wessely-Moser menant au régiosomère non désiré

3.1.2.6. Stratégie de rétrosynthèse pour la cannflavin A et B

La nouvelle stratégie vise à améliorer la synthèse en la rendant plus divergente en plus de permettre la toute première synthèse de la cannflavin A. Pour synthétiser cette flavone (Figure 18), il serait judicieux de passer par un intermédiaire portant un halogène (**68**) qui pourrait servir de partenaire pour des réactions de types couplage-croisés ou d'échanges halogène-métal suivi d'une réaction S_N2 . Cet hétérocycle halogéné pourrait être obtenu en utilisant la même approche que celle rapportée lors de la synthèse de la cannflavin B. L'autre grande différence sera d'introduire de façon régiosélective l'halogène au tout début de la synthèse soit directement sur le phloroglucinol ou un intermédiaire protégé de ce dernier **66**. Le produit halogéné ne doit pas décomposer dans les conditions réactionnelles subséquentes.

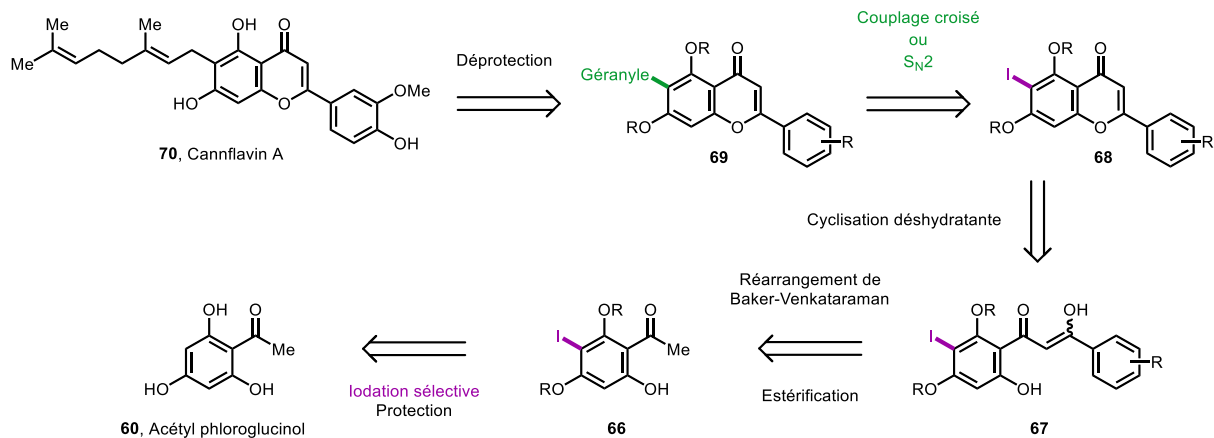


Figure 18 Analyse rétrosynthétique pour la préparation de la cannflavin A

3.1.2.7. Stratégie de rétrosynthèse pour la cannflavin C et l'iso-cannflavin B

La même stratégie pourrait être employée afin de réaliser la synthèse la cannflavin C et l'iso-cannflavin B (Figure 19), à la différence près que l'halogène devra être installé sur l'autre position pour former ces isomères de la cannflavin A et B, respectivement.

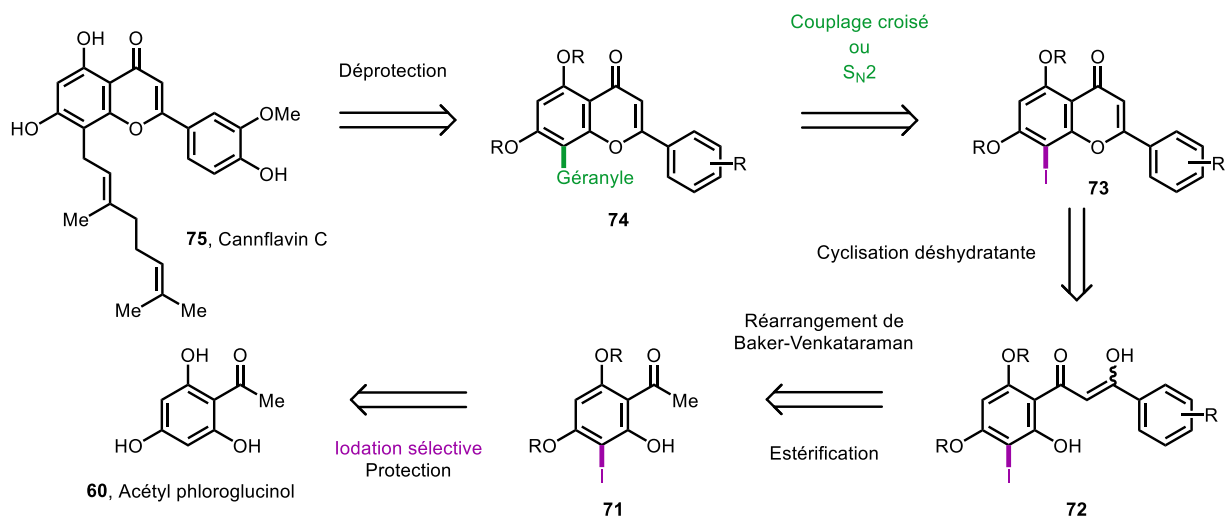


Figure 19 Analyse rétrosynthétique pour la préparation de la cannflavin C

3.2. Synthèse de la cannflavin A

3.2.1. Stratégie utilisant un couplage croisé

3.2.1.1. Éthers d'énols silylés comme groupement protecteur

Précédemment synthétisé lors des tests préliminaires, le phloroglucinol protégé sous forme d'éthers silylés **61** a été utilisé. Ce produit a été halogéné directement en utilisant les conditions de Frontier (AuCl_3 et le NIS).¹⁶³ Après un peu plus de cinq heures de réaction, une conversion complète a été observée donnant **76** avec un rendement isolé de 85% (Schéma 42). À noter, cette réaction doit être suivie par RMN, étant donné l'instabilité de l'iodure **76** (voir ci-dessous) et la petite différence de R_f entre le produit désiré et le produit de départ. De plus, l'iode s'installe en *ortho* du phénol malgré le fait que les conditions employées donnent uniquement des phénols halogénés en *para*. Dans cet exemple, c'est l'encombrement stérique de l'éther d'énol silylé qui adopte une conformation bloquant la position *para* en raison de la liaison hydrogène entre le carbonyle et le phénol. Même s'il s'agit de l'isomère non désiré pour la synthèse de la cannflavin A, la synthèse a été poursuivie. Le composé halogéné a par la suite été impliqué dans une réaction d'estérification en utilisant le chlorure d'acyle **78** correspondant et le NaH comme base dans le THF anhydre pour donner une conversion complète, puis chauffer à reflux pour réaliser le réarrangement de Baker-Venkataraman. Malgré une conversion complète,

lorsque chauffée, le produit de la réaction se décompose, ne donnant aucun produit désiré. Pour remédier à ce problème, des conditions plus douces doivent être utilisées pour le réarrangement. Au lieu de faire les deux étapes de façon «one-pot», la réaction pour former l'ester **80** a d'abord été traitée et le produit isolé quantitativement.

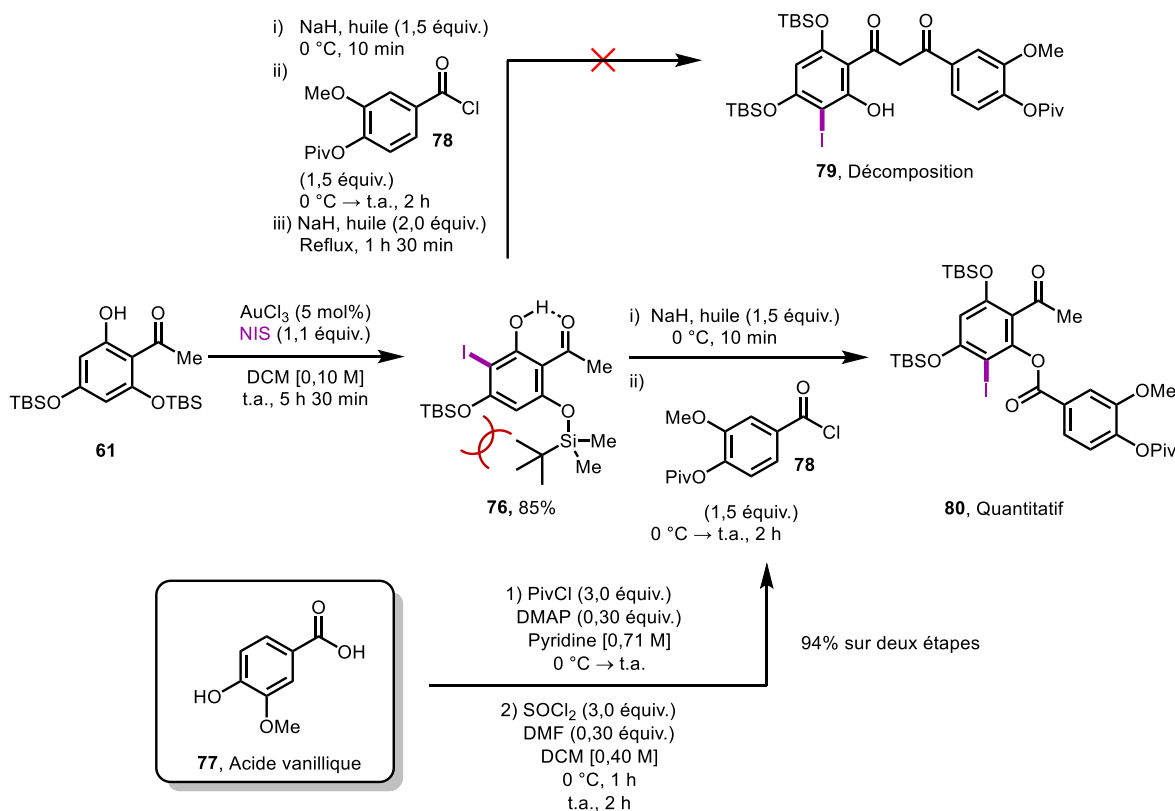
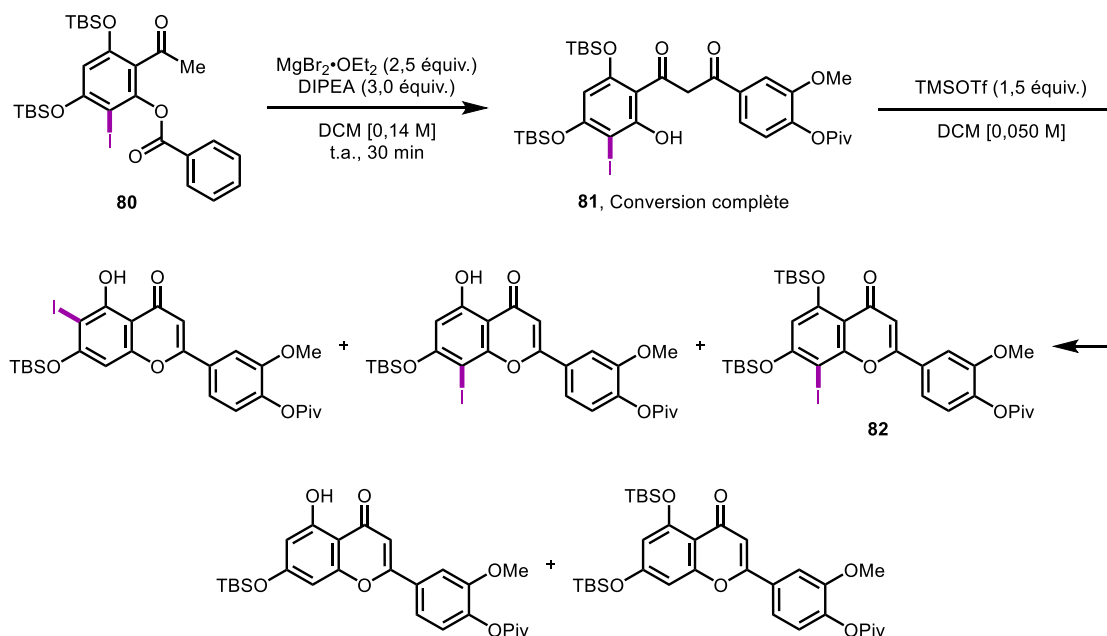


Schéma 42 Préparation de l'ester **80**

Des conditions plus douces pour faire le réarrangement de Baker-Venkataraman ont été rapportées dans la littérature. En effet, Coltart a rapporté des conditions pour faire cette réaction à température ambiante en utilisant du MgBr₂•OEt₂ et de la DIPEA dans le DCM; le magnésium se coordonne à la cétone permettant de faire un énolate mou qui réagit avec un ester activé, un benzotriazole ou un penta-fluorobenzoate, pour générer la dicétone.¹⁶⁴ Se basant sur ces travaux, Pichette a développé une synthèse de dicétone en utilisant l'ester comme agent activant pour faire une série de dichromone et chromone.¹⁶⁵ Lorsque tenté sur notre substrat, un changement de couleur immédiat au jaune vif est observé ce qui est une couleur typique des dicétones substituées par des aryles (Schéma 43). Afin d'obtenir le produit brut **81** et que la réaction subséquente fonctionne, un lavage à l'acide chlorhydrique dilué est nécessaire afin de cliver le

magnésium du groupement fonctionnel dicétone. D'autres conditions pour le réarrangement ont été testées en utilisant une autre base comme le LiHMDS dans le THF anhydre,¹⁶⁶ mais sans que le produit désiré ne puisse être obtenu. La prochaine étape consiste à cycliser la dicétone **81** avec le phénol libre de l'unité phloroglucinol. Les conditions utilisées dans la synthèse de la cannflavin B ont d'abord été testées, mais sans succès. En rajoutant un équivalent d'eau dans la réaction, une faible conversion du produit de départ vers le produit désiré a été observée. Puis, le réarrangement de Wessely-Moser a eu lieu donnant non seulement le produit désiré, mais aussi l'hétérocycle iodé menant à l'autre régioisomère. Ces deux derniers isomères ne pouvant pas être facilement séparés, d'autres conditions ont dû être trouvées pour compléter cette synthèse. Dans la synthèse des flavonoïdes, le TMSOTf est souvent utilisé dans les cyclisations déshydratantes, plus précisément dans la synthèse de la vixetin, de l'*iso*-vixetin et l'*iso*-embigénine.¹⁶⁷ Nous avons donc essayé d'ajouter lentement le TMSOTf à une solution de **81** dans le DCM anhydre à 0 °C. La réaction était complète après 1 h, mais lors de la purification de **82**, il a été observé qu'un des groupements protecteurs silylés était clivé de façon non sélective. Ceci est dû au fait que l'acide triflique est généré lors de la réaction ou du parachèvement. Avec un pK_a de -14,7¹⁶⁸⁻¹⁶⁹, cet acide clive les groupements protecteurs silylés.¹⁷⁰⁻¹⁷¹ En effet, dans la synthèse publiée de la cannflavin B, le TFA, pK_a de 0,23,¹⁷² dans un mélange DCM-eau est suffisant pour déprotéger au moins un TBDMS. De plus, une bonne proportion de l'iodoarène subit une réaction de protodéshalogénéation, menant à un mélange complexe de produits.



Sch\u00e9ma 43 Synth\u00e8se de la dic\u00e9tone **81** n\u00e9cessaire \u00e0 la construction de la flavone **82**

D'autres strat\u00e9gies n'ont pas donn\u00e9 de meilleurs r\u00e9sultats: par exemple, nous avons essay\u00e9 de produire la chalcone en utilisant la vanilline et le ph\u00e9nol **76** dans l'\u00e9thanol avec soit NaOH, KOH ou BaO.¹⁷³ Alternativement, des tentatives de transformations «one-pot» pour synth\u00e9tiser directement la flavone soit dans des conditions acides en transfert de phase \u00e0 reflux¹⁷⁴ ou des conditions oxydante et catalytique avec I₂ dans le DMSO \u00e0 temp\u00e9rature \u00e9lev\u00e9e, n'ont pas \u00e9t\u00e9 fructueuses.¹⁷⁵ Compte tenu de ces derniers r\u00e9sultats, un changement de groupement protecteur s'imposait pour r\u00e9aliser la synth\u00e8se de la cannflavin A sans avoir \u00e0 modifier le plan de synth\u00e8se dans son ensemble.

3.2.1.2. Esters pivaliques comme de groupement protecteur

Consid\u00e9rant que les \u00e9thers d'\u00e9nols silyl\u00e9s ne sont pas stables dans les conditions r\u00e9actionnelles des \u00e9tapes subs\u00e9quentes de la synth\u00e8se, nous avons opt\u00e9 pour les substituer par d'autres groupements protecteurs plus robustes qui survivraient aux conditions acides. \u00c9tant donn\u00e9 que la portion vanillique (**78**) est d\u00e9j\u00e0 prot\u00e9g\u00e9 par un ester pivalique, nous avons vu l'opportunit\u00e9 de minimiser les types de groupements protecteurs tout en r\u00e9glant le probl\u00e8me pr\u00e9c\u00e9dant en rempla\u00e7ant les TBS par des esters pivaliques. La synth\u00e8se doit \u00eatre remani\u00e9e pour accommoder ce changement. Malheureusement, la pivaloylation directe de l'ac\u00e9tyl

phloroglucinol ne permet pas de synthétiser adéquatement la molécule protégée nécessaire car un mélange 40:60 des deux isomères est observé par RMN lorsque l'acétyl phloroglucinol est soumis au chlorure de pivaloyle (Schéma 44). De plus, il n'est pas possible de séparer facilement ces produits à cause de leurs propriétés chromatographiques et physiques similaires. En fait, pour obtenir seulement 22% du produit attendu, il faut purifier le produit brut par chromatographie en utilisant un gradient de 0-5% de benzène dans le toluène.

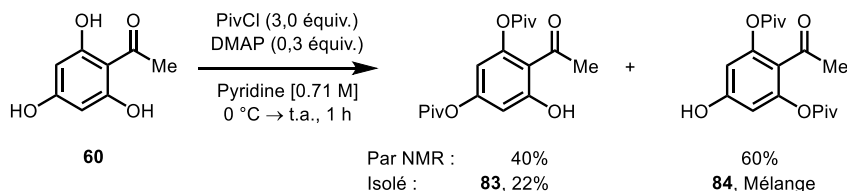


Schéma 44 Pivaloylation directe de l'acétyl phloroglucinol

Pour débiter la synthèse du nouveau précurseur, le diTBS-acétyl phloroglucinol **61** est monodéprotégé sélectivement par une quantité catalytique de PPTS,¹⁷⁶ pK_a de 5,21,¹⁷⁷ à reflux dans le méthanol donnant 94% de **85** (Schéma 45). Cet intermédiaire diphenol est monoprotégé sélectivement avec le MOMBr en utilisant DIPEA comme base dans le DCM anhydre pour donner le mono-MOM **86** à 80%.¹⁷⁶ Le dernier groupe TBS est ensuite clivé en traitant **86** avec le couple TBAF/AcOH dans le THF anhydride¹⁷⁶ pour donner quantitativement le diphenol nécessaire à la réaction d'iodation. Le composé **87** est traité avec I₂ et de l'acide périodique dans l'éthanol à 40 °C¹⁷⁸⁻¹⁷⁹ pour donner 96% de rendement après isolation par précipitation et filtration. Ce produit n'étant pas stable, il est directement protégé avec les esters pivaliques dans les mêmes conditions que la protection de la portion vanillique pour donner 96% de rendement de **89**.¹⁸⁰ La régiosélectivité de la réaction d'iodation a été confirmée par la résolution de la structure de l'intermédiaire dipivaloyle **89** qui a pu être cristallisé dans un mélange méthanol-hexanes, par diffraction des rayons X.

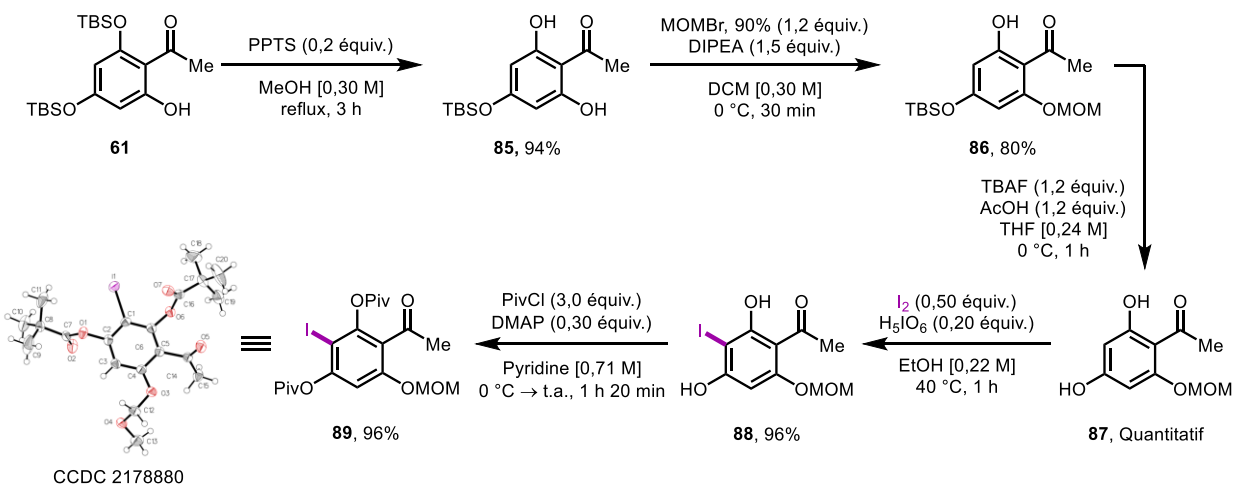


Schéma 45 Synthèse du précurseur **89**

Par la suite, le dipivaloyl iodoarène **89** a été traité avec du ZnBr_2 et de l'*n*-PrSH dans le DCM^{181} anhydre pour cliver l'éther de MOM donnant le phénol **90** quantitativement (Schéma 46). Il est primordial de respecter le temps de réaction court car un temps de réaction prolongé mène à la protodéshalogenation de l'iodoarène dans les conditions réactionnelles. La synthèse se poursuit avec l'estérification (comme dans la section 3.2.1.1) pour donner le produit **91** avec un rendement de 86% pour **91**. Le réarrangement de Baker-Venkatamaram sur l'ester via l'énolate donne la dicétone **92** qui est directement engagée dans la réaction de cyclisation déshydratante avec le TMSOTf.

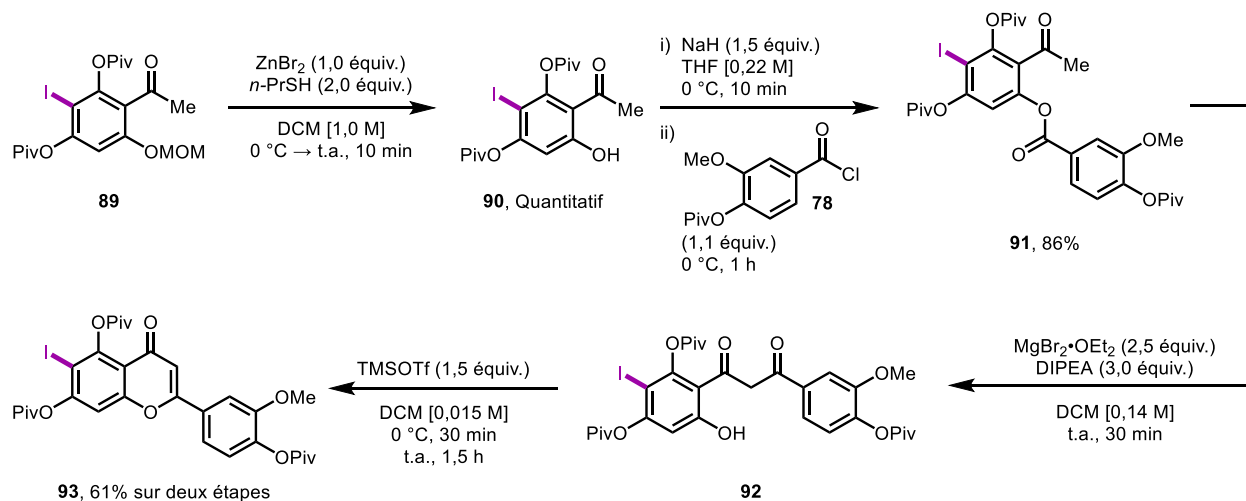


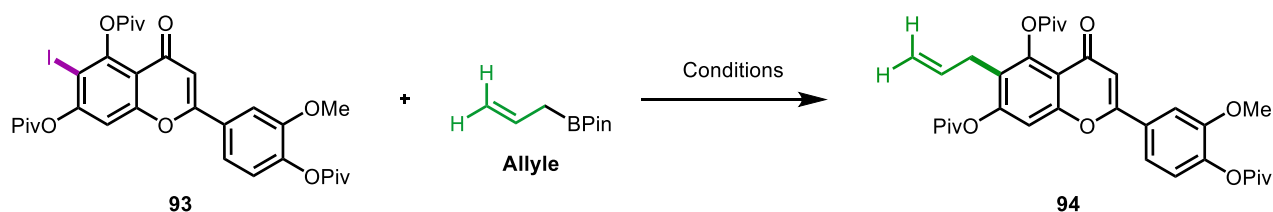
Schéma 46 Préparation du partenaire **93** pour le couplage croisé

Ainsi, la modification du groupement protecteur permet la cyclisation déshydratante sans que le produit de protodéshalogénéation ne soit observé. Le produit **93** a été isolé avec 61% de rendement sur deux étapes. Avec ce composé en main, la réaction clé de cette synthèse a été investiguée.

3.2.1.3. Tentative de couplage croisé

Initialement, le couplage croisé de Suzuki⁷ dans les conditions développées par Organ¹⁸² a été envisagé (Tableau 18). Plus spécifiquement, il rapporte que le couplage entre un allyl boronate substitué et un iodoarène conduit sélectivement au produit linéaire avec rétention de configuration de la liaison double, et ce même pour les doubles trisubstitués non symétriques, comme le géranyle.

Tableau 18 Essais de réaction de Suzuki pour construire la portion allyle–aryle de la cannflavin A



Entrée	Conditions	Résultats
1	Pd-PEPPSI- <i>i</i> -Pr (5 mol%), Allyle (1,5 équiv.), CsF (4,0 équiv.), THF [0,25 M], 80 °C, 16 h ¹⁸²	Aucune conversion
2	Entrée 1, K ₂ CO ₂ (4,0 équiv.) au lieu de CsF	Aucune conversion
3	Entrée 1, DMF [0,080 M] au lieu de THF, 100 °C, 1.75 h	Décomposition
4	Entrée 1, 5 M KOH aq. soln. (4,0 équiv.) au lieu de CsF	93 Complètement déprotégé
5	Entrée 1, Pyrrolidine (4,0 équiv.) au lieu de CsF	Décomposition
6	PdCl ₂ (dppf)•DCM (7 mol%), Allyle (1,5 équiv.), Cs ₂ CO ₃ (1,5 équiv.), DMF [0,20 M], 110 °C (μW), 2 h ¹⁸³	Décomposition
7	PdCl ₂ (PPh ₃) ₂ (5 mol%), Allyle (1,5 équiv.), 2 M K ₂ CO ₃ aq soln (8,0 équiv.), THF [0,050M], 85 °C, 16 h ¹⁸⁴	Décomposition

Ces conditions utilisent le Pd-PEPPSI¹⁸⁵ comme catalyseur avec l'allyl boronate comme partenaire de couplage en présence de CsF dans le THF. Malheureusement, aucune conversion n'a été observée dans ces conditions et plusieurs de ses variantes (base, température et temps de réaction) ont aussi été testées (Tableau 18, entrées 1-5), sans succès. Une autre réaction de Suzuki a été testée, en utilisant PdCl₂(dppf) comme catalyseur, Cs₂CO₃ comme base, dans le DMF et chauffée à 100 °C (Tableau 18, entrée 6).¹⁸³ Dans ce cas seulement la décomposition du produit de départ a été observée. Dans un dernier essai pour les couplages de Suzuki, PdCl₂(PPh₃)₂, K₂CO₃ comme base dans le THF ont été utilisés, et encore une fois sans succès, puisque la décomposition du produit de départ **93** a été observé (Tableau 18, entrée 7).

Par la suite, le couplage avec un organoindium a été testé. Les travaux de Lee impliquent l'utilisation d'un organoindium généré *in situ* pouvant effectuer une transmétallation avec un catalyseur de palladium et donner le motif désiré après élimination réductrice.¹⁸⁶⁻¹⁸⁷ Cette stratégie peut fournir directement le précurseur de la Cannflavin A en utilisant le bromure de géranyle comme partenaire de couplage. Malheureusement, aucune conversion a été observée dans ces conditions (Schéma 47).

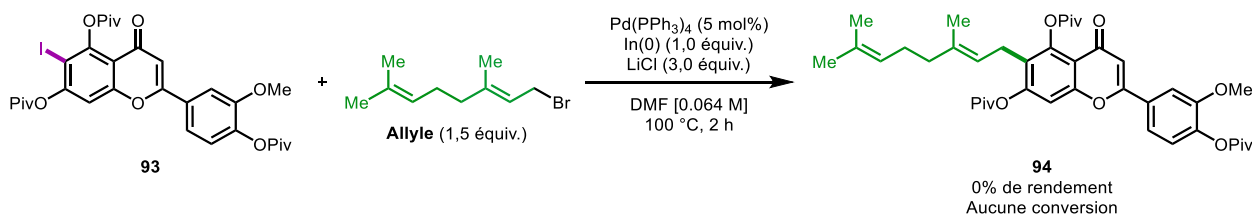


Schéma 47 Réaction de couplage croisé de type Negishi *via* l'organoindium généré *in situ*

Dans un autre type de couplage croisé développé par le groupe de Gong, il est possible d'utiliser le nickel comme catalyseur, dans une allylation réductrice avec le géranyle acétate et des halogénures d'aryles.¹⁸⁸ Lorsque testée, une décomposition totale du matériel de départ a été observée (Schéma 48).

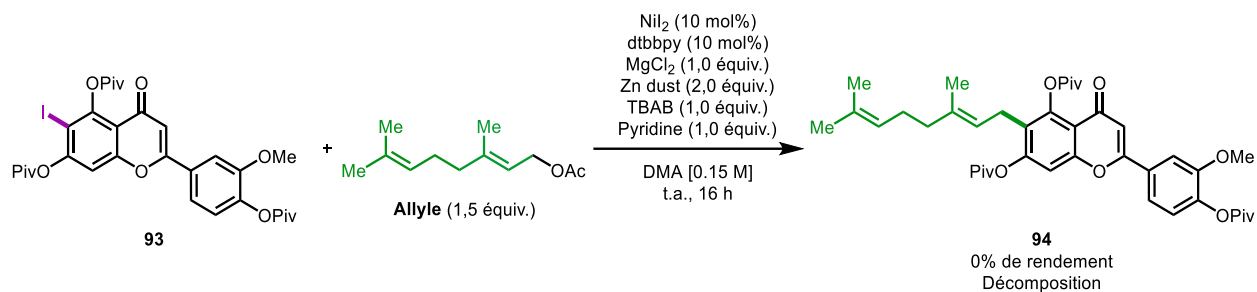


Schéma 48 Réaction de couplage croisé réductif catalysé par un complexe de Nickel

Afin de couvrir un éventail de réaction, un couplage de type Stille⁹ a été envisagé. Ce dernier couplage utilise un électrophile d'étain dans le processus de transmétallation du cycle catalytique pour faire le lien C–C après l'élimination réductrice. Dans des conditions similaires à celles de la littérature,¹⁸⁹ lorsque l'allyle d'étain a été réagi avec l'iodoarène en présence du $\text{PdCl}_2(\text{PPh}_3)_2$ et CsF dans le DMF à 80 °C, aucune trace du produit désiré n'a été observée par RMN (Schéma 49). Cependant, par LCMS la masse correspondante au produit désiré a été observée. Le temps de réaction a été diminué pour voir si le produit se décomposait au fur et à mesure de la réaction, mais aucune trace de produit n'a été détectée avec un temps de réaction plus court. Pour les couplages catalysés au palladium, nous avons aussi tenté sans succès de synthétiser la flavone-BPin selon un protocole de borylation de Miyura.^{184,190}

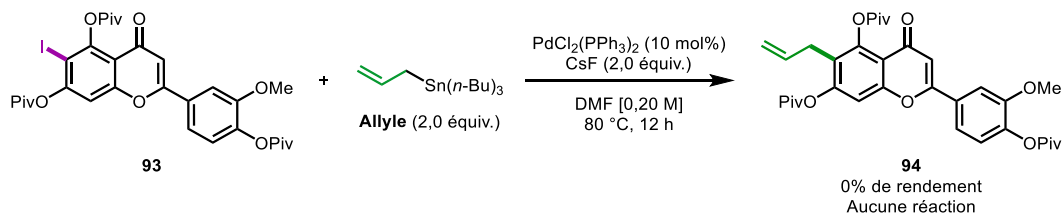


Schéma 49 Réaction de couplage croisé de Stille

Avec la popularité croissante de l'électrochimie comme méthode de couplage, nous avons testé les conditions du groupe de Périchon.¹⁹¹⁻¹⁹³ Pour cette réaction, soit que de la décomposition est observée ou de la protodéshalogénéation, sans jamais observer le produit de couplage désiré.

3.2.1.4. Aspects mécanistiques et alternatives

Malgré tous ces tests effectués, aucune conversion n'a été observée ou dans certains cas, seulement de la décomposition. Dans les produits de décomposition, la déshalogénéation du partenaire de couplage est rarement observée, ce qui signifie que l'insertion oxydante ou la formation d'un intermédiaire organométallique menant au produit désiré ne se fait pas. Dans la littérature, deux rapports indépendants établissent que dans les réactions catalysées avec des complexes de palladium, la réaction d'insertion oxydante avec les composés aryles comportant des substitutions en *ortho* de l'halogène était très lente voire impossible et proposent de nouvelles conditions réactionnelles.¹⁹⁴⁻¹⁹⁵ En effet, l'addition d'un co-catalyseur d'or, AuCl(AsPh₃), et le remplacement des ligands triphénylphosphines par les triphénylarsines, AsPh₃, a conduit à une amélioration drastique de la vitesse de réaction (Schéma 50).¹⁹⁶ Une étude computationnelle plus approfondie a été réalisée et montre en effet une interaction réversible entre les deux centres métalliques de palladium et d'or, suivi de l'élimination réductrice comme force motrice de la réaction.¹⁹⁷

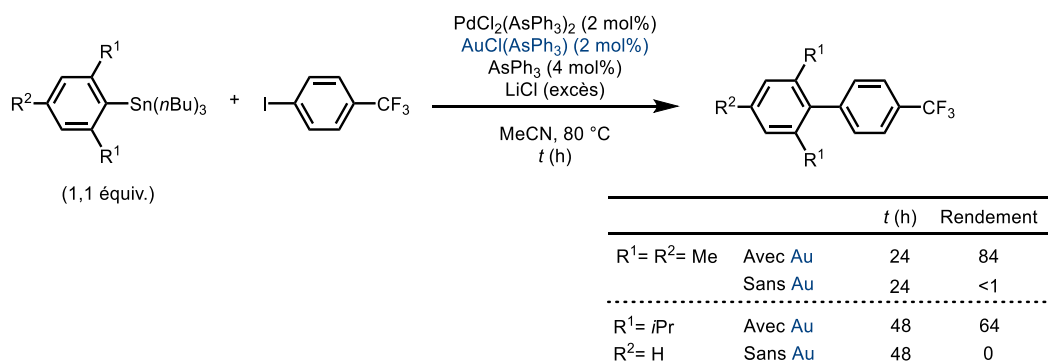


Schéma 50 Étude de conversion avec l'utilisation du co-catalyseur

Pour tester cette hypothèse, nous avons utilisé des conditions réactionnelles similaires, mais malheureusement le produit désiré n'a pas été observé. Dans les travaux de Knochel et Mayr, un couplage de Negishi menant à des biaryles a été étudié et les auteurs ont montré dans cet article que l'insertion oxydante est sévèrement ralentie par des arènes plus riches et substituées en *ortho*. Dans le cas du partenaire de couplage croisé **93**, les esters pivaliques se positionnent de façon perpendiculaire à l'aryle (selon la structure cristalline de **89**, voire Schéma 45), ce qui les mets directement dans le même axe que le palladium approchant la liaison C-I.

Cette étude de Knochel montre également que ce genre d'interaction n'est pas présente dans le cas d'un échange halogène-métal en utilisant le turbo Grignard ($i\text{-PrMgCl}\cdot\text{LiCl}$). En effet, cette étude montre que l' $i\text{-PrMgCl}$ attaque la liaison C-I de façon linéaire dans l'orbitale anti-liante de cette dernière (Figure 20). Une réaction de substitution nucléophile dans laquelle on ferait réagir un anion généré à partir de l'halogénure d'aryle et un électrophile apparaît donc comme une réaction alternative prometteuse. De plus, cette réaction est compatible avec les esters comme les groupements protecteurs pivaliques qui figurent dans le partenaire de couplage **93**.¹⁹⁸ Ainsi, l'organomagnésien de **93** pourra être généré et impliqué dans une réaction de type $\text{S}_{\text{N}}2$ avec un halogénure d'allyle pour produire le motif allyle-aryle présent dans les cannflavins.

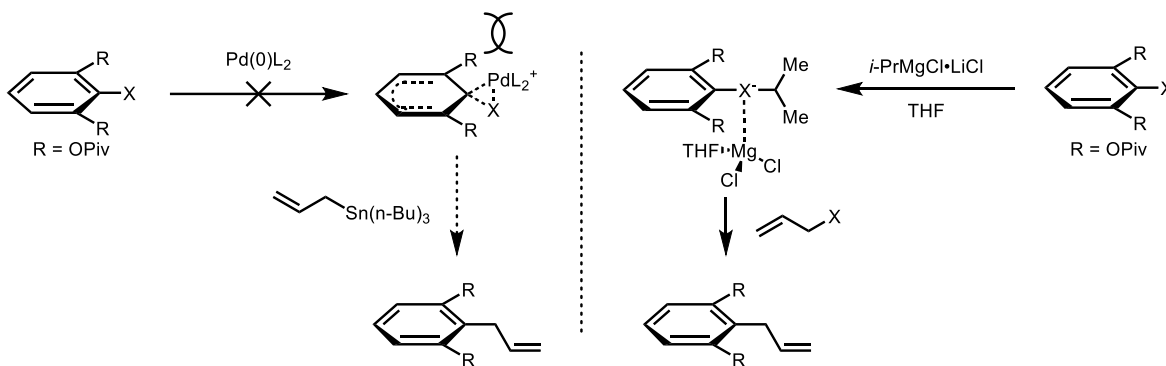


Figure 20 Représentation de l'étape problématique pour un couplage croisé

3.2.1.5. Optimisation de la réaction de $\text{S}_{\text{N}}2$ au cuivre

Au cours des deux dernières décennies, Knochel a rapporté plusieurs méthodes permettant la synthèse du motif géranyle-aryle présent dans les cannflavins A, B et C. Il a montré entre autres que des organozinciques générés avec soit Et_2Zn ¹⁹⁹ ou $i\text{-Pr}_2\text{Zn}$ ²⁰⁰ avec des catalyseurs à base de cobalt, CoBr_2 et $\text{Co}(\text{acac})_2$, respectivement permettaient le couplage d'un organozincique avec un chlorure d'allyle substitué par un processus $\text{S}_{\text{N}}2$ (Schéma 51). L'avantage de ces deux dernières méthodes est que la configuration de la double liaison des chlorures et des diéthylphosphates de géranyles est maintenue dans les deux cas. Si le CoBr_2 est remplacé par $\text{CuCN}\cdot 2\text{LiCl}$, seule la réaction de $\text{S}_{\text{N}}2'$ est observée, générant un carbone quaternaire.

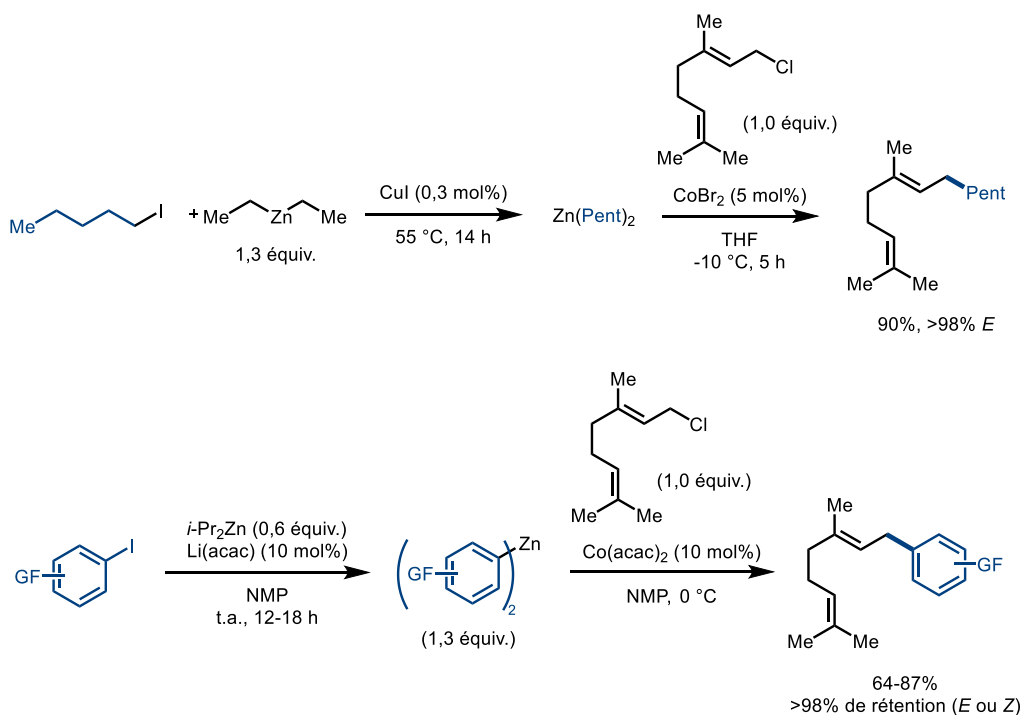


Schéma 51 Synthèse de géranyle-aryle utilisant les organo-zinciques

En se basant sur ces travaux, nous avons tenté de traiter l'iodure **93** avec du *i*-Pr₂Zn dans une solution d'éther, généré par une méthode développée précédemment dans le groupe Charette utilisant *i*-PrMgCl avec du Zn(OMe)₂, généré avec ZnCl₂ et NaOMe.²⁰¹ En essayant ces conditions, aucune conversion n'a été observée avec une récupération totale du produit de départ **93**. Il s'avère que les solvants éthers pour cette transformation sont à éviter et mènent à beaucoup de produit d'homocouplage.

Des conditions générant l'organozincique *in situ* avec un catalyseur de cobalt ont ensuite été testées pour faire la S_N2. En effet, le groupe de Périchon a développé une méthode utilisant de la poussière de zinc, ZnBr₂, CoBr₂ et TFA dans l'acétonitrile anhydre.²⁰² Malgré une protodéshalogénéation complète du produit de départ, aucune conversion n'a été observée vers le produit de S_N2 en utilisant le bromure, chlorure et phosphate de géranyles. Même si le produit désiré n'est pas observé, ce résultat est encourageant puisqu'il est possible de faire réagir l'iodure d'aryle **93**.

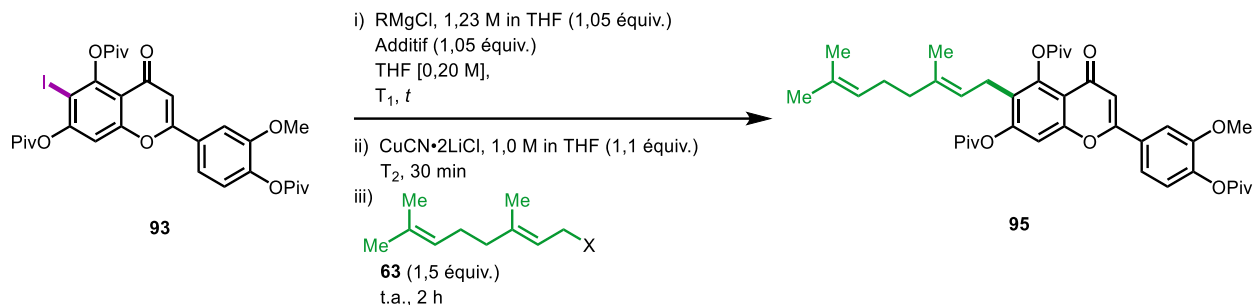
Une alternative aux réactions de S_N2 impliquant des organozinciques est la réaction S_N2 entre un cuprate, généré par une transmétallation entre un sel de cuivre et un réactif de Grignard,

et un électrophile.¹ En effet, ces réactions sont versatiles et très utilisées pour la synthèse d'alcools et dans les réactions de couplage-croisés de Kumada-Corriu. La préparation du motif allyle-aryle présent dans les cannflavins A, B et C a été rapportée à quelques reprises dans la littérature. Notamment, le groupe de Bäckvall²⁰³ a décrit systématiquement comment chaque paramètre (vitesse d'addition, temps de réaction, température, charge catalytique, nature du solvant, nature du groupement partant) affecte la régiosélectivité de l'addition des réactifs de Grignard sur l'acétate de géranyles en présence d'une quantité catalytique d'un sel ou d'un complexe de cuivre.

Dès la première tentative (Tableau 19, entrée 1), la protodéshalogénéation complète de **93** a été observée par LCMS et RMN, ce qui est un signe prometteur pour cette réaction. Pour cette première tentative, l'*i*-PrMgCl avec LiCl a été utilisé pour faire le réactif de Grignard par échange halogène-métal dans le THF anhydre à $-30\text{ }^{\circ}\text{C}$,²⁰⁴ suivi d'une transmétallation en utilisant CuCN•2LiCl, et de l'ajout du bromure de géranyle **63**. Un changement de catalyseur, Li₂CuCl₄ au lieu de CuCN•2 LiCl,²⁰³ n'affecte pas la réaction (Tableau 19, entrée 2). En faisant la réaction à $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ au lieu $-30\text{ }^{\circ}\text{C}$ et en laissant la transmétallation se rendre à température ambiante (Tableau 19, entrée 3), des traces de **95** sont observées. Étant donné l'importance de l'encombrement stérique autour de l'iode, nous avons fait l'hypothèse que la transmétallation ne se complétait pas et par conséquent qu'il serait judicieux de laisser le milieu réactionnel se réchauffer à température ambiante. Ainsi, cette modification conduit à l'isolation du produit avec 25% de rendement (Tableau 19, entrée 4), mais ces conditions ne sont pas reproductibles. Après plusieurs essais et modifications, il a été observé que le LiCl ajouté à la réaction avait de la difficulté à se solubiliser. De plus, ce problème de solubilité semblait aléatoire, expliquant les rendements non reproductibles. Pour remédier à ce problème, il est possible de préparer une solution d'*i*-PrMgCl•LiCl en préparant le magnésien dans une suspension de LiCl avec le chlorure correspondant dans le THF anhydre à reflux.²⁰⁵ De plus, les solutions de ce réactif sont disponibles commercialement. En effet, en utilisant la solution fraîchement préparée des résultats plus reproductibles ont été observés avec 35% de rendement (Tableau 19, entrée 5). Une dernière modification pour atteindre des rendements reproductibles, consiste à purifier le produit brut sur phase inverse, ce qui a mené à un rendement de 45% (Tableau 19, entrée 6). Le temps de réaction

nécessaire pour l'échange halogène-métal est de 30 min au lieu de 2 h; la protodéshalogénéation complète a été observée par LCMS après ce temps (Tableau 19, entrée 7).

Tableau 19 Optimisation de la réaction S_N2 médiée au cuivre



Entrée	RMgCl	Additif	X	T ₁ (°C)	T ₂ (°C)	t (min)	Résultat
1	<i>i</i> -PrMgCl	LiCl	Br	-30 °C	-78 °C	30 min	Protodéshalogénéation
2	<i>i</i> -PrMgCl	LiCl	OAc	-30 °C	-78 °C	30 min	Protodéshalogénéation
3	<i>i</i> -PrMgCl	LiCl	Br	-78 °C	-78 °C à t.a.	30 min	Traces de 95
4	<i>i</i> -PrMgCl	LiCl	Br	-78 °C	-78 °C à t.a.	2 h	Non reproductible
5	<i>i</i> -PrMgCl•LiCl	---	Br	-78 °C	-78 °C à t.a.	2 h	35%
6	<i>i</i> -PrMgCl•LiCl	---	Br	-78 °C	-78 °C à t.a.	2 h	45%
7	<i>i</i> -PrMgCl•LiCl	---	Br	-78 °C	-78 °C à t.a.	30 min	45%

¹Li₂CuCl₄ utilisé comme source de cuivre. ²Purification par colonne de C18

3.2.1.6. Étendue de la réaction S_N2 avec un sel de cuivre et déprotection

Pour compléter la synthèse de la cannflavin A (Schéma 52), il suffit de déprotéger les groupements protecteurs pivaliques. Dans des conditions typiques de saponification d'esters (NaOH aqueux avec MeOH comme co-solvant), le clivage de seulement deux des trois esters pivaliques a été observé. Le groupement protecteur qui n'a pu être clivé dans ces conditions est celui positionné entre la chaîne géranyle et le carbonyle de l'hétérocycle. En effet, ce dernier ester s'oriente de façon perpendiculaire par rapport au plan du noyau aromatique, ce qui a pour conséquence de placer l'orbitale anti-liante de l'ester dans le même espace que la chaîne géranyle ou le carbonyle de l'hétérocycle, ce qui nuit à l'attaque du nucléophile (OH⁻) lors du clivage.²⁰⁶ En

utilisant les conditions rapportées dans la littérature pour effectuer le clivage du groupe protecteur pivaloyl¹⁷¹ par exemple MeLi,²⁰⁷ DiBAL,²⁰⁸⁻²⁰⁹ Li,²¹⁰ Na²¹¹ (réduction de Bouveault–Blanc),²¹² et pyrrolidine¹⁵⁴ à reflux dans le THF, le produit désiré n’a pas été obtenu. Pour accéder à la cannflavin A dans un rendement de 70%, il a fallu utiliser du LiOH (20 équiv.) dans le MeOH chauffé à 120 °C avec irradiation micro-ondes pendant 2 h. D’autres solvants ont aussi été testés, comme le THF et DMF anhydres, mais seule de la décomposition a été observée. Il est aussi possible de faire cette réaction dans un tube scellé dans des conditions thermiques en utilisant un bain d’huile.

Pareillement, la cannflavin B (**96**) a été synthétisé en utilisant les deux méthodes développées pour la réaction de S_N2 et la réaction de déprotection, lesquelles donnent des rendements de 30% et 71%, respectivement. Pour cette série de molécules, seulement deux autres analogues ont été synthétisés, soit le méthyl allyle (**95c**) et le plus simple des allyles (**95d**) avec des rendements respectifs de 35% et 33% pour la réaction de S_N2 et 55% et 93% pour les réactions de déprotections. Le composé allyle est intéressant pour la synthèse d’analogues par métathèse croisée de Grubbs (voir section 3.3.2.3 pour les conditions).

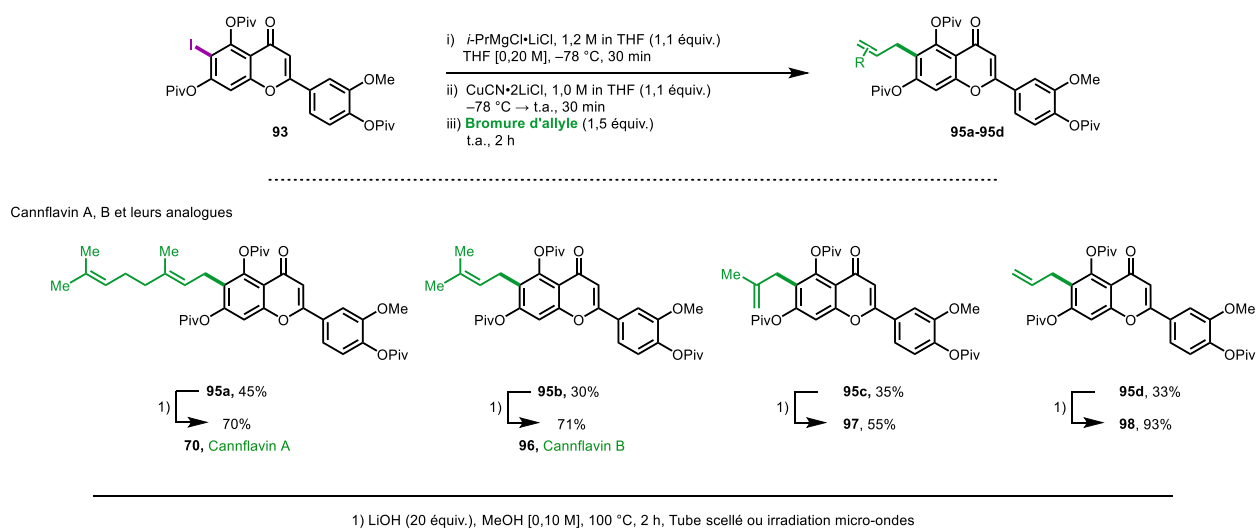


Schéma 52 Synthèse des cannflavins A, B et de leurs analogues – Conditions S_N2 avec un sel de cuivre et déprotections

3.3. Synthèse de la cannflavin C et de l'iso-cannflavin B

3.3.1. Stratégie de couplage croisée

3.3.1.1. Synthèse totale de la cannflavin C

La synthèse de la cannflavin C est essentiellement la même que celle de la cannflavin A à la différence que le substituant iodo a été installé sur un intermédiaire différent (Schéma 53). Ainsi, le diphénoles **87** a été protégé par deux esters pivaliques en utilisant les mêmes conditions que pour l'autre régioisomère, puis le groupement MOM a été clivé avec du ZnBr₂ et du *n*-PrSH donnant un très bon rendement de 95% de **100** sur deux étapes. La cétone **100** a ensuite été iodé en *ortho* du phénol avec NIS et AuCl₃ (cat.) pour produire **101** avec 77% de rendement. Tel que précédemment, la déprotonation du phénol avec NaH et la réaction du phénolate correspondant avec le chlorure d'acyle **78** génère l'ester **102** avec 84% de rendement. Le réarrangement de Baker-Venkatamaram suivi de la cyclisation déshydratante en présence de TMSOTf produit **103** avec 59% de rendement sur deux étapes.

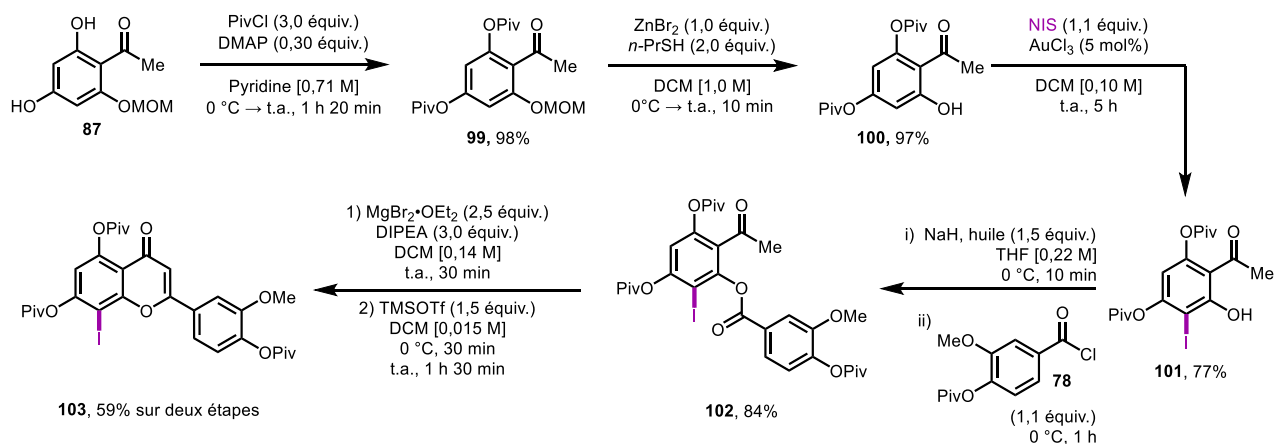


Schéma 53 Synthèse du partenaire de réaction S_N2 menant à la cannflavin C

Avec ce partenaire en main, nous avons utilisé les conditions optimales pour le couplage décrit pour la cannflavin A, ce qui nous a permis de synthétiser le précurseur de la cannflavin C avec 50% de rendement (Schéma 54). Contrairement à ce qui avait été observé dans la synthèse de la cannflavin A, la saponification des trois groupes protecteurs pivaloyles est beaucoup plus facile ne nécessitant qu'un traitement avec une solution aqueuse de NaOH 2,5 M dans le

méthanol à reflux pour produire quantitativement la cannflavin C (**75**). Cette dernière est purifiée par simple filtration après acidification du milieu réactionnel avec l'acide chlorhydrique.

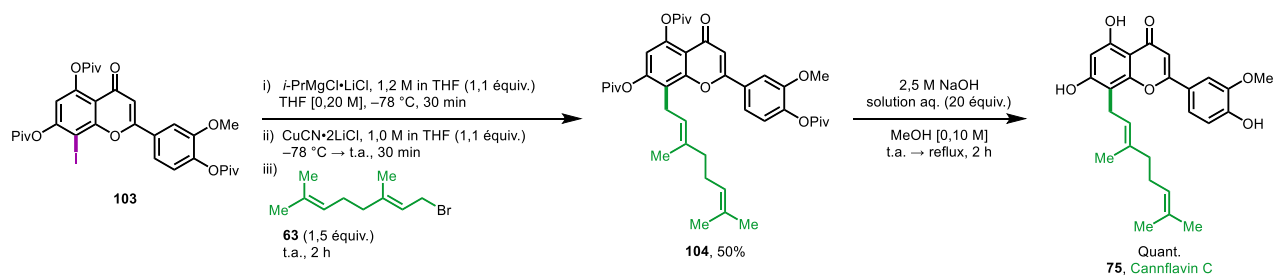


Schéma 54 Synthèse de la cannflavin C par réaction de $\text{S}_{\text{N}}2$ et de déprotection

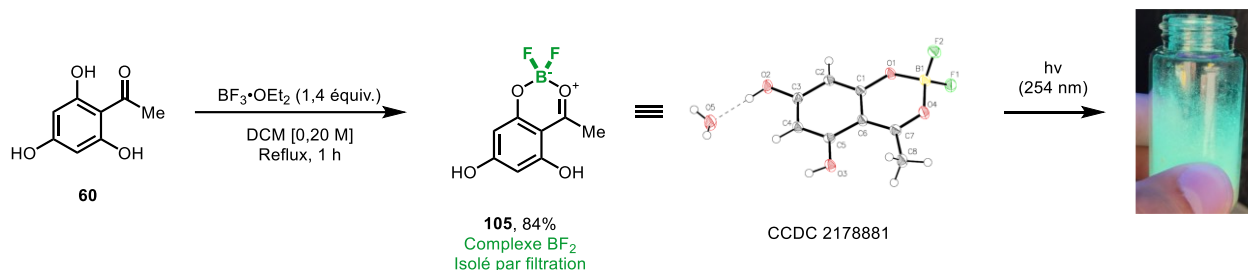
Malgré la simplicité relative de sa structure, la synthèse totale de la cannflavin C comporte de nombreuses étapes dont plusieurs ne visent qu'à mettre ou enlever des groupements protecteurs. Ceci n'est pas optimal pour produire de grandes quantités du produit naturel ou d'analogues pour des études de type *SAR*. Dans ce contexte, nous avons imaginé une nouvelle approche pour synthétiser la cannflavin C avec une plus grande efficacité et qui minimiserait le nombre de groupes protecteurs utilisés.

3.3.2. Développement d'une méthodologie utilisant le difluoroboryl (BF_2) comme groupement protecteur

3.3.2.1. Préparation du phénolate de difluoroborique

En optimisant la réaction d'acylation de Friedel-Crafts en chimie en flux continu (Chapitre 4) pour la synthèse sur grande échelle de l'acétyl phloroglucinol **60** (matériel de départ de la synthèse totale des cannflavins), le produit d'acylation du phloroglucinol formait un dérivé de type difluoroborinane en présence du trifluorure de bore. En effet, les dicétones,²¹³⁻²¹⁴ les β -carbolines,²¹⁵ et les 2-carbonyls phénols²¹⁶⁻²¹⁷ forment souvent ce genre de composé avec le bore en agissant comme ligands "bidentates" anioniques. Ainsi, ces complexes sont utilisés comme fluorophores, par exemple les colorants de type BODIPY,^{112, 218} puisqu'ils sont fluorescents à l'état solide.²¹⁷ Afin de vérifier la structure du composé obtenu dans la réaction d'acylation, l'acétyl phloroglucinol a été soumis à un excès de $\text{BF}_3\cdot\text{OEt}_2$ dans le DCM anhydre à reflux (Schéma 55). Après deux heures de réaction, un changement de couleur caractéristique de

la présence d'un complexe BF₂ a eu lieu, donnant une suspension plus colorée et vive ressemblant à la couleur observée dans la réaction en flux continu. En effet, lorsque filtré, le complexe **105** a été isolé avec 84% de rendement et la structure du produit a été confirmée par diffraction des rayons X.



Sch\u00e9ma 55 Pr\u00e9paration et isolation de complexe BF₂-acetyl phloroglucinol

Avec une irradiation UV \u00e0 254 nm, le compos\u00e9 isol\u00e9 a les m\u00eames propri\u00e9t\u00e9s que celles d\u00e9crites dans la litt\u00e9rature,²¹⁷ ce qui appuie les observations en chimie en flux continu. Les complexes de bore ne sont pas seulement utilis\u00e9s comme fluorophores, mais peuvent \u00eatre utilis\u00e9s comme groupes protecteurs pour certains groupements fonctionnels lors de transformations chimiques. Mitscher a utilis\u00e9 ce concept afin d'acyler chimios\u00e9lectivement l'alcool primaire d'un produit naturel en pr\u00e9sence de ph\u00e9nols en *ortho* des carbonyles via un interm\u00e9diaire bor\u00e9 t\u00e9tracyclique (Sch\u00e9ma 56).²¹⁹ Le r\u00e9actif responsable de la synth\u00e8se de l'interm\u00e9diaire bor\u00e9 est g\u00e9n\u00e9r\u00e9 *in situ* en faisant r\u00e9agir de l'acide borique avec l'anhydride d'acyle correspondant pour faire (AcO)₂BOB(AcO)₂. Le borate est ensuite cliv\u00e9 avec de tr\u00e8s bons rendements ($\geq 90\%$) en utilisant des conditions aqueuses et en pr\u00e9sence d'un nucl\u00e9ophile.

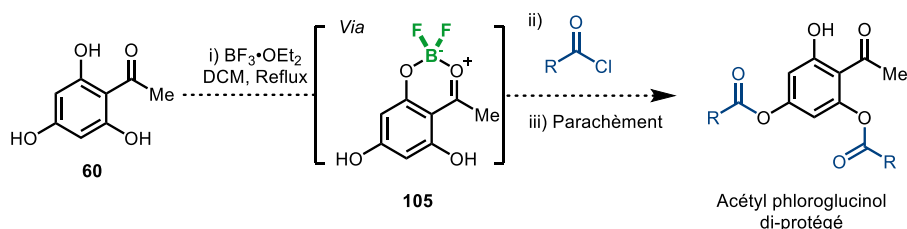
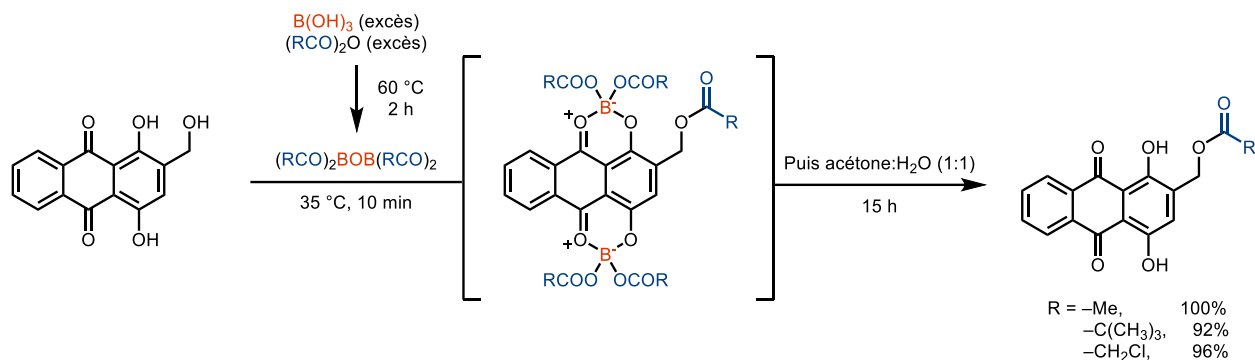


Schéma 56 Protection sélective avec le réactif "BOB" et adaptation de cette stratégie à la synthèse du précurseur avancé de la cannflavin C

Dans le cas de la synthèse du précurseur synthétique de la cannflavin C, il serait possible de temporairement protéger un des substituants *o*-hydroxy en formant le difluoroborinane **105** ce qui nous permettrait de rendre la synthèse beaucoup plus efficace. De ce fait, la synthèse serait réduite d'au moins cinq étapes, ce qui diminue drastiquement les déchets ainsi que les temps de réaction associés à ces étapes supplémentaires.

Cette nouvelle stratégie nous a permis de préparer le produit diprotégé **100** avec un rendement de 80% ce qui vient réduire considérablement le nombre d'étapes de la synthèse de la cannflavin C (Schéma 57). De plus, nous avons tenté de combiner également l'étape d'iodation avec les étapes de déprotection. Lorsque **105** a été traité avec 0,55 équivalent de DIH, l'iodation est régiosélective à la position 6 et **101** a été obtenu avec 76% de rendement. Cette réaction «one-pot» raccourci maintenant la synthèse totale de six étapes, soit une diminution de 50% et de plus de 13 heures en temps de réaction, sans compter les temps de préparations et purifications. Cette amélioration importante implique aussi que certains groupements protecteurs (notamment O-TBS et O-MOM) ne sont plus nécessaires et donc diminuent le nombre de réactifs et de solvants à utiliser (réactions et purifications).

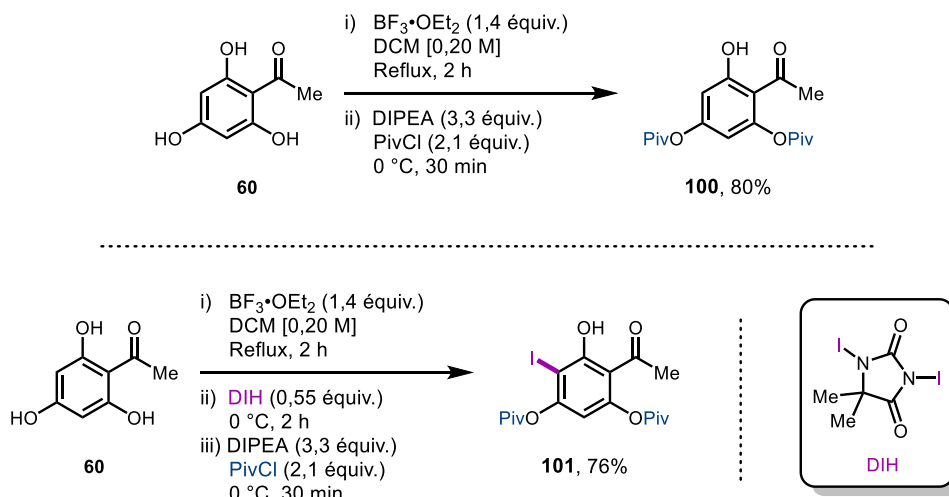


Schéma 57 Synthèse du dipivaloyl acetyl phloroglucinol (**100**) et du précurseur iodé avancé (**101**)

À partir de cet intermédiaire iodé, la synthèse est la même que précédemment (Section 3.3.1.1), commençant par l'estérification, suivi du réarrangement de Baker-Venkatamaram et de la cyclisation déshydratante. Ces dernières étapes ont été réalisées sur une échelle de l'ordre du multigrammes et la flavone iodée a été recristallisée dans le MTBE. Le fait d'avoir plusieurs grammes de matériels, nous a poussé à explorer la synthèse d'un bon nombre d'analogues.

3.3.2.2. Étendue de la réaction de $\text{S}_{\text{N}}2$ médiée au cuivre et déprotection

Pour commencer cette étude, nous avons refait la synthèse de la cannflavin C pour obtenir le même rendement de 50% puis une déprotection quantitative (Schéma 58). Afin de confirmer la régiosélectivité du processus de $\text{S}_{\text{N}}2$ et de montrer qu'il n'y a pas d'isomérisation, l'analogue néryle **104b** a été synthétisé avec 52% de rendement pour la réaction de $\text{S}_{\text{N}}2$, suivi d'une déprotection quantitative. L'iso-cannflavin B a aussi été synthétisé étant donné l'importance de cette dernière molécule dans le traitement de cancers (Section 3.1.2.3). La réaction avec le sel de cuivre a bien fonctionné avec 44% de rendement et encore une fois une déprotection quantitative. Une variété de chaînes a été installées, comme le méthallyle (**104d**), le *E*-hexényle (**104e**) ou encore le plus simple des allyles (**104f**) avec des rendements de 35%, 34% et 58%, respectivement. Les réactions de déprotection quant à elles ont donné des rendements respectifs quantitatif pour **108**, et de 69% et 58% pour **109** et **110**. Le dernier exemple a été réalisé avec une solution de bromure de propargyle dans le toluène avec 28% de rendement pour **104g**, qui est un

mélange de 2 :1 de l'alcyne et l'allène laquelle provient de la réaction de S_N2'. Une fois déprotégés, les deux produits peuvent être isolés assez facilement avec 60% pour l'alcyne **111** et 33% d'un produit qui vient de l'allène. En effet, ce dernier cyclise spontanément de façon intramoléculaire avec l'alcool de la portion phloroglucinol pour faire le benzofurane **112**, qui est le produit isolé.

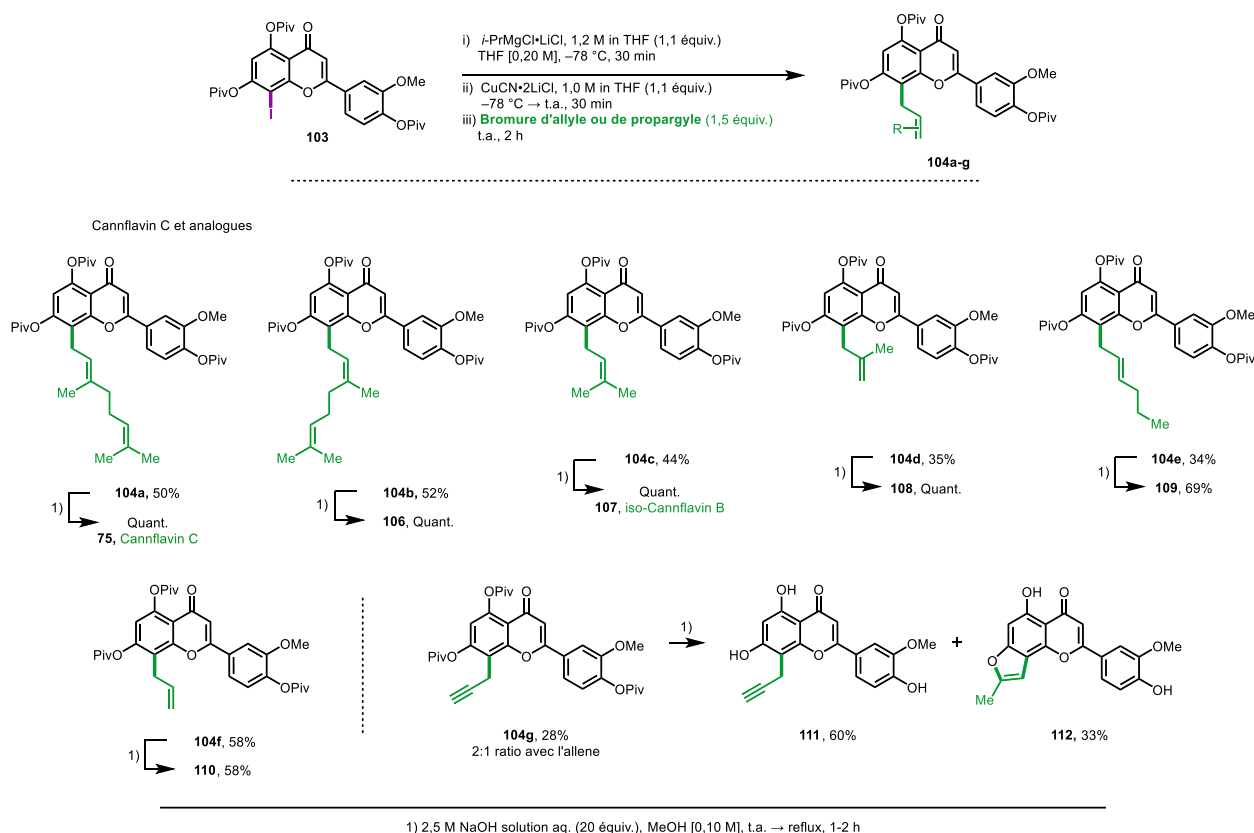


Schéma 58 Synthèse de la cannflavin C, l'iso-cannflavin B et de leurs analogues – Conditions S_N2 utilisant un sel de cuivre et déprotection

Malgré les rendements modérés pour la réaction de S_N2, cette réaction est reproductible. Pour certains électrophiles, dont le bromure cinnamylique et le γ -bromocrotonate de méthyle, la réaction fonctionne moins bien, puisque des mélanges complexes sont obtenus. Toutefois, certains de ces produits, notamment les dérivés cinnamyliques peuvent être obtenus par une réaction de métathèse croisée de Grubbs à partir de la 8-allyl flavone (**104f**) et du styrène désiré, tel que décrit dans la prochaine section.

3.3.2.3. Synthèse d'analogues via une réaction de métathèse de Grubbs

En effet, quand l'allyle de la 8-allyl flavone (**104f**) est traitée avec du styrène (5,0 équiv.), le catalyseur de Grubbs de seconde génération et de l'iodure de cuivre en quantité catalytique dans l'éther à 60 °C pendant 16 h,²²⁰ des composés de type 8-cinnamyl flavone sont isolés (Schéma 59). Les composés bruts sont saponifiés directement pour donner les analogues *m*-chloro (**113a**), *p*-méthyle (**113b**) et *p*-fluoro (**113c**) avec 57%, 69% et 66% de rendement sur deux étapes.

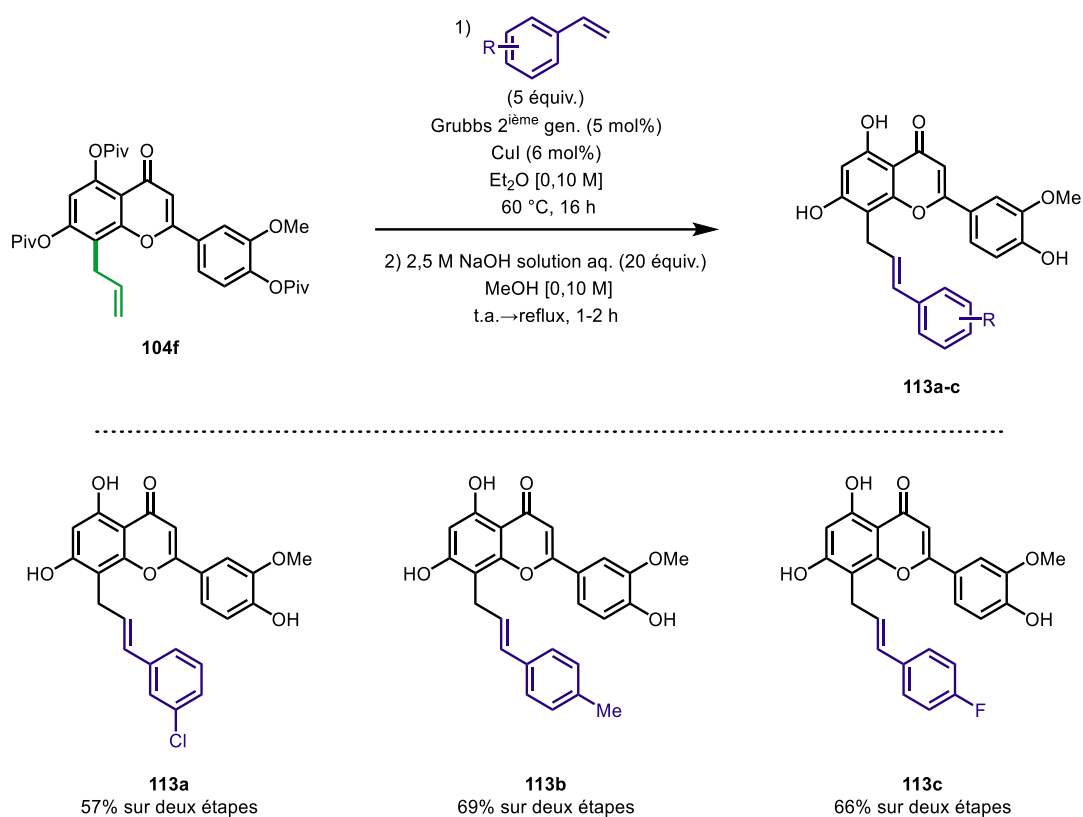


Schéma 59 Réaction de métathèse de Grubbs pour la synthèse de phényl-allyle flavone

3.4. Conclusions

Pour conclure ce chapitre, les premières synthèses totales de la cannflavin A et C ont été réalisées, avec 12 étapes chacune pour la synthèse de première génération et des rendements globaux de 8,4% et 12% respectivement (Schéma 60). De façon similaire, la synthèse de la cannflavin B a été conduite avec le même nombre d'étapes et un rendement global de 7,7%.

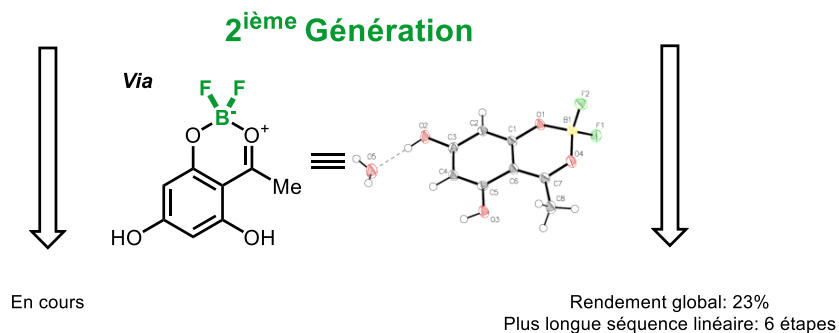
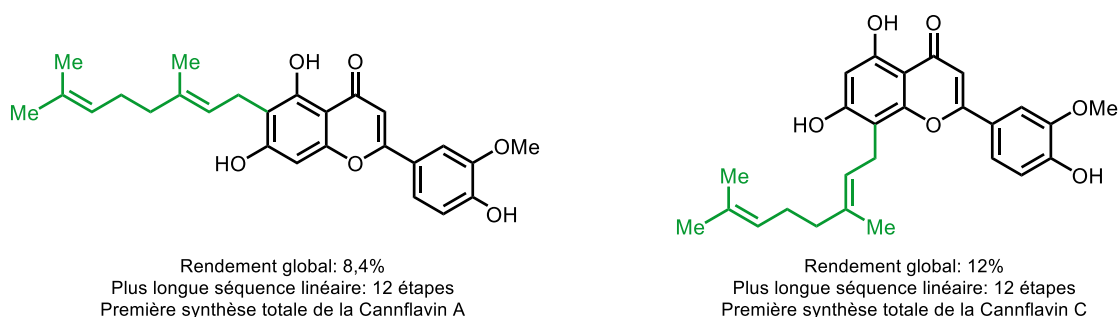


Schéma 60 Première synthèse de la cannflavin A et C et synthèse de seconde génération de la cannflavin C

Pour la cannflavin C et l'*iso*-cannflavin B, une synthèse de deuxième génération a été développée. Cette nouvelle stratégie consiste à utiliser l'intermédiaire difluoro borinane **105**, isolé en chimie en flux continu, pour sélectivement installer l'iode et produire un intermédiaire avancé rapidement. En effet, cette modification a effectivement réduit le nombre d'étapes de la synthèse totale de moitié, avec des rendements globaux de 23% pour la cannflavin C et 20% pour l'*iso*-cannflavin B. Pour la cannflavin C, il s'agit d'une amélioration notable en comparaison de la synthèse en 12 étapes.

Avec ces deux synthèses en main, les synthèses de quatre analogues pour la cannflavin A et de onze analogues de la cannflavin C ont été réalisées. Avec la 8-allyl flavone synthétisée, la production de quelques analogues supplémentaires a été possible via une métathèse croisée.

Chapitre 4 : Développement d'une réaction d'acylation de Friedel-Crafts en chimie en flux continu pour la synthèse d'acétyl phloroglucinol, d'acétyl phénols et d'acyl hétérocycles

Référence: Saint-Jacques, K. and Charette, A. B. Continuous flow Friedel-Crafts acetylation of phenols and electron-rich arenes and heteroarenes *J. Flow Chem.* **2023**, Just accepted.

4.1. Introduction sur la synthèse en chimie en flux continu

Dans les deux dernières décennies, la chimie en flux continu (ou débit continu) a connu une popularité croissante et de plus en plus de transformations chimiques ont été adaptées en utilisant cette technique, autant pour le développement de méthodes qu'en synthèse totale. Cette technique de synthèse utilise un système de pompes pour mélanger une solution de matériel de départ et de réactifs et les faire circuler dans différents types de réacteurs tubulaires de façon continue (Figure 21). Contrairement à la chimie traditionnelle, la chimie en flux continu permet de traiter la réaction au fur et à mesure que le produit est formé, et ce de façon ininterrompue. Des certains cas, plusieurs étapes peuvent même être réalisées les unes à la suite des autres sans interruption en ajoutant d'autres réactifs à l'aide de pompes supplémentaires. Ceci permet une accélération significative du processus de préparation de molécules cibles dans la synthèse de molécules organiques complexes. Un des points particuliers de la chimie en flux continu est son aspect compact et modulable.²²¹ Dans ce domaine, l'imagination et la créativité sont les seules limites à la conception de différents montages ainsi que leurs personnalisations. Ainsi, le groupe de Kappe a standardisé l'inventaire actuel des composantes de la chimie à débit continu en chimie organique.²²²

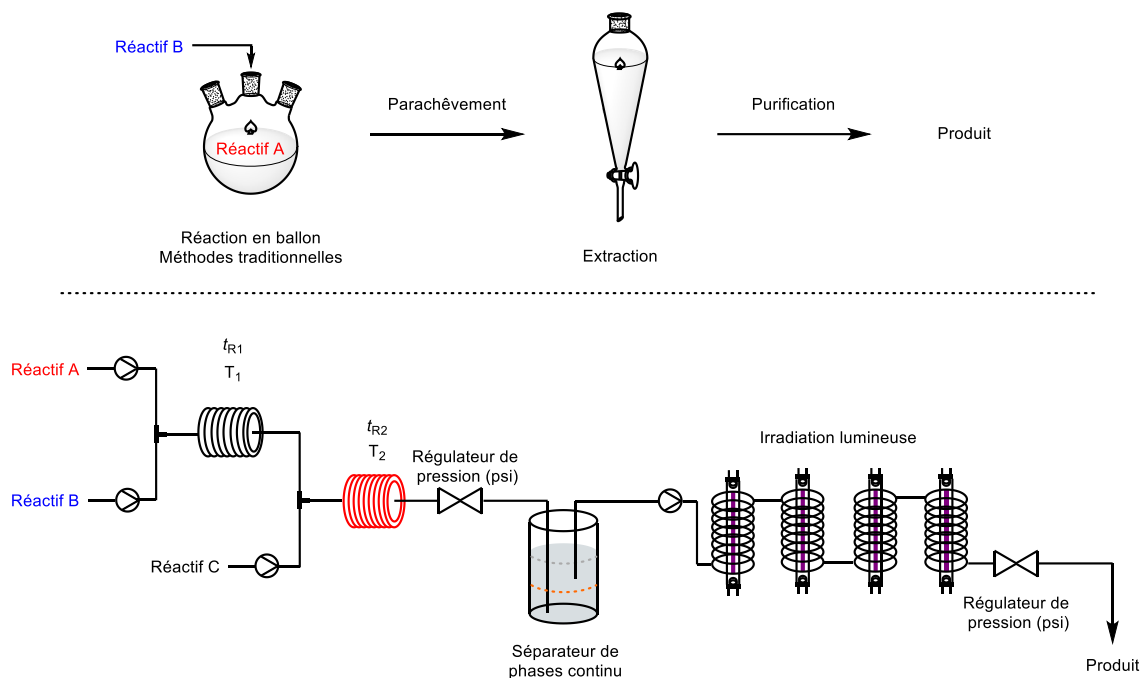


Figure 21 Montages et expériences avec les méthodes classiques vs méthode en chimie en flux continu

Les principales composantes utilisées dans cette thèse sont présentées ci-dessous (Figure 22). De façon générale, sur les schémas de chimie à débit continu, les tubes (tubing en anglais) sont représentés par des lignes simples.

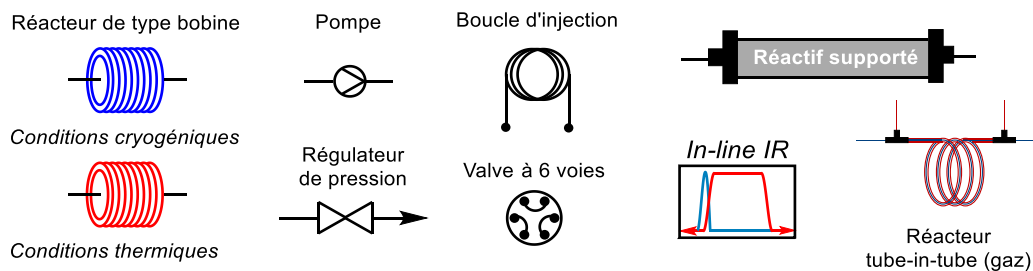


Figure 22 Composantes typiques utilisées en flux continu

Outre l'aspect modulable de ce type de montage, il y a d'autres avantages supplémentaires à faire de la chimie en flux continu. En effet, un gain considérable, notamment de temps et de sécurité, peut être réalisé lorsque des procédés classiques sont transférés en chimie en flux continu. Les différents avantages de l'utilisation de la chimie en flux continu sont détaillés dans les sections suivantes.

Température et pression

Du fait qu'il s'agisse d'un système réactionnel fermé, il est possible de chauffer les réactions à des gammes de températures et de pressions extrêmes, excédant même les points d'ébullition des solvants organiques typiques.²²³ Dans une réaction classique, si on veut accéder à une température plus élevée, un ballon scellé pour les pressions élevées doit être utilisé; cependant ces derniers sont très dispendieux et limités en volumes. Pour un montage de chimie en flux continu, il suffit de modifier le régulateur de pression afin d'éviter la formation de gaz dans le montage. L'augmentation de la température permet ainsi d'accélérer la formation des composés désirés comme dans la production du propofol, un anesthésiant général à action rapide, réalisée par notre groupe.²²⁴

Produits chimiques toxiques et dangereux

Lors du développement de procédés chimiques industriels, il est souvent nécessaire d'emprunter des voies de synthèses dans lesquels les intermédiaires générés sont toxiques. La chimie en flux continu permet de contourner l'isolement de ces molécules toxiques, soit en passant directement l'autre étape, soit en faisant les traitements nécessaires en ligne, soit en faisant le parachèvement directement à la sortie du réacteur. Le système étant fermé, l'exposition à ces produits toxiques est, de plus, limitée. C'est notamment le cas dans la synthèse en flux continu du DTT, un réactif biologique utilisé dans les tests PCR, réalisée par notre groupe.²²⁵ Dans la procédure, le diépoxyde cancérigène et mutagène est immédiatement engagé dans la prochaine réaction en ligne. C'est aussi le cas pour des produits dangereux tel que les composés diazoïques, qui sont très explosifs et en plus d'être toxiques. Cette stratégie a été exploitée par notre groupe dans la génération de composés diazoïques extrêmement réactifs de type alkyl-alkyl avec une colonne d'Ag₂O comme oxydant.²²⁶ Plus récemment, Emmanuelle Allouche a développé une alternative utilisant l'iodosyl benzène comme oxydant en flux continu.²²⁷⁻²²⁸

Contrôle

Pour les systèmes en flux continu, l'équivalent du temps de réaction (synthèse classique) est le temps de résidence. Celui-ci diffère puisque le temps de résidence est une fonction directe du volume de réacteur et le débit, qui est ajusté par les pompes.

$$t_R = \frac{V}{D}$$

où t_R = temps de résidence (min)

V = volume (mL)

D = débit (flow rate) (mL/min)

Cette relation mathématique permet à l'expérimentateur d'ajuster facilement le temps de réaction. En réalité, il suffit d'ajuster de façon précise le volume désiré du réacteur pour obtenir le temps de réaction voulu. Ainsi, il est possible de faire des réactions de l'ordre des secondes et des microsecondes ce qui serait impossible en batch lorsqu'on additionne une solution de réactif à une autre solution, comme c'est notamment le cas pour les réactions de type échange halogène-métal.²²⁹ Inversement, il est parfois plus facile d'ajuster le débit des pompes pour diminuer le temps de réaction.

Transfert de masse et homogénéité

Le transfert de masse désigne le mouvement net d'une quantité de matière vers une autre et ceci est directement lié à l'homogénéité dans les réactions chimiques. En flux continu, lorsque deux solutions sont combinées, à l'aide d'un mélangeur en forme de T, les molécules d'une solution se mélangent de façon quasi instantanée, donnant ainsi rapidement une solution homogène sur une courte distance. Ceci est une autre forme de contrôle supplémentaire permettant de gérer la stœchiométrie exacte des réactifs en jeu. Dans certaines réactions, une quantité précise de réactifs est primordiale afin d'obtenir d'excellents rendements et d'excellentes sélectivités.

Un autre aspect important de la chimie en flux continu, est l'état stationnaire. À l'état stationnaire, les concentrations de réactifs, de matériel de départ et de produits ne varient plus en fonction du temps et de leur position dans le réacteur. Pour le développement de chimie en flux continu, il est vital de s'assurer que l'état stationnaire est atteint lors d'un procédé donné afin de garantir une bonne reproductibilité de la réaction. Pour un guide sur la chimie en flux continu, plus de détails sont présentés dans des articles de revue publiés récemment.²³⁰⁻²³⁴

4.1.1. Importance de la chimie en flux continu pour l'accélération de procédés industriels pour la synthèse d'APIs et de molécules bioactives

La chimie en flux continu est un outil formidable et puissant pour la production rapide d'une quantité importante de produit désiré tout en maintenant une empreinte écologique faible. D'ailleurs, cette technologie est de plus en plus prisée par les compagnies afin de produire les ingrédients pharmaceutiques actifs, ou "active pharmaceutical ingredients" en anglais (API), nécessaires à la fabrication de médicaments. De plus, avec les ruptures de stock de certains agents thérapeutiques et les difficultés en approvisionnement de marchandise reliées à la pandémie de COVID-19,²³⁵ l'aspect pratique, portable et modulable de la chimie en flux continu est un avantage pour la production locale et en grande quantité de molécules bioactives.²²¹ Déjà, quelques exemples d'APIs ont été transposés en chimie en flux continu.²³⁶ Pour démontrer l'applicabilité de ce concept, une équipe de chimistes et d'ingénieurs chimiques ont développé un ensemble de modules de synthèse, de purification et de formulations pour la préparation de cinq APIs, soit l'atropine, la ciprofloxacine, le benadryl, le diazépam et la lidocaïne (Figure 23).²³⁷ Dans un temps restreint, ils ont été capables de synthétiser les cinq médicaments sur des échelles variées et ce de façon ininterrompue pendant plusieurs centaines d'heures. Ils ont ainsi montré qu'il était possible d'utiliser cette technique de synthèse dans les moments de crise, durant lesquels les médicaments peuvent se faire rares.

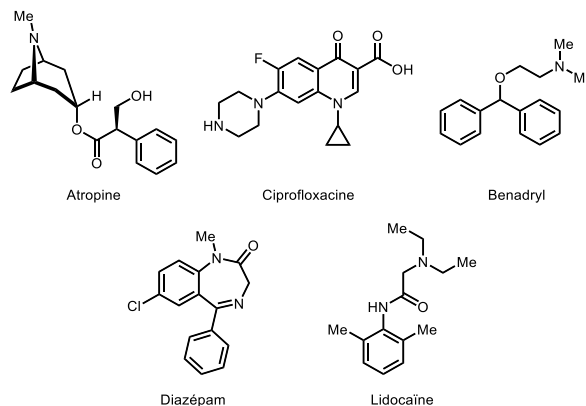
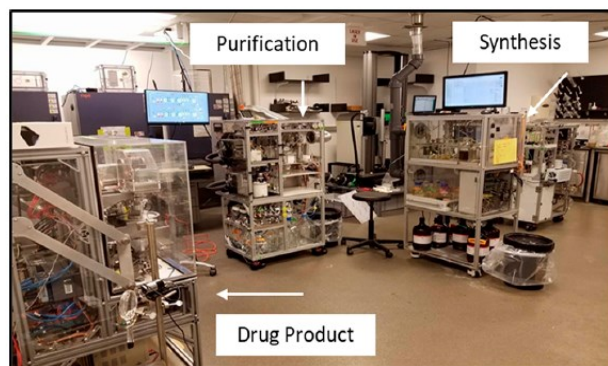


Figure 23 Modules de synthèse, purification et formulation ainsi que les molécules synthétisées.

Image reproduite de la référence 236 avec permission. Copyright 2020 American Chemical Society

Dans la plupart des cas, les réactions utilisées pour la préparation d'APIs adaptées en flux continu sont des réactions classiques comme la réaction d'acylation de Friedel-Crafts. Ceci découle du fait que les réactions classiques sont fiables, robustes et peuvent être appliquées à plusieurs substrats différents.²³⁸ Les réactions dites nouvelles sont aussi représentées en flux continu et dans la production d'APIs telle que les réactions photochimiques et électrochimiques.

4.1.2. Acylations de Friedel-Crafts pour la production d'APIs et exemples en chimie en flux continu

Depuis sa découverte en 1877,⁵ la réaction d'acylation de Friedel-Crafts a été utilisée pour la production de plusieurs APIs (Figure 24), notamment, pour la synthèse d'un précurseur pour la production de l'acétaminophène²³⁹⁻²⁴⁰ et du suprofène,²⁴¹ deux anti-inflammatoires non stéroïdiens. Récemment, cette réaction a aussi été utilisée dans la synthèse de la vilazodone, un anti-dépresseur, pour former un précurseur acyl indole qui après la réduction du carbonyle donne la chaîne saturée désirée.²⁴² Cette réaction n'est pas seulement limitée aux acyles de types alkyl, les acyles d'aryles sont aussi utilisés, par exemple dans la synthèse de l'ocinaplon,²⁴³ un médicament pour le traitement de l'anxiété.

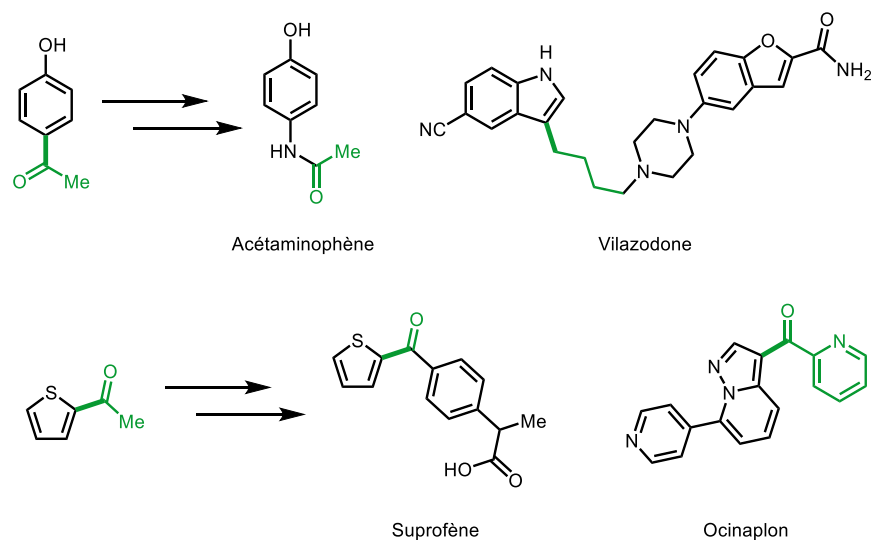


Figure 24 APIs produit via une réaction d'acylation de Friedel-Crafts

Malgré l'importance de la réaction d'acylation de Friedel-Crafts dans la production d'agents pharmaceutiques actifs, peu d'exemples ont été appliqués en chimie en flux continu. Dans la synthèse de l'ibuprofène, McQuade²⁴⁴ et Jamison²⁴⁵ ont utilisé une réaction d'acylation de Friedel-Crafts afin de préparer le précurseur nécessaire à la réaction d'oxydation (Schéma 61). Dans ces deux publications, des microréacteurs ont été utilisés pour optimiser la réaction de Friedel-Crafts. Dans le cas de McQuade, un excès d'acide triflique a réagi avec l'acide propionique pour acyler l'*iso*-butyl benzène (IBB) avec un temps de résidence de 5 min à 150 °C et le produit a été isolé avec 70% de rendement. Ces conditions étant compatibles avec la suite de la synthèse, ils poursuivent directement avec la réaction d'oxydation. Jamison a, quant à lui, utilisé des conditions plus classiques avec AlCl₃ comme acide de Lewis et le chlorure de propanoyle avec un temps de résidence de 1 min à 87 °C donnant un rendement RMN de 99%. Dans cet article, on écrit que la réaction est traitée en ligne et que le produit est directement utilisé dans l'étape subséquente. La réaction développée par Jamison est plus adaptée pour la production de l'ibuprofène en chimie en flux continu puisque les temps de résidence sont plus courts et ils n'utilisent pas plusieurs équivalents d'une source très dispendieuse d'acide.

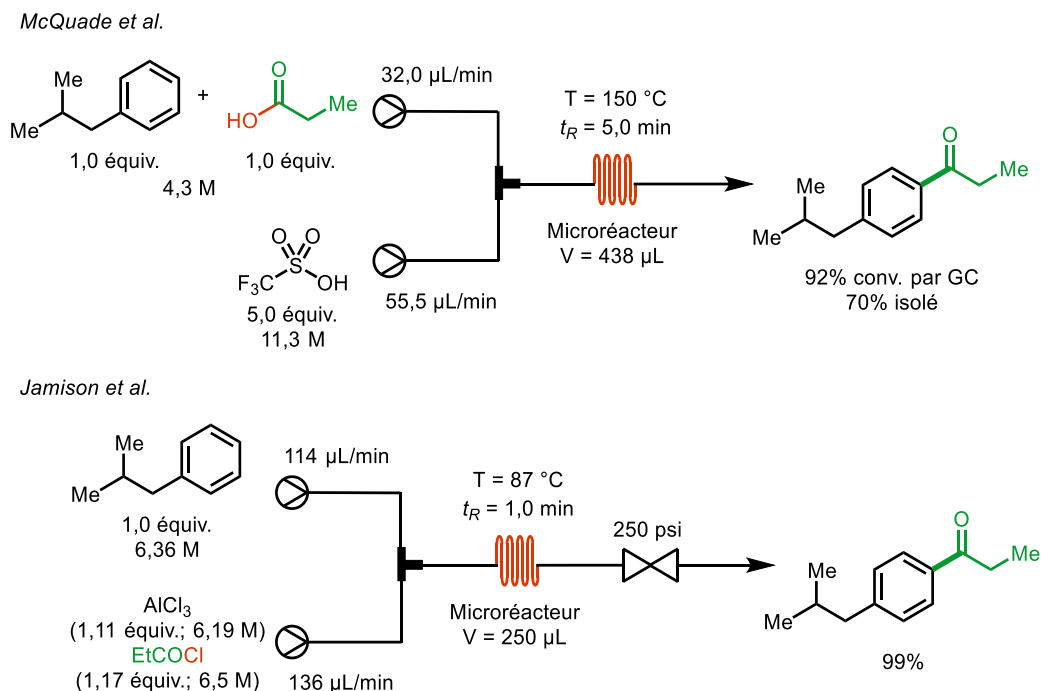


Schéma 61 Étapes d'acylation de Friedel-Crafts pour la préparation en chimie en flux continu de l'ibuprofène

Les trois autres publications rapportant des acylations de Friedel-Crafts en flux continu utilisent des supports solides comme catalyseurs (Schéma 62). Guo a rapporté l'utilisation de nanoparticules de $\alpha\text{-Fe}_2\text{O}_3/\text{CaCO}_3$ pour catalyser la réaction.²⁴⁶ Les nanoparticules ont été chargées dans une colonne agissant comme un réacteur de type "packed-bed" ou "fixed bed". Une solution de l'arène et une autre contenant le chlorure d'acyle dans le DCM, sont combinées avec un mélangeur en forme de Y et passées dans le réacteur. Les auteurs de cette publication ont montré que l'ajout de CaCO_3 aux nanoparticules est essentiel pour réaliser la réaction sur de longues périodes, soit jusqu'à 7 h. Si le carbonate est absent, les nanoparticules de fer se détériorent, contaminant la solution et le rendement diminue avec un temps de réaction prolongé. Dans la deuxième publication, Kobayashi rapporte l'utilisation de zéolite de zirconium- β pour catalyser la réaction d'acylation de Friedel-Crafts.²⁴⁷ Dans cette publication, Kobayashi utilise un système à une pompe faisant circuler une solution du chlorure d'acyle et de l'aryle de départ dans le chlorobenzène donnant des rendements variant entre 70 et 100%. Le dernier exemple rapporté a été réalisé par Moreno et Coronado. Ils ont étudié la réactivité des catalyseurs

zéolites de types silicalite-1 (MFI) et bêta (BEA) en phase gazeuse pour l'acylation du gaïacol avec de l'acide acétique.²⁴⁸ Cependant les rendements et les sélectivités sont relativement faibles.

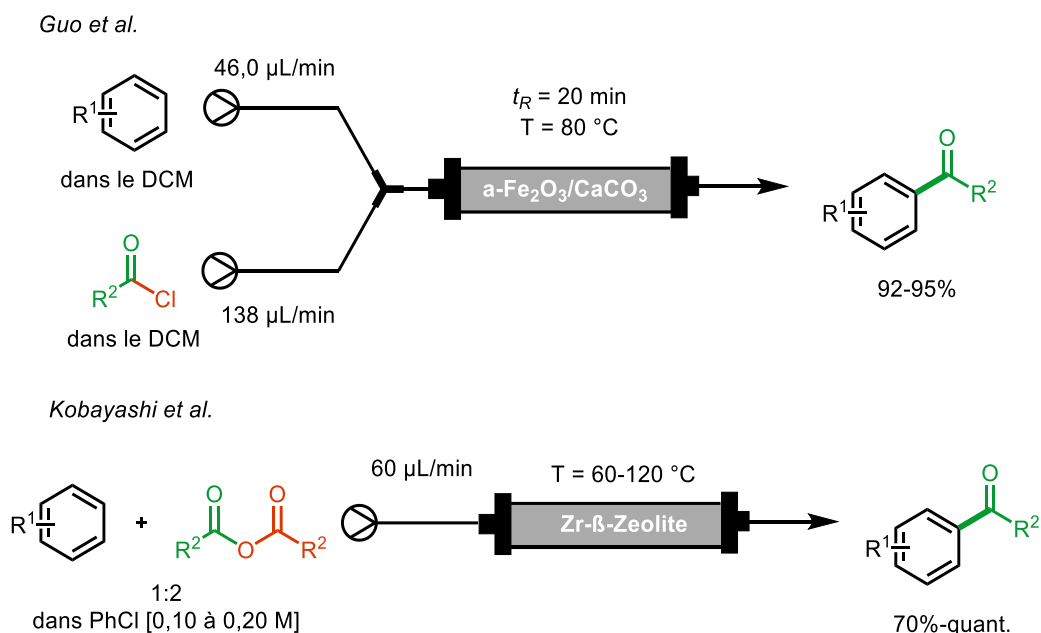


Schéma 62 Acylations de Friedel-Crafts en flux continu catalysées par des nanoparticules de fer et des zéolites supportés

Dans toute ces réactions, les phénols ne sont pas utilisés comme substrats de départ pour ces réactions, malgré le fait que ceux-ci sont d'excellents partenaires pour les réactions d'acylation de Friedel-Crafts. De plus, les phénols sont souvent des précurseurs de molécules bioactives, d'où la nécessité de les utiliser dans des réactions en flux continu.²⁴⁹

4.1.3. Les acyles phloroglucinols comme produits naturels et leurs synthèses

4.1.3.1. Les acyles phloroglucinols comme produits naturels complexes

Les acyles phloroglucinols sont définis comme un cycle aromatique comportant trois hydroxyles en position 2,4,6 (motif phloroglucinol), et un ou plusieurs groupements acyles aux autres positions.²⁵⁰ Plus de 700 molécules comportant au moins un motif phloroglucinol ont été isolées et caractérisées. Ces acyles phénols représentent une classe à part entière de produits naturels et sont les matériaux de départ d'une myriade de produits naturels plus complexe tels

que la clusiacitrane, la némososone, la macrocarpla C, la cannflavine A (Chapitre 3) ou encore la naringinine (Figure 25).²⁵⁰ Le 2,4-diacétyl-phloroglucinol lui-même possède des propriétés antibiotiques. Ainsi, la longue liste d'acyles phloroglucinols inclut plus de 100 molécules portant ce motif, excluant entre autres les autres familles de molécules très importantes telles que les flavonoïdes.

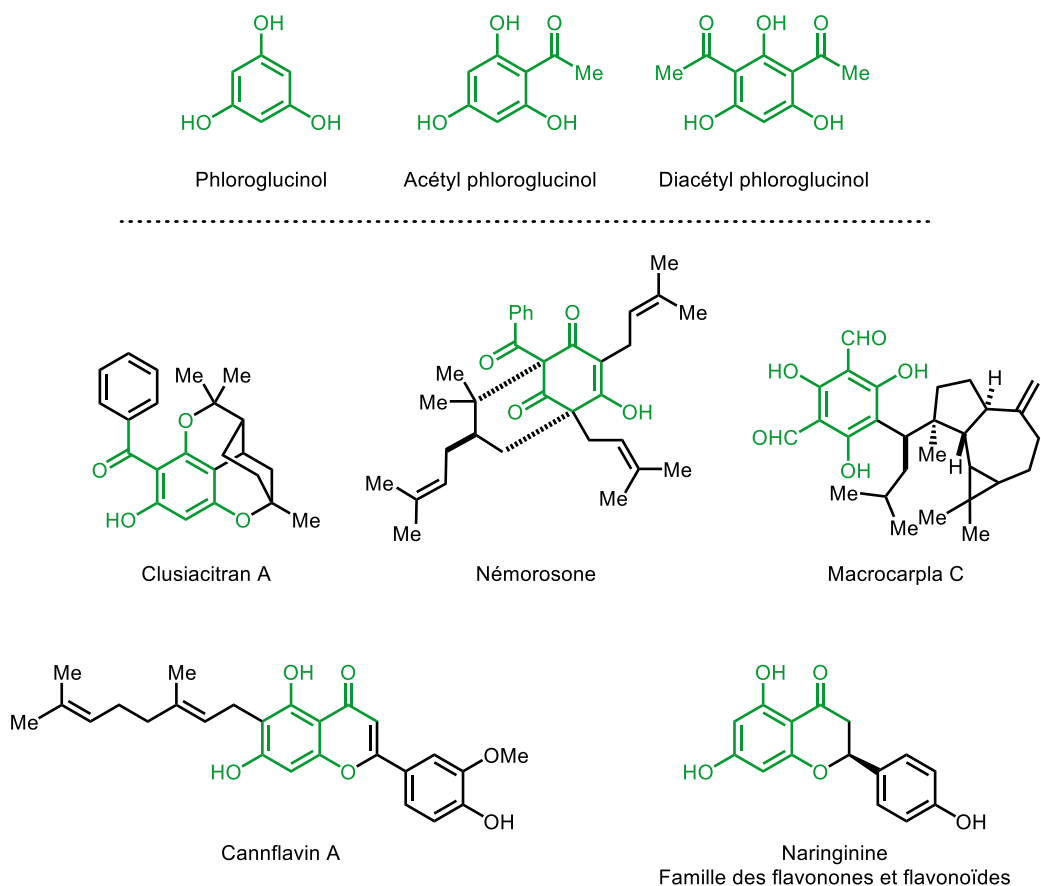


Figure 25 Phloroglucinol, acétyl phloroglucinol, diacétyl phloroglucinol et leurs produits naturels

En raison de l'importance des acyles phloroglucinols, il est primordial de développer des façons efficaces de synthétiser ces molécules à grande échelle. En synthèse totale, il faut généralement de grandes quantités de produit de départ. La synthèse en flux continu est tout à fait conçue pour répondre à ces besoins et produire de grandes quantités de ces composés de façon ininterrompue.

4.1.3.2. Synthèse classique des acyles phloroglucinols

Typiquement, les acyles phloroglucinols sont synthétisés (Schéma 63) via une réaction d'Houben-Hoesch,²⁵¹⁻²⁵² qui utilise le $ZnCl_2$ en quantités stœchiométriques et l'acétonitrile comme agent acylant pour former l'iminium qui après un traitement au HCl gazeux donne le produit acylé désiré.²⁵³ Alternativement, cette molécule peut être préparée dans des conditions d'acylation de Friedel-Crafts en utilisant le trichlorure d'aluminium et le chlorure d'acétyle comme agent acylant dans des mélanges $CS_2/BnNO_2$ ²⁵⁴ ou DCM/NO_2Me .²⁵⁵

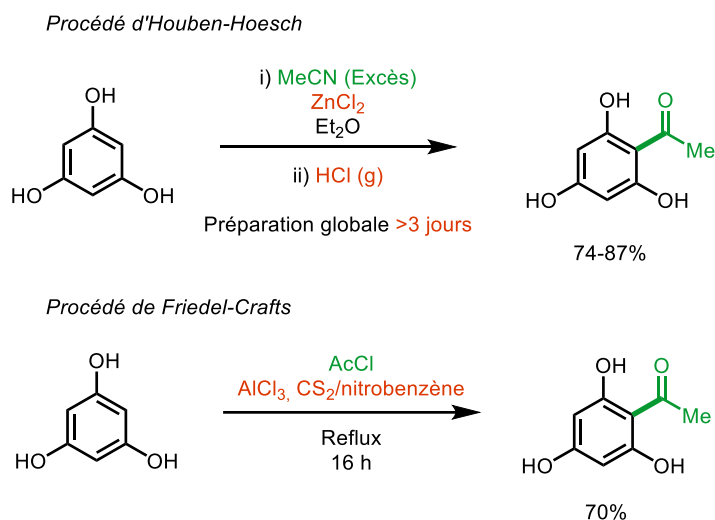


Schéma 63 Préparations typiques de l'acétyl phloroglucinol

Malgré des rendements acceptables, il faut beaucoup de temps pour préparer l'acétyl phloroglucinol désiré : plusieurs jours sont nécessaires pour le procédé de type Houben-Hoesch et plusieurs heures pour la réaction de Friedel-Crafts. Ceci est sans compter les grandes quantités de déchets générées dans ces réactions, lesquelles nécessitent plusieurs équivalents de l'acide de Lewis. En effet, ces deux protocoles ne sont pas optimaux pour l'adaptation en flux continu, puisqu'ils utilisent soit des solides insolubles, soit des réactifs qui précipitent au cours de la réaction. Dans le cas du procédé Houben-Hoesch, l'acide chlorhydrique gazeux est aussi utilisé, en plus d'un temps de réaction très long. Des conditions d'acétylation du phloroglucinol utilisant un acide de Lewis liquide et miscible éviteraient le problème de précipitation. Quelques publications rapportent l'utilisation du $BF_3 \cdot OEt_2$ comme acide de Lewis dans ce type de réaction (Schéma 64). Notamment, Mateeva a rapporté une réaction sans solvant avec l'anhydride acétique donnant de bons rendements avec seulement 5 à 10% du produit biacétylé.²⁵⁶ Des purifications

chromatographiques complexes sont nécessaires pour séparer ces deux produits.²⁵⁷ Néanmoins, les exemples les plus intéressants sont ceux de Yang et Deng qui ont rapporté de façon indépendante l'utilisation de l'acétate d'éthyle comme solvant.²⁵⁸⁻²⁵⁹ De plus, ces réactions ont aussi été réalisées en utilisant les micro-ondes,²⁶⁰ ce qui mime la chimie en flux continu pour les gammes de température utilisées.

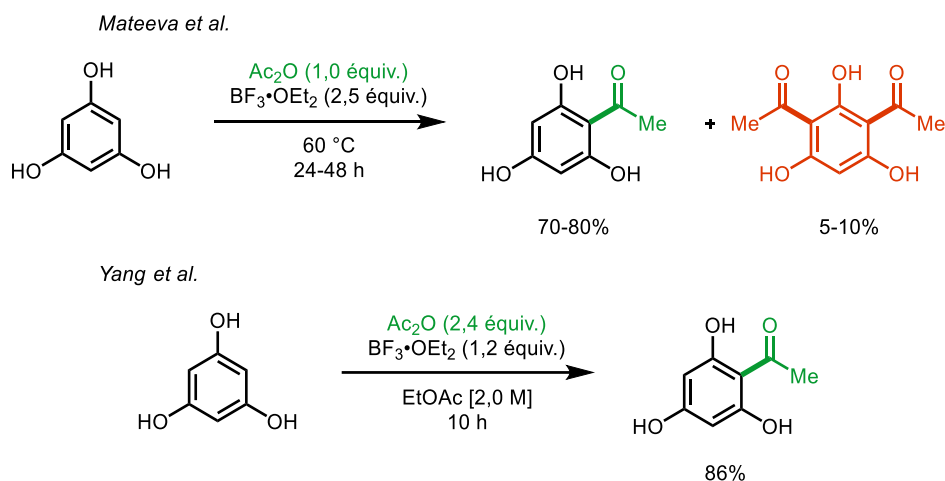


Schéma 64 Acylations de Friedel-Crafts pour synthétiser l'acétyl phloroglucinol médiées par le $\text{BF}_3 \cdot \text{OEt}_2$

À partir de ces réactions rapportées dans la littérature, nous avons décidé de tirer avantage de la chimie en flux continu pour éliminer le produit de diacylation et pour accroître la production d'acétyl phloroglucinol en augmentant la température. De plus, l'utilisation de l'acétate d'éthyle comme solvant rendrait le procédé plus attrayant, puisque celui-ci peut venir d'une source renouvelable comme la biomasse. Ce solvant est donc considéré comme étant écoresponsable.²⁶¹⁻²⁶⁴ Non seulement le phloroglucinol pourrait être acylé, mais d'autres phénols pourraient aussi l'être, ce qui augmenterait la valeur ajoutée de la méthode de synthèse.²⁴⁹

La réaction a tout d'abord été rapidement testée en utilisant le système de Vapourtec avec le module de pompe et de chauffage R2/R4 (pour plus de détails voir Schéma 80). Pour l'optimisation, des boucles d'injection (2,0 mL) sont utilisées afin d'assurer un volume constant de solution au cours des différents tests et permettre de lancer un grand nombre de réactions (Schéma 65). Les boucles d'injection sont connectées à des valves à six voies reliées avec deux tubes de 32 cm se combinant avec mélangeur en T connecté au réacteur chauffé à 120 °C, puis

sortent finalement du système en passant par un régulateur de pression (100 psi). La première tentative de réaction a été effectuée avec un temps de résidence de 5 min et un débit de 0,50 mL/min pour donner un rendement isolé de 52%. Avec ce test préliminaire donnant un résultat positif, nous avons entamé l'optimisation de cette transformation.

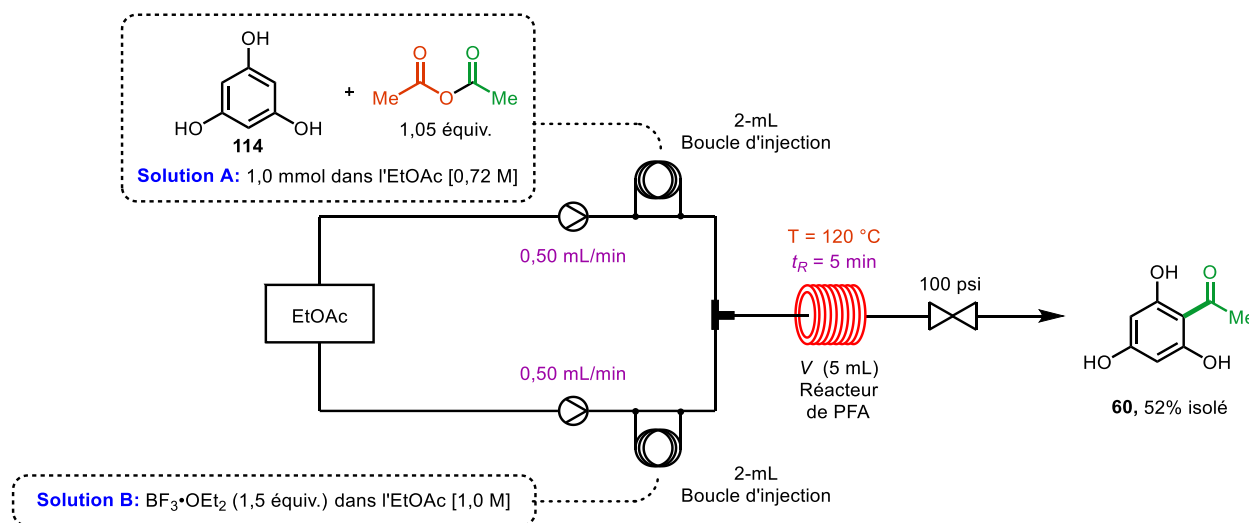


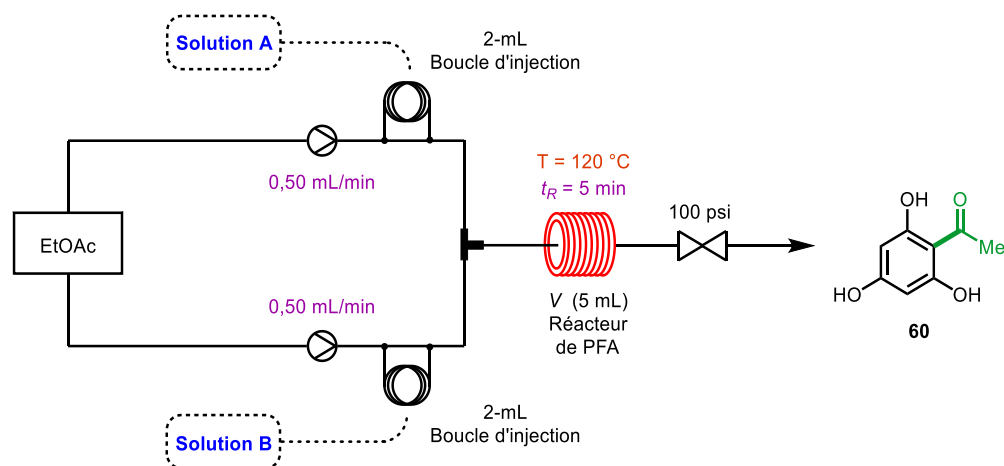
Schéma 65 Montage initial pour l'acylation de Friedel-Crafts du phloroglucinol

4.2. Optimisation

4.2.1. Montage et solutions de réactifs

La réaction a été refaite avec les mêmes conditions (Schéma 65) en utilisant des réactifs distillés et de l'EtOAc anhydre sous argon, ce qui monte le rendement à 77% (Tableau 20, entrée 2). De plus, changer les différentes combinaisons de réactifs ne modifie pas les résultats de la réaction. En effet, mettre le matériel de départ avec l'acide de Lewis (Tableau 20, entrée 3) ou encore l'anhydride acétique avec l'acide de Lewis (Tableau 20, entrée 4) donne quasiment les mêmes résultats soit 80% et 77% de rendement, respectivement. Pour le reste de l'optimisation, nous avons opté pour la première méthode (Tableau 20, entrée 2), puisque cela permet de mieux contrôler l'ajout de l'acide de Lewis nécessaire aux réactions de Friedel-Crafts à la solution contenant le matériel de départ et l'agent acylant.

Tableau 20 Optimisation du montage initial et préparation des différentes combinaisons de solutions pour l'acylation de Friedel-Crafts du phloroglucinol en chimie en flux continu



Entrée	Solution A [EtOAc]	Solution B [EtOAc]	Rendement isolé
1	Phloroglucinol [0,72 M] Ac ₂ O [0,76 M]	BF ₃ •OEt ₂ [1,0 M]	52%
2 ^a	Phloroglucinol [0,72 M] Ac ₂ O [0,76 M]	BF ₃ •OEt ₂ [1,0 M]	77%
3 ^a	Phloroglucinol [0,72 M] BF ₃ •OEt ₂ [1,0 M]	Ac ₂ O [0,76 M]	80%
4 ^a	Phloroglucinol [0,72 M]	BF ₃ •OEt ₂ [1,0 M] Ac ₂ O [0,76 M]	77%

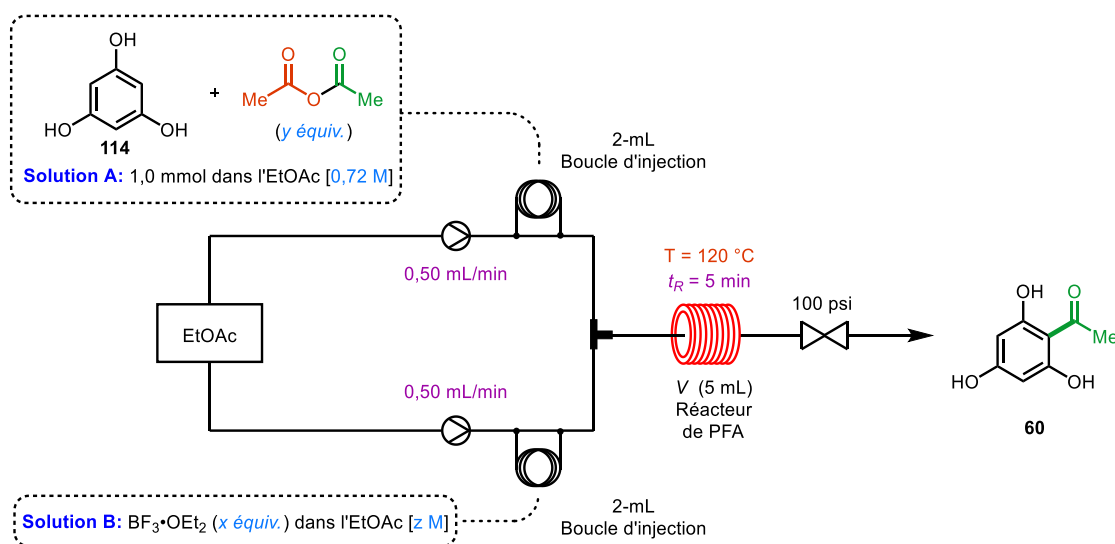
^aEntrée effectuée avec de l'Ac₂O et l'EtOAc distillées sur du CaH₂ en utilisant le montage de l'optimisation.

4.2.2. Stœchiométrie des réactifs

Puisque certaines réactions de Friedel-Crafts peuvent être réalisées en utilisant une quantité catalytique d'un acide de Lewis, une diminution de la quantité de BF₃•OEt₂ à 0,25 équiv. (Tableau 21, entrée 1) a été tenté, ce qui affecte drastiquement le rendement avec seulement 27% du produit désiré. En général, des quantités stœchiométriques d'acide de Lewis sont préférables, donnant des rendements plus élevés. En utilisant, 1,1 équiv. et 3,0 équiv. (Tableau 21, entrées 2 et 4) des rendements de 67% et 70% sont observés, respectivement. La quantité idéale de 1,5 équiv. de BF₃•OEt₂ (Tableau 21, entrée 3) avec 77% de rendement a donc été

maintenue pour le reste de l'optimisation. Étonnamment, l'utilisation de 1,5 équiv. de l'agent acylant (Tableau 21, entrée 5) conduit à une chute de rendement significative à 45% de produit isolé. En rétrospective, cette perte de rendement a été attribuée à la formation d'un sous-produit qui contient 2 fonctions carbonylées (Schéma 68). La quantité initiale d'anhydride acétique de 1,05 équiv. a été conservée pour le reste de l'optimisation.

Tableau 21 Optimisation de la stœchiométrie des réactifs pour l'acylation de Friedel-Crafts du phloroglucinol en chimie en flux continu



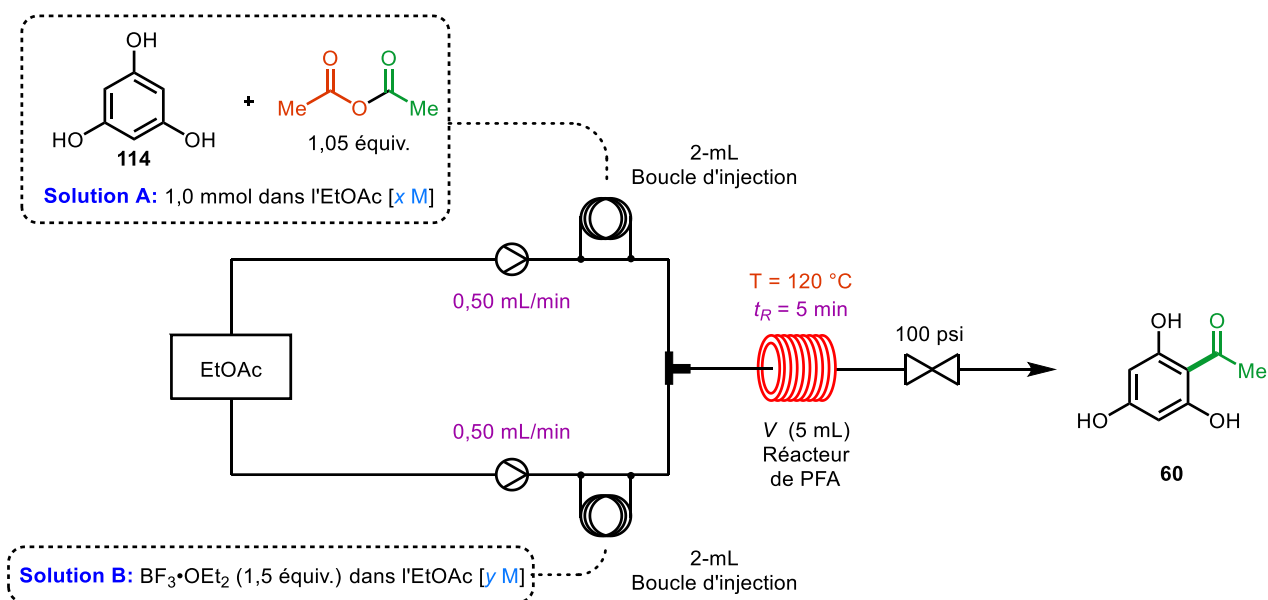
Entrée	Solution A [EtOAc]	Solution B [EtOAc]	Rendement isolé
1 ^a	Phloroglucinol + Ac ₂ O	BF ₃ •OEt ₂ (0,25 équiv., 0,17 M)	27%
2 ^a	Phloroglucinol + Ac ₂ O	BF ₃ •OEt ₂ (1,1 équiv., 0,75 M)	67%
3 ^a	Phloroglucinol + Ac ₂ O	BF ₃ •OEt ₂ (1,5 équiv., 1,0 M)	77%
4 ^a	Phloroglucinol + Ac ₂ O	BF ₃ •OEt ₂ (3,0 équiv., 2,0 M)	70%
5 ^a	Phloroglucinol + Ac ₂ O (1,5 équiv.)	BF ₃ •OEt ₂ (1,0 M)	45%

^aEntrée effectuée avec de l'Ac₂O et l'EtOAc distillées sur du CaH₂ en utilisant le montage de l'optimisation.

4.2.3. Concentrations des réactifs

Un autre aspect important de la chimie en continu est la productivité (g/h) des réactions développées. De façon générale, plus la concentration des réactifs est élevée plus la productivité de la transformation sera élevée. En faisant la réaction au double de la concentration initiale, un rendement légèrement inférieur a été observé avec 73% (Tableau 22, entrée 2). Cependant, la quantité d'acétyl phloroglucinol produite a effectivement été doublée. La faible différence de rendement avec l'entrée précédente a été attribuée à la concentration plus élevée de la solution, ainsi sur les joints de l'instrument un peu de matériel de départ s'est déposé et a été perdu.

Tableau 22 Optimisation de la concentration des solutions de réactifs pour l'acylation de Friedel-Crafts du phloroglucinol en chimie en flux continu



Entrée	[Solution A]	[Solution B]	Rendement isolé
1 ^a	0,72 M	1,0 M	79%
2 ^a	1,4 M	2,0 M	73%
3 ^{a,b}	1,4 M	2,0 M	82%
4 ^a	2,2 M	3,0 M	N.D. – Phloroglucinol insoluble

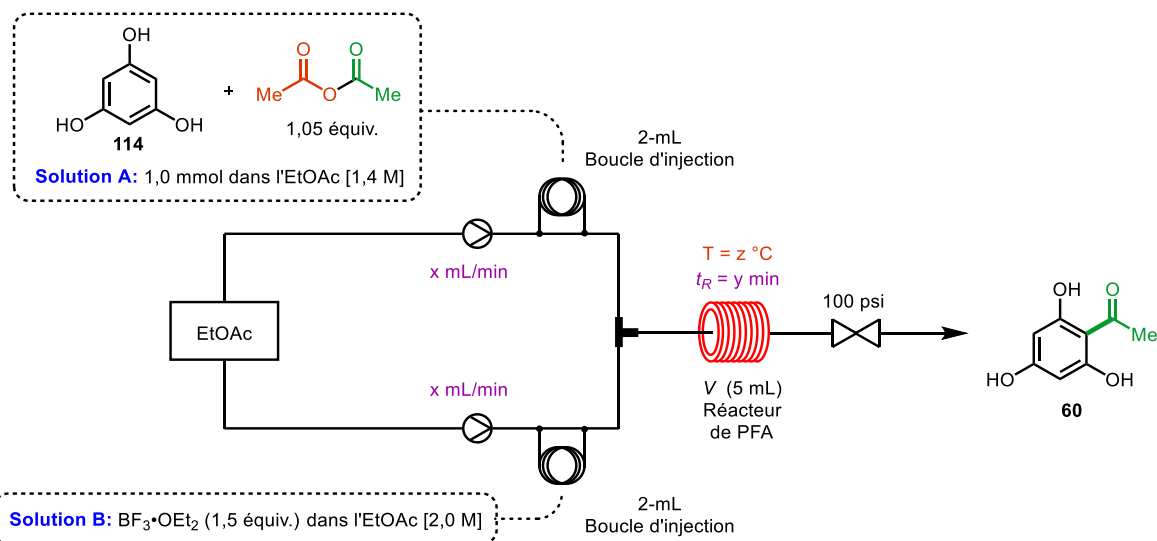
^aEntrée effectuée avec de l'Ac₂O et l'EtOAc distillées sur du CaH₂ en utilisant le montage de l'optimisation. ^bRéaction effectuée sur une échelle de 20 mmol.

Pour en avoir le cœur net, la réaction a été réalisée sur une échelle supérieure de 20 mmol afin de minimiser la perte significative de produit de départ et un rendement de 82% a été observé (Tableau 22, entrée 3). À une concentration 3,0 M, la solution est saturée et l'excès de produit précipite (Tableau 22, entrée 4).

4.2.4. Températures et temps de résidence

Afin de compléter l'optimisation, un criblage de la température et du temps de résidence a été réalisé puisque ces deux paramètres sont généralement inversement proportionnels. Dans un premier temps, le temps de résidence a été réduit de 5 min à 2 min (Tableau 23, entrée 3) avec une légère baisse de rendement. La même réaction a été réalisée à 150 °C avec un temps de résidence de 2 min et le rendement est de nouveau de 82% (Tableau 23, entrée 4). Avec cette température plus élevée, la réaction peut se faire avec un rendement de 80% avec une quantité réduite de $\text{BF}_3 \cdot \text{OEt}_2$, 1,1 équiv. plutôt que 1,5 équiv. (Tableau 23, entrée 5). D'un point de vue de procédé industriel, il s'agit d'un bon résultat puisque moins d'acide de Lewis est nécessaire et que la réaction sera par conséquent plus facile à traiter. En utilisant 1,5 équiv. de $\text{BF}_3 \cdot \text{OEt}_2$, la réaction peut aussi se faire à 100 °C (Tableau 23, entrée 8) pour donner 83%. Cependant, à la température de la pièce aucune réaction n'est observée et le matériel de départ est récupéré en totalité (Tableau 23, entrée 9). Avec 1,1 équiv. de $\text{BF}_3 \cdot \text{OEt}_2$, les réactions à plus basse température, soit 120 °C (Tableau 23, entrée 10) et 100 °C (Tableau 23, entrée 12), fonctionnent moins bien qu'à 150 °C avec des rendements de 56% et 38 % respectivement. Ces derniers résultats justifient la température de 150 °C pour économiser l'acide de Lewis.

Tableau 23 Optimisation des températures et des temps de résidence pour l'acylation de Friedel-Crafts du phloroglucinol en chimie en flux continu



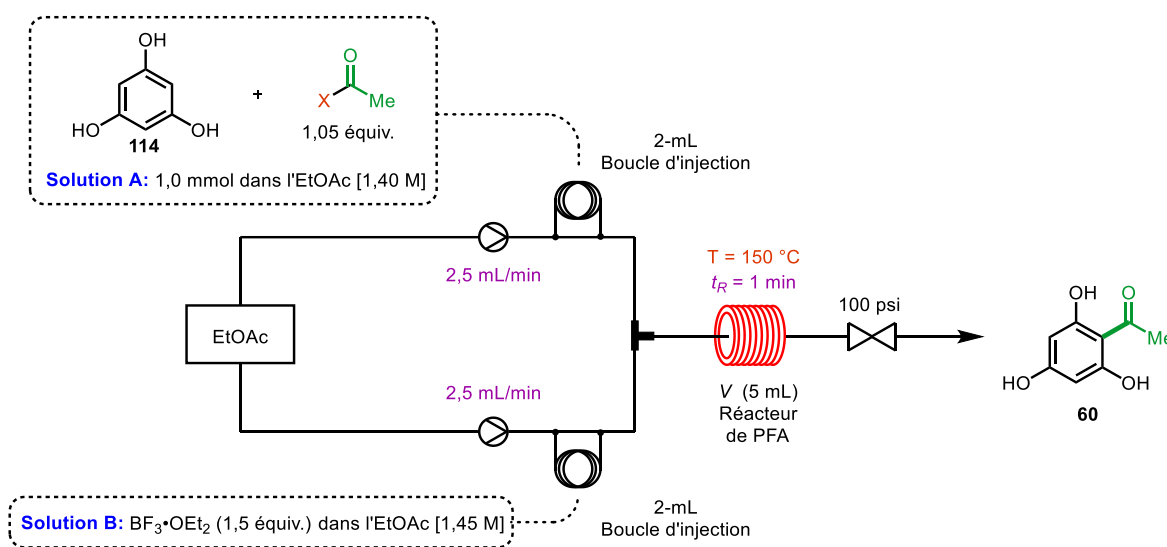
Entrée	Température (°C)	Temps de résidence (min)	Rendement isolé
1 ^a	120	10	79%
2 ^a	120	5	82%
3 ^a	120	2	77%
4 ^a	150	2	82%
5 ^{a,b}	150	2	80%
6 ^{a,b}	150	1	82%
7 ^{a,b}	150	5	76%
8 ^a	100	5	83%
9 ^a	RT	5	Aucune réaction
10 ^{a,b}	120	1	56%
11 ^{a,b}	120	0.5	42%
12 ^{a,b}	100	1	38%

^aEntrée effectuée avec de l'Ac₂O et l'EtOAc distillées sur du CaH₂ en utilisant le montage de l'optimisation. ^bBF₃·OEt₂ (1,1 équiv.), la Solution B a été diluée à 1,45 M.

4.2.5. Agents acylant

Pour finaliser l'étude, différents agents acylants ont été testés. L'acide acétique a déjà été utilisé directement pour faire des acylations de Friedel-Crafts. Dans notre cas, aucune réaction n'a été observée et le matériel de départ récupéré complètement (Tableau 24, entrée 1). Évidemment, le chlorure de l'acide acétique a aussi été testé, ce qui donne un excellent rendement de 85% (Tableau 24, entrée 2). L'acétate d'*iso*-propényle (Tableau 24, entrée 3) a aussi été essayé et donne un rendement plus bas de 71%. Cet agent acylant est moins corrosif, mais aussi moins utilisé, l'acétone est le seul sous-produit, lequel est plus facile à gérer lors du traitement de la réaction.

Tableau 24 Type d'agents acylants pour la réaction pour l'acylation de Friedel-Crafts du phloroglucinol en chimie en flux continu



Entrée	Agents acylant (1,05 équiv.)	Rendement isolé
1 ^a	AcOH	Aucune réaction
2 ^a	AcCl ^b	85%
3 ^a	Acétate d' <i>iso</i> -propényle	71%

^aEntrée effectuée avec de l'Ac₂O et l'EtOAc distillées sur du CaH₂ en utilisant le montage de l'optimisation. ^bEn utilisant du chlorure d'acyle distillé sur P₂O₅, la Solution A a viré jaune pâle lorsque mélangé avec le phloroglucinol.

4.3. Mise à l'échelle

Une fois l'optimisation complétée, la réaction a été effectuée à plus grande échelle, en changeant la taille du réacteur de 5,0 mL à 20 mL afin de maximiser la productivité du processus (Schéma 66). Avec un temps de résidence d'une minute, la limite des pompes de l'instrument est atteinte avec un maximum de 10 mL/min chaque et un débit combiné de 20 mL/min. À ce volume de réacteur, le montage prend plus de vingt minutes à atteindre la température désirée à faible débit (2,0 mL/min). Lorsque la réaction est conduite avec le débit désiré (20 mL/min) sur 40 mmol, une importante baisse de température est observée (30 à 40 °C) et ce en quelques secondes. En effet, la puissance de chauffage de la machine n'est pas suffisante pour compenser la perte de chaleur générée par la grande quantité de matière relativement plus froide (température de la pièce) entrant dans le réacteur. Afin de résoudre ce problème, une petite portion de tubes (20 cm) est préchauffée dans un réacteur à 110 °C, ce qui est suffisant pour garder la température constante pendant le processus. De plus, le segment additionnel de tube n'altère pas le volume du réacteur, donc le temps de résidence n'est pas modifié (0,20 m sur 25 m, <1%). Lorsque la réaction est réalisée avec ce préchauffage, des productivités de 98 g/h sont atteintes et un rendement de 96% permettant ainsi de produire plusieurs grammes en quelques minutes. Quand le chlorure d'acyle est utilisé comme agent acylant, 98% de rendement est observé avec une productivité de 99 g/h.

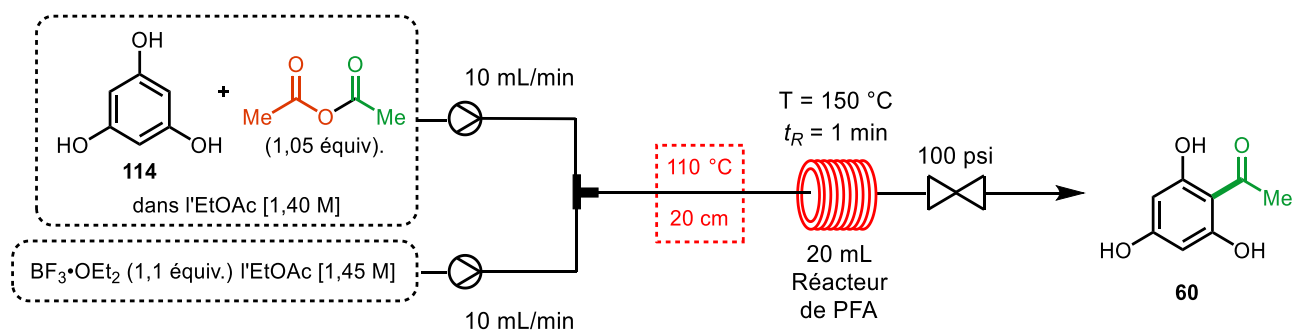


Schéma 66 Mise à l'échelle (40 mmol) du processus d'acylation de Friedel-Crafts développé

À cette échelle, la solution récoltée est directement traitée avec une solution saturée de Na₂CO₃ dans l'eau, puis le produit est précipité avec une solution de HCl concentré. Le solide est filtré pour donner le produit désiré sans purification additionnelle, ce qui vient drastiquement

minimiser la quantité de solvant utilisé, un paramètre important pour le développement d'un procédé industriel vert et écoresponsable.

4.4. Étude de la dynamique des fluides et de l'état stationnaire par ReactIR™

Afin de compléter cette étude de la production de l'acétyl phloroglucinol et s'assurer de la stabilité du procédé avec le temps, une analyse infrarouge en ligne avec un ReactIR a été réalisée (Schéma 67).

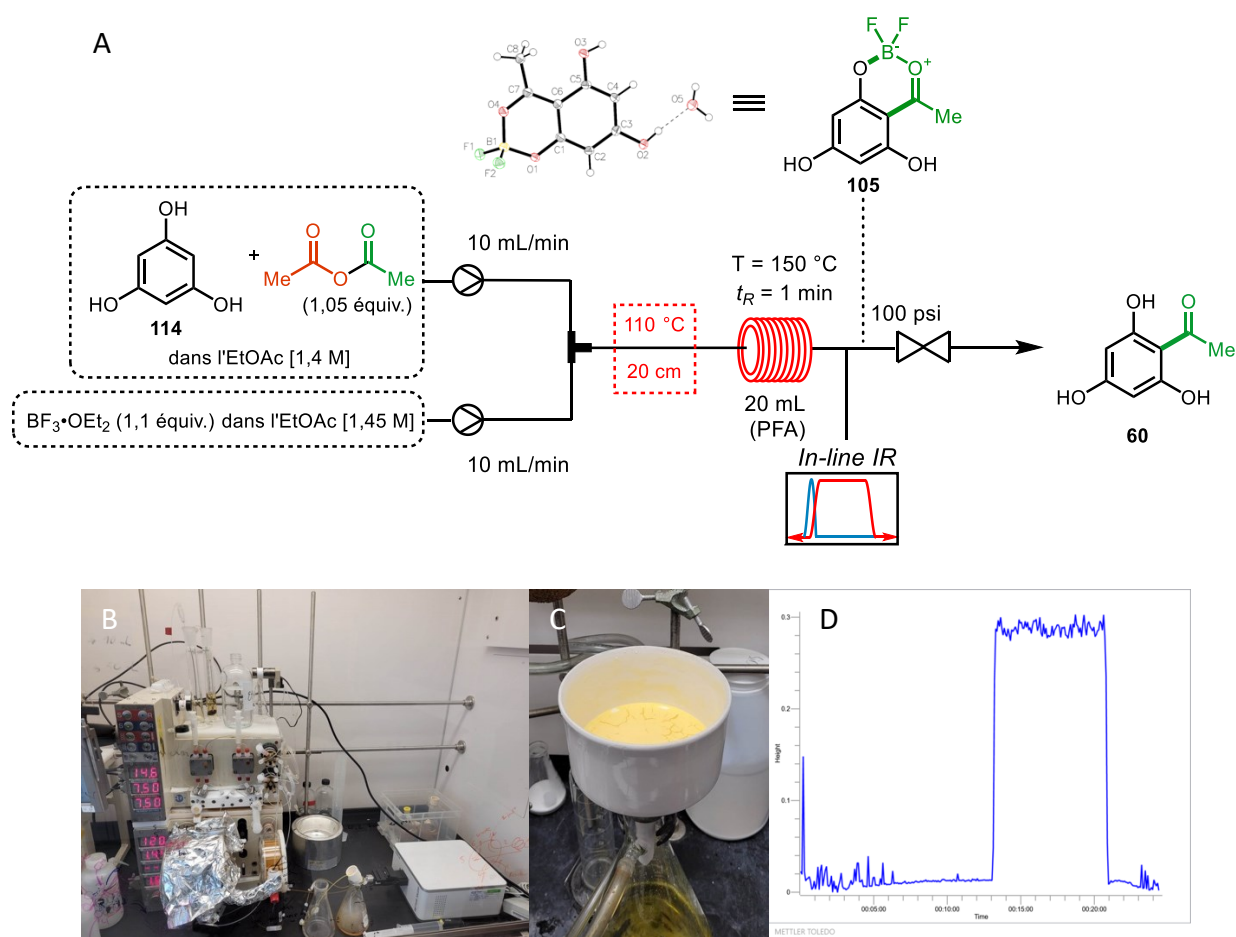


Schéma 67 Étude IR du procédé d'acylation de Friedel-Crafts du phloroglucinol en chimie en flux continu

- A.** Schéma du montage utilisé pour la réaction d'acylation de Friedel-Crafts pour faire l'analyse infrarouge. **B.** Photo du schéma lors de la réaction. **C.** Purification sans colonne de l'acétyl phloroglucinol, après précipitation. **D.** Analyse en ligne avec le ReactIR, suivant la formation du produit (1183 cm^{-1} , élévation B–F) en fonction du temps. Dans ce graphique, la hauteur (height) correspond à l'absorbance du produit désiré donc sa concentration.

Cet instrument analytique permet la visualisation directe et immédiate de la solution sortant du réacteur, nous pouvons donc voir si notre processus est homogène en tout point et observer si la conversion du matériel de départ est complète. Il est aussi possible de d'ajuster adéquatement le taux de spectres IR (nombres de scan par seconde) pris par l'instrument afin de bien observer la réaction, dans notre cas les paramètres les plus bas sont sélectionnés soit 1 scan à chaque 4 secondes. L'appareil est connecté directement au même système que celui de l'échelle de 40 mmol (Schéma 67). Le difluoro-borinane **105** ayant une bande caractéristique pour l'élongation du lien B–F à 1183 cm^{-1} , la réaction a pu être suivie avec celle-ci, puisqu'elle ne se retrouve pas dans le matériel de départ (pour l'analyse complète, voir l'annexe). Avec des débits très élevés et un volume de réacteur relativement petit, l'état stationnaire est atteint instantanément et avec une concentration maximale atteinte rapidement. Les deux spectres qui constituent la pente précédant le plateau sont exactement pareils en tout point avec le reste de l'état stationnaire. Ce qui signifie que le procédé est homogène à chaque instant, et ce même dans la portion en tête (tailing en anglais) et à fin (dragging en anglais) de la réaction. Ceci est idéal pour l'établissement d'un processus en chimie en flux continu et justifie la collecte totale du produit obtenu.

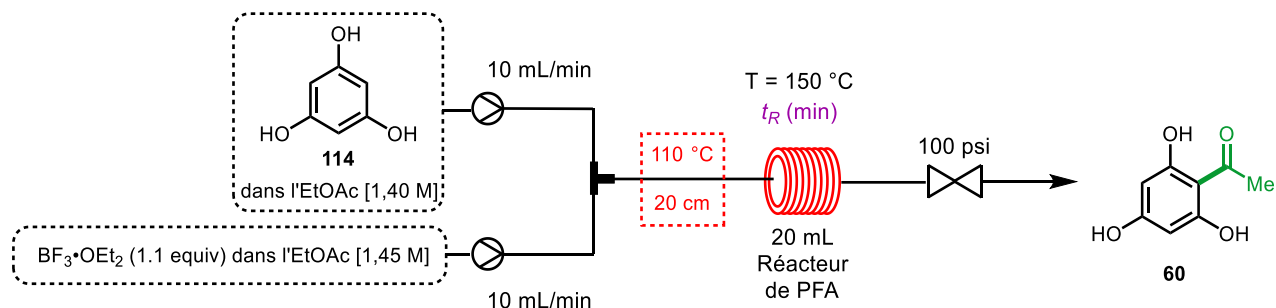
4.5. Étude de l'étendue de la réaction

4.5.1. Modification de l'agent acylant

Dans un premier temps, nous avons varié l'agent acylant afin d'introduire une variété d'acyles sur le noyau phloroglucinol, en raison leur utilité dans la synthèse de produits naturels. Malgré une conversion complète pour les premiers substrats testés, le produit isolé en grande proportion est l'acétyl phloroglucinol **60** de l'optimisation. En effet, il a été postulé que le phloroglucinol se fait acyler par le solvant de réaction, soit l'acétate d'éthyle. Pour valider cette hypothèse, une réaction contrôle a été nécessaire. En faisant la réaction sans agent acylant avec un même temps de résidence, un rendement de 10% est obtenu, ce qui montre bien que l'EtOAc est responsable de l'acylation du phloroglucinol (Tableau 25, entrée 1). Comme il serait intéressant d'un point vu de chimie verte d'utiliser un solvant vert comme réactif, l'optimisation

de cette réaction serait souhaitable. Néanmoins, il a rapidement été observé que le rendement stagne à 35% et ce même avec un temps de résidence plus long de 20 min (Tableau 25, entrée 4).

Tableau 25 Réactions contrôles et tentative d'optimisation pour l'acylation de Friedel-Crafts du phloroglucinol



Entrée	T (°C)	t_R (min)	Rendement
1	150	1 min	10%
2	150	5 min	27%
3	150	10 min	31%
4	150	20 min	35%

Un second produit précipitant dans la collecte a été isolé qui provient de la cyclisation de l'acétyl phloroglucinol avec une autre molécule d'acétate d'éthyle (Schéma 68). En spectrométrie de masse (nominale), un m/z en ionisation positive de 193,05 a été observée. Des signaux sont aussi observés en RMN du ^{11}B et ^{19}F , ce qui laisse présager qu'un complexe de type BF_2 a été isolé.

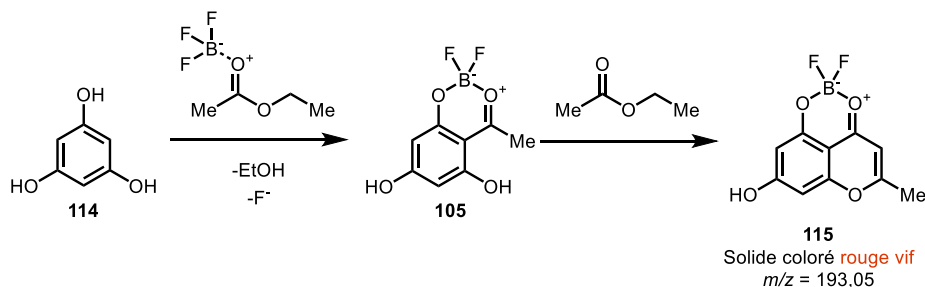


Schéma 68 Réaction secondaire lors des réactions contrôles

Pour la RMN ^1H de la solution brute, de l'éthanol est aussi observé dans la solution en sortie du réacteur. De plus, l'isolement de ce produit vient confirmer qu'il faut un temps de résidence plus court pour la formation de **60** (moins de 5 min). Ceci est en accord avec les rendements plus élevés observés avec des temps de résidence plus courts sur grande échelle et lors de l'optimisation.

Afin d'en apprendre davantage sur cette activation de l'acétate d'éthyle par le $\text{BF}_3 \cdot \text{OEt}_2$, d'autres réactions contrôlées ont été effectuées, en faisant passer la solution sans matériel de départ, puis en évaporant le tout. Une huile a été isolée, mais il s'agit seulement d'un complexe de bore et aucune molécule d'éthanol n'a été formée. Cette huile a été utilisée comme agent acylant et aucune réactivité n'a été observée. Pensant qu'il serait possible de faire *in situ* le fluorure d'acyle, la réaction sans matériel de départ a été répétée en refroidissant la solution à la sortie du réacteur. Une analyse RMN ^{19}F a été effectuée et ne montre aucune présence du quadruplet caractéristique attendu. En refaisant des expériences avec les conditions optimisées (section 4.3), le quadruplet du fluorure d'acyle a été observé en RMN ^{19}F . Néanmoins, les quantités du fluorure d'acyle sont de l'ordre de traces (calculés avec le trifluorotoluène comme étalon interne).

4.5.2. Modification du phénol

Différents phénols ont par la suite été utilisés dans cette réaction d'acylation. Tout d'abord, le pyrogallol a été testé et donne 65% de rendement avec un temps de résidence de 5 min pour une conversion complète (Schéma 69). Ensuite, le résorcinol a été testé dans les mêmes conditions pour obtenir 77% de rendement du produit correspondant. Les phénols moins riches en électron ne fonctionnent pas très bien avec 34% de rendement dans le cas du xylénol, 28% dans le cas du cathécol et 9% dans le cas du phénol. Malgré un rendement très bas pour ces phénols, le reste du matériel de départ pour ces substrats est récupéré. Pour le cas du phénol simple, on peut même isoler l'ester comme intermédiaire de la réaction, ce qui montre que l'on passe probablement par un réarrangement de Fries. Puisque des phénols riches en électrons sont nécessaires pour cette réaction, il est possible que d'autres molécules riches en électrons (non-phénoliques) puissent réagir dans les conditions développées et optimisées.

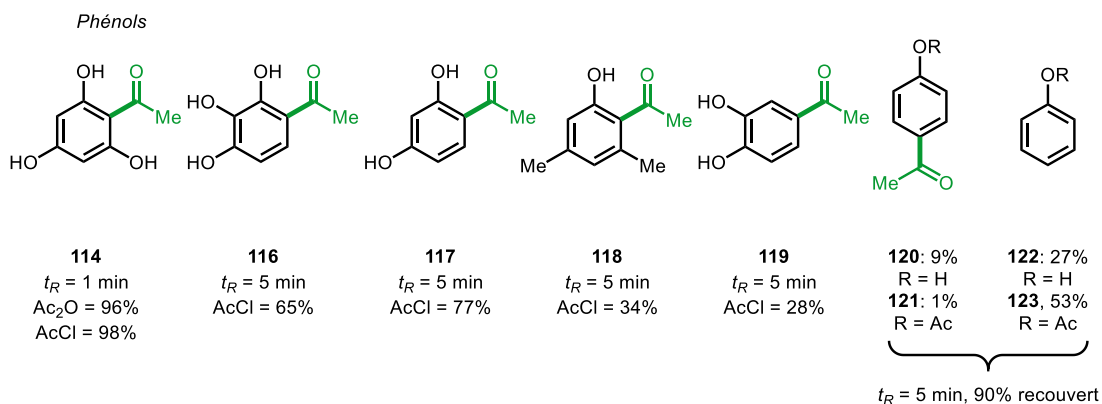


Schéma 69 Étendue de la réaction – Phénols

Le groupe d'Herbert Mayr a établi une façon de quantifier la nucléophilie et l'électrophilie des molécules grâce à un titrage colorimétrique.²⁶⁵ Ils ont aussi classé ces molécules selon leurs nucléophilies et leurs électrophilites respectives sur une échelle. Ce même groupe a aussi étudié ces paramètres dans les réactions d'alkylations de Friedel-Crafts.²⁶⁶ En comparant avec les résultats déjà répertoriés dans cette étude, nous avons alors testé notre réaction d'acylation de Friedel-Crafts sur des molécules étant plus nucléophiles que le phloroglucinol et le pyrogallol, ou leurs analogues. Ainsi, les indoles méthylés se retrouvent beaucoup plus haut sur cette échelle.²⁶⁷ Lorsque la réaction a été tentée avec le *N*-méthyl indole, une précipitation a été observée dans le réacteur, tellement que le réacteur s'est bouché et a éclaté (Schéma 70). Cependant, au cours de la réaction, le solide a été capable de sortir du réacteur, et le blocage n'a eu lieu que lorsque le solide a atteint le régulateur de pression. Ce dernier agit comme un filtre et empêche le solide de passer, de sorte qu'après une certaine accumulation, la pression augmente et le tuyau finit par céder. Pour régler ce problème, un criblage de co-solvant a été réalisé, l'acétone est le seul solvant pouvant solubiliser le solide formé. Par conséquent, à la sortie du réacteur, une pompe additionnelle a été ajoutée pour introduire de l'acétone et solubiliser le complexe formé, afin de permettre d'isoler le produit désiré avec 78% de rendement. Le 6-bromo-méthyl indole a aussi été testé en utilisant ce montage, donnant **125** avec 74% de rendement. Le 8-aza-5-bromo-méthyl indoles a aussi été testé, mais une chute de rendement à 28% a été observée. Les hétérocycles riches en électrons comme le thiophène, le 2-méthylfurane, 2,4-diméthylfurane et la pyrrole non protégée fonctionnent pour donner respectivement les acyles correspondants à 31%, 26%, 23% et

31% de rendements. Malgré ces rendements assez bas, des conversions totales ont été observées pour ces substrats, la balance massique étant des produits de dégradations et de polymérisations.

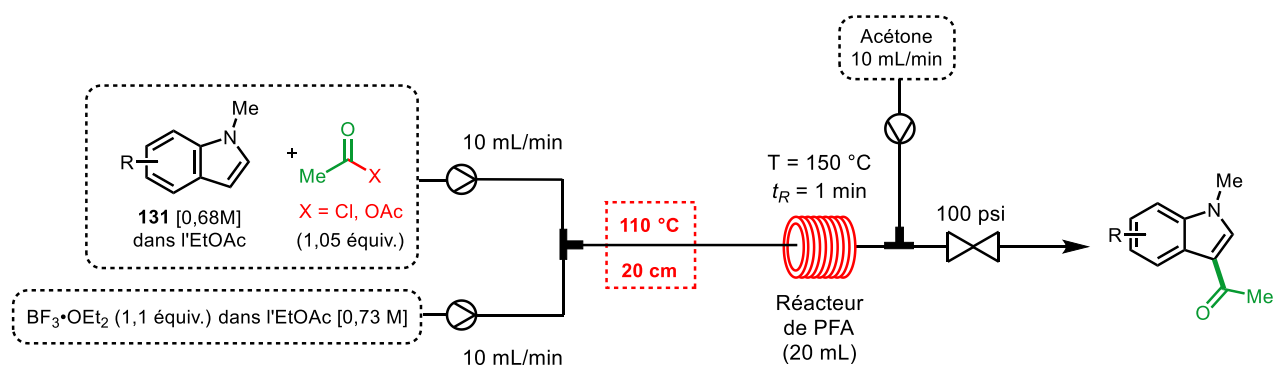
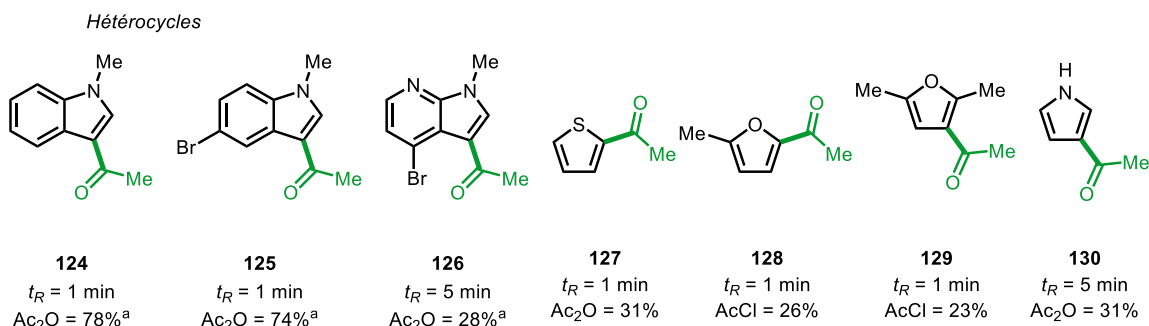


Schéma 70 Étendue de la réaction – Hétérocycles riches en électrons

4.6. Conclusions

Pour conclure ce chapitre, nous avons optimisé l'acétylation de Friedel-Crafts du phloroglucinol en flux continu avec BF₃•OEt₂ comme acide de Lewis et l'EtOAc comme solvant vert (Schéma 71). Cette réaction a été réalisée sur une échelle de 40 mmol (avec AcCl) avec un rendement de 98% et une productivité de 99 g/h. Cette productivité est très impressionnante, puisqu'elle rivalise avec les productivités de procédés industriels en flux continu et ce avec un simple montage dans un contexte académique.

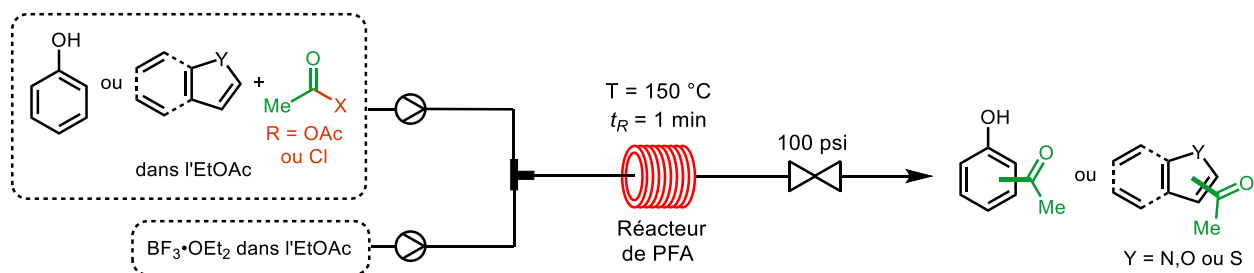


Schéma 71 Montage général pour l'acylation de phénols riches en électron et d'hétérocycles

Une variété de phénols et d'hétérocycles ont été acylés avec des rendements variés entre 9 et 98%. Les meilleurs rendements sont obtenus avec des phénols et des hétérocycles riches en électrons. Certains de ces rendements moins élevés dans l'étude de l'étendue de la réaction, sont expliqués par la présence de produits de décomposition. Il serait donc possible d'optimiser ces réactions en diminuant la température et en augmentant le temps de réaction.

Chapitre 5 : Conclusions générales et perspectives

5.1. Conclusions et perspectives pour le Chapitre 1

Dans le chapitre 1, nous avons montré la force de la fonctionnalisation des liens C–H en produisant plusieurs hexahydroazépinones via un processus de fonctionnalisation C(sp³)–H en cyclopropanes, suivi d'une réaction d'ouverture catalysée par un complexe de palladium. Ce procédé a été appliqué à la chimie en flux continu, ce qui permet la production de cet hétérocycle avec un excellent rendement et ce de façon ininterrompue.

5.1.1. Développement d'une réaction "one-pot"

Nous avons également réalisé une réaction de type "one-pot" en faisant une transformation additionnelle sur l'énamide ou de l'iminium formé (Schéma 72).²⁶⁸⁻²⁷⁰ Les réactions de type "one-pot" sont généralement considérées comme étant verte, puisqu'elles minimisent les quantités de solvants utilisées pour les étapes de synthèse subséquentes ainsi que pour les étapes de purifications.²⁷¹

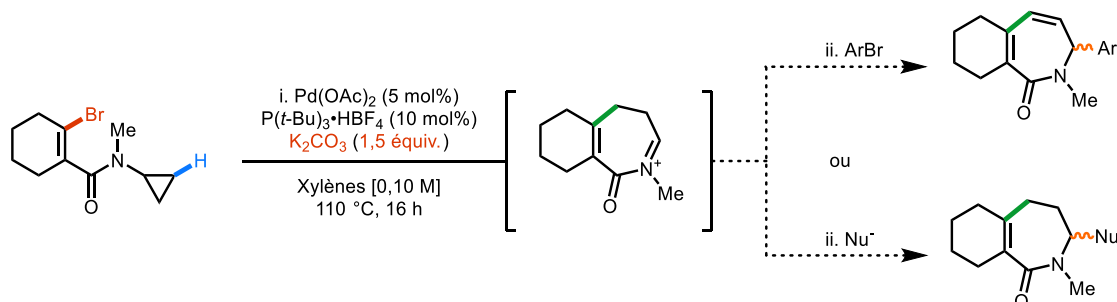


Schéma 72 Réaction "one-pot" utilisant un réactif externe pour fonctionnaliser l'hexahydroazépinone

Dès le premier essai avec du bromobenzène (10 équiv.), un produit comportant un phényle a été isolé, mais ce dernier n'est pas le produit attendu, soit le diène conjugué au carbonyle (Schéma 73). En analysant toutes les données spectrales, il a été établi qu'effectivement l'aryle s'est installé en position α de l'azote de l'amide comme prévu, mais les liaisons doubles de l'azépinone se sont déplacées pour donner **132** à 82% de rendement. Afin de confirmer la structure du produit, une

structure de rayons X a été obtenue, dans laquelle on peut voir que le proton est en α du carbonyle et confirmer la position des liaisons doubles, avec les longueurs de liaisons dans le cristal.²⁷²

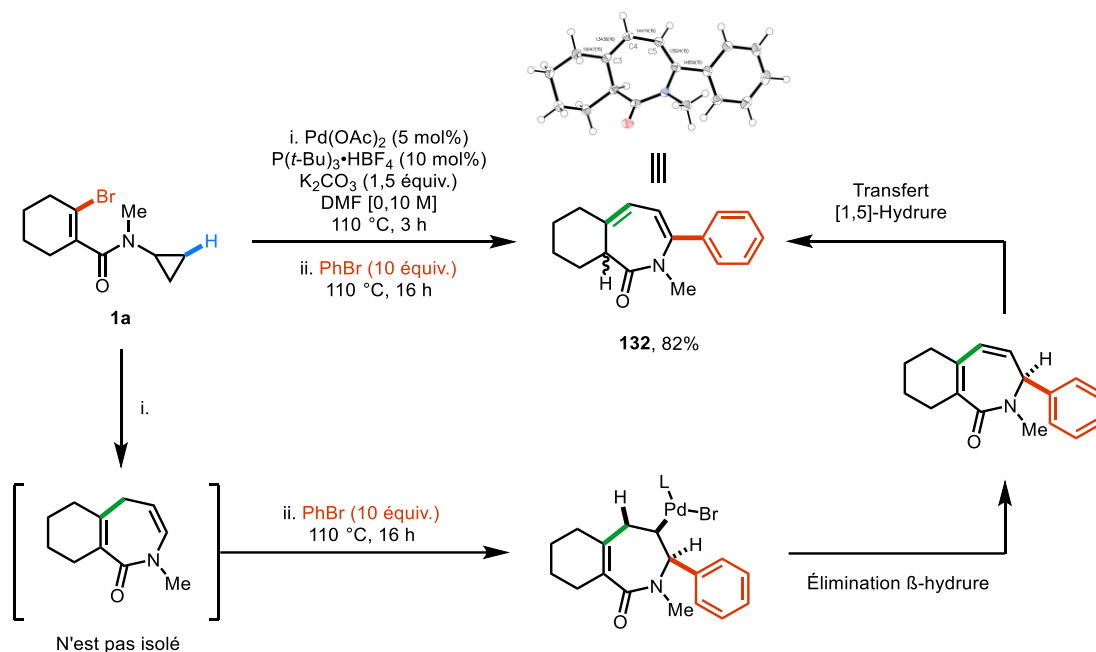


Schéma 73 Réaction de fonctionnalisation de l'énamide "one-pot"

Le produit **132** provient de la migration sigmatropique [1,5] de l'hydrogène benzylique vers le carbone en α de l'amide. Dans cette réaction (Schéma 73), le produit obtenu est celui thermodynamiquement stable puisqu'il contient deux liaisons doubles trisubstituées vs une liaison double tétrasubstituée et une liaison double disubstituée. De plus, la paire d'électrons de l'amide est complètement conjuguée dans le système π ainsi formé. Pour un système similaire, les migrations d'hydrures [1,5] dans les cycloheptadiènes on a déjà été étudié de façon expérimentale²⁷³ et computationnelle²⁷⁴ donnant le produit thermodynamique comme produit majoritaire. Dans les perspectives, l'étude de l'étendue de la réaction devra être réalisée, de même que celle pour obtenir des produits énantiomériques (voir ci-dessous).

5.1.2. Essais énantiosélectifs

Pour la réaction de Heck, certaines variantes énantiosélectives ont déjà été développées,²⁷⁵⁻²⁷⁸ plus spécifiquement, sur le groupement de type énamide comme l'exemple montré dans le Schéma 73. La création du centre stéréogénique se fait lors de l'addition *syn* du complexe palladium-aryle sur l'alcène pour donner l'allyle fonctionnalisé après l'élimination β de l'hydrure. La sélectivité de ce

processus peut être contrôlée par les ligands chiraux de type phosphine tel que le BINAP, DIOP, Phox, et Chiraphos (Figure 26). Dans notre cas, une fois que le centre stéréogénique est mis en place, ce dernier peut se transposer jusqu'en α de l'amide. En effet, selon les règles de Woodward-Hoffman²⁷⁹⁻²⁸⁰ décrivant les réactions péricycliques, la migration sigmatropique [1,5] de l'hydrure se fait de façon *suprafacial* pour un processus thermique, c'est-à-dire que l'hydrure se déplace sur le système π avec rétention de la stéréochimie.

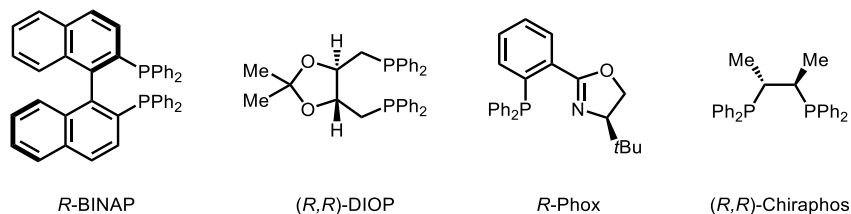
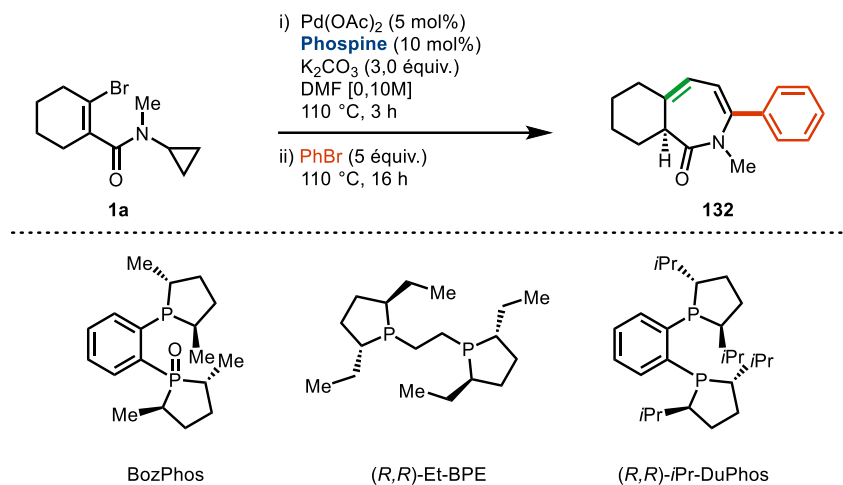


Figure 26 Phosphines pouvant effectuer des réactions de Heck énantiosélectives

Afin de voir si cette dernière transformation peut être faite de façon énantiosélective, quelques ligands phosphines de notre inventaire ont été testés. Malgré les nombreux exemples présents dans la littérature, tous les essais pour réaliser cette transformation de façon énantiosélective ont échoué.

Tableau 26 Criblage de différentes phosphines pour la bifonctionnalisation d'hexahydroazépinones



Entrée	Phosphine	Conversion (%) ^a	ee ^a
1	<i>(R)</i> -BINAP	100	0
2	BozPhos	100	0

3	(<i>R,R</i>)-Et-BPE	100	0
4	(<i>R,R</i>)- <i>i</i> Pr-DuPhos	100	0

^aÉvaluée par HPLC chirale

Ceci peut provenir du fait que le produit formé est susceptible d'isomériser en milieu basique à haute température. En effet, le proton en α de l'amide est acide et peut être déprotoné par la base et reprotoné, racémisant ainsi le produit. De même, dans certains exemples d'amides conjugués à des aromatiques, un échange est observé dans *t*BuOD/*t*BuOK à 83 °C.²⁸¹ Afin de compléter ce projet et de rendre cette transformation utile, il faudra élucider si la base est responsable pour l'obtention d'un mélange racémique. Pour tester cette hypothèse, il faudra isoler l'un des deux énantiomères et le faire réagir dans les mêmes conditions réactionnelles du couplage croisé. Ainsi, si l'hypothèse formulée s'avère vraie, la racémisation du produit énantiopure sera observée. Lorsque ce problème sera réglé, il faudra étudier l'étendue de la réaction et nous pourrions éventuellement adapter cette transformation en flux continu.

5.2. Conclusions et perspectives pour le Chapitre 2

Dans le chapitre 2, nous avons décrit la synthèse de plusieurs fluorophores qui ont été testés dans la bioconjugaison avec des protéines. Nous avons notamment été capable d'utiliser une stratégie divergente permettant de produire des biomarqueurs avec des longueurs d'onde d'émission différentes. Des études biochimiques sont en cours dans les laboratoires de la Pre Pelletier.

Pour élargir l'utilité de ces molécules, nous pourrions aussi utiliser les intermédiaires azotures afin de les impliquer dans une réaction de type Click avec des protéines. Les résultats préliminaires pour cette étude sont déjà en cours de route, mais nécessitera quelques modifications du fluorophore afin de mieux les lier à la protéine.

5.3. Conclusions et perspectives pour le Chapitre 3

Le chapitre 3 décrit une nouvelle voie de synthèse des cannflavins A, B et C. Nous avons synthétisé ces molécules en douze étapes, et également réalisé la préparation de plusieurs analogues.

Pour la cannflavin C et l'*iso*-cannflavin B, nous avons trouvé une voie de synthèse beaucoup plus courte qui permet la synthèse efficace des molécules désirées.

Comme perspective nous souhaitons utiliser le difluoroborinane comme groupement directeur protecteur, afin de diminuer le nombre d'étapes nécessaires pour parvenir à la cannflavin A et à ses analogues. Les conditions oxydantes donnant l'iode entre les deux phénols ont été testées avec la molécule borée (Schéma 74). Cependant, aucune sélectivité pour l'isomère désiré n'a été observée. Néanmoins, on note une différence lorsque d'autres solvants sont utilisés et en ajustant les conditions réactionnelles, il serait possible de parvenir à une sélectivité totale.

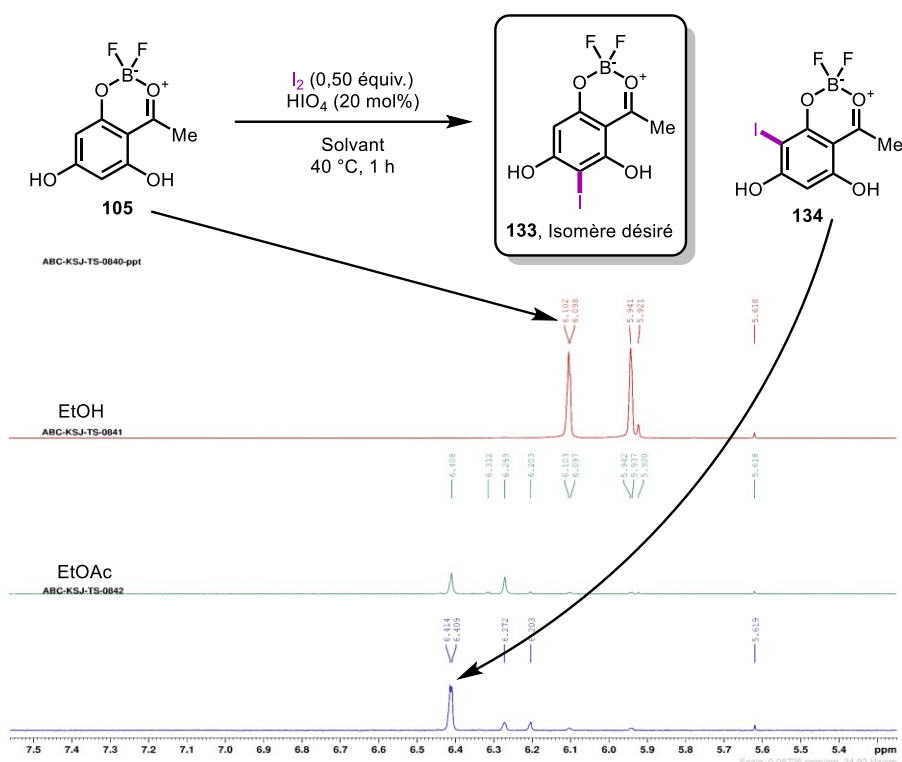


Schéma 74 Tentative de synthèse de l'isomère désiré dans des conditions d'iodation oxydative

Si après quelques essais, aucun résultat concluant n'est obtenu, on pourrait repenser la synthèse autrement afin d'installer les groupements protecteurs différemment. De plus, on pourrait essayer de sélectivement faire l'éther d'allyle **135** (Schéma 75), soit par une réaction de Mitsunobu ou tout simplement une S_N2 , et ensuite faire le réarrangement de Claisen-Cope en tandem du papier original de la première synthèse totale de la cannflavin B.¹⁵⁴ Après une série de protection et déprotection, la partie flavone de l'hétérocycle pourrait être construite.

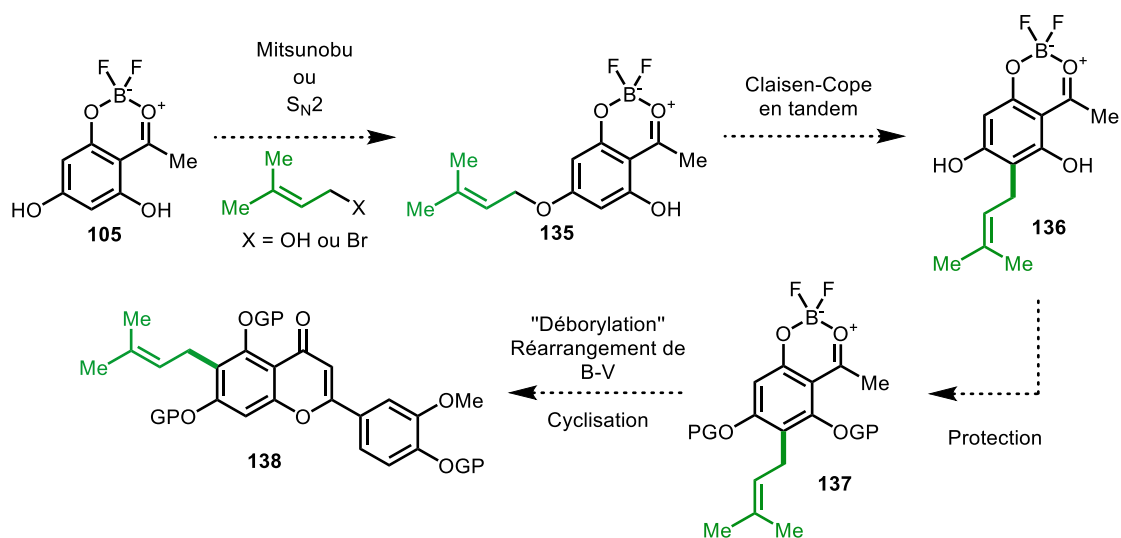


Schéma 75 Nouvelle stratégie de synthèse des cannflavins A et B

5.4. Conclusions et perspectives pour le Chapitre 4

Le chapitre 4 décrit des conditions réactionnelles qui permettent l'acylation de Friedel-Crafts du phloroglucinol de façon plus verte que les méthodes actuelles. Après l'optimisation, nous avons été capable de produire la cétone désirée avec une productivité maximale de 99 g/h. Les phénols et les hétérocycles riches en électrons étant les meilleurs substrats, nous avons montré la possibilité de produire différentes molécules d'importance industrielle.

Pour pallier au manque de généralité du point de vue de l'agent acylant (AcCl ou Ac_2O), un changement de solvant peut être envisagé afin d'éviter l'acylation des substrats de départ par l' EtOAc . Par exemple, l'utilisation du 2-Me-THF comme solvant de réaction pourrait être testé. Ainsi, l'acétylation du phénol utilisé ne sera pas observée et l'étendue de la réaction sera élargie, en plus de la possibilité d'utiliser un solvant vert et biosourcé.²⁸²

Afin de tirer pleinement avantage de l'intermédiaire BF_2 **105**, nous pourrions l'impliquer dans une réaction subséquente pour générer directement l'hétérocycle flavone. En effet, cette réaction a été observée lors de l'étude de l'étendue de la réaction et dans les réactions contrôles (sans agents acylants) alors qu'une deuxième unité d'acétate d'éthyle a été incluse sur l'acétyl phloroglucinol. Dans des conditions réactionnelles rapportées par Ling-Yi,²⁸³ le DMF est activé avec le chlorure méthylique et

réagit avec l'acétyl phloroglucinol afin de produire la flavone **139**. Avec cette publication, nous pouvons imaginer un montage avec une pompe additionnelle directement connectée à la sortie du réacteur qui fournirait soit un chlorure d'acyle soit un diméthyle amide comme dans l'exemple de Ling-Yi afin de produire le même hétérocycle de façon efficace et hautement productive. De plus, cela nous permettrait d'accéder à un intermédiaire supplémentaire pour développer une synthèse plus directe des cannflavins (Schéma 75).

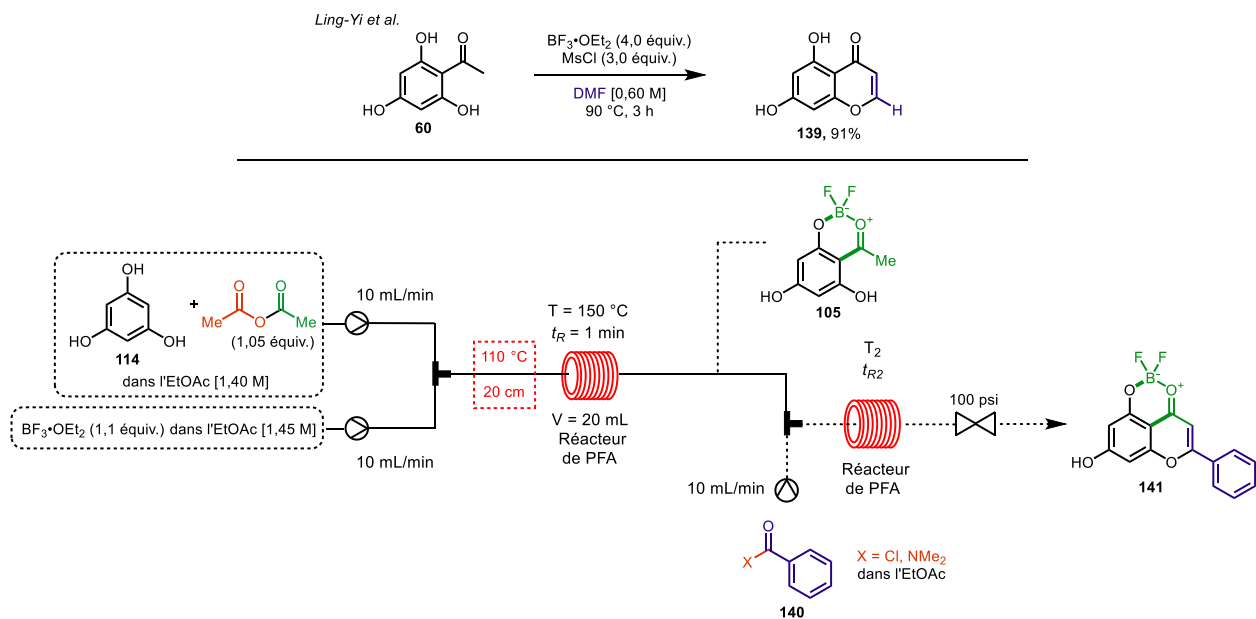


Schéma 76 Synthèse télescopée du noyau flavone en flux continu

Références bibliographiques

1. Grignard, V. Sur quelques nouvelles combinaisons organométalliques du magnésium et leur application à des synthèses d'alcools et d'hydrocarbures. *Compt. Rend.* **1900**, *130*, 1322-1324.
2. Wittig, G.; Geissler, G. *Zur Reaktionsweise Des Pentaphenyl-Phosphors Und Einiger Derivate. *Justus Liebigs Ann. Chem.* **1953**, *580*, 44-57.
3. Horner, L.; Hoffmann, H.; Wippel, H. G. Phosphororganische Verbindungen, XII. Phosphinoxyde als Olefinierungsreagenzien. *Chem. Ber.* **1958**, *91*, 61-63.
4. Wadsworth, W. S.; Emmons, W. D. The Utility of Phosphonate Carbanions in Olefin Synthesis. *J. Am. Chem. Soc.* **1961**, *83*, 1733-1738.
5. Friedel, C.; Crafts, J. Sur une nouvelle méthode générale de synthèse d'hydrocarbures, d'acétones, etc. *Compt. Rend.* **1877**, *84*, 1392-1395.
6. Friedel, C.; Crafts, J. Sur une nouvelle méthode générale de synthèse d'hydrocarbures, d'acétones, etc. *Compt. Rend.* **1877**, *84*, 1450-1454.
7. Miyaura, N.; Yamada, K.; Suzuki, A. New Stereospecific Cross-Coupling by the Palladium-Catalyzed Reaction of 1-Alkenylboranes with 1-Alkenyl or 1-Alkynyl Halides. *Tetrahedron Lett.* **1979**, *20*, 3437-3440.
8. Heck, R. F.; Nolley, J. P. Palladium-Catalyzed Vinylic Hydrogen Substitution Reactions with Aryl, Benzyl, and Styryl Halides. *J. Org. Chem.* **1972**, *37*, 2320-2322.
9. Stille, J. K. The Palladium-Catalyzed Cross-Coupling Reactions of Organotin Reagents with Organic Electrophiles[New Synthetic Methods(58)]. *Angew. Chem. Int. Ed. Eng.* **1986**, *25*, 508-524.
10. Anastas, P. T.; Warner, J. C. *Green Chemistry: Theory and Practice*. 1st ed.; Oxford University Press: UK, 1998; p 135.
11. Trost, B. M. The atom economy—A search for synthetic efficiency. *Science* **1991**, *254*, 1471-1477.
12. Trost, B. M. Atom Economy—A Challenge for Organic Synthesis: Homogeneous Catalysis Leads the Way. *Angew. Chem. Int. Ed.* **1995**, *34*, 259-281.
13. Rogge, T.; Kaplaneris, N.; Chatani, N.; Kim, J.; Chang, S.; Punji, B.; Schafer, L. L.; Musaev, D. G.; Wencel-Delord, J.; Roberts, C. A.; Sarpong, R.; Wilson, Z. E.; Brimble, M. A.; Johansson, M. J.; Ackermann, L. C-H activation. *Nat. Rev. Methods Primers* **2021**, *1*, 43.
14. Lam, N. Y. S.; Wu, K.; Yu, J. Q. Advancing the Logic of Chemical Synthesis: C-H Activation as Strategic and Tactical Disconnections for C-C Bond Construction. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2021**, *60*, 15767-15790.
15. Guillemard, L.; Kaplaneris, N.; Ackermann, L.; Johansson, M. J. Late-stage C-H functionalization offers new opportunities in drug discovery. *Nat. Rev. Chem.* **2021**, *5*, 522-545.
16. Rej, S.; Ano, Y.; Chatani, N. Bidentate Directing Groups: An Efficient Tool in C-H Bond Functionalization Chemistry for the Expedient Construction of C-C Bonds. *Chem. Rev.* **2020**, *120*, 1788-1887.
17. Giri, R.; Shi, B. F.; Engle, K. M.; Maugel, N.; Yu, J. Q. Transition metal-catalyzed C-H activation reactions: diastereoselectivity and enantioselectivity. *Chem. Soc. Rev.* **2009**, *38*, 3242-3272.
18. Murai, S.; Kakiuchi, F.; Sekine, S.; Tanaka, Y.; Kamatani, A.; Sonoda, M.; Chatani, N. Efficient Catalytic Addition of Aromatic Carbon-Hydrogen Bonds to Olefins. *Nature* **1993**, *366*, 529-531.
19. Catellani, M.; Frignani, F.; Ragoni, A. A complex catalytic cycle leading to a regioselective synthesis of o,o'-disubstituted vinylarenes. *Angew. Chem. Int. Ed. Eng.* **1997**, *36*, 119-122.

20. Wang, F. Y.; Li, Y. X.; Jiao, L. Functionalized Cycloolefin Ligand as a Solution to Ortho-Constraint in the Catellani-Type Reaction. *J. Am. Chem. Soc.* **2023**, *145*, 4871-4881.
21. Lovering, F.; Bikker, J.; Humblet, C. Escape from flatland: increasing saturation as an approach to improving clinical success. *J. Med. Chem.* **2009**, *52*, 6752-6756.
22. Lovering, F. Escape from Flatland 2: complexity and promiscuity. *Med. Chem. Comm.* **2013**, *4*, 515-519.
23. Chaumontet, M.; Piccardi, R.; Audic, N.; Hitce, J.; Peglion, J. L.; Clot, E.; Baudoin, O. Synthesis of Benzocyclobutenes by Palladium-Catalyzed C–H Activation of Methyl Groups: Method and Mechanistic Study. *J. Am. Chem. Soc.* **2008**, *130*, 15157-15166.
24. Kefalidis, C. E.; Baudoin, O.; Clot, E. DFT study of the mechanism of benzocyclobutene formation by palladium-catalysed C(sp³)-H activation: role of the nature of the base and the phosphine. *Dalton Trans.* **2010**, *39*, 10528-10535.
25. Winstein, S.; Traylor, T. G. Mechanisms of Reaction of Organomercurials. II. Electrophilic Substitution on Saturated Carbon. Acetolysis of Dialkylmercury Compounds. *J. Am. Chem. Soc.* **1955**, *77*, 3747-3752.
26. Lafrance, M.; Fagnou, K. Palladium-catalyzed benzene arylation: incorporation of catalytic pivalic acid as a proton shuttle and a key element in catalyst design. *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, *128*, 16496-16497.
27. Lafrance, M.; Gorelsky, S. I.; Fagnou, K. High-yielding palladium-catalyzed intramolecular alkane arylation: reaction development and mechanistic studies. *J. Am. Chem. Soc.* **2007**, *129*, 14570-14571.
28. Rousseaux, S.; Davi, M.; Sofack-Kreutzer, J.; Pierre, C.; Kefalidis, C. E.; Clot, E.; Fagnou, K.; Baudoin, O. Intramolecular palladium-catalyzed alkane C-H arylation from aryl chlorides. *J. Am. Chem. Soc.* **2010**, *132*, 10706-10716.
29. Talele, T. T. The "Cyclopropyl Fragment" is a Versatile Player that Frequently Appears in Preclinical/Clinical Drug Molecules. *J. Med. Chem.* **2016**, *59*, 8712-8756.
30. McGrath, N. A.; Brichacek, M.; Njardarson, J. T. A Graphical Journey of Innovative Organic Architectures That Have Improved Our Lives. *J. Chem. Educ.* **2010**, *87*, 1348-1349.
31. Taylor, R. D.; MacCoss, M.; Lawson, A. D. Rings in drugs. *J. Med. Chem.* **2014**, *57*, 5845-5859.
32. Shearer, J.; Castro, J. L.; Lawson, A. D. G.; MacCoss, M.; Taylor, R. D. Rings in Clinical Trials and Drugs: Present and Future. *J. Med. Chem.* **2022**, *65*, 8699-8712.
33. Yu, K. L.; Sin, N.; Civiello, R. L.; Wang, X. A.; Combrink, K. D.; Gulgeze, H. B.; Venables, B. L.; Wright, J. J.; Dalterio, R. A.; Zadjura, L.; Marino, A.; Dando, S.; D'Arienzo, C.; Kadow, K. F.; Cianci, C. W.; Li, Z.; Clarke, J.; Genovesi, E. V.; Medina, I.; Lamb, L.; Colonno, R. J.; Yang, Z.; Krystal, M.; Meanwell, N. A. Respiratory syncytial virus fusion inhibitors. Part 4: optimization for oral bioavailability. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2007**, *17*, 895-901.
34. Wityak, J.; Das, J.; Moquin, R. V.; Shen, Z.; Lin, J.; Chen, P.; Doweiko, A. M.; Pitt, S.; Pang, S.; Shen, D. R.; Fang, Q.; de Fex, H. F.; Schieven, G. L.; Kanner, S. B.; Barrish, J. C. Discovery and initial SAR of 2-amino-5-carboxamidothiazoles as inhibitors of the Src-family kinase p56(Lck). *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2003**, *13*, 4007-4010.
35. Abe, H.; Kikuchi, S.; Hayakawa, K.; Iida, T.; Nagahashi, N.; Maeda, K.; Sakamoto, J.; Matsumoto, N.; Miura, T.; Matsumura, K.; Seki, N.; Inaba, T.; Kawasaki, H.; Yamaguchi, T.; Kakefuda, R.; Nanayama, T.; Kurachi, H.; Hori, Y.; Yoshida, T.; Kakegawa, J.; Watanabe, Y.; Gilmartin, A. G.; Richter, M. C.; Moss, K. G.; Laquerre, S. G. Discovery of a Highly Potent and Selective MEK Inhibitor: GSK1120212 (JTP-74057 DMSO Solvate). *ACS Med. Chem. Lett.* **2011**, *2*, 320-324.

36. Vuligonda, V.; Lin, Y.; Chandraratna, R. A. S. Synthesis of highly potent RXR-specific retinoids: The use of a cyclopropyl group as a double bond isostere. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **1996**, *6*, 213-218.
37. Sampson, P. B.; Liu, Y.; Patel, N. K.; Feher, M.; Forrest, B.; Li, S. W.; Edwards, L.; Laufer, R.; Lang, Y. H.; Ban, F. Q.; Awrey, D. E.; Mao, G. D.; Plotnikova, O.; Leung, G.; Hodgson, R.; Mason, J.; Wei, X.; Kiarash, R.; Green, E.; Qiu, W.; Chirgadze, N. Y.; Mak, T. W.; Pan, G. H.; Pauls, H. W. The Discovery of Polo-Like Kinase 4 Inhibitors: Design and Optimization of Spiro[cyclopropane-1,3 '[3H]indol]-2 '(1 ' H)-ones as Orally Bioavailable Antitumor Agents. *J. Med. Chem.* **2015**, *58*, 130-146.
38. Julian Adams; Vincent J. Merluzzi. *The Search for antiviral drugs : case histories from concept to clinic*. 1st ed.; Birkhäuser: Boston, 1993; pp 45-40.
39. Smith, P. W.; Wyman, P. A.; Lovell, P.; Goodacre, C.; Serafinowska, H. T.; Vong, A.; Harrington, F.; Flynn, S.; Bradley, D. M.; Porter, R.; Coggon, S.; Murkitt, G.; Searle, K.; Thomas, D. R.; Watson, J. M.; Martin, W.; Wu, Z.; Dawson, L. A. New quinoline NK3 receptor antagonists with CNS activity. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2009**, *19*, 837-840.
40. Lebel, H.; Marcoux, J. F.; Molinaro, C.; Charette, A. B. Stereoselective cyclopropanation reactions. *Chem. Rev.* **2003**, *103*, 977-1050.
41. Eaton, P. E.; Daniels, R. G.; Casucci, D.; Cunkle, G. T.; Engel, P. Amide Activation for Cyclopropane Ortho Lithiation. *J. Org. Chem.* **1987**, *52*, 2100-2102.
42. Zhang, M. X.; Eaton, P. E. BuMgNiPr₂: a new base for stoichiometric, position-selective deprotonation of cyclopropane carboxamides and other weak CH acids. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2002**, *41*, 2169-2171.
43. Giri, R.; Chen, X.; Yu, J. Q. Palladium-catalyzed asymmetric iodination of unactivated C-H bonds under mild conditions. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2005**, *44*, 2112-2115.
44. Wang, D. H.; Wasa, M.; Giri, R.; Yu, J. Q. Pd(II)-catalyzed cross-coupling of sp³ C-H Bonds with sp² and sp³ boronic acids using air as the oxidant. *J. Am. Chem. Soc.* **2008**, *130*, 7190-7191.
45. Wasa, M.; Engle, K. M.; Yu, J. Q. Pd(II)-catalyzed olefination of sp³ C-H bonds. *J. Am. Chem. Soc.* **2010**, *132*, 3680-3681.
46. Kubota, A.; Sanford, M. S. Palladium-Catalyzed Ligand-Directed Oxidative Functionalization of Cyclopropanes. *Synthesis* **2011**, *2011*, 2579-2589.
47. Stowers, K. J.; Fortner, K. C.; Sanford, M. S. Aerobic Pd-catalyzed sp³ C-H olefination: a route to both N-heterocyclic scaffolds and alkenes. *J. Am. Chem. Soc.* **2011**, *133*, 6541-6544.
48. Tsukano, C.; Okuno, M.; Takemoto, Y. Synthesis of Spirooxindoles from Carbamoyl Chlorides via Cyclopropyl Methine C(sp³)-H Activation Using Palladium Catalyst. *Chem. Lett.* **2013**, *42*, 753-755.
49. Saget, T.; Perez, D.; Cramer, N. Synthesis of functionalized spiroindolines via palladium-catalyzed methine C-H arylation. *Org. Lett.* **2013**, *15*, 1354-1357.
50. Parella, R.; Gopalakrishnan, B.; Babu, S. A. Auxiliary-enabled Pd-catalyzed direct arylation of methylene C(sp³)-H bond of cyclopropanes: highly diastereoselective assembling of di- and trisubstituted cyclopropanecarboxamides. *Org. Lett.* **2013**, *15*, 3238-3241.
51. Roman, D. S.; Charette, A. B. C-H functionalization of cyclopropanes: a practical approach employing a picolinamide auxiliary. *Org. Lett.* **2013**, *15*, 4394-4397.
52. Minami, T.; Fukuda, K.; Hoshiya, N.; Fukuda, H.; Watanabe, M.; Shuto, S. Synthesis of Enantiomerically Pure 1,2,3-Trisubstituted Cyclopropane Nucleosides Using Pd-Catalyzed Substitution via Directing Group-Mediated C(sp³)-H Activation as a Key Step. *Org. Lett.* **2019**, *21*, 656-659.

53. Hafner, M.; Sokolenko, Y. M.; Gamedinger, P.; Stempel, E.; Gaich, T. Enantioselective Synthesis of Cyclohepta[b]indoles via Pd-Catalyzed Cyclopropane C(sp³)-H Activation as a Key Step. *Org. Lett.* **2019**, *21*, 7370-7374.
54. Hoshiya, N.; Kobayashi, T.; Arisawa, M.; Shuto, S. Palladium-catalyzed arylation of cyclopropanes via directing group-mediated C(sp³)-H bond activation to construct quaternary carbon centers: synthesis of cis- and trans-1,1,2-trisubstituted chiral cyclopropanes. *Org. Lett.* **2013**, *15*, 6202-6205.
55. Ladd, C. L.; Sustac Roman, D.; Charette, A. B. Silver-promoted, palladium-catalyzed direct arylation of cyclopropanes: facile access to spiro 3,3'-cyclopropyl oxindoles. *Org. Lett.* **2013**, *15*, 1350-1353.
56. Ladd, C. L.; Roman, D. S.; Charette, A. B. Palladium-catalyzed ring-opening of cyclopropyl benzamides: synthesis of benzo[c]azepine-1-ones via C(sp³)-H functionalization. *Tetrahedron* **2013**, *69*, 4479-4487.
57. Whitaker, D.; Bures, J.; Larrosa, I. Ag(I)-Catalyzed C-H Activation: The Role of the Ag(I) Salt in Pd/Ag-Mediated C-H Arylation of Electron-Deficient Arenes. *J. Am. Chem. Soc.* **2016**, *138*, 8384-8387.
58. Lotz, M. D.; Camasso, N. M.; Canty, A. J.; Sanford, M. S. Role of Silver Salts in Palladium-Catalyzed Arene and Heteroarene C-H Functionalization Reactions. *Organometallics* **2017**, *36*, 165-171.
59. Anand, M.; Sunoj, R. B.; Schaefer, H. F., 3rd. Non-innocent additives in a palladium(II)-catalyzed C-H bond activation reaction: insights into multimetallic active catalysts. *J. Am. Chem. Soc.* **2014**, *136*, 5535-5538.
60. Ladd, C. L.; Belouin, A. V.; Charette, A. B. Intramolecular sp³ Functionalization of Cyclopropyl alpha-Amino Acid-Derived Benzamides. *J. Org. Chem.* **2016**, *81*, 256-264.
61. Ladd, C. L.; Charette, A. B. Access to Cyclopropyl-Fused Azacycles via a Palladium-Catalyzed Direct Alkenylation Strategy. *Org. Lett.* **2016**, *18*, 6046-6049.
62. Boezio, A. A.; Pytkowicz, J.; Cote, A.; Charette, A. B. Asymmetric, catalytic synthesis of alpha-chiral amines using a novel bis(phosphine) monoxide chiral ligand. *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, *125*, 14260-14261.
63. Bruno, N. C.; Niljianskul, N.; Buchwald, S. L. N-substituted 2-aminobiphenylpalladium methanesulfonate precatalysts and their use in C-C and C-N cross-couplings. *J. Org. Chem.* **2014**, *79*, 4161-4166.
64. Wasa, M.; Engle, K. M.; Lin, D. W.; Yoo, E. J.; Yu, J. Q. Pd(II)-catalyzed enantioselective C-H activation of cyclopropanes. *J. Am. Chem. Soc.* **2011**, *133*, 19598-19601.
65. Chan, K. S.; Fu, H. Y.; Yu, J. Q. Palladium(II)-catalyzed highly enantioselective C-H arylation of cyclopropylmethylamines. *J. Am. Chem. Soc.* **2015**, *137*, 2042-2046.
66. Shen, P. X.; Hu, L.; Shao, Q.; Hong, K.; Yu, J. Q. Pd(II)-Catalyzed Enantioselective C(sp³)-H Arylation of Free Carboxylic Acids. *J. Am. Chem. Soc.* **2018**, *140*, 6545-6549.
67. Hu, L.; Shen, P. X.; Shao, Q.; Hong, K.; Qiao, J. X.; Yu, J. Q. Pd(II) -Catalyzed Enantioselective C(sp³)-H Activation/Cross-Coupling Reactions of Free Carboxylic Acids. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2019**, *58*, 2134-2138.
68. Zhuang, Z.; Yu, J. Q. Pd(II)-Catalyzed Enantioselective gamma-C(sp³)-H Functionalizations of Free Cyclopropylmethylamines. *J. Am. Chem. Soc.* **2020**, *142*, 12015-12019.
69. Pedroni, J.; Cramer, N. Enantioselective C-H Functionalization-Addition Sequence Delivers Densely Substituted 3-Azabicyclo[3.1.0]hexanes. *J. Am. Chem. Soc.* **2017**, *139*, 12398-12401.

70. Pedroni, J.; Saget, T.; Donets, P. A.; Cramer, N. Enantioselective palladium(0)-catalyzed intramolecular cyclopropane functionalization: access to dihydroquinolones, dihydroisoquinolones and the BMS-791325 ring system. *Chem. Sci.* **2015**, *6*, 5164-5171.
71. Pedroni, J.; Cramer, N. Chiral gamma-Lactams by Enantioselective Palladium(0)-Catalyzed Cyclopropane Functionalizations. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2015**, *54*, 11826-11829.
72. Saget, T.; Cramer, N. Palladium(0)-catalyzed enantioselective C-H arylation of cyclopropanes: efficient access to functionalized tetrahydroquinolines. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2012**, *51*, 12842-12845.
73. de Meijere, A. Bonding Properties of Cyclopropane and Their Chemical Consequences. *Angew. Chem. Int. Ed.* **1979**, *18*, 809-826.
74. Exner, K.; Schleyer, P. V. Theoretical bond energies: A critical evaluation. *J. Phys. Chem. A* **2001**, *105*, 3407-3416.
75. He, Z.; Yudin, A. K. Palladium-catalyzed oxidative activation of arylcyclopropanes. *Org. Lett.* **2006**, *8*, 5829-5832.
76. Rosa, D.; Orellana, A. Palladium-catalyzed cross-coupling of cyclopropanols with aryl halides under mild conditions. *Org. Lett.* **2011**, *13*, 110-113.
77. Rassadin, V. A.; Six, Y. Ring-opening, cycloaddition and rearrangement reactions of nitrogen-substituted cyclopropane derivatives. *Tetrahedron* **2016**, *72*, 4701-4757.
78. Dos Santos, A.; El Kaim, L.; Grimaud, L.; Ramozzi, R. Palladium-Catalyzed Ring Opening of Aminocyclopropyl Ugi Adducts. *Synlett* **2012**, *23*, 438-442.
79. Ugi, I.; Meyr, R.; Fetzer, U. Versuche mit Isonitrilen. *Angew. Chem.* **1959**, *71*, 373-388.
80. Ugi, I. The α -Addition of Immonium Ions and Anions to Isonitriles Accompanied by Secondary Reactions. *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1962**, *1*, 8-21.
81. Ugi, I.; Steinbrückner, C. Über ein neues Kondensations-Prinzip. *Angew. Chem.* **1960**, *72*, 267-268.
82. Ponra, S.; Nyadanu, A.; Pan, N.; Martinand-Lurin, E.; Savy, A.; Vitale, M. R.; El Kaim, L.; Grimaud, L. Cyclopropyl Thioethers, New Inputs for Palladium Catalyzed Ring Opening of Cyclopropanes. *Org. Process Res. Dev.* **2020**, *24*, 827-834.
83. Dans la publications originales de cette réaction, l'isomère assigné n'était pas le bon et un caractérisation complète du produit d'arrivé à été faite. Un cristal a aussi été obtenue pour confirmer la structure.
84. Jampilek, J. Heterocycles in Medicinal Chemistry *Molecules* [Online], 2019. https://mdpi-res.com/d_attachment/molecules/molecules-24-03839/article_deploy/molecules-24-03839.pdf?version=1571970388.
85. Heravi, M. M.; Zadsirjan, V. Prescribed drugs containing nitrogen heterocycles: an overview. *Rsc Adv* **2020**, *10*, 44247-44311.
86. Kerru, N.; Gummidi, L.; Maddila, S.; Gangu, K. K.; Jonnalagadda, S. B. A Review on Recent Advances in Nitrogen-Containing Molecules and Their Biological Applications *Molecules* [Online], 2020. https://mdpi-res.com/d_attachment/molecules/molecules-25-01909/article_deploy/molecules-25-01909-v2.pdf?version=1587883935.
87. Crouch, I. T.; Dreier, T.; Frantz, D. E. Palladium-catalyzed elimination/isomerization of enol triflates into 1,3-dienes. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2011**, *50*, 6128-6132.
88. Crouch, I. T.; Neff, R. K.; Frantz, D. E. Pd-catalyzed asymmetric beta-hydride elimination en route to chiral allenes. *J. Am. Chem. Soc.* **2013**, *135*, 4970-4973.
89. Thies, R. W. Preparation and Reactions of Cyclic Allenes. *Isr. J. Chem.* **1985**, *26*, 191-195.

90. Yin, J. G.; Jones, W. M. Preparation and Reactions of Cyclic and Acyclic Allene Complexes of Zirconocene. *Tetrahedron* **1995**, *51*, 4395-4406.
91. Liebman, J. F.; Greenberg, A. A survey of strained organic molecules. *Chem. Rev.* **1976**, *76*, 311-365.
92. Angus, R. O., Jr.; Schmidt, M. W.; Johnson, R. P. Small-ring cyclic cumulenes: theoretical studies of the structure and barrier to inversion in cyclic allenes. *J. Am. Chem. Soc.* **1985**, *107*, 532-537.
93. Yamano, M. M.; Kelleghan, A. V.; Shao, Q.; Giroud, M.; Simmons, B. J.; Li, B.; Chen, S.; Houk, K. N.; Garg, N. K. Intercepting fleeting cyclic allenes with asymmetric nickel catalysis. *Nature* **2020**, *586*, 242-247.
94. Jutand, A.; Mosleh, A. Rate and Mechanism of Oxidative Addition of Aryl Triflates to Zerovalent Palladium Complexes. Evidence for the Formation of Cationic (σ -Aryl)palladium Complexes. *Organometallics* **1995**, *14*, 1810-1817.
95. Jutand, A.; Négri, S. Rate and Mechanism of the Oxidative Addition of Vinyl Triflates and Halides to Palladium(0) Complexes in DMF. *Organometallics* **2003**, *22*, 4229-4237.
96. Lee, C. M.; Kumler, W. D. The Dipole Moment and Structure of the Imide Group. I. Five- and Six-membered Cyclic Imides. *J. Am. Chem. Soc.* **1961**, *83*, 4586-4590.
97. Lee, C. M.; Kumler, W. D. The Dipole Moment and Structure of the Carbamate Group. *J. Am. Chem. Soc.* **1961**, *83*, 4596-4600.
98. Lee, C. M.; Kumler, W. D. The Dipole Moment and Structure of the Imide Group. IV. Aromatic Imides: Phthalimide and Naphthalimide, Comparison of Dipole Moments of Imides and Anhydrides. *J. Org. Chem.* **1962**, *27*, 2055-2059.
99. Lee, C. M.; Kumler, W. D. The Dipole Moment and Structure of the Imide Group. II. Semicyclic Imides: N-Acetyl Lactams, Effect of Ring Size on Dipole Moment; N-Benzoyl Lactams, Ring Size, Dipole Moment and Ultraviolet Spectra. *J. Am. Chem. Soc.* **1962**, *84*, 565-571.
100. Ching Lau, C.; Kemal Bayazit, M.; Reardon, P. J. T.; Tang, J. Microwave Intensified Synthesis: Batch and Flow Chemistry. *The Chemical Record* **2019**, *19*, 172-187.
101. Oger, N.; Le Grogne, E.; Felpin, F. X. Continuous-flow Heck-Matsuda reaction: homogeneous versus heterogeneous palladium catalysts. *J. Org. Chem.* **2014**, *79*, 8255-8262.
102. Ferlin, F.; Santoro, S.; Ackermann, L.; Vaccaro, L. Heterogeneous C-H alkenylations in continuous-flow: oxidative palladium-catalysis in a biomass-derived reaction medium. *Green Chem.* **2017**, *19*, 2510-2514.
103. Santoro, S.; Ferlin, F.; Ackermann, L.; Vaccaro, L. C-H functionalization reactions under flow conditions. *Chem. Soc. Rev.* **2019**, *48*, 2767-2782.
104. Ferlin, F.; Anastasiou, I.; Salameh, N.; Miyakoshi, T.; Baudoin, O.; Vaccaro, L. C(sp³)-H Arylation Promoted by a Heterogeneous Palladium-N-Heterocyclic Carbene Complex in Batch and Continuous Flow. *ChemSusChem* **2022**, *15*, e202102736.
105. Hone, C. A.; O'Kearney-McMullan, A.; Munday, R.; Kappe, C. O. A Continuous-Flow Process for Palladium-Catalyzed Olefin Cleavage by using Oxygen within the Explosive Regime. *ChemCatChem* **2017**, *9*, 3298-3302.
106. Hone, C. A.; Lopatka, P.; Munday, R.; O'Kearney-McMullan, A.; Kappe, C. O. Continuous-flow Synthesis of Aryl Aldehydes by Pd-catalyzed Formylation of Aryl Bromides Using Carbon Monoxide and Hydrogen. *ChemSusChem* **2019**, *12*, 326-337.

107. de Vries, A. H.; Mulders, J. M.; Mommers, J. H.; Henderickx, H. J.; de Vries, J. G. Homeopathic ligand-free palladium as a catalyst in the heck reaction. A comparison with a palladacycle. *Org. Lett.* **2003**, *5*, 3285-3288.
108. Jablonski, A. Efficiency of Anti-Stokes Fluorescence in Dyes. *Nature* **1933**, *131*, 839-840.
109. Lakowicz, J. R. *Principles of Fluorescence Spectroscopy*. 3rd ed.; Springer: New York, NY, 2006; p 954.
110. Mathew, T.; Kundan, S.; Abdulsamad, M. I.; Menon, S.; Dharan, B. S.; Jayakumar, K. Multiple muscular ventricular septal defects: use of fluorescein dye to identify residual defects. *Ann Thorac Surg* **2014**, *97*, e27-28.
111. [https://sustainable-nano.com/2015/03/17/celebrating-st-patricks-day-with-fluorescence/#:~:text=In%201966%20the%20parade%20committee,is%20a%20closely%2Dguarded%20secret.&text=Fluorescein%20\(among%20other%20fluorescent%20dyes,Patrick's%20Day%20celebrations.](https://sustainable-nano.com/2015/03/17/celebrating-st-patricks-day-with-fluorescence/#:~:text=In%201966%20the%20parade%20committee,is%20a%20closely%2Dguarded%20secret.&text=Fluorescein%20(among%20other%20fluorescent%20dyes,Patrick's%20Day%20celebrations.,), consulté le 16 Avril 2023
112. Schmitt, A.; Hinkeldey, B.; Wild, M.; Jung, G. Synthesis of the core compound of the BODIPY dye class: 4,4'-difluoro-4-bora-(3a,4a)-diazas-indacene. *J Fluoresc* **2009**, *19*, 755-758.
113. https://www.iohndcook.com/wavelength_to_RGB.html, consulté le 26 Avril 2023
114. Pelletier, G.; Charette, A. B. Triflic anhydride mediated synthesis of imidazo[1,5-a]azines. *Org. Lett.* **2013**, *15*, 2290-2293.
115. Shibahara, F.; Yamaguchi, E.; Murai, T. Direct arylation of simple azoles catalyzed by 1,10-phenanthroline containing palladium complexes: an investigation of C4 arylation of azoles and the synthesis of triarylated azoles by sequential arylation. *J. Org. Chem.* **2011**, *76*, 2680-2693.
116. Sustac Roman, D.; Poiret, V.; Pelletier, G.; Charette, A. B. Direct Arylation of Imidazo[1,5-a]azines Through Ruthenium and Palladium Catalysis. *Eur. J. Org. Chem.* **2015**, *2015*, 67-71.
117. Rachel, N. M.; Quaglia, D.; Levesque, E.; Charette, A. B.; Pelletier, J. N. Engineered, highly reactive substrates of microbial transglutaminase enable protein labeling within various secondary structure elements. *Protein Sci.* **2017**, *26*, 2268-2279.
118. Alconcel, S. N. S.; Baas, A. S.; Maynard, H. D. FDA-approved poly(ethylene glycol)-protein conjugate drugs. *Polym. Chem.* **2011**, *2*, 1442-1448.
119. Saha-Shah, A.; Sun, S.; Kong, J.; Zhong, W.; Mann, B. F. Design and Study of PEG Linkers That Enable Robust Characterization of PEGylated Proteins. *ACS Pharmacol. Transl. Sci.* **2021**, *4*, 1280-1286.
120. Piluzza, G.; Delogu, G.; Cabras, A.; Marceddu, S.; Bullitta, S. Differentiation between fiber and drug types of hemp (*Cannabis sativa* L.) from a collection of wild and domesticated accessions. *Genet. Resour. Crop Evol.* **2013**, *60*, 2331-2342.
121. Li, H.-L. An archaeological and historical account of cannabis in China. *Econ. Bot.* **1973**, *28*, 437-448.
122. Abel, E. L. *Marihuana: The First Twelve Thousand Years*. 1st ed.; Springer: New York, 2013.
123. Hanus, L. O.; Meyer, S. M.; Munoz, E.; Tagliatalata-Scafati, O.; Appendino, G. Phytocannabinoids: a unified critical inventory. *Nat. Prod. Rep.* **2016**, *33*, 1357-1392.
124. Bautista, J. L.; Yu, S.; Tian, L. Flavonoids in *Cannabis sativa*: Biosynthesis, Bioactivities, and Biotechnology. *ACS Omega* **2021**, *6*, 5119-5123.
125. Gaoni, Y.; Mechoulam, R. Isolation, Structure, and Partial Synthesis of an Active Constituent of Hashish. *J. Am. Chem. Soc.* **1964**, *86*, 1646-1647.
126. Mechoulam, R. Marihuana chemistry. *Science* **1970**, *168*, 1159-1166.

127. Adams, R.; Hunt, M.; Clark, J. H. Structure of Cannabidiol, a Product Isolated from the Marijuana Extract of Minnesota Wild Hemp. I. *J. Am. Chem. Soc.* **1940**, *62*, 196-200.
128. Mechoulam, R.; Fride, E.; Di Marzo, V. Endocannabinoids. *Eur. J. Pharmacol.* **1998**, *359*, 1-18.
129. Bonini, S. A.; Premoli, M.; Tambaro, S.; Kumar, A.; Maccarinelli, G.; Memo, M.; Mastinu, A. Cannabis sativa: A comprehensive ethnopharmacological review of a medicinal plant with a long history. *J. Ethnopharmacol.* **2018**, *227*, 300-315.
130. Sirikantaramas, S.; Taura, F. *Cannabinoids: Biosynthesis and Biotechnological Applications. In Cannabis sativa L. - Botany and Biotechnology*, Chandra, S.; Lata, H.; ElSohly, M. A., Eds. Springer International Publishing: Cham, 2017; pp 183-206.
131. Allen, A. R. Hexahydro-dibenzo[8 b,d]pyran-9-ones as an anti-anxiety drug.
132. Lemberger, L.; Rowe, H. Clinical pharmacology of nabilone, a cannabinol derivative. *Clin Pharmacol Ther* **1975**, *18*, 720-726.
133. Herman, T. S.; Jones, S. E.; Dean, J.; Leigh, S.; Dorr, R.; Moon, T. E.; Salmon, S. E. Nabilone: a potent antiemetic cannabinol with minimal euphoria. *Biomedicine* **1977**, *27*, 331-334.
134. Mechoulam, R.; Feigenbaum, J. J.; Lander, N.; Segal, M.; Jarbe, T. U.; Hiltunen, A. J.; Consroe, P. Enantiomeric cannabinoids: stereospecificity of psychotropic activity. *Experientia* **1988**, *44*, 762-764.
135. Feigenbaum, J. J.; Bergmann, F.; Richmond, S. A.; Mechoulam, R.; Nadler, V.; Kloog, Y.; Sokolovsky, M. Nonpsychotropic cannabinoid acts as a functional N-methyl-D-aspartate receptor blocker. *Proc Natl Acad Sci U S A* **1989**, *86*, 9584-9587.
136. Garzon, A.; Fink, G.; Dar Dalit, E.; Menashe, N.; Nudelman, A.; Greenberg, O. Bicyclic CB2 Cannabinoid Receptor Ligands. WO03063758A2, Aug. 7 2003.
137. Yacovan, A.; Bar-Joseph, A.; Meilin, S.; Amselem, S. Orally Effective Cannabinoid Analogs. WO2006043260A2, April 27 2006.
138. Antel, J.; Gregory, P.-C.; Lange, J. H. H.; Firnges, M.; Reiche, D. Use of CBx Cannabinoid Receptor Modulators as Potassium Channel Modulators. WO2007125049A1, Nov. 8 2007.
139. Flores-Sanchez, I. J.; Verpoorte, R. Secondary metabolism in cannabis. *Phytochem. Rev.* **2008**, *7*, 615-639.
140. Crombie, L.; Crombie, W. M. L.; Jamieson, S. V. Extractives of Thailand Cannabis - Synthesis of Canniprene and Isolation of New Geranylated and Prenylated Chrysoerols. *Tetrahedron Lett.* **1980**, *21*, 3607-3610.
141. Radwan, M. M.; Elsohly, M. A.; Slade, D.; Ahmed, S. A.; Wilson, L.; El-Alfy, A. T.; Khan, I. A.; Ross, S. A. Non-cannabinoid constituents from a high potency Cannabis sativa variety. *Phytochemistry* **2008**, *69*, 2627-2633.
142. Choi, Y. H.; Hazekamp, A.; Peltenburg-Looman, A. M.; Frederich, M.; Erkelens, C.; Lefeber, A. W.; Verpoorte, R. NMR assignments of the major cannabinoids and cannabiflavonoids isolated from flowers of Cannabis sativa. *Phytochem. Anal.* **2004**, *15*, 345-354.
143. Werz, O.; Seegers, J.; Schaible, A. M.; Weinigel, C.; Barz, D.; Koeberle, A.; Allegrone, G.; Pollastro, F.; Zampieri, L.; Grassi, G.; Appendino, G. Cannflavins from hemp sprouts, a novel cannabinoid-free hemp food product, target microsomal prostaglandin E2 synthase-1 and 5-lipoxygenase. *PharmaNutrition* **2014**, *2*, 53-60.
144. Barrett, M. L.; Gordon, D.; Evans, F. J. Isolation from Cannabis sativa L. of cannflavin--a novel inhibitor of prostaglandin production. *Biochem. Pharmacol.* **1985**, *34*, 2019-2024.
145. Barrett, M. L.; Scutt, A. M.; Evans, F. J. Cannflavin A and B, prenylated flavones from Cannabis sativa L. *Experientia* **1986**, *42*, 452-453.

146. Eggers, C.; Fujitani, M.; Kato, R.; Smid, S. Novel cannabis flavonoid, cannflavin A displays both a hormetic and neuroprotective profile against amyloid beta-mediated neurotoxicity in PC12 cells: Comparison with geranylated flavonoids, mimulone and diplacone. *Biochem. Pharmacol.* **2019**, *169*, 113609.
147. Ibrahim, A. K.; Radwan, M. M.; Ahmed, S. A.; Slade, D.; Ross, S. A.; ElSohly, M. A.; Khan, I. A. Microbial metabolism of cannflavin A and B isolated from *Cannabis sativa*. *Phytochemistry* **2010**, *71*, 1014-1019.
148. Salem, M. M.; Capers, J.; Rito, S.; Werbovetz, K. A. Antiparasitic activity of C-geranyl flavonoids from *Mimulus bigelovii*. *Phytother. Res.* **2011**, *25*, 1246-1249.
149. Ogungbe, I. V.; Erwin, W. R.; Setzer, W. N. Antileishmanial phytochemical phenolics: molecular docking to potential protein targets. *J. Mol. Graph Model* **2014**, *48*, 105-117.
150. Rea, K. A.; Casaretto, J. A.; Al-Abdul-Wahid, M. S.; Sukumaran, A.; Geddes-McAlister, J.; Rothstein, S. J.; Akhtar, T. A. Biosynthesis of cannflavins A and B from *Cannabis sativa* L. *Phytochemistry* **2019**, *164*, 162-171.
151. Brunelli, E.; Pinton, G.; Bellini, P.; Minassi, A.; Appendino, G.; Moro, L. Flavonoid-induced autophagy in hormone sensitive breast cancer cells. *Fitoterapia* **2009**, *80*, 327-332.
152. Ryan, D. P.; Hong, T. S.; Bardeesy, N. Pancreatic adenocarcinoma. *N Engl J Med* **2014**, *371*, 1039-1049.
153. Moreau, M.; Ibeh, U.; Decosmo, K.; Bih, N.; Yasmin-Karim, S.; Toyang, N.; Lowe, H.; Ngwa, W. Flavonoid Derivative of Cannabis Demonstrates Therapeutic Potential in Preclinical Models of Metastatic Pancreatic Cancer. *Front. Oncol.* **2019**, *9*, 660.
154. Minassi, A.; Giana, A.; Ech-Chahad, A.; Appendino, G. A regiodivergent synthesis of ring a C-prenylflavones. *Org. Lett.* **2008**, *10*, 2267-2270.
155. Mitsunobu, O.; Yamada, M. Preparation of Esters of Carboxylic and Phosphoric Acid Via Quaternary Phosphonium Salts. *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **1967**, *40*, 2380-+.
156. Claisen, L. Über Umlagerung von Phenol - allyläthern in C-Allyl - phenole. *Berichte der deutschen chemischen Gesellschaft* **1912**, *45*, 3157-3166.
157. Cope, A. C.; Hardy, E. M. The Introduction of Substituted Vinyl Groups. V. A Rearrangement Involving the Migration of an Allyl Group in a Three-Carbon System¹. *J. Am. Chem. Soc.* **1940**, *62*, 441-444.
158. Baker, W. 322. Molecular rearrangement of some o-acyloxyacetophenones and the mechanism of the production of 3-acylchromones. *J. Chem. Soc.* **1933**, 1381-1389.
159. Mahal, H. S.; Venkataraman, K. 387. Synthetical experiments in the chromone group. Part XIV. The action of sodamide on 1-acyloxy-2-acetonaphthones. *J. Chem. Soc.* **1934**, 1767-1769.
160. Wessely, F.; Moser, G. H. Synthese und Konstitution des Skutellareins. *Monatsh. Chem.* **1930**, *56*, 97-105.
161. Hanessian, S.; Cooke, N. G.; Dehoff, B.; Sakito, Y. The Total Synthesis of (+)-Ionomycin. *J. Am. Chem. Soc.* **1990**, *112*, 5276-5290.
162. Baraldi, P. G.; Manfredini, S.; Simoni, D.; Tabrizi, M. A.; Balzarini, J.; De Clercq, E. Geiparvarin analogues. 3. Synthesis and cytostatic activity of 3(2H)-furanone and 4,5-dihydro-3(2H)-furanone congeners of geiparvarin, containing a geraniol-like fragment in the side chain. *J. Med. Chem.* **1992**, *35*, 1877-1882.
163. Leboeuf, D.; Ciesielski, J.; Frontier, A. J. Gold(I)-Catalyzed Iodination of Arenes. *Synlett* **2014**, *25*, 399-402.

164. Lim, D.; Fang, F.; Zhou, G.; Coltart, D. M. Direct carbon-carbon bond formation via soft enolization: a facile and efficient synthesis of 1,3-diketones. *Org. Lett.* **2007**, *9*, 4139-4142.
165. St-Gelais, A.; Alsarraf, J.; Legault, J.; Gauthier, C.; Pichette, A. Soft-enolization Baker-Venkataraman Rearrangement Enabled Total Synthesis of Dirchromones and Related 2-Substituted Chromones. *Org. Lett.* **2018**, *20*, 7424-7428.
166. Akuzawa, K.; Yamada, R.; Li, Z.; Li, Y.; Sadanari, H.; Matsubara, K.; Watanabe, K.; Koketsu, M.; Tuchida, Y.; Murayama, T. Inhibitory effects of tricin derivative from *Sasa albo-marginata* on replication of human cytomegalovirus. *Antivir. Res.* **2011**, *91*, 296-303.
167. Mahling, J. A.; Jung, K. H.; Schmidt, R. R. Glycosyl Imidates .69. Synthesis of Flavone C-Glycosides Vitexin, Isovitexin, and Isoembigenin. *Liebigs Ann* **1995**, *1995*, 461-466.
168. Trummal, A.; Lipping, L.; Kaljurand, I.; Koppel, I. A.; Leito, I. Acidity of Strong Acids in Water and Dimethyl Sulfoxide. *J. Phys. Chem. A* **2016**, *120*, 3663-3669.
169. Howells, R. D.; Mc Cown, J. D. Trifluoromethanesulfonic Acid and Derivatives. *Chem. Rev.* **1977**, *77*, 69-92.
170. Davies, J. S.; Higginbotham, C. L.; Tremeer, E. J.; Brown, C.; Treadgold, R. C. Protection of Hydroxy-Groups by Silylation - Use in Peptide-Synthesis and as Lipophilicity Modifiers for Peptides. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1* **1992**, 3043-3048.
171. Greene, T. W.; Wuts, P. G. M. *Protective Groups in Organic Synthesis*. 5th ed.; John Wiley & Sons: New York, 2014.
172. Eidman, K. F.; Nichols, P. J. *Trifluoroacetic Acid*. In *Encyclopedia of Reagents for Organic Synthesis*, 2006.
173. Zhao, D.; Beiring, B.; Glorius, F. Ruthenium-NHC-catalyzed asymmetric hydrogenation of flavones and chromones: general access to enantiomerically enriched flavanones, flavanols, chromanones, and chromanols. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2013**, *52*, 8454-8458.
174. Jain, P. K.; Makrandi, J. K.; Grover, S. K. A Facile Baker-Venkataraman Synthesis of Flavones using Phase Transfer Catalysis. *Synthesis* **1982**, *1982*, 221-222.
175. Naik, M. M.; Tilve, S. G.; Kamat, V. P. Pyrrolidine and iodine catalyzed domino aldol-Michael-dehydrogenative synthesis of flavones. *Tetrahedron Lett.* **2014**, *55*, 3340-3343.
176. Zhang, M.; Jagdmann, G. E.; Van Zandt, M.; Beckett, P.; Schroeter, H. Enantioselective synthesis of orthogonally protected (2R,3R)-(-)-epicatechin derivatives, key intermediates in the de novo chemical synthesis of (-)-epicatechin glucuronides and sulfates. *Tetrahedron-Asymmetr* **2013**, *24*, 362-373.
177. Evan's pKa table, http://ccc.chem.pitt.edu/wipf/MechOMs/evans_pKa_table.pdf, Consulté le 18 Mars 2023
178. Tokuoka, T.; Yamashita, K.; Kawamura, Y.; Tsukayama, M.; M. Hossain, M. Regioselective Synthesis of 6 - Prenylpolyhydroxyisoflavone (Wighteone) and Wighteone Hydrate with Hypervalent Iodine. *Synth. Commun.* **2007**, *36*, 1201-1211.
179. Patil, B. R.; Bhusare, S. R.; Pawar, R. P.; Vibhute, Y. B. Iodine and iodic acid: an efficient reagent combination for iodination of aryl hydroxy ketones. *Tetrahedron Lett.* **2005**, *46*, 7179-7181.
180. Safi, R.; Rodriguez, F.; Hilal, G.; Diab-Assaf, M.; Diab, Y.; El-Sabban, M.; Najjar, F.; Delfourne, E. Hemisynthesis, Antitumoral Effect, and Molecular Docking Studies of Ferutin and Its Analogues. *Chem Biol Drug Des* **2016**, *87*, 382-397.
181. Han, J. H.; Kwon, Y. E.; Sohn, J. H.; Ryu, D. H. A facile method for the rapid and selective deprotection of methoxymethyl (MOM) ethers. *Tetrahedron* **2010**, *66*, 1673-1677.

182. Farmer, J. L.; Hunter, H. N.; Organ, M. G. Regioselective cross-coupling of allylboronic acid pinacol ester derivatives with aryl halides via Pd-PEPPSI-IPent. *J. Am. Chem. Soc.* **2012**, *134*, 17470-17473.
183. Mun, B.; Kim, S.; Yoon, H.; Kim, K. H.; Lee, Y. Total Synthesis of Isohericerin, Isohericenone, and Erinacerin A: Development of a Copper-Catalyzed Methylboronation of Terminal Alkynes. *J. Org. Chem.* **2017**, *82*, 6349-6357.
184. Gerbino, D. C.; Mandolesi, S. D.; Schmalz, H. G.; Podesta, J. C. Introduction of Allyl and Prenyl Side-Chains into Aromatic Systems by Suzuki Cross-Coupling Reactions. *Eur. J. Org. Chem.* **2009**, *2009*, 3964-3972.
185. O'Brien, C. J.; Kantchev, E. A.; Valente, C.; Hadei, N.; Chass, G. A.; Lough, A.; Hopkinson, A. C.; Organ, M. G. Easily prepared air- and moisture-stable Pd-NHC (NHC=N-heterocyclic carbene) complexes: a reliable, user-friendly, highly active palladium precatalyst for the Suzuki-Miyaura reaction. *Chem. Eur. J.* **2006**, *12*, 4743-4748.
186. Lee, P. H.; Sung, S.; Lee, K. Palladium-catalyzed cross-coupling reactions of in situ generated allylindium reagents with aryl halides. *Org. Lett.* **2001**, *3*, 3201-3204.
187. Lee, K.; Kim, H.; Mo, J.; Lee, P. H. Palladium-catalyzed allyl cross-coupling reactions with in situ generated organoindium reagents. *Chem. Asian J.* **2011**, *6*, 2147-2157.
188. Cui, X.; Wang, S.; Zhang, Y.; Deng, W.; Qian, Q.; Gong, H. Nickel-catalyzed reductive allylation of aryl bromides with allylic acetates. *Org. Biomol. Chem.* **2013**, *11*, 3094-3097.
189. Kobayashi, S.; Ando, A.; Kuroda, H.; Ejima, S.; Masuyama, A.; Ryu, I. Rapid access to 6-bromo-5,7-dihydroxyphthalide 5-methyl ether by a CuBr₂-mediated multi-step reaction: concise total syntheses of hericenone J and 5'-deoxyhericenone C (hericene A). *Tetrahedron* **2011**, *67*, 9087-9092.
190. Ishiyama, T.; Murata, M.; Miyaura, N. Palladium(0)-Catalyzed Cross-Coupling Reaction of Alkoxydiboron with Haloarenes: A Direct Procedure for Arylboronic Esters. *J. Org. Chem.* **1995**, *60*, 7508-7510.
191. Durandetti, M.; Nedelec, J. Y.; Perichon, J. Nickel-Catalyzed Direct Electrochemical Cross-Coupling between Aryl Halides and Activated Alkyl Halides. *J. Org. Chem.* **1996**, *61*, 1748-1755.
192. Gomes, P.; Gosmini, C.; Perichon, J. Cobalt-catalyzed direct electrochemical cross-coupling between aryl or heteroaryl halides and allylic acetates or carbonates. *J. Org. Chem.* **2003**, *68*, 1142-1145.
193. Gomes, P.; Gosmini, C.; Perichon, J. New chemical cross-coupling between aryl halides and allylic acetates using a cobalt catalyst. *Org. Lett.* **2003**, *5*, 1043-1045.
194. Cordovilla, C.; Bartolome, C.; Martinez-Ilarduya, J. M.; Espinet, P. The Stille Reaction, 38 Years Later. *ACS Catal.* **2015**, *5*, 3040-3053.
195. Dong, Z. B.; Manolikakes, G.; Shi, L.; Knochel, P.; Mayr, H. Structure-reactivity relationships in negishi cross-coupling reactions. *Chem. Eur. J.* **2010**, *16*, 248-253.
196. delPozo, J.; Carrasco, D.; Perez-Temprano, M. H.; Garcia-Melchor, M.; Alvarez, R.; Casares, J. A.; Espinet, P. Stille coupling involving bulky groups feasible with gold cocatalyst. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2013**, *52*, 2189-2193.
197. Perez-Temprano, M. H.; Casares, J. A.; de Lera, A. R.; Alvarez, R.; Espinet, P. Strong metallophilic interactions in the palladium arylation by gold aryls. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2012**, *51*, 4917-4920.
198. Boymond, L.; Rottlander, M.; Cahiez, G.; Knochel, P. Preparation of Highly Functionalized Grignard Reagents by an Iodine-Magnesium Exchange Reaction and its Application in Solid-Phase Synthesis. *Angew. Chem., Int. Ed.* **1998**, *37*, 1701-1703.

199. Reddy, C. K.; Knochel, P. New Cobalt- and Iron-Catalyzed Reactions of Organozinc compounds. *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1996**, *35*, 1700-1701.
200. Dunet, G.; Knochel, P. Highly stereoselective cobalt-catalyzed allylation of functionalized diarylzinc reagents. *Synlett* **2007**, *2007*, 1383-1386.
201. Côté, A.; Charette, A. B. General Method for the Expedient Synthesis of Salt-Free Diorganozinc Reagents Using Zinc Methoxide. *J. Am. Chem. Soc.* **2008**, *130*, 2771-2773.
202. Fillon, H.; Gosmini, C.; Perichon, J. New chemical synthesis of functionalized arylzinc compounds from aromatic or thienyl bromides under mild conditions using a simple cobalt catalyst and zinc dust. *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, *125*, 3867-3870.
203. Bäckvall, J. E.; Sellen, M.; Grant, B. Regiocontrol in copper-catalyzed Grignard reactions with allylic substrates. *J. Am. Chem. Soc.* **1990**, *112*, 6615-6621.
204. Kopp, F.; Krasovskiy, A.; Knochel, P. Convenient magnesiation of aromatic and heterocyclic rings bearing a hydroxy group in presence of LiCl. *Chem. Commun.* **2004**, 2288-2289.
205. Krasovskiy, A.; Knochel, P. A LiCl-mediated Br/Mg exchange reaction for the preparation of functionalized aryl- and heteroarylmagnesium compounds from organic bromides. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2004**, *43*, 3333-3336.
206. Bürgi, H. B.; Dunitz, J. D.; Lehn, J. M.; Wipff, G. Stereochemistry of reaction paths at carbonyl centres. *Tetrahedron* **1974**, *30*, 1563-1572.
207. Trost, B. M.; Godleski, S. A.; Belletire, J. L. Synthesis of (+)-catharanthine via organopalladium chemistry. *J. Org. Chem.* **1979**, *44*, 2052-2054.
208. Nicolaou, K. C.; Webber, S. E. Stereocontrolled Total Synthesis of Lipoxins B. *Synthesis* **1986**, *1986*, 453-461.
209. Carreira, E. M.; Du Bois, J. (+)-Zaragozic Acid C: Synthesis and Related Studies. *J. Am. Chem. Soc.* **1995**, *117*, 8106-8125.
210. Pinnick, H. W.; Fernandez, E. Metal-ammonia cleavage of esters to alcohols. *J. Org. Chem.* **1979**, *44*, 2810-2811.
211. Bodnar, B. S.; Vogt, P. F. An improved Bouveault-Blanc ester reduction with stabilized alkali metals. *J. Org. Chem.* **2009**, *74*, 2598-2600.
212. Bouveault, L.; Blanc, G. L. Préparation des alcools primaires au moyen des acides correspondants. *Compt. Rend.* **1903**, *136*, 1676-1678.
213. Yang, Y.; Li, S.; Zhang, Q.; Kuang, Y.; Qin, A.; Gao, M.; Li, F.; Tang, B. Z. An AIE-active theranostic probe for light-up detection of Abeta aggregates and protection of neuronal cells. *J. Mater. Chem. B* **2019**, *7*, 2434-2441.
214. Zhang, X.; Lu, R.; Jia, J.; Liu, X.; Xue, P.; Xu, D.; Zhou, H. Organogel based on beta-diketone-boron difluoride without alkyl chain and H-bonding unit directed by optimally balanced pi-pi interaction. *Chem. Commun.* **2010**, *46*, 8419-8421.
215. Szepesi Kovacs, D.; Hajdu, I.; Meszaros, G.; Wittner, L.; Meszena, D.; Toth, E. Z.; Hegedus, Z.; Randelovic, I.; Tovari, J.; Szabo, T.; Szilagyi, B.; Milen, M.; Keseru, G. M.; Abranyi-Balogh, P. Synthesis and characterization of new fluorescent boro-beta-carboline dyes. *Rsc Adv* **2021**, *11*, 12802-12807.
216. Takao, K.; Takemura, Y.; Nagai, J.; Kamauchi, H.; Hoshi, K.; Mabashi, R.; Uesawa, Y.; Sugita, Y. Synthesis and biological evaluation of 3-styrylchromone derivatives as selective monoamine oxidase B inhibitors. *Bioorg. Med. Chem.* **2021**, *42*, 116255.
217. Vaz, P. A. A. M.; Rocha, J.; Silva, A. M. S.; Guieu, S. Difluoroborate complexes based on 2'-hydroxyphenones as solid-state fluorophores. *Dyes Pigm.* **2021**, *184*.

218. Treibs, A.; Kreuzer, F.-H. Difluorboroyl-Komplexe von Di- und Tripyrrylmethenen. *Justus Liebigs Ann. Chem.* **1968**, *718*, 208-223.
219. Gentry, E. J.; Telikepalli, H.; Srinivas, P.; Mitscher, L. A. Tetraacyldiborates: Selective and Efficient Acylation Reagents Suitable for Multiple Parallel Synthetic Applications. *Comb. Chem. High T. Scr.* **2003**, *6*, 139-145.
220. Nair, R. N.; Bannister, T. D. Grubbs cross-metathesis pathway for a scalable synthesis of gamma-keto-alpha,beta-unsaturated esters. *J. Org. Chem.* **2014**, *79*, 1467-1472.
221. Adamo, A.; Beingessner, R. L.; Behnam, M.; Chen, J.; Jamison, T. F.; Jensen, K. F.; Monbaliu, J. C.; Myerson, A. S.; Revalor, E. M.; Snead, D. R.; Stelzer, T.; Weeranoppanant, N.; Wong, S. Y.; Zhang, P. On-demand continuous-flow production of pharmaceuticals in a compact, reconfigurable system. *Science* **2016**, *352*, 61-67.
222. Hone, C. A.; Kappe, C. O. Towards the Standardization of Flow Chemistry Protocols for Organic Reactions. *Chemistry-Methods* **2021**, *1*, 454-467.
223. Gutmann, B.; Cantillo, D.; Kappe, C. O. Continuous-flow technology-a tool for the safe manufacturing of active pharmaceutical ingredients. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2015**, *54*, 6688-6728.
224. Vinet, L.; Di Marco, L.; Kairouz, V.; Charette, A. B. Process Intensive Synthesis of Propofol Enabled by Continuous Flow Chemistry. *Organic Process Research & Development* **2022**, *26*, 2330-2336.
225. Dubois, M. A. J.; Carreras, V.; Adams, M. R.; Kairouz, V.; Riley, J. G.; Vincent-Rocan, J. F.; Charette, A. B. Process Intensification and Increased Safety for the On-Demand Continuous Flow Synthesis of Dithiothreitol, a Crucial Component in Polymerase Chain Reaction Testing Kits. *Org. Process Res. Dev.* **2023**, *27*, 227-232.
226. Rulliere, P.; Benoit, G.; Allouche, E. M. D.; Charette, A. B. Safe and Facile Access to Nonstabilized Diazoalkanes Using Continuous Flow Technology. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2018**, *57*, 5777-5782.
227. Résultats en cours de publication.
228. Allouche, E. M. D.; Charette, A. B. Non-stabilized diazoalkane synthesis via the oxidation of free hydrazones by iodosylbenzene and application in in situ MIRC cyclopropanation. *Chem. Sci.* **2019**, *10*, 3802-3806.
229. Power, M.; Alcock, E.; McGlacken, G. P. Organolithium Bases in Flow Chemistry: A Review. *Organic Process Research & Development* **2020**, *24*, 1814-1838.
230. Plutschack, M. B.; Pieber, B.; Gilmore, K.; Seeberger, P. H. The Hitchhiker's Guide to Flow Chemistry parallel. *Chem Rev* **2017**, *117*, 11796-11893.
231. Sagandira, C. R.; Nqeketo, S.; Mhlana, K.; Sonti, T.; Gaqa, S.; Watts, P. Towards 4th industrial revolution efficient and sustainable continuous flow manufacturing of active pharmaceutical ingredients. *Reac. Chem. Eng.* **2022**, *7*, 214-244.
232. Buglioni, L.; Raymenants, F.; Slattery, A.; Zondag, S. D. A.; Noel, T. Technological Innovations in Photochemistry for Organic Synthesis: Flow Chemistry, High-Throughput Experimentation, Scale-up, and Photoelectrochemistry. *Chem Rev* **2022**, *122*, 2752-2906.
233. Britton, J.; Raston, C. L. Multi-step continuous-flow synthesis. *Chem. Soc. Rev.* **2017**, *46*, 1250-1271.
234. Britton, J.; Jamison, T. F. The assembly and use of continuous flow systems for chemical synthesis. *Nat Protoc* **2017**, *12*, 2423-2446.
235. Guan, D.; Wang, D.; Hallegatte, S.; Davis, S. J.; Huo, J.; Li, S.; Bai, Y.; Lei, T.; Xue, Q.; Coffman, D.; Cheng, D.; Chen, P.; Liang, X.; Xu, B.; Lu, X.; Wang, S.; Hubacek, K.; Gong, P. Global supply-chain effects of COVID-19 control measures. *Nat. Hum. Behav.* **2020**, *4*, 577-587.

236. Porta, R.; Benaglia, M.; Puglisi, A. Flow Chemistry: Recent Developments in the Synthesis of Pharmaceutical Products. *Organic Process Research & Development* **2016**, *20*, 2-25.
237. Rogers, L.; Briggs, N.; Achermann, R.; Adamo, A.; Azad, M.; Brancazio, D.; Capellades, G.; Hammersmith, G.; Hart, T.; Imbrogno, J.; Kelly, L. P.; Liang, G. H.; Neurohr, C.; Rapp, K.; Russell, M. G.; Salz, C.; Thomas, D. A.; Weimann, L.; Jamison, T. F.; Myerson, A. S.; Jensen, K. F. Continuous Production of Five Active Pharmaceutical Ingredients in Flexible Plug-and-Play Modules: A Demonstration Campaign. *Organic Process Research & Development* **2020**, *24*, 2183-2196.
238. Brown, D. G.; Boström, J. Analysis of Past and Present Synthetic Methodologies on Medicinal Chemistry: Where Have All the New Reactions Gone? *Journal of Medicinal Chemistry* **2016**, *59*, 4443-4458.
239. Friderichs, E.; Christoph, T.; Buschmann, H. *Analgesics and Antipyretics*. In *Ullmann's Encyclopedia of Industrial Chemistry*, 2007.
240. Davenport, K. G.; Hilton, C. B. Process for producing N-acyl-hydroxy aromatic amines. US4524217A,
241. Swanston, J. *Thiophene*. In *Ullmann's Encyclopedia of Industrial Chemistry*, 2006.
242. Jin, H.; Wu, C.; Zhou, S.; Xin, Y.; Sun, T.; Guo, C. Practical and Scalable Manufacturing Process for a Novel Dual-Acting Serotonergic Antidepressant Vilazodone. *Organic Process Research & Development* **2021**, *25*, 1184-1189.
243. Aranzazu, S.-L.; Tigreros, A.; Arias-Gómez, A.; Zapata-Rivera, J.; Portilla, J. BF₃-Mediated Acetylation of Pyrazolo[1,5-a]pyrimidines and Other π -Excedent (N-Hetero)arenes. *J. Org. Chem.* **2022**, *87*, 9839-9850.
244. Bogdan, A. R.; Poe, S. L.; Kubis, D. C.; Broadwater, S. J.; McQuade, D. T. The continuous-flow synthesis of Ibuprofen. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2009**, *48*, 8547-8550.
245. Snead, D. R.; Jamison, T. F. A three-minute synthesis and purification of ibuprofen: pushing the limits of continuous-flow processing. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2015**, *54*, 983-987.
246. Fang, Z.; He, W.; Tu, T.; Lv, N.; Qiu, C.; Li, X.; Zhu, N.; Wan, L.; Guo, K. An efficient and green pathway for continuous Friedel-Crafts acylation over α -Fe₂O₃ and CaCO₃ nanoparticles prepared in the microreactors. *Chem. Eng. J.* **2018**, *331*, 443-449.
247. Rao, X.; Ishitani, H.; Yoo, W. J.; Kobayashi, S. Zirconium - β Zeolite - Catalyzed Continuous - Flow Friedel - Crafts Acylation Reaction. *Asian Journal of Organic Chemistry* **2019**, *8*, 316-319.
248. Gutiérrez-Rubio, S.; Shamzhy, M.; Čejka, J.; Serrano, D. P.; Moreno, I.; Coronado, J. M. Vapor phase acylation of guaiacol with acetic acid over micro, nano and hierarchical MFI and BEA zeolites. *Applied Catalysis B: Environmental* **2021**, 285.
249. Scott, K. A.; Cox, P. B.; Njardarson, J. T. Phenols in Pharmaceuticals: Analysis of a Recurring Motif. *J. Med. Chem.* **2022**, *65*, 7044-7072.
250. Singh, I. P.; Sidana, J.; Bharate, S. B.; Foley, W. J. Phloroglucinol compounds of natural origin: synthetic aspects. *Nat. Prod. Rep.* **2010**, *27*, 393-416.
251. Hoesch, K. Eine neue Synthese aromatischer Ketone. I. Darstellung einiger Phenol-ketone. *Ber. Dtsch. Chem. Ges.* **1915**, *48*, 1122-1133.
252. Houben, J. Über die Kern-Kondensation von Phenolen und Phenol-äthern mit Nitrilen zu Phenol- und Phenol-äther-Ketimiden und -Ketonen (I.). *Ber. dtsch. Chem. Ges. A/B* **1926**, *59*, 2878-2891.
253. Gulati, K. C.; Seth, S. R.; Venkataraman, K. PHLOROACETOPHENONE. *Org. Synth.* **1935**, *15*, 70.

254. Muller, H.; Paul, M.; Hartmann, D.; Huch, V.; Blaesius, D.; Koeberle, A.; Werz, O.; Jauch, J. Total synthesis of myrtucommulone A. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2010**, *49*, 2045-2049.
255. Qin, X. J.; Rauwolf, T. J.; Li, P. P.; Liu, H.; McNeely, J.; Hua, Y.; Liu, H. Y.; Porco, J. A., Jr. Isolation and Synthesis of Novel Meroterpenoids from *Rhodomyrtus tomentosa*: Investigation of a Reactive Enetrone Intermediate. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2019**, *58*, 4291-4296.
256. Mateeva, N. N.; Kode, R. N.; Redda, K. K. Synthesis of novel flavonoid derivatives as potential HIV-integrase inhibitors. *J. Heterocycl. Chem.* **2002**, *39*, 1251-1258.
257. Dean, F. M.; Robertson, A. 249. Usnic acid. Part VIII. C-diacetyl derivatives of phloroglucinol and C-methylphloroglucinol. *J. Chem. Soc.* **1953**, 1241-1249.
258. Wang, J.; Zhou, R. G.; Wu, T.; Yang, T.; Qin, Q. X.; Li, I.; Yang, B.; Yang, J. Total synthesis of apigenin. *J. Chem. Res.* **2012**, *36*, 121-122.
259. Liu, Q.; Qiang, X.; Li, Y.; Sang, Z.; Li, Y.; Tan, Z.; Deng, Y. Design, synthesis and evaluation of chromone-2-carboxamido-alkylbenzylamines as multifunctional agents for the treatment of Alzheimer's disease. *Bioorg. Med. Chem.* **2015**, *23*, 911-923.
260. Naeimi, H.; Moradi, L. Microwave Assisted Direct Ortho-Acylation of Phenol and Naphthol Derivatives by BF₃·(C₂H₅)₂O. *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **2005**, *78*, 284-287.
261. Curzons, A. D.; Constable, D. C.; Cunningham, V. L. Solvent selection guide: a guide to the integration of environmental, health and safety criteria into the selection of solvents. *Clean Technologies and Environmental Policy* **1999**, *1*, 82-90.
262. Capello, C.; Fischer, U.; Hungerbuhler, K. What is a green solvent? A comprehensive framework for the environmental assessment of solvents. *Green Chem.* **2007**, *9*, 927-934.
263. Alder, C. M.; Hayler, J. D.; Henderson, R. K.; Redman, A. M.; Shukla, L.; Shuster, L. E.; Sneddon, H. F. Updating and further expanding GSK's solvent sustainability guide. *Green Chem.* **2016**, *18*, 3879-3890.
264. Prat, D.; Wells, A.; Hayler, J.; Sneddon, H.; McElroy, C. R.; Abou-Shehada, S.; Dunn, P. J. CHEM21 selection guide of classical- and less classical-solvents. *Green Chem.* **2016**, *18*, 288-296.
265. https://www.cup.lmu.de/oc/mayr/2021_MayrPoster.pdf, consulté le 15 Avril 2023
266. Gotta, M. F.; Mayr, H. Kinetics of the Friedel-Crafts Alkylations of Heterocyclic Arenes: Comparison of the Nucleophilic Reactivities of Aromatic and Nonaromatic π -Systems. *The Journal of Organic Chemistry* **1998**, *63*, 9769-9775.
267. Lakhdar, S.; Westermaier, M.; Terrier, F.; Goumont, R.; Boubaker, T.; Ofial, A. R.; Mayr, H. Nucleophilic Reactivities of Indoles. *The Journal of Organic Chemistry* **2006**, *71*, 9088-9095.
268. Gigant, N.; Chausset-Boissarie, L.; Gillaizeau, I. Direct metal-catalyzed regioselective functionalization of enamides. *Chem. Eur. J.* **2014**, *20*, 7548-7564.
269. Courant, T.; Dagousset, G.; Masson, G. Enamide Derivatives: Versatile Building Blocks for Total Synthesis. *Synthesis* **2015**, *47*, 1799-1826.
270. Beltrana, F.; Miesch, L. Tertiary Enamides as Versatile and Valuable Substrates to Reach Chemical Diversity. *Synthesis* **2020**, *52*, 2497-2511.
271. Hayashi, Y. Pot economy and one-pot synthesis. *Chem. Sci.* **2016**, *7*, 866-880.
272. Allen, F. H.; Kennard, O.; Watson, D. G.; Brammer, L.; Orpen, A. G.; Taylor, R. Tables of bond lengths determined by X-ray and neutron diffraction. Part 1. Bond lengths in organic compounds. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 2* **1987**, S1-S19.

273. Mironov, V. A.; Chizhov, O. S.; Kimelfeld, I. M.; Akhrem, A. A. Cyclic unsaturated compounds. XXXV. Intramolecular thermal 1,5-shift of hydrogen in cyclohepta-1,3-diene series. *Tetrahedron Lett.* **1969**, *10*, 499-500.
274. Hess Jr, B. A. 1,5-hydrogen shifts in methyl-1,3-cycloheptadienes. *Int. J. Quantum Chem* **2002**, *90*, 1064-1070.
275. Dounay, A. B.; Overman, L. E. The asymmetric intramolecular Heck reaction in natural product total synthesis. *Chem. Rev.* **2003**, *103*, 2945-2964.
276. Shibasaki, M.; Vogl, E. M.; Ohshima, T. Asymmetric Heck reaction. *Adv. Synth. Catal.* **2004**, *346*, 1533-1552.
277. Oliveira, C. C.; Correia, C. R. D. Enantioselective Heck-Matsuda Reactions: From Curiosity to a Game-Changing Methodology. *Chem. Rec.* **2021**, *21*, 2688-2701.
278. Xie, J. Q.; Liang, R. X.; Jia, Y. X. Recent Advances of Catalytic Enantioselective Heck Reactions and Reductive-Heck Reactions. *Chin. J. Chem.* **2021**, *39*, 710-728.
279. Woodward, R. B.; Hoffmann, R. Stereochemistry of Electrocyclic Reactions. *J. Am. Chem. Soc.* **1965**, *87*, 395-397.
280. Woodward, R. B.; Hoffmann, R. Selection Rules for Sigmatropic Reactions. *J. Am. Chem. Soc.* **1965**, *87*, 2511-2513.
281. Bordwell, F. G.; Fried, H. E. Heterocyclic Aromatic Anions with $4n+2$ -Pi-Electrons. *J. Org. Chem.* **1991**, *56*, 4218-4223.
282. Pace, V.; Hoyos, P.; Castoldi, L.; Dominguez de Maria, P.; Alcantara, A. R. 2-Methyltetrahydrofuran (2-MeTHF): a biomass-derived solvent with broad application in organic chemistry. *ChemSusChem* **2012**, *5*, 1369-1379.
283. Li, S. Y.; Wang, X. B.; Xie, S. S.; Jiang, N.; Wang, K. D.; Yao, H. Q.; Sun, H. B.; Kong, L. Y. Multifunctional tacrine-flavonoid hybrids with cholinergic, beta-amyloid-reducing, and metal chelating properties for the treatment of Alzheimer's disease. *Eur. J. Med. Chem.* **2013**, *69*, 632-646.
284. Gogoi, J.; Gogoi, P.; Boruah, R. C. One-Pot Stereoselective Synthesis of (Z)- β -Ketoenamides from β -Halo α,β -Unsaturated Aldehydes. *Eur. J. Org. Chem.* **2014**, *2014*, 3483-3490.
285. Ren, H.; Knochel, P. Chemoselective benzylic C-H activations for the preparation of condensed N-heterocycles. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2006**, *45*, 3462-3465.
286. Lipshutz, B. H.; McCarthy, K. E.; Hungate, R. W. IR and NMR spectroscopic studies on 5-(acylamino)oxazoles. Rotameric mixtures of amides at ambient temperatures. *J. Org. Chem.* **1984**, *49*, 1218-1221.
287. Lewin, A. H.; Frucht, M.; Chen, K. V. J.; Benedetti, E.; Di Blasio, B. Restricted rotation in amides—VI: Configurations and conformations of unsymmetrical tertiary benzamides. *Tetrahedron* **1975**, *31*, 207-215.
288. Mathieu, G.; Patel, H.; Lebel, H. Convenient Continuous Flow Synthesis of N-Methyl Secondary Amines from Alkyl Mesylates and Epoxides. *Org. Process Res. Dev.* **2020**, *24*, 2157-2168.
289. Tran, F.; Odell, A. V.; Ward, G. E.; Westwood, N. J. A Modular Approach to Triazole-Containing Chemical Inducers of Dimerisation for Yeast Three-Hybrid Screening. *Molecules* **2013**, *18*, 11639-11657.
290. Gaiser, B. I.; Danielsen, M.; Marcher-Rorsted, E.; Ropke Jorgensen, K.; Wrobel, T. M.; Frykman, M.; Johansson, H.; Brauner-Osborne, H.; Gloriam, D. E.; Mathiesen, J. M.; Sejer Pedersen, D. Probing the Existence of a Metastable Binding Site at the beta(2)-Adrenergic Receptor with Homobivalent Bitopic Ligands. *J. Med. Chem.* **2019**, *62*, 7806-7839.

291. Rosier, N.; Gratz, L.; Schihada, H.; Moller, J.; Isbilir, A.; Humphrys, L. J.; Nagl, M.; Seibel, U.; Lohse, M. J.; Pockes, S. A Versatile Sub-Nanomolar Fluorescent Ligand Enables NanoBRET Binding Studies and Single-Molecule Microscopy at the Histamine H(3) Receptor. *J. Med. Chem.* **2021**, *64*, 11695-11708.
292. Levesque, E.; Bechara, W. S.; Constantineau-Forget, L.; Pelletier, G.; Rachel, N. M.; Pelletier, J. N.; Charette, A. B. General C-H Arylation Strategy for the Synthesis of Tunable Visible Light-Emitting Benzo[a]imidazo[2,1,5-c,d]indolizine Fluorophores. *J. Org. Chem.* **2017**, *82*, 5046-5067.
293. Liu, F.; Vijayakrishnan, B.; Faridmoayer, A.; Taylor, T. A.; Parsons, T. B.; Bernardes, G. J.; Kowarik, M.; Davis, B. G. Rationally designed short polyisoprenol-linked PglB substrates for engineered polypeptide and protein N-glycosylation. *J. Am. Chem. Soc.* **2014**, *136*, 566-569.
294. Apfel, U.-P.; Kowol, C. R.; Kloss, F.; Görls, H.; Keppler, B. K.; Weigand, W. Hydroxy and ether functionalized dithiolanes: Models for the active site of the [FeFe] hydrogenase. *J. Organomet. Chem.* **2011**, *696*, 1084-1088.
295. Race, N. J.; Bower, J. F. Palladium catalyzed cyclizations of oxime esters with 1,2-disubstituted alkenes: synthesis of dihydropyrroles. *Org. Lett.* **2013**, *15*, 4616-4619.
296. Kannaboina, P.; Raina, G.; Anil Kumar, K.; Das, P. Palladium-catalyzed aminocarbonylation of halo-substituted 7-azaindoles and other heteroarenes using chloroform as a carbon monoxide source. *Chem. Commun.* **2017**, *53*, 9446-9449.
297. Patil, M. R.; Dedhia, N. P.; Kapdi, A. R.; Kumar, A. V. Cobalt(II)/ N-Hydroxyphthalimide-Catalyzed Cross-Dehydrogenative Coupling Reaction at Room Temperature under Aerobic Condition. *J. Org. Chem.* **2018**, *83*, 4477-4490.
298. Sang, D.; Yue, H.; Zhao, Z.; Yang, P.; Tian, J. Anchimerically Assisted Selective Cleavage of Acid-Labile Aryl Alkyl Ethers by Aluminum Triiodide and N,N-Dimethylformamide Dimethyl Acetal. *J. Org. Chem.* **2020**, *85*, 6429-6440.
299. Shaik, J. B.; Yeggoni, D. P.; Kandrakonda, Y. R.; Penumala, M.; Zinka, R. B.; Kotapati, K. V.; Darla, M. M.; Ampasala, D. R.; Subramanyam, R.; Amooru, D. G. Synthesis and biological evaluation of flavone-8-acrylamide derivatives as potential multi-target-directed anti Alzheimer agents and investigation of binding mechanism with acetylcholinesterase. *Bioorg. Chem.* **2019**, *88*, 102960.
300. Patel, J. J.; Laars, M.; Gan, W.; Board, J.; Kitching, M. O.; Snieckus, V. Directed Remote Lateral Metalation: Highly Substituted 2-Naphthols and BINOLs by In Situ Generation of a Directing Group. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2018**, *57*, 9425-9429.
301. Zhu, C.; Wang, R.; Falck, J. R. Mild and rapid hydroxylation of aryl/heteroaryl boronic acids and boronate esters with N-oxides. *Org. Lett.* **2012**, *14*, 3494-3497.
302. Gu, L. J.; Jin, C.; Liu, J. Y.; Zhang, H. T.; Yuan, M. L.; Li, G. P. Acylation of indoles via photoredox catalysis: a route to 3-acylindoles. *Green Chem.* **2016**, *18*, 1201-1205.
303. Xing, Q.; Li, P.; Lv, H.; Lang, R.; Xia, C.; Li, F. Acid-catalyzed acylation reaction via C-C bond cleavage: a facile and mechanistically defined approach to synthesize 3-acylindoles. *Chem. Commun.* **2014**, *50*, 12181-12184.
304. Oswald, J. P.; Woerpel, K. A. Cobalt-Catalyzed Oxygenation/Dearomatization of Furans. *J. Org. Chem.* **2018**, *83*, 9067-9075.
305. Huang, W. B.; Liu, C. H.; Gu, Y. L. Auto-Tandem Catalysis-Induced Synthesis of Trisubstituted Furans through Domino Acid-Acid-Catalyzed Reaction of Aliphatic Aldehydes and 1,3-Dicarbonyl Compounds by using N-Bromosuccinimide as Oxidant. *Adv Synth. Catal.* **2017**, *359*, 1811-1818.
306. Sailer, A.; Meiring, J. C. M.; Heise, C.; Pettersson, L. N.; Akhmanova, A.; Thorn-Seshold, J.; Thorn-Seshold, O. Pyrrole Hemithioindigo Antimitotics with Near-Quantitative Bidirectional Photoswitching

that Photocontrol Cellular Microtubule Dynamics with Single-Cell Precision*. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2021**, *60*, 23695-23704.

Annexe : Experimental section

General Considerations:

Reactions: All reactions were run under argon atmosphere with flame-dried glassware using standard techniques for manipulating air-sensitive compounds. Anhydrous solvents were obtained by filtration through drying columns or by distillation over calcium hydride or sodium. MeOH was freshly distilled over CaH₂. Pyridine was freshly distilled over CaH₂.

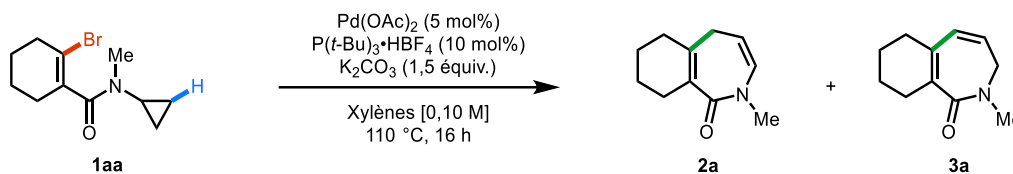
Flash chromatography was performed using 230-400 mesh silica by hand, otherwise noted. Analytical thin-layer chromatography (TLC) was performed on pre-coated, glass-backed silica gel plates (Merck 60 F254) and visualized by UV absorbance (254 nm), potassium permanganate (KMnO₄) and/or *p*-anisaldehyde.

Analytcs: Nuclear magnetic resonance spectra were recorded on an Avance AV400 MHz, Avance AV 300 MHz, or DRX 400 MHz (¹H, ¹³C, ¹⁹F, 1D NOESY) spectrometer. Chemical shifts for ¹H NMR spectra are recorded in parts per million (ppm) from tetramethylsilane (TMS) with the solvent resonance as the internal standard (CHCl₃, δ = 7.26 ppm). The data was reported as follows: chemical shift, multiplicity (s = singlet, s (br) = broad singlet, d = doublet, dd = doublet of doublets, dt = doublet of triplets, td = triplet of doublets, ddd = doublet of doublets of doublets, t = triplet, q = quadruplet, m = multiplet, br m = broad multiplet), coupling constant in Hz and integration. Chemical shifts for ¹³C NMR spectra were recorded in parts per million from tetramethylsilane using the central peak of CDCl₃ (77.16 ppm) as the internal standard. All ¹³C NMR spectra were obtained with complete proton decoupling. Infrared spectra were taken on a Bruker Vertex Series FTIR (neat) and are reported in reciprocal centimeters (cm⁻¹). Melting points were obtained using a Büchi melting point apparatus and are uncorrected. High-resolution mass spectra were performed by the Centre régional de spectrométrie de masse de l'Université de Montréal.

Experimental procedures and characterization data for Chapitre 1

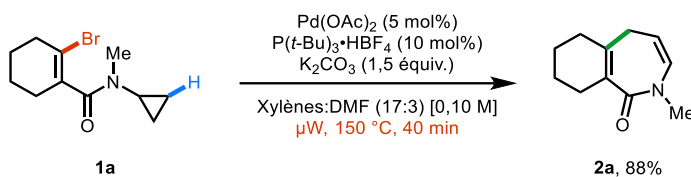
Selected optimization and control experiments

General procedures for C–H functionalization:



A 5.0-mL microwave vial containing an oven-dried magnetic stir bar was charged with **1a** (51.6 mg, 0.20 mmol) and taken into a glovebox. **Palladium catalyst** (5 mol%, 0.010 mmol), **Phospine** (10 mol%, 0.020 mmol) and **Base** (0.30 mmol) were then sequentially added to the vial that was then crimp-sealed and taken out of the glovebox. **Solvent** (2.0 mL) was then added and the reaction was heated to 110 °C for 16 h. The reaction was cooled to room temperature, diluted with EtOAc (5 mL), filtered over a cotton-Celite® plug that was further rinsed with EtOAc (10 mL). The filtrate was concentrated under reduced pressure to yield the crude product. 1,3,5-Trimethoxybenzene was then added as an internal standard, the whole mixture was dissolved in CDCl₃. The yield was calculated based on the integration of ¹H NMR signals of the product relative to those of the internal standard.

Procedure for the microwave reaction



A 5.0-mL microwave vial containing an oven-dried magnetic stir bar was charged with **1a** (51.6 mg, 0.20 mmol) and taken into a glovebox. Pd(OAc)₂ (2.3 mg, 0.010 mmol), P(*t*-Bu)₃·HBF₄ (5.8 mg, 0.020 mmol) and K₂CO₃ (42 mg, 0.30 mmol) were then sequentially added to the vial that was then crimp-sealed and taken out of the glovebox. A mixture of Xylenes:DMF (17:3, 2.0 mL) was then added and the reaction was heated to 150 °C for 40 min under microwave irradiation (Biotage Initiator® microwave). The reaction was cooled to room temperature, diluted with EtOAc (5 mL), filtered over a cotton-Celite® plug that was further washed with EtOAc (10 mL). The filtrate was concentrated under

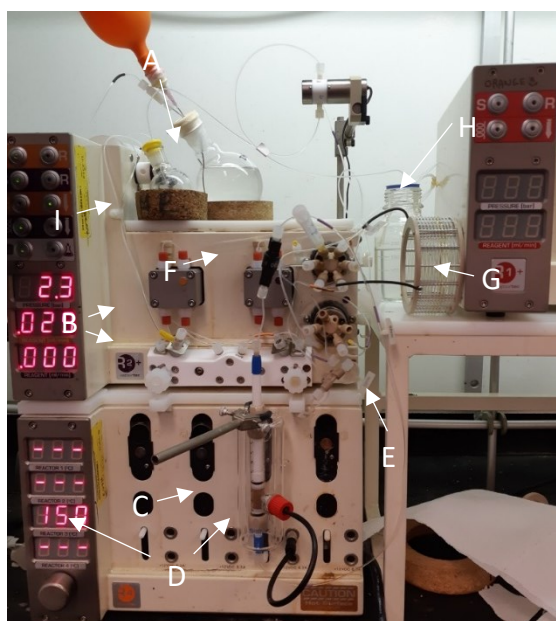
reduced pressure to yield the crude product. 1,3,5-Trimethoxybenzene was then added as an internal standard, the whole mixture was dissolved in CDCl_3 to give an NMR yield of 88%.

Note: *Caution must be taken when performing reactions under microwave irradiation as specific reaction conditions might cause formation of a palladium mirror and/or deposit of palladium black which upon intense heating led to the cracking of the reaction vial.*

Optimization of the continuous flow reaction

Heterogeneous conditions (packed bed) column filled with the supported base
(injection loop):

To optimize the reaction conditions under continuous flow, a R-Series Vapourtec® flow system (R2+ pump, R4 heating module), an Omnifit® glass column, and standard 1/16" x 0.04" tubing PFA tubing were used. The set-up is shown below:



A. Solvent feed tank under argon atmosphere; **B.** HPLC pump and pressure sensor; **C.** Omnifit® column; **D.** Temperature controller; **E.** 40 cm drop tubing; **F.** 100 psi back pressure regulator; **G.** Six-way valve with 2-mL injection loop; **H.** Waste; **I.** Collection flask

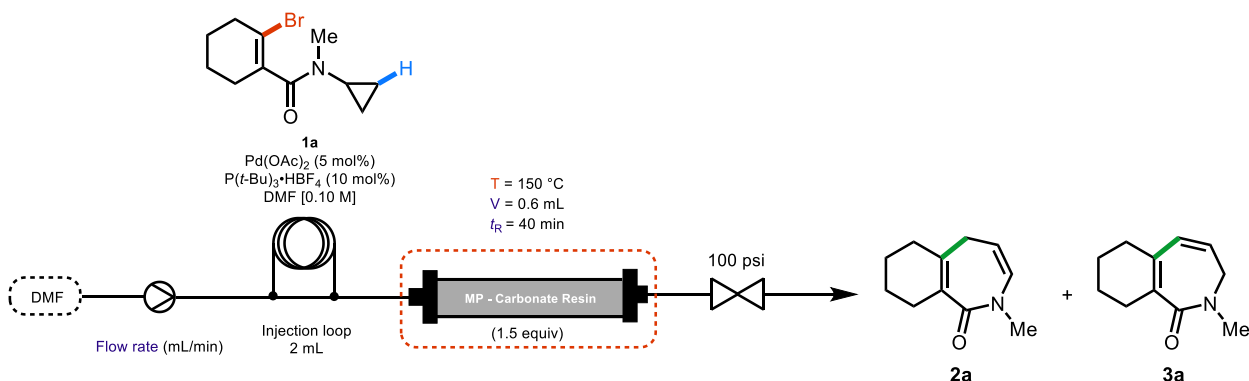
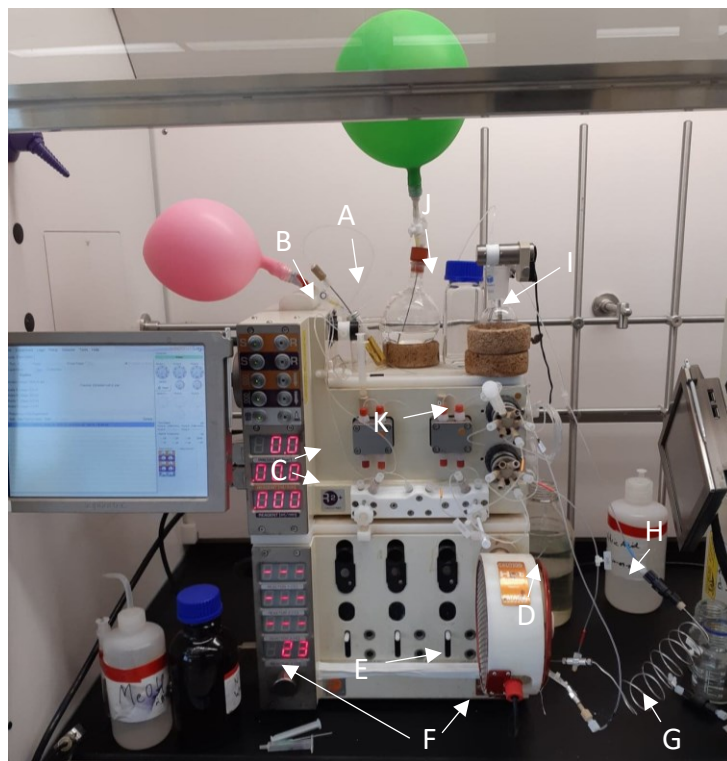


Schéma 77 Flow set-up for the test reaction in heterogeneous conditions of palladium catalyzed C–H functionalization of cyclopropylamide

Procedure: A 5.0-mL microwave vial containing an oven-dried magnetic stir bar was charged with **1a** (52 mg, 0.20 mmol) and taken into a glovebox. Pd(OAc)₂ (2.3 mg, 0.010 mmol) and P(*t*-Bu₃)•HBF₄ (5.8 mg, 0.020 mmol) were then sequentially added to the vial that was then crimp-sealed and taken out of the glovebox. DMF (2.0 mL) was then added and the homogeneous solution was loaded into the injection loop and pumped (flow rate = 0.015 mL/min) through the pre-heated (150 °C) Omnifit[®] packed bed column containing Matrix Innovation MP-carbonate supported resin (>0.5 mmol/g, V = 0.6 mL) (residence time = 40 min). The whole reaction mixture was collected in a flask (5 mL) and the mixture was concentrated under reduced pressure. The resulting solid was dissolved in a 1:1 mixture of water: EtOAc (10 mL) and transferred into a separatory funnel. The layer separated and the aqueous layer was washed with EtOAc (2 x 5 mL). The combined organic layer was dried over MgSO₄, filtered and concentrated under reduced pressure to afford the crude product. 1,3,5-Trimethoxybenzene was then added as an internal standard, the whole was dissolved in CDCl₃. The yield was calculated based on the integration of ¹H NMR signals of the product relative to those of the internal standard. Product **2a** was obtained in 23% NMR yield along with 69% of unreacted starting material **1a**.

Set-up for homogeneous conditions (injection loop and reagent feed tank):

To optimize the conditions in flow chemistry, a R-Series Vapourtec® flow system (R2+ pump, R4 heating module) and standard 1/16" x 0.04" tubing PFA tubing were used. The set-up used for both optimization (loop) and scale-up (bottle reagent) is shown below.



A. Solvent feed tank under argon atmosphere; **B.** Reaction feed tank: reaction mixture under argon atmosphere; **C.** HPLC pump and pressure sensor; **D.** 40 cm drop tubing; **E.** Coil reactor (Stainless steel, PFA or Copper); **F.** Temperature controller; **G.** 100 cm cooling loop; **H.** 100 psi back pressure regulator; **I.** Collection flask; **J.** Waste; **K.** Six-way valve with 2-mL injection loop (used for optimization).

General procedure for the optimization study of the continuous flow reaction under homogeneous conditions (injection loop)

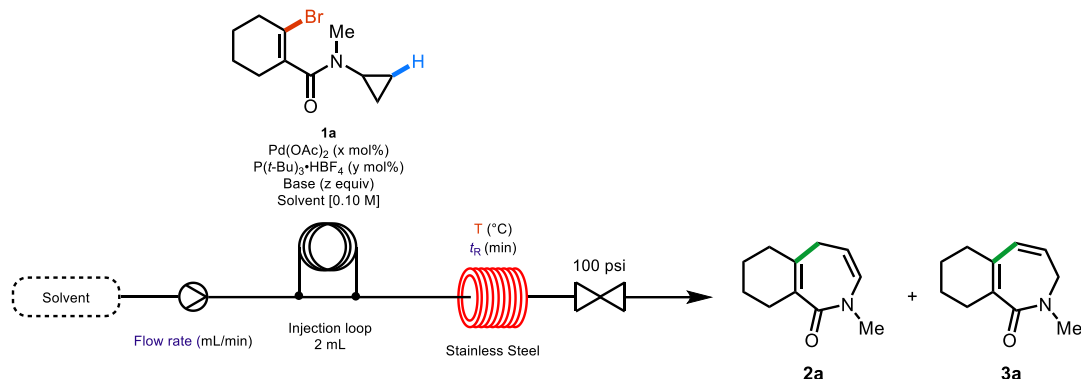


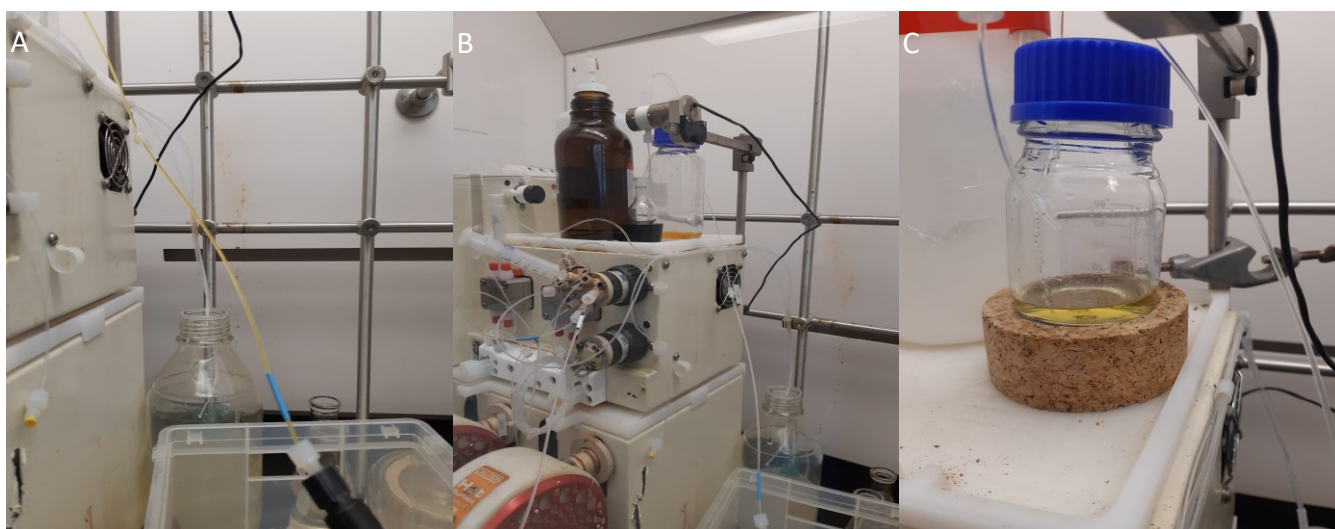
Schéma 78 Flow set-up for the test reaction in homogeneous conditions of palladium catalyzed C–H functionalization of cyclopropylamide

General procedure for the optimization: A 5.0-mL microwave vial containing an oven-dried magnetic stir bar was charged with **1a** (52 mg, 0.20 mmol) and taken into a glovebox. Pd(OAc)₂ (x mol%) and P(*t*-Bu)₃•HBF₄ (y mol%) were then sequentially added to the vial that was then crimp-sealed and taken out of the glovebox. The solvent (2.0 mL) and base (z equiv) were then added and the homogeneous solution was loaded into the injection loop and pumped through the reactor coil that was pre-heated at the selected temperature. The reaction solvent was used as the carrier solvent. The whole reaction mixture was collected in a flask (5 mL) and the mixture was concentrated under reduced pressure. The resulting solid was dissolved in a 1:1 mixture of water: EtOAc (10 mL) and transferred into a separatory funnel. The layer separated and the aqueous layer was washed with EtOAc (2 x 5 mL). The combined organic layer was dried over MgSO₄, filtered and concentrated under reduced pressure to afford the crude product. 1,3,5-Trimethoxybenzene was then added as an internal standard, the whole was dissolved in CDCl₃. The yield was calculated based on the integration of ¹H NMR signals of the product relative to those of the internal standard.

Nitric acid wash procedure:

During the optimization and as observed by others, palladium (0) deposition on the stainless-steel reactor coil was suspected, thus leading to diminished reaction yield and reproducibility issues. As mentioned by Kappe,¹⁰⁶ it is possible to clean the reactor in between runs by washing it with diluted nitric acid. The following procedure was used.

After the reaction, the whole set-up was washed with MeOH (flow rate of 2.50 mL/min) for 5 min. The reactor was heated to 60 °C and then washed with 20% aqueous nitric acid (flow rate of 2.50 mL/min) for 5 min or until the yellow solution (indicative of dissolved palladium particle) became colorless. The system was then washed with MeOH as above and after which it was ready to be used in the next reaction.



A. Reaction stream (yellow) while washing the reactor coil with 20% aqueous nitric acid (flow rate: 2.50 mL/min, 60 °C); **B.** Reaction stream (colorless) after washing; **C.** Collected solution of the aqueous nitric acid and MeOH wash.

General procedure for synthesis of the starting materials and characterization data.

Starting materials not listed below were obtained commercially and the reagents were used without further purification. 2-Halocycloalkenyl carboxylic acids were synthesized via a Vilsmeier-Haack formylation²⁸⁴ followed by Pinnick oxidation as reported in the literature.²⁸⁵

The precursors to the ring opening reaction were reported as a mixture of rotamers.²⁸⁶⁻²⁸⁷

Preparation of **1a** and cyclohexene starting material

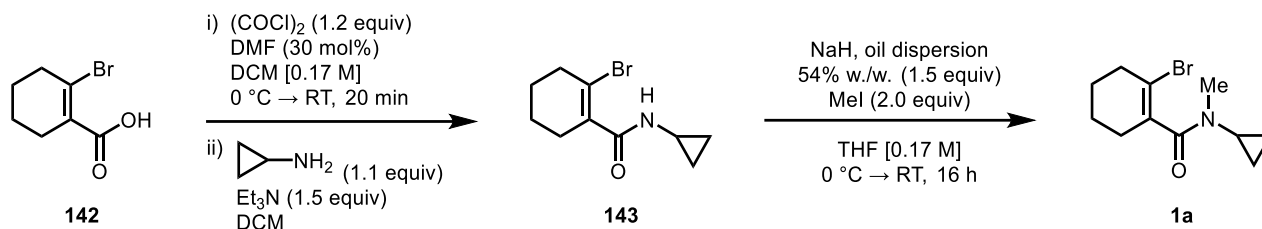
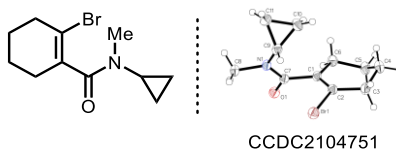


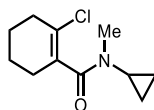
Schéma 79 **1a** Preparation from litterature

2-Bromo-N-cyclopropylcyclohex-1-ene-1-carboxamide (143). To a flame-dried, 100-mL flask and cooled under argon was added DCM (60 mL), cat. DMF (0.23 mL, 2.9 mmol), and 2-bromocyclohex-1-ene-1-carboxylic acid (2.0 g, 9.8 mmol). To this was slowly added oxalyl chloride (1.5 mL, 18 mmol) and bubbling was immediately observed. The reaction was stirred for 1 h and it turned yellow, then cyclopropylamine (0.75 mL, 11 mmol) was added followed by Et₃N (2.0 mL, 15 mmol) leading to the formation of a white gas over the reaction mixture that disappeared after a few moments. The reaction mixture was stirred for 16 h and then transferred to a separatory funnel. The organics were washed with Na₂CO₃ (3x50 mL) and brine (1x50 mL). The combined organic layers were dried over Mg₂SO₄, filtered and concentrated under reduced pressure to give a brownish oil. The residue was dissolved in DCM and purified by flash chromatography (40% EtOAc:hexanes) as eluent to give **143** as a white solid (2.1 g, 88%). **143** can also be purified via trituration using hexanes as solvent. **mp**: 98-101 °C; **R_f**: 0.18 (30% EtOAc:hexanes); **¹H NMR** (CDCl₃, 400 MHz): δ 6.07-5.97 (brs, 1H, **N-H**), 2.77 (dtt, *J* = 7.5, 3.4, 3.4 Hz, 1H, **N-CH_{cyclopropane}**), 2.51-2.35 (m, 4H, **CH₂-C(-Br)=C** and **CH₂-C(-C=O)=C-**), 1.75-1.66 (m, 4H, **CH₂-CH₂-CH₂-CH₂cyclohexene**), 0.87-0.77 (m, 2H, **CH₂-CH₂cyclopropane**), 0.64-0.56 (m, 2H, **CH₂-CH₂cyclopropane**); **¹³C NMR** (CDCl₃, 101 MHz): δ 170.6, 135.2, 120.8, 36.2, 29.1, 24.1, 22.6, 18.4, 6.5; **FTIR** (cm⁻¹) (neat): 3267, 2940,

2922, 1627, 1536, 1444, 1301, 1058, 1014, 726, 673; **HRMS** (ESI, Pos) calc. for C₁₀H₁₅BrNO (M+H)⁺: 244.03315 found: 244.03264 m/z.

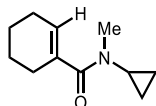


2-Bromo-N-cyclopropyl-N-methylcyclohex-1-ene-1-carboxamide (1a). To a 250-mL round bottomed flask containing of THF (50 mL) was added intermediate **143** (2.1 g, 8.6 mmol). The reaction was cooled to 0 °C and NaH, 54% wt. oil dispersion (396 mg, 9.4 mmol) was added. After stirring for 15 min, MeI (1.1 mL, 17 mmol) was added dropwise. The reaction stirred for 16 h before quenching with brine (75 mL) and EtOAc (75 mL). The reaction was transferred to a 250-mL separatory funnel. The layers were then separated, and the aq. layer was then washed with EtOAc (3 X 50 mL). The combined organics were then washed with brine (1 X 50 mL), dried over anhydrous Na₂SO₄, filtered and concentrated under reduced pressure and purified by flash chromatography (0-30% hexanes:ethyl acetate) to give **1a** as white solid in 97% yield (2.1 g, 8.3 mmol). All starting materials are reported as mixtures of rotamers. **mp**: 50-52 °C; **R_f**: 0.29 (30% EtOAc:hexanes); **¹H NMR** (CD₃OD, 400 MHz): δ 3.00-2.68 (m, 4H, N-CH₃ and N-CH_{cyclopropane}), 2.61-2.45 (m, 2H, CH₂-C(-Br)=C), 2.38-2.11 (m, 2H, CH₂-C(-C=O)=C-), 1.84-1.70 (m, 4H, CH₂-CH₂-CH₂-CH₂cyclohexene), 0.89-0.67 (m, 4H, CH₂-CH₂cyclopropane); **¹³C NMR** (CD₃OD, 400 MHz): δ 174.9, 174.4, 137.1, 136.1, 36.6, 36.3, 35.9, 33.9, 32.6, 30.7, 30.0, 29.4, 25.3, 25.1, 22.5, 22.4, 8.8, 7.2, 6.9, 6.7; **FTIR** (cm⁻¹) (neat): 2933, 2885, 1635, 1381, 1363, 1025, 756; **HRMS** (ESI, Pos) calc. for C₁₁H₁₇BrNO (M+H)⁺ 258.04880: found: 258.04990 m/z.

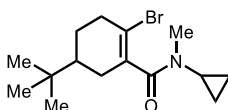


2-Chloro-N-cyclopropyl-N-methylcyclohex-1-ene-1-carboxamide (1ab). The title compound **1ab** was prepared according to the general procedure on a 6.2 mmol scale and then purified by flash chromatography (0-30% EtOAc:hexanes) to give **1ab** as a light yellow oil in 83% yield over 2 steps (1.1 g, 5.2 mmol). **R_f**: 0.30 (30% EtOAc:hexanes); **¹H NMR** (CD₃OD, 400 MHz): δ 2.98-2.69 (m, 4H, N-CH₃ and N-CH_{cyclopropane}), 2.47-2.09 (m, 4H, CH₂-C(-Cl)=C(-C=O)-CH₂), 1.84-1.66 (m, 4H, CH₂-CH₂-CH₂-CH₂cyclohexene), 0.89-0.65 (m, 4H, CH₂-CH₂cyclopropane); **¹³C NMR** (CD₃OD, 101 MHz): δ 174.3, 173.7, 133.8,

132.9, 130.0, 129.7, 35.7, 33.9, 33.7, 32.3, 30.6, 29.1, 28.5, 24.5, 24.4, 22.5, 22.4, 8.8, 7.2, 6.8; **FTIR** (cm⁻¹) (neat): 2933, 2860, 1633, 1435, 1383, 1364, 1026, 986, 737; **HRMS** (ESI, Pos) calc. for C₁₁H₁₇ClNO (M+H)⁺: 214.09932 found: 214.09976 *m/z*.

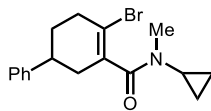


N-Cyclopropyl-N-methylcyclohex-1-ene-1-carboxamide (1ac). The title compound **1ac** was prepared according to the general procedure on a 7.9 mmol scale and then purified by flash chromatography (0-30% EtOAc:hexanes) to give **1ac** as a light yellow oil in 90% yield over two steps (1.3 g, 7.1 mmol). **R_f**: 0.15 (20% EtOAc:hexanes); **¹H NMR** (CD₃OD, 400 MHz): δ 5.94 (s(br), 1H, CH₂-C(-H)=C(C=O)), 2.96 (s, 3H, N-CH₃), 2.74-2.68 (m, 1H, N-CH_{cyclopropane}), 2.27-2.11 (m, 4H, CH₂-C(-H)=C(-C=O)-CH₂), 1.77-1.61 (m, 4H, CH₂-CH₂-CH₂-CH₂_{cyclohexene}), 0.85-0.76 (m, 2H, CH_{trans}H_{cis}-CH_{trans}H_{cis}_{cyclopropane}), 0.69-0.62 (m, 2H, CH_{trans}H_{cis}-CH_{trans}H_{cis}_{cyclopropane}); **¹³C NMR** (CD₃OD, 101 MHz): δ 176.8, 136.2, 130.4, 35.3, 33.5, 26.6, 25.8, 23.3, 22.8, 9.2; **FTIR** (cm⁻¹) (neat): 2928, 2857, 1620, 1434, 1382, 1359, 1026, 642.8, 459.1; **HRMS** (ESI, Pos) calc. for C₁₁H₁₈NO (M+H)⁺: 180.13829 found: 180.13876 *m/z*.



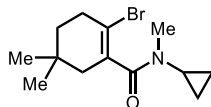
2-Bromo-5-(tert-butyl)-N-cyclopropyl-N-methylcyclohex-1-ene-1-carboxamide (1e). The title compound **1e** was prepared using the general procedure on a 3.4 mmol scale and then purified by flash chromatography (0-30% EtOAc:hexanes) to give **1e** as a white solid in 25% yield (276 mg, 0.82 mmol). **mp**: 57-61 °C; **R_f**: 0.63 (30% EtOAc:hexanes); **¹H NMR** (CD₃OD, 400 MHz): δ 3.03-2.69 (m, 4H, N-CH₃ and N-CH_{cyclopropyl}), 2.65-2.51 (m, 2H, C-H_{cyclohexene}), 2.39-1.84 (m, 3H, C-H_{cyclohexene}), 1.51-1.37 (m, 2H, C-H_{cyclohexene}), 0.96-0.67 (m, 13H, CH₂-CH₂_{cyclopropyl} and C-(CH₃)₃); **¹³C NMR** (CD₃OD, 101 MHz): δ 175.1, 174.8, 174.5, 174.3, 137.0, 136.9, 136.2, 135.9, 121.0, 120.9, 120.6, 120.4, 44.68, 44.63, 44.5, 44.3, 38.1, 38.0, 37.8, 37.7, 37.5, 36.1, 35.8, 34.0, 33.9, 33.0, 32.6, 31.83, 31.75, 31.21, 31.15, 30.74, 30.65, 27.6, 27.5, 26.9, 26.83, 26.78, 26.68, 9.3, 8.6, 7.3, 7.2, 7.1, 6.7, 6.6; **FTIR** (cm⁻¹) (neat): 2957, 2867, 1637,

1434, 1364, 1024, 749; **HRMS** (ESI, Pos) calc. for C₁₅H₂₅BrNO (M+H)⁺: 314.11140 found: 314.10997 *m/z*.



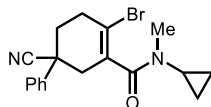
4-Bromo-N-cyclopropyl-N-methyl-1,2,5,6-tetrahydro-[1,1'-biphenyl]-3-carboxamide (1b).

The title compound **1b** was prepared using the general procedure on a 2.1 mmol scale and then purified by flash chromatography (0-30% EtOAc:hexanes) to give **1d** as a white solid in 55% yield over two steps (389 mg, 1.2 mmol). **mp**: 62-65 °C; **R_f**: 0.27 (20% EtOAc:hexanes); **¹H NMR** (CD₃OD, 400 MHz): δ 7.33-7.16 (m, 5H, **C-H_{aryl}**), 3.07-2.25 (m, 9H, **N-CH₃**, **N-CH_{cyclopropyl}** and **C-H_{cyclohexene}**), 2.07-1.91 (m, 2H, **C-H_{cyclohexene}**), 0.93-0.66 (m, 4H, **CH₂-CH_{2cyclopropyl}**); **¹³C NMR** (CDCl₃, 101 MHz): δ 172.3, 172.1, 171.5, 171.4, 144.8, 144.7, 144.5, 135.8, 135.6, 135.0, 134.5, 128.7, 126.8, 126.71, 126.66, 119.3, 119.1, 118.9; **FTIR** (cm⁻¹) (neat): 3058, 3024, 2923, 1634, 1383, 1027, 952, 699; **HRMS** (ESI, Pos) calc. for C₁₇H₂₁BrNO (M+H)⁺: 334.08010 found: 334.08090 *m/z*.



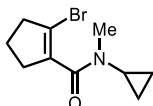
2-Bromo-N-cyclopropyl-N-5,5-trimethylcyclohex-1-ene-1-carboxamide (1c).

The title compound **1c** was prepared using the general procedure on a 1.8 mmol scale and then purified by flash chromatography (0-30% EtOAc:hexanes) to give **1c** as a light yellow oil in 62% yield over two steps (325 mg, 1.1 mmol). **R_f**: 0.38 (30% EtOAc:hexanes); **¹H NMR** (CD₃OD, 400 MHz): δ 2.98-2.68 (m, 4H, **N-CH₃**, **N-CH_{cyclopropyl}**), 2.59-2.49 (m, 2H, **C-H_{cyclohexene}**), 2.16-1.90 (m, 2H, **C-H_{cyclohexene}**), 1.59-1.50 (m, 2H, **C-H_{cyclohexene}**), 1.06-0.97 (m, 6H, **CH₂-C-(CH₃)₂-CH₂**), 0.92-0.66 (m, 4H, **CH₂-CH_{2cyclopropyl}**); **¹³C NMR** (CD₃OD, 101 MHz): δ 174.8, 174.2, 136.2, 135.2, 119.8, 119.6, 43.2, 42.8, 37.9, 37.7, 35.9, 34.5, 34.2, 34.0, 32.5, 30.7, 29.5, 28.2, 28.0, 27.7, 9.0, 7.2, 6.8; **FTIR** (cm⁻¹) (neat): 2951, 2924, 1635, 1383, 1364, 1031, 560; **HRMS** (ESI, Pos) calc. for C₁₃H₂₁BrNO (M+H)⁺: 286.08010 found: 286.08048 *m/z*.

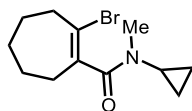


4-Bromo-1-cyano-N-cyclopropyl-N-methyl-1,2,5,6-tetrahydro-[1,1'-biphenyl]-3-carboxamide

(1d). The title compound **1d** was prepared using the general procedure on a 1.1 mmol-scale and then purified by flash chromatography (0-30% EtOAc:hexanes) to give **1d** as a white solid in 50% yield over two steps (233 mg, 0.57 mmol). **mp**: 141-144 °C; **R_f**: 0.14 (20% EtOAc:hexanes); **¹H NMR** (CDCl₃, 400 MHz): δ 7.49 (t, *J* = 7.8 Hz, 2H, **C-H_{aryl}**), 7.43-7.31 (m, 3H, **C-H_{aryl}**), 3.11-2.59 (m, 8H, **N-CH₃**, **N-CH_{cyclopropyl}** and **C-H_{cyclohexene}**), 2.39-2.16 (m, 2H, **C-H_{cyclohexene}**), 1.06-0.63 (m, 4H, **CH₂-CH_{2cyclopropyl}**); **¹³C NMR** (CDCl₃, 101 MHz): 170.9, 170.1, 138.6, 138.3, 133.1, 132.2, 129.4, 129.3, 128.69, 128.65, 125.63, 125.59, 121.9, 121.8, 118.8, 118.3, 40.7, 40.5, 40.0, 39.9, 35.2, 34.3, 34.1, 33.7, 33.6, 33.5, 31.3, 29.8, 8.7, 6.8, 6.6, 6.4; **FTIR** (cm⁻¹) (neat): 3091, 3009, 2967, 2940, 2224, 1638, 1604, 1497, 1420, 1208, 772, 741, 698, 550; **HRMS** (ESI, Pos) calc. for C₁₈H₂₀BrN₂O (M+H)⁺: 359.07535 found: 359.07581 *m/z*.

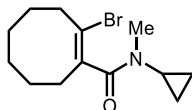


2-Bromo-N-cyclopropyl-N-methylcyclopent-1-ene-1-carboxamide (1f). The title compound **1f** was prepared using the general procedure on a 5.2 mmol scale and then purified by flash chromatography (0-30% EtOAc:hexanes) to give **1f** as a light yellow oil in 77% yield over two steps (984 mg, 4.0 mmol). **R_f**: 0.25 (30% EtOAc:hexanes); **¹H NMR** (CDCl₃, 400 MHz): δ 2.99-2.55 (m, 8H, **N-CH₃**, **N-CH_{cyclopropyl}** and **C-H_{cyclopentene}**), 2.06-1.94 (m, 2H, **C-H_{cyclohexene}**), 0.85-0.58 (m, 4H, **CH₂-CH_{2cyclopropyl}**); **¹³C NMR** (CDCl₃, 101 MHz): δ 170.0, 138.6, 119.4, 118.9, 40.6, 35.6, 34.7, 34.3, 33.7, 31.1, 29.5, 22.8, 22.3, 7.8, 6.6; **FTIR** (cm⁻¹) (neat): 2929, 2852, 1624, 1422, 1107, 1027, 740; **HRMS** (ESI, Pos) calc. for C₁₀H₁₅BrNO (M+H)⁺: 244.03315 found: 244.03275 *m/z*.



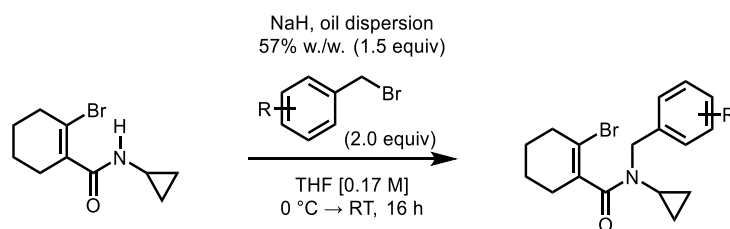
2-Bromo-N-cyclopropyl-N-methylcyclohept-1-ene-1-carboxamide (1g). The title compound **1g** was prepared using the general procedure on a 1.8 mmol scale and then purified by flash chromatography (0-30% EtOAc:hexanes) to give **1g** as a light yellow oil in 53% yield over two steps (258 mg, 0.95 mmol). **R_f**: 0.26 (30% EtOAc:hexanes); **¹H NMR** (CD₃OD, 400 MHz): δ 3.00-2.66 (m, 6H, **N-CH₃**, **N-CH_{cyclopropyl}** and **C-H_{cycloheptane}**), 2.46-2.25 (m, 2H, **C-H_{cycloheptane}**), 1.91-1.59 (m, 6H, **C-H_{cycloheptane}**), 0.90-0.66 (m, 4H, **CH₂-CH_{2cyclopropyl}**); **¹³C NMR** (CDCl₃, 101 MHz): δ 173.9, 173.1, 140.6, 139.4, 137.0, 131.9,

123.1, 122.7, 41.4, 41.2, 39.0, 38.8, 35.4, 35.3, 33.6, 32.1, 31.6, 31.2, 31.1, 30.9, 30.8, 30.7, 30.6, 29.50, 29.45, 26.5, 26.44, 26.38, 26.3, 25.6, 25.3, 9.1, 6.4, 6.6, 6.3; **FTIR** (cm⁻¹) (neat): 2923, 2851, 1635, 1380, 1026, 740; **HRMS** (ESI, Pos) calc. for C₁₂H₁₉BrNO (M+H)⁺: 272.06445 found: 272.06511 *m/z*.

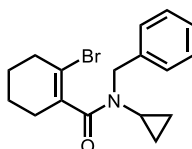


(Z)-2-Bromo-N-cyclopropyl-N-methylcyclooct-1-ene-1-carboxamide (1h). The title compound **1h** was prepared using the general procedure on a 3.7 mmol scale and then purified by flash chromatography (0-30% EtOAc:hexanes) to give **1h** as a light yellow oil in 78% yield over two steps (827 mg, 2.9 mmol). **R_f**: 0.37 (30% EtOAc:hexanes); **¹H NMR** (CD₃OD, 400 MHz): δ 3.09-2.66 (m, 5H, N-CH₃, N-CH_{cyclopropyl} and C-H_{cyclooctene}), 2.62-2.37 (m, 2H, C-H_{cyclooctene}), 2.23-2.12 (m, 1H, C-H_{cyclooctene}), 1.83-1.41 (m, 8H, C-H_{cyclooctene}), 0.87-0.66 (m, 4H, CH₂-CH_{2cyclopropyl}); **¹³C NMR** (CD₃OD, 101 MHz): δ 175.2, 174.6, 139.2, 138.2, 37.1, 37.0, 35.9, 33.7, 32.43, 32.36, 31.8, 31.1, 30.8, 30.6, 29.1, 27.5, 27.4, 26.4, 9.2, 7.3, 6.9, 6.7; **FTIR** (cm⁻¹) (neat): 2925, 2850, 1634, 1381, 1027, 663; **HRMS** (ESI, Pos) calc. for C₁₃H₂₁BrNO (M+H)⁺: 286.08010 found: 286.08050 *m/z*.

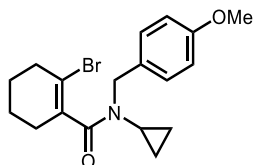
Synthesis benzylic substituted 2-halocycloalkenyl amides



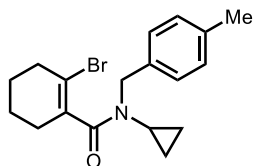
Using the arylmethyl bromide and amide **143**, the *N*-arylmethyl-substituted compounds were prepared using the general alkylation procedure described for **1a**.



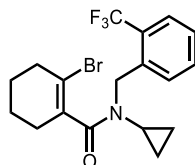
***N*-Benzyl-2-bromo-*N*-cyclopropylcyclohex-1-ene-1-carboxamide (1i).** The title compound **1i** was prepared from amide **143** on a 1.8 mmol scale and then purified by flash chromatography (0-30% EtOAc:hexanes) to give **1i** as a light yellow oil in 67% yield (412 mg, 1.2 mmol). **R_f**: 0.51 (30% EtOAc:hexanes); **¹H NMR** (CD₃OD, 400 MHz): δ 7.40-7.21 (m, 5H, **C-H_{aryl}**), 4.82-4.66 (m, 1H, **C-H_{benzylic}**), 4.52-4.40 (m, 1H, **C-H_{benzylic}**), 2.80-2.73 (m, 1H, **N-CH_{cyclopropyl}**), 2.59-2.43 (m, 2H, **C-H_{cyclohexene}**), 2.39-2.27 (m, 2H, **C-H_{cyclohexene}**), 1.85-1.57 (m, 4H, **C-H_{cyclohexene}**), 0.94-0.67 (m, 4H, **CH₂-CH₂_{cyclopropyl}**); **¹³C NMR** (CD₃OD, 101 MHz): δ 175.0, 138.7, 138.5, 136.9, 135.8, 129.8, 129.4, 129.2, 128.7, 128.5, 128.4, 122.0, 120.9, 53.8, 50.7, 36.6, 36.5, 31.3, 30.2, 30.1, 29.8, 25.2, 25.0, 22.5, 22.3, 8.8, 7.4, 7.2; **FTIR** (cm⁻¹) (neat): 3062, 2932, 1632, 1433, 1400, 1027, 698; **HRMS** (ESI, Pos) calc. for C₁₇H₂₁BrNO (M+H)⁺: 334.08100 found: 334.08024 *m/z*.



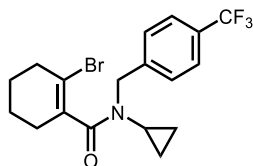
2-Bromo-*N*-cyclopropyl-*N*-(4-methoxybenzyl)cyclohex-1-ene-1-carboxamide (1n). The title compound **1n** was prepared from amide **143** using DMF at 70 °C for 16 h on a 1.4 mmol scale and then purified by flash chromatography (0-30% EtOAc:hexanes) to give **1n** as a light yellow oil in 81% yield (425 mg, 1.2 mmol). **R_f**: 0.39 (30% EtOAc:hexanes); **¹H NMR** (CDCl₃, 400 MHz): δ 7.30-7.20 (m, 2H, **H_{aryl, o-CH₂}**), 6.89-6.78 (m, 2H, **C-H_{aryl, o-OMe}**), 4.82-4.21 (m, 2H, **C-H_{benzylic}**), 3.81-3.74 (m, 3H, **O-CH₃**), 2.68-2.60 (m, 1H, **N-CH_{cyclopropyl}**), 2.53-2.13 (m, 4H, **C-H_{cyclohexene}**), 2.00-1.55 (m, 4H, **C-H_{cyclohexene}**), 0.95-0.60 (m, 4H, **CH₂-CH₂_{cyclopropyl}**); **¹³C NMR** (CDCl₃, 101 MHz): δ 172.6, 172.3, 159.2, 159.1, 158.9, 135.8, 134.8, 133.4, 129.9, 129.8, 129.7, 129.3, 128.6, 120.3, 119.4, 114.1, 114.0, 113.7, 65.0, 55.4, 55.3, 52.2, 49.1, 35.62, 35.57, 29.6, 29.33, 29.29, 28.2, 24.3, 24.1, 21.5, 21.4, 8.5, 8.4, 6.8, 6.7; **FTIR** (cm⁻¹) (neat): 3006, 2934, 1631, 1612, 1600, 1510, 1243, 1174, 1030, 813; **HRMS** (ESI, Pos) calc. for C₁₈H₂₃BrNO₂ (M+H)⁺: 364.09067 found: 364.08935 *m/z*.



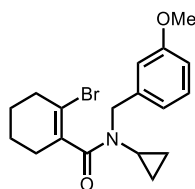
2-Bromo-*N*-cyclopropyl-*N*-(4-methylbenzyl)cyclohex-1-ene-1-carboxamide (1o). The title compound **1o** was prepared from amide **143** on a 0.82 mmol scale and then purified by flash chromatography (0-30% EtOAc:hexanes) to give **1o** a light yellow oil in 72% yield (205 mg, 0.59 mmol). **R_f**: 0.52 (30% EtOAc:hexanes); **¹H NMR** (CD₃OD, 400 MHz): δ 7.25-7.07 (m, 4H, **C-H_{aryl}**), 4.77-4.62 (m, 1H, **C-H_{benzylic}**), 4.47-4.34 (m, 1H, **C-H_{benzylic}**), 2.77-2.69 (m, 1H, **N-CH_{cyclopropyl}**), 2.59-2.44 (m, 2H, **C-H_{cyclohexene}**), 2.41-2.25 (m, 5H, **C_{aryl}-CH₃** and **C-H_{cyclohexene}**), 1.85-1.58 (m, 4H, **C-H_{cyclohexene}**), 0.92-0.66 (m, 4H, **CH₂-CH₂_{cyclopropyl}**); **¹³C NMR** (CD₃OD, 101 MHz): δ 175.0, 138.6, 138.1, 137.0, 135.9, 135.6, 135.3, 130.4, 130.0, 129.3, 128.5, 121.9, 120.8, 53.6, 50.4, 36.6, 36.5, 31.2, 30.2, 30.1, 29.7, 25.3, 25.1, 22.5, 22.4, 21.13, 21.10, 8.8, 7.4, 7.2; **FTIR** (cm⁻¹) (neat): 3009, 2935, 1633, 1514, 1397, 1056, 1025, 754; **HRMS** (ESI, Pos) calc. for C₁₈H₂₃BrNO (M+H)⁺: 348.09575 found: 348.09578 *m/z*.



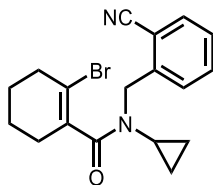
2-Bromo-*N*-cyclopropyl-*N*-(2-(trifluoromethyl)benzyl)cyclohex-1-ene-1-carboxamide (1l). The title compound **1l** was prepared from amide **143** on a 1.2 mmol scale and then purified by flash chromatography (0-30% EtOAc:hexanes) to give **1l** as a white solid in 88% yield (437 mg, 1.1 mmol). **mp**: 44-48 °C; **R_f**: 0.26 (20% EtOAc:hexanes); **¹H NMR** (CDCl₃, 400 MHz): δ 7.69-7.28 (m, 4H, **C-H_{aryl}**), 5.00-4.49 (m, 2H, **CH₂_{benzylic}**), 2.90-2.74 (m, 1H, **N-CH_{cyclopropyl}**), 2.60-2.26 (m, 4H, **C-H_{cyclohexene}**), 1.89-1.40 (m, 4H, **C-H_{cyclohexene}**), 0.99-0.54 (m, 4H, **CH₂-CH₂_{cyclopropyl}**); **¹³C NMR** (CDCl₃, 101 MHz): δ 173.3, 173.0, 136.9, 135.8, 134.4, 132.3, 132.1, 128.4, 127.7, 127.6 (q, *J* = 30.1 Hz), 127.4, 126.9, 126.3 (q, *J* = 5.8 Hz), 125.8 (q, *J* = 5.8 Hz), 124.5 (q, *J* = 274.3 Hz), 121.0, 119.9, 48.8 (q, *J* = 3.3 Hz), 46.4 (q, *J* = 3.3 Hz), 35.7, 35.5, 30.7, 29.4, 29.2, 29.1, 24.3, 24.0, 21.5, 21.3, 7.9, 6.5; **¹⁹F NMR** (CDCl₃, 400 MHz): -61.42; **FTIR** (cm⁻¹) (neat): 3014, 2938, 2863, 1639, 1608, 1457, 1309, 1161, 1111, 1035, 767, 651; **HRMS** (ESI, Pos) calc. for C₁₈H₂₀BrF₃NO (M+H)⁺: 402.06749 found: 402.06863 *m/z*.



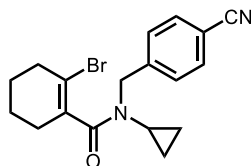
2-Bromo-*N*-cyclopropyl-*N*-(4-(trifluoromethyl)benzyl)cyclohex-1-ene-1-carboxamide (1j). The title compound **1j** was prepared from amide **143** on a 0.82 mmol scale and then purified by flash chromatography (0-30% EtOAc:hexanes) to give **1j** as a light golden oil in 88% yield (291 mg, 0.72 mmol). *R_f*: 0.56 (30% EtOAc:hexanes); ¹H NMR (CD₃OD, 400 MHz): δ 7.71-7.48 (m, 4H, **C-H_{aryl}**), 4.94-4.86 (m, 1H, **CH_{benzylic}**), 4.60-4.46 (m, 1H, **CH_{benzylic}**), 2.87-2.79 (m, 1H, **N-CH_{cyclopropyl}**), 2.61-2.46 (m, 2H, **C-H_{cyclohexene}**), 2.41-2.32 (m, 2H, **C-H_{cyclohexene}**), 1.86-1.60 (m, 4H, **C-H_{cyclohexene}**), 0.93-0.70 (m, 4H, **CH₂-CH₂_{cyclopropyl}**); ¹³C NMR (CDCl₃, 101 MHz): δ 172.6, 172.1, 141.8, 141.4, 135.3, 134.3, 129.1 (q, *J* = 32.2 Hz), 128.3, 127.4, 125.5 (q, *J* = 3.6 Hz), 125.1 (q, *J* = 3.6 Hz), 124.0 (q, *J* = 272.1 Hz), 120.6, 52.1, 49.3, 35.34, 35.27, 29.8, 29.0, 28.1, 24.0, 23.8, 21.2, 21.1, 8.2, 8.1, 6.5; ¹⁹F NMR (CD₃OD, 400 MHz): -63.86; FTIR (cm⁻¹) (neat): 3012, 2934, 1634, 1397, 1110, 1064, 814; HRMS (ESI, Pos) calc. for C₁₈H₂₀BrF₃NO (M+H)⁺: 402.06749 found: 402.06659 *m/z*.



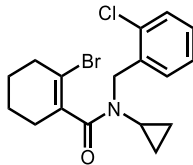
2-Bromo-*N*-cyclopropyl-*N*-(3-methoxybenzyl)cyclohex-1-ene-1-carboxamide (1m). The title compound **1m** was prepared from amide **143** on a 1.2 mmol scale and then purified by flash chromatography (0-30% EtOAc:hexanes) to give **1m** as a light yellow oil in 91% yield (406 mg, 1.1 mmol). *R_f*: 0.40 (30% EtOAc:hexanes); ¹H NMR (CD₃OD, 400 MHz): δ 7.30-7.18 (m, 1H, **C-H_{aryl}**), 6.93-6.79 (m, 3H, **C-H_{aryl}**), 4.80-4.64 (m, 1H, **CH_{benzylic}**), 4.46-4.38 (m, 1H, **CH_{benzylic}**), 3.80-3.74 (m, 3H, **O-CH₃**), 2.82-2.74 (m, 1H, **N-CH_{cyclopropyl}**), 2.60-2.29 (m, 4H, **C-H_{cyclohexene}**), 1.84-1.59 (m, 4H, **C-H_{cyclohexene}**), 0.93-0.69 (m, 4H, **CH₂-CH₂_{cyclopropyl}**); ¹³C NMR (CD₃OD, 101 MHz): δ 175.0, 174.9, 140.3, 140.1, 137.0, 135.8, 130.9, 130.4, 122.0, 121.4, 120.9, 120.6, 114.5, 114.2, 114.0, 55.71, 55.66, 53.7, 50.64, 36.6, 36.5, 31.3, 30.23, 30.15, 29.8, 25.2, 25.0, 22.5, 22.4, 8.7, 7.4 FTIR (cm⁻¹) (neat): 3009, 2936, 2860, 1628, 1611, 1601, 1489, 1401, 1259, 1042, 982, 780, 744, 695; HRMS (ESI, Pos) calc. for C₁₈H₂₃BrNO₂ (M+H)⁺: 364.09067 found: 364.09094 *m/z*.



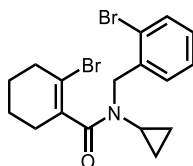
2-Bromo-N-(2-cyanobenzyl)-N-cyclopropylcyclohex-1-ene-1-carboxamide (1p). The title compound **1p** was prepared from amide **143** on a 1.2 mmol scale and then purified by flash chromatography (0-30% EtOAc:hexanes) to give **1p** as a white solid 84% yield (370 mg, 1.0 mmol). **mp**: 44-48 °C; **R_f**: 0.20 (20% EtOAc:hexanes); **¹H NMR** (CDCl₃, 400 MHz): δ 7.69-7.57 (m, 2H, **C-H**_{aryl, o,p-CN}), 7.53 (td, *J*₁ = 7.4 Hz, *J*₂ = 1.3 Hz, 1H, **C-H**_{aryl, m-CN}), 7.46-7.31 (m, 1H, **C-H**_{aryl, o-CH₂}), 5.08 (d, *J*₁ = 15.3 Hz, 1H, **CH**_{benzylic}), 4.69-4.57 (m, 1H, **CH**_{benzylic}), 2.78 (tt, *J*₁ = 7.0 Hz, *J*₂ = 4.3 Hz, 1H, **N-CH**_{cyclopropyl}), 2.56-2.17 (m, 4H, **C-H**_{cyclohexene}), 1.87-1.66 (m, 4H, **C-H**_{cyclohexene}), 0.97-0.62 (m, 4H, **CH₂-CH₂**_{cyclopropyl}); **¹³C NMR** (CDCl₃, 101 MHz): δ 173.0, 141.5, 135.3, 133.24, 133.17, 133.03, 132.6, 129.6, 128.1, 128.0, 127.8, 120.0, 117.7, 111.8, 50.7, 48.0, 35.6, 35.5, 30.3, 29.3, 29.2, 28.8, 24.2, 24.0, 21.4, 21.3, 8.8, 7.1; **FTIR** (cm⁻¹) (neat): 3052, 2932, 2858, 2224, 1660, 1609, 1357, 1257, 726; **HRMS** (ESI, Pos) calc. for C₁₈H₂₀BrN₂O (M+H)⁺: 359.07535 found: 359.07507 *m/z*.



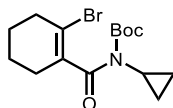
2-Bromo-N-(4-cyanobenzyl)-N-cyclopropylcyclohex-1-ene-1-carboxamide (1k). The title compound **1k** was prepared from amide **143** on a 1.2 mmol scale and then purified by flash chromatography (0-30% EtOAc:hexanes) to give **1k** as a white solid in 84% yield (371 mg, 1.0 mmol). **mp**: 83-86 °C; **R_f**: 0.17 (20% EtOAc:hexanes); **¹H NMR** (CD₃OD, 400 MHz): δ 7.77-7.64 (m, 2H, **C-H**_{aryl, o-CN}), 7.56-7.46 (m, 2H, **C-H**_{aryl, m-CN}), 4.94-4.83 (m, 1H, **CH**_{benzylic}), 4.59-4.44 (m, 1H, **CH**_{benzylic}), 2.88-2.79 (m, 1H, **N-CH**_{cyclopropyl}), 2.62-2.44 (m, 2H, **C-H**_{cyclohexene}), 2.41-2.30 (m, 2H, **C-H**_{cyclohexene}), 1.86-1.57 (m, 4H, **C-H**_{cyclohexene}), 0.94-0.68 (m, 4H, **CH₂-CH₂**_{cyclopropyl}); **¹³C NMR** (CD₃OD, 101 MHz): δ 175.2, 144.7, 136.7, 133.7, 133.4, 130.0, 129.5, 121.2, 199.6, 112.1, 50.7, 36.6, 31.6, 30.1, 25.2, 22.5, 9.0, 7.3; **FTIR** (cm⁻¹) (neat): 3004, 2937, 2223, 1636, 1600, 1452, 1302, 1031, 763; **HRMS** (ESI, Pos) calc. for C₁₈H₂₀BrN₂O (M+H)⁺: 359.07535 found: 359.07619 *m/z*.



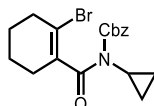
2-Bromo-N-(2-chlorobenzyl)-N-cyclopropylcyclohex-1-ene-1-carboxamide (1q). The title compound **1q** was prepared from amide **143** on a 0.82 mmol scale and then purified by flash chromatography (0-30% EtOAc:hexanes) to give **1q** as a white solid in 90% yield (272 mg, 0.74 mmol). **mp:** 59-61 °C; **R_f:** 0.47 (30% EtOAc:hexanes); **¹H NMR** (CDCl₃, 400 MHz): δ 7.44-7.22 (m, 4H, **C-H_{aryl}**), 4.77-4.50 (m, 2H, **CH₂^{benzylic}**), 2.91-2.64 (m, 1H, **N-CH_{cyclopropyl}**), 2.60-2.23 (m, 4H, **C-H_{cyclohexene}**), 1.85-1.52 (m, 4H, **C-H_{cyclohexene}**), 0.95-0.68 (m, 4H, **CH₂-CH₂^{cyclopropyl}**); **¹³C NMR** (CDCl₃, 101 MHz): δ 172.9, 135.8, 135.3, 133.2, 129.9, 129.5, 129.4, 128.8, 128.6, 128.4, 127.2, 127.0, 119.8, 50.0, 47.4, 35.7, 30.5, 29.4, 29.1, 29.0, 24.3, 24.2, 21.6, 21.4, 8.3, 7.0; **FTIR** (cm⁻¹) (neat): 3012, 2934, 2860, 1635, 1396, 1298, 1036, 748, 643; **HRMS** (ESI, Pos) calc. for C₁₇H₂₀BrClNO (M+H)⁺: 368.04113 found: 368.04144 *m/z*.



2-Bromo-N-(2-bromobenzyl)-N-cyclopropylcyclohex-1-ene-1-carboxamide (1r). The title compound **1r** was prepared from amide **143** on a 0.82 mmol scale and then purified by flash chromatography (0-30% EtOAc:hexanes) to give **1r** as a white solid in 89% yield (300 mg, 0.73 mmol). **mp:** 84-87 °C; **R_f:** 0.46 (30% EtOAc:hexanes); **¹H NMR** (CD₃OD, 400 MHz): δ 7.63-7.14 (m, 4H, **C-H_{aryl}**), 4.89-4.83 (m, 2H, **CH₂^{benzylic}**), 2.94-2.71 (m, 1H, **N-CH_{cyclopropyl}**), 2.62-2.19 (m, 4H, **C-H_{cyclohexene}**), 1.86-1.50 (m, 4H, **C-H_{cyclohexene}**), 0.98-0.70 (m, 4H, **CH₂-CH₂^{cyclopropyl}**); **¹³C NMR** (CD₃OD, 101 MHz): δ 175.1, 137.8, 137.7, 137.0, 135.7, 134.2, 133.9, 130.4, 130.1, 130.0, 129.1, 128.6, 123.83, 123.78, 122.3, 121.3, 53.8, 51.4, 36.6, 32.0, 30.6, 30.1, 30.0, 25.2, 25.0, 22.5, 22.3, 8.7, 8.5, 7.6, 7.2; **FTIR** (cm⁻¹) (neat): 3006, 2966, 2863, 1637, 1567, 1463, 1398, 1296, 1057, 1032, 750; **HRMS** (ESI, Pos) calc. for C₁₇H₂₀Br₂NO (M+H)⁺: 411.99062 found: 411.99070 *m/z*.



tert-Butyl (2-bromocyclohex-1-ene-1-carbonyl)(cyclopropyl)carbamate (8). To a solution of amide **143** (450 mg, 1.8 mmol) in ACN (10 mL) was sequentially added di-*tert*-butyl dicarbonate (443 mg, 2.0 mmol) and 4-dimethylaminopyridine (11 mg, 0.092 mmol). When TLC analysis showed complete consumption of starting material (overnight), the reaction mixture was concentrated to dryness. The residue was dissolved in DCM and purified by flash chromatography (0-40% EtOAc:hexanes) to give **8** as a colorless oil in 54% yield (343 mg, 1.0 mmol). **R_f**: 0.70 (30% EtOAc:hexanes); **¹H NMR** (CD₃OD, 400 MHz): δ 2.65-2.57 (m, 1H, N-CH_{cyclopropyl}), 2.50-2.42 (m, 2H, C-H_{cyclohexene}), 2.33-2.24 (m, 2H, C-H_{cyclohexene}), 1.80-1.67 (m, 4H, C-H_{cyclohexene}), 1.53 (s, 9H, C-(CH₃)₃), 1.02-0.93 (m, 2H, CH₂-CH_{2cyclopropyl}), 0.72-0.65 (m, 2H, CH₂-CH_{2cyclopropyl}); **¹³C NMR** (CDCl₃, 101 MHz): δ 172.0, 154.1, 135.6, 134.6, 128.3, 128.1, 117.7, 68.4, 35.1, 28.6, 27.0, 23.4, 20.6, 8.5, 8.0; **FTIR (cm⁻¹)** (neat): 2978, 2935, 1736, 1690, 1675, 1282, 1249, 1160, 1143, 1108, 729; **HRMS** (ESI, Pos) calc. for C₁₅H₂₂BrNNaO₃ (M+Na)⁺ : 366.06753 found: 366.06841 *m/z*.



Benzyl (2-bromocyclohex-1-ene-1-carbonyl)(cyclopropyl)carbamate (9). To a flame-dried, 100-mL round bottom and cooled in an acetone/dry ice bath under argon, was sequentially added amide **143** (500 mg, 2.1 mmol), THF (20 mL) and *n*-butyllithium (2.5 M solution in hexanes (1.1 mL, 2.3 mmol)). The resulting mixture was stirred for 30 min. Then benzyl chloroformate (0.32 mL, 2.3 mmol) was added and the reaction mixture stirred for 16 h at room temperature. The reaction mixture was diluted with equal parts of ethyl acetate (75 mL) and brine (75 mL), and then the aqueous layer was washed with EtOAc (3 X 50 mL). The combined organics were washed with brine, dried over Na₂SO₄ anhydrous, filtered and concentrated under reduced pressure to give a rusty brown oil. The residue was dissolved in DCM and purified by flash chromatography using (10% EtOAc:hexanes) to give **9** as a colorless oil in 70% yield (542 mg, 1.4 mmol). **R_f**: 0.55 (30% EtOAc:hexanes); **¹H NMR** (CD₃OD, 400 MHz): δ 7.46-7.31 (m, 5H, C-H_{aryl}), 5.28-5.15 (m, 2H, CH_{2benzylic}), 2.66 (tt, *J* = 7.0, 3.9 Hz, 1H, N-CH_{cyclopropyl}), 2.36-1.98 (m, 4H, C-H_{cyclohexene}), 1.60-1.45 (m, 4H, C-H_{cyclohexene}), 1.01-0.85 (m, 2H, CH₂-CH_{2cyclopropyl}), 0.77-0.67 (m, 2H, CH₂-CH_{2cyclopropyl}); **¹³C NMR** (CDCl₃, 101 MHz): δ 172.5, 154.5, 136.1, 135.11, 128.8, 128.6, 118.2,

68.9, 35.5, 29.1, 27.5, 23.9, 21.1, 9.0, 8.5; **FTIR** (cm^{-1}) (neat): 3032, 2937, 1736, 1682, 1272, 1232, 1185, 728, 696; **HRMS** (ESI, Pos) calc. for $\text{C}_{18}\text{H}_{21}\text{BrNO}_3$ ($\text{M}+\text{H}$)⁺: 378.06993 found: 378.07018 *m/z*.

General Procedures for the Pd-catalyzed cyclization under batch conditions

Procedure A: 5.0-mL microwave vial containing an oven-dried magnetic stir bar was charged with 2-cycloalkenyl bromide (0.20 mmol) and taken into a glovebox. Pd(OAc)₂ (2.3 mg, 0.010 mmol), P(*t*-Bu)₃•HBF₄ (5.8 mg, 0.020 mmol) and K₂CO₃ (42 mg, 0.30 mmol) were then sequentially added to the vial that was then crimp-sealed and taken out of the glovebox. Xylenes (2.0 mL) or DMF (2.0 mL) was then added and the reaction was heated to 110 °C for 16 h. The reaction was cooled to room temperature, diluted with EtOAc (5 mL), filtered over a cotton-Celite® plug that was further rinsed with EtOAc (10 mL). The filtrate was concentrated under reduced pressure to yield the crude product that was then purified by flash chromatography over silica gel using a solvent gradient of 10% to 50% ethyl acetate/hexanes to give products **2a-6r**.

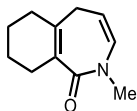
Procedure B: A 5.0-mL microwave vial containing an oven-dried magnetic stir bar was charged with 2-cycloalkenyl bromide (0.20 mmol) and pivalic acid (30 mol%, 0.060 mmol, 6.1 mg) and taken into a glovebox. Pd(OAc)₂ (2.3 mg, 0.010 mmol), P(*t*-Bu)₃•HBF₄ (5.8 mg, 0.020 mmol) and K₂CO₃ (42 mg, 0.30 mmol) were then sequentially added to the vial that was then crimp-sealed and taken out of the glovebox. Xylenes (2.0 mL) or DMF (2.0 mL) was then added and the reaction was heated to 110 °C for 16 h. The reaction was cooled to room temperature, diluted with EtOAc (5 mL), filtered over a cotton-Celite® plug that was further rinsed with EtOAc (10 mL). The filtrate was concentrated under reduced pressure to yield the crude product that was then purified by flash chromatography over silica gel using a solvent gradient of 10% to 50% ethyl acetate/hexanes to give products **2a-6r**.

Procedure C: A 5.0-mL microwave vial containing an oven-dried magnetic stir bar was charged with 2-cycloalkenyl bromide (0.20 mmol) and taken into a glovebox. Pd(OAc)₂ (2.3 mg, 0.010 mmol) and P(*t*-Bu)₃•HBF₄ (5.8 mg, 0.020 mmol) were then sequentially added to the vial that was then crimp-sealed and taken out of the glovebox. Xylenes (2.0 mL) or DMF (2.0 mL) was then added followed by DIPEA (0.053 mL, 0.30 mmol) and the reaction was heated to 110 °C for 16 h. The reaction was cooled

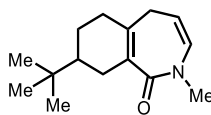
to room temperature, diluted with EtOAc (5 mL), filtered over a cotton-Celite® plug that was further rinsed with EtOAc (10 mL). The filtrate was concentrated under reduced pressure to yield the crude product that was then purified by flash chromatography over silica gel using a solvent gradient of 10% to 50% ethyl acetate/hexanes to give products **2a-6r**.

Procedure for the 0.6 mmol scale under continuous flow conditions (feed tank). A 5.0-mL microwave vial containing an oven-dried magnetic stir bar was charged with **1a** (155 mg, 0.60 mmol) and taken into a glovebox. Pd(OAc)₂ (14 mg, 0.060 mmol) and P(*t*-Bu)₃•HBF₄ (35 mg, 0.12 mmol) were then sequentially added to the vial that was then crimp-sealed and taken out of the glovebox. A 3:1 (v/v) mixture of xylenes and DMF (6.0 mL) was then added followed by DIPEA (468 μL, 2.7 mmol). The reaction mixture was stirred at room temperature until the solution became homogeneous (*ca.* 5 min). A color change was observed going from colorless to orange then to light yellow. Using the aforementioned set-up for homogeneous conditions, the reaction mixture was pumped (flow rate = 0.125 mL/min) through the 5 mL stainless steel reactor (bottle reagent) that was pre-heated to 150 °C (residence time = 40 min). The volume corresponding to the reaction mixture was collected in a flask (15 mL) and the mixture was concentrated under reduced pressure. The resulting solid was dissolved with a mixture of water:EtOAc (1:1, 10 mL) and transferred into a separatory funnel. The layers were separated, and the aqueous layer was washed with EtOAc (2 X 5 mL). The combined organic layer was dried over anhydrous MgSO₄, filtered, and concentrated under reduced pressure to afford the crude product. Flash chromatography over silica gel using a solvent gradient of 10% to 50% ethyl acetate/hexanes afforded product **2a** as a light-yellow oil (90 mg, 85%).

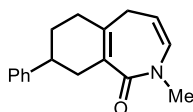
Characterization data for compounds 2a-6r.



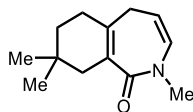
2-Methyl-2,3,6,7,8,9-hexahydro-1H-benzo[c]azepin-1-one (2a). The title compound **2a** was prepared by the general procedure **A** using xylenes as the solvent on a 0.20 mmol scale (52 mg) and then purified by flash chromatography (0-30% EtOAc:hexanes) to give **2a** as a golden oil (32 mg, 0.18 mmol, 89%). Reaction was also run on a 2.0 mmol (516 mg) scale to give **2a** in 91% (0.32 g, 1.8 mmol) using general procedure **A**. The reaction was conducted in flow chemistry using general procedure **D** on a 2.0 mmol (516 mg) scale to yield 74% of **2a** (0.264 g, 1.5 mmol), reaction performed twice. **R_f**: 0.29 (20% EtOAc:hexanes); **¹H NMR** (CDCl₃, 400 MHz): δ 5.89 (d, *J* = 7.4 Hz, 1H, N-C(-H)=C(-H)-CH₂), 5.39 (q, *J* = 7.2 Hz, 1H, N-C(-H)=C(-H)-CH₂), 3.14 (s, 3H, N-CH₃), 2.49 (dd, *J* = 7.2, 0.6 Hz, 2H, C=C-CH₂-C(-H)=C), 2.36-2.29 (m, 2H, CH₂-C(-CH₂)=C(-C=O)-CH₂), 2.24-2.16 (m, 2H, CH₂-C(-CH₂)=C(-C=O)-CH₂), 1.64-1.55 (m, 4H, CH₂-CH₂-CH₂-CH₂_{Cyclohexene}); **¹³C NMR** (CDCl₃, 101 MHz): δ 170.9, 147.2, 130.9, 127.7, 115.7, 36.0, 31.8, 30.9, 26.5, 22.6, 22.2; **FTIR** (cm⁻¹) (neat): 2929, 2858, 1660, 1604, 1431, 1343, 1244, 1040, 775, 718; **HRMS** (ESI, Pos) calc. for C₁₁H₁₅NO (M+H)⁺ : 178.12264 found: 178.12251 *m/z*.



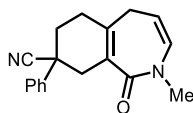
8-(tert-Butyl)-2-methyl-2,3,6,7,8,9-hexahydro-1H-benzo[c]azepin-1-one (2e). The title compound **2e** was prepared by the general procedure **B** using xylenes as the solvent on a 0.20 mmol scale (63 mg) and then purified by flash chromatography (0-30% EtOAc:hexanes) to give **2e** as a white solid in 95% yield (45 mg, 0.19 mmol). **mp**: 70-73°C; **R_f**: 0.33 (20% EtOAc:hexanes); **¹H NMR** (CDCl₃, 400 MHz): δ 5.94 (d, *J* = 7.4 Hz, 1H, N-C(-H)=C(-H)-CH₂), 5.43 (q, *J* = 7.2 Hz, 1H, N-C(-H)=C(-H)-CH₂), 3.19 (s, 3H, N-CH₃), 2.62-2.53 (m, 1H, C-H_{Cyclohexene/azepinone}), 2.51-2.37 (m, 2H, C-H_{Cyclohexene/azepinone}), 2.36-2.17 (m, 2H, C-H_{Cyclohexene/azepinone}), 2.09-1.97 (m, 1H, C-H_{Cyclohexene/azepinone}), 1.27-1.09 (m, 1H, C-H_{Cyclohexene/azepinone}), 0.87 (s, 9H, (CH₃)₃-C); **¹³C NMR** (CDCl₃, 101 MHz): δ 171.1, 146.9, 131.1, 128.1, 115.7, 44.0, 36.2, 33.5, 32.4, 30.5, 28.3, 27.4, 24.1; **FTIR** (cm⁻¹) (neat): 2972, 2948, 1661, 1600, 1427, 1269, 1053, 1032, 1010, 752; **HRMS** (ESI, Pos) calc. for C₁₅H₂₄NO (M+H)⁺ : 234.18524 found: 234.18537 *m/z*.



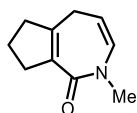
2-Methyl-8-phenyl-2,5,6,7,8,9-hexahydro-1H-benzo[c]azepin-1-one (2b). The title compound **2b** was prepared by the general procedure **A** using xylenes as the solvent on a 0.20 mmol scale (67 mg) and then purified by flash chromatography (0-30% EtOAc:hexanes) to give **2b** as an orange oil in quantitative yield (51 mg, 0.20 mmol). **mp**: 76-80 °C; **R_f**: 0.20 (20% EtOAc:hexanes); **¹H NMR** (CDCl₃, 400 MHz): δ 7.33-7.15 (m, 5H, C-H_{aryl}), 5.98 (d, *J* = 7.4 Hz, 1H, N-C(-H)=C(-H)-CH₂), 5.45 (q, *J* = 7.4 Hz, 1H, N-C(-H)=C(-H)-CH₂), 3.21 (s, 3H, N-CH₃), 2.81-2.68 (m, 2H, C-H_{cyclohexene/azepinone}), 2.66-2.58 (m, 1H, C-H_{cyclohexene/azepinone}), 2.54-2.38 (m, 3H, C-H_{cyclohexene/azepinone}), 2.35-2.30 (m, 1H, C-H_{cyclohexene/azepinone}), 1.99-1.91 (m, 1H, C-H_{cyclohexene/azepinone}), 1.81-1.71 (m, 1H, C-H_{cyclohexene/azepinone}); **¹³C NMR** (CDCl₃, 101 MHz): δ 170.5, 146.8, 146.2, 131.2, 128.5, 127.7, 127.0, 126.2, 115.6, 39.7, 36.2, 34.3, 32.6, 30.6, 29.8; **FTIR** (cm⁻¹) (neat): 3008, 2974, 2965, 1653, 1593, 1372, 1255, 1055, 702; **HRMS** (ESI, Pos) calc. for C₁₇H₂₀NO (M+H)⁺ : 254.15394 found: 254.15414 *m/z*.



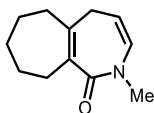
2,8,8-Trimethyl-2,3,6,7,8,9-hexahydro-1H-benzo[c]azepin-1-one (2c). The title compound **2c** was prepared by the general procedure **A** using xylenes as the solvent on a 0.20 mmol scale (57 mg) and then purified by flash chromatography (0-30% EtOAc:hexanes) to give **2c** as an orange oil in 85% yield (35 mg, 0.17 mmol). **R_f**: 0.35 (20% EtOAc:hexanes); **¹H NMR** (CDCl₃, 400 MHz): δ 5.90 (d, *J* = 7.4 Hz, 1H, N-C(-H)=C(-H)-CH₂), 5.42 (q, *J* = 7.2 Hz, 1H, N-C(-H)=C(-H)-CH₂), 3.16 (s, 3H, N-CH₃), 2.51 (d, *J* = 7.2 Hz, 2H, C=C-CH₂-C(-H)=C), 2.23 (td, *J* = 6.5, 2.2 Hz, 2H, CH₂-CH₂-C(CH₃)₂-CH₂Cyclohexene), 2.13 (br s, 2H, CH₂-CH₂-C(CH₃)₂-CH₂Cyclohexene), 1.38 (t, *J* = 6.5 Hz, 2H, CH₂-CH₂-C(CH₃)₂-CH₂Cyclohexene), 0.90 (s, 6H, CH₂-CH₂-C(CH₃)₂-CH₂Cyclohexene); **¹³C NMR** (CDCl₃, 101 MHz): δ 171.0, 145.8, 131.1, 126.8, 115.7, 40.2, 36.2, 35.4, 30.6, 30.0, 28.7, 27.9; **FTIR** (cm⁻¹) (neat): 2950, 2922, 1719, 1659, 1607, 1273, 1263, 1050, 1012, 691; **HRMS** (ESI, Pos) calc. for C₁₃H₂₀NO (M+H)⁺ : 206.15394 found: 206.15419 *m/z*.



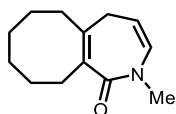
2-Methyl-1-oxo-8-phenyl-2,3,6,7,8,9-hexahydro-1H-benzo[c]azepine-8-carbonitrile (2d). The title compound **2d** was prepared by the general procedure **A** using xylenes as the solvent on a 0.20 mmol scale (72 mg) and then purified by flash chromatography (0-30% EtOAc:hexanes) to give **2d** a yellow oil in 95% yield (53 mg, 0.19 mmol). *R_f*: 0.18 (30% EtOAc:hexanes); ¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz): δ 7.51-7.45 (m, 2H, C-H_{aryl}), 7.42-7.35 (m, 2H, C-H_{aryl}), 7.34-7.29 (m, 1H, C-H_{aryl}), 5.97 (dd, *J* = 7.4, 1.0 Hz, 1H, N-C(-H)=C(-H)-CH₂), 5.48 (q, *J* = 7.2 Hz, 1H, N-C(-H)=C(-H)-CH₂), 3.18 (s, 3H, N-CH₃), 3.03-2.68 (m, 4H, C-H_{cyclohexene/azepinone}), 2.56-2.47 (m, 1H, C-H_{cyclohexene/azepinone}), 2.43-2.33 (m, 1H, C-H_{cyclohexene/azepinone}), 2.26-2.18 (m, 1H, C-H_{cyclohexene/azepinone}), 2.15-2.03 (m, 1H, C-H_{cyclohexene/azepinone}); ¹³C NMR (CDCl₃, 101 MHz): δ 169.3, 146.6, 139.6, 131.3, 129.4, 129.1, 128.3, 125.9, 125.8, 125.0, 122.4, 115.5, 40.9, 38.1, 36.2, 32.7, 30.4, 30.1; FTIR (cm⁻¹) (neat): 3058, 2957, 2938, 2234, 1747, 1661, 1600, 1496, 1388, 1263, 1052, 697; HRMS (ESI, Pos) calc. for C₁₈H₁₉N₂O (M+H)⁺ : 279.14919 found: 279.14913 *m/z*.



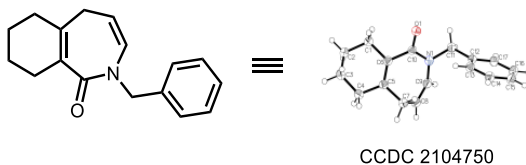
2-Methyl-3,6,7,8-tetrahydrocyclopenta[c]azepin-1(2H)-one (2f). The title compound **2f** was prepared by the general procedure **B** using xylenes as the solvent on a 0.20 mmol scale (49 mg) and then purified by flash chromatography (40% Et₂O in pentane) to give **2f** as an orange oil in 65% yield (21 mg, 0.13 mmol). *R_f*: 0.15 (20% Et₂O in Hexanes); ¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz): δ 5.86 (d, *J* = 8.3 Hz, 1H, N-C(-H)=C(-H)-CH₂), 5.13 (dt, *J* = 8.3, 6.3 Hz, 1H, N-C(-H)=C(-H)-CH₂), 3.14 (s, 3H, N-CH₃), 2.76-2.67 (m, 4H, C=C-CH₂-C(-H)=C and CH₂-C(-CH₂)=C(-C=O)-CH₂), 2.54 (t, *J* = 7.6 Hz, 2H, CH₂-C(-CH₂)=C(-C=O)-CH₂), 1.85 (quint, *J* = 7.6 Hz, 4H, CH₂-CH₂-CH₂_{cyclopentene}); ¹³C NMR (CDCl₃, 101 MHz): δ 166.9, 153.3, 132.8, 131.5, 39.4, 36.4, 34.4, 26.2, 21.8; FTIR (cm⁻¹) (neat): 2953, 2853, 2220, 1721, 1651, 1602, 1538, 1437, 1408, 1305, 727; HRMS (ESI, Pos) calc. for C₁₀H₁₄NO (M+H)⁺ : 164.10699 found: 164.10709 *m/z*.



2-Methyl-3,6,7,8,9,10-hexahydrocyclohepta[c]azepin-1(2H)-one (2g). The title compound **2g** was prepared by the general procedure **B** using xylenes as the solvent on a 0.20 mmol scale (54 mg) and then purified by flash chromatography (0-30% EtOAc:hexanes) to give **2g** as a pale yellow oil in 69% yield (25 mg, 0.14 mmol). *R*_f: 0.29 (20% EtOAc:hexanes); ¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz): δ 5.92 (d, *J* = 7.2 Hz, 1H, N-C(-H)=C(-H)-CH₂), 5.48 (q, *J* = 7.3 Hz, 1H, N-C(-H)=C(-H)-CH₂), 3.16 (s, 3H, N-CH₃), 2.56 (d, *J* = 7.2 Hz, 2H, C=C-CH₂-C(-H)=C), 2.48-2.43 (m, 2H, CH₂-C(-CH₂)=C(-C=O)-CH₂), 2.41-2.36 (m, 2H, CH₂-C(-CH₂)=C(-C=O)-CH₂), 1.77-1.69 (m, 2H, CH₂-CH₂-CH₂_{Cycloheptene}), 1.56-1.46 (m, 4H, CH₂-CH₂-CH₂_{Cycloheptene}); ¹³C NMR (CDCl₃, 101 MHz): δ 171.7, 153.0, 133.4, 131.0, 116.5, 37.8, 36.0, 33.5, 32.3, 30.8, 26.9, 26.2; FTIR (cm⁻¹) (neat): 2924, 2853, 1707, 1644, 1590, 1443, 1388, 1268, 1164, 1047, 969, 728; HRMS (ESI, Pos) calc. for C₁₂H₁₈NO (M+H)⁺ : 192.13830 found: 192.13830 *m/z*.

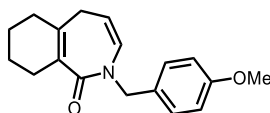


(Z)-2-Methyl-2,3,6,7,8,9,10,11-octahydro-1H-cycloocta[c]azepin-1-one (2h). The title compound **2h** was prepared by the general procedure **C** using xylenes as the solvent on a 0.20 mmol scale (57 mg) and then purified by flash chromatography (0-30% EtOAc:hexanes) to give **2h** as an orange oil in 67% yield (28 mg, 0.13 mmol). *R*_f: 0.29 (20% EtOAc:hexanes); ¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz): δ 5.96 (d, *J* = 7.2 Hz, 1H, N-C(-H)=C(-H)-CH₂), 5.47 (q, *J* = 7.3 Hz, 1H, N-C(-H)=C(-H)-CH₂), 3.18 (s, 3H, N-CH₃), 2.54 (d, *J* = 7.2 Hz, 2H, C=C-CH₂-C(-H)=C), 2.45-2.41 (m, 2H, CH₂-C(-CH₂)=C(-C=O)-CH₂), 2.35-2.31 (m, 2H, CH₂-C(-CH₂)=C(-C=O)-CH₂), 1.66-1.57 (m, 4H, CH₂-CH₂-CH₂-CH₂_{Cyclooctene}), 1.50-1.41 (m, 4H, CH₂-CH₂-CH₂-CH₂_{Cyclooctene}); ¹³C NMR (CDCl₃, 101 MHz): δ 171.4, 149.2, 131.1, 130.5, 116.0, 36.2, 34.2, 31.2, 30.9, 29.8, 28.6, 26.8, 26.4; FTIR (cm⁻¹) (neat): 2921, 2848, 1655, 1645, 1604, 1364, 1058, 711; HRMS (ESI, Pos) calc. for C₁₃H₂₀NO (M+H)⁺ : 206.15394 found: 206.15291 *m/z*.

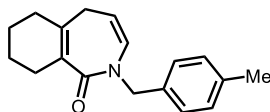


2-Benzyl-2,3,6,7,8,9-hexahydro-1H-benzo[c]azepin-1-one (2i). The title compound **2i** was prepared by the general procedure **A** using xylenes as the solvent on a 0.20 mmol scale (67 mg) and

then purified by flash chromatography (0%-20% EtOAc:hexanes) to give **2i** as a white solid in 90% yield (46 mg, 0.18 mmol). **mp**: 68-71 °C; **R_f**: 0.43 (20% EtOAc:hexanes); **¹H NMR** (CDCl₃, 400 MHz): δ 7.32-7.22 (m, 5H, Ar-H), 5.94 (d, *J* = 7.4 Hz, 1H, N-C(-H)=C(-H)-CH₂), 5.46 (q, *J* = 7.3 Hz, 1H, N-C(-H)=C(-H)-CH₂), 4.82 (s, 2H, N-CH₂-Ph), 2.48 (d, *J* = 7.2 Hz, 2H, C=C-CH₂-C(-H)=C), 2.42-2.34 (m, 2H, CH₂-C(-CH₂)=C(-C=O)-CH₂), 2.25-2.16 (m, 2H, CH₂-C(-CH₂)=C(-C=O)-CH₂), 1.61 (quint, *J* = 3.1 Hz, 4H, CH₂-CH₂-CH₂-CH₂Cyclohexene); **¹³C NMR** (CDCl₃, 101 MHz): δ 170.7, 147.4, 138.1, 130.14, 128.6, 128.0, 127.9, 127.4, 116.9, 51.5, 32.0, 31.2, 26.8, 22.8, 22.4; **FTIR** (cm⁻¹) (neat): 3033, 2930, 2900, 1662, 1601, 1494, 746; **HRMS** (ESI, Pos) calc. for C₁₇H₂₀NO (M+H)⁺: 254.15394, found: 254.15438 *m/z*.

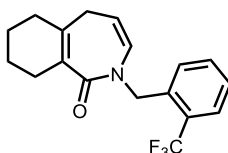


2-(4-Methoxybenzyl)-2,3,6,7,8,9-hexahydro-1H-benzo[c]azepin-1-one (2n). The title compound **2n** was prepared by the general procedure **A** using DMF as the solvent on a 0.20 mmol scale (73 mg) and then purified by flash chromatography (0-20% EtOAc:hexanes) to give **2n** as a pale yellow oil in 95% yield (54 mg, 0.19 mmol). **R_f**: 0.51 (20% EtOAc:hexanes); **¹H NMR** (CDCl₃, 400 MHz): δ 7.25-7.20 (m, 2H, C-H_{Aryl, m-OMe}), 6.85-6.80 (m, 2H, C-H_{Aryl, o-OMe}), 5.93 (d, *J* = 7.4 Hz, 1H, N-C(-H)=C(-H)-CH₂), 5.44 (q, *J* = 7.2 Hz, 1H, N-C(-H)=C(-H)-CH₂), 4.74 (s, 2H, N-CH₂-Ph) 3.77 (s, 3H, -O-CH₃), 2.45 (d, *J* = 7.1 Hz, 2H, C=C-CH₂-C(-H)=C), 2.39-2.33 (m, 2H, CH₂-C(-CH₂)=C(-C=O)-CH₂), 2.22-2.15 (m, 2H, CH₂-C(-CH₂)=C(-C=O)-CH₂), 1.60 (quint, *J* = 3.1, 4H, CH₂-CH₂-CH₂-CH₂Cyclohexene); **¹³C NMR** (CDCl₃, 101 MHz): δ 170.6, 159.0, 147.3, 130.36, 130.03, 129.32, 128.0, 116.9, 114.0, 55.4, 50.9, 31.9, 31.2, 26.8, 22.7, 22.3; **FTIR** (cm⁻¹) (neat): 3050, 3005, 2997, 2931, 2858, 1659, 1605, 1510, 1402, 1300, 1241, 1033, 970, 726; **HRMS** (ESI, Pos) calc. for C₁₈H₂₂NO₂ (M+H)⁺: 284.16451, found: 284.16574 *m/z*.

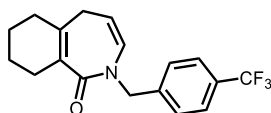


2-(4-Methylbenzyl)-2,3,6,7,8,9-hexahydro-1H-benzo[c]azepin-1-one (2o). The title compound **2o** was prepared by the general procedure **A** using DMF as the solvent on a 0.20 mmol scale (70 mg) and then purified by flash chromatography (0-30% EtOAc:hexanes) to give **2o** as a pale yellow oil in

95% yield (51 mg, 0.19 mmol). **R_f**: 0.50 (20% EtOAc:hexanes); **¹H NMR** (CDCl₃, 400 MHz): δ 7.18 (d, *J* = 8.0 Hz, 2H, **C-H_{Aryl, m-Me}**), 7.10 (d, *J* = 7.8 Hz, 2H, **C-H_{Aryl, o-Me}**), 5.93 (d, *J* = 7.4 Hz, 1H, N-C(-H)=C(-H)-CH₂), 5.44 (q, *J* = 7.2 Hz, 1H, N-C(-H)=C(-H)-CH₂), 4.77 (s, 2H, N-CH₂-Ar), 2.47 (d, *J* = 7.0 Hz, 2H, C=C-CH₂-C(-H)=C), 2.40-2.34 (m, 2H, CH₂-C(-CH₂)=C(-C=O)-CH₂), 2.31 (s, 3H, Ar-CH₃), 2.23-2.17 (m, 2H, CH₂-C(-CH₂)=C(-C=O)-CH₂), 1.60 (quint, *J* = 3.1 Hz, 4H, CH₂-CH₂-CH₂-CH₂Cyclohexene); **¹³C NMR** (CDCl₃, 101 MHz): δ 170.7, 147.3, 137.0, 135.2, 130.1, 129.3, 128.0, 127.9, 116.9, 51.2, 32.0, 31.2, 26.8, 22.8, 22.4, 21.2; **FTIR** (cm⁻¹) (neat): 3004, 2924, 1659, 1606, 1514, 1211, 1180, 703; **HRMS** (ESI, Pos) calc. for C₁₈H₂₂NO (M+H)⁺: 268.16959 found: 268.16927 *m/z*.

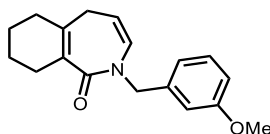


2-(2-(Trifluoromethyl)benzyl)-2,3,6,7,8,9-hexahydro-1H-benzo[c]azepin-1-one (2i). The title compound **2i** was prepared by the general procedure **A** using DMF as the solvent on a 0.20 mmol scale (81 mg) and then purified by flash chromatography (0-30% EtOAc:hexanes) to give **2i** as a yellow pale oil in 89% yield (57 mg, 0.18 mmol). **R_f**: 0.34 (30% EtOAc:hexanes); **¹H NMR** (CDCl₃, 400 MHz): δ 7.64 (d, *J* = 7.7 Hz, 1H, **C-H_{Aryl, o-CF₃}**), 7.48 (t, *J* = 7.5 Hz, 1H, **C-H_{Aryl, m-CF₃}**), 7.36-7.31 (m, 2H, **C-H_{Aryl}**), 5.88 (d, *J* = 7.4 Hz, 1H, N-C(-H)=C(-H)-CH₂), 5.48 (q, *J* = 7.3 Hz, 1H, N-C(-H)=C(-H)-CH₂), 5.07 (s, 2H, N-CH₂-Ar), 2.59 (d, *J* = 7.2 Hz, 2H, C=C-CH₂-C(-H)=C), 2.43-2.36 (m, 2H, CH₂-C(-CH₂)=C(-C=O)-CH₂), 2.28-2.22 (m, 2H, CH₂-C(-CH₂)=C(-C=O)-CH₂), 1.64 (qt, *J* = 3.2 Hz, 4H, CH₂-CH₂-CH₂-CH₂Cyclohexene); **¹³C NMR** (CDCl₃, 101 MHz): δ 171.0, 147.8, 136.5, 132.3, 130.1, 128.1 (q, *J* = 30.7 Hz), 128.0, 127.9, 127.1, 126.0 (q, 6.1 Hz), 124.5 (q, 274.0 Hz), 117.1, 47.8, (q, *J* = 3.2 Hz), 32.1, 31.3, 26.9, 22.7, 22.3; **¹⁹F NMR** (CDCl₃, 400 MHz): δ -59.81; **FTIR** (cm⁻¹) (neat): 3051, 2933, 2860, 1660, 1609, 1457, 1311, 1157, 1109, 1035, 764, 717; **HRMS** (ESI, Pos) calc. for C₁₈H₁₉F₃NO (M+H)⁺ : 322.14133 found: 322.14160 *m/z*.

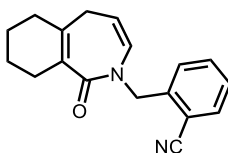


2-(4-(Trifluoromethyl)benzyl)-2,3,6,7,8,9-hexahydro-1H-benzo[c]azepin-1-one (2j). The title compound **2j** was prepared by the general procedure **A** using xylenes as the solvent on a 0.20 mmol

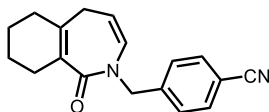
scale (81 mg) and then purified by flash chromatography (0-30% EtOAc:hexanes) to give **2j** as a pale light oil in 96% yield (62 mg, 0.19 mmol). **R_f**: 0.44 (20% EtOAc:hexanes); **¹H NMR** (CDCl₃, 400 MHz): δ 7.55 (d, *J* = 8.0 Hz, 2H, **C-H**_{Aryl, *o*-CF₃}), 7.39 (d, *J* = 8.0 Hz, 2H, **C-H**_{Aryl, *m*-CF₃}), 5.94 (d, *J* = 7.4 Hz, 1H, N-C(-H)=C(-H)-CH₂), 5.49 (q, *J* = 7.2 Hz, 1H, N-C(-H)=C(-H)-CH₂), 4.84 (s, 2H, N-CH₂-Ar), 2.49 (d, *J* = 7.2 Hz, 2H, C=C-CH₂-C(-H)=C), 2.39-2.31 (m, 2H, CH₂-C(-CH₂)=C(-C=O)-CH₂), 2.25-2.17 (m, 2H, CH₂-C(-CH₂)=C(-C=O)-CH₂), 1.60 (quint, *J* = 3.13 Hz, 4H, CH₂-CH₂-CH₂-CH₂Cyclohexene); **¹³C NMR** (CDCl₃, 101 MHz): δ 170.6, 147.8, 142.2, 130.0, 129.6 (q, *J* = 33.3 Hz), 128.0, 127.9, 125.6 (q, *J* = 3.7 Hz), 124.2 (q, *J* = 272.0 Hz), 117.3, 51.3, 32.0, 31.2, 26.8, 22.7, 22.3; **¹⁹F NMR** (CDCl₃, 400 MHz): δ -62.50; **FTIR** (cm⁻¹) (neat): 3053, 2933, 2861, 1660, 1608, 1321, 1117, 1104, 1064, 1017, 715; **HRMS** (ESI, Pos) calc. for C₁₈H₁₉F₃NO (M+H)⁺ : 322.14133 found: 322.13994 *m/z*.



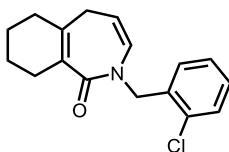
2-(3-Methoxybenzyl)-2,3,6,7,8,9-hexahydro-1H-benzo[c]azepin-1-one (2m). The title compound **2m** was prepared by the general procedure **A** using DMF as solvent on a 0.20 mmol scale (73 mg) and then purified by flash chromatography (30% EtOAc:hexanes) to give **2m** a yellow pale oil in 93% yield (53 mg, 0.19 mmol). **R_f**: 0.37 (20% EtOAc:hexanes); **¹H NMR** (CDCl₃, 400 MHz): δ 7.21 (t, *J* = 7.9 Hz, 2H, **C-H**_{Aryl, *m*-OMe}), 6.86 (d, *J* = 7.6 Hz, 2H, **C-H**_{Aryl, *p*-OMe}), 6.83 (br s, 1H, **C-H**_{Aryl, *o*-OMe and *o*-CH₂}), 6.78 (dd, *J* = 8.3, 2.5 Hz, 1H, **C-H**_{Aryl, *o*-OMe}), 5.94 (d, *J* = 7.4 Hz, 1H, N-C(-H)=C(-H)-CH₂), 5.46 (q, *J* = 7.2 Hz, 1H, N-C(-H)=C(-H)-CH₂), 4.80 (s, 2H, N-CH₂-Ar), 3.78 (s, 3H, O-CH₃), 2.50 (d, *J* = 7.1 Hz, 1H, C=C-CH₂-C(-H)=C), 2.40-2.33 (m, 2H, CH₂-C(-CH₂)=C(-C=O)-CH₂), 2.23-2.17 (m, 2H, CH₂-C(-CH₂)=C(-C=O)-CH₂), 1.63-1.58 (m, 4H, CH₂-CH₂-CH₂-CH₂Cyclohexene); **¹³C NMR** (CDCl₃, 101 MHz): δ 170.7, 159.9, 147.4, 139.7, 130.2, 129.6, 128.0, 120.2, 116.9, 113.3, 113.0, 55.3, 51.4, 32.0, 31.2, 26.8, 22.8, 22.4; **FTIR** (cm⁻¹) (neat): 3012, 2994, 2918, 1656, 1256, 1148, 1046, 751, 729; **HRMS** (ESI, Pos) calc. for C₁₈H₂₂NO₂ (M+H)⁺ : 284.16451 found: 284.16452 *m/z*.



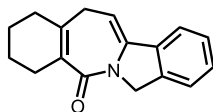
2-((1-Oxo-1,3,6,7,8,9-hexahydro-2H-benzo[c]azepin-2-yl)methyl)benzonitrile (2p). The title compound **2p** was prepared by the general procedure **A** using DMF as the solvent on a 0.20 mmol scale (72 mg) and then purified by flash chromatography (0-30% EtOAc:hexanes) to give **2p** as a colorless oil in 86 % yield (48 mg, 0.17 mmol). **R_f**: 0.28 (20% EtOAc:hexanes); **¹H NMR** (CDCl₃, 400 MHz): δ 7.63 (dd, *J* = 7.6, 1.0 Hz, 1H, **C-H**_{Aryl, o-CN}), 7.54 (td, *J* = 7.6, 1.3 Hz, 1H, **C-H**_{Aryl, p-CN}), 7.48 (br d, *J* = 7.6 Hz, 1H, **C-H**_{Aryl, o-CH}), 7.35 (td, *J* = 7.6, 1.2 Hz, 1H, **C-H**_{Aryl, m-CN}), 6.00 (d, *J* = 7.4 Hz, 1H, N-C(-H)=C(-H)-CH₂), 5.51 (q, *J* = 7.2 Hz, 1H, N-C(-H)=C(-H)-CH₂), 5.04 (s, 2H, N-CH₂-Ar), 2.51 (d, *J* = 7.2 Hz, 2H, C=C-CH₂-C(-H)=C), 2.42-2.34 (m, 2H, CH₂-C(-CH₂)=C(-C=O)-CH₂), 2.26-2.16 (m, 2H, CH₂-C(-CH₂)=C(-C=O)-CH₂), 1.61 (quint, *J* = 3.1 Hz, 4H, CH₂-CH₂-CH₂-CH₂_{Cyclohexene}); **¹³C NMR** (CDCl₃, 101 MHz): δ 170.7, 148.1, 141.8, 133.3, 132.9, 130.0, 128.8, 127.9, 127.8, 117.7, 117.6, 111.9, 49.7, 32.1, 31.2, 26.8, 22.7, 22.3; **FTIR** (cm⁻¹) (neat): 3052, 2932, 2858, 2224, 1660, 1609, 1485, 1281, 1257, 759, 726, 705; **HRMS** (ESI, Pos) calc. for C₁₈H₁₉N₂O (M+H)⁺ : 279.14919 found: 279.14958 *m/z*.



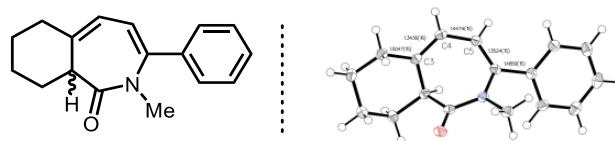
4-((1-Oxo-1,3,6,7,8,9-hexahydro-2H-benzo[c]azepin-2-yl)methyl)benzonitrile (2k). The title compound **2k** was prepared by the general procedure **A** using xylenes as the solvent on a 0.20 mmol scale (72 mg) and then purified by flash chromatography (0-30% EtOAc:hexanes) to give **2k** as a light yellow oil in 99% yield (55 mg, 0.20 mmol). **R_f**: 0.19 (20% EtOAc:hexanes); **¹H NMR** (CDCl₃, 400 MHz): δ 7.59 (d, *J* = 8.2 Hz, 2H, **C-H**_{Aryl, o-CN}), 7.39 (d, *J* = 8.2 Hz, 2H, **C-H**_{Aryl, m-CN}), 5.94 (d, *J* = 7.4 Hz, 1H, N-C(-H)=C(-H)-CH₂), 5.50 (q, *J* = 7.2 Hz, 1H, N-C(-H)=C(-H)-CH₂), 4.83 (s, 2H, N-CH₂-Ar), 2.50 (d, *J* = 7.2 Hz, 2H, C=C-CH₂-C(-H)=C), 2.39-2.30 (m, 2H, CH₂-C(-CH₂)=C(-C=O)-CH₂), 2.26-2.18 (m, 2H, CH₂-C(-CH₂)=C(-C=O)-CH₂), 1.61 (quint, *J* = 3.0 Hz, 4H, CH₂-CH₂-CH₂-CH₂_{Cyclohexene}); **¹³C NMR** (CDCl₃, 101 MHz): δ 170.6, 148.1, 143.7, 132.5, 130.0, 128.4, 127.8, 118.9, 117.5, 111.3, 51.6, 32.1, 31.2, 26.7, 22.7, 22.3; **FTIR** (cm⁻¹) (neat): 3052, 2930, 2857, 2227, 1659, 1605, 1400, 1210, 1163, 724, 547; **HRMS** (ESI, Pos) calc. for C₁₈H₁₉N₂O (M+H)⁺ : 279.14919 found: 279.14907 *m/z*.



2-(2-Chlorobenzyl)-2,3,6,7,8,9-hexahydro-1H-benzo[c]azepin-1-one (2q). The title compound **2q** was prepared by the general procedure **A** using DMF as the solvent on a 0.20 mmol scale (74 mg) and then purified by preparative TLC using 30% EtOAc:hexanes as the eluent to give **2q** as a colorless oil in 80% yield (60 mg, 0.16 mmol). *R_f*: 0.22; ¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz): δ 7.37-32 (m, 1H, **C-H**_{Aryl o-Cl}), 7.28-7.15 (m, 3H, **C-H**_{Aryl m,p-Cl}), 5.93 (d, *J* = 7.4 Hz, 1H, N-C(-H)=C(-H)-CH₂), 5.46 (q, *J* = 7.2 Hz, 1H, N-C(-H)=C(-H)-CH₂), 4.96 (s, 2H, N-CH₂-Ar), 2.56 (d, *J* = 7.1 Hz, 2H, C=C-CH₂-C(-H)=C), 2.41-2.36 (m, 2H, CH₂-C(-CH₂)=C(-C=O)-CH₂), 2.26-2.20 (m, 2H, CH₂-C(-CH₂)=C(-C=O)-CH₂), 1.68-1.57 (m, 4H, CH₂-CH₂-CH₂-CH₂_{Cyclohexene}); ¹³C NMR (CDCl₃, 101 MHz): δ 170.8, 147.8, 135.2, 133.5, 130.3, 129.6, 129.0, 128.6, 128.0, 127.1, 116.9, 49.2, 32.1, 31.3, 26.9, 22.8, 22.3; FTIR (cm⁻¹) (neat): 3058, 2929, 2856, 1659, 1609, 1573, 1471, 1440, 1401, 1281, 1007, 747, 730, 443; HRMS (ESI, Pos) calc. for C₁₇H₁₉ClNO (M+H)⁺ : 288.11497 found: 288.11514 *m/z*.



1,2,3,4,7,13-Hexahydro-5H-benzo[5,6]azepino[2,1-a]isoindol-5-one (6r). The title compound **6r** was prepared by the general procedure **A** using DMF as the solvent on a 0.20 mmol scale (83 mg) and then purified by flash chromatography (0-30% EtOAc:hexanes) to give **6r** as an orange oil in 70% yield (36 mg, 0.14 mmol). *R_f*: 0.25 (20% EtOAc:hexanes); ¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz): δ 7.38-7.33 (m, 1H, **C-H**_{Aryl}), 7.25-7.18 (m, 2H, **C-H**_{Aryl}), 7.17-7.13 (m, 1H, **C-H**_{Aryl}), 5.48 (t, *J* = 6.5, 1H, **C-H**_{alkene}), 4.91 (s, 2H, N-CH₂-Ar), 3.68 (d, *J* = 6.5, 2H, C=C-CH₂-C(-H)=C), 2.31-2.23 (m, 4H, CH₂-C(-CH₂)=C(-C=O)-CH₂), 1.73-1.64 (m, 4H, CH₂-CH₂-CH₂-CH₂_{Cyclohexene}); ¹³C NMR (CDCl₃, 101 MHz): δ 169.3, 142.2, 140.7, 140.4, 135.7, 129.8, 129.4, 128.6, 128.3, 127.4, 106.0, 43.7, 31.4, 22.2, 20.7, 20.3; FTIR (cm⁻¹) (neat): 3064, 3025, 2930, 2857, 2243, 1677, 1654, 1401, 1129, 1060, 968, 728; HRMS (ESI, Pos) calc. for C₁₇H₁₈NO (M+H)⁺ : 252.13829 found: 252.13878 *m/z*.



2-Methyl-3-phenyl-2,6,7,8,9,9a-hexahydro-1H-benzo[c]azepin-1-one (132). The title compound **132** was prepared by the general procedure **A** using DMF as the solvent on a 0.20 mmol scale (52 mg). After full conversion (TLC 25% EtOAc:hexanes), bromobenzene (209 μ L, 2.0 mmol) was added and the reaction mixture was stirred at 110 $^{\circ}$ C for 16 h. The reaction was cooled to room temperature, diluted with EtOAc (5 mL), filtered over a cotton-Celite[®] plug that was further rinsed with EtOAc (10 mL). The filtrate was concentrated under reduced pressure. The residue was then purified by flash chromatography over silica gel using a solvent mixture of 10% EtOAc:hexanes to give **132** as a white crystalline solid 82% yield (41 mg, 0.16 mmol). ¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz) δ 7.39-7.30 (m, 5H, C-H_{Aryl}), 6.26-6.22 (m, 1H, N-C(Ar)=C-H), 5.99-5.94 (m, 1H, Cyclohexyl=C-H), 2.91 (s, 3H, N-CH₃), 2.71-2.65 (m, 1H, C(-H)-C=O), 2.53-2.45 (m, 1H, C-H_{Cyclohexyl}), 2.44-2.36 (m, 1H, C-H_{Cyclohexyl}), 2.27-2.15 (m, 1H, C-H_{Cyclohexyl}), 1.92-1.40 (m, 6H, C-H_{Cyclohexyl}); ¹³C NMR (CDCl₃, 100 MHz) δ 168.7, 143.0, 139.3, 138.2, 128.8, 128.3, 127.4, 119.9, 118.1, 42.9, 35.2, 30.8, 23.5, 23.3, 22.0.

X-Ray data for Chapitre 1

CHA233

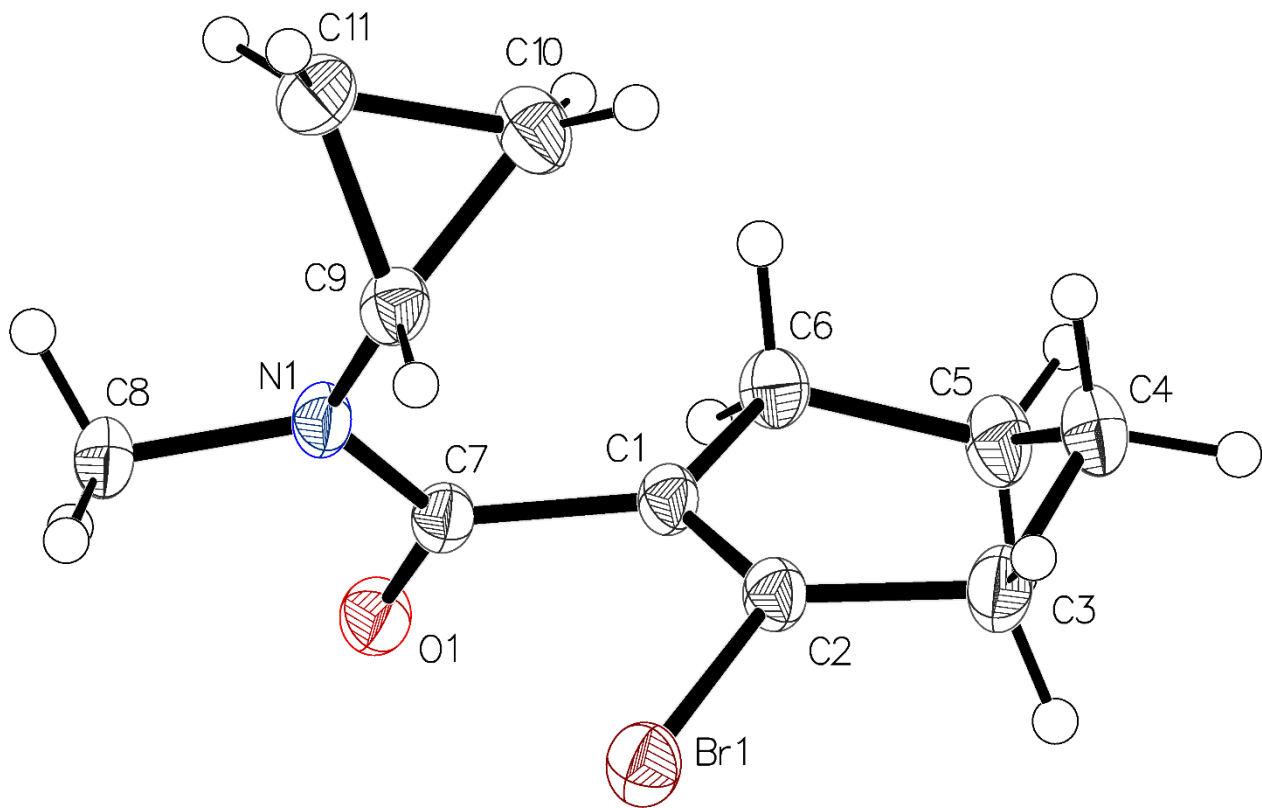


Table 1 Crystal data and structure refinement for CHA233.

Identification code	CHA233
Empirical formula	C ₁₁ H ₁₆ BrNO
Formula weight	258.16
Temperature/K	120
Crystal system	monoclinic
Space group	P2 ₁ /c
a/Å	10.6041(4)
b/Å	9.5540(3)
c/Å	11.2772(4)
α/°	90

$\beta/^\circ$	99.1440(10)
$\gamma/^\circ$	90
Volume/ \AA^3	1127.99(7)
Z	4
$\rho_{\text{calc}}/\text{g/cm}^3$	1.520
μ/mm^{-1}	3.114
F(000)	528.0
Crystal size/ mm^3	$0.17 \times 0.12 \times 0.05$
Radiation	GaK α ($\lambda = 1.34139$)
2 θ range for data collection/ $^\circ$	7.346 to 146.936
Index ranges	$-15 \leq h \leq 15, -13 \leq k \leq 12, -15 \leq l \leq 16$
Reflections collected	27326
Independent reflections	3440 [$R_{\text{int}} = 0.0425, R_{\text{sigma}} = 0.0264$]
Data/restraints/parameters	3440/0/128
Goodness-of-fit on F^2	1.096
Final R indexes [$ I \geq 2\sigma(I)$]	$R_1 = 0.0284, wR_2 = 0.0739$
Final R indexes [all data]	$R_1 = 0.0304, wR_2 = 0.0751$
Largest diff. peak/hole / $e \text{\AA}^{-3}$	0.47/-0.41

Table 2 Fractional Atomic Coordinates ($\times 10^4$) and Equivalent Isotropic Displacement Parameters ($\text{\AA}^2 \times 10^3$) for CHA233. U_{eq} is defined as 1/3 of the trace of the orthogonalised U_{ij} tensor.

Atom	x	y	z	$U(\text{eq})$
Br1	4692.0 (2)	6927.6 (2)	5092.2 (2)	29.16 (7)
O1	1049.6 (11)	6660.9 (11)	3881.0 (9)	26.6 (2)
N1	1896.5 (11)	5196.0 (11)	5384.3 (11)	22.5 (2)

Table 2 Fractional Atomic Coordinates ($\times 10^4$) and Equivalent Isotropic Displacement Parameters ($\text{\AA}^2 \times 10^3$) for CHA233. U_{eq} is defined as 1/3 of the trace of the orthogonalised U_{ij} tensor.

Atom	x	y	z	U_{eq}
C1	2249.7 (13)	7736.7 (13)	5575.6 (11)	20.7 (2)
C2	3481.9 (14)	8074.8 (13)	5738.5 (13)	22.5 (2)
C3	4068.3 (15)	9347.6 (16)	6375.3 (15)	29.6 (3)
C4	3109.6 (16)	10119.4 (16)	7016.0 (15)	31.3 (3)
C5	1818.1 (16)	10206.8 (15)	6203.9 (14)	29.6 (3)
C6	1273.7 (14)	8740.8 (14)	5940.2 (13)	24.8 (3)
C7	1699.3 (13)	6478.6 (13)	4877.8 (12)	20.9 (2)
C8	1503.2 (15)	3959.0 (14)	4653.4 (14)	27.5 (3)
C9	2664.8 (14)	4936.6 (13)	6537.1 (13)	24.5 (2)
C10	2346.7 (19)	5600.1 (16)	7650.8 (14)	33.5 (3)
C11	2107.6 (17)	4061.1 (16)	7435.8 (14)	30.5 (3)

Table 3 Anisotropic Displacement Parameters ($\text{\AA}^2 \times 10^3$) for CHA233. The Anisotropic displacement factor exponent takes the form: $-2\pi^2[h^2a^2U_{11}+2hka*b*U_{12}+...]$.

Atom	U_{11}	U_{22}	U_{33}	U_{23}	U_{13}	U_{12}
Br1	25.40 (9)	25.21 (9)	37.73 (10)	-3.91 (5)	7.70 (6)	1.31 (5)
O1	30.3 (5)	25.0 (4)	23.0 (4)	1.2 (4)	-0.6 (4)	-3.1 (4)
N1	27.1 (5)	15.8 (4)	23.7 (5)	-1.5 (4)	2.0 (4)	-1.8 (4)
C1	25.9 (6)	14.8 (5)	20.8 (5)	0.3 (4)	1.6 (4)	0.4 (4)
C2	25.6 (6)	17.4 (5)	24.4 (6)	-1.3 (4)	3.8 (5)	0.9 (4)
C3	29.6 (7)	24.0 (6)	34.8 (7)	-6.3 (5)	4.1 (6)	-6.3 (5)
C4	37.0 (7)	23.2 (6)	33.0 (7)	-7.6 (5)	2.9 (6)	-1.0 (6)
C5	37.7 (7)	17.3 (5)	32.6 (7)	-2.7 (5)	1.7 (6)	4.3 (5)
C6	26.4 (6)	19.1 (5)	28.4 (6)	-0.6 (5)	3.1 (5)	3.6 (5)

Table 3 Anisotropic Displacement Parameters ($\text{\AA}^2 \times 10^3$) for CHA233. The Anisotropic displacement factor exponent takes the form: $-2\pi^2[h^2a^*^2U_{11}+2hka^*b^*U_{12}+\dots]$.

Atom	U_{11}	U_{22}	U_{33}	U_{23}	U_{13}	U_{12}
C7	21.4 (5)	18.0 (5)	23.5 (5)	-1.2 (4)	3.8 (4)	-0.9 (4)
C8	32.4 (7)	19.2 (6)	31.3 (7)	-5.8 (5)	6.3 (5)	-5.1 (5)
C9	28.6 (6)	18.5 (5)	25.5 (6)	2.2 (4)	1.4 (5)	1.5 (5)
C10	52.4 (10)	22.3 (6)	24.4 (6)	0.4 (5)	1.7 (6)	6.5 (6)
C11	38.3 (8)	22.2 (6)	30.9 (7)	6.0 (5)	5.4 (6)	1.3 (5)

Table 4 Bond Lengths for CHA233.

Atom	Atom	Length/ \AA	Atom	Atom	Length/ \AA
Br1	C2	1.9174 (14)	C2	C3	1.4965 (19)
O1	C7	1.2339 (17)	C3	C4	1.527 (2)
N1	C7	1.3542 (17)	C4	C5	1.524 (2)
N1	C8	1.4631 (17)	C5	C6	1.5261 (19)
N1	C9	1.4417 (18)	C9	C10	1.492 (2)
C1	C2	1.330 (2)	C9	C11	1.505 (2)
C1	C6	1.5151 (19)	C10	C11	1.505 (2)
C1	C7	1.5029 (18)			

Table 5 Bond Angles for CHA233.

Atom	Atom	Atom	Angle/ $^\circ$	Atom	Atom	Atom	Angle/ $^\circ$
C7	N1	C8	118.83 (12)	C4	C5	C6	110.04 (12)
C7	N1	C9	124.28 (11)	C1	C6	C5	112.36 (12)
C9	N1	C8	116.03 (11)	O1	C7	N1	122.58 (12)
C2	C1	C6	120.48 (12)	O1	C7	C1	118.58 (12)
C2	C1	C7	123.90 (12)	N1	C7	C1	118.80 (11)

Table 5 Bond Angles for CHA233.

Atom Atom Atom Angle/°				Atom Atom Atom Angle/°			
C7	C1	C6	115.04 (11)	N1	C9	C10	120.99 (12)
C1	C2	Br1	120.72 (10)	N1	C9	C11	118.46 (12)
C1	C2	C3	126.00 (13)	C10	C9	C11	60.27 (10)
C3	C2	Br1	113.25 (11)	C9	C10	C11	60.29 (10)
C2	C3	C4	111.24 (13)	C10	C11	C9	59.44 (10)
C5	C4	C3	110.14 (12)				

Table 6 Torsion Angles for CHA233.

A	B	C	D	Angle/°	A	B	C	D	Angle/°
Br1	C2	C3	C4	172.36 (10)	C6	C1	C7	N1	113.84 (14)
N1	C9	C10	C11	107.29 (15)	C7	N1	C9	C10	59.48 (19)
N1	C9	C11	C10	111.40 (15)	C7	N1	C9	C11	130.07 (14)
C1	C2	C3	C4	9.6 (2)	C7	C1	C2	Br1	-0.93 (19)
C2	C1	C6	C5	13.31 (18)	C7	C1	C2	C3	176.99 (13)
C2	C1	C7	O1	107.47 (16)	C7	C1	C6	C5	158.29 (12)
C2	C1	C7	N1	74.88 (18)	C8	N1	C7	O1	10.1 (2)
C2	C3	C4	C5	-43.59 (17)	C8	N1	C7	C1	172.36 (12)
C3	C4	C5	C6	63.49 (17)	C8	N1	C9	C10	131.35 (14)
C4	C5	C6	C1	-47.28 (17)	C8	N1	C9	C11	-60.77 (17)
C6	C1	C2	Br1	171.76 (10)	C9	N1	C7	O1	178.98 (13)
C6	C1	C2	C3	6.2 (2)	C9	N1	C7	C1	-3.5 (2)
C6	C1	C7	O1	63.80 (17)					

Table 7 Hydrogen Atom Coordinates ($\text{\AA}\times 10^4$) and Isotropic Displacement Parameters ($\text{\AA}^2\times 10^3$) for CHA233.

Atom	x	y	z	U(eq)
H3A	4365.39	9970.91	5799.21	35
H3B	4800.66	9073.01	6957.46	35
H4A	3016.7	9628.67	7750.14	38
H4B	3420.88	11055.38	7228.48	38
H5A	1916.23	10667.02	5457.26	36
H5B	1232.77	10757.22	6593.04	36
H6A	973.43	8381.39	6649.89	30
H6B	546.93	8794.46	5299.99	30
H8A	955.37	4238.3	3931.2	41
H8B	1051.2	3328.47	5098.96	41
H8C	2244.89	3498.7	4450.53	41
H9	3577.63	4794.46	6523.58	29
H10A	1611.04	6216.26	7570.78	40
H10B	3049.61	5869.69	8267.5	40
H11A	1229.05	3752.98	7223.63	37
H11B	2668.44	3406.2	7920.75	37

Experimental

Single crystals of $\text{C}_{11}\text{H}_{16}\text{BrNO}$ [CHA233] were []. A suitable crystal was selected and [mounted on a cryoloop.] on a Bruker Venture Metaljet diffractometer. The crystal was kept at 120 K during data collection. Using Olex2 [1], the structure was solved with the XT [2] structure solution program using Intrinsic Phasing and refined with the XL [3] refinement package using Least Squares minimisation.

Dolomanov, O.V., Bourhis, L.J., Gildea, R.J., Howard, J.A.K. & Puschmann, H. (2009), J. Appl. Cryst. 42, 339-341.

Sheldrick, G.M. (2015). Acta Cryst. A71, 3-8.

Sheldrick, G.M. (2008). Acta Cryst. A64, 112-122.

Crystal structure determination of [CHA233]

Crystal Data for $C_{11}H_{16}BrNO$ ($M=258.16$ g/mol): monoclinic, space group $P2_1/c$ (no. 14), $a = 10.6041(4)$ Å, $b = 9.5540(3)$ Å, $c = 11.2772(4)$ Å, $\beta = 99.1440(10)^\circ$, $V = 1127.99(7)$ Å³, $Z = 4$, $T = 120$ K, $\mu(\text{GaK}\alpha) = 3.114$ mm⁻¹, $D_{\text{calc}} = 1.520$ g/cm³, 27326 reflections measured ($7.346^\circ \leq 2\theta \leq 146.936^\circ$), 3440 unique ($R_{\text{int}} = 0.0425$, $R_{\text{sigma}} = 0.0264$) which were used in all calculations. The final R_1 was 0.0284 ($I > 2\sigma(I)$) and wR_2 was 0.0751 (all data).

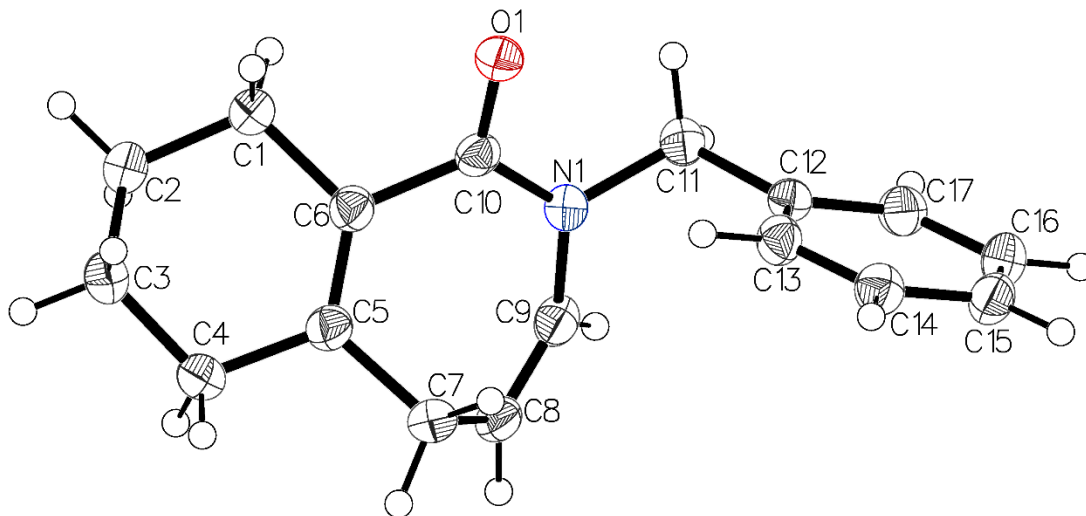
Refinement model description

Number of restraints - 0, number of constraints - unknown.

Details:

1.			Fixed				Uiso
At		1.2		times			of:
All	C(H)		groups,	All		C(H,H)	groups
At		1.5		times			of:
All			C(H,H,H)				groups
2.a	Ternary	CH	refined	with		riding	coordinates:
C9(H9)							
2.b	Secondary	CH2	refined	with		riding	coordinates:
C3(H3A,H3B), H11B)	C4(H4A,H4B),	C5(H5A,H5B),	C6(H6A,H6B),	C10(H10A,H10B),		C11(H11A,	
2.c	Idealised	Me	refined	as		rotating	group:
C8(H8A,H8B,H8C)							

This report has been created with Olex2, compiled on 2020.07.31 svn.rc2a77460 for OlexSys. Please [let us know](#) if there are any errors or if you would like to have additional features.



lauvin2

Table 1 Crystal data and structure refinement for lauin2.

Identification code	lauvin2
Empirical formula	C ₁₇ H ₁₉ NO
Formula weight	253.33
Temperature/K	100
Crystal system	orthorhombic
Space group	Pna2 ₁
a/Å	9.1178(3)
b/Å	18.3487(7)
c/Å	8.0923(3)
α/°	90
β/°	90
γ/°	90
Volume/Å ³	1353.84(8)
Z	4
ρ _{calc} /cm ³	1.243
μ/mm ⁻¹	0.596
F(000)	544.0
Crystal size/mm ³	0.23 × 0.1 × 0.09
Radiation	CuKα (λ = 1.54178)
2θ range for data collection/°	10.834 to 144.098
Index ranges	-11 ≤ h ≤ 11, -21 ≤ k ≤ 18, -9 ≤ l ≤ 9
Reflections collected	17932
Independent reflections	2599 [R _{int} = 0.0431, R _{sigma} = 0.0281]
Data/restraints/parameters	2599/1/173
Goodness-of-fit on F ²	1.048
Final R indexes [I ≥ 2σ (I)]	R ₁ = 0.0351, wR ₂ = 0.0915

Final R indexes [all data] $R_1 = 0.0355$, $wR_2 = 0.0923$

Largest diff. peak/hole / $e \text{ \AA}^{-3}$ 0.18/-0.20

Flack parameter 0.1(3)

Table 2 Fractional Atomic Coordinates ($\times 10^4$) and Equivalent Isotropic Displacement Parameters ($\text{\AA}^2 \times 10^3$) for lauin2. U_{eq} is defined as 1/3 of the trace of the orthogonalised U_{ij} tensor.

Atom	x	y	z	U(eq)
O1	4945.8 (14)	1745.3 (7)	6668.0 (17)	29.4 (3)
N1	3926.8 (16)	2767.7 (9)	5605.8 (18)	26.3 (3)
C1	4331 (2)	937.7 (10)	3804 (2)	29.8 (4)
C2	4139 (2)	630.2 (11)	2069 (3)	32.9 (4)
C3	5410 (2)	868.7 (11)	967 (3)	33.7 (4)
C4	5461 (2)	1694.4 (11)	822 (3)	34.1 (4)
C5	5200 (2)	2085.0 (10)	2436 (2)	27.6 (4)
C6	4681 (2)	1744.2 (10)	3773 (3)	26.8 (4)
C7	5557 (2)	2890.5 (10)	2477 (3)	31.8 (4)
C8	4203 (2)	3318.6 (10)	2891 (2)	30.9 (4)
C9	3499 (2)	3240.5 (9)	4312 (2)	30.0 (4)
C10	4559.2 (18)	2090.6 (10)	5439 (2)	25.3 (4)
C11	3606 (2)	3041.9 (10)	7278 (2)	29.2 (4)
C12	4622.0 (19)	3652.7 (10)	7804 (2)	25.7 (4)
C13	6130.1 (19)	3613.8 (10)	7523 (2)	29.3 (4)
C14	7050 (2)	4164.3 (10)	8063 (2)	31.8 (4)
C15	6478 (2)	4761.4 (11)	8898 (2)	33.6 (4)
C16	4981 (2)	4810.0 (10)	9177 (3)	35.2 (5)

Table 2 Fractional Atomic Coordinates ($\times 10^4$) and Equivalent Isotropic Displacement Parameters ($\text{\AA}^2 \times 10^3$) for lauvin2. U_{eq} is defined as 1/3 of the trace of the orthogonalised U_{ij} tensor.

Atom	x	y	z	U(eq)
C17	4057 (2)	4256.4 (10)	8626 (3)	31.4 (4)

Table 3 Anisotropic Displacement Parameters ($\text{\AA}^2 \times 10^3$) for lauvin2. The Anisotropic displacement factor exponent takes the form: $-2\pi^2[h^2a^{*2}U_{11}+2hka^*b^*U_{12}+\dots]$.

Atom	U_{11}	U_{22}	U_{33}	U_{23}	U_{13}	U_{12}
O1	34.4 (6)	28.0 (7)	25.7 (7)	2.6 (5)	-2.3 (5)	-0.2 (5)
N1	28.7 (7)	25.0 (8)	25.3 (8)	-1.8 (6)	-0.4 (6)	-1.3 (5)
C1	36.5 (9)	24.9 (10)	28.1 (9)	-0.1 (7)	-0.3 (8)	-2.2 (7)
C2	39.7 (9)	26.9 (9)	32.0 (9)	-4.1 (7)	-0.1 (8)	-2.9 (8)
C3	42.3 (11)	30.8 (10)	28.0 (9)	-5.2 (7)	2.1 (8)	1.5 (7)
C4	46.7 (11)	30.2 (11)	25.6 (9)	1.3 (7)	2.5 (9)	1.0 (7)
C5	30.8 (8)	24.3 (9)	27.8 (9)	1.4 (7)	-1.7 (7)	1.0 (6)
C6	29.5 (8)	24.3 (9)	26.7 (9)	-0.3 (7)	-2.3 (7)	0.9 (7)
C7	39.7 (10)	27.0 (10)	28.7 (9)	3.3 (7)	1.4 (8)	-4.5 (7)
C8	42.1 (10)	21.4 (9)	29.3 (10)	2.6 (7)	-6.0 (8)	-1.2 (7)
C9	33.1 (9)	23.8 (9)	33.0 (10)	-1.8 (7)	-6.0 (8)	0.8 (7)
C10	25.0 (8)	23.5 (9)	27.5 (9)	1.0 (7)	-1.2 (7)	-4.9 (6)
C11	32.1 (8)	28.1 (9)	27.4 (9)	-2.6 (7)	1.9 (7)	-1.9 (7)
C12	31.1 (9)	23.5 (9)	22.5 (9)	0.8 (6)	-0.5 (6)	1.0 (6)
C13	32.1 (9)	26.5 (9)	29.4 (9)	-2.4 (7)	-0.3 (8)	4.5 (7)
C14	31.5 (9)	32.0 (9)	31.9 (9)	-1.0 (7)	-3.3 (8)	1.1 (7)
C15	40.5 (11)	25.7 (10)	34.6 (11)	-2.2 (7)	-4.5 (8)	-3.1 (7)
C16	43.7 (10)	26.1 (10)	35.9 (11)	-5.8 (8)	3.0 (8)	3.2 (8)
C17	33.4 (9)	29.6 (9)	31.2 (9)	-0.7 (8)	3.5 (8)	2.5 (7)

Table 4 Bond Lengths for lauin2.

Atom Atom Length/Å			Atom Atom Length/Å		
O1	C10	1.231 (2)	C6	C10	1.495 (3)
N1	C9	1.414 (2)	C7	C8	1.501 (3)
N1	C10	1.376 (2)	C8	C9	1.325 (3)
N1	C11	1.473 (2)	C11	C12	1.515 (2)
C1	C2	1.523 (3)	C12	C13	1.396 (2)
C1	C6	1.514 (3)	C12	C17	1.391 (3)
C2	C3	1.526 (3)	C13	C14	1.384 (3)
C3	C4	1.520 (3)	C14	C15	1.389 (3)
C4	C5	1.509 (3)	C15	C16	1.386 (3)
C5	C6	1.336 (3)	C16	C17	1.393 (3)
C5	C7	1.514 (2)			

Table 5 Bond Angles for lauin2.

Atom Atom Atom Angle/°				Atom Atom Atom Angle/°			
C9	N1	C11	114.56 (15)	C9	C8	C7	122.40 (17)
C10	N1	C9	126.62 (16)	C8	C9	N1	125.11 (17)
C10	N1	C11	118.80 (15)	O1	C10	N1	120.34 (18)
C6	C1	C2	111.79 (16)	O1	C10	C6	119.25 (16)
C1	C2	C3	110.17 (16)	N1	C10	C6	120.25 (15)
C4	C3	C2	110.72 (16)	N1	C11	C12	112.90 (15)
C5	C4	C3	113.70 (17)	C13	C12	C11	121.25 (16)
C4	C5	C7	116.68 (17)	C17	C12	C11	119.80 (16)
C6	C5	C4	122.29 (17)	C17	C12	C13	118.92 (17)
C6	C5	C7	121.03 (18)	C14	C13	C12	120.56 (17)

Table 5 Bond Angles for lauin2.

Atom Atom Atom Angle/°				Atom Atom Atom Angle/°			
C5	C6	C1	123.06 (18)	C13	C14	C15	120.09 (17)
C5	C6	C10	123.88 (16)	C16	C15	C14	120.02 (18)
C10	C6	C1	112.65 (16)	C15	C16	C17	119.76 (17)
C8	C7	C5	109.83 (16)	C12	C17	C16	120.65 (18)

Table 6 Torsion Angles for lauin2.

A	B	C	D	Angle/°	A	B	C	D	Angle/°
N1	C11	C12	C13	-44.1 (2)	C7	C5	C6	C10	-6.8 (3)
N1	C11	C12	C17	137.71 (18)	C7	C8	C9	N1	1.1 (3)
C1	C2	C3	C4	-61.2 (2)	C9	N1	C10	O1	176.56 (16)
C1	C6	C10	O1	36.8 (2)	C9	N1	C10	C6	-8.0 (3)
C1	C6	C10	N1	⁻ 138.64 (16)	C9	N1	C11	C12	-73.42 (19)
C2	C1	C6	C5	-19.3 (3)	C10	N1	C9	C8	-35.6 (3)
C2	C1	C6	C10	167.73 (16)	C10	N1	C11	C12	108.16 (17)
C2	C3	C4	C5	42.5 (2)	C11	N1	C9	C8	146.13 (19)
C3	C4	C5	C6	-12.9 (3)	C11	N1	C10	O1	-5.2 (2)
C3	C4	C5	C7	167.08 (16)	C11	N1	C10	C6	170.20 (16)
C4	C5	C6	C1	1.0 (3)	C11	C12	C13	C14	⁻ 177.67 (18)
C4	C5	C6	C10	173.19 (18)	C11	C12	C17	C16	177.46 (17)
C4	C5	C7	C8	119.92 (19)	C12	C13	C14	C15	0.2 (3)
C5	C6	C10	O1	⁻ 136.04 (18)	C13	C12	C17	C16	-0.7 (3)
C5	C6	C10	N1	48.5 (3)	C13	C14	C15	C16	-0.6 (3)
C5	C7	C8	C9	62.0 (2)	C14	C15	C16	C17	0.3 (3)

Table 6 Torsion Angles for lauvin2.

A	B	C	D	Angle/°	A	B	C	D	Angle/°
C6	C1	C2	C3	48.5 (2)	C15	C16	C17	C12	0.3 (3)
C6	C5	C7	C8	-60.1 (2)	C17	C12	C13	C14	0.5 (3)
C7	C5	C6	C1	178.98 (17)					

Table 7 Hydrogen Atom Coordinates ($\text{\AA} \times 10^4$) and Isotropic Displacement Parameters ($\text{\AA}^2 \times 10^3$) for lauvin2.

Atom	x	y	z	U(eq)
H1A	3419.5	858.1	4442.56	36
H1B	5134.75	673.84	4368.86	36
H2A	3202.05	805.51	1595.3	39
H2B	4102.5	91.43	2119.28	39
H3A	6345.04	689.89	1438.42	40
H3B	5292.52	651.77	-145.27	40
H4A	6431.61	1839.41	384.63	41
H4B	4709.42	1852.87	15.12	41
H7A	6324.4	2984.7	3314.76	38
H7B	5937.45	3045.85	1386.46	38
H8	3837.66	3657.85	2105.8	37
H9	2639.94	3524.37	4475.54	36
H11A	3692.69	2635.08	8076.19	35
H11B	2581.1	3219.57	7312.77	35
H13	6528.32	3206.1	6955.08	35
H14	8075.22	4133.63	7863.16	38
H15	7111.76	5136.6	9276.97	40

Table 7 Hydrogen Atom Coordinates ($\text{\AA}\times 10^4$) and Isotropic Displacement Parameters ($\text{\AA}^2\times 10^3$) for lauvin2.

Atom	x	y	z	U(eq)
H16	4586.97	5219.31	9742.55	42
H17	3030.91	4291.59	8813.75	38

Experimental

Single crystals of $\text{C}_{17}\text{H}_{19}\text{NO}$ [lauvin2] were [Slow evaporation in ether]. A suitable crystal was selected and [] on a Bruker Smart APEX diffractometer. The crystal was kept at 100 K during data collection. Using Olex2 [1], the structure was solved with the Unknown [2] structure solution program using Unknown and refined with the Unknown [3] refinement package using Unknown minimisation.

Dolomanov, O.V., Bourhis, L.J., Gildea, R.J., Howard, J.A.K. & Puschmann, H. (2009), J. Appl. Cryst. 42, 339-341.

Crystal structure determination of [lauvin2]

Crystal Data for $\text{C}_{17}\text{H}_{19}\text{NO}$ ($M=253.33$ g/mol): orthorhombic, space group $\text{Pna}2_1$ (no. 33), $a = 9.1178(3)$ \AA , $b = 18.3487(7)$ \AA , $c = 8.0923(3)$ \AA , $V = 1353.84(8)$ \AA^3 , $Z = 4$, $T = 100$ K, $\mu(\text{CuK}\alpha) = 0.596$ mm^{-1} , $D_{\text{calc}} = 1.243$ g/cm^3 , 17932 reflections measured ($10.834^\circ \leq 2\theta \leq 144.098^\circ$), 2599 unique ($R_{\text{int}} = 0.0431$, $R_{\text{sigma}} = 0.0281$) which were used in all calculations. The final R_1 was 0.0351 ($I > 2\sigma(I)$) and wR_2 was 0.0923 (all data).

Refinement model description

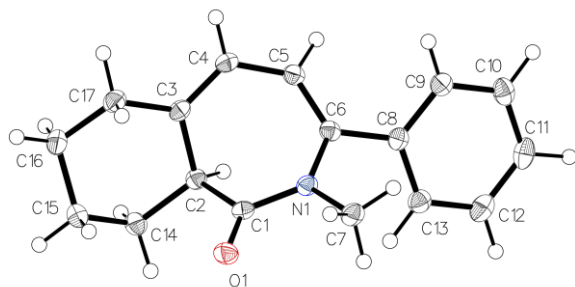
Number of restraints - 1, number of constraints - unknown.

Details:

1.	Twinned	data	refinement
Scales:			0.90482
0.09518			
2.a	Secondary	CH2	refined
C1(H1A,H1B),	C2(H2A,H2B),	C3(H3A,H3B),	C4(H4A,H4B),
			C7(H7A,H7B),
2.b	Aromatic/amide	H	refined
C8(H8), C9(H9), C13(H13), C14(H14), C15(H15), C16(H16), C17(H17)			with
			riding
			riding
			coordinates:
			coordinates:

This report has been created with Olex2, compiled on 2023.03.06 svn.rbb2c1857 for OlexSys. Please [let us know](#) if there are any errors or if you would like to have additional features.

Structure Tables



The data for cha238, crystallized from Et₂O, were collected from a shock-cooled single crystal at 100 K on a Bruker Smart APEX three-circle diffractometer with a Microfocus Source using Quazar MX Mirror Optics as monochromator and a Bruker APEX2 CCD detector. The diffractometer was equipped with an Oxford Cryostream 700 low temperature device and used CuK α radiation ($\lambda = 1.54178 \text{ \AA}$). All data were integrated with *SAINT* and a multi-scan absorption correction using *SADABS* was applied.^[1,2] The structure were solved by dual methods using *SHELXT* and refined by full-matrix least-squares methods against F^2 by *SHELXL*.^[3,4] Structure solution and refinement cycles were performed within the interface of *OLEX2*.^[5] All non-hydrogen atoms were refined with anisotropic displacement parameters. The hydrogen atoms were refined isotropically on calculated positions using a riding model with their U_{iso} values constrained to 1.5 times the U_{eq} of their pivot atoms for terminal sp³ carbon atoms and 1.2 times for all other carbon atoms. This report and the CIF file were generated using *FinalCif*.^[6]

Table 1. Crystal data and structure refinement for cha238

Empirical formula	C ₁₇ H ₁₉ NO
Formula weight	253.33
Temperature [K]	100
Crystal system	triclinic
Space group (number)	$P\bar{1}$ (2)
a [Å]	8.1344(1)
b [Å]	9.1710(1)
c [Å]	9.5297(2)
α [°]	84.791(1)
β [°]	84.009(1)
γ [°]	72.524(1)
Volume [Å ³]	673.078(18)
Z	2
ρ_{calc} [g/cm ³]	1.250
μ [mm ⁻¹]	0.600
$F(000)$	272
Crystal size [mm ³]	0.28×0.23×0.15
Crystal color	clear light colorless
Crystal shape	Fragment
Radiation	CuK α ($\lambda=1.54178 \text{ \AA}$)
2 θ range [°]	9.35 to 140.18 (0.82 Å)
Index ranges	-9 ≤ h ≤ 9 -11 ≤ k ≤ 11 -11 ≤ l ≤ 11
Reflections collected	26506

Independent reflections	2477		Final R indexes	$R_1 = 0.0368$
	$R_{\text{int}} = 0.0170$		[$\geq 2\sigma(I)$]	$wR_2 = 0.0996$
	$R_{\text{sigma}} = 0.0083$		Final R indexes	$R_1 = 0.0371$
Completeness to	97.3 %		[all data]	$wR_2 = 0.0998$
$\theta = 67.679^\circ$			Largest peak/hole	0.28/-0.19
Data / Restraints / Parameters	2477/0/173		[$\text{e}\text{\AA}^3$]	
Goodness-of-fit on F^2	1.064			

Table 2. Atomic coordinates and U_{eq} [\AA^2] for cha238

Atom	x	y	z	U_{eq}
O1	0.09616(10)	0.38657(9)	0.70485(9)	0.0235(2)
N1	0.37039(12)	0.34348(10)	0.76254(9)	0.0180(2)
C1	0.24995(14)	0.31708(12)	0.68553(11)	0.0180(2)
C2	0.32214(14)	0.19977(12)	0.57549(11)	0.0178(2)
H2	0.415960	0.114533	0.617181	0.021
C3	0.40541(14)	0.28240(12)	0.45646(11)	0.0181(2)
C4	0.55726(14)	0.30417(12)	0.47611(11)	0.0193(2)
H4	0.615278	0.347084	0.399141	0.023
C5	0.63685(14)	0.26545(12)	0.60879(12)	0.0189(2)
H5	0.759317	0.225854	0.603905	0.023
C6	0.55249(14)	0.28061(12)	0.73899(11)	0.0175(2)
C7	0.30215(15)	0.45915(13)	0.86806(12)	0.0226(3)
H7A	0.224679	0.551554	0.824127	0.034
H7B	0.398278	0.484729	0.903515	0.034
H7C	0.238064	0.418157	0.946751	0.034
C8	0.64710(14)	0.23395(12)	0.86876(11)	0.0185(2)
C9	0.81028(15)	0.25339(13)	0.87366(12)	0.0207(2)
H9	0.859259	0.301825	0.794916	0.025
C10	0.90118(16)	0.20252(13)	0.99257(13)	0.0245(3)
H10	1.012515	0.215380	0.994475	0.029
C11	0.83049(17)	0.13288(13)	1.10890(13)	0.0270(3)
H11	0.893481	0.097486	1.190001	0.032
C12	0.66757(17)	0.11523(14)	1.10612(13)	0.0266(3)
H12	0.618345	0.068567	1.185955	0.032
C13	0.57607(16)	0.16539(13)	0.98734(12)	0.0226(3)
H13	0.464308	0.153130	0.986439	0.027
C14	0.18597(15)	0.13076(13)	0.53255(12)	0.0221(3)
H14A	0.245191	0.026834	0.500504	0.027
H14B	0.107376	0.120032	0.616856	0.027
C15	0.07811(15)	0.22486(15)	0.41570(12)	0.0252(3)
H15A	0.005154	0.323790	0.451181	0.030
H15B	0.000911	0.169075	0.387681	0.030
C16	0.19588(16)	0.25416(15)	0.28756(12)	0.0264(3)
H16A	0.125100	0.309816	0.210139	0.032
H16B	0.271262	0.155426	0.253436	0.032
C17	0.30669(15)	0.34904(14)	0.32907(12)	0.0226(3)
H17A	0.389958	0.359202	0.247990	0.027
H17B	0.230892	0.453117	0.348440	0.027

U_{eq} is defined as 1/3 of the trace of the orthogonalized U_{ij} tensor.

Table 3. Bond lengths and angles for cha238

Atom–Atom	Length [Å]
O1–C1	1.2245(14)
N1–C1	1.3719(14)
N1–C6	1.4206(14)
N1–C7	1.4725(13)
C1–C2	1.5161(15)
C2–H2	1.0000
C2–C3	1.5204(15)
C2–C14	1.5355(15)
C3–C4	1.3430(16)
C3–C17	1.5054(15)
C4–H4	0.9500
C4–C5	1.4476(15)
C5–H5	0.9500
C5–C6	1.3513(15)
C6–C8	1.4865(15)
C7–H7A	0.9800
C7–H7B	0.9800
C7–H7C	0.9800
C8–C9	1.3974(16)
C8–C13	1.3997(16)
C9–H9	0.9500
C9–C10	1.3856(17)
C10–H10	0.9500
C10–C11	1.3880(18)
C11–H11	0.9500
C11–C12	1.3857(19)
C12–H12	0.9500
C12–C13	1.3866(17)
C13–H13	0.9500
C14–H14A	0.9900
C14–H14B	0.9900
C14–C15	1.5262(16)
C15–H15A	0.9900
C15–H15B	0.9900
C15–C16	1.5271(16)
C16–H16A	0.9900
C16–H16B	0.9900
C16–C17	1.5277(16)

C17–H17A	0.9900
C17–H17B	0.9900
Atom–Atom– Atom	Angle [°]
C1–N1–C6	125.52(9)
C1–N1–C7	115.69(9)
C6–N1–C7	118.48(9)
O1–C1–N1	121.20(10)
O1–C1–C2	123.59(10)
N1–C1–C2	115.20(9)
C1–C2–H2	107.8
C1–C2–C3	104.62(8)
C1–C2–C14	112.80(9)
C3–C2–H2	107.8
C3–C2–C14	115.56(9)
C14–C2–H2	107.8
C4–C3–C2	117.94(10)
C4–C3–C17	123.04(10)
C17–C3–C2	118.74(9)
C3–C4–H4	118.4
C3–C4–C5	123.22(10)
C5–C4–H4	118.4
C4–C5–H5	117.1
C6–C5–C4	125.81(10)
C6–C5–H5	117.1
N1–C6–C8	115.31(9)
C5–C6–N1	123.32(10)
C5–C6–C8	121.37(10)
N1–C7–H7A	109.5
N1–C7–H7B	109.5
N1–C7–H7C	109.5
H7A–C7–H7B	109.5
H7A–C7–H7C	109.5
H7B–C7–H7C	109.5
C9–C8–C6	120.91(10)
C9–C8–C13	118.67(11)
C13–C8–C6	120.39(10)
C8–C9–H9	119.8

C10–C9–C8	120.47(11)
C10–C9–H9	119.8
C9–C10–H10	119.8
C9–C10–C11	120.38(11)
C11–C10–H10	119.8
C10–C11–H11	120.2
C12–C11–C10	119.66(11)
C12–C11–H11	120.2
C11–C12–H12	119.9
C11–C12–C13	120.29(11)
C13–C12–H12	119.9
C8–C13–H13	119.7
C12–C13–C8	120.52(11)
C12–C13–H13	119.7
C2–C14–H14A	108.7
C2–C14–H14B	108.7
H14A–C14–H14B	107.6
C15–C14–C2	114.16(9)
C15–C14–H14A	108.7
C15–C14–H14B	108.7

C14–C15–H15A	109.6
C14–C15–H15B	109.6
C14–C15–C16	110.24(10)
H15A–C15–H15B	108.1
C16–C15–H15A	109.6
C16–C15–H15B	109.6
C15–C16–H16A	109.8
C15–C16–H16B	109.8
C15–C16–C17	109.41(9)
H16A–C16–H16B	108.2
C17–C16–H16A	109.8
C17–C16–H16B	109.8
C3–C17–C16	114.07(10)
C3–C17–H17A	108.7
C3–C17–H17B	108.7
C16–C17–H17A	108.7
C16–C17–H17B	108.7
H17A–C17–H17B	107.6

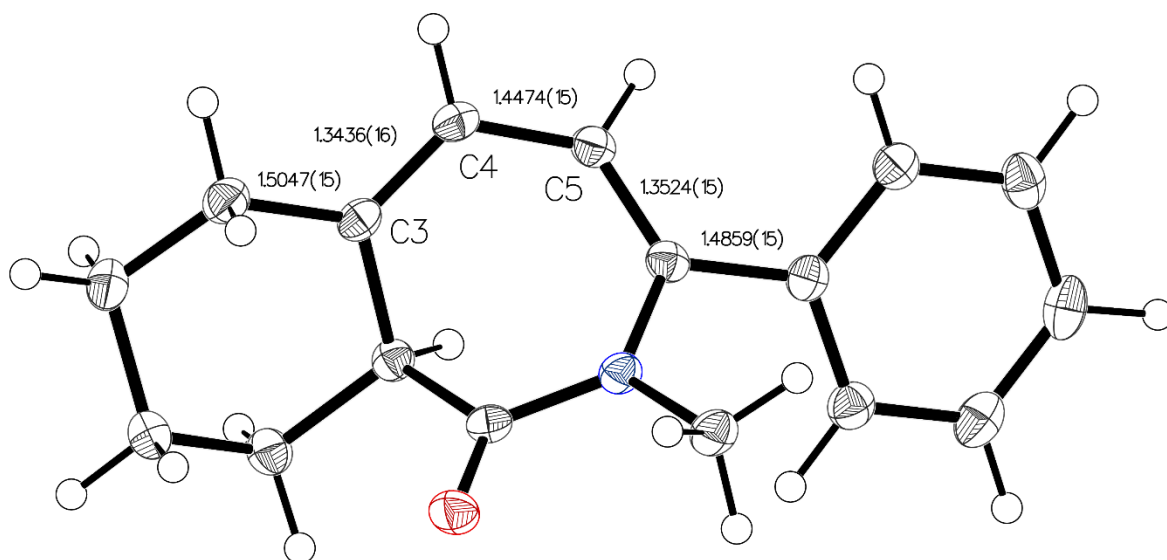
Table 4. Torsion angles for cha238

Atom–Atom–Atom–Atom	Torsion Angle [°]
O1–C1–C2–C3	103.89(12)
O1–C1–C2–C14	-22.51(15)
N1–C1–C2–C3	-75.01(11)
N1–C1–C2–C14	158.60(9)
N1–C6–C8–C9	-143.43(10)
N1–C6–C8–C13	38.43(14)
C1–N1–C6–C5	40.04(16)
C1–N1–C6–C8	-140.98(10)
C1–C2–C3–C4	74.97(12)
C1–C2–C3–C17	-99.16(11)
C1–C2–C14–C15	85.49(12)
C2–C3–C4–C5	-5.76(16)
C2–C3–C17–C16	-35.29(14)
C2–C14–C15–C16	54.19(13)
C3–C2–C14–C15	-34.81(14)
C3–C4–C5–C6	-36.65(17)
C4–C3–C17–C16	150.90(11)
C4–C5–C6–N1	-2.45(17)
C4–C5–C6–C8	178.63(10)

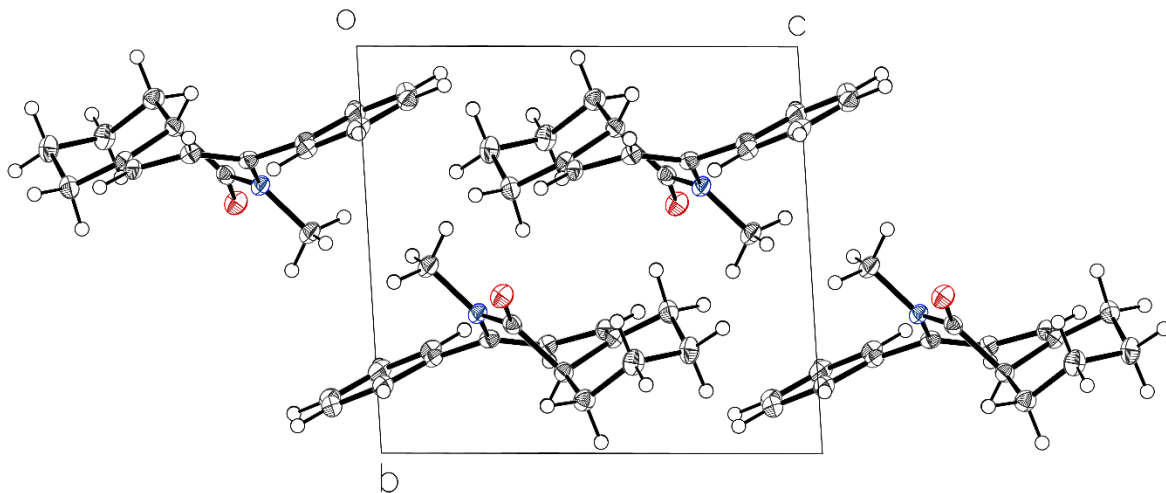
C5–C6–C8–C9	35.57(15)
C5–C6–C8–C13	-142.57(11)
C6–N1–C1–O1	-173.41(10)
C6–N1–C1–C2	5.52(15)
C6–C8–C9–C10	-176.74(10)
C6–C8–C13–C12	176.96(10)
C7–N1–C1–O1	0.05(15)
C7–N1–C1–C2	178.98(9)
C7–N1–C6–C5	-133.25(11)
C7–N1–C6–C8	45.73(13)
C8–C9–C10–C11	-0.62(17)
C9–C8–C13–C12	-1.22(16)
C9–C10–C11–C12	-0.44(17)
C10–C11–C12–C13	0.65(18)
C11–C12–C13–C8	0.19(17)
C13–C8–C9–C10	1.43(16)
C14–C2–C3–C4	-160.37(10)
C14–C2–C3–C17	25.51(14)
C14–C15–C16–C17	-62.83(13)
C15–C16–C17–C3	53.28(13)
C17–C3–C4–C5	168.10(10)

Bibliography

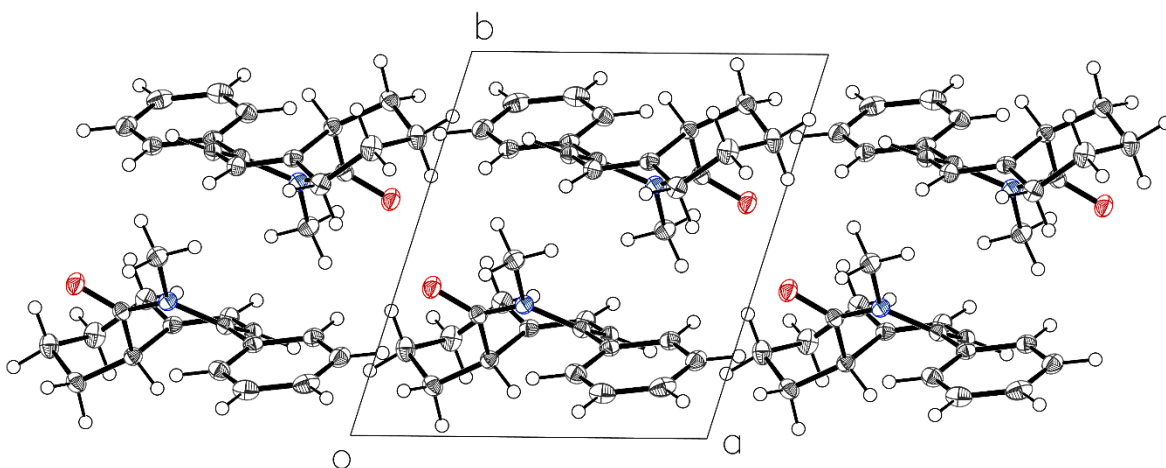
- [1] Bruker, *SAINT*, (2013), Bruker AXS Inc., Madison, Wisconsin, USA.
- [2] Bruker, *SADABS*, 2016/2, Bruker AXS Inc., Madison, Wisconsin, USA.
- [3] G. M. Sheldrick, *Acta Cryst.* **2015**, *A71*, 3–8, doi:10.1107/S2053273314026370.
- [4] G. M. Sheldrick, *Acta Cryst.* **2015**, *C71*, 3–8, doi:10.1107/S2053229614024218.
- [5] O. V. Dolomanov, L. J. Bourhis, R. J. Gildea, J. A. K. Howard & H. Puschmann, *J. Appl. Cryst.* **2009**, *42*, 339–341, doi:10.1107/S0021889808042726.
- [6] D. Kratzert, *FinalCif*, V79, <https://www.xs3.uni-freiburg.de/research/finalcif>.



Thermal atomic displacement ellipsoid plot for CHA238 with atomic numbering scheme. Ellipsoids are drawn at the 50% probability level and hydrogen atoms are shown as spheres of arbitrary size. Key distances are indicated in Å.



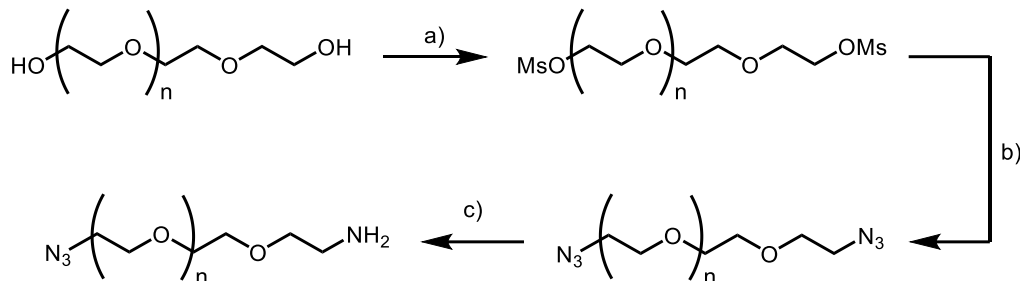
Projection along the a -axis.



Projection along the c -axis.

Experimental procedure and characterization data for Chapitre 2

Linker general synthesis

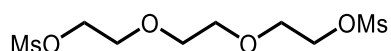


The procedures below were based on triethylene glycol ($n = 1$) as the substrate.

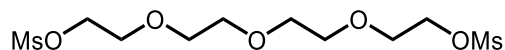
Procedure a)²⁸⁸ A 250-mL round-bottomed flask containing an oven-dried magnetic stir bar was flame-dried under argon and allowed to reach room temperature. The flask was charged with glycol (2.0 g, 14 mmol), anhydrous MeCN (151 mL) and Et₃N (4.9 mL, 35 mmol) and stirred at room temperature. To this colorless solution MsCl (2.7 mL, 35 mmol) was added dropwise over 3 min. The resulting solution was allowed to stir at room temperature for 10-15 min. Upon addition, a white cloud and precipitation with an exothermic reaction was observed. The solvent was concentrated under reduced pressure, diluted with EtOAc (100 mL) and filtered over a silica plug that was further washed with EtOAc (100 mL). The filtrate was concentrated under reduced pressure to give **41** and **42** as a brown oil as the crude mixture. Used as such for the next step.

Procedure b)²⁸⁹ A 25-mL round-bottomed flask containing an oven-dried magnetic stir bar was flame-dried under argon and allowed to reach room temperature. The flask was charged with dimesyl glycol **41** and **42** (1.1 g, 3.7 mmol) and anhydrous DMF (22 mL), and stirred at room temperature. To this solution TBAI (69 mg, 0.20 mmol) was added followed by NaN₃ (973 mg, 15 mmol). The reaction mixture was heated to 80°C and stirred for 16 h. After that time, a white precipitate was formed. The solvent was concentrated under reduced pressure. The residue was suspended in Et₂O, the solid filtrated over a sintered funnel (NaN₃ and MsONa salts) and the filtrate was concentrated under reduced pressure. This process was repeated twice or more, until no further precipitation was observed. The reaction mixture was concentrated under reduced pressure to give **43** and **44** as an orange oil. The crude mixture was kept in the freezer (-20°C) and used as such for the next step.

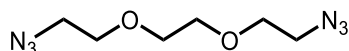
Procedure c)²⁸⁹ A 50-mL round-bottomed flask containing an oven dried magnetic stir bar was charged with diazide glycol **43** and **44** (500 mg, 2.2 mmol), dissolved in a mixture of EtOAc (3.5 mL) and 1.0 M HCl (4.3 mL) and stirred at room temperature for 25 min. The solution went from bright to light-yellow. To this a 0.67 M solution of PPh₃ in EtOAc (3.6 mL, 2.4 mmol) was added dropwise over 30 min via a syringe pump at room temperature. The reaction mixture was allowed to stir at room temperature for 16 h. The EtOAc was removed under reduced pressure. The aqueous layer with a brown oil was transferred to a separatory funnel and washed with EtOAc (2 X 20 mL). The aqueous layer was basified slowly to pH=14 with a 1.0 M solution of NaOH in water and then extracted with CHCl₃ (3 X 20 mL). The organic layers were dried over Na₂SO₄, filtered, and concentrated under reduced pressure to give **45** and **46** as a light-yellow oil as the crude product. Used as such for the next step.



(Ethane-1,2-diylbis(oxy))bis(ethane-2,1-diyl) dimethanesulfonate (41). The titled compound was prepared according to Procedure a) on a 14 mmol scale to give **41** as a light brown oil in quantitative yield (4.4 g, 14 mmol). R_f: 0.57 (5% MeOH:EtOAc); ¹H NMR (MeOD-*d*₃, 500 MHz): δ 4.37-4.36 (m, 4H, CH₂-CH₂-OMs), 3.77-3.75 (m, 4H, O-CH₂-CH₂-OMs), 3.68 (s, 4H, O-CH₂-CH₂-O), 3.10 (s, 6H, SO₂-CH₃). ¹³C NMR (126 MHz, MeOD) δ 71.5, 70.9, 70.1, 37.5. Spectral data match literature.²⁹⁰

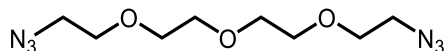


((Oxybis(ethane-2,1-diyl))bis(oxy))bis(ethane-2,1-diyl) dimethanesulfonate (42). The titled compound was prepared according to Procedure a) on a 13 mmol scale to give **42** as a light brown oil in quantitative yield (5.3 g, 13 mmol). R_f: 0.38 (80% EtOAc:hexanes); ¹H NMR (MeOD-*d*₃, 500 MHz): δ 4.38-4.36 (m, 4H, CH₂-CH₂-OMs), 3.77-3.75 (m, 4H, O-CH₂-CH₂-OMs), 3.66-3.65 (m, 8H, O-CH₂-CH₂-O-CH₂-CH₂-O), 3.10 (s, 6H, SO₂-CH₃). ¹³C NMR (126 MHz, MeOD), δ 71.6, 71.5, 71.0, 70.1, 37.5. Spectral data match literature.²⁹¹

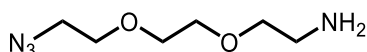


1,2-Bis(2-azidoethoxy)ethane (43). The titled compound was prepared according to Procedure b) on a 3.7 mmol scale to give **43** as a light orange liquid in 94% yield (0.70 g, 3.5 mmol). The product

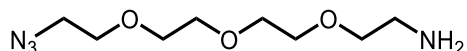
was used as such for the next step. $^1\text{H NMR}$ (CDCl_3 , 500 MHz): δ 3.70-3.68 (m, 8H, $\text{CH}_2\text{-O-CH}_2\text{-CH}_2\text{-O-CH}_2$), 3.39 (t, J = 4.1 Hz, 4H, $\text{CH}_2\text{-N}_3$). $^{13}\text{C NMR}$ (126 MHz, CDCl_3) δ 70.9, 70.3, 50.8. Spectral data match literature.²⁸⁹



1-Azido-2-(2-(2-(2-azidoethoxy)ethoxy)ethoxy)ethane (44). The titled compound was prepared according to Procedure b) on a 11 mmol scale to give **44** as a light orange oil in 92% yield (2.6 g, 11 mmol). The product was used as such for the next step. $^1\text{H NMR}$ (CDCl_3 , 500 MHz): δ 3.69-3.67 (m, 12H, $\text{O-CH}_2\text{-CH}_2\text{-O}$), 3.39 (t, J = 5.0 Hz, 4H, $\text{CH}_2\text{-N}_3$). $^{13}\text{C NMR}$ (125 MHz, CDCl_3) δ 70.9, 70.2, 50.8. Spectral data match literature.²⁸⁹

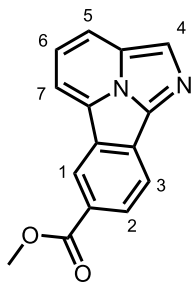


2-(2-(2-(2-Azidoethoxy)ethoxy)ethoxy)ethan-1-amine (45). The titled compound was prepared according to Procedure c) on a 1.7 mmol scale to give **45** as a light brown oil in 80% yield (232 mg, 1.3 mmol). The product was used as such for the next step. $^1\text{H NMR}$ (CDCl_3 , 400 MHz): δ 3.67-3.71 (m, 6H, $\text{N}_3\text{-CH}_2\text{-CH}_2\text{-O-CH}_2\text{-CH}_2\text{-O}$), 3.49 (t, J = 5.2 Hz, 2H, $\text{N}_3\text{-CH}_2$), 3.37 (t, J = 5.2 Hz, 2H, $\text{O-CH}_2\text{-CH}_2\text{-NH}_2$), 2.85-2.83 (m, 2H, $\text{-CH}_2\text{-NH}_2$), 1.50 (br, 2H, -NH_2). $^{13}\text{C NMR}$ (100 MHz, CDCl_3) δ 73.6, 70.7, 70.4, 70.1, 50.7, 41.8. Spectral data match literature.²⁸⁹

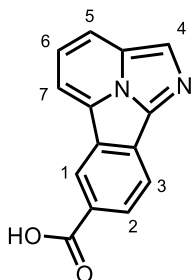


2-(2-(2-(2-Azidoethoxy)ethoxy)ethoxy)ethan-1-amine (46). The titled compound was prepared according to Procedure c) on a 3.9 mmol scale to give **46** as a light brown oil in 90% yield (762 mg, 3.5 mmol). The product used as such for the next step. $^1\text{H NMR}$ (CDCl_3 , 400 MHz): δ 3.66-3.60 (m, 10H, $\text{N}_3\text{-CH}_2\text{-CH}_2\text{-(O-CH}_2\text{-CH}_2\text{-O)}_2$), 3.48 (t, J = 5.2 Hz, 2H, $\text{N}_3\text{-CH}_2$), 3.36 (t, J = 5.0 Hz, 2H, $\text{O-CH}_2\text{-CH}_2\text{-NH}_2$), 2.85-2.83 (m, 2H, $\text{CH}_2\text{-NH}_2$), 1.97 (br, 2H, -NH_2). $^{13}\text{C NMR}$ (100 MHz, CDCl_3) δ 73.5, 70.8, 70.7, 70.7, 70.4, 70.1, 50.8, 41.8. Spectral data match literature.²⁸⁹

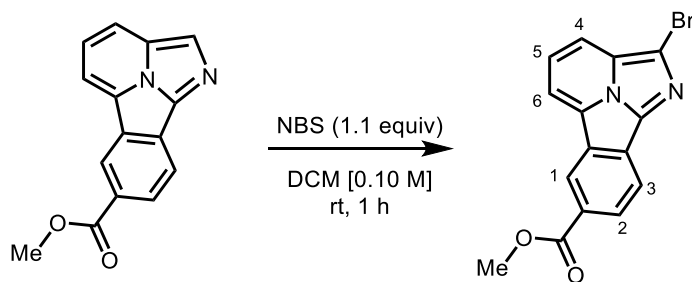
Fluorescent core general synthesis



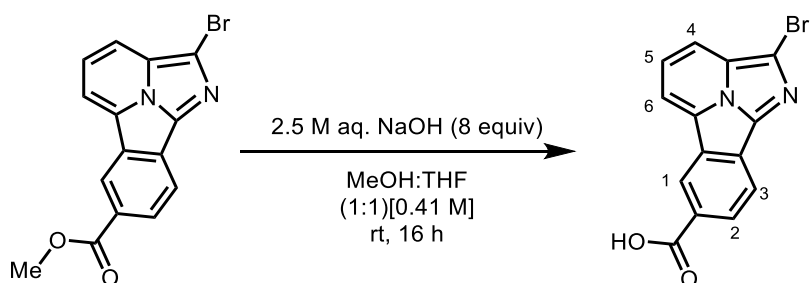
Methyl benzo[α]imidazo[2,1,5-*cd*]indolizine-7-carboxylate (39). The titled compound **39** was prepared according to literature on a 17 mmol scale and purified via flash chromatography (20% EtOAc:toluene) to give **39** as a bright yellow solid in 88% yield (3.7 g, 15 mmol). **R_f**: 0.28 (20% EtOAc:toluene); **¹H NMR** (CDCl₃, 500 MHz): δ 9.15-9.14 (m, 1H, C-H₁), 8.45-8.44 (m, 2H, C-H₂ and C-H₃), 8.33 (s, 1H, C-H₄) 8.22 (d, J = 8.4 Hz, 1H, C-H₆), 8.16 (d, J = 7.0 Hz, 1H, C-H₅), 7.79 (dd, J = 8.4 Hz and 7.0 Hz, 1H, C-H₇), 4.04 (s, 3H, O-CH₃); **¹³C NMR** (125 MHz, CDCl₃) δ 167.2, 130.6, 130.5, 130.1, 129.4, 126.5, 126.3, 125.5, 122.7, 119.6, 117.5, 111.6, 52.5. Spectral data match literature.²⁹²



Benzo[α]imidazo[2,1,5-*cd*]indolizine-7-carboxylic acid (40). The titled compound was prepared according to literature procedure on a 2.0 mmol scale to give **40** as a yellow solid in 93% yield (438 mg, 1.9 mmol). **¹H NMR** (DMSO-*d*₆, 500 MHz): δ 9.34 (dd, J = 1.5 and 0.71 Hz, 1H, C-H₁), 8.75 (d, J = 7.0 Hz, 1H, C-H₇), 8.54 (s, 1H, C-H₄), 8.52 (d, J = 8.5 Hz, 1H, C-H₅), 8.46 (dd, J = 8.4 Hz and 0.7 Hz, 1H, C-H₃), 8.40 (dd, J = 8.4 Hz and 1.5 Hz, 1H, C-H₂), 8.01 (dd, J = 8.5 Hz and 7.2 Hz, 1H, C-H₆); **¹³C NMR** (125 MHz, DMSO) δ 167.2, 134.3, 130.5, 130.1, 128.3, 127.7, 127.1, 126.1, 126.0, 125.6, 124.5, 119.5, 118.7, 114.4. Spectral data match literature.²⁹²



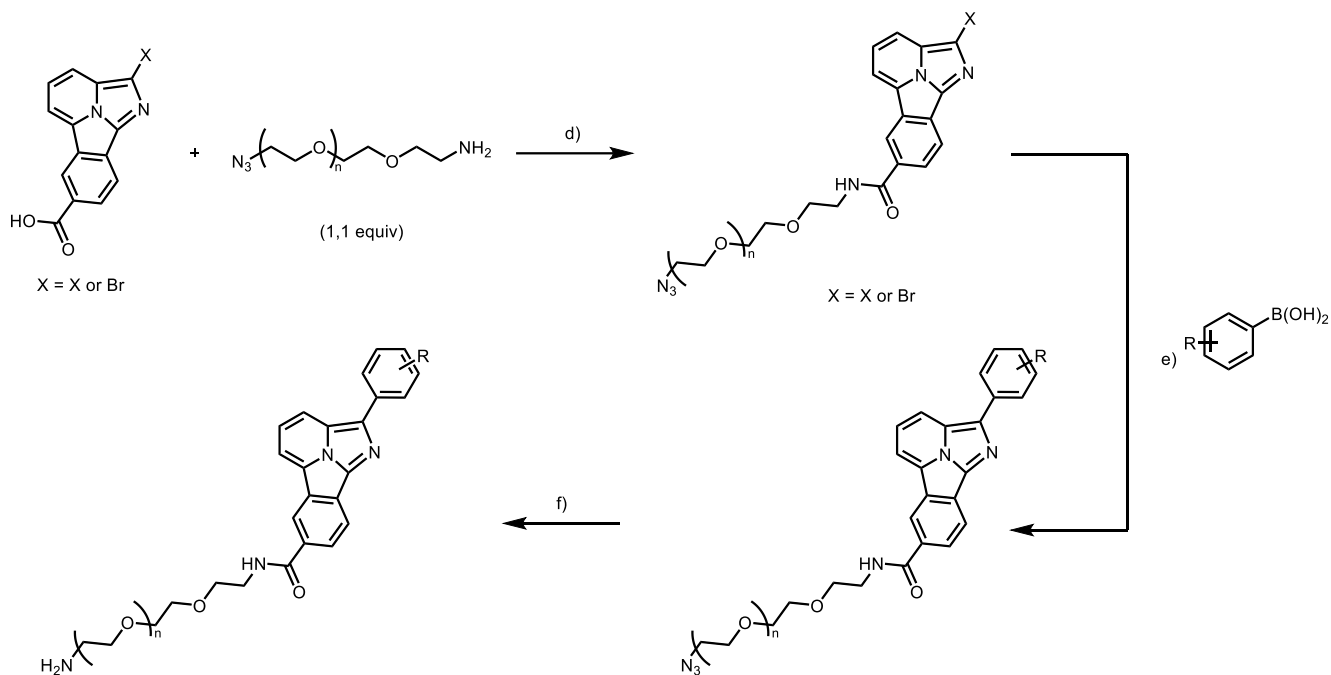
Methyl 2-bromobenzo[*a*]imidazo[2,1,5-*cd*]indolizine-7-carboxylate (51). To an oven-dried 0.5–2.0 mL microwave vial containing an oven-dried magnetic stir bar was charged with **39** (405 mg, 1.6 mmol) and DCM (16 mL). To the resulting bright orange solution NBS (317 mg, 1.8 mmol) was added in one-portion and the reaction was stirred at room temperature. After 1 h, TLC showed full conversion. The mixture was transferred in a separatory funnel. The organic layer was washed with a saturated solution of Na₂CO₃ in water (2 X 15 mL). The water layer was backwashed with DCM (2 X 2 mL). The combined organic layers were washed with a mixture of Na₂CO₃/Brine (1:1), dried over MgSO₄, filtered, and concentrated to dryness to afford **51** as a bright yellow solid in quantitative yield (533 mg, 1.6 mmol). **¹H NMR (CDCl₃, 500 MHz):** δ 9.12 (dd, *J* = 1.5 and 0.68 Hz, 1H, C–H₁), 8.45 (dd, *J* = 8.4 and 1.5 Hz, 1H, C–H₂) 8.37 (dd, *J* = 8.4 and 0.65 Hz, 1H, C–H₃), 8.17 (d, *J* = 7.1 Hz, 1H, C–H₆), 8.14 (d, *J* = 8.5 Hz, 1H, C–H₄), 7.82 (dd, *J* = 8.5 and 7.1 Hz, 1H, C–H₅), 4.04 (s, 3H, O–CH₃); **¹³C NMR (125 MHz, CDCl₃),** δ: 167.0, 135.3, 130.5, 130.1, 129.4, 127.0, 126.7, 125.5, 123.3, 119.6, 116.8, 113.4, 112.5, 52.6; **HRMS (ESI, Pos)** calc. for C₁₅H₉BrN₂O₂ (M+H)⁺: 328.99202 found: 328.99174 *m/z*.



2-Bromobenzo[*a*]imidazo[2,1,5-*cd*]indolizine-7-carboxylic acid (52). A 25-mL round bottomed flask containing an oven dried magnetic stir bar was charged with **51** (350 mg, 1.1 mmol). The solid was suspended in MeOH (1.3 mL) and THF (1.3 mL). To this was added a 2.5 M solution of NaOH in water (3.4 mL, 8.5 mmol) at room temperature. An exothermic reaction was observed, and the mixture was stirred overnight at room temperature. After that time, a yellow precipitate was observed full

conversion was confirmed by TLC (2% MeOH:DCM). The reaction mixture was neutralized using *conc* HCl (1.4 mL) to pH 2. The resulting heavy yellow precipitate was filtered under vacuum over a büchner funnel, washed with small portion of water (2 X 5 mL) and allowed dried for 10-15 min. The yellow powder was transferred to a vial and further dried under high vacuum to afford **52** as a bright yellow powder in quantitative yield (335 mg, 1.1 mmol). The solid was used as such for the next step.

Biomarkers Synthesis

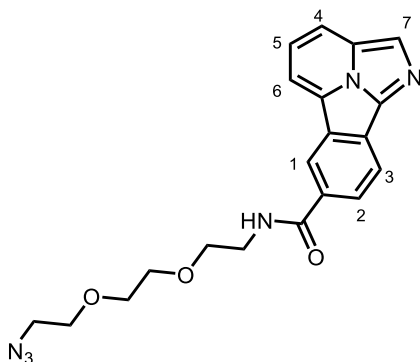


Procedure d) A 25-mL round bottomed flask containing an oven-dried magnetic bar was flame-dried under argon and allowed to reach room temperature. This flask was then charged with **acid** (150 mg, 0.48 mmol) and the corresponding **amino-azido-PEG** (104 mg, 0.60 mmol). The mixture was suspended in anhydrous DCM (8.4 mL). To this mixture EDCI (186 mg, 0.98 mmol), DMAP (17 mg, 0.14 mmol) and DIPEA (251 μ L, 1.4 mmol) were successively added. Upon DIPEA addition, the yellow precipitate solubilized and turned orange. The reaction mixture was then allowed to stir at room temperature for 16 h. After that time, TLC showed full conversion. The reaction mixture was

concentrated to dryness to yield an orange oil. This was dissolved in DCM and directly purified via flash chromatography to give **azide-PEG-Fluo** as a thick yellow oil.

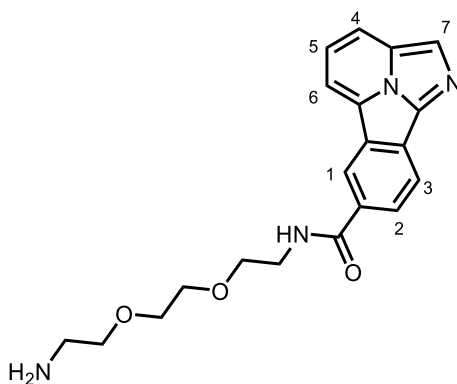
Procedure e) A 0.5-2.0 mL microwave vial containing an oven-dried stirring bar was charged with **azide-PEG-Fluo** (50 mg, 0.11 mmol), boronic acid (0.22 mmol) and K_3PO_4 (90 mg, 0.42 mmol). To a dram vial containing $Pd(dppf)Cl_2 \cdot DCM$ (1:1) (4.3 mg, 5.3 μ mol) was added 17% H_2O in DMF (1.3 mL) and the solubilized catalyst was added as a solution to the microwave vial. The resulting bright yellow solution was stirred at room temperature for 30 seconds to homogenize. The solution was stirred at 80 °C and turned darker with some precipitation. To the reaction mixture was added a 1:1 mixture of a saturated solution $NaHCO_3$ in water and brine (10 mL), which was transferred in a separatory funnel and washed with EtOAc (3 X 15 mL). The organic layers were washed with a 15% w./w. solution of LiCl in water, dried over $MgSO_4$, filtered, and concentrated to dryness to give a bright solid as the crude mixture. The solids were then purified via flash chromatography to give **azide-PEG-Fluo-Aryl** as a bright colored solid.

Procedure f) A 5-mL round bottomed flask containing an oven-dried stirring bar was flame-dried under argon and allowed to reach room temperature. This flask was charged with **azide-PEG-Fluo** (0.060 mmol) and $Pd(OH)_2/C$ (2.1 mg, 3.0 μ mol). The flask was purged with argon for 10 min. Anhydrous EtOH (0.60 mL, 0.10 M) was added to the flask. The flask was then purged with H_2 (balloon) and stirred at room temperature overnight under H_2 (1 atm). The flask was purged with argon and the solid filtered over a plug of Celite and copiously rinsed with anhydrous EtOH (2 X 5 mL). The filtrate was then concentrated under reduced pressure to give a bright colored solid as the crude mixture. The solid was purified via flash chromatography to give **amine-PEG-Fluo** as a bright colored solid.



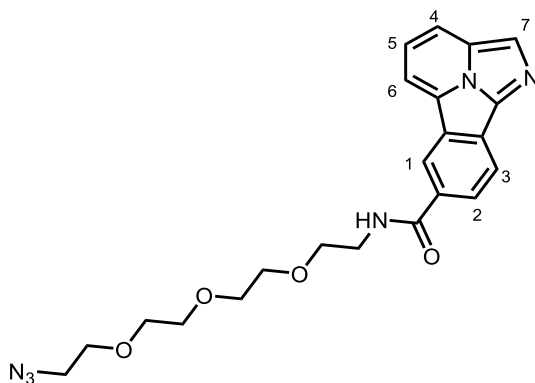
***N*-(2-(2-(2-Azidoethoxy)ethoxy)ethyl)benzo[*a*]imidazo[2,1,5-*cd*]indolizine-7-carboxamide**

(47). The titled compound was prepared according to **Procedure d**) on a 0.35 mmol scale and purified via flash chromatography (2.5% MeOH:DCM) to give **47** as a yellow oil in 67% yield (92 mg, 0.24 mmol). **R_f**: 0.27 (3% MeOH:DCM); **¹H NMR** (CDCl₃, 500 MHz): δ 8.95 (d, *J* = 1.1 Hz, 1H, C-H₁), 8.41 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H, C-H₃), 8.29 (s, 1H, C-H₇), 8.19 (d, *J* = 8.5 Hz, 1H, C-H₄), 8.13 (dd, *J* = 8.4 and 1.1 Hz, 1H, C-H₂), 8.11 (d, *J* = 7.0 Hz, 1H, C-H₆), 7.75 (dd, *J* = 8.5 and 7.1 Hz, 1H, C-H₅), 6.96 (t, *J* = 4.8 Hz, 1H, CH₂-NH-CO-Ar), 3.81-3.68 (m, 10H, CH₂-PEG), 3.38-3.35 (m, 2H, N₃-CH₂-CH₂); **¹³C NMR** (CDCl₃, 500 MHz): δ 167.4, 136.9, 130.8, 129.7, 128.9, 127.3, 126.5, 126.3, 123.2, 122.5, 119.6, 117.4, 111.5, 70.7, 70.4, 70.2, 70.1, 50.7, 40.2; **FTIR** (cm⁻¹) (neat): 3310, 3082, 2919, 2866, 2096, 1638, 1530, 1491, 1462, 1337, 1294, 1241, 1113, 1067, 835, 804, 678; **HRMS** (ESI, Pos) calc. for C₂₀H₂₀N₆O₃ (M+H)⁺: 393.16697 found: 393.16878 *m/z*.

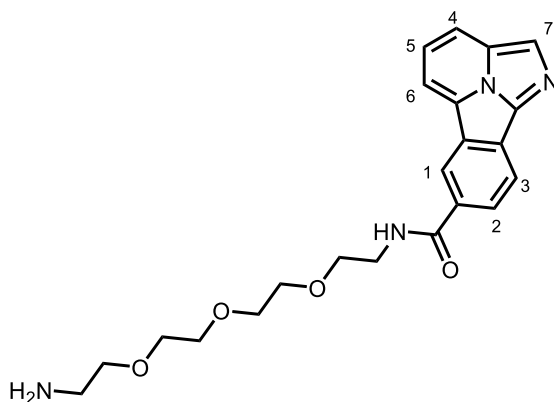


***N*-(2-(2-(2-Aminoethoxy)ethoxy)ethyl)benzo[*a*]imidazo[2,1,5-*cd*]indolizine-7-carboxamide**

(49). The titled compound was prepared according to **Procedure f**) on a 0.035 mmol scale and purified via flash chromatography (10% MeOH:DCM) to give **49** as a yellow oil in 60% yield (12 mg, 0.032 mmol). **R_f**: 0.09 (10% MeOH:DCM); **¹H NMR** (CDCl₃, 500 MHz): δ 8.96 (br, 1H, C-H₁), 8.38-8.33 (m, 1H, C-H₃), 8.26 (s, 1H, C-H₇), 8.19-8.13 (d, *J* = 8.5 Hz, 1H, C-H₄ and C-H₂), 8.07 (d, *J* = 7.0 Hz, 1H, C-H₆), 7.70 (dd, *J* = 8.5 and 7.1 Hz, 1H, C-H₅), 7.55 (br, 1H, CH₂-NH-CO-Ar), 3.82-3.64 (m, 10H, CH₂-PEG), 3.54 (br, 2H, NH₂-CH₂-PEG), 2.30 (br, 2H, NH₂-CH₂-CH₂); **¹³C NMR** (CDCl₃, 126 MHz): δ 167.4, 136.9, 130.8, 129.5, 128.7, 127.7, 127.5, 126.5, 126.3, 123.3, 122.5, 119.5, 117.3, 111.4, 70.4, 70.3, 70.2, 70.2, 40.2; **FTIR** (cm⁻¹) (neat): 3358, 3297, 3079, 2923, 2855, 1635, 1540, 1492, 1437, 1339, 1312, 1298, 1104, 1079, 804, 679; **HRMS** (ESI, Pos) calc. for C₂₀H₂₂N₄O₃ (M+H)⁺: 367.17647 found: 367.17735 *m/z*.

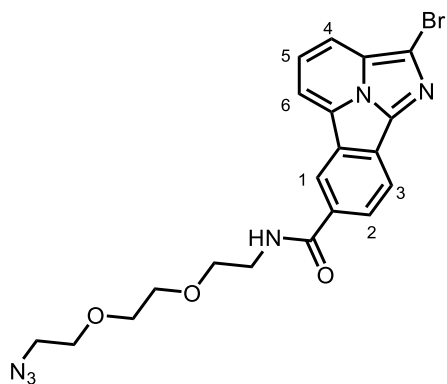


***N*-(2-(2-(2-(2-Azidoethoxy)ethoxy)ethoxy)ethyl)benzo[*a*]imidazo[2,1,5-*cd*]indolizine-7-carboxamide (48).** The titled compound was prepared according to **Procedure d**) on a 0.40 mmol scale and purified via flash chromatography (2.5% MeOH:DCM) to give **48** as a yellow oil in 48% yield (83 mg, 0.18 mmol). **R_f**: 0.26 (3% MeOH:DCM); **¹H NMR** (CDCl₃, 500 MHz): δ 8.97 (dd, *J* = 1.5 and 0.66 Hz, 1H, C–H₁), 8.40 (dd, *J* = 8.4 and 0.66 Hz, 1H, C–H₃), 8.29 (s, 1H, C–H₇), 8.19 (d, *J* = 8.5 Hz, 1H, C–H₆), 8.15 (dd, *J* = 8.4 and 1.1 Hz, 1H, C–H₂), 8.10 (d, *J* = 7.0 Hz, 1H, C–H₄), 7.75 (dd, *J* = 8.5 and 7.1 Hz, 1H, C–H₅), 6.96 (t, *J* = 4.8 Hz, 1H, CH₂–NH–CO–Ar), 3.80–3.62 (m, 12H, CH₂–PEG), 3.60–3.57 (m, 2H, CH₂–NH–CO–Ar), 3.32–3.28 (m, 2H, N₃–CH₂–CH₂); **¹³C NMR** (CDCl₃, 126 MHz): δ 167.3, 136.9, 130.9, 129.6, 128.9, 127.4, 126.5, 126.3, 123.3, 122.5, 119.5, 117.4, 111.5, 70.8, 70.7, 70.6, 70.4, 70.1, 70.0, 50.7, 40.2; **FTIR** (cm⁻¹) (neat): 3331, 3064, 2915, 2867, 2098, 1638, 1531, 1491, 1463, 1295, 1265, 1242, 1099, 1068, 836, 804, 678; **HRMS** (ESI, Pos) calc. for C₂₂H₂₄N₆O₄ (M+H)⁺: 437.19318 found: 437.19442 *m/z*.

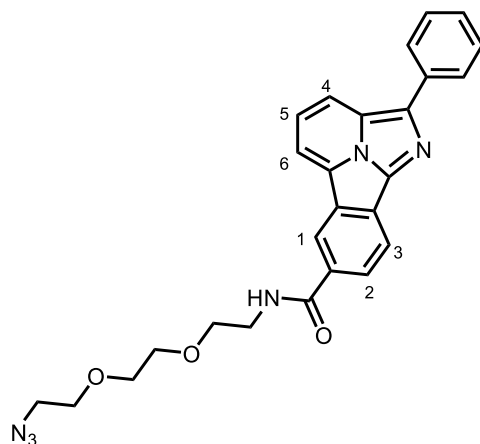


***N*-(2-(2-(2-(2-Aminoethoxy)ethoxy)ethoxy)ethyl)benzo[*a*]imidazo[2,1,5-*cd*]indolizine-7-carboxamide (50).** The titled compound was prepared according to **Procedure f**) on a 0.14 mmol scale and purified via flash chromatography (10% MeOH:DCM) to give **50** as a yellow oil in 60% yield (33.8

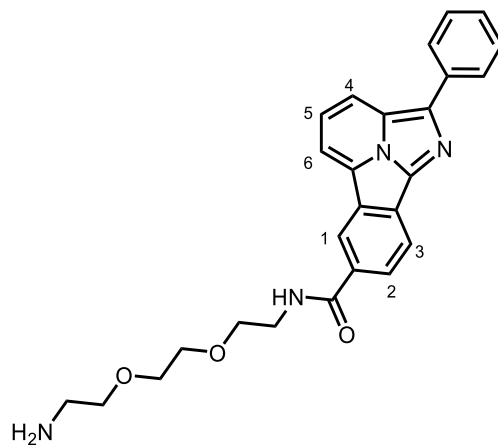
mg, 0.084 mmol). $^1\text{H NMR}$ (CDCl_3 , 500 MHz): δ 9.05 (br, 1H, C-H₁), 8.38 (d, J = 8.4 Hz, 1H, C-H₂), 8.28 (s, 1H, C-H₇), 8.22 (dd, J = 8.2 and 0.7 Hz, 1H, C-H₃), 8.19 (d, J = 8.4 Hz, 1H, C-H₆), 8.13 (d, J = 7.1 Hz, 1H, C-H₄), 7.83 (br, 1H, CH₂-NH-CO-Ar), 7.73 (dd, J = 8.5 and 7.1 Hz, 1H, C-H₅), 3.81-3.69 (m, 12H, CH₂-PEG), 3.52-3.48 (br, 2H, NH₂-CH₂-PEG), 2.84 (br, 2H, CH₂-NH-CO-Ar), 2.05 (br, 2H, NH₂-CH₂-CH₂); $^{13}\text{C NMR}$ (CDCl_3 , 126 MHz): δ 167.4, 136.9, 130.8, 129.5, 128.7, 127.7, 127.5, 126.5, 126.3, 123.3, 122.5, 119.5, 117.3, 111.4, 70.4, 70.3, 70.2, 70.2, 70.1, 69.8, 40.2; **FTIR** (cm^{-1}) (neat): 3357, 3080, 2921, 2868, 1635, 1539, 1464, 1338, 1310, 1297, 1260, 1243, 1078, 1072, 772, 732, 678; **HRMS** (ESI, Pos) calc. for $\text{C}_{22}\text{H}_{26}\text{N}_4\text{O}_4$ ($\text{M}+\text{H}$)⁺: 411.20268 found: 411.20416 m/z .



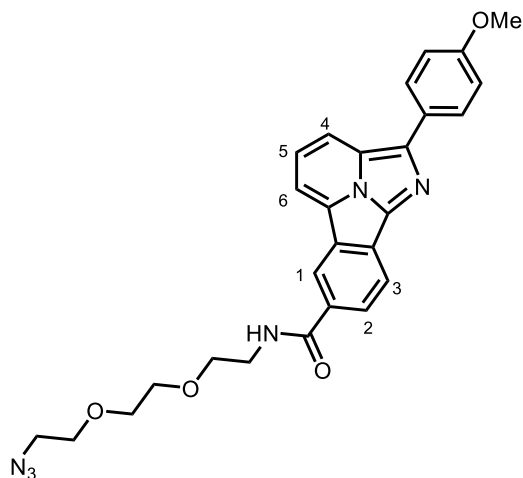
***N*-(2-(2-(2-Azidoethoxy)ethoxy)ethyl)-2-bromobenzo[*a*]imidazo[2,1,5-*cd*]indolizine-7-carboxamide (53)**. The titled compound was prepared according to **Procedure d**) on a 0.48 mmol scale and purified via flash chromatography (2.5% MeOH:DCM) to give **53** as an orange thick oil in 80% yield (180 mg, 0.38 mmol). **R_f**: 0.26 (3% MeOH:DCM); $^1\text{H NMR}$ (CDCl_3 , 500 MHz): δ 8.91-8.88 (m, 1H, C-H₁), 8.31 (dd, J = 8.4 and 0.65 Hz, 1H, C-H₃), 8.11 (dd, J = 8.4 and 1.5 Hz, 1H, C-H₂), 8.10-8.07 (m, 2H, C-H₄ and C-H₆), 7.75 (dd, J = 8.5 and 7.1 Hz, 1H, C-H₅), 6.95 (t, J = 5.6 Hz, 1H, CH₂-NH-CO-Ar), 3.81-3.68 (m, 10H, CH₂-PEG), 3.38-3.34 (m, 2H, N₃-CH₂-CH₂); $^{13}\text{C NMR}$ (CDCl_3 , 500 MHz): δ 167.2, 135.3, 131.3, 129.7, 129.1, 127.7, 126.9, 125.2, 123.3, 123.1, 119.6, 116.7, 112.7, 112.4, 70.7, 70.4, 70.2, 70.0, 50.7, 40.2.



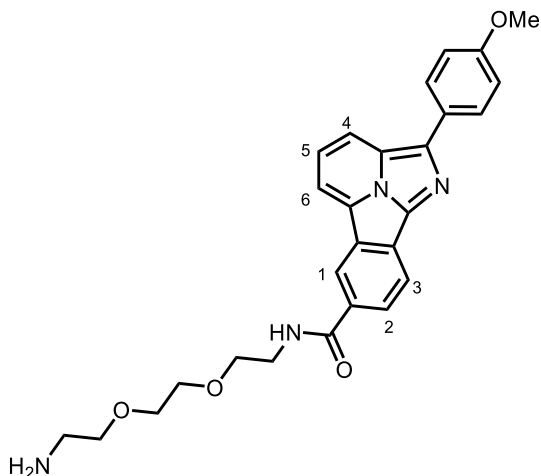
***N*-(2-(2-(2-Azidoethoxy)ethoxy)ethyl)-2-phenylbenzo[*a*]imidazo[2,1,5-*cd*]indolizine-7-carboxamide (54)**. The titled compound was prepared according to **Procedure e**) on a 0.11 mmol scale and purified via column chromatography (2.5% MeOH:DCM) to give **54** as an orange thick oil in 56% yield (28 mg, 0.060 mmol). **R_f**: 0.24 (3% MeOH:DCM). The minimal amount of this compound was not enough for its full characterization. Full characterization will be done in due course.



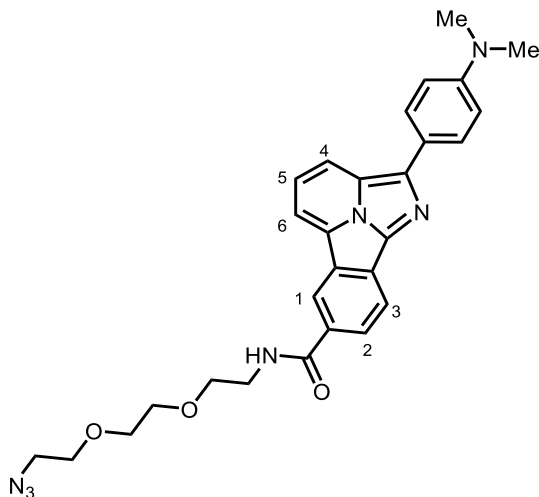
***N*-(2-(2-(2-Aminoethoxy)ethoxy)ethyl)-2-phenylbenzo[*a*]imidazo[2,1,5-*cd*]indolizine-7-carboxamide (57)**. The titled compound was prepared according to **Procedure f**) on a 0.48 mmol scale and purified via column chromatography (10% MeOH:DCM) to give **57** as an orange thick oil in 20% yield (5.2 mg, 0.020 mmol). **R_f**: 0.08 (10% MeOH:DCM). The minimal amount of this compound was not enough for its full characterization. Full characterization will be done in due course.



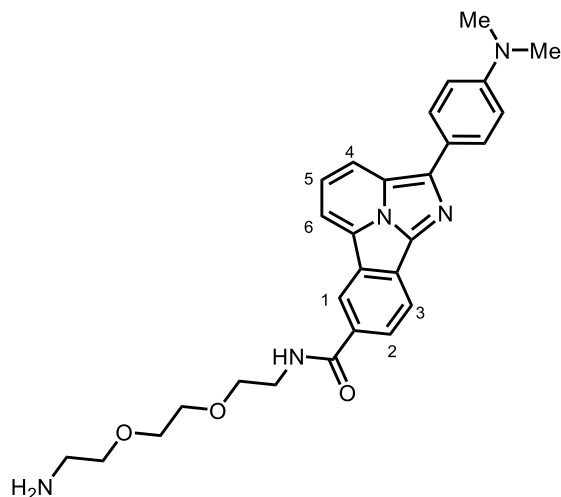
***N*-(2-(2-(2-Azidoethoxy)ethoxy)ethyl)-2-(4-methoxyphenyl)benzo[*a*]imidazo[2,1,5-*cd*]indolizine-7-carboxamide (55).** The titled compound was prepared according to Procedure e) on a 0.085 mmol scale and purified via column chromatography (2.5% MeOH:DCM) to give **55** as an orange thick oil in 74% yield (31 mg, 0.063 mmol). *R_f*: 0.25 (3% MeOH:DCM); ¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz): δ 8.92 (br, 1H, C-H₁), 8.42 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H, C-H₃), 8.40-8.35 (m, 1H, C-H₆), , 8.17 (d, *J* = 8.8 Hz, 2H, C-H_{*m*-OMe}), 8.14-8.09 (m, 1H, C-H₂), 8.07 (d, *J* = 7.0 Hz, 1H, C-H₄), 7.75-7.68 (m, 1H, C-H₅), 7.09 (d, *J* = 8.8, 2H, C-H_{*o*-OMe}), 7.00-6.93 (br, 1H, CH₂-NH-CO-Ar), 3.91 (s, 3H, Ar-O-CH₃), 3.84-3.67 (m, 10H, CH₂-PEG), 3.61-3.58 (m, 2H, CH₂-NH-CO-Ar); ¹³C NMR (CDCl₃, 100 MHz): δ 167.4, 142.9, 135.6, 130.1, 129.7, 128.7, 127.0, 126.2, 123.9, 123.1, 123.0, 121.8, 119.4, 118.4, 112.9, 111.9, 70.7, 70.4, 70.2, 70.1, 50.7, 40.6, 40.1; FTIR (cm⁻¹) (neat): 3325, 3062, 2922, 2855, 2100, 1637, 1621, 1610, 1491, 1462, 1416, 1391, 1245, 1100, 893, 769, 643; HRMS (ESI, Pos) calc. for C₂₇H₂₆N₆O₄ (M+H)⁺: 499.20883 found: 499.21000 m/z.



***N*-(2-(2-(2-Aminoethoxy)ethoxy)ethyl)-2-(4-methoxyphenyl)benzo[*a*]imidazo[2,1-*cd*]indolizine-7-carboxamide (58)**. The titled compound was prepared was prepared according to **Procedure f**) on a 0.027 mmol scale and purified via column chromatography (10% MeOH:DCM) to give **58** as an orange thick oil in 49% yield (6.2 mg, 0.014 mmol). *R*_f:0.09 (10% MeOH:DCM). The minimal amount of this compound was not enough for its full characterization. Full characterization will be done in due course.



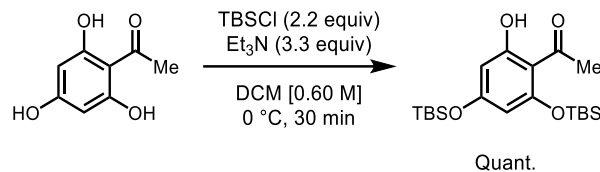
***N*-(2-(2-(2-Azidoethoxy)ethoxy)ethyl)-2-(4-(dimethylamino)phenyl)benzo[*a*]imidazo[2,1-*cd*]indolizine-7-carboxamide (56)**. The titled compound was prepared was prepared according to **Procedure e**) on a 0.085 mmol scale and purified via column chromatography (2.5% MeOH:DCM) to give **56** as a red thick oil in 88% yield (38 mg, 0.075 mmol). *R*_f: 0.25 (3% MeOH:DCM); ¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz): δ 8.90 (s, 1H, C-H₁), 8.40 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H, C-H₃), 8.36 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H, C-H₂), 8.17-8.07 (m, 3H, C-H₄ and C-H_{*m*-NMe₂}), 8.05-8.02 (m, 1H, C-H₆), 7.68-7.63 (m, 1H, C-H₅), 7.03-6.96 (m, 1H, CH₂-NH-CO-Ar), 6.90 (d, *J* = 6.7 Hz, 2H, C-H_{*o*-NMe₂}), 3.82-3.66 (m, 10H, CH₂-PEG), 3.39 -3.34 (m, 2H, N₃-CH₂-CH₂), 3.05 (s, 6H, N(CH₃)₂); ¹³C NMR (CDCl₃, 125 MHz): δ 167.5, 142.9, 135.6, 130.1, 129.7, 128.7, 127.8, 127.0, 126.2, 123.9, 123.1, 123.0, 121.8, 119.4, 118.4, 112.9, 111.9, 70.7, 70.4, 70.2, 70.1, 50.7, 40.6, 40.1; (cm⁻¹) (neat): 3289, 3118, 3058, 2921, 2854, 2801, 2093, 1635, 1608, 1530, 1466, 1417, 1390, 1352, 1295, 1267, 1195, 1170, 1064, 944, 817, 742, 592; **HRMS** (ESI, Pos) calc. for C₂₈H₂₉N₇O₃ (M+H)⁺: 512.24046 found: 512.24146 m/z.



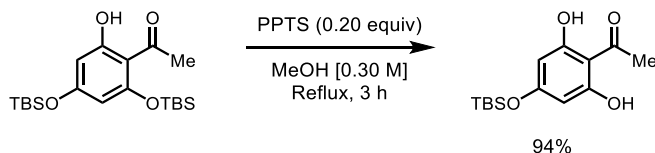
***N*-(2-(2-(2-Aminoethoxy)ethoxy)ethyl)-2-(4-(dimethylamino)phenyl)benzo[α]imidazo[2,1,5-*cd*]indolizine-7-carboxamide (59)**. The titled compound was prepared according to **Procedure f** on a 0.037 mmol scale and purified via column chromatography (10% MeOH:DCM) to give **59** as an orange thick oil in 73% yield (13 mg, 0.027 mmol). **R_f**: 0.05 (10% MeOH:DCM). The minimal amount of this compound was not enough for its full characterization. Full characterization will be done in due course.

Experimental procedure and characterization data for Chapitre 3

Total synthesis of Cannflavin A

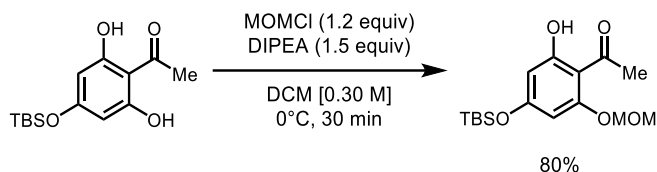


1-(2,4-bis((tert-Butyldimethylsilyl)oxy)-6-hydroxyphenyl)ethan-1-one (61). In a 500-mL round bottomed flask, was stirred suspension of 2,4,6-trihydroxyacetophenone (10 g, 62 mmol) in anhydrous DCM (104 mL), Et₃N (28 mL, 204 mmol) was added, resulting in the formation of a clear yellow solution. The reaction mixture was cooled to 0 °C. A 1.0 M solution of TBSCl in anhydrous DCM (136 mL, 136 mmol) was then added via cannula over 15 min. The reaction mixture was stirred at 0 °C (ice-bath/15 min) for 30 min. Then, the reaction mixture was diluted with DCM (200 mL) and a 1.0 M solution of H₂SO₄ in water (500 mL) was added. The layers were separated, and the aqueous layer was washed with DCM (2 X 50 mL). The organic layers were dried over Na₂SO₄, filtered, and concentrated under reduced pressure. The residue was purified by flash chromatography (5%-25% EtOAc:hexanes) to give **61** as a white solid in quantitative yield (25 g, 62 mmol). Spectral data match literature.¹⁵⁴ mp: 34-36 °C; ¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz): δ 13.51 (s, 1H, Ar-OH), 6.02 (d, *J* = 2.4 Hz, 1H, C-H_{Aryl}). 5.84 (d, *J* = 2.2 Hz, 1H, C-H_{Aryl}), 2.62 (s, 3H, C=O-CH₃), 1.00 (s, 9H, (CH₃)₃C-Si), 0.96 (s, 9 H, (CH₃)₃C-Si). 0.34 (s, 6H, (CH₃)₂Si), 0.23 (s, 6H, (CH₃)₂Si); ¹³C NMR (CDCl₃, 100 MHz): δ 203.5, 166.5, 162.5, 159.7, 109.1, 102.9, 101.9, 33.0, 26.2, 25.7, 19.0, 18.4, -3.3, -4.2.



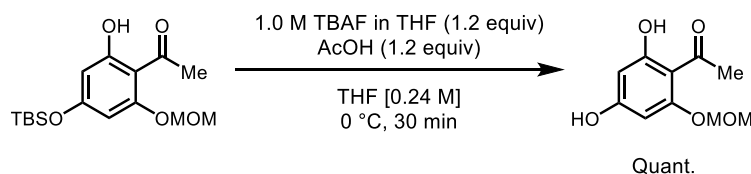
1-(4-((tert-Butyldimethylsilyl)oxy)-2,6-dihydroxyphenyl)ethan-1-one (85). A flame-dried 250-mL round bottomed flask containing an oven-dried magnetic stir bar under argon was charged with **61** (25 g, 62 mmol) and freshly distilled MeOH (206 mL). To this solution PPTS (3.1 g, 12 mmol) was added in one portion. The resulting mixture was heated to reflux for 3 h. After full conversion determined by TLC (100% DCM), the reaction mixture was allowed to reach room temperature and then concentrated under reduced pressure to afford a light-yellow solid as the crude mixture. The residue was then

dissolved in DCM and purified via flash chromatography (100% DCM) to give **85** as a light-yellow solid in 94% yield (16 g, 58 mmol). Spectral data match literature.¹⁷⁶ mp: 99-102 °C; ¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz): δ 5.87 (s, 2H, C-H_{Aryl}), 2.67 (s, 3H, C=O-CH₃), 0.96 (s, 9H, (CH₃)₃C-Si), 0.24 (s, 6H, (CH₃)₂Si); ¹³C NMR (CDCl₃, 100 MHz): δ 204.1, 163.1, 105.8, 100.3, 32.9, 25.6, 18.3, -4.2.



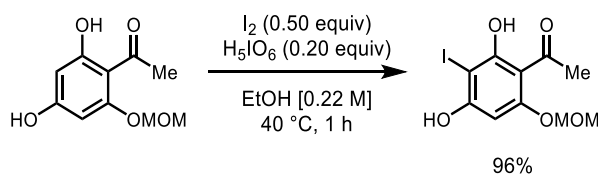
1-(4-((tert-Butyldimethylsilyloxy)-2-hydroxy-6-(methoxymethoxy)phenyl)ethan-1-one (86).

A 1-L round bottomed flask containing **85** (15 g, 53 mmol) and a magnetic stir bar was purged with argon for 15 min. The flask was charged with anhydrous DCM (178 mL) and DIPEA (14 mL, 80 mmol) was added. The reaction mixture was stirred and cooled to 0 °C (ice-bath/15 min). MOMCl (4.9 mL, 64 mmol) was then added dropwise over *ca.* 5 min. The reaction mixture was stirred for 30 min at 0 °C to room temperature (allowing the ice to melt). After full conversion monitored *via* TLC (100% DCM), a saturated solution of NaHCO₃ in water (320 mL) was added to the reaction mixture and stirred at room temperature for 15 min. The layers were separated, and the aqueous layer was washed with DCM (2 X 130 mL). The combined organic layers were washed with water (100 mL), dried over Na₂SO₄, filtered, and concentrated under reduced pressure to afford a yellow powder as the crude product. The residue was purified via flash chromatography (5% EtOAc:hexanes) to give **86** as a white powder in 80% yield (15 g, 47 mmol). Spectral data match literature.¹⁷⁶ mp: 43-44 °C, ¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz): δ 13.67 (s, 1H, Ar-OH), 6.10 (d, *J* = 2.3 Hz, 1H, C-H_{Aryl}), 6.05 (d, *J* = 2.3 Hz, 1H, C-H_{Aryl}), 5.23 (s, 2H, O-CH₂-O-CH₃), 3.51 (s, 3H, O-CH₂-O-CH₃), 2.65 (s, 3H, C=O-CH₃), 0.97 (s, 9H, (CH₃)₃C-Si), 0.25 (s, 6H, (CH₃)₂Si); ¹³C NMR (CDCl₃, 125 MHz): δ 203.3, 166.7, 163.0, 160.6, 107.0, 101.9, 97.9, 94.6, 56.7, 33.2, 25.7, 18.4, -4.2.

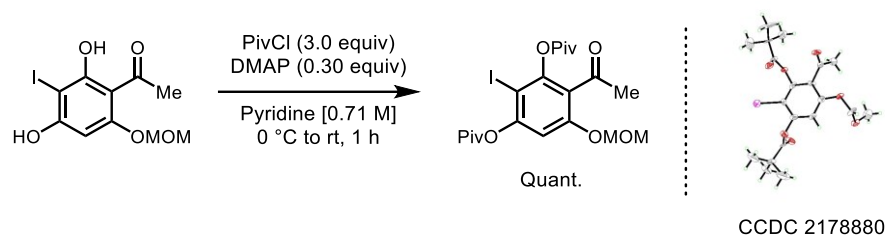


1-(2,4-Di-Hydroxy-6-(methoxymethoxy)phenyl)ethan-1-one (87). A 500-mL round bottomed flask containing **86** (15 g, 47 mmol) was purged with argon (10 min). The solid was then dissolved in

THF (198 mL) and cooled to 0 °C (ice-bath/15 min). To the reaction mixture was then added AcOH (3.2 mL, 56 mmol) and a 1.0 M solution of TBAF in anhydrous THF (56 mL, 56 mmol), upon reagent addition the solution turned light-yellow. The resulting mixture was then stirred at 0 °C for 30 min. After full conversion monitored via TLC (100% DCM), a 1.0 M solution of acetic acid in water (100 mL, 100 mmol) was added, and the reaction mixture was stirred for 15 min. Then, the reaction mixture was diluted in EtOAc (200 mL). The layers separated, and the aqueous layer was washed with EtOAc (2 X 200 mL). The combined organic layers were dried over MgSO₄, filtered, and concentrated under reduced pressure. The residue was purified via flash chromatography (10% EtOAc:hexanes) to give **87** as a white solid in a quantitative yield (9.9 g, 47 mmol). Spectral data match literature.¹⁷⁶ mp: 123-125 °C; ¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz): δ 13.81 (s, 1H, Ar-OH), 6.14 (d, *J* = 2.4 Hz, 1H, C-H_{Aryl}), 6.04 (d, *J* = 2.2 Hz, 1H, C-H_{Aryl}), 5.25 (s, 2H, O-CH₂-O-CH₃), 3.52 (s, 3H, O-CH₂-O-CH₃), 2.65 (s, 3H, C=O-CH₃), 0.97 (s, 9H, (CH₃)₃C-Si), 0.25 (s, 6H, (CH₃)₂Si); ¹³C NMR (CDCl₃, 100 MHz): δ 203.4, 167.0, 162.8, 161.2, 106.5, 97.5, 94.6, 93.6, 56.8, 33.1.



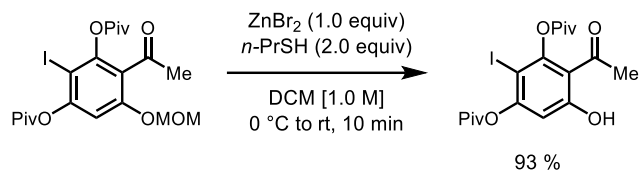
1-(2,4-Di-Hydroxy-3-iodo-6-(methoxymethoxy)phenyl)ethan-1-one (88). A 250-mL round bottomed flask containing an oven dried stir bar was flame-dried under argon and was allowed to cool to room temperature. This flask was then charged with **87** (5.3 g, 25 mmol) and dissolved with anhydrous EtOH (114 mL). To this solution I₂ (3.2 g, 13 mmol) and a 1.0 M solution of H₅IO₆ in water (5.0 mL, 5.0 mmol) were added successively. The resulting dark-brown mixture was stirred at 40 °C. After 20 minutes, the reaction mixture turned brown with a solid. After 1 h, total conversion of the starting material was confirmed by LCMS. To the reaction mixture was added water (239 mL) and the resulting suspension was filtered to obtain **88** as an off-white solid in 96% yield (7.6 g, 23 mmol). Spectral data match literature.¹⁷⁸ mp: >150 °C (darkened, decomp); ¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz): δ 6.43 (s, 1H, C-H_{Aryl}), 6.00 (s, 1H, C-H_{Aryl}), 5.27 (s, 2H, O-CH₂-O-CH₃), 3.52 (s, 3H, O-CH₂-O-CH₃), 2.68 (s, 3H, C=O-CH₃), 0.97 (s, 9H, (CH₃)₃C-Si), 0.25 (s, 6H, (CH₃)₂Si); ¹³C NMR (CDCl₃, 100 MHz): δ 202.9, 165.2, 161.5, 106.6, 94.8, 92.8, 69.1, 56.9, 32.8.



4-Acetyl-2-iodo-5-(methoxymethoxy)-1,3-phenylene bis(2,2-dimethylpropanoate) (89). A

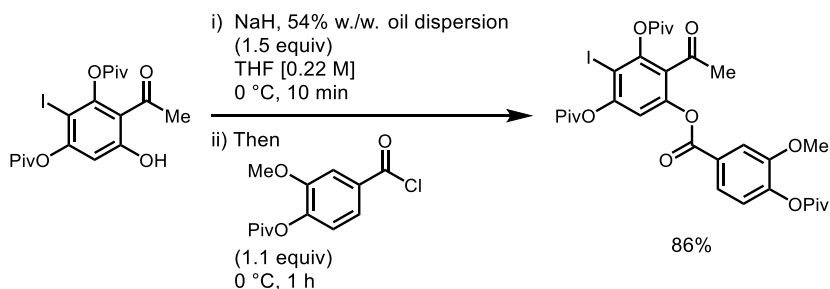
100-mL round bottomed flask containing a magnetic stir bar was flame-dried under argon and allowed to cool to room temperature. The flask was charged with **88** (7.6 g, 23 mmol), DMAP (825 mg, 6.8 mmol) and dissolved with anhydrous pyridine (32 mL). The resulting solution was cooled to 0 °C (ice-bath/10 min). To the cooled solution PivCl (8.3 mL, 68 mmol) was added dropwise and was allowed to stir at 0 °C for 1 h. Upon addition, a white precipitate formed (pyridine•HCl salts). After full conversion monitored via TLC (20% EtOAc:hexanes), the reaction mixture was transferred to a separatory funnel and partitioned between DCM (100 mL) and Water (100 mL). The layers were separated, and the aqueous layer was washed with DCM (2 X 100 mL). The combined organic layers were dried over Na₂SO₄, filtered, and concentrated under reduced pressure to obtain a colorless oil as the crude product. The residue was then purified via flash chromatography (20% EtOAc:hexanes) to give **89** as a white solid in a quantitative yield (17 g, 23 mmol). Crystals were grown overnight from a 1:1 mixture of hexanes: MeOH. **mp**: 83-85 °C; **R_f**: 0.24 (10% EtOAc:hexanes); **¹H NMR** (CDCl₃, 400 MHz): δ 6.87 (s, 1H, C-H_{Ar(yl)}), 5.20 (s, 2H, O-CH₂-O-CH₃), 3.47 (s, 3H, O-CH₂-O-CH₃), 2.47 (s, 3H, C=O-CH₃), 1.41 (s, 9H, (CH₃)₃C-C=O), 1.36 (s, 9H, (CH₃)₃C-C=O) **¹³C NMR** (CDCl₃, 125 MHz): δ 199.0, 175.6, 175.4, 155.5, 153.6, 148.9, 124.0, 107.4, 95.1, 80.5, 56.8, 39.6, 39.4, 31.6, 27.5, 27.3; **FTIR** (cm⁻¹) (neat): 2974, 2935, 2874, 1757, 1701, 1590, 1567, 1386, 1316, 1178, 1080, 1048, 1010, 930, 753, 586 ; **HRMS** (ESI, Pos) calcd for (M+NH₄)⁺: 524.11397, found: 524.11417 *m/z*

Alternative work-up: The reaction mixture can be partitioned between DCM and a 1.0 M solution of H₂SO₄ in water. The layer separated; the aqueous layer was washed with DCM twice. The combined organic layers were dried over Na₂SO₄, filtered, and concentrated under reduced pressure. The resulting solid was then triturated with hexanes to afford the desired product as a white solid.

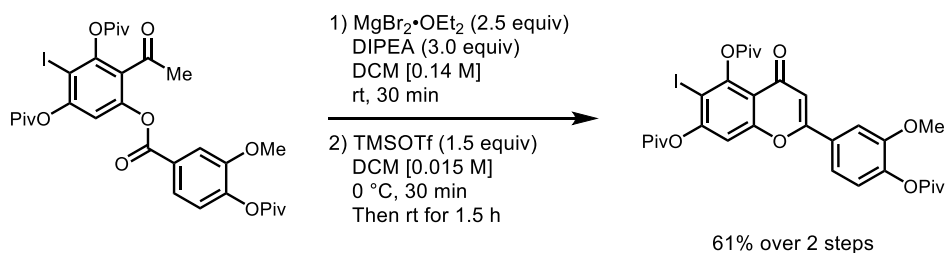


4-Acetyl-5-hydroxy-2-iodo-1,3-phenylene bis(2,2-dimethylpropanoate) (90). A 250-mL round bottom flask was charged with **89** (4.6 g, 9.1 mmol) and an oven-dried stir bar. The flask was purged with argon for 10 min. Anhydrous DCM (9.1 mL) was added to the flask and the reaction was cooled to 0 °C (ice-bath/15 min). ZnBr_2 (3.0 g, 14 mmol) was added to the flask. $n\text{-PrSH}$ (1.6 mL, 18 mmol) was added dropwise over 2 min to the cooled solution and the ice bath removed. After 15 min, full conversion was observed via TLC (10% EtOAc in hexanes). The resulting mixture was diluted with DCM (150 mL) and a saturated solution of NaHCO_3 in water (50 mL) was added slowly at 0 °C and then the mixture was filtered through Celite®. The layers were separated, and the aqueous layer was further washed with DCM (3 X 5 mL). The combined organic layers were dried over Na_2SO_4 , filtered, and concentrated in vacuo. The product was purified via flash chromatography (5% EtOAc:hexanes) to give **90** as a white powder in 93% yield (3.9 g, 8.4 mmol). **mp**: 119-122 °C; **R_f**: 0.24 (10% EtOAc:hexanes); **¹H NMR** (CDCl_3 , 300 MHz): δ 12.81 (s, 1H, Ar-OH) 6.76 (s, 1H, C-H_{Aryl}), 2.59 (s, 3H, C=O-CH₃), 1.47 (s, 9H, (CH₃)₃C-C=O), 1.40 (s, 9H, (CH₃)₃C-C=O); **¹³C NMR** (CDCl_3 , 400 MHz): δ 202.2, 176.0, 175.1, 164.8, 156.9, 153.9, 114.8, 110.8, 78.7, 40.1, 39.7, 32.0, 28.0, 27.3; **FTIR** (cm^{-1}) (neat): 2975, 2936, 2910, 2874, 1759, 1636, 1590, 1565, 1479, 1398, 1362, 1226, 1068, 1036, 1006, 964, 873, 756, 730, 593; **HRMS** (ESI, Pos) calcd for $\text{C}_{18}\text{H}_{23}\text{IO}_6$ ($\text{M}+\text{NH}_4$)⁺: 480.08776, found: 480.08802 m/z .

Note: The starting material for this reaction must be exempt of pyridine as it is inhibiting the reaction. It is also crucial to respect the reaction time, as ZnBr_2 will de-halogenate the starting material and the desire product for prolonged reaction time.



4-Acetyl-2-iodo-5-((3-methoxy-4-(pivaloyloxy)benzoyl)oxy)-1,3-phenylene bis(2,2-dimethylpropanoate) (91). A 100-mL round bottomed flask containing **90** (4.2 g, 9.1 mmol) and a magnetic stir bar was purged with argon for 10 min. The solid was dissolved in anhydrous THF (42 mL) and cooled to 0 °C (ice-bath/10 min). NaH, 54% w./w. oil dispersion (572 mg, 14 mmol) was added, and the reaction mixture was allowed to stir at 0 °C for 10 min. Upon addition of the base, bubbling was observed (H₂ evolution) and the reaction mixture turned bright yellow (Phenolate ion generated). **Aroyl chloride 78** (2.7 g, 10.0 mmol) was added in one portion and the reaction mixture was allowed to stir at 0 °C for 1 h. After full conversion monitored via TLC (10% EtOAc in hexanes). The reaction mixture was transferred to a separatory funnel and partitioned between EtOAc (150 mL) and water (150 mL). The layers were separated, and the aqueous layer was washed with EtOAc (2 X 15 mL). The combined organic layers were dried over Na₂SO₄, filtered, and concentrated under reduced pressure. The crude product was then purified via flash chromatography (15% EtOAc:hexanes) to give **91** as a light-yellow foam in 86% yield (5.7 g, 8.2 mmol). **mp**: 91-94 °C; **R_f**: 0.52 (10% EtOAc:hexanes); **¹H NMR** (CDCl₃, 500 MHz): δ 7.75 (dd, *J* = 8.2 and 2.1 Hz, 1H, C-H_{Aryl-pOMe}), 7.67 (d, *J* = 1.6 Hz, 1H, C-H_{Aryl-oOMe}), 7.14 (d, *J* = 8.2 Hz, 1H, C-H_{Aryl-mOMe}), 7.10 (s, 1H, C-H_{Aryl-mI}), 3.87 (s, 1H, O-CH₃), 2.42 (s, 3H, C=O-CH₃), 1.41 (s, 9H, (CH₃)₃C-C=O), 1.38 (s, 9H, (CH₃)₃C-C=O), 1.38 (s, 9H, (CH₃)₃C-C=O); **¹³C NMR** (CDCl₃, 126 MHz): δ 197.1, 176.2, 175.4, 175.3, 163.3, 153.2, 151.4, 149.4, 148.5, 145.6, 126.9, 126.6, 123.6, 123.4, 115.3, 114.0, 86.6, 56.3, 39.6, 39.5, 39.4, 31.3, 27.4, 27.3, 27.3; **FTIR** (cm⁻¹) (neat): 2974, 2938, 2874, 1754, 1709, 1593, 1479, 1355, 1325, 1234, 1200, 1169, 1034, 843, 827, 749, 648; **HRMS** (ESI, Pos) calcd for C₃₁H₃₇IO₁₀ (M+NH₄)⁺: 714.17697, found: 714.17835 *m/z*.

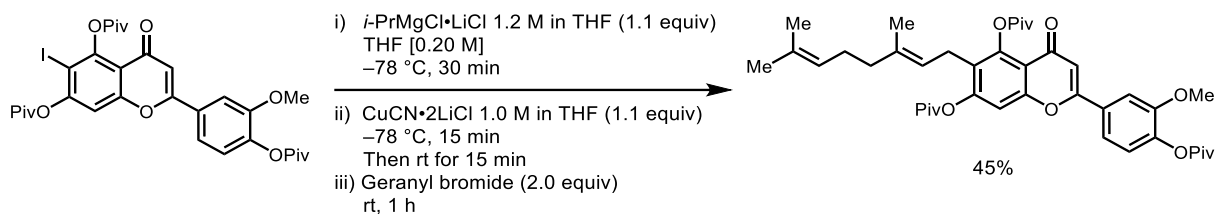


6-Iodo-2-(3-methoxy-4-(pivaloyloxy)phenyl)-4-oxo-4H-chromene-5,7-diyl bis(2,2-dimethylpropanoate) (93) : An argon flushed 500-mL round bottomed flask was charged with **91** (5.7 g, 8.2 mmol) and argon purged for 10 min. Then dissolved in anhydrous DCM (60 mL). To the reaction mixture MgBr₂·OEt₂ (5.3 g, 20 mmol) and DIPEA (4.3 mL, 25 mmol) were added successively. The

reaction mixture was allowed to stir at room temperature. Upon addition of DIPEA, the solution turned bright yellow. After 20 min, TLC (1% Et₂O:DCM) showed full conversion. The reaction mixture was then transferred and partitioned between EtOAc (150 mL) and a 1.0 M solution of HCl in water (250 mL). The layers were separated, and the aqueous was further washed with EtOAc (2 X 150 mL). The combined organic layers were then washed with brine (3 X 150 mL), dried over Na₂SO₄, filtered, and concentrated under reduced pressure to obtain a yellow foam as the crude product. Used as such for the next step.

Note: The HCl aqueous wash is necessary to remove the Mg salts that complexed to the diketone. If not performed prior to doing the next step, no reaction will occur. The loss of all the Mg salts can be appreciated in the NMR, a magnesium free product will give clear and distinct signals (enol around 15 ppm) whereas a Mg contaminated sample will be quite chaotic.

A 1-L round bottomed flask containing the crude mixture from last step (8.2 mmol) and a magnetic stir bar was purged under argon (20 min). The solid was then dissolved in anhydrous DCM (543 mL) and the reaction mixture was cooled to 0 °C (ice-bath/30 min). TMSOTf (2.2 mL, 12 mmol) was added dropwise over 5 min to the cooled reaction. After 1 h, TLC (1% Et₂O:DCM) showed little conversion. The reaction mixture was stirred at room temperature for an additional 1.5 h, which after that time full conversion was achieved via TLC. The reaction mixture was transferred in a separatory funnel and diluted with EtOAc (550 mL) to which water was added (500 mL). The layers were separated, and the aqueous layer was washed with EtOAc (2 X 250 mL). The organic layers were then dried over Na₂SO₄, filtered, and concentrated under reduced pressure to afford a yellow foam as the crude product. The residue was purified via flash chromatography using a slow gradient (0-0.5-1% Et₂O:DCM) to afford **93** as a white foamy solid in 61% yield (3.3 g, 4.8 mmol). **mp:** 222-223 °C; **R_f:** 0.18 (1% Et₂O:DCM); **¹H NMR** (CDCl₃, 400 MHz): δ 7.44 (dd, *J* = 8.2 and 2.1 Hz, 1H, C-H_{Aryl-pOMe}), 7.39 (s, 1H, C-H_{Aryl-m}), 7.37 (d, 1H, *J* = 2.1 Hz, C-H_{Aryl-oOMe}), 7.14 (d, 1H, *J* = 8.2 Hz, C-H_{Aryl-mOMe}), 6.65 (s, 1H, C-H_{Flavone}), 3.90 (s, 3H, Ar-OCH₃), 1.53 (s, 9H, (CH₃)₃C-C=O), 1.46 (s, 9H, (CH₃)₃C-C=O), 1.38 (s, 9H, (CH₃)₃C-C=O); **¹³C NMR** (CDCl₃, 400 MHz): δ 176.4, 175.6, 175.4, 175.4, 161.9, 157.7, 154.7, 151.9, 151.7, 143.5, 129.5, 123.7, 119.3, 116.0, 110.1, 110.0, 108.7, 86.7, 56.3, 39.8, 39.6, 39.3, 27.6, 27.4, 27.3; **FTIR** (cm⁻¹) (neat): 2961, 2937, 2908, 2872, 1752, 1645, 1602, 1589, 1511, 1480, 1310, 1288, 1172, 1132, 1028, 1014, 853, 741; **HRMS** (ESI, Pos) calcd for C₃₁H₃₅IO₉ (M+H)⁺: 679.13985, found: 679.14032 *m/z*.



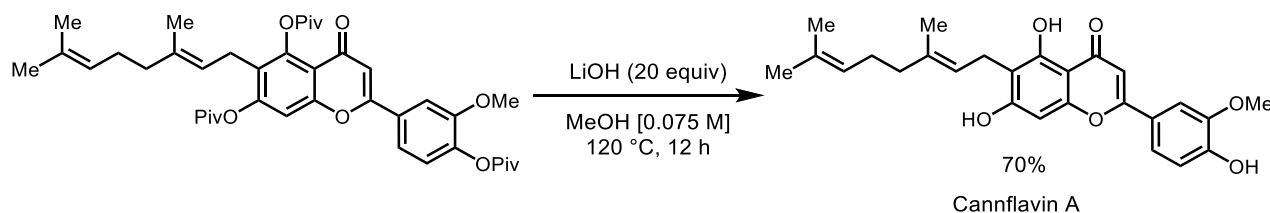
(*E*)-6-(3,7-Dimethylocta-2,6-dien-1-yl)-2-(3-methoxy-4-(pivaloyloxy)phenyl)-4-oxo-4H-

chromene-5,7-diyl bis(2,2-dimethylpropanoate) (95a), General procedure for the synthesis of allyl-

flavone motif:

An oven dried 2–5 mL microwave vial containing an oven-dried magnetic stir bar was cooled under a flow of argon. This tube was then charged with **93** (136 mg, 0.20 mmol) and anhydrous THF (1.0 mL). The resulting mixture was cooled to –78 °C (acetone/dry-ice bath) for 10 min. Then a 1.2 M solution of *i*-PrMgCl·LiCl in anhydrous THF (167 μL, 0.21 mmol) was added dropwise at –78 °C to the suspension. The color change from colorless to light yellow/orange. The reaction mixture was stirred at –78 °C for 30 min. After that time, LCMS showed full conversion to the de-halogenated product. Then a 1.0 M solution of CuCN·2LiCl in anhydrous THF (210 μL, 0.21 mmol) was added dropwise and the reaction mixture was stirred at –78 °C for 15 min and then warmed to room temperature for 15 min. Geranyl bromide (79 μL, 0.40 mmol) was added in one-portion and the reaction mixture was stirred at room temperature for 1 h. The reaction mixture is now bright yellow with a lot of solid. After that time, 1 mL of MeOH was added to the reaction and the precipitate dissolved. The reaction mixture was then transferred in a separatory funnel and diluted with DCM (5 mL). To this was added a 1:1 mixture of water: saturated solution of NH₄Cl in water (15 mL). The layers were separated, and the aqueous layer was washed further with DCM (2 X 10 mL). The combined organic layers were dried over Na₂SO₄, filtered, and concentrated under reduced pressure to afford a light-yellow solid as the crude product. The residue was dissolved in DCM, dry-packed over Celite® and purified via reverse phase chromatography using a 30 g Biotage C18 column with a slow gradient (95-100% ACN:water) to give **95a** as a white amorphous powder in 45% yield (56 mg, 0.090 mmol). **mp**: 152-156 °C; **R_f**: 0.25 (1% Et₂O:DCM); **¹H NMR** (CDCl₃, 500 MHz): δ 7.45 (dd, *J* = 8.2 and 2.0 Hz, 1H, C–H_{Aryl-pOMe}), 7.38 (d, *J* = 1.9 Hz, 1H, C–H_{Aryl-oOMe}), 7.29 (s, 1H, C–H_{Aryl-mGeranyl}), 7.13 (d, *J* = 8.3 Hz, 1H, C–H_{Aryl-mOMe}), 6.61 (s, 1H, C–H_{Flavone}), 5.09-4.99 (m, 2H, C–H_{Vinyl}), 3.89 (s, 3H, Ar–OCH₃), 3.33 (dd, *J* = 15.6 and 5.0 Hz, 1H, Vinyl–CH₂–Ar), 3.19 (dd, *J* = 15.8 and 5.8 Hz, 1H, Vinyl–CH₂–Ar), 2.07-1.93 (m, 4H, Vinyl–CH₂–CH₂–Vinyl), 1.69 (s, 3H, Vinyl–CH₃), 1.65 (s, 3H, Vinyl–CH₃), 1.57 (s, 3H, Vinyl–CH₃), 1.46 (s, 9H, (CH₃)₃C–C=O), 1.38 (m, 18H,

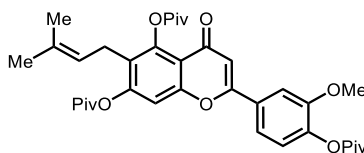
(CH₃)₃C–C=O); ¹³C NMR (CDCl₃, 125 MHz): δ 176.6, 176.5, 176.1, 161.6, 155.7, 153.4, 151.9, 148.7, 143.3, 136.6, 131.7, 129.9, 125.7, 124.3, 123.6, 121.1, 119.2, 115.4, 110.1, 109.6, 108.8, 56.3, 39.7, 39.5, 39.5, 39.3, 27.5, 27.3, 27.2, 26.7, 25.8, 23.1, 17.8, 16.7; FTIR (cm⁻¹) (neat): 2974, 2931, 2873, 1758, 1650, 1615, 1510, 1480, 1450, 1419, 1397, 1272, 1031, 941, 850, 802; HRMS (ESI, Pos) calcd for C₄₁H₅₂O₉ (M+H)⁺: 689.36841, found: 689.36961 *m/z*.



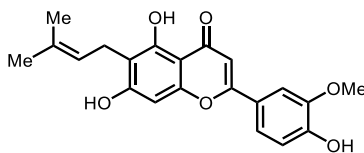
(E)-6-(3,7-Dimethylocta-2,6-dien-1-yl)-5,7-dihydroxy-2-(4-hydroxy-3-methoxyphenyl)-4H-chromen-4-one, Cannflavin A (70). General procedure for the saponification of Cannflavin A and analogs: A flame-dried 250–500 μ L microwave vial containing an oven-dried magnetic stir bar was charged with **95a** (20 mg, 0.028 mmol) and purged with argon (10 min). To this was added anhydrous MeOH (283 μ L), followed by LiOH (14 mg, 0.57 mmol). When the base was added, the reaction mixture turned bright yellow and partial dissolution of the starting material was observed. The reaction mixture was stirred at room temperature for 10 min. Then this solution was heated to 120 °C via microwave irradiation for 2 h. After that time, the reaction mixture was bright orange and TLC (50% EtOAc:hexanes) showed full conversion. The reaction mixture was transferred to a separatory funnel with EtOAc (5 mL), to this was added a 1.0 M solution of AcOH in water (0.40 mL) and further diluted with water (5 mL). The layers were separated, and the aqueous layer was washed with EtOAc (3 X 3 mL). The combined organic layers were dried over Na₂SO₄, filtered, and concentrated under reduced pressure to give a yellow solid as the crude. The crude mixture was purified via flash chromatography (30-40% EtOAc:hexanes) to afford **Cannflavin A, 70** as a yellow amorphous solid in 70% yield (8.7 mg, 20 μ mol). **mp:** >230 °C (darkened, decomp.); **R_f:** 0.30 (30% EtOAc:hexanes); ¹H NMR (Acetone-*d*₆, 400 MHz): δ 13.31 (s, 1H, Ar–OH_o-Ketone), 9.58 (s, 1H, Aryl–OH_p-Ketone), 8.47 (s, 1H, Aryl–OH_o-OMe), 7.61 (d, *J* = 2.2 Hz, 1H, C–H_{Aryl-oOMe}), 7.58 (dd, *J* = 8.4 and 2.1 Hz, 1H, C–H_{Aryl-pOMe}), 7.00 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H, C–H_{Aryl-oOH}), 6.70-6.68 (m, 1H, C–H_{Flavone}), 6.62-6.61 (m, 1H, C–H_{Aryl-mGeranyl}), 5.30 (ttq, *J* = 7.3, 2.4 and 1.0 Hz, 1H, –CH₂–(CH₃)–C=C–H–CH₂–Ar), 5.08 (ttq, *J* = 7.0, 1.7 and 1.4 Hz, 1H, (CH₃)₂C=C–H–CH₂), 3.99 (s, 3H, Ar–OCH₃), 3.37 (d, *J* = 7.02 Hz, 1H, =C–H–CH₂–Ar), 2.09-2.05 (m, 2H, =C–H–CH₂–CH₂–(CH₃)–C=C), 1.99-

1.94 (m, 2H, =C–H–CH₂–CH₂–(CH₃)–C=C), 1.80 (d, *J* = 0.9 Hz, 3H, Vinyl–CH₃), 1.60 (td, *J* = 1.3 and 1 Hz, Vinyl–CH₃), 1.55 (s, 3H, Vinyl–CH₃); ¹³C NMR (Acetone-*d*₆, 126 MHz): δ 183.4, 164.8, 162.5, 160.3, 156.6, 151.4, 148.9, 135.4, 131.7, 125.2, 123.8, 123.2, 116.4, 112.4, 110.5, 105.3, 104.5, 104.5, 94.2, 56.6, 40.6, 27.5, 25.9, 22.0, 17.7, 13.6; FTIR (cm⁻¹) (neat): ; HRMS (ESI, Pos) calcd for C₂₆H₂₈O₆ (M+H)⁺: 437.19587, found: 437.19708 *m/z*.

Analogs of Cannflavin A

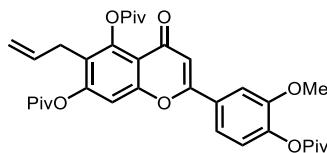


2-(3-Methoxy-4-(pivaloyloxy)phenyl)-6-(3-methylbut-2-en-1-yl)-4-oxo-4H-chromene-5,7-diyl bis(2,2-dimethylpropanoate) (95b). The titled compound was prepared using general procedure for the synthesis of allyl–flavone motif on a 0.20 mmol scale (136 mg) and then purified via flash chromatography using (5% EtOAc:hexanes) to give **95b** as a white amorphous powder in 30% yield (37 mg, 0.060 mmol). mp: 93–97 °C; R_f: 0.53 (30% acetone:hexanes); ¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz): δ 7.44 (dd, *J* = 8.4 and 1.9 Hz, 1H, C–H_{Aryl-pOMe}), 7.38 (d, *J* = 1.9 Hz, 1H, C–H_{Aryl-oOMe}), 7.28 (s, 1H, C–H_{Aryl-mPrenyl}), 7.12 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H, C–H_{Aryl-mOMe}), 6.61 (s, 1H, C–H_{Flavone}), 5.03–4.97 (m, 1H, C–H_{Vinyl}), 3.89 (s, 3H, Ar–OCH₃), 3.32 (dd, *J* = 16 and 5.5 Hz, 1H, –C=CH–CH₂–Ar), 3.19 (dd, *J* = 15.7 and 5.8 Hz, 1H, –C=CH–CH₂–Ar), 1.71–1.68 (m, 3H, Vinyl–CH₃), 1.68–1.65 (m, 3H, Vinyl–CH₃), 1.46 (s, 9H, (CH₃)₃C–C=O), 1.38 (s, 9H, (CH₃)₃C–C=O), 1.38 (s, 9H, (CH₃)₃C–C=O); ¹³C NMR (CDCl₃, 100 MHz): δ 176.5, 176.5, 176.1, 161.6, 155.6, 153.4, 151.9, 148.7, 143.2, 132.9, 129.9, 125.6, 123.6, 121.2, 119.2, 115.3, 110.0, 109.6, 108.8, 56.3, 39.7, 39.5, 39.3, 27.4, 27.3, 27.2, 25.5, 23.2, 18.4; FTIR (cm⁻¹) (neat): 2972, 2931, 2873, 1757, 1650, 1615, 110, 1480, 1448, 1419, 1396, 1365, 1311, 1271, 1230, 1202, 1097, 1030, 890, 848; HRMS (ESI, Pos) calcd for C₃₆H₄₄O₉ (M+H)⁺: 621.30581, found: 621.30799 *m/z*.



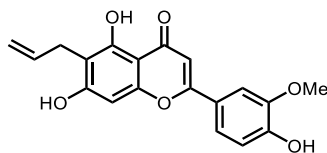
5,7-Dihydroxy-2-(4-hydroxy-3-methoxyphenyl)-6-(3-methylbut-2-en-1-yl)-4H-chromen-4-one, Cannflavin B (96). The titled compound was prepared using the general procedure for the

saponification of Cannflavin A and analogs from **95b** (6.4 mg, 10 μ mol) and then purified via flash chromatography (30% acetone:hexanes) to give **Cannflavin B, 96** as an amorphous yellow powder in 71% yield (2.7 mg, 7.3 μ mol). **mp**: >230 $^{\circ}$ C (darkened, decomp.); **R_f**: 0.20 (30% acetone:hexanes); **¹H NMR** (Acetone-*d*₆, 400 MHz): δ 13.29 (s, 1H, Ar-OH_o-Ketone), 9.68 (s, 1H, Aryl-OH_p-Ketone), 8.51 (s, 1H, Aryl-OH_o-OMe), 7.61 (d, *J* = 2.0 Hz, 1H, C-H_{Aryl-o}OMe), 7.58 (dd, *J* = 8.3 and 2.1 Hz, 1H, C-H_{Aryl-p}OMe), 7.00 (d, *J* = 8.7 Hz, 1H, C-H_{Aryl-o}OH), 6.70-6.68 (m, 1H, C-H_{Aryl-m}Prenyl), 6.63-6.61 (m, 1H, C-H_{Flavone}), 5.31-5.25 (m, 1H, C=C-H), 3.99 (s, 1H, Ar-OCH₃), 3.38-3.33 (m, 2H, C=CH-CH₂-Ar), 1.79-1.76 (m, 3H, Vinyl-CH₃), 1.66-1.63 (m, 3H, Vinyl-CH₃); **¹³C NMR** (Acetone-*d*₆, 100 MHz): δ 183.2, 164.7, 162.5, 160.2, 156.6, 151.4, 148.9, 131.6, 123.7, 123.2, 121.2, 116.4, 112.3, 110.5, 105.2, 104.4, 94.1, 56.6, 25.9, 22.0, 17.9; **FTIR** (cm⁻¹) (neat): 3411, 3241, 2924, 2854, 1690, 1649, 1610, 1582, 1514, 1487, 1465, 1431, 1350, 1290, 1266, 1209, 1182, 1067, 841, 819, 790, 561; **HRMS** (ESI, Neg) calcd for C₂₁H₂₀O₆ (M-H)⁻: 367.11871, found: 367.11962 *m/z*.

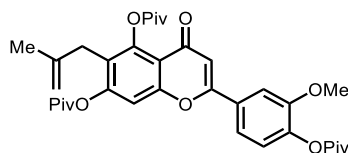


6-Allyl-2-(3-methoxy-4-(pivaloyloxy)phenyl)-4-oxo-4H-chromene-5,7-diyl bis(2,2-dimethylpropanoate) (95d). The titled compound was prepared using **general procedure for the synthesis of allyl-flavone motif** on a 0.20 mmol scale (136 mg) and then purified via flash chromatography using (10% EtOAc:hexanes) to give **95d** as a white amorphous powder in 33% yield (40 mg, 0.066 mmol). **mp**: 108-113 $^{\circ}$ C; **R_f**: 0.51 (30% acetone in hexanes); **¹H NMR** (CDCl₃, 400 MHz): δ 7.45 (dd, *J* = 8.1 and 1.7 Hz, 1H, C-H_{Aryl-p}OMe), 7.39 (d, *J* = 1.7 Hz, 1H, C-H_{Aryl-o}OMe), 7.32 (s, 1H, C-H_{Aryl-m}Allyl), 7.13 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H, C-H_{Aryl-m}OMe), 6.62 (s, 1H, C-H_{Flavone}), 5.82 (dddd, *J* = 17.3, 10.3, 5.5 and 5.5 Hz, 1H, H₂C=C-H-CH₂), 5.06-4.99 (dddd, *J* = 10.2, 1.6, 1.2 and 1.2 Hz, 1H, H_{Trans}-(H)C=C-H-CH₂), 4.98-4.91 (dddd, *J* = 17.2, 1.6, 1.3 and 1.3, 1H, H_{Cis}-(H)C=C-H-CH₂), 3.89 (s, 3H, Ar-OCH₃), 3.47-3.39 (dddd, *J* = 15.6, 5.7, 1.2 and 1.2 Hz, 1H, C=CH-CH₂-Ar), 3.25-3.16 (dddd, *J* = 15.6, 5.7, 1.2 and 1.2 Hz, 1H, C=CH-CH₂-Ar), 1.47 (s, 9H, (CH₃)₃C-C=O), 1.40 (s, 9H, (CH₃)₃C-C=O), 1.38 (s, 9H, (CH₃)₃C-C=O); **¹³C NMR** (CDCl₃, 100 MHz): δ 176.4, 176.3, 175.9, 161.7, 155.9, 153.3, 151.9, 148.9, 143.3, 134.2, 129.9, 123.6, 123.4, 119.2, 116.4, 115.5, 110.0, 109.7, 108.8, 56.3, 39.7, 39.4, 39.3, 28.0, 27.5, 27.3, 27.2, 27.0; **FTIR** (cm⁻¹) (neat): 3084, 2974, 2934, 2874, 1758, 1651, 1616, 1510, 1481, 1448, 1419, 1397, 1365, 1311,

1272, 1230, 1202, 1160, 804, 784; **HRMS** (ESI, Pos) calcd for C₃₄H₄₀O₉ (M+H)⁺: 593.27451, found: 593.27639 *m/z*.

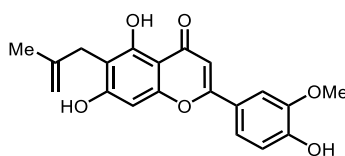


6-Allyl-5,7-dihydroxy-2-(4-hydroxy-3-methoxyphenyl)-4H-chromen-4-one (98). The titled compound was prepared using **general procedure for the saponification of Cannflavin A and analogs** from **95d** (6.9 mg, 12 μ mol) and then purified via flash chromatography using (20% acetone:hexanes) to give **98** as an amorphous yellow powder in 93% yield (3.7 mg, 11 μ mol). **mp**: >240 °C (darkened, decomp.); **R_f**: 0.23 (30% acetone:hexanes); **¹H NMR** (Acetone-*d*₆, 400 MHz): δ 13.30 (s, 1H, Ar–OH), 9.73 (s, 1H, Ar–OH), 8.52 (s, 1H, Ar–OH), 7.61 (d, *J* = 2.1 Hz, 1H, C–H_{Aryl-oOMe}), 7.58 (dd, *J* = 8.3 and 2.1 Hz, 1H, C–H_{Aryl-pOMe}), 7.00 (d, *J* = 8.3 Hz, 1H, C–H_{Aryl-oOH}), 6.71-6.68 (m, 1H, C–H_{Aryl-mAllyl}), 6.64-6.62 (m, 1H, C–H_{Flavone}), 5.96 (ddt, *J* = 17.1, 10.1 and 6.2 Hz, 1H, H₂C=C–H–CH₂), 5.03 (ddt, *J* = 17.2, 2.0 and 1.6 Hz, 1H, H_{Cis}–(H)C=C–H–CH₂), 4.92 (ddt, *J* = 10.0, 2.0 and 1.3 Hz, 1H, H_{Trans}–(H)C=C–H–CH₂), 3.99 (s, 3H, Ar–OCH₃), 3.40 (ddd, *J* = 6.4, 2.0 and 1.3 Hz, 2H, C=CH–CH₂–Ar); **¹³C NMR** (Acetone-*d*₆, 100 MHz): δ 183.2, 164.8, 162.5, 160.4, 156.8, 151.4, 148.9, 136.8, 129.4, 123.7, 121.3, 116.4, 114.8, 110.5, 105.2, 104.4, 94.1, 56.6, 27.0; **FTIR** (cm⁻¹) (neat): 3458, 3171, 2958, 2924, 2853, 1648, 1609, 1581, 1514, 1486, 1465, 1431, 1376, 1349, 1290, 1266, 1208, 1182, 1103, 1081, 1028, 840, 819, 564; **HRMS** (ESI, Neg) calcd for C₁₉H₁₆O₆ (M–H)⁻: 339.08741, found: 339.08915 *m/z*.



2-(3-Methoxy-4-(pivaloyloxy)phenyl)-6-(2-methylallyl)-4-oxo-4H-chromene-5,7-diyl bis(2,2-dimethylpropanoate) (95c). The titled compound was prepared using **general procedure for the synthesis of allyl–flavone motif** on a 0.20 mmol scale (136 mg) and then purified via flash chromatography using (10% EtOAc:hexanes) to give **95c** as a white amorphous powder in 35% yield (43 mg, 0.070 mmol). **mp**: 111-115 °C; **R_f**: 0.54 (30% acetone:hexanes); **¹H NMR** (CDCl₃, 400 MHz): δ 7.44 (dd, *J* = 8.2 and 2.0 Hz, 1H, C–H_{Aryl-pOMe}), 7.39 (d, *J* = 2.2 Hz, C–H_{Aryl-oOMe}), 7.33 (s, 1H, C–H_{Aryl-mAllyl}), 7.13

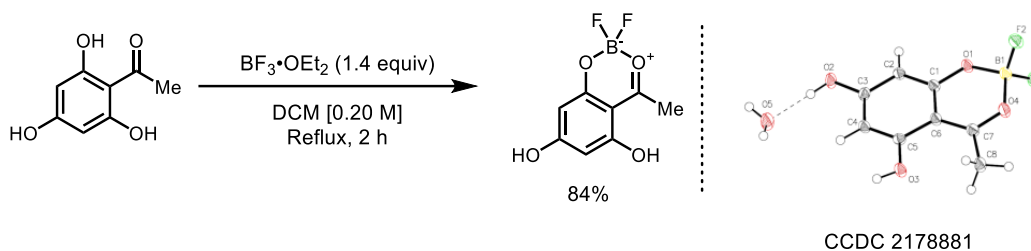
(d, $J = 8.3$ Hz, 1H, C-H_{Aryl-oOPiv}), 6.62 (s, 1H, C-H_{Flavone}), 4.77-4.73 (m, 1H, C=C-H_{Cis}), 4.38-4.34 (m, 1H, C=C-H_{Trans}), 3.89 (s, 3H, Ar-OCH₃), 3.40-3.32 (m, 1H, Alkene-CH₂-Ar), 3.16-3.08 (m, 1H, Alkene-CH₂-Ar), 1.79-1.76 (s, 3H, CH₃-C=C), 1.44 (s, 9H, (CH₃)₃C-C=O), 1.38 (s, 9H, (CH₃)₃C-C=O), 1.36 (s, 9H, (CH₃)₃C-C=O); ¹³C NMR (CDCl₃, 100 MHz): δ 176.6, 176.5, 176.2, 175.9, 161.7, 155.9, 153.5, 151.9, 149.1, 129.9, 123.7, 123.6, 123.1, 119.2, 115.3, 111.6, 110.1, 110.1, 109.6, 108.8, 56.3, 39.8, 39.7, 39.5, 39.3, 31.8, 27.6, 27.4, 27.3, 27.2, 27.0, 23.2; FTIR (cm⁻¹) (neat): 3085, 2973, 2933, 2874, 1758, 1651, 1616, 1510, 1480, 1448, 1420, 1397, 1365, 1311, 1097, 1031, 805, 786; HRMS (ESI, Pos) calcd for C₃₅H₄₂O₉ (M+H)⁺: 607.29016, found: 607.29141 m/z .



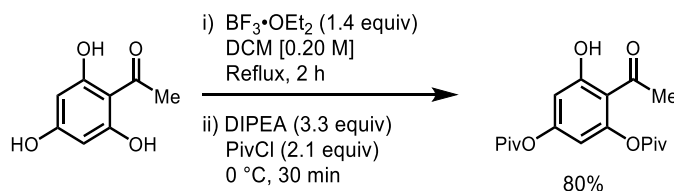
5,7-Dihydroxy-2-(4-hydroxy-3-methoxyphenyl)-6-(2-methylallyl)-4H-chromen-4-one. (97).

The titled compound was prepared using **general procedure for the saponification of Cannflavin A and analogs** from **95c** (9.1 mg, 15 μ mol) and then purified via flash chromatography using (25% acetone:hexanes) to give **97** as an amorphous yellow powder in 55% yield (2.9 mg, 8.3 μ mol). **mp**: >240 °C (darkened, decomp.); **R_f**: 0.18 (30% acetone:hexanes); ¹H NMR (Acetone-*d*₆, 400 MHz): δ 13.32 (s, 1H, Ar-OH), 7.62 (d, $J = 2.2$ Hz, 1H, C-H_{Aryl-oOMe}), 7.59 (dd, $J = 8.4$ and 2.2 Hz, 1H, C-H_{Aryl-pOMe}), 7.00 (d, $J = 8.3$ Hz, 1H, C-H_{Aryl-oOPiv}), 6.71-6.69 (m, 1H, C-H_{Aryl-mAllyl}), 6.63-6.62 (m, 1H, C-H_{Flavone}), 4.69-4.66 (m, 1H, C=C-H_{Cis}), 4.60-4.57 (m, 1H, C=C-H_{Trans}), 3.99 (s, 3H, Ar-OCH₃), 3.38-3.35 (m, 2H, Alkene-CH₂-Ar), 1.79-1.76 (m, 3H, CH₃-C=C); ¹³C NMR (Acetone-*d*₆, 100 MHz): δ 183.2, 164.8, 162.9, 160.8, 156.9, 151.3, 148.9, 144.4, 123.7, 121.3, 116.3, 110.6, 110.5, 110.3, 105.1, 104.5, 104.4, 94.2, 94.1, 56.6, 23.0; FTIR (cm⁻¹) (neat): 3397, 3185, 2924, 2854, 1702, 1648, 1609, 1582, 1514, 1486, 1464, 1430, 1348, 1290, 1267, 1208, 1130, 1105, 1087, 1028, 887, 841, 820, 563; HRMS (ESI, Neg) calcd for C₂₀H₁₈O₆ (M-H)⁻: 353.10306, found: 353.10451 m/z .

Total synthesis of Cannflavin C

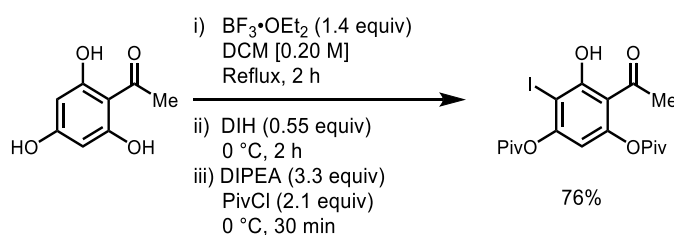


2,2-Difluoro-4-methyl-2H-2H,3H-benzo[d][1,3,2]dioxaborinine-5,7-diol (105). A 50-mL round bottomed flask containing an oven-dried magnetic stir bar was flame-dried under argon and then allowed to reach room temperature. To this flask was added acetyl phloroglucinol (800 mg, 4.8 mmol) and purged by argon (5 min). This solid was suspended in anhydrous DCM (24 mL) and $\text{BF}_3 \cdot \text{OEt}_2$ (793 μL , 6.4 mmol) was added at room temperature. Upon addition, the reaction mixture turned slightly yellow. The reaction flask was equipped with a condenser heated to reflux for 2 hours. After that time, the reaction mixture had developed a brighter shade of yellow. The reaction mixture was then cooled to 0 °C (ice-water bath/15 min) with slow stirring for 10 min. The solid was filtered and rinsed with anhydrous DCM (3 X 3 mL) under N_2 to give a light-yellow solid as **105** in 84% yield (859 mg, 4.0 mmol). **mp**: >240 °C (darkened, decomp.); **R_f**: 0.35 (5% MeOH:DCM); **¹H NMR** (Acetone-*d*₆, 500 MHz): δ 10.87-10.93 (br, 1H, Ar-OH), 10.50-10.46 (br, 1H, Ar-OH), 6.12-6.09 (m, 1H, Ar- H_{pOBF_2}), 5.95-5.93 (m, 1H, Ar- H_{OBF_2}), 2.82 (s, 3H, C=O-CH₃); **¹³C NMR** (Acetone-*d*₆, 126 MHz): δ 196.9, 173.0, 166.8, 165.7, 97.4, 96.9, 96.8, 27.8; **¹¹B NMR** (Acetone-*d*₆, 160 MHz): δ 0.30 (br, 1B); **¹⁹F NMR** (Acetone-*d*₆, 471 MHz) δ -145.01 (0.5F, ¹⁰B-F₂), 145.07 (2F, ¹¹B-F₂); **FTIR** (cm⁻¹) (neat): 3614, 2448, 3089, 3028, 2941, 1627, 1585, 1536, 1511, 1389, 1352, 1296, 1180, 1120, 1085, 1055, 1012, 909, 834, 705, 668; **HRMS** (ESI, Neg) calcd for $\text{C}_8\text{H}_7[^{10}\text{B}]\text{F}_2\text{O}_4$ (M-H): 214.03690, found: 214.03770 *m/z*.



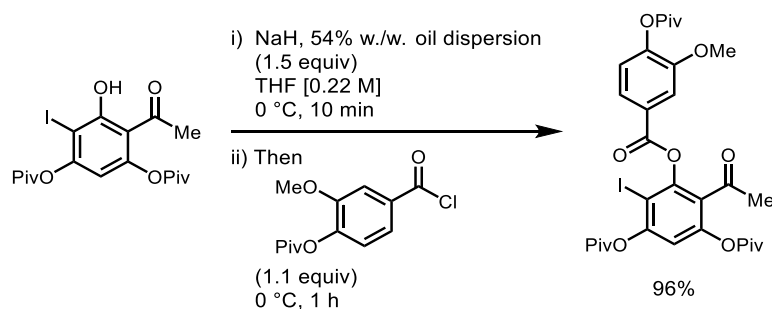
4-Acetyl-5-hydroxy-1,3-phenylene bis(2,2-dimethylpropanoate) (100). A 50-mL round bottomed flask containing an oven-dried magnetic stir bar was flame-dried under argon and allowed

to reach room temperature. Then acetyl phloroglucinol (1.3 g, 7.5 mmol) was charged to the flask and allowed to be purged by argon for 5 min. This flask was then charged with anhydrous DCM (38 mL) and $\text{BF}_3 \cdot \text{OEt}_2$ (1.3 mL, 10 mmol) was added dropwise. A slight change of color in the reaction mixture towards brighter shades was observed. The resulting suspension was then heated to reflux for 2 h. After that time, the reaction mixture was cooled to 0 °C (ice-bath/10 min). To the cooled mixture PivCl (1.9 mL, 16 mmol) and DIPEA (4.4 mL, 25 mmol) were added successively. The color changed abruptly to dark-red almost black. The reaction mixture was then allowed to stir at 0 °C for 30 min. After 30 min, TLC (30% EtOAc:hexanes) showed full conversion. The reaction mixture was transferred in a separatory funnel and partitioned between DCM (30 mL) and a 2.0 M solution of H_2SO_4 in water (30 mL). The layers were separated, and the aqueous layer was washed with DCM (2 X 30 mL). The combined organic layers were dried over MgSO_4 , filtered, and concentrated under reduced pressure. The residue was dissolved in DCM, dry-packed over Celite® and then purified via flash chromatography (2-4% EtOAc:hexanes) to give **100** as a white solid in 80% yield (2.0 g, 6.0 mmol). **mp**: 30-33 °C; **R_f**: 0.18 (5% EtOAc:hexanes); **¹H NMR** (CDCl_3 , 500 MHz): δ 12.94, (s, 1H, Ar-OH), 6.63 (d, J = 2.3 Hz, 1H, C-H_{oOH}), 6.25 (d, J = 2.3 Hz, 1H, C-H_{pOH}), 2.58 (s, 3H, C=O-CH₃), 1.39 (s, 9H, (CH₃)₃C-C=O), 1.31 (s, 9H, (CH₃)₃C-C=O); **¹³C NMR** (CDCl_3 , 125 MHz): δ 202.6, 176.8, 175.9, 165.2, 156.4, 153.5, 112.9, 108.9, 108.0, 39.6, 39.4, 32.3, 27.3, 27.1; **FTIR** (cm^{-1}) (neat): 2976, 2938, 2911, 2876, 1459, 1639, 1618, 1582, 1480, 1463, 1398, 1366, 1269, 1254, 1086, 1050, 1029, 996, 895; **HRMS** (ESI, Pos) calcd for $\text{C}_{18}\text{H}_{24}\text{O}_6$ (M+H)⁺: 337.16456, found: 337.16526 *m/z*.



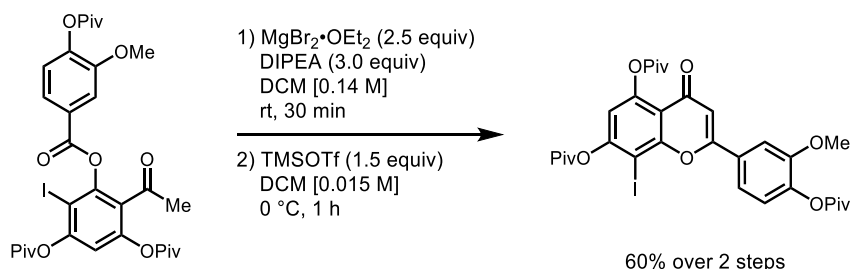
4-Iodo-5-hydroxy-6-iodo-1,3-phenylene bis(2,2-dimethylpropanoate) (101). A 50-mL round bottomed flask containing an oven-dried magnetic stir bar was flame-dried under argon and allowed to reach room temperature. Then acetyl phloroglucinol (673 mg, 4.0 mmol) was charged to the flask and allowed to be purged by argon for 5 min. This flask was then charged with anhydrous DCM (20 mL) and $\text{BF}_3 \cdot \text{OEt}_2$ (666 μL , 5.4 mmol) was added dropwise. A slight change of color in the reaction mixture towards brighter shades was observed. The resulting suspension was then heated to reflux for 2 h.

After that time, the reaction mixture was cooled to 0 °C (ice bath, 10 min). To this was added 1,3-diiodo-5,5-dimethylhydantoin (DIH) (836 mg, 2.2 mmol) in one portion. The reaction mixture was stirred for 2 h at 0 °C. To the cooled mixture PivCl (1.0 mL, 8.4 mmol) and DIPEA (2.3 mL, 13 mmol) were added successively. The color changed abruptly to dark-red almost black. The reaction mixture was then allowed to stir to this temperature for 30 min. After 30 min, TLC (30% EtOAc:hexanes) showed full conversion. The reaction mixture was transferred in a separator funnel and partitioned between DCM (15 mL) and a 2.0 M solution of H₂SO₄ in water (15 mL). The layers were separated, and the aqueous layer was extracted with DCM (2 X 15 mL). The combined organic layers were dried over MgSO₄, filtered, and concentrated under reduced pressure. The residue was dissolved in DCM, dry-packed over Celite[®] and then purified via flash chromatography (2-4% EtOAc:hexanes) to give **101** as a white solid in 76% yield (1.4 g, 3.0 mmol). **mp**: 120-123 °C; **R_f**: 0.18 (5% EtOAc:hexanes); **¹H NMR** (CDCl₃, 500 MHz): δ 14.00 (s, 1H, Ar-OH), 6.37 (s, 1H, C-H_{Ar}yl), 2.62 (s, 3H, C=O-CH₃), 1.42 (s, 9H, (CH₃)₃C-C=O), 1.39 (s, 9H, (CH₃)₃C-C=O); **¹³C NMR** (CDCl₃, 125 MHz): δ 202.5, 176.6, 175.3, 164.2, 157.0, 153.7, 112.6, 109.1, 80.3, 39.7, 39.6, 32.1, 27.4, 27.2; **FTIR** (cm⁻¹) (neat): 2975, 2935, 2874, 1758, 1748, 1627, 1593, 1560, 1480, 1463, 1422, 1395, 1366, 1264, 1248, 1159, 1077, 1060, 1040, 1011, 891, 753, 607; **HRMS** (ESI, Pos) calcd for C₁₈H₂₃IO₆ (M+H)⁺: 480.08776, found: 480.08806 *m/z*.



4-Acetyl-6-iodo-5-((3-methoxy-4-(pivaloyloxy)benzoyl)oxy)-1,3-phenylene bis(2,2-dimethylpropanoate) (102). A 100-mL round bottomed flask containing **101** (3.1 g, 6.8 mmol) and a magnetic stir bar was purged with argon for 10 min. The solid was dissolved in anhydrous THF (68 mL) and cooled to 0 °C (ice-bath/10 min). NaH, 54% w./w. oil dispersion (572 mg, 14 mmol) was added, and the reaction mixture was stirred at 0 °C for 10 min. Upon addition of the base, bubbling was observed (H₂ evolution) and the reaction mixture turned yellow (phenolate ion generated). **Aroyl chloride 78** (2.0 g, 7.5 mmol) was added in one portion and the reaction mixture was allowed to stir at that temperature

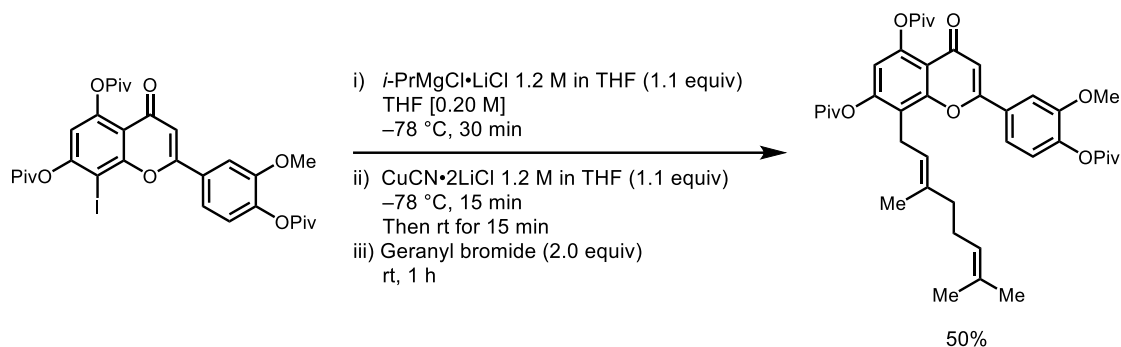
for 1 h. After which full conversion was observed by TLC (10% EtOAc:hexanes). The reaction mixture was transferred to a separatory funnel, diluted with EtOAc (150 mL) and then water (150 mL). The layers were separated, and the aqueous layer was washed with EtOAc (2 X 150 mL). The combined organic layers were dried over Na₂SO₄, filtered, and concentrated under reduced pressure. The crude product was then purified via flash chromatography (15% EtOAc:hexanes) to give **102** as a light-yellow foam in 96% yield (4.5 g, 6.5 mmol). **mp**: 147-149 °C; **R_f**: 0.26 (10% EtOAc in hexanes); **¹H NMR** (CDCl₃, 400 MHz): δ 7.86 (dd, *J* = 8.4 and 1.8 Hz, 1H, C-H_{Aryl-pOMe}), 7.75 (d, *J* = 1.8 Hz, 1H, C-H_{Aryl-oOMe}), 7.16 (d, *J* = 8.3 Hz, 1H, C-H_{Aryl-oPiv}), 6.97 (s, 1H, C-H_{Aryl}), 3.89 (s, 3H, Ar-OCH₃), 2.44 (s, 3H, C=O-CH₃), 1.42 (s, 9H, (CH₃)₃C-C=O), 1.39 (s, 9H, (CH₃)₃C-C=O), 1.32 (s, 9H, (CH₃)₃C-C=O); **¹³C NMR** (CDCl₃, 126 MHz): δ 197.0, 176.2, 175.8, 175.5, 162.9, 153.3, 151.7, 149.3, 148.8, 145.6, 127.4, 126.7, 124.0, 123.3, 115.5, 114.3, 86.1, 56.3, 39.6, 39.4, 39.3, 31.2, 27.4, 27.3, 27.2, 27.1; **FTIR** (cm⁻¹) (neat): 2947, 2937, 2874, 1754, 1709, 1593, 1463, 1366, 1355, 1309, 1281, 1218, 1203, 1099, 1068, 1029, 846, 749; **HRMS** (ESI, Pos) calcd for C₃₁H₃₇IO₁₀ (M+NH₄)⁺: 714.17697, found: 714.17614 *m/z*.



8-Iodo-2-(3-methoxy-4-(pivaloyloxy)phenyl)-4-oxo-4H-chromene-5,7-diyl bis(2,2-dimethylpropanoate) (103). A 100-mL round bottomed flask containing an oven-dried magnetic stir bar was flame-dried under argon and allowed to reach room temperature. This flask was charged with **102** (3.5 g, 5.0 mmol) and dissolved with DCM (37 mL). In that order, MgBr₂•OEt₂ (3.2 g, 13 mmol) and DIPEA (2.7 mL, 15 mmol) were added in one portion. Upon addition of the base, the reaction mixture turned bright yellow. After 30 minutes, TLC (1% Et₂O:DCM), showed full conversion. The reaction mixture was transferred in a separatory funnel and diluted with DCM (100 mL) to which a 1.0 M solution of HCl in water (50 mL) was added. The layers were separated, and the aqueous layer was washed with DCM (2 X 100 mL). The organic layers were then dried over Na₂SO₄, filtered, and concentrated under reduced pressure to afford a yellow foam as the crude product.

Note: The HCl aqueous wash is necessary to remove the Mg salts that complexed to the diketone. If not performed prior to doing the next step, no reaction will occur. The loss of all the Mg salts can be appreciated in the NMR, a magnesium free product will give clear and distinct signals (enol around 15 ppm) whereas a Mg contaminated sample will be quite chaotic.

A 1-L round bottomed flask containing the diketone intermediate (3.5 g, 5.0 mmol) and an oven-dried magnetic stir bar was purged with argon (15 min). After that time, anhydrous DCM (335 mL) was added in one-portion and the resulting yellow mixture was cooled to 0 °C (ice-bath/10-15 min). To this was added TMSOTf (1.4 mL, 7.5 mmol) dropwise and the reaction mixture was allowed to stir at 0 °C for 1 h. After that time, TLC (2% Et₂O:DCM) showed full conversion. To the cooled mixture (0 °C), a saturated solution of NaHCO₃ in water (250 mL) was added in one portion. The layers were separated, and the aqueous layer was washed with DCM (3 X 100 mL). The combined organic layers were dried over MgSO₄, filtered, and concentrated under reduced pressure to give a white foam as the crude mixture. The crude was dissolved in a minimal amount of MTBE (15 mL) and cooled to 0 °C to obtain a first crop of recrystallized **103** as a white powder in 60% yield (2.1 g, 3.1 mmol). A second crop of crystals can be obtained from the filtrate, by distilling the solvent off and repeating the process to give no more than 5% of **103**. Alternatively, this compound can be purified via flash chromatography (1% Et₂O:DCM). **mp:** 183-187 °C; **R_f:** 0.18 (1% Et₂O:DCM); **¹H NMR** (CDCl₃, 400 MHz): δ 7.68 (d, *J* = 2.0 Hz, 1H, C-H_{Aryl-oOMe}), 7.56 (dd, *J* = 8.2 and 2.2 Hz, 1H, C-H_{Aryl-pOMe}), 7.16, (d, *J* = 8.4 Hz, 1H, C-H_{Aryl-oPiv}), 6.86 (s, 1H, C-H_{mAllyl}), 6.69 (s, 1H, C-H_{Flavone}), 3.92 (s, 3H, Ar-OCH₃), 1.46 (s, 9H, (CH₃)₃C-C=O), 1.45 (s, 9H, (CH₃)₃C-C=O), 1.39 (s, 9H, (CH₃)₃C-C=O); **¹³C NMR** (CDCl₃, 125 MHz): δ 176.5, 176.4, 176.1, 175.3, 162.0, 156.9, 155.8, 152.0, 151.4, 143.5, 129.3, 123.8, 119.5, 115.9, 114.9, 110.8, 108.2, 79.1, 56.2, 39.7, 39.4, 39.3, 27.4, 27.4, 27.3; **FTIR** (cm⁻¹) (neat): 3090, 2973, 2931, 2873, 1759, 1651, 1602, 1557, 1511, 1480, 1419, 1310, 1292, 1092, 1031, 998, 802, 187; **HRMS** (ESI, Pos) calcd for C₃₁H₃₅O₉ (M+H)⁺: 679.13985, found: 679.13881 *m/z*.



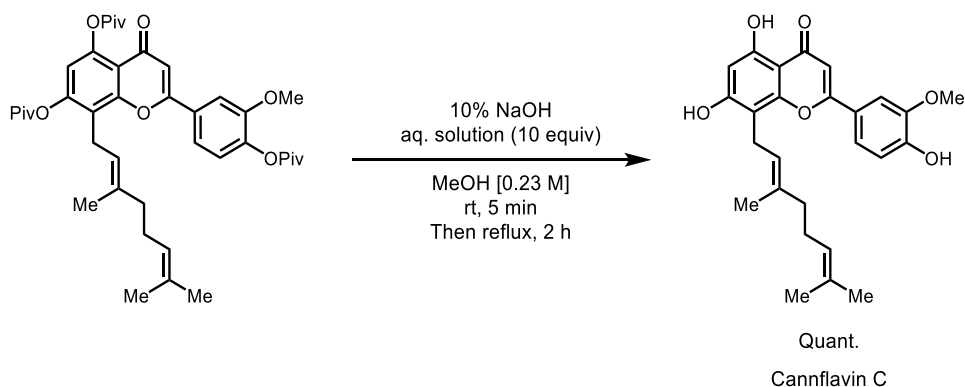
(*E*)-8-(3,7-Di-Methylocta-2,6-dien-1-yl)-2-(3-methoxy-4-(pivaloyloxy)phenyl)-4-oxo-4H-

chromene-5,7-diyl bis(2,2-dimethylpropanoate) (104a). General procedure for the synthesis of allyl-

flavone motif: An oven dried 2–5 mL microwave vial containing an oven-dried magnetic stir bar was cooled under a flow of argon. This tube was then charged with **103** (136 mg, 0.20 mmol) and anhydrous THF (1.0 mL). The resulting mixture was cooled to -78 °C (acetone/dry-ice bath) for 10 min. Then a 1.2 M solution of *i*-PrMgCl•LiCl in anhydrous THF (167 μ L, 0.21 mmol) was added dropwise at that temperature to the suspension. The color change from colorless to light yellow/orange. The reaction mixture was stirred at -78 °C for 30 min. After that time LCMS analysis, showed full conversion to the de-halogenated starting material. Then a 1.0 M solution of CuCN•2LiCl in anhydrous THF (0.21 mL, 0.21 mmol) was added dropwise and the reaction mixture was stirred at -78 °C for 15 min and then warmed to room temperature for 15 min. Geranyl bromide (79 μ L, 0.40 mmol) was added in one-portion and the reaction mixture was stirred for 1 h. After that time, 1 mL of MeOH was added to the reaction to quench the reaction and dissolve the precipitate. The reaction mixture was then transferred in a separatory funnel and diluted with DCM. To this was added a 1:1 mixture of water: saturated solution NH₄Cl in water (15 mL). The layers were separated, and the aqueous layer was washed further with DCM (2 X 10 mL). The combined organic layers were dried over Na₂SO₄, filtered, and concentrated under reduced pressure to afford a light-yellow solid as the crude product. The residue was dissolved in DCM, dry-packed over Celite® and purified via reverse phase chromatography using a 30 g Biotage C18 column with a slow gradient (95-100% ACN:water) to give **104a** as a white amorphous powder in 50% yield (69 mg, 0.10 mmol). **mp**: 183-187 °C; **R_f**: 0.23 (2% Et₂O:DCM); **¹H NMR** (CDCl₃, 500 MHz): δ 7.45 (dd, *J* = 8.3 and 1.8 Hz, 1H, C-H_{Aryl-pOMe}), 7.38 (d, *J* = 1.5 Hz, 1H, C-H_{Aryl-oOMe}), 7.13 (d, *J* = 8.6 Hz, 1H, C-H_{Aryl-oPiv}), 6.75 (s, 1H, C-H_{Allyl}), 6.62 (s, 1H, C-H_{Flavone}), 5.20 (m, 1H, C-H_{Vinyl-CH₂Aryl}), 5.02 (m, 1H, (CH₃)₂C=C-H_{Vinyl}), 3.85 (s, 3H, Ar-OCH₃), 3.56 (d, *J* = 5.8 Hz, 2H, C-H_{Vinyl-CH₂-Aryl}), 2.07-1.94 (m, 4H,

Vinyl-CH₂-CH₂-Vinyl), 1.75 (s, 3H, CH₃-Vinyl), 1.61 (s, 3H, CH₃-Vinyl), 1.54 (s, 3H, CH₃-Vinyl), 1.44 (s, 9H, (CH₃)₃C-C=O), 1.39 (s, 9H, (CH₃)₃C-C=O), 1.38 (s, 9H, (CH₃)₃C-C=O); ¹³C NMR (CDCl₃, 126 MHz): δ 176.9, 176.4, 176.1, 161.6, 156.0, 152.6, 151.9, 148.4, 143.3, 137.1, 131.8, 130.2, 123.9, 123.6, 121.6, 120.8, 119.2, 115.7, 114.4, 110.2, 108.8, 56.1, 39.6, 39.6, 39.2, 27.4, 27.3, 27.2, 26.7, 25.8, 23.3, 17.8, 16.8; FTIR (cm⁻¹) (neat): 2972, 2932, 2873, 1757, 1650, 1608, 1510, 1479, 1462, 1420, 1407, 1397, 1307, 1270, 1097, 1001, 849; HRMS (ESI, Pos) calcd for C₄₁H₅₂O₉ (M+H)⁺: 689.36841, found: 689.36785 *m/z*.

Note: When purified over silica gel major decomposition of the desired product was observed. If the purity of the material is not acceptable for the next reaction. The powder can be triturated with MeOH to give pure material.

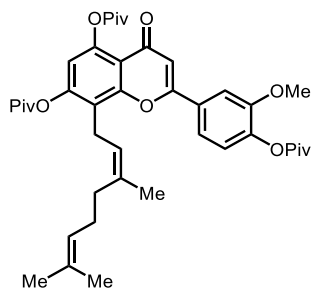


(E)-8-(3,7-Dimethylocta-2,6-dien-1-yl)-5,7-dihydroxy-2-(4-hydroxy-3-methoxyphenyl)-4H-chromen-4-one, Cannflavin C (75). General procedure for the saponification of Cannflavin C and analogs. A 5-mL round bottomed flask was charged with **104a** (40 mg, 0.058 mmol) and an oven-dried magnetic stir bar. To the powder MeOH (258 μL) and a 10% solution of NaOH in water (232 μL, 0.58 mmol) were added successively. Upon addition, the reaction mixture turned slightly yellow with partial dissolution as well. After 5-10 min of stirring at room temperature, the reaction mixture was heated to reflux. After a few minutes, complete solubilization was observed and the reaction mixture was bright yellow. After 2 h, TLC (30% acetone:hexanes) showed full conversion. To the reaction mixture was slowly added a 1.0 M solution of AcOH in water (0.750 mL) to pH = 7, the yellow color disappeared and light-yellow solid appeared. The resulting suspension was cooled to 0 °C for 15 min and filtered under vacuum to afford **Cannflavin C, 75** as an amorphous yellow solid in quantitative yield (25 mg, 0.058 mmol). **mp:** >150 °C (darkened, decomp.); **R_f:** 0.23 (30% acetone:hexanes); ¹H NMR (Acetone-*d*₆, 500 MHz): δ 12.95 (s, 1H, Ar-OH_{carbonyl}), 9.60 (br, 1H, Ar-OH), 8.51 (br, 1H, Ar-OH), 7.68-7.59 (m, 2H, C-

$H_{\text{Aryl-pOMe}}$ and $C-H_{\text{Aryl-oOMe}}$, 7.02 (d, $J = 9.0$ Hz, 1H, $C-H_{\text{Aryl-pPiv}}$), 6.70 (s, 1H, $C-H_{\text{mAllyl}}$), 6.34 (s, 1H, $C-H_{\text{Flavone}}$), 5.35 (t, $J = 6.6$ Hz, 1H, $C-H_{\text{Vinyl-CH}_2\text{Aryl}}$), 5.02 (t, $J = 6.2$ Hz, 1H, $(\text{CH}_3)_2\text{C}=\text{C}-H_{\text{Vinyl}}$), 3.99 (s, 3H, $\text{Ar}-\text{OCH}_3$), 3.59 (d, $J = 6.5$ Hz, 2H, $C-H_{\text{Vinyl-CH}_2\text{Aryl}}$), 2.04-1.93 (m, 4H, $\text{Vinyl-CH}_2\text{-CH}_2\text{-Vinyl}$), 1.83 (s, 3H, $\text{CH}_3\text{-Vinyl}$), 1.54 (s, 3H, $\text{CH}_3\text{-Vinyl}$), 1.49 (s, 3H, $\text{CH}_3\text{-Vinyl}$); $^{13}\text{C NMR}$ (Acetone- d_6 , 100 MHz): δ 183.5, 165.0, 162.2, 161.1, 156.1, 151.5, 148.9, 136.0, 131.8, 125.1, 124.0, 123.6, 121.4, 116.5, 110.6, 107.6, 105.5, 104.3, 99.4, 56.6, 40.4, 27.4, 25.8, 22.3, 17.7, 16.7; **FTIR** (cm^{-1}) (neat): 3178, 2964, 2920, 2853, 1650, 1610, 1587, 1559, 1508, 1424, 1355, 1287, 1259, 1205, 1186, 1131, 1106, 1093, 1053, 1033, 1008, 982, 841, 790, 556; **HRMS** (ESI, Pos) calcd for $\text{C}_{26}\text{H}_{28}\text{O}_6$ ($\text{M}+\text{H}$) $^+$: 437.19587, found: 437.19581 m/z .

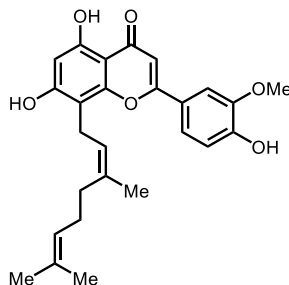
Alternative work-up: After neutralization with AcOH, the resulting suspension was transferred to a separatory funnel containing EtOAc (10 mL). The layers were separated, and the aqueous layer was further washed with EtOAc (2 X 10 mL). The combined organic layers were dried with Na_2SO_4 , filtered, and concentrated under reduced pressure. In that instance, the product was purified via flash chromatography (30% aceton:hexanes) to afford a light-yellow solid as **Cannflavin C, 75**.

Analogs of Cannflavin C

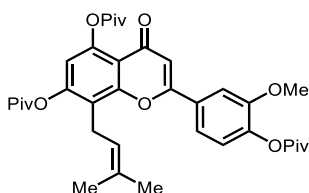


(Z)-8-(3,7-Dimethylocta-2,6-dien-1-yl)-2-(3-methoxy-4-(pivaloyloxy)phenyl)-4-oxo-4H-chromene-5,7-diyl bis(2,2-dimethylpropanoate) (104b). The titled compound was prepared using **general procedure for the synthesis of allyl-flavone motif** on a 0.20 mmol scale (136 mg) and purified via reverse phase chromatography using a 30 g Biotage C18 column with a slow gradient (95-100% ACN:water) to give **104b** as a white amorphous powder in 52% yield (72 mg, 0.10 mmol). **mp**: 173-177 °C; **R_f**: 0.36 (2% Et₂O:DCM); $^1\text{H NMR}$ (CDCl_3 , 400 MHz): δ 7.45 (dd, $J = 8.2$ and 1.9 Hz, 1H, $C-H_{\text{Aryl-pOMe}}$), 7.38 (d, $J = 1.9$ Hz, 1H, $C-H_{\text{Aryl-pOMe}}$), 7.12 (d, $J = 8.2$ Hz, 1H, $C-H_{\text{Aryl-pOPiv}}$), 6.74 (s, 1H, $C-H_{\text{mAllyl}}$), 6.62 (s, 1H, $C-H_{\text{Flavone}}$), 5.23 (t, $J = 6.0$ Hz, 1H, $C-H_{\text{Vinyl-CH}_2\text{Aryl}}$), 5.08 (t, $J = 6.7$ Hz, 1H, $(\text{CH}_3)_2\text{C}=\text{C}-H_{\text{Vinyl}}$), 3.85 (s, 3H, $\text{Ar}-\text{OCH}_3$), 3.57 (d, $J = 5.5$ Hz, 2H, $C-H_{\text{Vinyl-CH}_2\text{Aryl}}$), 2.24-2.15 (m, 2H, $\text{Vinyl-CH}_2\text{-CH}_2\text{-Vinyl}$),

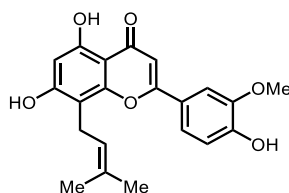
2.13-2.05 (m, 2H, Vinyl-CH₂-CH₂-Vinyl), 1.71 (m, 6H, 2 X CH₃-Vinyl), 1.60 (s, 3H, CH₃-Vinyl), 1.44 (s, 9H, (CH₃)₃C-C=O), 1.40 (s, 9H, (CH₃)₃C-C=O), 1.38 (s, 9H, (CH₃)₃C-C=O) ¹³C NMR (CDCl₃, 100 MHz): δ 176.9, 176.4, 176.2, 161.7, 156.0, 152.5, 151.9, 148.4, 143.3, 137.5, 132.2, 130.2, 123.9, 123.7, 121.7, 121.4, 119.3, 115.7, 114.4, 110.1, 108.8, 56.1, 39.6, 39.3, 39.2, 32.5, 27.4, 27.3, 27.2, 26.4, 25.8, 23.4, 23.0, 17.8; FTIR (cm⁻¹) (neat): 2974, 2931, 2871, 1756, 1650, 1608, 1513, 1478, 1461, 1410, 1343, 1175, 1145, 849; HRMS (ESI, Pos) calcd for C₄₁H₅₂O₉ (M+H)⁺: 689.36841, found: 689.36939 *m/z*.



(Z)-8-(3,7-Dimethylocta-2,6-dien-1-yl)-5,7-dihydroxy-2-(4-hydroxy-3-methoxyphenyl)-4H-chromen-4-one (106). The titled compound was prepared according to general procedure for the saponification of Cannflavin C and analogs from **104b** (30 mg, 0.043 mmol) and was purified via filtration after precipitation to give **106** as an amorphous yellow powder in quantitative yield (19 mg, 0.043 mmol). mp: 182-185 °C; R_f: 0.25 (30% acetone:hexanes); ¹H NMR (Acetone-*d*₆, 500 MHz): δ 12.98 (br, 1H, Ar-OH_{oCarbonyl}), 7.66 (m, 2H, C-H_{Aryl-pOMe} + C-H_{Aryl-oOMe}), 7.02 (d, *J* = 8.9 Hz, 1H, C-H_{Aryl-oOPiv}), 6.66 (s, 1H, C-H_{mAllyl}), 6.35 (s, 1H, C-H_{Flavone}), 5.42 (t, *J* = 6.6 Hz, 1H, C-H_{Vinyl-CH₂-Aryl}), 5.14 (t, *J* = 7.1 Hz, 1H, (CH₃)₂C=C-H_{Vinyl}), 3.99 (s, 3H, Ar-OCH₃), 3.60 (d, *J* = 6.9 Hz, 2H, C-H_{Vinyl-CH₂-Aryl}), 2.34-2.27 (m, 2H, Vinyl-CH₂-CH₂-Vinyl), 2.16-2.10 (m, 2H, Vinyl-CH₂-CH₂-Vinyl), 1.69-1.66 (m, 3H, CH₃-Vinyl), 1.65-1.63 (m, 3H, CH₃-Vinyl), 1.60-1.57 (m, 3H, CH₃-Vinyl); ¹³C NMR (Acetone-*d*₆, 100 MHz): δ 183.3, 164.8, 162.9, 160.7, 156.0, 151.5, 148.9, 136.2, 131.8, 125.2, 124.1, 116.4, 110.5, 104.2, 99.4, 79.3, 79.0, 78.7, 56.5, 32.8, 27.2, 25.8, 23.6, 22.1, 17.7; FTIR (cm⁻¹) (neat): 3536, 3179, 2966, 2921, 2852, 1646, 1611, 1578, 1563, 1504, 1450, 1419, 1390, 1356, 1293, 1267, 1204, 1177, 1126, 1107, 1092, 1027, 1011, 851, 826, 815, 792, 765, 724, 657, 570; HRMS (ESI, Pos) calcd for C₂₆H₂₈O₆ (M+H)⁺: 437.19587, found: 437.19657 *m/z*.

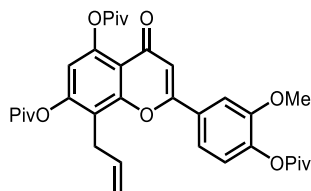


2-(3-Methoxy-4-(pivaloyloxy)phenyl)-8-(3-methylbut-2-en-1-yl)-4-oxo-4H-chromene-5,7-diyl bis(2,2-dimethylpropanoate) (104c). The titled compound was prepared according to general procedure for the synthesis of allyl-flavone motif on a 0.20 mmol scale (136 mg) and was purified via flash chromatography (10% EtOAc:hexanes) to give **104c** as a white amorphous powder in 44% yield (55 mg, 0.088 mmol). **mp**: 179-182 °C; **R_f**: 0.22 (2% Et₂O:DCM); **¹H NMR** (CDCl₃, 500 MHz): δ 7.44 (dd, *J* = 8.3 and 2.1 Hz, 1H, C-H_{Aryl-pOMe}), 7.39 (d, *J* = 1.9 Hz, 1H, C-H_{Aryl-oOMe}), 7.14 (d, *J* = 8.2 Hz, 1H, C-H_{Aryl-oPiv}), 6.74 (s, 1H, C-H_{mAllyl}), 6.62 (s, 1H, C-H_{Flavone}), 5.20 (m, 1H, (CH₃)₂C=C-H_{Vinyl}), 3.85 (s, 3H, Ar-OCH₃), 3.55 (d, *J* = 5.8, 2H, C-H_{Vinyl-CH₂-Aryl}), 1.74 (m, 3H, CH₃-Vinyl), 1.68 (m, 3H, CH₃-Vinyl), 1.44 (s, 9H, (CH₃)₃C-C=O), 1.40 (s, 9H, (CH₃)₃C-C=O), 1.38 (s, 9H, (CH₃)₃C-C=O); **¹³C NMR** (CDCl₃, 125 MHz): δ 176.9, 176.5, 176.2, 161.6, 156.0, 152.5, 151.9, 148.4, 143.2, 1334, 130.2, 123.7, 121.5, 120.9, 119.2, 115.7, 114.4, 110.2, 108.8, 56.1, 39.6 39.3, 39.2, 27.4, 27.3, 27.2, 25.7, 23.4, 18.4; **FTIR** (cm⁻¹) (neat): 2974, 2933, 2873, 1757, 1650, 1608, 1510, 1479, 1463, 1420, 1408, 1270, 1031, 1000, 902, 848, 733; **HRMS** (ESI, Pos) calcd for C₃₆H₄₄O₉ (M+H)⁺: 621.30581, found: 621.30741 *m/z*.

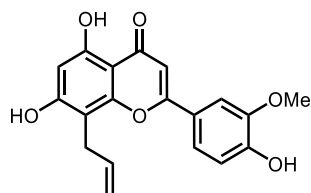


5,7-Dihydroxy-2-(4-hydroxy-3-methoxyphenyl)-8-(3-methylbut-2-en-1-yl)-4H-chromen-4-one, iso-Cannflavin B, 107. The titled compound was prepared according to general procedure for the saponification of Cannflavin C and analogs from **104c** (35 mg, 0.056 mmol) and was purified by filtration after precipitation to give **107** as an amorphous yellow powder in quantitative yield (21 mg, 0.056 mmol). **mp**: >250 °C (darkened, decomp.); **R_f**: 0.26 (35% EtOAc:hexanes); **¹H NMR** (CD₃OD, 400 MHz): δ 7.53-7.47 (m, 2H, C-H_{Aryl-oOMe} + C-H_{Aryl-pOMe}), 6.93 (d, *J* = 8.1 Hz, 1H, C-H_{Aryl-oPiv}), 6.59 (s, 1H, C-H_{mAllyl}), 6.25 (s, 1H, C-H_{Flavone}), 5.27 (m, 1H, (CH₃)₂C=C-H_{Vinyl}), 3.94 (s, 3H, Ar-OCH₃), 3.51 (d, *J* = 6.5 Hz, 2H, C-H_{Vinyl-CH₂-Aryl}), 1.80 (s, 3H, CH₃-Vinyl), 1.68 (s, 3H, CH₃-Vinyl); **¹³C NMR** (CD₃OD, 100 MHz): δ 184.2, 165.9, 163.4, 160.8, 156.5, 152.1, 149.5, 132.8, 124.0, 121.7, 116.8, 110.6, 108.2, 105.3, 103.8, 99.6, 56.6, 25.9, 22.6, 18.2; **FTIR** (cm⁻¹) (neat): 3540, 3154, 2962, 2920, 2853, 1726, 1649, 1611, 1598, 1578, 1561, 1505, 1451, 1420, 1358, 1328, 1293, 1261, 1206, 1178, 1163, 1128, 1107, 1092, 1029,

1011, 977, 783, 762, 687, 656, 554; **HRMS** (ESI, Pos) calcd for C₂₁H₂₀O₆ (M+H)⁺: 369.13326, found: 369.13434 *m/z*.

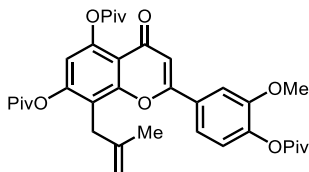


8-Allyl-2-(3-methoxy-4-(pivaloyloxy)phenyl)-4-oxo-4H-chromene-5,7-diyl bis(2,2-dimethylpropanoate) (104f). The titled compound was prepared according to general procedure for the synthesis of allyl-flavone motif on a 0.20 mmol scale (136 mg) and was purified via flash chromatography (5% EtOAc:hexanes) to give **104f** as a white amorphous powder in 58% yield (69 mg, 0.12 mmol). **mp**: 151-155 °C; **R_f**: 0.35 (2% Et₂O:DCM); **¹H NMR** (CDCl₃, 500 MHz): δ 7.44 (dd, *J* = 8.1 and 1.9 Hz, 1H, C-H_{Aryl-pOMe}), 7.39 (d, *J* = 1.9 Hz, 1H, C-H_{Aryl-oOMe}), 7.14 (d, *J* = 8.1 Hz, 1H, C-H_{Aryl-pPiv}), 6.79 (s, 1H, C-H_{mAllyl}), 6.63 (s, 3H, C-H_{Flavone}); 5.97 (ddt, *J* = 17.0, 10.2 and 5.7 Hz, 1H, H₂C=C-H_{Vinyl}), 5.10-5.02 (m, 2H, H₂C=C-H_{Vinyl}), 3.87 (s, 3H, Ar-OCH₃), 3.63-3.59 (m, 2H, C-H_{Vinyl-CH₂-Aryl}), 1.45 (s, 9H, (CH₃)₃C-C=O), 1.40 (s, 9H, (CH₃)₃C-C=O), 1.38 (s, 9H, (CH₃)₃C-C=O); **¹³C NMR** (CDCl₃, 125 MHz) δ 176.9, 176.8, 176.5, 176.0, 161.6, 156.0, 152.7, 151.9, 148.8, 143.3, 134.0, 130.1, 123.7, 119.3, 119.2, 116.6, 115.6, 114.5, 110.1, 108.8, 56.1, 39.6, 39.3, 39.3, 28.3, 27.4, 27.3, 27.2; **FTIR** (cm⁻¹) (neat): 3078, 2972, 2930, 2873, 1749, 1650, 1610, 1507, 1479, 1396, 1340, 1270, 1233, 1200, 1171, 1150, 1098, 1029, 1001, 941, 850, 757, 622, 585; **HRMS** (ESI, Pos) calcd for C₃₄H₄₀O₉ (M+H)⁺: 593.27451, found: 593.27586 *m/z*.

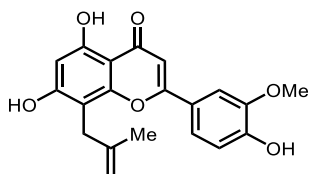


8-Allyl-5,7-dihydroxy-2-(4-hydroxy-3-methoxyphenyl)-4H-chromen-4-one (110). The titled compound was prepared according to general procedure for the saponification of Cannflavin C and analogs from **104f** (35 mg, 0.059 mmol) and was purified by flash chromatography (30% acetone:hexanes) to give **110** as a yellow amorphous powder in 58% yield (12 mg, 0.034 mmol). **mp**: 226-230 °C; **R_f**: 0.19 (30% acetone:hexanes); **¹H NMR** (Acetone-*d*₆, 400 MHz): δ 12.98 (s, 1H, Ar-OH, Ar-OH_{oCarbonyl}), 7.66-7.60 (m, 2H, C-H_{Aryl-oOMe} + C-H_{Aryl-pOMe}), 7.03 (d, *J* = 7.6 Hz, 1H, C-H_{Aryl-oOPiv}), 6.70 (s, 1H, C-H_{mAllyl}), 6.35 (s, 1H, C-H_{Flavone}), 6.06 (ddt, *J* = 16.7, 10.4 and 5.7 Hz, 1H, H₂C=C-H_{Vinyl}), 5.13-5.05

(m, 1H, $\text{H}_2\text{C}=\text{C}-\text{H}_{\text{Vinyl}}$), 5.02-4.96 (m, 1H, $\text{H}_2\text{C}=\text{C}-\text{H}_{\text{Vinyl}}$), 4.00 (s, 3H, Ar- OCH_3), 3.65-3.61 (m, 2H, C- $\text{H}_{\text{Vinyl}}-\text{CH}_2-\text{Aryl}$); ^{13}C NMR (Acetone- d_6 , 100 MHz): δ 183.5, 164.9, 162.3, 161.4, 156.2, 151.3, 148.9, 137.0, 123.9, 121.3, 116.5, 115.0, 110.4, 105.4, 105.4, 104.2, 99.3, 56.5, 27.4; FTIR (cm^{-1}) (neat): 3527, 3400, 3073, 2956, 2921, 2852, 1647, 1605, 1581, 1551, 1509, 1466, 1421, 1408, 1360, 1347, 1323, 1290, 1258, 1203, 1172, 1124, 1108, 1032, 1008, 976, 831, 714, 560, 488; HRMS (ESI, Pos) calcd for $\text{C}_{19}\text{H}_{16}\text{O}_6$ (M+H) $^+$: 341.10196, found: 341.10332 m/z .

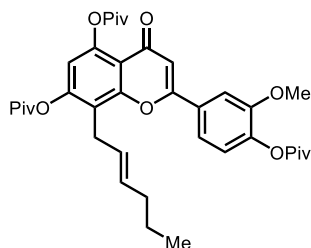


2-(3-Methoxy-4-(pivaloyloxy)phenyl)-8-(2-methylallyl)-4-oxo-4H-chromene-5,7-diyl bis(2,2-dimethylpropanoate) (104d). The titled compound was prepared according to general procedure for the synthesis of allyl-flavone motif on a 0.20 mmol scale (136 mg) and was purified via flash chromatography (10% EtOAc:hexanes) to give **104d** as a white amorphous powder in 35% yield (43 mg, 0.070 mmol). mp: 113-119 °C; R_f: 0.48 (30% acetone:hexanes); ^1H NMR (CDCl_3 , 400 MHz): δ 7.41 (dd, J = 8.1 and 2.0 Hz, 1H, C- $\text{H}_{\text{Aryl-}p\text{OMe}}$), 7.36 (d, J = 2.0 Hz, 1H, C- $\text{H}_{\text{Aryl-}o\text{OMe}}$), 7.13 (d, J = 8.2 Hz, 1H, C- $\text{H}_{\text{Aryl-}o\text{Piv}}$), 6.81 (s, 1H, C- $\text{H}_{m\text{Allyl}}$), 6.61 (s, 1H, C- $\text{H}_{\text{Flavone}}$), 4.81-4.78 (m, 1H, C=C- H_{Cis}), 4.50-4.47 (m, 1H, C=C- H_{Trans}), 3.86 (s, 3H, Ar- OCH_3), 3.55-3.52 (m, 2H, C- $\text{H}_{\text{Vinyl}}-\text{CH}_2-\text{Aryl}$), 1.84-1.81 (m, 3H, CH_3-Vinyl), 1.45 (s, 9H, $(\text{CH}_3)_3\text{C}-\text{C}=\text{O}$), 1.38 (s, 9H, $(\text{CH}_3)_3\text{C}-\text{C}=\text{O}$), 1.37 (s, 9H, $(\text{CH}_3)_3\text{C}-\text{C}=\text{O}$); ^{13}C NMR (CDCl_3 , 100 MHz) δ 176.9, 176.9, 176.5, 176.0, 161.7, 156.1, 153.0, 151.9, 148.8, 143.2, 141.5, 130.2, 123.7, 119.2, 119.4, 115.5, 114.4, 111.6, 110.1, 108.9, 56.1, 39.6, 39.3, 39.3, 32.0, 27.4, 27.3, 27.2, 23.2; FTIR (cm^{-1}) (neat): 3085, 2973, 2934, 2873, 1755, 1649, 1608, 1510, 1479, 1462, 1397, 1030, 999, 902, 848, 733; HRMS (ESI, Pos) calcd for $\text{C}_{35}\text{H}_{42}\text{O}_9$ (M+H) $^+$: 607.28911, found: 607.29016 m/z .

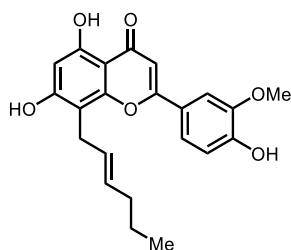


5,7-Dihydroxy-2-(4-hydroxy-3-methoxyphenyl)-8-(2-methylallyl)-4H-chromen-4-one (108). The titled compound was prepared according to general procedure for the saponification of

Cannflavin C and analogs from **104d** (21 mg, 0.035 mmol) and was purified via filtration after precipitation to give **108** as a yellow amorphous powder in quantitative yield (12 mg, 0.035 mmol). **mp**: 232-233 °C (darkened, decomp.); **R_f**: 0.15 (30% acetone:hexanes); **¹H NMR** (Acetone-*d*₆, 400 MHz): δ 13.01 (s, 1H, Ar-OH_oCarbonyl), 7.63-7.56 (m, 2H, C-H_{Aryl-oOMe} + C-H_{Aryl-pOMe}), 7.02 (d, *J* = 8.1 Hz, 1H, C-H_{Aryl-oOPiv}), 6.68 (s, 1H, C-H_{mAllyl}), 6.36 (s, 1H, C-H_{Flavone}), 4.73 (m, 1H, C=C-H_{Cis}), 4.61 (m, 1H, C=C-H_{Trans}), 3.99 (s, 3H, Ar-OCH₃), 3.60-3.55 (m, 2H, C-H_{Vinyl-CH₂-Aryl}), 1.86-1.82 (s, 3H, CH₃-Vinyl); **¹³C NMR** (Acetone-*d*₆, 100 MHz): δ 183.4, 164.9, 162.8, 161.4, 156.4, 151.4, 148.8, 144.5, 123.9, 121.3, 116.4, 110.3, 110.3, 105.4, 105.3, 104.2, 99.3, 56.5, 23.0; **FTIR** (cm⁻¹) (neat): 3597, 3572, 3166, 2965, 2923, 2853, 1651, 1614, 1578, 1560, 1509, 1423, 1360, 1289, 1260, 1203, 1132, 1108, 1095, 890, 837, 557; **HRMS** (ESI, Pos) calcd for C₂₀H₁₈O₆ (M+H)⁺: 355.11761, found: 355.11902 *m/z*.

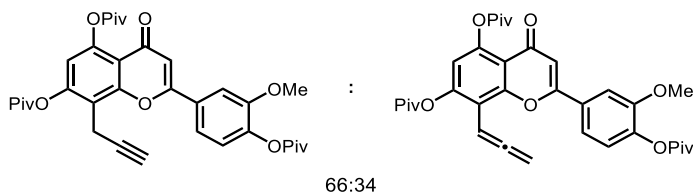


(E)-8-(Hex-2-en-1-yl)-2-(3-methoxy-4-(pivaloyloxy)phenyl)-4-oxo-4H-chromene-5,7-diyl bis(2,2-dimethylpropanoate) (104e). The titled compound was prepared according to **general procedure for the synthesis of allyl-flavone motif** on a 0.20 mmol scale (136 mg) and was purified via flash chromatography (10% EtOAc:hexanes) to give **104e** as a white amorphous powder in 34% yield (44 mg, 0.068 mmol). **mp**: 117-121 °C; **R_f**: 0.50 (30% acetone:hexanes); **¹H NMR** (CDCl₃, 400 MHz): δ 7.45 (dd, *J* = 8.3 and 2.0 Hz, 1H, C-H_{Aryl-pOMe}), 7.40 (d, *J* = 2.0 Hz, 1H, C-H_{Aryl-oOMe}), 7.15 (d, *J* = 8.3 Hz, 1H, C-H_{Aryl-oOPiv}), 6.77 (s, 1H, C-H_{mAllyl}), 6.62 (s, 1H, C-H_{Flavone}), 5.59-5.41 (m, 2H, 2 X C-H_{Vinyl}), 3.87 (s, 3H, Ar-OCH₃), 3.55 (d, *J* = 5.1 Hz, 2H, C-H_{Vinyl-CH₂-Aryl}), 1.97-1.89 (m, 2H, C-H_{Vinyl-CH₂-CH₂}), 1.45 (s, 9H, (CH₃)₃C-C=O), 1.40 (s, 9H, (CH₃)₃C-C=O), 1.39 (s, 9H, (CH₃)₃C-C=O), 1.33-1.25 (m, 2H, CH₂-CH₂-CH₃), 0.81 (t, *J* = 7.5 Hz, 3H, CH₂-CH₂-CH₃); **¹³C NMR** (CDCl₃, 100 MHz) δ 176.9, 176.5, 176.0, 161.5, 155.9, 152.6, 151.9, 148.5, 143.2, 132.6, 130.2, 125.4, 123.7, 120.3, 119.2, 115.6, 114.5, 110.0, 108.7, 56.2, 56.1, 39.5, 39.3, 39.2, 34.6, 27.4, 27.3, 27.3, 27.2, 27.2, 22.5, 21.4, 13.7; **FTIR** (cm⁻¹) (neat): 2974, 2933, 2872, 1754, 1639, 1607, 1509, 1477, 1466, 1407, 1396, 1370, 1337, 1312, 1095, 1026, 969, 924, 901, 726, 686; **HRMS** (ESI, Pos) calcd for C₃₇H₄₆O₉ (M+H)⁺: 635.32150, found: 635.32020 *m/z*.



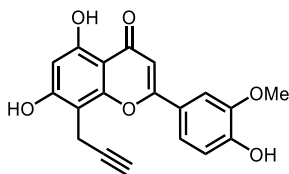
(E)-8-(Hex-2-en-1-yl)-5,7-dihydroxy-2-(4-hydroxy-3-methoxyphenyl)-4H-chromen-4-one

(109). The titled compound was prepared according to general procedure for the saponification of Cannflavin C and analogs from **104e** (21 mg, 0.035 mmol) and was purified via flash chromatography (25% acetone:hexanes) to give **109** as a yellow amorphous powder in 69% yield (9.7 mg, 0.026 mmol). **mp:** 228-231 °C (darkened, decomp.); **R_f:** 0.17 (30% acetone:hexanes); **¹H NMR** (Acetone-*d*₆, 400 MHz): δ 12.96 (s, 1H, Ar-OH_{oCarbonyl}), 7.67-7.60 (m, 2H, C-H_{Aryl-oOMe} + C-H_{Aryl-pOMe}), 7.03 (d, *J* = 8.1 Hz, 1H, C-H_{Aryl-oOPiv}), 6.68 (s, 1H, C-H_{mAllyl}), 6.36 (s, 1H, C-H_{Flavone}), 5.70-5.50 (m, 2H, 2 X C-H_{Vinyl}), 4.01 (s, 3H, Ar-OCH₃), 3.57 (d, *J* = 5.6 Hz, 2H, C-H_{Vinyl-CH₂-Aryl}), 1.98-1.90 (m, 2H, C-H_{Vinyl-CH₂-CH₂}), 1.31-1.26 (m, 2H, CH_{2-CH₂-CH₃}), 0.79 (t, *J* = 7.2 Hz, 3H, CH_{2-CH₂-CH₃}); **¹³C NMR** (Acetone-*d*₆, 100 MHz): δ 183.2, 164.5, 162.0, 155.7, 151.1, 148.5, 131.0, 128.1, 123.6, 121.0, 116.1, 110.0, 106.0, 105.1, 103.8, 99.0, 56.2, 34.8, 26.0, 23.0, 13.5; **FTIR (cm⁻¹)** (neat): 3355, 2958, 2926, 2872, 1743, 1655, 1614, 1581, 1509, 1464, 1427, 1359, 1289, 1263, 1205, 1191, 1130, 1105, 1087, 1034, 1009, 968, 918, 835, 772, 557; **HRMS** (ESI, Pos) calcd for C₂₂H₂₂O₆ (M+H)⁺: 383.14890, found: 383.14980 *m/z*.



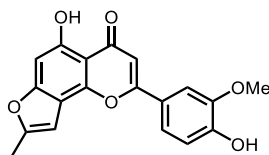
Alkyne:Allene, 104g mixture was prepared according to general procedure for the synthesis of allyl-flavone motif on a 0.20 mmol scale (136 mg) to give an inseparable mixture of **Alkyne:Allene** in 66:34 ratio in favor of the alkyne as a white amorphous powder in 28% yield (33 mg, 0.056 mmol). Characterization data for the deprotected compound are reported lower. The mixture (16 mg, 0.027 mmol) was directly involved in the general procedure for the saponification of

Cannflavin C and analogs to give a separable mixture of **Alkyne 111** and **Benzofuran 112** as both yellow amorphous powders in 60% yield (5.5 mg, 0.016 mmol) and 33% yield respectively (3.0 mg, 9.0 mol).



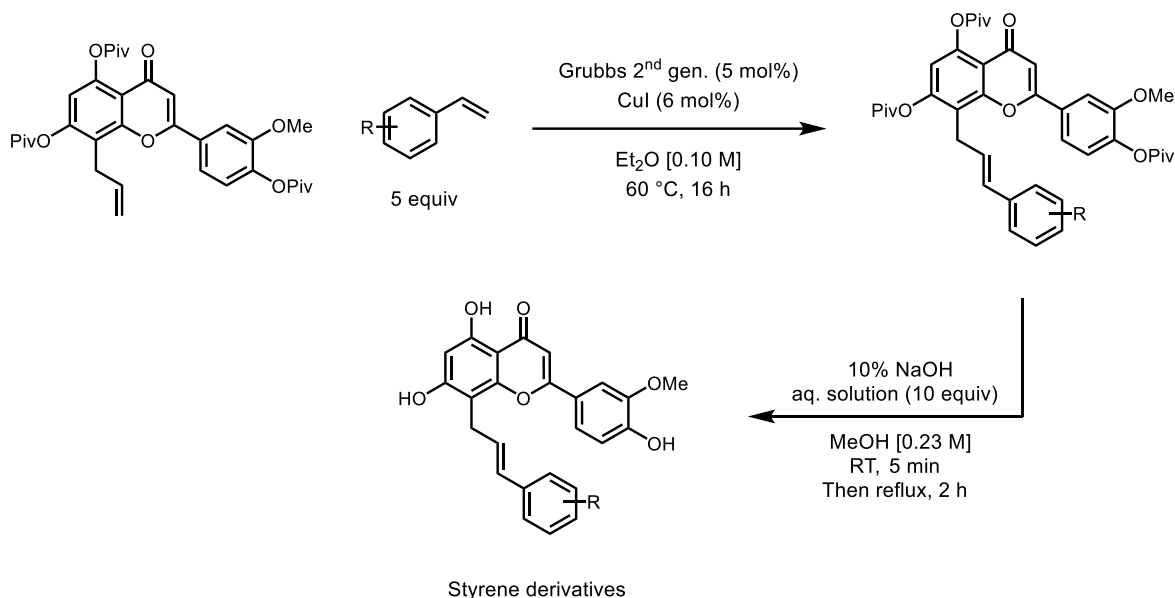
5,7-Dihydroxy-2-(4-hydroxy-3-methoxyphenyl)-8-(prop-2-yn-1-yl)-4H-chromen-4-one (111).

mp: 192-195 °C (darkened, decomp.); **R_f:** 0.09 (30% acetone:hexanes); **¹H NMR** (Acetone-*d*₆, 400 MHz): δ 12.97 (s, 1H, Ar-OH_oCarbonyl), 7.77 (m, 1H, C-H_{Aryl-o}OMe), 7.70 (dd, *J* = 8.4 and 1.1 Hz, 1H, C-H_{Aryl-p}OMe), 7.03 (d, *J* = 8.6 Hz, 1H, C-H_{Aryl-o}OMe), 6.73 (s, 1H, C-H_mAllyl), 6.36 (m, 1H, C-H_{Flavone}), 4.01 (s, 3H, Ar-OCH₃), 3.77 (d, *J* = 2.8 Hz, 2H, C≡C-CH₂-Ar), 2.42 (t, *J* = 2.6 Hz, 1H, H-C≡C-CH₂); **¹³C NMR** (Acetone-*d*₆, 100 MHz): δ 183.0, 164.7, 161.5, 161.4, 155.9, 151.1, 148.6, 123.4, 121.1, 116.1, 110.2, 105.2, 103.4, 102.5, 98.9, 82.7, 56.3, 12.2; **FTIR** (cm⁻¹) (neat): 3525, 3285, 3230, 2972, 1772, 1706, 1655, 1624, 1607, 1577, 1511, 1461, 1428, 1365, 1342, 1299, 1287, 1267, 1251, 1203, 1190, 1136, 1097, 1030, 1010, 988, 940, 835, 819, 790, 667, 647, 554, 530; **HRMS** (ESI, Pos) calcd for C₁₉H₁₄O₆ (M+H)⁺: 339.0863, found: 339.08710 *m/z*.

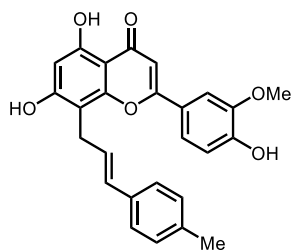


5-Hydroxy-2-(4-hydroxy-3-methoxyphenyl)-8-methyl-4H-furo[2,3-h]chromen-4-one (112).

mp: 214-216 °C (darkened, decomp.); **R_f:** 0.30 (30% acetone:hexanes); **¹H NMR** (Acetone-*d*₆, 400 MHz): δ 12.94 (s, 1H, Ar-OH_oCarbonyl), 7.76-7.69 (m, 2H, C-H_{Aryl-o}OMe + C-H_{Aryl-p}OMe), 7.04 (d, *J* = 8.3 Hz, 1H, C-H_{Aryl-o}OH), 6.91 (s, 1H, Ar-H_oBenzofuran), 6.87 (s, 1H, C-H_{Flavone}), 6.83 (m, 1H, C-H_{Benzofuran}), 4.03 (s, 3H, Ar-OCH₃), 2.48 (s, 3H, CH₃-Benzofuran); **¹³C NMR** (Acetone-*d*₆, 100 MHz): δ 183.7, 164.6, 159.6, 158.6, 155.7, 151.4, 149.5, 148.6, 123.0, 121.2, 116.1, 110.5, 110.2, 107.4, 104.8, 100.0, 94.9, 56.3, 13.5; **FTIR** (cm⁻¹) (neat): 2952, 2872, 1743, 1659, 1609, 1586, 1517, 1461, 1434, 1404, 1341, 1283, 1250, 1209, 1170, 1141, 1097, 1034, 1010, 979, 930, 820, 785; **HRMS** (ESI, Pos) calcd for C₁₉H₁₄O₆ (M+H)⁺: 339.08630, found: 339.08780 *m/z*.

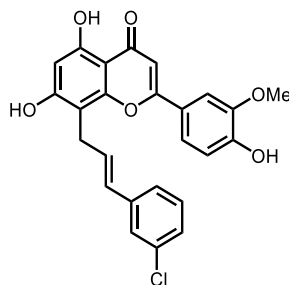


General procedure for the Grubbs metathesis of 104f: A 0.5–2 mL microwave vial containing an oven dried magnetic stir was flame-dried under argon and allowed to reach room temperature. This vial was charged with Grubbs 2nd generation catalyst (1.3 mg, 1.5 μmol) and CuI (0.34 mg, 1.8 μmol) and purged by argon for 5 min. To this was added anhydrous Et₂O (0.30 mL), followed by **104f** (18 mg, 0.030 mmol) and styrene (0.15 mmol). The vial was crimped shut and heated to 60 °C for 16 h. The reaction completion was followed by LCMS, which showed the formation of the desired product and the disappearance of the starting material, as well as the formation of stilbene side-product. The reaction mixture was filtered through Celite[®] and rinsed with Et₂O. The solvent was removed under reduced pressure and the crude mixture was purified via flash chromatography (2-3% Et₂O:DCM) to give styrene derivatized analogs. The desired compounds were directly saponified using the **general procedure for the saponification of Cannflavin C and analogs**.



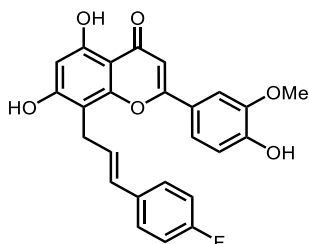
(E)-5,7-Dihydroxy-2-(4-hydroxy-3-methoxyphenyl)-8-(3-(p-tolyl)allyl)-4H-chromen-4-one (113b). The titled compound was prepared according to the **general procedure for the Grubbs metathesis of 104f** and was purified via flash chromatography (20% EtOAc:toluene) to give **113b** as a

light-yellow amorphous solid in 69% yield over two steps (8.9 mg, 0.021 mmol). **mp**: >220 °C (darkened, decomp.); **R_f**: 0.21 (20% EtOAc:toluene); **¹H NMR** (Acetone-*d*₆, 400 MHz): 13.00 (s, 1H, Ar–OH_oCarbonyl), 9.76 (br, 1H, Ar–OH), 8.53 (br, 1H, Ar–OH), 7.67 (dd, *J* = 8.5 and 2.1 Hz, 1H, C–H_{Aryl-pOMe}), 7.63 (d, *J* = 2.0 Hz, 1H, C–H_{Aryl-oOMe}), 7.23 (d, *J* = 8.2 Hz, 2H, C–H_{Aryl-oMe}), 7.08 (d, *J* = 8.0, 2H, C–H_{Aryl-oAlkene}), 7.03 (d, *J* = 8.2 Hz, 1H, C–H_{Aryl-mOMe}), 6.70–6.69 (m, 1H, C–H_{Aryl-mAllyl}), 6.63 (dt, *J* = 15.7 and 1.3 Hz, 1H, Ar–CH=CH–CH₂–Ar), 6.44 (dt, *J* = 15.7 and 5.8 Hz, 1H, Ar–CH=CH–CH₂–Ar), 6.38 (s, 1H, C–H_{Flavone}), 3.95 (s, 3H, Ar–OCH₃), 3.81 (dd, *J* = 5.7 and 1.0 Hz, 2H, Ar–CH=CH–CH₂–Ar), 2.25 (s, 3H, Ar–CH₃); **¹³C NMR** (Acetone-*d*₆, 100 MHz): δ 183.5, 165.0, 162.3, 161.4, 156.2, 148.8, 137.4, 136.9, 135.7, 130.9, 130.0, 127.6, 126.8, 123.9, 121.4, 116.5, 110.4, 105.6, 104.2, 99.3, 56.5, 26.7, 21.1; **FTIR** (cm⁻¹) (neat): 3359, 3085, 2957, 2923, 2853, 2685, 1707, 1655, 1613, 1581, 1561, 1511, 1427, 1359, 1291, 1259, 1208, 1190, 1165, 1131, 1108, 1097, 1031, 1009, 971, 831, 791, 604; **HRMS** (ESI, Pos) calcd for C₂₆H₂₂O₆ (M+H)⁺: 431.14891, found: 431.14956 *m/z*.



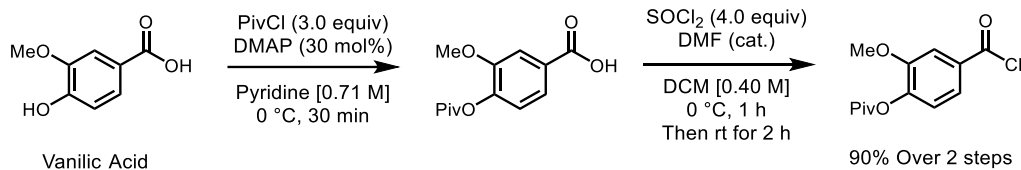
(E)-8-(3-(3-Chlorophenyl)allyl)-5,7-dihydroxy-2-(4-hydroxy-3-methoxyphenyl)-4H-chromen-4-one (113a). The titled compound was prepared according to the **general procedure for the Grubbs metathesis of 104f** and was purified via flash chromatography (20% EtOAc:toluene) to give **113a** as a light-yellow amorphous solid in 57% yield (7.7 mg, 0.017 mmol). **mp**: >220 °C (darkened, decomp.); **R_f**: 0.23 (20% EtOAc:toluene); **¹H NMR** (Acetone-*d*₆, 400 MHz): δ 13.01 (s, 1H, Ar–OH_oCarbonyl), 9.62 (br, 1H, Ar–OH), 8.64 (br, 1H, Ar–OH), 7.66 (dd, *J* = 8.3 and 2.1 Hz, 1H, C–H_{Aryl-pOMe}), 7.62 (d, *J* = 2.0 Hz, 1H, C–H_{Aryl-oOMe}), 7.40 (dd, *J* = 2.2 and 1.4 Hz, 1H, C–H_{Aryl-oCl/alkene}), 7.31 (ddd, *J* = 7.7, 2.2 and 1.4 Hz, 1H, C–H_{Aryl-oCl}), 7.26 (dd, *J* = 7.8 and 7.8 Hz, 1H, C–H_{Aryl-mCl}), 7.18 (ddd, *J* = 7.8, 2.2 and 1.4 Hz, 1H, C–H_{Aryl-mAlkene}), 7.02 (d, *J* = 8.5 Hz, 1H, C–H_{Aryl-mOMe}), 6.71 (s, 1H, C–H_{Aryl-mAllyl}), 6.63 (dt, *J* = 15.8 and 6.3 Hz, 1H, Ar–CH=CH–CH₂–Ar), 6.53 (dt, *J* = 15.9 and 1.2 Hz, 1H, Ar–CH=CH–CH₂–Ar), 6.38 (s, 1H, C–H_{Flavone}), 3.95 (s, 3H, Ar–OCH₃), 3.81 (dd, *J* = 6.0 and 1.0 Hz, 2H, Ar–CH=CH–CH₂–Ar); **¹³C NMR** (Acetone-*d*₆, 100 MHz): δ 183.5, 165.0, 162.4, 161.5, 156.3, 151.3, 148.8, 140.8, 134.9, 131.0, 130.8, 129.6, 127.6, 126.6, 125.3,

123.9, 121.4, 116.5, 110.4, 105.5, 105.1, 104.3, 99.3, 56.4, 26.7; **FTIR** (cm^{-1}) (neat): 3535, 3357, 2953, 2924, 2866, 1650, 1609, 1579, 1507, 1463, 1422, 1353, 1324, 1285, 1258, 1205, 1184, 1128, 1106, 1074, 1032, 1007, 841, 820, 791, 604; **HRMS** (ESI, Pos) calcd for $\text{C}_{25}\text{H}_{19}\text{ClO}_6$ ($\text{M}+\text{H}$) $^+$: 451.09429, found: 451.09512 m/z .



(E)-8-(3-(4-Fluorophenyl)allyl)-5,7-dihydroxy-2-(4-hydroxy-3-methoxyphenyl)-4H-chromen-4-one (113c). The titled compound was prepared according to the and was purified via flash chromatography (20% EtOAc:toluene) to give **113c** as a light-yellow amorphous solid in 66% yield (8.6 mg, 0.020 mmol). **mp**: >220 °C (darkened, decomp.); **R_f**: 0.19 (20% EtOAc in toluene); **¹H NMR** (Acetone- d_6 , 500 MHz): δ 13.00 (s, 1H, Ar-OH), 9.81 (br, 1H, Ar-OH), 8.55 (br, Ar-OH), 7.67 (dd, $J = 8.3$ and 2.1 Hz, 1H, C-H_{Aryl-pOMe}), 7.63 (d, $J = 2.0$ Hz, 1H, C-H_{Aryl-oOMe}), 7.40 (dd, $J = 8.8$ and 5.4 Hz, 2H, C-H_{Aryl-oF}), 7.04-6.98 (m, 3H, C-H_{Aryl-oF} and C-H_{Aryl-mOMe}), 6.71 (s, 1H, C-H_{Aryl-mAllyl}), 6.54 (dt, $J = 15.6$ and 1.6 Hz 1H, Ar-CH=CH-CH₂-Ar), 6.47 (dt, $J = 15.9$ and 6.0 Hz, 1H, Ar-CH=CH-CH₂-Ar), 6.38 (s, 1H, C-H_{Flavone}), 3.95 (s, 3H, Ar-OCH₃), 3.79 (dd, $J = 5.9$ and 1.6 Hz, 2H, Ar-CH=CH-CH₂-Ar); **¹³C NMR** (Acetone- d_6 , 126 MHz): δ 183.5, 165.0, 163.9, 162.8 (d, $J = 244$ Hz), 162.4, 161.4, 156.2, 151.4, 148.9, 135.0 (d, $J = 3.3$ Hz), 129.7, 129.4, 128.7, 128.7, 128.5 (d, $J = 7.9$ Hz), 126.5, 123.9, 121.4, 116.5, 116.0 (d, $J = 21$ Hz), 110.4, 105.5, 105.4, 104.2, 99.4, 56.5, 26.6; **¹⁹F NMR** (Acetone- d_6 , 377 MHz): δ -117.08—-117.19 (m, 1F); **FTIR** (cm^{-1}) (neat): 3505, 3350, 3085, 2922, 2853, 2683, 1704, 1653, 1615, 1579, 1560, 1508, 1464, 1423, 1358, 1288, 1259, 1204, 1187, 1131, 1104, 1034, 1008, 966, 831, 685, 560; **HRMS** (ESI, Pos) calcd for $\text{C}_{25}\text{H}_{19}\text{FO}_6$ ($\text{M}+\text{H}$) $^+$: 435.12384, found: 435.12474 m/z .

Synthesis of aroyl chloride 78:



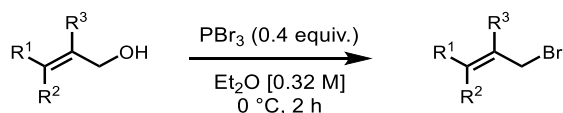
3-Methoxy-4-(pivaloyloxy)benzoic acid (77). A 250-mL round bottomed flask containing an oven-dried magnetic stir bar was flame-dried and allowed to reach room temperature under argon. This flask was then charged with vanillic acid (6.7 g, 40 mmol), DMAP (1.5 g, 12 mmol) and the solids were dissolved in pyridine (57 mL). The reaction mixture was cooled to 0 °C (Ice Bath/15 min). PivCl (15 mL, 120 mmol) was then added dropwise to the cooled reaction. Upon addition, a white precipitate formed (pyridine•HCl salts). After full conversion observed by TLC (20% EtOAc:hexanes), the reaction mixture was transferred in a separatory funnel and partitioned between DCM (100 mL) and water (100 mL). The layers were separated, and the aqueous layer was washed with DCM (2 X 100 mL). The combined organic layers were dried over Na₂SO₄, filtered, and concentrated under reduced pressure to give an oil which mainly contained the desired product and pyridine. To this oil was added hexanes and the precipitate was filtered under vacuum to give **77** in 90% yield (9.1 g, 36 mmol). Spectral data match literature.¹⁸⁰ **mp:** 166-169 °C; **¹H NMR** (CDCl₃, 400 MHz): δ 7.75 (dd, *J* = 8.3 and 1.9 Hz, 1H, C-H_{Aryl-pOMe}), 7.69 (d, *J* = 1.8 Hz, 1H, C-H_{Aryl-oOMe}), 7.10 (d, *J* = 8.2 Hz, 1H, C-H_{Aryl-mOMe}), 3.88 (s, 1H, Ar-OCH₃), 1.38 (s, 9H, (CH₃)₃C-C=O); **¹³C NMR** (CDCl₃, 100 MHz): δ 176.4, 170.9, 151.4, 145.1, 127.8, 123.6, 123.0, 113.9, 56.2, 39.3, 27.3.

Alternative work-up: The reaction mixture can be partitioned between DCM and a 1.0 M solution of H₂SO₄ in water. The layers were separated, and the aqueous layer was washed with DCM twice. The combined organic layers were dried over Na₂SO₄, filtered, and concentrated under reduced pressure. Then the solid was triturated with hexanes.

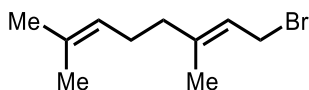
4-(Chlorocarbonyl)-2-methoxyphenyl pivalate (78). **77** (7.6 g, 30 mmol) was charged to a flame-dried 250-mL round bottomed flask containing an oven-dried magnetic stir bar and dissolved in anhydrous DCM (75 mL) and DMF (0.70 ml, 9.0 mmol). The suspension was cooled to 0 °C (ice Bath/15 min). To this solution SOCl₂ (8.8 mL, 120 mmol) was added dropwise and the reaction mixture was stirred at 0 °C for 1 h. After that time, the reaction mixture was allowed to stir at room temperature for an additional 2 h, the suspension cleared out as the reaction proceeded. Once completed, the reaction mixture was concentrated under reduced pressure to give **78** (8.1 g, 30 mmol) as a beige solid in quantitative yield. The reaction mixture was used as such for the next step. **mp:** 35-37 °C; **¹H NMR** (CDCl₃, 400 MHz): δ 7.80 (dd, *J* = 8.4 and 2.1 Hz, 1H, C-H_{Aryl-pOMe}), 7.63 (d, *J* = 2.1 Hz, 1H, C-H_{Aryl-oOMe}), 7.14 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H, C-H_{Aryl-mOMe}), 3.88 (s, 1H, O-CH₃), 1.37 (s, 9H, (CH₃)₃C-C=O); **¹³C NMR** (CDCl₃,

100 MHz): δ 176.0, 167.7, 151.7, 146.6, 131.5, 125.4, 123.4, 114.3, 56.3, 39.4, 27.2; **IR FTIR** (cm^{-1}) (neat): 3100, 2977, 2940, 2874, 1754, 1742, 1673, 1598, 1581, 1466, 1408, 1276, 1265; 1159, 1124, 1093, 1026, 845, 788, 685, 651; **HRMS** (ESI, Pos) calcd for $\text{C}_{13}\text{H}_{16}\text{O}_5$ ($\text{M}+\text{H}$)⁺: 270.13360 found: 270.13486 m/z .

Synthesis of allyl bromide

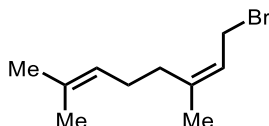


General procedure for the synthesis of allyl bromide: A 250-mL round bottom flask containing an oven dried stirring bar was flame-dried under argon and allowed to cool to room temperature under a flow of argon. This flask was charged with **allyl alcohol (20 mmol)** and dissolved in anhydrous Et₂O (62 mL). The resulting solution was cooled to 0 °C (ice-bath/10 min). To the cooled mixture PBr₃ (752 μL , 8.0 mmol) was added dropwise and the reaction mixture was stirred at 0 °C for 2 h in the dark. After that time, TLC (10% EtOAc:hexanes) showed full conversion. The reaction mixture was poured in a separatory funnel containing a saturated solution of NaHCO₃ in water (100 mL) and washed with ether (3 X 50 mL). The combined ether layers were washed with a saturated solution of NaHCO₃ in water (100 mL), dried over MgSO₄, filtered, and concentrated under reduced pressure to afford the **alkene bromide** as a pale-yellow oil. Depending on the allyl bromide, it was either distilled or used as such for the next step. To keep the desired products from degrading due to isomerization, they were kept in the freezer and shielded from any light.

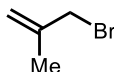


Geranyl bromide: Using the **General procedure for the synthesis of allyl bromide** starting with geraniol (3.5 mL, 20 mmol) and was purified by reduced pressure distillation (12 mmHg, 112-116 °C) to give geranyl bromide as a colorless liquid in quantitative yield after (3.7 g, 20 mmol). Spectral data match literature.¹⁶¹ **¹H NMR** (CDCl₃, 500 MHz): δ 5.53 (tqq, , $J = 8.4, 1.4$ and 0.7 Hz, 1H, $(\text{CH}_3)_2\text{C}=\text{C}-\text{H}$),

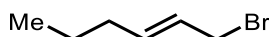
5.09-5.05 (m, 1H, R-(CH₃)C=C(-H)-CH₂-Br), 4.02 (d, *J* = 8.5 Hz, 2H, R-(CH₃)C=C(-H)-CH₂-Br), 2.13-2.04 (m, 4H, Vinyl-CH₂-CH₂-Vinyl), 1.73 (d, *J* = 1.4 Hz, 3H, CH₃-Vinyl), 1.68 (d, *J* = 0.7 Hz, 3H, CH₃-Vinyl), 1.60 (s, 3H, CH₃-Vinyl); ¹³C NMR (CDCl₃, 125 MHz): δ 143.7, 132.1, 123.7, 120.7, 39.7, 29.8, 26.3, 25.8, 17.8, 16.1.



Neryl bromide: Using the General procedure for the synthesis of allyl bromide starting with nerol (3.5 mL, 20 mmol) to give neryl bromide as a colorless liquid in quantitative yield (3.7 g, 20 mmol). Used as such for the next step. Spectral data match literature.²⁹³ ¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz) 5.58-5.50 (m, 1H, (CH₃)₂C=C-H), 5.15-5.09 (m, 1H, R-(CH₃)C=C(-H)-CH₂-Br), 4.01 (d, *J* = 8.5 Hz, 1H, R-(CH₃)C=C(-H)-CH₂-Br), 2.19-2.09 (m, 4H, Vinyl-CH₂-CH₂-Vinyl), 1.78 (s, 3H, CH₃-Vinyl), 1.69 (s, 3H, CH₃-Vinyl), 1.62 (s, 3H, CH₃-Vinyl); ¹³C NMR (CDCl₃, 125 MHz) 143.5, 132.5, 123.6, 121.5, 31.9, 29.6, 26.4, 25.8, 23.7, 17.8.



3-Bromo-2-methylprop-1-ene. Using the general procedure for the synthesis of allyl bromide starting with 2-methyl-2-propen-1-ol (1.7 mL, 20 mmol) to give 3-bromo-2-methylprop-1-ene as a colorless liquid in 94% yield (2.8 g, 19 mmol). This allyl bromide was used with purity of 90% w./w., the only impurity being ether due to low boiling point of the given product. Spectral data match literature.²⁹⁴ ¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz) δ 5.13-5.10 (m, 1H, Br-CH₂-(CH₃)C=C(H)-H_{Cis}), 4.95-4.92 (m, 1H, Br-CH₂-(CH₃)C=C(H)-H_{Trans}), 3.95-3.93 (m, 2H, Br-CH₂-(CH₃)C=CH₂), 1.89-1.86 (m, 3H, Br-CH₂-(CH₃)C=CH₂); ¹³C NMR (CDCl₃, 125 MHz) δ 141.7, 115.9, 38.3, 20.3.

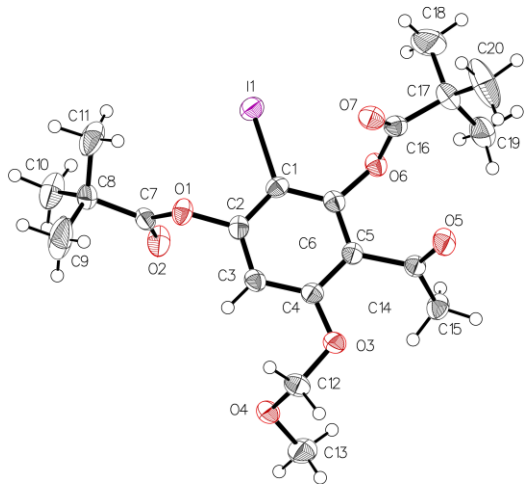


(E)-1-Bromohex-2-ene. Using the general procedure for the synthesis of allyl bromide starting with trans-2-hexen-1ol (2.36 mL, 20 mmol) to give (E)-1-bromohex-2-ene as a colorless liquid in 75%

yield (2.5 g, 15 mmol). This allyl bromide was used with purity of 90% w/w, the only impurity being ether due to low boiling point of the given product. Spectral data match literature.²⁹⁵ **¹H NMR** (CDCl₃, 500 MHz) δ 5.77 (dt, *J* = 15.1 and 6.6, 1H,), 5.69 (dtt, *J* = 15.1, 7.3 and 0.9 Hz, 1H,), 3.95 (dd, *J* = 7.3 and 0.7 Hz, 2H, Br-**CH₂**-CH=CH-), 2.04 (dt, *J* = 7.1 and 7.1 Hz, 2H, CH₃-CH₂-**CH₂**-Vinyl), 1.41 (tq, *J* = 7.3 and 7.3 Hz, 2H, CH₃-**CH₂**-CH₂-Vinyl), 0.90 (t, *J* = 7.4 Hz, 3H, **CH₃**-CH₂); **¹³C NMR** (CDCl₃, 126 MHz) δ 135.6, 126.6, 34.2, 33.8, 22.1, 13.7.

X-Ray Data for Chapitre 3

Structure Tables



The data for ABC-KSJ-TS-0256 / SYLV33(1) were collected from a shock-cooled single crystal at 100 K on a Bruker Smart APEX three-circle diffractometer with a Microfocus Source using a Quazar MX Mirror Optics as monochromator and a Bruker APEX2 CCD detector. The diffractometer was equipped with an Oxford Cryostream 700 low temperature device and used $\text{CuK}\alpha$ radiation ($\lambda = 1.54178 \text{ \AA}$). All data were integrated with *SAINT* (2019) and a multi-scan absorption correction using *SADABS* 2016/2 was applied.^[1,2] The structure was solved by dual methods with *XT* and refined by full-matrix least-squares methods against F^2 using *XL*.^[3,4] All calculations (structure solution and refinement cycles) were performed within the graphical user interface of *OLEX2*.^[5] All non-hydrogen atoms were refined with anisotropic displacement parameters. The hydrogen atoms were refined isotropically on calculated positions using a riding model with their U_{iso} values constrained to 1.5 times the U_{eq} of their pivot atoms for terminal sp^3 carbon atoms and 1.2 times for all other carbon atoms. This report and the CIF file were generated using *FinalCif*.^[6]

Table 1. Crystal data and structure refinement

Empirical formula	$\text{C}_{20}\text{H}_{27}\text{O}_7$
Formula weight	506.31
Temperature [K]	100.15
Crystal system	triclinic
Space group (number)	$P\bar{1}$ (2)
a [Å]	6.7299(3)
b [Å]	13.4380(5)
c [Å]	14.2358(5)
α [°]	62.010(2)
β [°]	86.200(2)
γ [°]	79.246(2)
Volume [Å ³]	1116.54(8)
Z	2
ρ_{calc} [gcm ⁻³]	1.506
μ [mm ⁻¹]	11.579
$F(000)$	512
Crystal size [mm ³]	0.05×0.05×0.36
Crystal colour	clear light colourless
Crystal shape	needle
Radiation	$\text{CuK}\alpha$ ($\lambda = 1.54178 \text{ \AA}$)
2θ range [°]	7.03 to 140.29 (0.82 Å)
Index ranges	$-8 \leq h \leq 8$ $-16 \leq k \leq 16$ $-17 \leq l \leq 17$
Reflections collected	30048
Independent reflections	4128 $R_{\text{int}} = 0.0455$ $R_{\text{sigma}} = 0.0254$
Completeness to $\theta = 67.679^\circ$	97.6 %
Data / Restraints / Parameters	4128 / 0 / 261
Goodness-of-fit on F^2	1.051
Final R indexes [$\geq 2\sigma(I)$]	$R_1 = 0.0278$ $wR_2 = 0.0748$
Final R indexes [all data]	$R_1 = 0.0287$ $wR_2 = 0.0755$
Largest peak/hole [eÅ ⁻³]	0.71/−0.79

Table 2. Atomic coordinates and U_{eq} [Å²] for ABC-KSJ-TS-0256 / SYLV33(1)

Atom	x	y	z	U_{eq}
I1	0.22956(3)	0.52320(2)	0.90751(2)	0.03418(8)
O6	0.6392(3)	0.40932(16)	0.83562(16)	0.0288(4)
O1	0.0807(3)	0.72230(17)	0.67148(17)	0.0314(4)
O3	0.6417(3)	0.65378(16)	0.46905(16)	0.0321(4)
O4	0.5855(3)	0.85252(16)	0.36650(17)	0.0348(4)
O7	0.4233(3)	0.30548(17)	0.82408(17)	0.0346(4)
O5	0.8115(3)	0.36487(18)	0.6520(2)	0.0404(5)
O2	0.1982(3)	0.84602(18)	0.7079(2)	0.0431(5)
C6	0.5392(4)	0.5053(2)	0.7480(2)	0.0261(5)
C4	0.5425(4)	0.6334(2)	0.5612(2)	0.0273(5)
C1	0.3617(4)	0.5703(2)	0.7598(2)	0.0267(5)
C2	0.2751(4)	0.6664(2)	0.6679(2)	0.0275(5)
C5	0.6295(4)	0.5343(2)	0.6507(2)	0.0268(5)
C3	0.3646(4)	0.7003(2)	0.5697(2)	0.0284(5)
H3	0.305509	0.767959	0.509169	0.034
C14	0.8196(4)	0.4586(2)	0.6422(2)	0.0271(5)
C16	0.5759(4)	0.3076(2)	0.8612(2)	0.0295(6)
C8	-0.1665(4)	0.8565(2)	0.7001(2)	0.0315(6)
C7	0.0569(4)	0.8111(2)	0.6953(2)	0.0280(5)
C12	0.5589(5)	0.7500(2)	0.3720(2)	0.0333(6)
H12A	0.625188	0.742373	0.310978	0.040
H12B	0.412621	0.750817	0.366781	0.040
C15	1.0119(4)	0.5035(3)	0.6268(3)	0.0352(6)
H15A	1.054110	0.498341	0.693759	0.053
H15B	0.991053	0.583659	0.571672	0.053
H15C	1.117180	0.458106	0.604823	0.053

C17	0.7188(5)	0.2056(3)	0.9413(3)	0.0396(7)
C13	0.7891(6)	0.8715(3)	0.3455(3)	0.0476(8)
H13A	0.833290	0.865423	0.281112	0.071
H13B	0.877189	0.814079	0.405874	0.071
H13C	0.796653	0.948201	0.335024	0.071
C19	0.9356(6)	0.2277(3)	0.9358(3)	0.0563(10)
H19A	0.985394	0.249527	0.863675	0.085
H19B	1.022816	0.157969	0.986592	0.085
H19C	0.937291	0.289727	0.953524	0.085
C11	-0.2807(5)	0.7573(4)	0.7640(5)	0.0650(13)
H11A	-0.257355	0.704093	0.733709	0.098
H11B	-0.425769	0.787404	0.760825	0.098
H11C	-0.231980	0.717064	0.838216	0.098
C10	-0.1868(5)	0.9311(4)	0.7547(4)	0.0545(10)
H10A	-0.124203	0.886321	0.826082	0.082
H10B	-0.330379	0.958512	0.760267	0.082
H10C	-0.118948	0.996654	0.713064	0.082
C18	0.6353(8)	0.1811(5)	1.0501(3)	0.0770(15)
H18A	0.642830	0.245092	1.064119	0.115
H18B	0.714997	0.110735	1.104591	0.115
H18C	0.493913	0.171582	1.052063	0.115
C20	0.7172(9)	0.1060(4)	0.9173(5)	0.0889(19)
H20A	0.577407	0.095525	0.915696	0.133
H20B	0.795377	0.035837	0.972674	0.133
H20C	0.777664	0.123004	0.847994	0.133
C9	-0.2520(8)	0.9247(6)	0.5872(4)	0.103(2)
H9A	-0.178824	0.988259	0.546733	0.154
H9B	-0.395747	0.955158	0.588432	0.154

H9C	-0.236678	0.874934	0.553364	0.154
-----	-----------	----------	----------	-------

U_{eq} is defined as 1/3 of the trace of the orthogonalized U_{ij} tensor.

Table 3. Anisotropic displacement parameters (\AA^2) for ABC-KSJ-TS-0256 / SYLV33(1). The anisotropic displacement factor exponent takes the form: $-2\pi^2[h^2(a^*)^2U_{11} + k^2(b^*)^2U_{22} + \dots + 2hka^*b^*U_{12}]$

Atom	U_{11}	U_{22}	U_{33}	U_{23}	U_{13}	U_{12}
I1	0.03141(12)	0.03932(12)	0.03176(11)	-0.01705(8)	0.00429(8)	-0.00600(8)
O6	0.0280(10)	0.0253(9)	0.0332(10)	-0.0134(8)	-0.0027(8)	-0.0048(7)
O1	0.0226(9)	0.0330(10)	0.0456(11)	-0.0243(9)	0.0002(9)	-0.0040(8)
O3	0.0374(11)	0.0242(9)	0.0324(10)	-0.0116(8)	0.0064(9)	-0.0070(8)
O4	0.0406(11)	0.0233(9)	0.0392(11)	-0.0136(8)	0.0064(9)	-0.0077(8)
O7	0.0379(11)	0.0312(10)	0.0373(11)	-0.0156(9)	0.0007(9)	-0.0127(9)
O5	0.0367(11)	0.0271(10)	0.0633(15)	-0.0255(10)	0.0065(11)	-0.0086(9)
O2	0.0284(10)	0.0351(11)	0.0746(16)	-0.0324(11)	-0.0004(11)	-0.0065(9)
C6	0.0259(13)	0.0230(12)	0.0313(13)	-0.0128(10)	-0.0019(11)	-0.0075(10)
C4	0.0289(13)	0.0226(12)	0.0342(14)	-0.0145(11)	0.0046(11)	-0.0107(10)
C1	0.0251(13)	0.0292(13)	0.0302(13)	-0.0159(11)	0.0042(11)	-0.0108(11)
C2	0.0222(12)	0.0254(12)	0.0387(15)	-0.0177(11)	-0.0006(11)	-0.0051(10)
C5	0.0252(13)	0.0224(12)	0.0370(14)	-0.0162(11)	0.0026(11)	-0.0081(10)
C3	0.0281(13)	0.0226(12)	0.0334(14)	-0.0115(11)	-0.0009(11)	-0.0061(10)
C14	0.0274(13)	0.0241(12)	0.0307(13)	-0.0131(11)	0.0016(11)	-0.0063(10)
C16	0.0352(15)	0.0273(13)	0.0286(13)	-0.0144(11)	0.0055(12)	-0.0092(11)
C8	0.0260(14)	0.0321(13)	0.0343(14)	-0.0155(12)	-0.0038(12)	0.0012(11)
C7	0.0272(14)	0.0218(12)	0.0316(13)	-0.0098(10)	-0.0025(11)	-0.0028(10)
C12	0.0419(16)	0.0287(13)	0.0303(14)	-0.0126(11)	-0.0009(13)	-0.0107(12)
C15	0.0264(14)	0.0345(14)	0.0492(17)	-0.0227(13)	0.0026(13)	-0.0070(12)
C17	0.0452(18)	0.0272(14)	0.0390(16)	-0.0107(12)	-0.0057(14)	-0.0003(13)
C13	0.050(2)	0.0373(16)	0.062(2)	-0.0251(16)	0.0175(17)	-0.0220(15)
C19	0.046(2)	0.0455(19)	0.057(2)	-0.0106(17)	-0.0092(18)	0.0044(16)

C11	0.0306(17)	0.054(2)	0.124(4)	-0.052(3)	0.024(2)	-0.0159(16)
C10	0.0338(17)	0.060(2)	0.092(3)	-0.054(2)	0.0064(19)	-0.0072(16)
C18	0.072(3)	0.084(3)	0.035(2)	0.002(2)	-0.001(2)	-0.003(2)
C20	0.109(4)	0.036(2)	0.121(4)	-0.040(2)	-0.055(4)	0.017(2)
C9	0.070(3)	0.152(5)	0.043(2)	-0.038(3)	-0.018(2)	0.066(3)

Table 4. Bond lengths and angles for ABC-KSJ-TS-0256 / SYLV33(1)

Atom–Atom	Length [Å]
I1–C1	2.080(3)
O6–C6	1.396(3)
O6–C16	1.383(3)
O1–C2	1.393(3)
O1–C7	1.367(3)
O3–C4	1.362(3)
O3–C12	1.431(3)
O4–C12	1.387(3)
O4–C13	1.427(4)
O7–C16	1.196(4)
O5–C14	1.212(3)
O2–C7	1.193(4)
C6–C1	1.393(4)
C6–C5	1.382(4)
C4–C5	1.398(4)
C4–C3	1.392(4)
C1–C2	1.398(4)
C2–C3	1.384(4)
C5–C14	1.516(4)
C3–H3	0.9500

C14–C15	1.489(4)
C16–C17	1.514(4)
C8–C7	1.523(4)
C8–C11	1.531(5)
C8–C10	1.514(5)
C8–C9	1.516(5)
C12–H12A	0.9900
C12–H12B	0.9900
C15–H15A	0.9800
C15–H15B	0.9800
C15–H15C	0.9800
C17–C19	1.532(5)
C17–C18	1.516(6)
C17–C20	1.531(5)
C13–H13A	0.9800
C13–H13B	0.9800
C13–H13C	0.9800
C19–H19A	0.9800
C19–H19B	0.9800
C19–H19C	0.9800
C11–H11A	0.9800

C11-H11B	0.9800
C11-H11C	0.9800
C10-H10A	0.9800
C10-H10B	0.9800
C10-H10C	0.9800
C18-H18A	0.9800
C18-H18B	0.9800
C18-H18C	0.9800
C20-H20A	0.9800
C20-H20B	0.9800
C20-H20C	0.9800
C9-H9A	0.9800
C9-H9B	0.9800
C9-H9C	0.9800
Atom-Atom- Atom	Angle [°]
C16-O6-C6	115.2(2)
C7-O1-C2	119.2(2)
C4-O3-C12	118.8(2)
C12-O4-C13	112.8(2)
C1-C6-O6	121.2(2)
C5-C6-O6	116.6(2)
C5-C6-C1	122.2(3)
O3-C4-C5	114.6(2)
O3-C4-C3	125.1(3)
C3-C4-C5	120.3(3)
C6-C1-I1	121.0(2)

C6-C1-C2	117.0(2)
C2-C1-I1	121.9(2)
O1-C2-C1	119.2(2)
C3-C2-O1	117.9(2)
C3-C2-C1	122.4(3)
C6-C5-C4	119.1(2)
C6-C5-C14	119.9(2)
C4-C5-C14	121.0(2)
C4-C3-H3	120.6
C2-C3-C4	118.9(3)
C2-C3-H3	120.6
O5-C14-C5	120.2(2)
O5-C14-C15	123.3(3)
C15-C14-C5	116.5(2)
O6-C16-C17	111.5(2)
O7-C16-O6	121.8(3)
O7-C16-C17	126.7(3)
C7-C8-C11	110.5(2)
C10-C8-C7	108.9(3)
C10-C8-C11	108.6(3)
C10-C8-C9	110.9(4)
C9-C8-C7	108.1(3)
C9-C8-C11	109.8(4)
O1-C7-C8	110.8(2)
O2-C7-O1	121.9(3)
O2-C7-C8	127.3(3)
O3-C12-H12A	109.3
O3-C12-H12B	109.3

O4-C12-O3	111.8(2)
O4-C12-H12A	109.3
O4-C12-H12B	109.3
H12A-C12-H12B	107.9
C14-C15-H15A	109.5
C14-C15-H15B	109.5
C14-C15-H15C	109.5
H15A-C15-H15B	109.5
H15A-C15-H15C	109.5
H15B-C15-H15C	109.5
C16-C17-C19	112.9(3)
C16-C17-C18	106.3(3)
C16-C17-C20	107.0(3)
C18-C17-C19	109.6(4)
C18-C17-C20	111.5(4)
C20-C17-C19	109.5(4)
O4-C13-H13A	109.5
O4-C13-H13B	109.5
O4-C13-H13C	109.5
H13A-C13-H13B	109.5
H13A-C13-H13C	109.5
H13B-C13-H13C	109.5
C17-C19-H19A	109.5
C17-C19-H19B	109.5
C17-C19-H19C	109.5
H19A-C19-H19B	109.5
H19A-C19-H19C	109.5
H19B-C19-H19C	109.5

C8-C11-H11A	109.5
C8-C11-H11B	109.5
C8-C11-H11C	109.5
H11A-C11-H11B	109.5
H11A-C11-H11C	109.5
H11B-C11-H11C	109.5
C8-C10-H10A	109.5
C8-C10-H10B	109.5
C8-C10-H10C	109.5
H10A-C10-H10B	109.5
H10A-C10-H10C	109.5
H10B-C10-H10C	109.5
C17-C18-H18A	109.5
C17-C18-H18B	109.5
C17-C18-H18C	109.5
H18A-C18-H18B	109.5
H18A-C18-H18C	109.5
H18B-C18-H18C	109.5
C17-C20-H20A	109.5
C17-C20-H20B	109.5
C17-C20-H20C	109.5
H20A-C20-H20B	109.5
H20A-C20-H20C	109.5
H20B-C20-H20C	109.5
C8-C9-H9A	109.5
C8-C9-H9B	109.5
C8-C9-H9C	109.5
H9A-C9-H9B	109.5

H9A–C9–H9C	109.5
------------	-------

H9B–C9–H9C	109.5
------------	-------

Table 5. Torsion angles for ABC-KSJ-TS-0256 / SYLV33(1)

Atom–Atom–Atom–Atom	Torsion Angle [°]
I1–C1–C2–O1	–9.9(3)
I1–C1–C2–C3	178.2(2)
O6–C6–C1–I1	–2.9(3)
O6–C6–C1–C2	178.5(2)
O6–C6–C5–C4	–176.4(2)
O6–C6–C5–C14	4.1(3)
O6–C16–C17–C19	–27.2(4)
O6–C16–C17–C18	93.0(4)
O6–C16–C17–C20	–147.7(4)
O1–C2–C3–C4	–169.0(2)
O3–C4–C5–C6	–179.3(2)
O3–C4–C5–C14	0.2(4)
O3–C4–C3–C2	177.1(2)
O7–C16–C17–C19	154.5(3)
O7–C16–C17–C18	–85.3(4)
O7–C16–C17–C20	34.0(5)
C6–O6–C16–O7	–13.3(4)
C6–O6–C16–C17	168.3(2)
C6–C1–C2–O1	168.6(2)
C6–C1–C2–C3	–3.2(4)
C6–C5–C14–O5	70.0(4)
C6–C5–C14–C15	–107.2(3)

C4–O3–C12–O4	73.6(3)
C4–C5–C14–O5	–109.5(3)
C4–C5–C14–C15	73.3(3)
C1–C6–C5–C4	1.2(4)
C1–C6–C5–C14	–178.4(2)
C1–C2–C3–C4	2.9(4)
C2–O1–C7–O2	3.8(4)
C2–O1–C7–C8	–177.4(2)
C5–C6–C1–I1	179.67(19)
C5–C6–C1–C2	1.1(4)
C5–C4–C3–C2	–0.5(4)
C3–C4–C5–C6	–1.5(4)
C3–C4–C5–C14	178.1(2)
C16–O6–C6–C1	88.3(3)
C16–O6–C6–C5	–94.1(3)
C7–O1–C2–C1	91.6(3)
C7–O1–C2–C3	–96.2(3)
C12–O3–C4–C5	177.0(2)
C12–O3–C4–C3	–0.8(4)
C13–O4–C12–O3	74.4(3)
C11–C8–C7–O1	45.7(4)
C11–C8–C7–O2	–135.6(4)
C10–C8–C7–O1	164.9(3)
C10–C8–C7–O2	–16.4(4)

C9-C8-C7-O1	-74.4(4)
C9-C8-C7-O2	104.2(5)

Bibliography

Bruker, *SAINT*, (2019), Bruker AXS Inc., Madison, Wisconsin, USA.

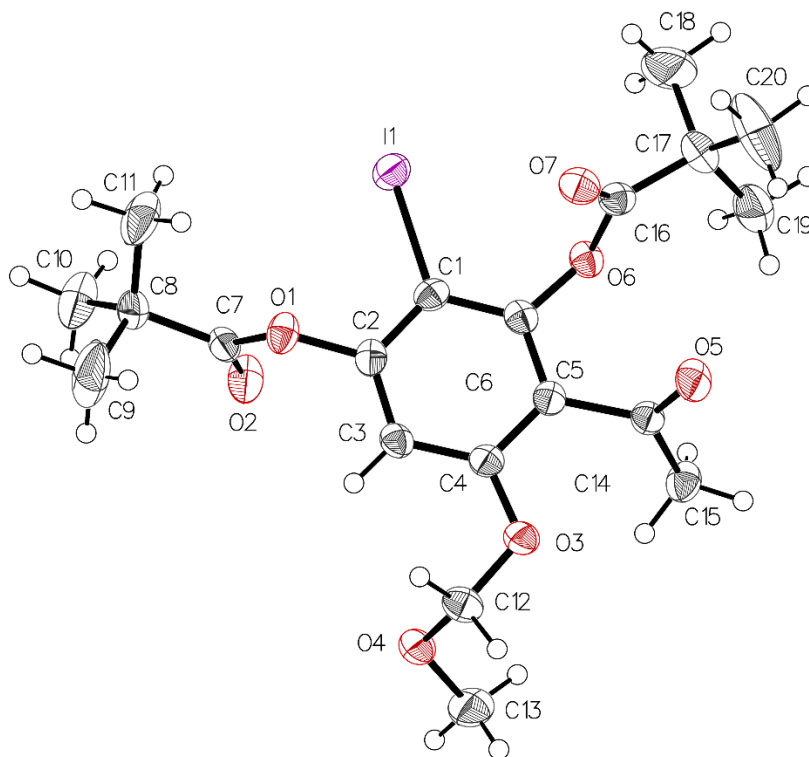
L. Krause, R. Herbst-Irmer, G. M. Sheldrick, D. Stalke, *J. Appl. Cryst.* **2015**, *48*, 3–10, doi:10.1107/S1600576714022985.

G. M. Sheldrick, *Acta Cryst.* **2015**, *A71*, 3–8, doi:10.1107/S2053273314026370.

G. M. Sheldrick, *Acta Cryst.* **2015**, *C71*, 3–8, doi:10.1107/S2053229614024218.

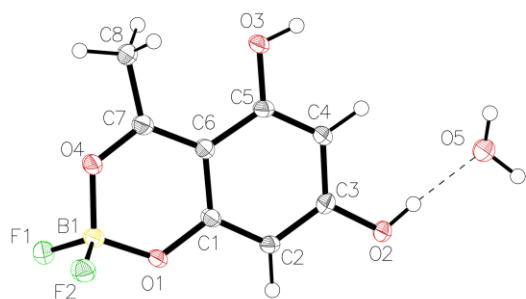
O. V. Dolomanov, L. J. Bourhis, R. J. Gildea, J. A. K. Howard & H. Puschmann, *J. Appl. Cryst.* **2009**, *42*, 339–341, doi:10.1107/S0021889808042726

D. Kratzert, *FinalCif*, V113, <https://dkratzert.de/finalcif.html>.



Thermal atomic displacement ellipsoid plot for ABC-KSJ-TS-0256 / SYLV33(1) with the atomic numbering scheme. Ellipsoids are drawn at the 50% probability level and hydrogen atoms are shown as sphere of arbitrary size.

Structure Tables



The data for ABC-KSJ-TS-0609 / CHA242(2) were collected from a shock-cooled single crystal at 100 K on a Bruker Smart APEX three-circle diffractometer with a Microfocus Source using a Quazar MX Mirror Optics as monochromator and a Bruker APEX2 CCD detector. The diffractometer was equipped with an Oxford Cryostream 700 low temperature device and used $\text{Cu K}\alpha$ radiation ($\lambda = 1.54178 \text{ \AA}$). All data were integrated with *SAINT* (2017) and a multi-scan absorption correction using *SADABS* 2016/2 was applied.^[1,2] The structure was solved by dual methods with *XT* and refined by full-matrix least-squares methods against F^2 using *XL*.^[3,4] All calculations (structure solution and refinement cycles) were performed within the graphical user interface of *OLEX2*.^[5] All non-hydrogen atoms were refined with anisotropic displacement parameters. The hydrogen atoms were refined isotropically on calculated positions using a riding model with their U_{iso} values constrained to 1.5 times the U_{eq} of their pivot atoms for terminal sp^3 carbon atoms and 1.2 times for all other carbon atoms. Hydrogen atoms attached to oxygen atoms were located from difference map and refined isotropically with restraints on O-H distances. This report and the CIF file were generated using *FinalCif*.^[6] Table 6. Crystal data and structure refinement

Empirical formula	$\text{C}_8\text{H}_9\text{BF}_2\text{O}_5$
Formula weight	233.96
Temperature [K]	100
Crystal system	orthorhombic
Space group (number)	$C222_1$ (20)
a [Å]	6.7701(3)
b [Å]	14.1328(7)
c [Å]	19.3103(9)
α [°]	90
β [°]	90
γ [°]	90
Volume [Å ³]	1847.62(15)
Z	8
ρ_{calc} [gcm ⁻³]	1.682
μ [mm ⁻¹]	1.421
$F(000)$	960
Crystal size [mm ³]	0.015×0.25×0.27
Crystal colour	clear light yellow
Crystal shape	plate
Radiation	$\text{Cu K}\alpha$ ($\lambda = 1.54178 \text{ \AA}$)
2θ range [°]	9.16 to 140.01 (0.82 Å)
Index ranges	$-8 \leq h \leq 8$ $-17 \leq k \leq 17$ $-23 \leq l \leq 21$
Reflections collected	6505
Independent reflections	1751 $R_{\text{int}} = 0.0329$ $R_{\text{sigma}} = 0.0286$
Completeness to $\theta = 67.679^\circ$	99.8 %
Data / Restraints / Parameters	1751 / 3 / 163
Goodness-of-fit on F^2	1.107
Final R indexes [$\geq 2\sigma(I)$]	$R_1 = 0.0313$ $wR_2 = 0.0837$
Final R indexes [all data]	$R_1 = 0.0325$ $wR_2 = 0.0854$
Largest peak/hole [eÅ ⁻³]	0.27/−0.25
Flack X parameter	0.5(2)

Refinement details for ABC-KSJ-TS-0609 / CHA242(2)

Refined as a 2-component inversion twin.

Table 7. Atomic coordinates and U_{eq} [\AA^2] for ABC-KSJ-TS-0609 / CHA242(2)

Atom	x	y	z	U_{eq}
F1	0.5765(2)	0.30915(10)	0.89908(8)	0.0249(3)
F2	0.9095(2)	0.32252(10)	0.89803(8)	0.0258(3)
O3	0.7483(3)	0.69968(10)	0.78222(7)	0.0237(4)
O1	0.7304(3)	0.36215(10)	0.79928(7)	0.0214(4)
O4	0.7166(3)	0.45903(10)	0.90381(7)	0.0246(4)
O2	0.7843(3)	0.50393(11)	0.58231(7)	0.0279(4)
O5	0.7966(3)	0.66072(12)	0.51027(8)	0.0359(5)
C5	0.7504(3)	0.61442(13)	0.75157(10)	0.0178(4)
C1	0.7428(3)	0.44213(14)	0.76155(10)	0.0172(4)
C6	0.7395(3)	0.53264(15)	0.79543(10)	0.0180(4)
C4	0.7652(4)	0.60559(14)	0.68090(10)	0.0190(4)
H4	0.773299	0.660435	0.652597	0.023
C2	0.7560(4)	0.43351(14)	0.69103(10)	0.0184(4)
H2A	0.756826	0.372804	0.669908	0.022
C3	0.7683(3)	0.51532(15)	0.65065(10)	0.0191(4)
C7	0.7233(3)	0.53578(15)	0.86787(11)	0.0205(4)
C8	0.7100(4)	0.62338(16)	0.91089(11)	0.0260(5)
H8A	0.597024	0.661351	0.895606	0.039
H8B	0.831654	0.660296	0.905649	0.039
H8C	0.692714	0.605976	0.959639	0.039
B1	0.7335(4)	0.36174(15)	0.87496(11)	0.0205(5)
H3	0.762(7)	0.742(2)	0.7522(15)	0.040(8)
H2	0.793(6)	0.556(2)	0.5620(17)	0.061(12)
H5A	0.828(6)	0.643(2)	0.4688(15)	0.070(13)
H5B	0.832(8)	0.716(3)	0.524(2)	0.088(16)

U_{eq} is defined as 1/3 of the trace of the orthogonalized U_{ij} tensor.

Table 8. Anisotropic displacement parameters (\AA^2) for ABC-KSJ-TS-0609 / CHA242(2). The anisotropic displacement factor exponent takes the form: $-2\pi^2 [h^2(a^*)^2U_{11} + k^2(b^*)^2U_{22} + \dots + 2hka^*b^*U_{12}]$

Atom	U_{11}	U_{22}	U_{33}	U_{23}	U_{13}	U_{12}
F1	0.0322(7)	0.0217(6)	0.0207(7)	0.0010(5)	0.0031(6)	-0.0026(5)
F2	0.0317(7)	0.0223(7)	0.0232(7)	0.0004(5)	-0.0046(6)	0.0032(5)
O3	0.0427(9)	0.0119(7)	0.0164(7)	-0.0002(5)	-0.0002(8)	-0.0010(7)
O1	0.0371(9)	0.0113(7)	0.0157(7)	0.0006(5)	0.0002(7)	0.0004(7)
O4	0.0432(9)	0.0155(7)	0.0150(6)	0.0010(6)	-0.0007(7)	0.0012(7)
O2	0.0537(11)	0.0181(7)	0.0119(7)	-0.0002(6)	0.0029(8)	0.0007(8)
O5	0.0684(14)	0.0219(8)	0.0174(8)	-0.0013(7)	0.0039(9)	0.0012(9)

C5	0.0218(10)	0.0132(9)	0.0183(9)	-0.0022(7)	-0.0003(9)	0.0004(9)
C1	0.0200(9)	0.0134(9)	0.0181(9)	0.0012(7)	-0.0009(8)	0.0001(9)
C6	0.0228(9)	0.0149(10)	0.0162(9)	0.0008(7)	-0.0007(9)	-0.0007(9)
C4	0.0259(10)	0.0133(9)	0.0177(9)	0.0016(7)	0.0006(9)	-0.0004(9)
C2	0.0261(10)	0.0132(9)	0.0160(9)	-0.0016(7)	-0.0006(9)	0.0011(9)
C3	0.0238(9)	0.0197(10)	0.0138(9)	-0.0010(7)	0.0015(9)	-0.0007(9)
C7	0.0261(10)	0.0167(9)	0.0188(9)	0.0001(8)	-0.0013(9)	0.0021(10)
C8	0.0452(15)	0.0184(10)	0.0143(9)	-0.0011(8)	-0.0002(10)	0.0009(10)
B1	0.0306(13)	0.0148(11)	0.0162(11)	0.0000(8)	-0.0011(11)	0.0012(11)

Table 9. Bond lengths and angles for ABC-KSJ-TS-0609 / CHA242(2)

Atom-Atom	Length [Å]		
F1-B1	1.378(3)	C7-O4-B1	125.01(16)
F2-B1	1.388(3)	C3-O2-H2	112(2)
O3-C5	1.343(2)	H5A-O5-H5B	119(4)
O3-H3	0.84(3)	O3-C5-C6	117.53(17)
O1-C1	1.347(2)	O3-C5-C4	121.34(17)
O1-B1	1.462(2)	C4-C5-C6	121.12(17)
O4-C7	1.288(3)	O1-C1-C6	119.98(17)
O4-B1	1.488(3)	O1-C1-C2	117.83(17)
O2-C3	1.334(2)	C2-C1-C6	122.19(17)
O2-H2	0.83(3)	C5-C6-C1	116.58(18)
O5-H5A	0.87(3)	C7-C6-C5	124.53(19)
O5-H5B	0.86(3)	C7-C6-C1	118.88(18)
C5-C6	1.435(3)	C5-C4-H4	120.1
C5-C4	1.374(3)	C5-C4-C3	119.81(18)
C1-C6	1.437(3)	C3-C4-H4	120.1
C1-C2	1.370(3)	C1-C2-H2A	120.5
C6-C7	1.404(3)	C1-C2-C3	119.01(18)
C4-H4	0.9500	C3-C2-H2A	120.5
C4-C3	1.403(3)	O2-C3-C4	121.52(19)
C2-H2A	0.9500	O2-C3-C2	117.20(18)
C2-C3	1.397(3)	C2-C3-C4	121.28(18)
C7-C8	1.494(3)	O4-C7-C6	120.85(19)
C8-H8A	0.9800	O4-C7-C8	113.34(17)
C8-H8B	0.9800	C6-C7-C8	125.80(19)
C8-H8C	0.9800	C7-C8-H8A	109.5
		C7-C8-H8B	109.5
		C7-C8-H8C	109.5
		H8A-C8-H8B	109.5
		H8A-C8-H8C	109.5
		H8B-C8-H8C	109.5
		F1-B1-F2	109.77(16)
Atom-Atom-Atom	Angle [°]		
C5-O3-H3	110(2)		
C1-O1-B1	122.89(16)		

F1–B1–O1	109.2(2)
F1–B1–O4	108.23(19)
F2–B1–O1	109.6(2)

F2–B1–O4	108.35(18)
O1–B1–O4	111.69(16)

Table 10. Torsion angles for ABC-KSJ-TS-0609 /
CHA242(2)

Atom–Atom–Atom– Atom	Torsion Angle [°]
O3–C5–C6–C1	-179.7(2)
O3–C5–C6–C7	1.3(3)
O3–C5–C4–C3	179.5(2)
O1–C1–C6–C5	-179.1(2)
O1–C1–C6–C7	0.0(3)
O1–C1–C2–C3	179.8(2)
C5–C6–C7–O4	-179.2(2)
C5–C6–C7–C8	1.5(4)
C5–C4–C3–O2	-179.4(2)
C5–C4–C3–C2	0.2(3)
C1–O1–B1–F1	129.5(2)
C1–O1–B1–F2	-110.2(2)
C1–O1–B1–O4	9.8(3)
C1–C6–C7–O4	1.8(3)
C1–C6–C7–C8	-177.5(2)
C1–C2–C3–O2	178.9(2)
C1–C2–C3–C4	-0.7(3)
C6–C5–C4–C3	0.5(3)
C6–C1–C2–C3	0.5(4)
C4–C5–C6–C1	-0.7(3)
C4–C5–C6–C7	-179.7(2)
C2–C1–C6–C5	0.2(3)
C2–C1–C6–C7	179.2(2)
C7–O4–B1–F1	-128.5(2)
C7–O4–B1–F2	112.6(2)
C7–O4–B1–O1	-8.2(3)
B1–O1–C1–C6	-6.3(3)
B1–O1–C1–C2	174.4(2)
B1–O4–C7–C6	2.8(4)
B1–O4–C7–C8	-177.8(2)

Table 11. Hydrogen bonds for ABC-KSJ-TS-0609 / CHA242(2)

D–H···A [Å]	d(D–H) [Å]	d(H···A) [Å]	d(D···A) [Å]	<(DHA) [°]
O3–H3···O1 ^{#1}	0.84(3)	1.96(3)	2.7874(19)	166(3)
O2–H2···O5	0.83(3)	1.79(3)	2.618(2)	174(4)
O5–H5A···F2 ^{#2}	0.87(3)	2.30(4)	2.952(2)	133(4)
O5–H5A···O2 ^{#3}	0.87(3)	2.31(4)	2.936(2)	129(3)
O5–H5B···F1 ^{#1}	0.86(3)	2.08(4)	2.864(2)	152(5)

Symmetry transformations used to generate equivalent atoms:
 #1: 1.5-X, 0.5+Y, 1.5-Z; #2: 2-X, 1-Y, -0.5+Z; #3: +X, 1-Y, 1-Z;

Bibliography

Bruker, *SAINT*, (2017), Bruker AXS Inc., Madison, Wisconsin, USA.

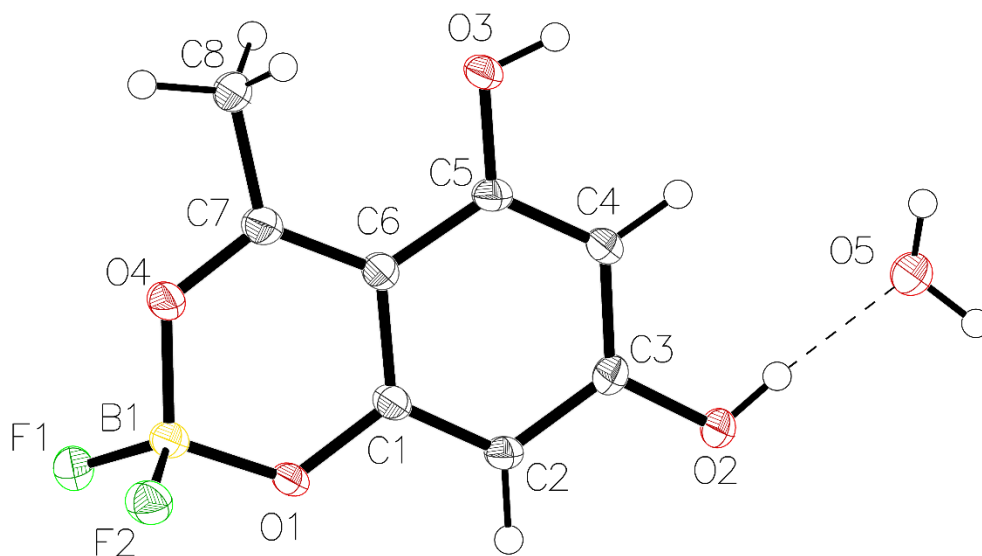
L. Krause, R. Herbst-Irmer, G. M. Sheldrick, D. Stalke, *J. Appl. Cryst.* **2015**, *48*, 3–10, doi:10.1107/S1600576714022985.

G. M. Sheldrick, *Acta Cryst.* **2015**, *A71*, 3–8, doi:10.1107/S2053273314026370.

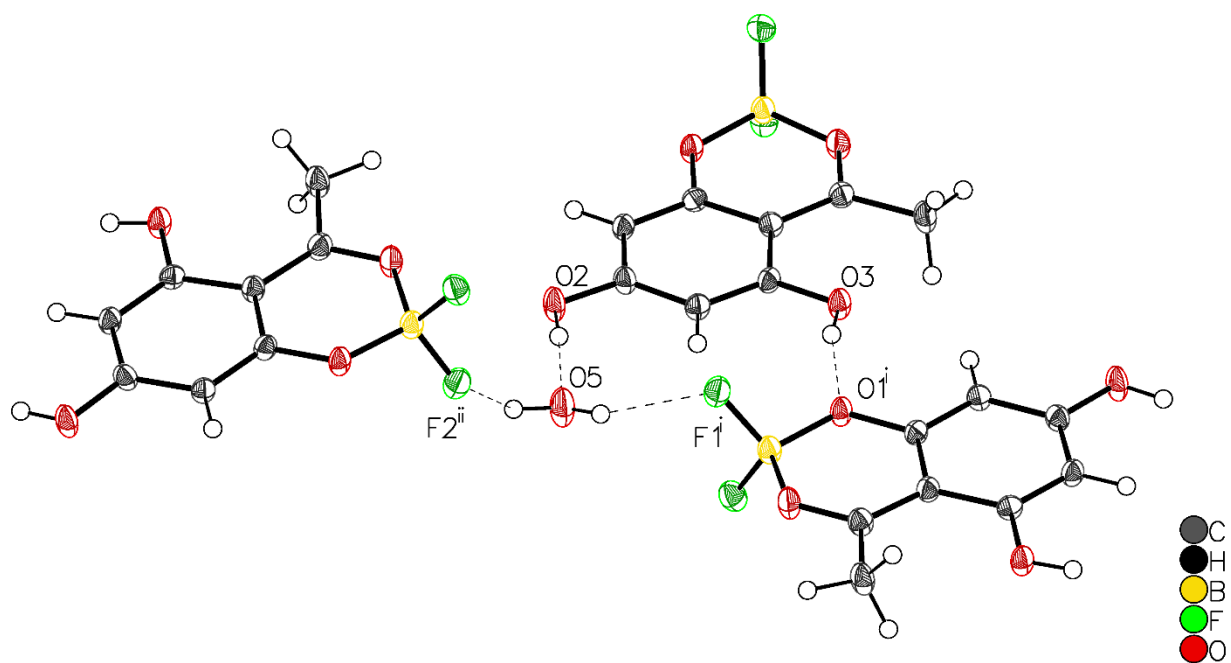
G. M. Sheldrick, *Acta Cryst.* **2015**, *C71*, 3–8, doi:10.1107/S2053229614024218.

O. V. Dolomanov, L. J. Bourhis, R. J. Gildea, J. A. K. Howard & H. Puschmann, *J. Appl. Cryst.* **2009**, *42*, 339–341, doi:10.1107/S0021889808042726

D. Kratzert, *FinalCif*, *V113*, <https://dkratzert.de/finalcif.html>.



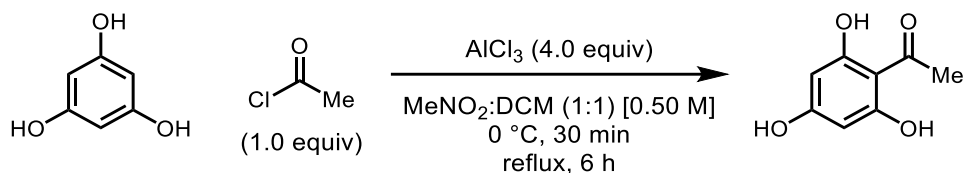
Thermal atomic displacement ellipsoid plot for ABC-KSJ-TS-0609 / CHA242(2) with the atomic numbering scheme. Ellipsoids are drawn at the 50% probability level and hydrogen atoms are shown as sphere of arbitrary size.



View showing intermolecular hydrogen bonds (displayed with dashed lines).

Experimental procedures and characterization data for Chapitre 4

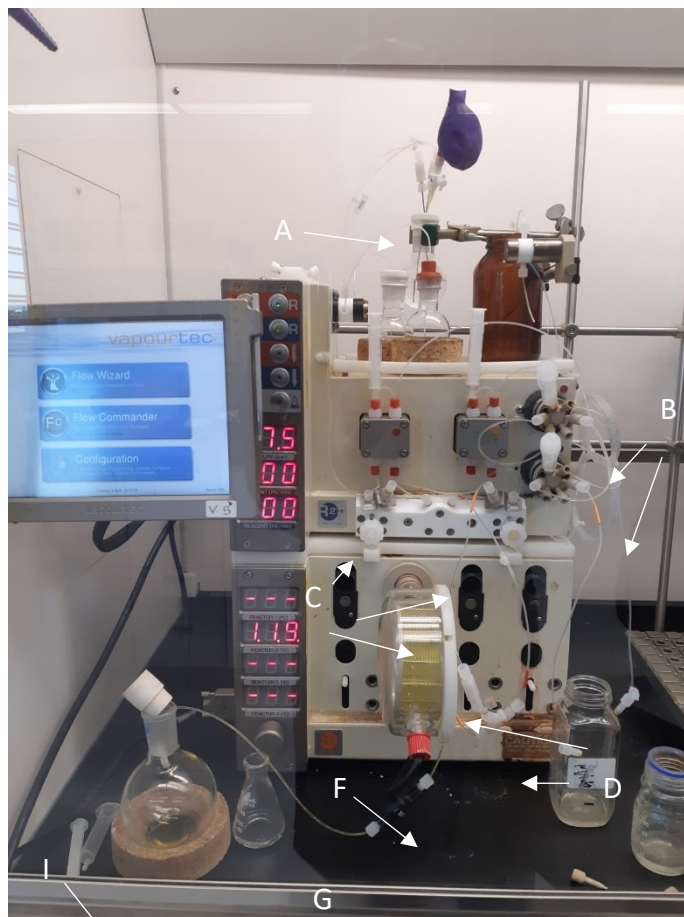
Typical synthesis of 1-(2,4,6-Trihydroxyphenyl)ethan-1-one.



1-(2,4,6-Trihydroxyphenyl)ethan-1-one (60).²⁵⁵ A 250 mL three-neck round bottomed flask was charged with oven-dried magnetic stir bar and flame-dried under argon and allowed to cool down. Then the flask was charged with phloroglucinol (6.3 g, 50 mmol), DCM (50 mL) and MeNO_2 (50 mL). The resulting suspension was cooled at $0\text{ }^\circ\text{C}$ (ice-Bath/10 min). Anhydrous AlCl_3 (26.7 g, 200 mmol) was added in one portion. The resulting yellow-greenish solution was stirred at $0\text{ }^\circ\text{C}$ for 30 min. Then, acetyl chloride (3.6 mL, 50 mmol) was added dropwise over 2 min. Once the addition is complete, the ice-bath was removed, and the reaction mixture was heated to reflux for 3.5 h, after which TLC (1:1; EtOAc:hexanes) showed full conversion. The reaction mixture into a mixture of crushed ice/water (200 mL). The layers were separated, and the ice-water layer was washed with EtOAc (4 X 80 mL). The combined organic layer was washed with brine (150 mL), dried over Na_2SO_4 , filtered, and concentrated to dryness. The residue was purified via flash chromatography (30-50% EtOAc:hexanes) to give a light-yellow solid as 1-(2,4,6-trihydroxyphenyl)ethan-1-one in 62% (5.3 g, 31 mmol). Spectral data match literature.²⁵⁵ **mp:** 219-221 $^\circ\text{C}$; **$^1\text{H NMR}$** (MeOD, 400 MHz): δ 5.80 (2H, s), 2.60 (3H, s); **$^{13}\text{C NMR}$** (CDCl_3 , 400 MHz): 204.6, 166.3, 165.9, 105.6, 95.6, 32.7.

Set-up and scheme for the optimization of the continuous syntheses of 1-(2,4,6-trihydroxyphenyl)ethan-1-one synthesis.

Flow set-up:



A. Solvent feed tank under argon atmosphere; **B.** Six-way valve with 2-mL injection loops; **C.** HPLC pumps and pressure sensors; **D.** 40 cm drop tubings; **E.** T-shape mixer; **F.** 5 mL PFA coil reactor; **G.** Temperature controller; **H.** 100 psi back pressure regulator; **I.** Collection flask.

General procedure for the optimization of the continuous flow synthesis of 1-(2,4,6-Trihydroxyphenyl)ethan-1-one using the injection loops set-up.

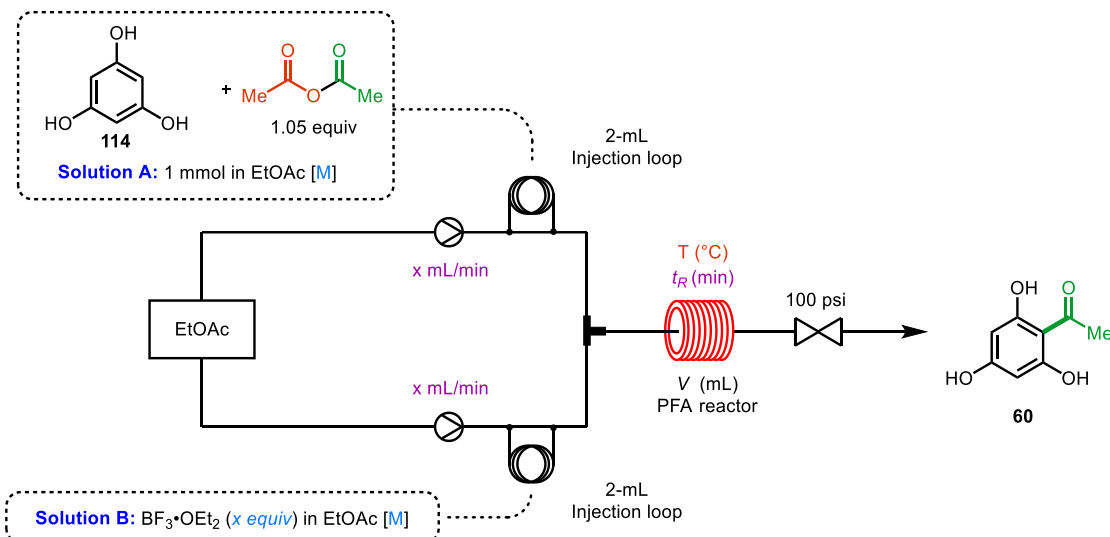


Schéma 80 General flow scheme for the synthesis of acetyl phloroglucinol using Vapoutec R2+ and R4 module

Pre-run: Prior to running the reaction the whole apparatus was purged and the pumps backwashed with anhydrous EtOAc.

General procedure for the optimization:

Feed A: A 2.0–5.0 mL microwave vial containing an oven-dried magnetic stir bar was cooled under argon. This vial was charged with phloroglucinol (126 mg, 1.0 mmol), anhydrous EtOAc (1.4 mL). The reaction mixture was stirred at room temperature until full dissolution of the starting material is observed (*ca.* 5 min). Then Ac₂O (99 μL , 1.1 mmol) was added and stirred at room temperature for 5 min.

Feed B: A 2.0–5.0 mL microwave vial containing an oven-dried magnetic stir bar was cooled under argon. This vial was charged in that order with anhydrous EtOAc (1.5 mL) and BF₃•OEt₂ (185 μL , 1.5 mmol) and stirred at room temperature for 5 min.

Flow reaction:

The reactor was pre-heated to 120 °C. Once the desired temperature was achieved, the solutions of **Feed A** and **Feed B** were charged to the corresponding loop and the solutions were pumped through the system at a flowrate of 0.5 mL/min for each pump. The whole reaction mixture was collected (three time the reaction volume to account for diffusion, 15 mL). The collected bright yellow reaction mixture was transferred to a separatory funnel and to this was added a 2.5 M solution of NaOH in water (10 mL). The layers were separated, and the aqueous layer was washed with EtOAc (2 X 15 mL) and then discarded. To the aqueous layer was added *conc* HCl until pH = 2-3, at this point a lot of white/beige precipitate was observed. The aqueous layer was then transferred in a separatory funnel and washed with EtOAc (3 X 20 mL), dried over MgSO₄, filtered, and concentrated under reduced pressure to afford the crude product. The crude dark orange mixture was then dry-pack over Celite® and purified via flash chromatography (1-3% MeOH:DCM) to give **60** (88 mg, 0.52 mmol) as a beige solid in 52% yield.

The following tables were produced by changing one parameter at a time. Isolated yields were crucial to accurately evaluate the conversion/yield for this reaction as the starting material, the desired product and the di-acylated by-product signals were overlapping in NMR. After **Entry 1 of Table 1**, all reactions were performed under argon with freshly distilled and anhydrous Ac₂O and EtOAc.

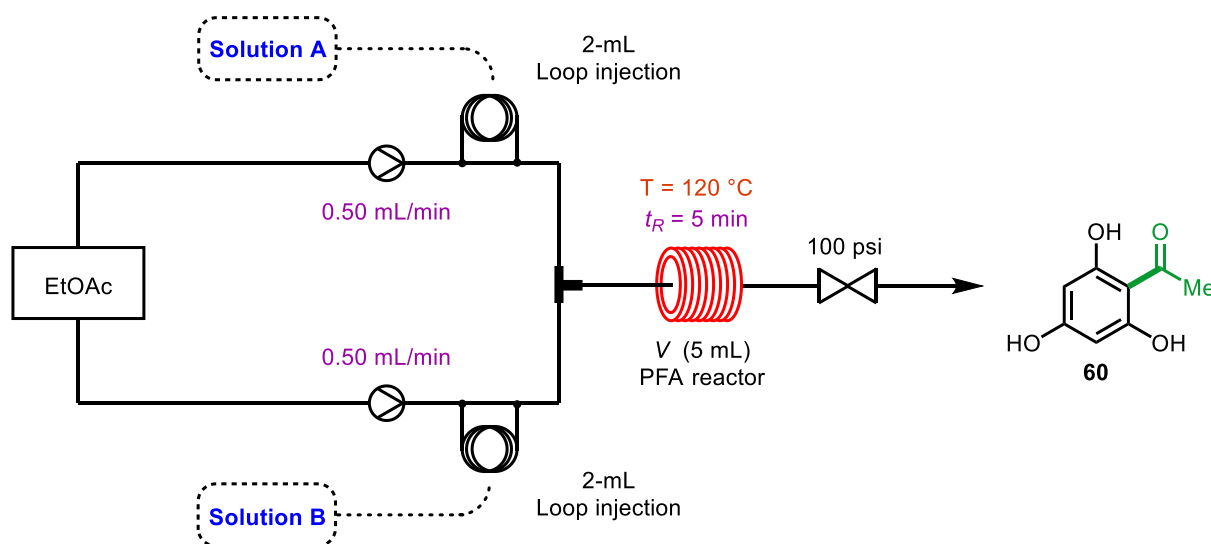


Table 1. Optimization of the initial set-up for the full study of the flow synthesis of acetyl-phloroglucinol

Entry	Feed A [in EtOAc]	Feed B [in EtOAc]	Isolated yields
1	Phloroglucinol [0.72 M] Ac ₂ O [0.76 M]	BF ₃ •OEt ₂ [1.0 M]	52%
2 ^a	Phloroglucinol [0.72 M] Ac ₂ O [0.76 M]	BF ₃ •OEt ₂ [1.0 M]	77%
3 ^a	Phloroglucinol [0.72 M] BF ₃ •OEt ₂ [1.0 M]	Ac ₂ O [0.76]	80%
4 ^a	Phloroglucinol [0.72 M]	BF ₃ •OEt ₂ [1.0 M] Ac ₂ O [0.76 M]	77%

^aEntry performed with distilled Ac₂O and anhydrous EtOAc (distilled over CaH₂) using the set-up for the optimization.

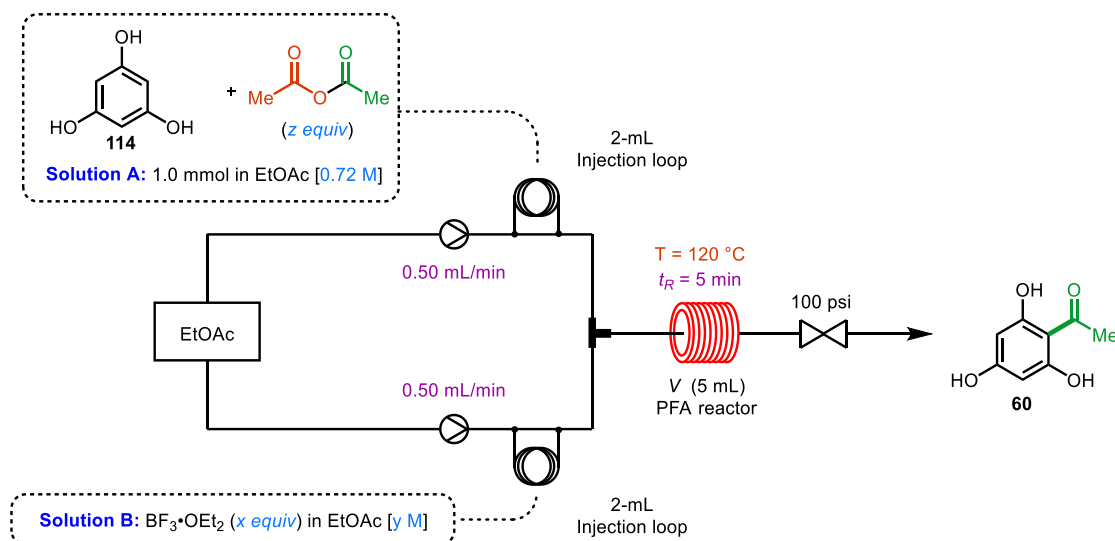


Table 2. Stoichiometry variation of the reagents used for the flow synthesis of acetyl phloroglucinol

Entry	Feed A	Feed B	Isolated yields
1 ^a	Phloroglucinol + Ac ₂ O	BF ₃ •OEt ₂ (0.25 equiv)	27%
2 ^a	Phloroglucinol + Ac ₂ O	BF ₃ •OEt ₂ (1.5 equiv)	77%
3 ^a	Phloroglucinol + Ac ₂ O	BF ₃ •OEt ₂ (3.0 equiv)	70%
4 ^a	Phloroglucinol + Ac ₂ O (1.5 equiv)	BF ₃ •OEt ₂	45%

^aEntry performed with distilled Ac₂O and anhydrous EtOAc (distilled over CaH₂) using the set-up for the optimization.

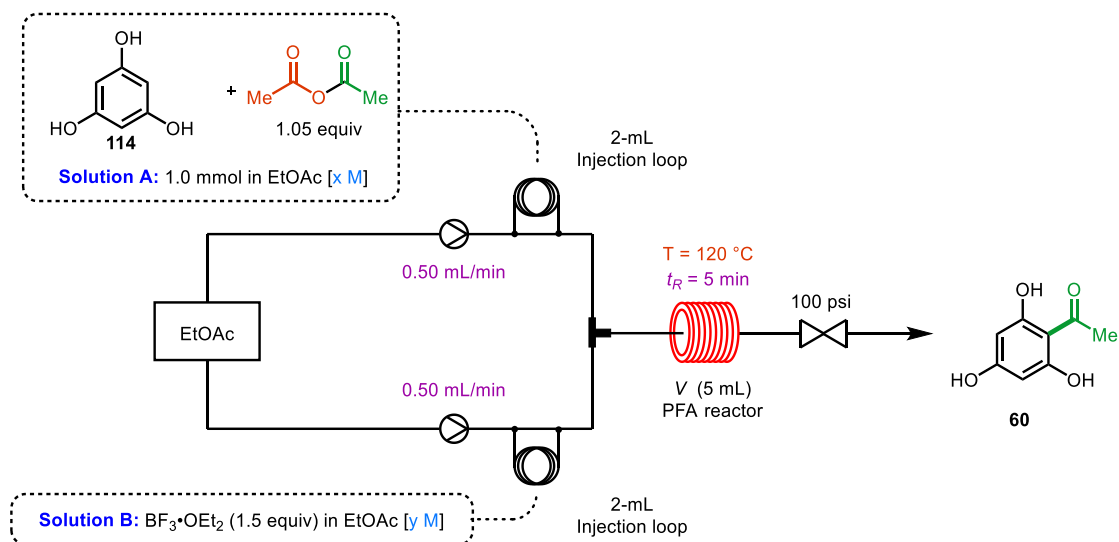


Table 3. Concentration variation of the reagents

Entry	[Feed A]	[Feed B]	Isolated yields
1 ^a	0.72 M	1.0 M	79%
2 ^a	1.4 M	2.0 M	73%
3 ^{a,b}	1.4 M	2.0 M	82%
4 ^a	2.2 M	3.0 M	N.A. – SM not soluble

^aEntry performed with distilled Ac_2O and anhydrous EtOAc (distilled over CaH_2) using the set-up for the optimization. ^bReaction performed on a 20 mmol scale.

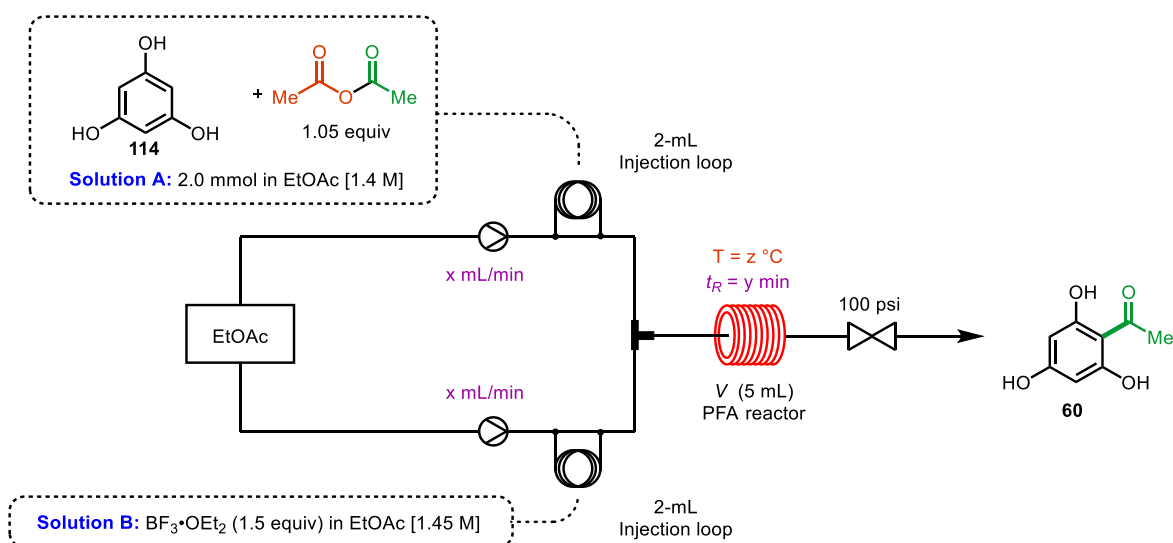


Table 5. Temperature and residence time screening

Entry	Temperature (°C)	Residence time (min)	Isolated yields
1 ^a	120	10	79%
2 ^a	120	5	82%
3 ^a	120	2	77%
4 ^a	150	2	82%
5 ^{a,b}	150	2	80%
6 ^{a,b}	150	1	82%
7 ^{a,b}	150	5	76%
8 ^a	100	5	83%
9 ^a	RT	5	N.R
10 ^{a,b}	120	1	56%
11 ^{a,b}	120	0.5	42%
12 ^{a,b}	100	1	38%

^aEntry performed with distilled Ac₂O and anhydrous EtOAc (distilled over CaH₂) using the set-up for the optimization. ^bBF₃•OEt₂ (1.1 equiv) and to compensate for the reduce volume of solution, Feed B was diluted to 1.45 M.

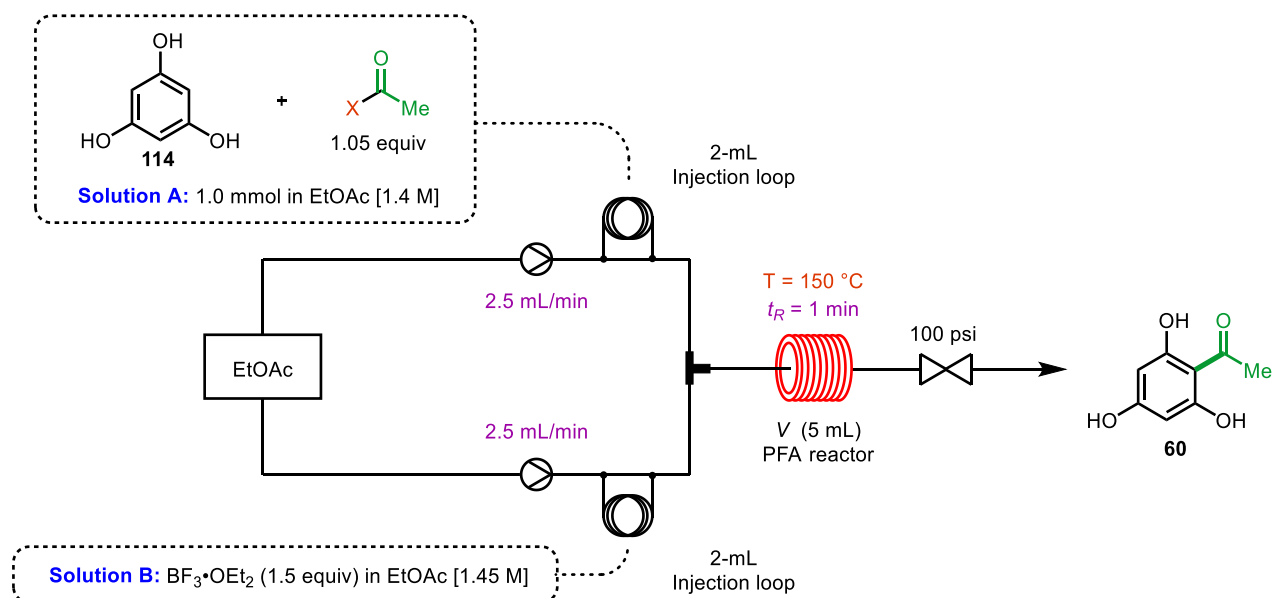
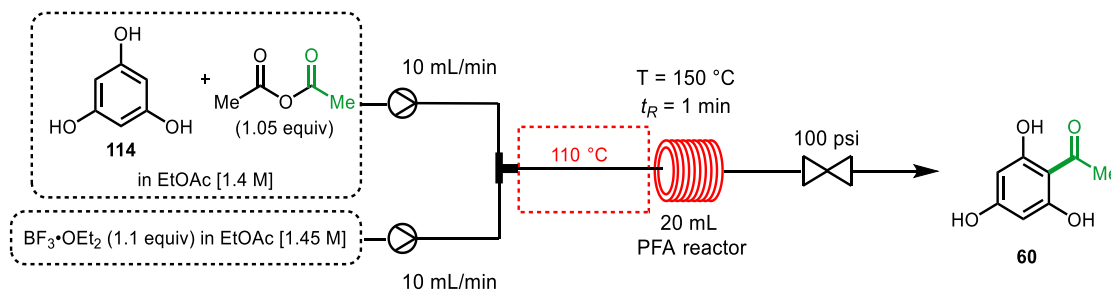


Table 5. Various acylating agent

Entry	Acylating agent (1.5 equiv)	Isolated yields
1 ^a	AcOH	No reaction
2 ^a	AcCl ^b	85%
3 ^a	Isopropenyl acetate	71%

^aEntry performed with anhydrous EtOAc (distilled over CaH₂) using the set-up for the optimization. ^bWhen using distilled acetyl chloride from P₂O₅, [Feed A](#) turned to a light yellow when pre-mixing with phloroglucinol.

General procedure for the scale-up of the continuous flow synthesis of 1-(2,4,6-trihydroxyphenyl)ethan-1-one using a bottled reagent set-up.



AcCl, 40 mmol scale-up:

Feed preparation for scale-up:

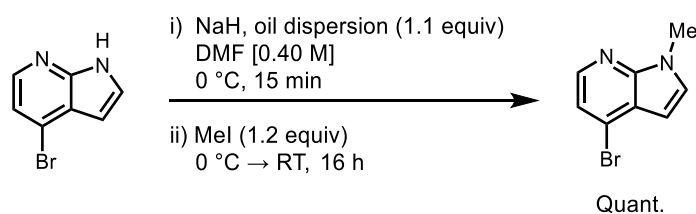
Feed A: A 50 mL 24/40 jointed graduated cylinder containing an oven-dried magnetic stir bar was charged with phloroglucinol (5.0 g, 40 mmol), dry EtOAc (29 mL) and stirred at room temperature until full dissolution of the starting material is observed (*ca.* 5 min). Then AcCl (3.0 mL, 42 mmol) was added dropwise and stirred at room temperature for 5 min.

Feed B: A 50 mL 24/40 jointed graduated cylinder containing an oven-dried magnetic stir bar was charged with EtOAc (30 mL) and BF₃•OEt₂ (5.4 mL, 44 mmol) and stirred at room temperature for 5 min.

Flow reaction:

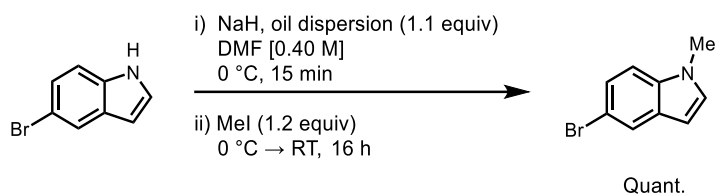
First, the whole set-up was purged with EtOAc up to a 2 volume of reactor as done in the optimization. 20 cm of the tubing leading to the reactor was pre-heated to 110 °C and the reactor itself was pre-heated to 150 °C. Once the desired temperature was achieved, the solutions of **Feed A** and **Feed B** were pumped through the system at a flow rate of 10 mL/min for each pump, combined flow rate of 20 mL/min. The whole reaction mixture was collected and pushed out of the system with EtOAc. The collected bright yellow reaction mixture was transferred to a separatory funnel and to this was added a saturated solution of Na₂CO₃ in water (100 mL). The layers were separated, and the aqueous layer was washed with EtOAc (2 X 50 mL) and then discarded. To the aqueous layer was added *conc* HCl until pH = 2-3, at this point a lot of beige precipitate was observed. *Caution: When adding the acid, a lot of gas evolution was observed.* Upon addition of the *conc* HCl, the temperature of the flask rose slightly and was allowed to cool to room temperature for several min. Once cooled, solid was filtered under vacuum and dried to give 1-(2,4,6-trihydroxyphenyl)ethan-1-one (4.9 g, 29 mmol) in 87% as a beige solid. The aqueous layer was further washed with EtOAc (3 X 50 mL), dried over Na₂SO₄, filtered, and concentrated to dryness to give a dark orange solid. This solid was purified via flash chromatography (4% MeOH:DCM) to give 1-(2,4,6-trihydroxyphenyl)ethan-1-one as a beige solid in 11% yield (1.5 g, 9.2 mmol). For a combined yield of 98%. The solid can be recrystallized in water as well. The whole process gave a productivity of 99 g/h and a space-time yield of 19.6 mol•L⁻¹•h⁻¹. Spectral data match literature.⁵

Preparation of starting material S1 and S2:



4-Bromo-1-methyl-1H-pyrrolo[2,3-b]pyridine (S1). A 50 mL round bottomed flask containing an oven-dried magnetic stir bar was flame-dried under argon and allowed to reach room temperature. This flask was then charged with 4-Bromo-7-azaindole (493 mg, 2.5 mmol)

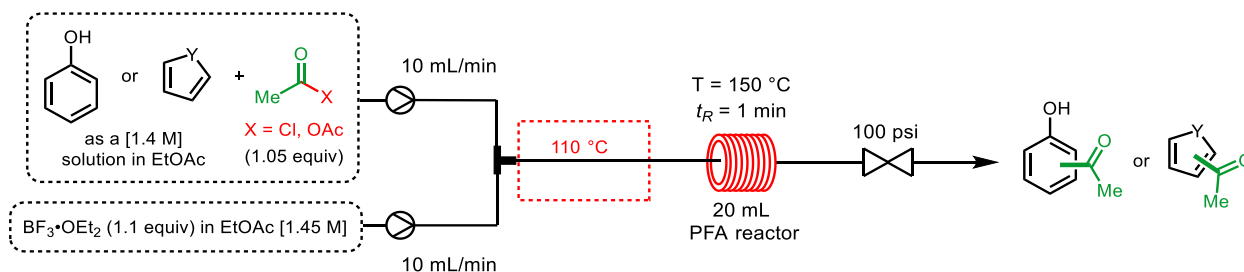
and dissolved in anhydrous DMF (6.3 mL). This flask was cooled to 0 °C (ice-water bath, 10 min) and to this was added NaH, 57% oil dispersion (116 mg, 2.8 mmol). Upon addition, bubbles were observed (H₂ evolution) and the reaction color went from colorless to bright yellow. After 15 min, MeI (187 μL, 3.0 mmol) was added in one portion. The reaction mixture was allowed to reach room temperature overnight (bath removal). After 16 h, TLC (20% EtOAc:hexanes) showed full conversion. The reaction mixture was transferred to a separatory funnel and partitioned between H₂O (30 mL) and EtOAc (30 mL). The layers were separated, and the aqueous layer was washed with EtOAc, three times. The combined organic layers were dried over MgSO₄, filtered, and concentrated under reduced pressure to give the crude mixture as an orange oil. The residue was then purified via flash chromatography (5% EtOAc:hexanes) to give **S1** as a brown oil in quantitative yield (528 mg, 2.5 mmol). Spectral data match literature.²⁹⁶ **R_f**: 0.32 (20% EtOAc in hexanes); **¹H NMR** (400 MHz, CDCl₃) δ 8.13 (d, *J* = 5.2 Hz, 1H, Ar-**H**_{o-Br}), 7.25 (d, *J* = 5.4 Hz, 1H, Ar-**H**_{m-Br}), 7.23 (d, *J* = 3.5 Hz, 1H, Ar-**H**_{o-N-Me}), 6.49 (d, *J* = 3.5 Hz, 1H, Ar-**H**_{m-N-Me}), 3.89 (s, 3H, N-**CH**₃); **¹³C NMR** (100 MHz, CDCl₃) δ 147.8, 142.0, 129.6, 125.2, 122.1, 118.8, 99.6, 31.8.



5-Bromo-1-methyl-1H-indole (S2). The titled compound was prepared with the same procedure on a 10 mmol scale and purified via flash chromatography (5% EtOAc:hexanes) to give **S2** as a light yellow oil in quantitative yield (2.1 g, 10 mmol). Spectral data match literature.²⁹⁷ **R_f**: 0.34 (5% EtOAc:hexanes); **¹H NMR** (400 MHz, CDCl₃) δ 7.77 (d, *J* = 1.9 Hz, 1H, Ar-**H**_{o-Br}), 7.31 (dd, *J* = 8.8 and 1.9 Hz, 1H, Ar-**H**_{o-Br}), 7.19 (d, *J* = 8.7 Hz, 1H, Ar-**H**_{o-C-N}), 7.05 (d, *J* = 3.0 Hz, 1H, Ar-**H**_{o-N-Me}), 6.44 (d, *J* = 3.0 Hz, 1H, Ar-**H**_{m-N-Me}), 3.76 (s, 3H, N-**CH**₃); **¹³C NMR** (100 MHz, CDCl₃) δ 135.5, 130.2, 130.1, 124.4, 123.4, 112.7, 110.8, 100.6, 30.1.

General procedures for the flow acylation on phenol and electron-rich heteroarene

General procedure 1



Feed preparation for scope reactions:

Feed A: An oven-dried 2.0–5.0 mL microwave vial containing an oven-dried magnetic stir was charged with Phenol/Heterocycle (2.0 mmol) and EtOAc (1.5 mL) and stirred until complete dissolution. Then AcCl or Ac₂O (2.1 mmol) was added dropwise and stirred at room temperature for 5 min.

Feed B: An oven-dried 2.0–5.0 mL microwave vial containing an oven-dried magnetic stir was charged with EtOAc (1.4 mL) and BF₃·OEt₂ (272 μL, 2.2 mmol) and stirred at room temperature for 5 min.

Also, a stock solution can be made by adding BF₃·OEt₂ (3.60 ml) in EtOAc (15 mL) in either a graduated cylinder or volumetric flask while stirring and then complete to 20 mL with EtOAc giving a 1.45 M solution of BF₃·OEt₂ in EtOAc. This solution can be kept at –25 °C without significant loss in reactivity for several weeks.

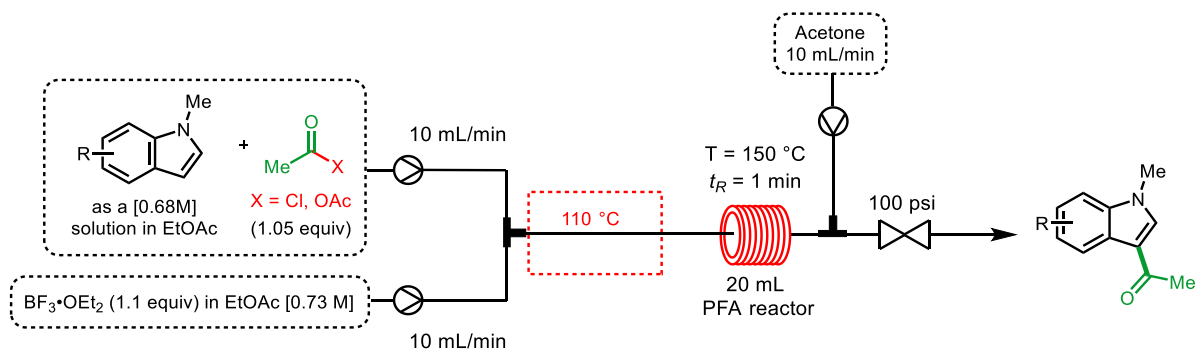
Flow reaction:

First, the whole set-up was purged with EtOAc up to a 2 volume of reactor. 20 cm of the tubing leading to the reactor was pre-heated to 110 °C and the reactor itself was pre-heated to 150 °C. Once the desired temperature was achieved, the solutions of **Feed A** and **Feed B** were

pumped through the system at a flow rate of 10 mL/min for each pump, combined flow rate of 20 mL/min. The whole reaction mixture was collected and pushed out of the system with EtOAc. The collected reaction mixture was transferred to a separatory funnel with EtOAc (20 mL) and to this was added a NaHCO₃ saturated solution (50 mL). The layers were separated, and the organic layer was washed with a saturated solution of NaHCO₃ in water (2 X 25 mL) and then discarded. The aqueous layer was further washed with EtOAc (3 X 15 mL). The combined organic layers were dried over MgSO₄, filtered, and concentrated to dryness to give the crude. The residue was purified via flash chromatography using the appropriate eluent and the fractions containing the desired compound were pooled together and concentrated to dryness to give the desired product.

General procedure 2

This procedure was used for indole substrate as the product of these reactions produced a complex with the boron reagent with was insoluble in EtOAc.



Feed preparation for scope reactions:

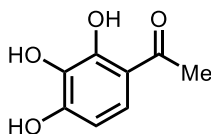
Feed A: An oven-dried 2.0–5.0 mL microwave vial containing an oven-dried magnetic stir was charged with N-methyl-indole (1.0 mmol) and EtOAc (1.5 mL) and stirred until complete dissolution. Then AcCl or Ac₂O (1.05 mmol) was added dropwise and stirred at room temperature for 5 min.

Feed B: An oven-dried 2.0–5.0 mL microwave vial containing an oven-dried magnetic stir was charged with EtOAc (1.4 mL) and $\text{BF}_3 \cdot \text{OEt}_2$ (136 μL , 1.1 mmol) and stirred at room temperature for 5 min.

Flow reaction:

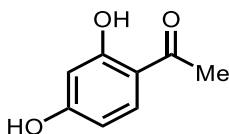
First, the whole set-up was purged with EtOAc up to a 2 volume of reactor. 20 cm of the tubing leading to the reactor was pre-heated to 110 °C and the reactor itself was pre-heated to 150 °C. A second pump containing acetone only was connected after the reaction reactor using a large bore T-mixer to minimize the clogging potential of the reaction slurry. Once the desired temperature was achieved, the solutions of **Feed A** and **Feed B** were pumped through the system at a flow rate of 10 mL/min for each pump, combined flow rate of 20 mL/min. The whole reaction mixture was collected and pushed out of the system with EtOAc. The collected reaction mixture was transferred to a separatory funnel with EtOAc (20 mL) and to this was added a NaHCO_3 saturated solution (50 mL). The layers were separated, and the organic layer was washed with a saturated solution of NaHCO_3 in water (2 X 25 mL) and the aqueous layer was discarded. The aqueous layer was further washed with EtOAc (3 X 15 mL). The combined organic layers were dried over MgSO_4 , filtered, and concentrated to dryness to give the crude. The residue was purified via flash chromatography using the appropriate eluent and the fractions containing the desired compound were pooled together and concentrated to dryness to give the desired product.

Product characterizations data

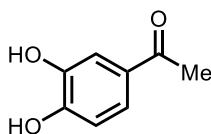


1-(2,3,4-Trihydroxyphenyl)ethan-1-one (116). The titled compound was synthesized according to **general procedure 1** on a 2.0 mmol scale and purified via flash chromatography (40% EtOAc:hexanes) to give **116** as a highly crystalline white solid in 65% yield (219 mg, 1.3 mmol). Spectral data match literature.²⁹⁸ **R_f**: 0.53 (40% EtOAc:hexanes); **mp**: 166-170 °C; **¹H NMR** (MeOD,

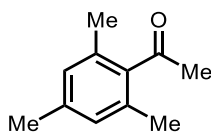
500 MHz): δ 7.31 (d, $J = 8.7$ Hz, 1H, Ar-H_{o-OH}), 6.41 (d, $J = 8.7$ Hz, 1H, Ar-H_{o-C=O}), 2.53 (s, 3H, C=O-CH₃); ¹³C NMR (CDCl₃, 126 MHz): δ 205.0, 153.4, 153.3, 133.5, 124.2, 114.8, 108.5, 26.2.



1-(2,4-Dihydroxyphenyl)ethan-1-one (117). The titled compound was synthesized according to **general procedure 1** on a 2.0 mmol scale and purified via flash chromatography (20% EtOAc:hexanes) to give **117** as a beige solid in 77% yield (234 mg, 1.5 mmol). Spectral data match literature.²⁹⁹ **R_f**: 0.51 (40% EtOAc:hexanes); **mp**: 142-144 °C; ¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz): δ 7.70 (d, $J = 8.8$ Hz, 1H, Ar-H_{o-C=O}), 6.36 (dd, $J = 8.8$ and 2.3 Hz, 1H, Ar-H_{o-OH}), 6.24 (d, $J = 2.3$ Hz, 1H, Ar-H_{o-diOH}), 2.51 (s, 3H, C=O-CH₃); ¹³C NMR (CDCl₃, 100 MHz): δ 204.2, 166.5, 166.3, 134.4, 114.4, 109.1, 103.5, 26.2.

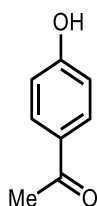


1-(3,4-Dihydroxyphenyl)ethan-1-one (119). The titled compound was synthesized according to **general procedure 1** on a 2 mmol scale and purified via flash chromatography (40% EtOAc:hexanes) to give **119** as a light brown solid in 28% yield (85 mg, 0.56 mmol). Spectral data match literature.²⁹⁸ **R_f**: 0.31 (40% EtOAc:hexanes); **mp**: 108-111 °C; ¹H NMR (MeOD, 400 MHz): δ 7.43 (dd, $J = 8.1$ and 2.1 Hz, 1H, Ar-H_{o-C=O}), 7.41 (d, $J = 2.1$ Hz, 1H, Ar-H_{o-OH/C=O}), 6.82 (d, $J = 8.1$ Hz, 1H, Ar-H_{o-OH}), 2.50 (s, 3H, C=O-CH₃); ¹³C NMR (CDCl₃, 100 MHz): δ 199.7, 152.3, 146.4, 130.7, 123.5, 116.0, 115.8, 26.2.

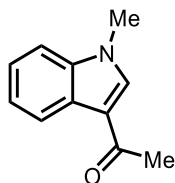


1-(6-Hydroxy-2,4-dimethylcyclohexa-2,4-dien-1-yl)ethan-1-one (118). The titled compound was synthesized according to **general procedure 1** on a 2.0 mmol scale and was purified via flash chromatography (5% EtOAc:hexanes) to give **118** as a light brown solid in 34%

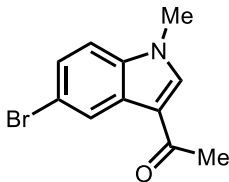
yield(112 mg, 0.68 mmol). Spectral data match literature.³⁰⁰ **R_f**: 0.77 (40% EtOAc:hexanes); **mp**: 57-59 °C; **¹H NMR** (CDCl₃, 400 MHz): δ 12.67 (s, 1H, Ar-OH), 6.66 (s, 1H, Ar-H_{o-diMe}), 6.54 (s, 1H, Ar-H_{o-OH}), 2.64 (s, 3H, Ar-CH₃), 2.57 (s, 3H, C=O-CH₃), 2.27 (s, 3H, Ar-CH₃); **¹³C NMR** (CDCl₃, 100 MHz): δ 205.6, 163.7, 146.3, 139.6, 124.6, 119.2, 116.9, 33.4, 24.8, 21.7.



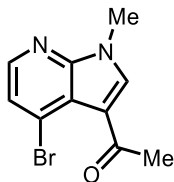
1-(4-Hydroxyphenyl)ethan-1-one (120). The titled compound was synthesized according to **general procedure 1** on a 2.0 mmol scale and purified via flash chromatography (20% EtOAc:hexanes) to give **120** as a light brown solid in 9% yield (24 mg, 0.18 mmol). Spectral data match literature.³⁰¹ **R_f**: 0.22 (20% EtOAc:hexanes); **mp**: 110-113 °C; **¹H NMR** (CDCl₃, 400 MHz): δ 7.91 (d, *J* = 8.6 Hz, 2H, Ar-H_{o-C=O}), 6.90 (d, *J* = 8.6 Hz, 2H, Ar-H_{o-OH}), 5.81 (br, 1H, Ar-OH), 2.57 (s, 3H, C=O-CH₃); **¹³C NMR** (CDCl₃, 100 MHz): δ 197.3, 160.3, 131.1, 130.6, 115.5, 26.5.



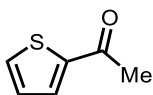
1-(1-Methyl-1H-indol-3-yl)ethan-1-one (124). The titled compound was synthesized according to **general procedure 2** on a 1.0 mmol scale and purified via flash chromatography (25% EtOAc:petroleum ether) to give **124** as a white powder in 78% yield (135 mg, 0.78 mmol). Spectral data match literature.³⁰² **R_f**: 0.10 (25% EtOAc:petroleum ether); **mp**: 106-108 °C; **¹H NMR** (CDCl₃, 400 MHz): δ 8.40-8.37 (m, 1H, Ar-H), 7.69 (s, 1H, Ar-H_{indole}), 7.35-7.29 (m, 3H, Ar-H), 3.84 (s, 3H, N-CH₃), 2.52 (s, 3H, C=O-CH₃); **¹³C NMR** (CDCl₃, 101 MHz): δ 193.0, 137.6, 135.8, 126.4, 123.4, 122.7, 122.7, 117.1, 109.7, 33.6, 27.7.



1-(5-Bromo-1-methyl-1H-indol-3-yl)ethan-1-one (125). The titled compound was synthesized according to **general procedure 2** on a 1.0 mmol scale and purified via flash chromatography (50% EtOAc:hexanes) to give **125** as a crystalline solid in 74% yield (185 mg, 0.74 mmol). Spectral data match literature.³⁰³ **R_f**: 0.48 (50% EtOAc:hexanes); **mp**: 168-170 °C; **¹H NMR** (CDCl₃, 400 MHz): δ 8.52 (d, *J* = 1.8 Hz, 1H, Ar-**H**_{o-Br}), 7.65 (s, 1H, Ar-**H**_{Indole}), 7.38 (dd, *J* = 8.7 and 1.8 Hz, 1H, Ar-**H**_{o-Br}), 7.17 (d, *J* = 8.7 Hz, 1H, Ar-**H**_{o-C-N}), 3.82 (s, 3H, N-**CH**₃), 2.49 (s, 3H, C=O-**CH**₃); **¹³C NMR** (CDCl₃, 101 MHz): δ 192.7, 136.4, 136.2, 127.8, 126.4, 125.3, 116.5, 116.4, 111.2, 33.8, 27.6.

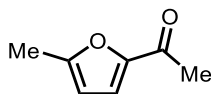


1-(4-Bromo-1-methyl-1H-pyrrolo[2,3-b]pyridin-3-yl)ethan-1-one (126). The titled compound was synthesized according to **general procedure 2** on a 1.0 mmol scale and purified via flash chromatography (25% acetone:hexanes) give **126** as a crystalline solid in 28% yield (71 mg, 0.28 mmol). **R_f**: 0.48 (30% Acetone:hexanes); **mp**: 216-219 °C (decomp.); **¹H NMR** (CDCl₃, 400 MHz): δ 8.14 (d, *J* = 5.4 Hz, 1H, Ar-**H**_{o-Br}), 7.87 (s, 1H, Ar-**H**_{Indole}), 7.46 (d, *J* = 5.0 Hz, 1H, Ar-**H**_{o-N-pyridine}), 3.92 (s, 3H, N-**CH**₃), 2.57 (s, 3H, C=O-**CH**₃); **¹³C NMR** (CDCl₃, 101 MHz): δ 191.5, 149.3, 144.3, 136.5, 126.3, 123.7, 118.8, 116.5, 32.3, 29.2.

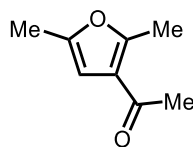


1-(Thiophen-2-yl)ethan-1-one (127). The titled compound was synthesized according to **general procedure 1** on a 2.0 mmol scale and purified via flash chromatography (10% EtOAc:hexanes) to give **127** as a light-yellow oil in 31% yield (0.78 mg, 0.62 mmol). Spectral data

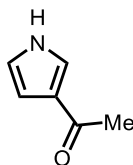
match literature. R_f : 0.26 (10% EtOAc in hexanes); $^1\text{H NMR}$ (CDCl_3 , 400 MHz): δ 7.69 (dd, $J = 3.8$ and 1.1 Hz, 1H, Ar- $\text{H}_{o-\text{C}=\text{O}}$), 7.62 (dd, $J = 5.0$ and 1.1 Hz, 1H, Ar- $\text{H}_{o-\text{S}}$), 7.12 (dd, $J = 5.0$ and 3.8 Hz, 1H, Ar- $\text{H}_{m-\text{S}}$), 2.56 (s, 3H, $\text{C}=\text{O}-\text{CH}_3$); $^{13}\text{C NMR}$ (CDCl_3 , 101 MHz): δ 190.8, 144.7, 133.9, 132.6, 128.2, 27.0.



1-(5-Methylfuran-2-yl)ethan-1-one (128). The titled compound was synthesized according to **general procedure 1** on a 2.0 mmol scale and purified via flash chromatography (5% EtOAc:hexanes) to give **128** as a light-yellow oil in 26% (65 mg, 0.52 mmol). Spectral data match literature.³⁰⁴ R_f : 0.20 (5% EtOAc:hexanes); $^1\text{H NMR}$ (CDCl_3 , 400 MHz): δ 7.09-7.06 (m, 1H, Ar- $\text{H}_{o-\text{C}=\text{O}}$), 6.15-6.12 (m, 1H, Ar- $\text{H}_{o-\text{Me}}$), 2.42-2.40 (m, 3H, $\text{C}=\text{O}-\text{CH}_3$), 2.39-2.36 (m, 3H, CH_3 -Furan); $^{13}\text{C NMR}$ (CDCl_3 , 101 MHz): δ 186.1, 158.0, 151.7, 119.5, 109.3, 25.8, 14.1.



1-(2,5-Dimethylfuran-3-yl)ethan-1-one (129). The titled compound was synthesized according to **general procedure 1** on a 2.0 mmol scale and purified via flash chromatography (5% EtOAc:hexanes) as the eluent to give **129** as a light-yellow oil in 23% (64 mg, 0.46 mmol). Spectral data match literature.³⁰⁵ R_f : 0.30 (5% EtOAc:hexanes); $^1\text{H NMR}$ (CDCl_3 , 400 MHz): δ 6.18 (s, 1H, Ar- H), 2.52 (s, 3H, $\text{C}=\text{O}-\text{CH}_3$), 2.35 (s, 3H, CH_3 -Aryl), 2.24 (s, 3H, CH_3 -Aryl); $^{13}\text{C NMR}$ (CDCl_3 , 101 MHz): δ 194.4, 157.0, 150.0, 122.2, 106.2, 29.2, 14.4, 13.3.



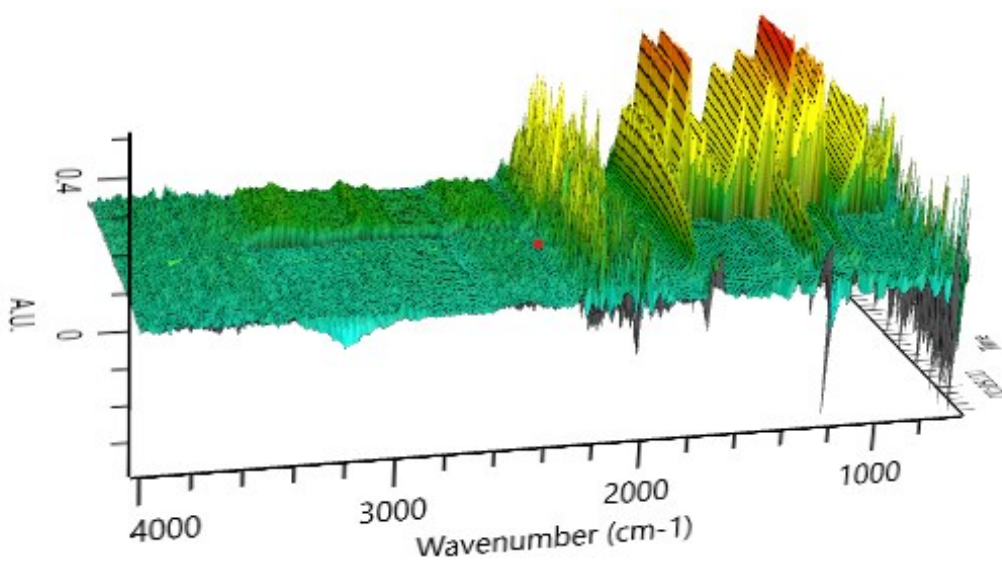
1-(1H-Pyrrol-3-yl)ethan-1-one (130). The titled compound was synthesized according to **general procedure 1** on a 2.0 mmol scale and purified via flash chromatography (20% acetone:petroleum ether) to give **130** as a white solid in 31% yield (68 mg, 0.62 mmol). Spectral

data match literature.³⁰⁶ **R_f**: 0.56 (20% acetone:petroleum ether); **mp**: 89-91 °C; **¹H NMR** (MeOD, 400 MHz): δ 9.82 (br, 1H, N-**H**_{pyrrol}), 7.07-7.03 (m, 1H, Ar-**H**_{o-NH/C=O}), 6.94-6.89 (m, 1H, Ar-**H**_{o-C=O}), 6.30-6.25 (m, 1H, Ar-**H**_{o-NH}), 2.44 (s, 3H, C=O-**CH**₃); **¹³C NMR** (CDCl₃, 101 MHz): δ 188.2, 132.3, 124.9, 117.0, 110.7, 25.6.

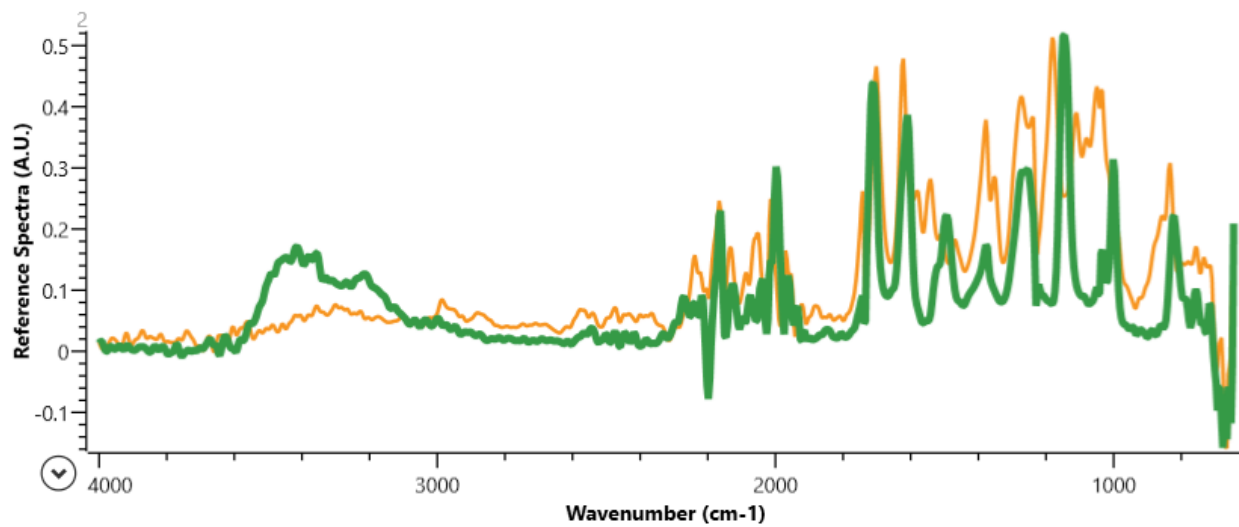
ReactIR™ additional data



Concentration profile of the 1183 cm⁻¹ band (B-F stretch) over time (min)

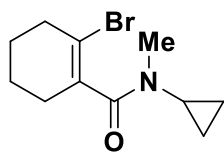


3D Reaction profile intensity (A.U.) across time (min) and wavenumber (cm⁻¹)

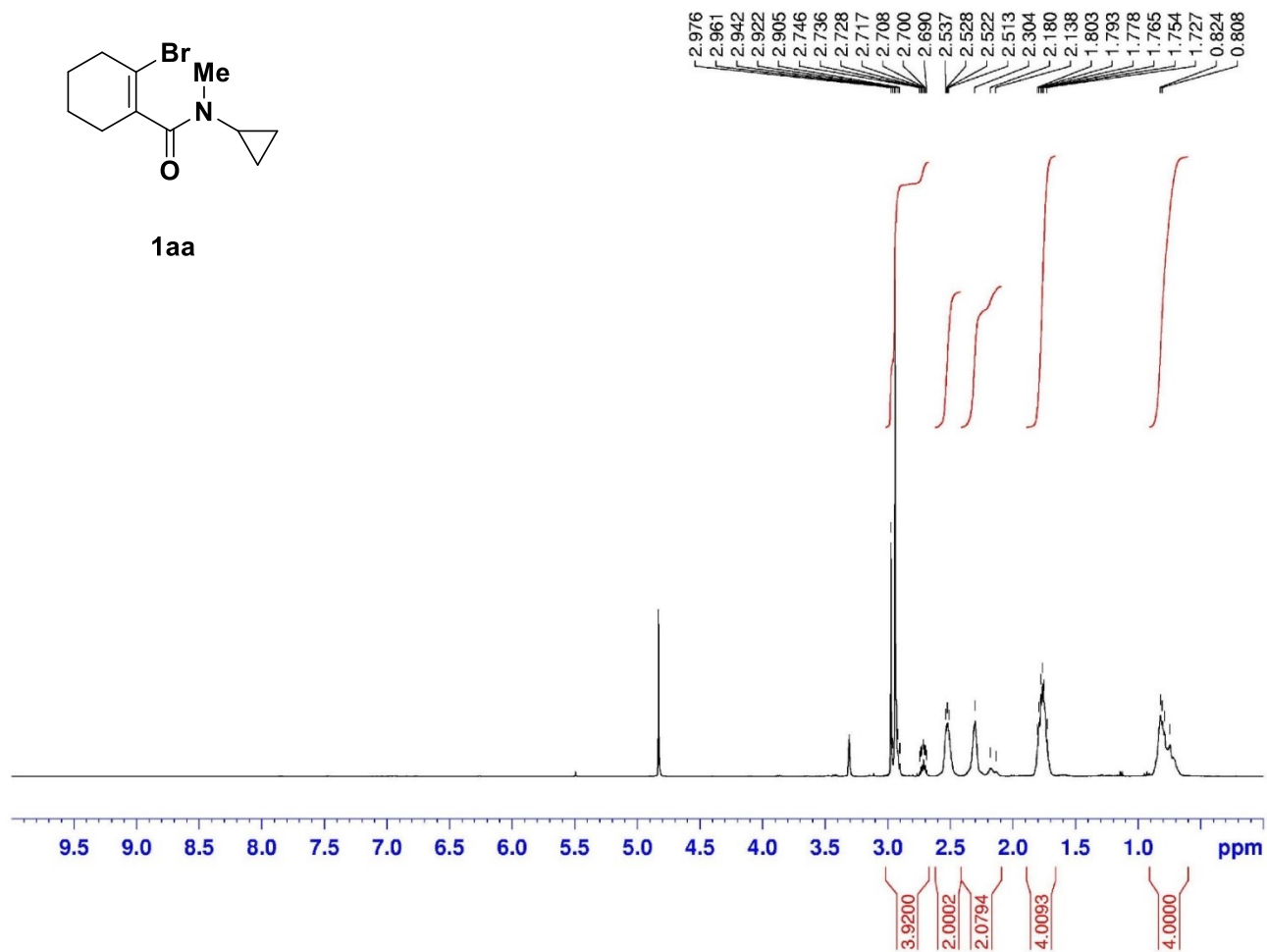


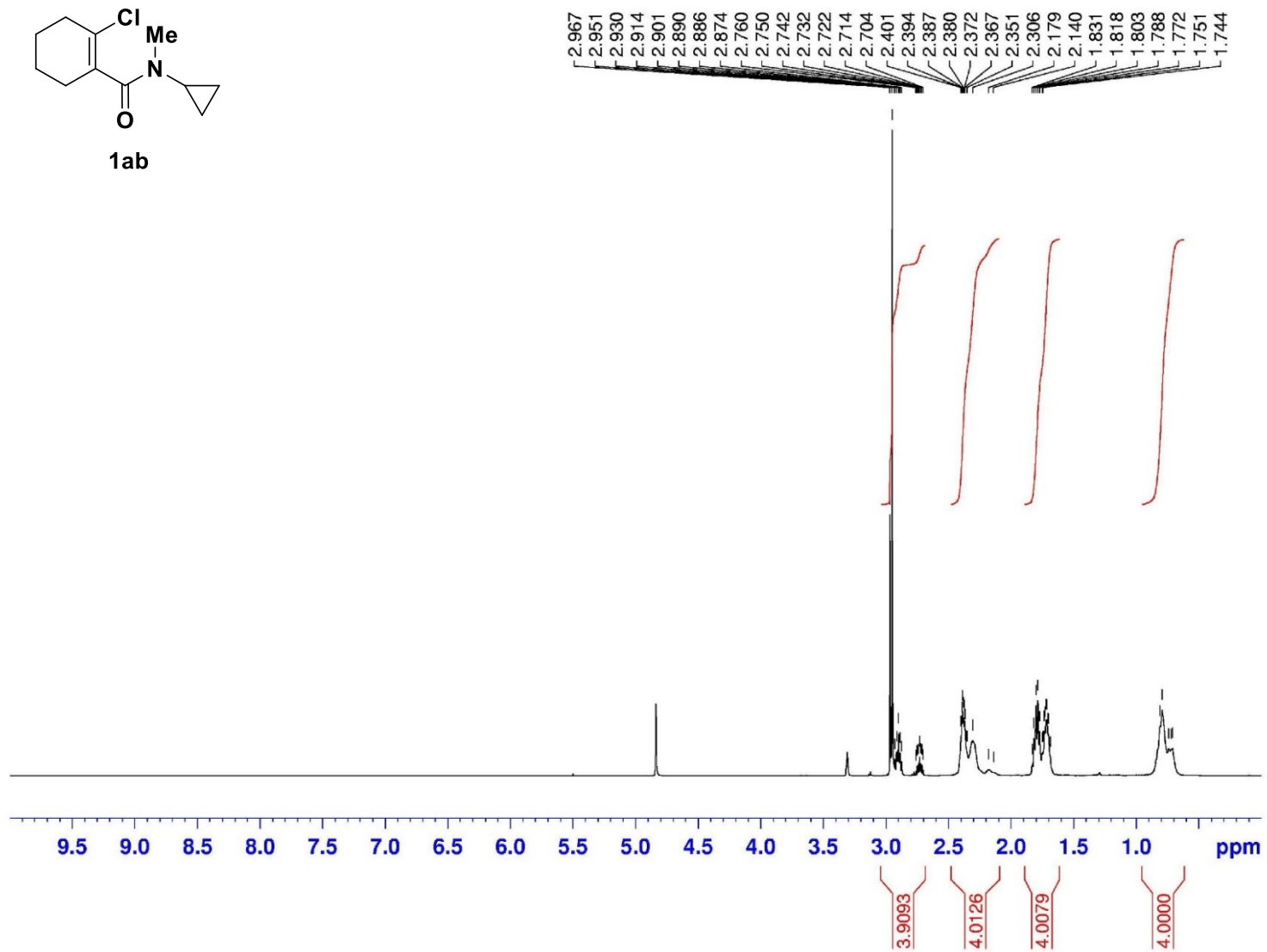
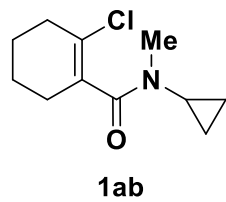
Green – Phloroglucinol; Orange – Reaction stream

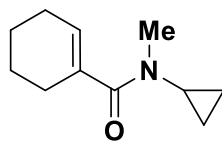
¹H spectra of novel compound



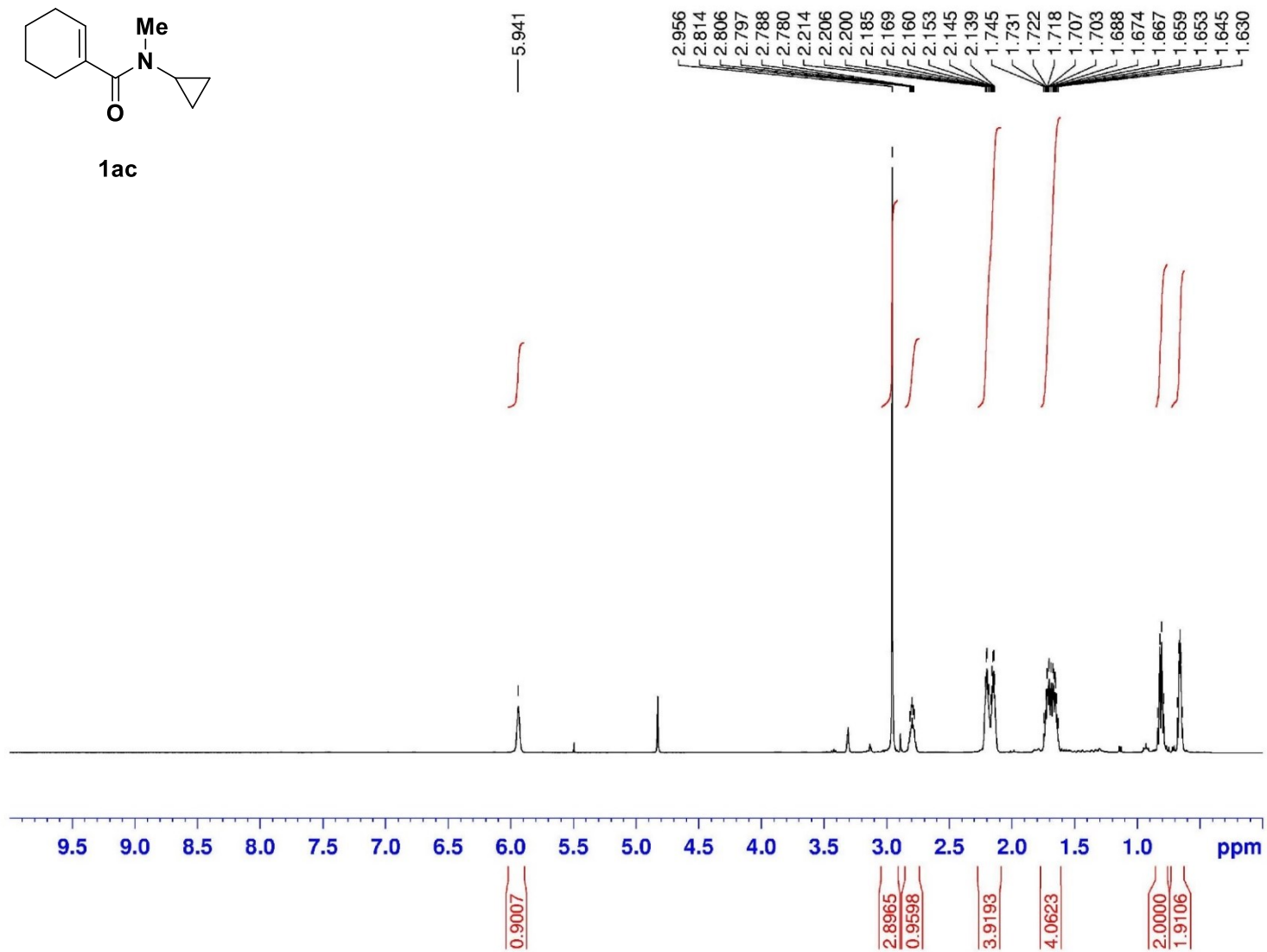
1aa

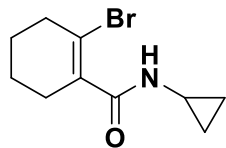




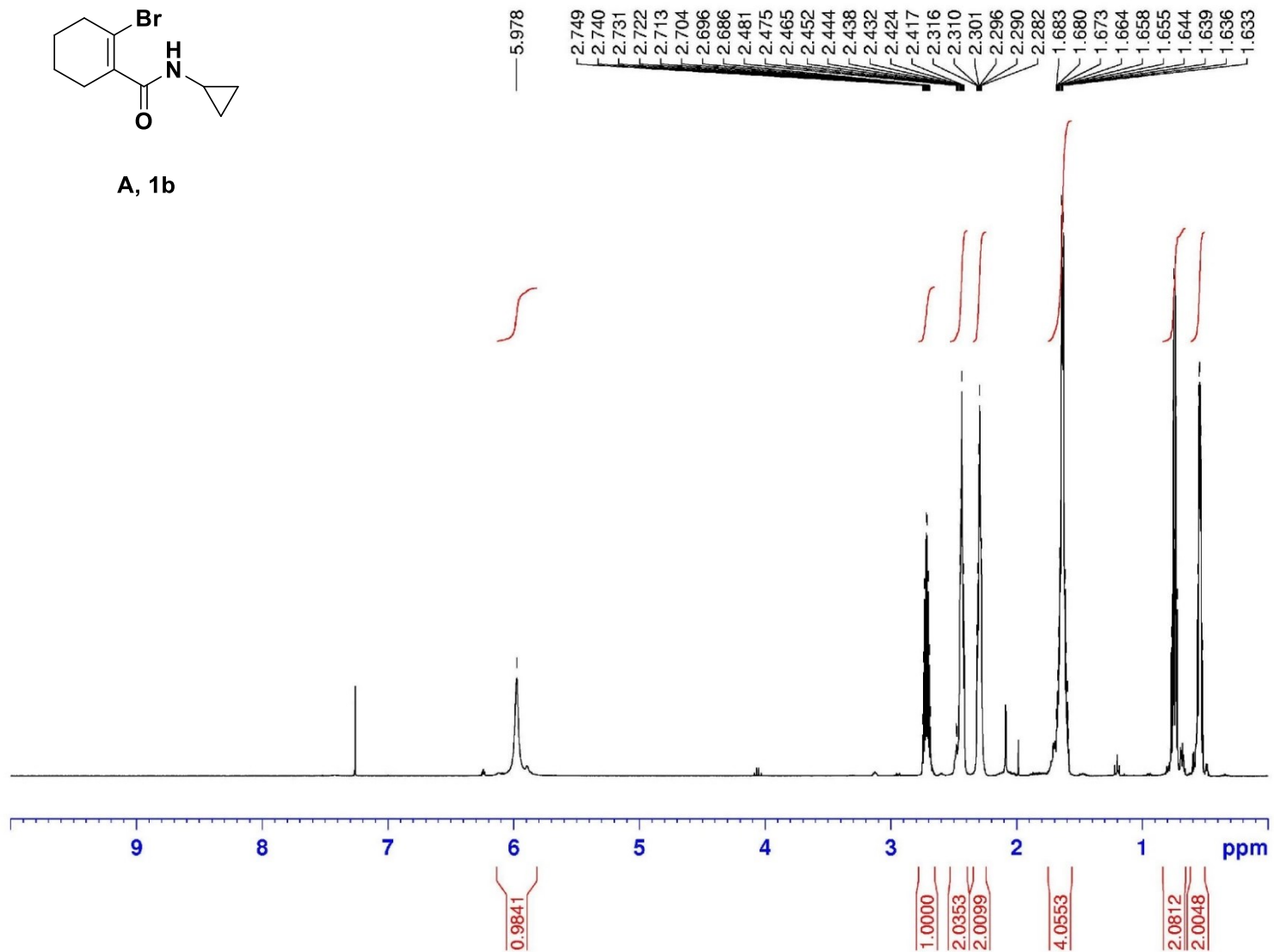


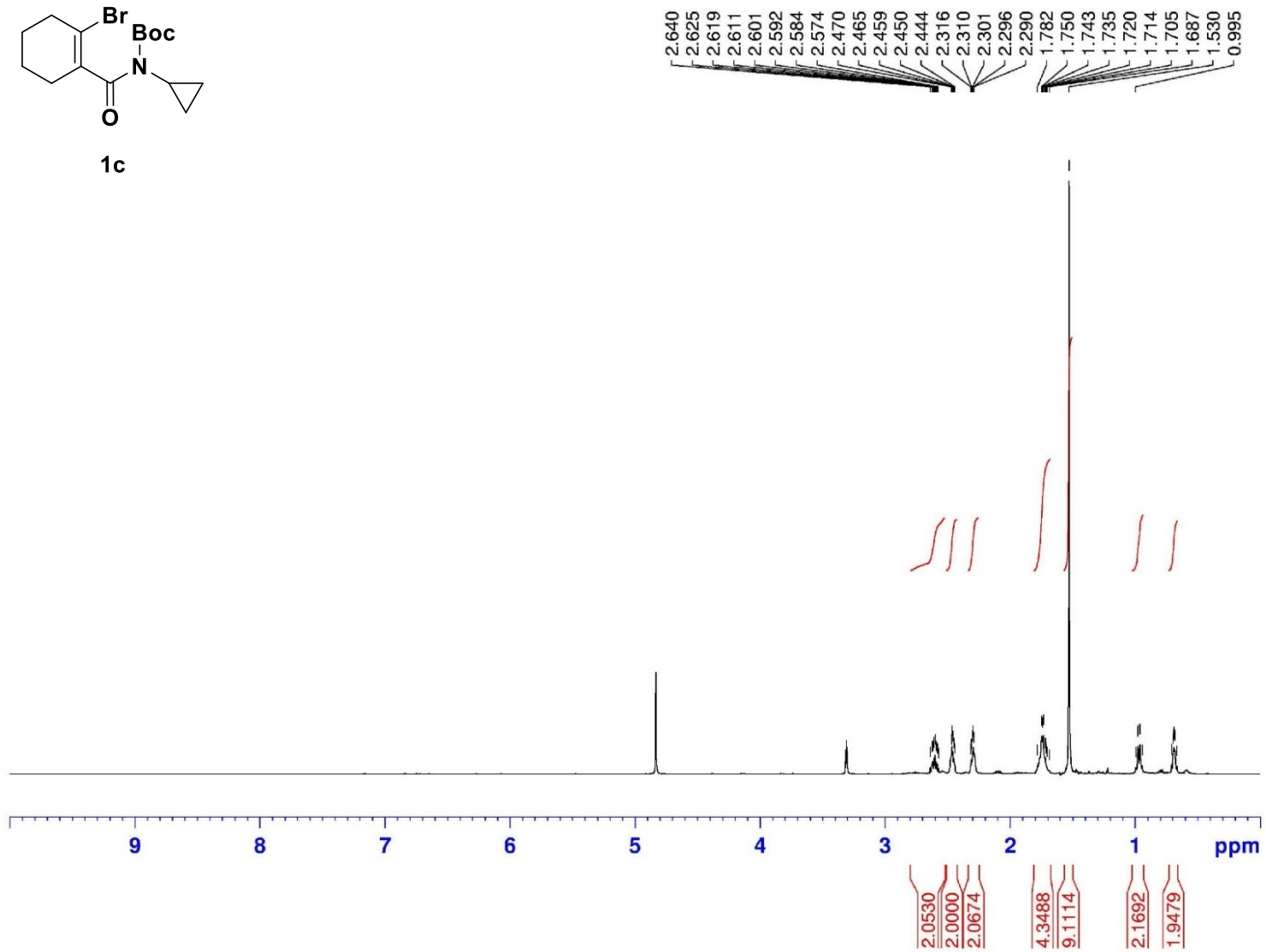
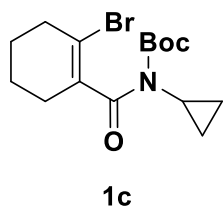
1ac

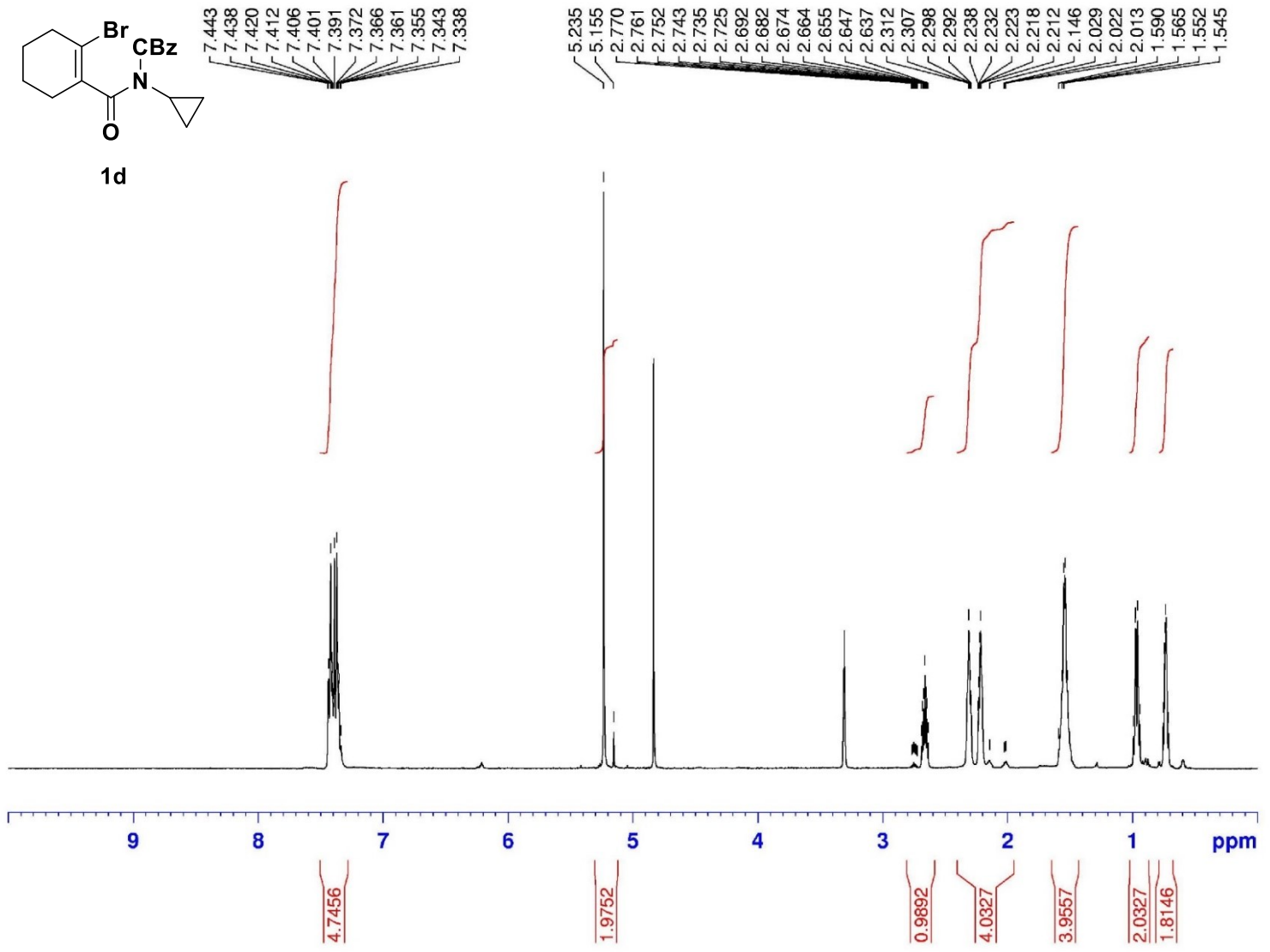


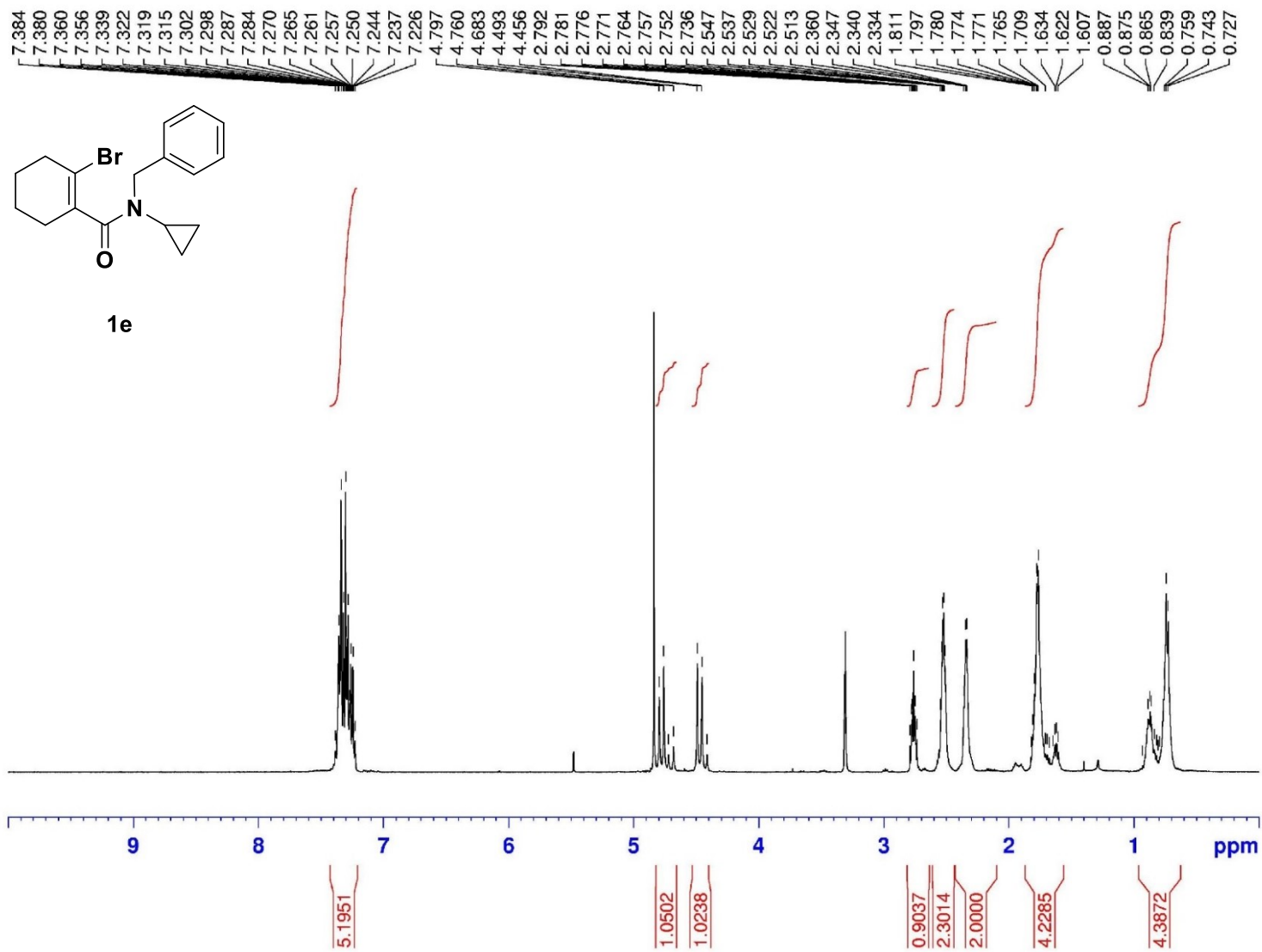


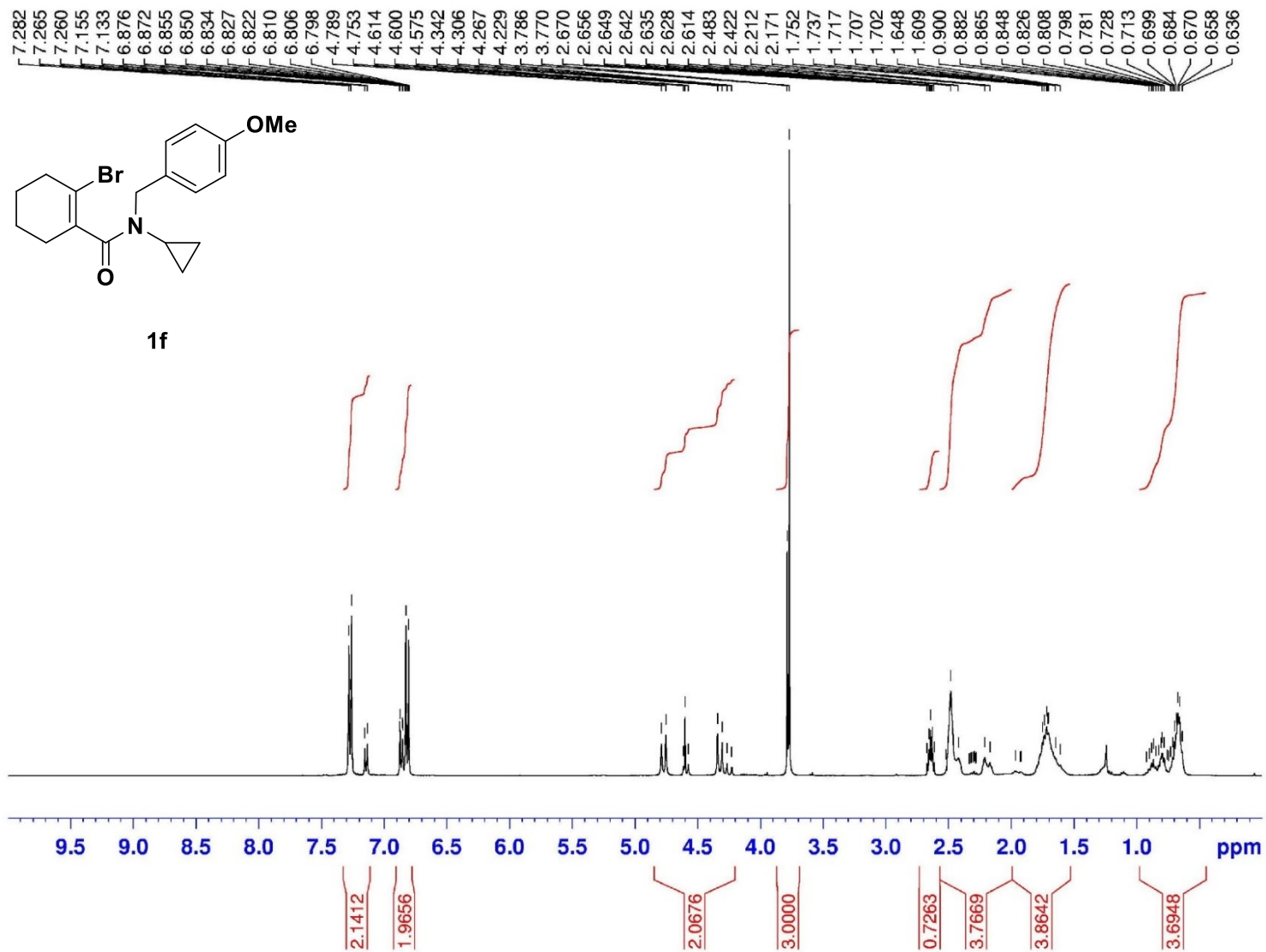
A, 1b

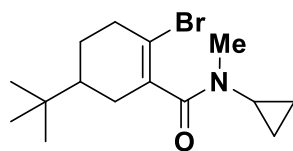




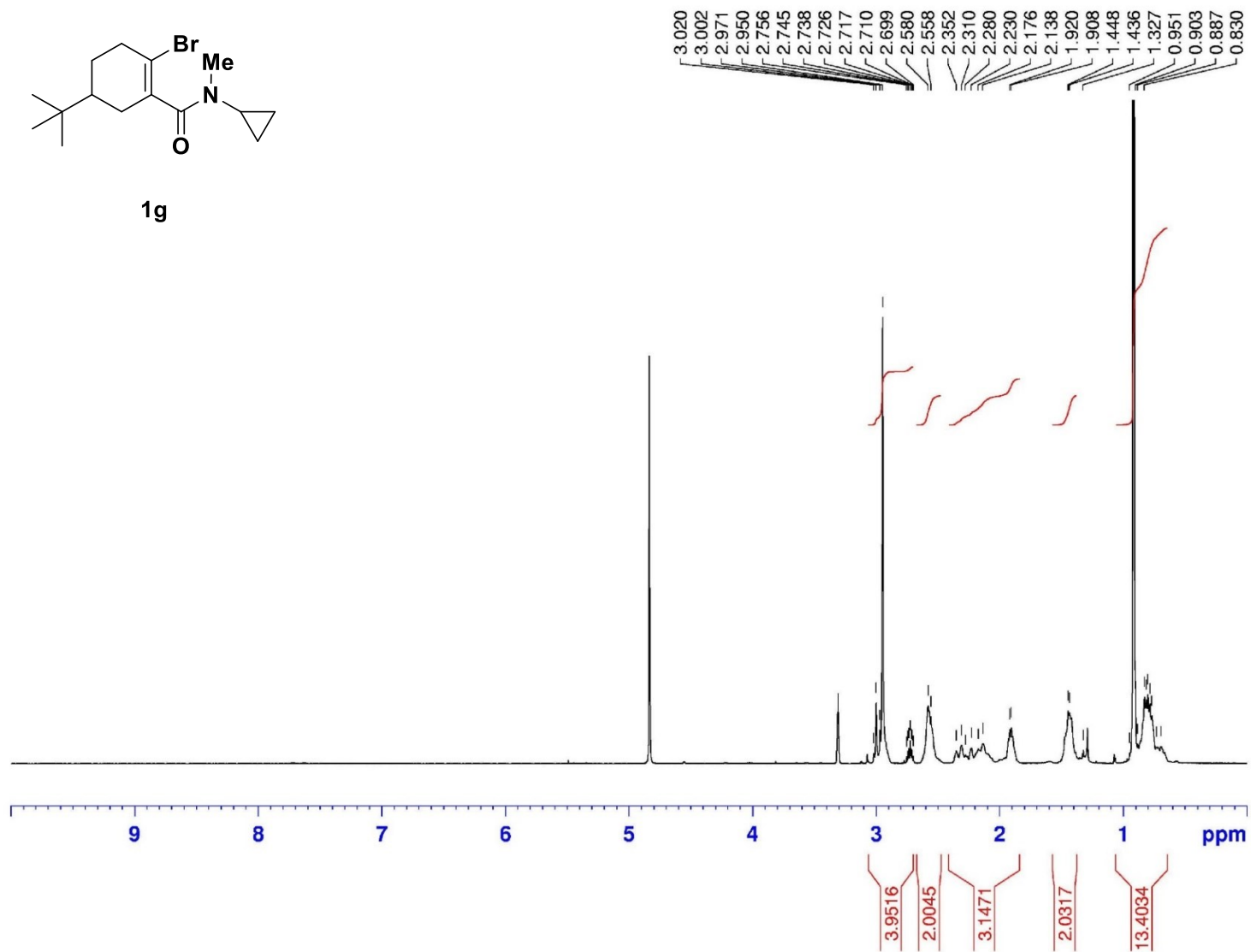


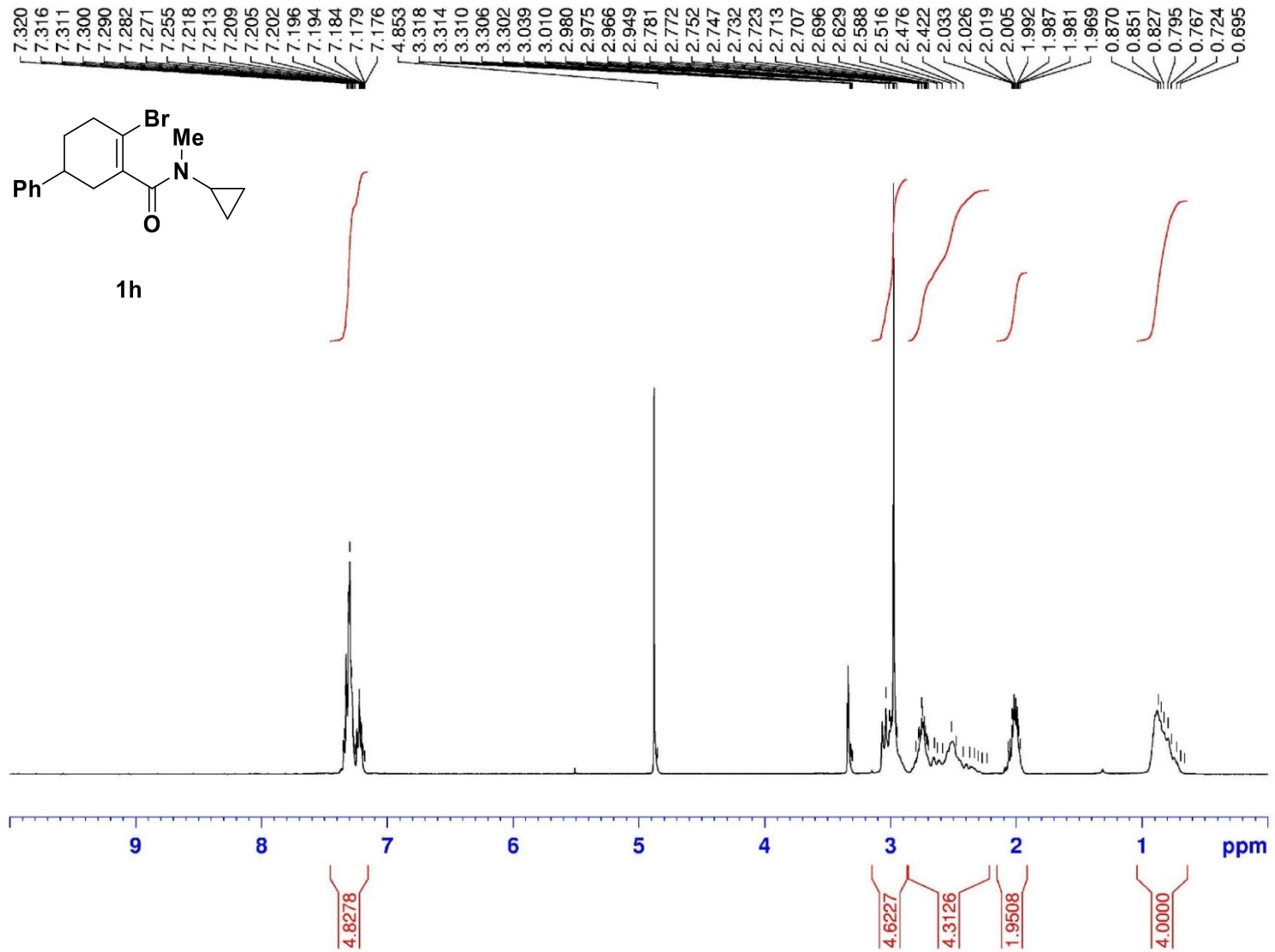


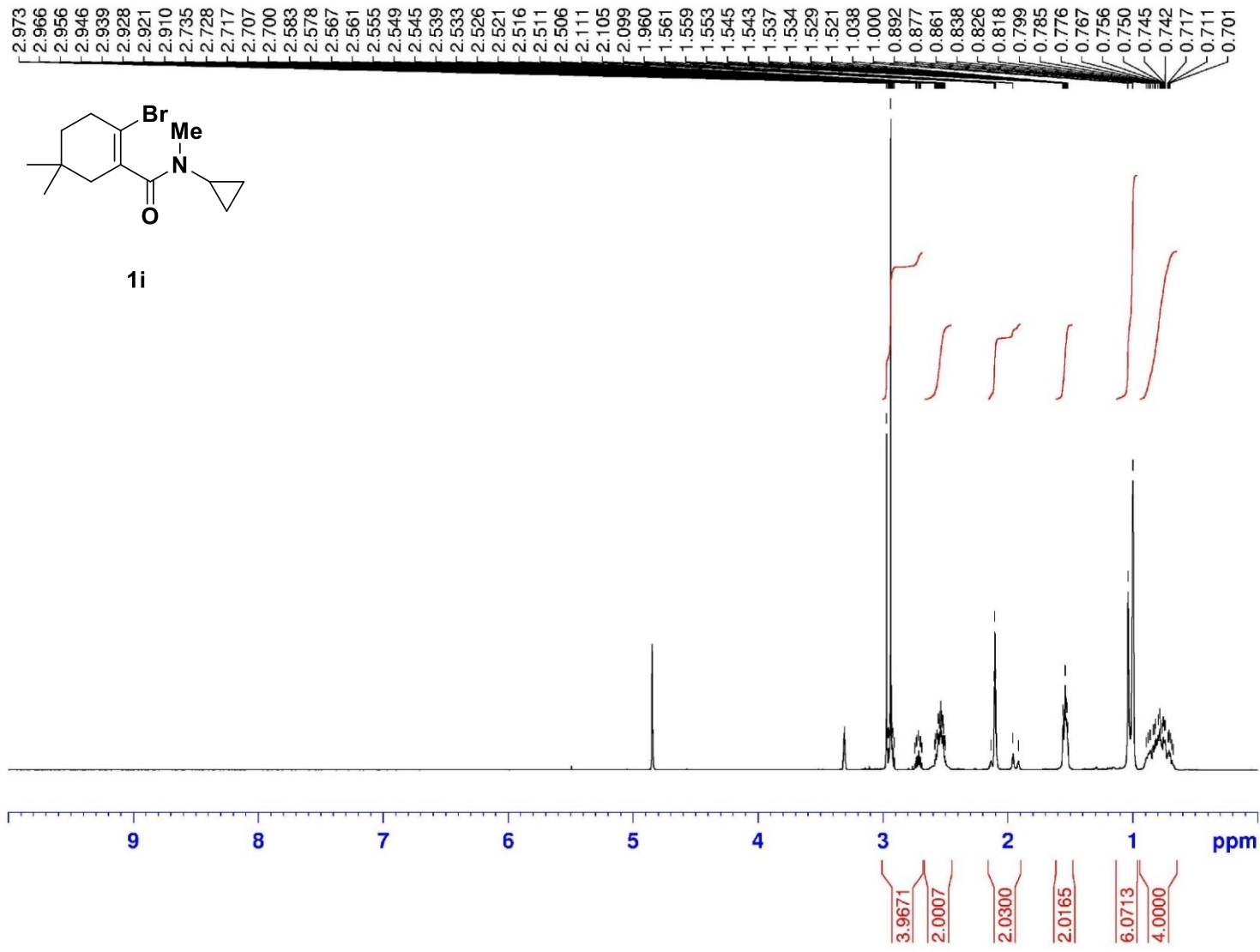


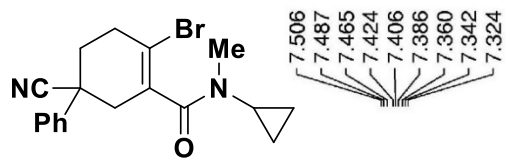


1g

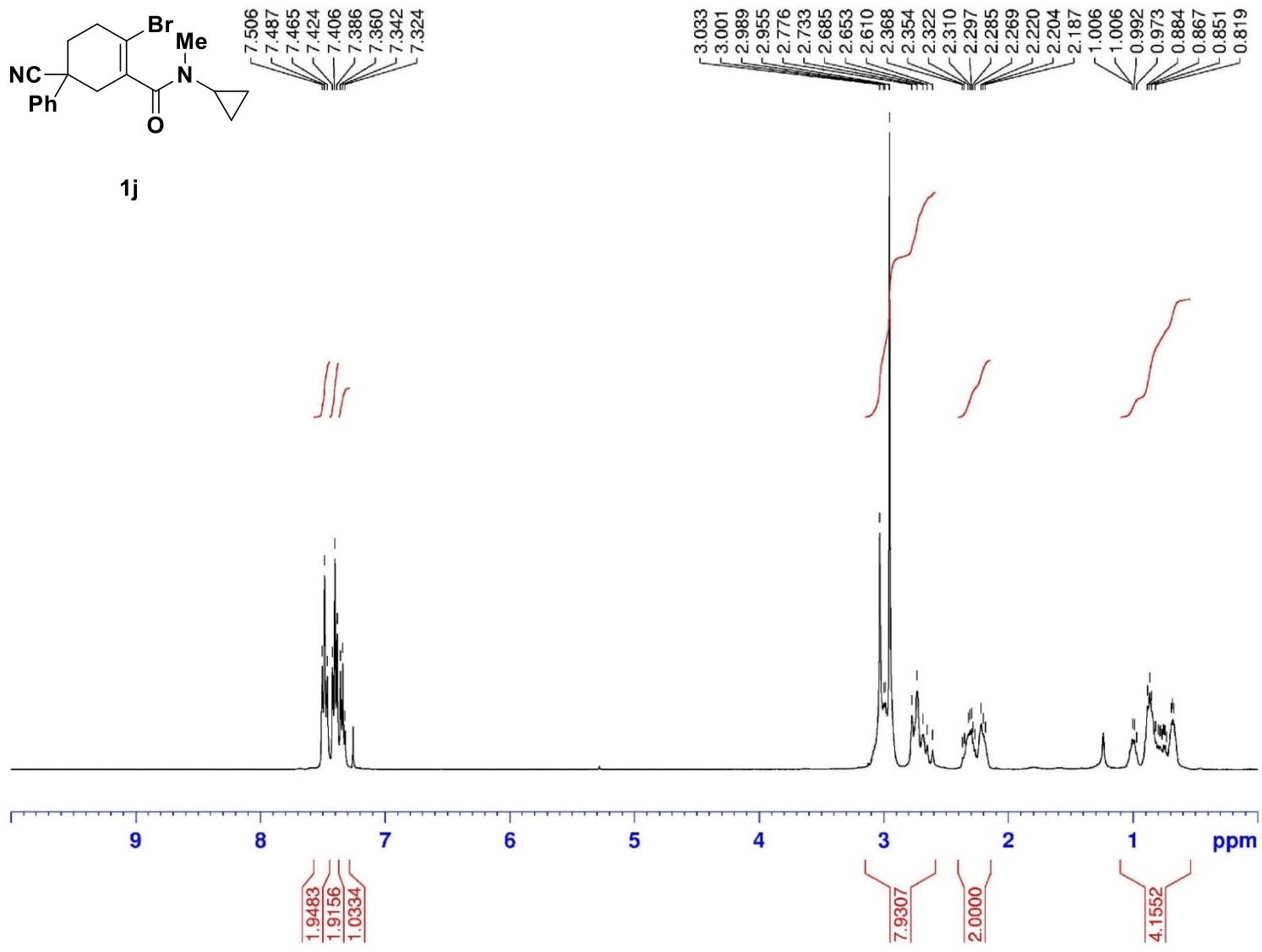


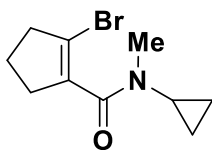




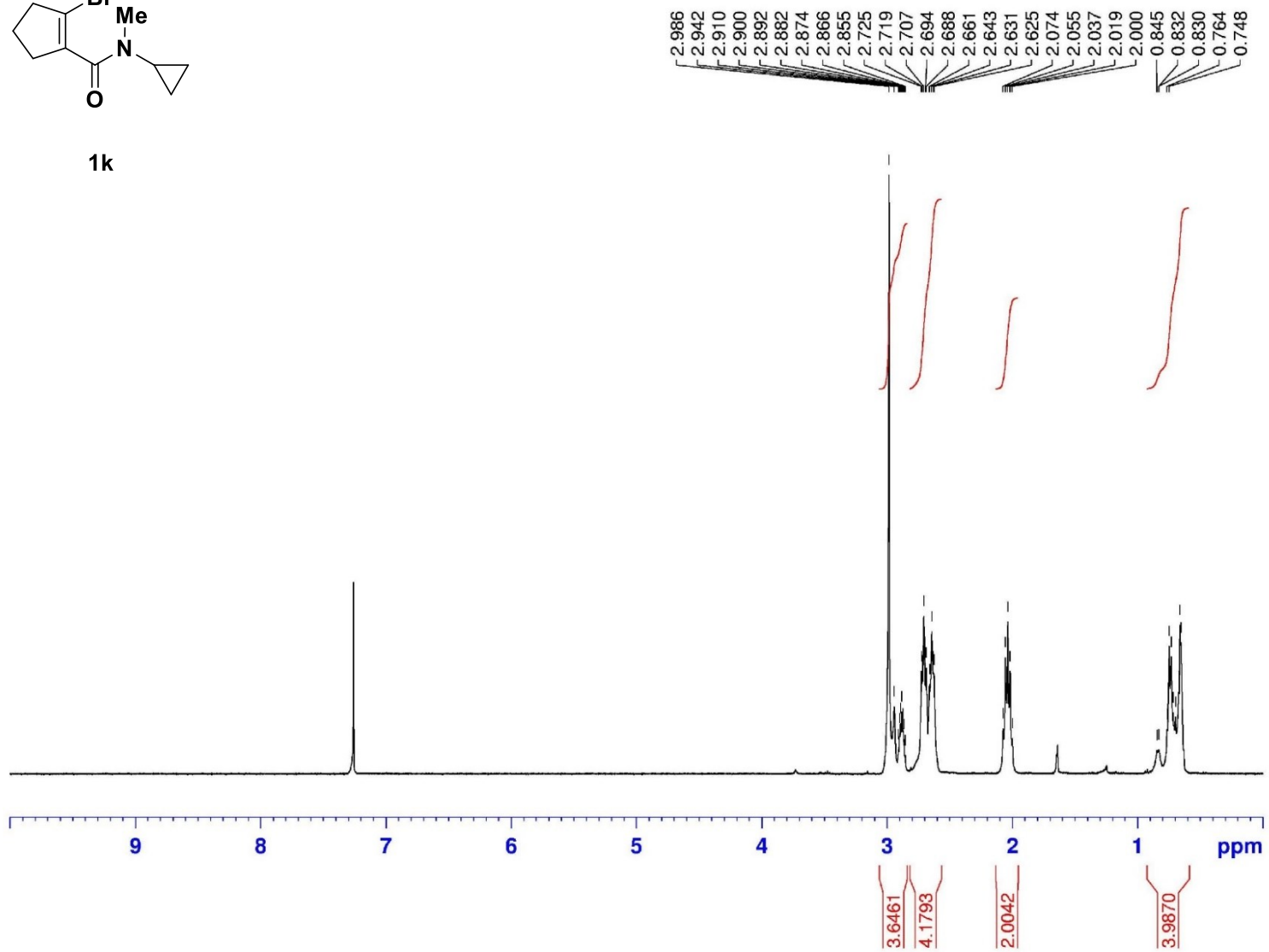


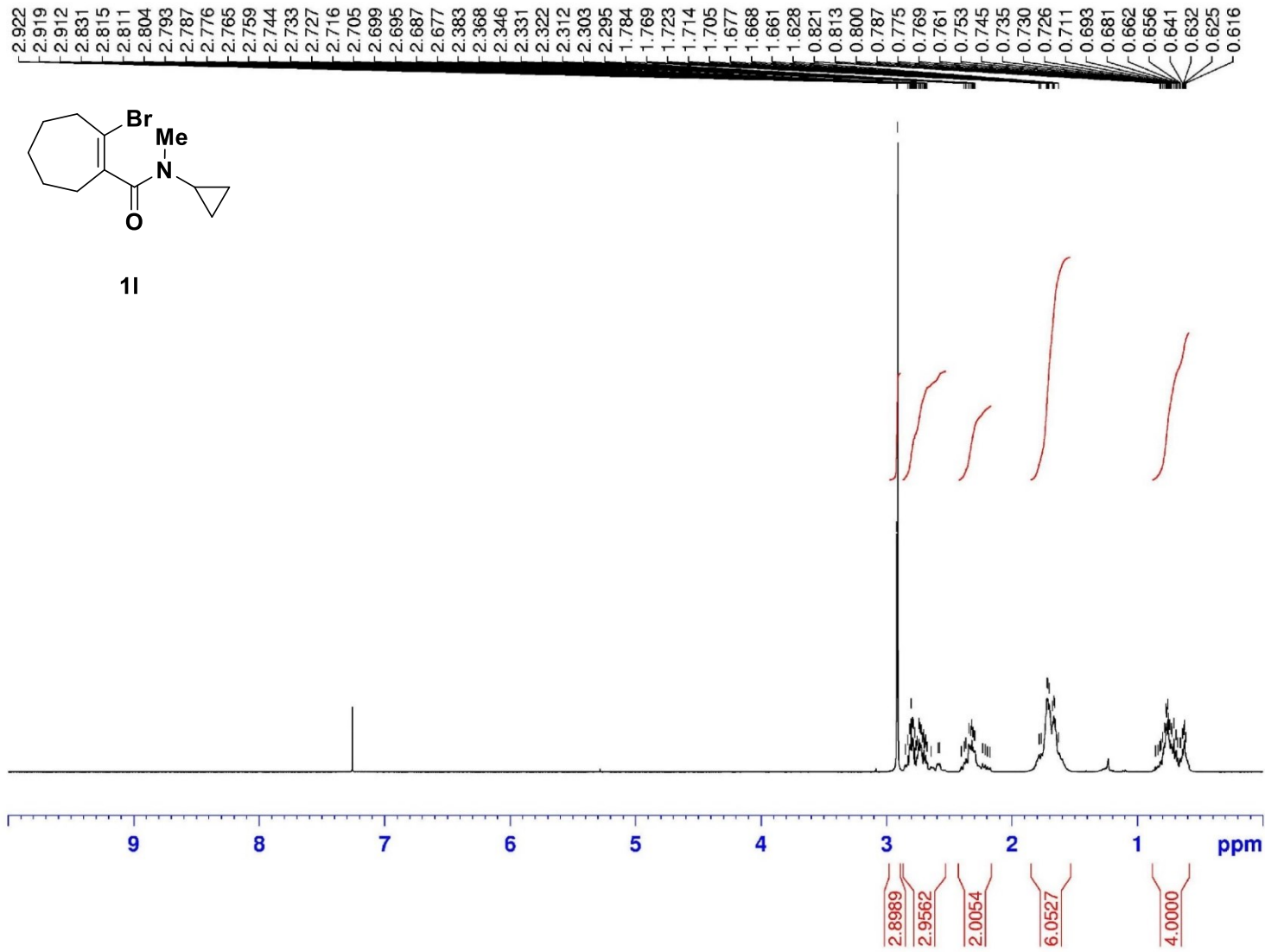
1j

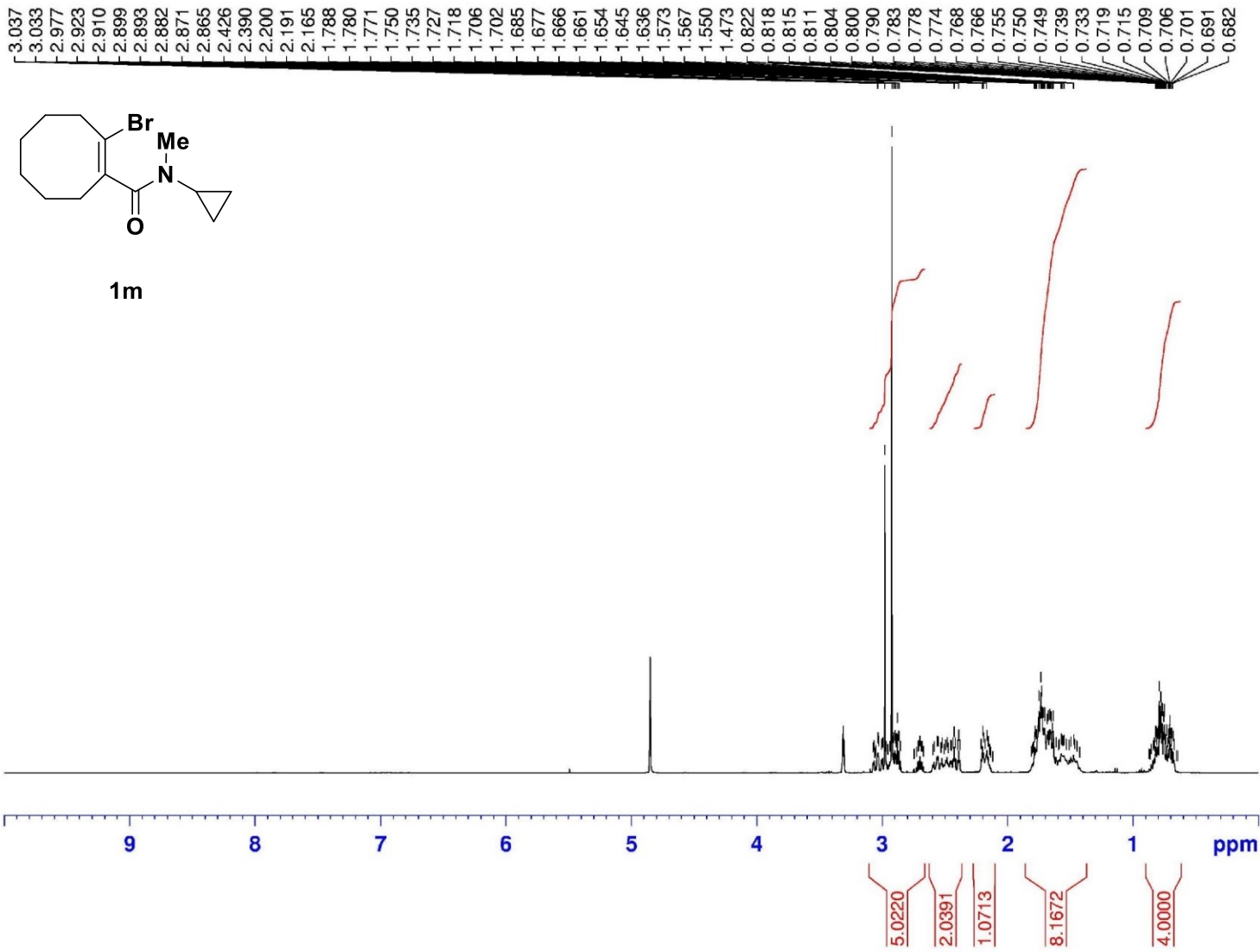


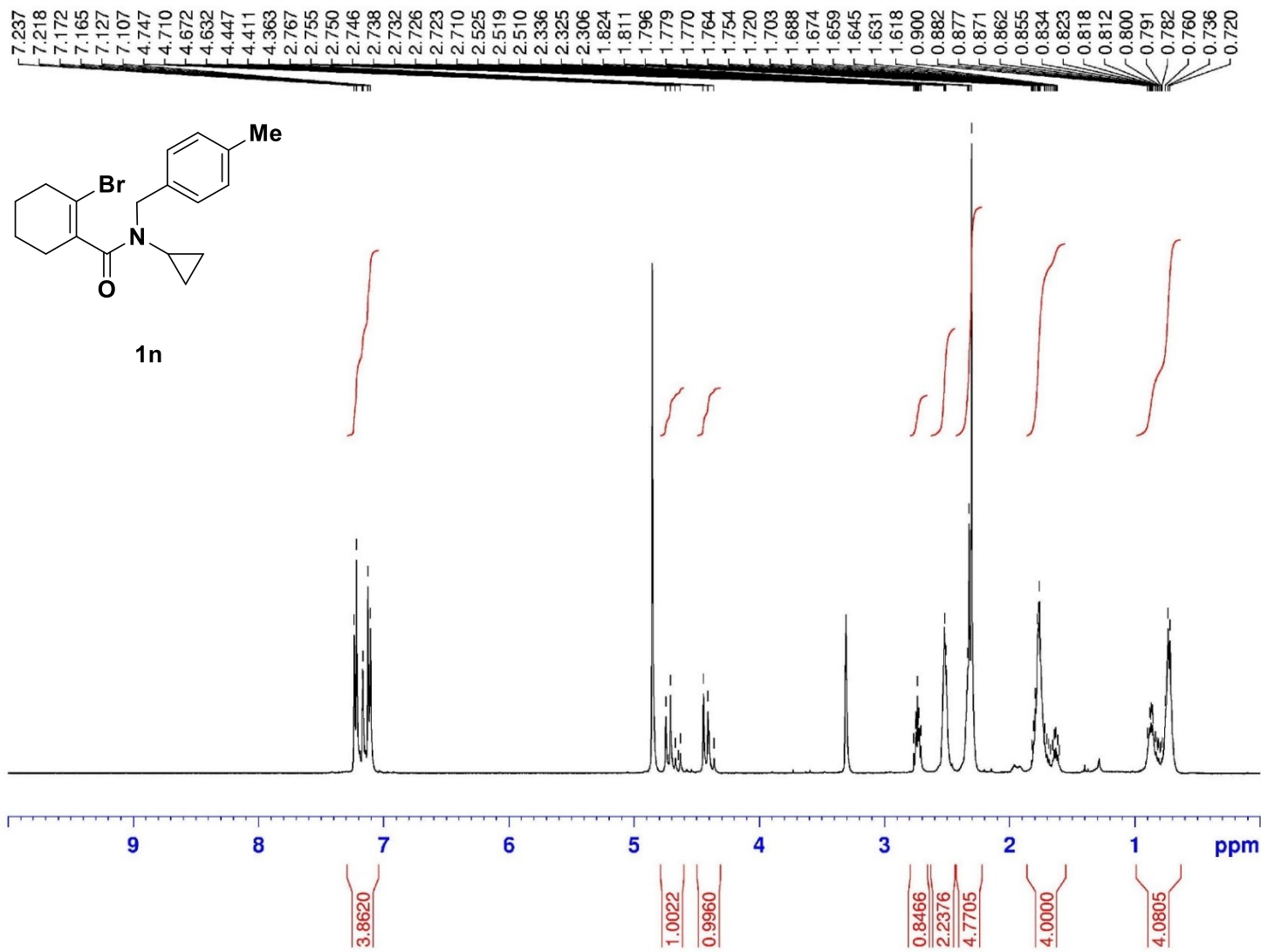


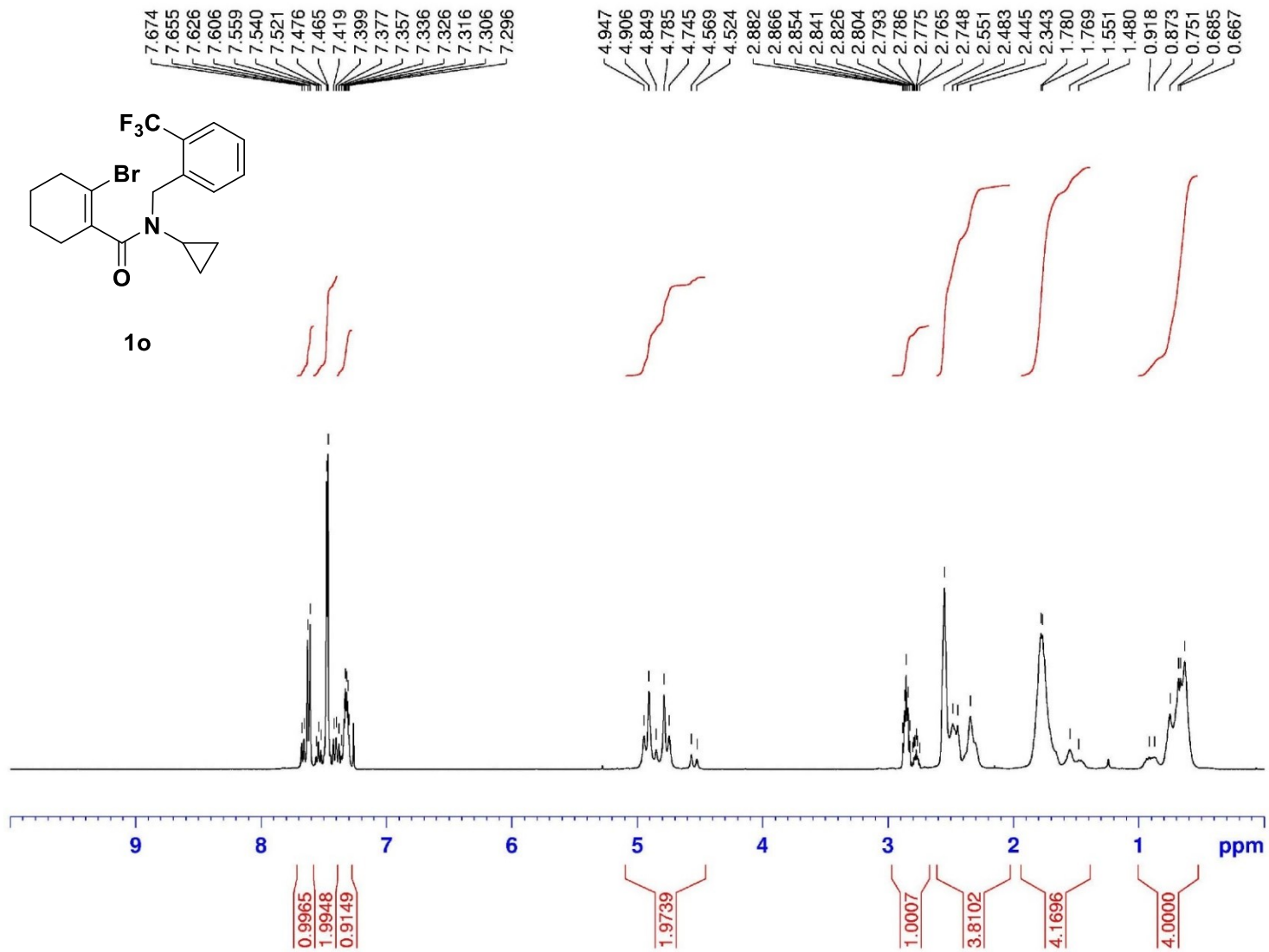
1k

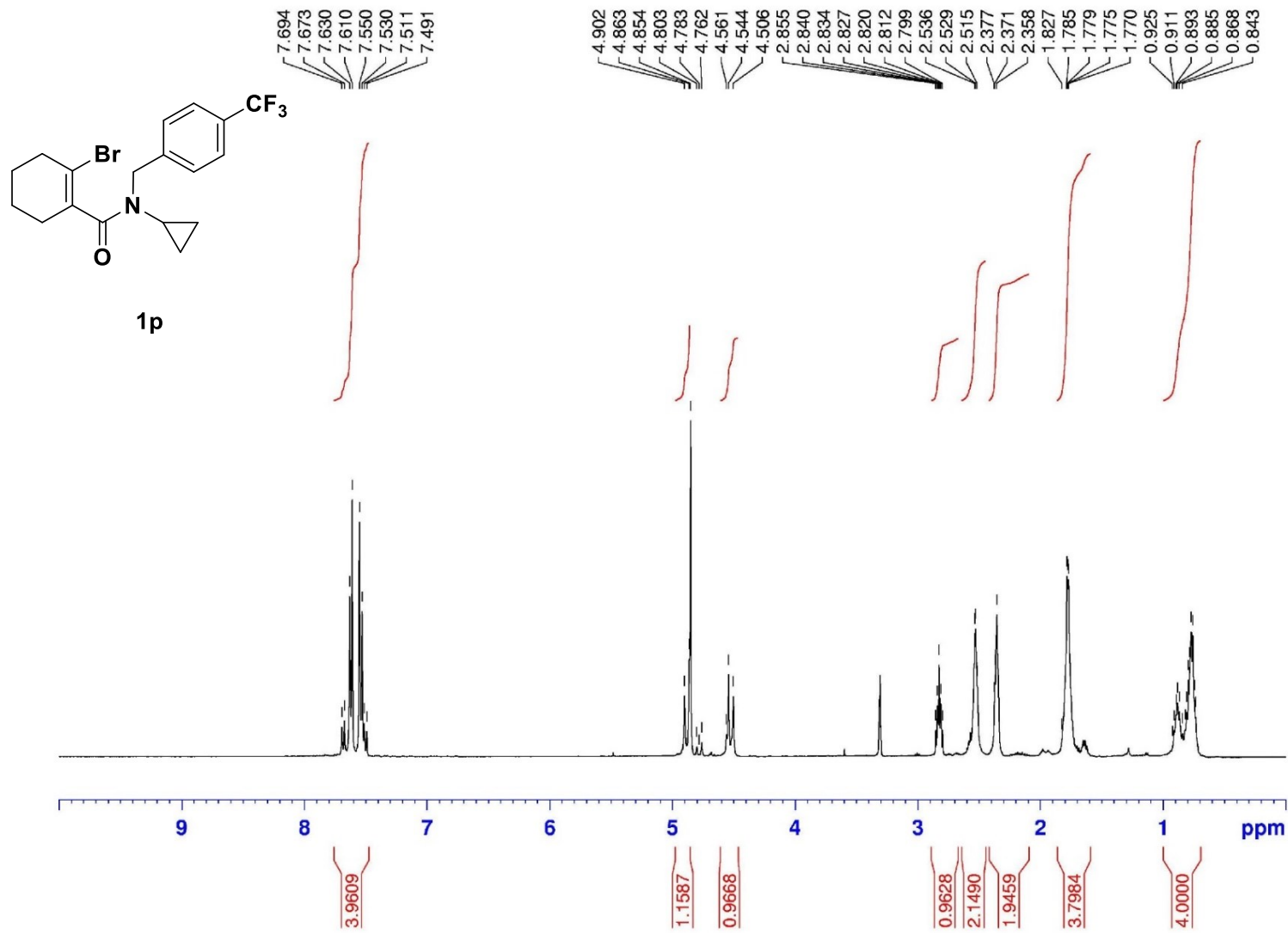


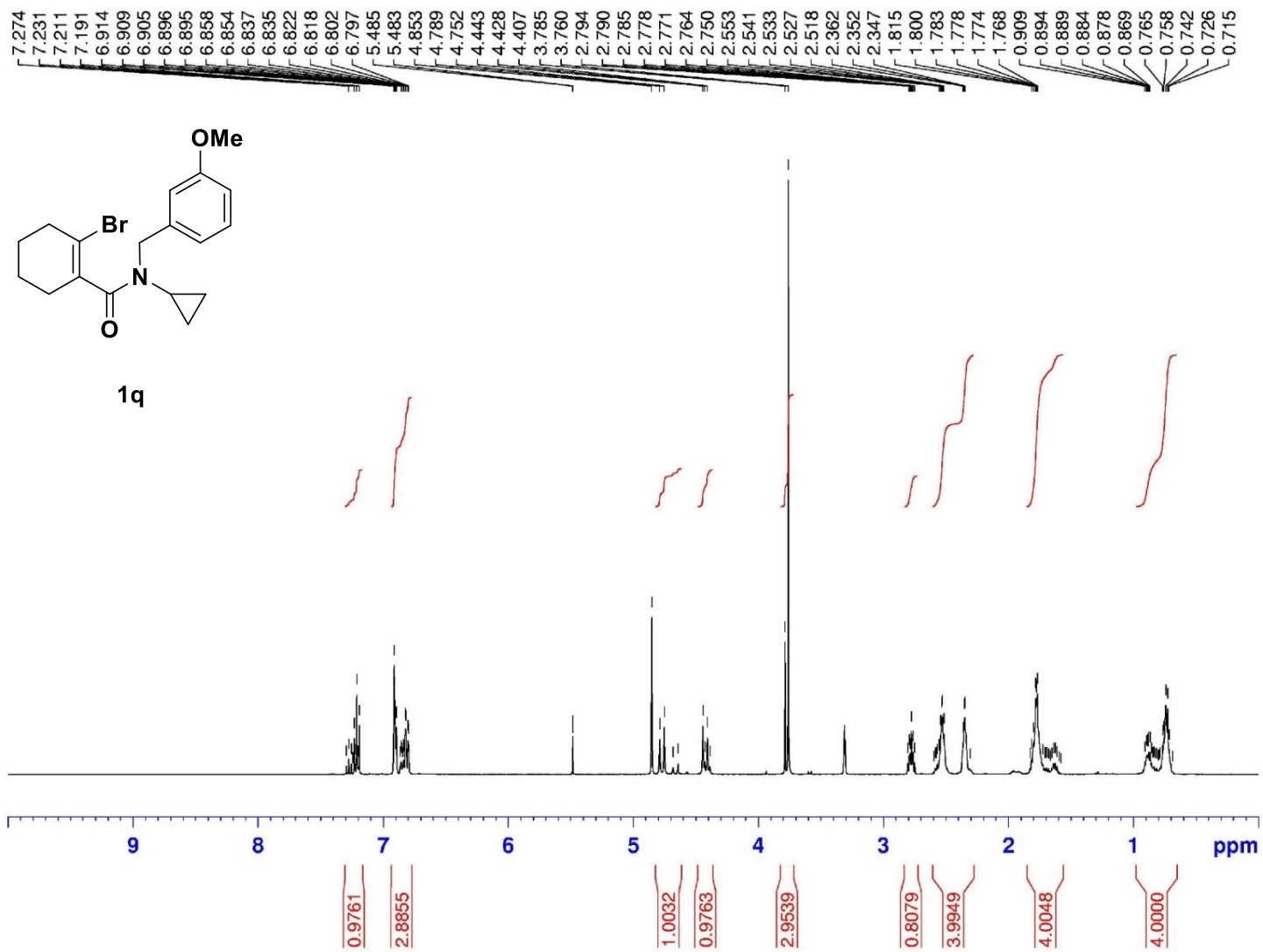


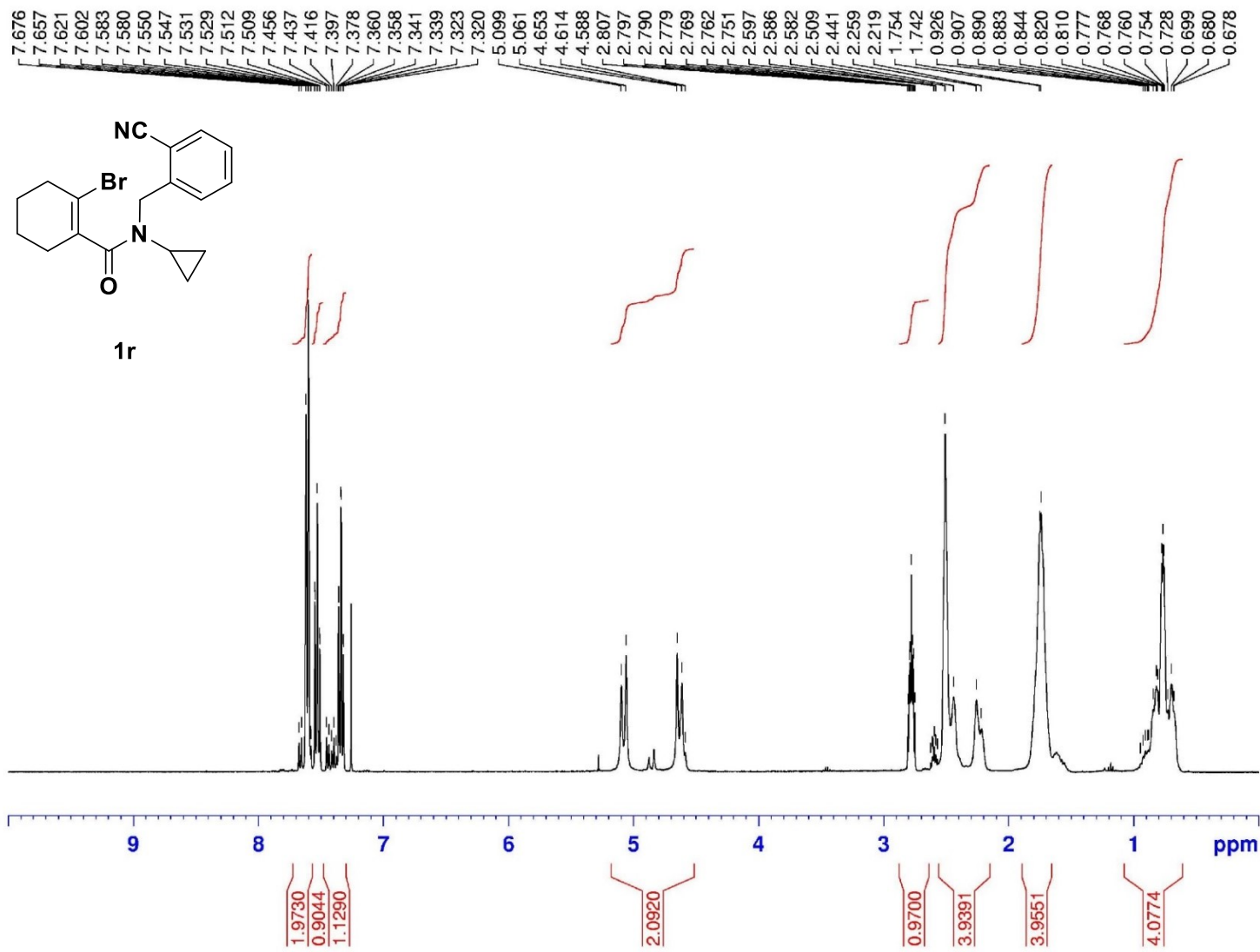


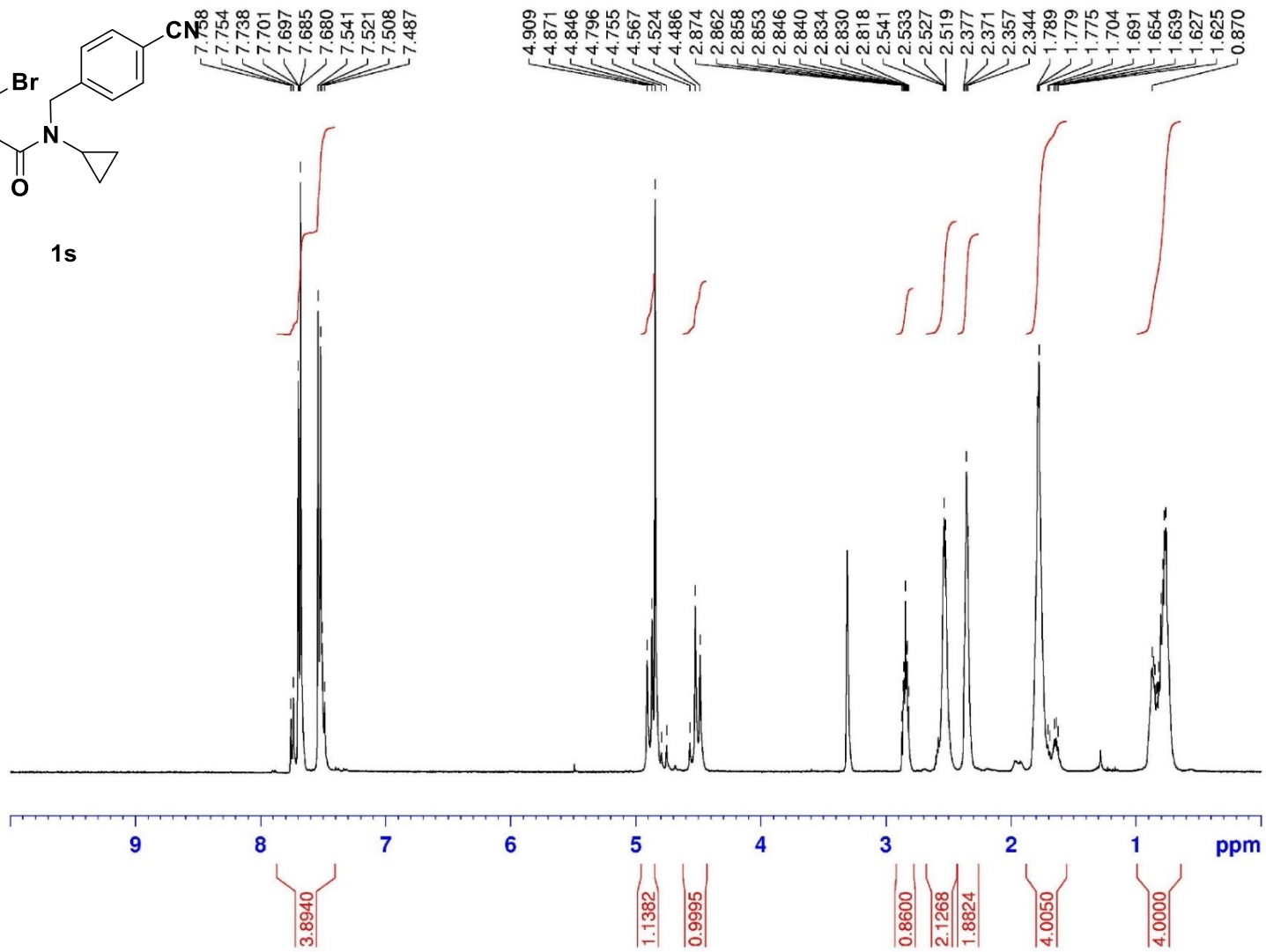
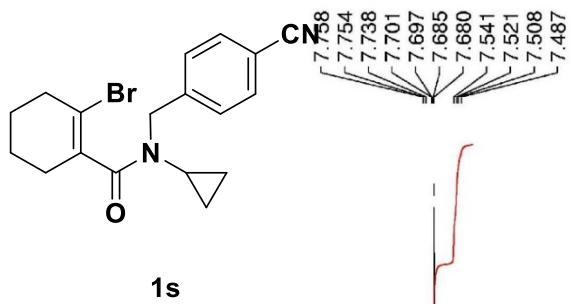


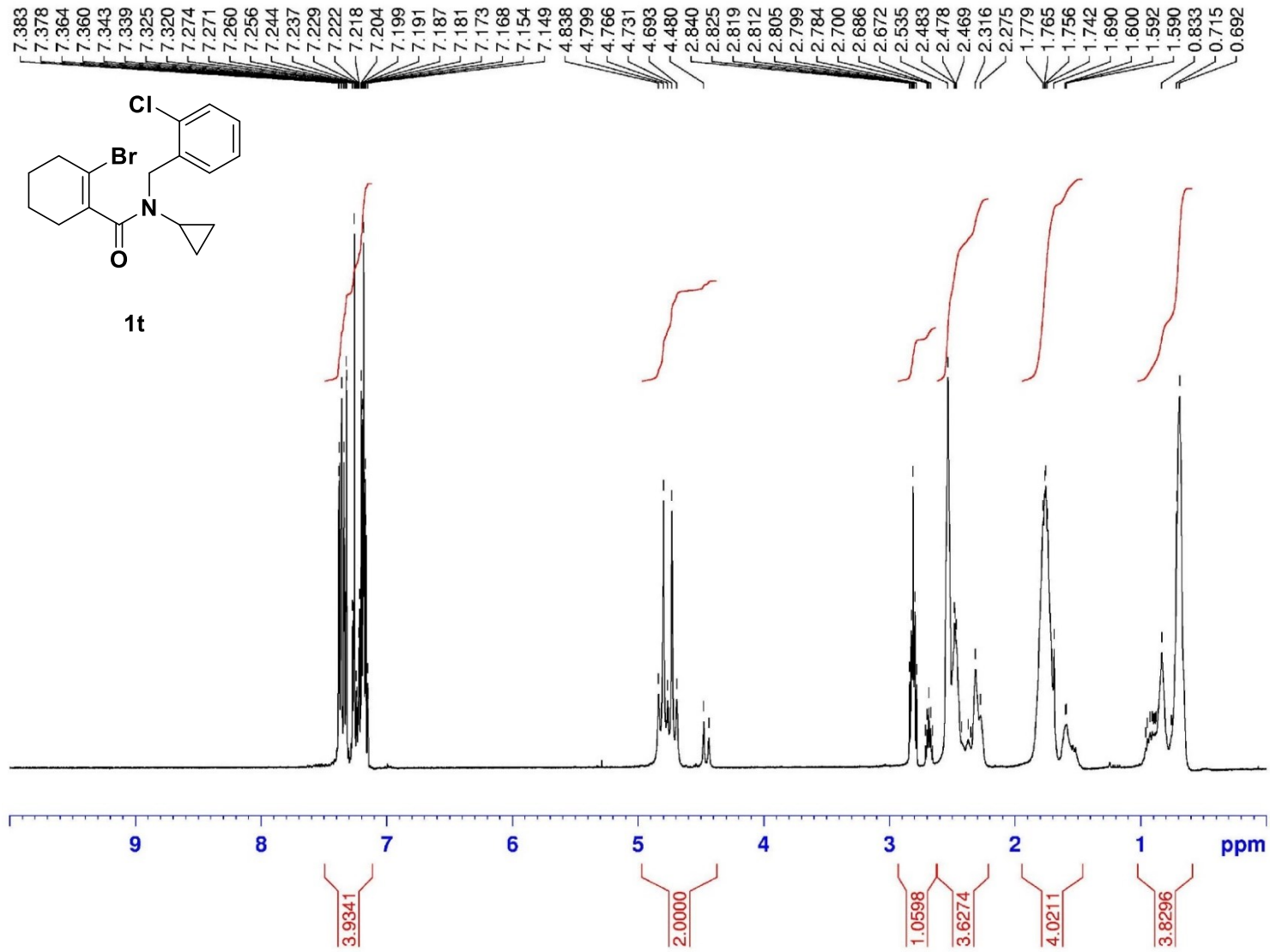


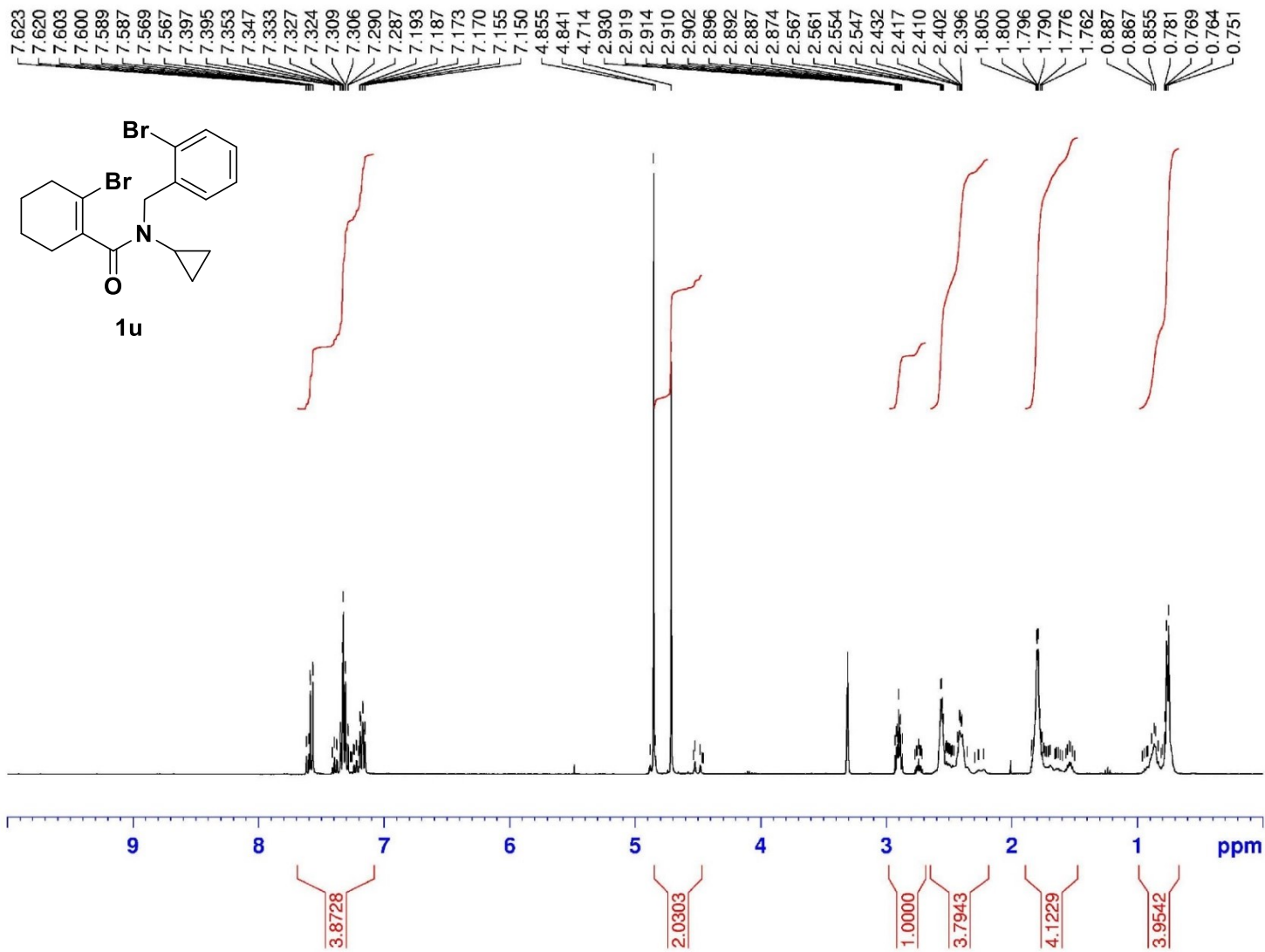






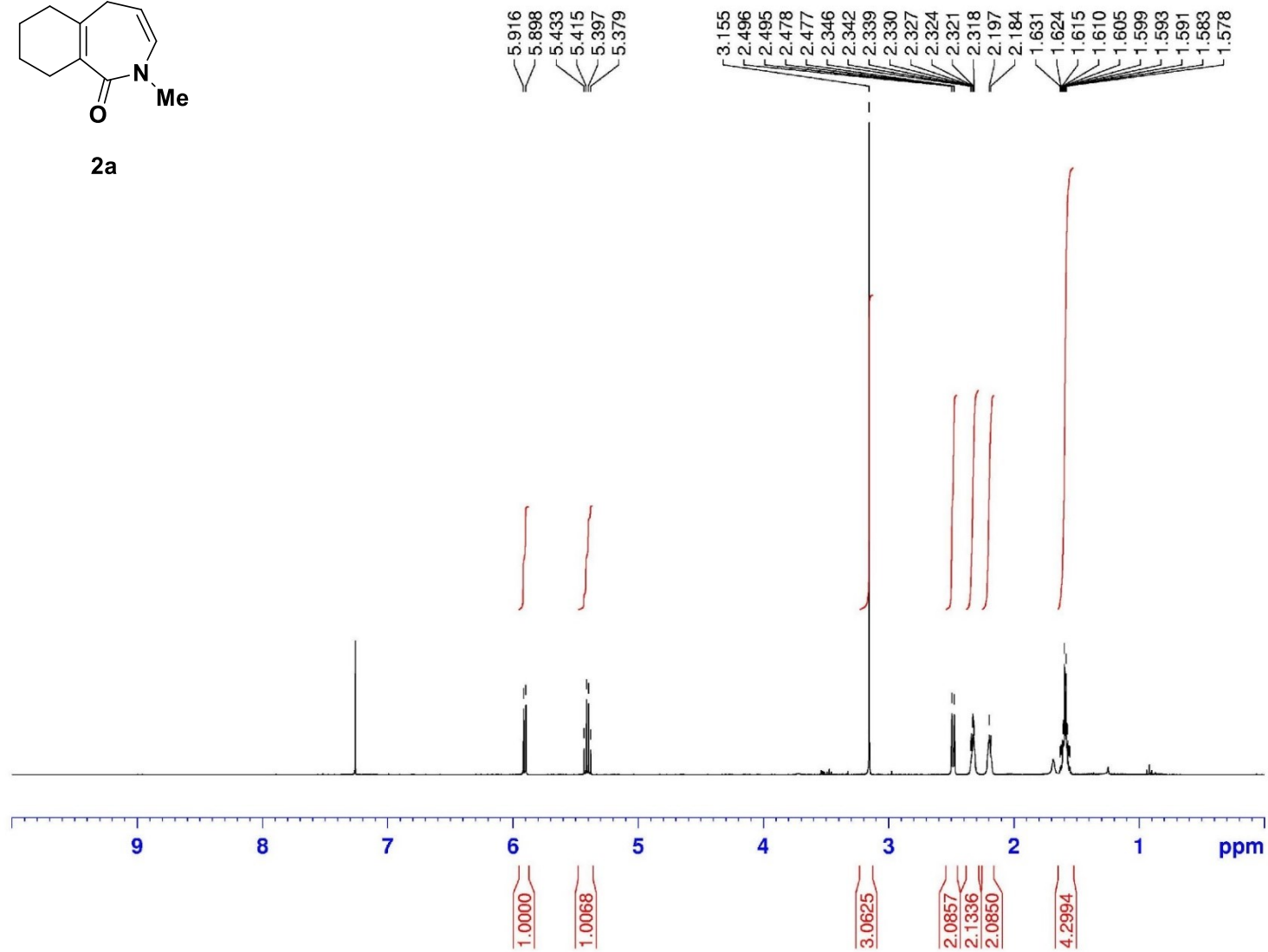






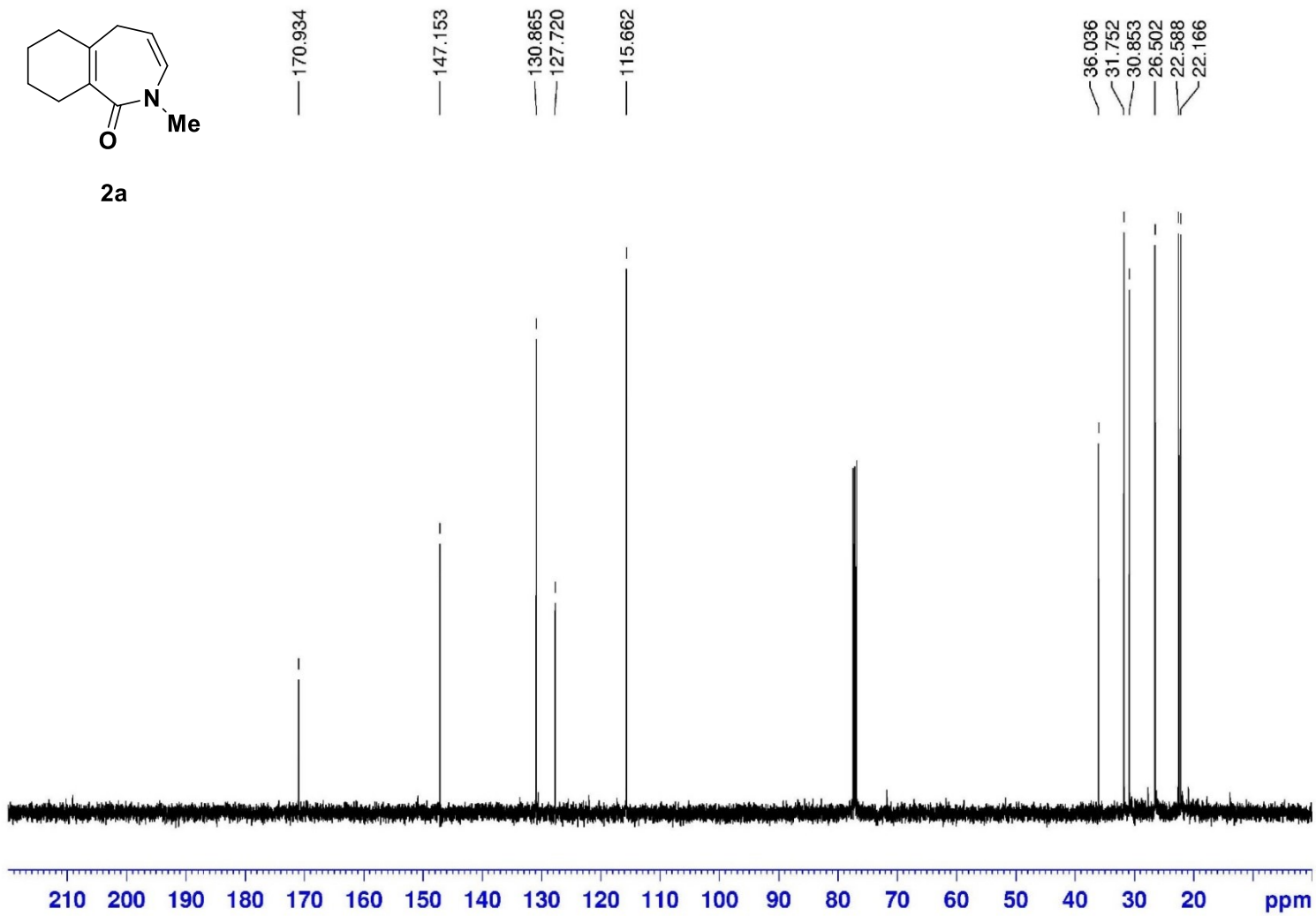


2a

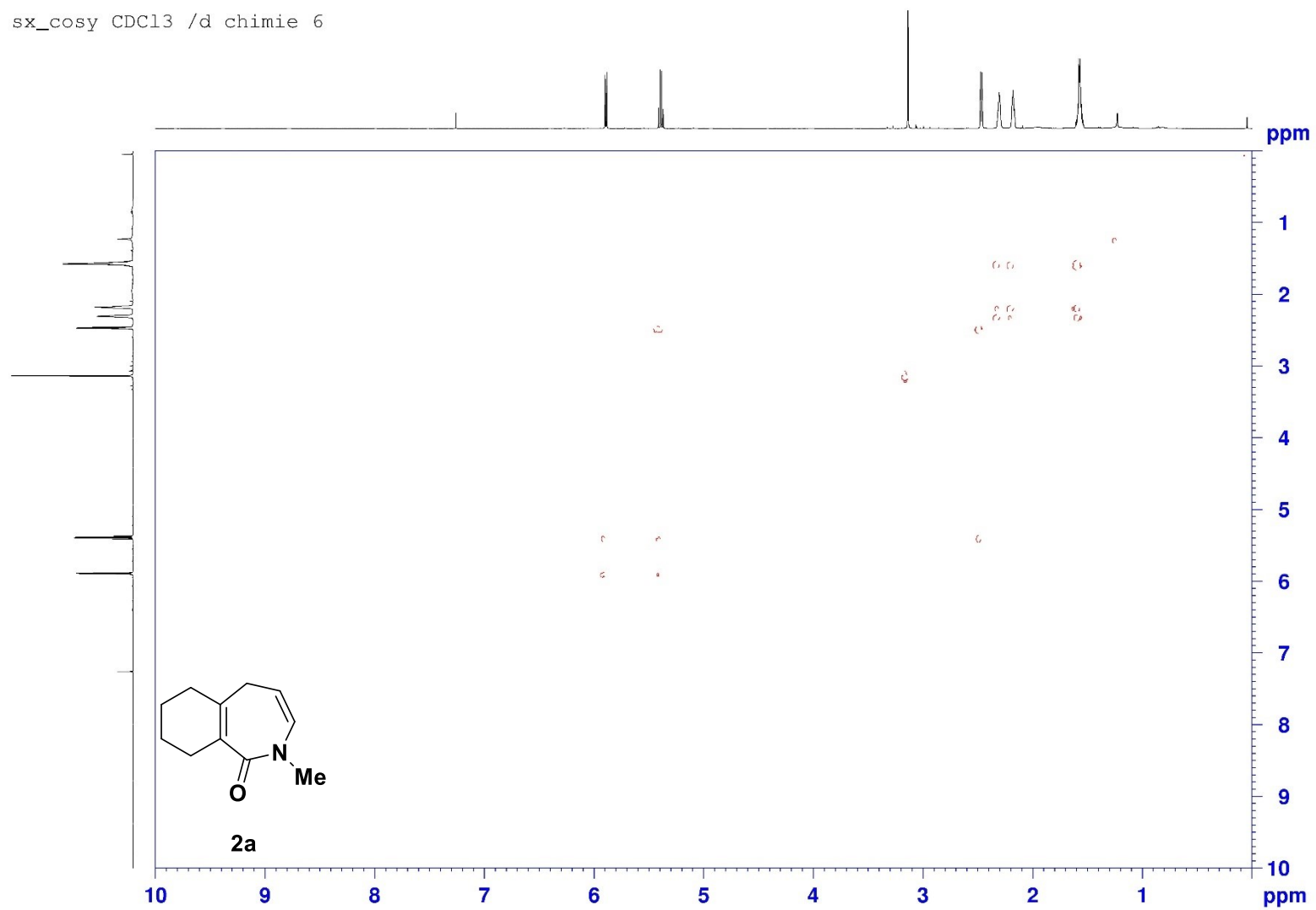


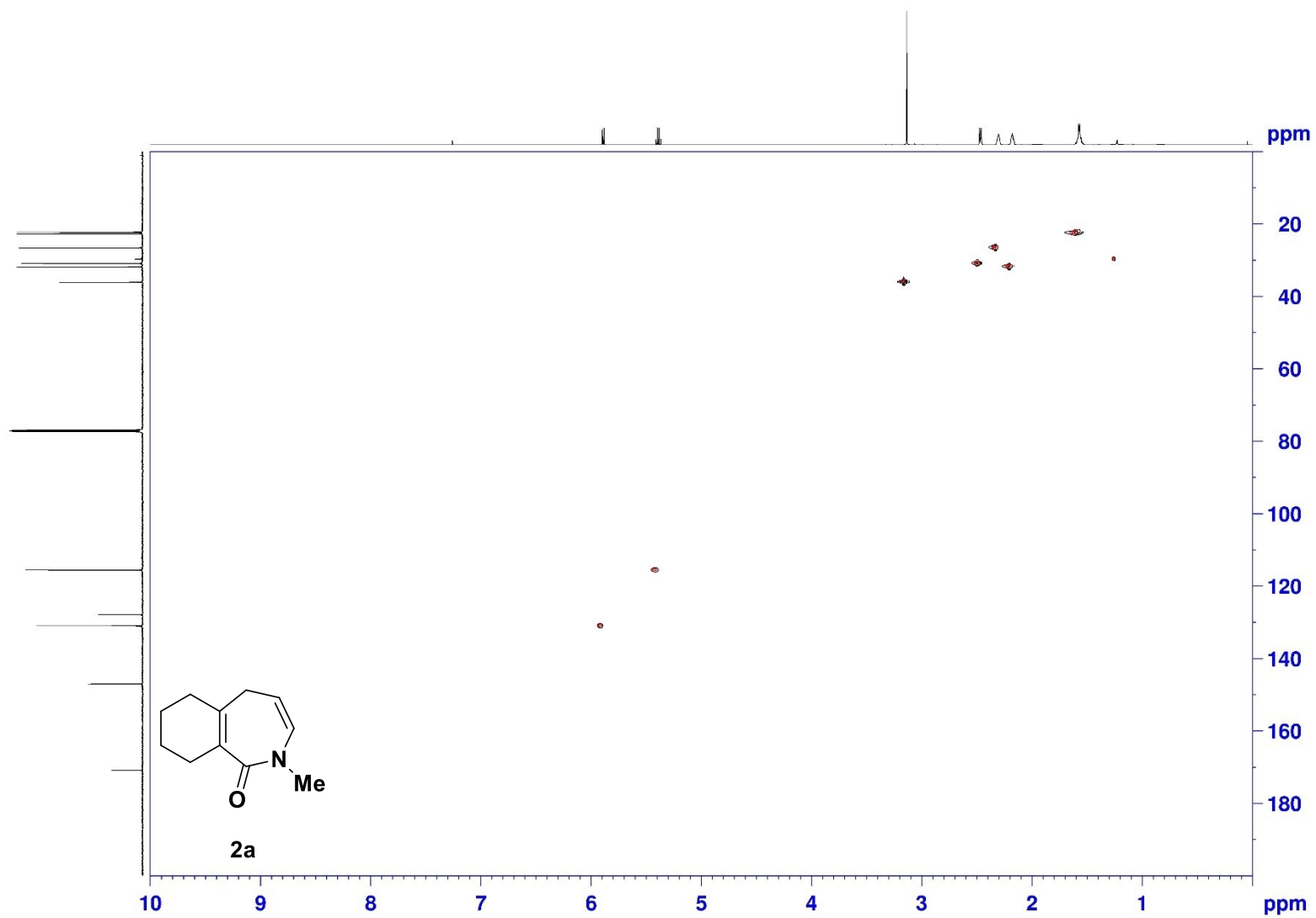


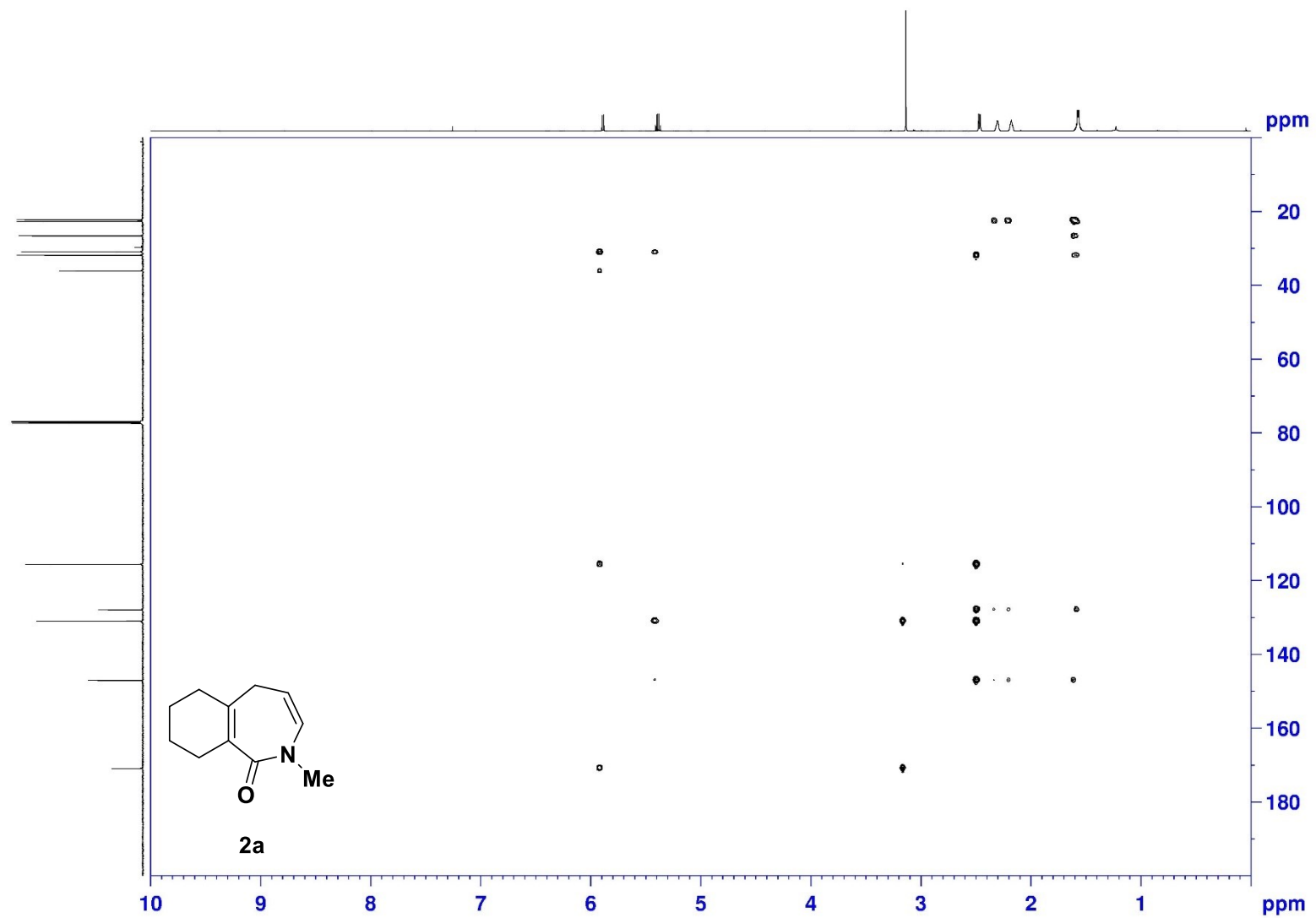
2a

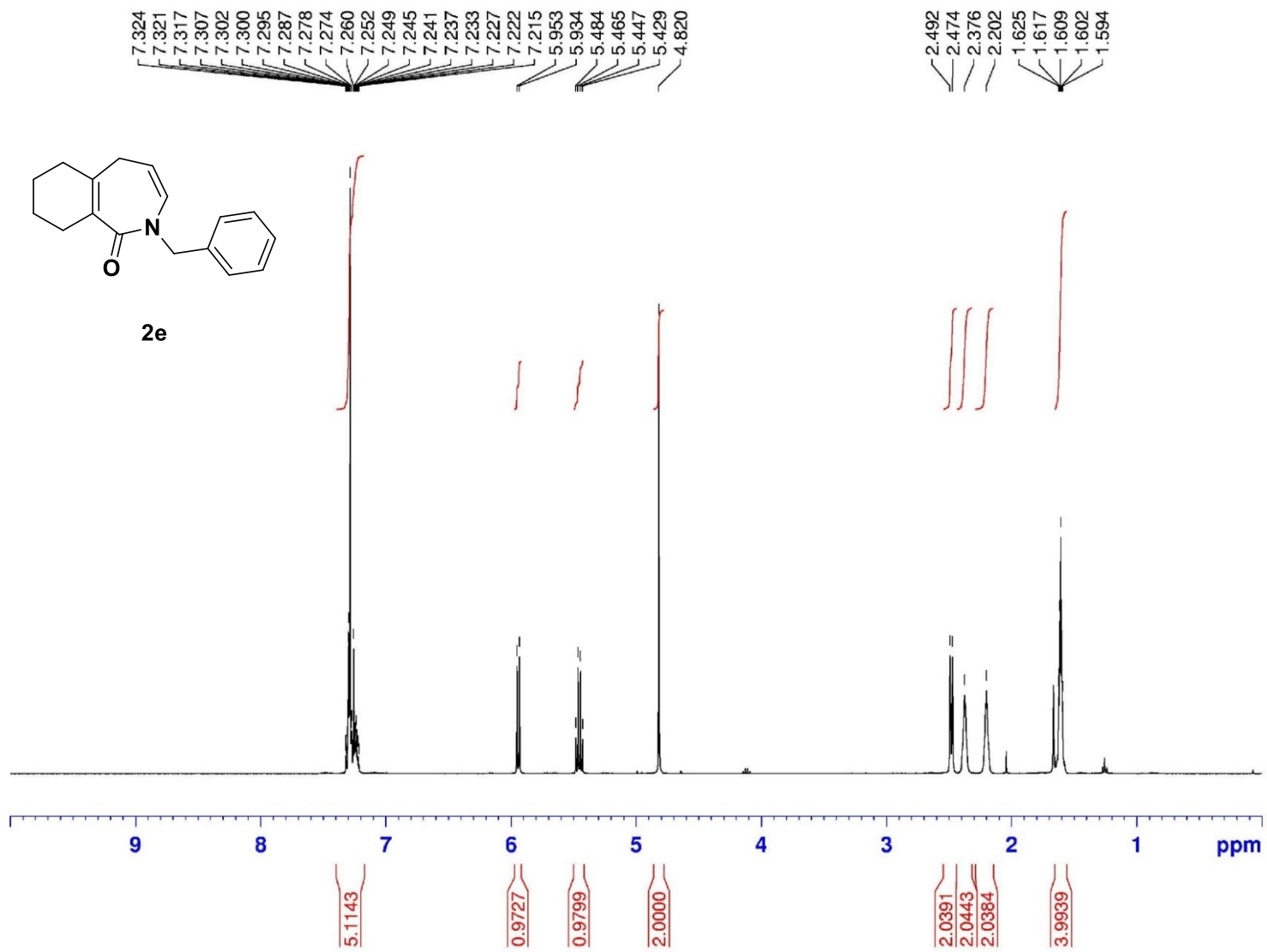


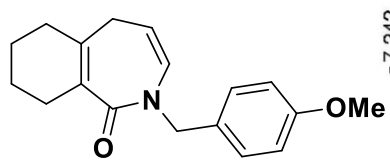
sx_cosy CDC13 /d chimie 6



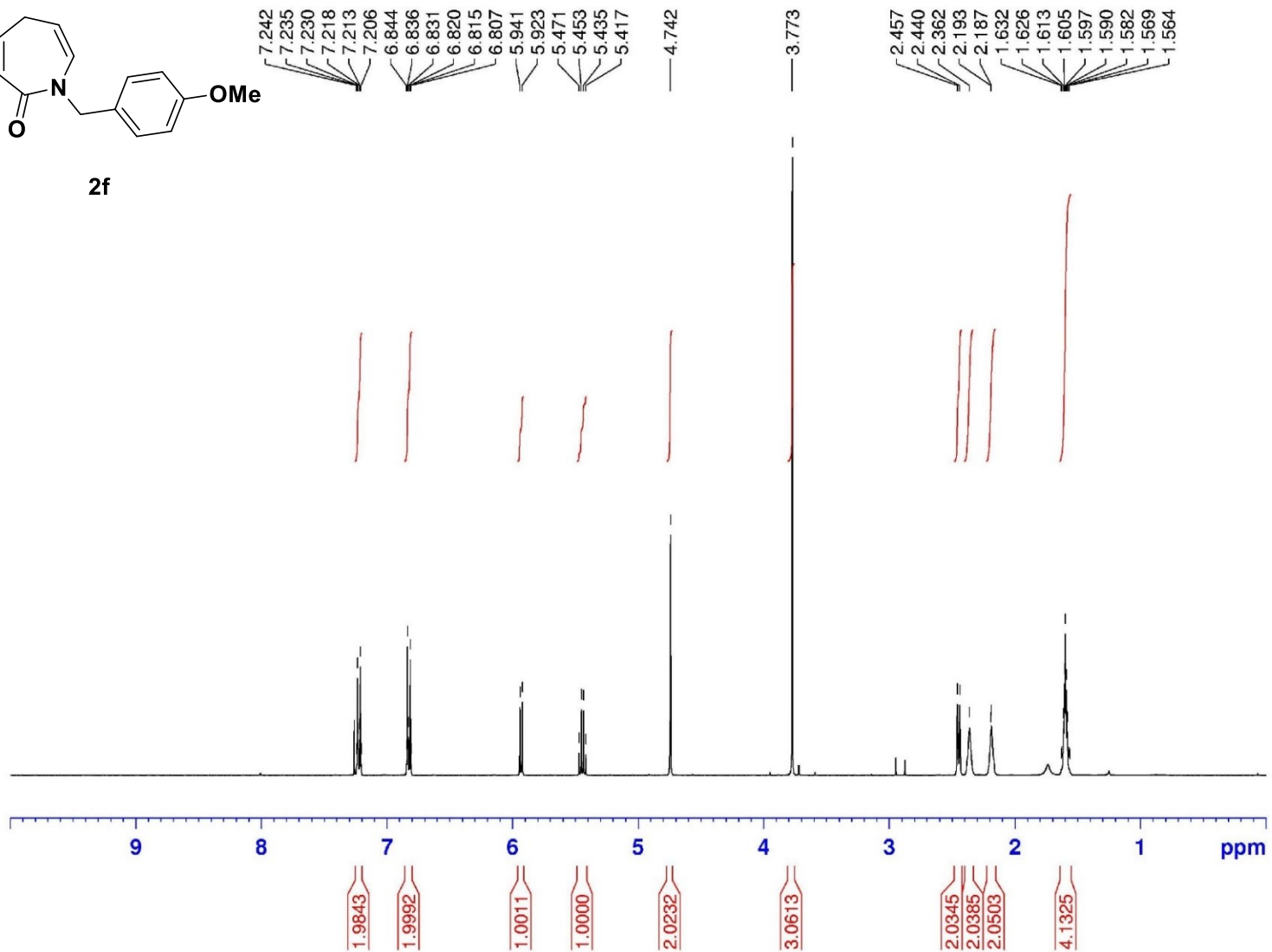


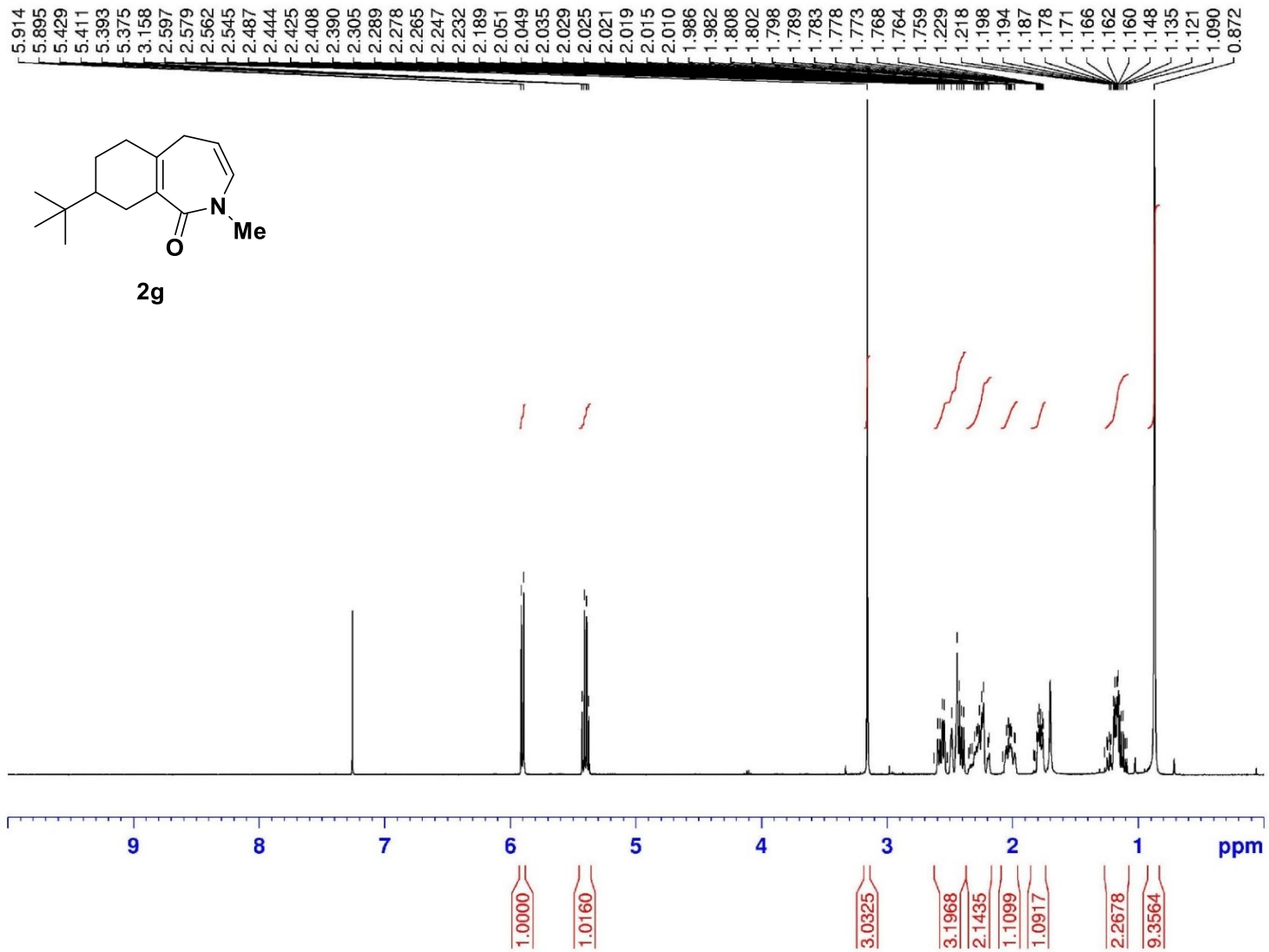


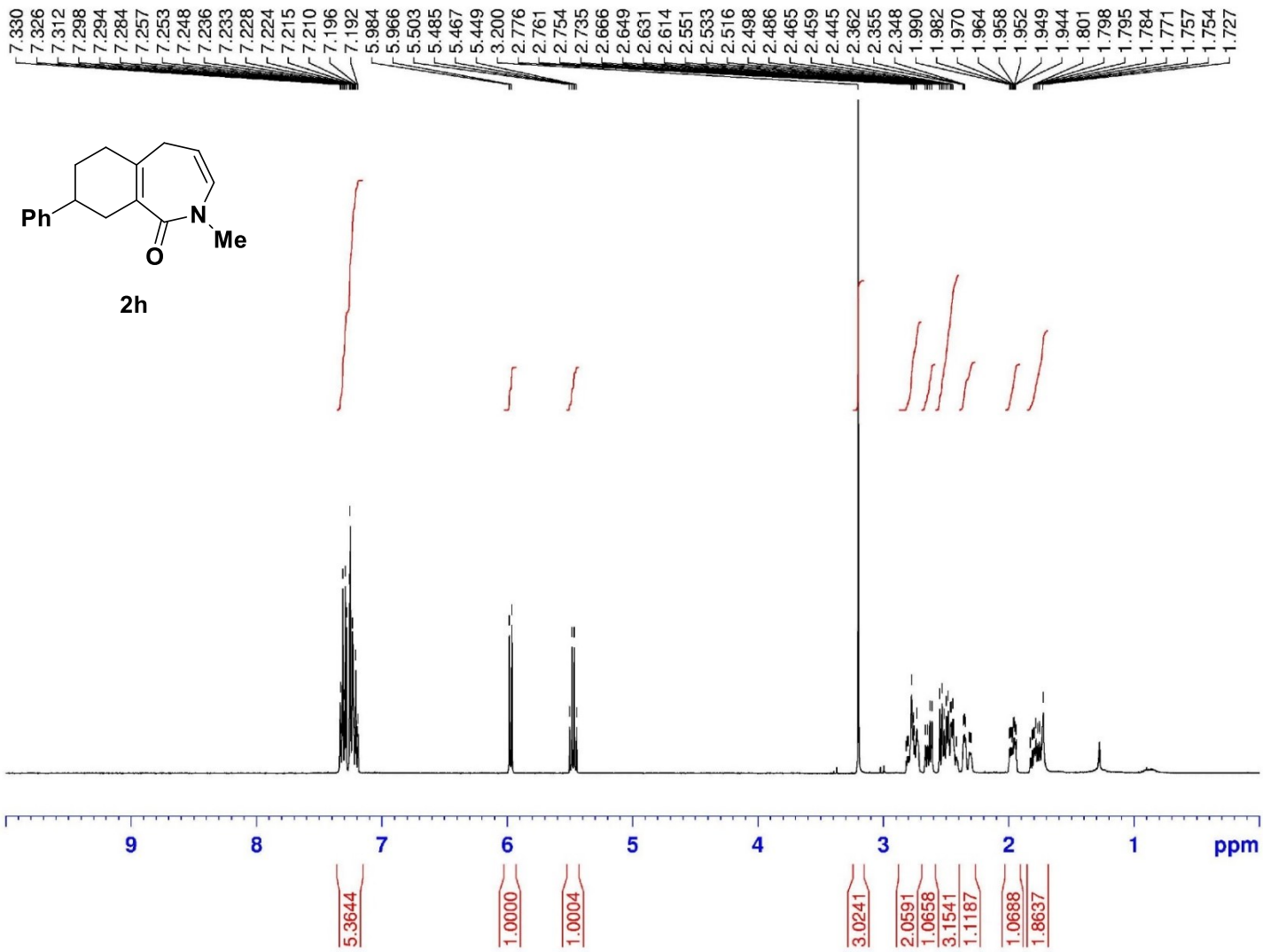


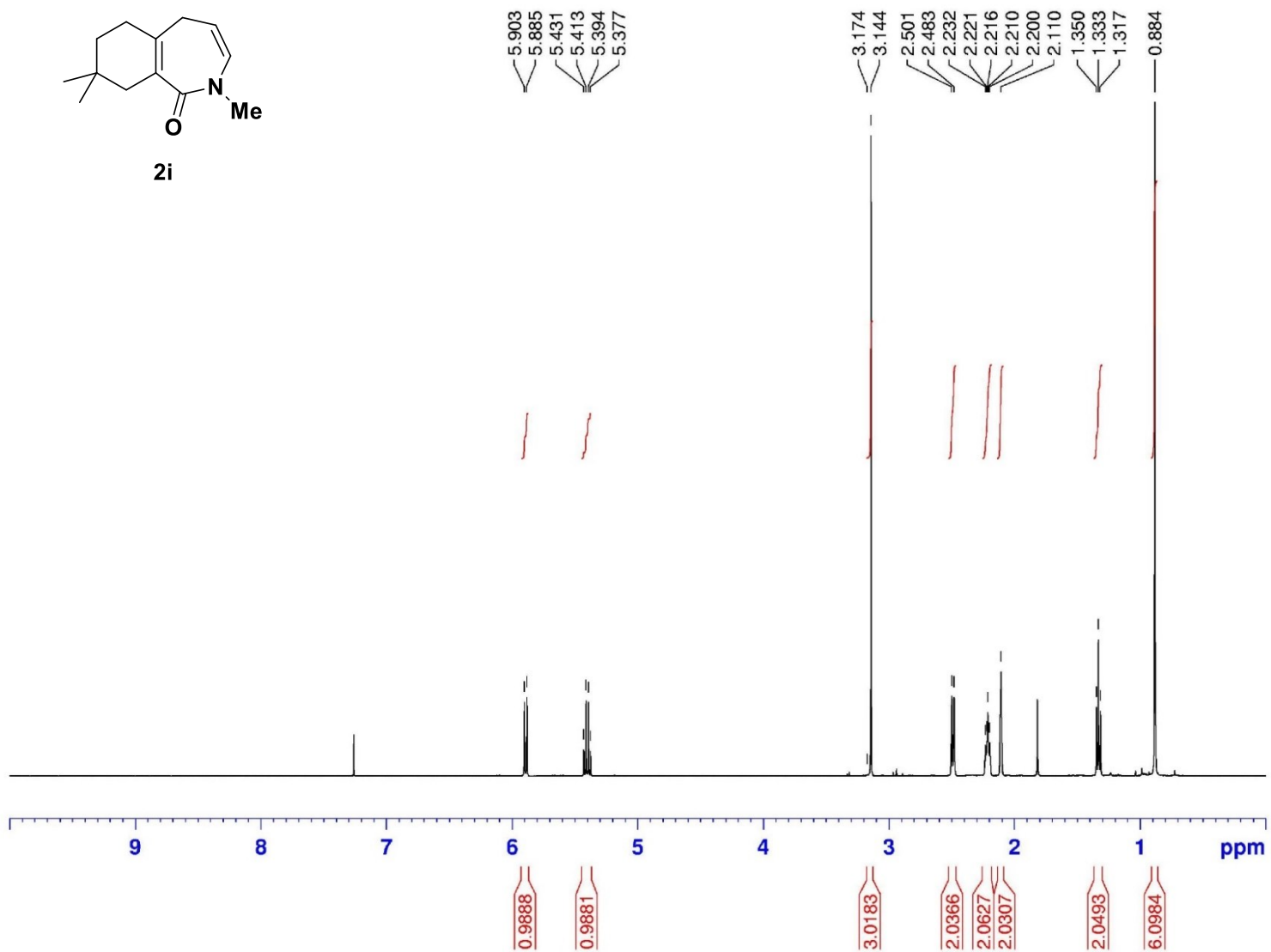
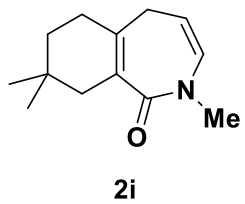


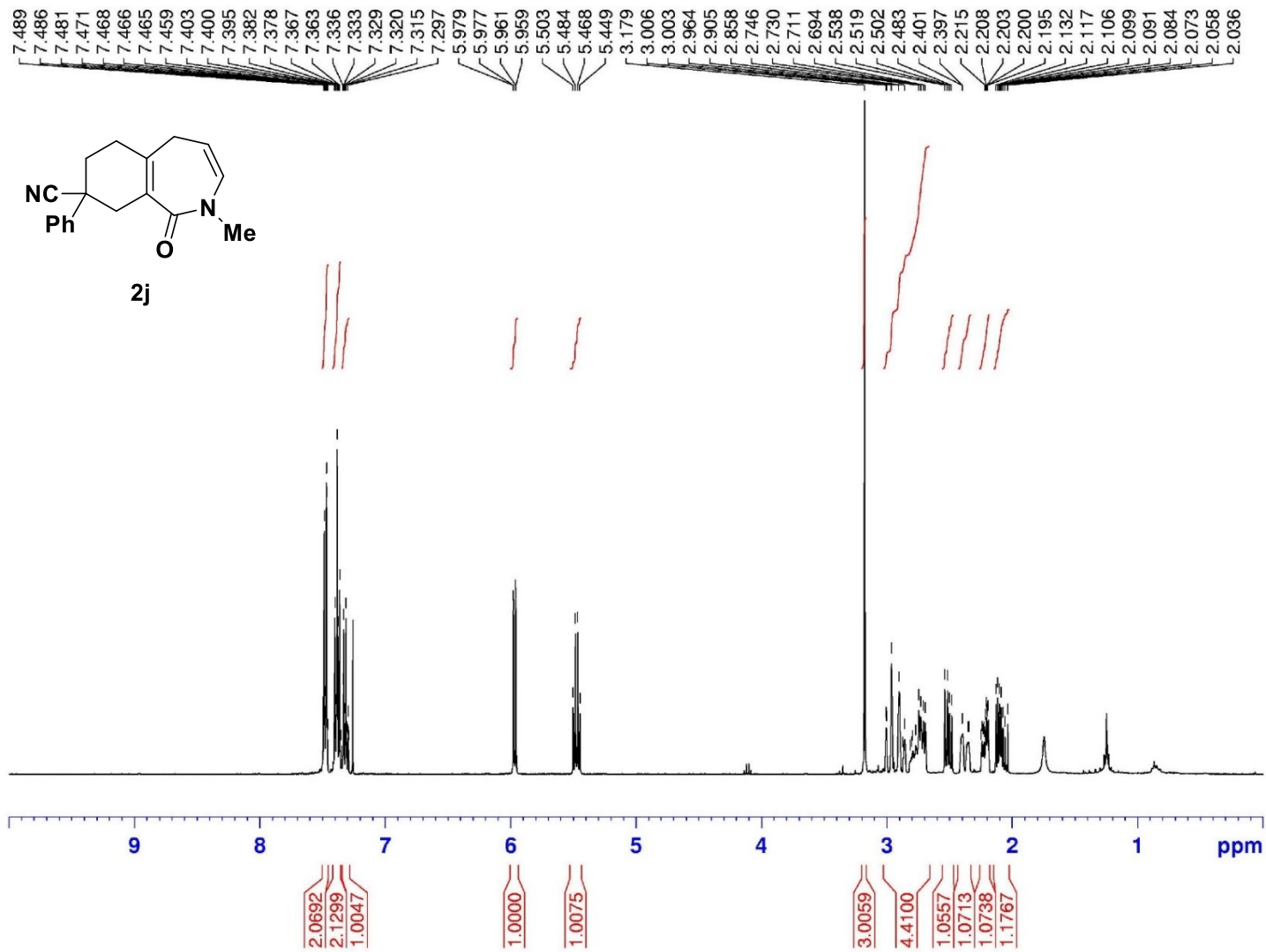
2f

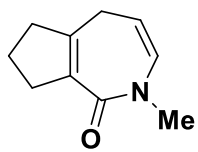




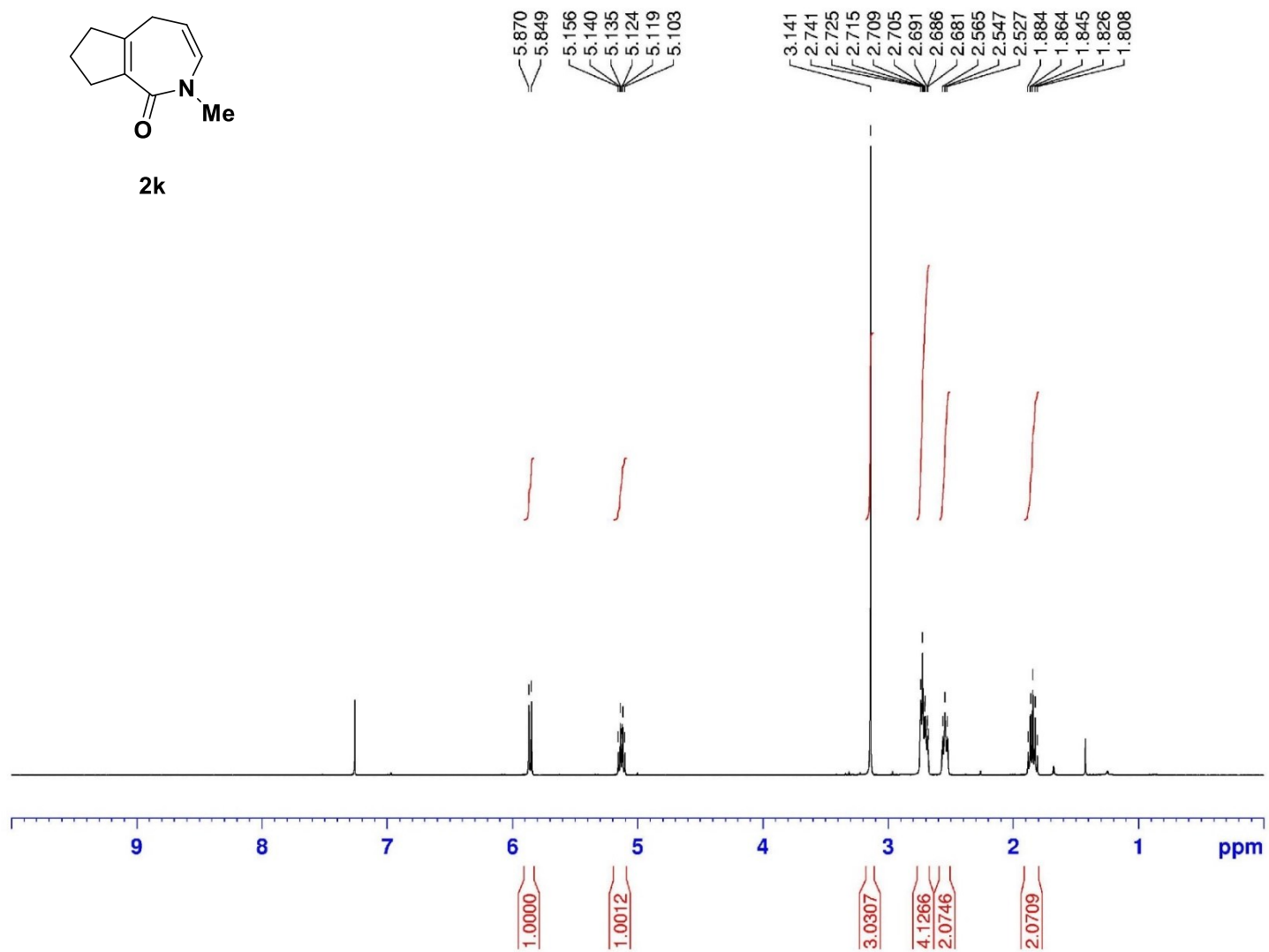


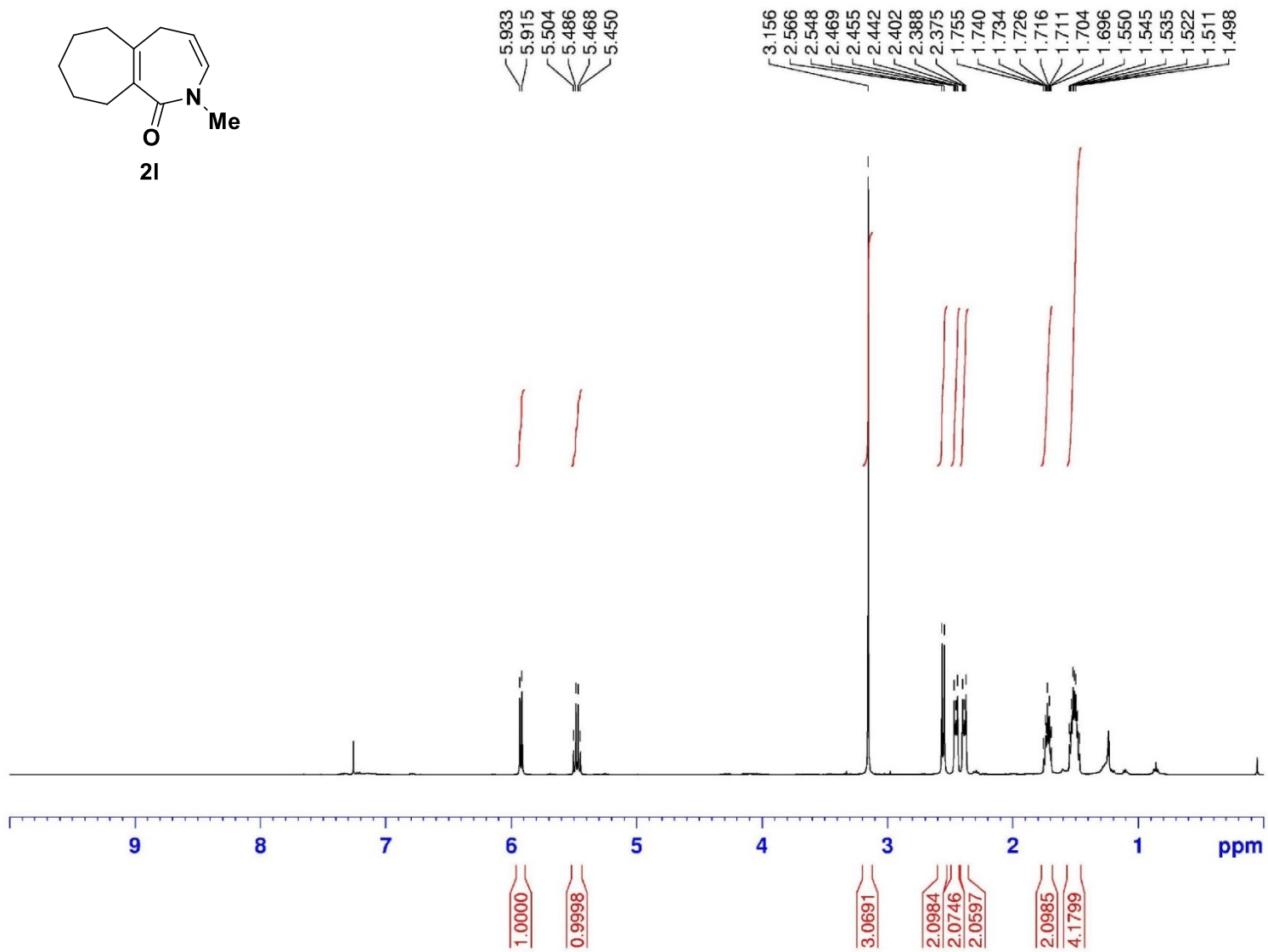
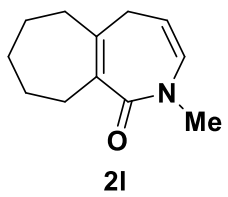


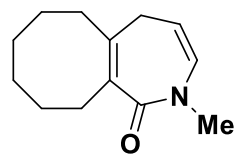




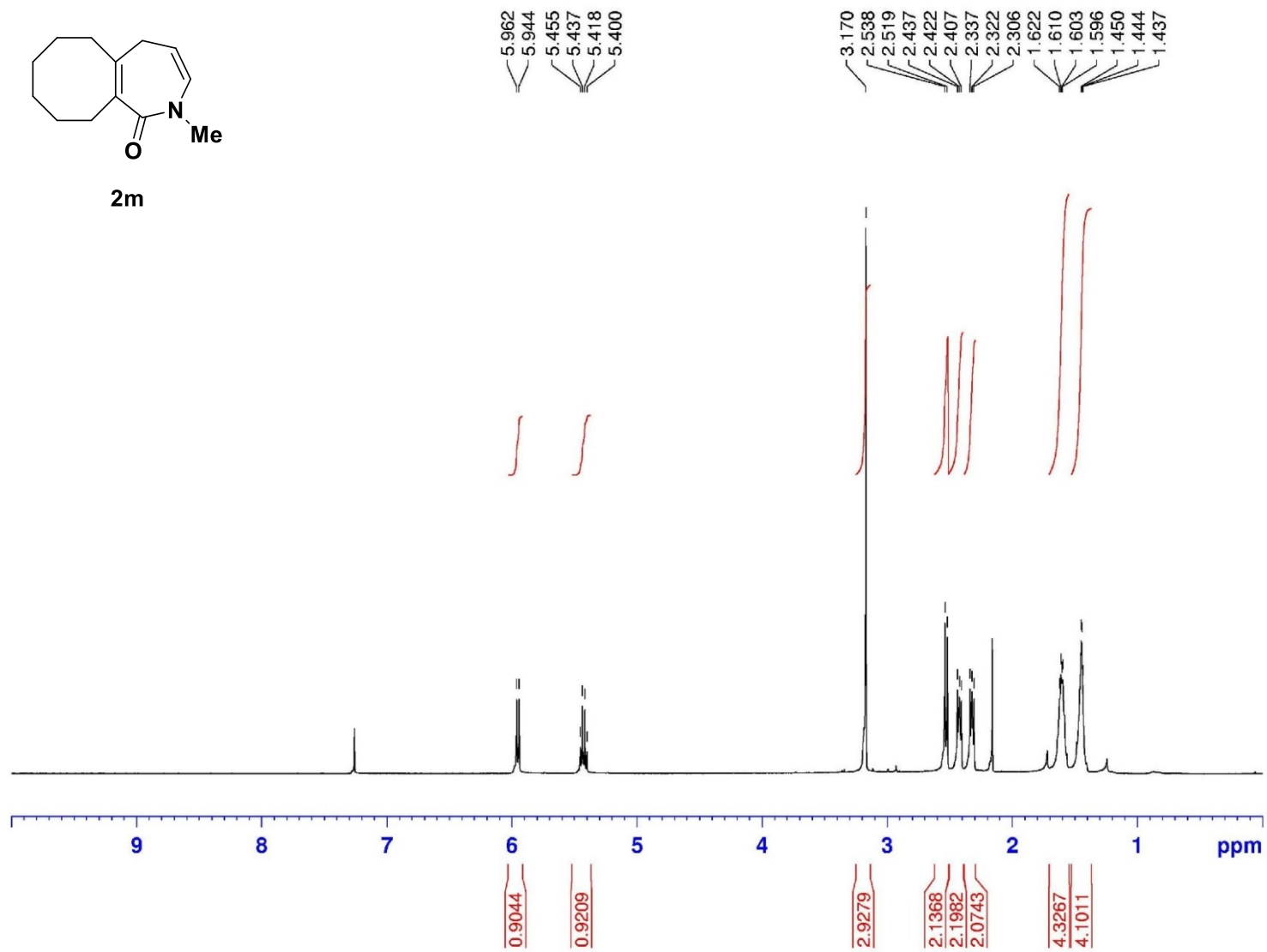
2k

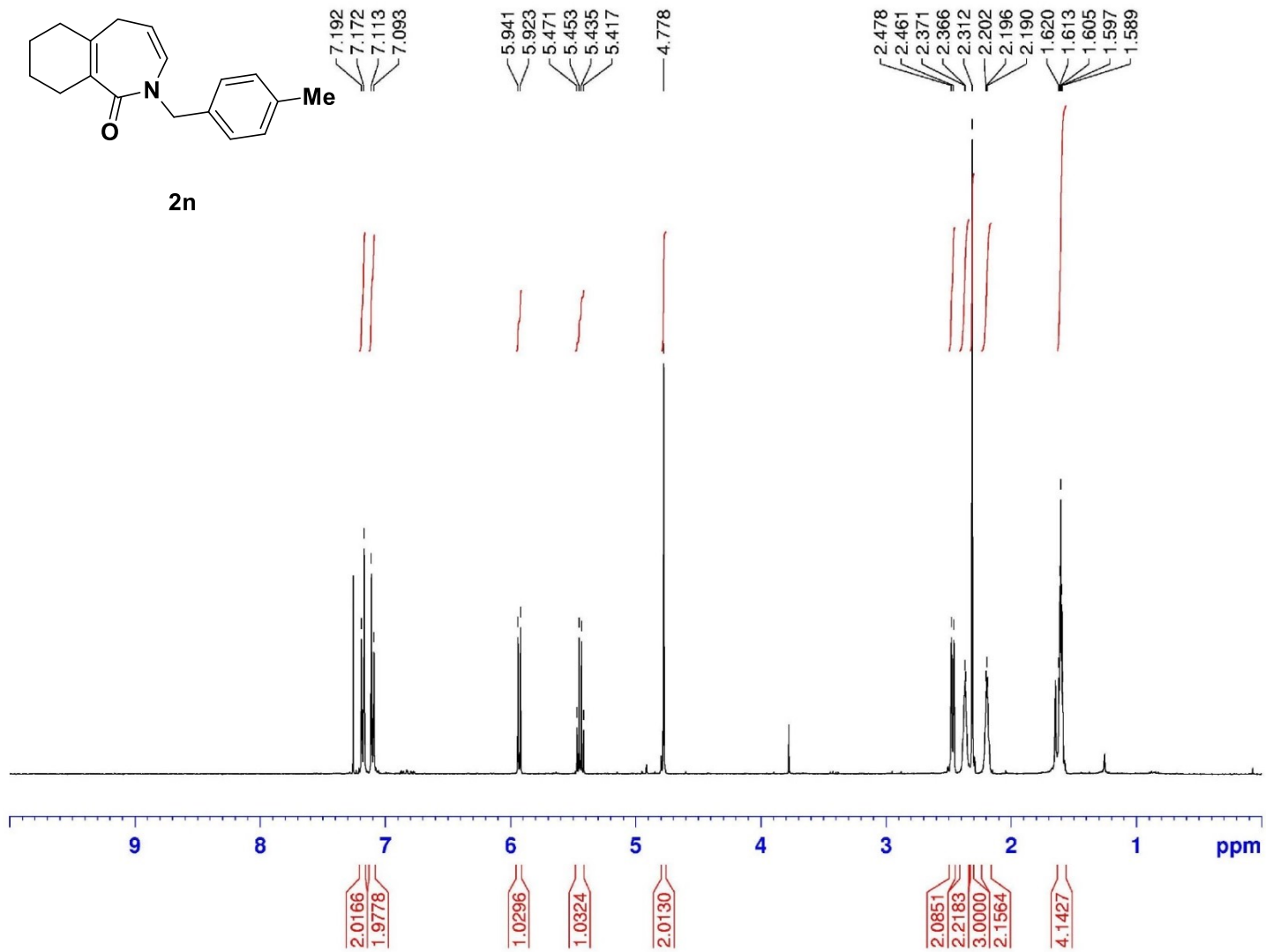


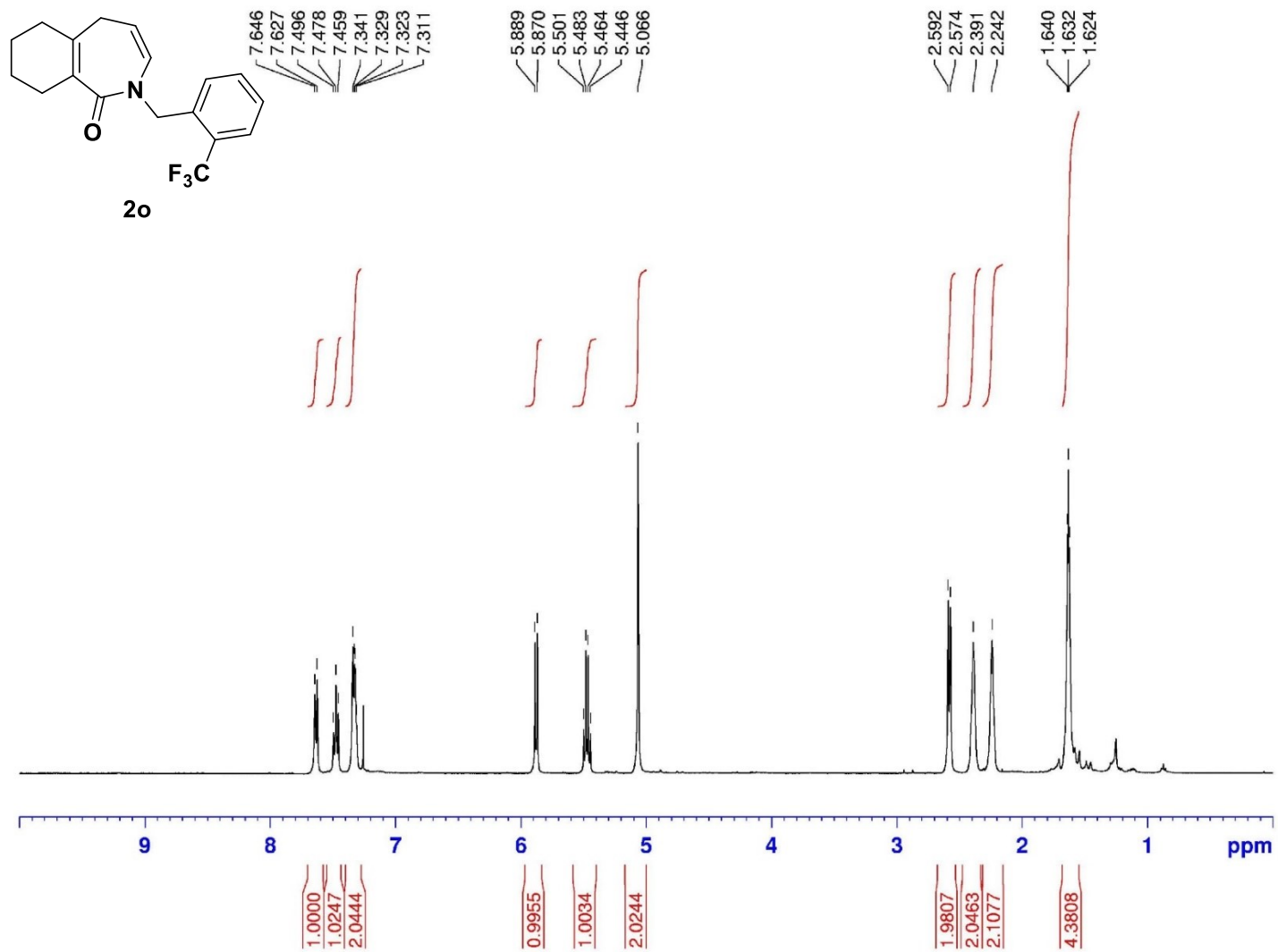


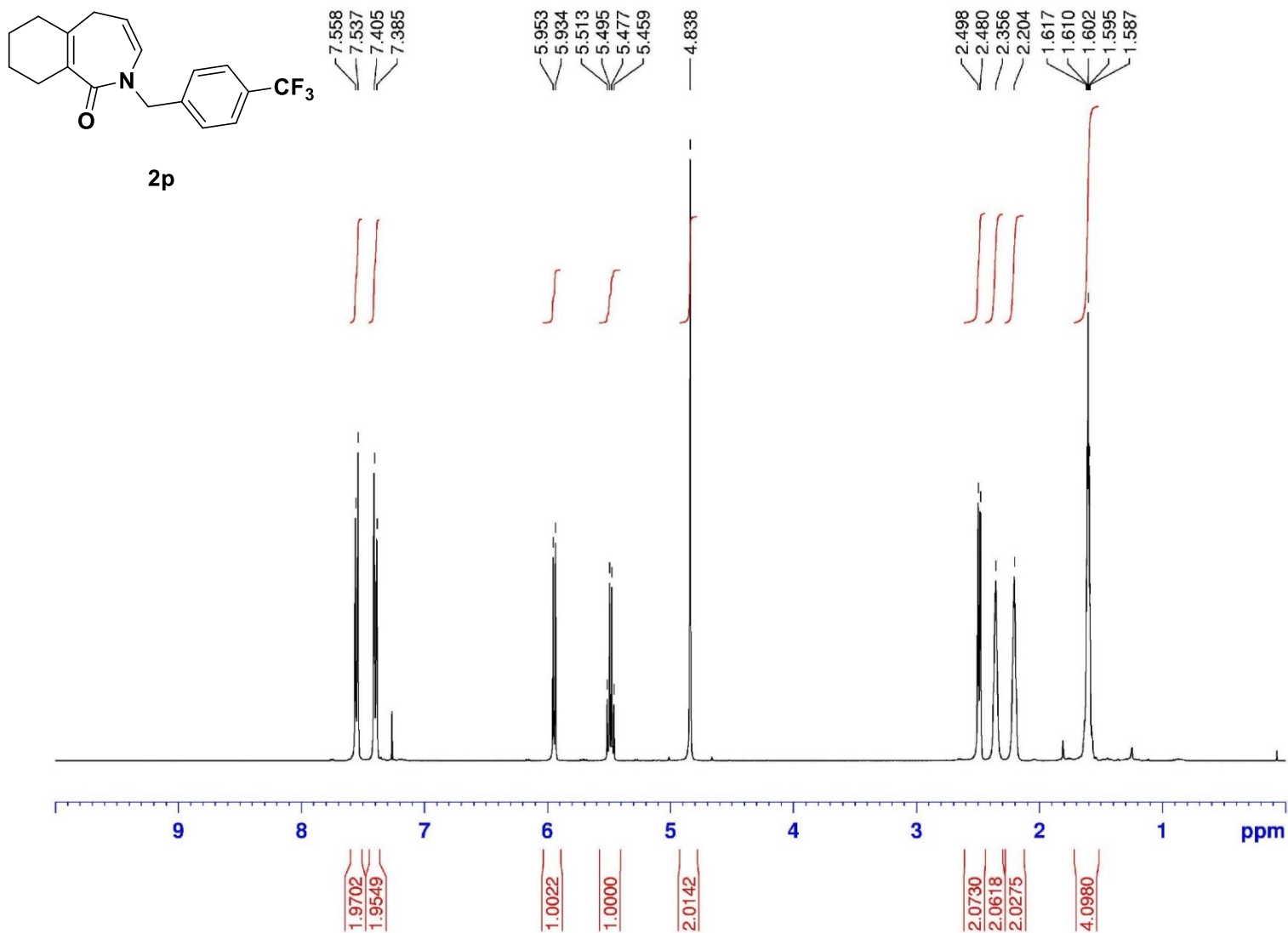


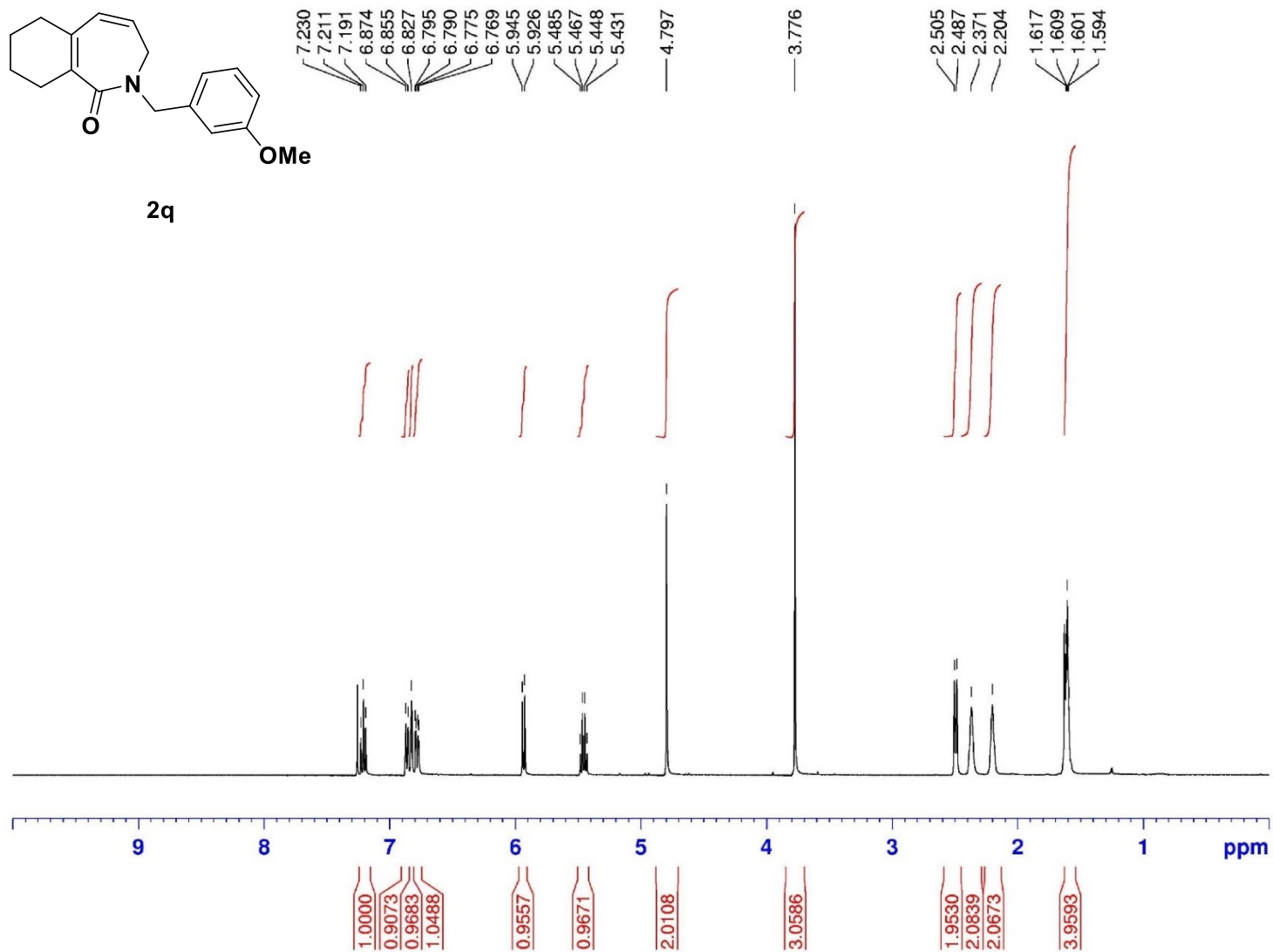
2m

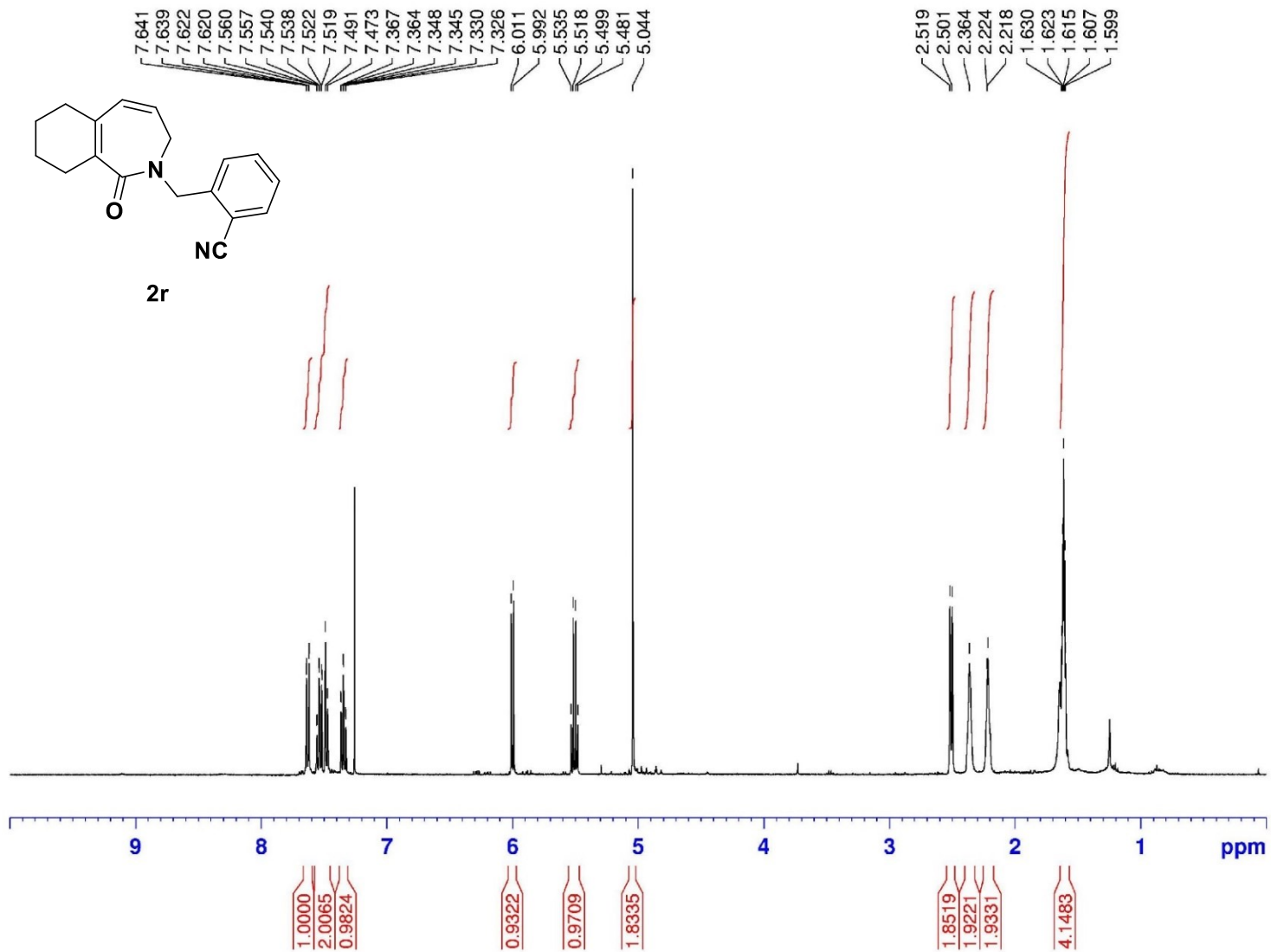


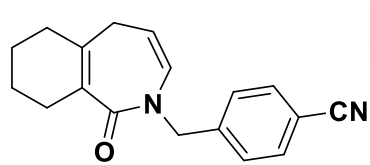




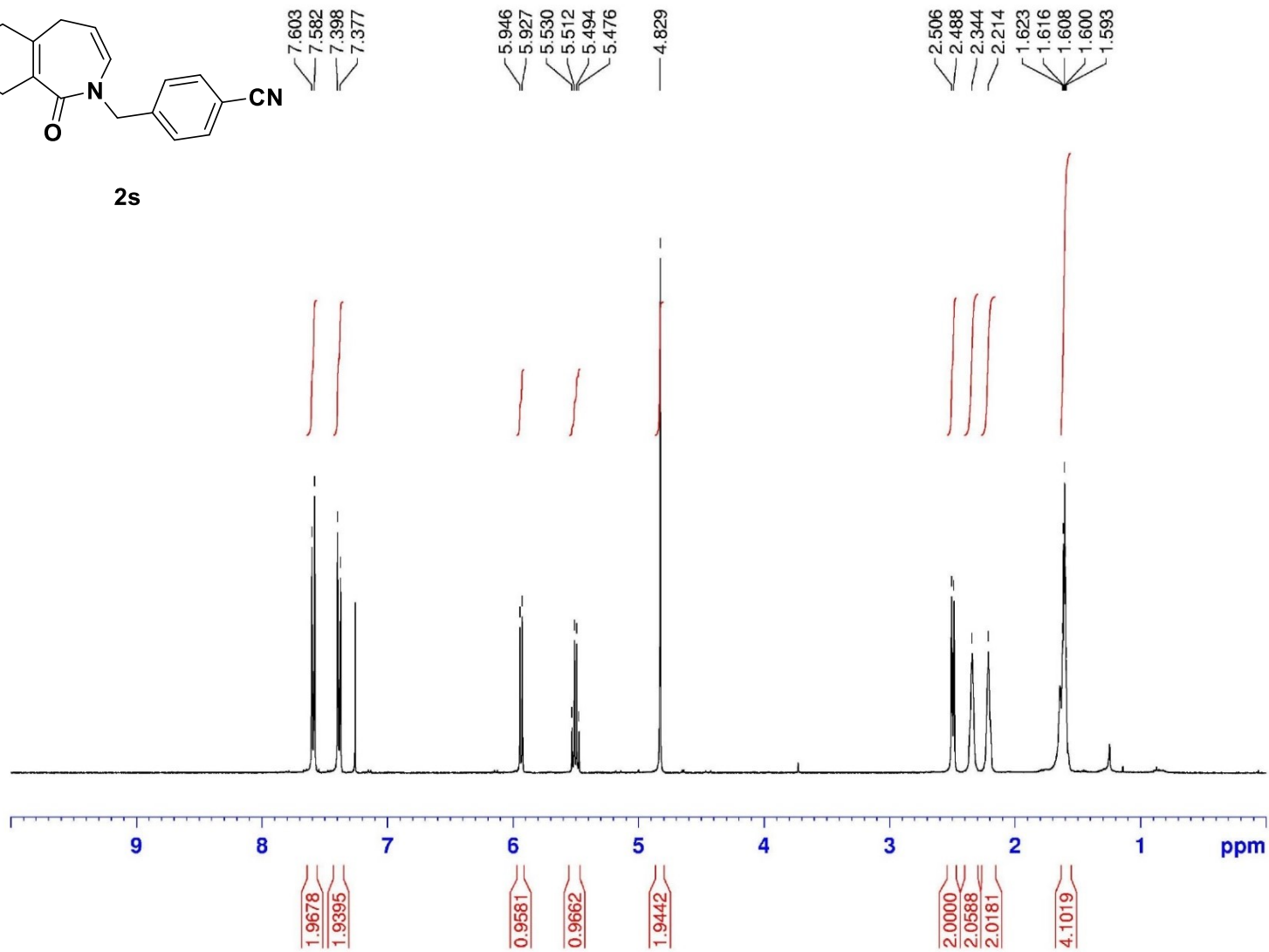


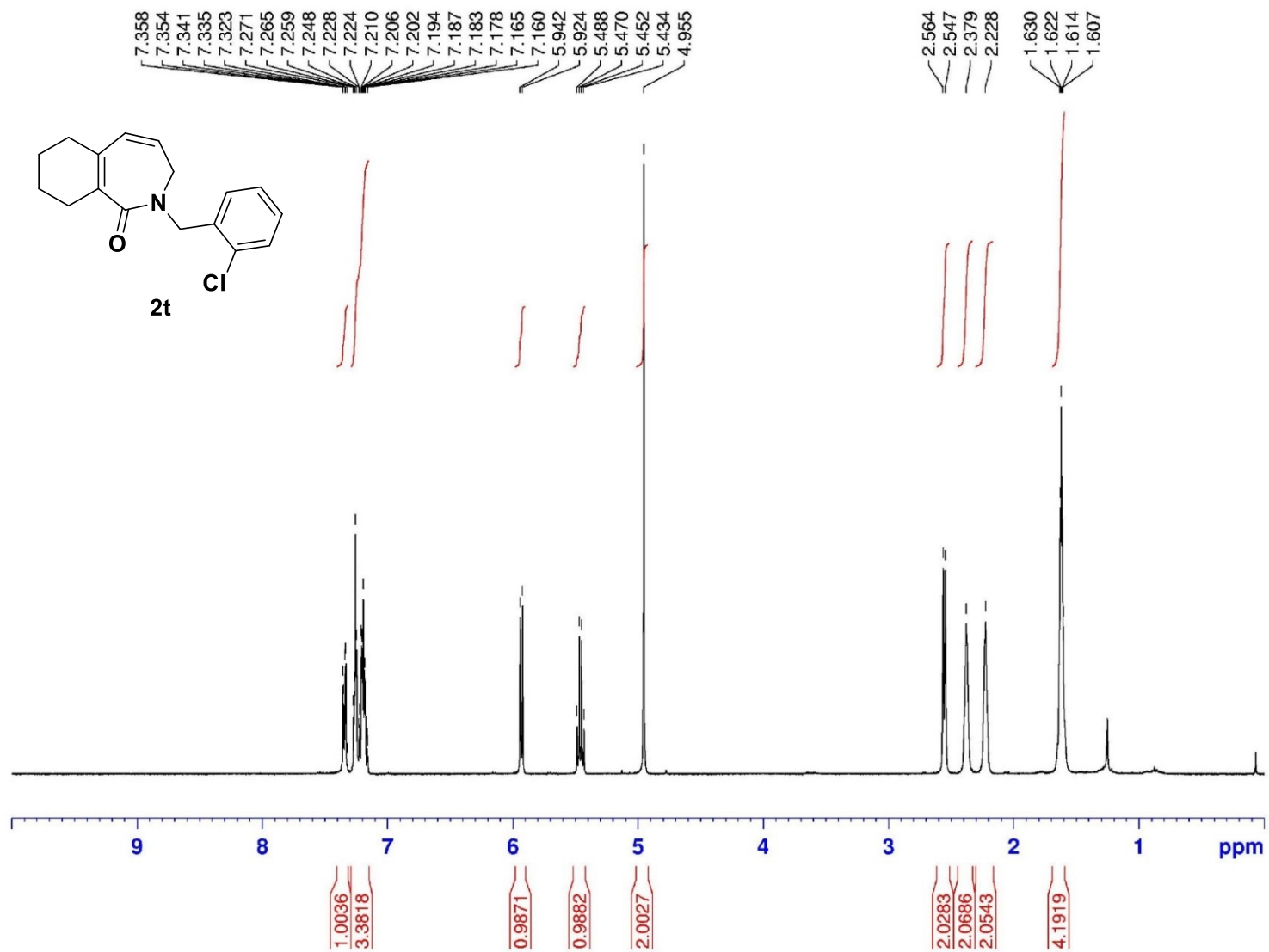


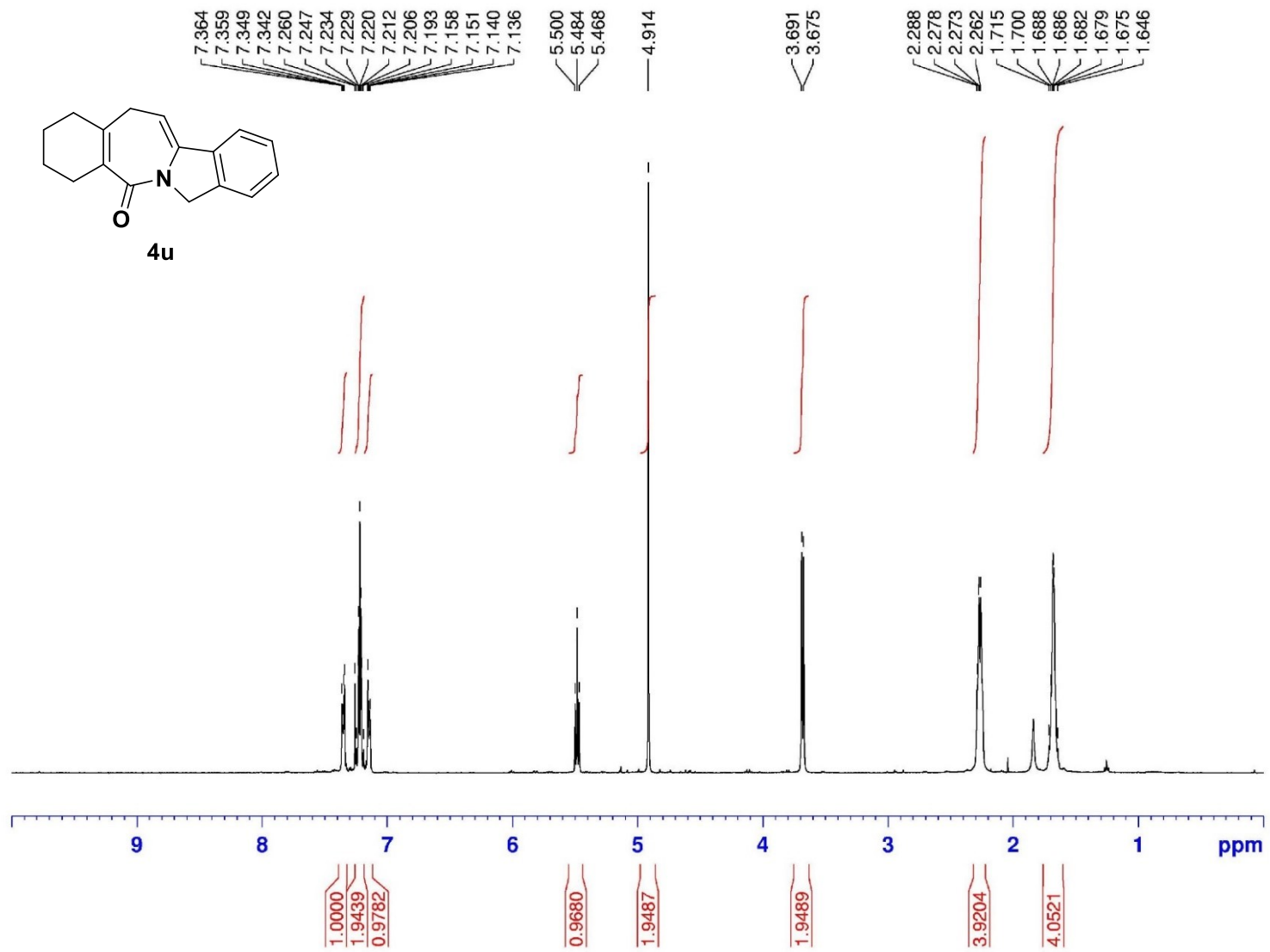




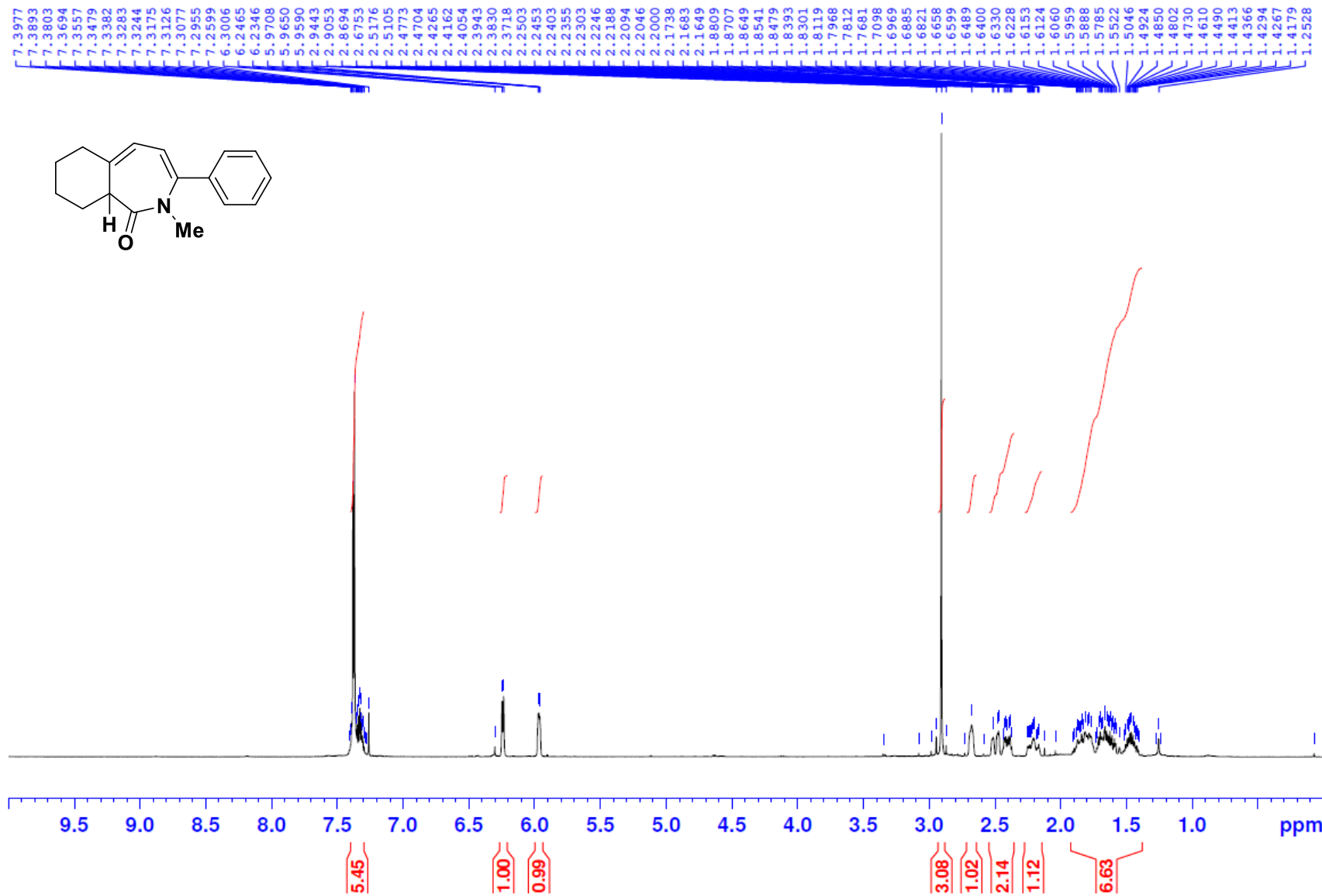
2s

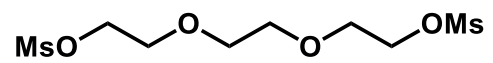




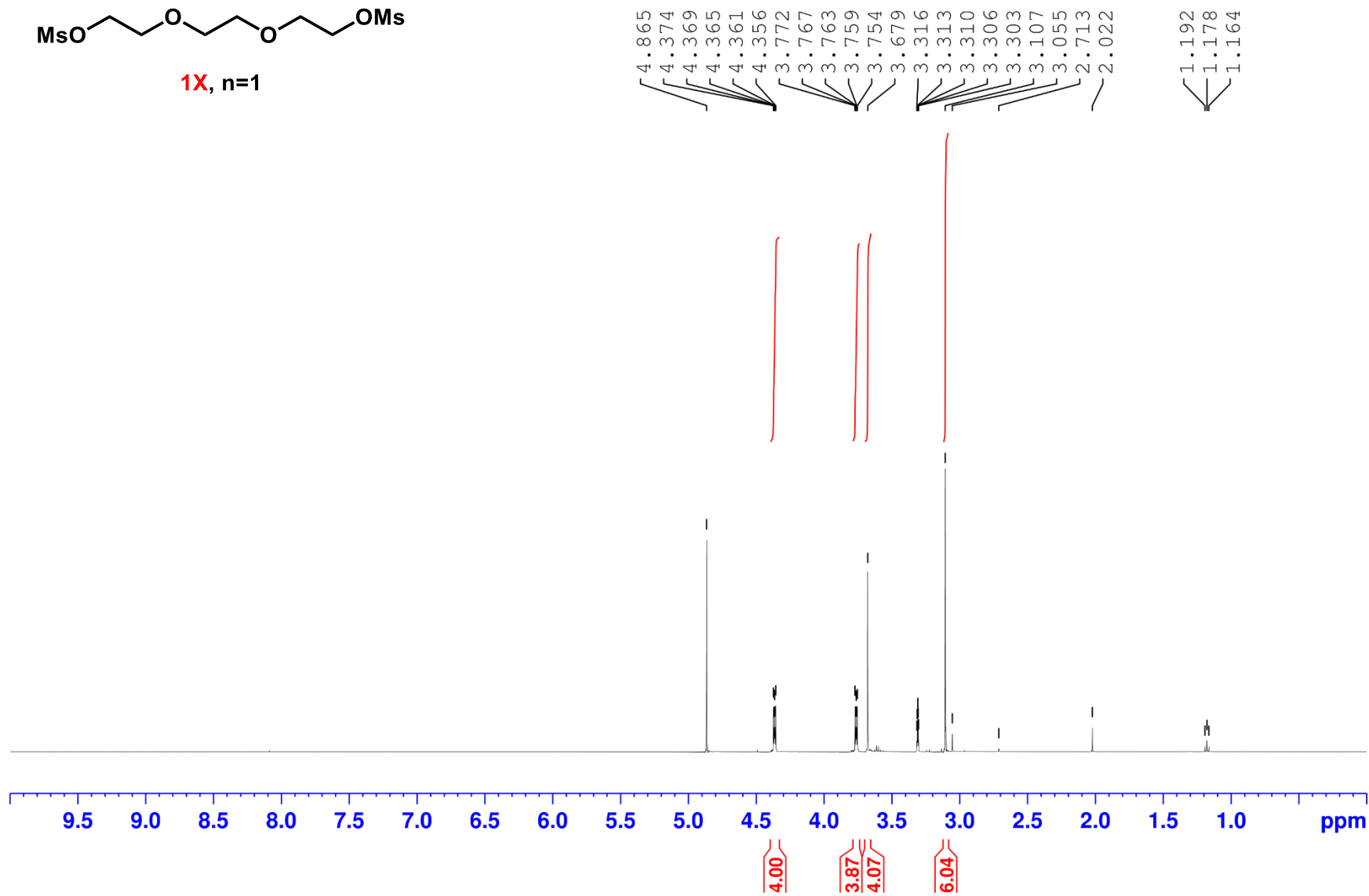


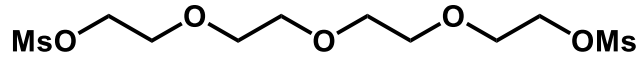
ABC-KSJ-0564-f19-29





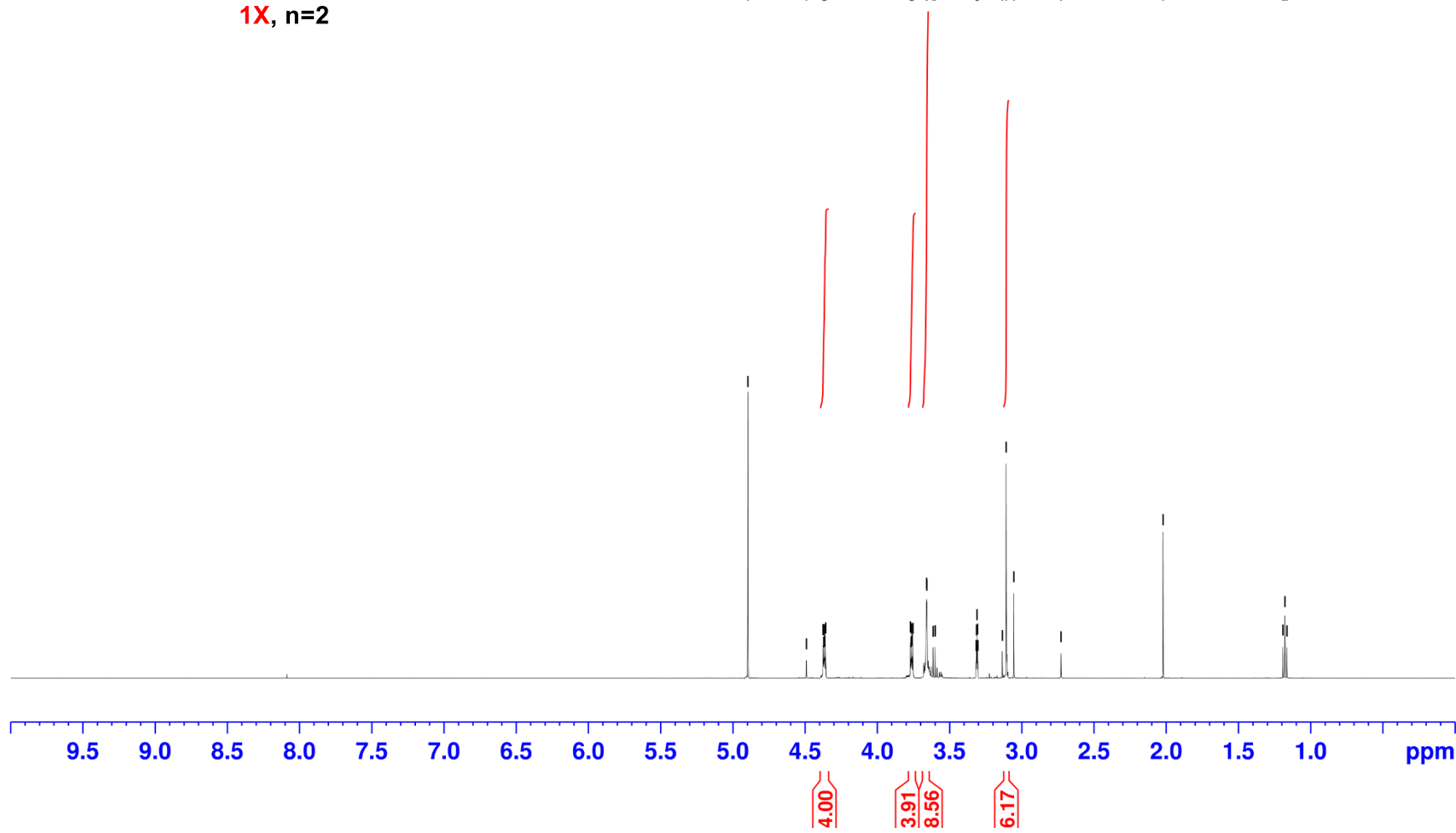
1X, n=1

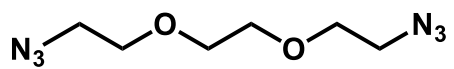




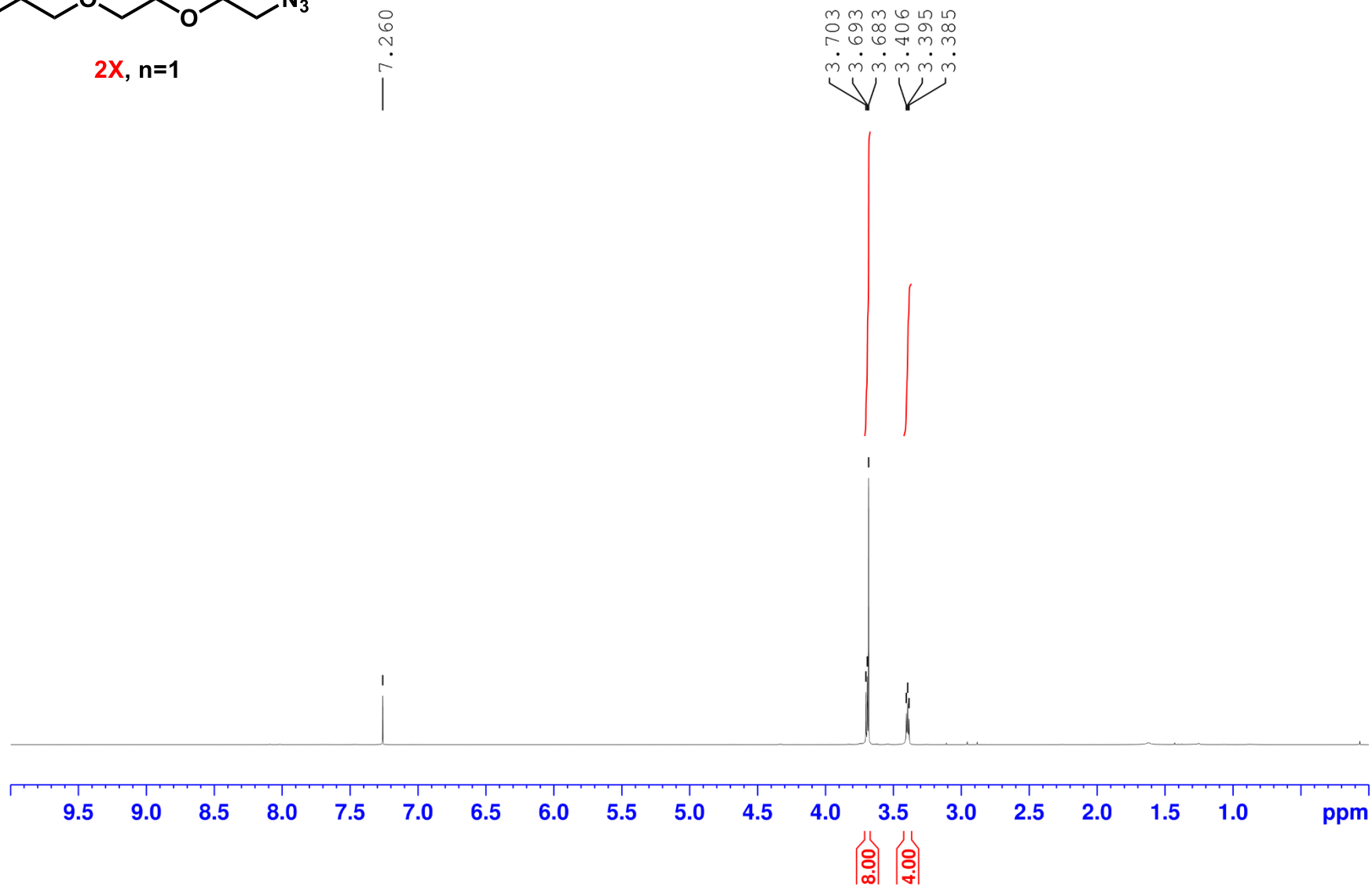
1X, n=2

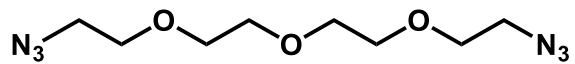
4.896
4.491
4.376
4.371
4.367
4.364
4.359
3.771
3.766
3.762
3.759
3.754
3.659
3.657
3.614
3.600
3.316
3.313
3.310
3.307
3.303
3.135
3.109
3.055
2.729
2.022
1.192
1.178
1.164





2X, n=1

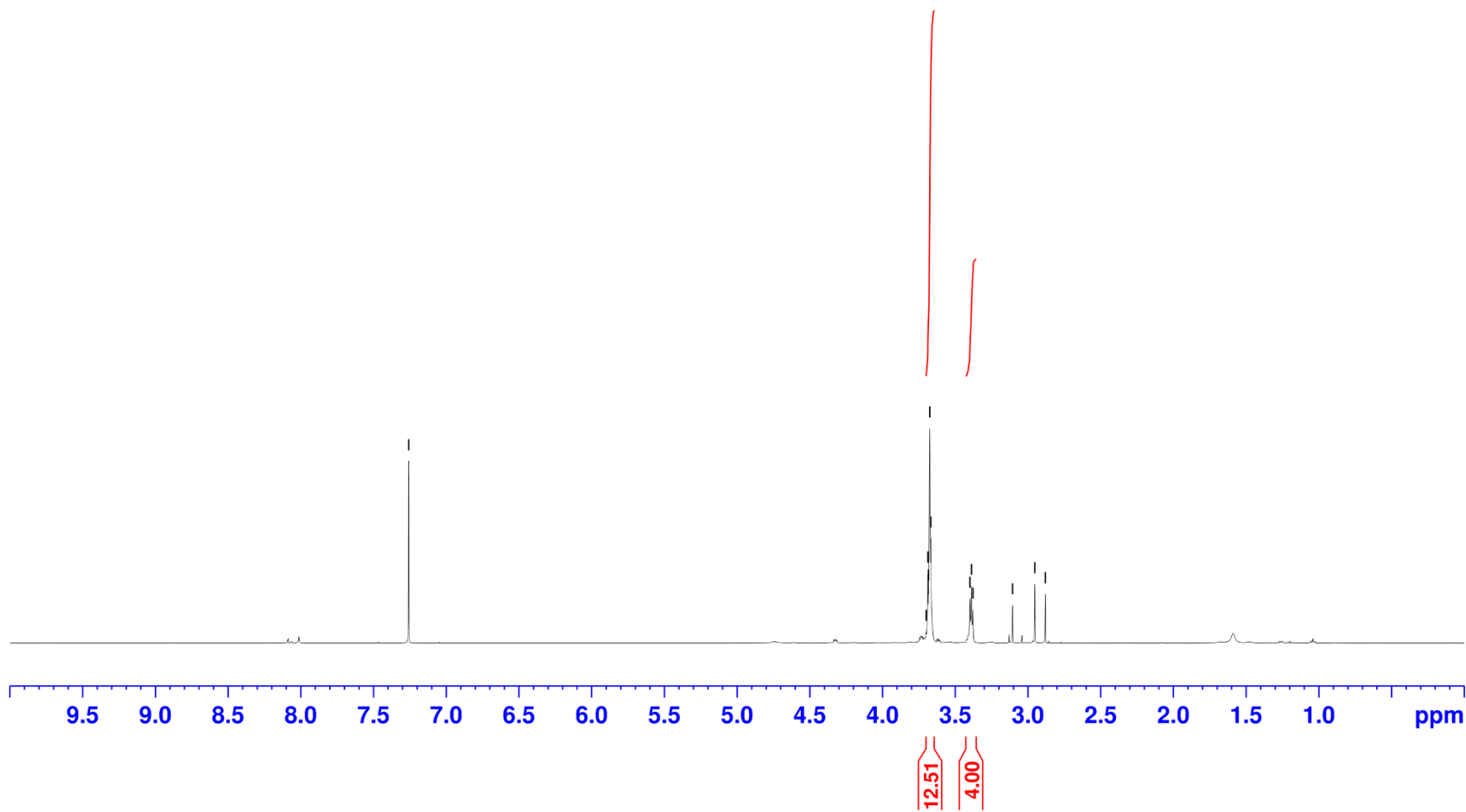


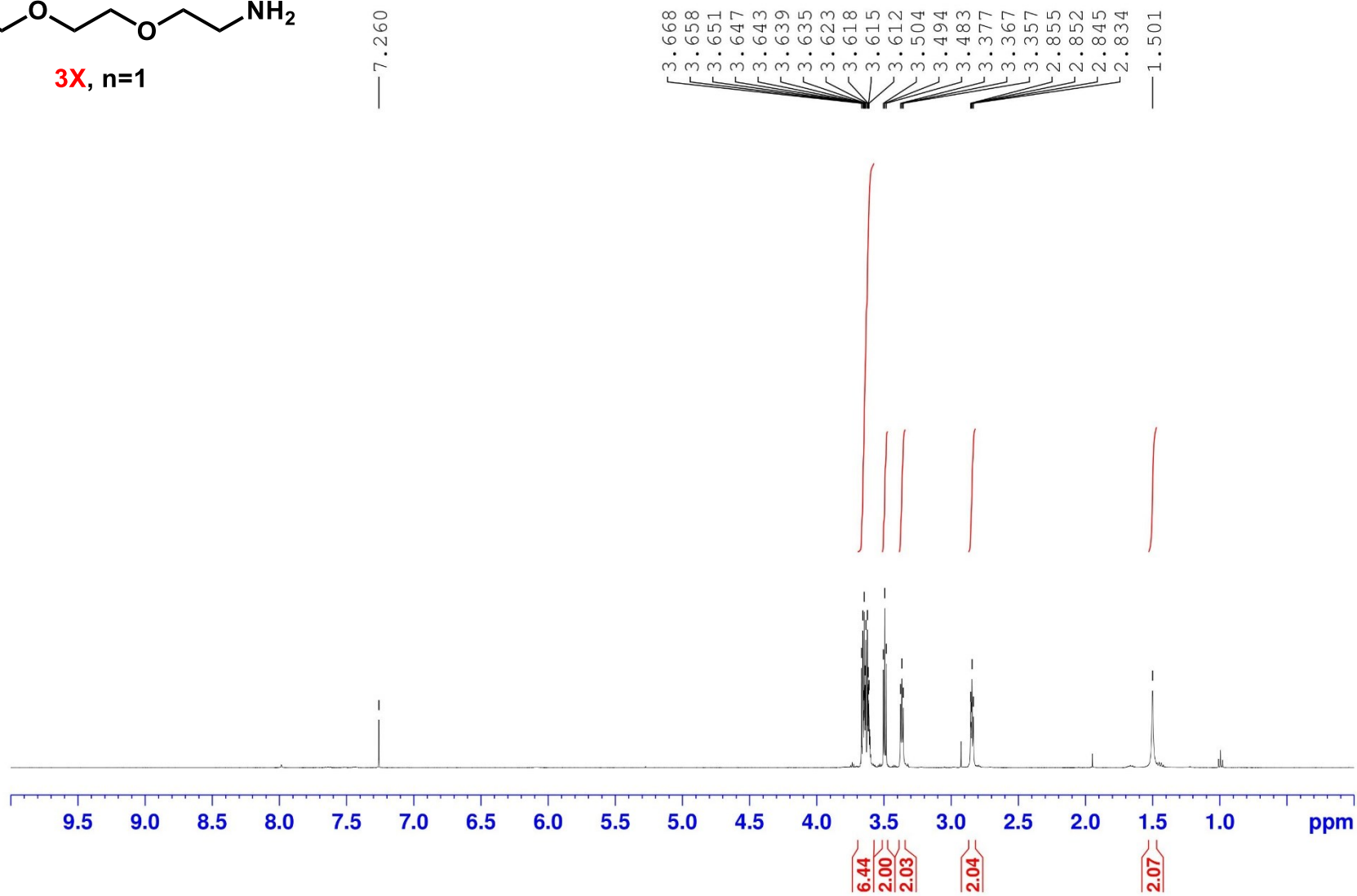
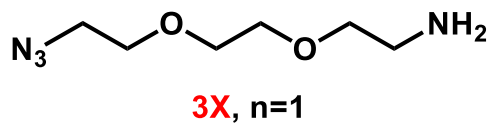


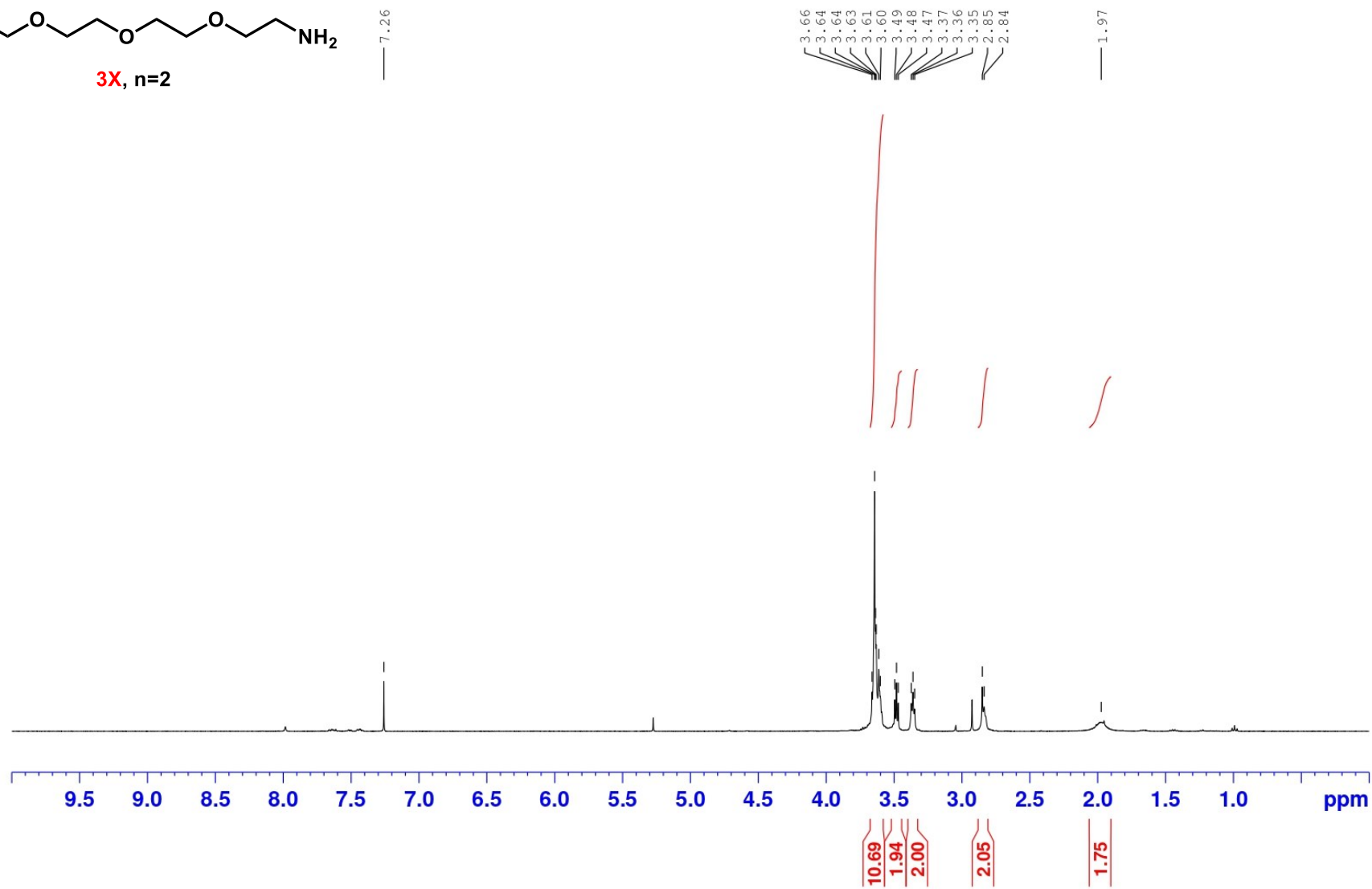
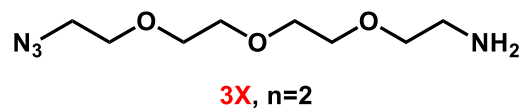
2X, n=2

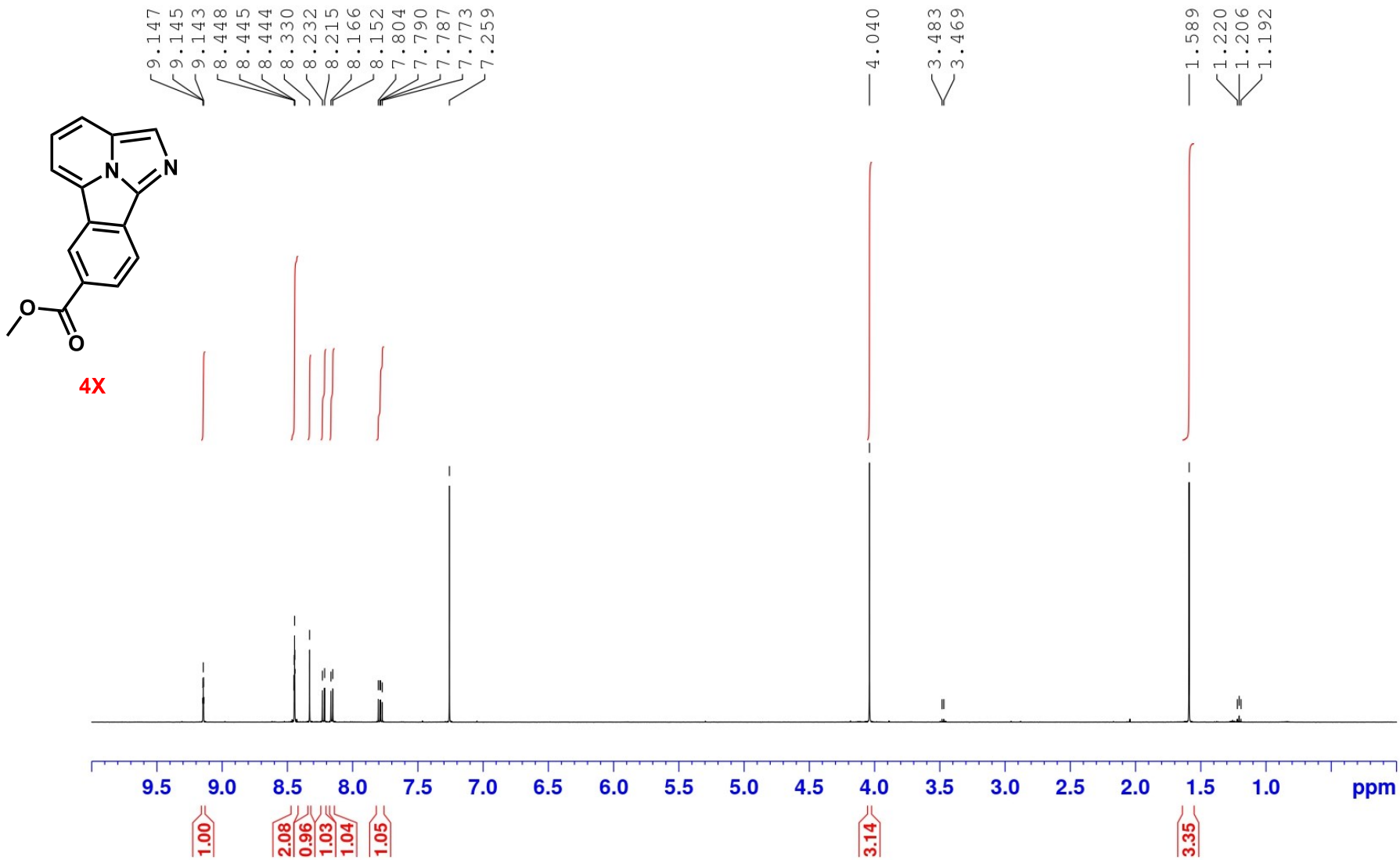
— 7.258

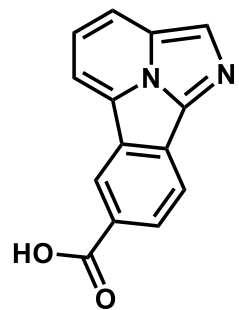
3.700
3.688
3.684
3.676
3.668
3.399
3.389
3.379
3.106
2.953
2.880



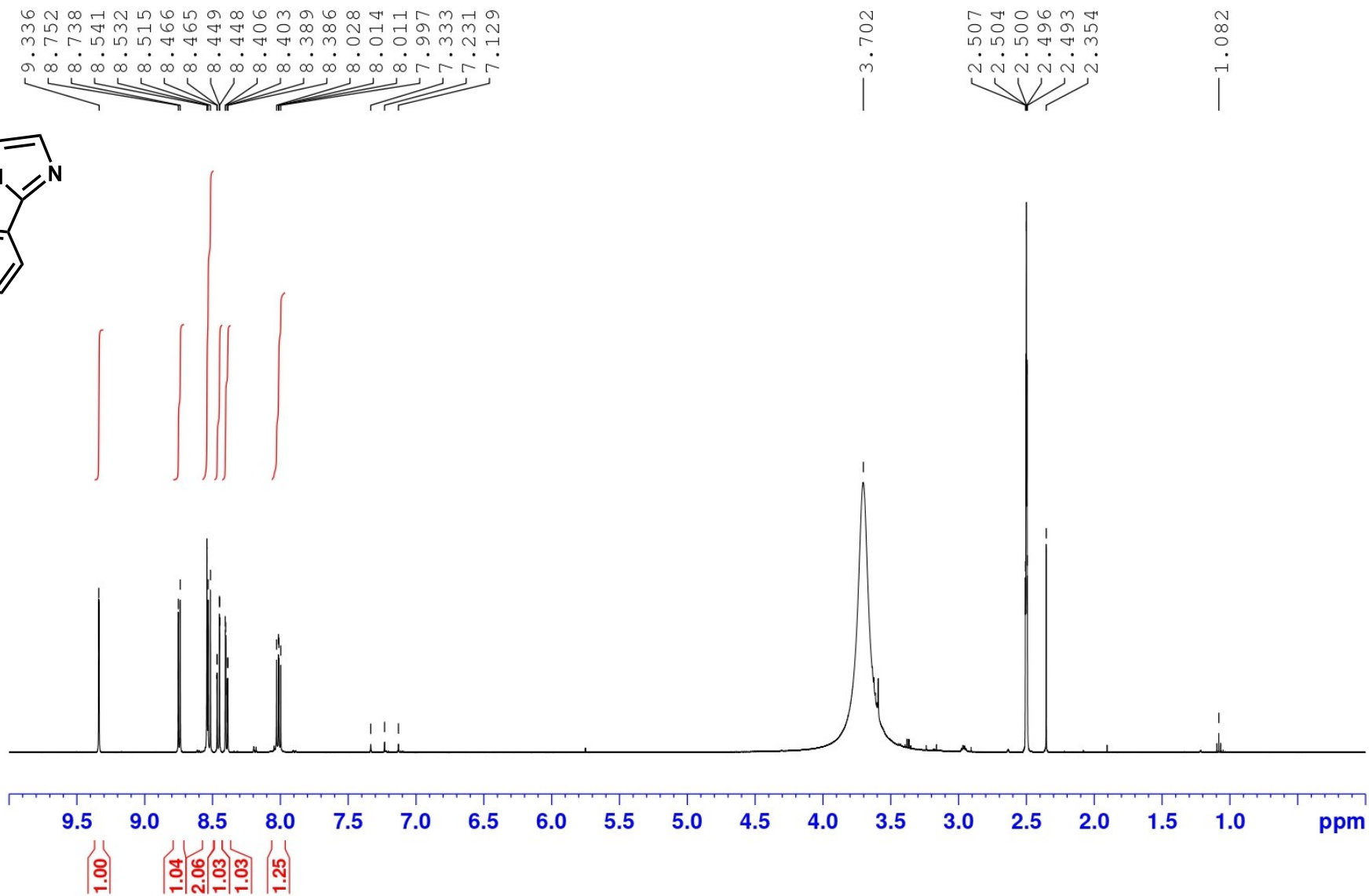


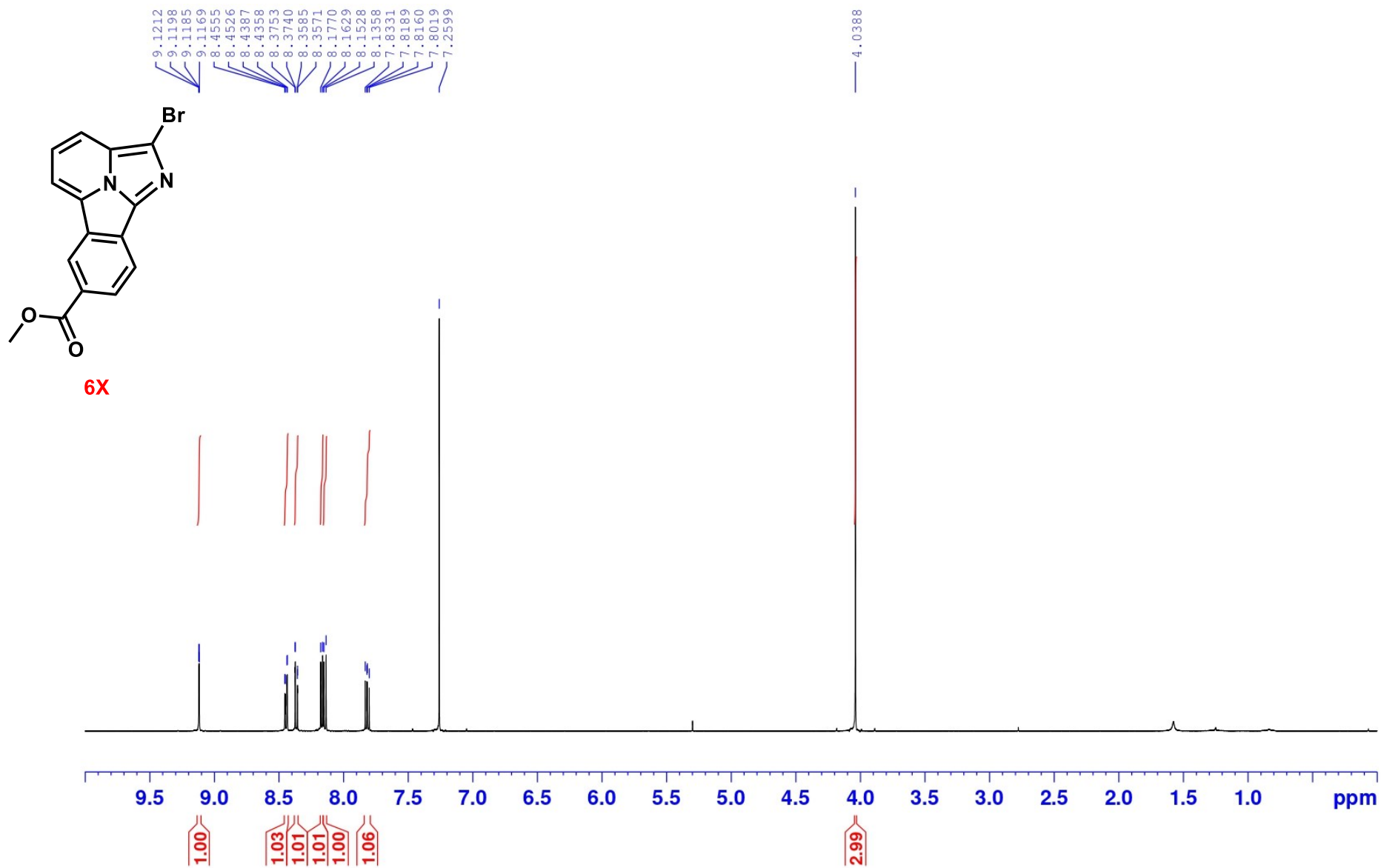




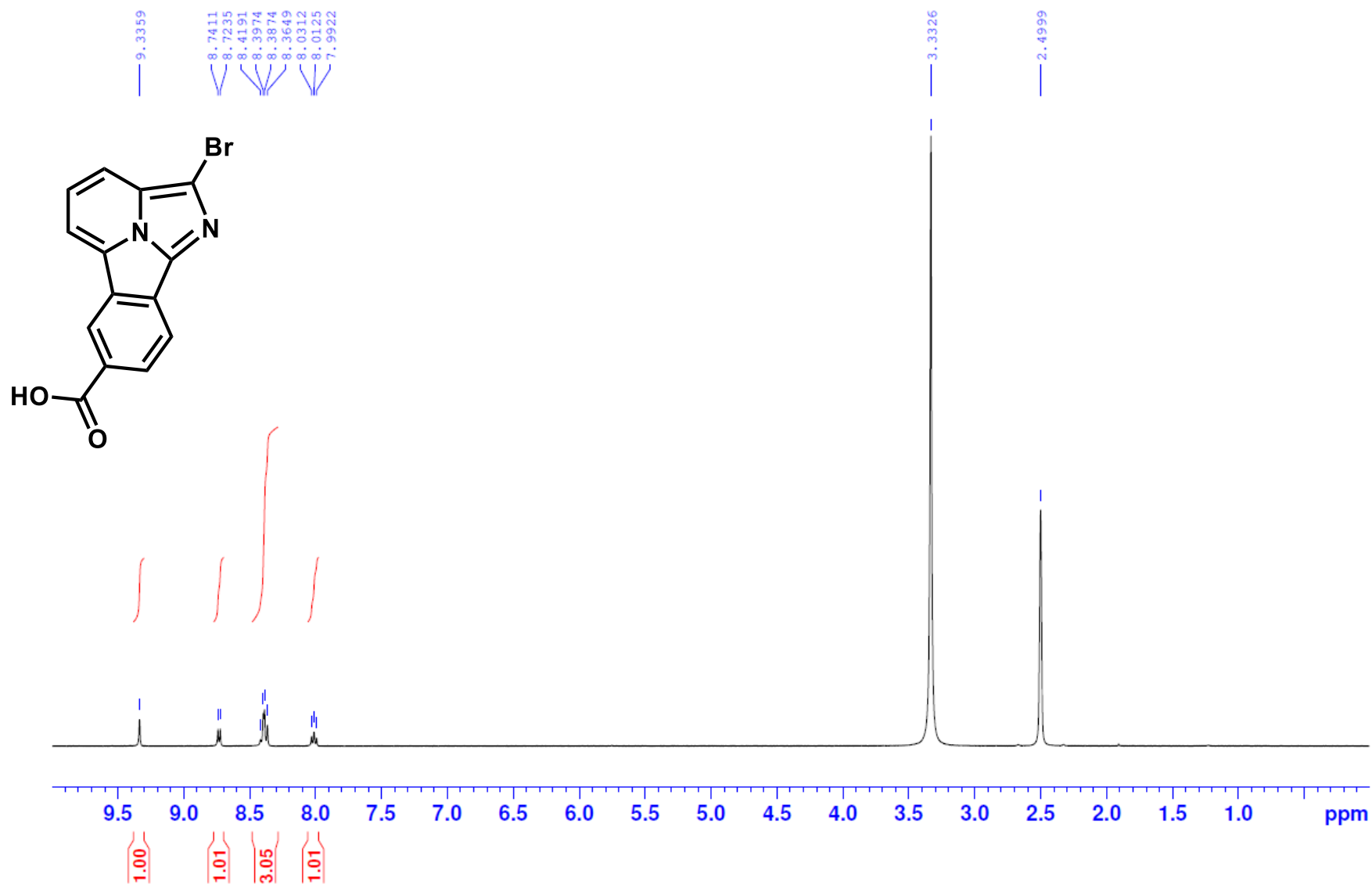


5X





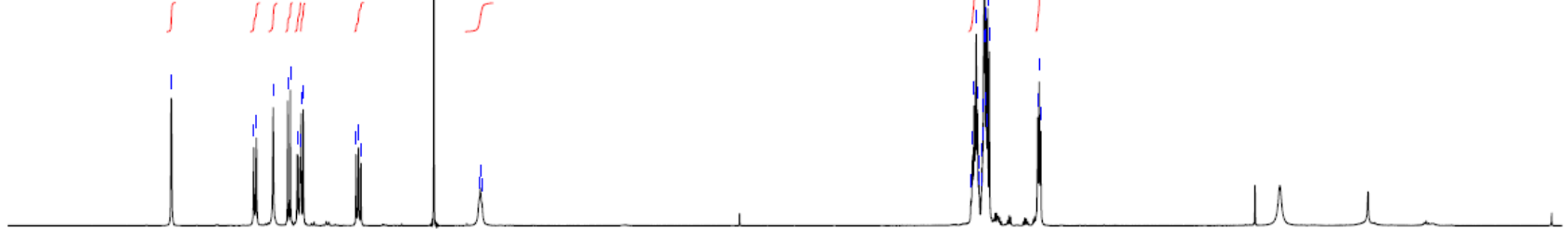
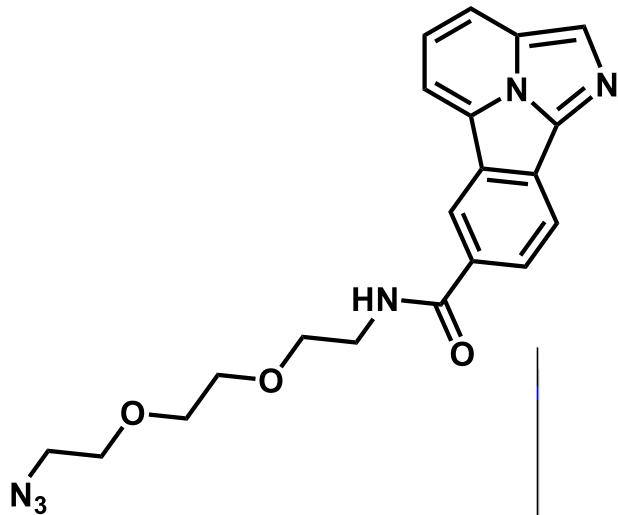
ABC-KSJ-F-091-ppt



ABC-KSJ-F-021.f

8.9506
8.9489
8.4181
8.4027
8.2944
8.2007
8.1838
8.1398
8.1370
8.1232
8.1202
8.1146
8.1006
7.7604
7.7463
7.7435
7.7294
7.2599
6.9701
6.9610
6.9505

3.8016
3.7913
3.7832
3.7694
3.7623
3.7524
3.7485
3.7382
3.7334
3.7293
3.7253
3.7222
3.7192
3.7144
3.7115
3.7085
3.7050
3.7003
3.6953
3.6851
3.3741
3.3640
3.3543

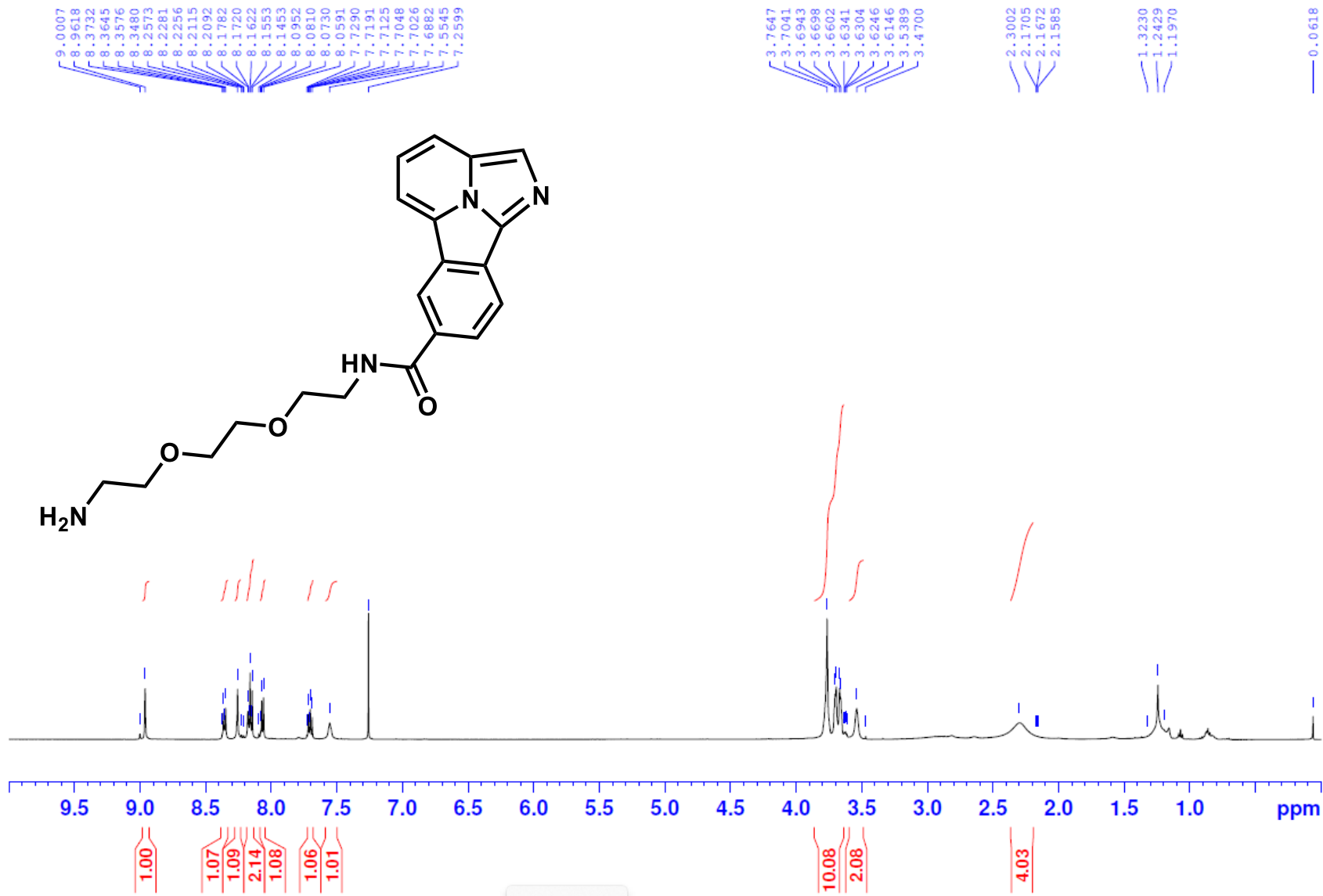


9.5 9.0 8.5 8.0 7.5 7.0 6.5 6.0 5.5 5.0 4.5 4.0 3.5 3.0 2.5 2.0 1.5 1.0 ppm

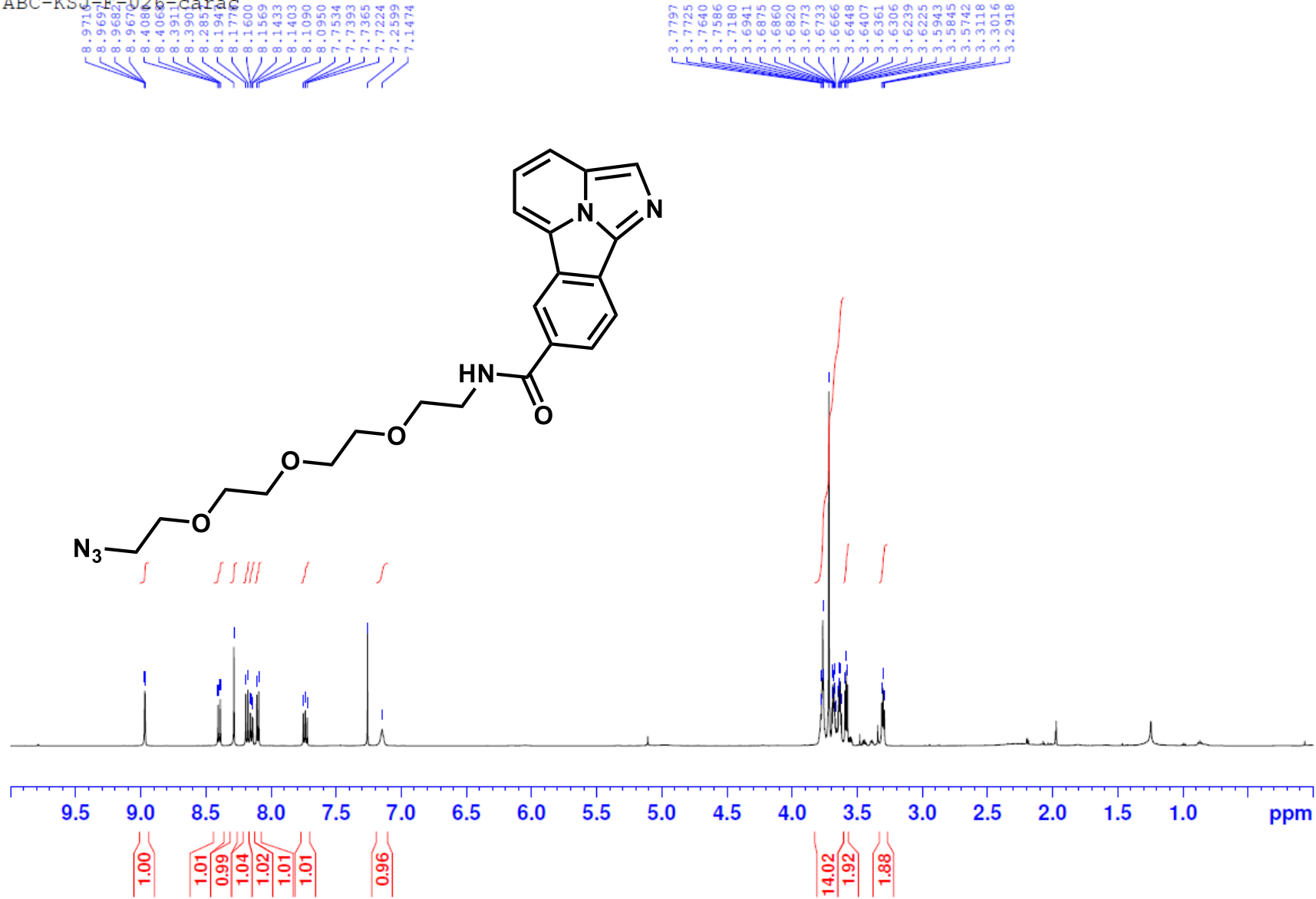
1.00
0.99
0.98
1.00
1.02
0.98
1.00
0.99

10.51
1.98

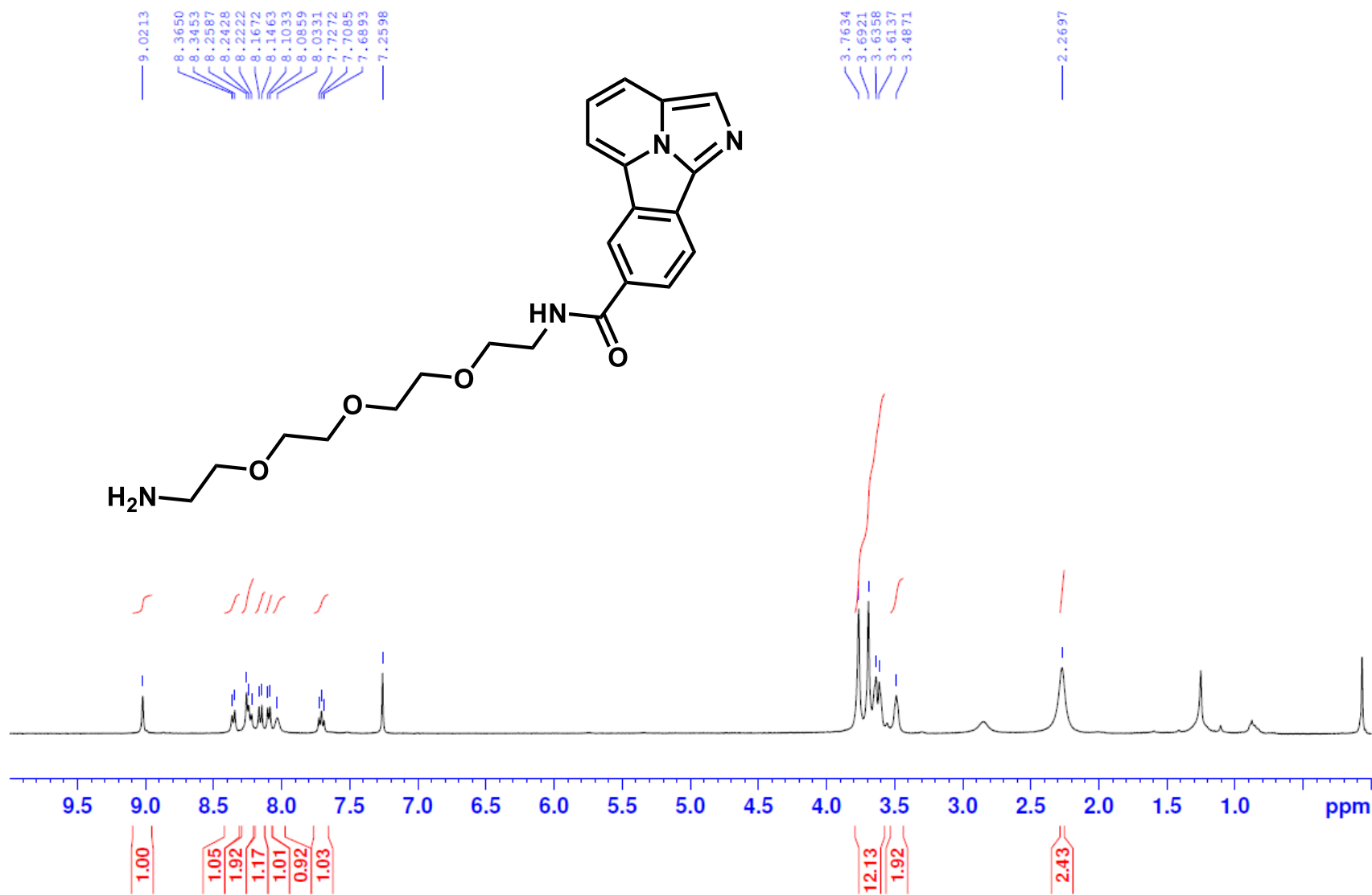
ABC-KSJ-F-022-f1



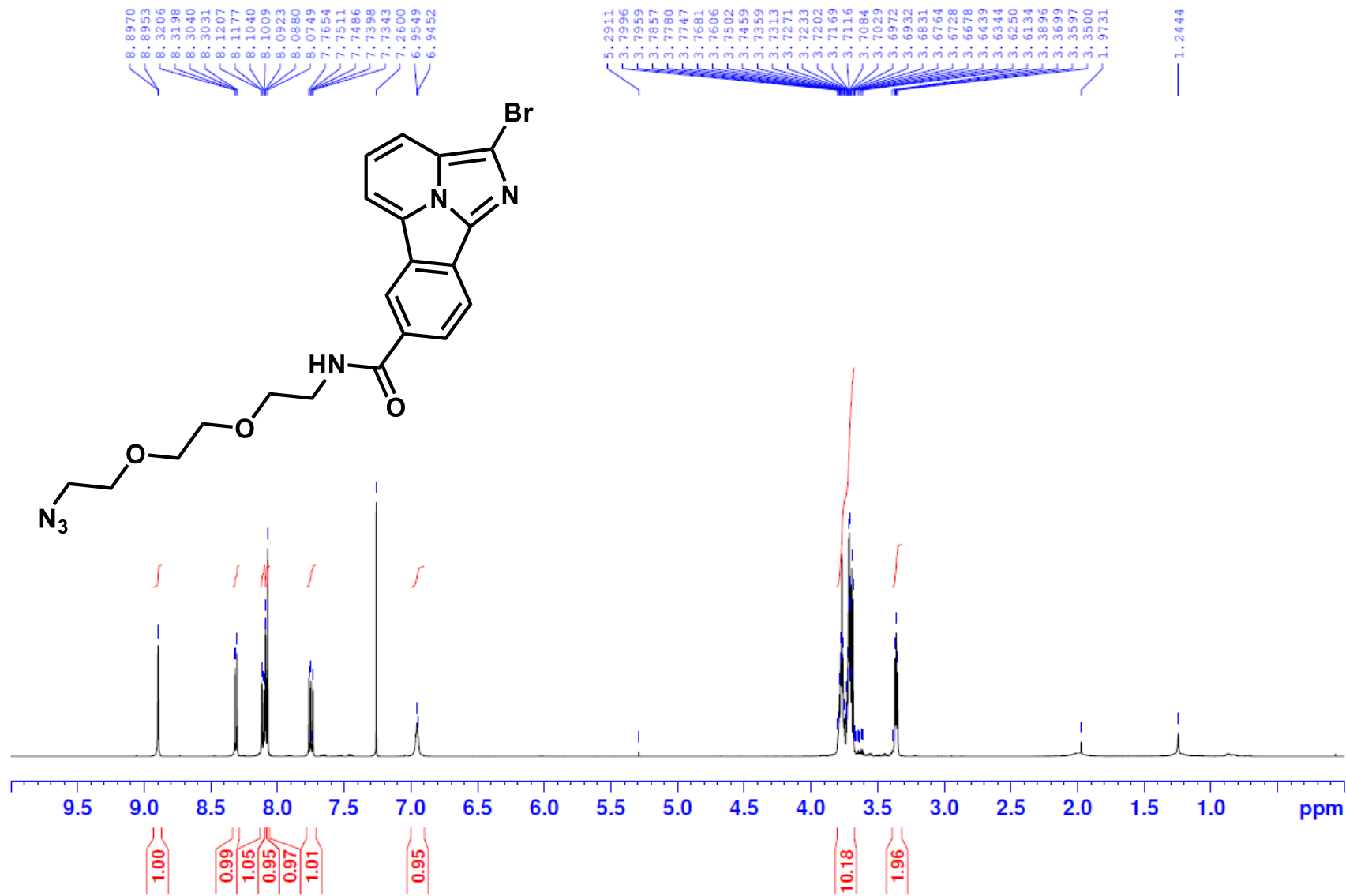
ABC-KSJ-F-026-carac



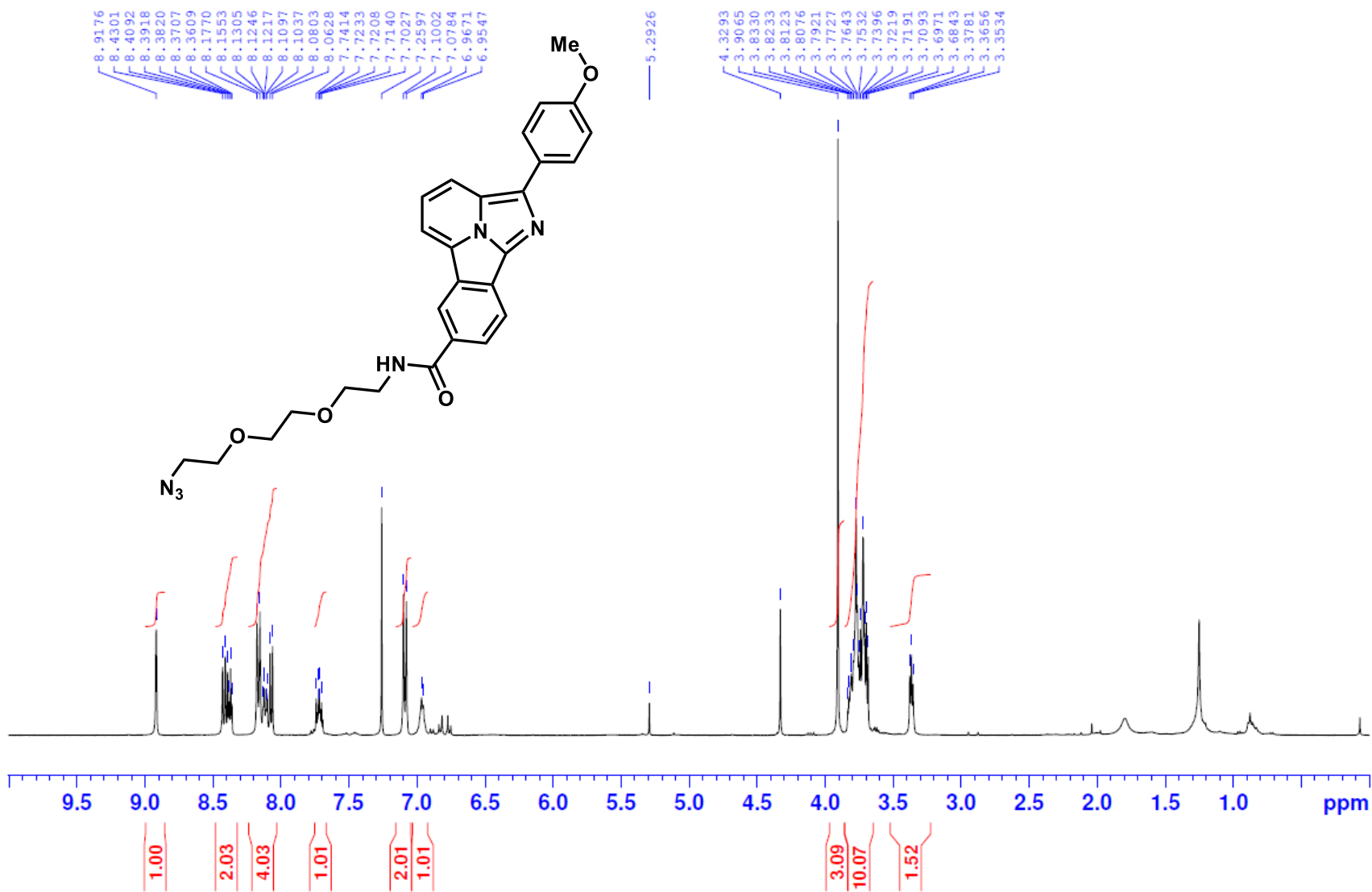
ABC-RB-0097-f



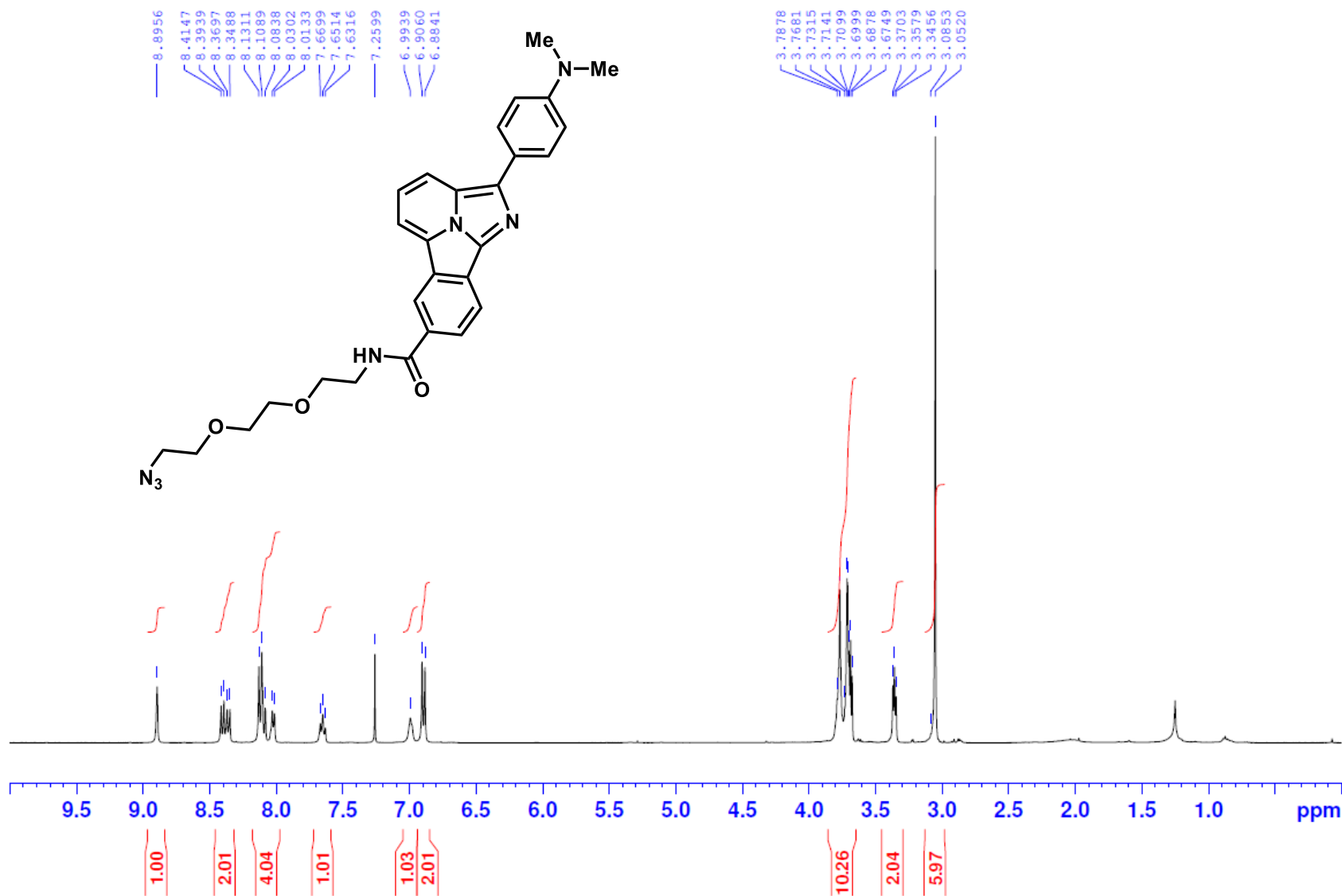
ABC-RB-0108-f



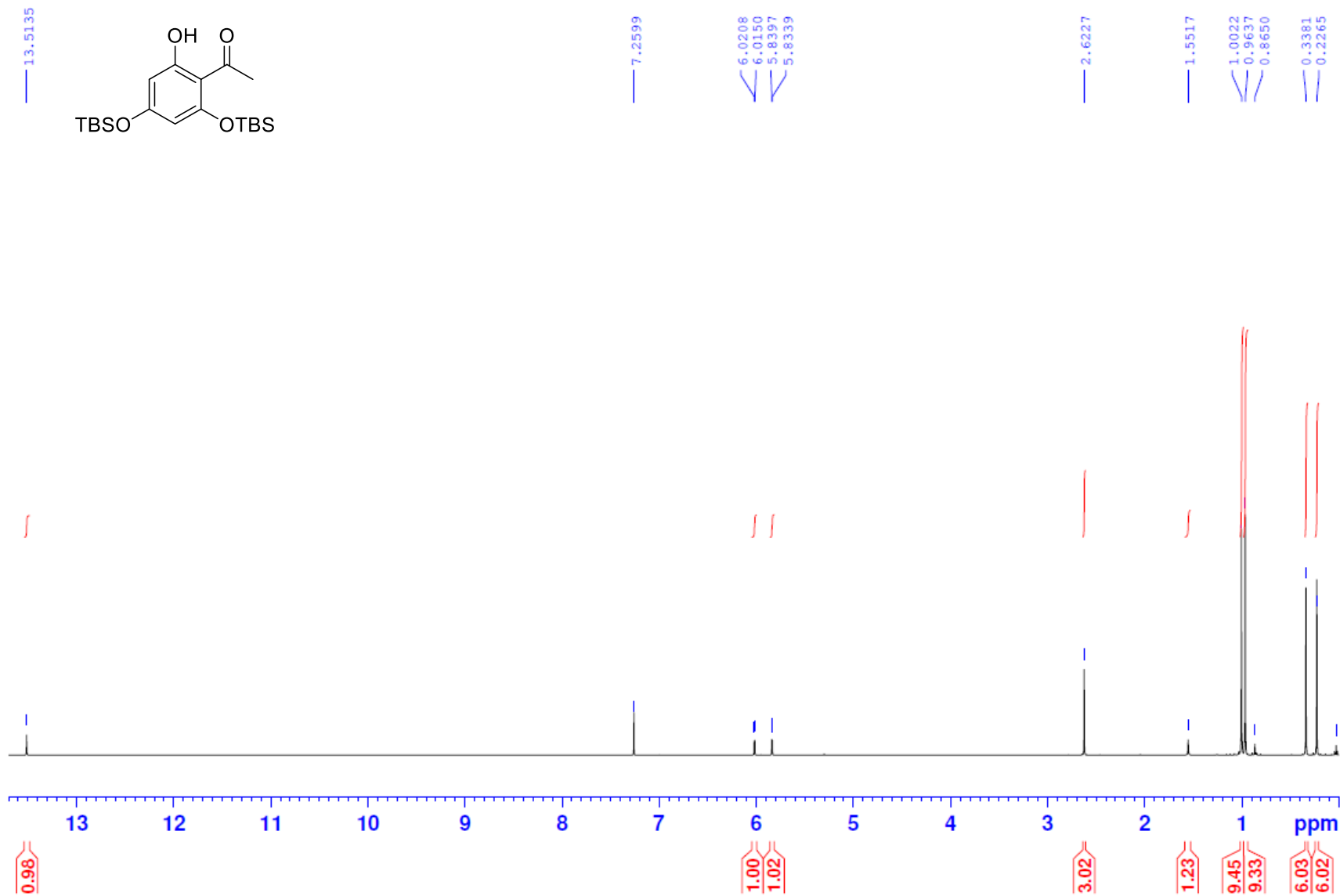
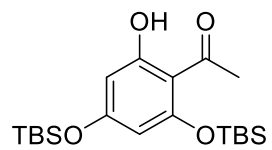
ABC-KSJ-F-079-carac



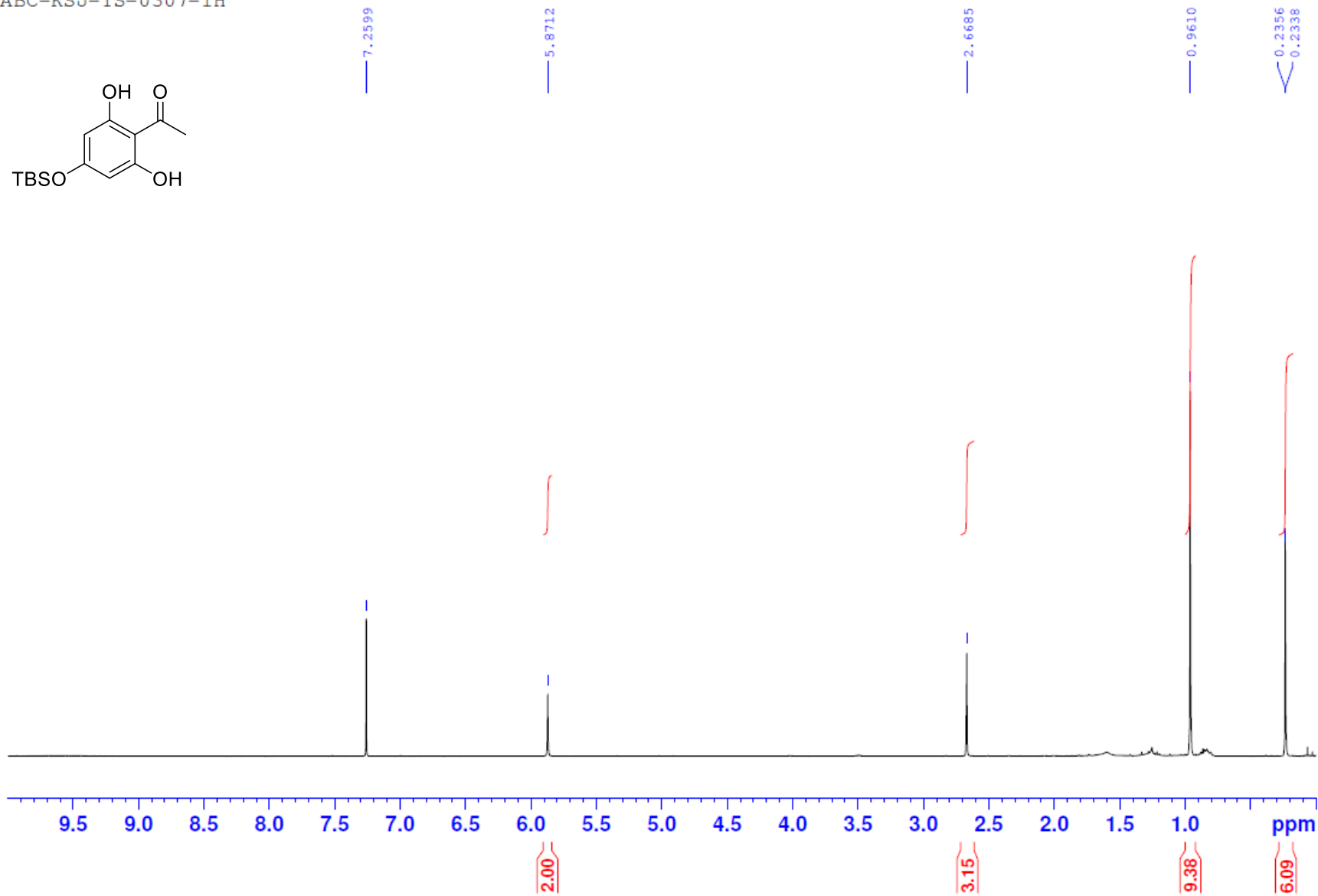
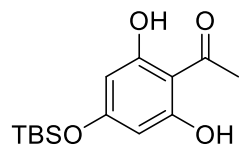
ABC-KSJ-F-080-carac



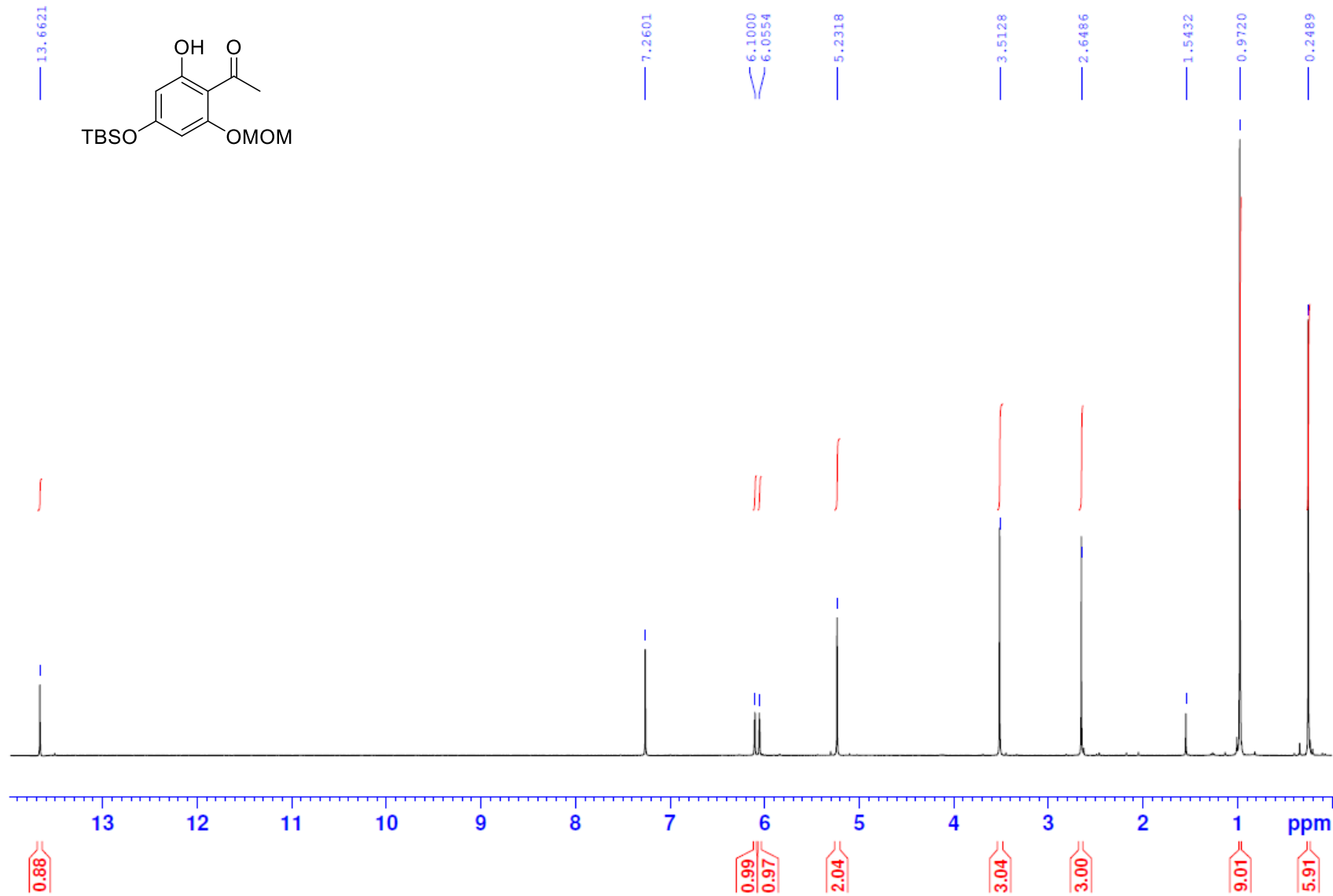
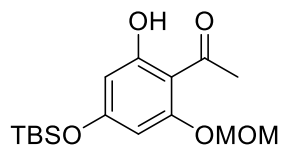
ABC-KSJ-TS-0306-1H



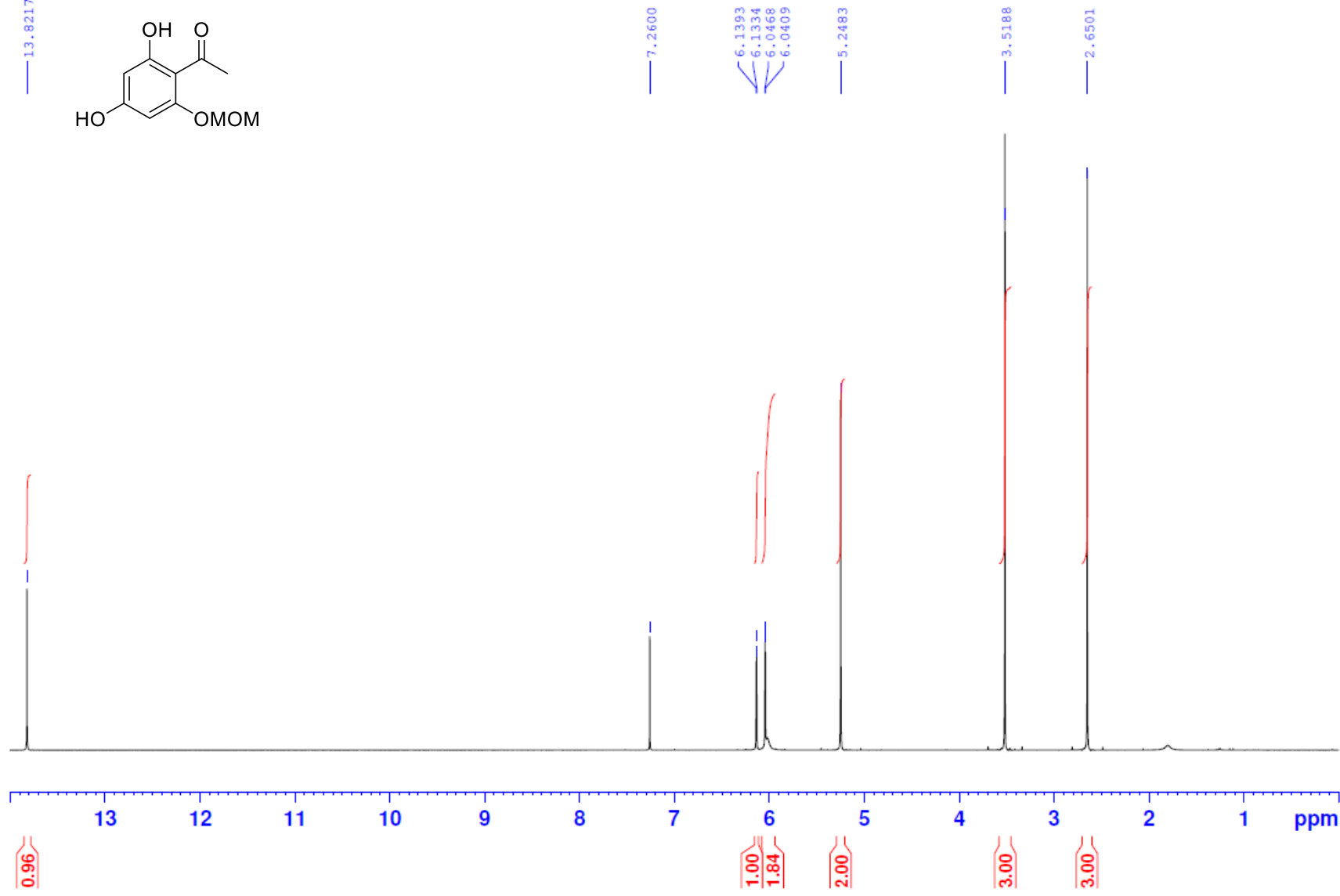
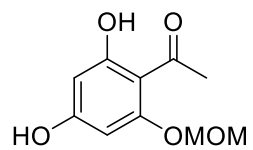
ABC-KSJ-TS-0307-1H



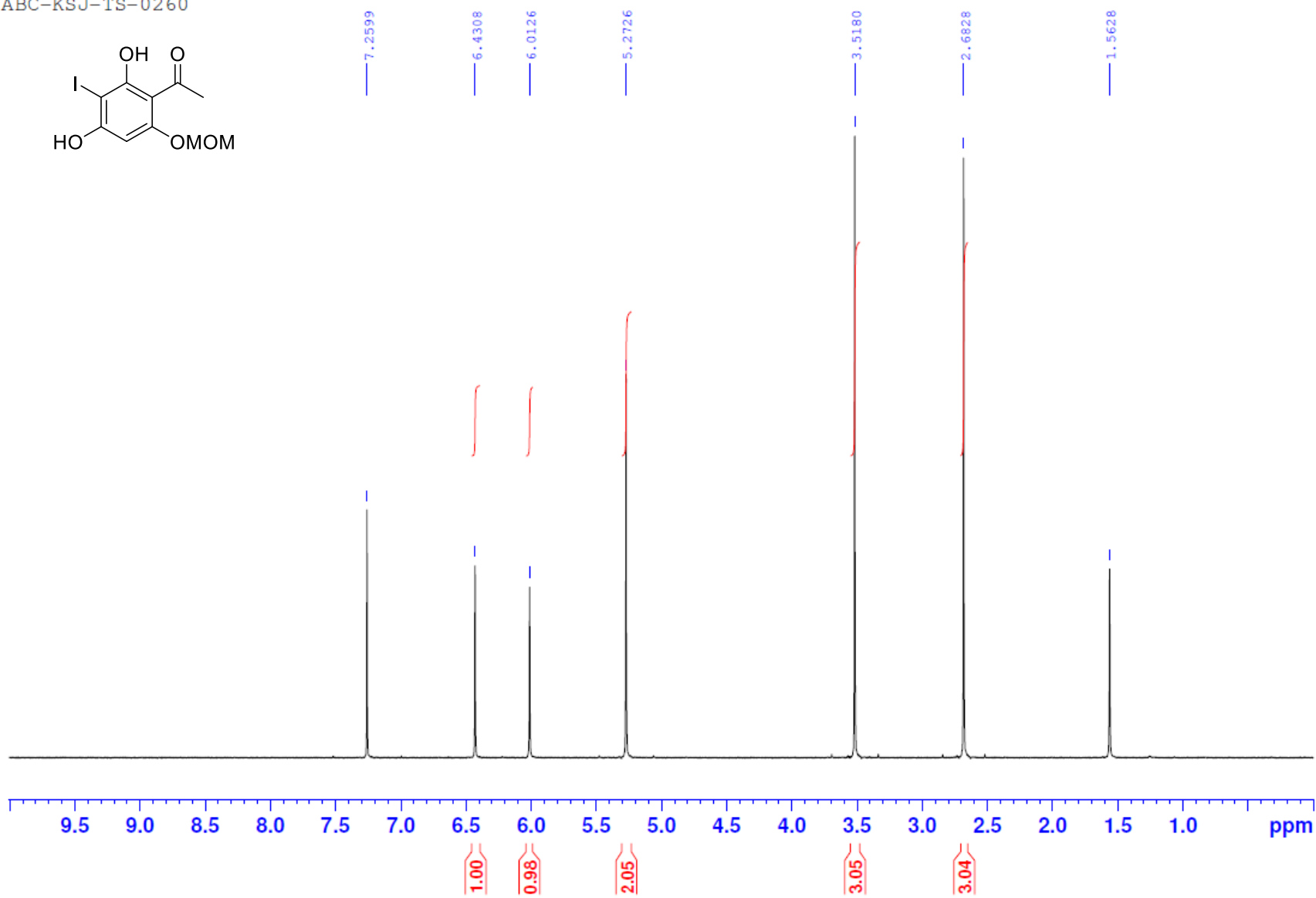
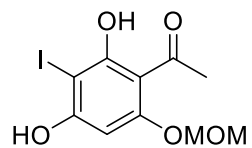
ABC-KSJ-TS-0495-f2-10



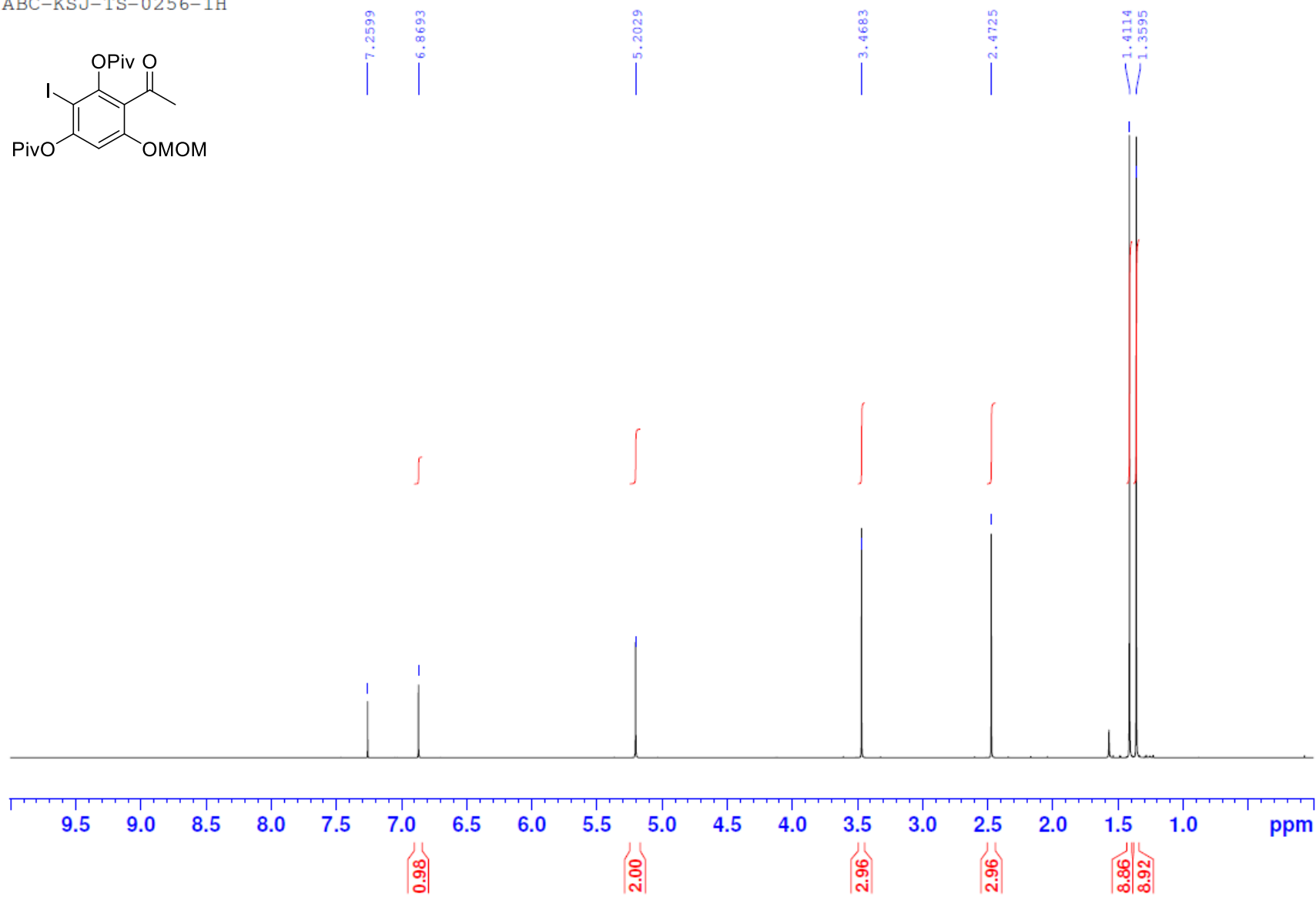
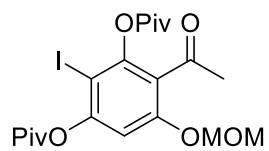
ABC-KSJ-TS-0255



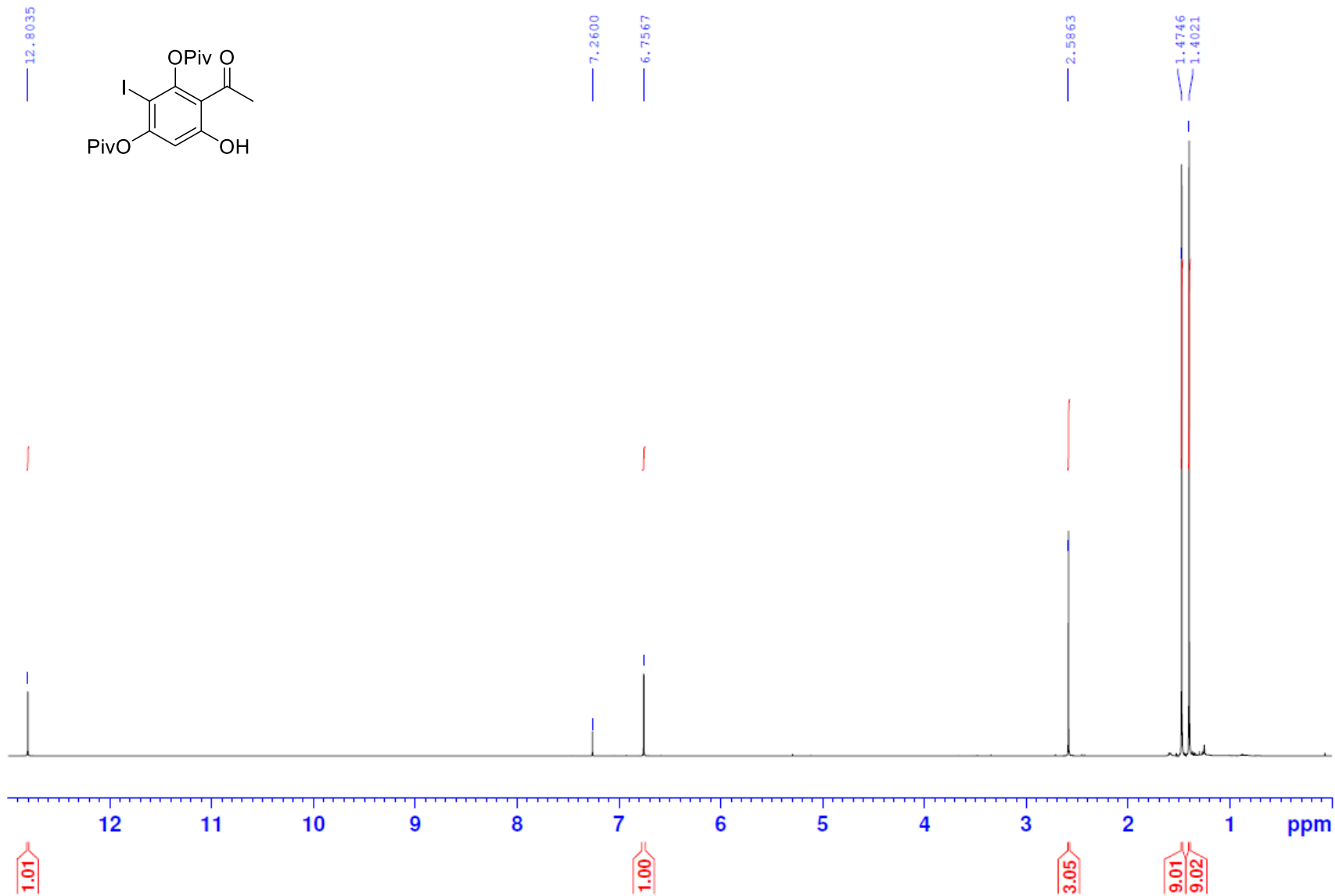
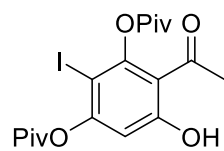
ABC-KSJ-TS-0260



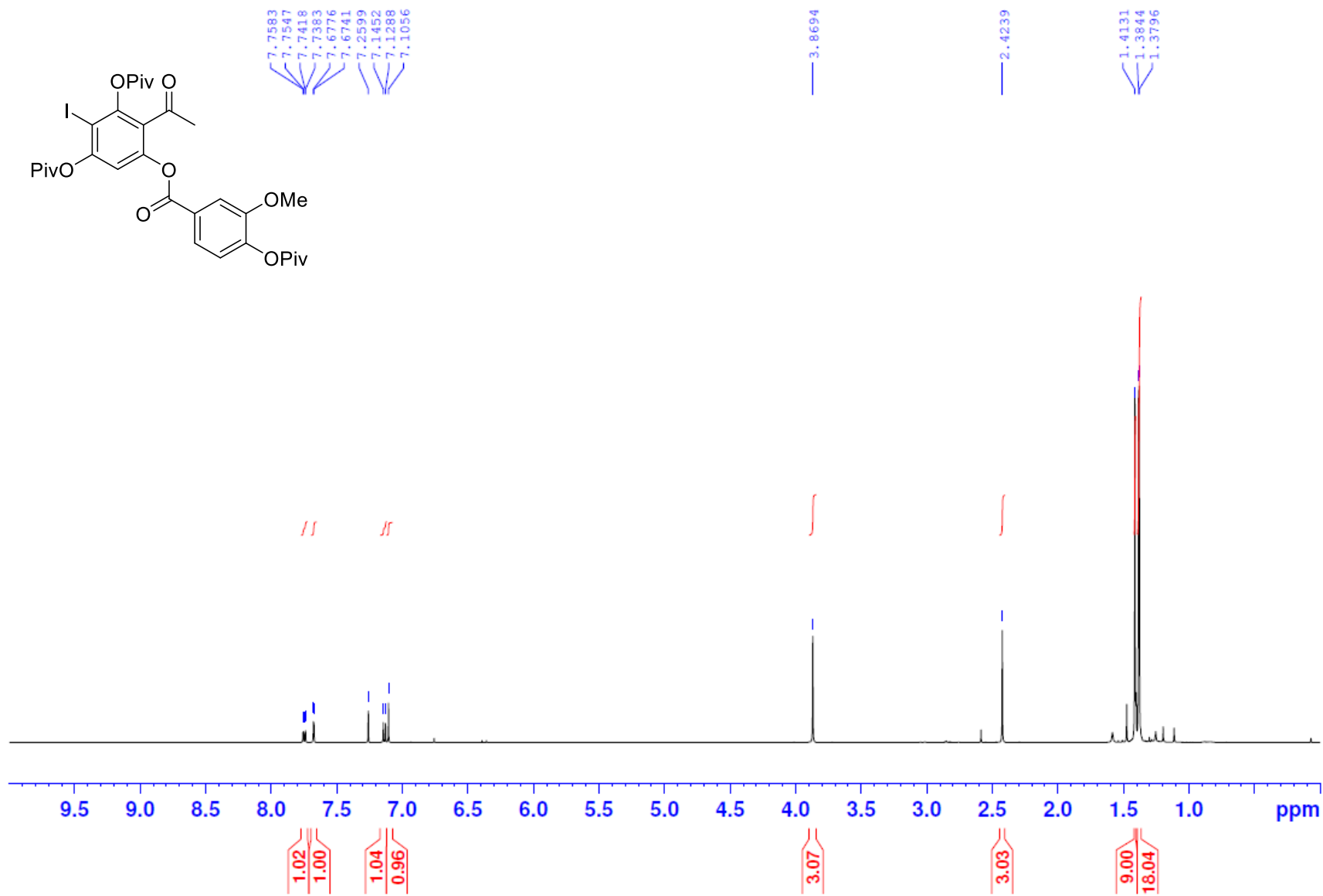
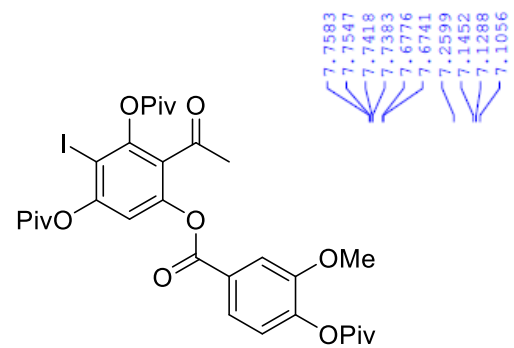
ABC-KSJ-TS-0256-1H



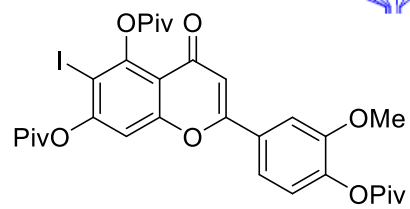
ABC-KSJ-TS-0257-1H



ABC-KSJ-TS-0270-1H



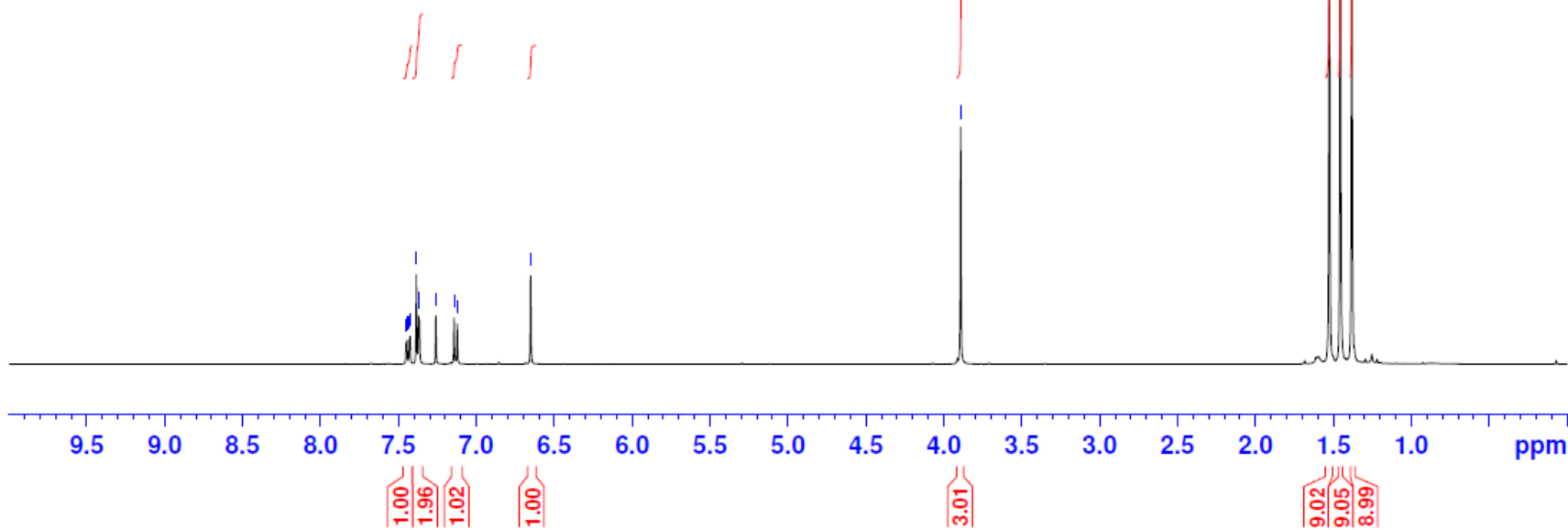
ABC-KSJ-TS-0273-1H



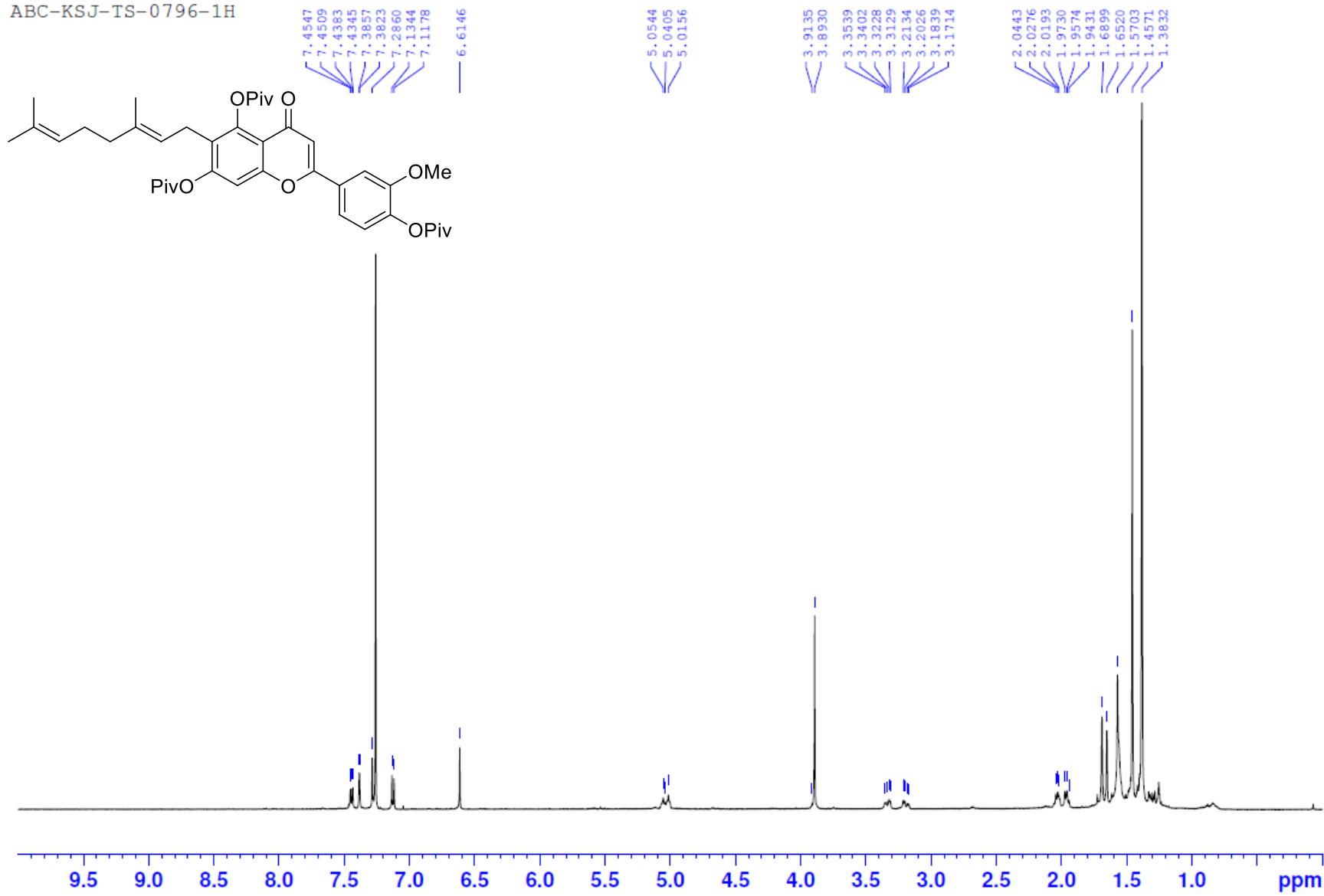
7.4508
7.4461
7.4301
7.4254
7.3851
7.3705
7.3663
7.2595
7.1431
7.1224
6.6516

3.8920

1.5264
1.4565
1.3817

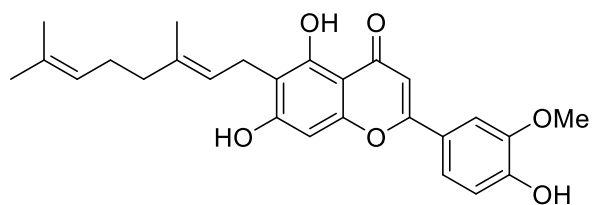


ABC-KSJ-TS-0796-1H

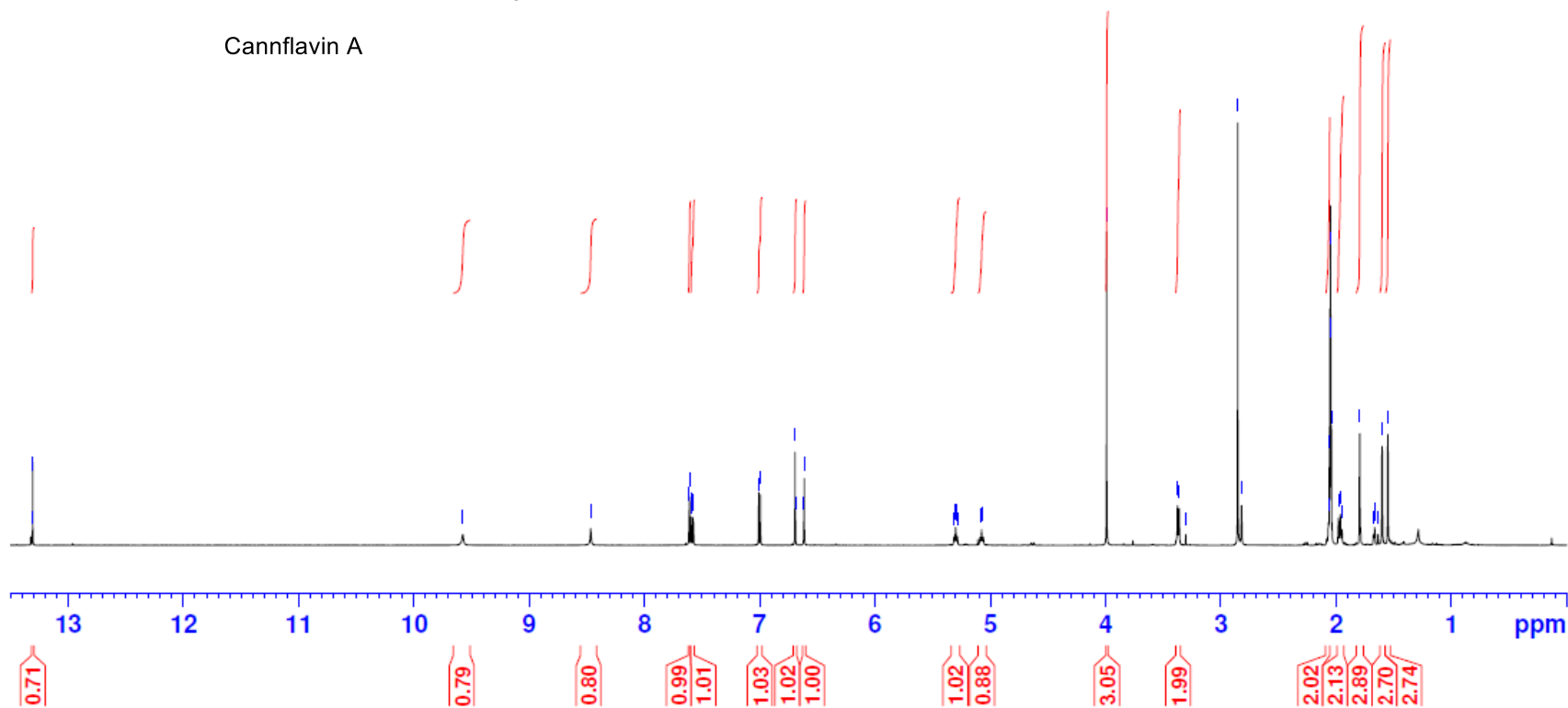


Cannflavin A
ABC-KSJ-TS-0291-1H

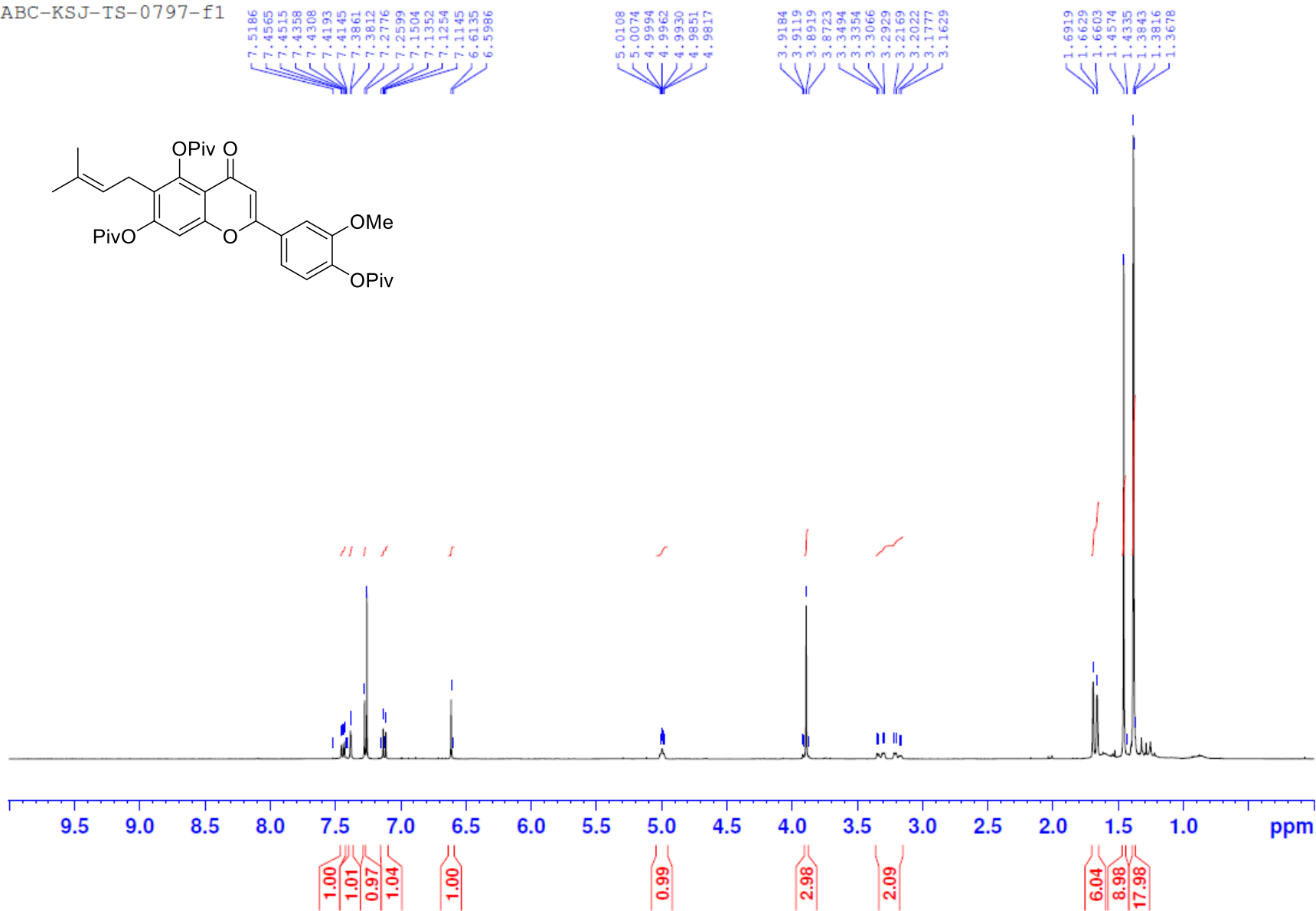
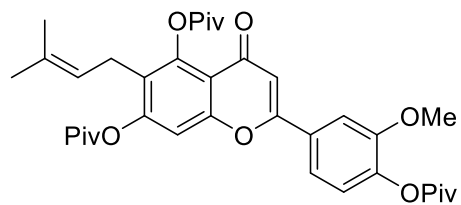
13.3109
13.3069
9.5759
8.4663
7.6141
7.6099
7.5952
7.5910
7.5786
7.5743
7.0095
6.9929
6.6943
6.6903
6.6181
6.6145
5.3133
5.3036
5.3013
5.2988
5.2965
5.2869
5.2844
5.0782
5.0754
5.0725
3.9910
3.3759
3.3617
3.3047
2.8539
2.8207
2.0666
2.0587
2.0543
2.0500
2.0456
2.0412
1.9804
1.9641
1.9501
1.7970
1.7952
1.6757
1.6691
1.6664
1.6645
1.6370
1.6022
1.6002
1.5514



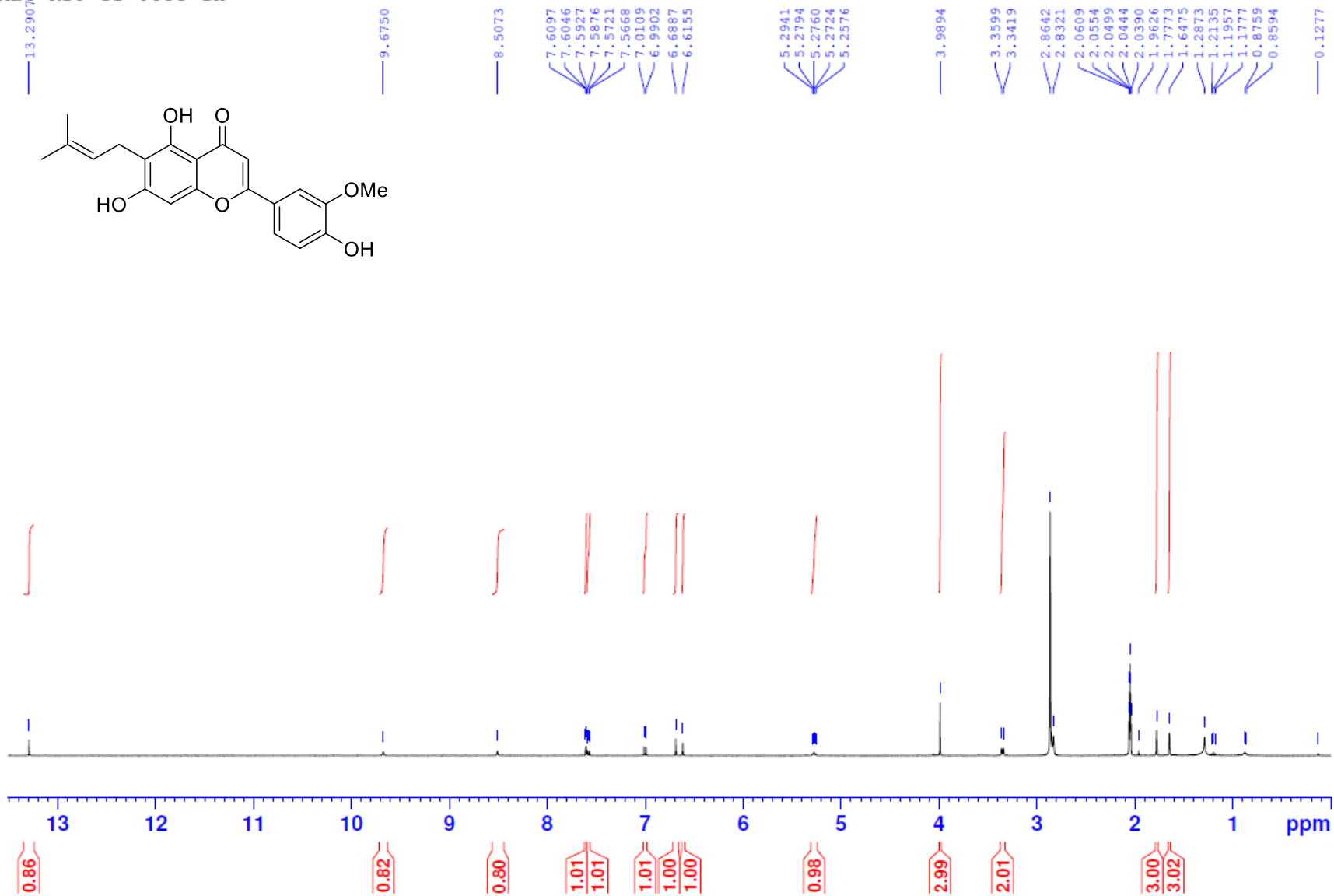
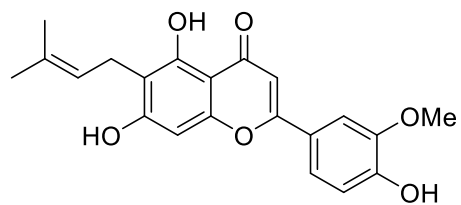
Cannflavin A



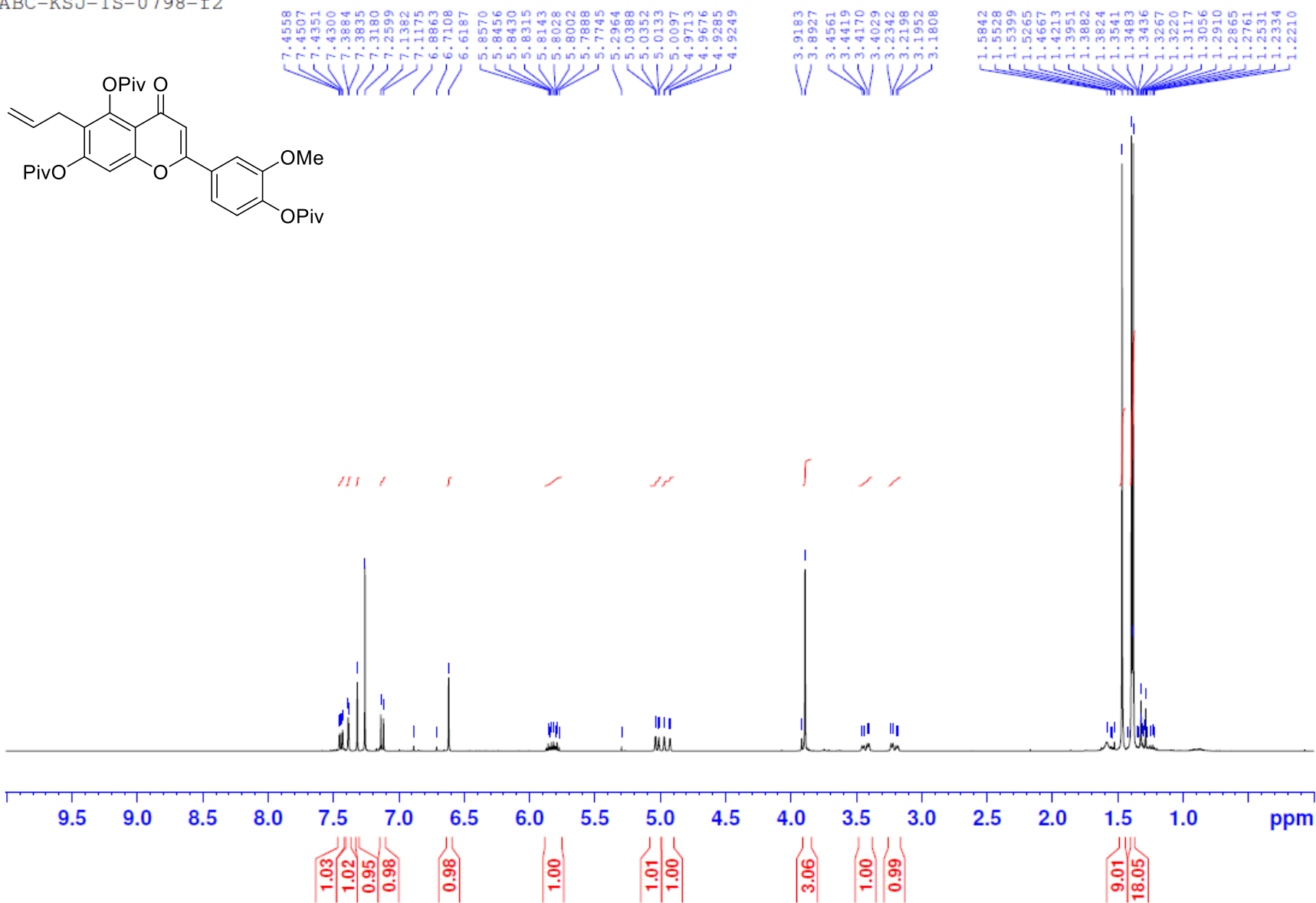
ABC-KSJ-IS-0797-f1



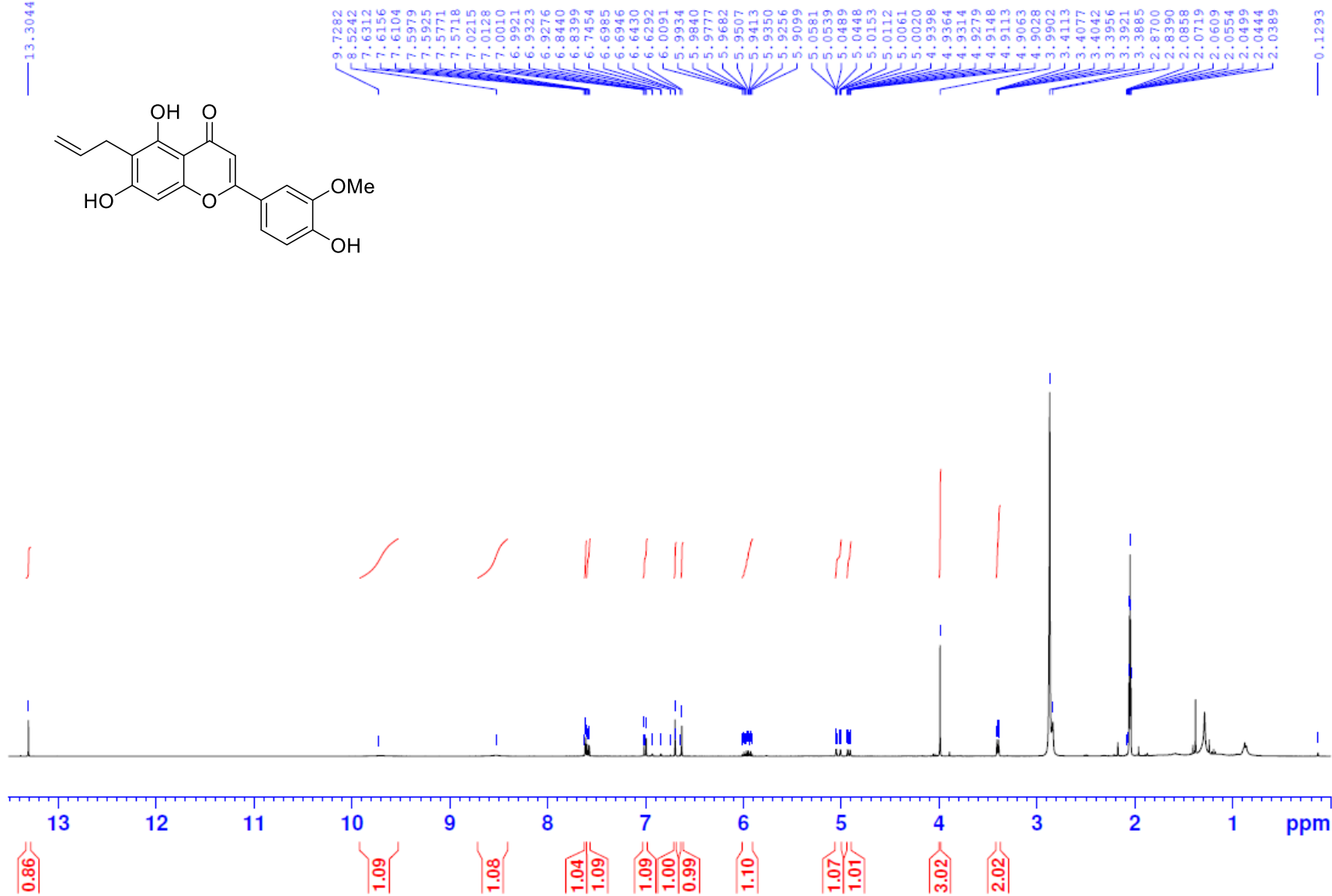
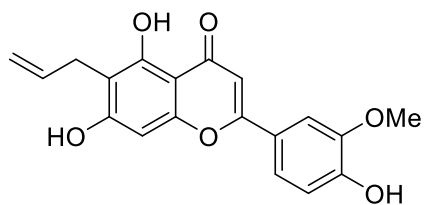
ABC-KSJ-TS-0833-1H



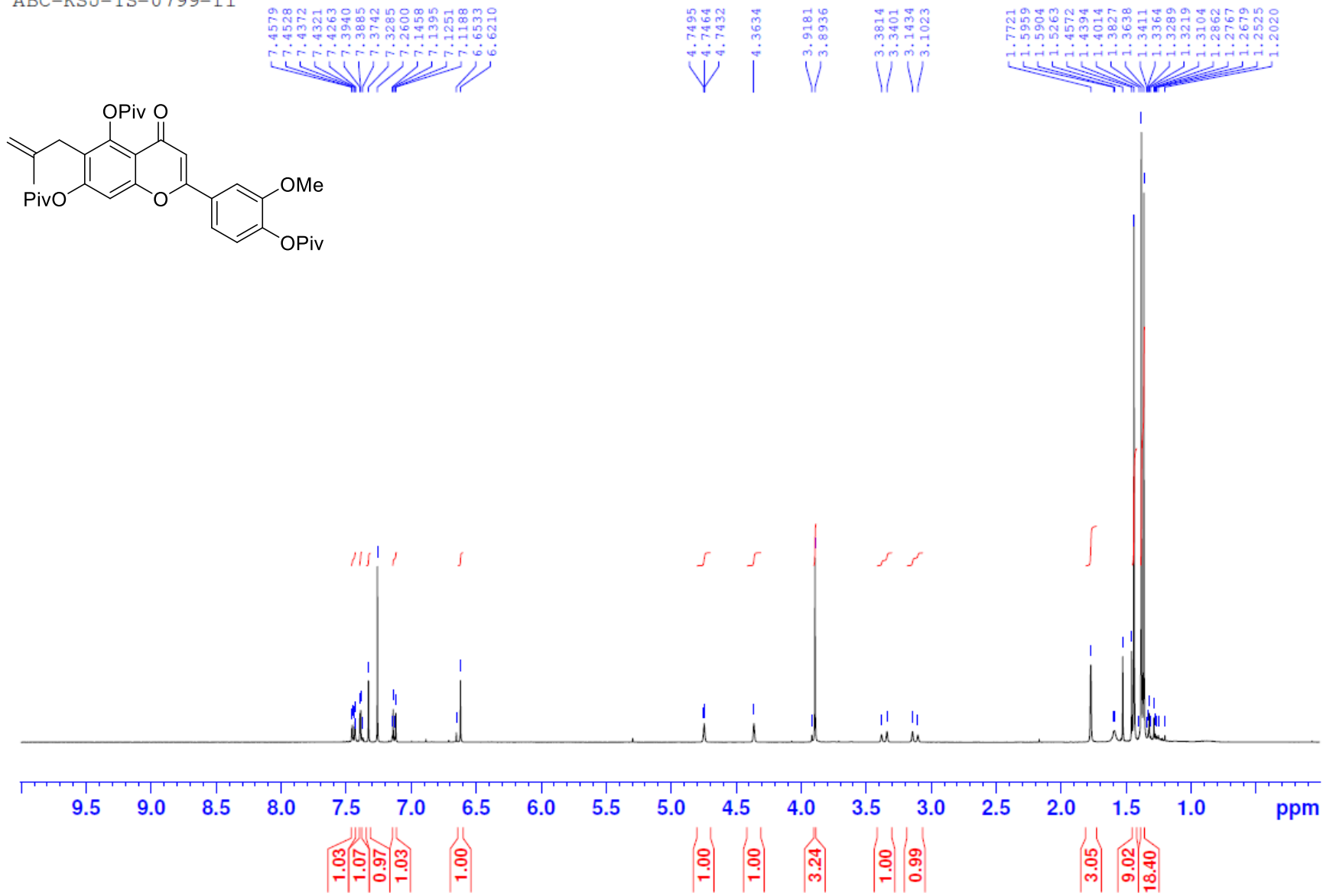
ABC-KSJ-TS-0798-f2



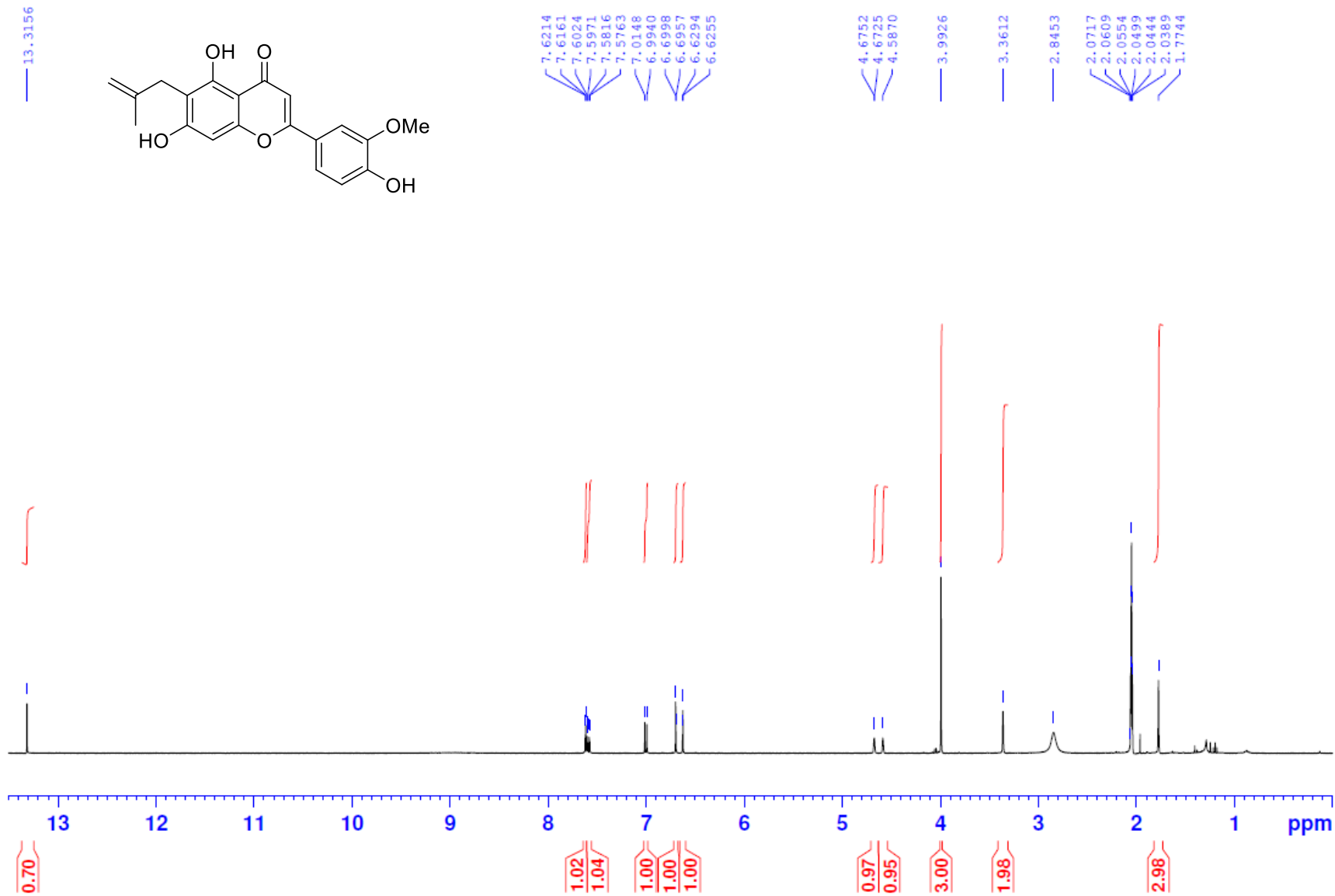
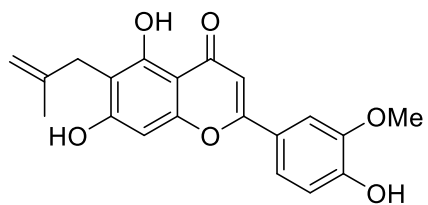
ABC-KSJ-IS-0834-f1



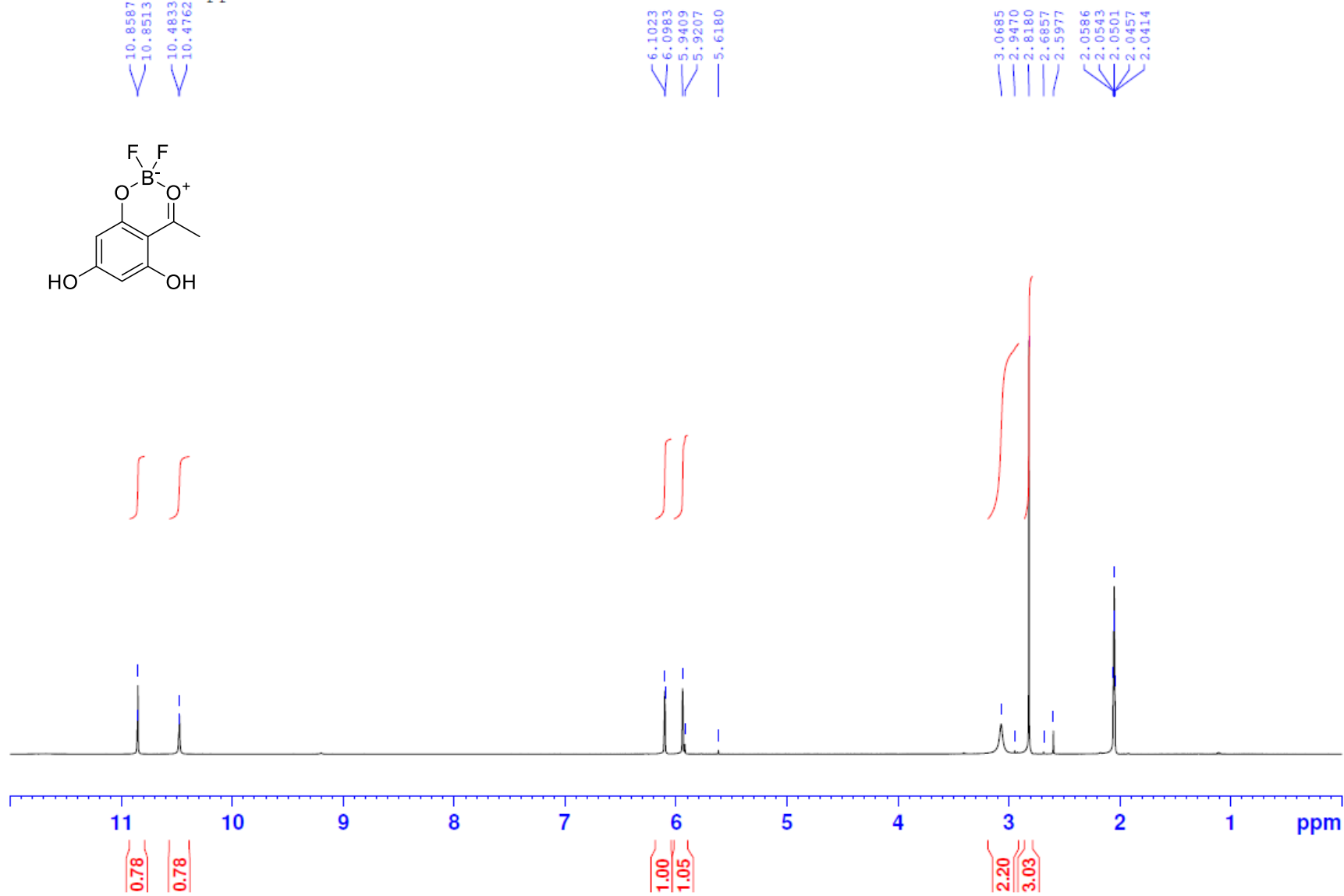
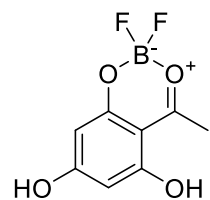
ABC-KSJ-TS-0799-f1



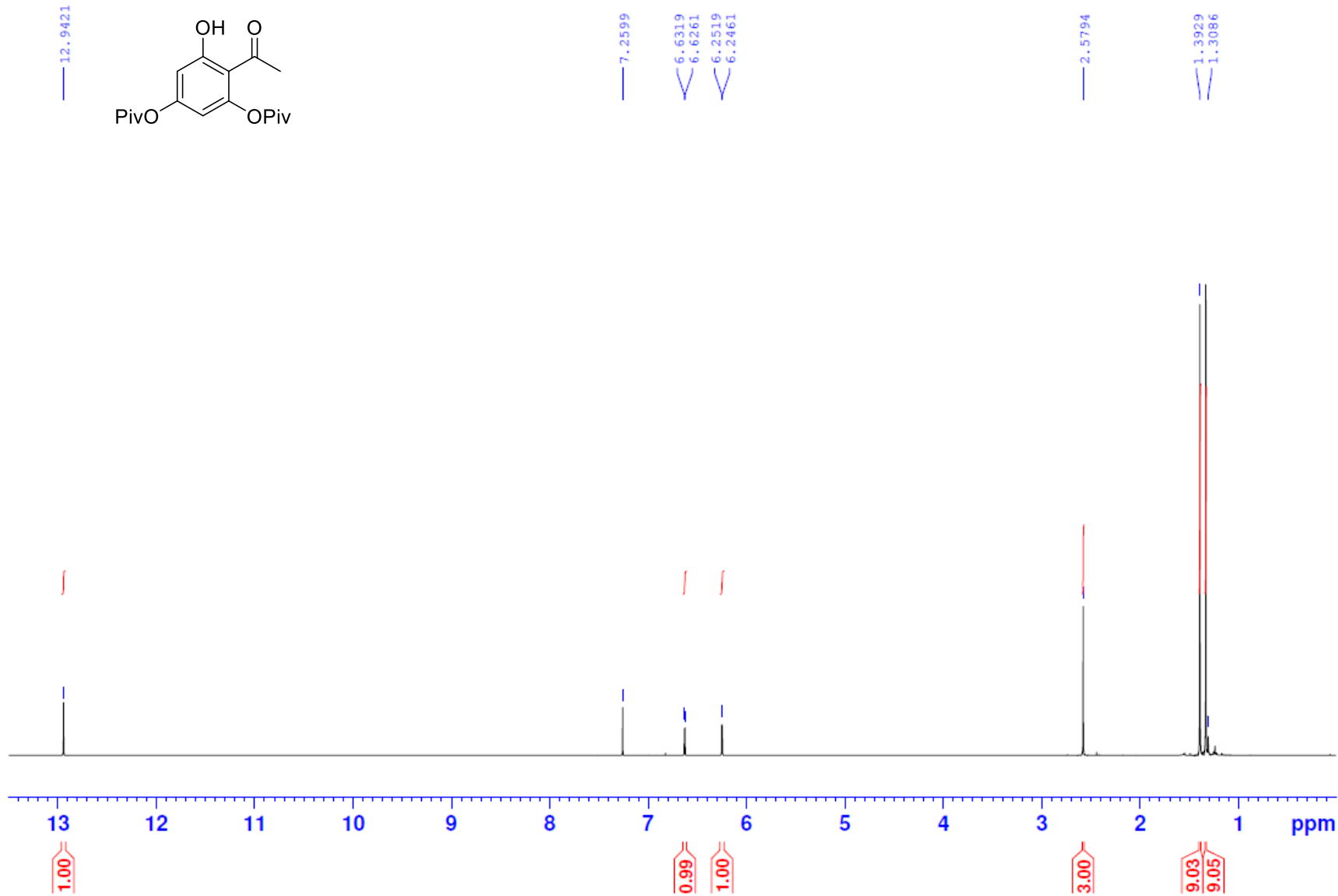
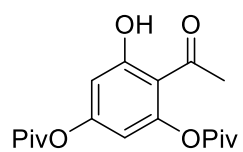
ABC-KSJ-TS-0832-f1



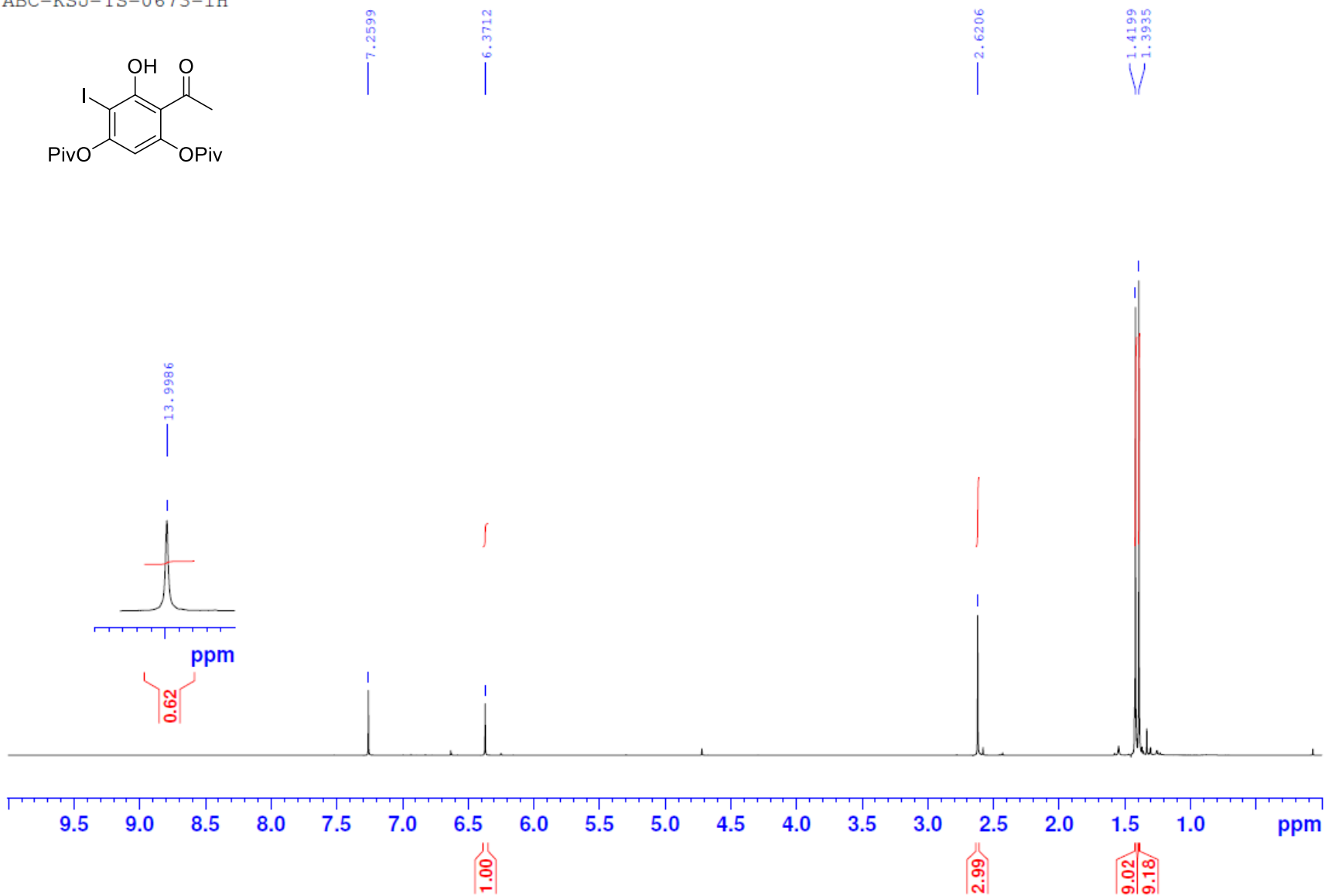
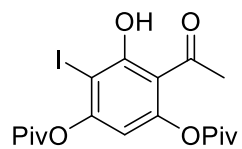
ABC-KSJ-TS-0840-ppt



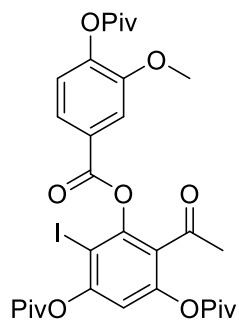
ABC-KSJ-TS-0649-1H



ABC-KSJ-TS-0673-1H



ABC-KSJ-TS-0202-1H

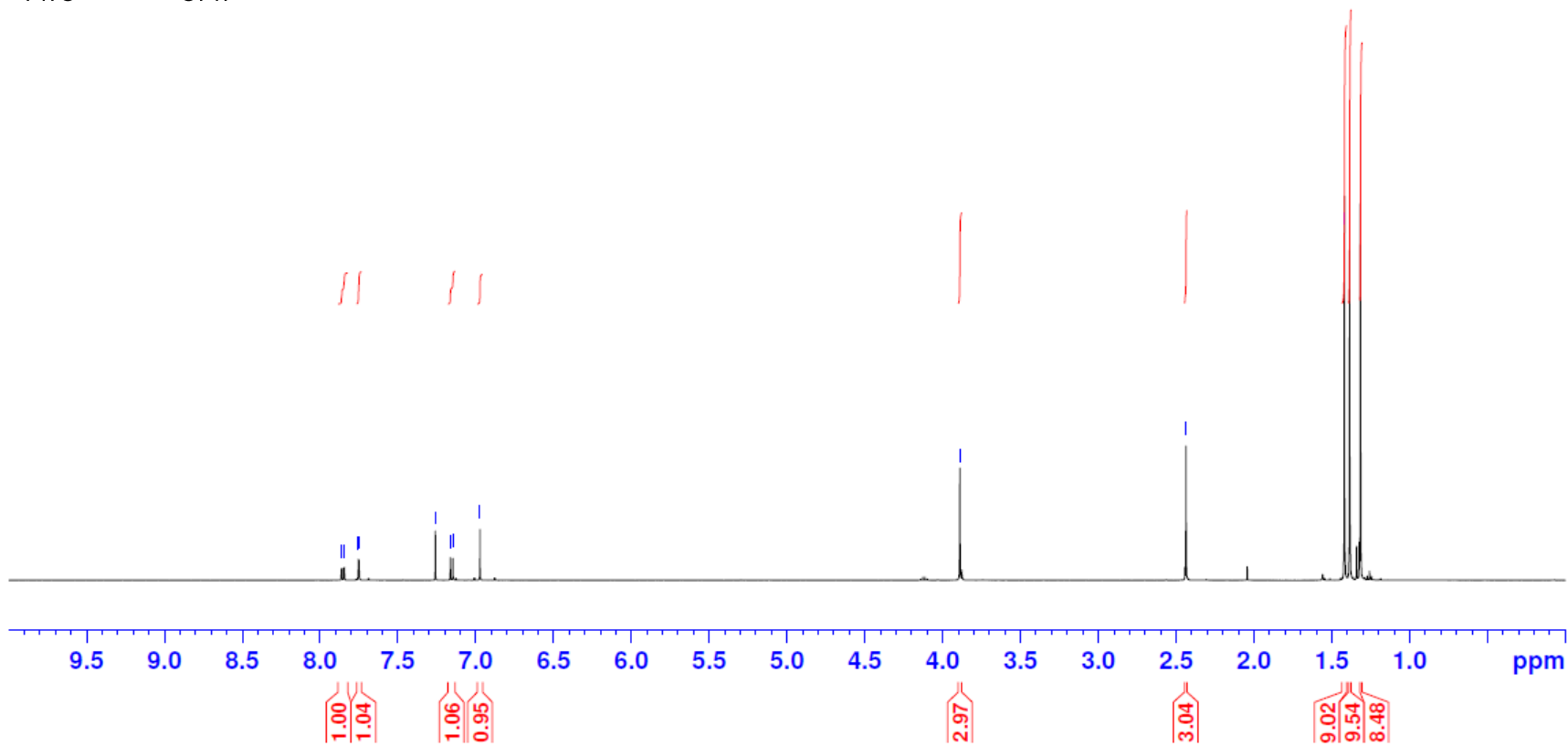


7.8642
7.8603
7.8477
7.8438
7.7541
7.7503
7.2597
7.1637
7.1472
6.9734

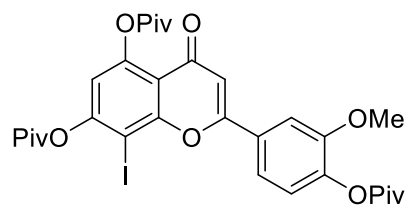
3.8902

2.4366

1.4191
1.3858
1.3160



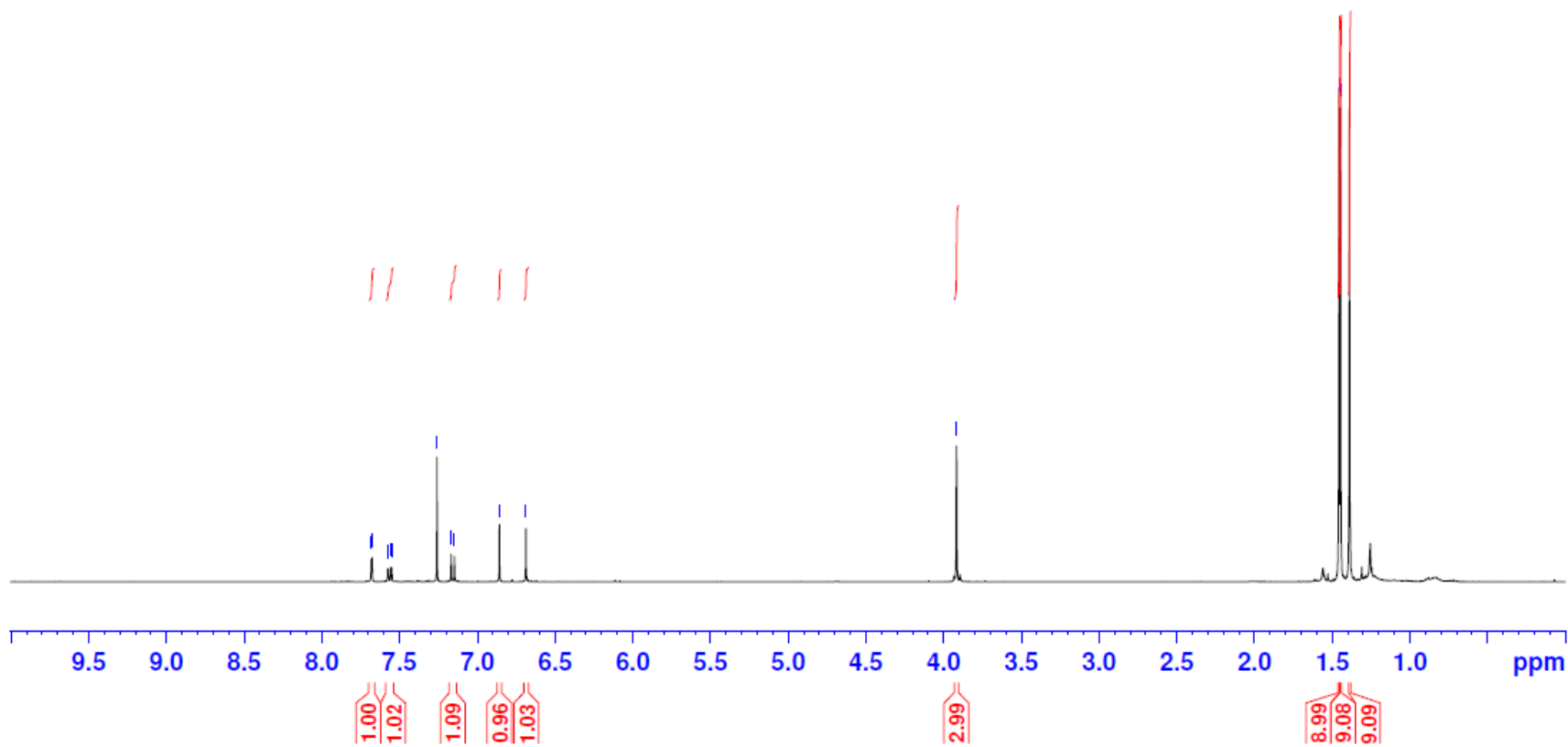
ABC-KSJ-TS-0211-1H



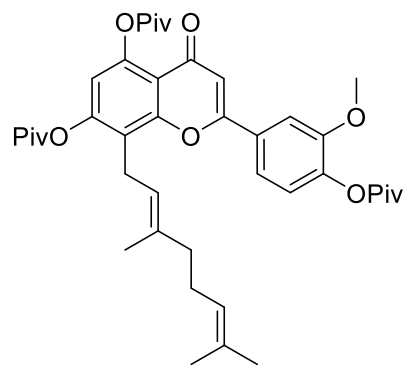
7.6823
7.6774
7.5765
7.5714
7.5557
7.5506
7.2599
7.1680
7.1472
6.8579
6.6877

3.9169

1.4562
1.4463
1.3891



ABC-KSJ-TS-0724-1H

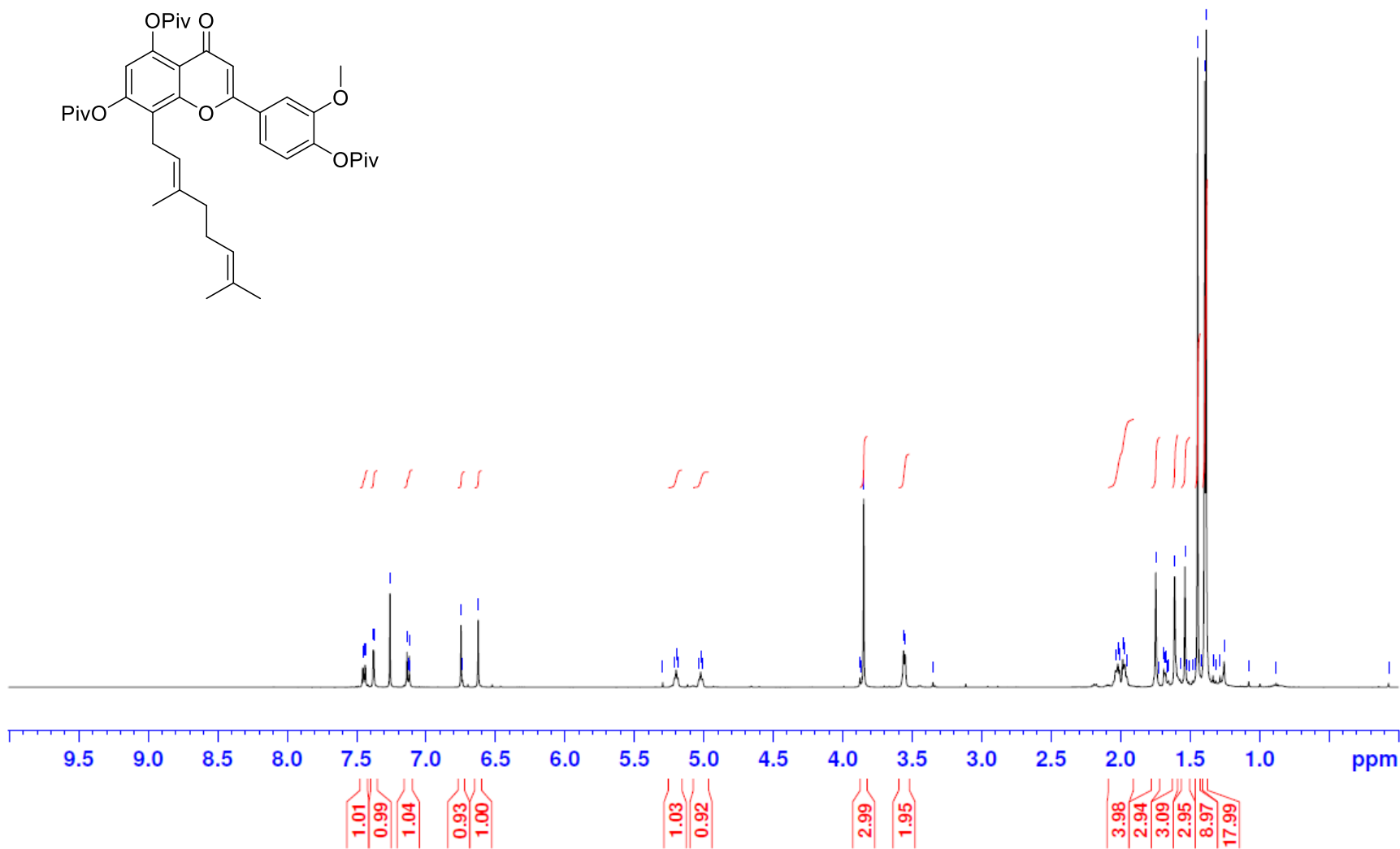


7.4562
7.4527
7.4398
7.4361
7.3800
7.3767
7.2599
7.1377
7.1310
7.1211
7.1146
6.7484
6.7366
6.6248

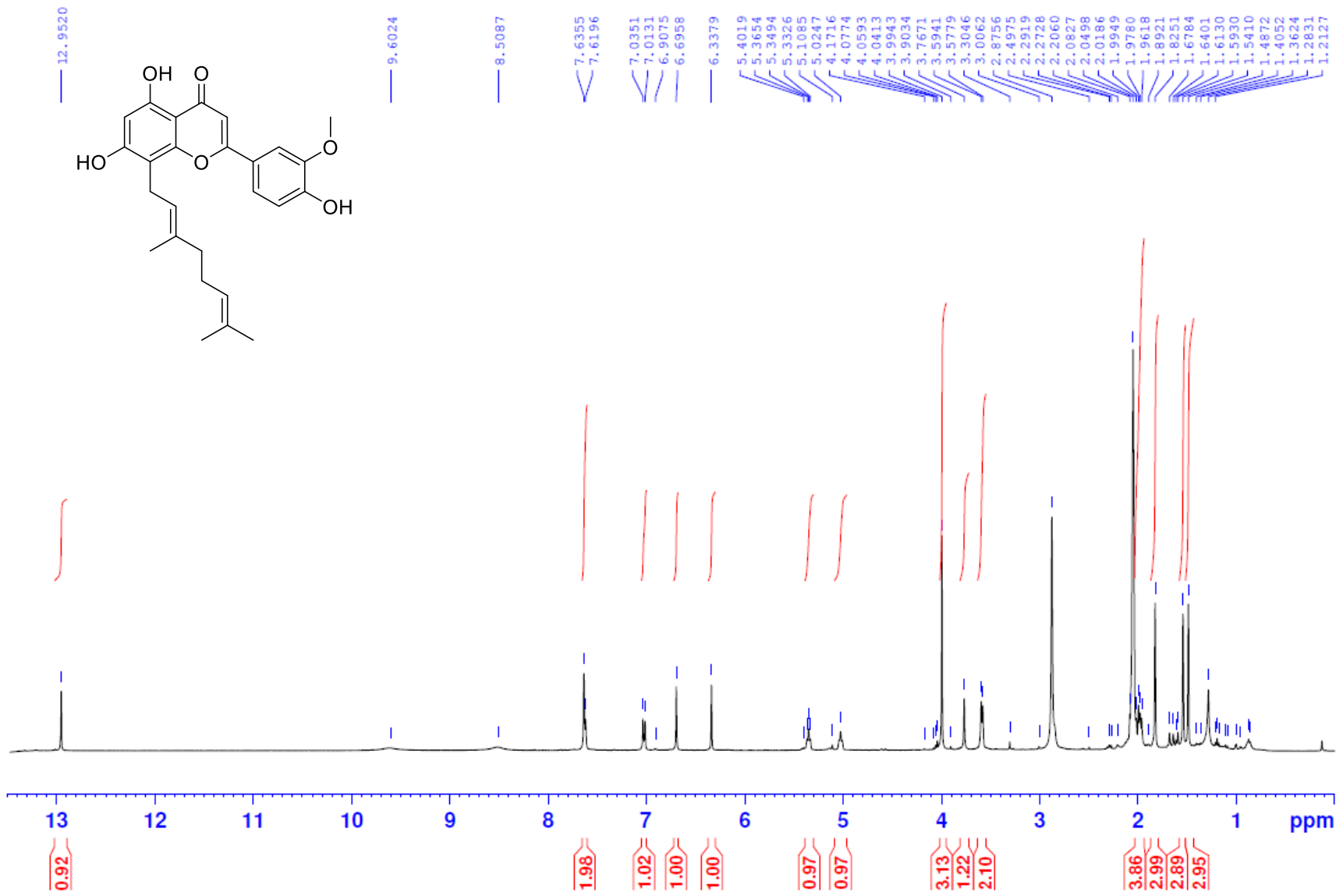
5.2960
5.2104
5.1994
5.1880
5.0351
5.0226
5.0093

3.8765
3.8705
3.8491
3.5621
3.5505
3.3509

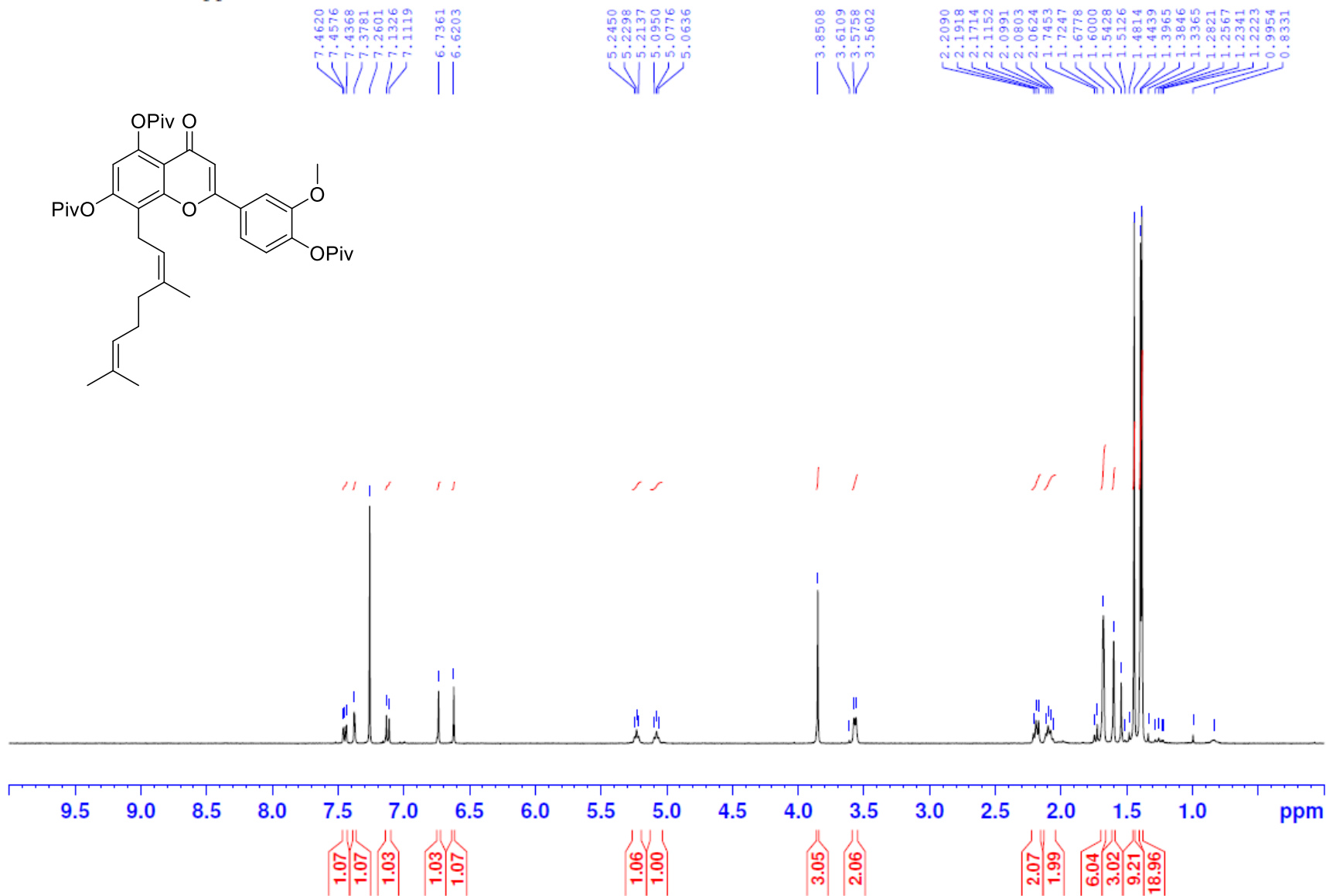
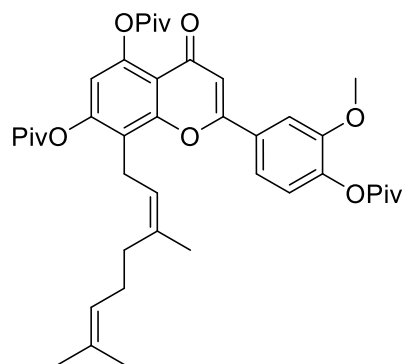
2.0356
2.0194
2.0070
1.9844
1.9690
1.9546
1.7459
1.7243
1.6887
1.6797
1.6757
1.6611
1.6539
1.6103
1.5709
1.5356
1.5201
1.5089
1.4814
1.4663
1.4449
1.4215
1.3937
1.3830
1.3339
1.3154
1.2843
1.2539



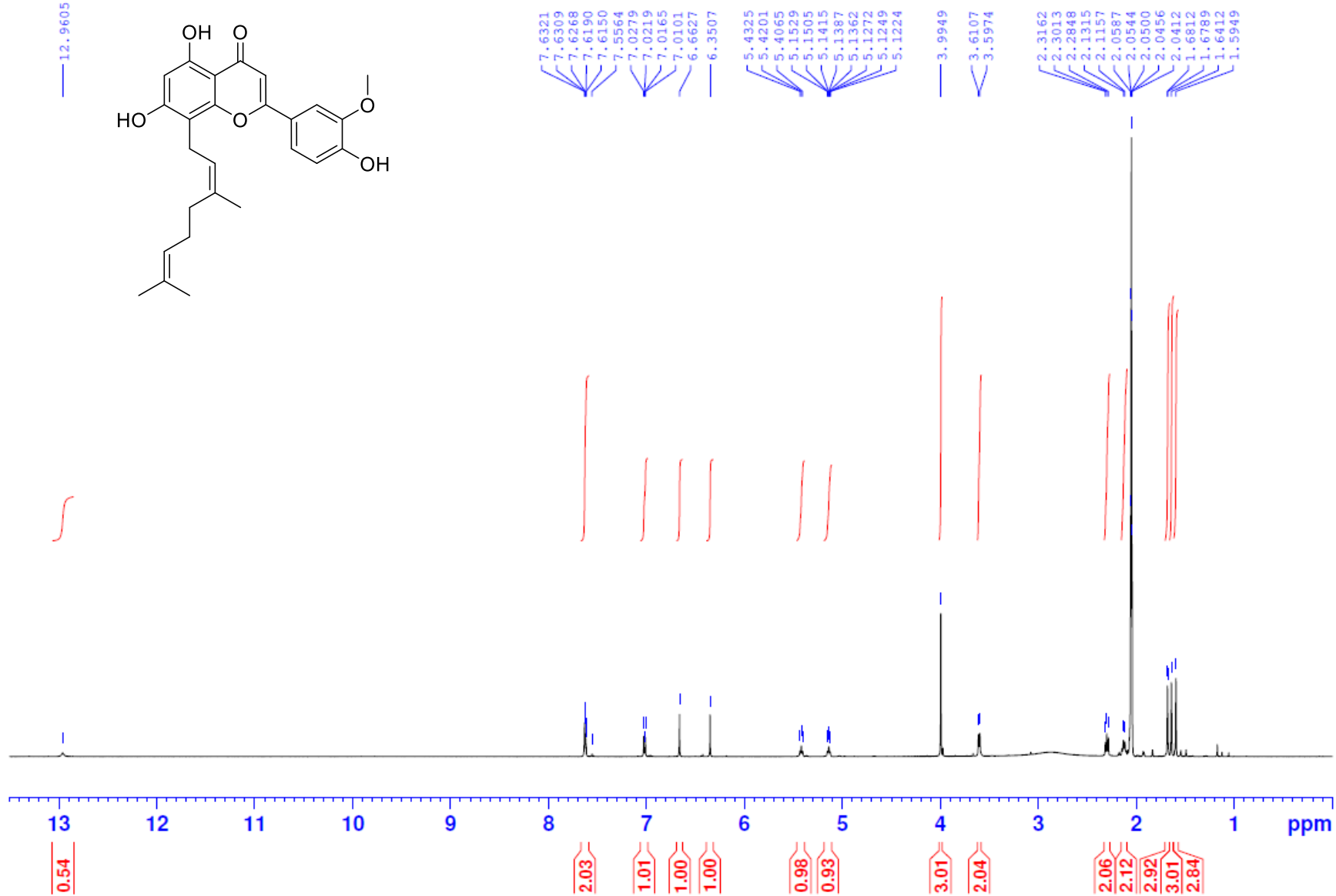
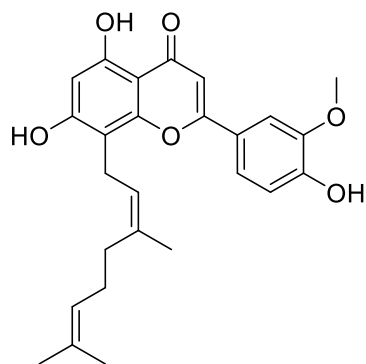
ABC-KSJ-TS-0727-1H



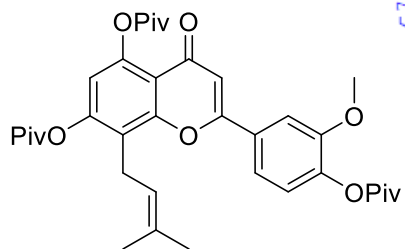
ABC-KSJ-TS-0729-ppt-MeOH



ABC-KSJ-TS-0733-carac



ABC-KSJ-TS-0735-ppt

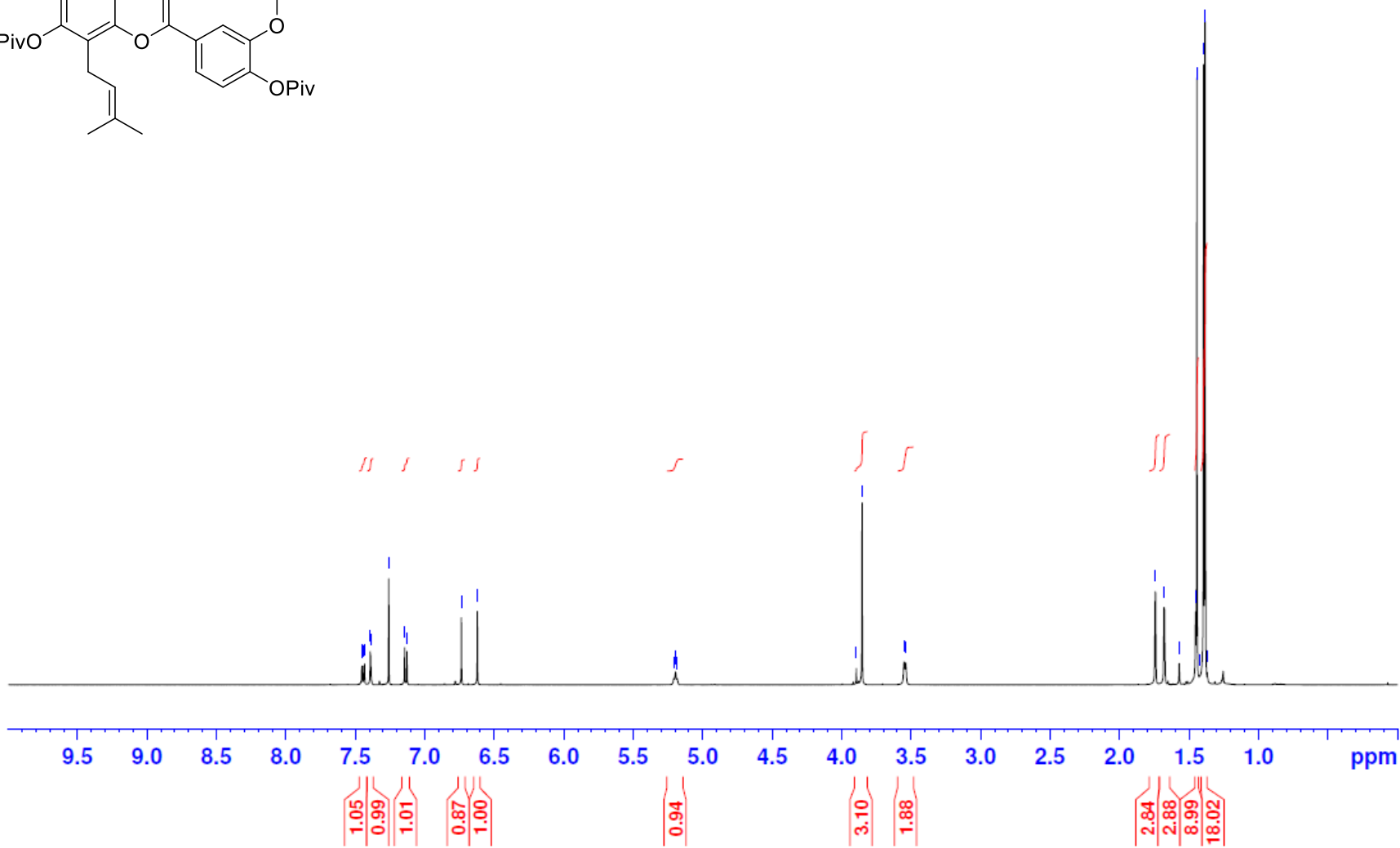


7.4541
7.4501
7.4376
7.4336
7.3929
7.3890
7.2600
7.1457
7.1292
6.7368
6.6225

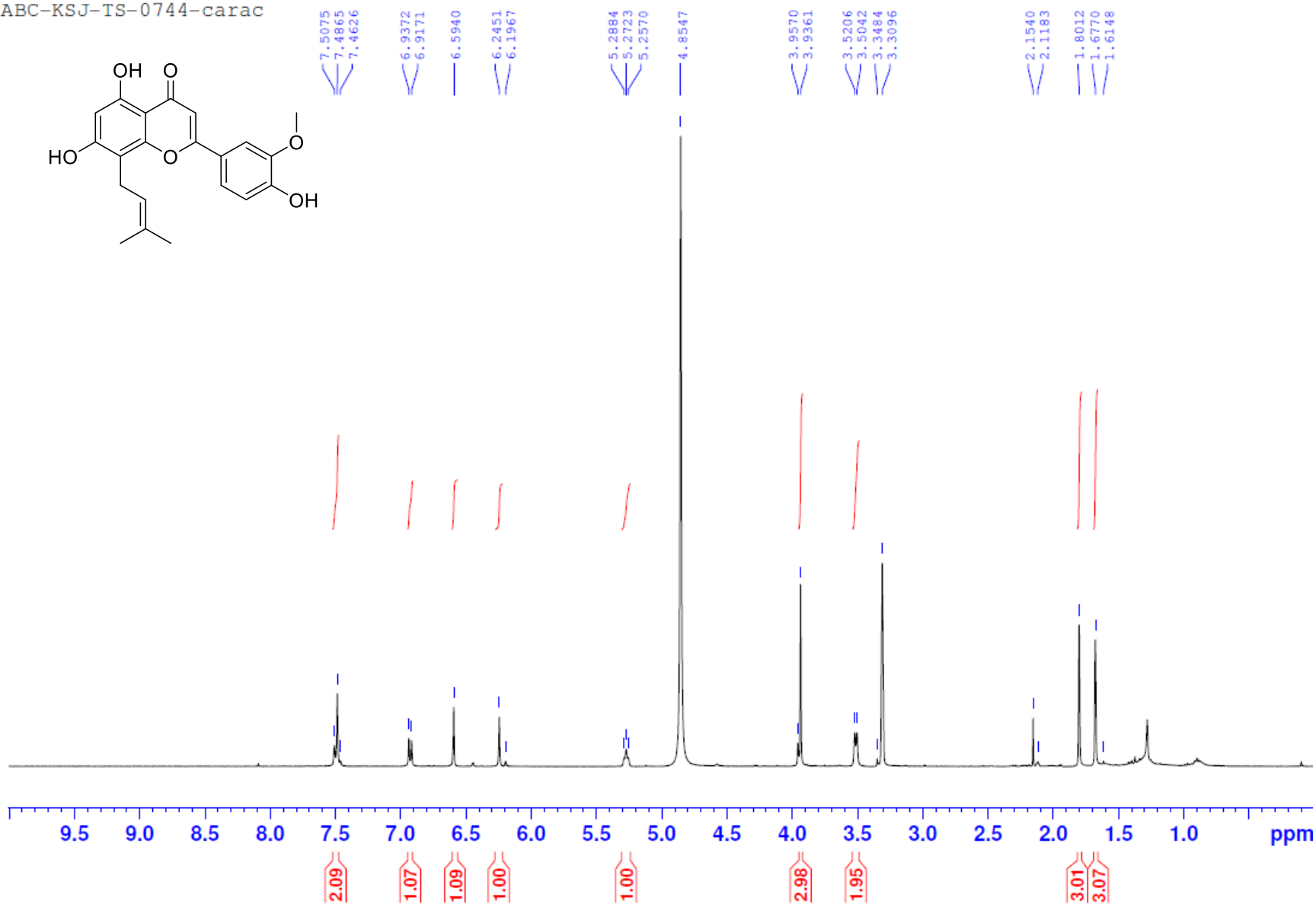
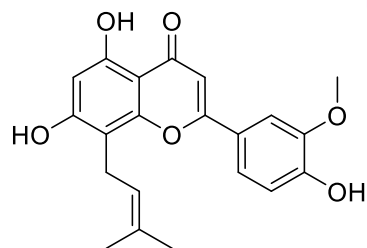
5.2080
5.2052
5.1984
5.1957
5.1931
5.1862
5.1833

3.8946
3.8534
3.5507
3.5390

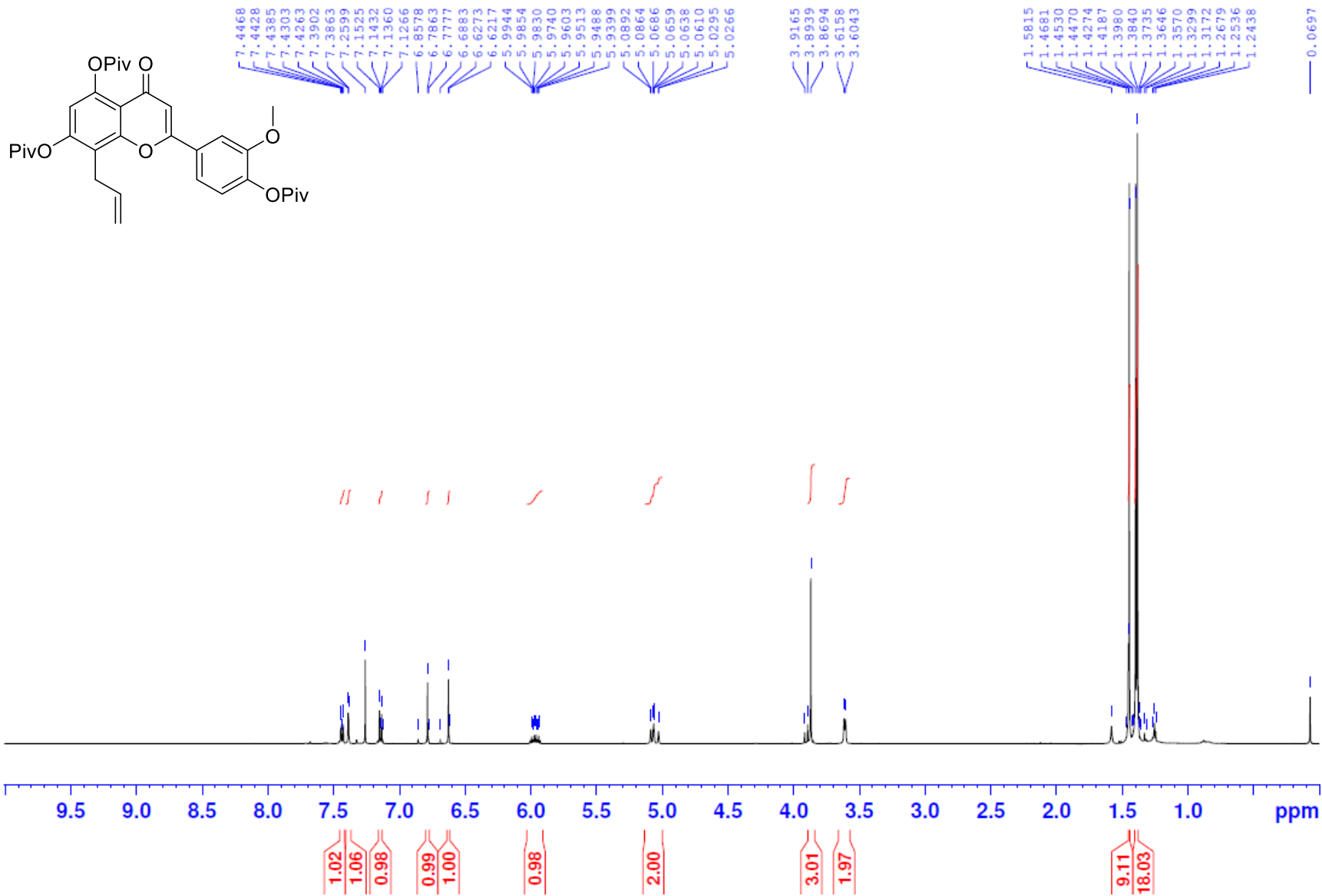
1.7425
1.6795
1.6776
1.5713
1.4537
1.4441
1.4230
1.3959
1.3848
1.3679



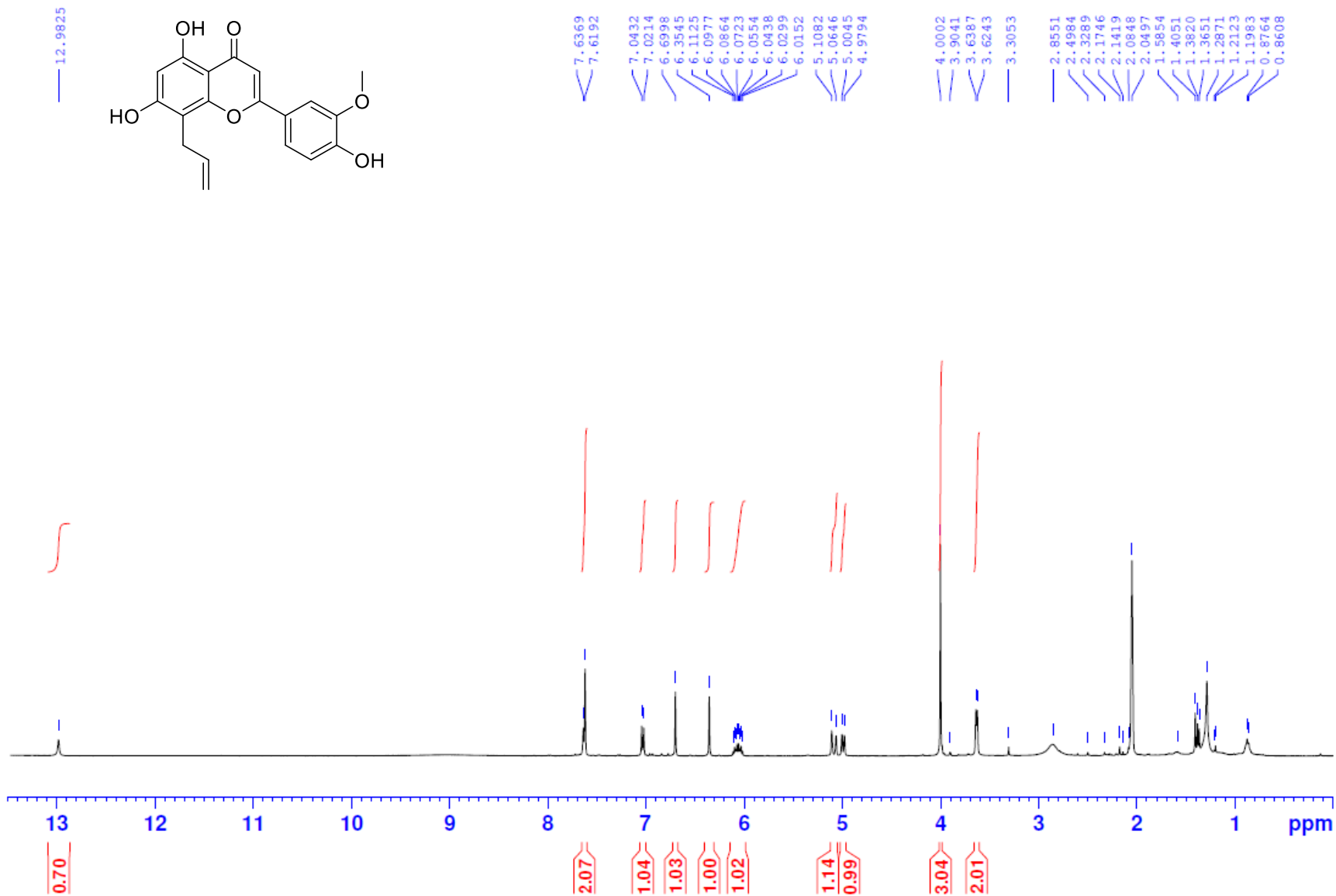
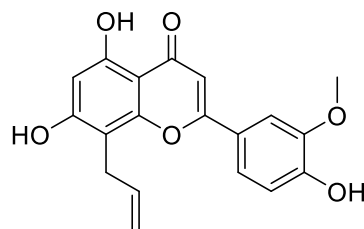
ABC-KSJ-IS-0744-carac



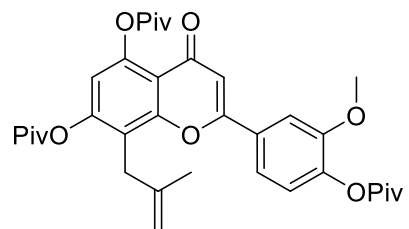
ABC-KSJ-TS-0730-1H



ABC-KSJ-TS-0734-1H



ABC-KSJ-TS-0792-ppt-MeOH

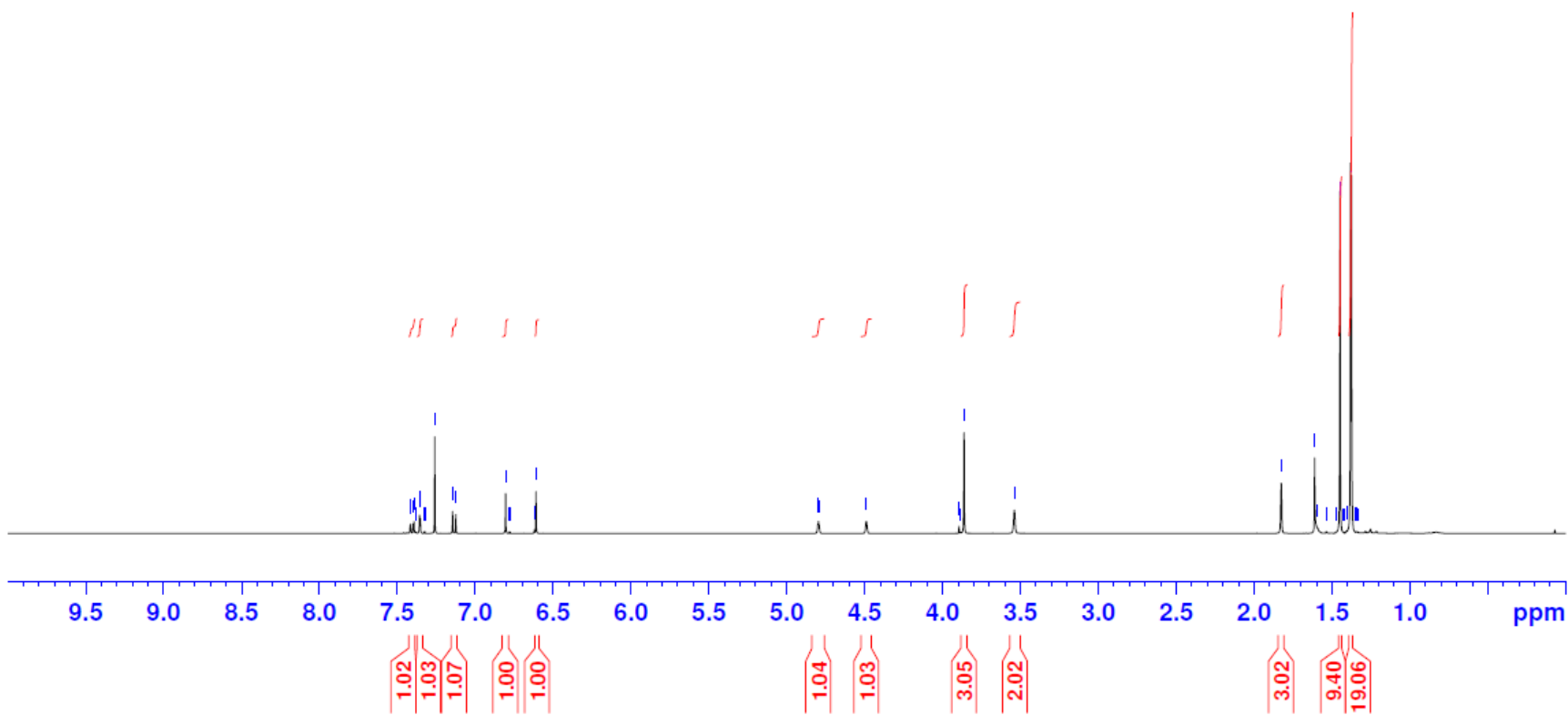


7.4184
7.4134
7.3978
7.3927
7.3846
7.3796
7.3576
7.3528
7.3279
7.3223
7.2600
7.1452
7.1246
6.8050
6.7816
6.7760
6.6209
6.6102

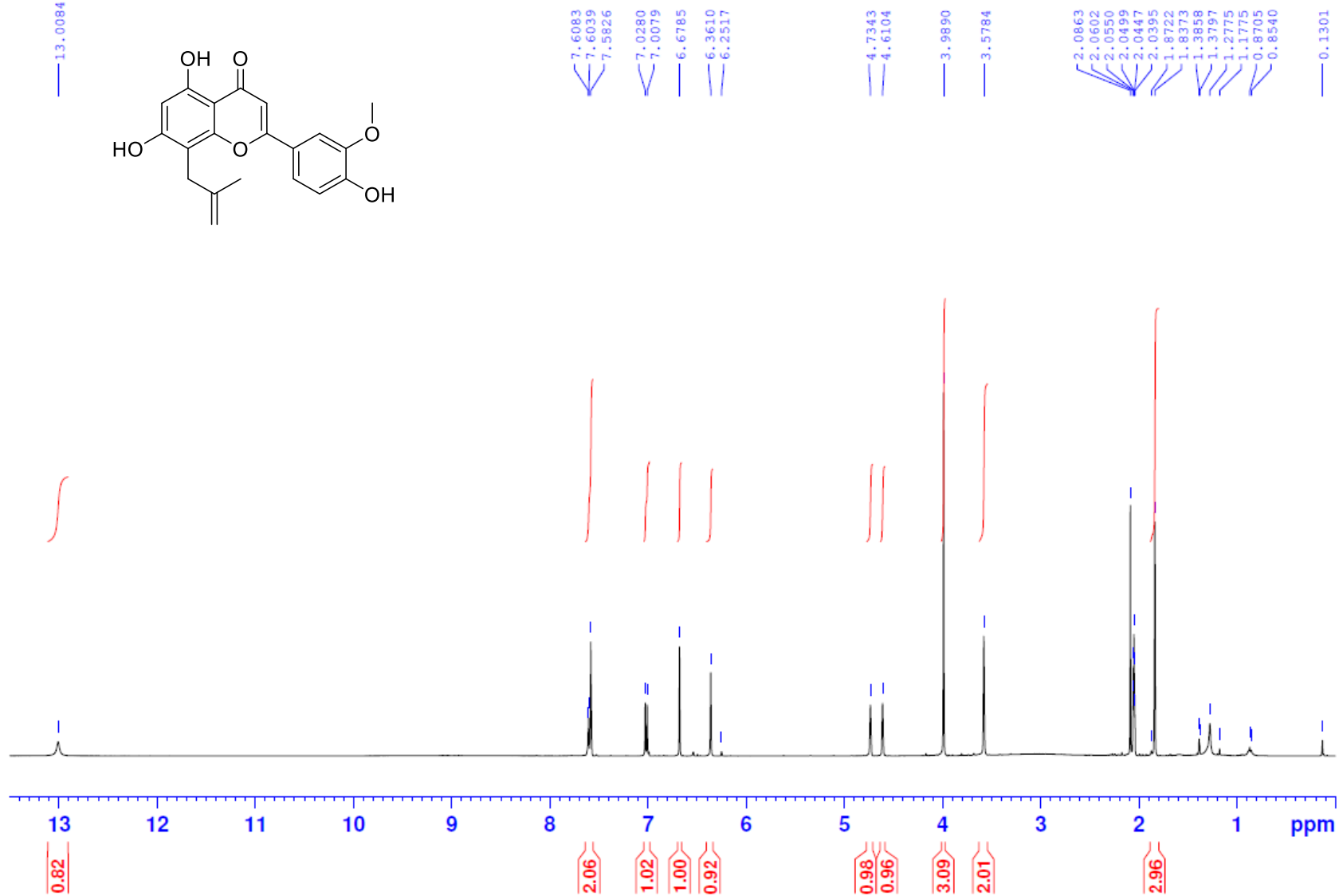
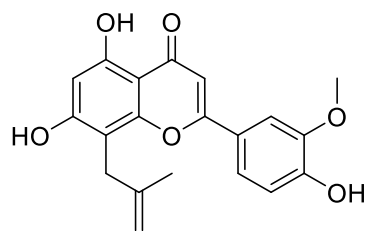
4.7999
4.7968
4.7937
4.4893

3.8936
3.8837
3.8623
3.5393

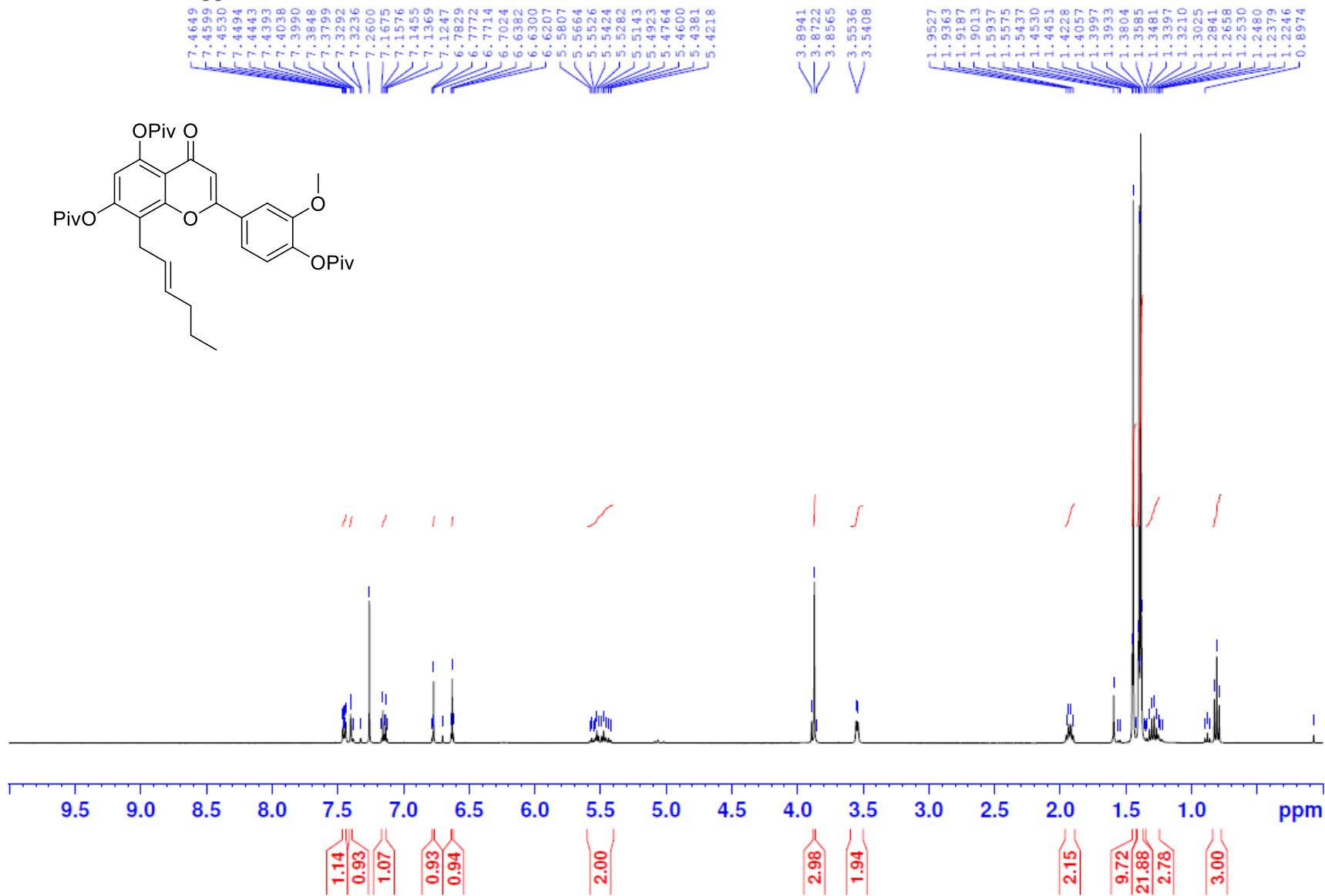
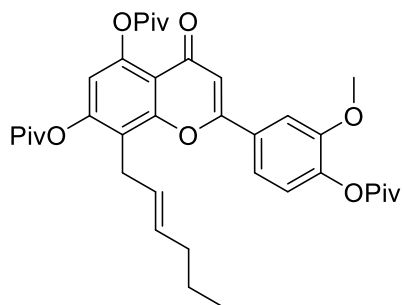
1.8262
1.6115
1.5921
1.5380
1.5324
1.4743
1.4485
1.4263
1.4203
1.4063
1.4002
1.3804
1.3745
1.3522
1.3437
1.3378
1.3321



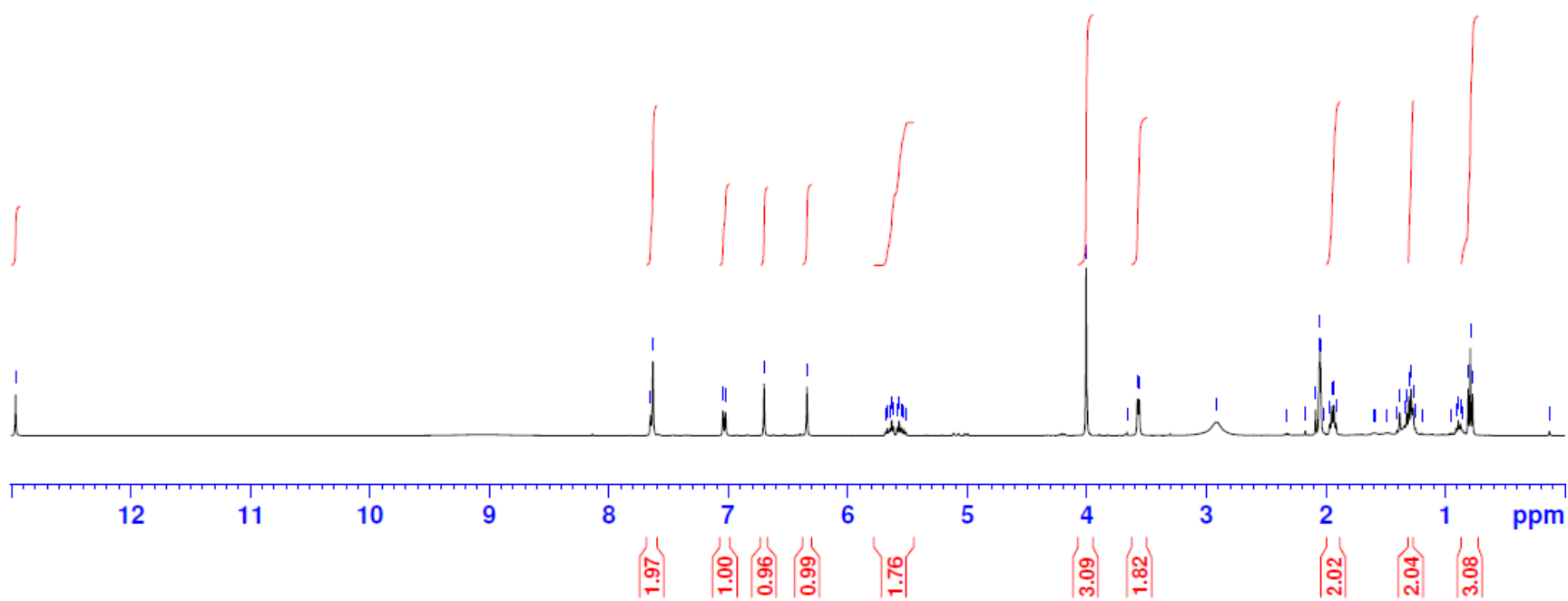
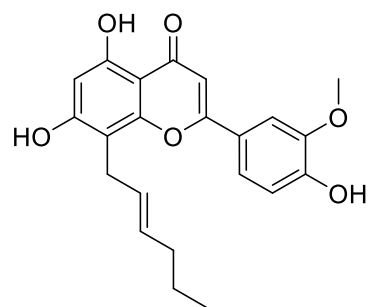
ABC-KSJ-TS-0806-1H



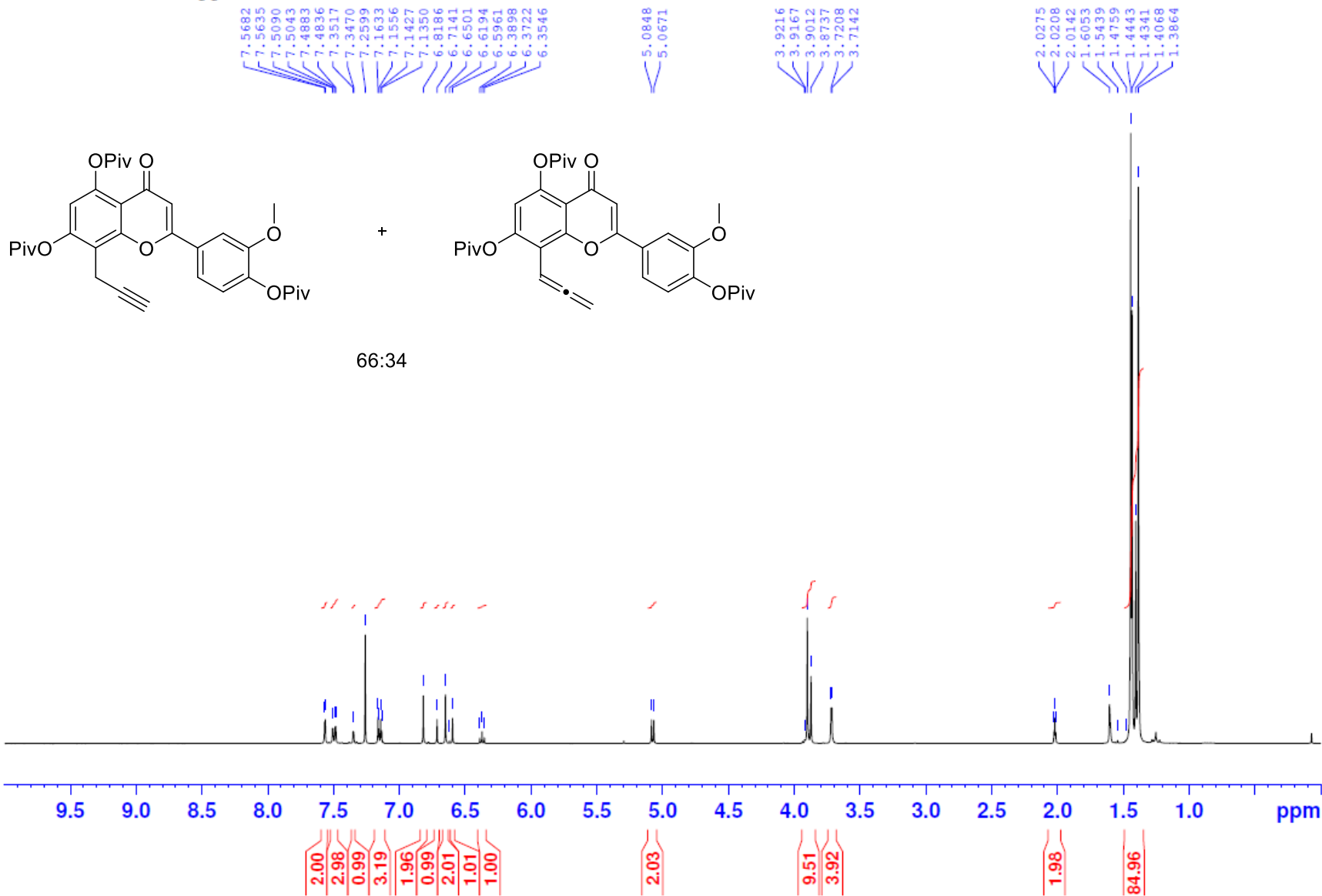
ABC-KSJ-TS-0794-ppt-MeOH



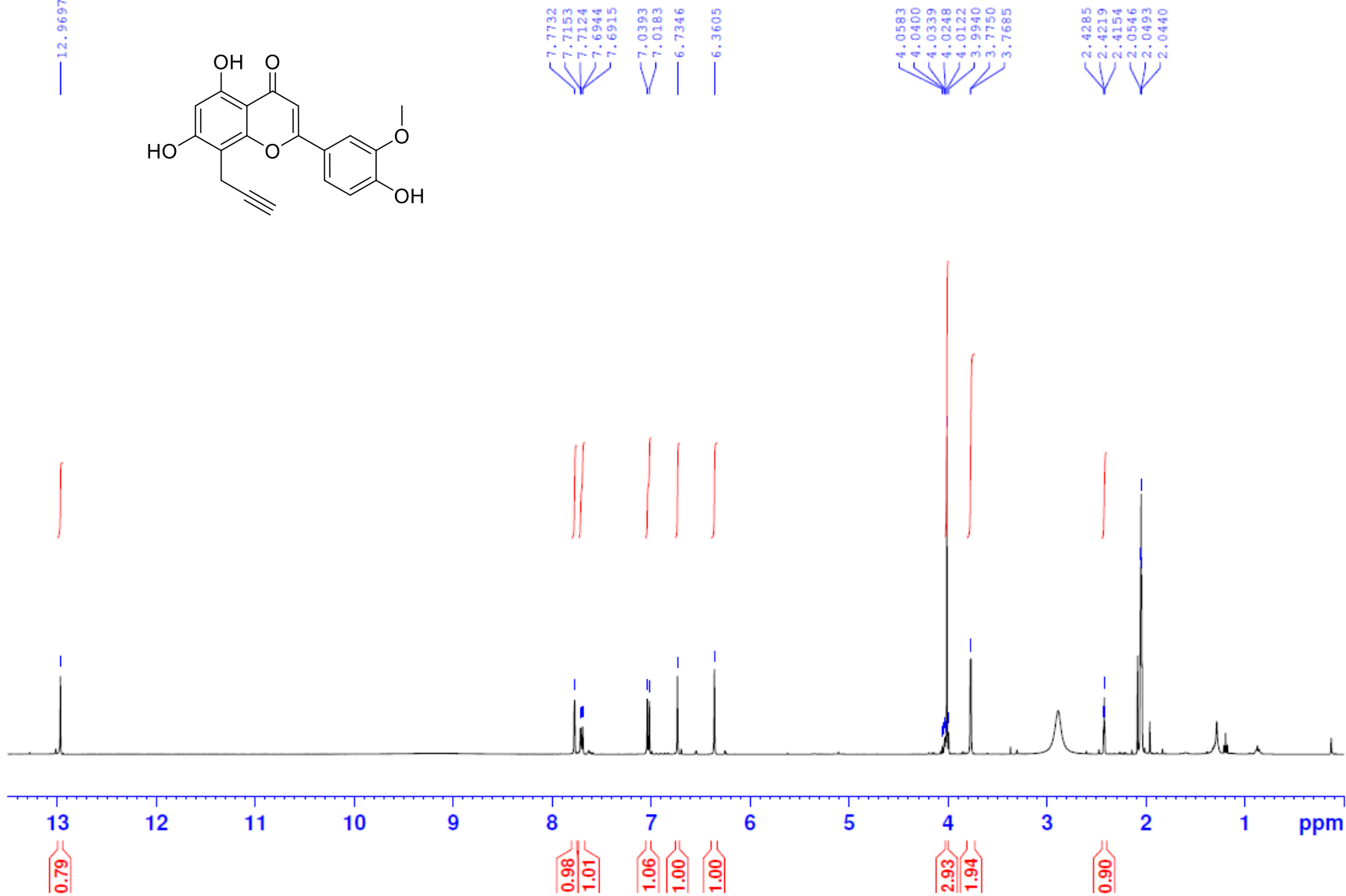
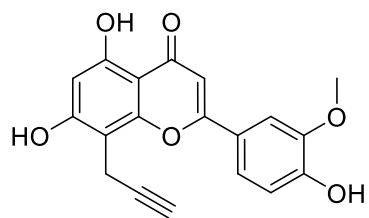
ABC-KSJ-TS-0807-1H



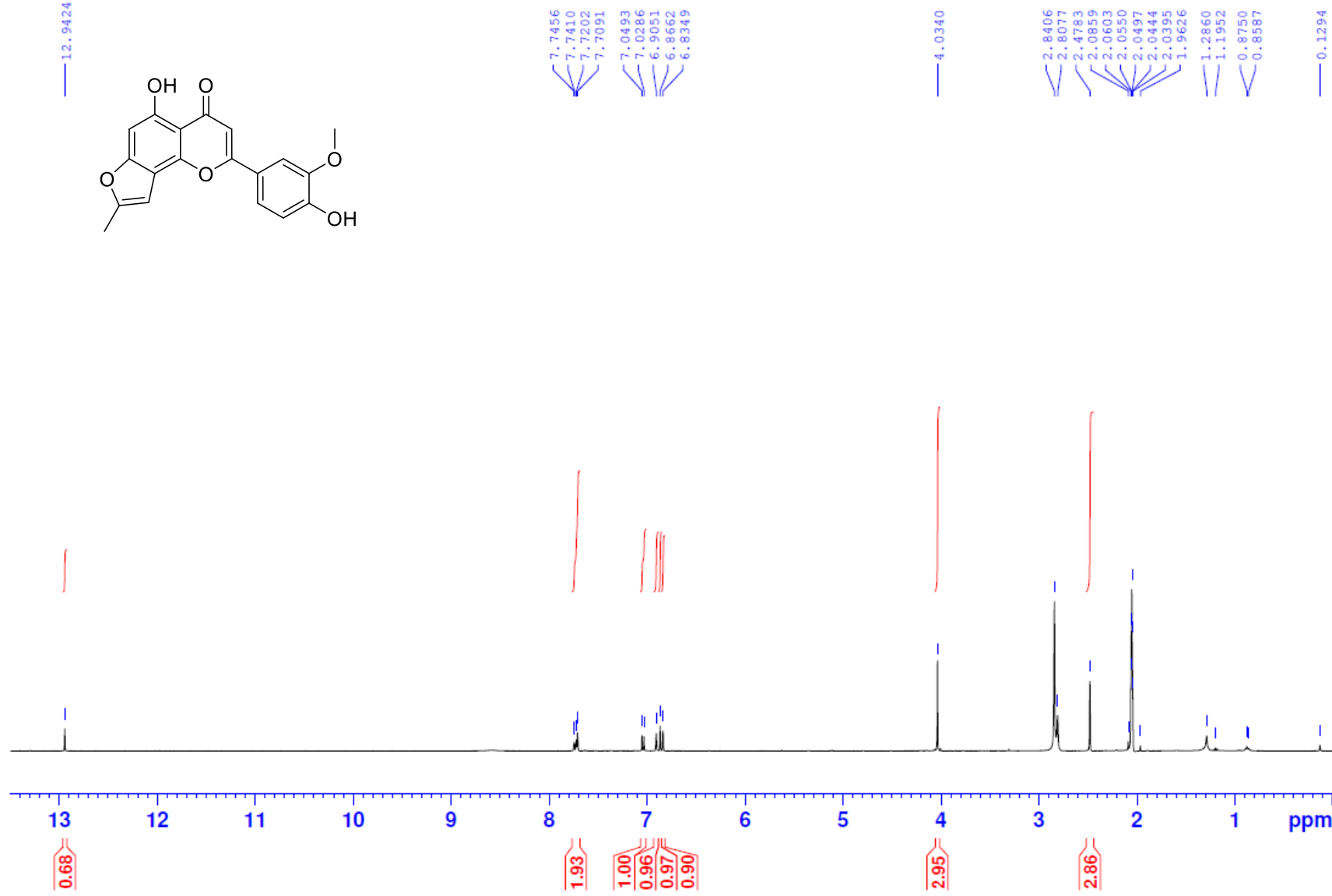
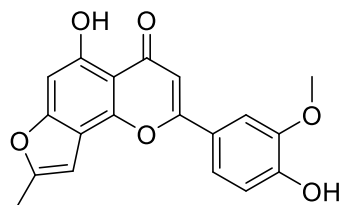
ABC-KSJ-TS-0795-ppt-MeOH



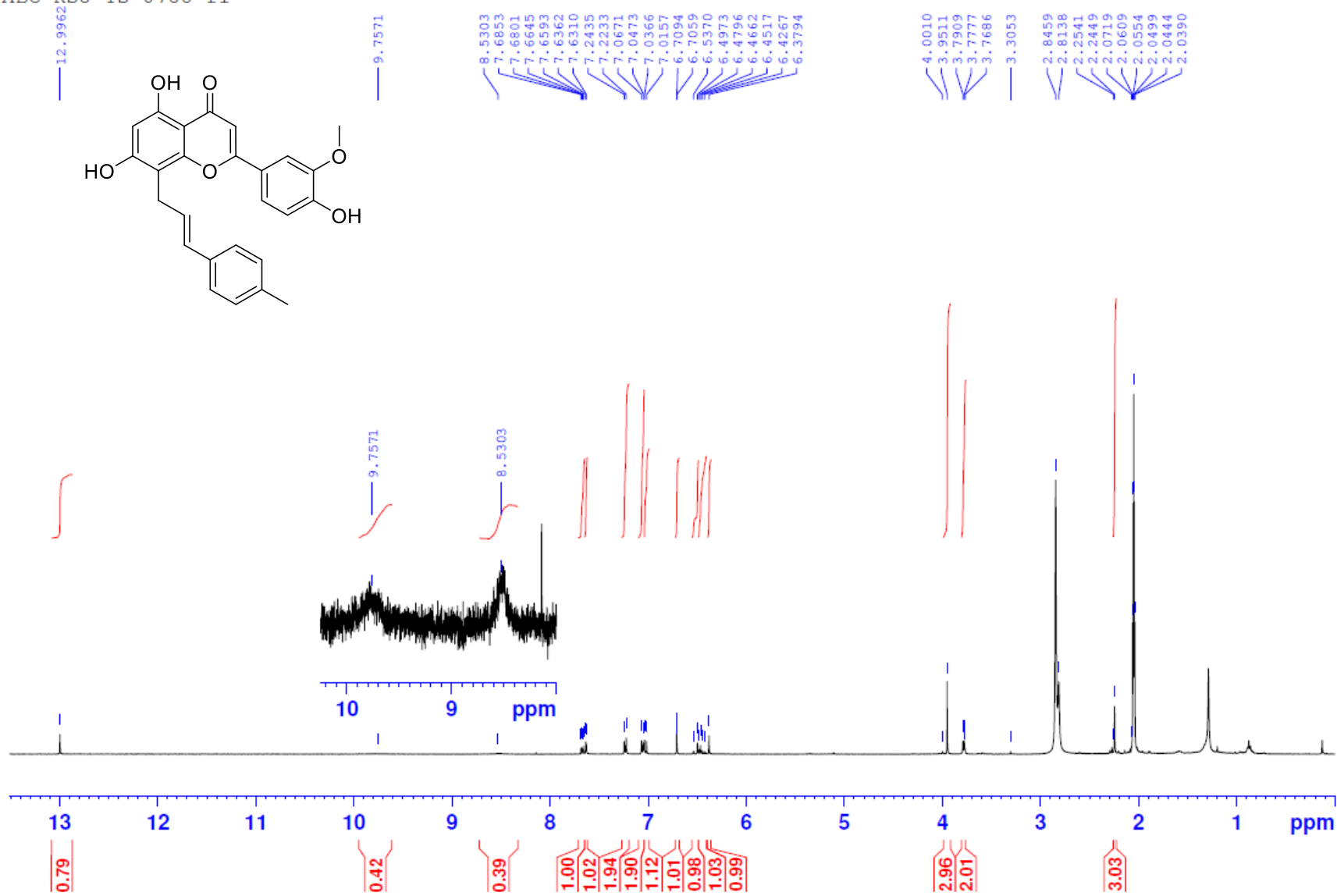
ABC-KSJ-TS-0808-f2-1H



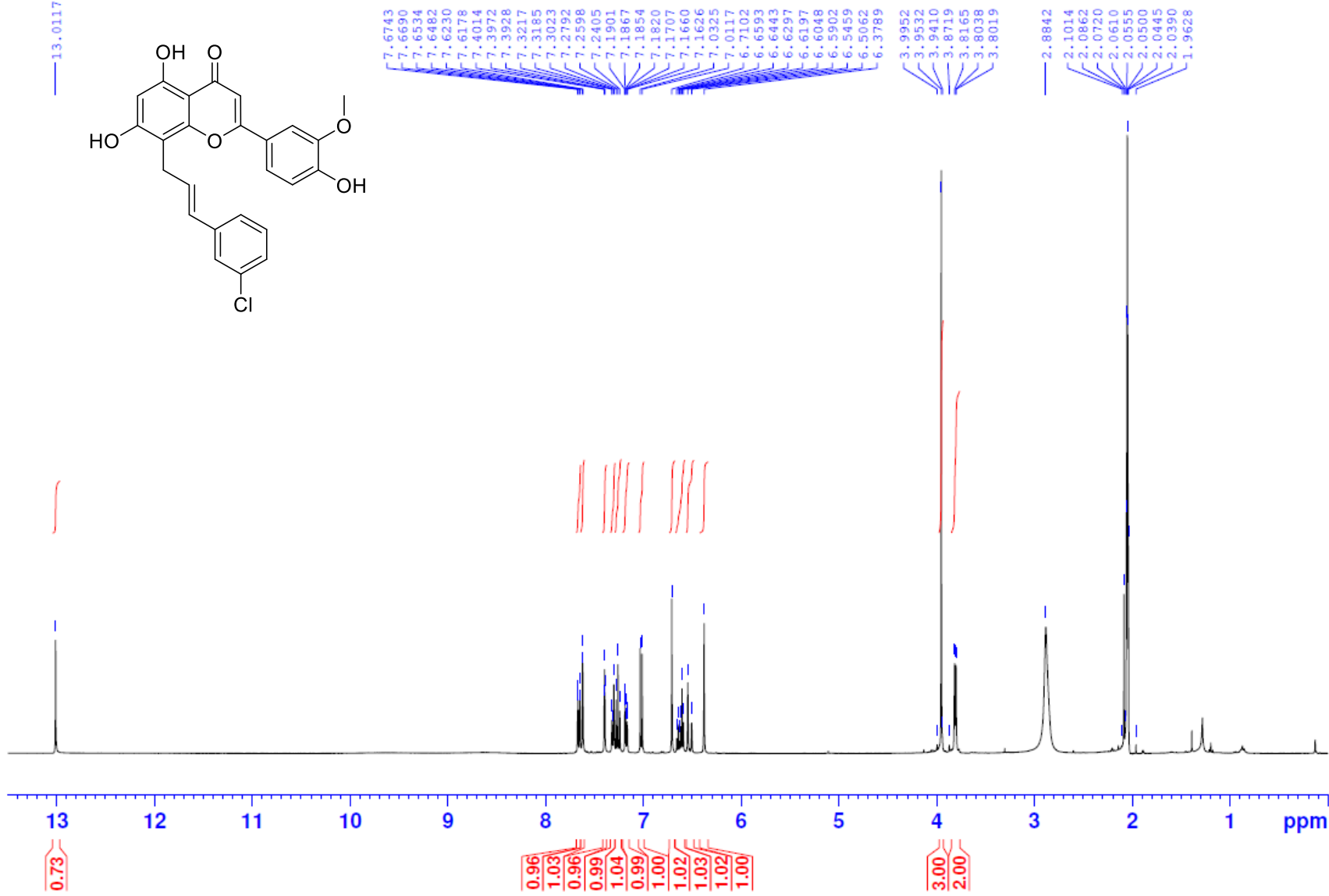
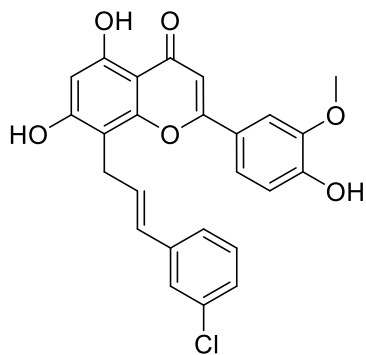
ABC-KSJ-TS-0808-f1



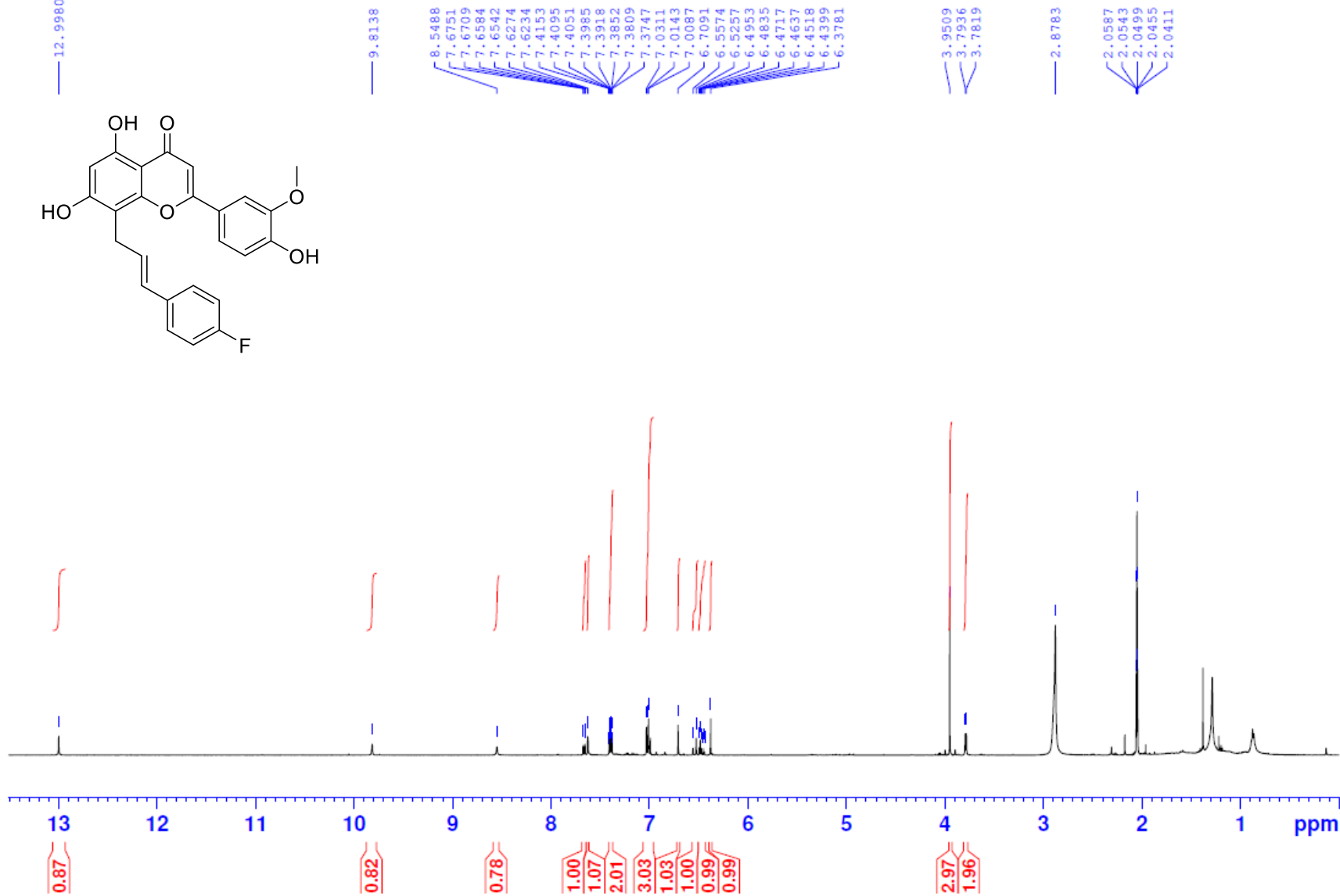
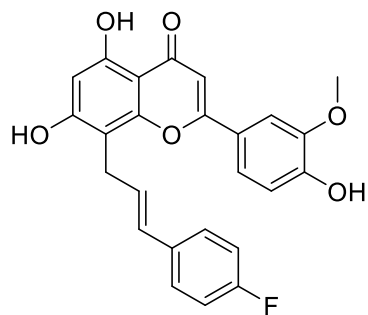
ABC-KSJ-TS-0788-f1



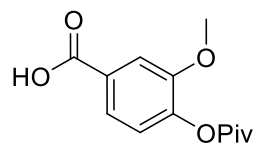
ABC-KSJ-TS-0789-f1-1H



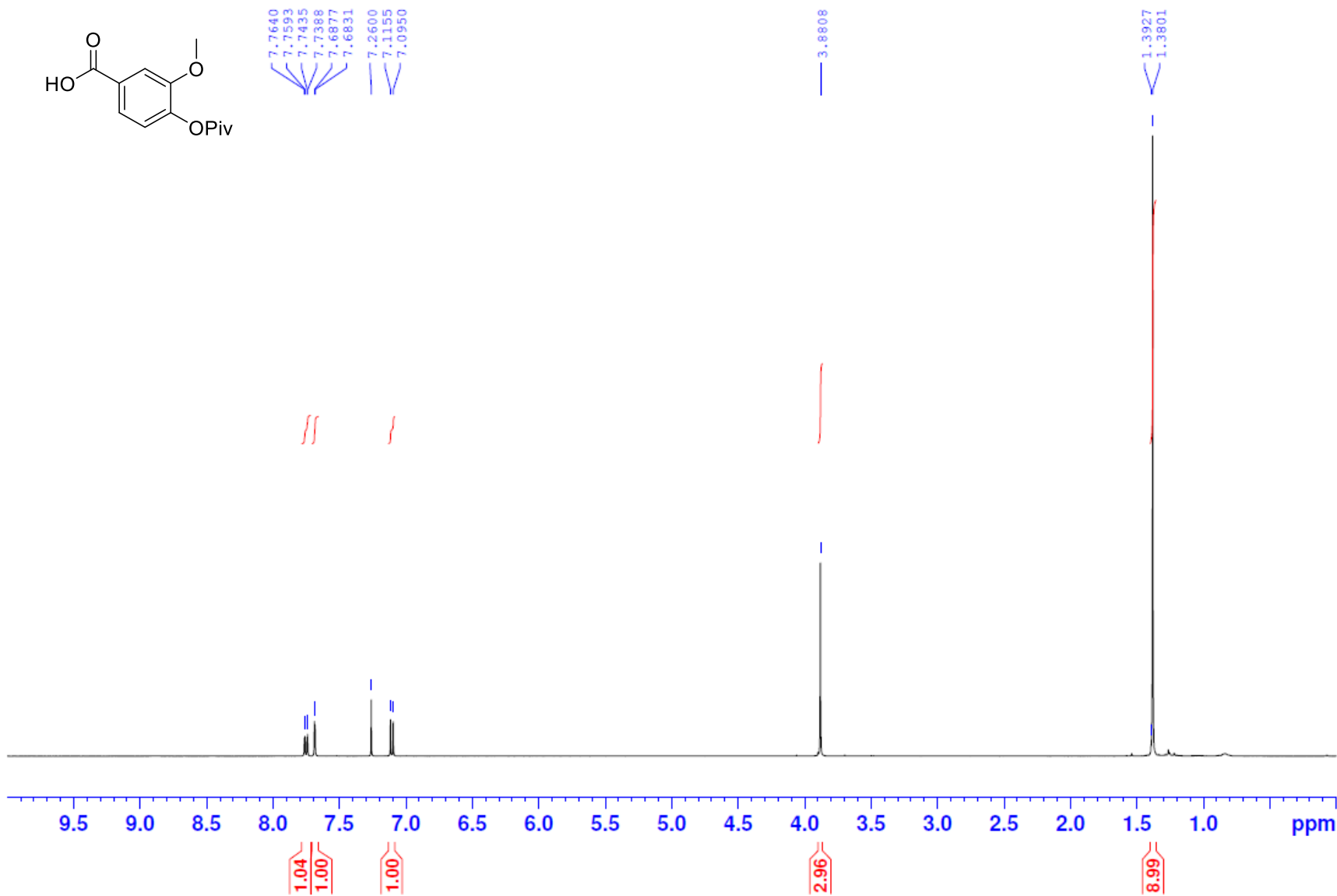
ABC-KSJ-TS-0790-f1



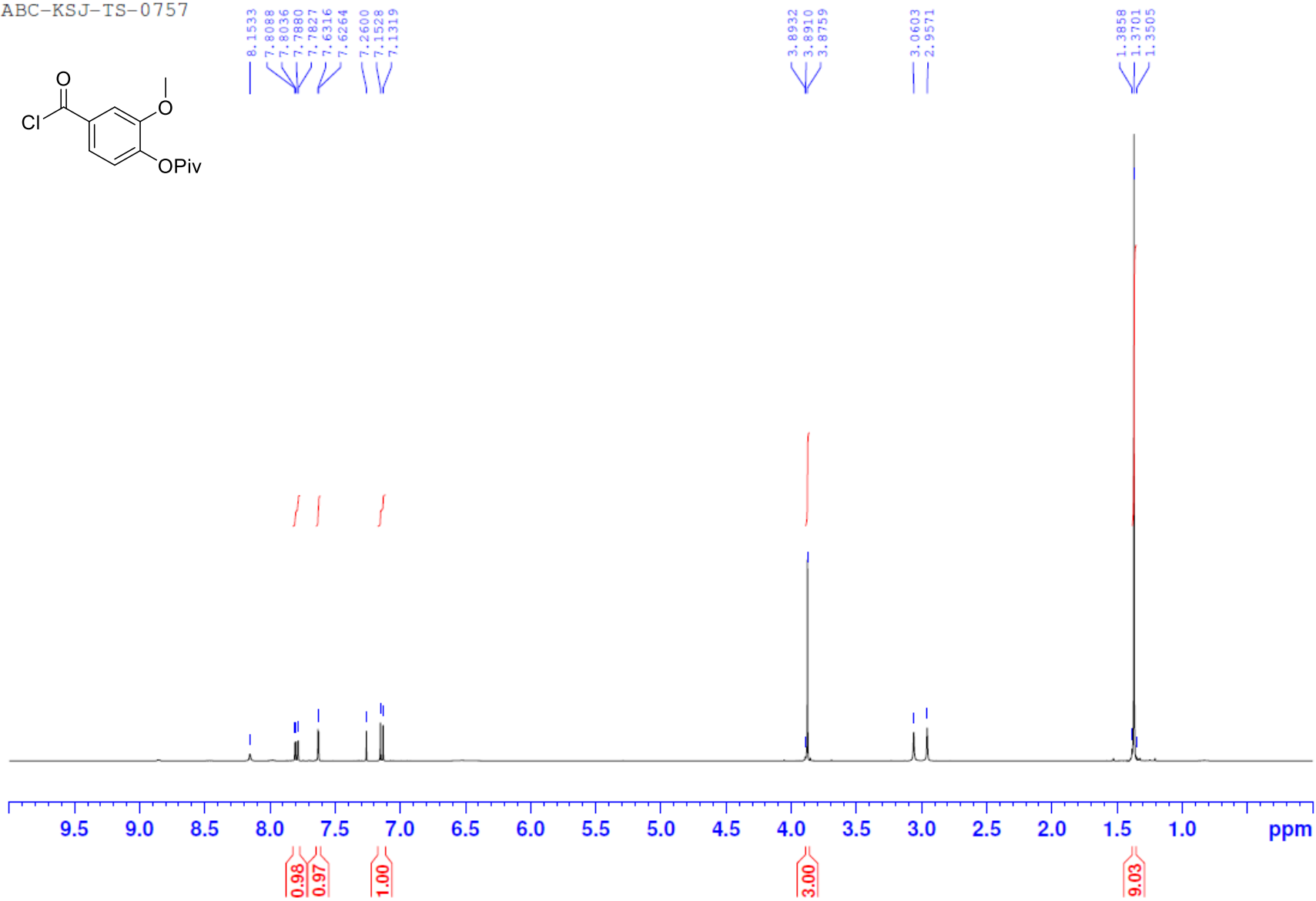
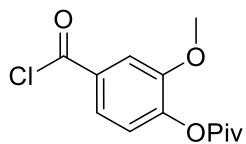
ABC-KSJ-TS-0309-crist



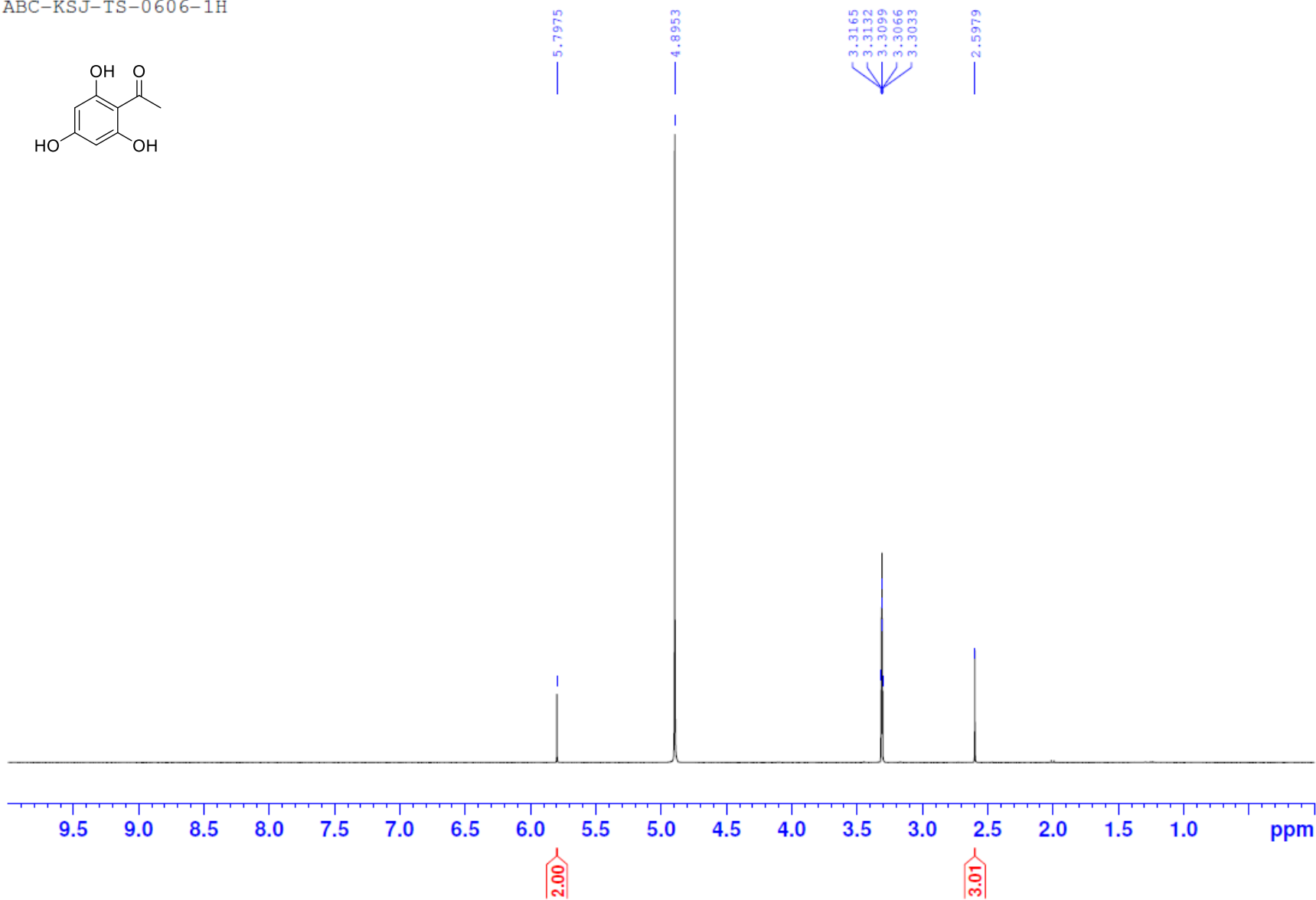
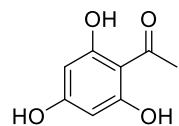
7.7640
7.7593
7.7435
7.7388
7.6877
7.6831
7.2600
7.1155
7.0950



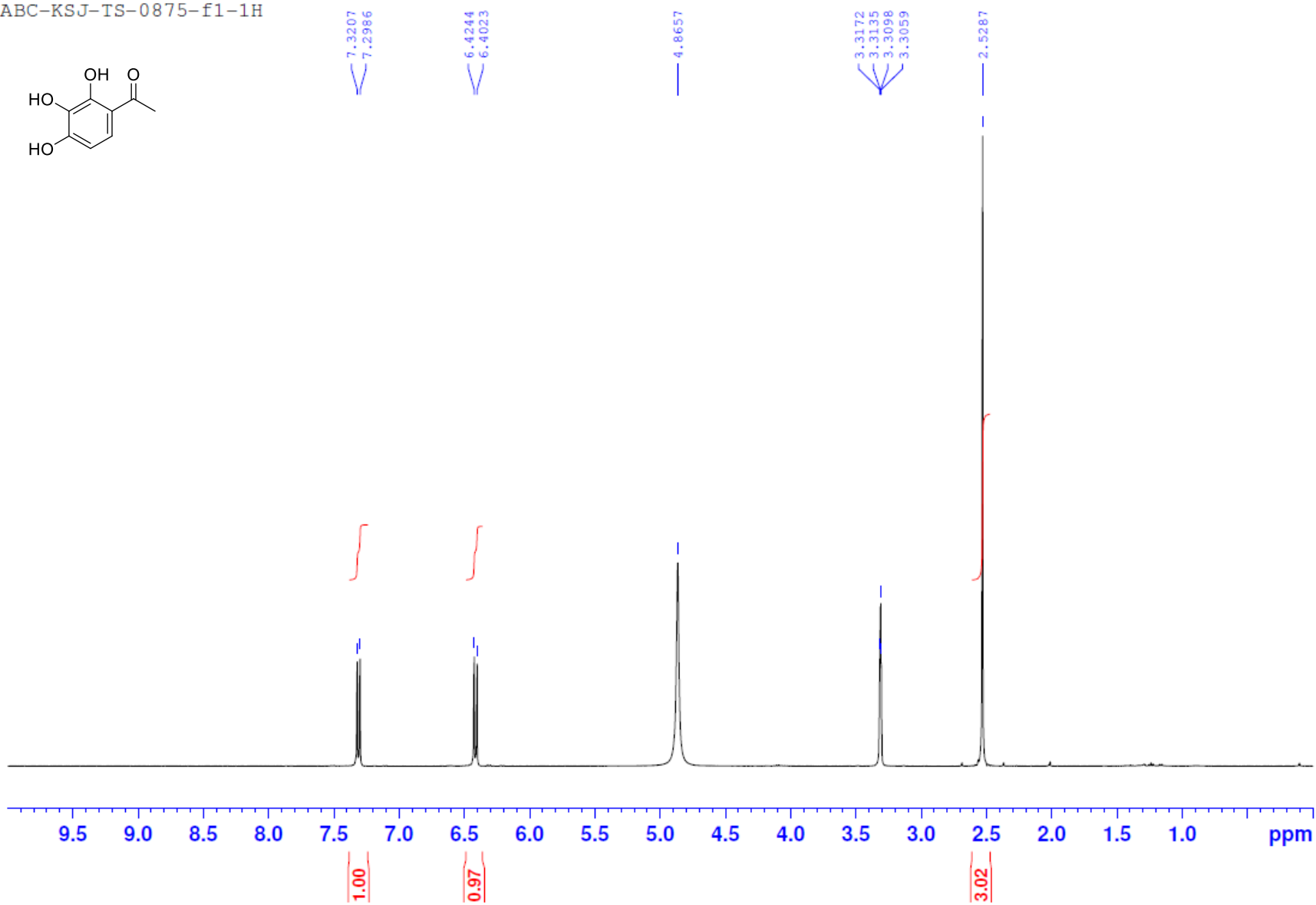
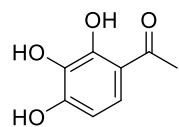
ABC-KSJ-TS-0757



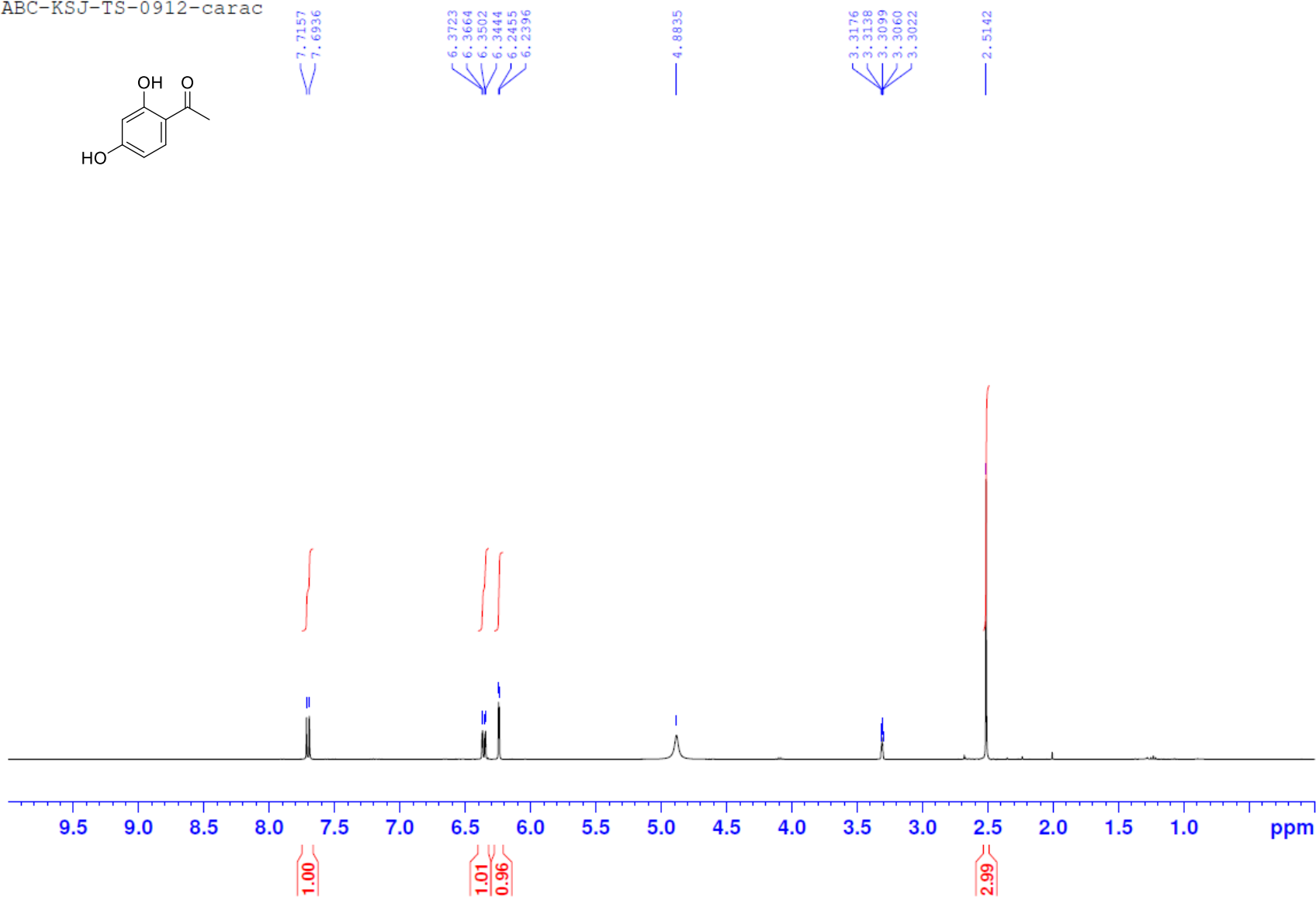
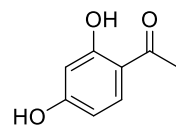
ABC-KSJ-TS-0606-1H



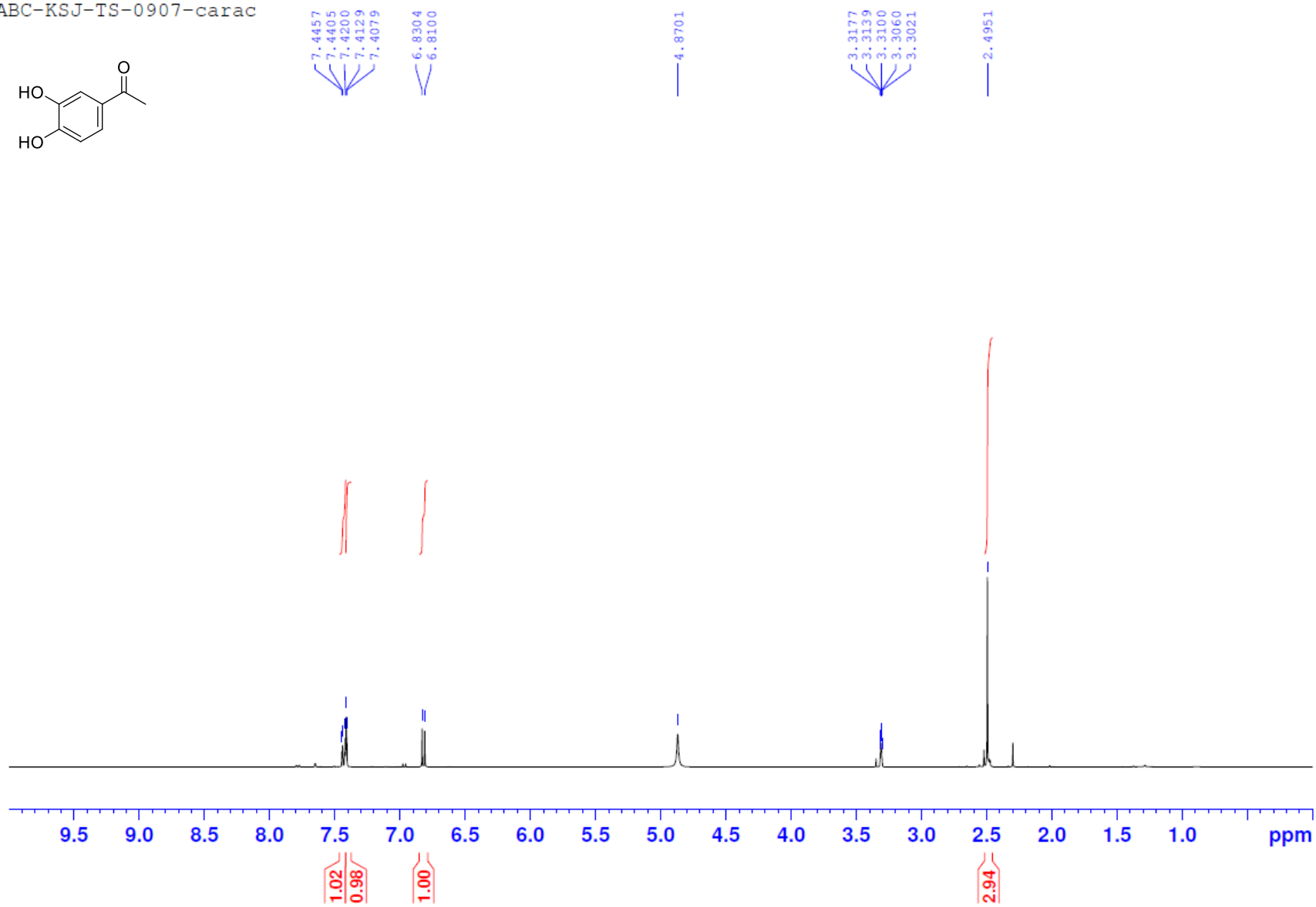
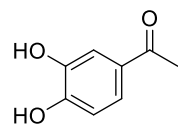
ABC-KSJ-TS-0875-f1-1H



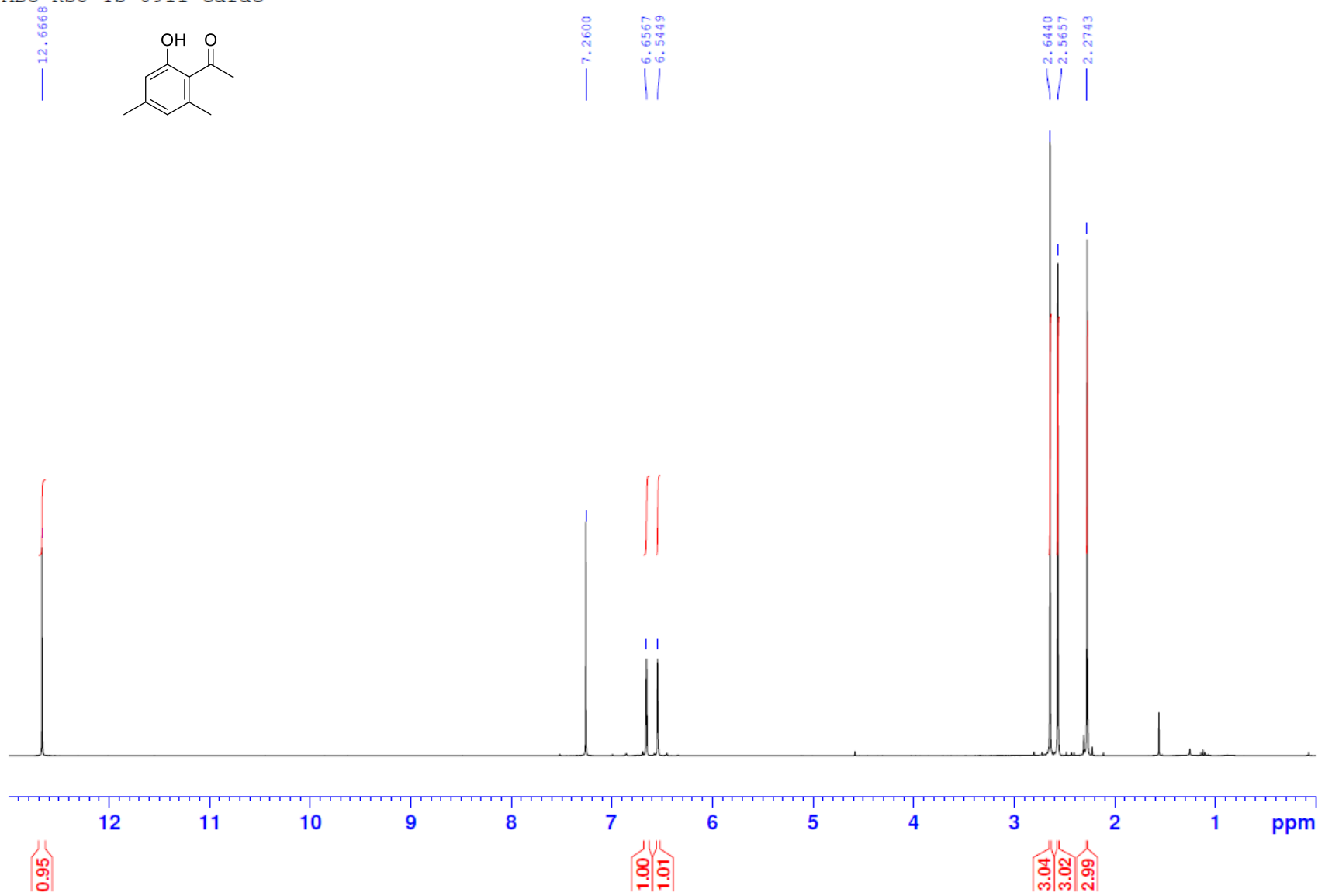
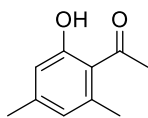
ABC-KSJ-TS-0912-carac



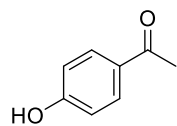
ABC-KSJ-TS-0907-carac



ABC-KSJ-TS-0911-carac



ABC-KSJ-TS-0908-carac



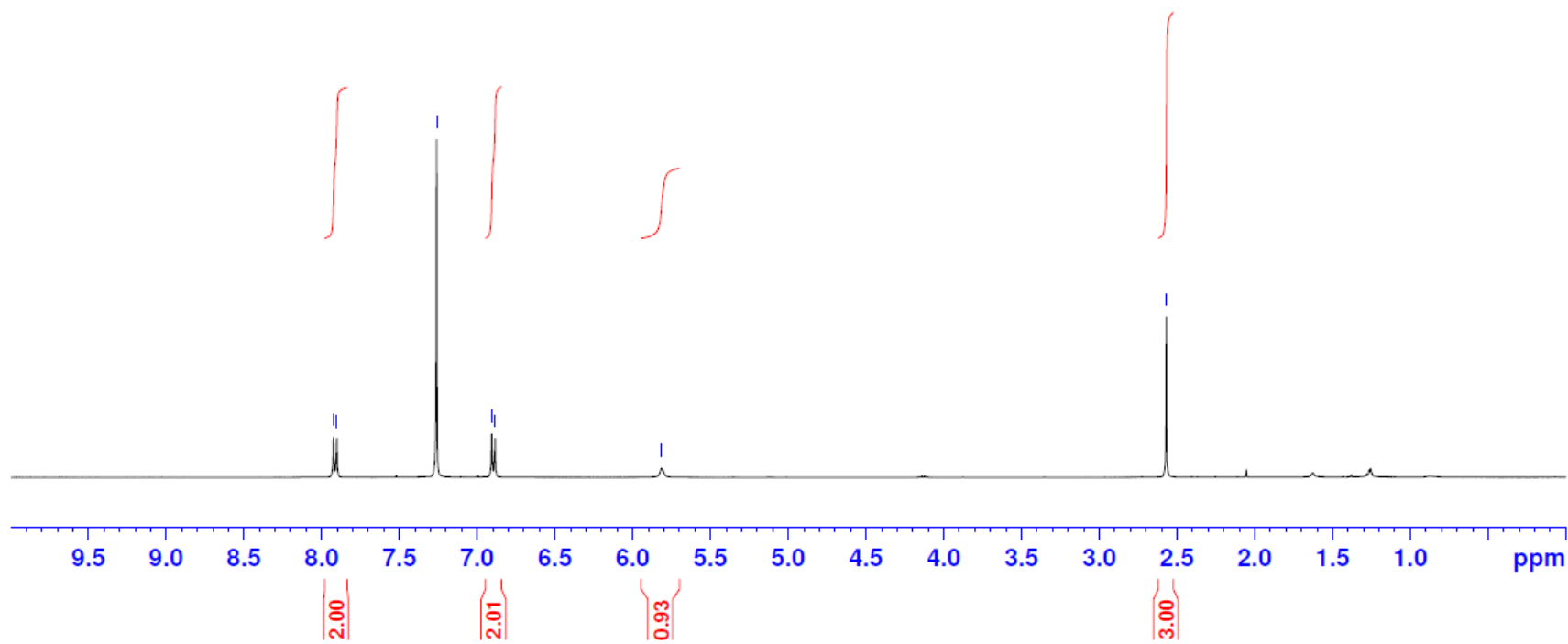
7.9233
7.9019

7.2599

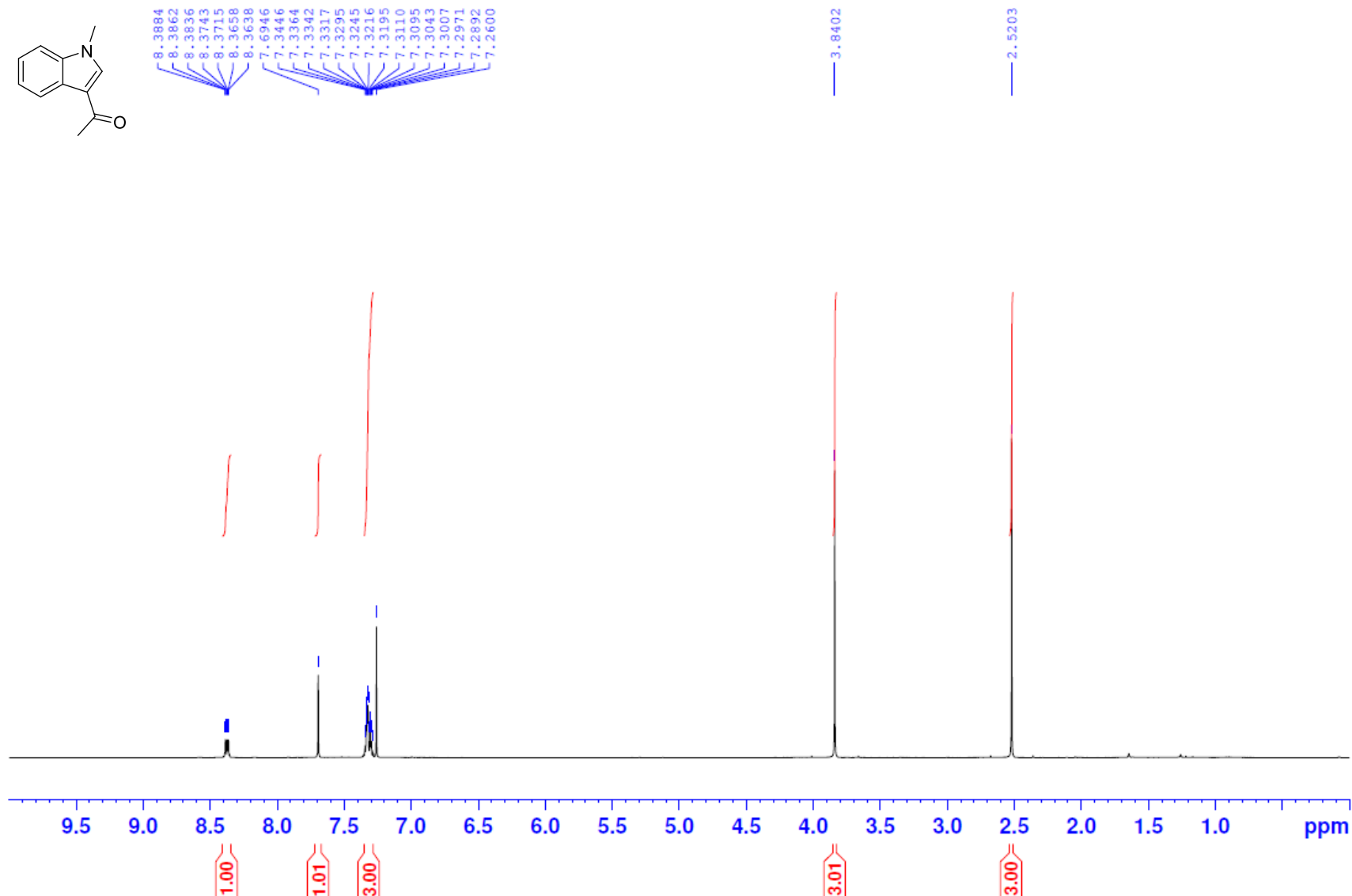
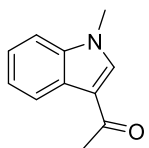
6.9060
6.8845

5.8135

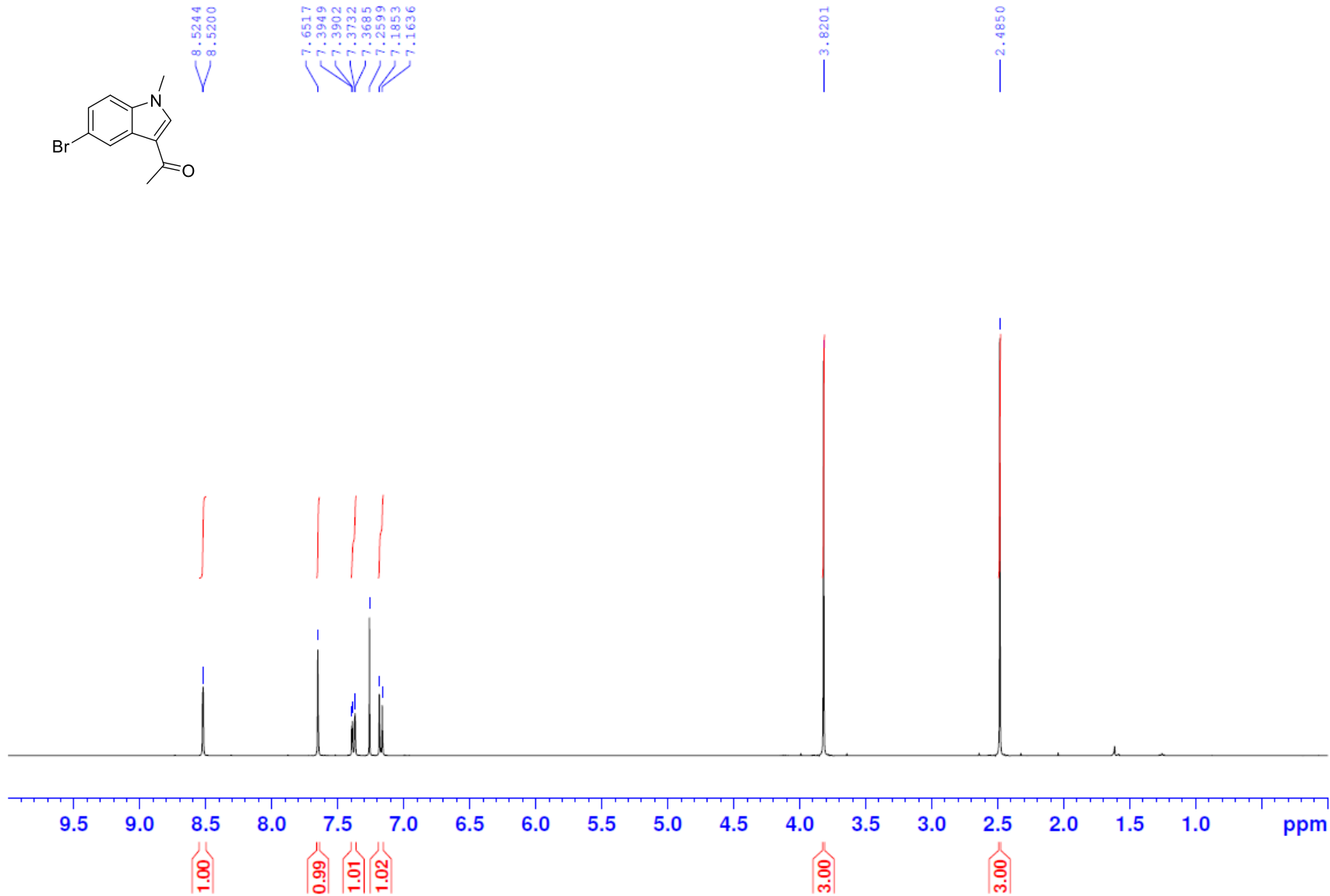
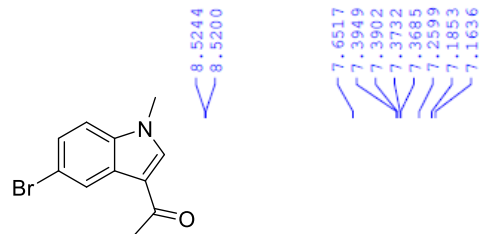
2.5667



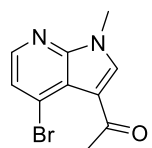
ABC-KSJ-TS-0873-f1



ABC-KSJ-TS-0923-carac



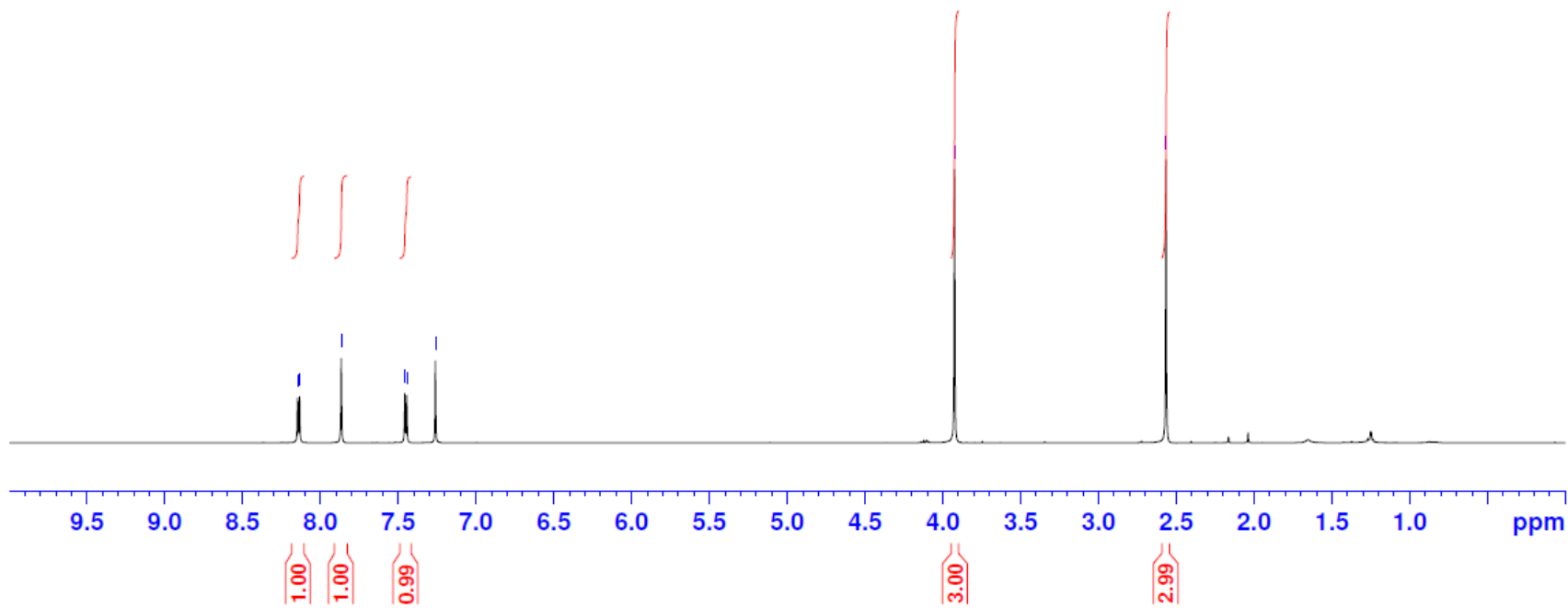
ABC-KSJ-TS-0926-carac



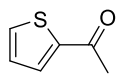
8.1466
8.1339
7.8662
7.4577
7.4450
7.2607

3.9248

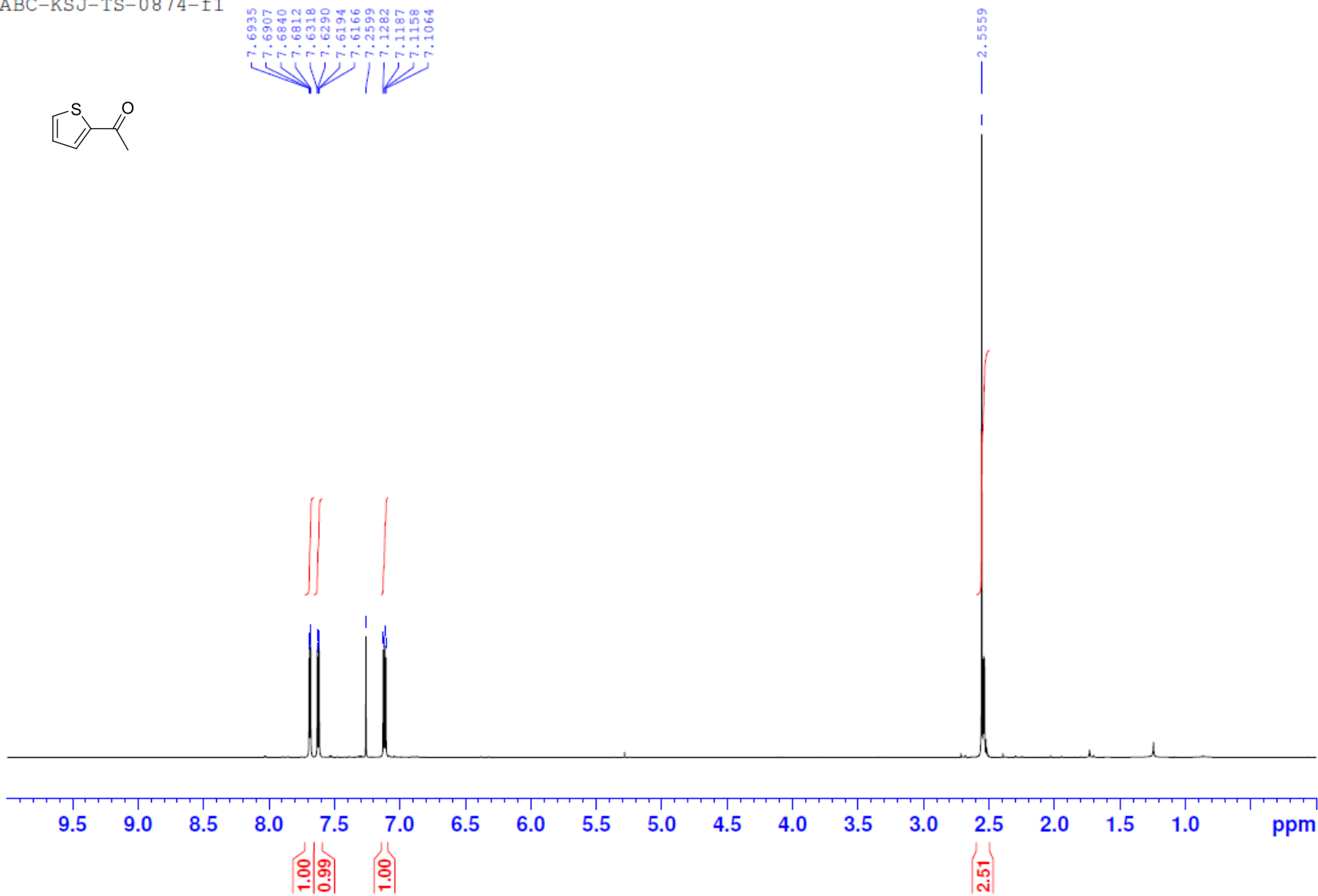
2.5659



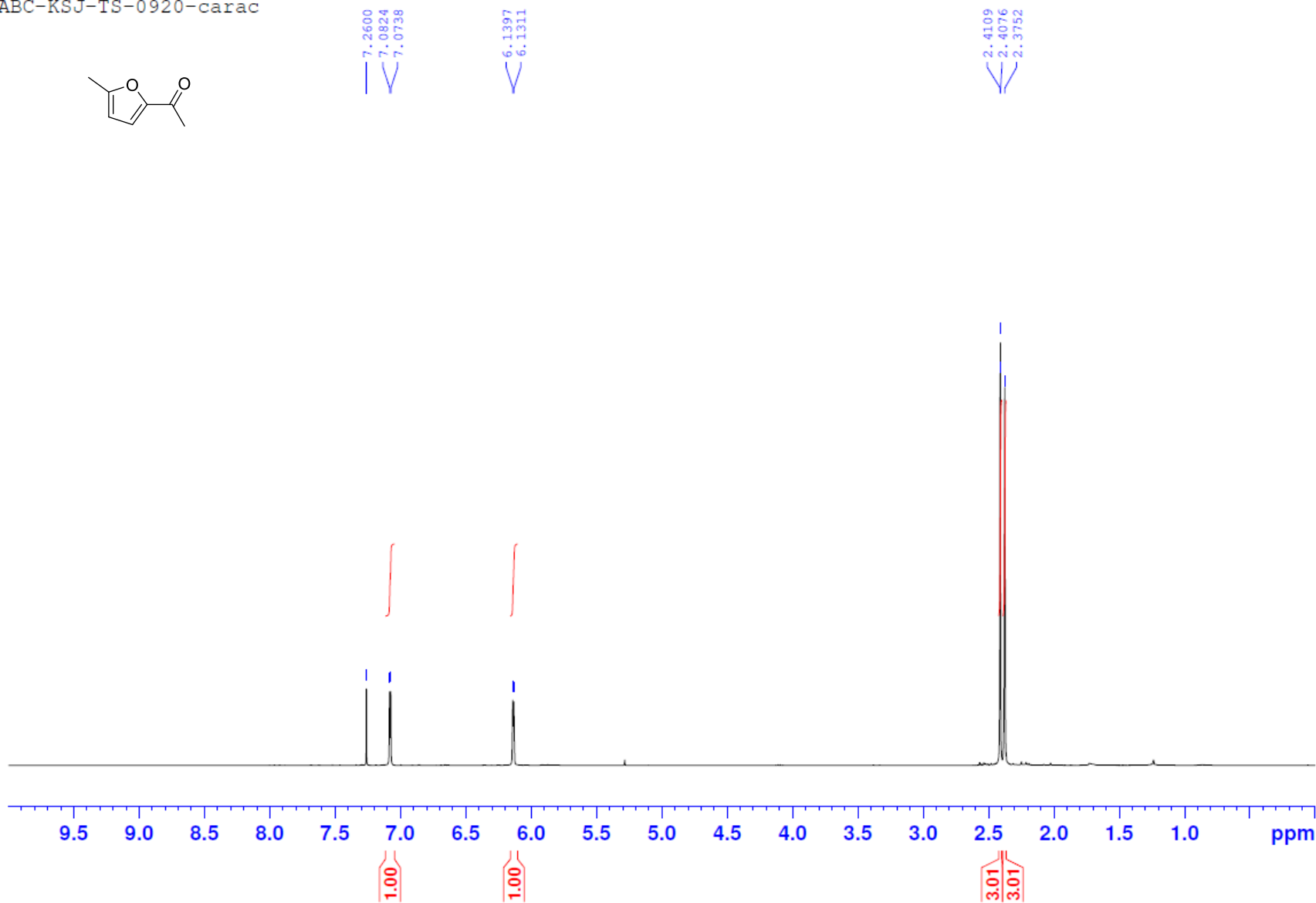
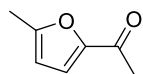
ABC-KSJ-TS-0874-f1



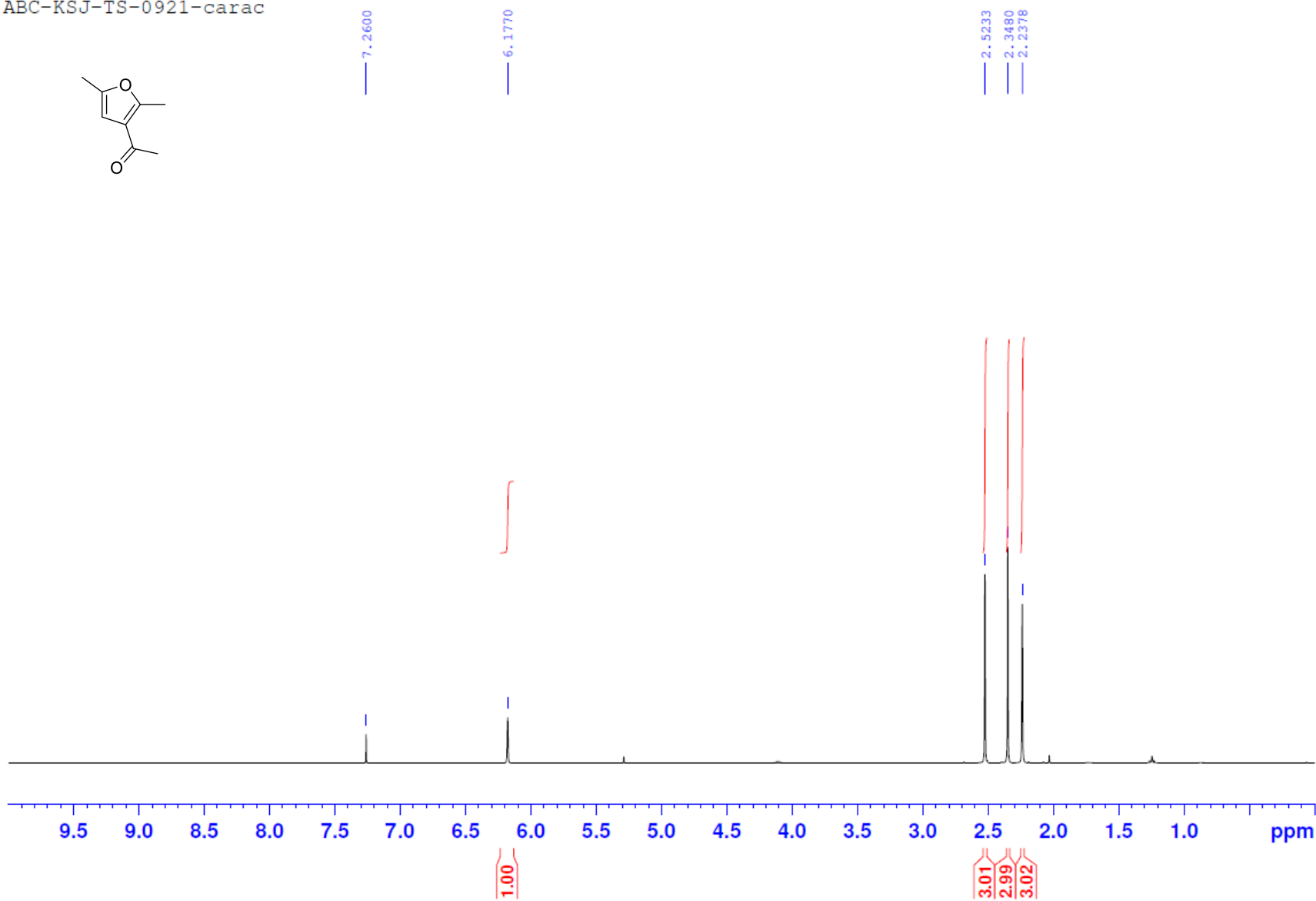
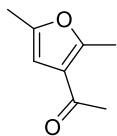
7.6935
7.6907
7.6840
7.6812
7.6318
7.6290
7.6194
7.6166
7.2599
7.1282
7.1187
7.1158
7.1064



ABC-KSJ-TS-0920-carac



ABC-KSJ-TS-0921-carac



ABC-KSJ-TS-0885-1H

