

UNIVERSITÉ LILLE 1
UNIVERSITÉ DES SCIENCES ET TECHNOLOGIES DE LILLE
U.F.R DE CHIMIE

THÈSE

Pour l'obtention du titre de
DOCTEUR DE L'UNIVERSITÉ DE LILLE 1

Discipline : Molécules et Matière Condensée

Présentée et soutenue publiquement

Par

David DUMOULIN

le 06 Novembre 2009

VARIATIONS MÉTHODOLOGIQUES
AUTOUR DES SAMP-HYDRAZONES CHIRALES
APPLICATIONS ET DÉVELOPPEMENTS.

Directeur de thèse : Dr. Axel COUTURE

Jury :

Président : Francine AGBOSSOU, Directeur de recherche CNRS, UCCS, Lille
Rapporteurs : Gérald GUILLAUMET, Professeur, ICOA, Orléans
Daniel DAUZONNE, Directeur de recherche CNRS, Institut Curie, Paris
Examineurs : Pascal GEORGE, Directeur de recherche, Sanofi-Aventis, Bagneux
Axel COUTURE, Directeur de recherche CNRS, LCOM, Lille
Pierre GRANDCLAUDON, Professeur, ENSCL, Lille

UNIVERSITÉ LILLE 1
UNIVERSITÉ DES SCIENCES ET TECHNOLOGIES DE LILLE
U.F.R DE CHIMIE

THÈSE

Pour l'obtention du titre de
DOCTEUR DE L'UNIVERSITÉ DE LILLE 1

Discipline : Molécules et Matière Condensée

Présentée et soutenue publiquement

Par

David DUMOULIN

le 06 Novembre 2009

VARIATIONS MÉTHODOLOGIQUES
AUTOUR DES SAMP-HYDRAZONES CHIRALES
APPLICATIONS ET DÉVELOPPEMENTS.

Directeur de thèse : Dr. Axel COUTURE

Jury :

Président : Francine AGBOSSOU, Directeur de recherche CNRS, UCCS, Lille
Rapporteurs : Gérald GUILLAUMET, Professeur, ICOA, Orléans
Daniel DAUZONNE, Directeur de recherche CNRS, Institut Curie, Paris
Examineurs : Pascal GEORGE, Directeur de recherche, Sanofi-Aventis, Bagneux
Axel COUTURE, Directeur de recherche CNRS, LCOM, Lille
Pierre GRANDCLAUDON, Professeur, ENSCL, Lille

*“Une confrontation permanente entre théorie et expérience
est une condition nécessaire à l’expression de la créativité.”*

Pierre Joliot

*“ La connaissance s’acquiert par l’expérience,
tout le reste n’est que de l’information.”*

Albert Einstein

REMERCIEMENTS

Cette étude a été menée au sein du Laboratoire de Chimie Organique et Macromoléculaire (LCOM, UMR CNRS 8009) de l'Université des Sciences et Technologies de Lille dirigé par Monsieur Christian ROLANDO. Je tiens à lui exprimer ma gratitude pour m'avoir accueilli dans son laboratoire.

J'adresse mes remerciements les plus sincères au Docteur Axel COUTURE, directeur de recherche CNRS, pour m'avoir intégré dans son équipe de recherche. Je le remercie de la confiance qu'il m'a témoignée au cours de ces 3 années, ainsi que de l'aide et de ses conseils dans la réalisation de ce travail.

Je tiens également à remercier Monsieur Pierre GRANDCLAUDON, Professeur à l'Ecole Nationale Supérieure de Chimie de Lille, pour sa disponibilité, sa grande faculté d'analyse et ses conseils avisés dans tous les domaines. Je lui exprime ici toute ma gratitude.

J'exprime également ma reconnaissance à

Madame Francine AGBOSSOU, Directeur de recherche CNRS de l'Unité de Catalyse et de Chimie du Solide, qui m'a fait l'honneur de juger ce travail et de présider cette thèse.

Messieurs Gérald GUILLAUMET, Président de l'Université d'Orléans et Professeur à l'Institut de Chimie Organique et Analytique, et Daniel DAUZONNE, Directeur de recherche à l'Institut Curie, d'avoir consacré un peu de leur temps pour évaluer ce travail.

Monsieur Pascal GEORGE, Directeur de recherche chez Sanofi-Aventis dans la section Système Nerveux Central, d'avoir accepté notre invitation

Qu'ils trouvent ici l'expression de mes plus respectueux remerciements.

Je tiens par ailleurs à remercier tout particulièrement Stéphane LEBRUN, Maître de Conférences à l'Université des Sciences et Technologies de Lille. Son encadrement sans faille m'a permis de progresser dans ce sujet mais aussi dans tous les domaines de la chimie organique. Je tiens également à le remercier pour sa grande disponibilité, ses nombreux conseils et son soutien permanent durant cette thèse.

Ces remerciements s'adressent aussi à Eric DENIAU, Professeur à l'Université des Sciences et Technologies de Lille, pour sa sympathie, sa disponibilité et ses conseils théoriques et pratiques qui ont été très bénéfiques dans l'avancement de mon projet.

Je tiens également à remercier plus spécialement Mélanie DUBOIS, technicienne chimiste et ACO, pour sa patience, sa gentillesse et le soutien très précieux qu'elle a su m'apporter.

Je n'oublie pas non plus d'adresser ces remerciements à Adina RYCKEBUSCH pour ses connaissances en pharmacochimie, ainsi qu'à mes anciens et nouveaux camarades de laboratoire à savoir Gang A., Guillaume B., Nicolas G., Arthur P. et Magali L. pour leur contribution à cette agréable ambiance de travail.

Je ne saurais oublier dans mes remerciements l'équipe du Professeur Philippe Cotelle, à savoir Virginie S., Sandrine W., Cédric L., Fabrice B., Muriel B. et Clémence Q. pour leur sympathie à mon égard.

Enfin, je tiens à remercier le Centre National de la Recherche Scientifique (CNRS) et la région Nord – Pas-de-Calais pour le financement de cette thèse.

VARIATIONS METHODOLOGIQUES AUTOUR DES SAMP-HYDRAZONES CHIRALES APPLICATIONS ET DEVELOPPEMENTS

Le travail présenté dans ce mémoire a porté dans un premier temps sur l'élaboration et le développement d'une stratégie générale d'accès aux tétrahydro-2-benzazépines diversement substituées sur les positions 3, 4 et 5 de l'unité azépinique avec contrôle des centres stéréogéniques intégrés dans la charpente. Ce défi synthétique a été assuré par un certain nombre de réactions d' α -alkylation et/ou d'addition nucléophiles 1,2 sur des SAMP-hydrazones, voire encore par des réactions d'addition 1,4 sur des esters α,β -insaturés.

Nous avons ensuite concentré nos efforts sur une nouvelle voie d'accès visant à substituer asymétriquement la dernière position du cycle azépinique « épargnée » lors du processus évoqué précédemment : la position 1. Ainsi, nous avons élaboré une nouvelle voie de synthèse énantiosélective de 1-alkyl-2-benzazépin(on)es associant une attaque diastéréosélective sur des SAMP-hydrazones chirales et une réaction de métathèse cyclisante appliquée à des diènehydrazides énantioenrichis. La viabilité de notre méthode a été garantie en travaillant sur différents modèles poly et diversement substitués sur le noyau aromatique, et en incorporant une chaîne alkyle de longueur variable en position 1 du noyau azépine.

Enfin, désireux de montrer l'étendue du potentiel synthétique de la méthodologie développée dans le deuxième chapitre, nous avons, dans la dernière partie de ce mémoire, élaboré la première voie de synthèse asymétrique d'un alcaloïde de la famille des phénanthroquinolizidines, récemment découvert dans le monde végétal et d'importance pharmacologique avérée : la Boehmériasine A.

Mots-Clés: Benzazépine, SAMP-Hydrazone, Diènehydrazide, Diastéréosélectivité, Boehmériasine A, Phénanthroquinolizidine.

oooooooooooooooooooooooooooooooo

METHODOLOGIC VARIATIONS AROUND CHIRAL SAMP-HYDRAZONES APPLICATIONS AND DEVELOPMENTS

The work reported in this manuscript was initially concerned with the development of a conceptually new asymmetric approach to a variety of 2-benzazepines differentially substituted at C-3, C-4 and C-5. The control of the stereogenic centres was ensured by the use of α -alkylation and/or nucleophilic 1,2-addition reactions on SAMP-hydrazones, or by 1,4-addition processes on structurally related α,β -unsaturated esters.

We also embarked on a synthetic approach liable to ensure the stereochemistry at C-1. For this purpose, we have developed a new general asymmetric synthesis of 1-alkyl-2-benzazepin(on)es, which is based upon the combination of the highly diastereoselective nucleophilic 1,2-addition on chiral SAMP-hydrazones with a ring-closing metathesis. Viability of our method was ensured by the assembling of poly and diversely substituted models, and by varying the length of the alkyl chain at C-1 on the azepine ring system.

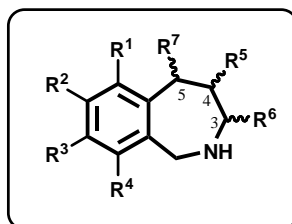
Finally, in order to extend the feasibility of the methodology developed in the second chapter, we have disclosed the first asymmetric total synthesis of an phenanthroquinolizidin alkaloid recently extracted from vegetal sources and endowed with established pharmacological properties: Boehmeriasin A.

Keywords: Benzazepine, SAMP-Hydrazone, Diènehydrazide, Diastereoselectivity, Boehmeriasin A, Phenanthroquinolizidine.

SOMMAIRE

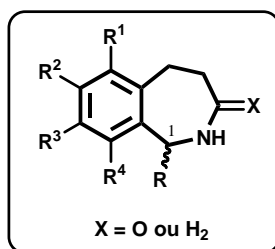
| | |
|---|----|
| REMERCIEMENTS..... | 1 |
| RÉSUMÉ | 3 |
| SOMMAIRE..... | 5 |
| PRINCIPALES ABRÉVIATIONS..... | 15 |
| INTRODUCTION GÉNÉRALE..... | 17 |
| I – <u>Les 2-Benzazépines : Unité structurale à fort potentiel biologique</u>..... | 18 |
| 1) <i>Parmi les produits naturels</i> | 18 |
| 2) <i>Molécules synthétiques d'intérêt pharmacologique</i> | 22 |
| a) <i>Les benzazépines et la maladie d'Alzheimer</i> | 22 |
| b) <i>Les benzazépines et les catécholamines</i> | 24 |
| c) <i>Les benzazépines et le système Rénine/Angiotensine/Aldostérone</i> | 27 |
| d) <i>Les benzazépines comme agents anticoagulants</i> | 28 |
| e) <i>Les benzazépines et les récepteurs membranaires</i> | 30 |
| II – <u>Méthodes de synthèse des 2-benzazépines</u> | 32 |
| 1) <i>Synthèse racémique de 2-benzazépines par formation de liaisons C-N</i> | 32 |
| a) <i>Voie 1-a</i> | 32 |
| b) <i>Voie 1-b</i> | 34 |
| 2) <i>Synthèse racémique de 2-benzazépines par formation de liaisons C-C</i> | 36 |
| a) <i>Voie 2-a</i> | 36 |
| b) <i>Voie 2-b</i> | 37 |
| 3) <i>Autres voies de synthèse de 2-benzazépines</i> | 38 |
| a) <i>Via des extensions de cycle</i> | 38 |
| b) <i>Via des réactions de métathèse cyclisante</i> | 40 |
| III – <u>Synthèses asymétriques de 2-benzazépines substituées</u> | 43 |
| 1) <i>Via une alkylation de formamidines chirales</i> | 43 |
| 2) <i>Via l'utilisation d'une oxazolidine en tant qu'auxiliaire chiral</i> | 44 |
| 3) <i>Exemples de synthèses asymétriques utilisant une réaction de métathèse</i> | 45 |
| IV – <u>Notre Projet</u>..... | 47 |
| <u>Références bibliographiques relatives à l'introduction</u>..... | 49 |

**CHAPITRE I: SYNTHÈSE ASYMÉTRIQUE DE 2-BENZAZÉPINES
SUBSTITUÉES EN POSITION 3, 4 et/ou 5 53**



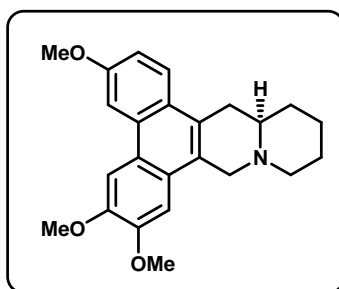
| | |
|---|----|
| I – <u>Applications du SAMP en synthèse asymétrique</u> | 56 |
| 1) <i>Réactions d’α-alkylation</i> | 57 |
| 2) <i>Additions de Michael</i> | 58 |
| 3) <i>Additions nucléophiles sur la double liaison C=N</i> | 60 |
| II – <u>Notre Stratégie de synthèse de 2-benzazépines 3 et/ou 4 substituées</u> .. | 61 |
| 1) <i>Synthèse asymétrique de 3-alkyl-tétrahydro-2-benzazépines</i> | 62 |
| a) <i>Préparation des SAMP-hydrzones précurseurs (7 & 8)</i> | 63 |
| b) <i>Attaque nucléophile et obtention des benzazépines (17-19)</i> | 64 |
| 2) <i>Synthèse asymétrique de tétrahydro-2-benzazépines substituées en position 4</i> | 66 |
| 3) <i>Seconde approche synthétique vers les 2-benzazépines substituées en position 4</i> .. | 68 |
| a) <i>Synthèse des nouveaux précurseurs (36-39) et (40-43)</i> | 69 |
| b) <i>Installation du centre stéréogénique et cyclisation</i> | 70 |
| 4) <i>Synthèse diastéréosélective de 2-benzazépines 3,4-disubstituées</i> | 72 |
| III – <u>Synthèse asymétrique de 2-benzazépines substituées</u> | |
| <u>en position 5. Développement et applications</u> | 75 |
| 1) <i>Synthèse des esters insaturés (73-74) et des SAMP-hydrzones précurseurs</i> | 77 |
| 2) <i>Addition de Michael asymétrique et synthèse des 2-benzazépines</i> | 78 |
| 3) <i>Synthèse des modèles tricycliques (96-100)</i> | 80 |
| IV – <u>Limites et développement</u> | 81 |
| <u>Conclusion</u> | 83 |
| <u>Références bibliographiques relatives au Chapitre I</u> | 85 |

CHAPITRE II : SYNTHÈSE ASYMÉTRIQUE DE 1-ALKYL-2-BENZAZÉPINONES ET BENZAZÉPINES..... 87



| | |
|--|-----|
| I – <u>Notre projet</u> | 89 |
| II – <u>Synthèse des diènehyaazides diastéro-enrichis</u> | 93 |
| 1) <i>Synthèse des SAMP-hyaazones chirales (104-107)</i> | 93 |
| 2) <i>Attaque nucléophile diastéro-sélective et obtention des diènehyaazides</i> | 95 |
| III – <u>Cyclisation par métathèse et obtention des 1-alkyl-2-benzazépinones</u> .. | 100 |
| 1) <i>Réaction de métathèse cyclisante</i> | 100 |
| 2) <i>Synthèse des 1-alkyl-2-benzazépin-3-ones</i> | 102 |
| 3) <i>Obtention des 1-alkyl-2-benzazépinones</i> | 104 |
| IV – <u>Limites et Développement</u> | 107 |
| <u>Conclusion</u> | 110 |
| <u>Références bibliographiques relatives au Chapitre II</u> | 111 |

CHAPITRE III : SYNTHÈSE TOTALE DE LA BOEHMÉRIASINE A. 113



| | |
|---|-----|
| I – <u>Synthèse du précurseur aminoalcool (170)</u> | 118 |
| 1) <i>Etudes préliminaires sur la synthèse de pipéridines substituées en position 2</i> | 118 |
| 2) <i>Première approche synthétique vers l' aminoalcool (170)</i> | 119 |
| a) <i>Synthèse du diènehydrazide (173)</i> | 120 |
| b) <i>Réaction de métathèse cyclisante et obtention de l' aminoalcool (170)</i> | 121 |
| 3) <i>Seconde approche synthétique vers l' aminoalcool (170)</i> | 124 |
| a) <i>Synthèse de la SAMP-hydrazone (181)</i> | 125 |
| b) <i>Obtention de l' aminoalcool (170)</i> | 125 |
| II – <u>Synthèse totale de la (R)-(-)-Boehmériasine A</u> | 128 |
| III – <u>Limites et développement</u> | 131 |
| <u>Conclusion</u> | 132 |
| <u>Références bibliographiques relatives au Chapitre III</u> | 133 |
| CONCLUSION GÉNÉRALE | 135 |

| | |
|---|-----|
| <u>PARTIE EXPÉRIMENTALE</u> | 139 |
| GÉNÉRALITÉS | 140 |
| <u>A) PARTIE EXPÉRIMENTALE – CHAPITRE I</u> | 141 |
| <u>I – Synthèse du SAMP (1)</u> | 141 |
| 1) <i>Synthèse de la (S)-2-hydroxyméthylpyrrolidine (2)</i> | 141 |
| 2) <i>Synthèse de la (S)-1-formyl-2-hydroxyméthylpyrrolidine (3)</i> | 142 |
| 3) <i>Synthèse de la (S)-1-formyl-2-méthoxyméthylpyrrolidine (4)</i> | 142 |
| 4) <i>Synthèse de la (S)-2-méthoxyméthylpyrrolidine (5)</i> | 143 |
| 5) <i>Synthèse de la (S)-2-méthoxyméthyl-1-nitrosopyrrolidine (6)</i> | 143 |
| 6) <i>Synthèse de la (S)-1-amino-2-(méthoxyméthyl)pyrrolidine (SAMP) (1)</i> | 144 |
| <u>II – Synthèse des 2-benzo[c]azépines substituées en position 3</u> | 145 |
| 1) <i>Synthèse des SAMP-Hydrazones (7 & 8)</i> | 145 |
| a) <i>Procédure générale pour la synthèse des alcools (10a-b)</i> | 145 |
| b) <i>Procédure générale pour la synthèse des carboxaldéhydes (9a-b)</i> | 146 |
| c) <i>Procédure générale pour la synthèse des SAMP-hydrazones (7-8)</i> | 147 |
| 2) <i>Synthèse des 2-benzo[c]azépines substituées en position 3 (17-19)</i> | 149 |
| a) <i>Procédure générale pour l'étape d'addition nucléophile/cyclométhylation</i> <i>Synthèse des composés (14-16)</i> | 149 |
| b) <i>Procédure générale pour le clivage de la copule chirale (SMP)</i> <i>Synthèse des composés (17-19)</i> | 152 |
| <u>III – Synthèse des 2-benzo[c]azépines substituées en position 4</u> | 154 |
| 1) <i>Synthèse des 2-benzo[c]azépines substituées en position 4 [1^e approche]</i> | 154 |
| a) <i>Procédure générale pour l'alkylation des SAMP-Hydrazones</i> <i>Synthèse des composés (20-23)</i> | 154 |
| b) <i>Procédure générale pour l'étape de réduction/cyclométhylation</i> <i>Synthèse des composés (28-31)</i> | 157 |
| c) <i>Clivage de l'auxiliaire chirale à l'aide du complexe BH₃.THF</i> <i>Synthèse des composés (32-35)</i> | 160 |

Sommaire

| | |
|--|------------|
| 2) Synthèse des 2-benzo[c]azépines substituées en position 4 [2 ^e approche] | 163 |
| a) Synthèse des bromures de benzyle (36-39)..... | 163 |
| b) Synthèse des SAMP-hydrazones (40-43)..... | 165 |
| c) Procédure pour l'alkylation des SAMP-Hydrazones à l'aide des bromures de benzyle - Synthèse des composés (44-47) | 167 |
| d) Procédure générale pour l'étape de réduction/cyclométhylation Synthèse des composés (56-59)..... | 170 |
| e) Clivage de l'auxiliaire chiral à l'aide du complexe BH ₃ .THF Synthèse des composés (48-51)..... | 174 |
| IV – Synthèse des 2-benzo[c]azépines disubstituées en positions 3 et 4..... | 176 |
| 1) Synthèse des hydrazones α -alkylées (61-63)..... | 176 |
| a) Synthèse de la SAMP-hydrazone (60) | 176 |
| b) Procédure pour l'alkylation des SAMP-Hydrazones à l'aide des bromures de benzyle - Synthèse des composés (61-63) | 177 |
| 2) Synthèse des 2-benzo[c]azépines 3,4 disubstituées (70-72)..... | 180 |
| a) Procédure générale pour l'étape d'addition nucléophile/cyclométhylation Synthèse des composés (67-69)..... | 180 |
| b) Clivage de l'auxiliaire chiral à l'aide du complexe BH ₃ .THF Synthèse des composés (70-72)..... | 182 |
| V – Synthèse des 2-benzo[c]azépines substituées en position 5..... | 185 |
| 1) Synthèse des précurseurs (73-74 et 75) | 185 |
| a) Procédure générale pour la synthèse des esters α - β -insaturés (73-74)..... | 185 |
| b) Synthèse de la SAMP-hydrazone (75) | 186 |
| 2) Addition de Michael asymétrique – Synthèse des composés (76-80) | 187 |
| 3) Synthèse des 5-hydroxyéthyl-2-benzazépines (91-95)..... | 192 |
| a) Procédure générale pour l'étape de réduction/cyclométhylation Synthèse des composés (86-90)..... | 192 |
| b) Clivage de l'auxiliaire chiral à l'aide du complexe BH ₃ .THF Synthèse des composés (91-95)..... | 196 |
| 4) Synthèse des 2-benzazépines bridgées (96-100)..... | 200 |
| <u>Références bibliographiques relatives à la partie expérimentale A.....</u> | 203 |

| | |
|---|-----|
| <u>B) PARTIE EXPÉRIMENTALE – CHAPITRE II</u> | 205 |
| <u>I – Synthèse des SAMP-Hydrazones (104-107)</u> | 205 |
| 1) <i>Synthèse des carboxaldéhydes (103a-d)</i> | 205 |
| a) <i>Procédures pour la synthèse des o-bromobenzaldéhydes (101a-d)</i> | 205 |
| b) <i>Procédure générale pour la synthèse des acétals (102a-d)</i> | 207 |
| c) <i>Synthèse des dérivés du 2-(1,3-dioxan-2-yl) benzaldéhyde (103a-d)</i> | 209 |
| 2) <i>Synthèse des SAMP-hydrazones (104-107)</i> | 212 |
| <u>II – Synthèse des diènehydrazides (129-135)</u> | 215 |
| 1) <i>Addition nucléophile et acylation – Synthèse des composés (115-121)</i> | 215 |
| 2) <i>Procédure générale pour la déprotection de la fonction aldéhyde</i> <i>Synthèse des composés (122-128)</i> | 221 |
| 3) <i>Procédure générale pour la synthèse des diènehydrazides (129-135)</i> | 226 |
| 4) <i>Autre tentative de synthèse vers les diènehydrazides</i> | 232 |
| a) <i>Synthèse des o-bromostyrènes (136-137)</i> | 232 |
| b) <i>Synthèse des o-vinylbenzaldéhydes (138-139)</i> | 233 |
| c) <i>Synthèse des ène-SAMP-Hydrazones (140-141)</i> | 234 |
| d) <i>Tentative de synthèse des diènehydrazides (130 & 135)</i> | 236 |
| <u>III- Synthèse des 1-alkyltétrahydro-3H-benzo[c]azépinones (158-164)</u> | 237 |
| 1) <i>Procédure générale pour la réaction de métathèse cyclisante</i> | 237 |
| a) <i>Caractérisation des (1R)-Alkyl-(S)-N-(SMP)-benzo[c]azépinones (144-148)</i> | 238 |
| b) <i>Caractérisation des (1R)-Alkylbenzo[c]azépinones (149-152)</i> | 241 |
| 2) <i>Procédure générale pour l'étape d'hydrogénation catalytique</i> <i>Synthèse des composés (153-157)</i> | 243 |
| 3) <i>Procédure générale pour le clivage de l'auxiliaire chiral</i> <i>Synthèse des benzazépinones (158-162)</i> | 247 |
| 4) <i>Synthèse des benzazépinones (159-160 et 163-164) à partir de (149-152)</i> | 250 |
| <u>IV – Synthèse des (1R)-1-alkyl-tétrahydrobenzo[c]azépines (165-166)</u> | 252 |
| 1) <i>Synthèse des benzazépinones (165-166) par réduction des lactames (158 & 163)</i> ... | 252 |
| 2) <i>Synthèse de la benzazépine (166) à partir du composé (153)</i> | 254 |
| <u>Références bibliographiques relatives à la partie expérimentale B</u> | 255 |

| | |
|--|-----|
| <u>C) PARTIE EXPÉRIMENTALE – CHAPITRE III</u> | 257 |
| <u>I – Première approche synthétique vers l'aminoolcool (170)</u> | 257 |
| 1) <i>Synthèse du diènehydrazide (173)</i> | 257 |
| a) <i>Protection du 1,3-propanediol – Synthèse du composé (176)</i> | 257 |
| b) <i>Synthèse du 3-(benzyloxy)propionaldéhyde (175)</i> | 258 |
| c) <i>Synthèse de la SAMP-Hydrazone (174)</i> | 258 |
| d) <i>Procédure générale pour l'addition diastéréosélective d'allyllithium</i> <i>Synthèse du composé (173)</i> | 259 |
| 2) <i>Synthèse de l'aminoolcool (170)</i> | 260 |
| a) <i>Réaction de métathèse cyclisante – Synthèse du composé (172)</i> | 260 |
| b) <i>Procédure pour l'hydrogénation catalytique et la déprotection</i> <i>Synthèse du composé (177)</i> | 261 |
| c) <i>Oxydation de Swern – Synthèse du composé (178)</i> | 262 |
| d) <i>Procédure pour l'addition du réactif de Grignard</i> <i>Synthèse du composé (171)</i> | 263 |
| e) <i>Synthèse de l'aminoolcool (170)</i> | 264 |
| <u>II – Seconde approche synthétique vers l'aminoolcool (170)</u> | 265 |
| 1) <i>Synthèse du diènehydrazide (180)</i> | 265 |
| a) <i>Synthèse du composé (182)</i> | 265 |
| b) <i>Réduction de la fonction ester – Synthèse du composé (183)</i> | 266 |
| c) <i>Synthèse du carboxaldéhyde (184)</i> | 266 |
| d) <i>Synthèse de la SAMP-Hydrazone (181)</i> | 267 |
| e) <i>Procédure générale pour l'addition diastéréosélective d'allyllithium</i> <i>Synthèse du composé (180)</i> | 268 |
| 2) <i>Synthèse de l'aminoolcool (170)</i> | 269 |
| a) <i>Synthèse du composé (179) par métathèse cyclisante</i> | 269 |
| b) <i>Procédure pour l'hydrogénation catalytique de l'ène-hydrazide (179)</i> <i>Synthèse du composé (185)</i> | 270 |
| c) <i>Synthèse de l'aminoolcool (170)</i> | 271 |

| | |
|---|-----|
| III – Synthèse de la (R)-Boehmériasine A (167) | 272 |
| 1) <i>Acylation de l'aminoalcool (170) – Synthèse du composé (186)</i> | 272 |
| a) <i>Synthèse du chlorure de 2-bromo-4,5-diméthoxyphénylacétyle (187)</i> | 272 |
| b) <i>Synthèse du composé (186)</i> | 273 |
| 2) <i>Synthèse du composé bicyclique (168)</i> | 274 |
| a) <i>Étape d'oxydation – Synthèse du composé (169)</i> | 274 |
| b) <i>Étape d'aldolisation/crotonisation – Synthèse du composé (168)</i> | 275 |
| 3) <i>Synthèse de la (R)-(-)-Boehmériasine A (167)</i> | 276 |
| a) <i>Cyclisation radicalaire – Synthèse du composé (189)</i> | 276 |
| b) <i>Réduction du lactame – Synthèse de la Boehmériasine A (167)</i> | 277 |
| <u>Références bibliographiques relatives à la partie expérimentale C</u> | 279 |
| Index des produits synthétisés | 281 |

ABRÉVIATIONS

- A** **AChE**: Acétylcholine Estérase
ADN: Acide Désoxyribonucléique
AIBN: Azobisisobutyronitrile
AMPc: Adénosine MonoPhosphate cyclique
APTS : Acide *Para*-Toluène Sulfonique
- B** **br.** : Broad (pic élargi en RMN)
- C** **Cat.** : Catalyseur
CM: Métathèse croisée
- D** **d** : doublet (RMN)
DEAD: Diéthylazodicarboxylate
DMAT: 4-(γ,γ -Diméthylallyl)tryptophane
DMF: Diméthylformamide
DOPA: 3,4-Dihydroxyphénylalanine
- E** **ECA**: Enzyme de Conversion de l'Angiotensine
- H** **H_{arom.}**: Proton aromatique (RMN)
HPLC: Chromatographie Liquide Haute Performance
- I** **IC₅₀**: Concentration inhibitrice à 50%
IEC: Inhibiteur de l'Enzyme de Conversion
IGF: Insulin-like Growth Factor
- L** **LDA**: Diisopropylamidure de lithium
- M** **m** : multiplet
MMPP: Monoperoxyphthalate de Magnésium
MOMCl: Chlorométhyl méthyl éther
- P** **PDC** : Dichromate de pyridinium
PLC: Phospholipase C
PNMT: Phényléthanolamine-*N*-Méthyl Transférase
PPA: Acide polyphosphorique

- Q** **q**: Quadruplet (RMN)
- R** **RAMP**: (*R*)-1-Amino-2-(Méthoxyméthyl)Pyrrolidine
RCM: Ring Closure Metathesis
RMN: Résonance Magnétique Nucléaire
ROMP: Ring-Opening Metathesis Polymerization
- S** **s** : singulet (RMN)
SAMP: (*S*)-1-Amino-2-(Méthoxyméthyl)Pyrrolidine
SERT: Serotonin Transporter
SMP: (*S*)-2-(Méthoxyméthyl)Pyrrolidine
SNC: Système Nerveux Central
SRAA: Système Rénine/Angiotensine/Aldostérone
- T** **t** : triplet (RMN)
t.a. : Température ambiante
THF: Tétrahydrofurane
TMSCN: Cyanure de triméthylsilyle
- Z** **ZDF**: Zucker Diabetic Fatty

**INTRODUCTION
GENERALE**

Introduction générale

Les benzazépines et les structures apparentées, telles les benzazépinones et les benzodiazépines, constituent une vaste classe de composés dotés de propriétés pharmacologiques diverses et variées. Pour cette raison, ces structures ne cessent de susciter un intérêt croissant de la part de nombreux groupes de recherche dans le monde.

Cette partie introductive a pour but de dresser le bilan du rôle majeur et central joué par cette unité hétérocyclique dans les domaines pharmaceutique et biologique. N'ayant pas pour objectif d'établir un compte rendu exhaustif des trois différents isomères de constitution envisageables selon la position de l'atome d'azote (**I-III** - *Figure 1*), nous nous limiterons dans cette introduction à l'étude des 2-benzazépines (**II**).

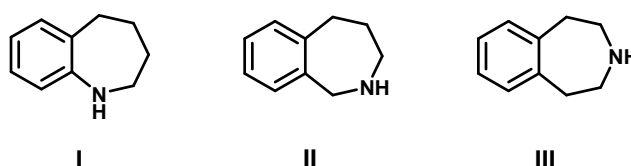


Figure 1

I – Les 2-Benzazépines : Unité structurale à fort potentiel biologique :

1) Parmi les produits naturels :

Le noyau 2-benzazépine, bâti autour d'un cycle azoté à 7 chaînons fusionné à une unité benzénique, se retrouve au cœur de toute une série d'alcaloïdes extraits des plantes de la famille des *Amaryllidaceae*.¹ Trois exemples significatifs sont représentés par la galanthamine² (**IV**), la lycoramine³ (**V**), et leur précurseur, la narwedine⁴ (**VI**). (*Figure 2*)

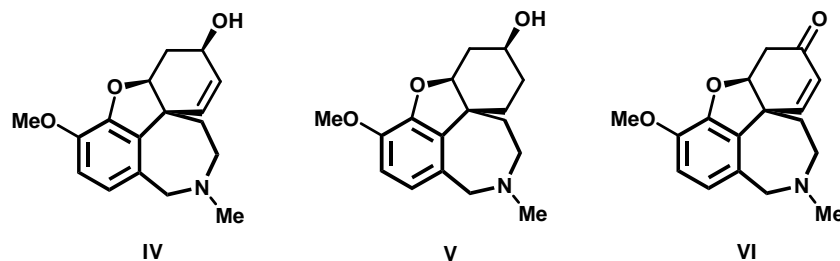


Figure 2

¹ Lewis, J.R., *Nat. Prod. Rep.*, **1996**, *13*, 171.

² Barton, D.H.R., Kirby, G.W., *J. Chem. Soc.*, **1962**, 806.

³ Naohiko, H., Hiroshi, J., Tamio, M., Tetsuro, Sh., Masao, T., Shojiro, U., *J. Chem. Soc. C.*, **1968**, 2947.

⁴ Holton, R.A., Sibi, M.P., Murphy, W.S., *J. Am. Chem. Soc.*, **1988**, *110*, 314.

Introduction générale

La galanthamine (**IV**) fut le premier alcaloïde à être utilisé en thérapeutique moderne dans le traitement palliatif de la maladie d'Alzheimer du fait de sa propriété inhibitrice de l'acétylcholine estérase (AChE).⁵

Une perte des neurones cholinergiques et de la mémoire sont en effet des caractéristiques importantes de la maladie d'Alzheimer, forme fréquente de démence sénile pour laquelle on ne possède pas encore de traitement efficace. A ce jour, l'augmentation de la transmission cholinergique, et donc des fonctions cognitives, par inhibition de l'acétylcholine estérase demeure la seule approche clinique pour le traitement de cette maladie.

L'action de la galanthamine (**IV**) sur la transmission cholinergique est en réalité double ; cette molécule stimule également des récepteurs nicotiques pré-synaptiques via un site de fixation spécifique, le "galanthamine binding site", sur lequel se fixent également la codéine et la sérotonine. La fixation de la galanthamine entraîne une modification allostérique du récepteur, qui pourrait donc augmenter la libération pré-synaptique d'acétylcholine.⁶

En ce qui concerne la lycoramine (**V**), il a été établi que, outre ses propriétés analogues à celles de la galanthamine, cet alcaloïde pouvait inhiber la synthèse d'acide ascorbique dans les mousses et les algues.⁷

• La montanine⁸ (**VII**), la pancracine⁹ (**VIII**) et la brunsvigine¹⁰ (**IX**) sont trois autres alcaloïdes extraits des plantes de la famille des *Amaryllidaceae*. (Figure 3)

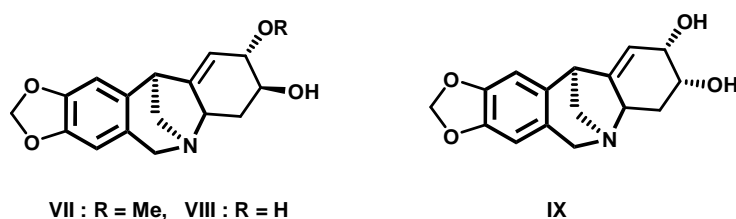


Figure 3

⁵ (a) Thomsen, T., Kewitz, H., *Life Sci.*, **1990**, *46*, 1553. (b) Mary, A., Zafiarisoa Renko, D., Guillou, C., Thal, C., *Bioorg. Med. Chem.*, **1998**, *6*, 1835.

⁶ (a) Maelicke, A., Schratzenholz, A., Samochocki, M., Radina, M., Albuquerque, E., *Behavioural Brain Research*, **2000**, *113*, 199. (b) Lilienfeld, S., *CNS Drug Rev.*, **2002**, *8*, 159.

⁷ (a) Han, S.Y., Sweeney, J.E., Bachman, E.S., Schweiger, E.J., Forloni, E.G., Coyle, J.T., Davis, B.M., Joullié, M.M., *Eur. J. Med. Chem.*, **1992**, *27*, 673. (b) Mügge, C., Schablinski, B., Obst, K., Döpke, W., *Pharmazie*, **1994**, *49*, 444.

⁸ Wildman, W.C., Kaufman, C.J., *J. Am. Chem. Soc.*, **1955**, *77*, 1248.

⁹ Wildman, W.C., Brown, C.L., *J. Am. Chem. Soc.*, **1968**, *90*, 6439.

¹⁰ Clark, R.C., Warren, F.L., Pachler, K.G.R., *Tetrahedron*, **1975**, *31*, 1855.

Introduction générale

En effet, ces alcaloïdes sont issus du même intermédiaire, le 4-(γ,γ -diméthylallyl)tryptophane (DMAT)¹⁷. L'étude de ces structures occupe donc une part importante dans la synthèse de composés biologiquement actifs dérivés de l'ergot.

- Le noyau benzazépine se retrouve aussi dans les alcaloïdes de type homoberberine et ribasine. Les composés de la famille des homoberberines (**XIV** et **XV**) reprennent en effet un motif isoquino-2-benzazépine.¹⁸

La ribasine¹⁹ (**XVI**) quant à elle, extraite des espèces *Sarcocapnos crassifolia* et *Corydalis claviculata*, est un membre d'une nouvelle classe d'alcaloïdes issus des plantes de la famille des *Papaveraceae* contenant un squelette indanobenzazépine, tout comme l'himalayamine²⁰ (**XVII**) et la ribasidine²¹ (**XVIII**). (Figure 6).

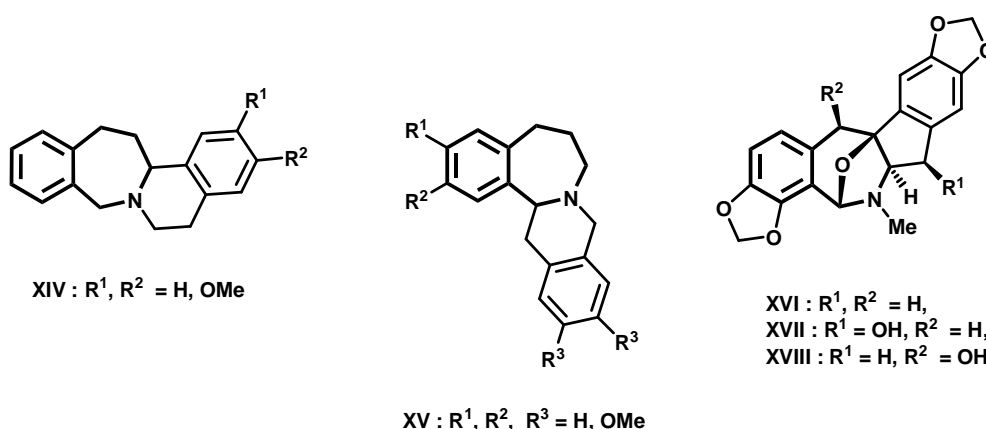


Figure 6

En dehors de ces composés naturels, le noyau 2-benzazépine est également présent dans un bon nombre de modèles synthétiques, à architecture plus ou moins élaborée et présentant des propriétés pharmacologiques extrêmement variées. La seconde partie de cette introduction va donc permettre la mise en évidence du large potentiel biologique de ce noyau au travers de quelques exemples représentatifs.

¹⁷ Floss, H.G., *Tetrahedron*, **1976**, 32, 873.

¹⁸ Brossi, A., Teitel, S., *Helv. Chim. Acta.*, **1969**, 52, 1228.

¹⁹ Boente, J.M., Castedo, L., Cuadros, R., Saá, J.M., Suau, R., Perales, A., Martínez-Ripoll, M., Fayos, J., *Tetrahedron Lett.*, **1983**, 24, 2029.

²⁰ Allais, D.P., Guinaudeau, H., Freyer, A.J., Shamma, M., Ganguli, N.C., Talapatra, B., Talapatra, S.K., *Tetrahedron Lett.*, **1983**, 24, 2445.

²¹ Boente, J.M., Campello, M.J., Castedo, L., Domínguez, D., Saá, J.M., Suau, R., Vidal, M.C., *Tetrahedron Lett.*, **1983**, 24, 4481.

2) Molécules synthétiques d'intérêt pharmacologique :

a) Les benzazépines et la maladie d'Alzheimer :

Nous avons noté, dans le cas de la galanthamine (**IV**), que le squelette 2-benzazépine pouvait trouver une application dans le traitement de la maladie d'Alzheimer.

En restant dans le cadre de cette maladie neurodégénérative, une étude récente menée par Kogen *et al.*²² a montré que la structure des 2-benzazépines pouvait également servir de base pour la conception d'un puissant inhibiteur mixte d'acétylcholine estérase (AChE) et de recapture de la sérotonine. L'avantage d'un tel composé est qu'il intervient également dans les phénomènes de dépression souvent observés chez les patients atteints par la maladie d'Alzheimer.²³

Une étude préliminaire, visant à définir par rayons X un site d'interaction hypothétique avec l'AChE, a dans un premier temps permis de distinguer 4 sites de liaison au niveau du site actif, à savoir 2 zones hydrophobes, une zone polaire et une triade catalytique. (*Schéma 1*)

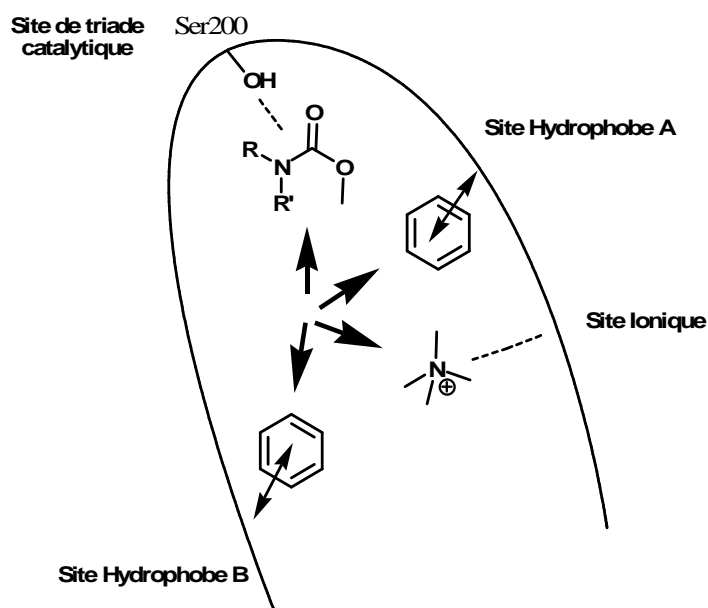


Schéma 1

²² Kogen, H., Toda, N., Tago, K., Marumoto, S., Takami, K., Ori, M., Yamada, N., Koyama, K., Naruto, S., Abe, K., Yamazaki, R., Hara, T., Aoyagi, A., Abe, Y., Kaneko, T., *Org. Lett.*, **2002**, *4*, 3359.

²³ Toda, N., Tago, K., Marumoto, S., Takami, K., Ori, M., Yamada, N., Koyama, K., Naruto, S., Abe, K., Yamazaki, R., Hara, T., Aoyagi, A., Abe, Y., Kaneko, T., Kogen, H., *Bioorg. Med. Chem.*, **2003**, *11*, 4389.

Introduction générale

Suite à ce travail préliminaire, deux composés ont été sélectionnés pour l'élaboration de l'inhibiteur mixte. Ainsi, l'association d'un inhibiteur de l'AChE (Rivastigmine **(XIX)** - $IC_{50} = 11 \mu\text{M}$) et d'un inhibiteur de recapture de la sérotonine (Fluoxetine **(XX)** - $IC_{50} = 180 \text{ nM}$) a permis la synthèse des composés de **type A**. Des études de pharmacomodulation, visant à explorer les effets de la restriction conformationnelle au niveau de l'atome d'azote, ont ensuite permis l'obtention des hétérocycles de **type B**. (Schéma 2)

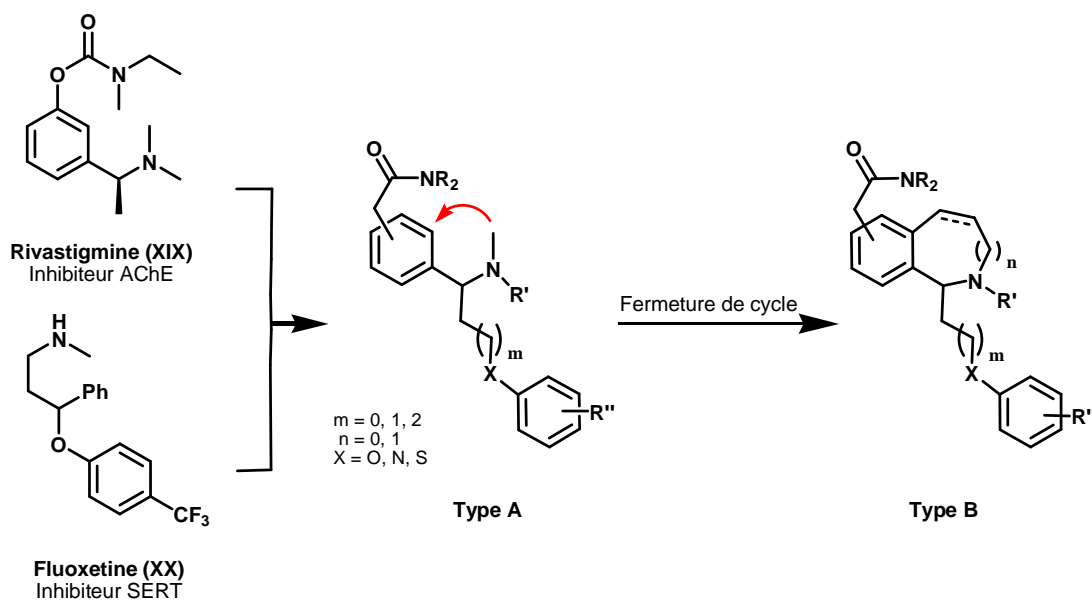


Schéma 2

Les études biologiques sur ces divers composés ont alors permis d'identifier les molécules **(XXI)** et **(XXII)** comme étant de bons inhibiteurs mixtes de l'acétylcholine estérase et des transporteurs de recapture de la sérotonine (SERT). (Figure 7)

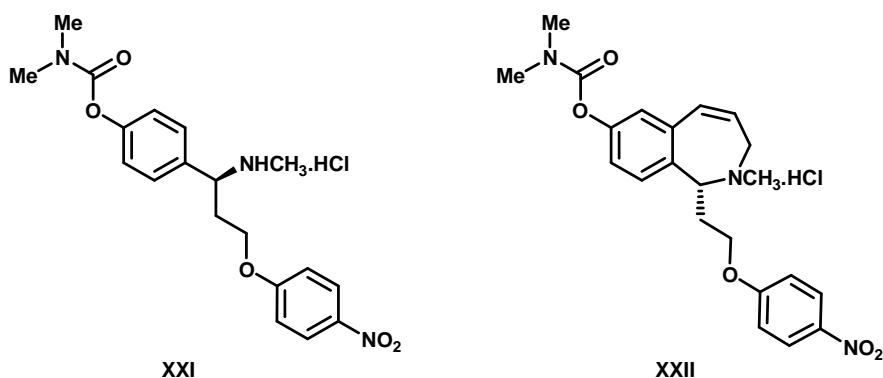


Figure 7

Introduction générale

En analysant chacun des énantiomères, il a également été possible de constater l'importance de la stéréochimie du centre stéréogénique, notamment en ce qui concerne la structure benzazépinique (**XXII**). (Tableau 1)

| | AChE | SERT |
|------------------|-----------------------|-----------------------|
| | IC ₅₀ (nM) | IC ₅₀ (nM) |
| (S)- XXI | 101 | 42 |
| (R)- XXI | 143 | 135 |
| (S)- XXII | 609 | 930 |
| (R)- XXII | 14 | 6 |

Tableau 1

En effet, tandis que les activités ne se trouvent que faiblement diminuées entre les deux énantiomères (**XXI**) de type A, nous pouvons remarquer que la restriction conformationnelle induite dans les composés (**XXII**) de type B influe certainement sur l'affinité de l'azote hétérocyclique avec le site de liaison ionique de l'acétylcholine estérase.

L'activité inhibitrice des 2-benzazépines vis à vis de l'acétylcholine estérase se retrouve également dans les travaux de Chen *et al.*²⁴ Ce dernier y décrit la synthèse d'une série d'alkylcarbammates de 1,5-methano-2,3,4,5-tetrahydro-1H-2-benzazépin-7-ol (**XXIII**), parmi lesquels certains présentent une inhibition *in vitro* et *in vivo* de l'acétylcholine estérase. Ces composés constituent une nouvelle classe d'inhibiteurs potentiels de l'AChE. (Figure 8)

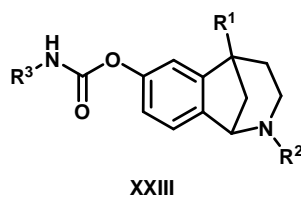


Figure 8

b) Les benzazépines et les catécholamines :

Au delà des exemples d'applications pharmacologiques présentés jusqu'à présent, la structure des benzazépines trouve également une application avec les catécholamines. Dérivés de la tyrosine (**XXIV**), ces composés organiques peuvent à la fois jouer le rôle d'hormone ou de neurotransmetteur.

²⁴ Chen, Y.L., Liston, D., Nielsen, J., Chapin, D., Dunaiskis, A., Hedberg, K., Ives, J., Johnson, J., Jones, S., *J. Med. Chem.*, **1994**, 37, 1996.

Introduction générale

Les catécholamines les plus courantes sont l'adrénaline (**XXV**), qui agit en tant que neurotransmetteur dans le système nerveux central et comme hormone dans la circulation sanguine, la noradrénaline (**XXVI**), jouant principalement le rôle de neurotransmetteur au niveau système nerveux, et la dopamine (**XXVII**). (Schéma 3)

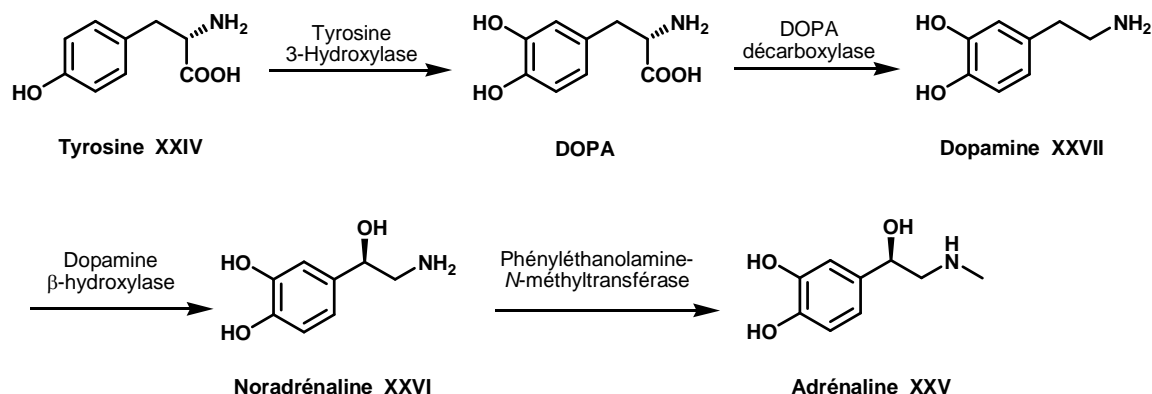


Schéma 3

Les récepteurs dopaminergiques peuvent se distinguer, selon leurs caractéristiques biochimiques, en deux classes distinctes que constituent les récepteurs D-1 et D-2.²⁵ Les récepteurs de la classe D-1 sont définis comme étant capables d'activer l'adénylate cyclase et de permettre l'accumulation d'AMPc. Ceux de la classe D-2 inhibent au contraire son activité.

- Le composé (**XXVIII**) est un exemple de structure benzazépinique ayant pour particularité d'être un très bon antagoniste sélectif des récepteurs dopaminergiques D-1.²⁶ (Figure 9).

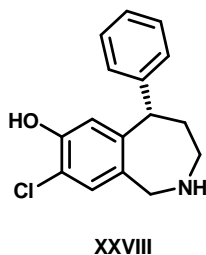


Figure 9

- Le noyau 2-benzazépine a également trouvé une place parmi les composés capables d'inhiber la phényléthanolamine-N-méthyltransférase (PNMT), enzyme responsable de la transformation de la noradrénaline (**XXVI**) en adrénaline (**XXV**).²⁷

²⁵ Kekabian, J. W., Calne, D. B., *Nature*, **1979**, 277, 93.

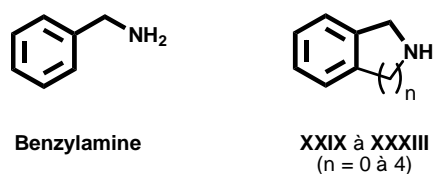
²⁶ Hyttel, J., *Eur. J. Pharmacol.*, **1983**, 91, 153.

²⁷ Fuller, R.W., Molloy, B.B., Hemrick, S.K., *Biochem. Pharmacol.*, **1979**, 28, 528.

Introduction générale

L'inhibition de la PNMT demeure une cible idéale pour déterminer le rôle exact de l'adrénaline dans le système nerveux central (SNC). En effet, seul le taux d'adrénaline ne devrait se trouver affecté par l'inhibition de cette enzyme, à condition cependant que l'inhibiteur de la PNMT soit suffisamment sélectif afin qu'il ait le moins d'affinité possible avec les autres récepteurs adrénergiques.

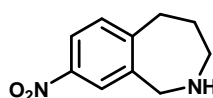
Une étude des relations structure-activité sur les dérivés de benzylamines (**XXIX-XXXIII**) montre que la structure 2,3,4,5-tétrahydro-1*H*-2-benzazépine (**XXXII**) ($n = 3$) offre la meilleure inhibition de la PNMT, ainsi qu'une faible affinité pour les récepteurs adrénergiques α_2 par rapport aux autres analogues hétérocycliques des benzylamines.²⁸ (Figure 10 – Tableau 2)



| Composé | n | PNMT Ki (μM) | α_2 Ki (μM) | Sélectivité |
|---------------|-----|------------------------------|------------------------------------|-------------|
| XXIX | 0 | 179 | 20 | 0,11 |
| XXX | 1 | 231 | 0,82 | 0,0035 |
| XXXI | 2 | 9,67 | 0,35 | 0,036 |
| XXXII | 3 | <u>3,34</u> | <u>11</u> | <u>3,2</u> |
| XXXIII | 4 | 21,3 | 16 | 0,73 |

Figure 10 & Tableau 2

La poursuite des recherches sur les dérivés de la structure (**XXXII**) a abouti au composé (**XXXIV**) offrant à la fois une très bonne inhibition de la PNMT et la meilleure sélectivité PNMT/ α_2 : PNMT Ki = 0,39 μM , α_2 Ki = 66 μM , sélectivité = 170.²⁹ (Figure 11) Par ailleurs, la lipophilie de ce composé (CLogP = 1,8) devrait être suffisante pour qu'il puisse traverser la barrière hémato-encéphalique.



XXXIV

Figure 11

²⁸ Grunewald, G.L., Dahanukar, V.H., Ching, P., Criscione, K.R., *J. Med. Chem.*, **1996**, 39, 3539.

²⁹ Grunewald, G.L., Dahanukar, V.H., Criscione, K.R., *Bioorg. Med. Chem.*, **2001**, 9, 1957.

c) Les benzazépines et le système Rénine/Angiotensine/Aldostérone :

Le système rénine/angiotensine/aldostérone (SRAA) joue un rôle majeur dans de nombreuses régulations, et principalement dans celle du tonus vasculaire. Le SRAA comprend trois composants principaux : la rénine, l'angiotensinogène et l'enzyme de conversion de l'angiotensine (ECA). Cette dernière permet la synthèse de l'angiotensine II (AA II), élément actif du système dont les effets vasoconstricteurs sont médiés principalement par les récepteurs AT1.

L'activation chronique du SRAA est à l'origine de nombreuses pathologies cardiovasculaires. A l'inverse, le blocage de ce système rénine/angiotensine/aldostérone diminue la morbidité ainsi que les risques d'hypertension artérielle, d'infarctus du myocarde, d'insuffisance cardiaque, de complications de l'athérosclérose (coronaropathies, néphropathies) ainsi que celles du diabète, pathologies souvent intriquées.

Les inhibiteurs de l'enzyme de conversion de l'angiotensine (IEC) et les antagonistes des récepteurs AT1 trouvent ainsi une application dans le traitement des pathologies impliquant le SRAA.

L'enzyme de conversion de l'angiotensine (ECA) est une carboxypeptidase à zinc qui clive le dipeptide His-Leu-OH, situé au niveau du C-terminal de l'angiotensine I, permettant la synthèse d'angiotensine II.

Une étude par analogie avec le fragment peptidique *N*-benzyloxycarbonyl-Phe-His-Leu-OH, menée par Flynn *et al.*³⁰ a montré que le composé MDL 27,088 (**XXXV**) pouvait se révéler être un très bon inhibiteur de l'enzyme de conversion de l'angiotensine (IEC) ($K_i = 4 \text{ pM}$)³¹. (Figure 12)

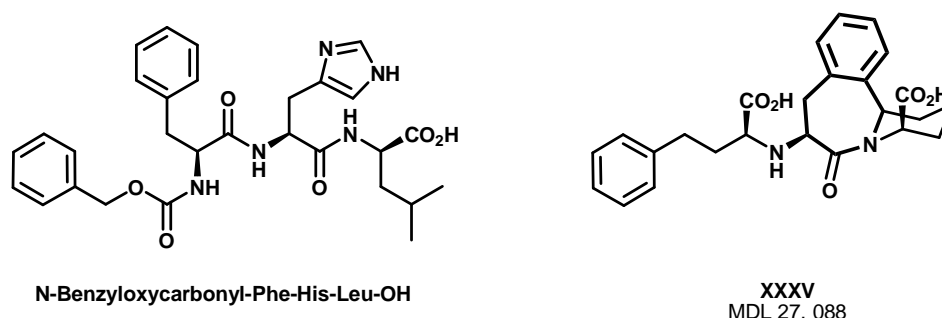


Figure 12

³⁰ Flynn, G.A., Giroux, E.L., Dage, R.C., *J. Am. Chem. Soc.*, **1987**, 109, 7914.

³¹ Giroux, E.L., Beight, D.W., Dage, R.C., Flynn, G.A., *J. Enzyme Inhibition*, **1989**, 2, 269.

Introduction générale

• Dans le cas de complications cardiovasculaires associées au diabète, de nouveaux inhibiteurs mixtes agissant à la fois sur l'enzyme de conversion de l'angiotensine (ECA) et sur les vasopeptidases ont été développés. Ce type de composé devrait en effet offrir des effets supérieurs à ceux inhibant l'ECA de manière sélective.

Une étude, menée sur des rats atteints de diabète de type 2 (modèle ZDF : Zucker Diabetic Fatty), a montré que le composé AVE7688 (Ilepatril) (**XXXVI**) pouvait réguler efficacement le dysfonctionnement de l'hypertension endothéliale.³² (Figure 13)

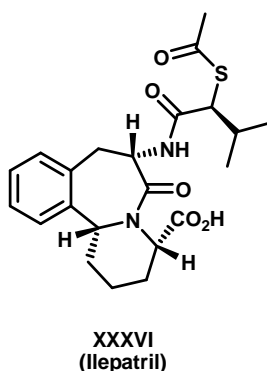


Figure 13

Cette molécule est actuellement en phase III pour le traitement de l'hypertension, et en phase II pour le traitement de la néphropathie diabétique.³³

d) Les Benzazépines comme agents anticoagulants :

Le sang est en équilibre constant entre deux contraintes : rester liquide pour circuler, et devenir solide en cas de lésion vasculaire. Cet équilibre est assuré par un ensemble de mécanismes régulateurs de type enzymatique ayant des effets opposés. L'hémostase, ou coagulation, est le processus qui permet de transformer le plasma (liquide) en un gel constitué de fibrine afin d'interrompre un saignement dû à une lésion vasculaire. La fibrine provient du clivage enzymatique du fibrinogène par la thrombine, enzyme-clé de la coagulation.

Il existe un grand nombre de facteurs procoagulants : une insuffisance de ces agents conduit à un risque d'hémorragie, tandis qu'un excès conduit à un risque de thrombose et d'embolie. L'utilisation d'anticoagulants est donc prescrite pour prévenir la formation de caillots, voire dans certains cas (les thrombolytiques) pour favoriser leur dissolution.

³² (a) Schäfer, S., Steioff, K., Linz, W., Bleich, M., Busch, A. E., Löhn, M., *Eur. J. Pharmacol.*, **2004**, 484, 361. (b) Azizi, M., Bissery, A., Peyrard, S., Guyene, T.T., Ozoux, M-L., Floch, A., Ménard, J., *Clin. Pharmacol. Ther.*, **2006**, 79, 49.

³³ (a) Tabrizchi, R., *Curr. Opin. Investig. Drugs*, **2008**, 9, 301. (b) Butler, M.S., *Nat. Prod. Rep.*, **2008**, 25, 475.

e) Les Benzazépines et les récepteurs membranaires :

Le récepteur de l'« Insulin-like Growth Factor-1 » (IGF-1R) est l'un des 58 récepteurs transmembranaires de tyrosine-kinase chez l'homme. L'expression de ce récepteur protège les cellules de l'apoptose, et semble jouer un rôle important, mais non essentiel, dans la mise en place et le maintien du phénotype lors de la croissance cellulaire.

Diverses études *in vitro* et *in vivo* ont démontré que l'inhibition de ce type de récepteur pouvait freiner la croissance de cellules cancéreuses. Les autres applications potentielles d'un inhibiteur de l'IGF-1R regroupent toutes les maladies liées à une altération de la prolifération cellulaire : athérosclérose, sténose, psoriasis, rejet de greffe...

Dans cette optique, un des derniers exemples de molécule, très intéressante dans notre cas du fait de sa structure benzazépinique, est caractérisé par le composé (**XL**). (*Figure 15*) Ce composé permet en effet de freiner la division cellulaire en bloquant les cellules au stade de la prophase lors de la mitose. Ce phénomène traduit en réalité la capacité de ce composé à inhiber l'étape de phosphorylation.³⁶

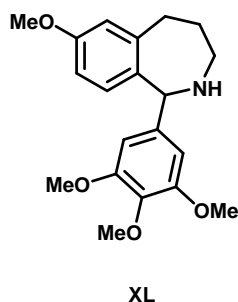


Figure 15

Le tableau 4 décrit les pourcentages de phosphorylation obtenus sur des cellules SK-MEL-28 avec et sans le composé (**XL**).

| | % Phosphorylation |
|-----------------------------------|-------------------|
| Temoin | 0% |
| 20 ng/L IGF | 100% |
| 20 ng/L IGF + 1000 ng/L XL | 10% |

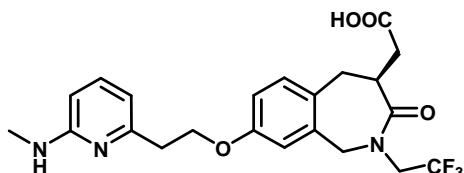
Tableau 4

³⁶ Analytecon S.A., *PCT Int. Appl. WO*, **2005**, 087743; *Chem. Abstr.* **2005**, 143, 326227.

Introduction générale

Dans un autre domaine, mais toujours dans le cadre des récepteurs membranaires, un dernier composé mérite d'être mentionné de par son usage potentiel dans le traitement de l'ostéoporose, maladie caractérisée par une fragilité excessive du squelette liée à une diminution de la masse osseuse et à l'altération de la microarchitecture osseuse.

Le composé (**XLI**) s'est en effet révélé être un bon antagoniste non-peptidique de l'intégrine $\alpha_v\beta_3$, identifiée comme cible pour le traitement de l'ostéoporose.³⁷ (Figure 16)



XLI

Figure 16

Les intégrines sont une famille de glycoprotéines transmembranaires jouant un rôle crucial dans les interactions cellule-cellule et cellule-matrice extracellulaire. Parmi ces protéines, le récepteur $\alpha_v\beta_3$ permet la reconnaissance du peptide arg-gly-asp (RGD) dans un bon nombre de protéines extracellulaires. Diverses études ont démontré que les antagonistes de ce type de récepteur favorisaient la régression tumorale par leur action anti-angiogénique.³⁸ Etant donné le haut niveau d'expression de cette protéine dans les tissus osseux, le composé (**XLI**) a trouvé une application dans le traitement de la polyarthrite rhumatoïde.³⁹

○○○○○○○○○○

Nous venons de voir, au travers de ces quelques exemples, que le noyau 2-benzazépine représente l'unité structurale centrale de nombreux composés naturels et synthétiques présentant de remarquables activités biologiques, et ce dans des domaines extrêmement variés. A travers certaines de ces études, nous avons également cerné et mis en évidence l'importance du contrôle des différents centres asymétriques présents dans la molécule. Dans la seconde partie de cette introduction, nous nous proposons d'examiner désormais l'état de l'art concernant les différentes techniques d'assemblage, racémiques et asymétriques, des 2-benzazépines.

³⁷ Feuston, B.P., Culberson, J.C., Duggan, M.E., Hartman, G.D., Leu, C-T., Rodan, S.B., *J. Med. Chem.*, **2002**, *45*, 5640.

³⁸ Brooks, P.C., Montgomery, A.M.P., Rosenfeld, M., Reisfeld, R.A., Hu, T., Klier, G., Cheresch, D.A., *Cell*, **1994**, *79*, 1157.

³⁹ Badger, A.M., Blake, S., Kapadia, R., Sarkar, S., Levin, J., Swift, B.A., Hoffman, S.J., Stroup G.B., Miller, W.H., Gowen, M., Lark, M.W., *Arthritis Rheum.* **2001**, *44*, 128.

II – Méthodes de synthèse des 2-benzazépines :

L'analyse de la structure de ce noyau hétérobicyclique permet d'envisager deux voies de synthèse principales selon la nature de la liaison à former en étape ultime (*Schéma 4*) :

- La première passe par la formation d'une liaison C-N par cyclisation d'un noyau benzénique ortho-disubstitué (*Voie 1*)
- La seconde préconise un couplage C-C intramoléculaire (*Voie 2*)

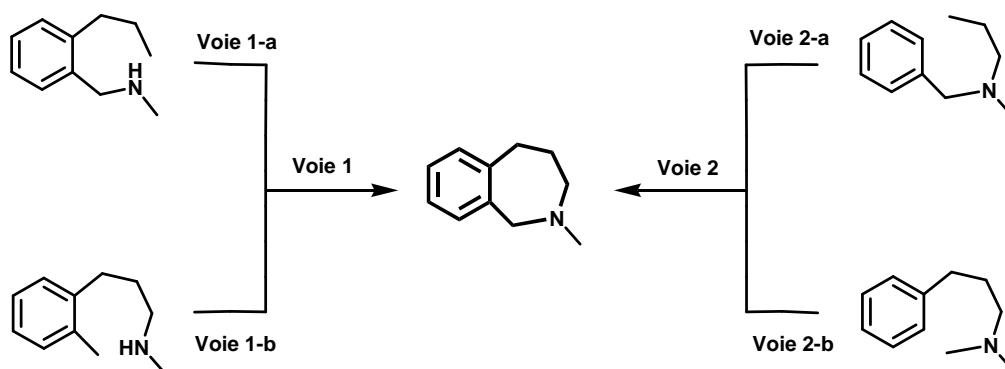


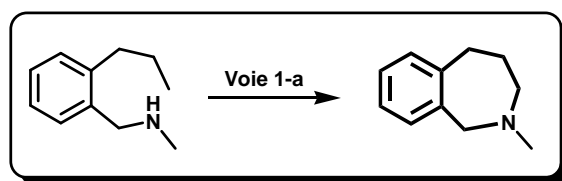
Schéma 4

D'autres voies alternatives faisant intervenir des réactions d'extension de cycles ou voire depuis peu des réactions de métathèse cyclisante sont également envisageables.

Nous envisagerons dans un premier temps les techniques générales de construction de ce noyau. Nous nous attarderons ensuite aux quelques exemples de synthèses asymétriques dans le cas où les auteurs se sont fixés pour objectif la maîtrise de la stéréochimie des substituants « décorant » l'hétérocycle.

1) Synthèse racémique de 2-benzazépines par formation de liaisons C-N :

a) *Voie 1-a :*



Introduction générale

• Le premier exemple de synthèse d'une 2,3,4,5-tetrahydro-1H-2-benzazépine (**XLII**) fut décrit en 1923 par Von Braun.⁴⁰ L'« homotétraisoquinoléine » telle qu'il la nomma fut obtenue par traitement de la benzylamine (**XLIII**) avec un excès d'hydroxyde de sodium. (Schéma 5)

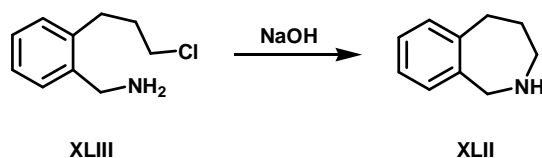


Schéma 5

Cette première voie de synthèse de tétrahydro-2-benzazépine n'est limitée que par les difficultés associées à la réalisation de la benzylamine de départ ; quelques exemples décrits dans la littérature utilisent encore cette stratégie.⁴¹

• Une seconde méthode envisageable à partir de dérivés de benzylamine et permettant la synthèse de sels de benzazépinium est décrite par Grellier *et al.*⁴² La stratégie employée dans ce cas consiste à former le sel de benzazépinium (**XLIV**) à partir d'une benzylamine substituée (**XLV**). La réaction mise en jeu, en présence d'acétonitrile et d'hexafluorophosphate de sodium (NaPF₆), repose là encore sur une substitution nucléophile intramoléculaire impliquant alors la formation d'un intermédiaire (η^3 -allyl palladium). (Schéma 6)

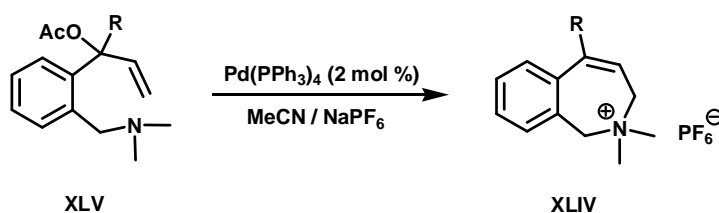


Schéma 6

• Egalement sur la base d'un principe palladocatalysé, Bussaca et ses collaborateurs ont développé une méthode efficace de synthèse de 2-benzazépinones arylées en position 5 (**XLVI**).⁴³ Le précurseur est dans ce cas le composé (**XLVII**), obtenu après deux arylations de Heck successives à partir du 2-bromobenzonitrile. (Schéma 7)

⁴⁰ Von Braun, J., Zobel, F., *Chem. Ber.*, **1923**, 56, 690.

⁴¹ (a) Caesar, F., Mondon, A., *Chem. Ber.*, **1968**, 101, 990. (b) Sherlock, M.H., *US Patent 3225031*, **1965**. *Chem. Abstr.*, **1966**, 64, 9696.

⁴² Grellier, M., Pfeffer, M., Van Koten, G., *Tetrahedron Lett.*, **1994**, 35, 2877.

⁴³ Busacca, C.A., Johnson, R.E., *Tetrahedron Lett.*, **1992**, 33, 165.

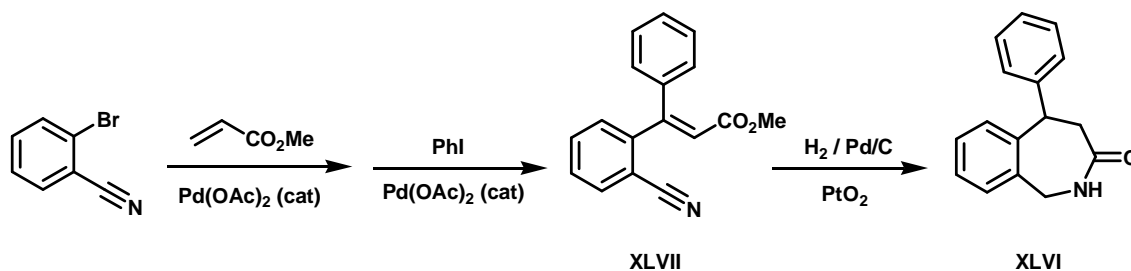


Schéma 7

• La chimie du noyau benzazépine insaturé est également toujours en développement, et récemment, une méthode d'accès direct a été proposée.⁴⁴ Cette étude porte sur la synthèse de 2-benzazépines (XLVIII) et benzazépinones (XLIX) en utilisant des réactions assistées par le palladium entre des bromures d'aryles ortho-fonctionnalisés (**L** et **LI**) et le γ -aminovinyl étain (**LII**). (Schéma 8)

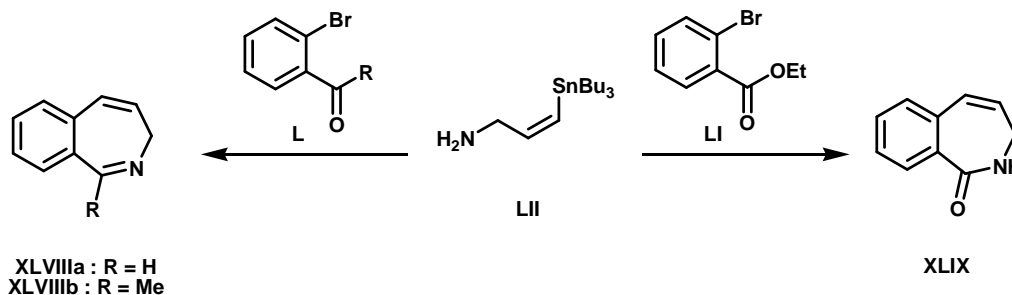
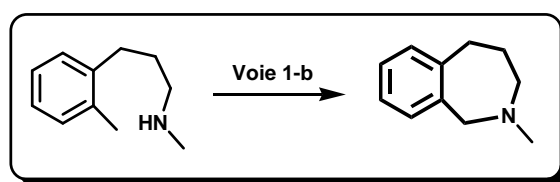


Schéma 8

b) Voie 1-b :



Ce mode de formation de liaison carbone-azote nécessite différents types de précurseurs. Les acides benzoïques ortho-substitués ou les cétones arylées en sont les meilleurs exemples. Nous venons de voir que Bussaca *et al.* avait décrit une voie de synthèse élégante de 2-benzazépinones arylées en position 5 ; ce groupe a dans le même temps travaillé sur la possibilité de substituer la position 1. Il s'est alors appuyé sur une réaction de type amination réductrice intramoléculaire sur le cétoamide (**LIII**). (Schéma 9)

⁴⁴ Corriu, R.J.P., Geng, B., Moreau, J.J.E., *J. Org. Chem.*, **1993**, 58, 1443.

Introduction générale

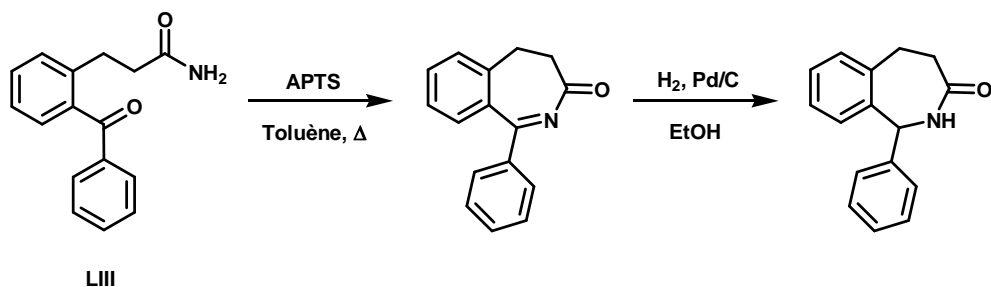


Schéma 9

Un autre exemple utilisant quant à lui la voie photochimique se révèle assez original.⁴⁵ En effet, sous irradiation, il a été observé qu'une addition intramoléculaire sur la double liaison du stilbène (**LIV**) était possible. Cette réaction hautement sélective permet la formation de la tétrahydro-2-benzazépine substituée en position 1 (**LV**) via l'intermédiaire biradicalaire (**LVI**). (*Schéma 10*)

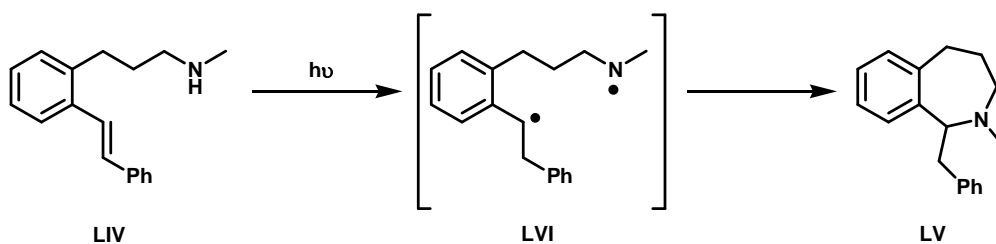
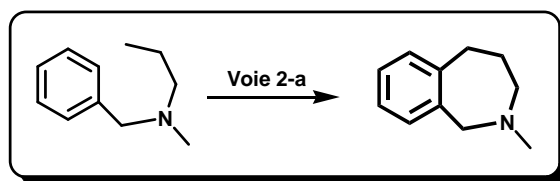


Schéma 10

⁴⁵ Lewis, F.D., Bassani, D.M., Burch, E.L., Cohen, B.E., Engleman, J.A., Reddy, G.D., Schneider, S., Jaeger, W., Gedeck, P., Gahr, M., *J. Am. Chem. Soc.*, **1995**, *117*, 660.

2) Synthèse racémique de 2-benzazépines par formation de liaisons C-C :

L'élaboration de la structure 2-benzazépine par des réactions de fermeture de cycle impliquant la formation d'une liaison carbone-carbone est beaucoup plus répandue que la précédente décrite par la voie 1.⁴⁶ En effet, la majeure partie des approches synthétiques visant la construction de modèles benzazépiniques emploient cette voie que nous avons appelée « voie 2 ».

a) Voie 2-a :

L'éventualité qu'une benzazépine puisse être préparée par une réaction de type Friedel-Crafts intramoléculaire a été démontrée ici encore par Von Braun en 1924.⁴⁷ Dès lors, divers groupes d'études ont utilisé cette stratégie pour la synthèse de tétrahydro-2-benzazépines en utilisant l'acide polyphosphorique (PPA) ou le chlorure d'aluminium (AlCl₃),⁴⁸ voire plus récemment en passant par voie radicalaire.⁴⁹ Cette technique a également été employée pour la synthèse de spiro-2-benzazépines (LVII), élément structural observable dans bon nombre de molécules naturelles.⁵⁰ (Schéma 11)

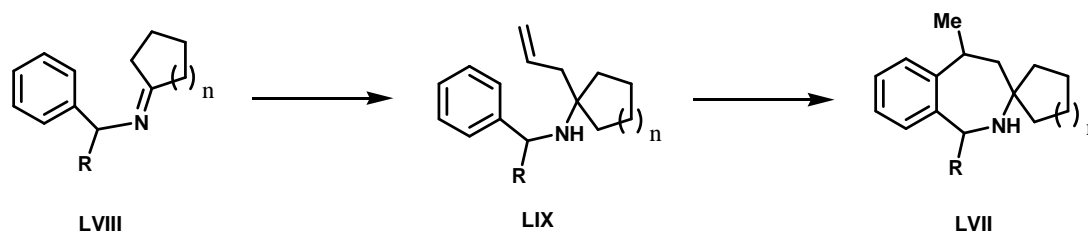


Schéma 11

L'approche synthétique en deux étapes décrite sur ce schéma se décompose en une addition nucléophile d'un bromure d'allylmagnésium sur l'imine (LVIII), suivie de la cyclisation de l'allylbenzylamine intermédiaire (LIX) en milieu acide.

⁴⁶ Kouznetsov, V., Palma, A., Ewert, C., *Curr. Org. Chem.*, **2001**, 5, 519.

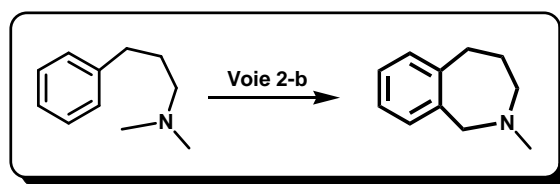
⁴⁷ Von Braun, J., Blessing, G., Cahn, R.S., *Chem. Ber.*, **1924**, 57, 908.

⁴⁸ (a) Deady, L.W., Pirzada, N.H., Topsom, R.D., *J. Chem. Soc., Perkin Trans. I*, **1973**, 782. (b) Brooks, J.R., Harcourt, D.N., *J. Chem. Soc. C*, **1969**, 625. (c) Venkataramu, S.D., Macdonell, G.D., Purdum, W.R., Dilbeck, G.A., Berlin, K.D., *J. Org. Chem.*, **1977**, 42, 2195.

⁴⁹ (a) Kamimura, A., Taguchi, Y., Omata, Y., Hagihara, M., *J. Org. Chem.*, **2003**, 68, 4996. (b) Kamimura, A., So, M., Kuratani, T., Matsuura, K., Inui, M., *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, **2009**, 19, 3193.

⁵⁰ Kouznetsov, V., Palma, A., Salas, S., Vargas, L.Y., Zubkov, F., Varlamov, A., Martinez, J.R., *J. Heterocycl. Chem.*, **1997**, 34, 1591.

b) Voie 2-b :



Des efforts plus considérables ont été faits pour l'assemblage de l'unité 2-benzazépine à partir de dérivés de la 3-phénylpropylamine et amide, en s'appuyant sur des réactions de cyclodéshydratation.

• La première voie de cyclisation en accord avec ce principe est la réaction de Pictet-Spengler. Cette dernière a principalement été employée pour la synthèse d'alcaloïdes présentant un noyau isoquinoléine en condensant une β -aryléthylamine avec un aldéhyde en milieu acide. La littérature recense également quelques exemples de stratégies utilisant cette réaction pour l'élaboration de l'entité hétérocyclique à 7 chaînons fusionnée avec l'unité aromatique.⁵¹ (Schéma 12)

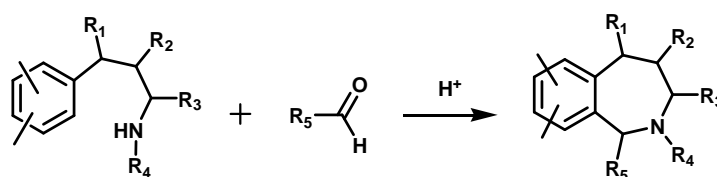


Schéma 12

• La cyclisation des 3-phénylpropylamides, qui entre cette fois dans le cadre de la réaction de Bischler-Napieralski, est également reconnue pour les résultats satisfaisants observés pour l'annélation de modèles donnant naissance aux produits cibles.^{35, 52} (Schéma 13)

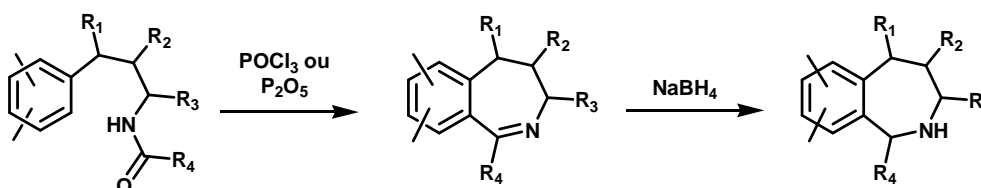


Schéma 13

⁵¹ (a) Kametani, T., Kigasawa, K., Hiiragi, M., Ishimaru, H., Haga, S., *J. Chem. Soc. Perkin Trans. I*, **1974**, 2602. (b) Tanimoto, H., Kato, T., Chida, N., *Tetrahedron Lett.*, **2007**, 48, 6267. (c) Merriman, G.H., Fink, D.M., Freed, B.S., Kurys, B.E., Pavlek, S., Varriano, J., Paulus, E.F., *Synlett.*, **2000**, 137. (d) Banwell, M.G., Kokas, O.J., Willis, A.C., *Org. Lett.*, **2007**, 9, 3503. (e) Martins, J.C., Van Rompaey, K., Wittmann, G., Tömböly, C., Toth, G., De Kimpe, N., Tourwé, D., *J. Org. Chem.*, **2001**, 66, 2884.

⁵² (a) Hori, M., Fujimura, H., Masuda, T., Sawa, Y., *Yagugaku Zasshi*, **1975**, 95, 131. (b) Alonso, R., Takahashi, K., Schönenberger, B., Brossi, A., *Heterocycles*, **1987**, 26, 1595. (c) Berney, D., Jauner, T., *Helv. Chim. Acta.*, **1976**, 59, 623.

Toutefois, pour de telles réactions de cyclisation impliquant un mécanisme de substitution électrophile aromatique, il est nécessaire de souligner que la réactivité se trouve grandement influencée par la nature des substituants présents sur le noyau aromatique, les groupements électrodonneurs étant notamment connus pour faciliter la cyclisation.

Il a été montré par ailleurs que la réaction de Bischler-Napieralski appliquée à la synthèse de 2-benzazépines n'est observée que pour des modèles non *N*-alkylés. (Schéma 14) Autrement dit, l'amide doit pouvoir former un ion nitrilium intermédiaire lors du processus de cyclisation.⁵³

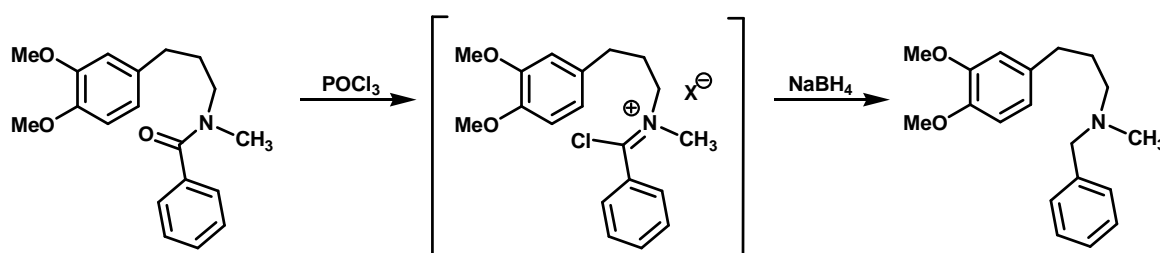


Schéma 14

3) Autres voies de synthèse de 2-benzazépines :

a) Via des extensions de cycle :

Très peu d'articles font appel aux extensions de cycle pour la synthèse de tétrahydro-2-benzazépines et ce, en raison de leur faible sélectivité. Ainsi, une étude menée par Conley et Lange⁵⁴ a mis en évidence que le faible rendement (24%) en 2-benzazépinone (**LX**), lors du réarrangement de Beckmann appliqué à l'oxime de la 1,1-diméthyltétralone (**LXI**), était dû à la formation concomitante de la cétone (**LXII**) comme produit majoritaire de la réaction. (Schéma 15)

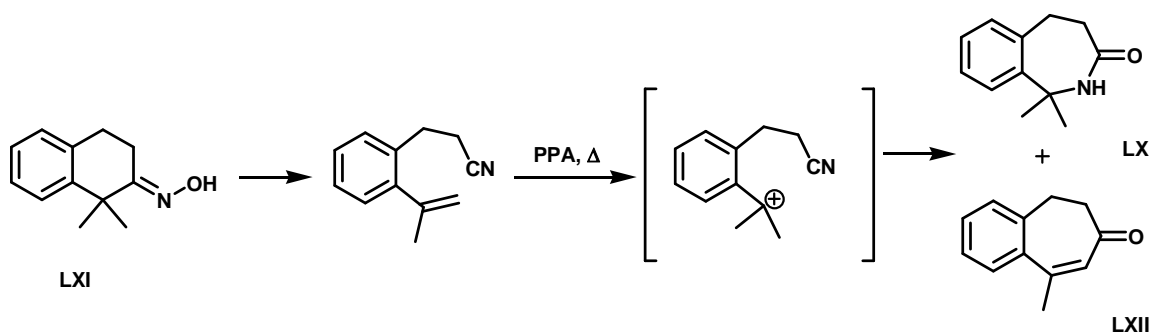


Schéma 15

⁵³ Schlüter G., Meise, W., *Liebigs Ann. Chem.*, **1988**, 833.

⁵⁴ Conley, R.T., Lange, R.J., *J. Org. Chem.*, **1963**, 28, 210.

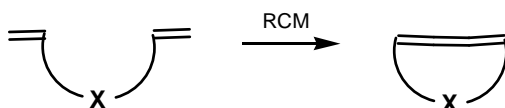
b) Via des réactions de métathèse cyclisante :

La métathèse des oléfines existe depuis le milieu des années 50. A l'époque les catalyseurs utilisés étaient des sels de molybdène, tungstène ou de titane. Mais depuis quelques années, l'assemblage de systèmes cycliques par métathèse occupe une place de premier ordre parmi les diverses techniques permettant l'élaboration de carbo- et hétérocycles. La métathèse des oléfines peut ainsi désormais être utilisée pour les trois grands types de réactions suivantes⁵⁹ :

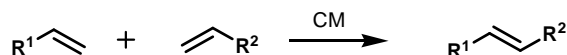
- La polymérisation par ouverture de cycle (ROMP) :



- La fermeture de cycle par métathèse ou métathèse cyclisante (RCM) :



- La métathèse croisée (CM) :



L'essor de cette technique est allé de pair avec le développement de catalyseurs très performants à base de molybdène ou de ruthénium (LXXI à LXXIV - Figure 17).⁶⁰

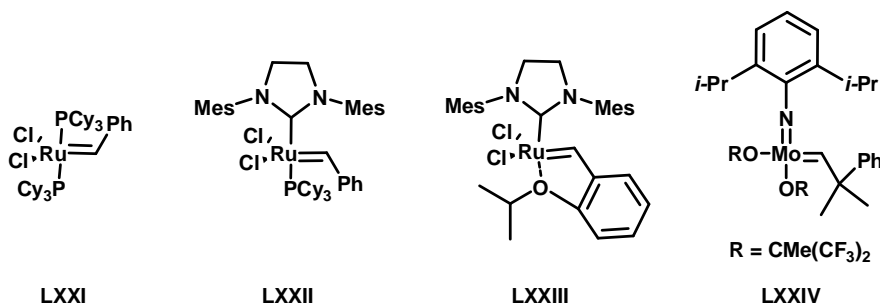


Figure 17

⁵⁹ Grubbs, R.H., Chang, S., *Tetrahedron*, **1998**, *44*, 4413.

⁶⁰ (a) Scholl, M., Trnka, T.M., Morgan, J.P., Grubbs, R.H., *Tetrahedron Lett.*, **1999**, *40*, 2247. (b) Ackermann, L., Fürstner, A., Weskamp, T., Kohl, F., Herrmann, W.A., *Tetrahedron Lett.*, **1999**, *40*, 4787. (c) Fu, G.C., Grubbs, R.H., *J. Am. Chem. Soc.*, **1992**, *114*, 7324.

Introduction générale

Les catalyseurs à base de molybdène sont très réactifs envers les oléfines bien qu'ils réagissent aussi avec les aldéhydes et des groupes polaires protiques. Le ruthénium possède un plus grand nombre d'électrons sur sa dernière couche de valence (8 électrons). Les catalyseurs qui en résultent sont stables envers les alcools, les acides carboxyliques, les amides et les aldéhydes. De plus, ils réagissent préférentiellement avec les doubles liaisons carbone-carbone même en présence d'autres espèces.

La réaction de métathèse cyclisante (RCM) a ainsi pu être utilisée pour la synthèse de systèmes azabicycliques à six, sept et huit chaînons.⁶¹ En ce qui concerne les 2-benzazépines, Kogen et son équipe²³ ont décrit une synthèse racémique en utilisant le principe de métathèse cyclisante entre une entité styrénique et une allylamine en présence d'un catalyseur à base de ruthénium de type Grubbs seconde génération (**LXXII**). (Schéma 19)

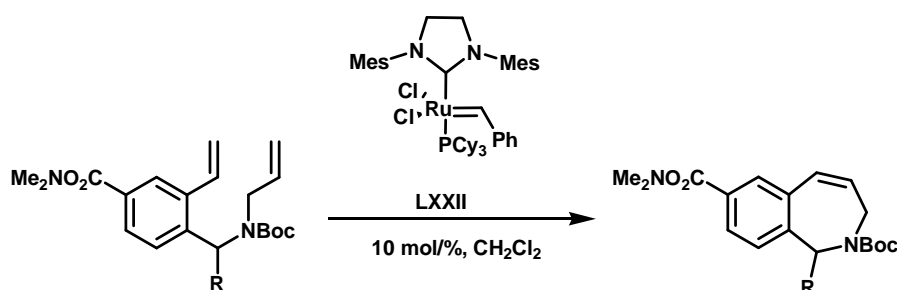


Schéma 19

Un second exemple, décrit la synthèse de 2-benzazépines phosphonylées en position 1 dans une approche alliant métathèse cyclisante et métathèse croisée.⁶² (Schéma 20)

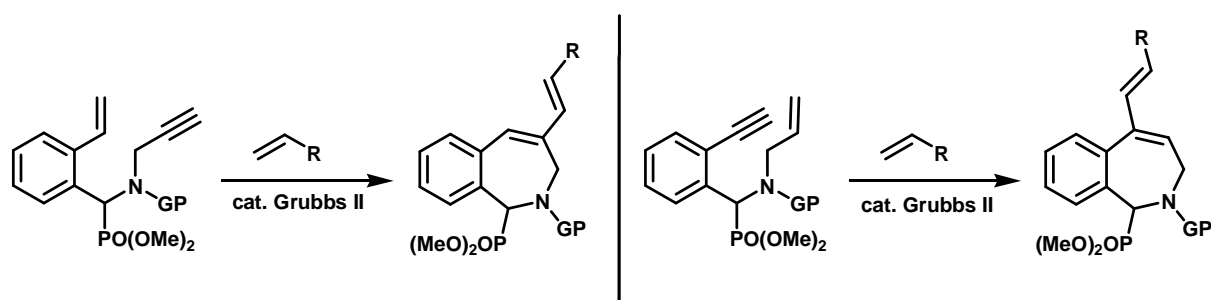


Schéma 20

⁶¹ (a) Martinez-Estibalez, U., Sotomayor, N., Lete, E., *Tetrahedron Lett.*, **2007**, 48, 2919. (b) Panayides, J-L., Pathak, R., Panagiotopoulos, H, Davids, H., Fernandes, M. A., de Koning, C. B., van Otterlo, W. A. L., *Tetrahedron*, **2007**, 63, 4737. (c) Brass, S., Gerber, H-D., Dörr, S., Diederich, W. E., *Tetrahedron*, **2006**, 62, 1777. (d) Panayides, J-L., Pathak, R., de Koning, C. B., van Otterlo W. A. L., *Eur. J. Org. Chem.*, **2007**, 4953. (e) Sunderhaus, J.D., Dockendorff, C., Martin, S.F., *Tetrahedron*, **2009**, 65, 6454.

⁶² Dieltiens, N., Stevens, C. V., *Synlett*, **2006**, 2771.

Cependant, bien que ces nouvelles réactions, utilisant cet atout indéniable qu'est la métathèse, permettent la synthèse d'hétérocycles de taille variable, elles présentent néanmoins quelques limites liées à la structure même du noyau 2-benzazépine.

En effet, la synthèse de 2,3-dihydro-1*H*-2-benzazépines, comme nous l'avons vu, peut très bien s'imaginer par une réaction de métathèse par fermeture de cycle. Il s'avère cependant que celle des 2,5-dihydro-1*H*-2-benzazépines (**LXXV**) peut s'avérer problématique en raison de réactions compétitives impliquant des phénomènes d'isomérisation et de dévinylation.^{61d,63} (Schéma 21)

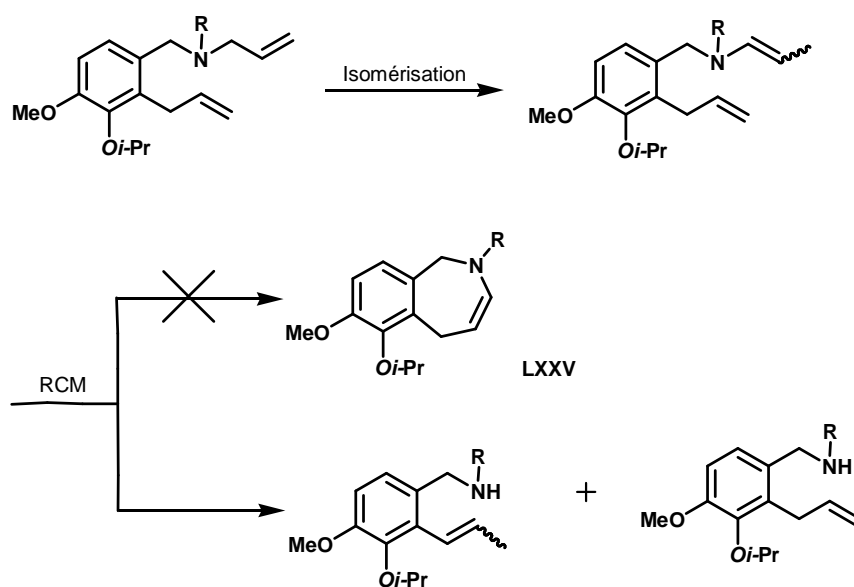


Schéma 21

Néanmoins, l'ensemble de ces méthodes, décrites jusqu'alors, n'ont pas été exploitées pour assurer le maintien des différents centres stéréogéniques éventuellement présents sur l'unité hétérocyclique à 7 chaînons. C'est ce que nous allons examiner dans la suite de cette partie introductive.

⁶³ Bannasar, M.L., Roca, T., Monerris, M., Garcia-Diaz, D., *J. Org. Chem.*, **2006**, *71*, 7028.

III – Synthèses asymétriques de 2-benzazépines substituées :

A ce jour il n'existe que deux réelles méthodes d'élaboration de ce noyau substitué, uniquement en position 1.

1) Via une alkylation de formamidines chirales :

Meyers et Hutchings ont innové en 1993 en élaborant la première voie de synthèse asymétrique de 1-alkyl-2-benzazépines.⁶⁴ Le principe de leur méthode s'inspire d'un travail préalable portant sur la synthèse énantiosélective d'alcaloïdes de structure isoquinoléine à partir de formamidines chirales.⁶⁵

En ce qui concerne les systèmes à 7 chaînons, un noyau benzazépinique préformé (**LXXVI**) est muni dans un premier temps d'une copule chirale de type formamidine greffée sur l'azote hétérocyclique (**LXXVII**). L'introduction du groupement alkyl en position 1 est ensuite assurée par une séquence impliquant la métallation de cette position et l'ajout d'un électrophile au milieu réactionnel. L'auxiliaire chiral peut ensuite être enlevé par un traitement à l'hydrazine afin de permettre la formation des 1-alkyl-2-benzazépines (**LXXVIII**). (Schéma 22)

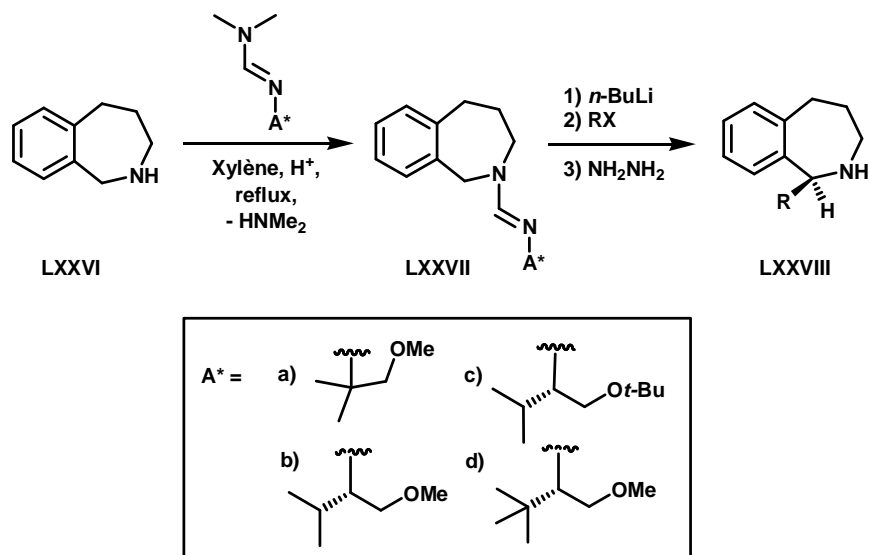


Schéma 22

Selon la nature de l'électrophile utilisé, les excès énantiomériques obtenus avec cette méthode oscillent entre 84 et 96%.

⁶⁴ (a) Meyers, A.I., Hutchings R.H., *Tetrahedron*, **1993**, 49, 1807. (b) Meyers, A.I., Hutchings R.H., *Heterocycles*, **1996**, 2, 475.

⁶⁵ Meyers, A.I., *Tetrahedron*, **1992**, 48, 2589.

Néanmoins, cette technique présente quelques limites parmi lesquelles la possibilité de n'introduire que des groupements alkyles, et surtout le fait que le noyau benzénique reste vierge de tout substituant. La « décoration » de cette unité nécessitera l'élaboration d'un modèle parent approprié et allongera considérablement l'ensemble de la séquence réactionnelle.

2) Via l'utilisation d'une oxazolidine en tant qu'auxiliaire chiral :

En ce qui concerne l'assemblage de benzazépines arylées cette fois mais toujours en position 1, une seconde voie de synthèse énantiosélective a été proposée.⁶⁶ Celle-ci repose sur l'addition d'agents organométalliques sur des oxazolidines.⁶⁷

Partant à nouveau d'un noyau benzazépine préformé (**LXXVI**), la première étape consiste en la formation de l'oxazolidine chirale (**LXXIX**). L'attaque diastéréosélective avec un réactif de Grignard sur ces oxazolidines permet ensuite l'obtention des composés (**LXXX**). Une réaction d'hydrogénolyse assure enfin le largage de la copule chirale et l'obtention des benzazépines chirales (**LXXXI**) avec des excès énantiomériques allant de 80 à 90%.

(Schéma 23)

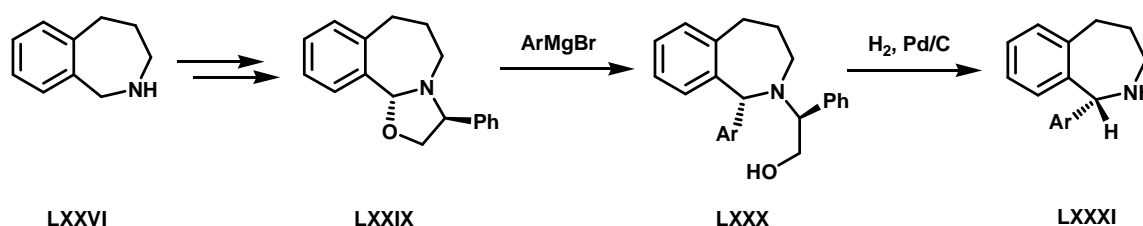


Schéma 23

La diastéréosélectivité de cette méthode peut s'expliquer en considérant que l'organométallique s'approche de l'atome d'oxygène du cycle 1,3-oxazolidine pour donner un sel d'immonium intermédiaire, et que l'attaque nucléophile intervient sur la même face.⁶⁸

Cependant là encore, bien que cette méthode soit performante, quelques limites sont à signaler ; il ne semble possible d'introduire que des groupements aryles en α de l'atome d'azote, et, comme dans la première approche, le cycle benzénique demeure, ici encore, dépouillé.

⁶⁶ Gámez-Montano, R., Chavez, M. I., Roussi, G., Cruz-Almanza, R., *Tetrahedron Lett.*, **2001**, 42, 9.

⁶⁷ Poerwono, H., Higashiyama, K., Takahashi, H., *J. Org Chem.*, **1998**, 63, 2711.

⁶⁸ Takahashi, H., Hsieh, B.C., Higashiyama, K., *Chem. Pharm. Bull.*, **1990**, 38, 2429.

3) Exemples de synthèses asymétriques utilisant une réaction de métathèse :

Pour être cependant complet, il faut également faire ici mention d'articles parus dans la littérature et s'appuyant sur une réaction de métathèse cyclisante pour assurer le contrôle des centres stéréogéniques en position benzylique.

- Kogen et ses collaborateurs ont continué leurs efforts de recherche afin de permettre la synthèse de l'inhibiteur mixte d'Acétylcholinestérase (AChE) et du transporteur de réabsorption de la sérotonine (SERT) (**XXII**) décrit dans la partie introductive de ce mémoire.²²

Cette stratégie de synthèse utilise une fois de plus le catalyseur de type Grubbs seconde génération (**LXXII**) sur le composé diénique (**LXXXII**), incorporant le centre d'asymétrie. L'inhibiteur mixte (**XXII**) est ensuite obtenu à partir de (**LXXXIII**) par une séquence réactionnelle impliquant l'élimination du groupement protecteur Boc suivie d'une méthylation de type Eshweiler-Clarke. (*Schéma 24*)

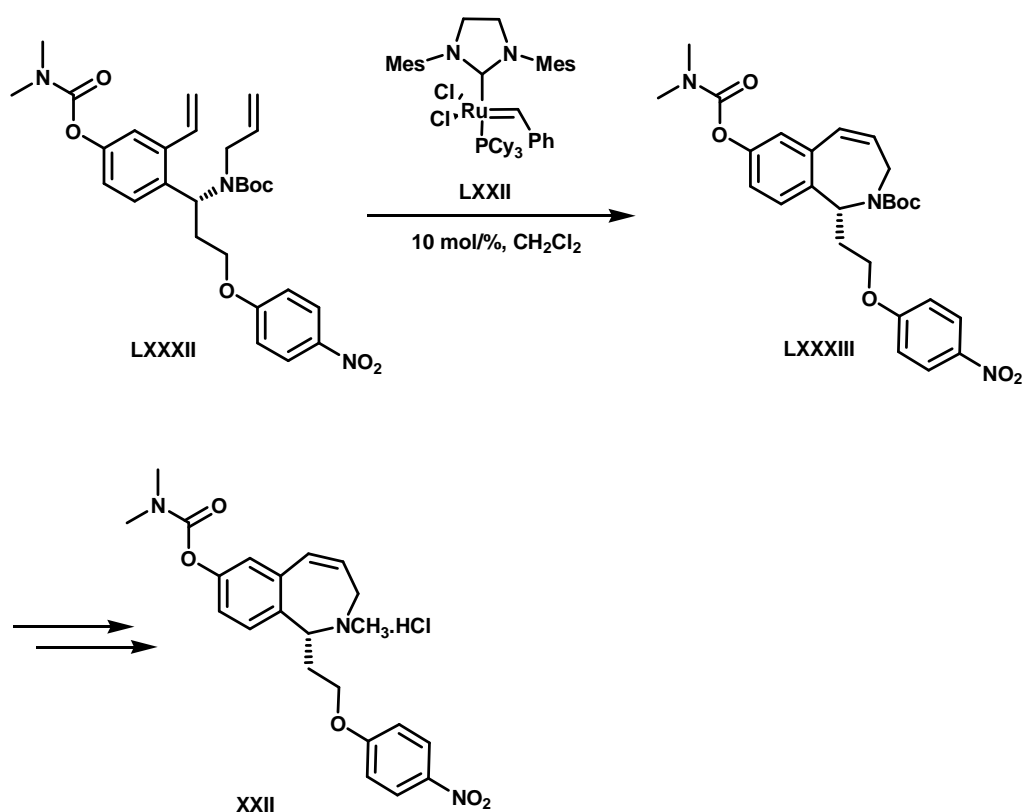


Schéma 24

Le contrôle du centre stéréogénique dans la molécule est assuré, au départ de la synthèse, par une technique d'amination chirale décrite par Davies⁶⁹ utilisant la ((*S*)-phényléthyl)benzylamine (**LXXXIV**). Les excès énantiomériques obtenus sont très satisfaisants puisqu'ils avoisinent les 99%. (*Schéma 25*)

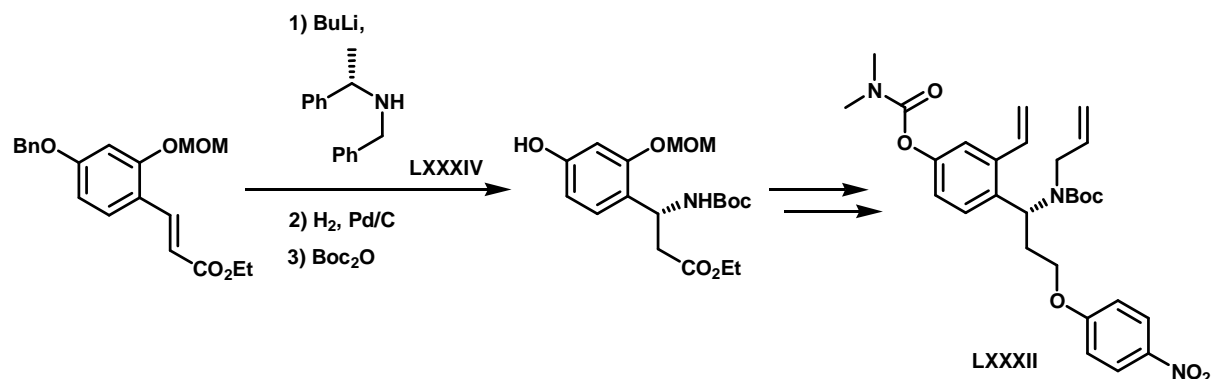


Schéma 25

• Le second exemple de métathèse cyclisante permettant la synthèse énantiosélective d'une 2-benzazépine substituée a été décrit très récemment.⁷⁰ Il concerne la synthèse d'un analogue de terme supérieur (**LXXXV**) d'un composé anticancéreux en utilisant la métathèse cyclisante sur le précurseur diénique (**LXXXVI**). L'insertion et le contrôle du centre chiral en α de l'atome d'azote sont quant à eux assurés en amont par une réaction de Friedel-Crafts asymétrique appliquée à l'indole et à l'imine (**LXXXVII**), et catalysée par des amino-thiourées chirales. (*Schéma 26*)

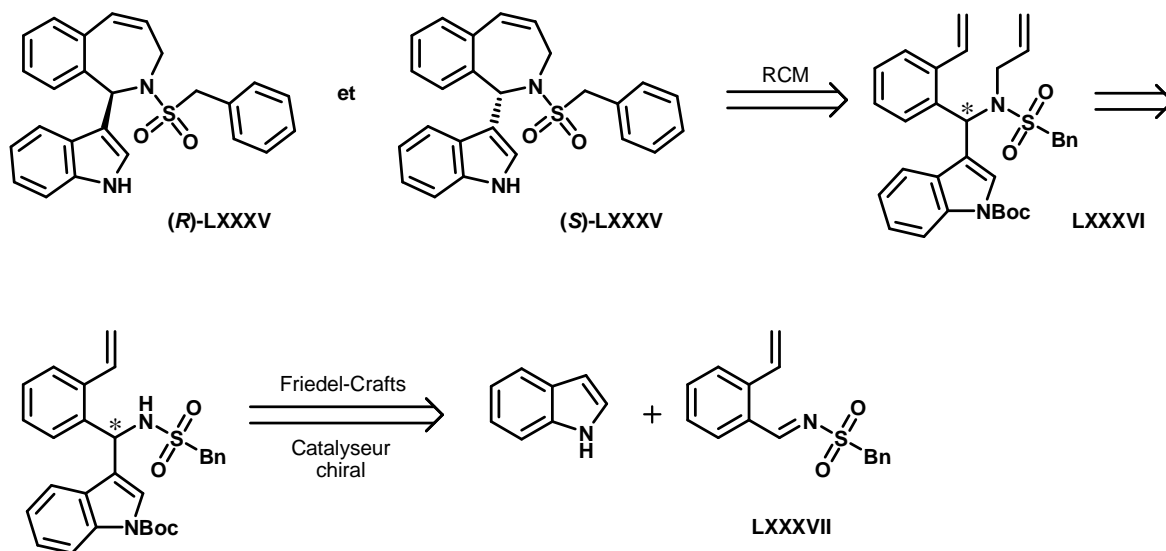


Schéma 26

⁶⁹ Davies, S.G., Walters, A.S., *J. Chem. Soc. Perkin Trans. I*, **1994**, 1129.

⁷⁰ Qiu, X-L., Zhu, J., Wu, G., Lee, W-H., Chamberlin, R., *J. Org. Chem.*, **2009**, 74, 2018.

IV- Notre Projet :

Le travail qui m'a été confié dans le cadre de ce doctorat a eu pour objectif la mise au point de nouvelles techniques d'assemblage asymétrique de composés azahétérocycliques d'architecture diversifiée, en s'appuyant sur la chimie des modèles-clés que sont les hydrazones chirales.

Dans un premier temps nous développerons diverses approches synthétiques permettant l'accès à un certain nombre de modèles benzazépiniques, tout en gardant la maîtrise du nombre, de la nature et de la position des substituants de la partie aromatique ainsi que de la stéréochimie des différents sites de substitution en position 3, 4 et 5 de l'unité azépinique. Cette étude associera des réactions d'addition nucléophile et/ou des séquences métallation/alkylation appliquées à des hydrazones chirales appropriées, avec un processus de cyclométhylation. Elle sera traitée dans le premier chapitre de ce mémoire. (*Figure 18*).

Dans un second temps, nous nous intéresserons à diverses techniques d'assemblage qui permettront l'accès aux benzazépinones et benzazépines alkylées en position 1. Elles combineront la haute stéréosélectivité des additions nucléophiles sur des hydrazones chirales et les réactions de métathèse cyclisante. Ce travail fera l'objet du deuxième chapitre de ce manuscrit.

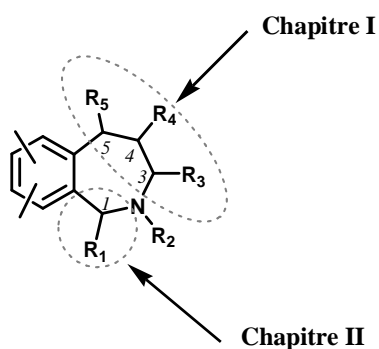


Figure 18

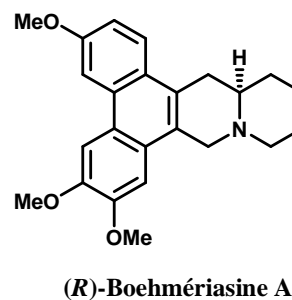


Figure 19

Le troisième chapitre sera, quant à lui, consacré à la validation des différents concepts établis précédemment par la première synthèse totale à ce jour d'un alcaloïde de la famille des phénanthroquinolizidines : la Boehmériasine A. (*Figure 19*). Récemment extrait du milieu végétal, ce composé est doté, selon les premières évaluations biologiques, d'un potentiel cytotoxique sur un large panel de lignées cancéreuses. Dans notre objectif, cette synthèse devra également revêtir un caractère de généralité pour pouvoir être adaptée à l'élaboration de divers analogues structuraux de cette famille.

Références bibliographiques relatives à l'introduction

1. Lewis, J.R., *Nat. Prod. Rep.*, **1996**, *13*, 171.
2. Barton, D.H.R., Kirby, G.W., *J. Chem. Soc.*, **1962**, 806.
3. Naohiko, H., Hiroshi, J., Tamio, M., Tetsuro, Sh., Masao, T., Shojiro, U., *J. Chem. Soc. C.*, **1968**, 2947.
4. Holton, R.A., Sibi, M.P., Murphy, W.S., *J. Am. Chem. Soc.*, **1988**, *110*, 314.
5. (a) Thomsen, T., Kewitz, H., *Life Sci.*, **1990**, *46*, 1553.
(b) Mary, A., Zafiarisoa Renko, D., Guillou, C., Thal, C., *Bioorg. Med. Chem.*, **1998**, *6*, 1835.
6. (a) Maelicke, A., Schratzenholz, A., Samochocki, M., Radina, M., Albuquerque, E., *Behavioural Brain Research*, **2000**, *113*, 199.
(b) Lilienfeld, S., *CNS Drug Rev.*, **2002**, *8*, 159.
7. (a) Han, S.Y., Sweeney, J.E., Bachman, E.S., Schweiger, E.J., Forloni, E.G., Coyle, J.T., Davis, B.M., Joullié, M.M., *Eur. J. Med. Chem.*, **1992**, *27*, 673.
(b) Mügge, C., Schablinski, B., Obst, K., Döpke, W., *Pharmazie*, **1994**, *49*, 444.
8. Wildman, W.C., Kaufman, C.J., *J. Am. Chem. Soc.*, **1955**, *77*, 1248.
9. Wildman, W.C., Brown, C.L., *J. Am. Chem. Soc.*, **1968**, *90*, 6439.
10. Clark, R.C., Warren, F.L., Pachler, K.G.R., *Tetrahedron*, **1975**, *31*, 1855.
11. Schürmann da Silva, A.F., de Andrade, J.P., Bevilaqua, L.R.M., de Souza, M.M., Izquierdo, I., Henriques, A.T., Zuanazzi, J.A.S., *Pharmacol. Biochem. Behavior*, **2006**, *85*, 148.
12. Powell, R.G., Mikolajczak, K.L., Weisleder, D., Smith, C.R., *Phytochemistry*, **1972**, *11*, 3317.
13. Powell, R.G., *Phytochemistry*, **1972**, *11*, 1467.
14. King, G.S., Mantle, P.G., Szczyrbak, C.A., Waight, E.S., *Tetrahedron Lett.*, **1973**, *14*, 215.
15. Kozlovskii, A.G., Solov'eva, T.F., Sahkarovskii, V.G., Adanin, V.M., *Dokl. Akad. Nauk SSSR*, **1981**, *260*, 230.
16. (a) Robbers, J.E., Otsuka, H., Floss, H.G., Arnold, E.V., Clardy, J., *J. Org. Chem.*, **1980**, *45*, 1117.
(b) Zhelifonova, V.P., Kulakovskaya, T.V., Kozlovskii, A.G., *Microbiology*, **2003**, *72*, 152.
17. Floss, H.G., *Tetrahedron*, **1976**, *32*, 873.
18. Brossi, A., Teitel, S., *Helv. Chim. Acta.*, **1969**, *52*, 1228.
19. Boente, J.M., Castedo, L., Cuadros, R., Saá, J.M., Suau, R., Perales, A., Martínez-Ripoll, M., Fayos, J., *Tetrahedron Lett.*, **1983**, *24*, 2029.

Références bibliographiques - Introduction

20. Allais, D.P., Guinaudeau, H., Freyer, A.J., Shamma, M., Ganguli, N.C., Talapatra, B., Talapatra, S.K., *Tetrahedron Lett.*, **1983**, 24, 2445.
21. Boente, J.M., Campello, M.J., Castedo, L., Domínguez, D., Saá, J.M., Suau, R., Vidal, M.C., *Tetrahedron Lett.*, **1983**, 24, 4481.
22. Kogen, H., Toda, N., Tago, K., Marumoto, S., Takami, K., Ori, M., Yamada, N., Koyama, K., Naruto, S., Abe, K., Yamazaki, R., Hara, T., Aoyagi, A., Abe, Y., Kaneko, T., *Org. Lett.*, **2002**, 4, 3359.
23. Toda, N., Tago, K., Marumoto, S., Takami, K., Ori, M., Yamada, N., Koyama, K., Naruto, S., Abe, K., Yamazaki, R., Hara, T., Aoyagi, A., Abe, Y., Kaneko, T., Kogen, H., *Bioorg. Med. Chem.*, **2003**, 11, 4389.
24. Chen, Y.L., Liston, D., Nielsen, J., Chapin, D., Dunaiskis, A., Hedberg, K., Ives, J., Johnson, J., Jones, S., *J. Med. Chem.*, **1994**, 37, 1996.
25. Kekabian, J. W., Calne, D. B., *Nature*, **1979**, 277, 93.
26. Hyttel, J., *Eur. J. Pharmacol.*, **1983**, 91, 153.
27. Fuller, R.W., Molloy, B.B., Hemrick, S.K., *Biochem. Pharmacol.*, **1979**, 28, 528.
28. Grunewald, G.L., Dahanukar, V.H., Ching, P., Criscione, K.R., *J. Med. Chem.*, **1996**, 39, 3539.
29. Grunewald, G.L., Dahanukar, V.H., Criscione, K.R., *Bioorg. Med. Chem.*, **2001**, 9, 1957.
30. Flynn, G.A., Giroux, E.L., Dage, R.C., *J. Am. Chem. Soc.*, **1987**, 109, 7914.
31. Giroux, E.L., Beight, D.W., Dage, R.C., Flynn, G.A., *J. Enzyme Inhibition*, **1989**, 2, 269
32. (a) Schäfer, S., Steioff, K., Linz, W., Bleich, M., Busch, A. E., Löhn, M., *Eur. J. Pharmacol.*, **2004**, 484, 361.
(b) Azizi, M., Bissery, A., Peyrard, S., Guyene, T.T., Ozoux, M-L., Floch, A., Ménard, J., *Clin. Pharmacol. Ther.*, **2006**, 79, 49.
33. (a) Tabrizchi, R., *Curr. Opin. Investig. Drugs*, **2008**, 9, 301.
(b) Butler, M.S., *Nat. Prod. Rep.*, **2008**, 25, 475.
34. (a) Osei-Gyimah, P., Piascik, M.T., Fowlbe, J. W., Feller, D.R., Miller, D.D., *J. Med. Chem.*, **1978**, 21, 1173.
(b) Mukhopadhyay, A., Sober, D.J., Chang, J., Slenn, R. T., Amin, H.M., Miller, D.D., Feller, D.R., *Eur. J. Pharmacol.*, **1982**, 77, 209.
(c) Sober, D.J., Chang, J., Fowlbe, J.W., Mukhopadhyay, A., Feller, D.R., Miller, D.D., *J. Med. Chem.*, **1981**, 24, 970.
35. Clark, M.T., Chang, J., Navran, S.S., Huzoor-Akbar, Mukhopadhyay, A., Amin, H.M., Feller, D.R., Miller, D. D., *J. Med. Chem.*, **1986**, 29, 181.
36. Analytecon S.A., *PCT Int. Appl. WO*, **2005**, 087743; *Chem. Abstr.* **2005**, 143, 326227.
37. Feuston, B.P., Culberson, J.C., Duggan, M.E., Hartman, G.D., Leu, C-T., Rodan, S.B., *J. Med. Chem.*, **2002**, 45, 5640.
38. Brooks, P.C., Montgomery, A.M.P., Rosenfeld, M., Reisfeld, R.A., Hu, T., Klier, G., Cheresch, D.A., *Cell*, **1994**, 79, 1157.

Références bibliographiques - Introduction

39. Badger, A.M., Blake, S., Kapadia, R., Sarkar, S., Levin, J., Swift, B.A., Hoffman, S.J., Stroup G.B., Miller, W.H., Gowen, M., Lark, M.W., *Arthritis Rheum.* **2001**, *44*, 128.
40. Von Braun, J., Zobel, F., *Chem. Ber.*, **1923**, *56*, 690.
41. (a) Caesar, F., Mondon, A., *Chem. Ber.*, **1968**, *101*, 990.
(b) Sherlock, M.H., *US Patent 3225031*, **1965**. *Chem Abstr.*, **1966**, *64*, 9696.
42. Grellier, M., Pfeffer, M., Van Koten, G., *Tetrahedron Lett.*, **1994**, *35*, 2877.
43. Busacca, C.A., Johnson, R.E., *Tetrahedron Lett.*, **1992**, *33*, 165.
44. Corriu, R.J.P., Geng, B., Moreau, J.J.E., *J. Org. Chem.*, **1993**, *58*, 1443.
45. Lewis, F.D., Bassani, D.M., Burch, E.L., Cohen, B.E., Engleman, J.A., Reddy, G.D., Schneider, S., Jaeger, W., Gedeck, P., Gahr, M., *J. Am. Chem. Soc.*, **1995**, *117*, 660.
46. Kouznetsov, V., Palma, A., Ewert, C., *Curr. Org. Chem.*, **2001**, *5*, 519.
47. Von Braun, J., Blessing, G., Cahn, R.S., *Chem. Ber.*, **1924**, *57*, 908.
48. (a) Deady, L.W., Pirzada, N.H., Topsom, R.D., *J. Chem. Soc., Perkin Trans. I*, **1973**, 782.
(b) Brooks, J.R., Harcourt, D.N., *J. Chem. Soc. C*, **1969**, 625.
(c) Venkataramu, S.D., Macdonell, G.D., Purdum, W.R., Dilbeck, G.A., Berlin, K.D., *J. Org. Chem.*, **1977**, *42*, 2195.
49. (a) Kamimura, A., Taguchi, Y., Omata, Y., Hagihara, M., *J. Org. Chem.*, **2003**, *68*, 4996
(b) Kamimura, A., So, M., Kuratani, T., Matsuura, K., Inui, M., *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, **2009**, *19*, 3193.
50. Kouznetsov, V., Palma, A., Salas, S., Vargas, L.Y., Zubkov, F., Varlamov, A., Martinez, J.R., *J. Heterocycl. Chem.*, **1997**, *34*, 1591.
51. (a) Kametani, T., Kigasawa, K., Hiragi, M., Ishimaru, H., Haga, S., *J. Chem. Soc. Perkin Trans. I*, **1974**, 2602.
(b) Tanimoto, H., Kato, T., Chida, N., *Tetrahedron Lett.*, **2007**, *48*, 6267.
(c) Merriman, G.H., Fink, D.M., Freed, B.S., Kurys, B.E., Pavlek, S., Varriano, J., Paulus, E.F., *Synlett.*, **2000**, 137.
(d) Banwell, M.G., Kokas, O.J., Willis, A.C., *Org. Lett.*, **2007**, *9*, 3503.
(e) Martins, J.C., Van Rompaey, K., Wittmann, G., Tömböly, C., Toth, G., De Kimpe, N., Tourwé, D., *J. Org. Chem.*, **2001**, *66*, 2884.
52. (a) Hori, M., Fujimura, H., Masuda, T., Sawa, Y., *Yagugaku Zasshi*, **1975**, *95*, 131.
(b) Alonso, R., Takahashi, K., Schönenberger, B., Brossi, A., *Heterocycles*, **1987**, *26*, 1595.
(c) Berney, D., Jauner, T., *Helv. Chim. Acta.*, **1976**, *59*, 623.
53. Schlüter G., Meise, W., *Liebigs Ann. Chem.*, **1988**, 833.
54. Conley, R.T., Lange, R.J., *J. Org. Chem.*, **1963**, *28*, 210.
55. (a) Fikes, L.E., Shechter, H., *J. Org. Chem.*, **1979**, *44*, 741.
(b) Dalence-Guzman, M.F., Berglund, M., Skogvall, S., Sterner, O., *Bioorg. Med. Chem.*, **2008**, *16*, 2499.

Références bibliographiques - Introduction

56. Grunewald, G.L., Dahanukar, V.H., *J. Heterocycl. Chem.*, **1994**, *31*, 1609.
57. Schmidt, H.J., Hunger, A., Hoffmann, K., *Helv. Chim. Acta*, **1956**, *39*, 607.
58. Perchonock, C.D., Lantos, I., Finkelnstein, J.A., Holden, K.G., *J. Org. Chem.*, **1980**, *45*, 1950.
59. Grubbs, R.H., Chang, S., *Tetrahedron*, **1998**, *44*, 4413.
60. (a) Scholl, M., Trnka, T.M., Morgan, J.P., Grubbs, R.H., *Tetrahedron Lett.*, **1999**, *40*, 2247.
(b) Ackermann, L., Fürstner, A., Weskamp, T., Kohl, F., Herrmann, W.A., *Tetrahedron Lett.*, **1999**, *40*, 4787.
(c) Fu, G.C., Grubbs, R.H., *J. Am. Chem. Soc.*, **1992**, *114*, 7324.
61. (a) Martinez-Estibalez, U., Sotomayor, N., Lete, E., *Tetrahedron Lett.*, **2007**, *48*, 2919.
(b) Panayides, J-L., Pathak, R., Panagiotopoulos, H, Davids, H., Fernandes, M. A., de Koning, C. B., van Otterlo, W. A. L., *Tetrahedron*, **2007**, *63*, 4737.
(c) Brass, S., Gerber, H-D., Dörr, S., Diederich, W. E., *Tetrahedron*, **2006**, *62*, 1777.
(d) Panayides, J-L., Pathak, R., de Koning, C. B., van Otterlo W. A. L., *Eur. J. Org. Chem.*, **2007**, 4953.
(e) Sunderhaus, J.D., Dockendorff, C., Martin, S.F., *Tetrahedron*, **2009**, *65*, 6454.
62. Dieltiens, N., Stevens, C. V., *Synlett*, **2006**, 2771.
63. Bennasar, M.L., Roca, T., Moneris, M., Garcia-Diaz, D., *J. Org. Chem.*, **2006**, *71*, 7028.
64. (a) Meyers, A.I., Hutchings R.H., *Tetrahedron*, **1993**, *49*, 1807.
(b) Meyers, A.I., Hutchings R.H., *Heterocycles*, **1996**, *2*, 475.
65. Meyers, A.I., *Tetrahedron*, **1992**, *48*, 2589.
66. Gámez-Montano, R., Chavez, M. I., Roussi, G., Cruz-Almanza, R., *Tetrahedron Lett.*, **2001**, *42*, 9.
67. Poerwono, H., Higashiyama, K., Takahashi, H., *J. Org. Chem.*, **1998**, *63*, 2711.
68. Takahashi, H., Hsieh, B.C., Higashiyama, K., *Chem. Pharm. Bull.*, **1990**, *38*, 2429.
69. Davies, S.G., Walters, A.S., *J. Chem. Soc. Perkin Trans. I*, **1994**, 1129.
70. Qiu, X-L., Zhu, J., Wu, G., Lee, W-H., Chamberlin, R., *J. Org. Chem.*, **2009**, *74*, 2018.

CHAPITRE I :
Synthèse asymétrique de
2-benzazépines substituées en position 3,4 et/ou 5

Chapitre I

Le défi que nous nous sommes dans un premier temps proposé de relever consiste à développer la première voie de synthèse asymétrique de tétrahydro-2-benzazépines diversement substituées sur les positions 3, 4 et/ou 5. (*Figure 1-1*)

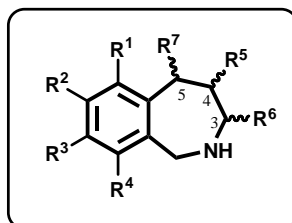


Figure 1-1

• En ce qui concerne les positions 3 et 4, même si à ce jour, le chimiste organicien de synthèse dispose d'un certain nombre de techniques d'assemblage de l'unité hétérocyclique à 7 chaînons, aucune ne permet d'assurer le contrôle des centres stéréogéniques sur ces positions.

A vrai dire, les seuls modèles énantio- ou diastéréopurs présents dans la littérature concernent des molécules naturelles et des benzazépinones déracémisées par HPLC chirale, ou obtenues après alkylation asymétrique dans des conditions de catalyse par transfert de phase.

Miller et son équipe font ainsi état d'une synthèse d'un antagoniste du récepteur de l'intégrine $\alpha_v\beta_3$, cible pour le traitement de l'ostéoporose. L'étape clé du contrôle de l'asymétrie est ici assurée par résolution des deux énantiomères par HPLC chirale.¹ (*Schéma 1-1*).

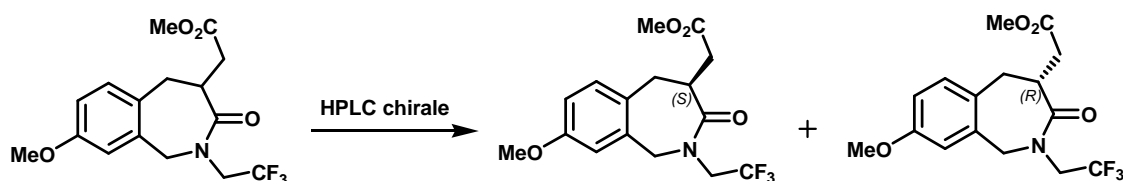


Schéma 1-1

¹ Miller, W.H., Alberts, D.P., Bhatnagar, P.K., Bondinell, W.E., Callahan, J.E., Calvo, R.R., Cousins, R.D., Erhard, K.F., Heerding, D.A., Keenan, R.M., Kwon, C., Manley, P.J., Newlander, K.A., Ross, S.T., Samanen, J.M., Uzinskas, I.N., Venslavsky, J.W., Yuan, C.C.K., Haltiwanger, R.C., Gowen, M., Hwang, S.-M., James, I.E., Lark, M.W., Rieman, D.J., Stroup, G.B., Azzarano, L.M., Salyers, K.L., Smith, B.R., Ward, K.W., Johanson, K.O. and Huffman, W.F., *J. Med. Chem.*, **2000**, *43*, 22.

Tourwé *et al.* se proposent quant à eux de réaliser la synthèse asymétrique de 2-benzazépin-3-one substituées en position 4 en partant d'un produit de départ obtenu *via* une réaction d'alkylation asymétrique catalysée par transfert de phase solide/liquide entre le *tert*-butyl-*N*-(diphénylméthylène)glycinate et le bromure d'*o*-cyanobenzyle.² (Schéma 1-2).

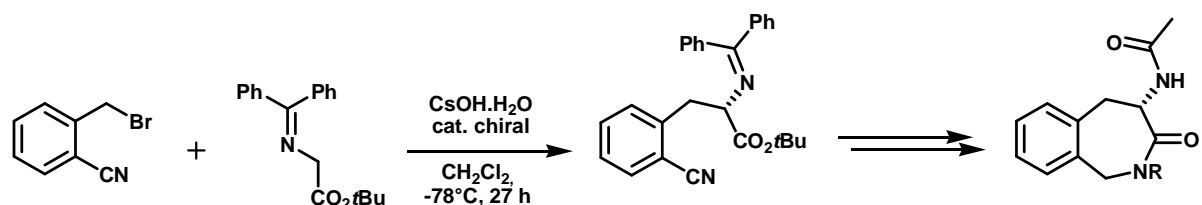


Schéma 1-2

• En ce qui concerne les modèles équipés d'un substituant en position 5 sur le noyau 2-benzazépine, on peut remarquer que ces molécules offrent un potentiel pharmacologique avéré, notamment en tant qu'analogues dopaminergiques.³ Néanmoins, les voies d'accès vers ce type de composés se révèlent là encore assez limitées. Elles s'appuient principalement sur des réactions de Heck intramoléculaires⁴ ou des réactions de Friedel-Craft⁵.

Ainsi, un exemple intéressant de synthèse asymétrique de 3-hydro-2-benzazépines substituées en position 5 implique une réaction de Friedel-Craft sur des vinyloxiranes. (Schéma 1-3).

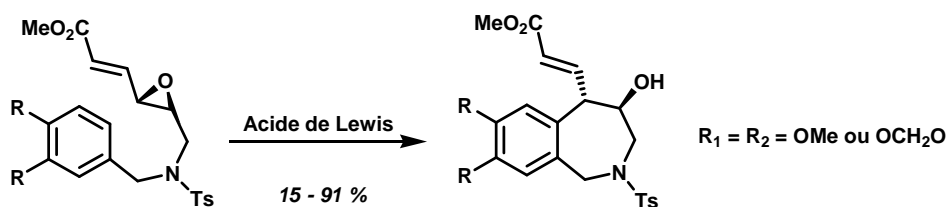


Schéma 1-3

La méthode que nous avons développée pour mener à bien le défi synthétique exposé au début de ce chapitre repose essentiellement sur les propriétés des hydrazones chirales, et plus particulièrement sur celles associées à la (*S*)-1-amino-2-(méthoxyméthyl)pyrrolidine (SAMP) (**1**). (Figure 1-2).

² Van Rompaey, K., Ballet, S., Tömböly, C., De Wachter, R., Vanommeslaeghe, K., Biesemans, M., Willem, R., Tourwé, D., *Eur. J. Org. Chem.*, **2006**, 2899.

³ Hyttel, J., *Eur. J. Pharmacol.*, **1983**, 91, 153.

⁴ (a) Trost, B.M., Tang, W., Toste, F.D., *J. Am. Chem. Soc.*, **2005**, 127, 14785. (b) Trost, B.M., Toste, F.D., *J. Am. Chem. Soc.*, **2000**, 122, 11262. (c) Jin, J., Weinreb, S.M., *J. Am. Chem. Soc.*, **1997**, 119, 5773.

⁵ Nagumo, S., Mizukami, M., Wada, K., Miura, T., Bando, H., Kawahara, N., Hashimoto, Y., Miyashita, M., Akita, H., *Tetrahedron Lett.*, **2007**, 48, 8558.

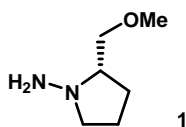


Figure 1-2

Avant d'examiner en détail la stratégie de synthèse que nous avons élaborée pour mener à bien cette étude, il convient donc de rappeler brièvement les propriétés et les implications du SAMP en synthèse asymétrique.⁶

I – Applications du SAMP en synthèse asymétrique :

Les fonctions azotées sont très importantes en chimie organique. De plus, comme nous avons pu le constater dans la partie introductive de ce mémoire, il devient également primordial de contrôler efficacement la stéréochimie des éventuels centres stéréogéniques à proximité de cet hétéroatome. Ainsi, le développement de synthèses de composés azotés énantio- ou diastéréopurs n'a cessé de prendre de l'ampleur depuis quelques années, et l'emploi d'inducteurs chiraux efficaces et relativement simples d'utilisation demeure un atout incontestable.

Dans ce cadre, les hydrazones se sont rapidement illustrées comme possédant une grande réactivité combinée à une haute régio- et stéréo-sélectivité.⁷ L'association des potentialités des hydrazones et de celles des dérivés d'acides aminés chiraux a ainsi permis la découverte de la (*S*)-1-amino-2-(méthoxyméthyl)pyrrolidine (SAMP) en 1976.⁸

La connexion d'un tel auxiliaire chiral au squelette de la molécule à synthétiser implique la présence d'une fonction carbonylée (aldéhyde ou cétone). Ainsi la condensation de l'hydrazine sur le groupement carbonyle permet, en piégeant l'eau formée, la formation de l'hydrazone correspondante de configuration (*E*). (*Schéma 1-4*).

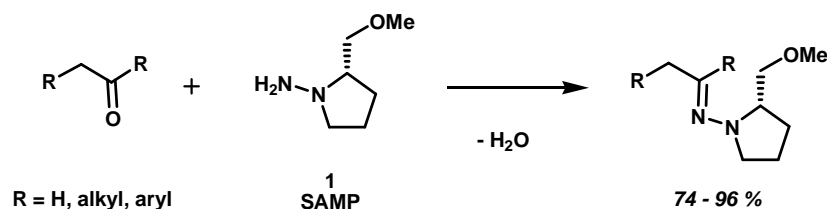


Schéma 1-4

⁶ Job, A., Janeck, C.F., Betray, W., Peters, R., Enders, D., *Tetrahedron*, **2002**, *58*, 2253.

⁷ (a) Corey, E.J., Enders, D., *Tetrahedron Lett.*, **1976**, *17*, 3. (b) Corey, E.J., Enders, D., *Tetrahedron Lett.*, **1976**, *17*, 11.

⁸ (a) Enders, D., Eichenauer, H. *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.*, **1976**, *15*, 549. (b) Enders, D., Eichenauer, H. *Tetrahedron Lett.*, **1977**, *18*, 191.

Les atouts majeurs des stratégies s'appuyant sur l'utilisation de ces hydrazones résident dans leur facilité d'assemblage et leur large potentiel synthétique. Ce sont par ailleurs des composés d'une grande stabilité qui sont purifiables par chromatographie ou distillation. **Et surtout, les conditions de clivage ultérieur de ce type de copule chirale n'entraînent pas de racémisation du substrat.**⁹

1) Réactions d' α -alkylation :

La déprotonation des SAMP-hydrazones, au moyen d'une base lithiée telle que le diisopropylamide de lithium (LDA), offre la possibilité d'introduire un électrophile de manière diastéréosélective en α de la double liaison CN. Cette particularité a notamment permis le développement d'aldéhydes et de cétones α -alkylés énantiorenrichis.¹⁰

En effet, sous l'action d'une base, et par analogie avec les dérivés carbonylés énolisables parents, les hydrazones peuvent se présenter sous la forme d'azaénolates. Ces derniers, dans le cas du SAMP, sont alors stabilisés par chélation de l'atome de lithium avec l'oxygène du groupement méthoxy. En ce qui concerne la géométrie de cet intermédiaire ène-hydrazone lithié, il est possible de considérer l'enchaînement CCNN dans un plan, avec le cycle pyrrolidinique occupant la face supérieure de ce plan. (Schéma 1-5).

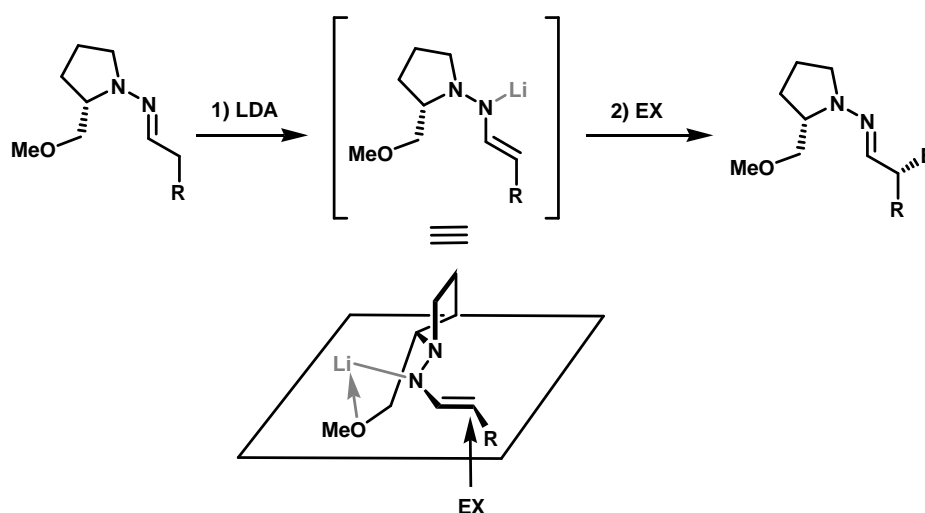


Schéma 1-5

La substitution électrophile hautement diastéréosélective qui s'en suit peut alors s'expliquer par un mécanisme de substitution électrophile bimoléculaire S_E2' métallo-rétentif.¹¹ En d'autres termes, l'électrophile (EX) vient interagir sur la face la moins encombrée de l'intermédiaire stabilisé.

⁹ Enders, D., Peters, R., Wortmann, L., *Acc. Chem. Res.*, **2000**, 33, 157.

¹⁰ Enders, D., Eichenauer, H., Baus, U., Schubert, H., Kremer, K.A.M., *Tetrahedron*, **1984**, 40, 1345.

¹¹ Enders, D., *Chem. Scripta.*, **1985**, 25, 139.

La souplesse de cette méthode se traduit par la diversité des électrophiles ayant été utilisés. En effet, bien que beaucoup d'études utilisent des halogénures d'alkyle en tant qu'électrophiles, d'autres exemples font appel à des dérivés éthyléniques¹², aux tosylaziridines¹³, ou même aux trialkylsilyl trifluorométhanesulfonates.¹⁴

Suivant cette tactique, les divers moyens de clivage⁹ de cet auxiliaire chiral permettent, outre la synthèse d'aldéhydes (**1-I**), l'obtention de nitriles¹⁵ (**1-II**), d'amines¹⁶ (**1-III**) voire encore de dithianes¹⁷ (**1-IV**) énantioenrichis. (Schéma 1-6).

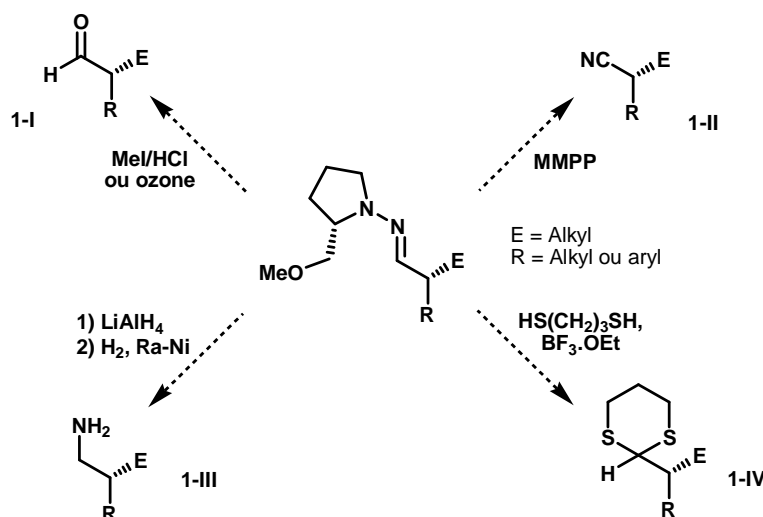


Schéma 1-6

2) Additions de Michael :

La réactivité des SAMP-ène-hydrazines générés par déprotonation peut également s'appliquer aux additions conjuguées. Il est en effet admis que l'addition de nucléophiles chiraux sur des accepteurs de Michael peut conduire à la synthèse de composés optiquement purs.¹⁸ Ainsi, la première réaction de Michael asymétrique utilisant le SAMP a concerné l'addition d'hydrazones sur des esters α,β -insaturés.¹⁹ (Schéma 1-7).

¹² (a) Nakamura, E., Kubota, K., *J. Org. Chem.*, **1997**, 62, 792. (b) Nakamura, E., Kubota, K., Sakata, G., *J. Am. Chem. Soc.*, **1997**, 119, 5457. (c) Kubota, K., Nakamura, E., *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.*, **1997**, 36, 2491.

¹³ (a) Enders, D., Janeck, C.F., *Synlett*, **2000**, 641. (b) Enders, D., Janeck, C.F., Raabe, G., *Eur. J. Org. Chem.*, **2000**, 3337.

¹⁴ Lohray, B.B., Enders, D., *Synthesis*, **1993**, 1092.

¹⁵ (a) Enders, D., Plant, A., *Synlett*, **1994**, 1054. (b) Fernández, R., Gasch, C., Lassaletta, J-M., Llera, J-M., Vázquez, J., *Tetrahedron Lett.*, **1993**, 34, 141.

¹⁶ Enders, D., Schubert, H., *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.*, **1984**, 23, 365.

¹⁷ Díez, E., López, A.M., Pareja, C., Martín, E., Fernández, R., Lassaletta, J-M., *Tetrahedron Lett.*, **1998**, 39, 7955.

¹⁸ (a) Rossiter, B.E., Swingle, N.M., *Chem. Rev.*, **1992**, 92, 771. (b) Leonard, J., Díez-Barra, E., Merino, S., *Eur. J. Org. Chem.*, **1998**, 2051.

¹⁹ (a) Enders, D., Padapopoulos, K., *Tetrahedron Lett.*, **1983**, 24, 4967. (b) Enders, D., Padapopoulos, K., Rendenbach, B.E.M., Appel, R., Knoch, F., *Tetrahedron Lett.*, **1986**, 27, 3491.

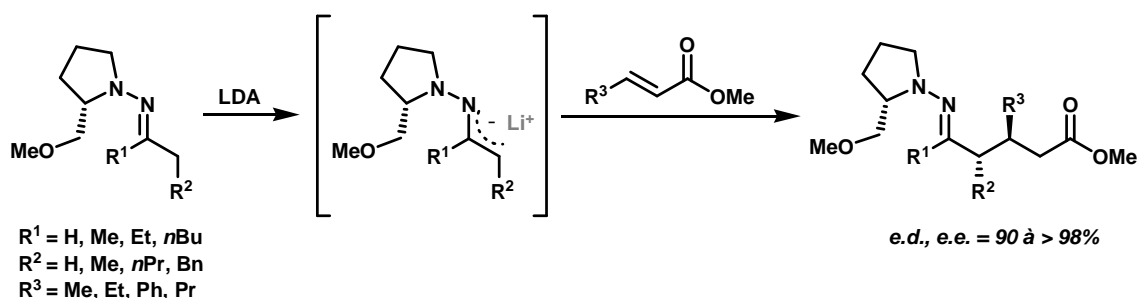


Schéma 1-7

D'autres accepteurs de Michael, tels que les 2-benzylidènemalonates et -dinitriles²⁰ (Schéma 1-8), ou les sulfones et phosphonates α,β -insaturés^{21,22} (Schéma 1-9), ont également été employés pour l'obtention des adduits 1,4 correspondants avec là encore de bons excès diastéréomériques.

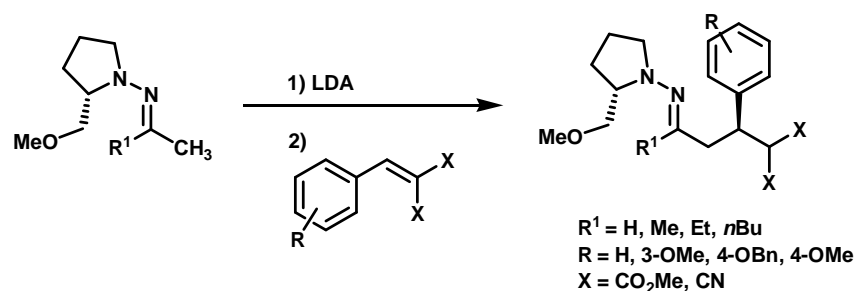


Schéma 1-8

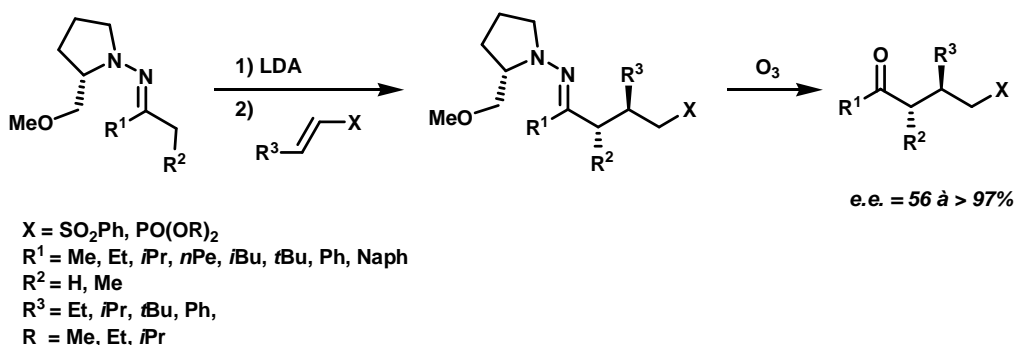


Schéma 1-9

²⁰ (a) Enders, D., Demir, A.S., Rendenbach, B.E.M., *Chem. Ber.*, **1987**, 120, 1731. (b) Enders, D., Demir, A.S., Puff, H., Franken, S., *Tetrahedron Lett.*, **1987**, 28, 3795. (c) Okano, T., Fumoto, M., Kusukawa, T., Fujita, M., *Org. Lett.*, **2002**, 4, 1571.

²¹ Enders, D., Padapopoulos, K., Herdtweck, *Tetrahedron*, **1993**, 49, 1821.

²² (a) Enders, D., Wahl, H., Padapopoulos, K., *Liebigs, Ann. Chem.*, **1995**, 1177. (b) Enders, D., Wahl, H., Padapopoulos, K., *Tetrahedron*, **1997**, 53, 12961.

3) Additions nucléophiles sur la double liaison C=N :

La dernière facette des SAMP-hydrazone nous ayant intéressés concerne les additions 1,2 d'agents organométalliques sur la double liaison CN. Cette réaction permet la formation préalable de l'hydrazine correspondante.²³ Dans le cas du SAMP, le clivage de l'auxiliaire chiral par hydrogénolyse autorise par exemple la synthèse d'amines optiquement pures. (Schéma 1-10)

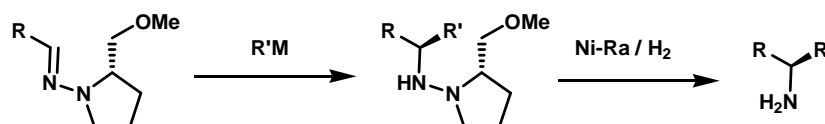


Schéma 1-10

Les agents organométalliques les plus employés dans ce type de réaction concernent les organolithiens, organocériens, et organomagnésiens. La réactivité et la stéréosélectivité dépendent fortement de la nature du nucléophile utilisé, mais également de la nature même de l'hydrazone.²⁴

Concernant la stéréosélectivité, il convient là encore d'étudier le mécanisme de cette réaction. Par exemple, lors de l'ajout d'une base lithiée (R'Li) sur une SAMP-hydrazone, un premier équivalent vient se complexer entre l'azote pyrrolidinique et l'oxygène du SAMP. D'un point de vue géométrique, et en considérant la double liaison CN dans un plan, on peut remarquer que cette chélation intervient au niveau de la face *Si*. (Schéma 1-11)

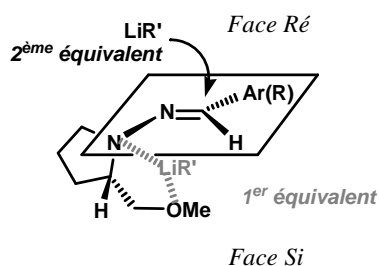


Schéma 1-11

Lorsqu'un excès suffisant d'organolithien est introduit dans le milieu réactionnel, un deuxième équivalent est alors en mesure de venir s'ajouter du côté le moins encombré de la double liaison, la face *Ré*. Ce mécanisme justifie les hauts degrés de diastéréosélectivité observés.

²³ Marxer, A., Hovath, M., *Helv. Chim. Acta*, **1964**, 47, 1101.

²⁴ (a) Enders, D., Schubert, H., Nübling, C., *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.*, **1986**, 25, 1109. (b) Denmark, S.E., Weber, T., Piotrowski, D.W., *J. Am. Chem. Soc.*, **1987**, 109, 2224. (c) Bloch, R., *Chem. Rev.*, **1998**, 98, 1407. (d) Enders, D., Reinhold, U., *Tetrahedron : Asymmetry*, **1997**, 8, 1895.

II – Notre Stratégie de synthèse de 2-benzazépines 3 et/ou 4 substituées :

L'objectif que nous nous sommes fixé dans un premier temps concerne la synthèse de tétrahydro-2-benzazépines substituées asymétriquement en position 3 et/ou 4 (**1-V**). En combinant les données de notre examen bibliographique relatif aux processus d'annélation et à la méthodologie associée au SAMP, nous avons été en mesure de proposer l'analyse rétrosynthétique suivante (*Schéma 1-12*) :

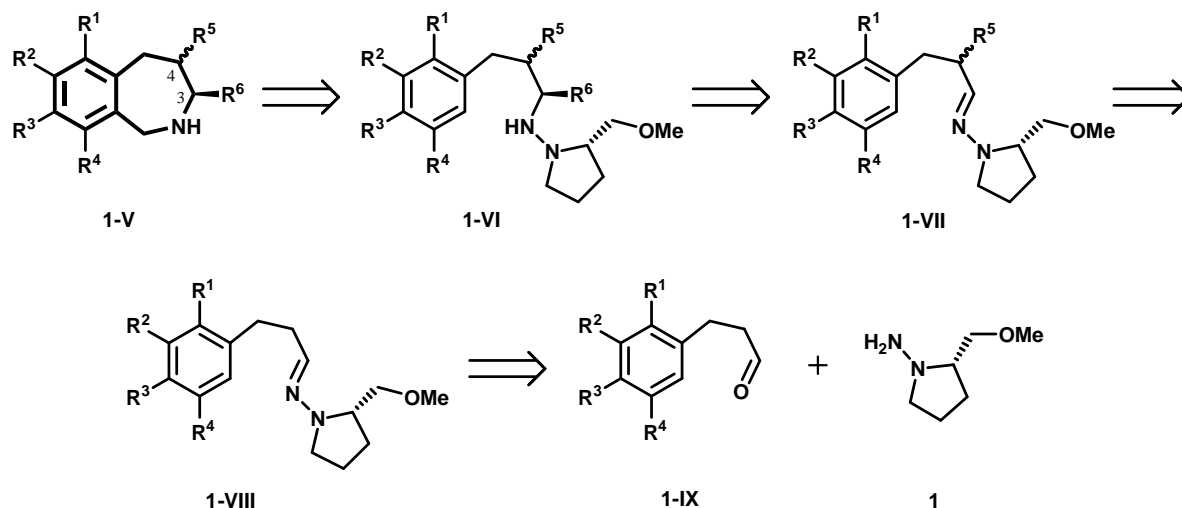


Schéma 1-12

- L'étape clé d'induction asymétrique, fixant la stéréochimie des centres carbonés en position 3 et/ou 4, et permettant l'obtention des hydrazines chirales (**1-VI**) précurseurs des produits cibles (**1-V**), repose sur la combinaison d'une alkylation et/ou d'une addition diastéréosélective sur les hydrazones (**1-VIII**). Ces dernières seront accessibles par mise en contact des aldéhydes (**1-IX**) et de notre auxiliaire chiral (**1**).

- Concernant le processus de cyclisation envisagé, celui-ci doit être compatible avec la présence d'une fonction hydrazine. En effet, afin d'éviter tout risque de racémisation éventuel, il nous a paru souhaitable de conserver la copule chirale le plus loin possible dans la séquence synthétique, et de ne l'éliminer qu'en étape ultime. Cette stratégie implique donc que le noyau benzazépinique soit échafaudé à partir d'hydrazines.

Conscients que la réaction de Bischler-Napieralski appliquée à la synthèse du noyau 2-benzazépine n'est possible que pour des modèles non *N*-substitués²⁵, nous nous sommes appuyés une réaction de type Pictet-Spengler, dont il existe un précédent dans la littérature en série racémique.

²⁵ Schlüter G., Meise, W., *Liebigs Ann. Chem.*, **1988**, 833.

Merriman et son équipe²⁶ décrivent en effet la synthèse de *N*-(pyridylamino)benzazépines (**1-X**) par cyclisation de type Pictet-Spengler à partir d'hydrazines (**1-XI**) dérivées du phénylpropanal (**1-XII**). L'utilité du MOMCl dans ce type de réaction a été démontrée préalablement pour la synthèse de tétrahydroisoquinoléines.²⁷ (Schéma 1-13).

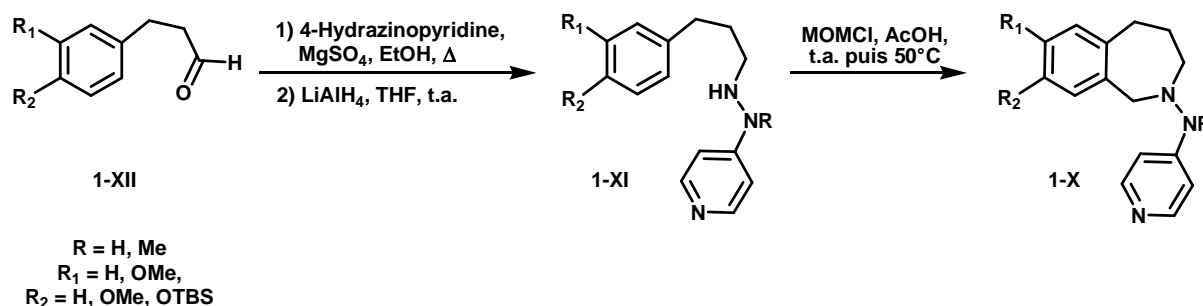


Schéma 1-13

La compatibilité apparente de la fonction hydrazine avec le processus cyclisant nous a permis de transposer ces conditions opératoires (MOMCl, AcOH) à notre stratégie. Par ailleurs, celle-ci devrait a priori tolérer plusieurs variations structurales, notamment des degrés de substitution divers sur l'entité azahétérocyclique.

1) Synthèse asymétrique de 3-alkyl-tétrahydro-2-benzazépines :

Afin d'assurer la mise en place d'un substituant exclusivement en position 3 de nos modèles benzazépiniques (**1-XIII**), nous nous sommes appuyés sur les additions nucléophiles diastéréosélectives d'alkyl lithiens sur les SAMP-hydrazones (**1-VIII**). (Schéma 1-14).

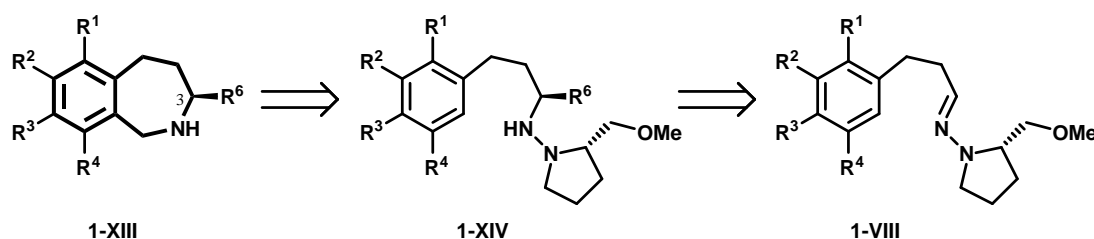


Schéma 1-14

²⁶ Merriman, G.H., Fink, D.M., Freed, B.S., Kurys, B.E., Pavlek, S., Varriano, J., Paulus, E.F., *Synlett.*, **2000**, 137.

²⁷ Jacques, B., Deeks, R.H., Shah, P.K.J., *J. Chem. Soc., Chem. Commun.*, **1969**, 1283.

a) Préparation des SAMP-hydrazones précurseurs (7 & 8) :

Cette étape cruciale a nécessité la synthèse totale de notre auxiliaire chiral. En effet, bien que ce dernier soit commercial, son coût associé au besoin de quantités non négligeables de produit fait qu'il est plus intéressant d'en réaliser la synthèse au laboratoire. Celle-ci est effectuée en six étapes à partir de la (*S*)-proline avec un rendement global avoisinant les 60%. La pureté énantiomérique de la (*S*)-1-amino-2-(méthoxyméthyl)pyrrolidine (SAMP) ainsi synthétisée est contrôlable par la mesure de son pouvoir rotatoire. (Schéma 1-15). L'énantiomère du SAMP, le RAMP, est accessible quant à lui à partir de l'acide (*R*)-glutamique.

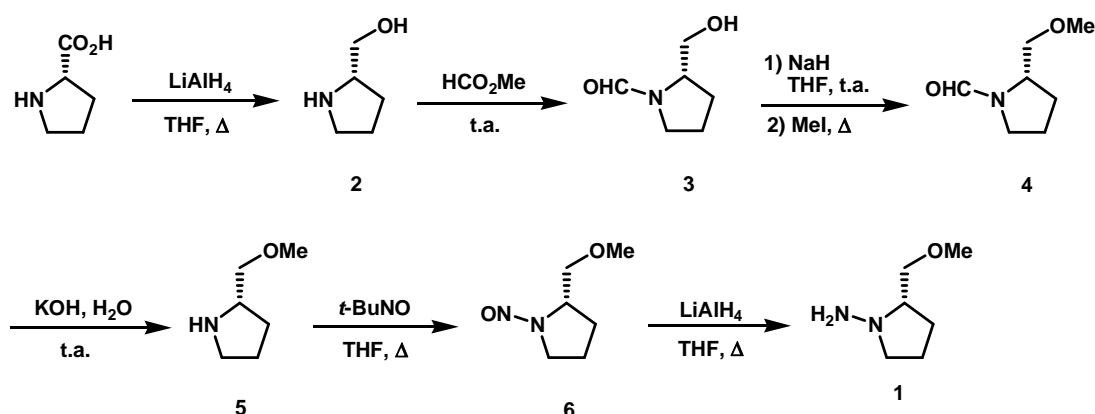


Schéma 1-15

L'insertion du SAMP impliquant la présence d'une fonction carbonyle, il a donc également été nécessaire de synthétiser les aldéhydes parents. Partant de dérivés d'acides phénylpropioniques diversément substitués sur le noyau aromatique, les aldéhydes correspondants (**9**) ont ainsi été obtenus par réduction en alcool (**10**) et oxydation successive sous les conditions classiques de la réaction de Swern. (Schéma 1-16)

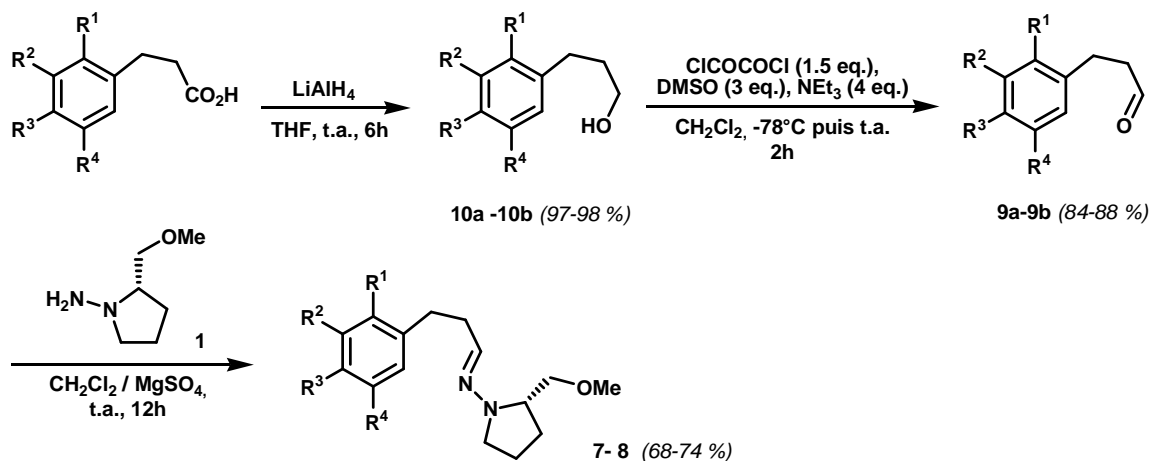


Schéma 1-16

Les hydrazones (**7-8**) ont alors été synthétisées en condensant le SAMP (**1**) avec les composés carbonylés (**9**) en présence de sulfate de magnésium (MgSO₄) afin d'éliminer l'eau formée au cours de la réaction. (*Tableau 1-1*)

| Composé | R ¹ | R ² | R ³ | R ⁴ | Rdt. |
|------------------------|----------------|----------------|----------------|----------------|------|
| (<i>S</i>)- 7 | H | OMe | OMe | H | 74 % |
| (<i>S</i>)- 8 | H | OMe | OMe | OMe | 68 % |

Tableau 1-1

b) Attaque nucléophile et obtention des benzazépines (17-19) :

Les SAMP-hydrazones étant disponibles, nous avons alors pu nous intéresser à l'insertion d'une chaîne alkyle via une addition 1,2 au niveau de la double liaison CN.

A cet effet, nous avons fait réagir nos hydrazones (**7-8**) avec diverses bases lithiées, de longueur de chaîne alkyle variable, tout en s'assurant de travailler à basse température afin d'assurer au mieux la diastéréosélectivité de cette réaction. Concernant la stéréochimie du stéréocentre généré lors de cette attaque, le mécanisme proposé et les diverses études menées sur la chimie du SAMP prédisent une configuration (*R*).²⁴

La purification des hydrazines (**11-13**) ainsi obtenues étant assez fastidieuse en raison de leur réactivité ou instabilité, nous avons choisi de ne pas les isoler et de poursuivre notre stratégie de synthèse avec l'étape de cyclométhylation. (*Schéma 1-17 – Tableau 1-2*)

S'appuyant sur les résultats obtenus par Merriman *et al.*, cette réaction de cyclométhylation appliquée aux modèles (**11-13**) a donc été réalisée avec succès par un traitement au chlorométhyl méthyl éther (MOMCl) dans l'acide acétique. La stéréosélectivité désirée de l'attaque nucléophile a ainsi pu être vérifiée sur les modèles cyclisés (**14-16**). En effet, nous avons constaté, dans chacun des cas, la formation d'un seul et unique diastéréoisomère tant par suivi chromatographique que par RMN ¹H.

Cette succession de deux réactions permet un accès simple et efficace aux benzazépines (**14-16**) puisque d'une part, elle ne nécessite pas de purification des hydrazines intermédiaires (**11-13**), et que d'autre part, elle met en œuvre des durées de réaction relativement courtes.

Chapitre I

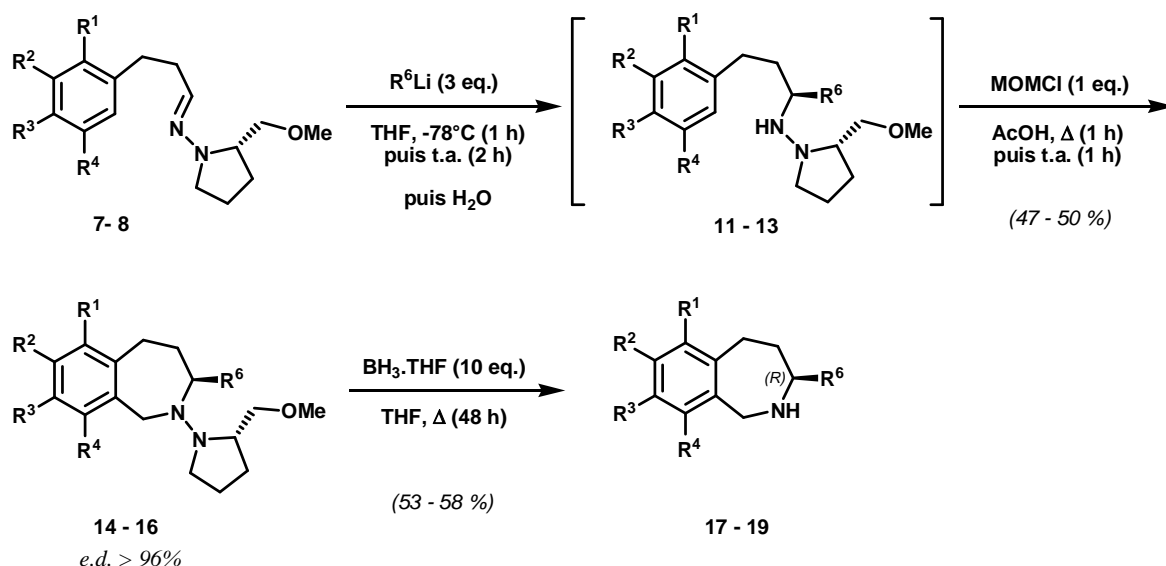


Schéma 1-17

| R^1 | R^2 | R^3 | R^4 | R^6 | Composés 14 - 16 (Rdt. %) | Composés 17 - 19 (Rdt. %) |
|-------|-------|-------|-------|---------------------------|------------------------------|------------------------------|
| H | OMe | OMe | H | Me | (<i>R,S</i>)-14 (48 %) | (<i>R</i>)-17 (53 %) |
| H | OMe | OMe | H | C_6H_{13} | (<i>R,S</i>)-15 (50 %) | (<i>R</i>)-18 (56 %) |
| H | OMe | OMe | OMe | Me | (<i>R,S</i>)-16 (47 %) | (<i>R</i>)-19 (58 %) |

Tableau 1-2

Les modèles finaux (*R*)-3-alkyl-tétrahydro-2-benzazépines (**17-19**) ont été obtenus après clivage de la liaison hydrazine, assurant le largage de la copule chirale (*S*)-2-(méthoxyméthyl)pyrrolidine (SMP). Les conditions réductrices appliquées pour mener à bien cette ultime étape consistent en un traitement au complexe $\text{BH}_3\cdot\text{THF}$. Ce dernier s'est en effet révélé très efficace pour rompre les liaisons azote-azote sans risque de racémisation ou d'épimérisation.²⁸

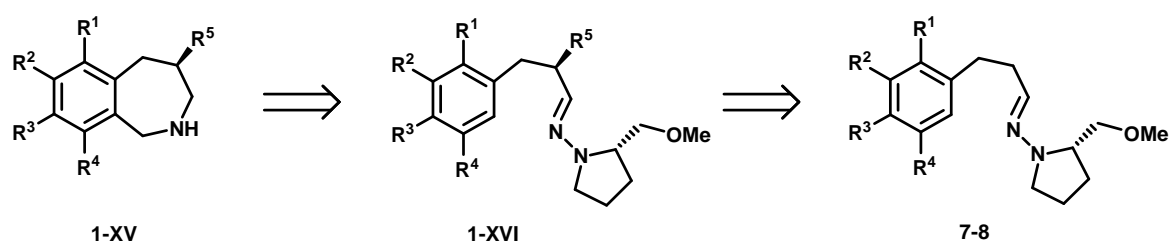
De la première partie de ce chapitre, il ressort donc que nous avons pu développer une voie de synthèse expéditive vers les tétrahydro-2-benzazépines substituées énantiosélectivement en position 3 par des chaînes alkyles de longueur variable (méthyle / hexyle), et « décorées » symétriquement ou non sur la partie aromatique.

²⁸ Enders, D., Lochtmann, R., Meiers, M., Müller, S., Lazny, R., *Synlett.*, **1998**, 1182.

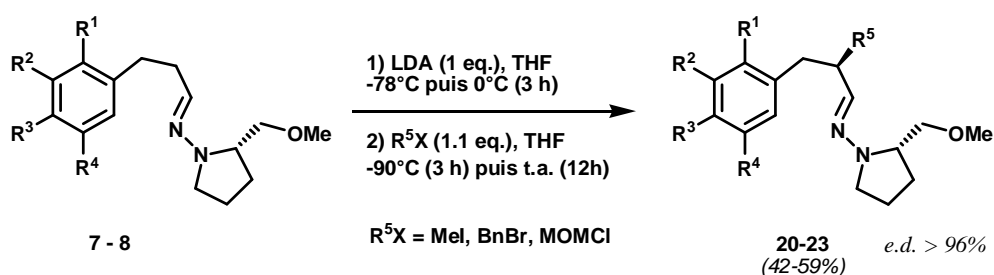
2) Synthèse asymétrique de tétrahydro-2-benzazépines substituées en position 4:

Après avoir introduit des substituants en position 3 *via* des réactions d'addition nucléophile, nous nous sommes intéressés à la mise au point et au développement d'une méthode de synthèse de 2-benzazépines substituées asymétriquement en position 4 (**1-XV**) en nous appuyant cette fois sur les réactions d' α -alkylation de SAMP-hydrazones.

Cherchant néanmoins à établir une certaine complémentarité avec la méthode précédente, notamment par l'exploitation des mêmes précurseurs, nous avons développé une stratégie qui fait appel aux mêmes hydrazones (**7-8**). Elle apparaît sur le schéma rétrosynthétique (*1-18*) :

*Schéma 1-18*

Ainsi, la déprotonation des hydrazones (**7-8**) à l'aide de diisopropylamide de lithium (LDA) suivie de l'ajout, à basse température, d'un électrophile nous a permis de générer les SAMP-hydrazones (**20-23**) diastéromériquement enrichies. (*Schéma 1-19*). Ces dernières étant purifiables, nous avons effectivement pu nous rendre compte de la haute diastéréosélectivité de cette réaction, par RMN ¹H (*e.d.* > 96%).

*Schéma 1-19*

Concernant l'électrophile, un des avantages de la méthode mise en jeu réside dans sa grande tolérance vis-à-vis de la nature de celui-ci. Elle nous a notamment permis l'introduction d'halogénures d'alkyles variés (R⁵X), tels que l'iodure de méthyle, le bromure de benzyle voire encore le MOMCl. (*Tableau 1-3*)

| Composé | R ¹ | R ² | R ³ | R ⁴ | R ⁵ | Rendement |
|-------------------|----------------|----------------|----------------|----------------|---------------------|-----------|
| (<i>R,S</i>)-20 | H | OMe | OMe | H | Me | 59 % |
| (<i>R,S</i>)-21 | H | OMe | OMe | OMe | Me | 57 % |
| (<i>R,S</i>)-22 | H | OMe | OMe | OMe | CH ₂ Ph | 42 % |
| (<i>R,S</i>)-23 | H | OMe | OMe | OMe | CH ₂ OMe | 51 % |

Tableau 1-3

Avant d'envisager un quelconque protocole de cyclisation, les hydrazones (**20-23**) ont du être réduites en hydrazines (**24-27**). Cette réduction a été assurée par un traitement à l'hydrure double d'aluminium et de lithium (LiAlH₄). Néanmoins, comme précédemment, nous n'avons pas cherché à isoler et purifier les produits (**24-27**) obtenus, et nous les avons directement engagés dans la réaction de Pictet-Spengler à l'aide de MOMCl en milieu acide pour obtenir les modèles benzazépiniques désirés (**28-31**). (Schéma 1-20 – Tableau 1-4)

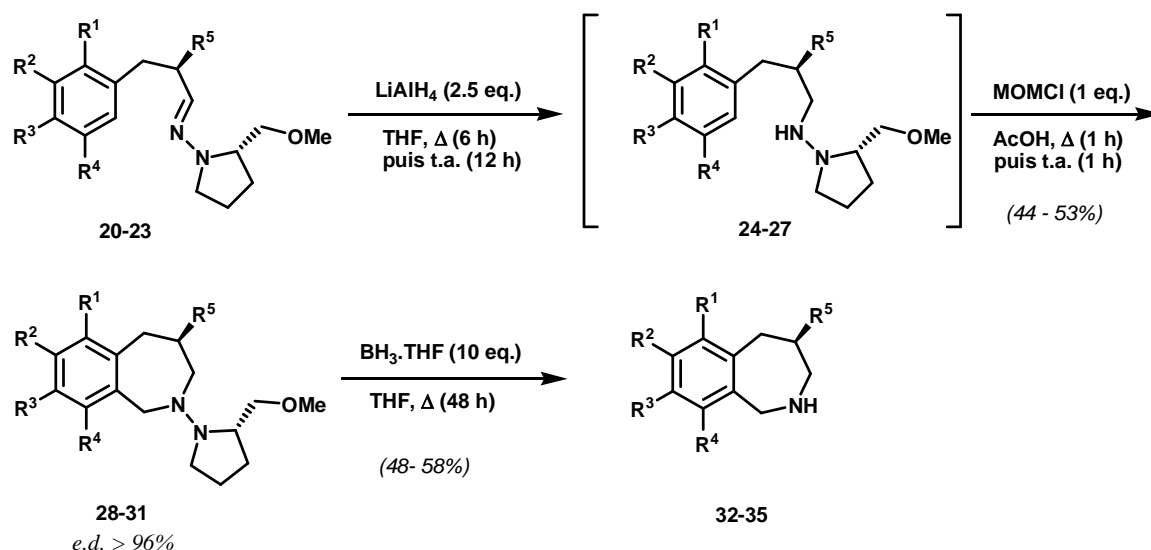


Schéma 1-20

Le clivage de la liaison hydrazine au moyen du complexe BH₃.THF nous a enfin permis l'obtention des composés finaux souhaités énantioenrichis (**32-35**).

| R ¹ | R ² | R ³ | R ⁴ | R ⁵ | Composés 28 -31 (Rdt. %) | Benzazépinés 32 - 35 (Rdt. %) |
|----------------|----------------|----------------|----------------|---------------------|-----------------------------|----------------------------------|
| H | OMe | OMe | H | Me | (<i>R,S</i>)-28 (52 %) | (<i>R</i>)-32 (53 %) |
| H | OMe | OMe | OMe | Me | (<i>R,S</i>)-29 (50 %) | (<i>R</i>)-33 (58 %) |
| H | OMe | OMe | OMe | CH ₂ Ph | (<i>R,S</i>)-30 (44 %) | (<i>R</i>)-34 (48 %) |
| H | OMe | OMe | OMe | CH ₂ OMe | (<i>R,S</i>)-31 (53 %) | (<i>R</i>)-35 (49 %) |

Tableau 1-4

3) Seconde approche synthétique vers les 2-benzazépines substituées en position 4:

La stratégie de synthèse imaginée pour accéder aux 2-benzazépines substituées énantiosélectivement en position 4, représentée par la voie A, étant bien établie, nous avons tenté de l'optimiser. Pour ce faire, une seconde approche, représentée par la voie B, vers ces même hydrazones substituées (**1-VII**) a été envisagée. (Schéma 1-21)

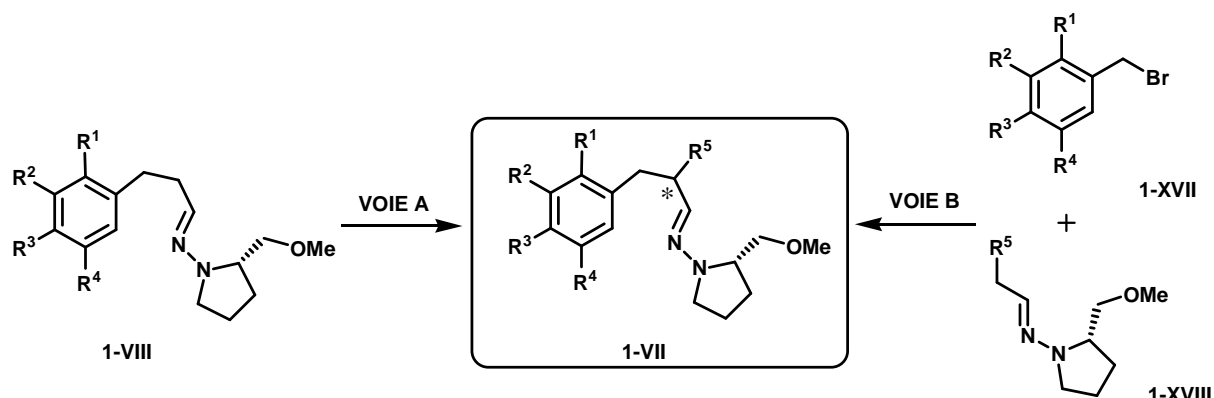


Schéma 1-21

Cette nouvelle voie de synthèse repose là encore sur une réaction d' α -alkylation, mais nous avons cependant entrepris d'inverser les partenaires dans la séquence réactionnelle. Etant donné la tolérance de cette réaction vis-à-vis de la nature de l'électrophile, l'assemblage des hydrazones (**1-VII**) peut en effet très bien être envisagé à partir des bromures de benzyle (**1-XVII**) et des hydrazones (**1-XVIII**).

Cette stratégie complémentaire se distingue de la première voie d'accès sur deux points importants :

- L'utilisation systématique de bromures de benzyle comme électrophiles devrait permettre une plus grande variété de substitution sur les modèles (**1-VII**), ces composés étant plus accessibles que les dérivés carbonylés correspondants (voir schéma 1-16).

- En considérant que nous avons inversé la séquence réactionnelle en changeant la nature de l'électrophile, le mécanisme impliqué dans la réaction d'alkylation laisse supposer que la stéréochimie du carbone asymétrique généré sera elle aussi inversée. Elle devrait donc donner naissance aux antipodes des composés issus de la voie A. (Schéma 1-22)

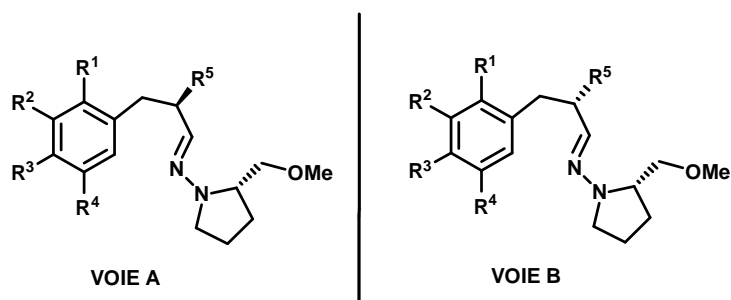
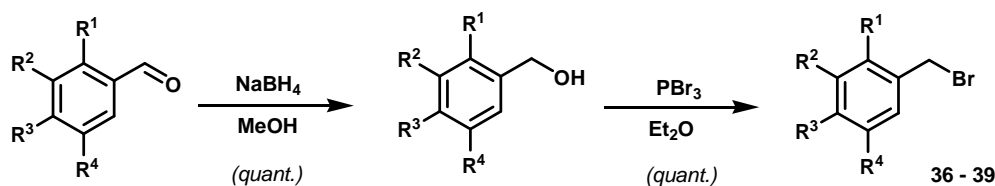


Schéma 1-22

a) Synthèse des nouveaux précurseurs (36-39) et (40-43) :

Divers bromures de benzyle (**36-39**) et SAMP-hydrazones (**40-43**), partenaires de la réaction de couplage, ont du être préparés pour entreprendre cette nouvelle approche. C'est ainsi que les électrophiles (**36-39**) ont été synthétisés de manière quasi-quantitative à partir des benzaldéhydes parents par réduction au borohydrure de sodium (NaBH_4) suivie de la transformation des alcools obtenus par traitement au tribromure de phosphore (PBr_3). (Schéma 1-23 – Tableau 1-5)



| Composé | R ¹ | R ² | R ³ | R ⁴ |
|-----------|----------------|--------------------|----------------|----------------|
| 36 | H | OMe | OMe | H |
| 37 | OMe | OMe | H | H |
| 38 | H | OMe | OMe | OMe |
| 39 | H | OCH ₂ O | | H |

Schéma 1-23 & Tableau 1-5

Les hydrazones (**40-43**) ont, quant à elles, été élaborées en condensant de manière classique la (*S*)-1-amino-2-(méthoxyméthyl)pyrrolidine (SAMP) (**1**) avec les aldéhydes appropriés, tous commerciaux à l'exception de celui utilisé pour la synthèse du composé (**43**). Ce dernier a été élaboré de façon classique à partir du butanediol à l'aide d'une séquence impliquant une étape de monobenzoylation suivie d'une oxydation de Swern.

Les différents produits synthétisés selon le schéma (I-24) apparaissent dans le tableau (I-6) :

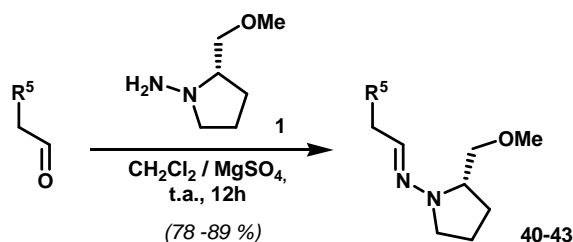


Schéma I-24

| Composé | R ⁵ | Rdt. |
|---------|-------------------------------------|------|
| (S)-40 | Me | 89 % |
| (S)-41 | C ₅ H ₁₁ | 85 % |
| (S)-42 | Ph | 87 % |
| (S)-43 | CH ₂ CH ₂ OBn | 78 % |

Tableau I-6

b) Installation du centre stéréogénique et cyclisation :

Les précurseurs (36-39) et (40-43) ainsi préparés, les hydrazones substituées (44-47) ont alors été obtenues avec succès *via* la séquence métallation / alkylation. Une fois de plus, la diastéréosélectivité de la méthode a pu être contrôlée sur la base des excellents rapports diastéréomériques obtenus par RMN ¹H. Notons également que ce remaniement stratégique nous a permis une plus grande variété quant à la nature du substituant R⁵. (Schéma I-25 – Tableau I-7)

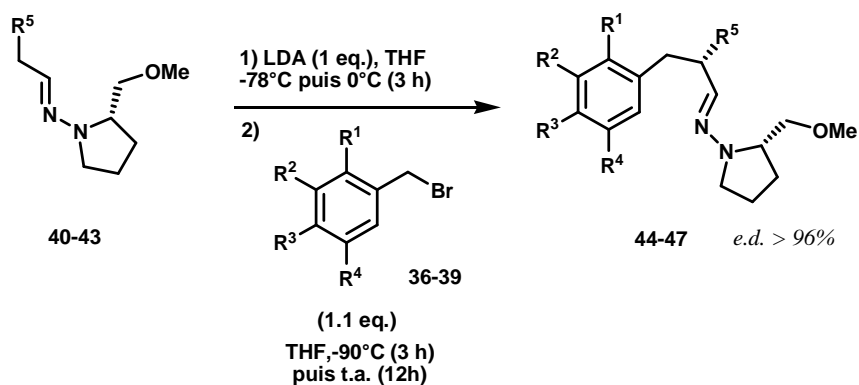


Schéma I-25

L'inversion de la stéréochimie attendue au niveau du carbone asymétrique généré en position 4 a pu être constatée en comparant le pouvoir rotatoire de la benzazépine (**48**) avec celui de son énantiomère (**32**) synthétisé lors de la première approche. Nous avons ainsi pu constater que les valeurs étaient sensiblement identiques mais de signe différent. ($[\alpha]_D^{25}$ (**48**) = + 53.6 (c 0.52, CHCl_3); $[\alpha]_D^{25}$ (**32**) = - 56.5 (c 0.63, CHCl_3)).

Nos deux approches se révèlent donc bien complémentaires.

4) Synthèse diastéréosélective de 2-benzazépines 3,4-disubstituées :

S'appuyant sur les résultats très encourageants obtenus jusqu'à présent, en termes de rendement et de haut degré de stéréosélectivité, nous avons ensuite envisagé la possibilité de combiner ces techniques d' α -alkylation et d'attaque nucléophile sur les SAMP-hydrazones.

L'alliance de ces deux réactions hautement diastéréosélectives devrait en effet nous permettre la création et le contrôle des deux centres stéréogéniques, et donc nous autoriser l'accès vers des tétrahydro-2-benzazépines disubstituées cette fois en position 3 et 4 (**1-XXI**).

(Schéma 1-27)

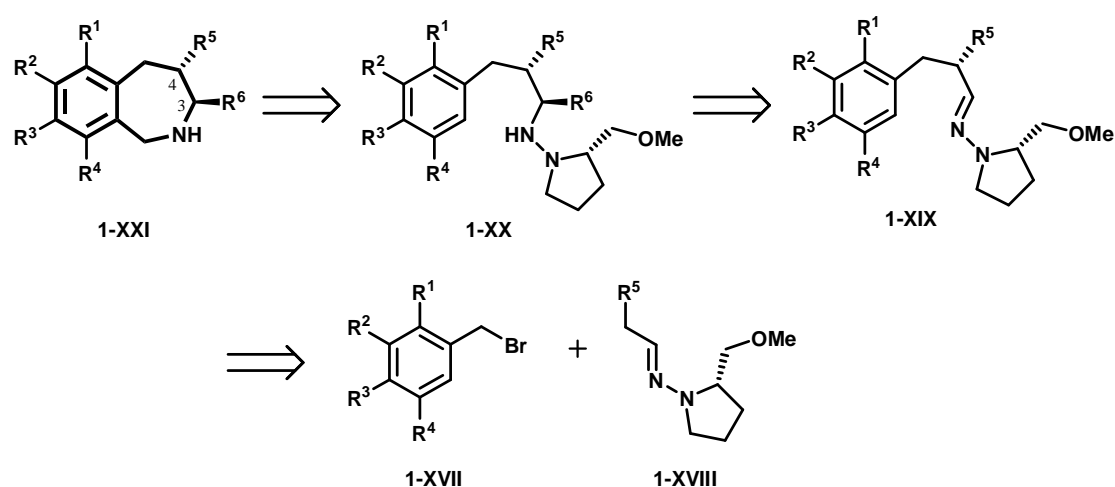
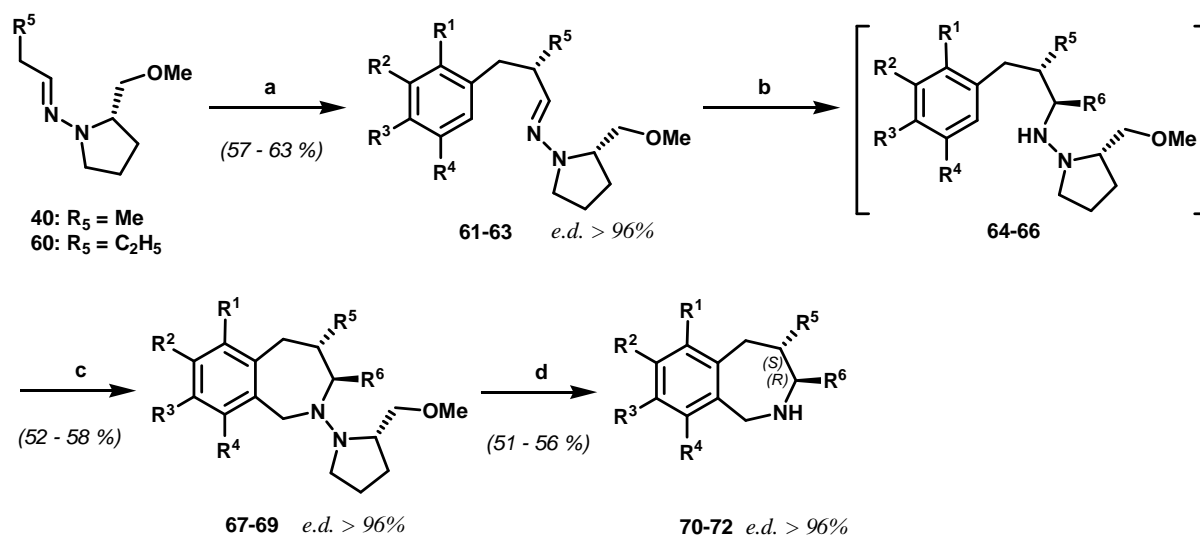


Schéma 1-27

Comme le révèle le schéma rétrosynthétique ci-dessus, il nous a semblé préférable d'utiliser la seconde approche d'alkylation afin de garantir au mieux la stéréosélectivité attendue lors de l'addition nucléophile sur la liaison CN des composés (**1-XIX**). En effet, de cette manière, la gêne stérique imposée par le substituant R^5 viendra s'associer à l'induction assurée par le SAMP.

Chapitre I

Cette synthèse combinant les deux propriétés des SAMP-hydrzones mises en évidence précédemment a été menée sur trois modèles diversement substitués tant sur le noyau aromatique que sur l'unité azépinique. Elle apparaît sur le schéma suivant (*Schéma 1-28*) :



(a) LDA (1 eq.), Bromure de benzyle (**38,39**), THF, -90°C puis t.a., 12 h. (b) R⁶Li (3 eq.), THF, -78°C puis t.a., 2 h. (c) MOMCl (1 eq.), AcOH, Δ, 1 h. (d) BH₃.THF (10 eq.), THF, Δ, 12 h.

Schéma 1-28

Les rendements et rapports diastéréomériques corrects et très satisfaisants obtenus lors des différentes étapes nous ont permis de vérifier la viabilité de cette approche. (*Tableau 1-9*)

| R ¹ | R ² | R ³ | R ⁴ | R ⁵ | R ⁶ | Hydrzones (61-63) (Rdt. %) | Composés (67-69) (Rdt. %) | Benzazépines (70-72) (Rdt. %) |
|----------------|--------------------|----------------|----------------|----------------|----------------|---|--|--|
| H | OCH ₂ O | H | Me | Me | Me | (<i>S,S</i>)- 61 (63 %) | (<i>S,R,S</i>)- 67 (52 %) | (<i>S,R</i>)- 70 (56 %) |
| H | OMe | OMe | OMe | Me | Me | (<i>S,S</i>)- 62 (57 %) | (<i>S,R,S</i>)- 68 (54 %) | (<i>S,R</i>)- 71 (51 %) |
| H | OCH ₂ O | H | Et | Me | Me | (<i>S,S</i>)- 63 (61 %) | (<i>S,R,S</i>)- 69 (58 %) | (<i>S,R</i>)- 72 (55 %) |

Tableau 1-9

En conclusion, élaborée ici sur la base de trois modèles substitués par des chaînes alkyles (méthyle / éthyle), il apparaît que cette méthode devrait pouvoir être étendue à des composés munis de chaînes potentiellement fonctionnalisables, et ce sur les deux sites de substitution.

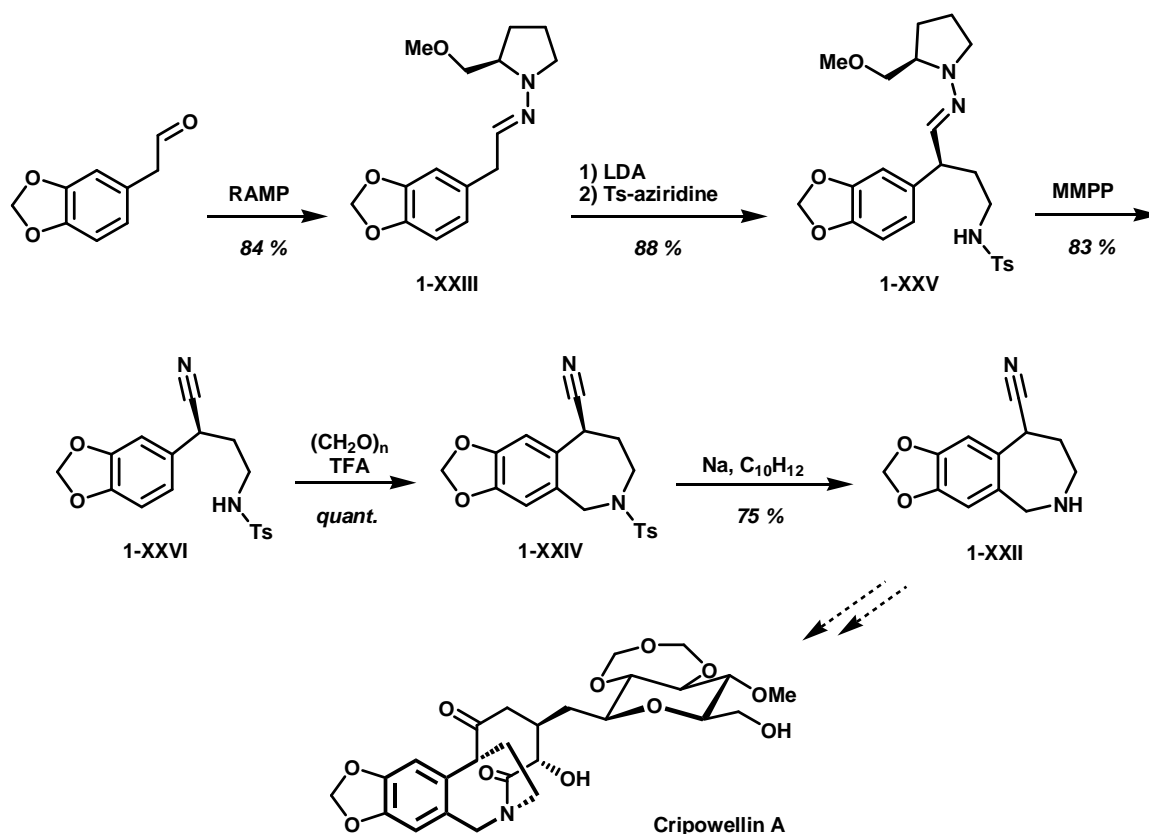
Le degré de substitution ne semble pas en effet avoir d'influence sur le processus de cyclisation. Ainsi, l'association des deux applications majeures des SAMP-hydrazones semble donc pouvoir constituer une méthode valable et hautement diastéréosélective pour synthétiser des tétrahydro-2-benzazépines disubstituées sur les positions 3 et 4 de l'unité hétérocyclique.

La dernière partie de ce chapitre va maintenant concerner l'une des dernières positions « épargnées » jusqu'à présent dans notre étude : la position 5.

III – Synthèse asymétrique de 2-benzazépines substituées en position 5.**Développement et applications :**

L'élaboration d'une voie de synthèse asymétrique rapide, efficace et souple vers les 2-benzazépines substituées en position 5 demeure toujours un défi synthétique pour la communauté scientifique, tant les potentialités synthétiques et pharmacologiques de ces composés, exposées dans la partie introductive de ce manuscrit, sont nombreuses.

Dans ce cadre, il est intéressant de faire état d'une tentative de synthèse de ce type de modèles, qui s'appuie sur l'antipode du SAMP, le RAMP. Cette synthèse portait sur l'élaboration initiale du noyau benzazépinique atypique de deux alcaloïdes extraits des plantes de la famille des *Amaryllidaceae* : la Cripowelline A et B.²⁹ Enders *et al.* avaient en effet envisagé, pour mener à bien leur stratégie, la synthèse du précurseur cyané intermédiaire (1-XXII) selon le schéma suivant. (*Schéma 1-29*).

*Schéma 1-29*

²⁹ Enders, D., Lenzen, A., Backes, M., Janeck, C., Catlin, K., Lannou, M-I., Runsink, J., Raabe, G., *J. Org. Chem.*, **2005**, *70*, 10538.

Sur la base d'une réaction d' α -alkylation menée sur les hydrazones (**1-XXIII**) suivie du clivage de l'auxiliaire chiral et d'une cyclisation dans les conditions classiques de la réaction de Pictet-Spengler, les 2-benzazépines (**1-XXIV**) ont pu être dans un premier temps échafaudées. Cependant, **cette approche a du finalement être abandonnée** car les conditions imposées pour déprotéger la fonction amine par largage du groupement toluènesulfonyle ont systématiquement entraîné une épimérisation du composé (**1-XXII**).

La stratégie que nous avons envisagée pour mener à bien notre défi synthétique repose quant à elle sur le potentiel synthétique des SAMP-hydrazones, mais en s'appuyant principalement cette fois sur un principe d'additions 1,4 sur des esters α,β -insaturés. Notre approche figure sur le schéma rétrosynthétique (1-30) :

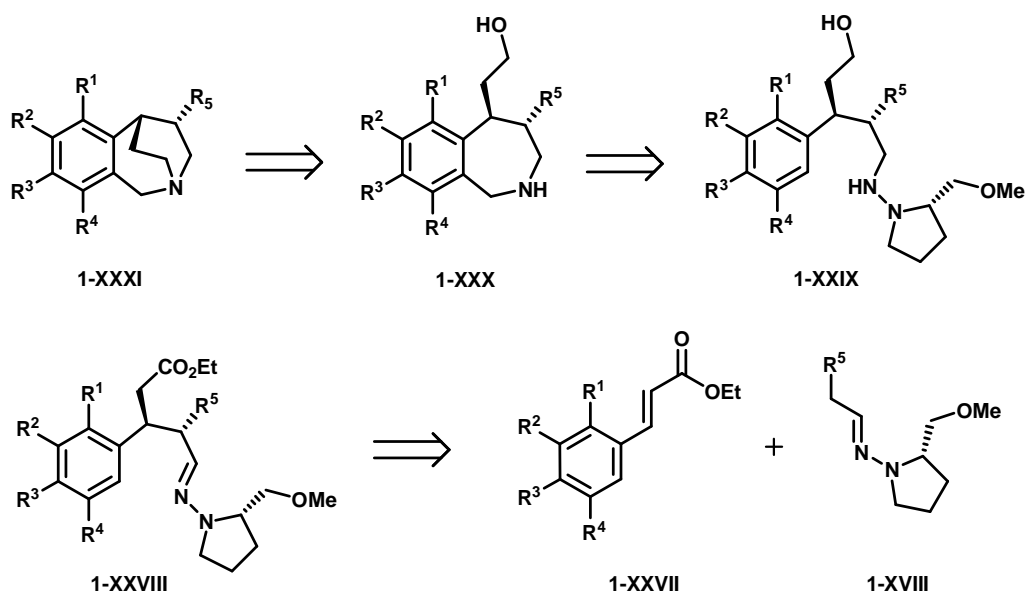


Schéma 1-30

En effet, des réactions d'addition de Michael entre les SAMP-hydrazones (**1-XVIII**) et des esters insaturés (**1-XXVII**) devraient nous permettre de générer et de contrôler simultanément le ou les centres stéréogéniques des adduits (**1-XXVIII**). La manipulation de la fonction ester enchaînée avec le processus réduction/cyclométhylénation développé précédemment et conduisant aux hydrazines (**1-XXIX**), devrait permettre la formation des composés benzazépines (**1-XXX**) porteurs d'une chaîne hydroxylée en position 5.

Dès lors, nous disposerions d'un précurseur direct, *via* une réaction d'annélation intramoléculaire, pouvant donner accès à une nouvelle classe de composés « bridgés » (pontés) chiraux (**1-XXXI**). Un examen bibliographique minutieux fait effectivement apparaître que ces structures cibles (**1-XXXI**) sont extrêmement rares et ne concernent finalement qu'un seul exemple de synthèse en version racémique.

C'est ainsi que Kisel a décrit une voie d'accès racémique vers ces 2,5-éthano-2-benzazépines fonctionnalisées *via* une réaction de cyclisation intramoléculaire appliquée à des dichloroéthyl(aminométhyl)phénylacétonitriles.³⁰ (Schéma 1-31)

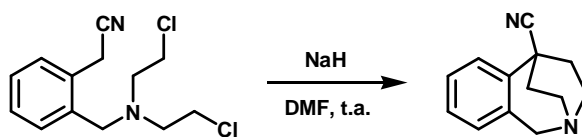


Schéma 1-31

1) Synthèse des esters insaturés (73-74) et des SAMP-hydrzones précurseurs :

Les esters α,β -insaturés (73-74) ont été préparés par condensation de Knoevenagel entre les benzaldéhydes correspondants et le carbanion du triéthylphosphonoacétate. Dans les conditions imposées, le produit majoritaire désiré résulte de l'élimination *in situ* du groupement phosphonate. Il est à noter que c'est l'isomère (*E*) qui est obtenu de façon majoritaire. (Schéma 1-32)

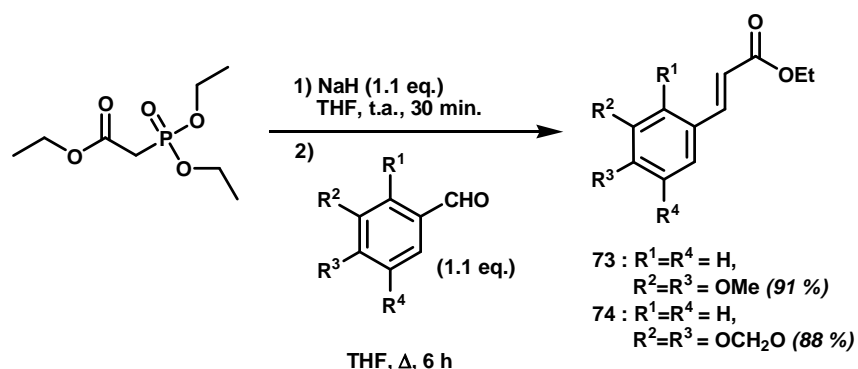


Schéma 1-32

Concernant les hydrazones chirales (40-41, 60, 75), ces dernières ont été synthétisées de manière classique par mise en contact des aldéhydes aliphatiques commerciaux et du SAMP. (Schéma 1-33)

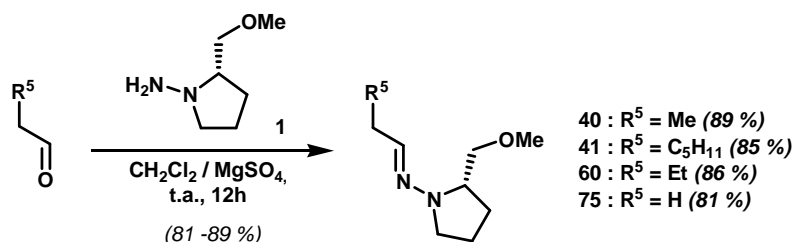


Schéma 1-33

³⁰ Kisel', V.M., Kovtunenکو, V.A., *Chem. Het. Comp.*, **1999**, 35, 880.

2) Addition de Michael asymétrique et synthèse des 2-benzazépines :

Après déprotonation au LDA, les SAMP-hydrazones (**40-41**, **60**, **75**) ainsi préparées ont été mises en contact avec les accepteurs de Michael (**73-74**) afin de générer les adduits 1,4 (**76-80**) désirés. (Schéma I-34)

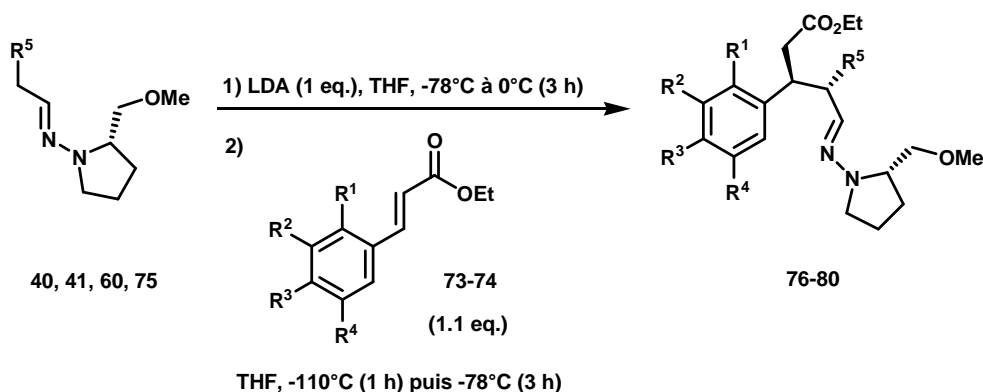


Schéma I-34

Il a alors été remarqué que les conditions d'addition optimales pour cette étape-clé devaient être ajustées par rapport aux réactions d' α -alkylation décrites jusqu'alors. En effet, l'efficacité du processus n'a pu être assurée que par un travail à plus basse température.

C'est ainsi qu'afin de garantir une bonne diastéréosélectivité, l'ajout des esters (**73-74**) a été effectué à -110°C . Nous nous sommes ensuite assurés que la température du milieu réactionnel ne dépassait jamais -78°C , afin d'éviter les problèmes de *rétro*-réaction de Michael. Ce phénomène peut s'expliquer en soulignant le caractère exothermique et réversible de cette réaction. Ainsi, en élevant la température au-delà de la température d'inversion de l'équilibre, il est devenu possible d'observer la réaction inverse.

Les SAMP-hydrazones (**76-80**) étant désormais disponibles et caractérisables, nous avons pu à nouveau nous assurer de l'efficacité ainsi que de la haute diastéréosélectivité associées à ce processus réactionnel. En effet, pour chaque modèle, un seul diastéromère a été observé tant par RMN ^1H que par suivi chromatographique. Par ailleurs la configuration du ou des carbones asymétriques, générés lors de cette réaction, a été définie en se basant sur les études précédentes menées par Enders et son équipe.¹⁹

L'ensemble des modèles dont l'assemblage a été réalisé par cette technique est présenté dans le tableau (I-10)

| Composé | R ¹ | R ² | R ³ | R ⁴ | R ⁵ | Rdt. | Config. |
|---------|----------------|--------------------|----------------|----------------|--------------------------------|------|-----------|
| 76 | H | OMe | OMe | H | H | 51 % | (R, S) |
| 77 | H | OMe | OMe | H | Me | 48 % | (S, S, S) |
| 78 | H | OMe | OMe | H | Et | 47 % | (S, S, S) |
| 79 | H | OCH ₂ O | | H | Et | 53 % | (S, S, S) |
| 80 | H | OCH ₂ O | | H | C ₅ H ₁₁ | 47 % | (S, S, S) |

Tableau 1-10

Le traitement des hydrazones (**76-80**) par un réducteur de type LiAlH₄ va provoquer la réduction de la liaison CN et la conversion concomitante de la fonction ester en appendice hydroxyalkyle. (Schéma 1-35).

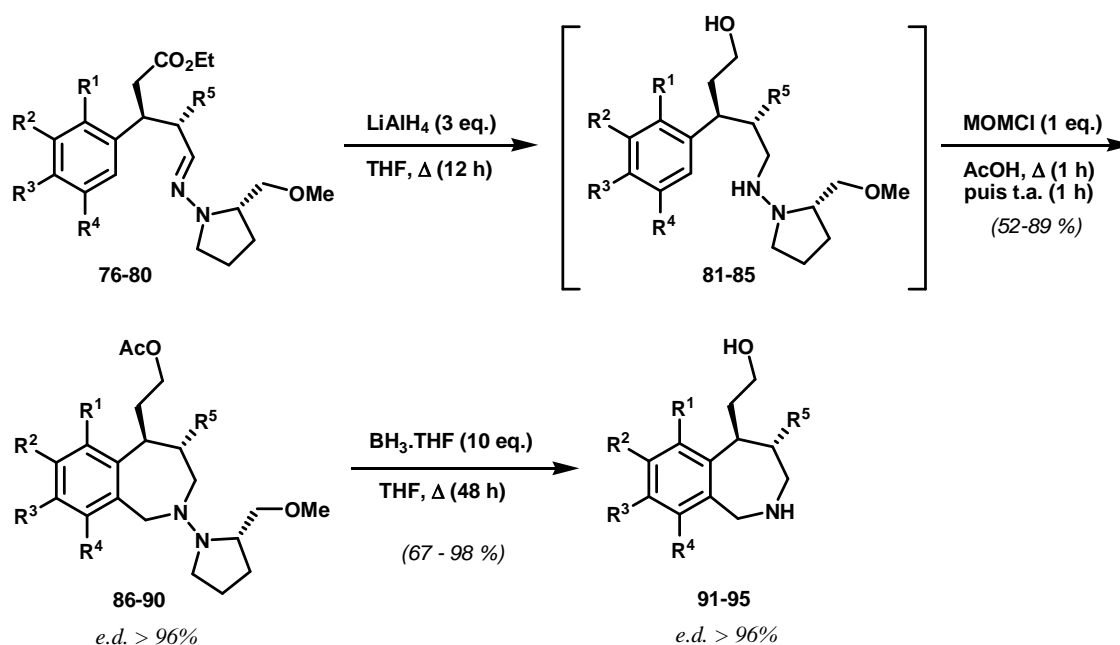


Schéma 1-35

Pour les raisons évoquées précédemment, les intermédiaires (**81-85**) n'ont pas été isolés mais soumis à un traitement classique pour provoquer la cyclométhylation et conduire aux hydrazines (**86-90**). Il est à noter que les conditions requises pour assurer cette annélation se traduisent par l'obtention des produits sous forme acylée. Cette transformation ne se révèle cependant pas préjudiciable puisqu'un traitement de ces composés (**86-90**) par le complexe BH₃.THF provoque le largage simultané de la copule chirale SMP et la régénération de la fonction hydroxyéthyle « stéréomaîtrisée » en position 5, pour donner naissance aux précurseurs (**91-95**), en outre équipés en position 4 de chaînes alkyle de longueur contrôlée. Les différents produits élaborés selon cette voie de synthèse apparaissent sur le tableau (1-11).

| R ¹ | R ² | R ³ | R ⁴ | R ⁵ | Composés 86-90 (Rdt. %) | Benzazépines 91-95 (Rdt. %) |
|----------------|--------------------|----------------|----------------|--------------------------------|----------------------------|--------------------------------|
| H | OMe | OMe | H | H | (<i>R,S</i>)-86 (61 %) | (<i>R</i>)-91 (88 %) |
| H | OMe | OMe | H | Me | (<i>S,S,S</i>)-87 (89 %) | (<i>S,S</i>)-92 (67 %) |
| H | OMe | OMe | H | Et | (<i>S,S,S</i>)-88 (55 %) | (<i>S,S</i>)-93 (98 %) |
| H | OCH ₂ O | | H | Et | (<i>S,S,S</i>)-89 (59 %) | (<i>S,S</i>)-94 (73 %) |
| H | OCH ₂ O | | H | C ₅ H ₁₁ | (<i>S,S,S</i>)-90 (52 %) | (<i>S,S</i>)-95 (76%) |

Tableau 1-11

3) Synthèse des modèles tricycliques (96-100) :

La structure des produits finaux (**91-95**), comportant à la fois une fonction NH libre, intégrée dans une unité hétérocyclique à 7 chaînons, une chaîne hydroxyéthyle en position 5 et divers substituants en position 4 avec contrôle du/des centres stéréogéniques, permet d'envisager divers développements synthétiques. Parmi ceux-ci, il nous a paru particulièrement intéressant d'envisager un couplage intramoléculaire.

Un tel processus de cyclisation intramoléculaire devrait nous permettre de synthétiser une toute nouvelle gamme de composés benzazépiniques pontés chiraux, susceptibles de posséder des propriétés pharmacologiques intéressantes comme la plupart des azabicycles.

Après un examen de la littérature, nous avons jugé que la meilleure technique de couplage reposerait sur une réaction de type Mitsunobu³¹, réaction douce permettant d'accéder à de nombreuses fonctions à partir d'alcools primaires et secondaires. A cet effet, les benzazépines (**91-95**) ont été mises en présence de diéthylazodicarboxylate (DEAD) et de triphénylphosphine. En raison de la faible stabilité thermique du DEAD, cette réaction a été effectuée à température ambiante. Les modèles pontés (**96-100**) ont ainsi été obtenus avec d'excellents rendements et de très bonnes diastéréosélectivités. (Schéma 1-36 – Tableau 1-12)

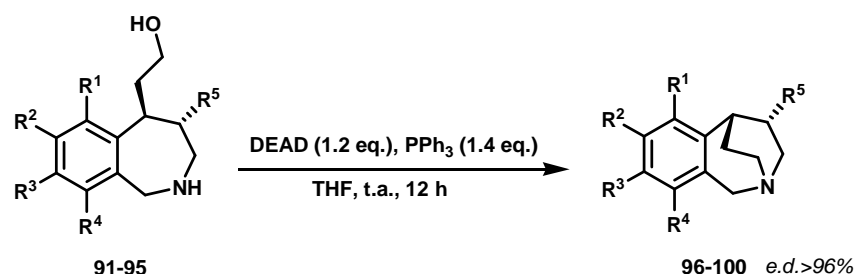


Schéma 1-36

³¹ Mitsunobu, O., Yamada, Y., *Bull. Chem. Soc. Japan*, **1967**, 40, 2380.

| Composé | R ¹ | R ² | R ³ | R ⁴ | R ⁵ | Rdt. | Config. |
|---------|----------------|--------------------|----------------|----------------|--------------------------------|------|---------|
| 96 | H | OMe | OMe | H | H | 64 % | / |
| 97 | H | OMe | OMe | H | Me | 79 % | (S, S) |
| 98 | H | OMe | OMe | H | Et | 62 % | (S, S) |
| 99 | H | OCH ₂ O | | H | Et | 59 % | (S, S) |
| 100 | H | OCH ₂ O | | H | C ₅ H ₁₁ | 56 % | (S, S) |

Tableau 1-12

Cette nouvelle stratégie de synthèse élaborée sur la base de réactions de Michael réalisée à partir de SAMP-hydrzones nous aura donc paru, dans un premier temps, être une méthode viable pour l'obtention de composés benzazépiniques substitués asymétriquement en position 5 par une chaîne hydroxylée. La réaction de couplage de Mitsunobu nous aura, quant à elle, permis l'accès à une variété de composés tricycliques innovants tout en gardant un contrôle absolu des différents centres stéréogéniques présents sur l'unité hétérocyclique.

IV – Limites et développement :

Un examen critique de notre travail peut nous amener à souligner quelques limites :

- Concernant les modèles benzazépiniques substitués en position 3, l'usage systématique d'une base lithiée commerciale pour réaliser l'addition 1,2 sur les SAMP-hydrzones intermédiaires nous a limités à l'insertion de chaînes alkyles. L'usage d'organocériens ou de réactifs lithiés fonctionnalisés devrait cependant permettre une plus large gamme de variation quant à la nature du substituant en α de l'atome d'azote, bien que l'utilisation de ce type de base en pratique est assez contraignant.

Une autre alternative, toujours dans le but d'incorporer des groupements fonctionnels sur cette position 3, pourrait consister à provoquer l'addition de cyanure de triméthylsilyle (TMSCN) sur la double liaison CN des SAMP-hydrzones. Cette technique, assimilable à la synthèse de Strecker et conduisant à la formation d' α -cyanohydrazines, a ainsi permis la synthèse d'acides aminés.³² Dans notre cas, nous pouvons imaginer l'adaptation de cette stratégie pour provoquer l'insertion de chaînes azotées ou carboxylées en position 3. (*Schéma 1-37*). Ce travail est en cours d'étude au laboratoire.

³² Enders, D., Moser, M., *Tetrahedron Lett.*, **2003**, 44, 8479.

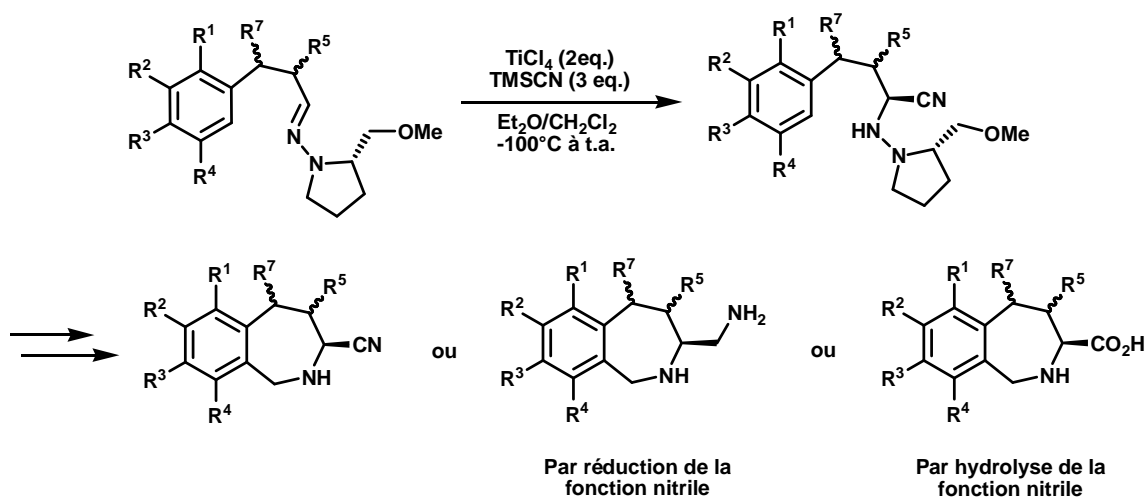


Schéma 1-37

• Une seconde contrainte liée à notre stratégie d'accès au noyau 2-benzazépine tient à l'impossibilité d'introduire un substituant en position 1 de manière asymétrique. En effet, la réaction de cyclométhylation mise en jeu n'autorise pas l'emploi de réactifs autres que le MOMCl, les essais réalisés à l'aide de benzaldéhyde ou autres dérivés carbonylés ayant échoués. Le chaînon benzylique en α de l'hétéroatome restera méthylénique et ne pourra donc pas être substitué selon notre principe réactionnel.

En revanche, outre l'accès au noyau 2-benzazépine, la stratégie développée au travers de ce premier chapitre devrait aisément pouvoir s'étendre au noyau isoquinoléine poly- et diversement substitué. Par ailleurs, une autre étude actuellement menée au laboratoire, et portant sur le développement de la réaction de Mitsunobu alliée à une réaction de Michael, s'avère très prometteuse pour l'obtention de pipéridines optiquement actives et d'intérêt pharmacologique démontré. (*Schéma 1-38*).

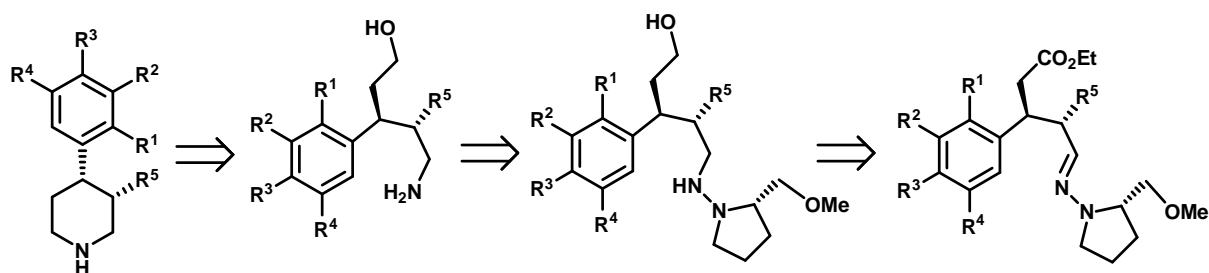


Schéma 1-38

Conclusion :

Les résultats qui viennent d'être exposés dans ce chapitre démontrent l'efficacité, la rapidité et la généralité de la stratégie générale d'accès aux tétrahydro-2-benzazépines diversement substituées sur les positions 3, 4 et 5 de l'unité azépinique que nous avons développée.

L'application des réactions d' α -alkylation et d'addition 1,2 associées aux SAMP-hydrzones nous a permis l'introduction des divers substituants, en position 3 et/ou 4, tout en maîtrisant la stéréochimie des centres stéréogéniques générés.³³

L'emploi des SAMP-hydrzones dans des réactions d'addition 1,4 sur des esters α,β -insaturés nous a par ailleurs permis d'élaborer une voie de synthèse asymétrique élégante de 2-benzazépines bridées à fort potentiel synthétique et pharmacologique.

Les bons rendements observés, au travers de cette étude, et ne semblant pas affectés ni par le degré de substitution ni par la nature des substituants incorporés dans les modèles, laisse également présager de grandes possibilités de variation structurale.

Le chapitre suivant va porter sur une nouvelle voie d'accès visant à substituer asymétriquement la dernière position du cycle azépinique « épargnée » par cette méthode, la position 1.

³³ Dumoulin, D., Lebrun, S., Couture, A., Deniau, E., Grandclaudon, P., *Tetrahedron: Asymmetry*, **2009**, *20*, 1903.

Références Bibliographiques relatives au Chapitre I

1. Miller, W.H., Alberts, D.P., Bhatnagar, P.K., Bondinell, W.E., Callahan, J.E., Calvo, R.R., Cousins, R.D., Erhard, K.F., Heerding, D.A., Keenan, R.M., Kwon, C., Manley, P.J., Newlander, K.A., Ross, S.T., Samanen, J.M., Uzinskas, I.N., Venslavsky, J.W., Yuan, C.C.K., Haltiwanger, R.C., Gowen, M., Hwang, S-M., James, I.E., Lark, M.W., Rieman, D.J., Stroup, G.B., Azzarano, L.M., Salyers, K.L., Smith, B.R., Ward, K.W., Johanson, K.O. and Huffman, W.F., *J. Med. Chem.*, **2000**, *43*, 22.
2. Van Rompaey, K., Ballet, S., Tömböly, C., De Wachter, R., Vanommeslaeghe, K., Biesemans, M., Willem, R., Tourwé, D., *Eur. J. Org. Chem.*, **2006**, 2899.
3. Hyttel, J., *Eur. J. Pharmacol.*, **1983**, *91*, 153.
4. (a) Trost, B.M., Tang, W., Toste, F.D., *J. Am. Chem. Soc.*, **2005**, *127*, 14785.
(b) Trost, B.M., Toste, F.D., *J. Am. Chem. Soc.*, **2000**, *122*, 11262.
(c) Jin, J., Weinreb, S.M., *J. Am. Chem. Soc.*, **1997**, *119*, 5773.
5. Nagumo, S., Mizukami, M., Wada, K., Miura, T., Bando, H., Kawahara, N., Hashimoto, Y., Miyashita, M., Akita, H., *Tetrahedron Lett.*, **2007**, *48*, 8558.
6. Job, A., Janeck, C.F., Bettray, W., Peters, R., Enders, D., *Tetrahedron*, **2002**, *58*, 2253.
7. (a) Corey, E.J., Enders, D., *Tetrahedron Lett.*, **1976**, *17*, 3.
(b) Corey, E.J., Enders, D., *Tetrahedron Lett.*, **1976**, *17*, 11.
8. (a) Enders, D., Eichenauer, H. *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.*, **1976**, *15*, 549.
(b) Enders, D., Eichenauer, H. *Tetrahedron Lett.*, **1977**, *18*, 191.
9. Enders, D., Peters, R., Wortmann, L., *Acc. Chem. Res.*, **2000**, *33*, 157.
10. Enders, D., Eichenauer, H., Baus, U., Schubert, H., Kremer, K.A.M., *Tetrahedron*, **1984**, *40*, 1345.
11. Enders, D., *Chem. Scripta.*, **1985**, *25*, 139.
12. (a) Nakamura, E., Kubota, K., *J. Org. Chem.*, **1997**, *62*, 792.
(b) Nakamura, E., Kubota, K., Sakata, G., *J. Am. Chem. Soc.*, **1997**, *119*, 5457.
(c) Kubota, K., Nakamura, E., *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.*, **1997**, *36*, 2491.
13. (a) Enders, D., Janeck, C.F., *Synlett*, **2000**, 641.
(b) Enders, D., Janeck, C.F., Raabe, G., *Eur. J. Org. Chem.*, **2000**, 3337.
14. Lohray, B.B., Enders, D., *Synthesis*, **1993**, 1092.
15. (a) Enders, D., Plant, A., *Synlett*, **1994**, 1054.
(b) Fernández, R., Gasch, C., Lassaletta, J-M., Llera, J-M., Vázquez, J., *Tetrahedron Lett.*, **1993**, *34*, 141.
16. Enders, D., Schubert, H., *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.*, **1984**, *23*, 365.
17. Díez, E., López, A.M., Pareja, C., Martín, E., Fernández, R., Lassaletta, J-M., *Tetrahedron Lett.*, **1998**, *39*, 7955.

18. (a) Rossiter, B.E., Swingle, N.M., *Chem. Rev.*, **1992**, 92, 771.
(b) Leonard, J., Diez-Barra, E., Merino, S., *Eur. J. Org. Chem.*, **1998**, 2051.
19. (a) Enders, D., Padapopoulos, K., *Tetrahedron Lett.*, **1983**, 24, 4967.
(b) Enders, D., Padapopoulos, K., Rendenbach, B.E.M., Appel, R., Knoch, F., *Tetrahedron Lett.*, **1986**, 27, 3491.
20. (a) Enders, D., Demir, A.S., Rendenbach, B.E.M., *Chem. Ber.*, **1987**, 120, 1731.
(b) Enders, D., Demir, A.S., Puff, H., Franken, S., *Tetrahedron Lett.*, **1987**, 28, 3795.
(c) Okano, T., Fumoto, M., Kusukawa, T., Fujita, M., *Org. Lett.*, **2002**, 4, 1571.
21. Enders, D., Padapopoulos, K., Herdtweck, *Tetrahedron*, **1993**, 49, 1821.
22. (a) Enders, D., Wahl, H., Padapopoulos, K., *Liebigs Ann. Chem.*, **1995**, 1177.
(b) Enders, D., Wahl, H., Padapopoulos, K., *Tetrahedron*, **1997**, 53, 12961.
23. Marxer, A., Hovath, M., *Helv. Chim. Acta*, **1964**, 47, 1101.
24. (a) Enders, D., Schubert, H., Nübling, C., *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.*, **1986**, 25, 1109.
(b) Denmark, S.E., Weber, T., Piotrowski, D.W., *J. Am. Chem. Soc.*, **1987**, 109, 2224.
(c) Bloch, R., *Chem. Rev.*, **1998**, 98, 1407. (d) Enders, D., Reinhold, U., *Tetrahedron : Asymmetry*, **1997**, 8, 1895.
25. Schlüter G., Meise, W., *Liebigs Ann. Chem.*, **1988**, 833.
26. Merriman, G.H., Fink, D.M., Freed, B.S., Kurys, B.E., Pavlek, S., Varriano, J., Paulus, E.F., *Synlett.*, **2000**, 137.
27. Jacques, B., Deeks, R.H., Shah, P.K.J., *J. Chem. Soc., Chem. Commun.*, **1969**, 1283.
28. Enders, D., Lochtman, R., Meiers, M., Müller, S., Lazny, R., *Synlett.*, **1998**, 1182.
29. Enders, D., Lenzen, A., Backes, M., Janeck, C., Catlin, K., Lannou, M-I., Runsink, J., Raabe, G., *J. Org. Chem.*, **2005**, 70, 10538.
30. Kisel', V.M., Kovtunencko, V.A., *Chem. Het. Comp.*, **1999**, 35, 880.
31. Mitsunobu, O., Yamada, Y., *Bull. Chem. Soc. Japan*, **1967**, 40, 2380.
32. Enders, D., Moser, M., *Tetrahedron Lett.*, **2003**, 44, 8479.
33. Dumoulin, D., Lebrun, S., Couture, A., Deniau, E., Grandclaoudon, P., *Tetrahedron: Asymmetry*, **2009**, 20, 1903.

CHAPITRE II :
Synthèse asymétrique de
1-alkyl-2-benzazépinones et 2-benzazépines

Comme nous avons pu le constater au travers des divers exemples illustrés dans la partie introductive de ce mémoire, il devient essentiel de pouvoir contrôler efficacement la stéréochimie des sites de substitution sur l'unité azahétérocyclique du noyau benzazépine. Dans ce cadre, la position benzylique en α de l'atome d'azote, ou position 1, revêt une importance considérable pour la communauté scientifique, importance justifiée par le potentiel biologique des 2-benzazépines substituées sur cette position. (Figure 2-1)

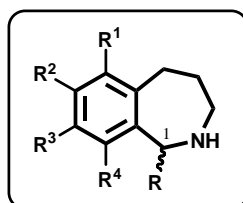


Figure 2-1

Au niveau synthèse, nous avons vu que le problème avait été partiellement résolu par Meyers¹ (Voie a) et Gámez-Montano² (Voie b) qui ont proposé deux voies de synthèse asymétrique de 1-alkyl ou 1-aryl-2-benzazépines reposant sur l'utilisation respective de formamidines ou d'oxazolidines chirales. (Schéma 2-1).

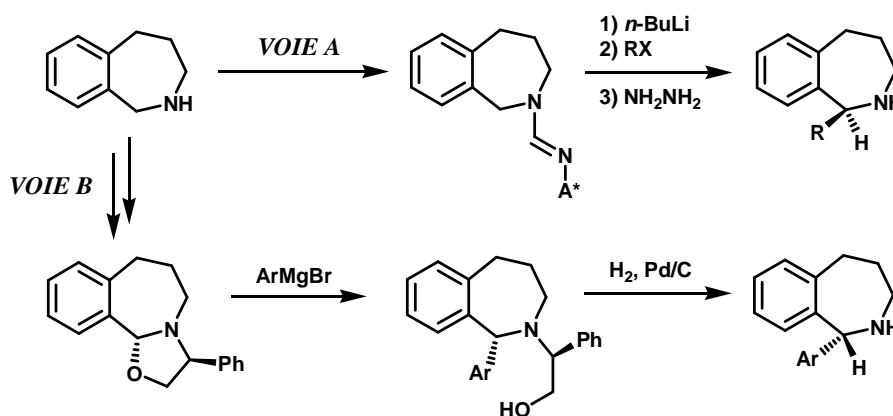


Schéma 2-1

Néanmoins ces approches nécessitent la synthèse préalable du noyau benzazépine NH libre, et celle-ci se révèle problématique, le composé désiré devant être extrait d'un mélange de produits de réaction d'agrandissement de cycle sur des tétralones. A cette difficulté s'ajoutent les problèmes liés à la substitution de l'unité aromatique.

¹ (a) Meyers, A.I., Hutchings R.H., *Tetrahedron*, **1993**, 49, 1807. (b) Meyers, A.I., Hutchings R.H., *Heterocycles*, **1996**, 42, 475.

² Gámez-Montano, R., Chavez, M. I., Roussi, G., Cruz-Almanza, R., *Tetrahedron Lett.*, **2001**, 42, 9.

Soucieux de contourner ces différents problèmes et notamment celui de la substitution de la partie aromatique, conscients également que la stratégie développée dans le premier chapitre ne permettra pas un contrôle efficace de la stéréochimie d'un quelconque substituant sur la position 1, nous avons dans ce second chapitre concentré nos efforts sur la mise au point d'une nouvelle voie de synthèse asymétrique de 1-alkyl-2-benzazépines.

Cette nouvelle approche utilise en étape clé une réaction de métathèse par fermeture de cycle qui devrait offrir une plus grande souplesse de fonctionnalisation sur tous les sites carbonés de la molécule.

I - Notre projet :

Afin de satisfaire notre « cahier des charges », nous avons porté notre attention sur un programme actuellement en développement au laboratoire ayant pour objectif la synthèse de systèmes azahétérocycliques à 5, 6 et 7 chaînons par métathèse cyclisante.

Comme nous avons effectivement pu le remarquer dans la partie introductive de ce mémoire, cette réaction a été utilisée avec parcimonie dans quelques synthèses racémiques³ ou asymétriques⁴ de 2-benzazépines à activité pharmacologique potentielle.

La stratégie que nous avons imaginée repose essentiellement sur une réaction de métathèse par fermeture de cycle appliquée à des diènehydrazides chiraux (**2-II**). L'assemblage de ces composés sera assuré par une séquence « attaque par un organométallique (MR)/acylation par une entité insaturée », appliquée à des hydrazones de structure générale (**2-I**). (Schéma 2-2).

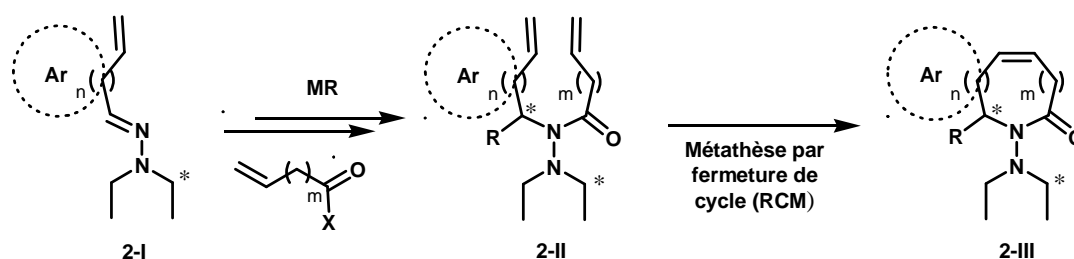


Schéma 2-2

³ (a) Toda, N., Tago, K., Marumoto, S., Takami, K., Ori, M., Yamada, N., Koyama, K., Naruto, S., Abe, K., Yamazaki, R., Hara, T., Aoyagi, A., Abe, Y., Kaneko, T., Kogen, H., *Bioorg. Med. Chem.*, **2003**, *11*, 4389. (b) Dieltiens, N., Stevens, C. V., *Synlett*, **2006**, 2771.

⁴ (a) Kogen, H., Toda, N., Tago, K., Marumoto, S., Takami, K., Ori, M., Yamada, N., Koyama, K., Naruto, S., Abe, K., Yamazaki, R., Hara, T., Aoyagi, A., Abe, Y., Kaneko, T., *Org. Lett.*, **2002**, *4*, 3359. (b) Qiu, X-L., Zhu, J., Wu, G., Lee, W-H., Chamberlin, R., *J. Org. Chem.*, **2009**, *74*, 2018.

Le composé cyclique (**2-III**) ainsi obtenu, un ènehydrazide de taille et d'encombrement structural maîtrisé et porteur d'un auxiliaire chiral connecté à l'azote lactamique, sera susceptible de donner accès à un large éventail de structures à architecture élaborée, tout en gardant un stéréocontrôle du centre d'asymétrie intégré dans la charpente hétérocyclique.

Dans le cas de la synthèse de 1-alkyl-2-benzazépines, ce principe réactionnel sera employé en considérant la fusion d'une unité aromatique avec l'hydrazide cyclique résultant de la métathèse cyclisante des ènehydrazides styréniques appropriés. (*Schéma 2-3*).

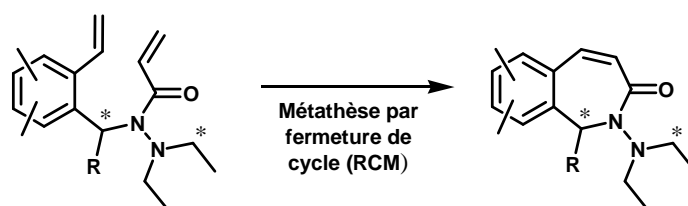


Schéma 2-3

En ce qui concerne l'auxiliaire chiral, nous sommes restés fidèles à la (*S*)-1-amino-2-(méthoxyméthyl)pyrrolidine (SAMP) (**1**) (*Figure 2-2*), partenaire de choix pour des réactions d'addition 1,2 hautement diastéréosélectives.

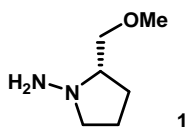


Figure 2-2

Afin de valider ce nouveau concept réactionnel, il a d'abord été nécessaire de nous assurer au préalable de la compatibilité entre la réaction de métathèse cyclisante et la présence d'une fonction hydrazine dans nos modèles. La littérature ne recense en effet que peu d'exemples de métathèse par fermeture de cycle sur des diènes porteurs d'une liaison N-N :

- Une première étude, menée par Tae⁵, décrit la synthèse d'hydrazines cycliques (**2-IV**) de taille variable, obtenues par mise en contact de diallyl-hydrazines protégées (**2-V**) et du catalyseur de Grubbs de première génération (**2-VI**). (*Schéma 2-4*).

⁵ Tae, J., Hahn, D-W., *Tetrahedron Lett.*, **2004**, 45, 3757.

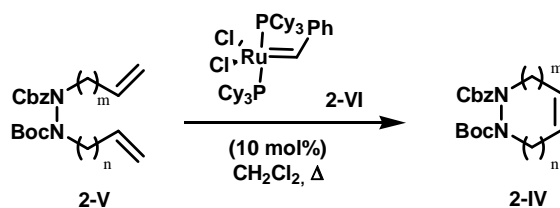


Schéma 2-4

- Une seconde étude intéressante, utilise également une réaction de métathèse sur des diène-hydrazines à l'aide du catalyseur de Grubbs de seconde génération dans le but de synthétiser des macrocycles à 14 chaînons.⁶ (Schéma 2-5).

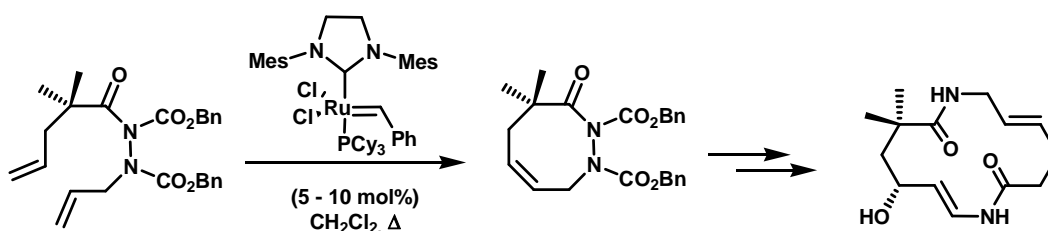


Schéma 2-5

- Les travaux sur lesquels nous nous sommes principalement appuyés ont été réalisés au laboratoire.⁷ Une stratégie innovante a été en effet imaginée pour l'élaboration d'ènehydrazides cycliques à 5 et 6 chaînons (2-VII) par métathèse cyclisante sur des diènehydrazides (2-VIII). Ces derniers ont été obtenus par acylation d'hydrazines (2-IX) puis introduction d'un groupement allyle de longueur variable sur les ènehydrazides intermédiaires (2-X) ainsi formés. (Schéma 2-6).

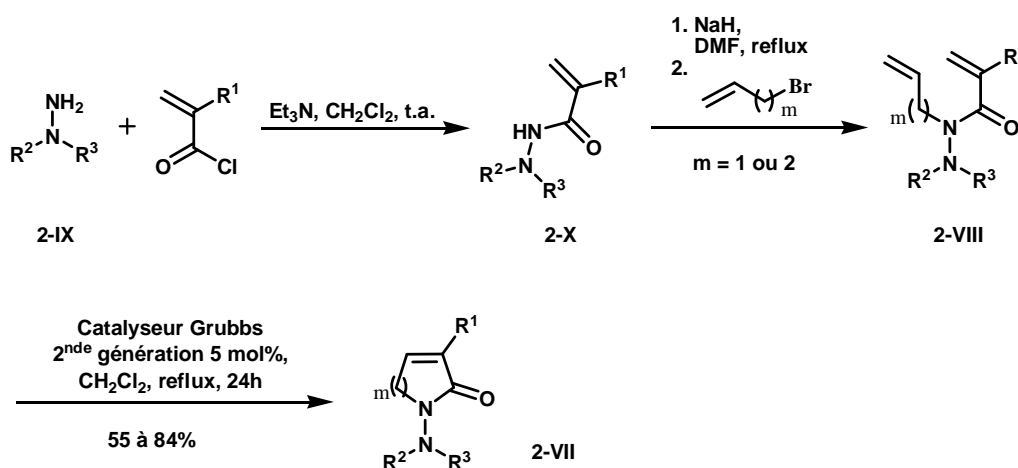


Schéma 2-6

⁶ Kim, Y.J., Lee, D., *Org. Lett.*, **2004**, 6, 4351.

⁷ Lebrun, S., Couture, A., Deniau, E., Grandclaudon, P., *Synthesis*, **2006**, 3490.

Associée à la (*S*)-2-(méthoxyméthyl)pyrrolidine (SMP) comme copule chirale, cette méthode a d'ores et déjà permis d'élaborer au laboratoire diverses voies de synthèses asymétriques d'alcaloïdes naturels de structure 2-alkyl-pipéridine⁸ ou incorporant une chaîne 1,2 ou 1,3 hydroxylée⁹. Le schéma (2-7) rassemble les résultats obtenus.

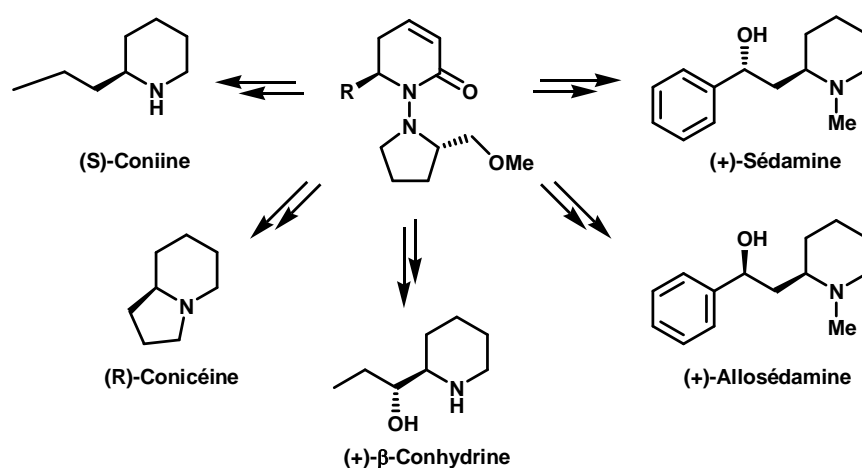


Schéma 2-7

La compatibilité SAMP/réactifs de Grubbs étant assurée, nous avons alors été à même de proposer le schéma rétrosynthétique suivant pour les 1-alkyl-2-benzazépinones (**2-XI**) et 2-benzazépines (**2-XII**) ciblées. (Schéma 2-8).

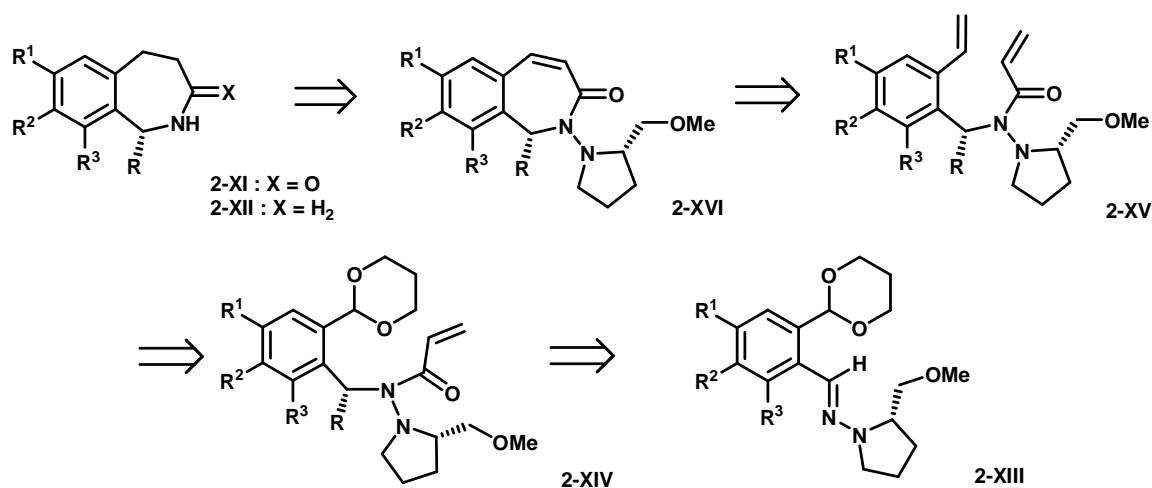


Schéma 2-8

⁸ (a) Lebrun, S., Couture, A., Deniau, E., Grandclaudon, P., *Org. Lett.*, **2007**, 9, 2473. (b) Lebrun, S., Couture, A., Deniau, E., Grandclaudon, P., *Synthesis*, **2008**, 2771.

⁹ (a) Lebrun, S., Couture, A., Deniau, E., Grandclaudon, P., *Tetrahedron : Asymmetry*, **2008**, 19, 1245. (b) Lebrun, S., Couture, A., Deniau, E., Grandclaudon, P., *Chirality*, **2009**, sous presse.

Partant de structures benzéniques (**2-XIII**) munies de la copule chirale SMP sous forme d'hydrazone et équipées également d'une fonction aldéhyde en ortho protégée sous forme d'un acétal cyclique, la première étape va consister à former un ènehydrazide chiral (**2-XIV**). Celui ci devrait être obtenu par une attaque nucléophile diastéréosélective sur la partie C=N de la fonction hydrazone.

Cette opération préalable devrait permettre, dans un premier temps, l'introduction du groupement **R** (alkyle) tout en assurant le contrôle stéréochimique de l'atome de carbone concerné. Une seconde étape d'acylation sur l'atome d'azote encore disponible mènera alors aux ènehydrazides (**2-XIV**). La libération de la fonction carboxaldéhyde masquée, suivie de sa conversion en groupement vinylique devrait ensuite donner naissance aux diènehydrazides (**2-XV**) aptes à être engagés, à leur tour, dans une réaction de métathèse cyclisante afin d'assurer la formation de l'hétérocycle à 7 chaînons des composés (**2-XVI**).

L'hydrogénation catalytique de la double liaison endocyclique et le largage de l'auxiliaire chirale devraient enfin permettre l'accès aux benzazépinones (**2-XI**) énantiopures. Les 2-benzazépinines (**2-XII**) correspondantes devraient, quant à elle, être accessibles en considérant une étape supplémentaire visant à réduire la fonction carbonyle des lactames.

A la différence des deux autres voies de synthèse asymétriques développées par Meyers¹ et Gámez-Montano², notre concept sera basé sur la création et le contrôle du centre stéréogénique en α de l'atome d'azote avant la formation de l'unité cyclique à 7 chaînons propre aux structures benzazépiniques.

Notre méthode sera validée par le développement de différents modèles poly et diversement substitués sur le noyau aromatique, et incorporant une chaîne alkyle **R** de longueur variable en position 1 du noyau azépinique.

II – Synthèse des diènehydrazides diastéro-enrichis :

1) Synthèse des SAMP-hydrazones chirales (104-107) :

La synthèse des hydrazones (**104-107**) a, dans un premier temps, nécessité l'élaboration des aldéhydes parents (**103a-d**) substitués au niveau du noyau aromatique symétriquement ou non, par divers groupements alkoxy ou par un groupement [1,3]-dioxan-2-yl. (Schéma 2-9 – Tableau 2-1).

Chapitre II

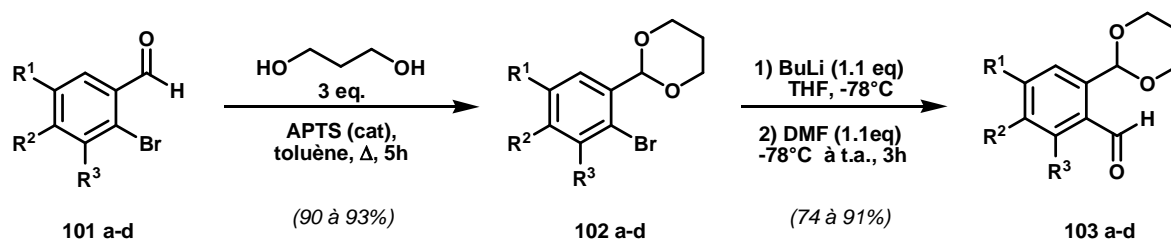


Schéma 2-9

| R ¹ | R ² | R ³ | Composés 102 a-d (Rdt. %) | Aldéhydes 103 a-d (Rdt. %) |
|----------------|--------------------|----------------|-------------------------------------|--------------------------------------|
| OMe | OMe | OMe | 102a (92%) | 103a (87%) |
| H | H | H | 102b (93%) | 103b (85%) |
| | OCH ₂ O | H | 102c (93%) | 103c (74%) |
| OMe | OMe | H | 102d (90%) | 103d (91%) |

Tableau 2-1

Les *o*-bromobenzaldéhydes (**101 a-d**) ont tout d'abord été protégés sous la forme d'un acétal cyclique à l'aide de propane-1,3-diol en milieu acide. L'utilisation d'un acétal à 6 chaînons s'impose ici en raison de sa plus grande stabilité vis à vis des conditions opératoires rencontrées dans la suite de la synthèse.

Les dioxolanes (**102 a-d**) ainsi obtenus ont ensuite subi une réaction d'interconversion halogène-métal pour conduire à l'espèce lithiée qui, par réaction de formylation avec le diméthylformamide (DMF), a fourni les carboxaldéhydes (**103 a-d**). Cette technique nous a permis de bâtir des modèles aromatiques possédant donc deux fonctions carboxaldéhyde différenciées.

La fonction aldéhyde nouvellement formée nous a alors permis d'introduire la (*S*)-1-amino-2-(méthoxyméthyl)pyrrolidine (SAMP) **1**, par formation des hydrazones (**104-107**). (*Schéma 2-10 – Tableau 2-2*).

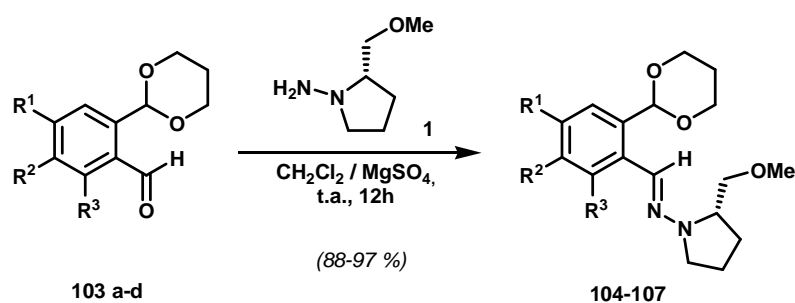


Schéma 2-10

| Composé | R ¹ | R ² | R ³ | Rendement |
|---------|----------------|--------------------|----------------|-----------|
| (S)-104 | OMe | OMe | OMe | 97% |
| (S)-105 | H | H | H | 88% |
| (S)-106 | | OCH ₂ O | H | 91% |
| (S)-107 | OMe | OMe | H | 88% |

Tableau 2-2

2) Attaque nucléophile diastéréosélective et obtention des diènehydrazides:

Comme cela a été développé dans le premier chapitre de ce mémoire, l'attaque d'un dérivé organolithié aliphatique sur les SAMP-hydrzones chirales (**104-107**) se traduit par une addition 1,2 au niveau la liaison C=N, permettant ainsi la formation du centre stéréogénique en α de l'atome d'azote, et la formation des hydrazines lithiées intermédiaires.¹⁰

Les adduits hydrazines (**108-114**) (Schéma 2-11) formés, dérivant des intermédiaires lithiés, n'ont pas été isolés et purifiés, mais ont été directement engagés dans un processus d'acylation à l'aide de chlorure d'acryloyle afin de permettre l'obtention des ènehydrazides (**115-121**) plus stables, aisément purifiables par chromatographie et permettant en outre une évaluation des excès diastéréomériques. (Schéma 2-11 – Tableau 2-3)

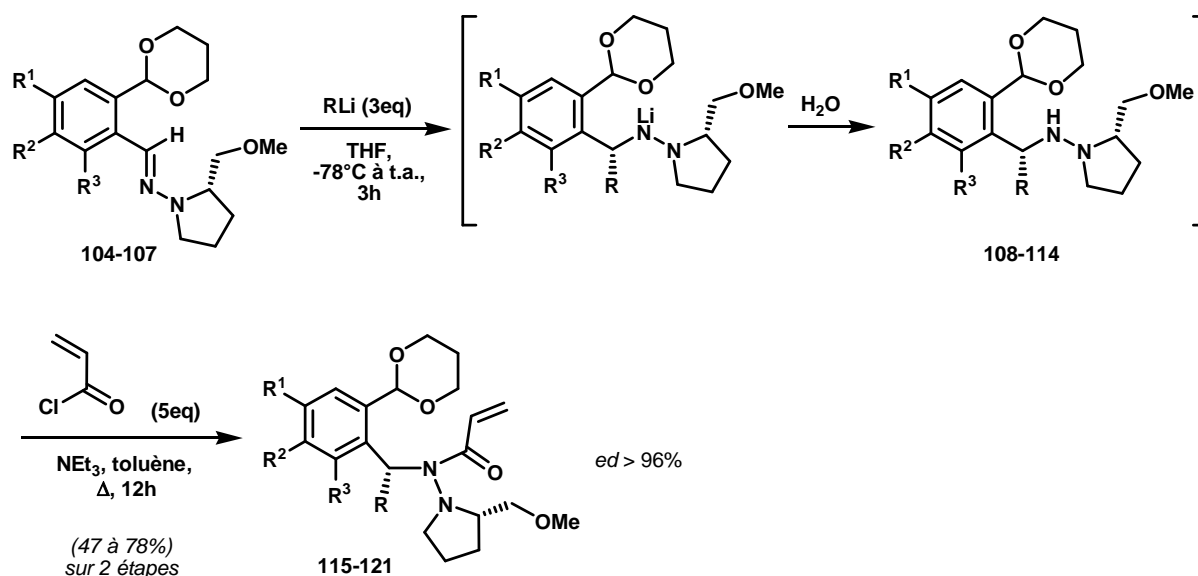


Schéma 2-11

¹⁰ (a) Bloch, R., *Chem. Rev.*, **1998**, 98, 1407. (b) Enders, D., Reinhold, U., *Tetrahedron : Asymmetry*, **1997**, 8, 1895.

Chapitre II

Concernant la stéréochimie des composés obtenus, nous avons bien observé la formation d'un seul et unique diastéréoisomère tant par suivi chromatographique du brut réactionnel que par analyse RMN ^1H après purification. Les données bibliographiques nous permettent quant à elles de définir une configuration (*R*) pour le nouveau centre stéréogénique formé.^{10b}

Le mécanisme d'attaque et la justification des hauts degrés de stéréosélectivité observés sont rappelés sur le schéma (2-12).

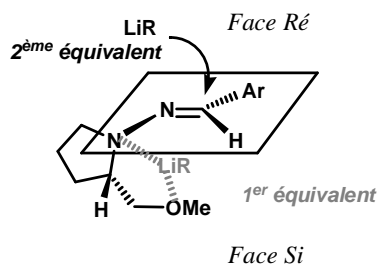


Schéma 2-12

| Composé | R ¹ | R ² | R ³ | R | Rendement |
|--------------------|----------------|--------------------|----------------|---|-----------|
| (<i>R,S</i>)-115 | OMe | OMe | OMe | CH ₃ (CH ₂) ₃ | 48% |
| (<i>R,S</i>)-116 | H | H | H | Me | 78% |
| (<i>R,S</i>)-117 | H | H | H | CH ₃ (CH ₂) ₃ | 63% |
| (<i>R,S</i>)-118 | H | H | H | CH ₃ (CH ₂) ₅ | 71% |
| (<i>R,S</i>)-119 | | OCH ₂ O | H | CH ₃ (CH ₂) ₃ | 47% |
| (<i>R,S</i>)-120 | | OCH ₂ O | H | Me | 58% |
| (<i>R,S</i>)-121 | OMe | OMe | H | Me | 53% |
| / | H | H | H | Ar | / |

Tableau 2-3

Il est à noter ici qu'une des limites liées à ces additions 1,2 sur de telles hydrazones aromatiques réside dans la possibilité apparente de n'introduire que des groupements aliphatiques, nos essais employant divers agents organométalliques arylés ayant en effet échoués. D'autre part, les écarts de rendements obtenus sur ces deux étapes peuvent se justifier par la congestion des systèmes, ceci expliquant également les conditions opératoires sévères imposées (au reflux du toluène pendant 12h) pour mener à bien l'acylation des hydrazines (**108-114**).

- Afin de pouvoir réaliser, dans la suite de notre synthèse, la réaction intramoléculaire de métathèse cyclisante, permettant la formation de l'unité hétérocyclique à 7 chaînons, il nous a été nécessaire de transformer la fonction carboxaldéhyde protégée des composés (**115-121**) en fonction styrénique.

Ainsi un traitement au chlorure de fer III hexahydraté nous a, dans un premier temps, permis de libérer la fonction carboxaldéhyde du groupement protecteur acétal introduit au départ de la synthèse. Cette technique de déprotection¹¹ se révèle particulièrement utile pour des composés présentant des fonctions sensibles aux conditions acides. Le mécanisme de cette déprotection semble différer des techniques classiques impliquant une hydrolyse par un acide de Lewis du fait de l'insolubilité du complexe $\text{FeCl}_3 \cdot 6\text{H}_2\text{O}$ dans le dichlorométhane. Il est ici supposé qu'une protonation associée à la complexation du métal favorise l'enlèvement du groupement protecteur et la libération du motif carbonylé. Cependant le mécanisme exact lié à ce processus n'a pas été établi de façon formelle.

Les aldéhydes (**122-128**) ainsi générés ont ensuite été engagés dans une réaction d'oléfination de type Wittig. La fonction styrénique est ainsi créée par un traitement à l'aide d'un ylure de phosphore, obtenu par réaction du bromure de méthyltriphenylphosphonium avec un équivalent de *n*-BuLi. Cette opération assure la formation des diènehydrazides (**129-135**), aptes à être engagé dans le futur processus de cyclisation par métathèse. (Schéma 2-13 – Tableau 2-4).

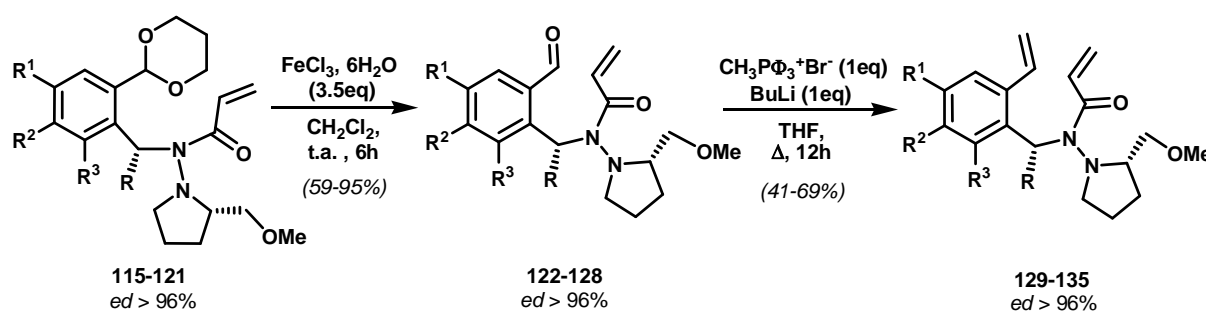


Schéma 2-13

| R¹ | R² | R³ | R | Aldéhydes 122-128 (<i>Rdt.</i> %) | Diènehydrazides 129-135 (<i>Rdt.</i> %) |
|----------------------|----------------------|----------------------|---|--|--|
| OMe | OMe | OMe | CH₃(CH₂)₃ | (R,S)-122 (66%) | (R,S)-129 (56%) |
| H | H | H | Me | (R,S)-123 (74%) | (R,S)-130 (69%) |
| H | H | H | CH₃(CH₂)₃ | (R,S)-124 (95%) | (R,S)-131 (47%) |
| H | H | H | CH₃(CH₂)₅ | (R,S)-125 (84%) | (R,S)-132 (41%) |
| OCH ₂ O | | H | CH₃(CH₂)₃ | (R,S)-126 (70%) | (R,S)-133 (57%) |
| OCH ₂ O | | H | Me | (R,S)-127 (72%) | (R,S)-134 (66%) |
| OMe | OMe | H | Me | (R,S)-128 (59%) | (R,S)-135 (48%) |

Tableau 2-4

¹¹ Sen, S.E., Roach, S.L., Boggs, J.K., Ewing, G.J., Magrath, J., *J. Org. Chem.*, **1997**, 62, 6684.

Le schéma (2-14) regroupe l'ensemble des six étapes réactionnelles permettant la synthèse des diènehydrazides (**129-135**) avec un rendement global moyen avoisinant les 11% sur 7 étapes.

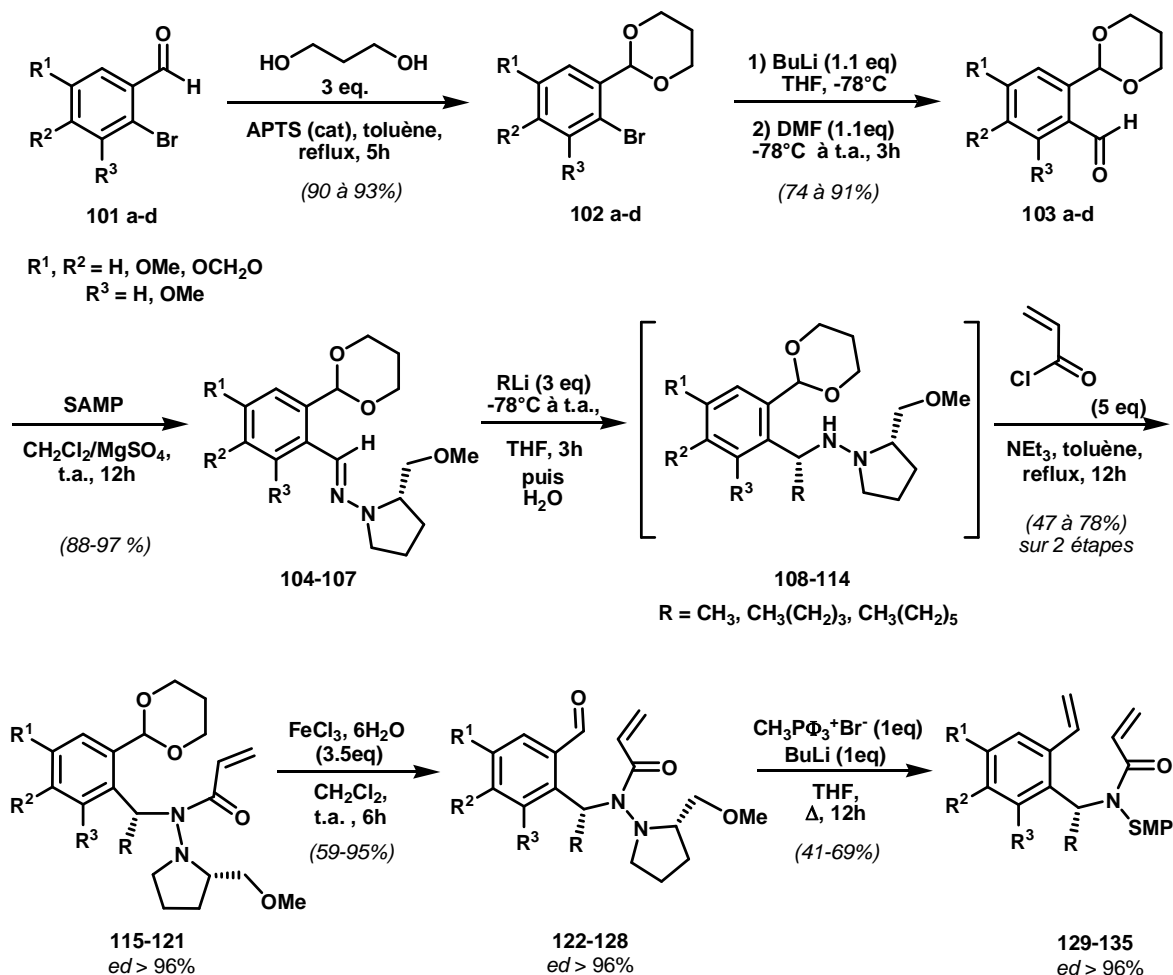


Schéma 2-14

• Dans un souci de réduire le nombre d'étapes permettant l'accès aux diènehydrazides (**129-135**), une autre approche vers ces composés a également été envisagée. Elle prévoit d'éviter les opérations de protection/déprotection de la fonction aldéhyde, économisant de ce fait deux étapes. Cette approche apparaît sur le schéma (2-15).

Au départ des mêmes aldéhydes *ortho*-bromés (**101b** et **101d**), nous avons donc décidé de convertir immédiatement la fonction carboxaldéhyde en fonction styrénique puis de poursuivre la synthèse de la même manière que précédemment. Les diverses étapes s'effectuent avec des rendements corrects, similaires à ceux obtenus dans la première stratégie. Malheureusement, l'efficacité de cette approche est anéantie lors de la dernière séquence réactionnelle impliquant l'addition 1,2 de méthyllithium et l'étape d'acylation.

En effet, en raison de phénomènes non élucidés (présence de l'unité styrénique susceptible d'intervenir sur la géométrie du modèle, et/ou d'être le siège de réactions parasites comme la polymérisation du styrène voire l'addition de l'organolithien), les diènehydrazides (**130 et 135**) n'ont été obtenus qu'avec de très faibles rendements, et leur formation s'est accompagnée de l'apparition de nombreux produits de dégradation. (Schéma 2-15).

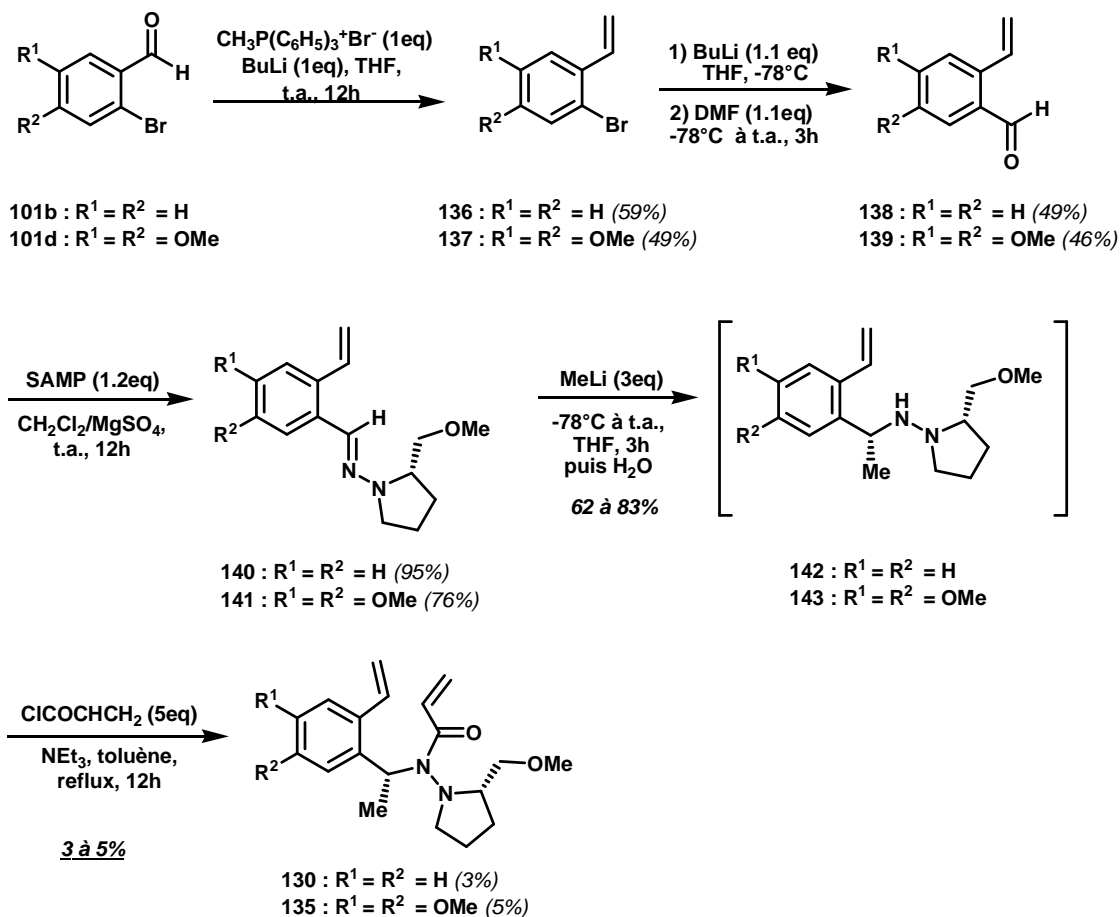


Schéma 2-15

Cette seconde approche n'a donc pas connu d'autres développements.

III – Cyclisation par métathèse et obtention des 1-alkyl-2-benzazépines :

1) Réaction de métathèse cyclisante :

Les diènehydrazides (**129-135**) ainsi élaborés ont été engagés dans une réaction de métathèse cyclisante devant permettre la création de l'unité hétérocyclique à 7 chaîsons.

Les résultats obtenus ont établi que ce processus d'annélation était fortement conditionné par la structure des divers précurseurs diéniques mis en jeu.

○ Ainsi, pour les modèles porteurs d'une chaîne méthyle (**130, 134, 135**) les meilleurs résultats ont été obtenus en employant le catalyseur de Grubbs de seconde génération (3 mol%) au reflux du toluène pendant 6 heures, au lieu des conditions classiques utilisant le dichlorométhane pour solvant. Cette opération a permis l'obtention des composés benzazépiniques (**144, 147, 148**) désirés, diastéréoenrichis, et avec des rendements corrects.

○ Concernant les modèles diéniques plus encombrés stériquement (**131-132**), la cyclisation a nécessité non seulement une quantité plus importante de catalyseur (5 mol%) mais aussi un temps de réaction plus long (12 heures).

Nous avons alors observé que la formation des modèles cyclisés (**145-146**) attendus s'accompagnait de celle non-négligeable des benzazépinones (**150-151**) nées du largage concomitant de l'auxiliaire chiral. (Schéma 2-16). Les différents résultats apparaissent dans le tableau (2-5).

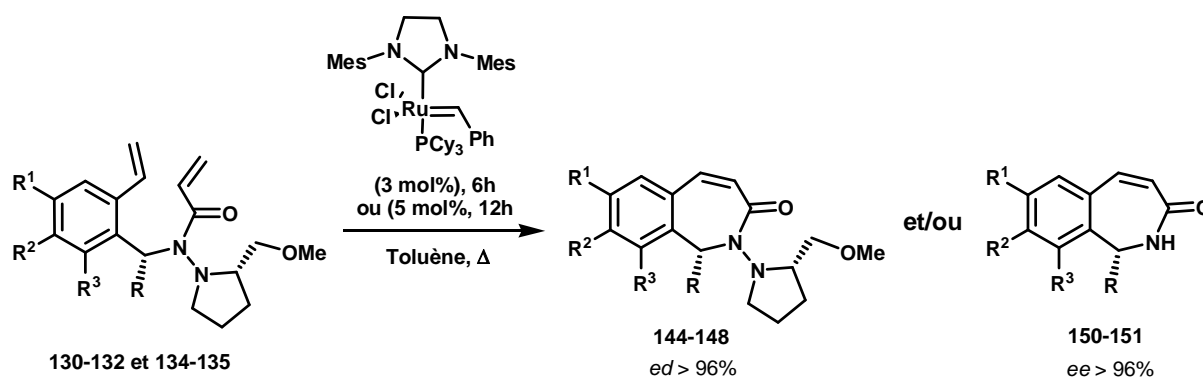


Schéma 2-16

| R ¹ | R ² | R ³ | R | SAMP- Benzazépinones (Rdt. %) | NH- Benzazépinones (Rdt. %) | Rendement global de cyclisation |
|--------------------|----------------|----------------|---|-------------------------------------|-----------------------------------|---------------------------------------|
| OMe | OMe | OMe | CH ₃ (CH ₂) ₃ | / | (R)- 149 (50%) | 50% |
| H | H | H | Me | (R,S)- 144 (72%) | / | 72% |
| H | H | H | CH ₃ (CH ₂) ₃ | (R,S)- 145 (43%) | (R)- 150 (48%) | 91% |
| H | H | H | CH ₃ (CH ₂) ₅ | (R,S)- 146 (11%) | (R)- 151 (42%) | 53% |
| OCH ₂ O | | H | CH ₃ (CH ₂) ₃ | / | (R)- 152 (48%) | 48% |
| OCH ₂ O | | H | Me | (R,S)- 147 (41%) | / | 41% |
| OMe | OMe | H | Me | (R,S)- 148 (54%) | / | 54% |

Tableau 2-5

Nous avons alors émis l'hypothèse que la formation de ces lactames (**150-151**) pourrait être attribuée au clivage de la liaison N-N initié par le complexe de ruthénium utilisé comme catalyseur de métathèse. Le pouvoir oxydant du ruthénium pour provoquer la rupture de liaisons chimique est en effet bien connu¹², mais encore peu d'études font état de ce phénomène de manière catalytique.

Dans ce cadre, l'activité des complexes¹³ et des clusters¹⁴ à base de ruthénium, vis-à-vis de la rupture de liaisons N-N d'hydrazines et hydrazides aromatiques, a été démontrée récemment, et l'hypothèse d'un probable procédé redox a été évoquée à ce propos. Cependant, aucune de ces études ne concerne le catalyseur de métathèse employé ici.

Travaillant pour leur part sur la synthèse d'azahétérocycle par métathèse cyclisante, Felpin et Lebreton évoquent un phénomène de coordination possible entre le ruthénium du catalyseur de Grubbs avec un atome d'azote, sans pour autant que la scission de liaisons N-N ne soit concernée par leurs travaux.¹⁵

Afin de valider notre hypothèse, nous avons donc exposé les diènehydrazides (**129 et 133**) face à 8 mol% de catalyseur de Grubbs de seconde génération au reflux du toluène pendant 12 heures. Nous avons alors effectivement constaté la formation unique des benzazépinones (**149 et 152**) libérées de leur copule chirale. (Schéma 2-17)

¹² Murahashi, S-I., *Ruthenium in Organic Synthesis*, Wiley, **2004**, p.345.

¹³ (a) Hoover, J.M., DiPasquale, A., Mayer, J.M., Michael, F.E., *Organometallics*, **2007**, *26*, 3297. (b) Martinez, S., Trepate, E., Moreno-Manás, M., Sebastián, M., Vallribera, A., Mata, I., Molins, E., *ARKIVOC*, **2007**, *iv*, 170.

¹⁴ Takei, I., Dohki, K., Kobayashi, K., Suzuki, T., Hidai, M., *Inorg. Chem.*, **2005**, *44*, 3768.

¹⁵ Felpin, F-X., Vo-Tahn, G., Robins, R.J., Villieras, J., Lebreton, J., *Synlett*, **2000**, 1646.

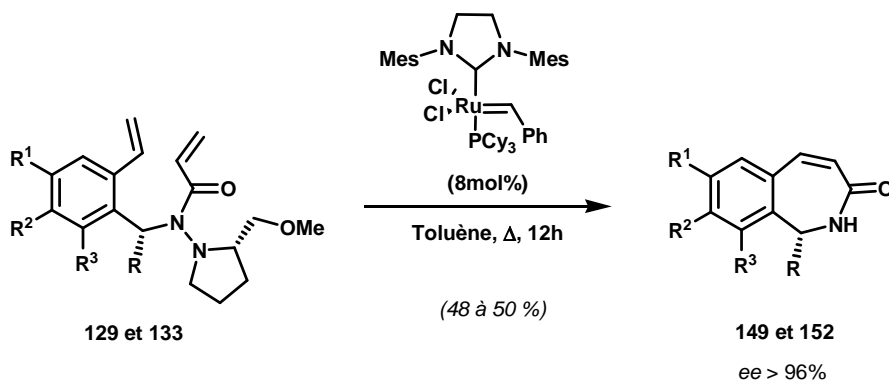


Schéma 2-17

Ces résultats nous permettent de constater que la réaction de métathèse cyclisante appliquée aux modèles diènehydrazides (**129-135**) est fortement conditionnée par la structure de ces systèmes. Ainsi, le phénomène de rupture observé de la liaison N-N pour certains modèles peut s'expliquer par les conditions sévères (toluène, 110°C, 12h) imposées par leur relative congestion stérique. On ne peut pas non plus ignorer que ces systèmes diéniques sont appauvris en électrons, notamment sur la partie acylée, la grande majorité des réactions d'assemblage d'azahétérocycles par RCM impliquant de simples systèmes allyliques.

Néanmoins, en associant les rendements obtenus pour les composés (**144-148**) et (**149-152**), nous pouvons nous rendre compte que les conditions imposées pour assurer l'annélation des systèmes permettent la formation des précurseurs benzazépiniques avec des rendements globaux de cyclisation qu'on qualifiera de corrects (de 41 à 91%). Il faut cependant préciser que le catalyseur de Grubbs de 2^e génération ayant tendance à se dégrader à haute température, nous avons été contraints de l'ajouter au milieu réactionnel de manière fractionnée.

2) Synthèse des 1-alkyl-2-benzazépin-3-ones :

• Poursuivant le chemin réactionnel établi initialement (*Schéma rétrosynthétique 2-8*) à partir des ènehydrazides cycliques (**144-148**), l'obtention des 2-benzazépinones ciblées a été réalisée après quelques étapes supplémentaires consistant à :

- Hydrogéner l'insaturation générée par la réaction de métathèse
- Eliminer l'auxiliaire chiral de type SMP.

Une réaction d'hydrogénation catalytique nous a permis dans un premier temps de réduire la double liaison C=C endocyclique sans racémisation de nos composés (**153-157**).

Chapitre II

L'enlèvement de la copule chirale sur les benzazépinones saturées ainsi obtenues a été quant à lui effectué par clivage oxydatif de la partie hydrazine à l'aide de monoperoxyphthalate de magnésium (MMPP).¹⁶ (Schéma 2-18). Les benzazépinones énantiométriquement enrichies (**158-162**) obtenues sont rassemblées dans le tableau (2-6).

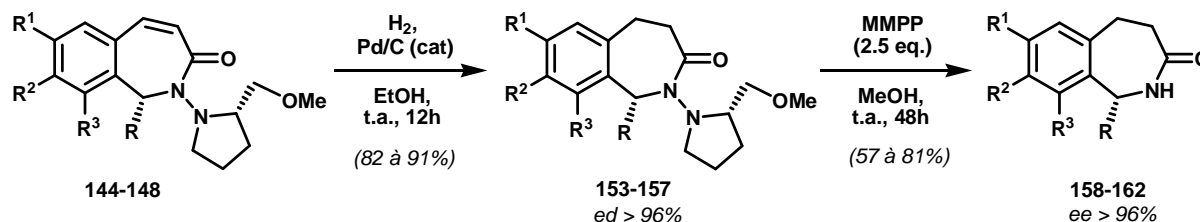


Schéma 2-18

| R ¹ | R ² | R ³ | R | Hydrazides (153-157) (Rdt. %) | Benzazépinones (158-162) (Rdt. %) |
|----------------|--------------------|----------------|---|----------------------------------|--------------------------------------|
| H | H | H | Me | (<i>R,S</i>)-153 (91%) | (<i>R</i>)-158 (81%) |
| H | H | H | CH ₃ (CH ₂) ₃ | (<i>R,S</i>)-154 (85%) | (<i>R</i>)-159 (66%) |
| H | H | H | CH ₃ (CH ₂) ₅ | (<i>R,S</i>)-155 (88%) | (<i>R</i>)-160 (59%) |
| | OCH ₂ O | H | Me | (<i>R,S</i>)-156 (82%) | (<i>R</i>)-161 (78%) |
| OMe | OMe | H | Me | (<i>R,S</i>)-157 (87%) | (<i>R</i>)-162 (57%) |

Tableau 2-6

Le mécanisme proposé pour expliquer le clivage oxydatif de liaisons N-N par traitement au monoperoxyphthalate de magnésium est représenté succinctement sur le schéma (2-19) :

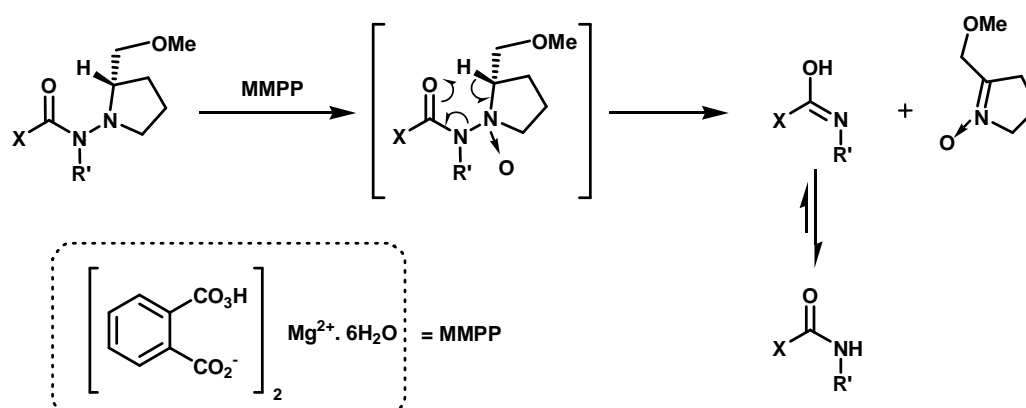


Schéma 2-19

¹⁶ (a) Fernández, R., Ferrete, J.M., Lassaletta, J.M., Llera, J.-M., Monge, A., *Angew. Chem. Int. Ed.*, **2000**, *39*, 2893. (b) Fernández, R., Ferrete, J.M., Lassaletta, J.M., Llera, J.-M., Martín-Zamora, E., *Angew. Chem. Int. Ed.*, **2002**, *41*, 831. (c) Fernández, R., Ferrete, J.M., Llera, J.-M., Magriz, A., Martín-Zamora, E., Díez, E., Lassaletta, J.M., *Chem. Eur. J.*, **2004**, *10*, 737.

Très schématiquement, l'action du MMPP sur un hydrazide se traduit premièrement par la formation du *N*-oxyde intermédiaire ; dès lors, ce dernier étant peu stable, un processus péricyclique concerté entraîne la formation d'un iminol et d'une nitrone par rupture de la liaison N-N. L'amide désiré est ensuite obtenu par tautomérie, l'équilibre étant déplacé dans ce sens.

- Concernant les modèles (**149-152**), la perte de l'auxiliaire chiral observée lors de la réaction de métathèse cyclisante n'a pas porté préjudice à notre stratégie de synthèse envisagée.

Ces lactames nous ont en effet permis l'obtention des benzazépinones saturées (**159-160 et 163-164**) correspondantes *via* une simple étape d'hydrogénation catalytique de la double liaison endocyclique. (Schéma 2-20 - Tableau 2-7).

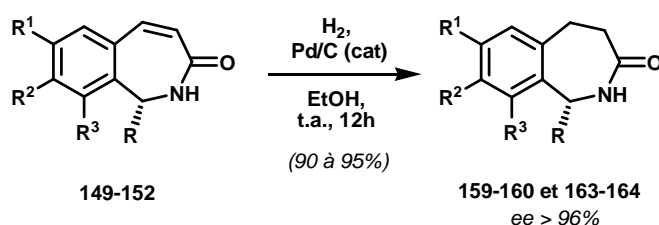


Schéma 2-20

| Composé | R ¹ | R ² | R ³ | R | Rendement (%) |
|--------------------------|--------------------|----------------|----------------|---|---------------|
| (<i>R</i>)- 163 | OMe | OMe | OMe | CH ₃ (CH ₂) ₃ | 90% |
| (<i>R</i>)- 159 | H | H | H | CH ₃ (CH ₂) ₃ | 92% |
| (<i>R</i>)- 160 | H | H | H | CH ₃ (CH ₂) ₅ | 95% |
| (<i>R</i>)- 164 | OCH ₂ O | | H | CH ₃ (CH ₂) ₃ | 90% |

Tableau 2-7

3) Obtention des 1-alkyl-2-benzazépines :

Désireux d'étendre notre stratégie à la synthèse asymétrique de 1-alkyl-2-benzazépines, nous nous sommes intéressés aux conditions nécessaires à la réduction de la fonction carbonyle des lactames précédemment synthétisés, avec le souci de préserver le centre stéréogénique au cours de cette opération.

Celle-ci a été réalisée sur deux benzazépinones (**158 et 163**), et a finalement été assurée par le biais d'un traitement au LiAlH₄.

Chapitre II

Ainsi, nous avons pu observer la formation des produits (**165** et **166**) attendus après traitement des lactames avec un léger excès d'agent réducteur, au reflux du THF pendant 3h. (Schéma 2-21 - Tableau 2-8).

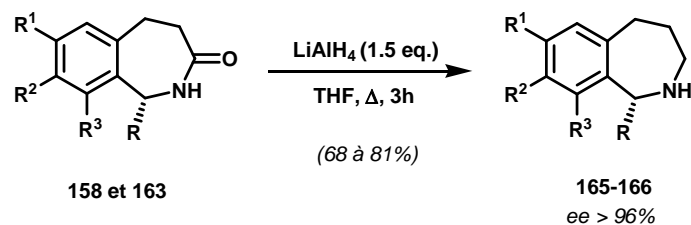


Schéma 2-21

| Benzazépine | R ¹ | R ² | R ³ | R | Rendement (%) |
|----------------|----------------|----------------|----------------|---|---------------|
| (R)-165 | OMe | OMe | OMe | CH₃(CH₂)₃ | 68% |
| (R)-166 | H | H | H | Me | 81% |

Tableau 2-8

En vue d'élargir l'éventail des potentialités synthétiques associées à nos différents partenaires, nous nous sommes enfin penchés sur la possibilité d'obtenir directement les modèles 1-alkyl-2-benzazépinines à partir des hydrazides cycliques résultant de l'étape d'hydrogénation catalytique. Un essai prometteur utilisant le complexe BH₃.THF a été réalisé sur le composé (**153**), et nous a permis d'assurer de manière concomitante le largage de l'auxiliaire chiral tout en réduisant la fonction carbonyle de la partie lactamique.¹⁷ (Schéma 2-22).

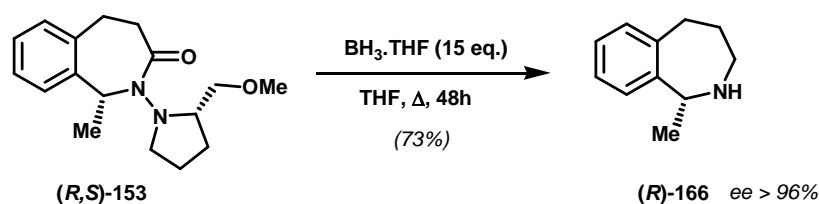


Schéma 2-22

Le schéma (2-23) retrace le cheminement synthétique global permettant l'accès aux 1-alkyl-2-benzazépinones (**158-164**) et 2-benzazépinines (**165-166**) à partir des diènehydrazides diastéroenrichis (**129-135**).

¹⁷ (a) Feuer, H., Brown Jr., F., *J. Org. Chem.*, **1970**, 35, 1468. (b) Enders, D., Lochtmann, R., Meiers, M., Müller, S., Lazny, R., *Synlett.*, **1998**, 1182.

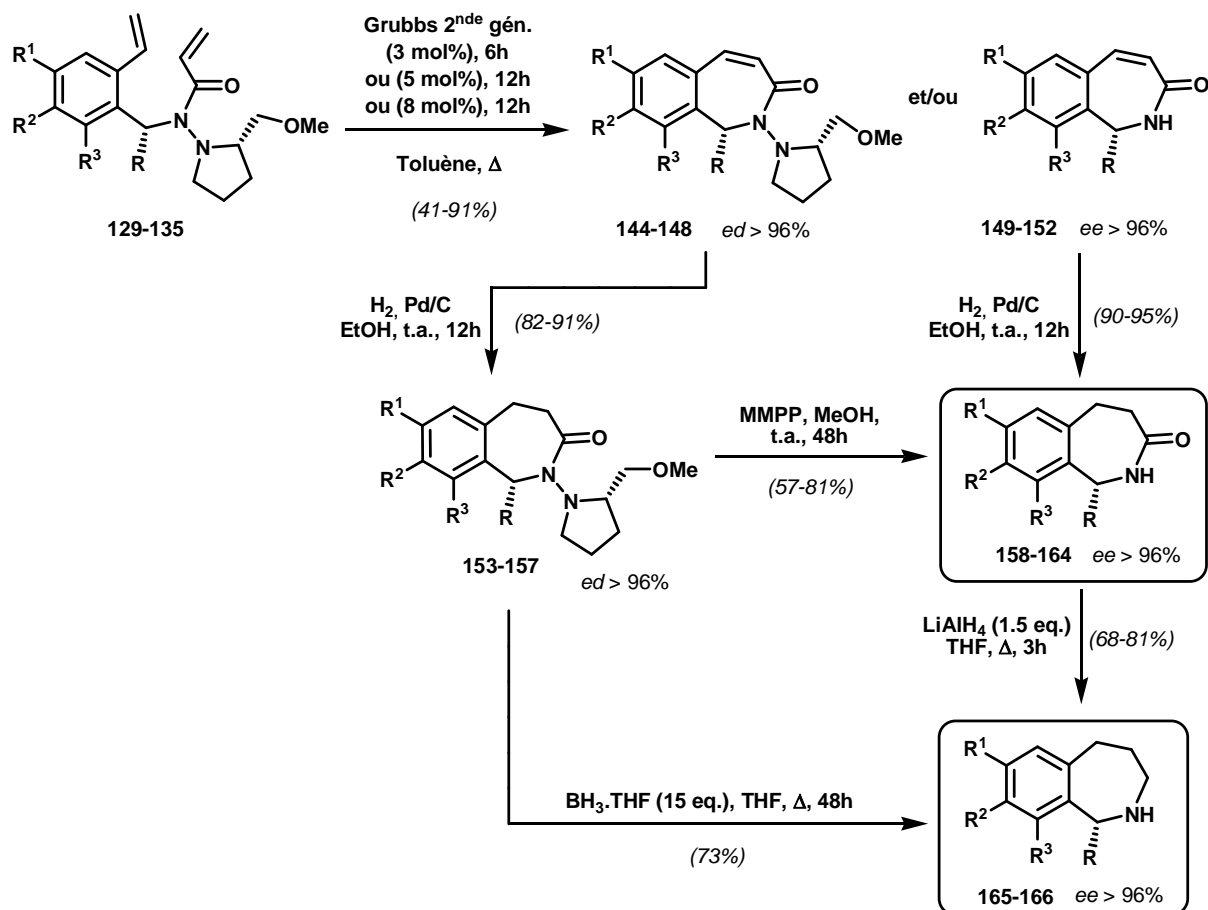


Schéma 2-23

La synthèse de la 1-méthyl-2,3,4,5-tétrahydro-2-benzazépine (**166**) nous a permis de valider notre hypothèse de configuration (*R*) du carbone asymétrique généré lors de la réaction d'addition 1,2 sur les modèles SAMP-hydrzones, étape très en amont du processus réactionnel. En effet, le pouvoir rotatoire et les données spectroscopiques de ce composé ont été comparés avec celles de l'énantiomère présenté par Meyers dans la littérature.^{1a} ($[\alpha]_D^{25} ((R)\text{-166}) = -13.2$ ($c = 1.05$, CHCl_3) et $[\alpha]_D^{25} ((S)\text{-166}) = +13.3$ ($c = 9.0$, EtOH)).

IV – Limites et Développement :

Un examen critique du travail réalisé a permis de mettre en évidence un certain nombre d'avantages et d'inconvénients :

- Le processus d'annélation par réaction de métathèse cyclisante autorise la substitution des différentes positions de l'unité aromatique sans aucune limite majeure.

- Les excès diastéréomériques, obtenus lors de l'attaque de dérivés organolithiés sur une hydrazone chirale, sont particulièrement satisfaisants, ce qui permet un contrôle total du centre stéréogénique en position 1 du cycle azépine, défi majeur pour ces projets de synthèse.

- La présence de la double liaison C=C endocyclique dans les ènehydrazides cycliques, issus de la réaction de métathèse cyclisante, devrait autoriser l'introduction de substituants sur les positions 4 et 5 du noyau azépine par utilisation des diverses réactions propres aux oléfines. Elle devrait surtout pouvoir permettre le contrôle des centres stéréogéniques ainsi générés.

- Le phénomène de clivage total ou partiel de la liaison N-N, observé lors de la réaction de métathèse, n'a pas été un frein à notre stratégie puisque le chemin synthétique préconisé nous permet, d'une manière ou d'une autre, d'accéder aux structures ciblées.

Sans précédent dans la littérature, cette nouvelle caractéristique du catalyseur de Grubbs de seconde génération devrait faire l'objet d'un nouveau thème de recherche au laboratoire, dans le but de définir non seulement le mécanisme exact mais également les conditions optimales et les limites de cette réaction. Il reste également à définir si ce phénomène est engendré par ce catalyseur de métathèse ou par des produits de décomposition, ce composé étant sensible thermiquement.

- La limite majeure de cette synthèse est qu'elle ne permet pas l'insertion de substituants aryles en position 1 de nos modèles. En effet, des tests réactionnels réalisés au laboratoire et visant à introduire des groupements aryles par attaque nucléophile sur la liaison C=N d'hydrazones α -aromatiques se sont révélés infructueux. Malgré les diverses conditions opératoires appliquées, aucun des composés organométalliques arylés testés (réactif lithié, réactif de Grignard, organocérien) n'a été en mesure de s'ajouter sur ce type de SAMP-hydrazones.

• Enfin, il est nécessaire de souligner que la stratégie de synthèse mise en œuvre dans ce chapitre s'inscrit dans un programme très général portant sur l'élaboration de charpentes azahétérocycliques de taille variable, et ne se limite donc pas uniquement à l'obtention de 1-alkyl-2-benzazépin(on)es optiquement pures.

En effet, un aménagement structural des modèles diènehydrazides chiraux, consistant en une inversion de la fonction carbonyle et du substituant **R** par rapport à la liaison hydrazine, devrait nous permettre d'accéder à une gamme très large de modèles mono- et polycycliques azotés. (Schéma 2-24).

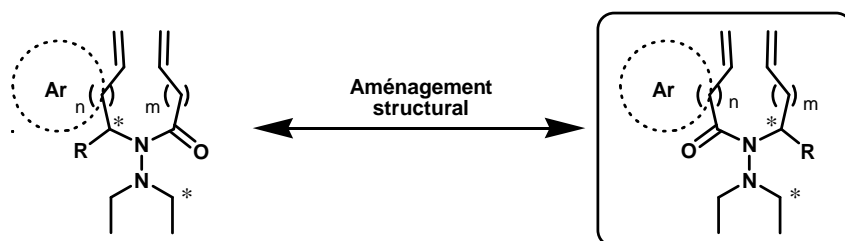


Schéma 2-24

Le schéma synoptique (2-25) rassemble les types d'exploitation envisageables à partir de ces espèces insaturées polyfonctionnalisées. C'est ainsi que l'ènehydrazide cyclique obtenu après une réaction de métathèse par fermeture de cycle sur ce nouveau précurseur diénique devrait permettre l'accès vers des composés tels que les 3-alkyl ou aryl 2-benzazépines (Voie c), les azasucres telle la fagomine (Voie b), mais également vers les pyrrolo-isoquinoléines (Crispine A....) et les phénantroindo- et -quinolizidines (Antofine, Cryptopleurine...) (Voie a), qui se caractérisent tous par de nombreuses activités biologiques et pharmacologiques. (Schéma 2-25).

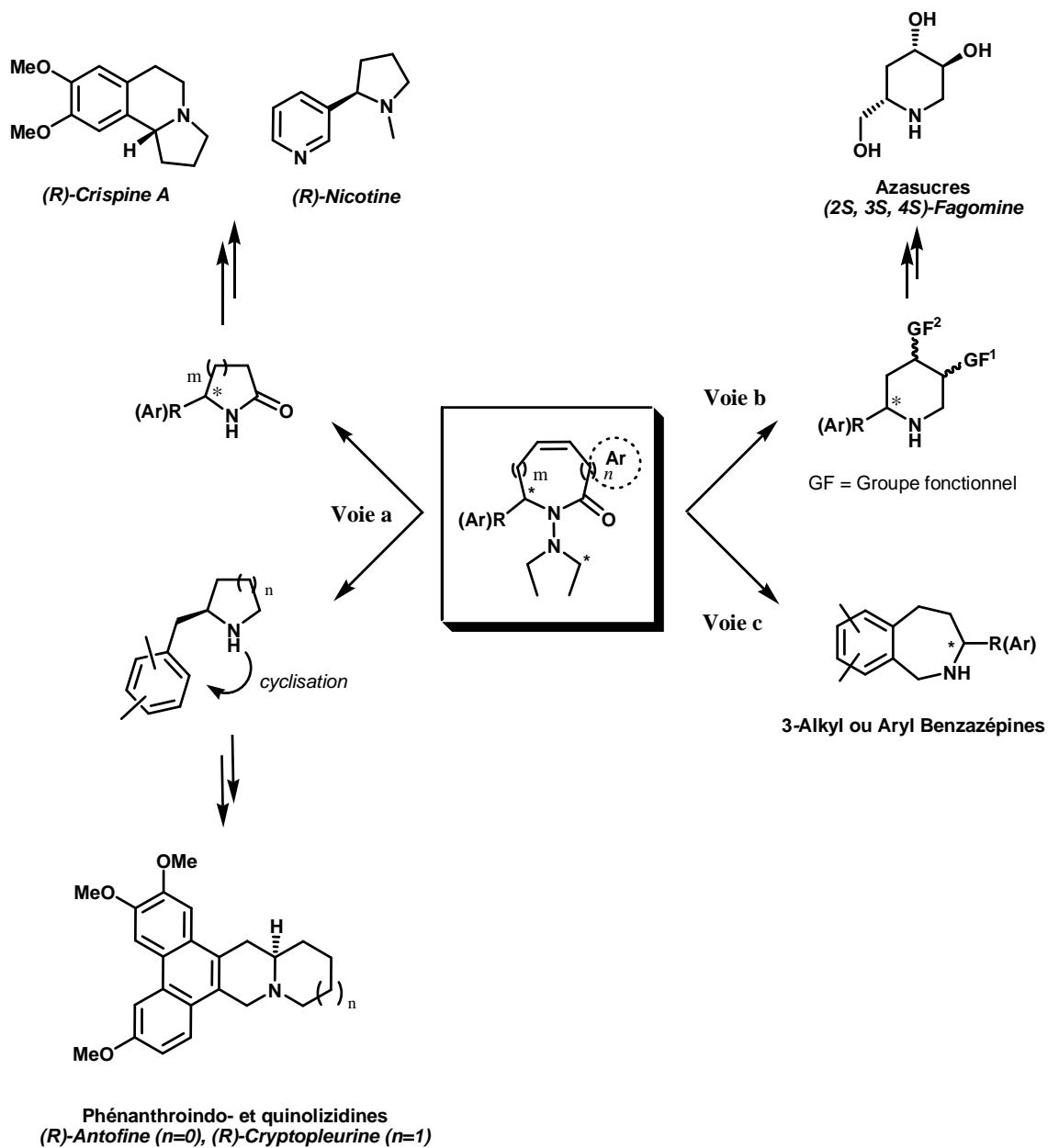


Schéma 2-25

Conclusion :

Le travail rapporté dans ce chapitre a porté sur l'élaboration d'une nouvelle voie de synthèse énantiosélective de (*R*)-1-alkyl-2-benzazépinones et 2-benzazépines dans une stratégie innovante associant une attaque nucléophile diastéréosélective sur des SAMP hydrazones chirales et une réaction de métathèse cyclisante appliquée à des diènehydrazides énantioenrichis.¹⁸

La viabilité de notre méthode a été garantie à travers l'étude de différents modèles poly et diversement substitués sur le noyau aromatique, et en incorporant une chaîne alkyle de longueur variable en position 1 du noyau azépine.

L'un des atouts majeurs de cette méthode réside dans le fait que le processus d'annélation n'est pas tributaire de la nature des substituants présents sur l'unité aromatique. Par ailleurs, les produits intermédiaires offrent des possibilités de fonctionnalisation multiples au niveau de l'hétérocycle à 7 chaînons.

Enfin, cette stratégie s'inscrit dans un programme très général de synthèse asymétrique de composés azahétérocycliques de structure variée. Ainsi, nous nous proposons, dans le troisième chapitre, mettre à profit cette possibilité de modulation synthétique pour la réalisation de la première voie de synthèse asymétrique d'un alcaloïde de structure phénantroquinolizidine, récemment découvert dans le monde végétal : la Boehmériasine A.

¹⁸ Dumoulin, D., Lebrun, S., Couture, A., Deniau, E., Grandclaudon, P., *Eur. J. Org. Chem.*, **2009**, 3741.

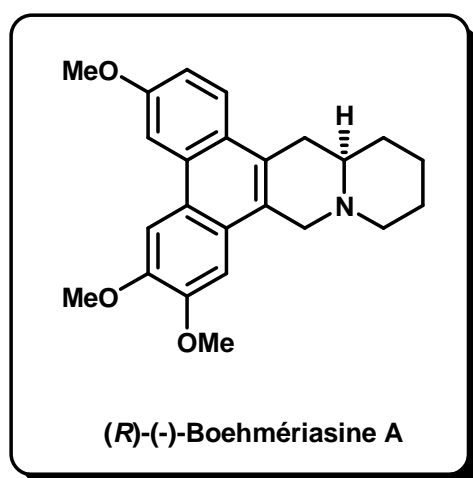
Références Bibliographiques relatives au Chapitre II

- (a) Meyers, A.I., Hutchings R.H., *Tetrahedron*, **1993**, *49*, 1807.
(b) Meyers, A.I., Hutchings R.H., *Heterocycles*, **1996**, *42*, 475.
- Gámez-Montano, R., Chavez, M. I., Roussi, G., Cruz-Almanza, R., *Tetrahedron Lett.*, **2001**, *42*, 9.
- (a) Toda, N., Tago, K., Marumoto, S., Takami, K., Ori, M., Yamada, N., Koyama, K., Naruto, S., Abe, K., Yamazaki, R., Hara, T., Aoyagi, A., Abe, Y., Kaneko, T., Kogen, H., *Bioorg. Med. Chem.*, **2003**, *11*, 4389.
(b) Dieltiens, N., Stevens, C. V., *Synlett*, **2006**, 2771.
- (a) Kogen, H., Toda, N., Tago, K., Marumoto, S., Takami, K., Ori, M., Yamada, N., Koyama, K., Naruto, S., Abe, K., Yamazaki, R., Hara, T., Aoyagi, A., Abe, Y., Kaneko, T., *Org. Lett.*, **2002**, *4*, 3359.
(b) Qiu, X-L., Zhu, J., Wu, G., Lee, W-H., Chamberlin, R., *J. Org. Chem.*, **2009**, *74*, 2018.
- Tae, J., Hahn, D-W., *Tetrahedron Lett.*, **2004**, *45*, 3757.
- Kim, Y.J., Lee, D., *Org. Lett.*, **2004**, *6*, 4351.
- Lebrun, S., Couture, A., Deniau, E., Grandclaoudon, P., *Synthesis*, **2006**, 3490.
- (a) Lebrun, S., Couture, A., Deniau, E., Grandclaoudon, P., *Org. Lett.*, **2007**, *9*, 2473.
(b) Lebrun, S., Couture, A., Deniau, E., Grandclaoudon, P., *Synthesis*, **2008**, 2771.
- (a) Lebrun, S., Couture, A., Deniau, E., Grandclaoudon, P., *Tetrahedron : Asymmetry*, **2008**, *19*, 1245.
(b) Lebrun, S., Couture, A., Deniau, E., Grandclaoudon, P., *Chirality*, **2009**, sous presse.
- (a) Bloch, R., *Chem. Rev.*, **1998**, *98*, 1407.
(b) Enders, D., Reinhold, U., *Tetrahedron : Asymmetry*, **1997**, *8*, 1895.
- Sen, S.E., Roach, S.L., Boggs, J.K., Ewing, G.J., Magrath, J., *J. Org. Chem.*, **1997**, *62*, 6684.
- Murahashi, S-I., *Ruthenium in Organic Synthesis*, Wiley, **2004**, p.345.
- (a) Hoover, J.M., DiPasquale, A., Mayer, J.M., Michael, F.E., *Organometallics*, **2007**, *26*, 3297.
(b) Martinez, S., Trepât, E., Moreno-Manás, M., Sebastià, M., Vallribera, A., Mata, I., Molins, E., *ARKIVOC*, **2007**, *iv*, 170.
- Takei, I., Dohki, K., Kobayashi, K., Suzuki, T., Hidai, M., *Inorg. Chem.*, **2005**, *44*, 3768.
- Felpin, F-X., Vo-Tahn, G., Robins, R.J., Villiéras, J., Lebreton, J., *Synlett*, **2000**, 1646.

Références bibliographiques - Chapitre II

16. (a) Fernández, R., Ferrete, J.M., Lassaletta, J.M., Llera, J-M., Monge, A., *Angew. Chem. Int. Ed.*, **2000**, 39, 2893.
(b) Fernández, R., Ferrete, J.M., Lassaletta, J.M., Llera, J-M., Martín-Zamora, E., *Angew. Chem. Int. Ed.*, **2002**, 41, 831.
(c) Fernández, R., Ferrete, J.M., Llera, J-M., Magriz, A., Martín-Zamora, E., Díez, E., Lassaletta, J.M., *Chem. Eur. J.*, **2004**, 10, 737.
17. (a) Feuer, H., Brown Jr., F., *J. Org. Chem.*, **1970**, 35, 1468.
(b) Enders, D., Lochtmann, R., Meiers, M., Müller, S., Lazny, R., *Synlett.*, **1998**, 1182.
18. Dumoulin, D., Lebrun, S., Couture, A., Deniau, E., Grandclaoudon, P., *Eur. J. Org. Chem.*, **2009**, 3741.

CHAPITRE III :
Synthèse totale de la (R)-(-)-Boehmériasine A



Chapitre III

La Boehmériasine A (**167**) est l'un des trois produits naturels de la famille des phénanthroquinolizidines connus à ce jour, avec la Boehmériasine B et la Cryptopleurine. (Figure 3-1).

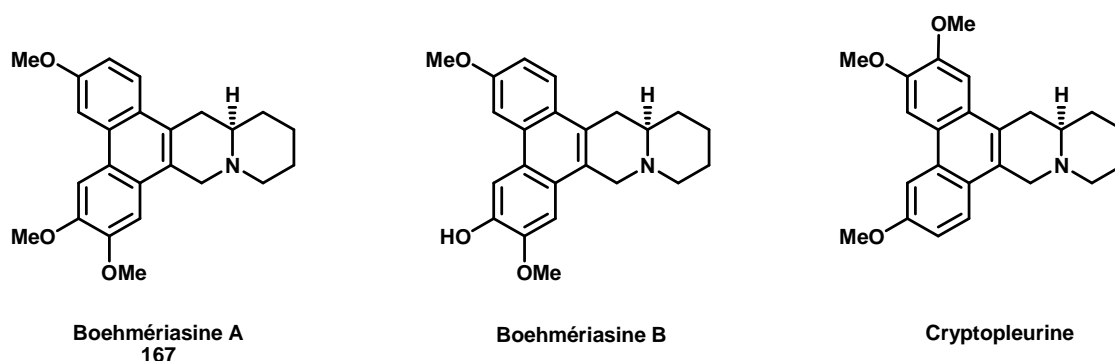


Figure 3-1

La Boehmériasine A a récemment été isolée de la *Boehmeria siamensis Craib (Urticaceae)*.¹ Comme la plupart des membres de cette famille, elle présente de remarquables propriétés biologiques et pharmacologiques. Diverses études *in vitro* lui confèrent une puissante activité anticancéreuse, cet alcaloïde présentant en effet une activité cytotoxique vis-à-vis de six lignées cancéreuses (poumons, côlon, sein, prostate, foie et leucémie) avec des IC₅₀ variant entre 0.2 et 100 ng/mL.²

Le pouvoir anticancéreux des phénanthroquinolizidines et des analogues de terme inférieur, les phénanthroindolizidines, s'explique principalement par leur capacité à inhiber la synthèse de protéines et d'acides nucléiques dans les cellules, en jouant le rôle d'agents intercalants de l'ADN.³ Il a ainsi été récemment démontré que la Boehmériasine A avait la capacité de freiner le phénomène de croissance cellulaire en bloquant les cellules au stade de la mitose.⁴

Diverses études montrent que le caractère anticancéreux de ces composés pentacycliques est lié à la nature même de leur structure, rigide de par l'unité phénanthrène, et disposant d'autre part d'une paire libre d'électrons au niveau de l'atome d'azote. L'activité de ces molécules semble également dépendre fortement de la nature et de la position des substituants décorant l'unité aromatique.⁵

¹ Luo, Y., Liu, Y., Luo, D., Gao, X., Li, B., Zhang, G., *Planta Med.*, **2003**, 69, 842.

² Yan, J., Luo, D., Luo, Y., Gao, X., Zhang, G., *Int. J. Gynecol. Cancer*, **2006**, 16, 165.

³ (a) Bick, I.R.C., Sinchai, W., *The Alkaloids*, **1981**, XIX, 193. (b) Gao, W., Lam, W., Zhong, S., Kaczmarek, C., Baker, D.C., Cheng, Y-C., *Cancer Res.*, **2004**, 64, 678. (c) Chuang, T-H., Lee, S-J., Yang, C-W., Wu, P-L., *Org. Biomol. Chem.*, **2006**, 4, 860.

⁴ Wei, H., Yan, J., Liu, J., Luo, D., Zhang, J., Gao, X., *J. Med. Plant. Res.*, **2009**, 3, 35.

⁵ (a) Staerk, D., Lykkeberg, A.K., Christensen, J., Budnik, B., Abe, F., Jaroszewski, J.W., *J. Nat. Prod.*, **2002**, 65, 1299. (b) Huang, X., Gao, S., Fan, L., Yu, S., Liang, X., *Planta Med.*, **2004**, 70, 441. (c) Fu, Y., Lee, S.K., Min, H-Y., Lee, T., Lee, J., Cheng, M., Kim, S., *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, **2007**, 17, 97.

Un certain nombre d'équipes de recherche s'est engagé sur des programmes de synthèse de ces composés, en se limitant uniquement à ce jour à la synthèse de la Cryptopleurine. L'état actuel de la littérature permet de recenser un bon nombre de méthodes d'élaboration racémique de cet alcaloïde.^{6,7} Concernant les voies d'accès énantiosélectives, outre la résolution possible de formes racémiques⁸, la littérature ne fait état que de trois stratégies que nous nous proposons d'examiner brièvement. Nous insisterons plus fortement sur l'étape permettant l'installation du centre stéréogénique.

• Ainsi, en 1983, Buckley et Rappoport⁹ décrivent la première voie de synthèse de la (*S*)-Cryptopleurine en utilisant l'acide (*S*)- α -aminoadipique¹⁰ pour assurer la présence du centre d'asymétrie dans leur modèle. La connexion de cette unité optiquement pure, sous la forme d'ester d'isopropyle, au noyau phénanthrène (**3-I**) permet, après hydrolyse et cyclisation du diacide résultant, l'obtention de l'acide (**3-III**). (*Schéma 3-1*).

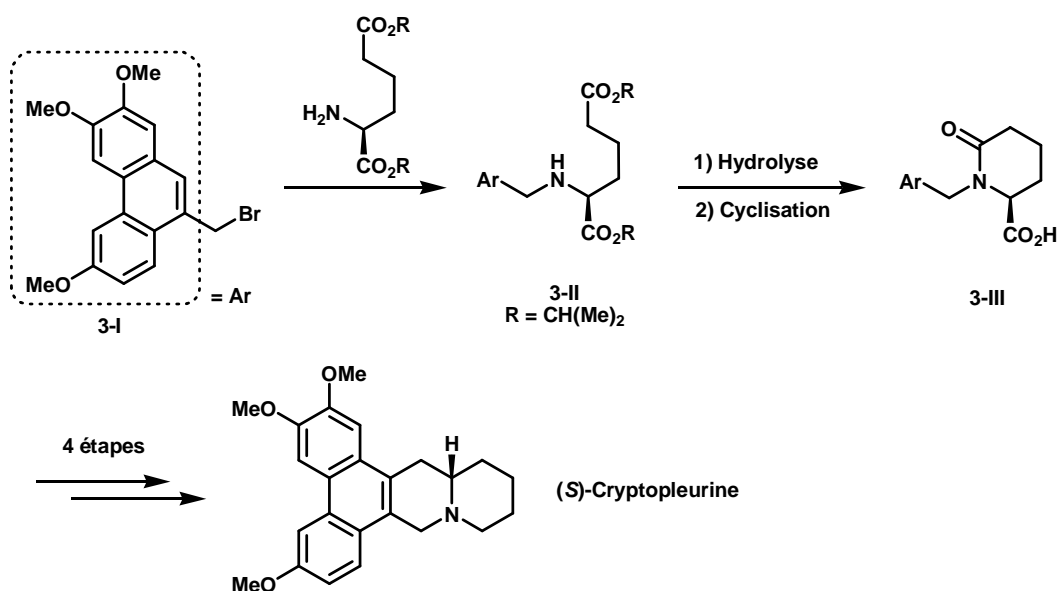


Schéma 3-1

La Cryptopleurine est alors obtenue après une succession d'étapes visant notamment à former le noyau phénanthroquinolizidine *via* une réaction de Friedel-Craft intramoléculaire.

⁶ (a) Li, Z., Jin, Z., Huang, R., *Synthesis*, **2001**, 2365. (b) Michael, J.P., *Nat. Prod. Rep.*, **2005**, 22, 603. (c) Michael, J.P., *Nat. Prod. Rep.*, **2008**, 25, 139.

⁷ (a) Cragg, J.E., Herbert, R.B., *J. Chem. Soc., Perkin Trans. I*, **1982**, 2487. (b) Iida, H., Watanabe, Y., Tanaka, M., Kibayashi, C., *J. Org. Chem.*, **1984**, 49, 2412. (c) Iwao, M., Mahalanabis, K.K., Watanabe, M., De Silva, S.O., Snieckus, V., *Tetrahedron*, **1983**, 39, 1955. (d) Grieco, P.A., Parker, D.T., *J. Org. Chem.*, **1988**, 53, 3325. (e) Lebrun, S., Couture, A., Deniau, E., Grandclaudeon, P., *Tetrahedron*, **1999**, 55, 2659. (f) Kim, S., Lee, Y.M., Lee, J., Lee, T., Fu, Y., Song, Y., Cho, J., Kim, D., *J. Org. Chem.*, **2007**, 72, 4886.

⁸ Fürstner, A., Kennedy, J.W.J., *Chem. Eur. J.*, **2006**, 12, 7398.

⁹ Buckley, T.F., III., Rappoport, H., *J. Org. Chem.*, **1983**, 48, 4222.

¹⁰ Buckley, T.F., III., Rappoport, H., *J. Am. Chem. Soc.*, **1982**, 104, 4446.

• L'approche envisagée par Kibayashi et ses collaborateurs¹¹ préconise quant à elle la formation d'une pipéridine énantiométrique par le biais d'une réaction d'amidoalkylation asymétrique.¹² (Schéma 3-2).

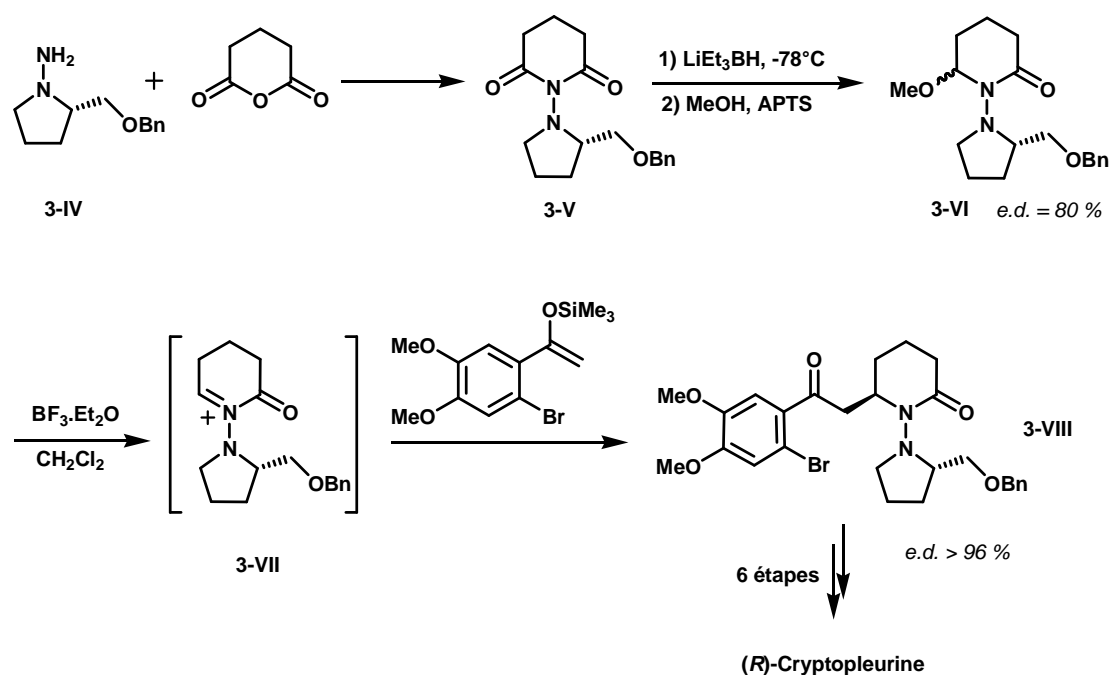


Schéma 3-2

L'étape clé de cette stratégie de synthèse repose sur l'addition diastéréosélective d'un éther d'énol silylé sur un sel d'hydrazonium (3-VII), ce qui permet l'accès au lactame précurseur de la (R)-Cryptopleurine avec un excès diastéréomérique tout à fait correct.

• Enfin, la dernière stratégie de synthèse asymétrique récemment décrite par Kim *et al.*¹³ fait appel à un couplage de Stille entre le dérivé bromé (3-IX) et le stannane vinylique énantiopur (3-X)¹⁴. (Schéma 3-3). Un réarrangement d'Overman¹⁵ permet ensuite le transfert du centre stéréogénique en α de l'atome d'azote.

La dernière étape permettant l'accès à la Cryptopleurine consiste en une réaction de cyclométhylénation de type Pictet-Spengler.

¹¹ (a) Suzuki, H., Aoyagi, S., Kibayashi, C., *Tetrahedron Lett.*, **1995**, 36, 935. (b) Suzuki, H., Aoyagi, S., Kibayashi, C., *J. Org. Chem.*, **1995**, 60, 6114.

¹² Suzuki, H., Aoyagi, S., Kibayashi, C., *Tetrahedron Lett.*, **1994**, 35, 6119.

¹³ Kim, S., Lee, T., Lee, E., Lee, J., Fan, G-J., Lee, S.K., Kim, D., *J. Org. Chem.*, **2004**, 69, 3144.

¹⁴ Lee, T., Kim, S., *Tetrahedron : Asymmetry*, **2003**, 14, 1951.

¹⁵ Overman, L.E., *J. Am. Chem. Soc.*, **1976**, 98, 2901.

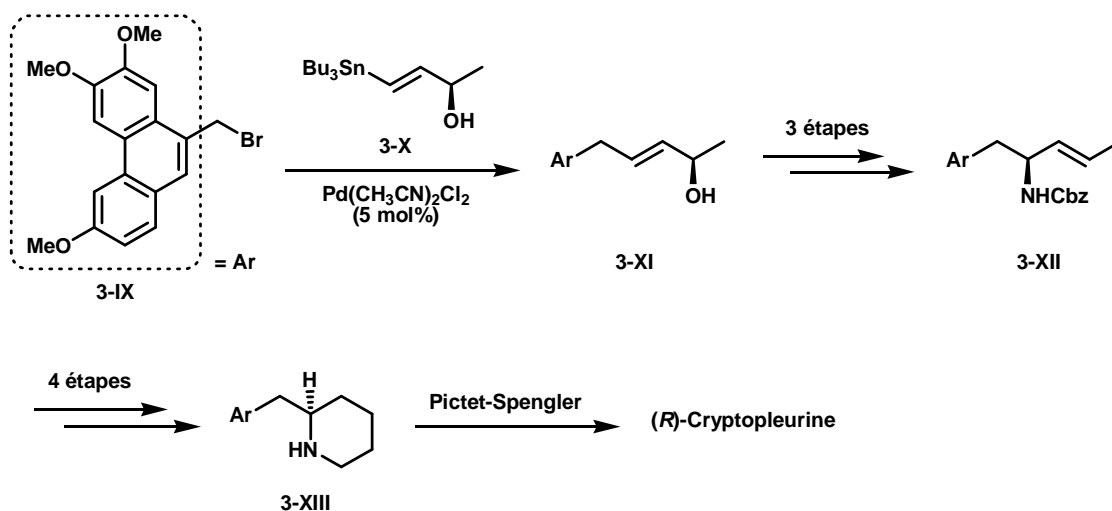


Schéma 3-3

Ces quelques études, aussi élégantes soient-elles, traduisent cependant un manque apparent de méthodes simples et efficaces de construction du squelette phénanthroquinolizidine tout en assurant un contrôle du centre stéréogénique présent au niveau de l'unité pipéridinique. Dès lors, l'élaboration d'une voie de synthèse asymétrique de la Boehmériasine A (**167**) s'est révélée être un double challenge pour notre équipe. En effet, outre la réalisation de la première synthèse totale de cet alcaloïde, la méthode que nous avons développée devrait également se montrer assez générale pour s'appliquer aux autres composés de structure phénanthroquinolizidinique. La stratégie de synthèse que nous avons imaginée pour relever notre défi peut se résumer selon le schéma rétrosynthétique suivant où apparaissent les principaux partenaires impliqués dans l'assemblage du produit cible (**167**). (Schéma 3-4) :

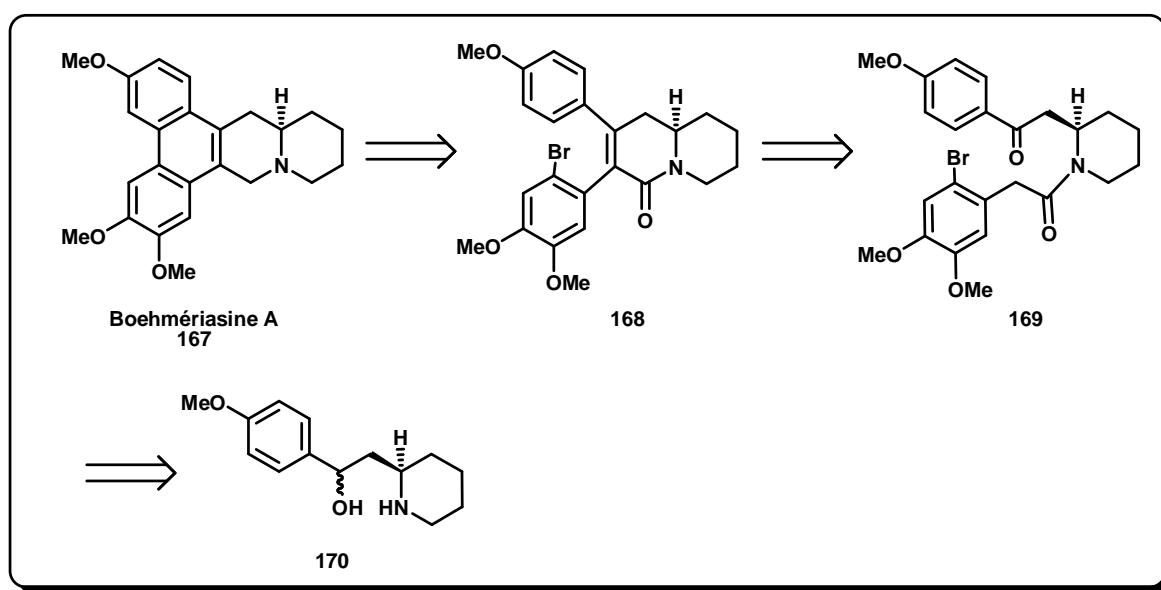
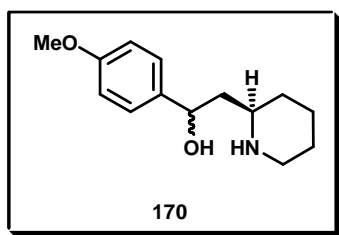


Schéma 3-4

La construction du noyau phénanthrénique permettant l'accès à l'alcaloïde désiré (**167**) devrait pouvoir s'envisager *via* un mécanisme de cyclisation radicalaire intramoléculaire de la quinolizidone (**168**). Cette dernière devrait, quant à elle, être issue d'une condensation aldolique appliquée au cétoamide (**169**). L'essentiel du défi synthétique consistera dans l'assemblage de l'aminoalcool (**170**), composé pour lequel il sera primordial de maîtriser la stéréochimie du carbone asymétrique en α de l'atome d'azote pipéridinique.

I – Synthèse du précurseur aminoalcool (170) :



1) Etudes préliminaires sur la synthèse de pipéridines substituées en position 2 :

La synthèse asymétrique de pipéridines α -substituées demeure un axe de recherche d'intérêt perpétuel pour de nombreuses équipes, tant ce noyau est présent dans bon nombre d'alcaloïdes biologiquement actifs.¹⁶ Pour ce qui nous concerne, la tactique suivie pour mener à bien ce premier challenge de contrôle de la stéréochimie repose sur une étude préliminaire ayant été menée au laboratoire. Evoquée dans le second chapitre de ce manuscrit, cette dernière porte sur la synthèse d'ènehydrazides cycliques (**3-XIV**) par métathèse cyclisante appliquée à des diènehydrazides (**3-XV**).¹⁷ (Schéma 3-5).

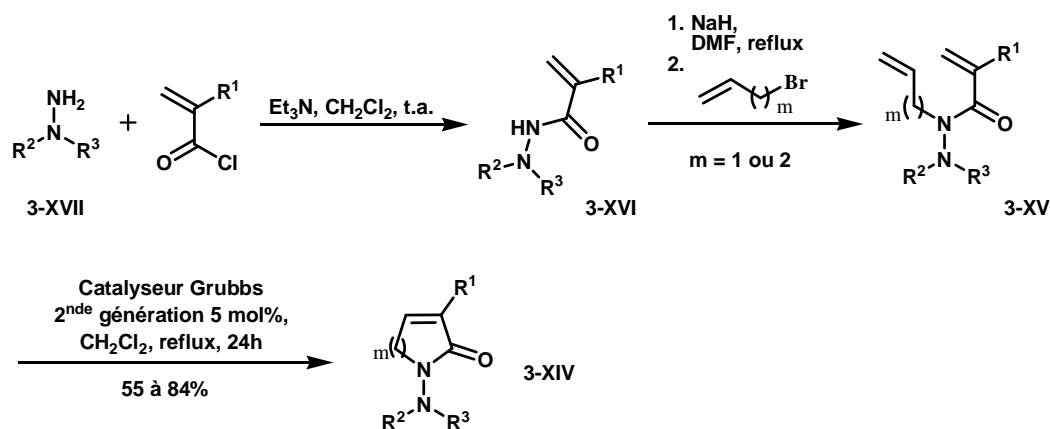


Schéma 3-5

¹⁶ (a) O'Hagan, D., *Nat. Prod. Rep.*, **1997**, 14, 637. (b) Bailey, P.D., Millwood, P.A., Smith, P.D., *Chem. Comm.*, **1998**, 633. (c) Laschat, S., Dickner, T., *Synthesis*, **2000**, 1781. (d) Felpin, F-X., Lebreton, J., *Eur. J. Org. Chem.*, **2003**, 3693. (e) Cossy, J., *Chem. Rec.*, **2005**, 5, 70. (f) Majumdar, K.C., Muhuri, S., *Heterocycles*, **2009**, 78, 1109.

¹⁷ Lebrun, S., Couture, A., Deniau, E., Grandclaudeon, P., *Synthesis*, **2006**, 3490.

Combinée à l'utilisation de la (*S*)-1-amino-2-(méthoxyméthyl)pyrrolidine (SAMP) (**1**), cette stratégie a permis notamment la synthèse asymétrique de pipéridin-2-ones (**3-XVIII**) substituées en position 6. (Schéma 3-6).

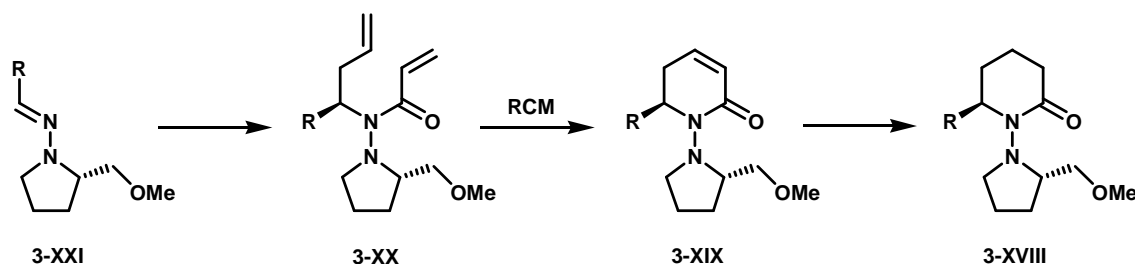


Schéma 3-6

Ces composés (**3-XVIII**) sont obtenus par hydrogénation catalytique des ènehydrazides (**3-XIX**) résultant d'une réaction de métathèse cyclisante réalisée à partir des diènehydrazides (**3-XX**). La création et le contrôle du centre stéréogénique en α de l'atome d'azote sont quant à eux assurés par le biais d'une réaction d'addition nucléophile 1,2 hautement diastéréosélective sur les SAMP-hydrazones (**3-XXI**).¹⁸

Enchaînée avec la réduction de la fonction lactamique et le largage de la copule chirale, opérations qui peuvent être concomitantes, cette technique a d'ores et déjà trouvé une place de choix dans l'arsenal des techniques de construction de pipéridines optiquement pures.¹⁹

2) Première approche synthétique vers l'aminoalcool (170) :

La première étape du chemin réactionnel (Schéma 3-4) suppose donc avant tout une synthèse efficace de l'aminoalcool (**170**). La stratégie que nous avons développée, représentée sur le schéma (3-7), et qui s'appuie sur la méthodologie innovante qui vient d'être présentée, va consister à synthétiser cet aminoalcool à partir de la pipéridinone (**171**), elle-même issue de l'ènehydrazide cyclique (**172**) via une séquence réactionnelle visant notamment à intégrer le groupement *para*-méthoxyphényle.

¹⁸ (a) Enders, D., Schubert, H., Nübling, C., *Angew. Int. Ed. Engl.*, **1986**, 25, 1109. (b) Enders, D., Reinhold, U., *Tetrahedron : Asymmetry*, **1997**, 8, 1895. (c) Bloch, R., *Chem. Rev.*, **1998**, 98, 1407.

¹⁹ (a) Lebrun, S., Couture, A., Deniau, E., Grandclaudon, P., *Org. Lett.*, **2007**, 9, 2473. (b) Lebrun, S., Couture, A., Deniau, E., Grandclaudon, P., *Synthesis*, **2008**, 2771. (c) Lebrun, S., Couture, A., Deniau, E., Grandclaudon, P., *Tetrahedron : Asymmetry*, **2008**, 19, 1245. (d) Lebrun, S., Couture, A., Deniau, E., Grandclaudon, P., *Chirality*, **2009**, sous presse.

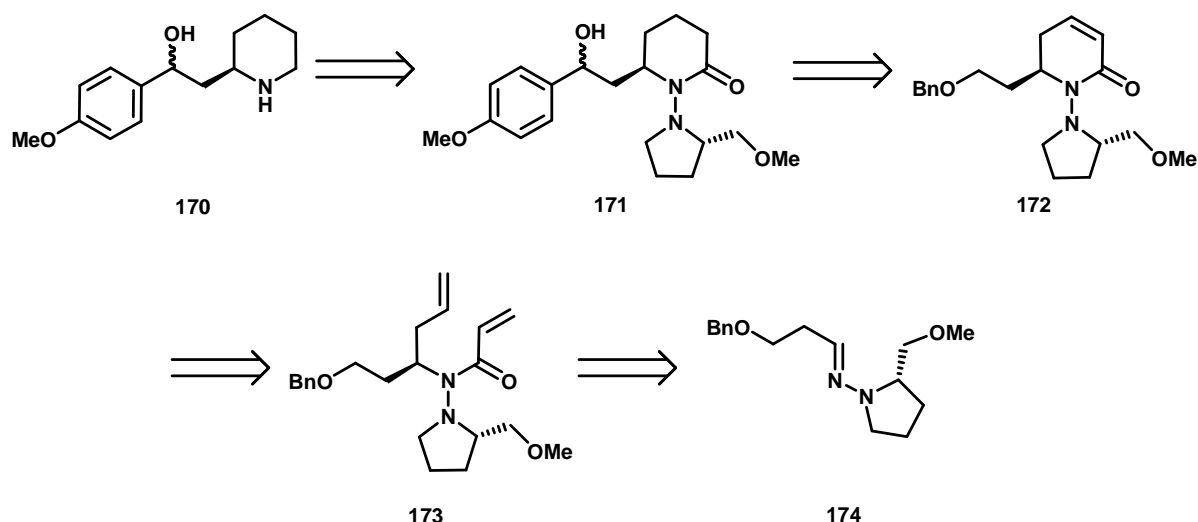


Schéma 3-7

La formation de l'unité pipéridinique devrait quant à elle être assurée par une réaction de métathèse cyclisante appliquée au composé diénique (173), élaboré à partir de la SAMP-hydrazone (174).

a) Synthèse du diènehydrazone (173) :

La première étape du processus réactionnel consiste donc en l'élaboration de l'hydrazone (174). Comme cela a été expliqué dans le premier chapitre, la connexion de la (S)-1-amino-2-(méthoxyméthyl)pyrrolidine (SAMP) (1) nécessitant la présence d'une fonction carbonylée, nous avons entrepris de construire cette hydrazone à partir de l'aldéhyde (175). Celui-ci a été obtenu au travers d'une séquence impliquant, à partir du 1,3-propanediol, une étape de monobenzilylation suivie d'une oxydation de Swern du monoalcool (176) intermédiaire. (Schéma 3-8).

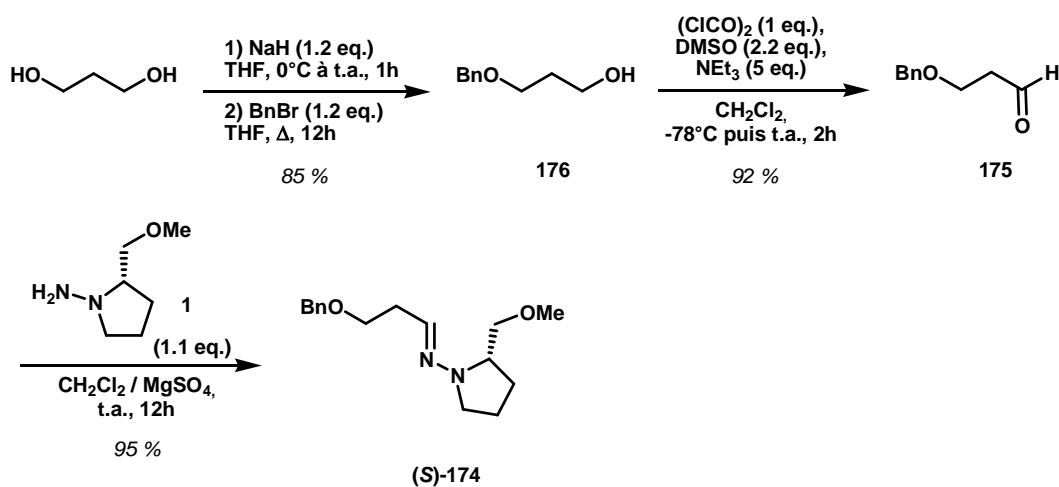


Schéma 3-8

L'hydrazone (**174**), obtenue avec un rendement global de 75% sur trois étapes à partir du diol, a alors été engagée dans une réaction d'addition nucléophile 1,2 en présence d'une solution d'allyllithium préalablement préparée par mise en contact d'allyltriphényl étain et de phényllithium.²⁰ L'hydrazine intermédiaire formée n'a alors pas été isolée et a directement été acylée en « one-pot » par traitement à l'aide de chlorure d'acryloyle. (Schéma 3-9).

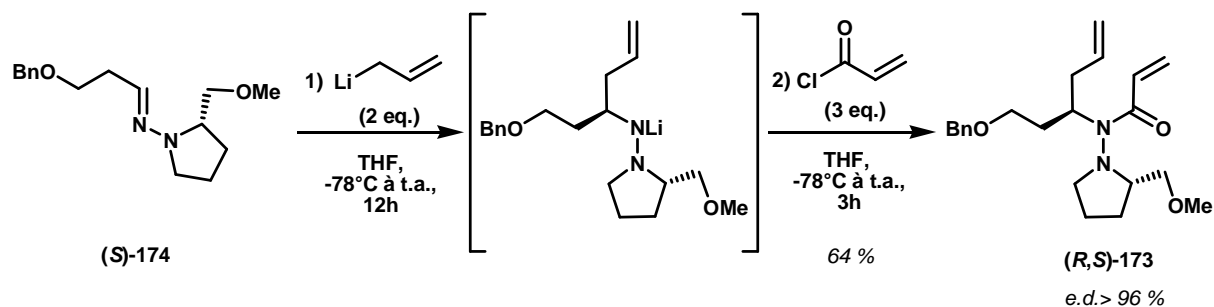


Schéma 3-9

La réaction d'addition 1,2 hautement diastéréosélective sur cette SAMP-hydrazone (**174**) nous a permis de contrôler la stéréochimie du centre stéréogénique en α de l'atome d'azote. L'étape d'acylation a, quant à elle, permis l'obtention du diènehydrazide diastéroenrichi (**173**) avec un rendement correct, tout en évitant un processus de purification fastidieux de l'hydrazine intermédiaire.

Une fois de plus, nous avons pu vérifier la bonne stéréosélectivité de cette séquence réactionnelle, en constatant la présence d'un seul et unique diastéréoisomère tant par suivi chromatographique qu'après vérification par RMN ¹H sur l'adduit (**173**) purifié. Les diverses études précédentes, menées sur les réactions d'additions nucléophiles sur les SAMP-hydrzones, prédisent par ailleurs une configuration (*R*).¹⁸

b) Réaction de métathèse cyclisante et obtention de l'aminoalcool (170) :

Le diènehydrazide diastéroenrichi (**173**) a ensuite été engagé dans une réaction de métathèse cyclisante permettant la formation de l'ènehydrazide cyclique (**172**) correspondant. Il est intéressant de noter les conditions relativement douces qui ont été employées lors de cette réaction, à savoir l'utilisation du catalyseur de Grubbs de première génération au reflux du dichlorométhane. Ces conditions expérimentales ont permis l'obtention du produit de cyclisation avec un rendement très correct, sans que nous ayons constaté un quelconque phénomène de clivage de la liaison hydrazine. (Schéma 3-10).

²⁰ Tamaru, Y., Harada, T., Nishi, S., Yoshida, Z., *Tetrahedron Lett.*, **1982**, 23, 2383.

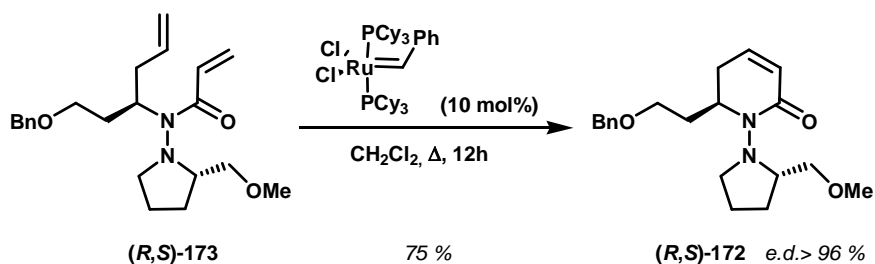


Schéma 3-10

L' aminoalcool (**170**) présentant un groupement *para*-méthoxyphényle au niveau de la chaîne latérale du noyau pipéridinique, nous avons donc cherché à « manipuler » la chaîne benzyloxyéthyle afin de permettre son insertion. Dans un premier temps, une hydrogénation catalytique de l'ènehydrazide (**172**) a permis la déprotection de la fonction alcool tout en assurant la réduction de la double liaison C=C endocyclique formée lors de la réaction de métathèse. L'alcool (**177**) obtenu quantitativement selon cette séquence a alors pu être converti en aldéhyde (**178**) via une réaction d'oxydation sous les conditions de Swern. (Schéma 3-11).

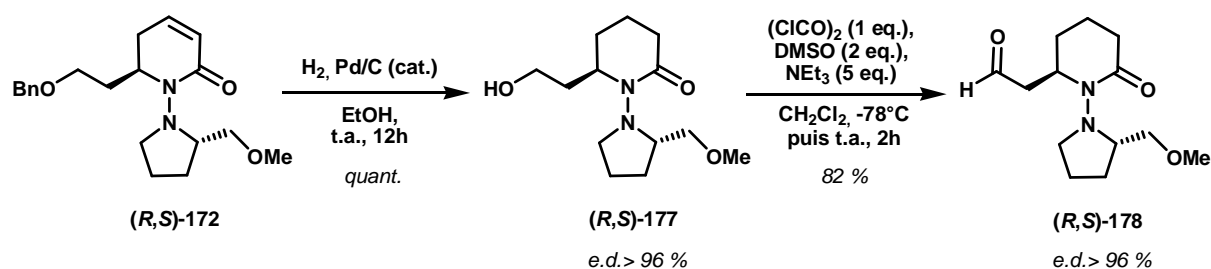


Schéma 3-11

La voie de synthèse repose maintenant sur l'incorporation du motif 4-méthoxyphénylhydroxy sur la chaîne latérale, et l'accès à l'adduit (**171**), précurseur direct de l' aminoalcool ciblé (**170**). Celui-ci a été obtenu par attaque de la fonction carboxaldéhyde du composé (**178**) par un réactif de Grignard approprié, suivie d'un traitement réducteur par le complexe $\text{BH}_3\cdot\text{THF}$ qui assure de manière concomitante la réduction de la fonction lactamique et l'élimination de l'auxiliaire chiral.²¹ Le processus réactionnel permettant de réaliser ces opérations est exposé sur le schéma (3-12).

²¹ (a) Feuer, H., Brown Jr., F., *J. Org. Chem.*, **1970**, 35, 1468. (b) Enders, D., Lochtmann, R., Meiers, M., Müller, S., Lazny, R., *Synlett.*, **1998**, 1182.

3) Seconde approche synthétique vers l'aminoalcool (170) :

La première voie de synthèse de l'aminoalcool (**170**), synthon clé dans notre stratégie d'accès à la Boehmériasine A, étant bien établie, nous avons cependant ensuite cherché à développer une approche alternative et complémentaire. Dans cette optique, nous avons imaginé intégrer dès le départ le groupement *p*-méthoxyphényle présent au niveau de la chaîne latérale hydroxylée de la pipéridine (**170**).

Nous avons, à cet égard, estimé judicieux de démarrer la synthèse à partir d'un cétoester commercial, le 2-(4-méthoxyphényl)-2-oxoacétate de méthyle, possédant des fonctions aisément modulables pour pouvoir s'adapter à notre seconde démarche synthétique.

Le schéma de rétrosynthèse (3-14) précise tous les intervenants de la stratégie mise en œuvre dans cette nouvelle démarche.

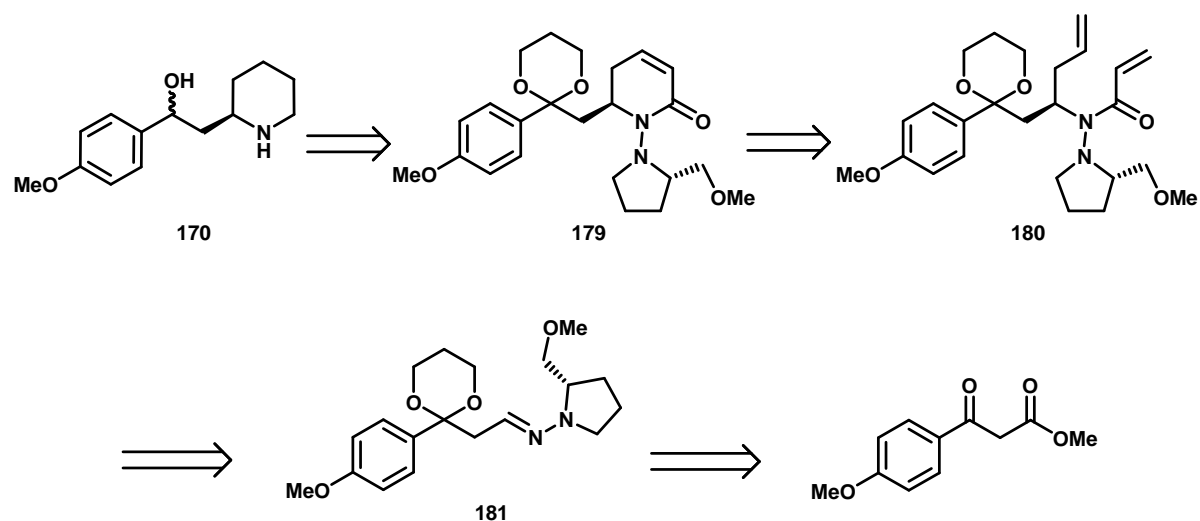


Schéma 3-14

L'aminoalcool ciblé (**170**) devrait être accessible par un traitement réducteur appliqué à l'ènehydrazide (**179**). Ce dernier devrait, quant à lui, être obtenu par une réaction de métathèse cyclisante sur le diènehydrazide (**180**). Concernant l'introduction du centre d'asymétrie, celle-ci devrait, comme dans la première approche, être assurée *via* une addition nucléophile diastéréosélective réalisée sur la SAMP-hydrazone (**181**). (Schéma 3-14).

a) Synthèse de la SAMP-hydrazone (181) :

Partant du cétoester commercial, nous avons dans un premier temps concentré nos efforts sur la synthèse de la SAMP-hydrazone (**181**). Celle-ci a été préparée selon un protocole réactionnel basé sur l'enchaînement de réactions suivant :

- Protection de la fonction cétonique sous forme d'un acétal cyclique à 6 chaînons.
- Réduction de l'ester (**182**) en alcool primaire (**183**) suivie de son oxydation en aldéhyde (**184**) en présence de dichromate de pyridinium (PDC).
- Traitement de l'aldéhyde (**184**) avec la (*S*)-1-amino-2-(méthoxyméthyl)pyrrolidine (SAMP) (**1**).

Cet enchaînement de quatre étapes, permettant un accès à l'hydrazone (**181**) avec un rendement global de 60%, est exposé sur le schéma (3-15).

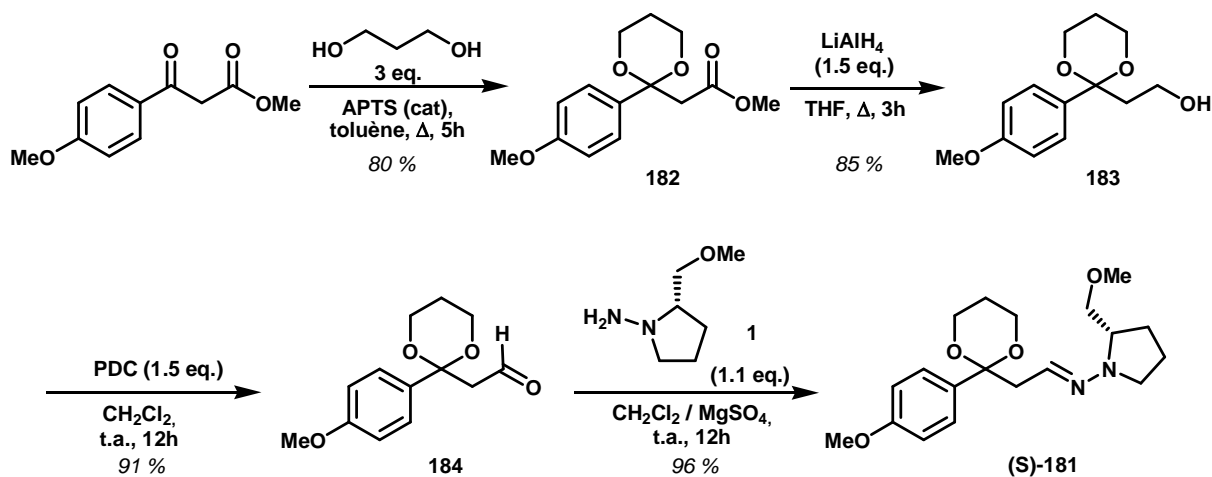


Schéma 3-15

b) Obtention de l'aminoalcool (170) :

De la même manière que précédemment, l'attaque nucléophile, réalisée par ajout d'allyllithium sur la SAMP-hydrazone (**181**), s'est révélée parfaitement diastéréosélective, et l'étape suivante d'acylation en « one-pot » a permis l'obtention du diènehydrazide (**180**) avec un rendement tout à fait correct sur deux étapes. La réaction de métathèse cyclisante appliquée à ce système diénique et dans des conditions relativement douces a conduit à la formation de l'ènehydrazide cyclique diastéréoenrichi (**179**). (Schéma 3-16).

Chapitre III

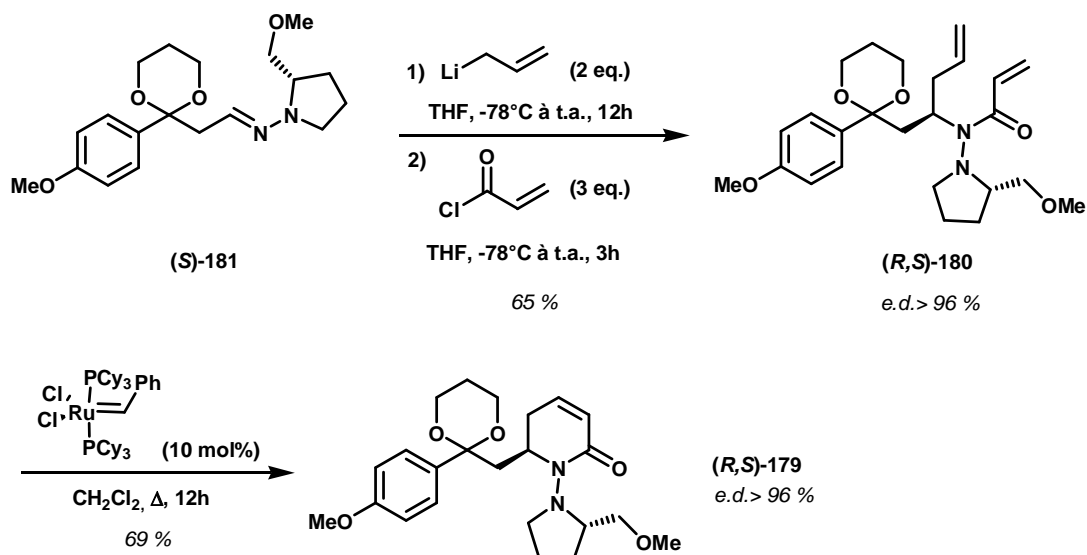


Schéma 3-16

La formation de l'unité lactamique à 6 chaînons étant désormais assurée, la suite de la synthèse comporte deux étapes. La première a consisté à engager l'ènehydrazide (**179**) dans une étape d'hydrogénation catalytique visant à réduire l'insaturation endocyclique pour générer la pipéridinone (**185**). Cet hydrazide ainsi obtenu a ensuite été traité par un large excès d'une solution de $\text{BH}_3 \cdot \text{THF}$ (20 équivalents), ce qui nous permis d'accéder directement au précurseur aminoalcool (**170**) ciblé. (Schéma 3-17).

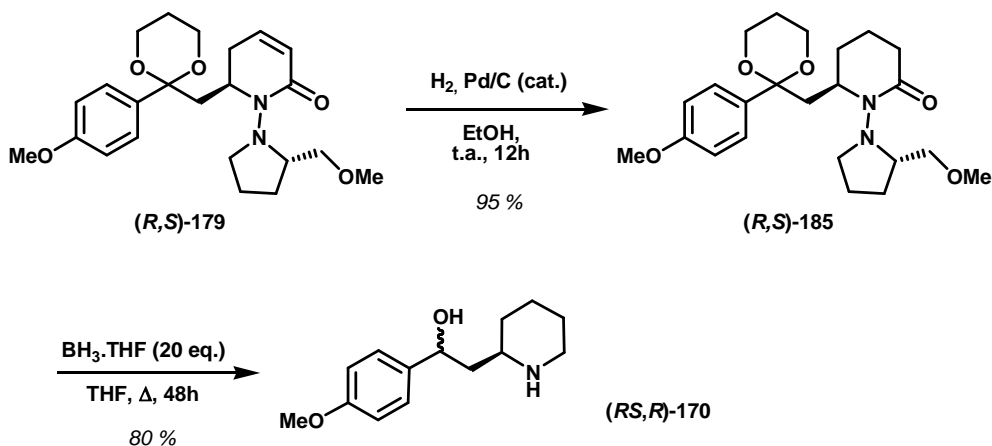


Schéma 3-17

La totalité de cette seconde approche synthétique vers l'aminoalcool (**170**) réalisée en 8 étapes et avec un rendement global de 20 % est résumée sur le schéma (3-18). Elle se révèle plus rentable en termes de rendement et de mise en œuvre expérimentale. C'est donc cette approche qui devrait être retenue et développée si nous étions amenés ultérieurement à décliner ce type de composés à des fins d'évaluation pharmacologique.

Chapitre III

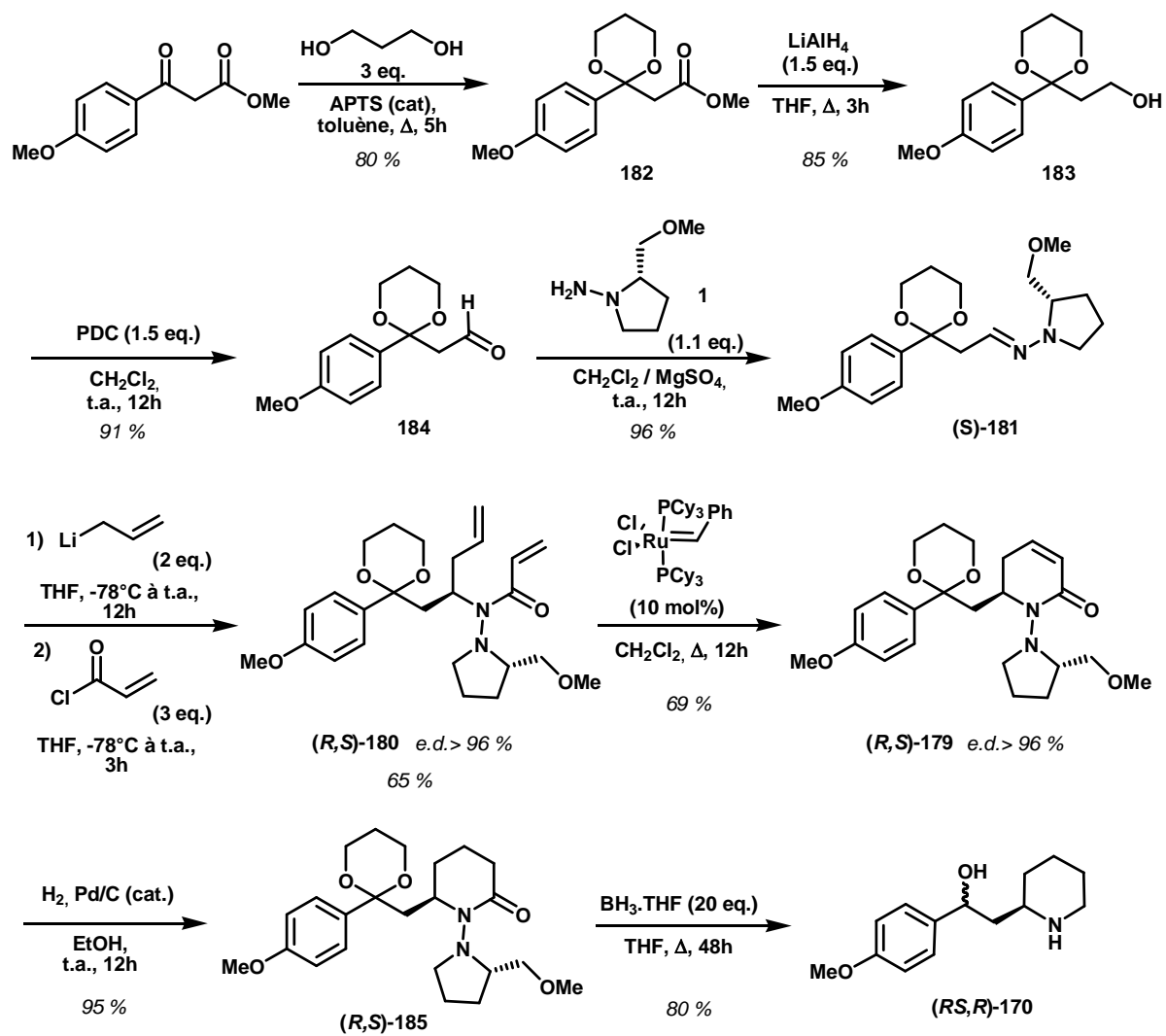
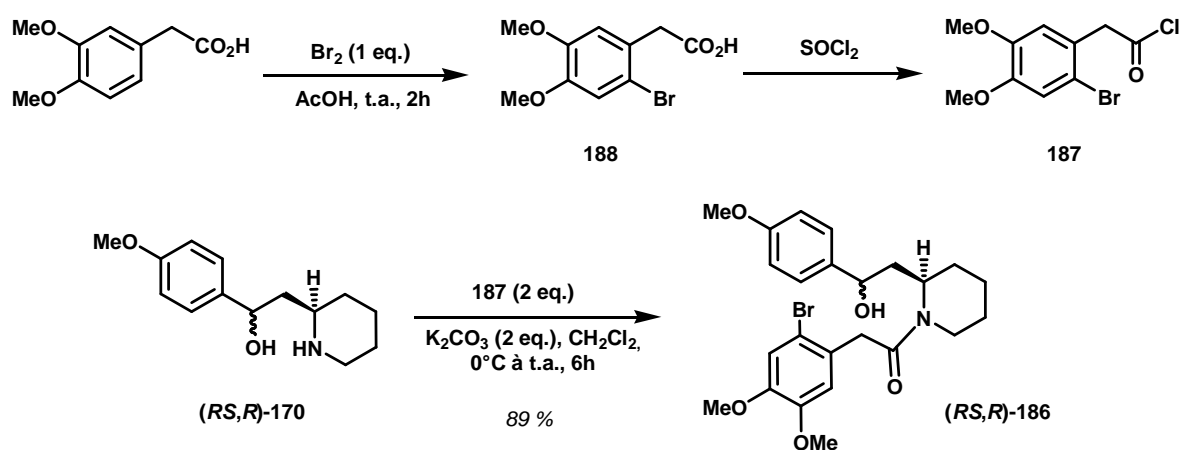


Schéma 3-18

II – Synthèse totale de la (R)-(-)-Boehmériasine A :

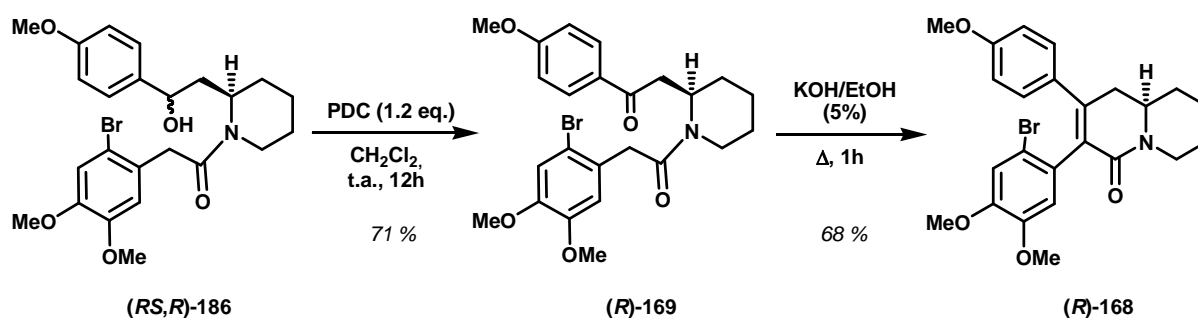
Après avoir réussi à optimiser la synthèse de l'aminoalcool (**170**), intermédiaire clé dans la synthèse totale de la Boehmériasine A, nous nous sommes ensuite attelés à la construction de l'unité phénanthrénique. Celle-ci a été réalisée en cinq étapes :

- Une première étape d'acylation de la fonction amine de l'aminoalcool (**170**) à l'aide du chlorure d'acide (**187**) a permis la formation du composé (**186**). Le chlorure d'acide (**187**) utilisé a, quant à lui, été obtenu en deux étapes à partir de l'acide diméthoxyphénylacétique correspondant par bromation électrophile suivie d'un traitement de l'acide carboxylique (**188**) par le chlorure de thionyle. (*Schéma 3-19*).



- Une seconde étape d'oxydation de la fonction alcool secondaire (composé (**186**)) à l'aide de dichromate de pyridinium (PDC) a permis l'obtention de la cétone (**169**). (*Schéma 3-20*).

- Une troisième étape consistant en une condensation aldolique intramoléculaire, réalisée en présence d'une solution de potasse en milieu alcoolique a permis l'obtention de l'unité lactamique bicyclique (**168**) incorporant une unité halogéno-stilbénique.



• Enfin, les deux dernières étapes ont consisté d'une part en la construction de l'unité phénanthrénique par cyclisation radicalaire du dérivé stilbénique (**168**), et d'autre part en la réduction de la fonction lactamique permettant l'obtention de la (*R*)-(-)-Boehmériasine A.

En ce qui concerne la construction de l'unité phénanthrénique à partir du dérivé stilbénique, nous avons pu remarquer que l'état de l'art recensait de multiples techniques de création de liaisons aryl-aryl. Les principales méthodes de couplage biarylique font essentiellement appel soit à des synthèses de type Pschorr, soit à des procédés de couplage oxydant phénoliques ou non-phénoliques.²² Notre choix s'est cependant porté vers une approche radicalaire de déhydrohalogénéation²³, du fait de la présence d'un atome de brome sur l'un des noyaux aromatiques du composé (**168**). Ainsi, l'emploi d'hydruure de tributyle étain (Bu_3SnH) associé à l'AIBN comme catalyseur nous a permis de synthétiser avec succès le composé (**189**), précurseur direct de la Boehmériasine A, avec de bien meilleurs rendement que par la voie photochimique également envisagée. (Schéma 3-21).

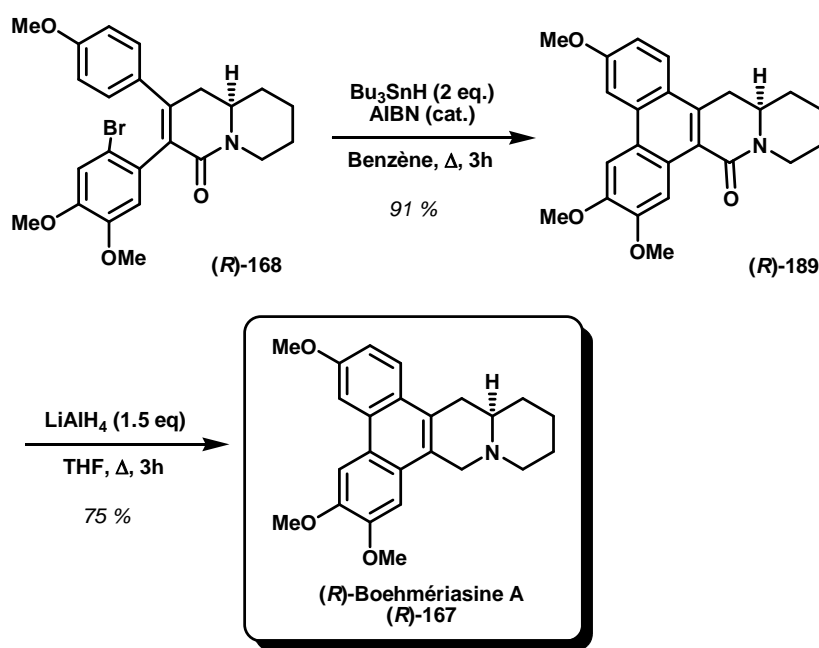


Schéma 3-21

La dernière étape de cette synthèse a été réalisée quant à elle à l'aide d'un excès hydruure double d'aluminium et de lithium (LiAlH_4) au reflux du THF, ce qui a permis de réduire la fonction lactamique et d'obtenir la (*R*)-(-)-Boehmériasine A (**167**) avec un excellent rendement et un excès énantiomérique supérieur à 96%. Le pouvoir rotatoire du composé ainsi synthétisé s'est par ailleurs révélé en accord avec celui décrit dans la littérature.¹

²² (a) Floyd, A.J., Dike, S.F., Ward, S.E., *Chem. Rev.*, **1976**, 76, 509. (b) Bringmann, G., Walter, R., Weirich, R., *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.*, **1990**, 29, 977.

²³ Narasimhan, N.S., Aidhen, I.S., *Tetrahedron Lett.*, **1988**, 29, 2987.

Chapitre III

Le schéma (3-22) regroupe les cinq dernières étapes ayant permis l'obtention de la Boehmériasine A (**167**) à partir du précurseur aminoalcool (**170**) avec un rendement global de 29%.

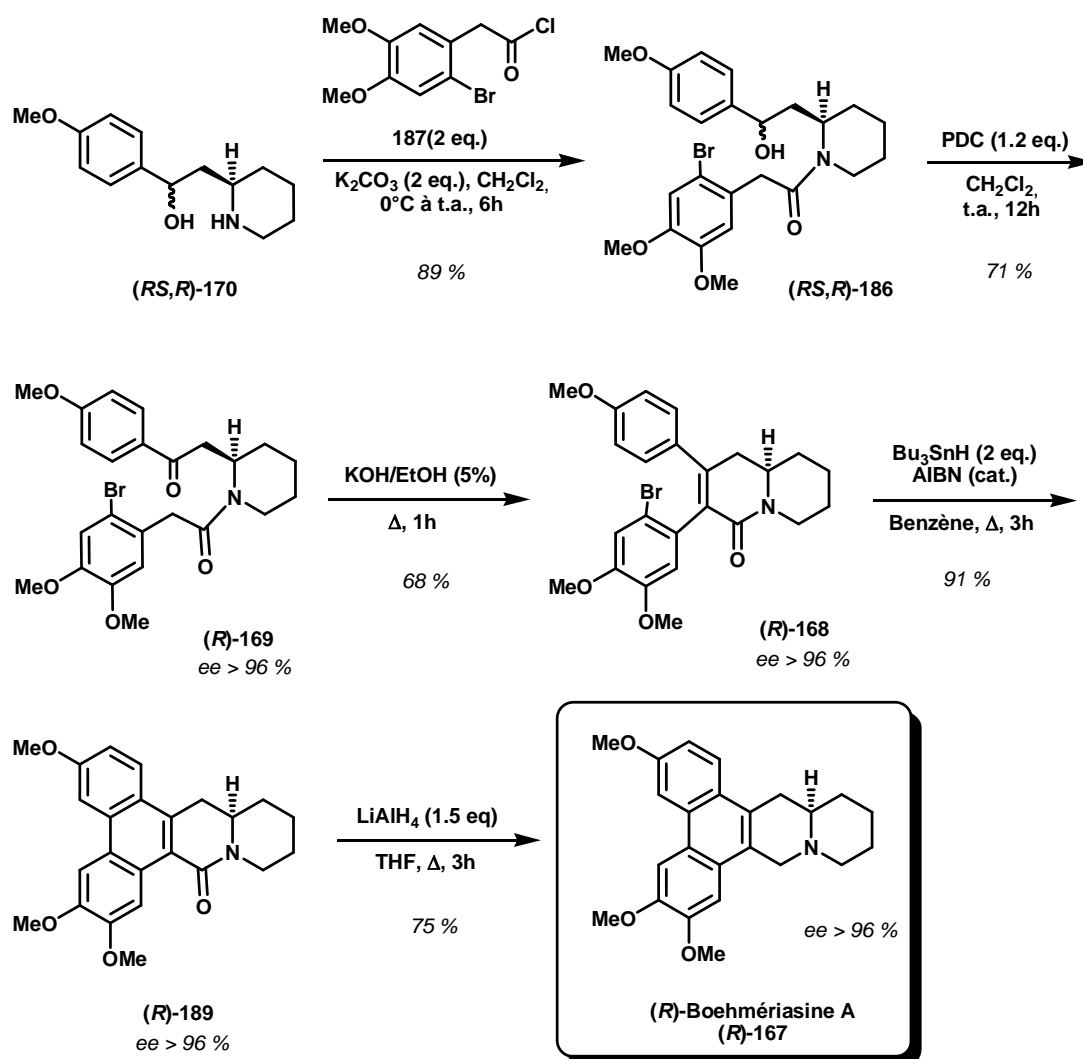


Schéma 3-22

III – Limites et développement :

L'approche synthétique développée dans ce chapitre ne semble pas cantonnée uniquement à l'obtention de la Boehméiasine A.

- D'une part, la stratégie mise en œuvre pour la construction de l'unité pipéridine hydroxylée (**170**) passe par la formation préalable d'intermédiaires hautement fonctionnalisables qui devraient nous permettre des variations structurales plus ou moins importantes sur les modèles.

→ La présence de la double liaison C=C endocyclique générée lors de la réaction de métathèse cyclisante devrait en effet autoriser certaines fonctionnalisations faisant appel à des réactions propres aux alcènes.

→ En considérant, au moment de l'attaque nucléophile 1,2 sur les SAMP-hydrzones, l'insertion de vinyllithium au lieu de l'allyllithium, la réaction de métathèse cyclisante qui s'en suit devrait quant à elle nous permettre d'accéder aux structures de terme inférieur, les phénanthroindolizidines, telles que l'Antofine²⁴ ou la Tylophorine²⁵. (Schéma 3-23).

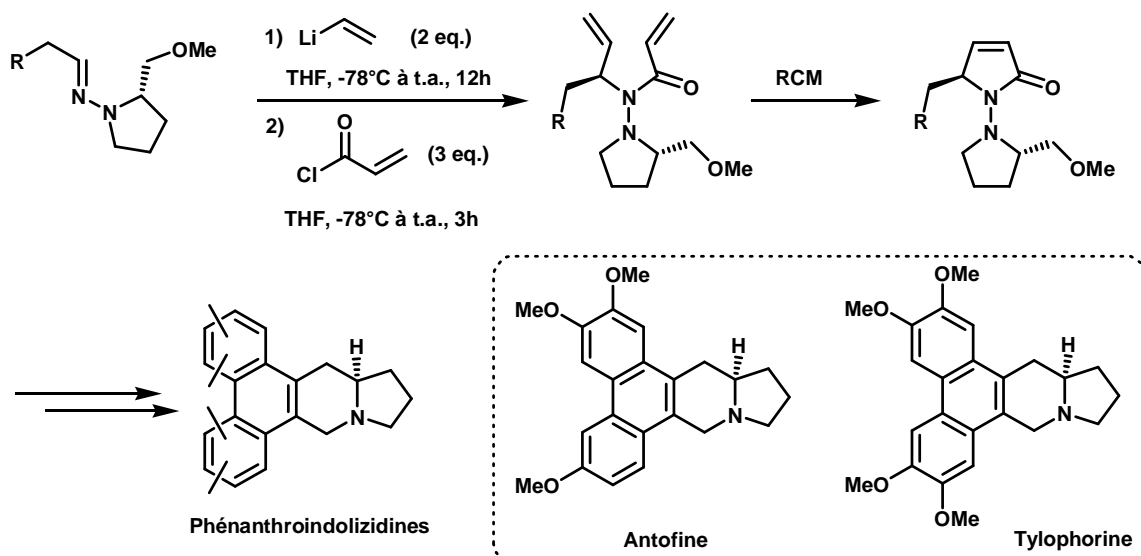


Schéma 3-23

- D'autre part la réaction de cyclisation radicalaire, intervenant lors de la formation du squelette phénanthrénique, devrait tolérer des variations multiples en ce qui concerne la nature et la position des substituants sur les noyaux aromatiques, à l'exception tout de même des substituants halogénés. A titre d'exemple, la synthèse de la Cryptopleurine devrait être réalisable sur la base du principe réactionnel développé ici.

²⁴ Fang, S.D., Zhang, R., Chen, Y., Xu, C.F., *Acta Bot. Sin.*, **1989**, 31, 934.

²⁵ Ratnagiriswaran, A.N., Venkatachalam, K., *Indian J. Med. Res.*, **1935**, 22, 433.

Conclusion :

Le travail exposé dans ce chapitre a porté sur l'élaboration de la première voie de synthèse totale d'un alcaloïde appartenant à la famille des phénanthroquinolizidines récemment découvert, la Boehmériasine A.

La stratégie que nous avons développée s'appuie sur la combinaison d'une addition diastéréosélective d'allyllithium sur des hydrazones chirales et d'une réaction de métathèse intramoléculaire sur des diènehydrazides.

Deux approches originales vers la synthèse de l'aminoalcool clé (**170**) ont été développées dans le but d'optimiser le rendement global et de diminuer le nombre d'étapes. Enfin la (*R*)-(-)-Boehmériasine A (**167**) a été synthétisée en 13 étapes avec un rendement global de 6%, ce qui reste tout à fait acceptable pour une synthèse totale énantiosélective d'alcaloïdes.

Outre la synthèse totale de la Boehmériasine A, la méthode employée tout au long de cette étude devrait pouvoir s'étendre à une vaste gamme de phénanthroquino- et -indolizidines, dont le potentiel pharmacologique a été démontré.

Références Bibliographiques relatives au Chapitre III

1. Luo, Y., Liu, Y., Luo, D., Gao, X., Li, B., Zhang, G., *Planta Med.*, **2003**, *69*, 842.
2. Yan, J., Luo, D., Luo, Y., Gao, X., Zhang, G., *Int. J. Gynecol. Cancer*, **2006**, *16*, 165.
3. (a) Bick, I.R.C., Sinchai, W., *The Alkaloids*, **1981**, *XIX*, 193.
(b) Gao, W., Lam, W., Zhong, S., Kaczmarek, C., Baker, D.C., Cheng, Y-C., *Cancer Res.*, **2004**, *64*, 678.
(c) Chuang, T-H., Lee, S-J., Yang, C-W., Wu, P-L., *Org. Biomol. Chem.*, **2006**, *4*, 860.
4. Wei, H., Yan, J., Liu, J., Luo, D., Zhang, J., Gao, X., *J. Med. Plant. Res.*, **2009**, *3*, 35.
5. (a) Staerk, D., Lykkeberg, A.K., Christensen, J., Budnik, B., Abe, F., Jaroszewski, J.W., *J. Nat. Prod.*, **2002**, *65*, 1299.
(b) Huang, X., Gao, S., Fan, L., Yu, S., Liang, X., *Planta Med.*, **2004**, *70*, 441.
(c) Fu, Y., Lee, S.K., Min, H-Y., Lee, T., Lee, J., Cheng, M., Kim, S., *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, **2007**, *17*, 97.
6. (a) Li, Z., Jin, Z., Huang, R., *Synthesis*, **2001**, 2365.
(b) Michael, J.P., *Nat. Prod. Rep.*, **2005**, *22*, 603.
(c) Michael, J.P., *Nat. Prod. Rep.*, **2008**, *25*, 139.
7. (a) Cragg, J.E., Herbert, R.B., *J. Chem. Soc., Perkin Trans. I*, **1982**, 2487.
(b) Iida, H., Watanabe, Y., Tanaka, M., Kibayashi, C., *J. Org. Chem.*, **1984**, *49*, 2412.
(c) Iwao, M., Mahalanabis, K.K., Watanabe, M., De Silva, S.O., Snieckus, V., *Tetrahedron*, **1983**, *39*, 1955.
(d) Grieco, P.A., Parker, D.T., *J. Org. Chem.*, **1988**, *53*, 3325.
(e) Lebrun, S., Couture, A., Deniau, E., Grandclaudeon, P., *Tetrahedron*, **1999**, *55*, 2659.
(f) Kim, S., Lee, Y.M., Lee, J., Lee, T., Fu, Y., Song, Y., Cho, J., Kim, D., *J. Org. Chem.*, **2007**, *72*, 4886.
8. Fürstner, A., Kennedy, J.W.J., *Chem. Eur. J.*, **2006**, *12*, 7398.
9. Buckley, T.F., III., Rappoport, H., *J. Org. Chem.*, **1983**, *48*, 4222.
10. Buckley, T.F., III., Rappoport, H., *J. Am. Chem. Soc.*, **1982**, *104*, 4446.
11. (a) Suzuki, H., Aoyagi, S., Kibayashi, C., *Tetrahedron Lett.*, **1995**, *36*, 935.
(b) Suzuki, H., Aoyagi, S., Kibayashi, C., *J. Org. Chem.*, **1995**, *60*, 6114.
12. Suzuki, H., Aoyagi, S., Kibayashi, C., *Tetrahedron Lett.*, **1994**, *35*, 6119.
13. Kim, S., Lee, T., Lee, E., Lee, J., Fan, G-J., Lee, S.K., Kim, D., *J. Org. Chem.*, **2004**, *69*, 3144.
14. Lee, T., Kim, S., *Tetrahedron : Asymmetry*, **2003**, *14*, 1951.
15. Overman, L.E., *J. Am. Chem. Soc.*, **1976**, *98*, 2901.

16. (a) O'Hagan, D., *Nat. Prod. Rep.*, **1997**, *14*, 637.
(b) Bailey, P.D., Millwood, P.A., Smith, P.D., *Chem. Comm.*, **1998**, 633.
(c) Laschat, S., Dickner, T., *Synthesis*, **2000**, 1781.
(d) Felpin, F-X., Lebreton, J., *Eur. J. Org. Chem.*, **2003**, 3693.
(e) Cossy, J., *Chem. Rec.*, **2005**, *5*, 70.
(f) Majumdar, K.C., Muhuri, S., *Heterocycles*, **2009**, *78*, 1109.
17. Lebrun, S., Couture, A., Deniau, E., Grandclaudon, P., *Synthesis*, **2006**, 3490.
18. (a) Enders, D., Schubert, H., Nübling, C., *Angew. Int. Ed. Engl.*, **1986**, *25*, 1109.
(b) Enders, D., Reinhold, U., *Tetrahedron : Asymmetry*, **1997**, *8*, 1895.
(c) Bloch, R., *Chem. Rev.*, **1998**, *98*, 1407.
19. (a) Lebrun, S., Couture, A., Deniau, E., Grandclaudon, P., *Org. Lett.*, **2007**, *9*, 2473.
(b) Lebrun, S., Couture, A., Deniau, E., Grandclaudon, P., *Synthesis*, **2008**, 2771.
(c) Lebrun, S., Couture, A., Deniau, E., Grandclaudon, P., *Tetrahedron : Asymmetry*, **2008**, *19*, 1245.
(d) Lebrun, S., Couture, A., Deniau, E., Grandclaudon, P., *Chirality*, **2009**, sous presse.
20. Tamaru, Y., Harada, T., Nishi, S., Yoshida, Z., *Tetrahedron Lett.*, **1982**, *23*, 2383.
21. (a) Feuer, H., Brown Jr., F., *J. Org. Chem.*, **1970**, *35*, 1468.
(b) Enders, D., Lochtmann, R., Meiers, M., Müller, S., Lazny, R., *Synlett.*, **1998**, 1182.
22. (a) Floyd, A.J., Dike, S.F., Ward, S.E., *Chem. Rev.*, **1976**, *76*, 509.
(b) Bringmann, G., Walter, R., Weirich, R., *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.*, **1990**, *29*, 977.
23. Narasimhan, N.S., Aidhen, I.S., *Tetrahedron Lett.*, **1988**, *29*, 2987.
24. Fang, S.D., Zhang, R., Chen, Y., Xu, C.F., *Acta Bot. Sin.*, **1989**, *31*, 934.
25. Ratnagiriswaran, A.N., Venkatachalam, K., *Indian J. Med. Res.*, **1935**, *22*, 433.

CONCLUSION GENERALE

Le noyau 2-benzazépine, qui a été au cœur de notre étude, représente la clé de voute d'un bon nombre d'alcaloïdes (galanthamine, montanine, wilsonine, aurantioclavine, ribasine...), mais aussi l'unité structurale centrale de très nombreux composés synthétiques présentant des propriétés pharmacologiques intéressantes, et ceci dans des domaines extrêmement variés. Les exemples recensés dans la littérature leur confèrent en effet des applications potentielles comme agents anti-leucémiques, anticoagulants, mais également dans le traitement de la maladie d'Alzheimer ainsi que dans les troubles cardiovasculaires. Il était donc intéressant d'établir de nouvelles techniques d'assemblage de ces modèles permettant la maîtrise des sites de substitution sur la partie aromatique comme sur l'entité hétérocyclique à 7 chaînons avec contrôle des différents centres stéréogéniques.

Le travail rapporté dans le premier chapitre a donc porté sur l'élaboration et le développement d'une stratégie générale d'accès aux tétrahydro-2-benzazépines diversement substituées sur les positions 3, 4 et 5 de l'unité azépinique. Le contrôle des centres stéréogéniques sur les positions 3 et 4 a été assuré par des réactions d' α -alkylation et d'addition nucléophiles 1,2 sur des SAMP-hydrazones. L'emploi de ces dernières dans des réactions d'addition 1,4 sur des esters α,β -insaturés nous a par ailleurs permis de concevoir une voie de synthèse asymétrique d'une toute nouvelle gamme de 2-benzazépines bridgées dont le potentiel synthétique et pharmacologique reste à être exploré. (*Schéma C-1*).

Dans la seconde partie de ce mémoire, nous nous sommes concentrés sur une nouvelle voie d'accès visant à substituer asymétriquement la dernière position du cycle azépinique « épargnée » par cette méthode : la position 1. Ainsi, nous avons élaboré une nouvelle voie de synthèse énantiosélective de 1-alkyl-2-benzazépines associant une attaque diastéréosélective sur des SAMP-hydrazones chirales et une réaction de métathèse cyclisante appliquée à des diènehydrazides énantioenrichis. La viabilité de notre méthode a été garantie en travaillant sur différents modèles poly et diversement substitués sur le noyau aromatique, et en incorporant une chaîne alkyle de longueur variable en position 1 du noyau azépine. Cette nouvelle voie de synthèse offre de larges possibilités de fonctionnalisation en comparaison avec les deux seules voies de synthèse asymétrique actuellement décrites dans la littérature.

Enfin, désireux de montrer l'étendue du potentiel synthétique de la méthodologie développée dans le deuxième chapitre, nous avons, dans la dernière partie de ce mémoire, élaboré la première voie de synthèse asymétrique d'un alcaloïde de la famille des phénanthroquinolizidines, récemment découvert dans le monde végétal : la Boehmériasine A.

Conclusion générale

Ce composé présente de remarquables activités biologiques, notamment en tant qu'agent anticancéreux. (*Schéma synoptique C-2*). La méthode employée tout au long de cette étude devrait pouvoir s'étendre à une vaste gamme de phénanthroquino- et -indolizidines, dont le potentiel pharmacologique a été démontré.

A ce jour, l'ensemble des travaux présentés dans ce mémoire a donné lieu à deux publications dans des journaux scientifiques (« *European Journal of Organic Chemistry* » et « *Tetrahedron : Asymmetry* »), l'étude des benzazépines bridées ainsi que la synthèse totale de la Boehmériasine A étant en cours de rédaction.

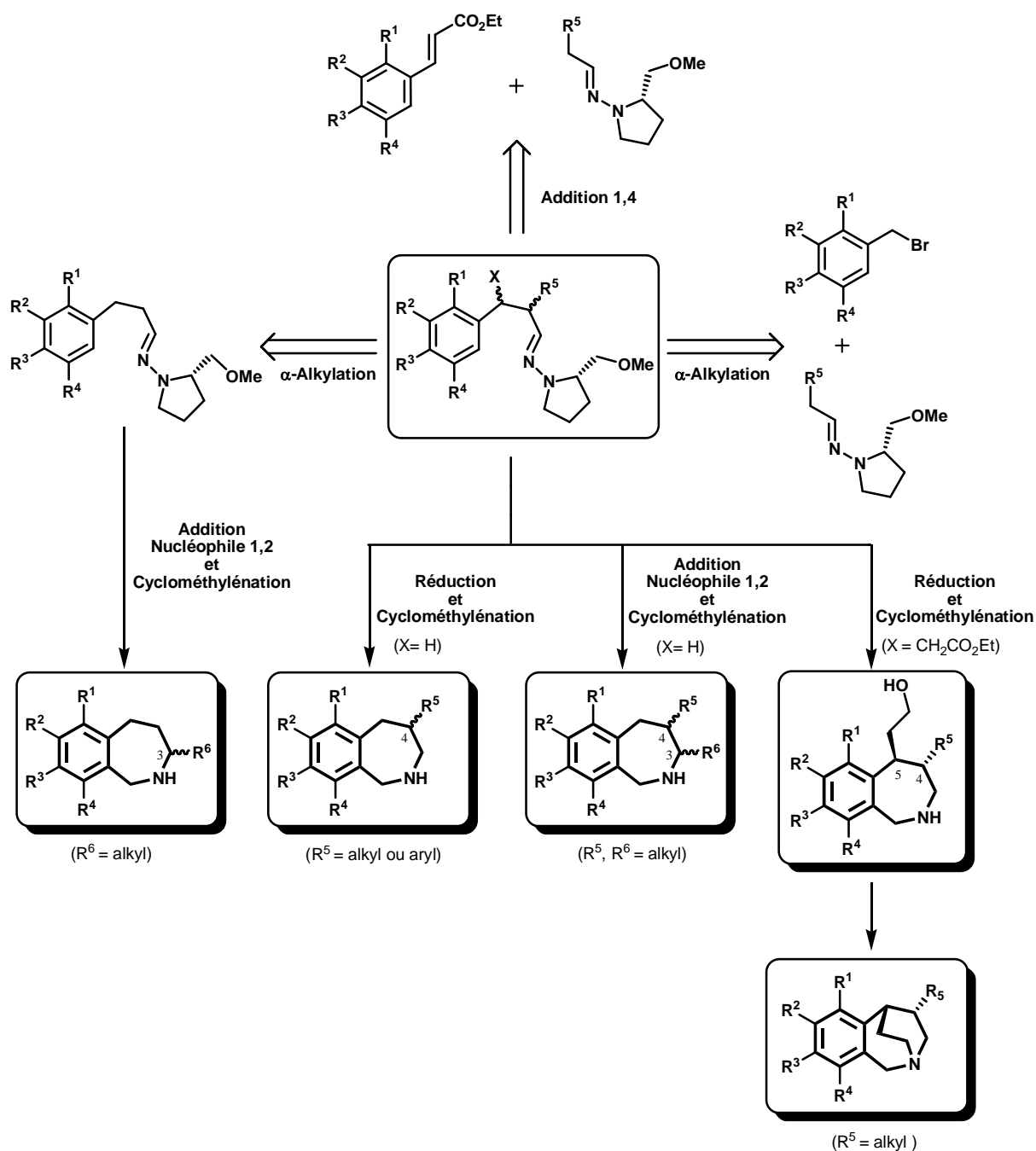


Schéma C-1

Experimental Part

GENERAL:

All starting materials were purchased either from Acros Organics or Sigma-Aldrich companies.

Anhydrous solvents were dried according to standard procedures. HPLC grade *N,N*-dimethylformamide (DMF) was used as supplied. Dry glassware for moisture-sensitive reactions was obtained by oven-drying. Most of the reactions were carried out under argon as an inert atmosphere. Reagent transfer was performed by syringe.

Analytical thin-layer chromatography (TLC) was carried out on aluminium plates precoated with silica gel Kieselgel F₂₅₄ (Merck). Products were visualized either by UV light (254 nm and 365 nm), or by staining the plate with a 1% ninhydrin solution in methanol (w/v) followed by heating. Column chromatography refers to the method of Still *et al.*¹ and was carried out using silica gel Merck Kieselgel 60M (0.040-0.063 mm).

Melting points were determined using an electrothermal Reichert Thermopan microscope and are uncorrected.

¹H and ¹³C NMR spectra were recorded on a Bruker AM 300 WB spectrometer (respectively at 300 and 75 MHz); chemical shifts (ppm) are reported with respect to SiMe₄ as reference.

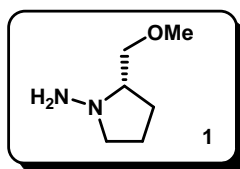
Elemental analyses were obtained using a Carlo-Erba CHNS-11110 equipment.

Optical rotatory powers were determined using a Perkin-Elmer model 343 polarimeter.

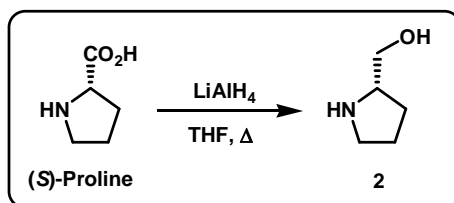
¹ Still, W.C., Kahn, M., Mitra, A., *J. Org. Chem.* **1978**, *43*, 2923

A) EXPERIMENTAL PART RELATING TO THE FIRST CHAPTER:

I – Synthesis of the SAMP¹ (1) as chiral auxiliary:



1) Synthesis of (S)-2-hydroxymethylpyrrolidine (2):

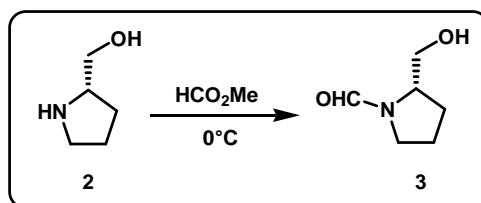


In a 4-L, three-necked, round-bottomed flask equipped with a heating mantle, an overhead stirrer bearing two-bladed propeller, an effective reflux condenser with a drying tube, were placed 2.5 L of anhydrous THF and lithium aluminium hydride (LiAlH_4) (60 g, 1.56 mol). The suspension was heated under reflux for 15 min, after which time the heating mantle was switched off, and powdered (*S*)-proline (115.1 g, 1 mol) was added in small portions to the boiling mixture at such a rate as to maintain reflux. The addition required 45 min, and the reaction mixture was kept boiling for an additional 1 h. Excess of LiAlH_4 was then decomposed by cautiously adding a solution of 25% KOH aqueous solution (115 mL). On hydrolysis, white salts precipitated and stirring became difficult. After addition completed, the mixture was refluxed for 15 min and the hot solution was filtered. Any remaining prolinol was extracted from the precipitate by refluxing with THF (1.5 L) followed again by filtration. The combined filtrates were concentrated under reduced pressure to yield 100 g of the crude product (**2**) as pale yellow oil.

Yield: 99 % (Crude product)

¹ Enders, D., Fey, P., Kipphardt, H., *Org. Synth.*, Coll. Vol. 8, **1993**, 26.

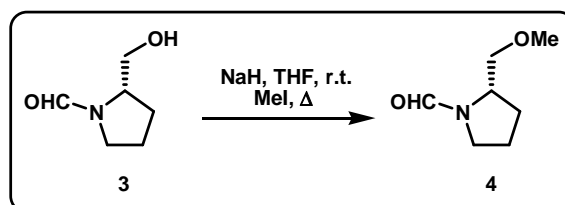
2) Synthesis of (S)-1-formyl-2-hydroxymethylpyrrolidine (3):



To the stirred crude (S)-2-hydroxymethylpyrrolidine (**2**) (1 mol) cooled at 0°C in a 2-L flask was added dropwise methyl formate (80 mL, 1.3 mol), and stirring was continued for 30 min at 0°C to give a green-coloured solution. Excess of methyl formate was evaporated at 30°C, affording a dark oil, which was taken up in 600 mL of dichloromethane and dried twice by stirring over MgSO₄. After filtration through Celite[®], the filtrate was concentrated under reduced pressure to yield the crude N-formyl compound (**3**) (130 g, 1 mol), which was used in the next step without further purification.

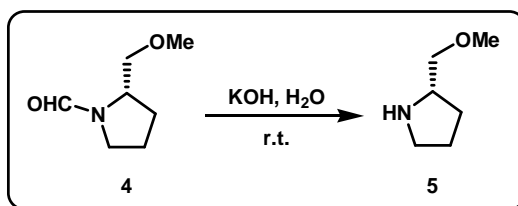
Yield: 100 % (Crude product)

3) Synthesis of (S)-1-formyl-2-methoxymethylpyrrolidine (4):



A 4-L, three-necked flask, fitted with a magnetic stirrer, a reflux condenser, a low-temperature thermometer, and a mineral oil bubbler was charged with a solution of the crude formyl derivative (**3**) in dry THF (1.5 L) and flushed with argon. The solution was cooled to -50°C to -60°C, the cooling bath was removed, and methyl iodide (81 mL, 1.3 mol) was added. Then sodium hydride (NaH) (28.8 g, 1.2 mol) was carefully added in one portion. The apparatus was flushed again with argon and allowed to warm to room temperature. During that period, hydrogen gas evolved and a grey solid precipitated, which caused stirring to become difficult. At about 0°C the precipitate dissolved exothermally under strong evolution of hydrogen. The solution was refluxed for 15 min and quenched by slow addition of 90 mL of 6N HCl solution, without external heating. THF was then removed under reduced pressure to yield the O-methylated compound (**4**) in water.

4) Synthesis of (S)-2-methoxymethylpyrrolidine (5):



A solution of potassium hydroxide (180 g in 720 mL of water) was added to the crude compound (4) and the mixture was stirred at room temperature under argon atmosphere overnight. Saturation with potassium carbonate (500 g) caused precipitation of potassium salts, which were filtered and washed with ether. The filtrate was extracted with ether (3 x 300 mL), and the ethereal layer was evaporated to dryness *in vacuo* to afford the crude (S)-2-methoxymethylpyrrolidine (5), which was purified by distillation (b.p. = 62°C at 40 mmHg).

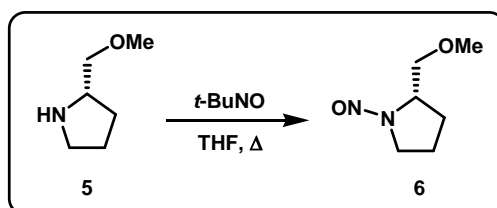
Yield: 87 % (100 g)

¹H NMR (CDCl₃): δ 1.74-1.81 (m, 1H, CH₂), 1.98-2.16 (m, 3H, CH₂), 3.30 (t, 2H, *J* = 7.6 Hz, OCH₂), 3.40 (s, 3H, OCH₃), 3.50 (1H, dd, *J* = 10.6-7.8 Hz, CH₂N), 3.64 (dd, 1H, *J* = 10.6-3.6 Hz, CH₂N), 3.70-3.80 (m, 1H, CH). [NH not observed]

¹³C NMR (CDCl₃): δ 24.8 (CH₂), 27.3 (CH₂), 46.6 (CH₂N), 59.3 (CH), 60.7 (OCH₃), 72.0 (OCH₂).

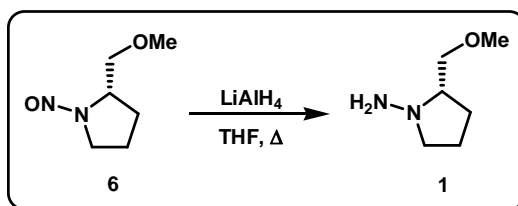
[α]_D²⁵ (c = 0.6, CHCl₃) = 2.8.

5) Synthesis of (S)-2-methoxymethyl-1-nitrosopyrrolidine (6):



In a 2-L flask, fitted with a magnetic stirrer and a reflux condenser, was refluxed for 12 h a solution of (S)-2-methoxymethylpyrrolidine (5) (100 g, 0.87 mol) and 2-methyl-2-nitrosooxypropane (270 mL) in THF (1.5 L). After cooling, the solvent was evaporated *in vacuo* to afford the desired crude nitroso compound (86.4 g), which was used in the next step without further purification.

Yield: 69 % (Crude product)

6) Synthesis of (S)-1-amino-2-(methoxymethyl)pyrrolidine (SAMP) (1):

In a 4-L, three-necked, round-bottomed flask equipped with a heating mantle, an overhead stirrer bearing two-bladed propeller, an effective reflux condenser with a drying tube were placed 2 L of anhydrous THF and lithium aluminium hydride (LiAlH₄) (58 g, 1.26 mol). The suspension was heated under reflux for 15 min, after which time the heating mantle was switched off, and the nitrosamine intermediate (**6**) (86.4 g, 0.60 mol) was added in small portions to the boiling mixture at such a rate as to maintain reflux. The addition required 45 min, and the reaction mixture was kept boiling for an additional 1 h. Excess of LiAlH₄ was then decomposed by cautiously adding a solution of 25% KOH aqueous solution (115 mL). On hydrolysis, white salts precipitated and stirring became difficult. After addition completed, the mixture was refluxed for 15 min, and after cooling, the solution was filtered. Any remaining SAMP was extracted from the precipitate by refluxing 1 h with THF (1 L) followed again by filtration. The combined filtrates were dried over MgSO₄ and concentrated under reduced pressure. The crude compound was distilled under reduced pressure to yield the desired chiral auxiliary SAMP (**1**) (78 g, 0.60 mol). (b.p. = 56-57°C at 3 mmHg).

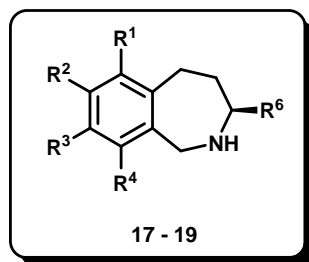
Yield: 100 %

¹H NMR (CDCl₃): δ 1.40-2.10 (m, 4H, CH₂), 2.11-2.59 (m, 2H, CH₂N), 2.97-3.16 (m, 3H, NH₂ and CH), 3.30 (s, 3H, OCH₃), 3.35-3.44 (m, 2H, CH₂O).

[α]_D²⁵ (c = 0.9, CHCl₃) = -74.6. (lit.² [α]_D²⁰ (neat) = -73.5)

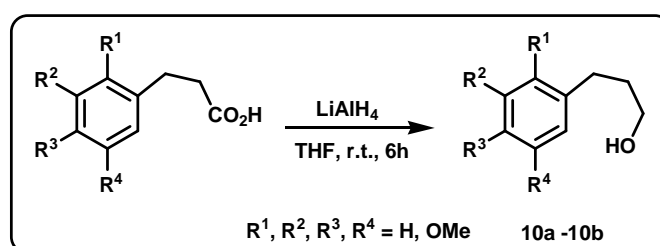
² Enders, D., Eichenauer, H., *Chem. Ber.*, **1979**, 112, 2933.

II – Synthesis of the 3-substituted 2-benzo[*c*]azepines (17-19):



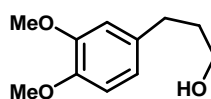
1) Synthesis of the SAMP-Hydrazones (7 & 8):

a) General procedure for the synthesis of alcohols (10a-b):



To a stirred suspension of lithium aluminium hydride (4.35 g, 115 mmol) in THF (150 mL), cooled at 0°C, was slowly added solid the appropriate phenylpropionic acid derivative (44 mmol). The reaction mixture was stirred at 25°C for 6 h (drying tube). Successive portions of water (5 mL), 15% aqueous potassium hydroxide (5 mL), and water (15 mL) were slowly added. The precipitate was removed by filtration and washed with ether. From the combined ether solution was isolated a colourless oil which was used without further purification.

• 3-(3,4-Dimethoxyphenyl)propan-1-ol (10a)³:



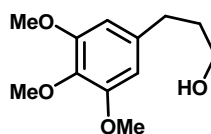
Yield: 97% (8.38 g)

¹H NMR (CDCl₃): δ 1.54 (br s, 1H, OH), 1.83-1.91 (m, 2H, CH₂CH₂OH), 2.66 (t, 2H, *J* = 7.4 Hz, ΦCH₂), 3.68 (t, 2H, *J* = 6.4 Hz, CH₂OH), 3.86 (s, 3H, OCH₃), 3.88 (s, 3H, OCH₃), 6.72-6.82 (m, 3H, H_{arom.}).

¹³C NMR (CDCl₃): δ 32.4 (ΦCH₂CH₂), 34.3 (ΦCH₂), 54.5 (OCH₃), 54.6 (OCH₃), 62.1 (CH₂OH), 110.3 (CH_{arom.}), 110.6 (CH_{arom.}), 119.4 (CH_{arom.}), 131.7 (C_{arom.}), 146.6 (C_{arom.}), 147.2 (C_{arom.}).

³ Bode, J.W., Doyle, M.P., Protopopova, M.N, Zhou, Q-L., *J. Org. Chem.*, **1996**, *61*, 9146.

• **3-(3,4,5-Trimethoxyphenyl)propan-1-ol (10b)**⁴ :

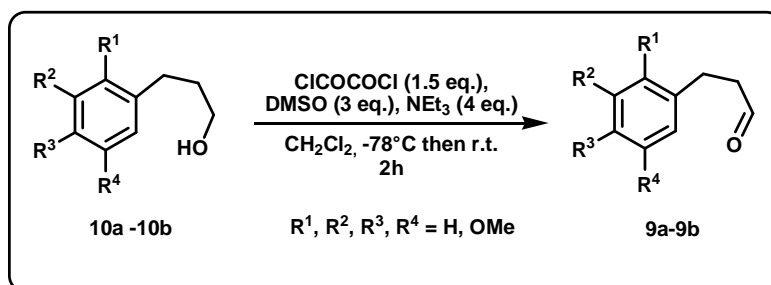


Yield: 98% (9.76 g)

¹H NMR (CDCl₃): δ 1.82-1.89 (m, 2H, CH₂CH₂OH), 2.13 (br s, 1H, OH), 2.60-2.64 (m, 2H, Φ CH₂), 3.66 (t, 2H, J = 6.4 Hz, CH₂OH), 3.81 (s, 3H, OCH₃), 3.84 (s, 6H, 2 \times OCH₃), 6.42 (s, 2H, H_{arom.}).

¹³C NMR (CDCl₃): δ 32.6 (Φ CH₂CH₂), 34.4 (Φ CH₂), 56.1 (2 \times OCH₃), 61.0 (OCH₃), 62.2 (CH₂OH), 105.6 (2 \times CH_{arom.}), 135.8 (C_{arom.}), 137.9 (C_{arom.}), 153.2 (2 \times C_{arom.}).

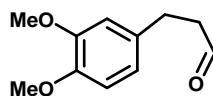
b) General procedure for the synthesis of carboxaldehydes (9a-b):



To a stirred solution of oxalyl chloride (3.05 mL, 36.1 mmol) in dry CH₂Cl₂ (40 mL) at -78°C was added dropwise dry DMSO (5.13 mL, 72.2 mmol) in CH₂Cl₂ (20 mL). After 30 min, the appropriate alcohol (**10a-b**) (24.1 mmol) in CH₂Cl₂ (20 mL) was added over 10 min. After stirring for 1 h at -78°C, the reaction mixture was brought to -60°C and Et₃N (13.4 mL, 96.4 mmol) was slowly added. The mixture was then allowed to warm to room temperature for 2 hours, after which time it was diluted with water (100 mL) and CH₂Cl₂ (50 mL). The organic layer was separated and washed with water (50 mL), brine (50 mL) and dried (MgSO₄). Evaporation of the solvent under reduced pressure afforded an oil, which was purified by flash column chromatography [EtOAc/hexanes (20/80) as eluent] to yield the expected carboxaldehyde (**9a-b**) as a yellow oil.

⁴ Bourdron, J., Commeiras, L., Barbier, P., Bourgarel-Rey, V., Pasquier, E., Vanthuyne, N., Hubaud, J-C., Peyrot, C., Parrain, J-L., *Bioorg. Med. Chem.*, **2006**, *14*, 5540.

• **3-(3,4-Dimethoxyphenyl)propanal (9a)⁵** :

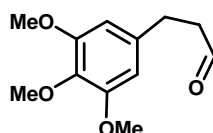


Yield: 88 % (4.12 g)

¹H NMR (CDCl₃): δ 2.76 (t, 2H, *J* = 7.1 Hz, Φ CH₂CH₂), 2.90 (t, 2H, *J* = 7.2 Hz, Φ CH₂), 3.84 (s, 3H, OCH₃), 3.85 (s, 3H, OCH₃), 6.66-6.74 (m, 2H, H_{arom.}), 6.78 (d, 1H, *J* = 8.4 Hz, H_{arom.}), 9.79 (s, 1H, CHO).

¹³C NMR (CDCl₃): δ 26.2 (Φ CH₂), 44.1 (Φ CH₂CH₂), 54.4 (OCH₃), 54.5 (OCH₃), 110.0 (CH_{arom.}), 110.2 (CH_{arom.}), 118.6 (CH_{arom.}), 131.5 (C_{arom.}), 146.1 (C_{arom.}), 147.4 (C_{arom.}), 200.6 (CHO).

• **3-(3,4,5-Trimethoxyphenyl)propanal (9b)⁵** :

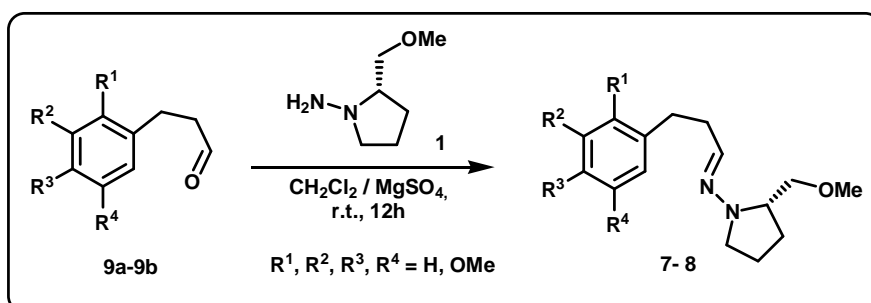


Yield: 84 % (4.54 g)

¹H NMR (CDCl₃): δ 2.74-2.92 (m, 4H, 2 × CH₂), 3.81 (s, 3H, OCH₃), 3.84 (s, 6H, 2 × OCH₃), 6.41 (s, 2H, 2 × H_{arom.}), 9.81 (s, 1H, CHO).

¹³C NMR (CDCl₃): δ 28.6 (Φ CH₂), 45.2 (Φ CH₂CH₂), 56.1 (2 × OCH₃), 60.8 (OCH₃), 105.1 (2 × CH_{arom.}), 136.2 (C_{arom.}), 153.2 (2 × C_{arom.}), 153.4 (C_{arom.}), 201.6 (CHO).

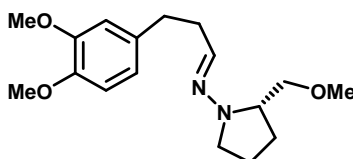
c) General procedure for the synthesis of SAMP-hydrazone (7-8):



⁵ Denniff, P., Whiting, D.A., *J. Chem. Soc., Chem. Commun.*, **1976**, 712.

A solution of the appropriate carboxaldehyde (**9a-b**) (10 mmol), SAMP (1.56 g, 12 mmol) and MgSO₄ (500 mg) in CH₂Cl₂ (50 mL) was stirred at r.t. for 12 h. MgSO₄ was filtered off and the solvent was evaporated under vacuum. The crude residue was purified by flash column chromatography on silica gel (EtOAc/hexanes (40/60) as eluent) to yield hydrazones (**7-8**) as yellow viscous oil.

• **N-[(S)-2-methoxymethylpyrrolidin-1-yl]-[3-(3,4-Dimethoxyphenyl)propylidene]amine (7):**



Yield: 74 % (2.27 g)

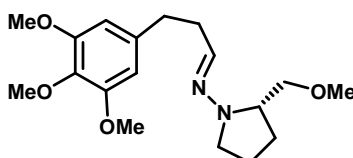
¹H NMR (CDCl₃): δ 1.63-2.04 (m, 4H, 2 × CH₂ SAMP), 2.46-2.59 (m, 2H, CH₂CHN), 2.65-2.84 (m, 3H, ΦCH₂ and 1H CH₂N_{SAMP}), 3.39 (s, 3H, OCH₃ SAMP), 3.27-3.49 (m, 3H, CH₂O SAMP and 1H CH₂N_{SAMP}), 3.51-3.76 (m, 1H, CH_{SAMP}), 3.87 (s, 3H, OCH₃), 3.88 (s, 3H, OCH₃), 6.66 (t, 1H, *J* = 5.1 Hz, CH=N), 6.71-6.88 (m, 3H, H_{arom.}).

¹³C NMR (CDCl₃): δ 22.2 (CH₂ SAMP), 26.6 (CH₂ SAMP), 33.7 (CH₂CHN), 35.1 (ΦCH₂), 50.4 (CH₂N_{SAMP}), 55.8 (OCH₃), 55.9 (OCH₃), 59.2 (OCH₃ SAMP), 63.5 (CH_{SAMP}), 74.8 (CH₂O SAMP), 111.1 (CH_{arom.}), 111.7 (CH_{arom.}), 120.2 (CH_{arom.}), 134.3 (C_{arom.}), 137.7 (CH=N), 147.1 (C_{arom.}), 148.7 (C_{arom.}).

Anal. for C₁₇H₂₆N₂O₃: C, 66.64; H, 8.55; N, 9.14. Found: C, 66.47; H, 8.44; N, 8.88.

[α]_D²⁵ (c = 1.01, CHCl₃) = -69.8.

• **N-[(S)-2-methoxymethylpyrrolidin-1-yl]-[3-(3,4,5-Trimethoxyphenyl)propylidene]amine (8):**



Yield: 68 % (2.29 g)

¹H NMR (CDCl₃): δ 1.72-2.04 (m, 4H, 2 × CH₂ SAMP), 2.47-2.63 (m, 2H, CH₂CHN), 2.67-2.85 (m, 3H, ΦCH₂ and 1H CH₂N_{SAMP}), 3.39 (s, 3H, OCH₃ SAMP), 3.29-3.50 (m, 3H, CH₂O SAMP and 1H CH₂N_{SAMP}), 3.51-3.65 (m, 1H, CH_{SAMP}), 3.84 (s, 3H, OCH₃), 3.86 (s, 6H, 2 × OCH₃), 6.45 (s, 2H, H_{arom.}), 6.68 (t, 1H, *J* = 5.2 Hz, CH=N).

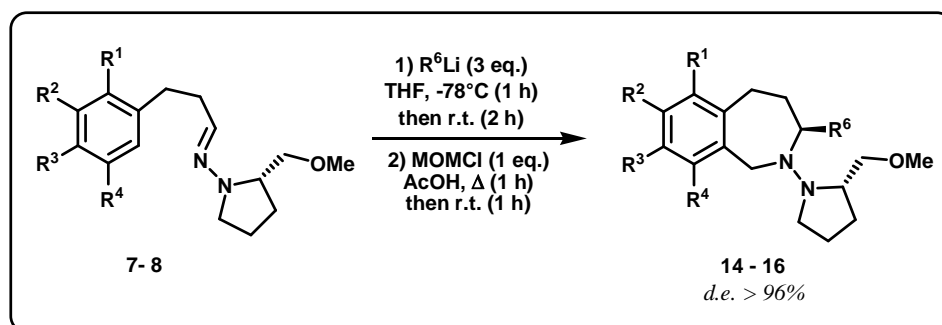
^{13}C NMR (CDCl_3): δ 22.2 ($\text{CH}_2_{\text{SAMP}}$), 26.6 ($\text{CH}_2_{\text{SAMP}}$), 34.5 (CH_2CHN), 34.9 (ΦCH_2), 50.4 ($\text{CH}_2\text{N}_{\text{SAMP}}$), 56.0 ($2 \times \text{OCH}_3$), 59.2 ($\text{OCH}_3_{\text{SAMP}}$), 60.9 (OCH_3), 63.5 (CH_{SAMP}), 74.9 ($\text{CH}_2\text{O}_{\text{SAMP}}$), 105.2 ($2 \times \text{CH}_{\text{arom.}}$), 137.4 ($2 \times \text{C}_{\text{arom.}}$), 137.5 ($\text{CH}=\text{N}$), 153.1 ($2 \times \text{C}_{\text{arom.}}$).

Anal. for $\text{C}_{18}\text{H}_{28}\text{N}_2\text{O}_4$: C, 64.26; H, 8.39; N, 8.33. Found: C, 64.13; H, 8.44; N, 8.13.

$[\alpha]_{\text{D}}^{25}$ ($c = 1.07$, CHCl_3) = -73.5.

2) **Synthesis of the 3-substituted 2-benzoc[clazepines (17-19):**

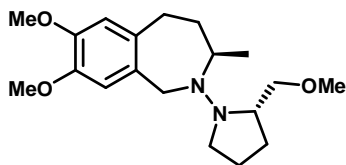
a) **General procedure for nucleophilic addition/cyclomethylenation**
- Synthesis of compounds (14-16):



○ Methyllithium (6.0 mmol, 3.75 mL, 1.6 M solution in diethylether) or hexyllithium (6.0 mmol, 2.6 mL, 2.3 M solution in hexane) was added dropwise to a stirred solution of the appropriate hydrazone (**7-8**) (2.0 mmol) in THF (10 mL) at -78°C under Ar. The mixture was then slowly allowed to warm to r.t. and stirred for 3 h. Water (10 mL) was added and the mixture was extracted with ethyl acetate (3×25 mL). The combined organic layers were dried (MgSO_4). Evaporation of the solvent afforded the corresponding crude hydrazine (**11-13**) as brown oil, which was used without further purification in the next step.

○ MOMCl (161 mg, 0.15 mL, 2.0 mmol) was added to a stirred solution of crude hydrazine (**11-13**) (2.0 mmol) in glacial acetic acid (10 mL) under Ar. The mixture was then refluxed for 1 h and stirring at r.t. was maintained for 1 h. The mixture was poured onto crushed ice and neutralized with 50% aqueous NaOH then extracted with ethyl acetate (3×25 mL). The combined organic layers were washed with water (20 mL) and brine (20 mL), dried (MgSO_4). Evaporation of the solvent under vacuum afforded an oily residue, which was purified by flash column chromatography on silica gel (acetone/hexanes (20/80) as eluent) to yield benzazepines (**14-16**) as foam.

• **(R)-7,8-Dimethoxy-2-[(S)-2-methoxymethylpyrrolidin-1-yl]-3-methyl-2,3,4,5-tetrahydro-1H-benzo[c]azepine (14):**



Yield: 48 % (321 mg)

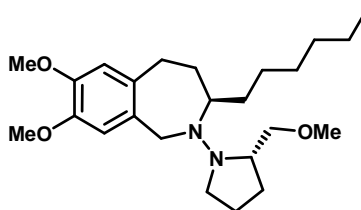
¹H NMR (CDCl₃): δ 1.15 (d, 3H, *J* = 6.2 Hz, CH₃), 1.40-1.56 (m, 1H, 1H ΦCH₂CH₂), 1.57-1.82 (m, 3H, CH₂ SAMP), 1.83-2.01 (m, 2H, 1H CH₂ SAMP and 1H ΦCH₂CH₂), 2.67 (dd, 1H, *J* = 6.9-7.5 Hz, 1H CH₂N SAMP), 2.71-2.96 (m, 4H, 1H CH₂N SAMP, 2H ΦCH₂ and 1H CH), 2.97-3.13 (m, 2H, CH SAMP and 1H CH₂O SAMP), 3.30 (s, 3H, OCH₃ SAMP), 3.55 (dd, 1H, *J* = 2.2-5.4 Hz, 1H CH₂O SAMP), 3.73 (q, 2H, *J* = 13.6 Hz, ΦCH₂N), 3.86 (s, 3H, OCH₃), 3.87 (s, 3H, OCH₃), 6.64 (s, 1H, H_{arom.}), 6.70 (s, 1H, H_{arom.}).

¹³C NMR (CDCl₃): δ 21.8 (CH₃), 22.1 (CH₂ SAMP), 27.3 (CH₂ SAMP), 32.5 (ΦCH₂), 36.8 (ΦCH₂CH₂), 40.8 (NCH₂ SAMP), 54.0 (ΦCH₂N), 55.9 (OCH₃), 56.1 (OCH₃), 58.9 (CH_{SAMP}), 59.7 (OCH₃ SAMP), 62.4 (CH), 76.1 (CH₂O SAMP), 112.2 (CH_{arom.}), 112.6 (CH_{arom.}), 131.5 (C_{arom.}), 135.2 (C_{arom.}), 146.6 (C_{arom.}), 147.2 (C_{arom.}).

Anal. for C₁₉H₃₀N₂O₃: C, 68.23; H, 9.04; N, 8.38. Found: C, 68.53; H, 8.98; N, 8.23.

[α]_D²⁵ (c = 0.31, CHCl₃) = - 50.3.

• **(R)-3-Hexyl-7,8-dimethoxy-2-[(S)-2-methoxymethylpyrrolidin-1-yl]-2,3,4,5-tetrahydro-1H-benzo[c]azepine (15):**



Yield: 50 % (404 mg)

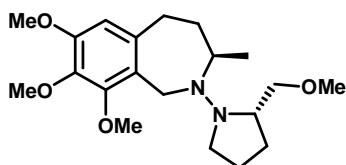
¹H NMR (CDCl₃): δ 0.91 (t, 3H, *J* = 6.7 Hz, CH₃), 1.05-1.41 (m, 8H, 4 × CH₂), 1.43-1.80 (m, 4H, 2 × CH₂ SAMP), 1.81-2.13 (m, 4H, ΦCH₂CH₂ and CH₂), 2.68-2.83 (m, 2H, CH₂N SAMP), 2.84-2.95 (m, 1H, CH), 2.98-3.18 (m, 3H, CH SAMP and ΦCH₂), 3.21-3.39 (m, 1H, 1H CH₂O SAMP), 3.30 (s, 3H, OCH₃ SAMP), 3.55 (dd, 1H, *J* = 2.2-5.7 Hz, 1H CH₂O SAMP), 3.75 (q, 2H, *J* = 15.2 Hz, ΦCH₂N), 3.86 (s, 3H, OCH₃), 3.87 (s, 3H, OCH₃), 6.63 (s, 1H, H_{arom.}), 6.69 (s, 1H, H_{arom.}).

^{13}C NMR (CDCl_3): δ 14.2 (CH_3), 22.0 ($\text{CH}_2_{\text{SAMP}}$), 22.7 (CH_2), 26.4 (CH_2), 27.3 ($\text{CH}_2_{\text{SAMP}}$), 29.8 (CH_2), 31.9 (CH_2), 32.0 (CH_2), 32.9 (ΦCH_2), 33.3 ($\Phi\text{CH}_2\text{CH}_2$), 41.5 ($\text{NCH}_2_{\text{SAMP}}$), 53.4 ($\Phi\text{CH}_2\text{N}$), 55.9 (OCH_3), 56.1 (OCH_3), 58.9 (CH_{SAMP}), 59.7 ($\text{OCH}_3_{\text{SAMP}}$), 66.6 (CH), 76.0 ($\text{CH}_2\text{O}_{\text{SAMP}}$), 112.2 ($\text{CH}_{\text{arom.}}$), 112.5 ($\text{CH}_{\text{arom.}}$), 131.6 ($\text{C}_{\text{arom.}}$), 135.1 ($\text{C}_{\text{arom.}}$), 146.5 ($\text{C}_{\text{arom.}}$), 147.1 ($\text{C}_{\text{arom.}}$).

Anal. for $\text{C}_{24}\text{H}_{40}\text{N}_2\text{O}_3$: C, 71.25; H, 9.97; N, 6.92. Found: C, 70.99; H, 9.87; N, 7.10.

$[\alpha]_{\text{D}}^{25}$ ($c = 0.49$, CHCl_3) = - 46.3.

• **(R)-7,8,9-Trimethoxy-2-[(S)-2-methoxymethylpyrrolidin-1-yl]-3-methyl-2,3,4,5-tetrahydro-1H-benzo[c]lazepine (16):**



Yield: 47 % (343 mg)

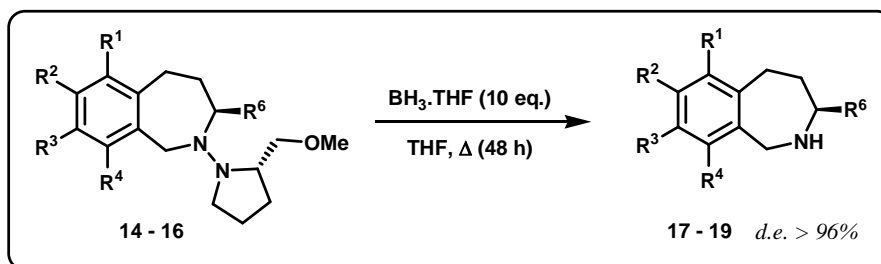
^1H NMR (CDCl_3): δ 1.13 (d, 3H, $J = 6.0$ Hz, CH_3), 1.39-1.54 (m, 1H, 1H $\Phi\text{CH}_2\text{CH}_2$), 1.55-1.82 (m, 3H, $\text{CH}_2_{\text{SAMP}}$), 1.83-2.00 (m, 2H, 1H $\text{CH}_2_{\text{SAMP}}$ and 1H $\Phi\text{CH}_2\text{CH}_2$), 2.66 (dd, 1H, $J = 6.9$ -7.4 Hz, 1H $\text{CH}_2\text{N}_{\text{SAMP}}$), 2.73-2.99 (m, 4H, 1H $\text{CH}_2\text{N}_{\text{SAMP}}$, ΦCH_2 and CH), 3.06-3.22 (m, 2H, CH $_{\text{SAMP}}$ and 1H $\text{CH}_2\text{O}_{\text{SAMP}}$), 3.28 (s, 3H, $\text{OCH}_3_{\text{SAMP}}$), 3.35 (d, 1H, $J = 13.6$ Hz, 1H $\Phi\text{CH}_2\text{N}$), 3.53 (d, 1H, $J = 6.7$ Hz, 1H $\text{CH}_2\text{O}_{\text{SAMP}}$), 3.83 (s, 3H, OCH_3), 3.84 (s, 3H, OCH_3), 3.90 (s, 3H, OCH_3), 4.34 (d, 1H, $J = 13.6$ Hz, 1H $\Phi\text{CH}_2\text{N}$), 6.44 (s, 1H, $\text{H}_{\text{arom.}}$).

^{13}C NMR (CDCl_3): δ 21.9 (CH_3), 22.0 ($\text{CH}_2_{\text{SAMP}}$), 27.1 ($\text{CH}_2_{\text{SAMP}}$), 33.3 (ΦCH_2), 36.6 ($\Phi\text{CH}_2\text{CH}_2$), 40.5 ($\text{NCH}_2_{\text{SAMP}}$), 45.4 ($\Phi\text{CH}_2\text{N}$), 55.9 (OCH_3), 58.9 (CH_{SAMP}), 59.1 ($\text{OCH}_3_{\text{SAMP}}$), 60.7 (OCH_3), 61.0 (OCH_3), 62.5 (CH), 76.1 ($\text{CH}_2\text{O}_{\text{SAMP}}$), 107.7 ($\text{CH}_{\text{arom.}}$), 125.1 ($\text{C}_{\text{arom.}}$), 139.3 ($\text{C}_{\text{arom.}}$), 139.9 ($\text{C}_{\text{arom.}}$), 151.1 ($\text{C}_{\text{arom.}}$), 151.5 ($\text{C}_{\text{arom.}}$).

Anal. for $\text{C}_{20}\text{H}_{32}\text{N}_2\text{O}_4$: C, 65.91; H, 8.85; N, 7.69. Found: C, 66.09; H, 8.58; N, 7.89.

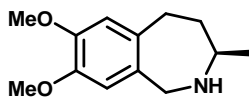
$[\alpha]_{\text{D}}^{25}$ ($c = 1.25$, CHCl_3) = - 43.8.

b) Procedure for the removal of the chiral appendage (SMP)
 – Synthesis of compounds (17-19):



Boran-tetrahydrofuran complex ($\text{BH}_3\cdot\text{THF}$, 10 mL, 10 mmol, 1 M solution in THF) was slowly added to an ice-cooled stirred solution of benzazepine (**14-16**) (1.0 mmol) in dry THF (5 mL) under Ar and the resulting mixture was refluxed for 48 h. The mixture was concentrated under reduced pressure, then made basic by adding 10% aqueous NaOH (10 mL) and refluxed for 3 h. The combined organic layers were dried (MgSO_4) and concentrated under vacuum for afford a colourless oil, which was purified by flash column chromatography on silica gel (acetone/MeOH (90/10) as eluent) to yield the expected benzazepine (**17-19**).

• (R)-7,8-Dimethoxy-3-methyl-2,3,4,5-tetrahydro-1H-benzo[c]azepine (17):



Yield: 53 % (117 mg)

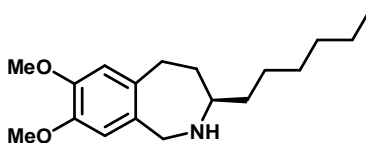
$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3): δ 1.23 (d, 3H, $J = 6.3$ Hz, CH_3), 1.42-1.51 (m, 1H, 1H $\Phi\text{CH}_2\text{CH}_2$), 1.88-2.07 (dd, 1H, $J = 6.8$ -7.0 Hz, 1H $\Phi\text{CH}_2\text{CH}_2$), 2.76 (dd, 1H, $J = 6.6$ -14.6 Hz, 1H ΦCH_2), 2.97 (t, 1H, $J = 13.7$ Hz, 1H ΦCH_2), 3.07-3.23 (m, 1H, CH), 3.75-4.04 (m, 2H, $\Phi\text{CH}_2\text{N}$), 3.86 (s, 3H, OCH_3), 3.87 (s, 3H, OCH_3), 6.70 (s, 1H, $\text{H}_{\text{arom.}}$), 6.73 (s, 1H, $\text{H}_{\text{arom.}}$). [NH not observed].

$^{13}\text{C NMR}$ (CDCl_3): δ 22.8 (CH_3), 33.8 (ΦCH_2), 36.3 ($\Phi\text{CH}_2\text{CH}_2$), 52.1 ($\Phi\text{CH}_2\text{N}$), 56.0 (OCH_3), 56.1 (OCH_3), 58.5 (CH), 112.9 ($2 \times \text{CH}_{\text{arom.}}$), 132.1 ($\text{C}_{\text{arom.}}$), 134.7 ($\text{C}_{\text{arom.}}$), 146.7 ($\text{C}_{\text{arom.}}$), 147.2 ($\text{C}_{\text{arom.}}$).

Anal. for $\text{C}_{13}\text{H}_{19}\text{NO}_2$: C, 70.56; H, 8.65; N, 6.33. Found: C, 70.46; H, 8.51; N, 6.14.

$[\alpha]_{\text{D}}^{25}$ ($c = 0.41$, CHCl_3) = - 69.7.

• **(R)-7,8-Dimethoxy-3-hexyl-2,3,4,5-tetrahydro-1H-2-benzo[c]azepine (18):**



Yield: 56 % (163 mg)

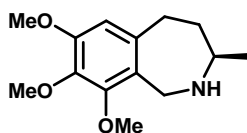
$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3): δ 0.89 (t, 3H, $J = 6.6$ Hz, CH_3), 1.18-1.49 (m, 11H, $5 \times \text{CH}_2$ and 1H $\Phi\text{CH}_2\text{CH}_2$), 1.77-2.03 (m, 2H, 1H $\Phi\text{CH}_2\text{CH}_2$ and NH), 2.74 (dd, 1H, $J = 6.6$ -14.5 Hz, 1H ΦCH_2), 2.79-2.91 (m, 1H, CH), 2.97 (t, 1H, $J = 13.6$ Hz, 1H ΦCH_2), 3.77-4.03 (m, 2H, $\Phi\text{CH}_2\text{N}$), 3.86 (s, 6H, $2 \times \text{OCH}_3$), 6.69 (s, 1H, H_{arom}), 6.70 (s, 1H, H_{arom}).

$^{13}\text{C NMR}$ (CDCl_3): δ 14.1 (CH_3), 22.6 (CH_2), 26.2 (CH_2), 29.5 (CH_2), 31.8 (CH_2), 34.3 (ΦCH_2), 35.8 (CH_2), 38.0 ($\Phi\text{CH}_2\text{CH}_2$), 53.4 ($\Phi\text{CH}_2\text{N}$), 56.0 ($2 \times \text{OCH}_3$), 63.4 (CH), 112.4 (CH_{arom}), 113.1 (CH_{arom}), 134.5 (C_{arom}), 134.9 (C_{arom}), 146.5 (C_{arom}), 147.3 (C_{arom}).

Anal. for $\text{C}_{18}\text{H}_{29}\text{NO}_2$: C, 74.18; H, 10.03; N, 4.81. Found: C, 74.45; H, 9.78; N, 4.62.

$[\alpha]_{\text{D}}^{25}$ ($c = 0.73$, CHCl_3) = - 29.6.

• **(R)-7,8,9-Trimethoxy-3-methyl-2,3,4,5-tetrahydro-1H-benzo[c]azepine (19):**



Yield: 58 % (146 mg)

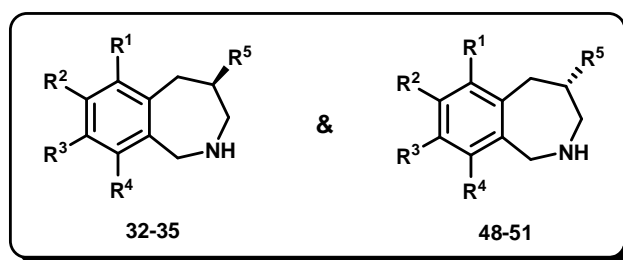
$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3): δ 1.17 (d, 3H, $J = 6.3$ Hz, CH_3), 1.22-1.45 (m, 1H, 1H $\Phi\text{CH}_2\text{CH}_2$), 1.81-2.02 (m, 1H, 1H $\Phi\text{CH}_2\text{CH}_2$), 2.49-2.88 (m, 2H, ΦCH_2), 2.89-3.15 (m, 2H, CH and NH), 3.57 (d, 1H, $J = 14.6$ Hz, $\Phi\text{CH}_2\text{N}$), 3.84 (s, 9H, $3 \times \text{OCH}_3$), 4.46 (d, 1H, $J = 14.5$ Hz, $\Phi\text{CH}_2\text{N}$), 6.50 (s, 1H, H_{arom}).

$^{13}\text{C NMR}$ (CDCl_3): δ 23.4 (CH_3), 34.9 (ΦCH_2), 36.7 ($\Phi\text{CH}_2\text{CH}_2$), 44.0 ($\Phi\text{CH}_2\text{N}$), 56.0 (OCH_3), 58.9 (OCH_3), 60.8 (OCH_3), 61.6 (CH), 108.8 (CH_{arom}), 127.0 (C_{arom}), 138.7 (C_{arom}), 140.7 (C_{arom}), 151.0 (C_{arom}), 151.7 (C_{arom}).

Anal. for $\text{C}_{14}\text{H}_{21}\text{NO}_3$: C, 66.91; H, 8.42; N, 5.57. Found: C, 67.07; H, 8.67; N, 5.78.

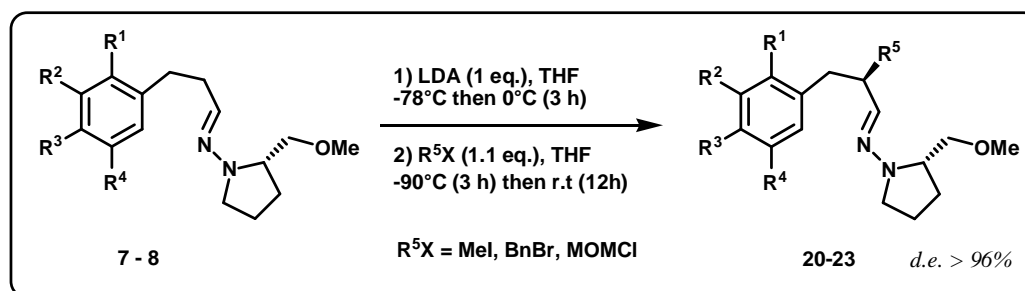
$[\alpha]_{\text{D}}^{25}$ ($c = 0.54$, CHCl_3) = - 81.1.

III – Synthesis of the 4-substituted 2-benzo[*c*]azepines (32-35 & 48-51):



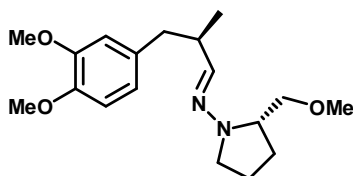
1) Synthesis of the 4-substituted 2-benzo[*c*]azepines (32-35) [1st approach]:

- a) General procedure for alkylation of SAMP-Hydrazones
 – Synthesis of compounds (20-23):



A solution of *n*-BuLi (4.42 mL, 7.08 mmol, 1.6 M solution in hexanes) was added dropwise to a stirred solution of diisopropylamine (715 mg, 1.0 mL, 7.08 mmol) in dry THF (5 mL) at 0°C under Ar. The mixture was stirred for 15 min at 0 °C then cooled to –78 °C. A solution of the appropriate hydrazone (**7-8**) (7.08 mmol) in THF (5 mL) was slowly added and the mixture was stirred at –78 °C for 45 min. The mixture was allowed to warm to 0 °C and stirred for an additional 3 h at 0 °C. The mixture was recooled to –90 °C and a solution of the appropriate alkyl halide (methyl iodide, benzyl bromide, methyl chloromethyl ether) (7.1 mmol) in dry THF (5 mL) was added dropwise. After stirring for 3 h at –90 °C, the temperature was allowed to rise to r.t. and stirring was maintained overnight. The mixture was then quenched with aqueous sat. NaHCO₃ solution (20 mL) and extracted with ethyl acetate (3 × 10 mL). The combined organic layers were washed with brine (20 mL) and water (20 mL), then dried over MgSO₄, concentrated, and purified by flash column chromatography on silica gel (ethyl acetate/hexanes (30/70) as eluent) to yield the expected alkylated hydrazones (**20-23**) as pale yellow oil.

• **N-[(R)-3-(3,4-Dimethoxyphenyl)-2-methylpropylidene]-[(S)-2-methoxymethyl]pyrrolidin-1-yl]amine (20):**



Yield: 59 % (1.34 g)

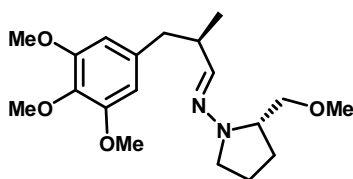
$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3): δ 0.97 (d, 3H, $J = 6.8$ Hz, CH_3), 1.61-1.94 (m, 4H, $2 \times \text{CH}_2_{\text{SAMP}}$), 2.46 (dd, 1H, $J = 7.9$ -12.9 Hz, ΦCH_2), 2.51-2.65 (m, 2H, CHCH_3 and 1H $\text{NCH}_2_{\text{SAMP}}$), 2.77 (dd, 1H, $J = 6.0$ -12.8 Hz, ΦCH_2), 3.22-3.45 (m, 3H, $\text{OCH}_2_{\text{SAMP}}$ and CH_{SAMP}), 3.36 (s, 3H, $\text{OCH}_3_{\text{SAMP}}$), 3.53 (dd, 1H, $J = 3.8$ -8.9 Hz, 1 H $\text{NCH}_2_{\text{SAMP}}$), 3.80 (s, 3H, OCH_3), 3.81 (s, 3H, OCH_3), 6.51 (d, 1H, $J = 6.1$ Hz, $\text{CH}=\text{N}$), 6.61-6.78 (m, 3H, $\text{H}_{\text{arom.}}$).

$^{13}\text{C NMR}$ (CDCl_3): δ 18.4 (CH_3), 22.1 ($\text{CH}_2_{\text{SAMP}}$), 26.6 ($\text{CH}_2_{\text{SAMP}}$), 38.7 (CH), 41.8 (ΦCH_2), 50.2 ($\text{NCH}_2_{\text{SAMP}}$), 55.8 (OCH_3), 55.9 (OCH_3), 59.1 ($\text{OCH}_3_{\text{SAMP}}$), 63.4 (CH_{SAMP}), 74.6 ($\text{CH}_2\text{O}_{\text{SAMP}}$), 110.8 ($\text{CH}_{\text{arom.}}$), 112.1 ($\text{CH}_{\text{arom.}}$), 121.3 ($\text{CH}_{\text{arom.}}$), 133.0 ($\text{C}_{\text{arom.}}$), 142.6 ($\text{CH}=\text{N}$), 147.4 ($\text{C}_{\text{arom.}}$), 148.1 ($\text{C}_{\text{arom.}}$).

Anal. for $\text{C}_{18}\text{H}_{28}\text{N}_2\text{O}_3$: C, 67.47; H, 8.81; N, 8.74. Found: C, 67.51; H, 8.56; N, 8.64.

$[\alpha]_{\text{D}}^{25}$ ($c = 0.72$, CHCl_3) = - 124.0.

• **N-[(R)-2-Methyl-3-(3,4,5-trimethoxyphenyl)propylidene]-[(S)-2-methoxymethyl]pyrrolidin-1-yl]amine (21):**



Yield: 57 % (1.41 g)

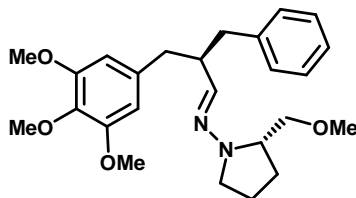
$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3): δ 1.00 (d, 3H, $J = 6.5$ Hz, CH_3), 1.59-1.96 (m, 4H, $2 \times \text{CH}_2_{\text{SAMP}}$), 2.42-2.50 (m, 1H, ΦCH_2), 2.51-2.84 (m, 3H, CHCH_3 and ΦCH_2 and 1H $\text{NCH}_2_{\text{SAMP}}$), 3.28-3.41 (m, 3H, $\text{CH}_2\text{O}_{\text{SAMP}}$ and CH_{SAMP}), 3.31 (s, 3H, $\text{OCH}_3_{\text{SAMP}}$), 3.43-3.56 (m, 1H, 1H $\text{NCH}_2_{\text{SAMP}}$), 3.79 (br s, 9H, $3 \times \text{OCH}_3$), 6.36 (s, 2H, $\text{H}_{\text{arom.}}$), 6.50 (m, 1H, $\text{CH}=\text{N}$).

$^{13}\text{C NMR}$ (CDCl_3): δ 18.5 (CH_3), 22.1 ($\text{CH}_2_{\text{SAMP}}$), 26.6 ($\text{CH}_2_{\text{SAMP}}$), 38.6 (CH), 42.1 (ΦCH_2), 50.2 ($\text{NCH}_2_{\text{SAMP}}$), 55.9 ($2 \times \text{OCH}_3$), 59.1 ($\text{OCH}_3_{\text{SAMP}}$), 60.8 (OCH_3), 63.4 (CH_{SAMP}), 74.7 ($\text{CH}_2\text{O}_{\text{SAMP}}$), 106.0 ($2 \times \text{CH}_{\text{arom.}}$), 136.2 ($2 \times \text{C}_{\text{arom.}}$), 142.4 ($\text{CH}=\text{N}$), 152.8 ($2 \times \text{C}_{\text{arom.}}$).

Anal. for C₁₉H₃₀N₂O₄: C, 65.12; H, 8.63; N, 7.99. Found: C, 65.01; H, 8.41; N, 8.15.

$[\alpha]_D^{25}$ (c = 1.09, CHCl₃) = - 122.3.

• **N-[(R)-2-Benzyl-3-(3,4,5-trimethoxyphenyl)propylidene]-[(S)-2-methoxymethylpyrrolidin-1-yl]amine (22):**



Yield: 42 % (1.27 g)

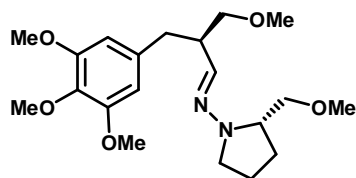
¹H NMR (CDCl₃): δ 1.69-1.98 (m, 4H, 2 × CH₂ SAMP), 2.58-2.96 (m, 6H, CHCH₂Φ and 2 × ΦCH₂ and 1H NCH₂ SAMP), 3.19-3.41 (m, 3H, OCH₂ SAMP and CH_{SAMP}), 3.32 (s, 3H, OCH₃ SAMP), 3.41-3.51 (m, 1H, 1H NCH₂ SAMP), 3.82 (s, 9H, 3 × OCH₃), 6.38 (s, 2H, H_{arom.}), 6.48 (d, 1H, J = 5.8 Hz, CH=N), 7.12-7.20 (m, 3H, H_{arom.}), 7.21-7.30 (m, 2H, H_{arom.}).

¹³C NMR (CDCl₃): δ 22.1 (CH₂ SAMP), 26.6 (CH₂ SAMP), 39.5 (ΦCH₂), 40.0 (ArCH₂), 45.2 (CH), 50.3 (NCH₂ SAMP), 56.0 (2 × OCH₃), 59.2 (OCH₃ SAMP), 60.8 (OCH₃), 63.3 (CH_{SAMP}), 74.7 (CH₂O SAMP), 106.1 (2 × CH_{arom.}), 125.9 (CH_{arom.}), 128.1 (2 × CH_{arom.}), 129.4 (2 × CH_{arom.}), 136.0 (2 × C_{arom.}), 140.1 (2 × C_{arom.}), 140.3 (CH=N), 152.9 (C_{arom.}).

Anal. for C₂₅H₃₄N₂O₄: C, 70.40; H, 8.03; N, 6.57. Found: C, 70.72; H, 7.89; N, 6.55.

$[\alpha]_D^{25}$ (c = 0.83, CHCl₃) = - 52.9.

• **[(S)-2-Methoxymethylpyrrolidin-1-yl]-N-[(R)-2-methoxymethyl-3-(3,4,5-trimethoxyphenyl)propylidene]amine (23):**



Yield: 51 % (1.37 g)

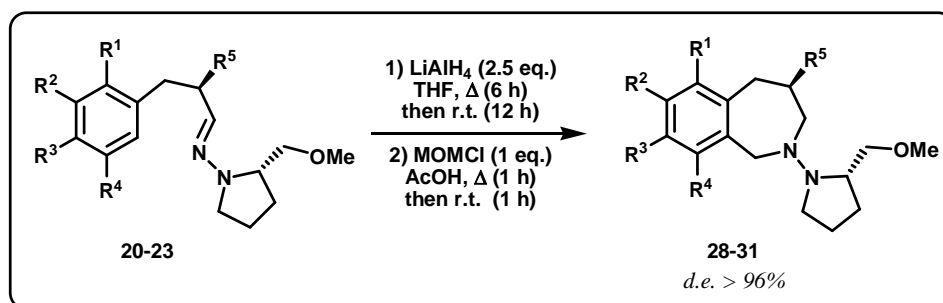
¹H NMR (CDCl₃): δ 1.69-2.04 (m, 4H, 2 × CH₂ SAMP), 2.68-2.88 (m, 4H, ΦCH₂ and CHCH₂OMe and 1H NCH₂ SAMP), 3.21-3.46 (m, 5H, OCH₂ SAMP and CH_{SAMP} and CH₂OMe), 3.32 (s, 3H, OCH₃ SAMP), 3.33 (s, 3H, OCH₃), 3.51 (dd, 1H, J = 3.7-8.3 Hz, NCH₂ SAMP), 3.75-3.91 (m, 9H, 3 × OCH₃), 6.41 (s, 2H, H_{arom.}), 6.53 (br s, 1H, CH=N).

^{13}C NMR (CDCl_3): δ 22.1 ($\text{CH}_2_{\text{SAMP}}$), 26.6 ($\text{CH}_2_{\text{SAMP}}$), 36.9 (ΦCH_2), 44.2 (CH), 50.0 ($\text{NCH}_2_{\text{SAMP}}$), 56.0 ($2 \times \text{OCH}_3$), 58.9 (OCH_3), 59.2 ($\text{OCH}_3_{\text{SAMP}}$), 60.8 (OCH_3), 63.2 (CH_{SAMP}), 74.0 (CH_2O), 74.7 ($\text{CH}_2\text{O}_{\text{SAMP}}$), 105.2 ($2 \times \text{CH}_{\text{arom.}}$), 135.7 ($2 \times \text{C}_{\text{arom.}}$), 138.0 ($\text{CH}=\text{N}$), 152.9 ($2 \times \text{C}_{\text{arom.}}$).

Anal. for $\text{C}_{20}\text{H}_{32}\text{N}_2\text{O}_5$: C, 63.13; H, 8.48; N, 7.36. Found: C, 62.79; H, 8.21; N, 7.54.

$[\alpha]_{\text{D}}^{25}$ ($c = 0.99, \text{CHCl}_3$) = - 95.9.

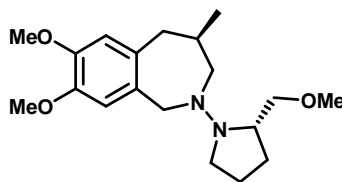
b) General procedure for reduction/cyclomethylenation
 – Synthesis of compounds (28-31):



○ A solution of hydrazone (**20-23**) (4.0 mmol) in THF (10 mL) was slowly added to a stirred suspension of lithium aluminium hydride (349 mg, 10 mmol) in dry THF (5 mL). The resulting mixture was refluxed for 6 hours then stirring at r.t. was maintained overnight. Water (0.5 mL), 10% aqueous sodium hydroxide (NaOH) (0.5 mL) and water (1 mL) were successively added to the mixture. The precipitate was removed by filtration and thoroughly washed with Et_2O and CH_2Cl_2 and the combined organic layers were dried (MgSO_4). After evaporation of the solvent, the crude hydrazine (**24-27**), obtained as a pale yellow oil, was used in the next step without further purification.

○ MOMCl (161 mg, 0.15 mL, 2.0 mmol) was added to a stirred solution of crude hydrazine (**24-27**) (2.0 mmol) in glacial acetic acid (10 mL) under Ar. The mixture was then refluxed for 1 h and stirring at r.t. was maintained for 1 h. The mixture was poured onto crushed ice and neutralized with 50% aqueous NaOH then extracted with ethyl acetate (3×25 mL). The combined organic layers were washed with water (20 mL) and brine (20 mL), dried (MgSO_4). Evaporation of the solvent under vacuum afforded an oily residue, which was purified by flash column chromatography on silica gel (acetone/hexanes (20/80) as eluent) to yield the expected 2-benzazepines (**28-31**) as yellow to brown oil.

• **(R)-7,8-Dimethoxy-2-[(S)-2-methoxymethylpyrrolidin-1-yl]-4-methyl-2,3,4,5-tetrahydro-1H-benzo[c]azepine (28):**



Yield: 52 % (348 mg)

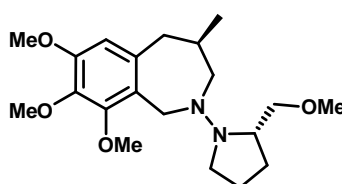
¹H NMR (CDCl₃): δ 0.95 (d, 3H, *J* = 6.9 Hz, CH₃), 1.49-1.97 (m, 5H, 2 × CH₂_{SAMP} and CH), 2.52-2.83 (m, 4H, ΦCH₂ and CH₂N), 2.97-3.11 (m, 2H, CH_{SAMP} and 1H OCH₂_{SAMP}), 3.17 (d, 1H, *J* = 11.4 Hz, 1H NCH₂_{SAMP}), 3.22-3.30 (m, 1H, 1H OCH₂_{SAMP}), 3.32 (s, 3H, OCH₃_{SAMP}), 3.51 (dd, 1H, *J* = 3.4-9.1 Hz, 1H NCH₂_{SAMP}), 3.73-3.81 (br s, 2H, ΦCH₂N), 3.85 (s, 6H, 2 × OCH₃), 6.62 (s, 1H, H_{arom.}), 6.70 (s, 1H, H_{arom.}).

¹³C NMR (CDCl₃): δ 20.6 (CH₃), 21.4 (CH₂_{SAMP}), 26.4 (CH₂_{SAMP}), 33.7 (CH), 42.3 (ΦCH₂), 44.2 (NCH₂_{SAMP}), 55.9 (OCH₃), 56.0 (OCH₃), 57.9 (ΦCH₂N), 59.1 (CH_{SAMP}), 59.2 (OCH₃_{SAMP}), 65.4 (CH₂N), 75.3 (CH₂O_{SAMP}), 112.8 (CH_{arom.}), 113.1 (CH_{arom.}), 131.2 (C_{arom.}), 133.3 (C_{arom.}), 146.6 (C_{arom.}), 147.2 (C_{arom.}).

Anal. for C₁₉H₃₀N₂O₃: C, 68.23; H, 9.04; N, 8.38. Found: C, 68.53; H, 8.98; N, 8.23.

[α]_D²⁵ (c = 0.51, CHCl₃) = - 38.8

• **(R)-7,8,9-Trimethoxy-2-[(S)-2-methoxymethylpyrrolidin-1-yl]-4-methyl-2,3,4,5-tetrahydro-1H-benzo[c]azepine (29):**



Yield: 50 % (364 mg)

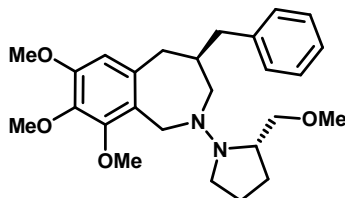
¹H NMR (CDCl₃): δ 0.93 (d, 3H, *J* = 6.7 Hz, CH₃), 1.59-1.99 (m, 5H, 2 × CH₂_{SAMP} and CH), 2.56-2.88 (m, 4H, ΦCH₂ and CH₂N), 2.98-3.11 (m, 2H, CH_{SAMP} and 1H OCH₂_{SAMP}), 3.13-3.27 (m, 2H, 1H NCH₂_{SAMP} and 1H OCH₂_{SAMP}), 3.29 (s, 3H, OCH₃_{SAMP}), 3.48 (dd, 1H, *J* = 3.1-8.9 Hz, 1H NCH₂_{SAMP}), 3.76-3.97 (m, 11H, 3 × OCH₃ and ΦCH₂N), 6.42 (s, 1H, H_{arom.}).

¹³C NMR (CDCl₃): δ 19.8 (CH₃), 21.4 (CH₂_{SAMP}), 26.6 (CH₂_{SAMP}), 33.1 (CH), 42.6 (ΦCH₂), 44.8 (NCH₂_{SAMP}), 48.9 (ΦCH₂N), 55.9 (OCH₃), 58.3 (CH_{SAMP}), 59.1 (OCH₃_{SAMP}), 60.8 (OCH₃), 61.3 (OCH₃), 65.7 (CH₂N), 75.7 (CH₂O_{SAMP}), 109.1 (CH_{arom.}), 125.1 (C_{arom.}), 136.9 (C_{arom.}), 140.1 (C_{arom.}), 150.9 (C_{arom.}), 151.3 (C_{arom.}).

Anal. for C₂₀H₃₂N₂O₄: C, 65.91; H, 8.85; N, 7.69. Found: C, 66.14; H, 8.56; N, 7.38.

$[\alpha]_D^{25}$ (c = 0.71, CHCl₃) = - 46.8

• **(R)-4-Benzyl-7,8,9-trimethoxy-2-[(S)-2-methoxymethylpyrrolidin-1-yl]-2,3,4,5-tetrahydro-1H-benzo[c]azepine (30):**



Yield: 44 % (388 mg)

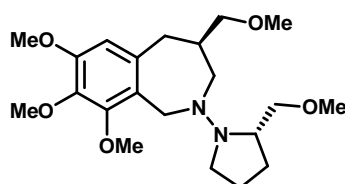
¹H NMR (CDCl₃): δ 1.59-1.95 (m, 4H, 2 × CH₂ SAMP), 2.13-2.37 (m, 1H, CH), 2.46-2.70 (m, 3H, 1H ΦCH₂ and 1H CH₂N and 1H NCH₂ SAMP), 2.77-2.93 (m, 2H, 1H ΦCH₂ and 1H CH₂N), 2.95-3.23 (m, 4H, 1H NCH₂ SAMP, CH_{SAMP} and ΦCH₂), 3.33 (s, 3H, OCH₃ SAMP), 3.49-3.71 (m, 2H, OCH₂ SAMP), 3.80 (s, 3H, OCH₃), 3.87 (s, 3H, OCH₃), 3.91 (s, 3H, OCH₃), 4.04-4.29 (m, 2H, ΦCH₂N), 6.29 (s, 1H, H_{arom.}), 7.08-7.36 (m, 5H, H_{arom.}).

¹³C NMR (CDCl₃): δ 21.3 (CH₂ SAMP), 26.5 (CH₂ SAMP), 39.5 (CH), 39.6 (CH₂ Benzyl), 42.9 (ΦCH₂), 43.7 (NCH₂ SAMP), 47.8 (ΦCH₂N), 55.9 (OCH₃), 58.8 (CH_{SAMP}), 59.1 (OCH₃ SAMP), 60.8 (OCH₃), 61.3 (OCH₃), 64.4 (CH₂N), 75.5 (CH₂O SAMP), 109.6 (CH_{arom.}), 124.7 (C_{arom.}), 125.8 (CH_{arom.}), 128.2 (2 × CH_{arom.}), 129.3 (2 × CH_{arom.}), 136.2 (C_{arom.}), 140.2 (C_{arom.}), 140.9 (C_{arom.}), 150.9 (C_{arom.}), 151.3 (C_{arom.}).

Anal. for C₂₆H₃₆N₂O₄: C, 70.88; H, 8.24; N, 6.36. Found: C, 70.89; H, 8.44; N, 6.27.

$[\alpha]_D^{25}$ (c = 0.72, CHCl₃) = - 37.8

• **(R)-7,8,9-Trimethoxy-4-methoxymethyl-2-[(S)-2-methoxymethylpyrrolidin-1-yl]-2,3,4,5-tetrahydro-1H-benzo[c]azepine (31):**



Yield: 53 % (418 mg)

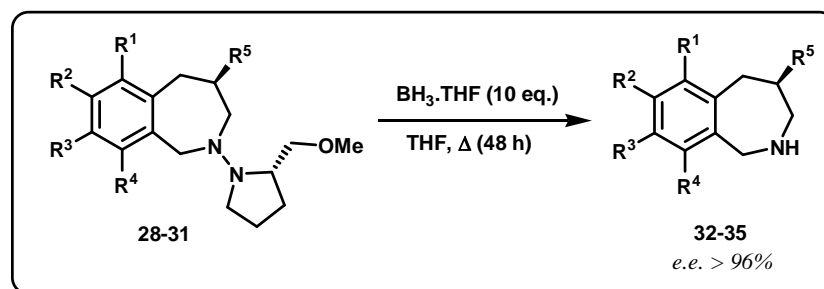
$^1\text{H NMR (CDCl}_3\text{)}$: δ 1.54-1.92 (m, 4H, $2 \times \text{CH}_2_{\text{SAMP}}$), 2.05-2.16 (m, 1H, CH), 2.63-2.90 (m, 3H, 1H ΦCH_2 and 1H CH_2N and 1H $\text{NCH}_2_{\text{SAMP}}$), 2.96-3.11 (m, 3H, 1H ΦCH_2 and 1H CH_2N and CH_{SAMP}), 3.13-3.39 (m, 4H, $\text{OCH}_2_{\text{SAMP}}$ and CH_2OMe), 3.28 (s, 3H, OCH_3), 3.30 (s, 3H, OCH_3), 3.46 (d, 1H, $J = 6.6$ Hz, 1 H $\text{NCH}_2_{\text{SAMP}}$), 3.65 (br d, 1H, $J = 12.5$ Hz, $\Phi\text{CH}_2\text{N}$), 3.78-3.98 (m, 9H, $3 \times \text{OCH}_3$), 4.09 (br d, 1H, $J = 13.1$ Hz, $\Phi\text{CH}_2\text{N}$), 6.46 (s, 1H, $\text{H}_{\text{arom.}}$).

$^{13}\text{C NMR (CDCl}_3\text{)}$: δ 21.4 ($\text{CH}_2_{\text{SAMP}}$), 26.3 ($\text{CH}_2_{\text{SAMP}}$), 37.4 (ΦCH_2), 38.1 (CH), 43.9 ($\text{NCH}_2_{\text{SAMP}}$), 48.4 ($\Phi\text{CH}_2\text{N}$), 55.9 (OCH_3), 58.7 (OCH_3), 59.1 ($\text{OCH}_3_{\text{SAMP}}$ and CH_{SAMP}), 60.8 (OCH_3), 61.2 (OCH_3), 61.5 (CH_2N), 74.8 (OCH_2), 75.4 ($\text{CH}_2\text{O}_{\text{SAMP}}$), 109.2 ($\text{CH}_{\text{arom.}}$), 125.0 ($\text{C}_{\text{arom.}}$), 136.1 ($\text{C}_{\text{arom.}}$), 140.2 ($\text{C}_{\text{arom.}}$), 150.8 ($\text{C}_{\text{arom.}}$), 151.3 ($\text{C}_{\text{arom.}}$).

Anal. for $\text{C}_{21}\text{H}_{34}\text{N}_2\text{O}_5$: C, 63.93; H, 8.69; N, 7.10. Found: C, 63.82; H, 8.72; N, 6.89.

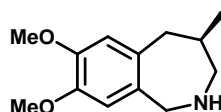
$[\alpha]_{\text{D}}^{25}$ ($c = 0.61$, CHCl_3) = - 44.0

- c) Removal of the chiral appendage (SMP) using $\text{BH}_3\cdot\text{THF}$
 – Synthesis of compounds (32-35):



Boran-tetrahydrofuran complex ($\text{BH}_3\cdot\text{THF}$, 10 mL, 10 mmol, 1 M solution in THF) was slowly added to an ice-cooled stirred solution of benzazepine (**28-31**) (1.0 mmol) in dry THF (5 mL) under Ar and the resulting mixture was refluxed for 48 h. The mixture was concentrated under reduced pressure, then made basic by adding 10% aqueous NaOH (10 mL) and refluxed for 3 h. The combined organic layers were dried (MgSO_4) and concentrated under vacuum for afford a colourless oil, which was purified by flash column chromatography on silica gel (acetone/MeOH (90/10) as eluent) to yield the expected benzazepine (**32-35**).

- **(R)-7,8-Dimethoxy-4-methyl-2,3,4,5-tetrahydro-1H-benzo[c]azepine (32):**



Yield: 53 % (117 mg)

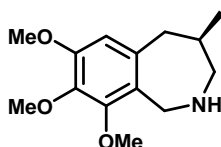
$^1\text{H NMR (CDCl}_3\text{)}$: δ 0.90 (d, 3H, $J = 6.9$ Hz, CH_3), 1.61-1.78 (m, 1H, CH), 2.63-2.84 (m, 3H, ΦCH_2 and 1H CH_2N), 3.23 (d, 1H, $J = 13.1$ Hz, 1H CH_2N), 3.71-4.04 (m, 2H, $\Phi\text{CH}_2\text{N}$), 3.85 (s, 3H, OCH_3), 3.86 (s, 3H, OCH_3), 6.68 (s, 2H, $\text{H}_{\text{arom.}}$). [NH not observed].

$^{13}\text{C NMR (CDCl}_3\text{)}$: δ 19.9 (CH_3), 34.5 (CH), 43.3 (ΦCH_2), 54.0 ($\Phi\text{CH}_2\text{N}$), 56.0 ($2 \times \text{OCH}_3$), 60.1 (CH_2N), 112.2 ($\text{CH}_{\text{arom.}}$), 113.6 ($\text{CH}_{\text{arom.}}$), 133.3 ($\text{C}_{\text{arom.}}$), 134.2 ($\text{C}_{\text{arom.}}$), 146.5 ($\text{C}_{\text{arom.}}$), 147.3 ($\text{C}_{\text{arom.}}$).

Anal. for $\text{C}_{13}\text{H}_{19}\text{NO}_2$: C, 70.56; H, 8.65; N, 6.33. Found: C, 70.45; H, 8.55; N, 6.21.

$[\alpha]_{\text{D}}^{25}$ ($c = 0.63$, CHCl_3) = -56.5

• **(R)-7,8,9-Trimethoxy-4-methyl-2,3,4,5-tetrahydro-1H-benzo[c]azepine (33):**



Yield: 58 % (146 mg)

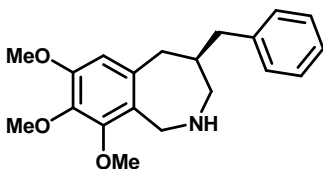
$^1\text{H NMR (CDCl}_3\text{)}$: δ 0.92 (d, 3H, $J = 6.8$ Hz, CH_3), 1.65-1.79 (m, 1 H, CH), 2.58-2.73 (m, 3H, ΦCH_2 and 1H CH_2N), 3.08-3.21 (m, 1 H, CH_2N), 3.74-4.01 (m, 2 H, $\Phi\text{CH}_2\text{N}$), 3.84 (s, 6 H, $2 \times \text{OCH}_3$), 3.88 (s, 3 H, OCH_3), 6.44 (s, 1 H, $\text{H}_{\text{arom.}}$). [NH not observed].

$^{13}\text{C NMR (CDCl}_3\text{)}$: δ 19.8 (CH_3), 33.8 (CH), 42.9 (ΦCH_2), 48.7 ($\Phi\text{CH}_2\text{N}$), 55.9 (OCH_3), 56.0 (OCH_3), 58.7 (OCH_3), 60.3 (CH_2N), 108.6 ($\text{CH}_{\text{arom.}}$), 126.1 ($\text{C}_{\text{arom.}}$), 136.6 ($\text{C}_{\text{arom.}}$), 139.8 ($\text{C}_{\text{arom.}}$), 150.6 ($\text{C}_{\text{arom.}}$), 151.2 ($\text{C}_{\text{arom.}}$).

Anal. for $\text{C}_{14}\text{H}_{21}\text{NO}_3$: C, 66.91; H, 8.42; N, 5.57. Found: C, 67.02; H, 8.54; N, 5.58.

$[\alpha]_{\text{D}}^{25}$ ($c = 0.72$, CHCl_3) = -39.4

• **(R)-4-Benzyl-7,8,9-trimethoxy-2,3,4,5-tetrahydro-1H-benzo[c]azepine (34):**



Yield: 48 % (157 mg)

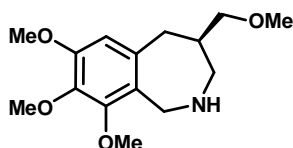
$^1\text{H NMR (CDCl}_3\text{)}$: δ 2.06-2.23 (m, 1H, CH), 2.52-2.91 (m, 4H, ΦCH_2 and CH_2N), 2.96-3.09 (m, 2H, ΦCH_2), 3.78-3.96 (m, 2H, $\Phi\text{CH}_2\text{N}$), 3.86 (s, 6H, $2 \times \text{OCH}_3$), 3.88 (s, 3H, OCH_3), 6.39 (s, 1H, $\text{H}_{\text{arom.}}$), 7.02-7.27 (m, 5H, $\text{H}_{\text{arom.}}$). [NH not observed].

^{13}C NMR (CDCl_3): δ 38.9 (CH), 39.4 (CH_2), 42.6 (ΦCH_2), 48.1 ($\Phi\text{CH}_2\text{N}$), 55.9 (OCH_3), 56.1 (OCH_3), 58.6 (OCH_3), 61.9 (CH_2N), 109.3 ($\text{CH}_{\text{arom.}}$), 124.6 ($\text{C}_{\text{arom.}}$), 125.4 ($\text{CH}_{\text{arom.}}$), 128.3 ($2 \times \text{CH}_{\text{arom.}}$), 129.4 ($2 \times \text{CH}_{\text{arom.}}$), 136.1 ($\text{C}_{\text{arom.}}$), 140.7 ($\text{C}_{\text{arom.}}$), 140.9 ($\text{C}_{\text{arom.}}$), 151.0 ($\text{C}_{\text{arom.}}$), 151.2 ($\text{C}_{\text{arom.}}$).

Anal. for $\text{C}_{20}\text{H}_{25}\text{NO}_3$: C, 73.37; H, 7.70; N, 4.28. Found: C, 73.25; H, 7.58; N, 4.50.

$[\alpha]_{\text{D}}^{25}$ ($c = 0.39$, CHCl_3) = -72.8

• **(R)-7,8,9-Trimethoxy-4-methoxymethyl-2,3,4,5-tetrahydro-1H-benzo[c]azepine (35):**



Yield: 49 % (138 mg)

^1H NMR (CDCl_3): δ 2.05-2.18 (m, 1H, CH), 2.63-2.98 (m, 4H, ΦCH_2 and CH_2N), 3.26-3.39 (m, 2H, CH_2OMe), 3.29 (s, 3H, OCH_3), 3.76-4.02 (m, 2H, $\Phi\text{CH}_2\text{N}$), 3.86 (s, 6H, $2 \times \text{OCH}_3$), 3.88 (s, 3H, OCH_3), 6.42 (s, 1H, $\text{H}_{\text{arom.}}$). [NH not observed].

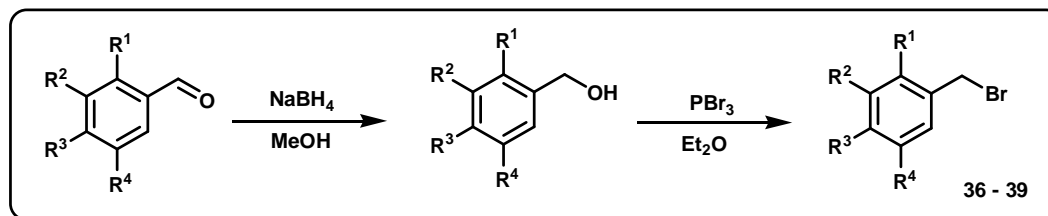
^{13}C NMR (CDCl_3): δ 38.2 (CH_2), 38.9 (CH), 48.1 ($\Phi\text{CH}_2\text{N}$), 55.9 (OCH_3), 56.4 (OCH_3), 60.8 (OCH_3), 61.2 (OCH_3), 61.9 (CH_2N), 74.6 (OCH_2), 108.4 ($\text{CH}_{\text{arom.}}$), 125.1 ($\text{C}_{\text{arom.}}$), 136.3 ($\text{C}_{\text{arom.}}$), 140.2 ($\text{C}_{\text{arom.}}$), 150.9 ($\text{C}_{\text{arom.}}$), 151.2 ($\text{C}_{\text{arom.}}$).

Anal. for $\text{C}_{15}\text{H}_{23}\text{NO}_4$: C, 64.03; H, 8.24; N, 4.98. Found: C, 63.94; H, 8.23; N, 5.12.

$[\alpha]_{\text{D}}^{25}$ ($c = 0.41$, CHCl_3) = -44.2.

2) Synthesis of the 4-substituted 2-benzo[c]azepines (48-51) [2nd approach]:

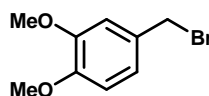
a) Synthesis of the benzyl bromide derivatives (36-39):



○ Sodium borohydride (1.50 eq., 1.13 g, 30.0 mmol) was added portionwise to a stirred solution of the appropriate benzaldehyde derivative (20.0 mmol) in methanol (100 mL). After stirring for 2 h, the reaction mixture was concentrated under reduced pressure and the residue dichloromethane (50 mL) and washed with aqueous sat. ammonium chloride solution (50 mL). After drying (Na₂SO₄), the solvent was evaporated under reduced pressure to afford the corresponding benzyl alcohol, which was used in the next step without further purification.

○ Phosphorous tribromide (PBr₃) (1.05 mL, 11 mmol) was added by a syringe to a stirred solution of the appropriate benzyl alcohol (10 mmol) in dry diethyl ether (40 mL). The solution was stirred overnight at room temperature. After cooling, ice (50 g) was added, and the mixture was extracted with dichloromethane (3 × 25 mL). The combined organic layers were then dried (MgSO₄) and the solvent evaporated under vacuum. The crude residue was purified by recrystallisation from hexanes affording a white solid, excepted for (37) (colourless oil).

● 4-bromomethyl-1,2-dimethoxybenzene⁶ (36):



Yield: 99 % (2.28 g)

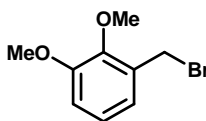
¹H NMR (CDCl₃): δ 3.86 (s, 3H, OCH₃), 3.88 (s, 3H, OCH₃), 4.48 (s, 2H, CH₂Br), 6.79 (d, 1H, *J* = 8.1 Hz, H_{arom.}), 6.88-6.96 (m, 2H, H_{arom.}).

¹³C NMR (CDCl₃): δ 34.2 (CH₂Br), 55.7 (OCH₃), 55.8 (OCH₃), 110.8 (CH_{arom.}), 111.9 (CH_{arom.}), 121.3 (CH_{arom.}), 130.1 (C_{arom.}), 148.8 (C_{arom.}), 148.9 (C_{arom.}).

Melting point : 50-51°C (lit. 47-50°C)

⁶ Tenbrick, R.E., McCall, J.M., *J. Heterocycl. Chem.*, **1981**, 18, 821.

• **1-bromomethyl-2,3-dimethoxybenzene⁷ (37):**

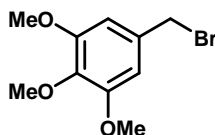


Yield: 98 % (2.26 g)

¹H NMR (CDCl₃): δ 3.87 (s, 3H, OCH₃), 3.97 (s, 3H, OCH₃), 4.54 (s, 2H, CH₂Br), 6.84-7.07 (m, 3H, H_{arom.}).

¹³C NMR (CDCl₃): δ 28.8 (CH₂Br), 56.1 (OCH₃), 61.2 (OCH₃), 113.2 (CH_{arom.}), 122.8 (CH_{arom.}), 124.5 (CH_{arom.}), 132.1 (C_{arom.}), 147.8 (C_{arom.}), 152.9 (C_{arom.}).

• **5-bromomethyl-1,2,3-trimethoxybenzene⁸ (38):**



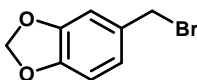
Yield: 99 % (2.58 g)

¹H NMR (CDCl₃): δ 3.82 (s, 3H, OCH₃), 3.84 (s, 6H, 2 × OCH₃), 4.51 (s, 2H, CH₂Br), 6.38 (s, 2H, 2 × H_{arom.}).

¹³C NMR (CDCl₃): δ 32.1 (CH₂Br), 59.8 (2 × OCH₃), 60.3 (OCH₃), 105.6 (2 × CH_{arom.}), 130.6 (C_{arom.}), 136.1 (C_{arom.}), 152.4 (2 × C_{arom.}).

Melting point : 74-75°C (lit. 72-74°C)

• **5-bromomethyl-1,3-benzodioxole⁹ (39):**



Yield: 99 % (2.19 g)

¹H NMR (CDCl₃): δ 4.45 (s, 2H, CH₂Br), 5.94 (s, 2H, OCH₂O), 6.49 (d, 1H, $J = 7.0$ Hz, H_{arom.}), 6.74 (d, 1H, $J = 7.0$ Hz, H_{arom.}), 6.78 (s, 1H, H_{arom.}).

¹³C NMR (CDCl₃): δ 24.2 (CH₂Br), 101.2 (OCH₂O), 108.1 (CH_{arom.}), 109.3 (CH_{arom.}), 122.5 (CH_{arom.}), 130.8 (C_{arom.}), 147.5 (C_{arom.}), 147.6 (C_{arom.}).

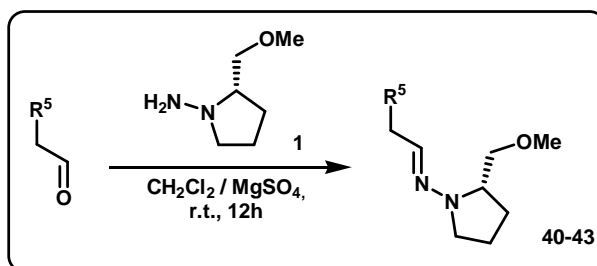
Melting point : 46-47°C (lit. 49-50°C)

⁷ Elsohly, M.A., Benigni, D.A., Torres, L., Watson, E.S., *J. Pharm. Sciences.*, **1983**, 72, 792.

⁸ Damon, R.E., Schlessinger, R.H., Blount, J.F., *J. Org. Chem.*, **1976**, 41, 3772.

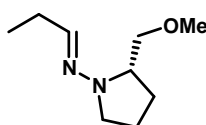
⁹ Weinstein, B., Craig, A.R., *J. Org. Chem.*, **1976**, 41, 875.

b) Synthesis of the SAMP-hydrazones (40-43):



A solution of the commercially available carboxaldehyde (10 mmol), SAMP (1.56 g, 12 mmol) and MgSO_4 (500 mg) in CH_2Cl_2 (50 mL) was stirred at r.t. for 12 h. MgSO_4 was filtered off and the solvent was evaporated under vacuum. The crude residue was purified by flash column chromatography on silica gel (EtOAc/hexanes (40/60) as eluent) to yield hydrazones (40-43) as colourless oil.

• [(S)-2-Methoxymethylpyrrolidin-1-yl]-N-propylideneamine¹⁰ (40):



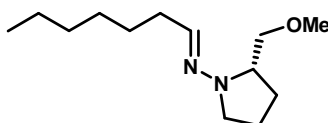
Yield: 89 % (1.51 g)

¹H NMR (CDCl₃): δ 1.02 (t, 3H, $J = 7.6$ Hz, CH_3), 1.72-2.01 (m, 4H, $2 \times \text{CH}_2$ SAMP), 2.23 (dq, 2H, $J = 5.4-7.6$ Hz, CH_2), 2.68 (q, 1H, $J = 8.5$ Hz, 1H NCH_2 SAMP), 3.13-3.60 (m, 4H, OCH_2 SAMP and CH SAMP and 1H NCH_2 SAMP), 3.35 (s, 3H, OCH_3 SAMP), 6.63 (t, 1H, $J = 5.6$ Hz, $\text{CH}=\text{N}$).

¹³C NMR (CDCl₃): δ 12.1 (CH_3), 22.1 (CH_2 SAMP), 26.4 (CH_2), 26.5 (CH_2 SAMP), 50.4 (NCH_2 SAMP), 59.2 (OCH_3 SAMP), 63.5 (CH SAMP), 74.8 (CH_2O SAMP), 140.5 ($\text{CH}=\text{N}$).

$[\alpha]_{\text{D}}^{25}$ ($c = 1.28$, CHCl_3) = -142.8 (lit. $[\alpha]_{\text{D}}^{23}$ ($c = 1.11$, CHCl_3) = -143.3)

• N-Heptylidene-[(S)-2-methoxymethylpyrrolidin-1-yl]amine¹¹ (41):



¹⁰ Enders, D., Rendenbach, B., *Tetrahedron*, **1986**, 42, 2235.

¹¹ Enders, D., Berg, T., Raabe, G., Runsink, J., *Liebigs Ann.*, **1997**, 2, 345.

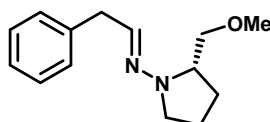
Yield: 85 % (1.92 g)

$^1\text{H NMR (CDCl}_3\text{)}$: δ 0.88 (t, 3H, $J = 6.4$ Hz, CH_3), 1.19-1.38 (m, 6H, $3 \times \text{CH}_2$), 1.40-1.56 (m, 2H, CH_2), 1.69-2.04 (m, 4H, $2 \times \text{CH}_2_{\text{SAMP}}$), 2.11-2.29 (m, 2H, CH_2), 2.71 (q, 1H, $J = 8.3$ Hz, 1H $\text{NCH}_2_{\text{SAMP}}$), 3.28-3.64 (m, 4H, $\text{OCH}_2_{\text{SAMP}}$ and CH_{SAMP} and 1H $\text{NCH}_2_{\text{SAMP}}$), 3.38 (s, 3H, $\text{OCH}_3_{\text{SAMP}}$), 6.66 (t, 1H, $J = 5.6$ Hz, CH=N).

$^{13}\text{C NMR (CDCl}_3\text{)}$: δ 14.1 (CH_3), 22.1 ($\text{CH}_2_{\text{SAMP}}$), 22.6 (CH_2), 26.5 ($\text{CH}_2_{\text{SAMP}}$), 27.8 (CH_2), 28.9 (CH_2), 31.7 (CH_2), 33.2 (CH_2), 50.6 ($\text{NCH}_2_{\text{SAMP}}$), 59.2 ($\text{OCH}_3_{\text{SAMP}}$), 63.5 (CH_{SAMP}), 74.9 ($\text{CH}_2\text{O}_{\text{SAMP}}$), 139.7 (CH=N).

$[\alpha]_{\text{D}}^{25}$ ($c = 1.42$, CHCl_3) = -105.3 (lit. $[\alpha]_{\text{D}}^{22}$ (neat) = -106.6)

• **[(S)-2-Methoxymethylpyrrolidin-1-yl]-N-[2-phenylethylidene]amine¹² (42):**



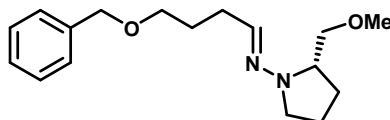
Yield: 87 % (2.02 g)

$^1\text{H NMR (CDCl}_3\text{)}$: δ 1.69-2.04 (m, 4H, $2 \times \text{CH}_2_{\text{SAMP}}$), 2.75 (q, 1H, $J = 8.0$ Hz, 1H $\text{CH}_2\text{N}_{\text{SAMP}}$), 3.27-3.52 (m, 3H, 1H $\text{CH}_2\text{N}_{\text{SAMP}}$ and $\text{CH}_2\text{O}_{\text{SAMP}}$), 3.38 (s, 3H, $\text{OCH}_3_{\text{SAMP}}$), 3.53-3.65 (m, 3H, CH_{SAMP} and ΦCH_2), 6.68 (q, 1H, $J = 5.7$ Hz, CH=N), 7.13-7.40 (m, 5H, $\text{H}_{\text{arom.}}$).

$^{13}\text{C NMR (CDCl}_3\text{)}$: δ 22.2 ($\text{CH}_2_{\text{SAMP}}$), 26.6 ($\text{CH}_2_{\text{SAMP}}$), 39.7 (ΦCH_2), 50.3 ($\text{CH}_2\text{N}_{\text{SAMP}}$), 59.3 (CH_{SAMP}), 63.4 ($\text{OCH}_3_{\text{SAMP}}$), 74.9 ($\text{OCH}_2_{\text{SAMP}}$), 126.3 ($\text{CH}_{\text{arom.}}$), 128.5 ($2 \times \text{CH}_{\text{arom.}}$), 128.8 ($2 \times \text{CH}_{\text{arom.}}$), 136.5 (CH=N), 138.9 ($\text{C}_{\text{arom.}}$).

$[\alpha]_{\text{D}}^{25}$ ($c = 0.99$, CHCl_3) = -115.7

• **N-(4-Benzyloxybutylidene)-[(S)-2-methoxymethylpyrrolidin-1-yl]amine¹³ (43):**



Yield: 78 % (2.27 g)

$^1\text{H NMR (CDCl}_3\text{)}$: δ 1.62-2.03 (m, 6H, $2 \times \text{CH}_2_{\text{SAMP}}$ and CH_2CHN), 2.33 (q, 2H, $J = 6.9$ Hz, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CHN}$), 2.70 (q, 1H, $J = 8.0$ Hz, 1H $\text{NCH}_2_{\text{SAMP}}$), 3.26-3.47 (m, 3H, CH_2O and 1H $\text{NCH}_2_{\text{SAMP}}$), 3.38 (s, 3H, $\text{OCH}_3_{\text{SAMP}}$), 3.48-3.64 (m, 3H, $\text{OCH}_2_{\text{SAMP}}$ and CH_{SAMP}), 4.52 (s, 2H, $\text{CH}_2\text{O}\Phi$), 6.67 (t, 1H, $J = 5.4$ Hz, CH=N), 7.21-7.42 (m, 5H, $\text{H}_{\text{arom.}}$).

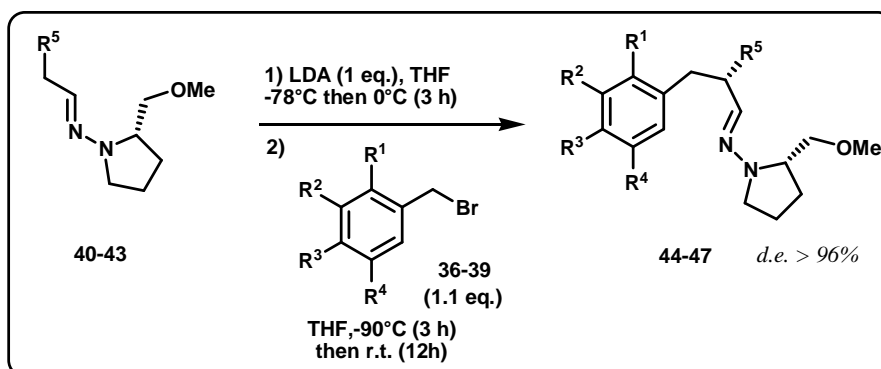
¹² Enders, D., Eichenauer, H., *Tetrahedron Lett.*, **1977**, 18, 191-194.

¹³ Lebrun, S., Couture, A., Deniau, E., Grandclaudeon, P., *Synthesis*, **2008**, 22, 2771.

^{13}C NMR (CDCl_3): δ 22.1 (CH_2 SAMP), 26.5 (CH_2 SAMP), 27.9 (CH_2CHN), 29.9 ($\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CHN}$), 50.4 (NCH_2 SAMP), 59.2 (OCH_3 SAMP), 63.5 (CH_{SAMP}), 69.8 (CH_2O), 72.9 ($\Phi\text{CH}_2\text{O}$), 74.8 (CH_2O SAMP), 127.5 ($2 \times \text{CH}_{\text{arom.}}$), 127.6 ($\text{CH}_{\text{arom.}}$), 128.3 ($2 \times \text{CH}_{\text{arom.}}$), 138.3 ($\text{CH}=\text{N}$), 139.1 ($\text{C}_{\text{arom.}}$).

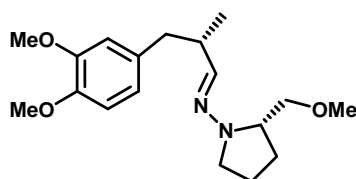
$[\alpha]_{\text{D}}^{25}$ ($c = 0.79$, CHCl_3) = -83.0 (lit. $[\alpha]_{\text{D}}^{23}$ ($c = 3.80$, CHCl_3) = -84.0)

c) Procedure for alkylation of Hydrazones using benzyl bromides
 – Synthesis of compounds (44-47):



A solution of *n*-BuLi (4.42 mL, 7.08 mmol, 1.6 M solution in hexanes) was added dropwise to a stirred solution of diisopropylamine (715 mg, 1.0 mL, 7.08 mmol) in dry THF (5 mL) at 0°C under Ar. The mixture was stirred for 15 min at 0°C then cooled to -78°C . A solution of the appropriate hydrazone (**40-43**) (7.08 mmol) in THF (5 mL) was slowly added and the mixture was stirred at -78°C for 45 min. The mixture was allowed to warm to 0°C and stirred for an additional 3 h at 0°C . The mixture was recooled to -90°C and a solution of the appropriate benzyl bromide derivative (**36-39**) (7.1 mmol) in dry THF (10 mL) was added dropwise. After stirring for 3 h at -90°C , the temperature was allowed to rise to r.t. and stirring was maintained overnight. The mixture was then quenched with aqueous sat. NaHCO_3 solution (20 mL) and extracted with ethyl acetate (3×10 mL). The combined organic layers were washed with brine (20 mL) and water (20 mL), then dried over MgSO_4 , concentrated, and purified by flash column chromatography on silica gel (ethyl acetate/hexanes (30/70) as eluent) to yield the expected alkylated hydrazones (**44-47**) as pale yellow oil.

• **N-[(S)-3-(3,4-Dimethoxyphenyl)-2-methylpropylidene]-[(S)-2-methoxymethylpyrrolidin-1-yl]amine (44):**



Yield: 62 % (1.41 g)

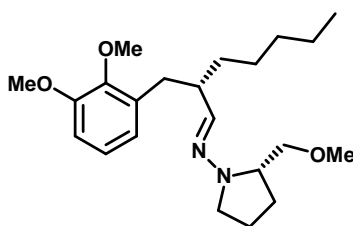
$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3): δ 0.99 (d, 3H, $J = 6.6$ Hz, CH_3), 1.66-1.97 (m, 4H, $2 \times \text{CH}_2_{\text{SAMP}}$), 2.48 (dd, 1H, $J = 8.0$ - 13.0 Hz, ΦCH_2), 2.54-2.68 (m, 2H, CHCH_3 and 1H $\text{NCH}_2_{\text{SAMP}}$), 2.78 (dd, 1H, $J = 6.0$ - 13.0 Hz, 1H ΦCH_2), 3.23-3.44 (m, 3H, $\text{OCH}_2_{\text{SAMP}}$ and CH_{SAMP}), 3.34 (s, 3H, $\text{OCH}_3_{\text{SAMP}}$), 3.52 (dd, 1H, $J = 3.7$ - 8.9 Hz, 1H $\text{NCH}_2_{\text{SAMP}}$), 3.81 (s, 3H, OCH_3), 3.82 (s, 3H, OCH_3), 6.52 (d, 1H, $J = 6.0$ Hz, $\text{CH}=\text{N}$), 6.62-6.79 (m, 3H, $\text{H}_{\text{arom.}}$).

$^{13}\text{C NMR}$ (CDCl_3): δ 18.3 (CH_3), 22.1 ($\text{CH}_2_{\text{SAMP}}$), 26.5 ($\text{CH}_2_{\text{SAMP}}$), 38.8 (CH), 41.3 (ΦCH_2), 50.3 ($\text{NCH}_2_{\text{SAMP}}$), 55.7 (OCH_3), 55.8 (OCH_3), 59.2 ($\text{OCH}_3_{\text{SAMP}}$), 63.4 (CH_{SAMP}), 74.7 ($\text{CH}_2\text{O}_{\text{SAMP}}$), 110.9 ($\text{CH}_{\text{arom.}}$), 112.3 ($\text{CH}_{\text{arom.}}$), 121.2 ($\text{CH}_{\text{arom.}}$), 132.9 ($\text{C}_{\text{arom.}}$), 142.9 ($\text{CH}=\text{N}$), 147.1 ($\text{C}_{\text{arom.}}$), 148.5 ($\text{C}_{\text{arom.}}$).

Anal. for $\text{C}_{18}\text{H}_{28}\text{N}_2\text{O}_3$: C, 67.47; H, 8.81; N, 8.74. Found: C, 67.28; H, 8.66; N, 9.00.

$[\alpha]_{\text{D}}^{25}$ ($c = 1.22$, CHCl_3) = -37.0.

• **N-[(S)-2-(2,3-Dimethoxybenzyl)heptylidene]-[(S)-2-methoxymethylpyrrolidin-1-yl]amine (45):**



Yield: 57 % (1.52 g)

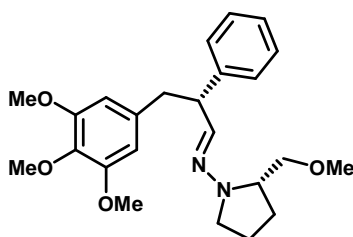
$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3): δ 0.85 (t, 3H, $J = 6.3$ Hz, CH_3), 1.14-1.51 (m, 8H, $4 \times \text{CH}_2$), 1.67-2.02 (m, 4H, $2 \times \text{CH}_2_{\text{SAMP}}$), 2.49-2.68 (m, 2H, 1H ΦCH_2 and CH), 2.70-2.83 (m, 2H, 1H ΦCH_2 and 1H $\text{NCH}_2_{\text{SAMP}}$), 3.29-3.42 (m, 3H, $\text{OCH}_2_{\text{SAMP}}$ and CH_{SAMP}), 3.34 (s, 3H, $\text{OCH}_3_{\text{SAMP}}$), 3.52 (dd, 1H, $J = 3.5$ - 9.1 Hz, 1H $\text{NCH}_2_{\text{SAMP}}$), 3.80 (s, 3H, OCH_3), 3.82 (s, 3H, OCH_3), 6.51 (d, 1H, $J = 6.6$ Hz, $\text{CH}=\text{N}$), 6.59-6.80 (m, 2H, $\text{H}_{\text{arom.}}$), 6.88-6.99 (m, 1H, $\text{H}_{\text{arom.}}$).

¹³C NMR (CDCl₃): δ 14.1 (CH₃), 22.0 (CH₂_{SAMP}), 22.6 (CH₂), 26.4 (CH₂_{SAMP}), 26.8 (CH₂), 31.9 (CH₂), 33.4 (CH₂), 33.7 (CH₂), 43.3 (CH), 50.3 (NCH₂_{SAMP}), 55.6 (OCH₃), 55.7 (OCH₃), 59.1 (OCH₃_{SAMP}), 63.4 (CH_{SAMP}), 74.7 (CH₂O_{SAMP}), 110.0 (CH_{arom.}), 122.8 (CH_{arom.}), 123.4 (CH_{arom.}), 134.3 (C_{arom.}), 143.1 (CH=N), 147.4 (C_{arom.}), 152.6 (C_{arom.}).

Anal. for C₂₂H₃₆N₂O₃: C, 70.18; H, 9.64; N, 7.44. Found: C, 69.91; H, 9.54; N, 7.67.

[α]_D²⁵ (c = 1.09, CHCl₃) = -29.8.

• **[(S)-2-Methoxymethylpyrrolidin-1-yl]-N-[(R)-2-phenyl-3-(3,4,5-trimethoxyphenyl)propylidene]amine (46):**



Yield: 47 % (1.37 g)

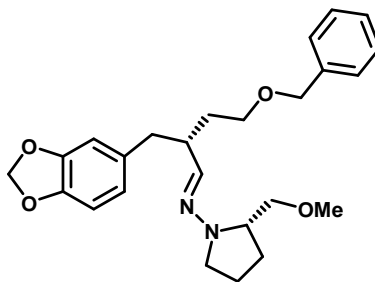
¹H NMR (CDCl₃): δ 1.70-2.01 (m, 4H, 2 × CH₂_{SAMP}), 2.74 (q, 1H, J = 8.0 Hz, 1H NCH₂_{SAMP}), 2.93 (dd, 1H, J = 5.3-13.6 Hz, 1H ΦCH₂), 3.23 (dd, 1H, J = 6.6-13.6 Hz, 1H ΦCH₂), 3.28-3.49 (m, 4H, CH, NCH₂_{SAMP}, CH_{SAMP} and 1H CH₂O_{SAMP}), 3.35 (s, 3H, OCH₃_{SAMP}), 3.56 (d, 1H, J = 5.1 Hz, 1H CH₂O_{SAMP}), 3.70 (s, 6H, 2 × OCH₃), 3.78 (s, 3H, OCH₃), 6.20 (s, 2H, H_{arom.}), 6.76 (d, 1H, J = 5.7 Hz, CH=N), 7.07-7.34 (m, 5H, H_{arom.}).

¹³C NMR (CDCl₃): δ 22.1 (CH₂_{SAMP}), 26.6 (CH₂_{SAMP}), 41.4 (ΦCH₂), 50.1 (NCH₂_{SAMP}), 50.8 (CH), 55.9 (2 × OCH₃), 59.2 (CH_{SAMP}), 60.8 (OCH₃), 63.4 (OCH₃_{SAMP}), 74.8 (CH₂O_{SAMP}), 106.2 (2 × CH_{arom.}), 126.4 (CH_{arom.}), 128.2 (2 × CH_{arom.}), 128.4 (2 × CH_{arom.}), 135.8 (C_{arom.}), 135.9 (C_{arom.}), 139.1 (CH=N), 142.6 (C_{arom.}), 152.6 (2 × C_{arom.}).

Anal. for C₂₄H₃₂N₂O₄: C, 69.88; H, 7.82; N, 6.79. Found: C, 69.95; H, 7.74; N, 6.96.

[α]_D²⁵ (c = 1.10, CHCl₃) = -86.6.

• *N*-[(*R*)-2-Benzo[1,3]dioxol-5-ylmethyl-4-benzoyloxybutylidene]-[(*S*)-2-methoxymethylpyrrolidin-1-yl]amine (47):



Yield: 55 % (1.61 g)

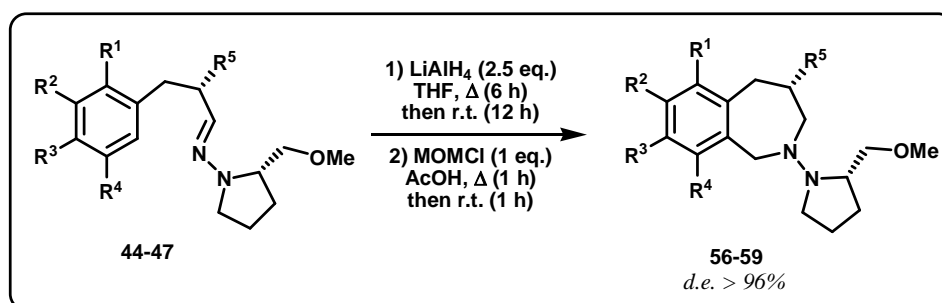
$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3): δ 1.65-2.04 (m, 6H, $2 \times \text{CH}_2_{\text{SAMP}}$ and CHCH_2), 2.59-2.85 (m, 4H, CHCH_3 and ΦCH_2 and 1H $\text{NCH}_2_{\text{SAMP}}$), 3.23-3.64 (m, 6H, $\text{OCH}_2_{\text{SAMP}}$ and CH_{SAMP} and $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OBn}$ and 1H $\text{NCH}_2_{\text{SAMP}}$), 3.38 (s, 3H, $\text{OCH}_3_{\text{SAMP}}$), 4.49 (s, 2H, $\text{OCH}_2\Phi$), 5.91 (s, 2H, OCH_2O), 6.50 (d, 1H, $J = 5.4$ Hz, $\text{CH}=\text{N}$), 6.58-6.67 (m, 1H, $\text{H}_{\text{arom.}}$), 6.68-6.76 (m, 2H, $\text{H}_{\text{arom.}}$), 7.26-7.41 (m, 5H, $\text{H}_{\text{arom.}}$).

$^{13}\text{C NMR}$ (CDCl_3): δ 22.1 ($\text{CH}_2_{\text{SAMP}}$), 26.5 ($\text{CH}_2_{\text{SAMP}}$), 32.9 ($\text{CH}_2\text{CH}_2\text{O}$), 40.1 (ΦCH_2), 41.3 (CH), 50.3 ($\text{NCH}_2_{\text{SAMP}}$), 59.2 ($\text{OCH}_3_{\text{SAMP}}$), 63.4 (CH_{SAMP}), 68.6 (CH_2O), 73.0 ($\Phi\text{CH}_2\text{O}$), 74.7 ($\text{CH}_2\text{O}_{\text{SAMP}}$), 100.7 (OCH_2O), 107.9 ($\text{CH}_{\text{arom.}}$), 109.8 ($\text{CH}_{\text{arom.}}$), 122.2 ($\text{CH}_{\text{arom.}}$), 127.5 ($2 \times \text{CH}_{\text{arom.}}$), 127.7 ($2 \times \text{CH}_{\text{arom.}}$), 128.3 ($\text{CH}_{\text{arom.}}$), 133.8 ($\text{C}_{\text{arom.}}$), 138.6 ($\text{C}_{\text{arom.}}$), 140.8 ($\text{CH}=\text{N}$), 145.7 ($\text{C}_{\text{arom.}}$), 147.4 ($\text{C}_{\text{arom.}}$).

Anal. for $\text{C}_{25}\text{H}_{32}\text{N}_2\text{O}_4$: C, 70.73; H, 7.60; N, 6.60. Found: C, 70.54; H, 7.47; N, 6.45.

$[\alpha]_{\text{D}}^{25}$ ($c = 0.87$, CHCl_3) = -43.2.

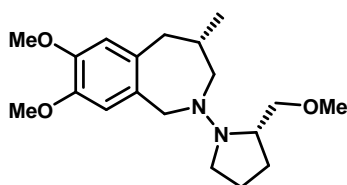
d) General procedure for reduction/cyclomethylenation
– Synthesis of compounds (56-59):



○ A solution of hydrazone (**44-47**) (4.0 mmol) in THF (10 mL) was slowly added to a stirred suspension of lithium aluminium hydride (349 mg, 10 mmol) in dry THF (5 mL). The resulting mixture was refluxed for 6 hours then stirring at r.t. was maintained overnight. Water (0.5 mL), 10% aqueous sodium hydroxide (NaOH) (0.5 mL) and water (1 mL) were successively added to the mixture. The precipitate was removed by filtration and thoroughly washed with Et₂O and CH₂Cl₂ and the combined organic layers were dried (MgSO₄). After evaporation of the solvent, the crude hydrazine (**52-55**), obtained as a pale yellow oil, was used in the next step without further purification.

○ MOMCl (161 mg, 0.15 mL, 2.0 mmol) was added to a stirred solution of crude hydrazine (**52-55**) (2.0 mmol) in glacial acetic acid (10 mL) under Ar. The mixture was then refluxed for 1 h and stirring at r.t. was maintained for 1 h. The mixture was poured onto crushed ice and neutralized with 50% aqueous NaOH then extracted with ethyl acetate (3 × 25 mL). The combined organic layers were washed with water (20 mL) and brine (20 mL), dried (MgSO₄). Evaporation of the solvent under vacuum afforded an oily residue, which was purified by flash column chromatography on silica gel (acetone/hexanes (20/80) as eluent) to yield the expected 2-benzazepines (**56-59**) as yellow to brown oil.

● **(S)-7,8-Dimethoxy-2-[(S)-2-methoxymethylpyrrolidin-1-yl]-4-methyl-2,3,4,5-tetrahydro-1H-benzo[c]azepine (56):**



Yield: 54 % (361 mg)

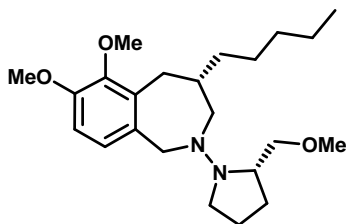
¹H NMR (CDCl₃): δ 0.93 (d, 3 H, *J* = 6.8 Hz, CH₃), 1.47-1.99 (m, 5 H, 2 × CH₂ + CH), 2.51-2.77 (m, 4 H, ΦCH₂ + CH₂N), 2.93-3.04 (m, 2 H, CH and 1 H OCH₂), 3.16 (d, 1 H, *J* = 11.4 Hz, NCH₂), 3.19-3.27 (m, 1 H, OCH₂), 3.33 (s, 3 H, OCH₃), 3.41-3.58 (m, 1 H, NCH₂), 3.71-3.83 (br. s, 2 H, ΦCH₂N), 3.84 (s, 3 H, OCH₃), 3.86 (s, 3 H, OCH₃), 6.63 (s, 1 H, H_{arom}), 6.69 (s, 1 H, H_{arom}).

¹³C NMR (CDCl₃): δ 20.5 (CH₃), 21.4 (CH₂_{SAMP}), 26.4 (CH₂_{SAMP}), 33.8 (CH), 42.2 (ΦCH₂), 44.2 (NCH₂_{SAMP}), 55.9 (OCH₃), 56.0 (OCH₃), 57.8 (ΦCH₂N), 59.1 (CH_{SAMP}), 59.3 (OCH₃_{SAMP}), 65.6 (CH₂N), 75.5 (CH₂O_{SAMP}), 112.9 (CH_{arom}), 113.3 (CH_{arom}), 131.1 (C_{arom}), 133.2 (C_{arom}), 146.6 (C_{arom}), 147.1 (C_{arom}).

Anal. for C₁₉H₃₀N₂O₃: C, 68.23; H, 9.04; N, 8.38. Found: C, 68.44; H, 9.22; N, 8.65.

[α]_D²⁵ (c = 0.58, CHCl₃) = -32.6.

• **(S)-6,7-Dimethoxy-2-[(S)-2-methoxymethylpyrrolidin-1-yl]-4-pentyl-2,3,4,5-tetrahydro-1H-benzo[c]azepine (57):**



Yield: 58 % (453 mg)

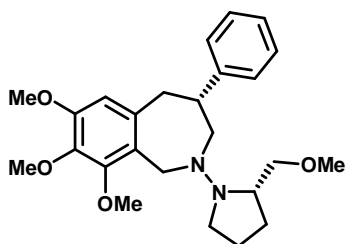
$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3): δ 0.89 (t, 3H, $J = 6.7$ Hz, CH_3), 1.12-1.53 (m, 8H, $4 \times \text{CH}_2$), 1.59-1.95 (m, 5H, $2 \times \text{CH}_2_{\text{SAMP}}$ and $\Phi\text{CH}_2\text{CH}$), 2.41-2.64 (m, 1H, 1H ΦCH_2), 2.70-2.93 (m, 2H, 1H $\text{NCH}_2_{\text{SAMP}}$ and 1H ΦCH_2), 2.94-3.22 (m, 4H, CH_{SAMP} , CH_2N and 1H $\text{NCH}_2_{\text{SAMP}}$), 3.22-3.43 (m, 1H, 1H $\text{CH}_2\text{O}_{\text{SAMP}}$), 3.33 (s, 3H, $\text{OCH}_3_{\text{SAMP}}$), 3.52 (d, 1H, $J = 6.5$ Hz, 1H $\text{CH}_2\text{O}_{\text{SAMP}}$), 3.66-4.00 (m, 2H, $\Phi\text{CH}_2\text{N}$), 3.86 (s, 6H, $2 \times \text{OCH}_3$), 6.53-6.77 (m, 2H, $\text{H}_{\text{arom.}}$).

$^{13}\text{C NMR}$ (CDCl_3): δ 14.2 (CH_3), 21.4 ($\text{CH}_2_{\text{SAMP}}$), 22.7 (CH_2), 26.3 (CH_2), 26.9 ($\text{CH}_2_{\text{SAMP}}$), 30.2 (CH_2), 32.1 (CH_2), 38.0 (CH), 43.8 (ΦCH_2), 43.9 ($\text{NCH}_2_{\text{SAMP}}$), 47.8 ($\Phi\text{CH}_2\text{N}$), 55.6 (OCH_3), 59.1 (OCH_3), 59.4 ($\text{OCH}_3_{\text{SAMP}}$), 60.9 (CH_{SAMP}), 63.2 (CH_2N), 75.2 ($\text{CH}_2\text{O}_{\text{SAMP}}$), 107.4 ($\text{CH}_{\text{arom.}}$), 119.4 ($\text{CH}_{\text{arom.}}$), 126.6 ($\text{C}_{\text{arom.}}$), 133.2 ($\text{C}_{\text{arom.}}$), 142.8 ($\text{C}_{\text{arom.}}$), 145.4 ($\text{C}_{\text{arom.}}$).

Anal. for $\text{C}_{23}\text{H}_{38}\text{N}_2\text{O}_3$: C, 70.73; H, 9.81; N, 7.17. Found: C, 70.84; H, 9.80; N, 7.35.

$[\alpha]_{\text{D}}^{25}$ ($c = 1.0$, CHCl_3) = -48.2

• **(R)-7,8,9-Trimethoxy-2-[(S)-2-methoxymethylpyrrolidin-1-yl]-4-phenyl-2,3,4,5-tetrahydro-1H-benzo[c]azepine (58):**



Yield: 46 % (453 mg)

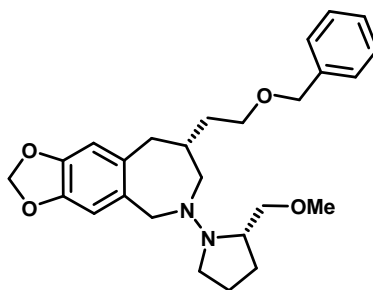
$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3): δ 1.53-1.95 (m, 4H, $2 \times \text{CH}_2_{\text{SAMP}}$), 2.72-2.88 (m, 2H, 1H $\text{NCH}_2_{\text{SAMP}}$ and 1H ΦCH_2), 2.92-3.18 (m, 4H, 1H ΦCH_2 , CH_2N and CH_{SAMP}), 3.20-3.47 (m, 3H, 1H $\text{NCH}_2_{\text{SAMP}}$, CH and 1H $\text{CH}_2\text{O}_{\text{SAMP}}$), 3.33 (s, 3H, $\text{OCH}_3_{\text{SAMP}}$), 3.57 (dd, 1H, $J = 3.1-8.8$ Hz, 1H $\text{CH}_2\text{O}_{\text{SAMP}}$), 3.74-3.98 (m, 1H, 1H $\Phi\text{CH}_2\text{N}$), 3.83 (s, 3H, OCH_3), 3.88 (s, 3H, OCH_3), 3.94 (s, 3H, OCH_3), 4.49 (d, 1H, $J = 14.6$ Hz, 1H $\Phi\text{CH}_2\text{N}$), 6.47 (s, 1H, $\text{H}_{\text{arom.}}$), 7.05-7.43 (m, 5H, $\text{H}_{\text{arom.}}$).

¹³C NMR (CDCl₃): δ 21.5 (CH₂_{SAMP}), 26.5 (CH₂_{SAMP}), 41.7 (ΦCH₂), 43.5 (NCH₂_{SAMP}), 45.8 (CH), 46.9 (ΦCH₂N), 55.9 (OCH₃), 59.1 (OCH₃), 59.2 (OCH₃_{SAMP}), 60.8 (OCH₃), 61.3 (CH_{SAMP}), 63.9 (CH₂N), 75.6 (CH₂O_{SAMP}), 108.6 (CH_{arom.}), 125.0 (C_{arom.}), 126.9 (CH_{arom.}), 127.0 (2 × CH_{arom.}), 128.5 (2 × CH_{arom.}), 137.4 (C_{arom.}), 140.4 (C_{arom.}), 145.7 (C_{arom.}), 151.1 (C_{arom.}), 151.7 (C_{arom.}).

Anal. for C₂₅H₃₄N₂O₄: C, 70.39; H, 8.03; N, 6.57. Found: C, 70.44; H, 7.92; N, 6.80.

[α]_D²⁵ (c = 1.75, CHCl₃) = -58.3

• **(R)-8-(2-Benzyloxyethyl)-6-[(S)-2-methoxymethylpyrrolidin-1-yl]-6,7,8,9-tetrahydro-5H-1,3-dioxo-6-azacyclohepta[f]indene (59):**



Yield: 42 % (368 mg)

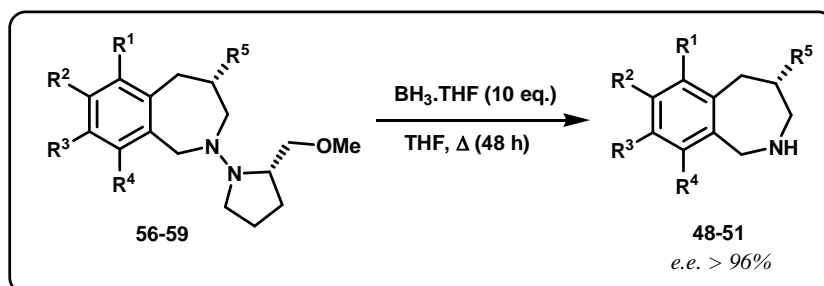
¹H NMR (CDCl₃): δ 1.42-1.87 (m, 7H, 2 × CH₂_{SAMP} and ΦCH₂CH and CH₂CH₂OBn), 2.51-3.11 (m, 7H, ΦCH₂ and CH₂N and CH_{SAMP} and NCH₂_{SAMP}), 3.24 (t, 1H, J = 8.8 Hz, 1H CH₂O_{SAMP}), 3.31 (s, 3H, OCH₃_{SAMP}), 3.40-3.58 (m, 3H, CH₂OBn and 1H CH₂O_{SAMP}), 3.75 (dd, 2H, J = 9.1-13.6 Hz, ΦCH₂N), 4.49 (s, 2H, OCH₂Φ), 5.89 (s, 2H, OCH₂O), 6.51 (s, 1H, H_{arom.}), 6.64 (s, 1H, H_{arom.}), 7.22-7.41 (m, 5H, H_{arom.}).

¹³C NMR (CDCl₃): δ 21.3 (CH₂_{SAMP}), 26.1 (CH₂_{SAMP}), 34.8 (CH), 39.9 (CH₂CH₂OBn), 43.9 (ΦCH₂), 44.0 (NCH₂_{SAMP}), 55.8 (ΦCH₂N), 59.2 (OCH₃_{SAMP}), 59.2 (CH_{SAMP}), 62.6 (CH₂N), 68.1 (CH₂OBn), 73.0 (OCH₂Φ), 75.3 (CH₂O_{SAMP}), 100.7 (OCH₂O), 109.6 (CH_{arom.}), 110.3 (CH_{arom.}), 127.6 (2 × CH_{arom.}), 127.8 (2 × CH_{arom.}), 128.4 (CH_{arom.}), 132.6 (C_{arom.}), 133.8 (C_{arom.}), 138.5 (C_{arom.}), 145.4 (C_{arom.}), 145.9 (C_{arom.}).

Anal. for C₂₆H₃₄N₂O₄: C, 71.21; H, 7.81; N, 6.39. Found: C, 71.02; H, 7.58; N, 6.45.

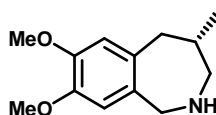
[α]_D²⁵ (c = 0.67, CHCl₃) = -46.6

- e) Removal of the chiral appendage (SMP) using $BH_3.THF$
 – Synthesis of compounds (48-51):



Boran-tetrahydrofuran complex ($BH_3.THF$, 10 mL, 10 mmol, 1 M solution in THF) was slowly added to an ice-cooled stirred solution of benzazepine (**56-59**) (1.0 mmol) in dry THF (5 mL) under Ar and the resulting mixture was refluxed for 48 h. The mixture was concentrated under reduced pressure, then made basic by adding 10% aqueous NaOH (10 mL) and refluxed for 3 h. The combined organic layers were dried ($MgSO_4$) and concentrated under vacuum for afford a colourless oil, which was purified by flash column chromatography on silica gel (acetone/MeOH (90/10) as eluent) to yield the expected benzazepine (**48-51**).

- (S)-7,8-Dimethoxy-4-methyl-2,3,4,5-tetrahydro-1H-benzo[c]azepine (48):



Yield: 53 % (117 mg)

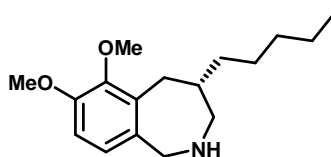
1H NMR ($CDCl_3$): Spectrum was found to be identical to that described for (**32**)

^{13}C NMR ($CDCl_3$): Spectrum was found to be identical to that described for (**32**)

Anal. for $C_{13}H_{19}NO_2$: C, 70.56; H, 8.65; N, 6.33. Found: C, 70.68; H, 8.73; N, 6.26.

$[\alpha]_D^{25}$ ($c = 0.52$, $CHCl_3$) = -53.6.

- (S)-6,7-Dimethoxy-4-pentyl-2,3,4,5-tetrahydro-1H-benzo[c]azepine (49):



Yield: 52 % (144 mg)

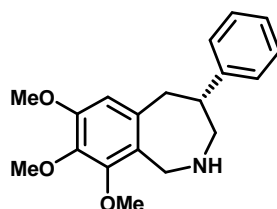
$^1\text{H NMR (CDCl}_3\text{)}$: δ 0.89 (t, 3H, $J = 6.7$ Hz, CH_3), 1.03-1.65 (m, 9H, $4 \times \text{CH}_2$ and CH), 2.51-2.99 (m, 3H, NH and 1H CH_2N and 1H from ΦCH_2), 3.05-3.33 (m, 2H, 1H CH_2N and 1H ΦCH_2), 3.70-3.99 (m, 8H, $2 \times \text{OCH}_3$ and $\Phi\text{CH}_2\text{N}$), 6.54-6.72 (m, 2H, $\text{H}_{\text{arom.}}$).

$^{13}\text{C NMR (CDCl}_3\text{)}$: δ 14.1 (CH_3), 22.6 (CH_2), 26.7 (CH_2), 30.9 (ΦCH_2), 32.0 ($2 \times \text{CH}_2$), 38.8 (CH), 54.3 ($\Phi\text{CH}_2\text{N}$), 56.0 ($2 \times \text{OCH}_3$), 58.6 (CH_2N), 107.2 ($\text{CH}_{\text{arom.}}$), 123.3 ($\text{CH}_{\text{arom.}}$), 136.5 ($2 \times \text{C}_{\text{arom.}}$), 143.4 ($\text{C}_{\text{arom.}}$), 145.8 ($\text{C}_{\text{arom.}}$).

Anal. for $\text{C}_{17}\text{H}_{27}\text{NO}_2$: C, 73.61; H, 9.81; N, 5.05. Found: C, 73.73; H, 9.98; N, 5.21.

$[\alpha]_{\text{D}}^{25}$ ($c = 0.47$, CHCl_3) = -6.80.

• **(R)-7,8,9-Trimethoxy-4-phenyl-2,3,4,5-tetrahydro-1H-benzo[c]azepine (50):**



Yield: 48 % (150 mg)

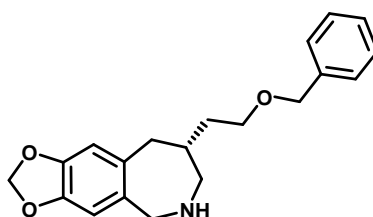
$^1\text{H NMR (CDCl}_3\text{)}$: δ 2.42 (br s, 1H, NH), 2.78-2.97 (m, 2H, ΦCH_2), 3.04-3.21 (m, 1H, CH), 3.38-3.53 (m, 2H, CH_2N), 3.67 (d, 1H, $J = 14.5$ Hz, 1H from $\Phi\text{CH}_2\text{N}$), 3.83 (s, 3H, OCH_3), 3.88 (s, 6H, $2 \times \text{OCH}_3$), 4.54 (d, 1H, $J = 14.8$ Hz, 1H from $\Phi\text{CH}_2\text{N}$), 6.53 (s, 1H, $\text{H}_{\text{arom.}}$), 7.16-7.45 (m, 5H, $\text{H}_{\text{arom.}}$).

$^{13}\text{C NMR (CDCl}_3\text{)}$: δ 41.2 (ΦCH_2), 45.2 (CH), 46.8 ($\Phi\text{CH}_2\text{N}$), 55.9 (OCH_3), 59.1 (OCH_3), 60.6 (OCH_3), 62.9 (CH_2N), 108.8 ($\text{CH}_{\text{arom.}}$), 124.9 ($\text{C}_{\text{arom.}}$), 126.8 ($\text{CH}_{\text{arom.}}$), 126.9 ($2 \times \text{CH}_{\text{arom.}}$), 128.6 ($2 \times \text{CH}_{\text{arom.}}$), 137.3 ($\text{C}_{\text{arom.}}$), 140.6 ($\text{C}_{\text{arom.}}$), 145.6 ($\text{C}_{\text{arom.}}$), 150.9 ($\text{C}_{\text{arom.}}$), 151.8 ($\text{C}_{\text{arom.}}$).

Anal. for $\text{C}_{19}\text{H}_{23}\text{NO}_3$: C, 72.82; H, 7.40; N, 4.47. Found: C, 73.07; H, 7.54; N, 4.45.

$[\alpha]_{\text{D}}^{25}$ ($c = 0.59$, CHCl_3) = -16.9.

• **(R)-8-(2-Benzoyloxyethyl)-6,7,8,9-tetrahydro-5H-1,3-dioxo-6-azacyclohepta[flindene (51):**



Yield: 51 % (166 mg)

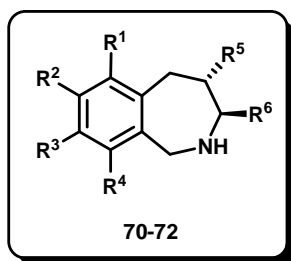
$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3): δ 1.52 (q, 2H, $J = 6.4$ Hz, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OBn}$), 1.78-1.93 (m, 1H, $\Phi\text{CH}_2\text{CH}$), 2.72 (dd, 1H, $J = 8.6$ -14.4 Hz, 1H ΦCH_2), 2.80-3.01 (m, 2H, 1H ΦCH_2 and 1H CH_2N), 3.25 (dd, 1H, $J = 2.2$ -11.4 Hz, 1H CH_2N), 3.53 (t, 2H, $J = 6.3$ Hz, CH_2OBn), 3.62 (br s, 1H, NH), 3.86 (s, 2H, $\Phi\text{CH}_2\text{N}$), 4.51 (s, 2H, $\text{OCH}_2\Phi$), 5.91 (s, 2H, OCH_2O), 6.59 (s, 1H, $\text{H}_{\text{arom.}}$), 6.64 (s, 1H, $\text{H}_{\text{arom.}}$), 7.25-7.44 (m, 5H, $\text{H}_{\text{arom.}}$).

$^{13}\text{C NMR}$ (CDCl_3): δ 32.8 ($\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OBn}$), 35.3 (CH), 40.6 (ΦCH_2), 53.8 ($\Phi\text{CH}_2\text{N}$), 57.5 (CH_2N), 67.9 (CH_2OBn), 73.0 ($\text{OCH}_2\Phi$), 100.9 (OCH_2O), 109.3 ($\text{CH}_{\text{arom.}}$), 110.7 ($\text{CH}_{\text{arom.}}$), 127.6 ($2 \times \text{CH}_{\text{arom.}}$), 127.7 ($2 \times \text{CH}_{\text{arom.}}$), 128.4 ($\text{CH}_{\text{arom.}}$), 134.0 ($\text{C}_{\text{arom.}}$), 134.2 ($\text{C}_{\text{arom.}}$), 138.4 ($\text{C}_{\text{arom.}}$), 145.5 ($\text{C}_{\text{arom.}}$), 146.3 ($\text{C}_{\text{arom.}}$).

Anal. for $\text{C}_{20}\text{H}_{23}\text{NO}_3$: C, 73.82; H, 7.12; N, 4.30. Found: C, 73.51; H, 7.08; N, 4.25.

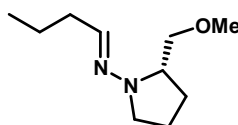
$[\alpha]_{\text{D}}^{25}$ ($c = 0.61$, CHCl_3) = -12.6

IV –Synthesis of the 3,4-disubstituted 2-benzo[*c*]azepines (70-72):



1) Synthesis of α -alkylated hydrazones (61-63) :

a) Synthesis of SAMP-hydrazone (60):



A solution of the commercially available butyraldehyde (10 mmol), SAMP (1.56 g, 12 mmol) and MgSO_4 (500 mg) in CH_2Cl_2 (50 mL) was stirred at r.t. for 12 h. MgSO_4 was filtered off and the solvent was evaporated under vacuum. The crude residue was purified by flash column chromatography on silica gel (EtOAc/hexanes (40/60) as eluent) to yield hydrazone [(*S*)-2-Methoxymethylpyrrolidin-1-yl]-*N*-butylideneamine³ (**60**) as colourless oil.

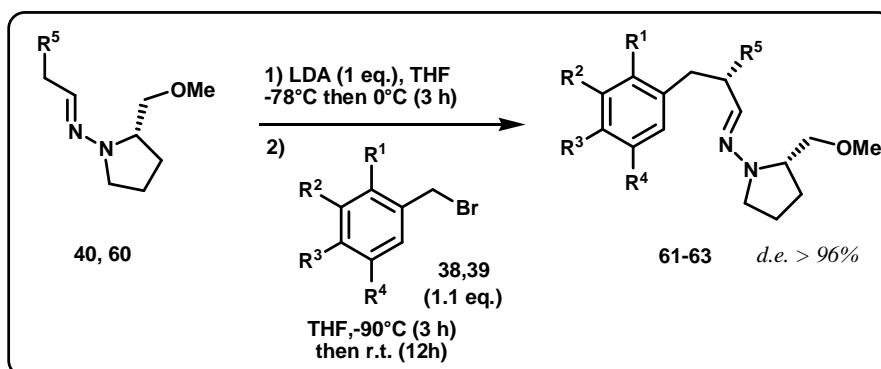
Yield: 86 % (1.58 g)

$^1\text{H NMR (CDCl}_3\text{)}$: δ 0.89 (t, 3H, $J = 7.1$ Hz, CH_3), 1.36-1.52 (m, 2H, CH_2), 1.61-1.98 (m, 4H, $2 \times \text{CH}_2_{\text{SAMP}}$), 2.04-2.22 (m, 2H, CH_2), 2.65 (q, 1H, $J = 7.6$ Hz, 1H $\text{NCH}_2_{\text{SAMP}}$), 3.18-3.59 (m, 4H, $\text{OCH}_2_{\text{SAMP}}$, CH_{SAMP} and 1H $\text{NCH}_2_{\text{SAMP}}$), 3.33 (s, 3H, $\text{OCH}_3_{\text{SAMP}}$), 6.61 (t, 1H, $J = 5.7$ Hz, $\text{CH}=\text{N}$).

$^{13}\text{C NMR (CDCl}_3\text{)}$: δ 13.7 (CH_3), 21.1 (CH_2), 22.1 ($\text{CH}_2_{\text{SAMP}}$), 26.5 ($\text{CH}_2_{\text{SAMP}}$), 35.1 (CH_2), 50.4 ($\text{NCH}_2_{\text{SAMP}}$), 59.1 ($\text{OCH}_3_{\text{SAMP}}$), 63.4 (CH_{SAMP}), 74.8 ($\text{CH}_2\text{O}_{\text{SAMP}}$), 139.2 ($\text{CH}=\text{N}$).

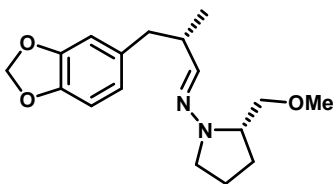
$[\alpha]_{\text{D}}^{25}$ ($c = 1.30$, CHCl_3) = -131.6 (lit. $[\alpha]_{\text{D}}^{23}$ (neat) = -132.5)

b) Procedure for alkylation of Hydrazones using benzyl bromides
 – Synthesis of compounds (61-63):



A solution of *n*-BuLi (4.42 mL, 7.08 mmol, 1.6 M solution in hexanes) was added dropwise to a stirred solution of diisopropylamine (715 mg, 1.0 mL, 7.08 mmol) in dry THF (5 mL) at 0°C under Ar. The mixture was stirred for 15 min at 0°C then cooled to -78°C . A solution of the appropriate hydrazone (**40, 60**) (7.08 mmol) in THF (5 mL) was slowly added and the mixture was stirred at -78°C for 45 min. The mixture was allowed to warm to 0°C and stirred for an additional 3 h at 0°C . The mixture was recooled to -90°C and a solution of the appropriate benzyl bromide derivative (**38, 39**) (7.1 mmol) in dry THF (10 mL) was added dropwise. After stirring for 3 h at -90°C , the temperature was allowed to rise to r.t. and stirring was maintained overnight. The mixture was then quenched with aqueous sat. NaHCO_3 solution (20 mL) and extracted with ethyl acetate (3×10 mL). The combined organic layers were washed with brine (20 mL) and water (20 mL), then dried over MgSO_4 , concentrated, and purified by flash column chromatography on silica gel (ethyl acetate/hexanes (30/70) as eluent) to yield the expected alkylated hydrazones (**61-63**) as pale yellow oil.

• **N-[(S)-2-Benzo[1,3]dioxol-5-ylmethyl-4-propylidene]-[(S)-2-methoxymethylpyrrolidin-1-yl]amine**¹⁴ (61):



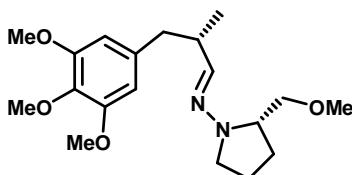
Yield: 63 % (1.36 g)

¹H NMR (CDCl₃): δ 0.99 (d, 3H, *J* = 6.4 Hz, CH₃), 1.67-2.01 (m, 4H, 2 × CH₂ SAMP), 2.44 (dd, 1H, *J* = 7.9-12.9 Hz, 1H ΦCH₂), 2.49-2.68 (m, 2H, CHCH₃ and 1H NCH₂ SAMP), 2.75 (dd, 1H, *J* = 7.1-13.0 Hz, 1H ΦCH₂), 3.22-3.45 (m, 3H, 1H OCH₂ SAMP and 1H NCH₂ SAMP and CH_{SAMP}), 3.34 (s, 3H, OCH₃ SAMP), 3.52 (dd, 1H, *J* = 3.7-8.9 Hz, 1H OCH₂ SAMP), 5.87 (s, 2H, OCH₂O), 6.50 (d, 1H, *J* = 5.7 Hz, CH=N), 6.56-6.79 (m, 3H, H_{arom.}).

¹³C NMR (CDCl₃): δ 18.3 (CH₃), 22.1 (CH₂ SAMP), 26.4 (CH₂ SAMP), 38.8 (CH), 41.4 (ΦCH₂), 50.3 (NCH₂ SAMP), 59.1 (OCH₃ SAMP), 63.4 (CH_{SAMP}), 74.8 (CH₂O SAMP), 100.7 (OCH₂O), 107.9 (CH_{arom.}), 109.6 (CH_{arom.}), 122.0 (CH_{arom.}), 134.1 (C_{arom.}), 142.4 (CH=N), 145.6 (C_{arom.}), 147.4 (C_{arom.}).

[α]_D²⁵ (c = 1.22, CHCl₃) = -42.4 (lit. **[α]_D²³** (c = 1.27, CHCl₃) = -44.7)

• **N-[(S)-2-Methyl-3-(3,4,5-trimethoxyphenyl)propylidene]-[(S)-2-methoxymethylpyrrolidin-1-yl]-amine** (62):



Yield: 57 % (1.41 g)

¹H NMR (CDCl₃): δ 0.87 (d, 3H, *J* = 7.3 Hz, CH₃), 1.63-2.02 (m, 4H, 2 × CH₂ SAMP), 2.49 (dd, 1H, *J* = 8.2-13.2 Hz, 1H ΦCH₂), 2.59-2.73 (m, 2H, CHCH₃ and 1H NCH₂ SAMP), 2.82 (dd, 1H, *J* = 6.3-13.1 Hz, 1H ΦCH₂), 3.30-3.48 (m, 3H, 1H OCH₂ SAMP and 1H NCH₂ SAMP and CH_{SAMP}), 3.37 (s, 3H, OCH₃ SAMP), 3.56 (dd, 1H, *J* = 3.7-8.8 Hz, 1H OCH₂ SAMP), 3.82 (s, 3H, OCH₃), 3.84 (s, 3H, OCH₃), 3.85 (s, 3H, OCH₃), 6.40 (s, 2H, H_{arom.}), 6.55 (d, 1H, *J* = 6.0 Hz, CH=N).

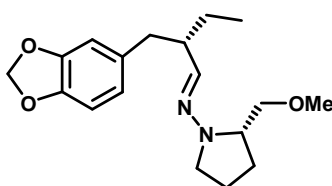
¹⁴ Enders, D., Backes, M., *Tetrahedron : Asymmetry*, **2004**, *15*, 1813.

¹³C NMR (CDCl₃): δ 18.5 (CH₃), 22.1 (CH₂_{SAMP}), 26.6 (CH₂_{SAMP}), 38.7 (CH), 42.1 (ΦCH₂), 50.4 (NCH₂_{SAMP}), 56.0 (2 × OCH₃), 59.2 (OCH₃_{SAMP}), 60.9 (OCH₃), 63.5 (CH_{SAMP}), 74.8 (CH₂O_{SAMP}), 105.8 (CH_{arom.}), 106.0 (CH_{arom.}), 136.2 (2 × C_{arom.}), 142.7 (CH=N), 152.9 (2 × C_{arom.}).

Anal. for C₁₉H₃₀N₂O₄: C, 65.12; H, 8.63; N, 7.99. Found: C, 65.25; H, 8.49; N, 8.12.

[α]_D²⁵ (c = 0.87, CHCl₃) = -78.2

• **N-[(S)-2-Benzo[1,3]dioxol-5-ylmethyl-4-butylidene]-[(S)-2-methoxymethylpyrrolidin-1-yl]amine (63):**



Yield: 61% (1.37 g)

¹H NMR (CDCl₃): δ 0.89 (t, 3H, *J* = 7.3 Hz, CH₃), 1.31-1.55 (m, 2H, CH₂), 1.73-1.99 (m, 4H, 2 × CH₂_{SAMP}), 2.31-2.46 (m, 1H, 1H ΦCH₂), 2.55-2.77 (m, 3H, 1H ΦCH₂ and CHCH₃ and 1H NCH₂_{SAMP}), 3.26-3.44 (m, 3H, 1H OCH₂_{SAMP} and 1H NCH₂_{SAMP} and CH_{SAMP}), 3.36 (s, 3H, OCH₃_{SAMP}), 3.54 (dd, 1H, *J* = 3.5-9.1 Hz, 1H OCH₂_{SAMP}), 5.91 (s, 2H, OCH₂O), 6.47 (d, 1H, *J* = 6.7 Hz, CH=N), 6.61 (dd, 1H, *J* = 1.6-7.9 Hz, H_{arom.}), 6.64-6.73 (m, 2H, H_{arom.}).

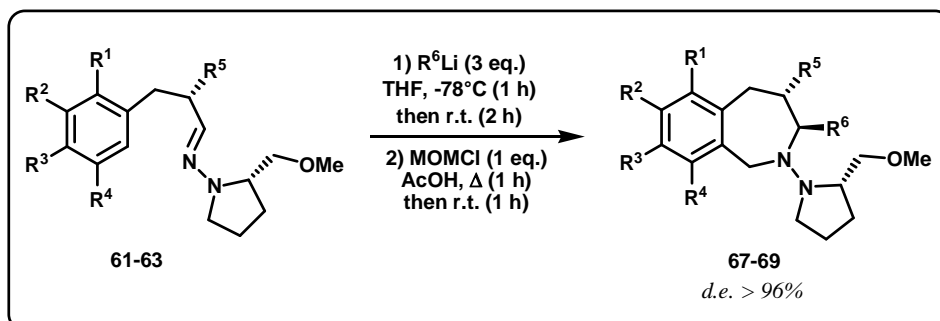
¹³C NMR (CDCl₃): δ 11.5 (CH₃), 22.1 (CH₂_{SAMP}), 25.8 (CH₂), 26.5 (CH₂_{SAMP}), 39.5 (ΦCH₂), 45.7 (CH), 50.5 (NCH₂_{SAMP}), 59.2 (OCH₃_{SAMP}), 63.4 (CH_{SAMP}), 74.7 (CH₂O_{SAMP}), 100.7 (OCH₂O), 107.9 (CH_{arom.}), 109.7 (CH_{arom.}), 122.1 (CH_{arom.}), 134.2 (C_{arom.}), 142.1 (CH=N), 145.5 (C_{arom.}), 147.3 (C_{arom.}).

Anal. for C₁₈H₂₆N₂O₃: C, 67.90; H, 8.23; N, 8.80. Found: C, 67.85; H, 8.45; N, 8.71.

[α]_D²⁵ (c = 1.39, CHCl₃) = -14.9

2) Synthesis of 3,4-disubstituted 2-benzoclazepines (70-72):

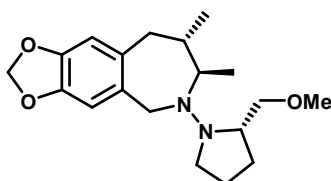
a) General procedure for nucleophilic addition and cyclomethylenation
Synthesis of compounds (67-69):



○ Methyllithium (6.0 mmol, 3.75 mL, 1.6 M solution in diethylether) was added dropwise to a stirred solution of the appropriate hydrazone (**61-63**) (2.0 mmol) in THF (10 mL) at $-78^\circ C$ under Ar. The mixture was then slowly allowed to warm to r.t. and stirred for 3 h. Water (10 mL) was added and the mixture was extracted with ethyl acetate (3×25 mL). The combined organic layers were dried ($MgSO_4$). Evaporation of the solvent afforded the corresponding crude hydrazine (**64-66**) as brown oil, which was used without further purification in the next step.

○ MOMCl (161 mg, 0.15 mL, 2.0 mmol) was added to a stirred solution of crude hydrazine (**64-66**) (2.0 mmol) in glacial acetic acid (10 mL) under Ar. The mixture was then refluxed for 1 h and stirring at r.t. was maintained for 1 h. The mixture was poured onto crushed ice and neutralized with 50% aqueous NaOH then extracted with ethyl acetate (3×25 mL). The combined organic layers were washed with water (20 mL) and brine (20 mL), dried ($MgSO_4$). Evaporation of the solvent under vacuum afforded an oily residue, which was purified by flash column chromatography on silica gel (acetone/hexanes (20/80) as eluent) to yield benzazepines (**67-69**) as yellow oil.

• (7R, 8S)-6-[(S)-2-methoxymethylpyrrolidin-1-yl]-7,8-dimethyl-6,7,8,9-tetrahydro-5H-1,3-dioxolobenzo[c]azepine (67):



Yield: 52 % (346 mg)

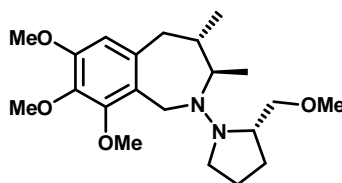
$^1\text{H NMR (CDCl}_3\text{)}$: δ 1.02 (d, 3H, $J = 6.7$ Hz, CH_3), 1.21 (d, 3H, $J = 6.1$ Hz, CH_3), 1.45-1.93 (m, 5H, $2 \times \text{CH}_2_{\text{SAMP}}$ and $\Phi\text{CH}_2\text{CH}$), 2.50-2.67 (m, 2H, CH and 1H ΦCH_2), 2.68-2.82 (m, 2H, 1H $\text{NCH}_2_{\text{SAMP}}$ and 1H ΦCH_2), 2.83-2.93 (m, 1H, CH_{SAMP}), 2.94-3.05 (m, 1H, 1H $\text{NCH}_2_{\text{SAMP}}$), 3.13 (t, 1H, $J = 8.3$ Hz, 1H $\text{CH}_2\text{O}_{\text{SAMP}}$), 3.30 (s, 3H, $\text{OCH}_3_{\text{SAMP}}$), 3.49 (dd, 1H, $J = 2.8$ -8.8 Hz, 1H $\text{CH}_2\text{O}_{\text{SAMP}}$), 3.68-3.83 (m, 2H, $\Phi\text{CH}_2\text{N}$), 5.90 (s, 2H, OCH_2O), 6.60 (s, 1H, $\text{H}_{\text{arom.}}$), 6.66 (s, 1H, $\text{H}_{\text{arom.}}$).

$^{13}\text{C NMR (CDCl}_3\text{)}$: δ 19.0 (CH_3), 21.9 (CH_3), 22.0 ($\text{CH}_2_{\text{SAMP}}$), 26.8 ($\text{CH}_2_{\text{SAMP}}$), 40.0 (CH), 41.4 (ΦCH_2), 42.5 ($\text{NCH}_2_{\text{SAMP}}$), 54.0 ($\Phi\text{CH}_2\text{N}$), 59.0 (CH_{SAMP}), 59.6 ($\text{OCH}_3_{\text{SAMP}}$), 66.8 (NCH), 75.8 ($\text{CH}_2\text{O}_{\text{SAMP}}$), 100.7 (OCH_2O), 108.6 ($\text{CH}_{\text{arom.}}$), 109.6 ($\text{CH}_{\text{arom.}}$), 133.3 ($\text{C}_{\text{arom.}}$), 134.6 ($\text{C}_{\text{arom.}}$), 144.2 ($\text{C}_{\text{arom.}}$), 146.4 ($\text{C}_{\text{arom.}}$).

Anal. for $\text{C}_{19}\text{H}_{28}\text{N}_2\text{O}_3$: C, 68.65; H, 8.49; N, 8.43. Found: C, 68.82; H, 8.41; N, 8.56.

$[\alpha]_{\text{D}}^{25}$ ($c = 0.49$, CHCl_3) = -72.2.

• **(3R,4S)-7,8,9-Trimethoxy-2-[(S)-2-methoxymethylpyrrolidin-1-yl]-3,4-dimethyl-2,3,4,5-tetrahydro-1H-benzo[c]azepine (68):**



Yield: 54 % (409 mg)

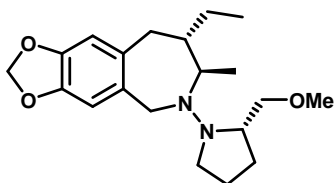
$^1\text{H NMR (CDCl}_3\text{)}$: δ 1.02 (d, 3H, $J = 6.9$ Hz, CH_3), 1.19 (d, 3H, $J = 6.1$ Hz, CH_3), 1.49-1.93 (m, 5H, $2 \times \text{CH}_2_{\text{SAMP}}$ and $\Phi\text{CH}_2\text{CH}$), 2.49-2.67 (m, 2H, CH and 1H ΦCH_2), 2.70-2.95 (m, 3H, 1H $\text{NCH}_2_{\text{SAMP}}$ and 1H ΦCH_2 and CH_{SAMP}), 3.07-3.18 (m, 2H, 1H $\text{NCH}_2_{\text{SAMP}}$ and 1H $\text{CH}_2\text{O}_{\text{SAMP}}$), 3.27 (s, 3H, $\text{OCH}_3_{\text{SAMP}}$), 3.50 (dd, 1H, $J = 2.3$ -9.3 Hz, 1H $\text{CH}_2\text{O}_{\text{SAMP}}$), 3.78-3.97 (m, 1H, $\Phi\text{CH}_2\text{N}$), 3.83 (s, 3H, OCH_3), 3.84 (s, 3H, OCH_3), 3.88 (s, 3H, OCH_3), 4.27 (d, 1H, $J = 14.2$ Hz, $\Phi\text{CH}_2\text{N}$), 6.42 (s, 1H, $\text{H}_{\text{arom.}}$).

$^{13}\text{C NMR (CDCl}_3\text{)}$: δ 19.4 (CH_3), 21.9 ($\text{CH}_2_{\text{SAMP}}$), 22.2 (CH_3), 26.9 ($\text{CH}_2_{\text{SAMP}}$), 39.8 (CH), 41.9 (ΦCH_2), 42.1 ($\text{NCH}_2_{\text{SAMP}}$), 45.8 ($\Phi\text{CH}_2\text{N}$), 55.9 (OCH_3), 58.9 (OCH_3), 59.1 ($\text{OCH}_3_{\text{SAMP}}$), 60.6 (CH_{SAMP}), 60.7 (OCH_3), 61.0 (OCH_3), 67.3 (NCH), 75.9 ($\text{CH}_2\text{O}_{\text{SAMP}}$), 108.2 ($\text{CH}_{\text{arom.}}$), 125.4 ($\text{C}_{\text{arom.}}$), 136.9 ($\text{C}_{\text{arom.}}$), 137.4 ($\text{C}_{\text{arom.}}$), 150.5 ($\text{C}_{\text{arom.}}$), 151.4 ($\text{C}_{\text{arom.}}$).

Anal. for $\text{C}_{21}\text{H}_{34}\text{N}_2\text{O}_4$: C, 66.64; H, 9.05; N, 7.40. Found: C, 66.48; H, 8.88; N, 7.55.

$[\alpha]_{\text{D}}^{25}$ ($c = 1.97$, CHCl_3) = -44.8.

• **(7R, 8S)-6-[(S)-2-methoxymethylpyrrolidin-1-yl]-7-methyl-8-ethyl-6,7,8,9-tetrahydro-5H-1,3-dioxolobenzo[c]azepine (69):**



Yield: 58 % (402 mg)

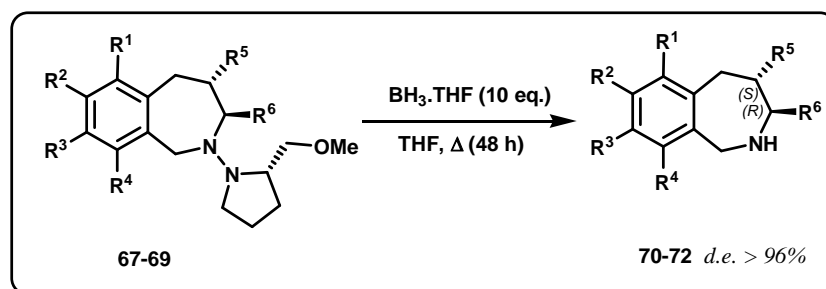
$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3): δ 0.85 (t, 3H, $J = 6.6$ Hz, CH_3), 1.17 (d, 3H, $J = 6.1$ Hz, CH_3), 1.29-1.93 (m, 7H, $2 \times \text{CH}_2_{\text{SAMP}}$ and CH_2 and $\Phi\text{CH}_2\text{CH}$), 2.47-2.63 (m, 2H, CH and 1H ΦCH_2), 2.66-2.81 (m, 2H, 1H $\text{NCH}_2_{\text{SAMP}}$ and 1H ΦCH_2), 2.82-2.91 (m, 1H, CH_{SAMP}), 2.93-3.02 (m, 1H, 1H $\text{NCH}_2_{\text{SAMP}}$), 3.11 (t, 1H, $J = 8.3$ Hz, 1H $\text{CH}_2\text{O}_{\text{SAMP}}$), 3.31 (s, 3H, $\text{OCH}_3_{\text{SAMP}}$), 3.48 (dd, 1H, $J = 2.9$ -8.7 Hz, 1H $\text{CH}_2\text{O}_{\text{SAMP}}$), 3.67-3.84 (m, 2H, $\Phi\text{CH}_2\text{N}$), 5.91 (s, 2H, OCH_2O), 6.62 (s, 1H, $\text{H}_{\text{arom.}}$), 6.69 (s, 1H, $\text{H}_{\text{arom.}}$).

$^{13}\text{C NMR}$ (CDCl_3): δ 11.5 (CH_3), 18.8 (CH_3), 21.8 ($\text{CH}_2_{\text{SAMP}}$), 26.3 (CH_2), 27.1 ($\text{CH}_2_{\text{SAMP}}$), 35.8 (ΦCH_2), 44.1 ($\text{NCH}_2_{\text{SAMP}}$), 46.0 (CH), 54.1 ($\Phi\text{CH}_2\text{N}$), 59.0 ($\text{OCH}_3_{\text{SAMP}}$), 59.5 (CH_{SAMP}), 61.4 (NCH), 75.7 ($\text{CH}_2\text{O}_{\text{SAMP}}$), 100.6 (OCH_2O), 108.1 ($\text{CH}_{\text{arom.}}$), 110.1 ($\text{CH}_{\text{arom.}}$), 133.4 ($2 \times \text{C}_{\text{arom.}}$), 144.2 ($\text{C}_{\text{arom.}}$), 146.4 ($\text{C}_{\text{arom.}}$).

Anal. for $\text{C}_{20}\text{H}_{30}\text{N}_2\text{O}_3$: C, 69.33; H, 8.73; N, 8.09. Found: C, 69.56; H, 8.85; N, 7.85.

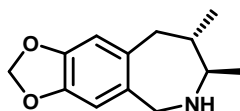
$[\alpha]_{\text{D}}^{25}$ ($c = 0.61$, CHCl_3) = -36.8

b) Removal of the chiral appendage (SMP) using $\text{BH}_3 \cdot \text{THF}$
 – Synthesis of compounds (70-72):



Boran-tetrahydrofuran complex ($\text{BH}_3 \cdot \text{THF}$, 10 mL, 10 mmol, 1 M solution in THF) was slowly added to an ice-cooled stirred solution of benzazepine (**67-69**) (1.0 mmol) in dry THF (5 mL) under Ar and the resulting mixture was refluxed for 48 h. The mixture was concentrated under reduced pressure, then made basic by adding 10% aqueous NaOH (10 mL) and refluxed for 3 h. The combined organic layers were dried (MgSO_4) and concentrated under vacuum to afford a colourless oil, which was purified by flash column chromatography on silica gel (acetone/MeOH (90/10) as eluent) to yield the expected benzazepine (**70-72**).

• **(7R,8S)-7,8-Dimethyl-6,7,8,9-tetrahydro-5H-[1,3]dioxolobenzo[c]azepine (70):**



Yield: 56 % (123 mg)

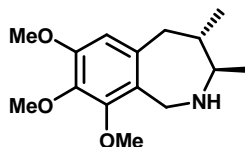
$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3): δ 1.00 (d, 3H, $J = 6.7$ Hz, CH_3), 1.18 (d, 3H, $J = 6.4$ Hz, CH_3), 1.26-1.47 (m, 1H, $\Phi\text{CH}_2\text{CH}$), 2.47-2.77 (m, 3H, NH and CH and 1H ΦCH_2), 2.86 (dd, 1H, $J = 4.0$ -10.4 Hz, 1H from ΦCH_2), 3.88 (2d, 2H, $J = 14.6$ Hz, $\Phi\text{CH}_2\text{N}$), 5.90 (s, 2H, OCH_2O), 6.64 (s, 1H, $\text{H}_{\text{arom.}}$), 6.67 (s, 1H, $\text{H}_{\text{arom.}}$).

$^{13}\text{C NMR}$ (CDCl_3): δ 21.0 (CH_3), 21.9 (CH_3), 40.4 (CH), 43.0 (ΦCH_2), 52.3 ($\Phi\text{CH}_2\text{N}$), 63.5 (NCH), 100.7 (OCH_2O), 108.7 ($\text{CH}_{\text{arom.}}$), 110.3 ($\text{CH}_{\text{arom.}}$), 134.9 ($\text{C}_{\text{arom.}}$), 135.0 ($\text{C}_{\text{arom.}}$), 144.8 ($\text{C}_{\text{arom.}}$), 145.1 ($\text{C}_{\text{arom.}}$).

Anal. for $\text{C}_{13}\text{H}_{17}\text{NO}_2$: C, 71.21; H, 7.81; N, 6.39. Found: C, 71.42; H, 7.65; N, 6.52.

$[\alpha]_{\text{D}}^{25}$ ($c = 0.82$, CHCl_3) = -49.2.

• **(3R,4S)-7,8,9-Trimethoxy-3,4-dimethyl-2,3,4,5-tetrahydro-1H-benzo[c]azepine (71):**



Yield: 51 % (135 mg)

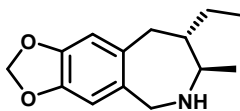
$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3): δ 0.94 (d, 3H, $J = 6.9$ Hz, CH_3), 1.11 (d, 3H, $J = 6.3$ Hz, CH_3), 1.33-1.47 (m, 1H, $\Phi\text{CH}_2\text{CH}$), 2.46-2.71 (m, 3H, NH and CH and 1H ΦCH_2), 2.80 (dd, 1H, $J = 4.1$ -10.4 Hz, 1H from ΦCH_2), 3.60 (d, 1H, $J = 14.8$ Hz, 1H $\Phi\text{CH}_2\text{N}$), 3.74 (s, 3H, OCH_3), 3.75 (s, 3H, OCH_3), 3.76 (s, 3H, OCH_3), 4.30 (d, 1H, $J = 14.8$ Hz, 1H $\Phi\text{CH}_2\text{N}$), 6.43 (s, 1H, $\text{H}_{\text{arom.}}$).

$^{13}\text{C NMR}$ (CDCl_3): δ 20.9 (CH_3), 21.5 (CH_3), 39.8 (CH), 43.4 (CH_2), 43.5 (CH_2), 56.0 (OCH_3), 60.8 (OCH_3), 61.6 (OCH_3), 63.5 (NCH), 109.2 ($\text{CH}_{\text{arom.}}$), 136.6 ($\text{C}_{\text{arom.}}$), 137.4 ($\text{C}_{\text{arom.}}$), 140.2 ($\text{C}_{\text{arom.}}$), 150.7 ($\text{C}_{\text{arom.}}$), 151.7 ($\text{C}_{\text{arom.}}$).

Anal. for $\text{C}_{15}\text{H}_{23}\text{NO}_3$: C, 67.90; H, 8.74; N, 5.28. Found: C, 68.03; H, 8.78; N, 5.35.

$[\alpha]_{\text{D}}^{25}$ ($c = 2.38$, CHCl_3) = -19.5

• **(7R,8S)-7-Methyl-8-ethyl-6,7,8,9-tetrahydro-5H-[1,3]dioxolobenzo[c]azepine (72):**



Yield: 55 % (128 mg)

¹H NMR (CDCl₃): δ 0.88 (t, 3H, J = 6.7 Hz, CH₃), 1.09 (d, 3H, J = 6.3 Hz, CH₃), 1.21-1.49 (m, 3H, CH₂ and Φ CH₂CH), 2.43-2.75 (m, 3H, NH and CH and 1H Φ CH₂), 2.81 (dd, 1H, J = 4.0-10.4 Hz, 1H from Φ CH₂), 3.87 (2d, 2H, J = 14.5 Hz, Φ CH₂N), 5.91 (s, 2H, OCH₂O), 6.66 (s, 1H, H_{arom.}), 6.69 (s, 1H, H_{arom.}).

¹³C NMR (CDCl₃): δ 13.2 (CH₃), 21.0 (CH₃), 22.7 (CH₂), 39.1 (CH), 42.8 (Φ CH₂), 51.9 (Φ CH₂N), 63.1 (NCH), 100.9 (OCH₂O), 106.9 (CH_{arom.}), 109.7 (CH_{arom.}), 134.7 (C_{arom.}), 135.3 (C_{arom.}), 144.9 (C_{arom.}), 145.2 (C_{arom.}).

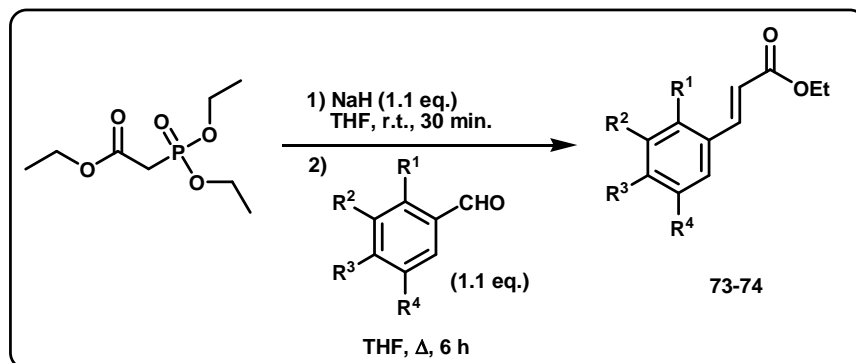
Anal. for C₁₄H₁₉NO₂: C, 72.07; H, 8.21; N, 6.00. Found: C, 72.28; H, 8.15; N, 6.14.

$[\alpha]_D^{25}$ (c = 0.37, CHCl₃) = -35.5

V –Synthesis of the 5-substituted 2-benzo[*c*]azepines (91-100):

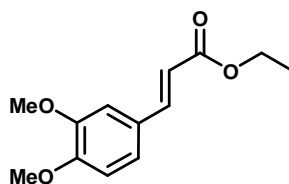
1) Synthesis of the building blocks (73-74 and 75):

a) General procedure for the synthesis of α - β -unsaturated esters (73-74):



To a stirred suspension of sodium hydride (NaH) (60% disp. in mineral oil, 0.44 g, 11 mmol), in dry THF (20 mL) at r.t. and under Ar atmosphere, was added triethylphosphonoacetate (2.25 g, 10 mmol) in THF (30 mL). After stirring for 30 min at room temperature, the appropriate benzaldehyde derivative (11 mmol) in dry THF (50 mL) was slowly added, and the resulting mixture was heated to reflux for 6 h. After cooling, water (50 mL) was added and the mixture was extracted with ethyl acetate (3×25 mL). The combined organic layers were then dried ($MgSO_4$), and subsequent evaporation of the solvent afforded an oily residue, which was purified by flash column chromatography on silica gel (EtOAc/hexanes (30/70) as eluent) to yield the expected unsaturated ester (73-74) as white powder.

• **Ethyl-(*E*)-3-(3,4-dimethoxyphenyl)-prop-2-enoate¹⁵ (73):**



Yield: 91% (2.15 g)

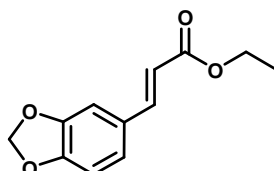
¹H NMR (CDCl₃): δ 1.23 (t, 3H, $J = 7.1$ Hz, CH₃), 3.78 (s, 3H, OCH₃), 3.79 (s, 3H, OCH₃), 4.15 (q, 2H, $J = 7.1$ Hz, CH₂), 6.21 (d, 1H, $J = 15.9$ Hz, =CHCO), 6.73 (d, 1H, $J = 8.2$ Hz, H_{arom.}), 6.89-7.03 (m, 2H, H_{arom.}), 7.51 (d, 1H, $J = 15.9$ Hz, Φ CH=).

¹⁵ Klemm, L.H., Olson, D.R., *J. Org. Chem.*, **1973**, 38, 3390.

¹³C NMR (CDCl₃): δ 14.3 (CH₃), 55.7 (OCH₃), 55.8 (OCH₃), 60.2 (CH₂), 109.4 (CH_{arom.}), 110.8 (CH_{arom.}), 115.8 (=CHCO), 122.5 (CH_{arom.}), 127.3 (C_{arom.}), 144.4 (ΦCH=), 149.0 (C_{arom.}), 150.9 (C_{arom.}), 167.0 (CO).

Melting point : 108-110°C (lit. 110-112°C)

• **Ethyl-(E)-3-(1,3-benzodioxol-5-yl)-prop-2-enoate¹⁶ (74):**



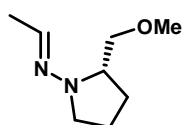
Yield: 88% (1.94 g)

¹H NMR (CDCl₃): δ 1.26 (t, 3H, *J* = 7.1 Hz, CH₃), 4.18 (q, 2H, *J* = 7.1 Hz, CH₂), 5.92 (s, 2H, OCH₂O), 6.18 (d, 1H, *J* = 15.9 Hz, =CHCO), 6.72 (d, 1H, *J* = 8.0 Hz, H_{arom.}), 6.93-7.09 (m, 2H, H_{arom.}), 7.53 (d, 1H, *J* = 15.9 Hz, ΦCH=).

¹³C NMR (CDCl₃): δ 14.1 (CH₃), 61.6 (CH₂), 101.1 (OCH₂O), 107.8 (CH_{arom.}), 109.7 (CH_{arom.}), 114.3 (=CHCO), 123.6 (CH_{arom.}), 126.9 (C_{arom.}), 144.1 (ΦCH=), 148.7 (C_{arom.}), 151.2 (C_{arom.}), 167.4 (CO).

Melting point : 64-65°C (lit. 67°C)

b) **Synthesis of SAMP-hydrazone (75):**



A solution of freshly distilled acetaldehyde (10 mmol), SAMP (1.56 g, 12 mmol) and MgSO₄ (500 mg) in CH₂Cl₂ (50 mL) was stirred at r.t. for 12 h. MgSO₄ was filtered off and the solvent was evaporated under vacuum. The crude residue was purified by flash column chromatography on silica gel (EtOAc/hexanes (30/60) as eluent) to yield hydrazone [(*S*)-2-Methoxymethylpyrrolidin-1-yl]-*N*-ethylideneamine¹⁷ (**75**) as colourless oil.

Yield: 81 % (1.18 g)

¹⁶ Pearl, I.A., Beyer, D.L., *J. Org. Chem.*, **1951**, *16*, 216.

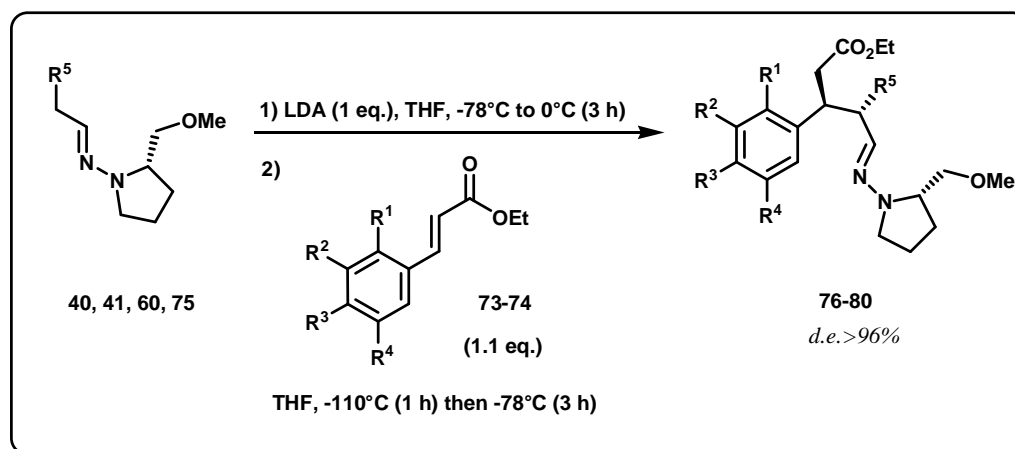
¹⁷ Enders, D., Rendenbach, B., *Chem. Ber.*, **1987**, *120*, 1223.

$^1\text{H NMR (CDCl}_3\text{)}$: δ 0.65-1.97 (m, 7H, CH_3 and $2 \times \text{CH}_2_{\text{SAMP}}$), 2.69 (q, 1H, $J = 8.3$ Hz, $\text{CH}_2\text{N}_{\text{SAMP}}$), 3.26-3.44 (m, 3H, $\text{CH}_2\text{N}_{\text{SAMP}}$ and $\text{CH}_2\text{O}_{\text{SAMP}}$), 3.34 (s, 3H, $\text{OCH}_3_{\text{SAMP}}$), 3.53 (q, 1H, $J = 5.1$ Hz, CH_{SAMP}), 6.67 (q, 1H, $J = 5.3$ Hz, $\text{CH}=\text{N}$).

$^{13}\text{C NMR (CDCl}_3\text{)}$: δ 18.9 (CH_3), 22.1 ($\text{CH}_2_{\text{SAMP}}$), 26.5 ($\text{CH}_2_{\text{SAMP}}$), 50.5 ($\text{CH}_2\text{N}_{\text{SAMP}}$), 59.2 (CH_{SAMP}), 63.5 ($\text{OCH}_3_{\text{SAMP}}$), 74.9 ($\text{OCH}_2_{\text{SAMP}}$), 134.6 ($\text{CH}=\text{N}$).

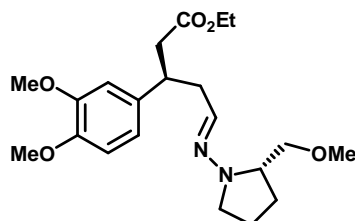
$[\alpha]_{\text{D}}^{25}$ ($c = 1.57$, CHCl_3) = -162.4 (lit. $[\alpha]_{\text{D}}^{23}$ (neat) = -163.9)

2) Asymmetric Michael additions – Synthesis of compounds (76-80):



A solution of *n*-BuLi (4.42 mL, 7.08 mmol, 1.6 M solution in hexanes) was added dropwise to a stirred solution of diisopropylamine (715 mg, 1.0 mL, 7.08 mmol) in dry THF (5 mL) at 0°C under Ar. The mixture was stirred for 15 min at 0°C then cooled to -78°C . A solution of the appropriate hydrazone (**40-41**, **60**, **75**) (7.08 mmol) in THF (5 mL) was slowly added and the mixture was stirred at -78°C for 45 min. The mixture was allowed to warm to 0°C and stirred for an additional 3 h at 0°C . The mixture was recooled to -110°C and a solution of the appropriate α,β -unsaturated ester (**73-74**) (7.1 mmol) in dry THF (10 mL) was added very slowly. After stirring for 1 h at -110°C , the temperature was slowly allowed to rise to -78°C and stirring was maintained for 3h at that temperature. The mixture was then quenched with a saturated HCl/etheral solution (5 mL) and allowed to warm to room temperature. Water (10 mL) was then added, and the mixture was extracted with ethyl acetate (3×10 mL). The combined organic layers were washed with brine (20 mL) and water (20 mL), then dried over MgSO_4 , concentrated, and purified by flash column chromatography on silica gel (ethyl acetate/hexanes (30/70) as eluent) to yield the expected hydrazones (**76-80**) as pale yellow to colourless oil.

• **(R)-Ethyl-3-(3,4-dimethoxyphenyl)-5-((S)-2-(methoxymethyl)pyrrolidin-1-ylimino)-pentanoate (76):**



Yield: 51 % (1.42 g)

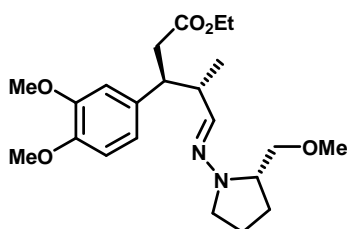
$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3): δ 1.15 (t, 3H, $J = 7.2$ Hz, CH_3), 1.71-2.02 (m, 4H, $2 \times \text{CH}_2_{\text{SAMP}}$), 2.46-2.68 (m, 4H, CH_2CHN and 1H $\text{CH}_2\text{CO}_2\text{Et}$ and 1H $\text{CH}_2\text{N}_{\text{SAMP}}$), 2.72 (dd, 1H, $J = 3.9$ -15.3 Hz, 1H $\text{CH}_2\text{CO}_2\text{Et}$), 3.29-3.45 (m, 4H, 1H $\text{CH}_2\text{N}_{\text{SAMP}}$, CH_{SAMP} , ΦCH , and 1H $\text{OCH}_2_{\text{SAMP}}$), 3.37 (s, 3H, $\text{OCH}_3_{\text{SAMP}}$), 3.47-3.60 (m, 1H, 1H $\text{OCH}_2_{\text{SAMP}}$), 3.86 (s, 3H, OCH_3), 3.87 (s, 3H, OCH_3), 4.03 (q, 2H, $J = 7.2$ Hz, $\text{CH}_2_{\text{ester}}$), 6.46 (t, 1H, $J = 5.4$ Hz, $\text{CH}=\text{N}$), 6.67-6.84 (m, 3H, $\text{H}_{\text{arom.}}$).

$^{13}\text{C NMR}$ (CDCl_3): δ 14.2 (CH_3), 22.1 ($\text{CH}_2_{\text{SAMP}}$), 26.5 ($\text{CH}_2_{\text{SAMP}}$), 39.8 ($\text{CH}_2\text{CO}_2\text{Et}$), 40.4 (ΦCH), 40.9 (CH_2CHN), 50.2 ($\text{CH}_2\text{N}_{\text{SAMP}}$), 55.8 ($2 \times \text{OCH}_3$), 59.2 (CH_{SAMP}), 60.3 ($\text{CH}_2_{\text{ester}}$), 63.3 ($\text{OCH}_3_{\text{SAMP}}$), 74.7 ($\text{OCH}_2_{\text{SAMP}}$), 110.7 ($\text{CH}_{\text{arom.}}$), 111.0 ($\text{CH}_{\text{arom.}}$), 119.3 ($\text{CH}_{\text{arom.}}$), 135.6 ($\text{CH}=\text{N}$), 136.1 ($\text{C}_{\text{arom.}}$), 147.5 ($\text{C}_{\text{arom.}}$), 148.7 ($\text{C}_{\text{arom.}}$), 172.3 (CO).

Anal. for $\text{C}_{21}\text{H}_{32}\text{N}_2\text{O}_5$: C, 64.26; H, 8.22; N, 7.14. Found: C, 64.32; H, 8.52; N, 7.05.

$[\alpha]_{\text{D}}^{25}$ ($c = 0.87$, CHCl_3) = -57.7

• **(3S,4S)-Ethyl-3-(3,4-dimethoxyphenyl)-5-((S)-2-(methoxymethyl)pyrrolidin-1-ylimino)-4-methylpentanoate (77):**



Yield: 48 % (1.38 g)

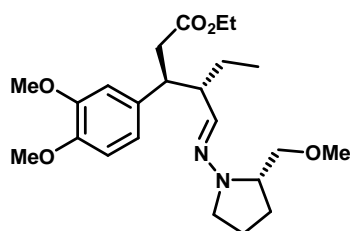
$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3): δ 0.97-1.12 (m (t + d), 6H, $\text{CH}_3_{\text{ester}}$ and CHCH_3), 1.65-1.95 (m, 4H, $2 \times \text{CH}_2_{\text{SAMP}}$), 2.41-2.66 (m, 3H, CHCH_3 , 1H $\text{CH}_2\text{CO}_2\text{Et}$ and 1H $\text{CH}_2\text{N}_{\text{SAMP}}$), 2.74 (dd, 1H, $J = 15.5$ -5.6 Hz, 1H $\text{CH}_2\text{CO}_2\text{Et}$), 3.11-3.41 (m, 4H, 1H $\text{CH}_2\text{N}_{\text{SAMP}}$, CH_{SAMP} , ΦCH , and 1H $\text{OCH}_2_{\text{SAMP}}$), 3.33 (s, 3H, $\text{OCH}_3_{\text{SAMP}}$), 3.49 (dd, 1H, $J = 3.8$ -9.1 Hz, 1H $\text{OCH}_2_{\text{SAMP}}$), 3.82 (s, 3H, OCH_3), 3.83 (s, 3H, OCH_3), 3.97 (q, 2H, $J = 2.2$ -7.1 Hz, $\text{CH}_2_{\text{ester}}$), 6.29 (d, 1H, $J = 6.7$ Hz, $\text{CH}=\text{N}$), 6.61-6.80 (m, 3H, $\text{H}_{\text{arom.}}$).

¹³C NMR (CDCl₃): δ 14.1 (CH₃), 16.7 (CH₃), 22.1 (CH₂ SAMP), 26.5 (CH₂ SAMP), 38.1 (CH₂CO₂Et), 41.9 (CH), 45.9 (ΦCH), 50.2 (CH₂N SAMP), 55.8 (2 × OCH₃), 59.2 (CH SAMP), 60.2 (CH₂ ester), 63.4 (OCH₃ SAMP), 74.6 (OCH₂ SAMP), 110.6 (CH_{arom.}), 111.9 (CH_{arom.}), 120.5 (CH_{arom.}), 134.0 (C_{arom.}), 140.7 (CH=N), 147.4 (C_{arom.}), 148.3 (C_{arom.}), 172.5 (CO).

Anal. for C₂₂H₃₄N₂O₅: C, 65.00; H, 8.43; N, 6.89. Found: C, 64.85; H, 8.45; N, 6.81.

[α]_D²⁵ (c = 1.18, CHCl₃) = -68.4

• **(3S,4S)-Ethyl-3-(3,4-dimethoxyphenyl)-4-(((S)-2-(methoxymethyl)pyrrolidin-1-yl)imino)methyl)hexanoate (78):**



Yield: 47 % (1.40 g)

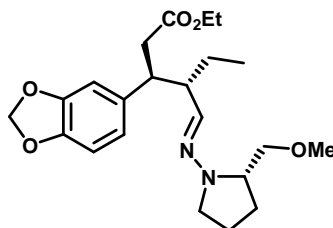
¹H NMR (CDCl₃): δ 0.87 (t, 3H, *J* = 7.3 Hz, CH₃), 1.08 (t, 3H, *J* = 7.2 Hz, CH₃ ester), 1.20-1.38 (m, 1H, CH₂), 1.43-1.60 (m, 1H, CH₂), 1.68-1.96 (m, 4H, 2 × CH₂ SAMP), 2.22-2.40 (m, 1H, CH), 2.49-2.69 (m, 2H, 1H CH₂CO₂Et and 1H CH₂N SAMP), 2.74 (dd, 1H, *J* = 5.9-15.3 Hz, 1H CH₂CO₂Et), 3.18-3.39 (m, 4H, 1H CH₂N SAMP, CH_{SAMP}, ΦCH, and 1H OCH₂ SAMP), 3.32 (s, 3H, OCH₃ SAMP), 3.48 (dd, 1H, *J* = 3.8-9.2 Hz, 1H OCH₂ SAMP), 3.82 (s, 3H, OCH₃), 3.83 (s, 3H, OCH₃), 3.97 (q, 2H, *J* = 7.0 Hz, CH₂ ester), 6.18 (d, 1H, *J* = 7.6 Hz, CH=N), 6.57-6.81 (m, 3H, H_{arom.}).

¹³C NMR (CDCl₃): δ 11.9 (CH₃), 14.1 (CH₃ ester), 22.1 (CH₂ SAMP), 24.6 (CH₂), 26.5 (CH₂ SAMP), 38.7 (CH₂CO₂Et), 44.5 (CH), 48.9 (ΦCH), 50.4 (CH₂N SAMP), 55.8 (2 × OCH₃), 59.1 (CH SAMP), 60.1 (CH₂ ester), 63.4 (OCH₃ SAMP), 74.7 (OCH₂ SAMP), 110.5 (CH_{arom.}), 112.0 (CH_{arom.}), 120.8 (CH_{arom.}), 133.7 (C_{arom.}), 139.9 (CH=N), 147.5 (C_{arom.}), 148.3 (C_{arom.}), 172.5 (CO).

Anal. for C₂₃H₃₆N₂O₅: C, 65.69; H, 8.63; N, 6.66. Found: C, 65.88; H, 8.39; N, 6.51.

[α]_D²⁵ (c = 0.86, CHCl₃) = -86.4

• **(3S,4S)-Ethyl-3-(1,3-benzodioxol-5-yl)-4-(((S)-2-(methoxymethyl)pyrrolidin-1-ylimino)methyl)hexanoate (79):**



Yield: 53 % (1.43 g)

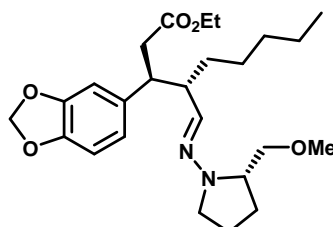
$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3): δ 0.81 (t, 3H, $J = 7.3$ Hz, CH_3), 1.05 (t, 3H, $J = 7.1$ Hz, CH_3 ester), 1.18-1.32 (m, 1H, CH_2), 1.38-1.52 (m, 1H, CH_2), 1.64-1.94 (m, 4H, $2 \times \text{CH}_2$ SAMP), 2.18-2.30 (m, 1H, CH), 2.47-2.61 (m, 2H, 1H $\text{CH}_2\text{CO}_2\text{Et}$ and 1H CH_2N SAMP), 2.67 (dd, 1H, $J = 5.8$ - 15.6 Hz, 1H $\text{CH}_2\text{CO}_2\text{Et}$), 3.13-3.36 (m, 4H, 1H CH_2N SAMP, CH_{SAMP} , ΦCH , and 1H OCH_2 SAMP), 3.29 (s, 3H, OCH_3 SAMP), 3.44 (dd, 1H, $J = 3.1$ - 8.5 Hz, 1H OCH_2 SAMP), 3.94 (q, 2H, $J = 7.0$ Hz, CH_2 ester), 5.84 (s, 2H, OCH_2O), 6.14 (d, 1H, $J = 7.7$ Hz, $\text{CH}=\text{N}$), 6.48-6.67 (m, 3H, $\text{H}_{\text{arom.}}$).

$^{13}\text{C NMR}$ (CDCl_3): δ 11.9 (CH_3), 14.1 (CH_3 ester), 22.1 (CH_2 SAMP), 24.6 (CH_2), 26.6 (CH_2 SAMP), 38.8 ($\text{CH}_2\text{CO}_2\text{Et}$), 44.6 (CH), 48.9 (ΦCH), 50.6 (CH_2N SAMP), 59.2 (CH SAMP), 60.2 (CH_2 ester), 63.4 (OCH_3 SAMP), 74.7 (OCH_2 SAMP), 100.8 (OCH_2O), 107.7 ($\text{CH}_{\text{arom.}}$), 109.1 ($\text{CH}_{\text{arom.}}$), 121.2 ($\text{CH}_{\text{arom.}}$), 134.9 ($\text{C}_{\text{arom.}}$), 139.7 ($\text{CH}=\text{N}$), 146.0 ($\text{C}_{\text{arom.}}$), 147.2 ($\text{C}_{\text{arom.}}$), 172.4 (CO).

Anal. for $\text{C}_{22}\text{H}_{32}\text{N}_2\text{O}_5$: C, 65.32; H, 7.97; N, 6.93. Found: C, 65.12; H, 7.78; N, 6.87.

$[\alpha]_{\text{D}}^{25}$ ($c = 4.58$, CHCl_3) = -90.4

• **(3S,4S)-Ethyl-3-(1,3-benzodioxol-5-yl)-4-(((S)-2-(methoxymethyl)pyrrolidin-1-ylimino)methyl)nonanoate (80):**



Yield: 47 % (1.49 g)

$^1\text{H NMR (CDCl}_3\text{)}$: δ 0.83 (t, 3H, $J = 6.7$ Hz, CH_3), 1.09 (t, 3H, $J = 7.0$ Hz, CH_3), 1.13-1.51 (m, 8H, $4 \times \text{CH}_2$), 1.65-1.98 (m, 4H, $2 \times \text{CH}_2_{\text{SAMP}}$), 2.29-2.43 (m, 1H, CH), 2.49-2.65 (m, 2H, 1H $\text{CH}_2\text{CO}_2\text{Et}$ and 1H $\text{CH}_2\text{N}_{\text{SAMP}}$), 2.72 (dd, 1H, $J = 5.9$ -15.6 Hz, 1H $\text{CH}_2\text{CO}_2\text{Et}$), 3.12-3.40 (m, 4H, 1H $\text{CH}_2\text{N}_{\text{SAMP}}$, CH_{SAMP} , ΦCH , and 1H $\text{OCH}_2_{\text{SAMP}}$), 3.33 (s, 3H, $\text{OCH}_3_{\text{SAMP}}$), 3.48 (dd, 1H, $J = 3.5$ -8.8 Hz, 1H $\text{OCH}_2_{\text{SAMP}}$), 3.98 (qd, 2H, $J = 2.1$ -7.2 Hz, $\text{CH}_2_{\text{ester}}$), 5.87 (s, 2H, OCH_2O), 6.18 (d, 1H, $J = 7.6$ Hz, $\text{CH}=\text{N}$), 6.52-6.71 (m, 3H, $\text{H}_{\text{arom.}}$).

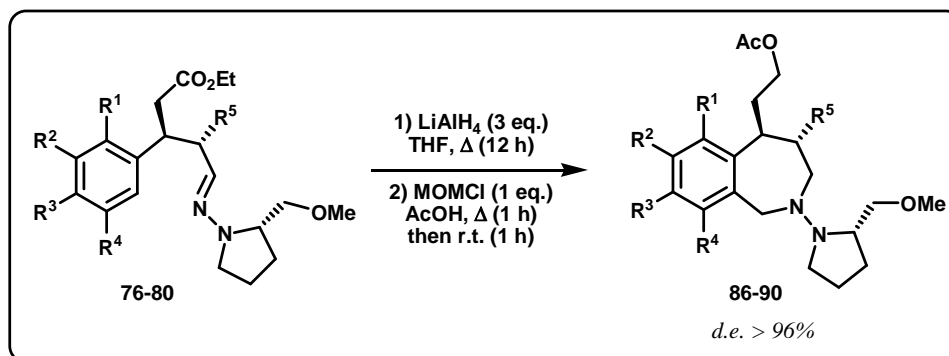
$^{13}\text{C NMR (CDCl}_3\text{)}$: δ 14.1 ($2 \times \text{CH}_3$), 22.1 ($\text{CH}_2_{\text{SAMP}}$), 22.5 (CH_2), 26.5 ($\text{CH}_2_{\text{SAMP}}$), 26.9 (CH_2), 31.7 (CH_2), 31.8 (CH_2), 38.8 ($\text{CH}_2\text{CO}_2\text{Et}$), 44.9 (CH), 47.1 (ΦCH), 50.6 ($\text{CH}_2\text{N}_{\text{SAMP}}$), 59.1 (CH_{SAMP}), 60.1 ($\text{CH}_2_{\text{ester}}$), 63.4 ($\text{OCH}_3_{\text{SAMP}}$), 74.7 ($\text{OCH}_2_{\text{SAMP}}$), 100.8 (OCH_2O), 107.6 ($\text{CH}_{\text{arom.}}$), 109.0 ($\text{CH}_{\text{arom.}}$), 121.8 ($\text{CH}_{\text{arom.}}$), 134.9 ($\text{C}_{\text{arom.}}$), 139.9 ($\text{CH}=\text{N}$), 145.9 ($\text{C}_{\text{arom.}}$), 147.2 ($\text{C}_{\text{arom.}}$), 172.3 (CO).

Anal. for $\text{C}_{25}\text{H}_{38}\text{N}_2\text{O}_5$: C, 67.24; H, 8.58; N, 6.27. Found: C, 67.12; H, 8.37; N, 6.51.

$[\alpha]_{\text{D}}^{25}$ ($c = 1.58$, CHCl_3) = -82.6

3) Synthesis of the 5-hydroxyethyl-2-benzazepines (91-95):

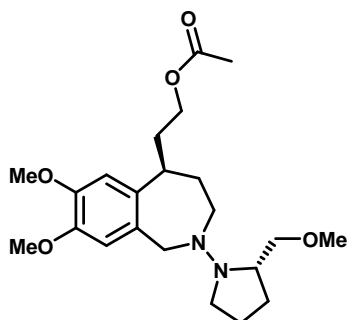
a) General procedure for reduction/cyclomethylenation
– Synthesis of compounds (86-90):



○ A solution of hydrazone (**76-80**) (4.0 mmol) in THF (10 mL) was slowly added to a stirred suspension of lithium aluminium hydride (419 mg, 12 mmol) in dry THF (5 mL). The resulting mixture was refluxed overnight. After cooling, water (0.5 mL), 10% aqueous sodium hydroxide (NaOH) (0.5 mL) and water (1 mL) were successively added to the mixture. The precipitate was removed by filtration and thoroughly washed with Et₂O and CH₂Cl₂ and the combined organic layers were dried (MgSO₄). After evaporation of the solvent, the crude hydrazine (**81-85**), obtained as a colourless oil, was used in the next step without further purification.

○ MOMCl (161 mg, 0.15 mL, 2.0 mmol) was added to a stirred solution of crude hydrazine (**81-85**) (2.0 mmol) in glacial acetic acid (10 mL) under Ar. The mixture was then refluxed for 1 h and stirring at r.t. was maintained for 1 h. The mixture was poured onto crushed ice and neutralized with 50% aqueous NaOH then extracted with ethyl acetate (3 × 25 mL). The combined organic layers were washed with water (20 mL) and brine (20 mL), dried (MgSO₄). Evaporation of the solvent under vacuum afforded an oily residue, which was purified by flash column chromatography on silica gel (acetone/hexanes (20/80) as eluent) to yield the expected 2-benzazepines (**86-90**) as yellow oil.

• **2-((R)-7,8-dimethoxy-2-((S)-2-(methoxymethyl)pyrrolidin-1-yl)-2,3,4,5-tetrahydro-1H-benzo[c]azepin-5-yl)ethyl acetate (86):**



Yield: 61 % (495 mg)

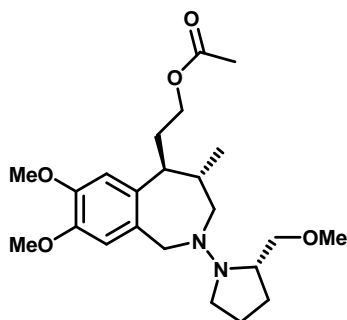
¹H NMR (CDCl₃): δ 1.61-1.87 (m, 4H, 2 × CH₂ SAMP), 1.88-2.10 (m, 3H, CH₂CH₂OAc and 1H CH₂), 2.06 (s, 3H, CH₃ ester), 2.11-2.23 (m, 1H, CH₂), 2.68-2.82 (m, 1H, ΦCH), 2.86-3.19 (m, 5H, CH₂N and CH₂N_{SAMP} and CH_{SAMP}), 3.21-3.36 (m, 1H, 1H OCH₂ SAMP), 3.31 (s, 3H, OCH₃ SAMP), 3.46 (dd, 1H, *J* = 3.2-9.0 Hz, 1H OCH₂ SAMP), 3.79-3.97 (m, 2H, CH₂OAc), 3.84 (s, 3H, OCH₃), 3.85 (s, 3H, OCH₃), 4.04-4.22 (m, 2H, ΦCH₂N), 6.64 (s, 1H, H_{arom.}), 6.68 (s, 1H, H_{arom.}).

¹³C NMR (CDCl₃): δ 21.0 (CH₃ ester), 21.4 (CH₂ SAMP), 26.3 (CH₂ SAMP), 32.2 (CH₂), 32.7 (CH₂), 39.7 (ΦCH), 44.0 (CH₂N), 44.2 (CH₂N), 51.8 (CH₂N), 56.0 (2 × OCH₃), 59.0 (OCH₃ SAMP), 59.1 (CH SAMP), 63.1 (CH₂OAc), 75.3 (OCH₂ SAMP), 113.3 (CH_{arom.}), 113.4 (CH_{arom.}), 130.9 (C_{arom.}), 136.0 (C_{arom.}), 146.6 (C_{arom.}), 147.2 (C_{arom.}), 171.2 (CO).

Anal. for C₂₂H₃₄N₂O₅: C, 65.00; H, 8.43; N, 6.89. Found: C, 64.87; H, 8.59; N, 6.75.

[α]_D²⁵ (c = 1.31, CHCl₃) = -47.2

• **2-((4S,5S)-7,8-dimethoxy-2-((S)-2-(methoxymethyl)pyrrolidin-1-yl)-4-methyl-2,3,4,5-tetrahydro-1H-benzo[c]azepin-5-yl)ethyl acetate (87):**



Yield: 89 % (748 mg)

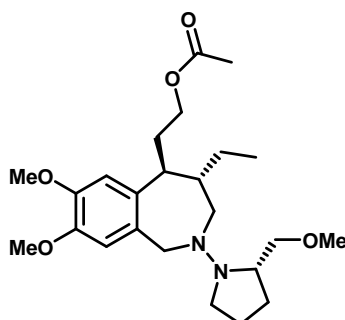
$^1\text{H NMR (CDCl}_3\text{)}$: δ 0.93 (d, 3H, $J = 6.9$ Hz, CH_3), 1.59-1.85 (m, 4H, $2 \times \text{CH}_2_{\text{SAMP}}$), 1.86-2.08 (m, 2H, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OAc}$), 2.03 (s, 3H, $\text{CH}_3_{\text{ester}}$), 2.09-2.27 (m, 1H, CH), 2.54-2.69 (m, 1H, ΦCH), 2.70-2.90 (m, 3H, $\text{CH}_2\text{N}_{\text{SAMP}}$ and CH_{SAMP}), 2.95-3.12 (m, 2H, CH_2N), 3.25-3.35 (m, 1H, 1H $\text{OCH}_2_{\text{SAMP}}$), 3.31 (s, 3H, $\text{OCH}_3_{\text{SAMP}}$), 3.45 (dd, 1H, $J = 3.1-9.2$ Hz, 1H $\text{OCH}_2_{\text{SAMP}}$), 3.78-3.92 (m, 1H, 1H $\Phi\text{CH}_2\text{N}$), 3.84 (s, 3H, OCH_3), 3.85 (s, 3H, OCH_3), 3.98 (t, 2H, $J = 6.1$ Hz, CH_2OAc), 4.15 (d, 1H, $J = 13.9$ Hz, 1H $\Phi\text{CH}_2\text{N}$), 6.54 (s, 1H, $\text{H}_{\text{arom.}}$), 6.68 (s, 1H, $\text{H}_{\text{arom.}}$).

$^{13}\text{C NMR (CDCl}_3\text{)}$: δ 18.9 (CH_3), 21.0 ($\text{CH}_3_{\text{ester}}$), 21.2 ($\text{CH}_2_{\text{SAMP}}$), 25.6 ($\text{CH}_2_{\text{SAMP}}$), 32.3 ($\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OAc}$), 35.5 (ΦCH), 43.6 ($\Phi\text{CH}_2\text{N}$), 48.6 (CH), 51.8 (CH_2N), 51.9 (CH_2N), 55.8 (OCH_3), 55.9 (OCH_3), 58.9 ($\text{OCH}_3_{\text{SAMP}}$), 59.2 (CH_{SAMP}), 63.1 (CH_2OAc), 74.9 ($\text{OCH}_2_{\text{SAMP}}$), 114.1 ($\text{CH}_{\text{arom.}}$), 115.1 ($\text{CH}_{\text{arom.}}$), 130.0 ($\text{C}_{\text{arom.}}$), 132.8 ($\text{C}_{\text{arom.}}$), 146.7 ($\text{C}_{\text{arom.}}$), 146.8 ($\text{C}_{\text{arom.}}$), 171.1 (CO).

Anal. for $\text{C}_{23}\text{H}_{36}\text{N}_2\text{O}_5$: C, 65.69; H, 8.63; N, 6.66. Found: C, 65.41; H, 8.56; N, 6.56.

$[\alpha]_{\text{D}}^{25}$ ($c = 1.40$, CHCl_3) = -86.0

• **2-((4S,5S)-4-ethyl-7,8-dimethoxy-2-((S)-2-(methoxymethyl)pyrrolidin-1-yl)-2,3,4,5-tetrahydro-1H-benzo[c]azepin-5-yl)ethyl acetate (88):**



Yield: 55 % (478 mg)

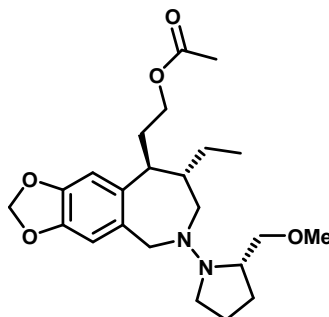
$^1\text{H NMR (CDCl}_3\text{)}$: δ 0.85 (t, 3H, $J = 7.3$ Hz, CH_3), 1.12-1.46 (m, 2H, CH_2), 1.57-1.83 (m, 4H, $2 \times \text{CH}_2_{\text{SAMP}}$), 1.87-1.98 (m, 1H, CH), 1.99-2.25 (m, 2H, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OAc}$), 2.02 (s, 3H, $\text{CH}_3_{\text{ester}}$), 2.68-2.90 (m, 3H, $\text{CH}_2\text{N}_{\text{SAMP}}$ and CH_{SAMP}), 2.92-3.09 (m, 3H, CH_2N and ΦCH), 3.23-3.40 (m, 1H, 1H $\text{OCH}_2_{\text{SAMP}}$), 3.30 (s, 3H, $\text{OCH}_3_{\text{SAMP}}$), 3.46 (dd, 1H, $J = 2.9-9.2$ Hz, 1H $\text{OCH}_2_{\text{SAMP}}$), 3.82 (s, 3H, OCH_3), 3.83 (s, 3H, OCH_3), 3.88 (d, 1H, $J = 13.7$ Hz, 1H $\Phi\text{CH}_2\text{N}$), 4.00 (t, 2H, $J = 7.0$ Hz, CH_2OAc), 4.16 (d, 1H, $J = 13.7$ Hz, 1H $\Phi\text{CH}_2\text{N}$), 6.51 (s, 1H, $\text{H}_{\text{arom.}}$), 6.66 (s, 1H, $\text{H}_{\text{arom.}}$).

$^{13}\text{C NMR (CDCl}_3\text{)}$: δ 12.3 (CH_3), 21.0 ($\text{CH}_3_{\text{ester}}$), 21.1 ($\text{CH}_2_{\text{SAMP}}$), 25.2 (CH_2), 25.6 ($\text{CH}_2_{\text{SAMP}}$), 32.1 ($\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OAc}$), 42.8 (ΦCH), 43.4 ($\Phi\text{CH}_2\text{N}$), 46.6 (CH), 49.4 ($2 \times \text{CH}_2\text{N}$), 55.8 (OCH_3), 55.9 (OCH_3), 59.0 ($\text{OCH}_3_{\text{SAMP}}$), 59.2 (CH_{SAMP}), 63.2 (CH_2OAc), 74.8 ($\text{OCH}_2_{\text{SAMP}}$), 114.2 ($\text{CH}_{\text{arom.}}$), 115.0 ($\text{CH}_{\text{arom.}}$), 129.5 ($\text{C}_{\text{arom.}}$), 132.9 ($\text{C}_{\text{arom.}}$), 146.7 ($\text{C}_{\text{arom.}}$), 146.8 ($\text{C}_{\text{arom.}}$), 171.2 (CO).

Anal. for C₂₄H₃₈N₂O₅: C, 66.33; H, 8.81; N, 6.45. Found: C, 66.51; H, 8.97; N, 6.53.

$[\alpha]_D^{25}$ (c = 1.46, CHCl₃) = -55.8

• **2-((8*S*,9*S*)-8-ethyl-6-((*S*)-2-(methoxymethyl)pyrrolidin-1-yl)-6,7,8,9-tetrahydro-5*H*-[1,3]dioxolobenzo[*c*]azepin-9-yl)ethyl acetate (89):**



Yield: 59 % (494 mg)

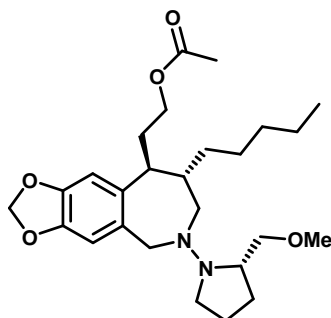
¹H NMR (CDCl₃): δ 0.86 (t, 3H, *J* = 7.2 Hz, CH₃), 1.11-1.44 (m, 2H, CH₂), 1.59-1.86 (m, 4H, 2 × CH₂_{SAMP}), 1.84-1.97 (m, 1H, CH), 2.02-2.21 (m, 2H, CH₂CH₂OAc), 2.01 (s, 3H, CH₃ ester), 2.69-2.93 (m, 3H, CH₂N_{SAMP} and CH_{SAMP}), 2.91-3.06 (m, 3H, CH₂N and ΦCH), 3.21-3.39 (m, 1H, 1H OCH₂_{SAMP}), 3.31 (s, 3H, OCH₃_{SAMP}), 3.44 (dd, 1H, *J* = 2.8-9.1 Hz, 1H OCH₂_{SAMP}), 3.86 (d, 1H, *J* = 13.5 Hz, 1H ΦCH₂N), 4.03 (t, 2H, *J* = 7.1 Hz, CH₂OAc), 4.17 (d, 1H, *J* = 13.5 Hz, 1H ΦCH₂N), 5.91 (d, 2H, *J* = 11.5 Hz, OCH₂O), 6.51 (s, 1H, H_{arom.}), 6.64 (s, 1H, H_{arom.}).

¹³C NMR (CDCl₃): δ 12.1 (CH₃), 21.0 (CH₃ ester), 21.2 (CH₂_{SAMP}), 25.1 (CH₂), 25.6 (CH₂_{SAMP}), 32.2 (CH₂CH₂OAc), 42.4 (ΦCH), 43.3 (ΦCH₂N), 46.7 (CH), 49.2 (2 × CH₂N), 59.0 (OCH₃_{SAMP}), 59.1 (CH_{SAMP}), 63.2 (CH₂OAc), 75.1 (OCH₂_{SAMP}), 99.9 (OCH₂O), 107.6 (CH_{arom.}), 108.1 (CH_{arom.}), 134.2 (C_{arom.}), 138.5 (C_{arom.}), 145.7 (C_{arom.}), 146.6 (C_{arom.}), 171.1 (CO).

Anal. for C₂₃H₃₄N₂O₅: C, 66.00; H, 8.19; N, 6.69. Found: C, 65.87; H, 8.36; N, 6.77.

$[\alpha]_D^{25}$ (c = 0.69, CHCl₃) = -54.0

• **2-((8*S*,9*S*)-6-((*S*)-2-(methoxymethyl)pyrrolidin-1-yl)-8-pentyl-6,7,8,9-tetrahydro-5*H*-[1,3]dioxolobenzo[*c*]azepin-9-yl)ethyl acetate (90):**



Yield: 52 % (479 mg)

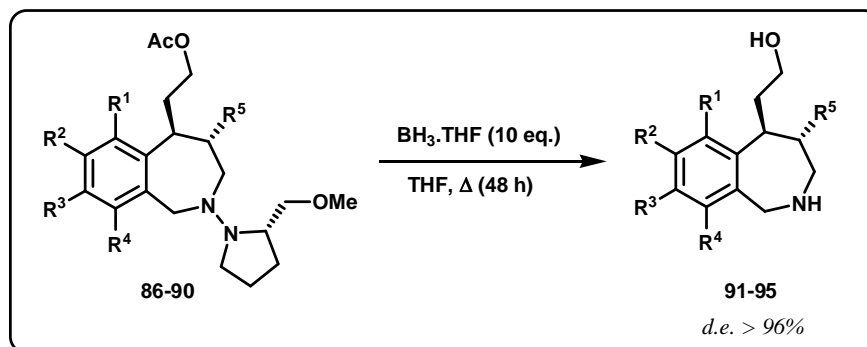
¹H NMR (CDCl₃): δ 0.72-0.91 (m, 3H, CH₃), 0.93-1.45 (m, 8H, 4 × CH₂), 1.49-1.83 (m, 4H, 2 × CH₂ SAMP), 1.85-2.28 (m, 3H, CH and CH₂CH₂OAc), 2.04 (s, 3H, CH₃ ester), 2.64-2.87 (m, 3H, CH₂N SAMP and CH_{SAMP}), 2.88-3.04 (m, 3H, CH₂N and ΦCH), 3.21-3.41 (m, 1H, 1H OCH₂ SAMP), 3.31 (s, 3H, OCH₃ SAMP), 3.46 (dd, 1H, *J* = 2.9-9.2 Hz, 1H OCH₂ SAMP), 3.63-3.72 (m, 1H, ΦCH₂N), 3.81-4.04 (m, 2H, CH₂OAc), 4.06-4.20 (m, 1H, ΦCH₂N), 5.92 (d, 2H, *J* = 11.6 Hz, OCH₂O), 6.51 (s, 1H, H_{arom.}), 6.63 (s, 1H, H_{arom.}).

¹³C NMR (CDCl₃): δ 14.1 (CH₃), 21.0 (CH₃ ester), 21.1 (CH₂ SAMP), 22.4 (CH₂), 22.6 (CH₂), 25.7 (CH₂ SAMP), 26.2 (CH₂), 28.3 (CH₂), 32.0 (CH₂CH₂OAc), 41.2 (ΦCH), 43.3 (ΦCH₂N), 47.6 (CH), 49.4 (CH₂N), 49.6 (CH₂N), 58.9 (OCH₃ SAMP), 59.2 (CH SAMP), 63.2 (CH₂OAc), 75.3 (OCH₂ SAMP), 99.7 (OCH₂O), 107.5 (CH_{arom.}), 108.2 (CH_{arom.}), 134.2 (C_{arom.}), 138.6 (C_{arom.}), 145.6 (C_{arom.}), 146.5 (C_{arom.}), 171.2 (CO).

Anal. for C₂₆H₄₀N₂O₅: C, 67.80; H, 8.75; N, 6.08. Found: C, 68.07; H, 8.92; N, 6.76.

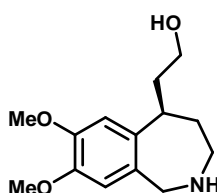
[α]_D²⁵ (c = 0.52, CHCl₃) = -53.4

b) Removal of the chiral appendage (SMP) using BH₃.THF
 – Synthesis of compounds (91-95):



Boran-tetrahydrofuran complex (BH₃.THF, 10 mL, 10 mmol, 1 M solution in THF) was slowly added to an ice-cooled stirred solution of benzazepine (**86-90**) (1.0 mmol) in dry THF (5 mL) under Ar and the resulting mixture was refluxed for 48 h. The mixture was concentrated under reduced pressure, then made basic by adding 10% aqueous NaOH (10 mL) and refluxed for 3 h. The combined organic layers were dried (MgSO₄) and concentrated under vacuum for afford a pale yellow oil, which was purified by flash column chromatography on silica gel (acetone/MeOH/NEt₃ (80/10/10) as eluent) to yield the expected benzazepine (**91-95**).

• **2-((R)-7,8-dimethoxy-2,3,4,5-tetrahydro-1H-benzo[c]azepin-5-yl)ethanol (91):**



Yield: 88 % (221 mg)

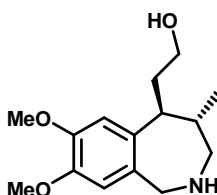
¹H NMR (CDCl₃): δ 1.42-1.91 (m, 5H, CH₂CH₂OH, NH, OH and 1H CH₂CH₂N), 1.92-2.11 (m, 1H, CH₂CH₂N), 2.69-3.21 (m, 3H, CH₂N and ΦCH), 3.42-3.67 (m, 2H, CH₂OH), 3.69-3.99 (m, 2H, ΦCH₂N), 3.77 (s, 3H, OCH₃), 3.80 (s, 3H, OCH₃), 6.56 (s, 1H, H_{arom.}), 6.64 (s, 1H, H_{arom.}).

¹³C NMR (CDCl₃): δ 28.1 (CH₂CH₂N), 34.6 (CH₂CH₂OH), 37.3 (ΦCH), 52.7 (ΦCH₂N), 54.2 (CH₂N), 54.9 (OCH₃), 55.1 (OCH₃), 59.7 (CH₂OH), 109.5 (CH_{arom.}), 110.1 (CH_{arom.}), 132.8 (C_{arom.}), 135.9 (C_{arom.}), 145.4 (C_{arom.}), 146.3 (C_{arom.}).

Anal. for C₁₄H₂₁NO₃: C, 66.91; H, 8.42; N, 5.57. Found: C, 67.09; H, 8.45; N, 5.82.

[α]_D²⁵ (c = 1.51, CHCl₃) = -15.5

• **2-((4S,5S)-7,8-dimethoxy-4-methyl-2,3,4,5-tetrahydro-1H-benzo[c]azepin-5-yl)ethanol (92):**



Yield: 67 % (177 mg)

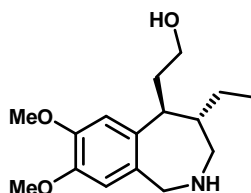
$^1\text{H NMR (CDCl}_3\text{)}$: δ 0.88 (d, 3H, $J = 7.1$ Hz, CH_3), 1.80-2.02 (m, 2H, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OH}$), 2.05-2.23 (m, 1H, CH), 2.53-2.87 (m, 3H, NH and ΦCH and OH), 2.95 (dd, 1H, $J = 2.9$ -14.2 Hz, 1H CH_2N), 3.34 (dd, 1H, $J = 2.2$ -14.3 Hz, 1H CH_2N), 3.44-3.65 (m, 2H, CH_2OH), 3.74 (d, 1H, $J = 15.2$ Hz, 1H $\Phi\text{CH}_2\text{N}$), 3.84 (s, 3H, OCH_3), 3.85 (s, 3H, OCH_3), 4.05 (d, 1H, $J = 15.2$ Hz, 1H $\Phi\text{CH}_2\text{N}$), 6.59 (s, 1H, $\text{H}_{\text{arom.}}$), 6.66 (s, 1H, $\text{H}_{\text{arom.}}$).

$^{13}\text{C NMR (CDCl}_3\text{)}$: δ 17.9 (CH_3), 35.7 (ΦCH), 36.1 ($\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OH}$), 49.1 (CH), 52.0 ($\Phi\text{CH}_2\text{N}$), 54.1 (CH_2N), 55.9 (OCH_3), 56.1 (OCH_3), 60.9 (CH_2OH), 113.3 ($\text{CH}_{\text{arom.}}$), 115.6 ($\text{CH}_{\text{arom.}}$), 132.6 ($\text{C}_{\text{arom.}}$), 134.0 ($\text{C}_{\text{arom.}}$), 146.6 ($\text{C}_{\text{arom.}}$), 147.0 ($\text{C}_{\text{arom.}}$).

Anal. for $\text{C}_{15}\text{H}_{23}\text{NO}_3$: C, 67.90; H, 8.74; N, 5.28. Found: C, 68.12; H, 8.89; N, 5.52.

$[\alpha]_{\text{D}}^{25}$ ($c = 1.26$, CHCl_3) = -14.7

• **2-((4S,5S)-7,8-dimethoxy-4-ethyl-2,3,4,5-tetrahydro-1H-benzo[c]azepin-5-yl)ethanol (93):**



Yield: 98 % (273 mg)

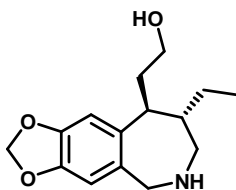
$^1\text{H NMR (CDCl}_3\text{)}$: δ 0.89 (t, 3H, $J = 7.2$ Hz, CH_3), 1.15-1.31 (m, 2H, CH_2), 1.81-2.02 (m, 2H, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OH}$), 2.08-2.23 (m, 1H, CH), 2.25-2.49 (br. s, 2H, OH and NH), 2.81-2.96 (m, 1H, ΦCH), 3.08 (d, 1H, $J = 12.0$ Hz, 1H CH_2N), 3.27 (d, 1H, $J = 14.3$ Hz, 1H CH_2N), 3.49-3.67 (m, 2H, CH_2OH), 3.73 (d, 1H, $J = 15.2$ Hz, 1H $\Phi\text{CH}_2\text{N}$), 3.83 (s, 3H, OCH_3), 3.85 (s, 3H, OCH_3), 4.07 (d, 1H, $J = 15.2$ Hz, 1H $\Phi\text{CH}_2\text{N}$), 6.58 (s, 1H, $\text{H}_{\text{arom.}}$), 6.66 (s, 1H, $\text{H}_{\text{arom.}}$).

$^{13}\text{C NMR (CDCl}_3\text{)}$: δ 12.0 (CH_3), 24.2 (CH_2), 36.0 ($\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OH}$), 43.0 (ΦCH), 47.2 (CH), 49.7 ($\Phi\text{CH}_2\text{N}$), 54.5 (CH_2N), 55.9 (OCH_3), 56.1 (OCH_3), 61.1 (CH_2OH), 113.3 ($\text{CH}_{\text{arom.}}$), 115.5 ($\text{CH}_{\text{arom.}}$), 133.9 ($\text{C}_{\text{arom.}}$), 134.0 ($\text{C}_{\text{arom.}}$), 146.6 ($\text{C}_{\text{arom.}}$), 147.0 ($\text{C}_{\text{arom.}}$).

Anal. for $\text{C}_{16}\text{H}_{25}\text{NO}_3$: C, 68.79; H, 9.02; N, 5.01. Found: C, 68.97; H, 8.78; N, 5.23.

$[\alpha]_{\text{D}}^{25}$ ($c = 1.33$, CHCl_3) = -13.5

• **2-((8S,9S)-8-ethyl-6,7,8,9-tetrahydro-5H-[1,3]dioxolobenzo[c]azepin-9-yl)ethanol (94):**



Yield: 73 % (192 mg)

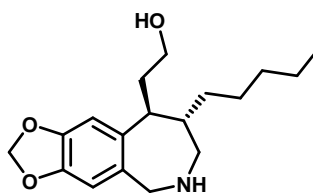
¹H NMR (CDCl₃): δ 0.86 (t, 3H, *J* = 7.1 Hz, CH₃), 1.16-1.34 (m, 2H, CH₂), 1.83-2.01 (m, 2H, CH₂CH₂OH), 2.07-2.23 (m, 1H, CH), 2.24-2.51 (br. s, 2H, OH and NH), 2.83-2.99 (m, 1H, ΦCH), 3.07 (d, 1H, *J* = 12.1 Hz, 1H CH₂N), 3.28 (d, 1H, *J* = 12.1 Hz, 1H CH₂N), 3.49-3.69 (m, 2H, CH₂OH), 3.74 (d, 1H, *J* = 15.1 Hz, 1H ΦCH₂N), 4.06 (d, 1H, *J* = 15.1 Hz, 1H ΦCH₂N), 5.92 (s, 2H, OCH₂O), 6.61 (s, 1H, H_{arom.}), 6.66 (s, 1H, H_{arom.}).

¹³C NMR (CDCl₃): δ 12.2 (CH₃), 24.1 (CH₂), 36.0 (CH₂CH₂OH), 42.8 (ΦCH), 47.1 (CH), 49.8 (ΦCH₂N), 54.2 (CH₂N), 61.0 (CH₂OH), 100.9 (OCH₂O), 108.2 (CH_{arom.}), 108.6 (CH_{arom.}), 135.9 (C_{arom.}), 137.2 (C_{arom.}), 145.8 (C_{arom.}), 146.2 (C_{arom.}).

Anal. for C₁₅H₂₁NO₃: C, 68.42; H, 8.04; N, 5.32. Found: C, 68.53; H, 7.94; N, 5.21.

[α]_D²⁵ (c = 0.80, CHCl₃) = -10.6

• **2-((8S,9S)-8-pentyl-6,7,8,9-tetrahydro-5H-[1,3]dioxolobenzo[c]azepin-9-yl)ethanol (95):**



Yield: 76 % (232 mg)

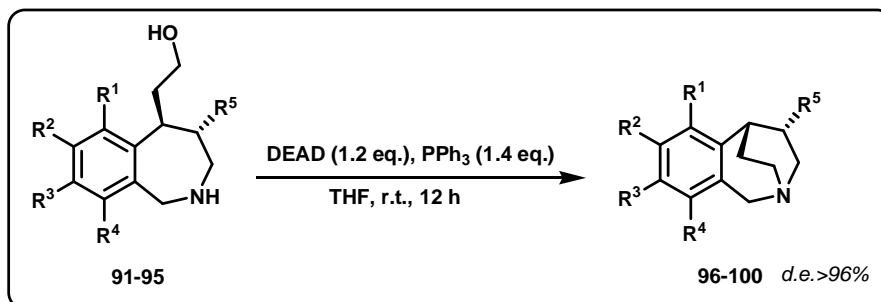
¹H NMR (CDCl₃): δ 0.83 (t, 3H, *J* = 7.0 Hz, CH₃), 0.98-1.49 (m, 6H, 3 × CH₂), 1.51-1.68 (m, 2H, CH₂), 1.69-1.83 (m, 1H, CH), 1.86-2.12 (m, 4H, CH₂CH₂OH and OH and NH), 2.71-2.97 (m, 1H, ΦCH), 3.31-3.67 (m, 4H, CH₂N and CH₂OH), 3.69-3.86 (m, 1H, 1H ΦCH₂N), 4.02-4.21 (m, 1H, 1H ΦCH₂N), 5.93 (s, 2H, OCH₂O), 6.64 (s, 1H, H_{arom.}), 6.67 (s, 1H, H_{arom.}).

¹³C NMR (CDCl₃): δ 14.1 (CH₃), 22.6 (CH₂), 26.7 (CH₂), 27.2 (CH₂), 31.7 (CH₂), 35.8 (CH₂CH₂OH), 38.9 (CH), 42.1 (ΦCH), 45.6 (ΦCH₂N), 51.7 (CH₂N), 61.9 (CH₂OH), 100.8 (OCH₂O), 107.9 (CH_{arom.}), 108.5 (CH_{arom.}), 135.8 (C_{arom.}), 137.1 (C_{arom.}), 145.7 (C_{arom.}), 146.2 (C_{arom.}).

Anal. for C₁₈H₂₇NO₃: C, 70.79; H, 8.91; N, 4.59. Found: C, 70.86; H, 9.12; N, 4.34.

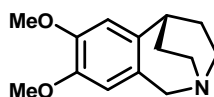
$[\alpha]_D^{25}$ (c = 1.63, CHCl₃) = -6.9

4) Synthesis of the bridged 2-benzazepines (96-100):



To a stirred solution of triphenylphosphine (PPh₃) (184 mg, 0.7 mmol) and DEAD (0.27 mL, 40% in toluene, 0.6 mmol) in dry THF (5 mL) at room temperature and under Ar atmosphere was slowly added a solution of the appropriate hydrazone (**91-95**) (0.5 mmol) in dry THF (5 mL). The solution was then stirred at room temperature overnight, after which time water (2 mL) was added. The resulting mixture was then concentrated under reduced pressure, resulting in an oily residue, which was purified by flash column chromatography on silica gel (acetone/MeOH/NEt₃ (85/5/10) as eluent) to yield the expected bridged benzazepine (**96-100**) as foam.

• **4,5-Dimethoxy-9-aza-tricyclo[7.2.2,0^{2,7}]trideca-2(7),3,5-triene (96):**



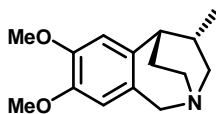
Yield: 64 % (74 mg)

¹H NMR (CDCl₃): δ 1.97-2.14 (m, 4H, 2 × CH₂CH₂N), 2.83-2.92 (m, 1H, CH), 3.00-3.17 (m, 2H, CH₂N), 3.18-3.32 (m, 2H, CH₂N), 3.85 (s, 3H, OCH₃), 3.87 (s, 3H, OCH₃), 4.33 (s, 2H, ΦCH₂N), 6.59 (s, 1H, H_{arom.}), 6.60 (s, 1H, H_{arom.}).

¹³C NMR (CDCl₃): δ 29.0 (2 × CH₂CH₂N), 35.4 (CH), 46.0 (CH₂N), 46.3 (CH₂N), 55.9 (2 × OCH₃), 61.2 (ΦCH₂N), 110.4 (CH_{arom.}), 111.7 (CH_{arom.}), 128.9 (C_{arom.}), 136.9 (C_{arom.}), 147.3 (C_{arom.}), 147.4 (C_{arom.}).

Anal. for C₁₄H₁₉NO₂: C, 72.07; H, 8.21; N, 6.00. Found: C, 71.89; H, 8.12; N, 5.88.

• **(1S, 11S)-4,5-dimethoxy-11-methyl-9-azatricyclo[7,2,2,0^{2,7}]trideca-2(7),3,5-triene (97):**



Yield: 79 % (97 mg)

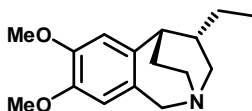
¹H NMR (CDCl₃): δ 0.75 (d, 3H, *J* = 6.7 Hz, CH₃), 2.03-2.22 (m, 3H, CH₂CH₂N and CH), 2.41 (dd, 1H, *J* = 8.8-13.4 Hz, 1H CH₂N), 2.53-2.69 (m, 1H, 1H CH₂N), 2.98-3.14 (m, 2H, ΦCH and 1H CH₂N), 3.32 (dd, 1H, *J* = 8.5-13.6 Hz, 1H CH₂N), 3.81 (s, 3H, OCH₃), 3.83 (s, 3H, OCH₃), 4.26 (2d, 2H, *J* = 17.1 Hz, ΦCH₂N), 6.50 (s, 1H, H_{arom.}), 6.55 (s, 1H, H_{arom.}).

¹³C NMR (CDCl₃): δ 18.5 (CH₃), 30.8 (CH₂CH₂N), 33.2 (CH), 42.1 (ΦCH), 46.6 (CH₂N), 53.6 (CH₂N), 55.8 (OCH₃), 56.0 (OCH₃), 61.6 (ΦCH₂N), 110.2 (CH_{arom.}), 113.4 (CH_{arom.}), 129.0 (C_{arom.}), 133.7 (C_{arom.}), 146.9 (C_{arom.}), 147.3 (C_{arom.}).

Anal. for C₁₅H₂₁NO₂: C, 72.84; H, 8.56; N, 5.66. Found: C, 72.69; H, 8.42; N, 5.83.

[α]_D²⁵ (c = 0.92, CHCl₃) = -2.3

• **(1S, 11S)-4,5-dimethoxy-11-ethyl-9-azatricyclo[7,2,2,0^{2,7}]trideca-2(7),3,5-triene (98):**



Yield: 62 % (81 mg)

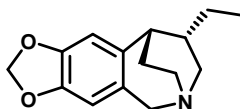
¹H NMR (CDCl₃): δ 0.87 (t, 3H, *J* = 7.3 Hz, CH₃), 1.02-1.19 (m, 2H, CH₂), 1.81-1.99 (m, 1H, CH), 2.00-2.23 (m, 2H, CH₂CH₂N), 2.48 (dd, 1H, *J* = 8.3-13.6 Hz, 1H CH₂N), 2.71-2.81 (m, 1H, 1H CH₂N), 3.01-3.16 (m, 2H, ΦCH and 1H CH₂N), 3.34 (dd, 1H, *J* = 8.6-13.7 Hz, 1H CH₂N), 3.83 (s, 3H, OCH₃), 3.85 (s, 3H, OCH₃), 4.27 (2d, 2H, *J* = 17.1 Hz, ΦCH₂N), 6.52 (s, 1H, H_{arom.}), 6.56 (s, 1H, H_{arom.}).

¹³C NMR (CDCl₃): δ 9.8 (CH₃), 26.6 (CH₂), 30.9 (CH₂CH₂N), 39.7 (CH), 40.6 (CH), 46.0 (CH₂N), 52.7 (CH₂N), 55.8 (OCH₃), 56.0 (OCH₃), 61.6 (ΦCH₂N), 110.2 (CH_{arom.}), 113.1 (CH_{arom.}), 129.1 (C_{arom.}), 133.9 (C_{arom.}), 146.9 (C_{arom.}), 147.2 (C_{arom.}).

Anal. for C₁₆H₂₃NO₂: C, 73.53; H, 8.87; N, 5.36. Found: C, 73.58; H, 8.85; N, 5.12.

[α]_D²⁵ (c = 1.36, CHCl₃) = -1.6

• **(1S, 11S)-4,5-methylenedioxy-11-ethyl-9-azatricyclo[7,2,2,0^{2,7}]trideca-2(7),3,5-triene (99):**



Yield: 59 % (72 mg)

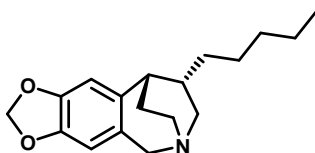
¹H NMR (CDCl₃): δ 0.88 (t, 3H, *J* = 7.1 Hz, CH₃), 1.01-1.17 (m, 2H, CH₂), 1.83-1.99 (m, 1H, CH), 2.01-2.24 (m, 2H, CH₂CH₂N), 2.49 (dd, 1H, *J* = 8.2-13.4 Hz, 1H CH₂N), 2.73-2.83 (m, 1H, 1H CH₂N), 3.00-3.19 (m, 2H, ΦCH and 1H CH₂N), 3.33 (dd, 1H, *J* = 8.6-13.7 Hz, 1H CH₂N), 4.26 (2d, 2H, *J* = 17.2 Hz, ΦCH₂N), 5.92 (d, 2H, *J* = 6.0 Hz, OCH₂O), 6.52 (s, 1H, H_{arom.}), 6.56 (s, 1H, H_{arom.}).

¹³C NMR (CDCl₃): δ 10.0 (CH₃), 26.8 (CH₂), 31.2 (CH₂CH₂N), 39.9 (CH), 40.8 (CH), 46.2 (CH₂N), 52.8 (CH₂N), 61.9 (ΦCH₂N), 100.6 (OCH₂O), 107.2 (CH_{arom.}), 110.2 (CH_{arom.}), 132.1 (C_{arom.}), 135.2 (C_{arom.}), 145.8 (C_{arom.}), 146.1 (C_{arom.}).

Anal. for C₁₅H₁₉NO₂: C, 73.44; H, 7.81; N, 5.71. Found: C, 73.59; H, 7.69; N, 5.62.

[α]_D²⁵ (c = 0.83, CHCl₃) = -1.1

• **(1S, 11S)-4,5-methylenedioxy-11-pentyl-9-azatricyclo[7,2,2,0^{2,7}]trideca-2(7),3,5-triene (100):**



Yield: 56 % (80 mg)

¹H NMR (CDCl₃): δ 0.87 (t, 3H, *J* = 7.0 Hz, CH₃), 0.97-1.41 (m, 8H, 4 × CH₂), 1.87-2.15 (m, 3H, CH and CH₂CH₂N), 2.44 (dd, 1H, *J* = 8.5-13.6 Hz, 1H CH₂N), 2.63-2.77 (m, 1H, 1H CH₂N), 2.91-3.14 (m, 2H, ΦCH and 1H CH₂N), 3.27 (dd, 1H, *J* = 8.8-13.6 Hz, 1H CH₂N), 4.19 (2d, 2H, *J* = 17.4 Hz, ΦCH₂N), 5.92 (d, 2H, *J* = 6.0 Hz, OCH₂O), 6.51 (s, 1H, H_{arom.}), 6.54 (s, 1H, H_{arom.}).

¹³C NMR (CDCl₃): δ 14.1 (CH₃), 22.6 (CH₂), 26.8 (CH₂), 31.4 (CH₂CH₂N), 32.0 (CH₂), 33.9 (CH₂), 39.0 (CH), 40.6 (CH), 46.9 (CH₂N), 53.0 (CH₂N), 62.1 (ΦCH₂N), 100.8 (OCH₂O), 107.1 (CH_{arom.}), 110.0 (CH_{arom.}), 131.9 (C_{arom.}), 135.3 (C_{arom.}), 145.6 (C_{arom.}), 146.0 (C_{arom.}).

Anal. for C₁₈H₂₅NO₂: C, 75.22; H, 8.77; N, 4.87. Found: C, 75.07; H, 8.56; N, 5.02.

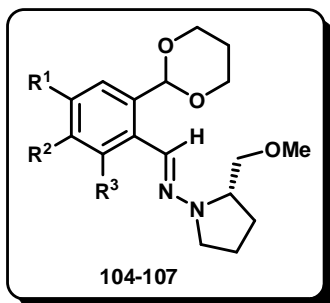
[α]_D²⁵ (c = 0.63, CHCl₃) = 2.2

References relating to Experimental Part - A

1. Enders, D., Fey, P., Kipphardt, H, *Org. Synth.*, Coll. Vol. 8, **1993**, 26.
2. Enders, D., Eichenauer, H., *Chem. Ber.*, **1979**, 112, 2933.
3. Bode, J.W., Doyle, M.P., Protopopova, M.N, Zhou, Q-L., *J. Org. Chem.*, **1996**, 61, 9146.
4. Bourdron, J., Commeiras, L., Barbier, P., Bourgarel-Rey, V., Pasquier, E., Vanthuynne, N., Hubaud, J-C., Peyrot, C., Parrain, J-L., *Bioorg. Med. Chem.*, **2006**, 14, 5540.
5. Denniff, P., Whiting, D.A., *J. Chem. Soc., Chem. Commun.*, **1976**, 712.
6. Tenbrick, R.E., McCall, J.M., *J. Heterocycl. Chem.*, **1981**, 18, 821.
7. Elsohly, M.A., Benigni, D.A., Torres, L., Watson, E.S., *J. Pharm. Sciences.*, **1983**, 72, 792.
8. Damon, R.E., Schlessinger, R.H., Blount, J.F., *J. Org. Chem.*, **1976**, 41, 3772.
9. Weinstein, B., Craig, A.R., *J. Org. Chem.*, **1976**, 41, 875.
10. Enders, D., Rendenbach, B., *Tetrahedron*, **1986**, 42, 2235.
11. Enders, D., Berg, T., Raabe, G., Runsink, J., *Liebigs Ann.*, **1997**, 2, 345.
12. Enders, D., Eichenauer, H., *Tetrahedron Lett.*, **1977**, 18, 191-194.
13. Lebrun, S., Couture, A., Deniau, E., Grandclaudon, P., *Synthesis*, **2008**, 22, 2771.
14. Enders, D., Backes, M., *Tetrahedron : Asymmetry*, **2004**, 15, 1813.
15. Klemm, L.H., Olson, D.R., *J. Org. Chem.*, **1973**, 38, 3390.
16. Pearl, I.A., Beyer, D.L., *J. Org. Chem.*, **1951**, 16, 216.
17. Enders, D., Rendenbach, B., *Chem. Ber.*, **1987**, 120, 1223.

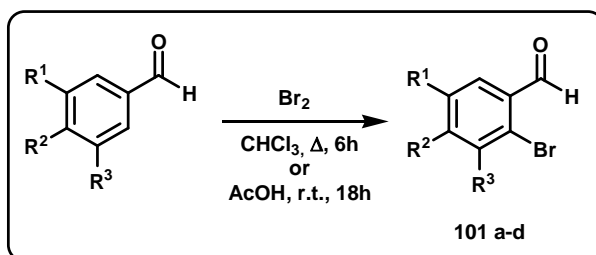
B) EXPERIMENTAL PART RELATING TO THE SECOND CHAPTER:

I –Synthesis of the SAMP-Hydrazones (104-107):



1) Synthesis of the carboxaldehydes (103a-d):

a) Procedures for the synthesis of o-bromobenzaldehydes (101a-d):

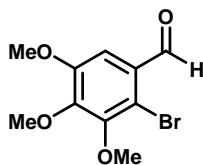


→ 2-Bromobenzaldehyde (**101b**) was commercially available.

→ 3,4-Dimethoxybenzaldehyde or 3,4,5-Trimethoxybenzaldehyde (60.1 mmol) was dissolved in dry chloroform (80 mL) and stirred under argon. To this was added bromide (3.2 mL, 62.5 mmol) in dry chloroform (8 mL) and the resultant mixture was heated to reflux for 6 h. After cooling, the mixture was concentrated under reduced pressure. The residue was washed with chloroform and evaporated under reduced pressure. Crystallization from toluene/hexanes afforded the expected compound (**101a**) as colourless needles and (**101d**) as a white powder.

→ To a stirred solution of piperonal (11.26 g, 75 mmol) in acetic acid (70 mL) was added bromine (4.2 mL, 82 mmol). The resultant dark red solution was stirred at room temperature for 18 h, after which time a precipitate was present. The solution was filtered and the crude product recrystallized from toluene/hexanes. A second crop of crystals was isolated from the mother liqueur by addition of 20 mL of water. The solution was filtered once again and the crude product recrystallised from toluene/hexanes. Combination of both the crops of crystals afforded the desired product (**101c**) as white needles.

• **2-Bromo-3,4,5-dimethoxybenzaldehyde¹ (101a):**



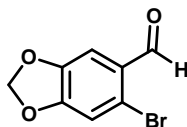
Yield: 87 % (14.4 g)

¹H NMR (CDCl₃): δ 3.91 (s, 3H, OCH₃), 3.92 (s, 3H, OCH₃), 3.98 (s, 3H, OCH₃), 7.31 (s, 1H, H_{arom.}), 10.29 (d, 1H, *J* = 4.6 Hz, CHO).

¹³C NMR (CDCl₃): δ 56.2 (OCH₃), 61.1 (OCH₃), 61.2 (OCH₃), 107.4 (C_{arom.}), 115.6 (CH_{arom.}), 128.6 (C_{arom.}), 148.7 (C_{arom.}), 150.6 (C_{arom.}), 153.0 (C_{arom.}), 190.8 (CHO).

Melting point: 68-69 (lit. 67-69°C)

• **6-Bromobenzo-[1,3]-dioxole-5-carbaldehyde² (101c):**



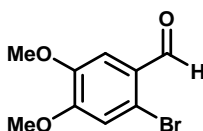
Yield: 68 % (11.7 g)

¹H NMR (CDCl₃): δ 6.02 (s, 2H, OCH₂O), 6.99 (s, 1H, H_{arom.}), 7.29 (s, 1H, H_{arom.}), 10.11 (s, 1H, CHO).

¹³C NMR (CDCl₃): δ 102.8 (OCH₂O), 108.4 (CH_{arom.}), 113.5 (CH_{arom.}), 121.4 (C_{arom.}), 128.4 (C_{arom.}), 148.4 (C_{arom.}), 153.5 (C_{arom.}), 190.1 (CHO).

Melting point: 129-130°C (lit. 128-130°C)

• **2-Bromo-4,5-dimethoxybenzaldehyde³ (101d):**



Yield: 74 % (10.9 g)

¹ Brown, E., Robin, J-P., Dhal, R., *Tetrahedron*, **1982**, 38, 2569.

² Khanapure, S.P., Biehl, E.R., *J. Org. Chem.*, **1990**, 55, 1471.

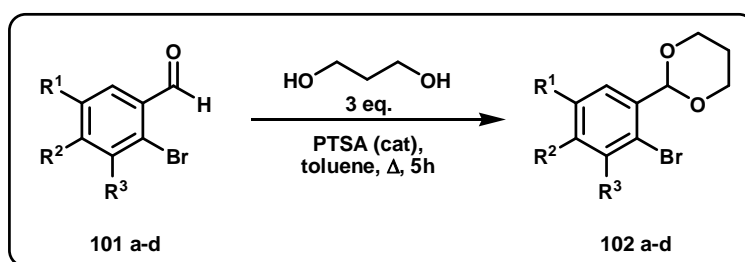
³ Camacho-Davila, A., Herndon, J.W., *J. Org. Chem.*, **2006**, 71, 6682.

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3): δ 3.94 (s, 3H, OCH_3), 3.97 (s, 3H, OCH_3), 7.07 (s, 1H, $\text{H}_{\text{arom.}}$), 7.43 (s, 1H, $\text{H}_{\text{arom.}}$), 10.21 (s, 1H, CHO).

$^{13}\text{C NMR}$ (CDCl_3): δ 56.0 (OCH_3), 56.4 (OCH_3), 110.3 ($\text{CH}_{\text{arom.}}$), 115.3 ($\text{CH}_{\text{arom.}}$), 120.2 ($\text{C}_{\text{arom.}}$), 126.4 ($\text{C}_{\text{arom.}}$), 148.7 ($\text{C}_{\text{arom.}}$), 154.3 ($\text{C}_{\text{arom.}}$), 190.5 (CHO).

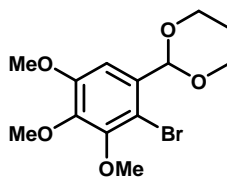
Melting point: 147-148°C (lit. 148-150°C)

b) General procedure for the synthesis of aldehyde acetals (102a-d):



To a stirred solution of the appropriate 2-bromobenzaldehyde derivative (**101a-d**) (20 mmol) in dry toluene (60 mL), was added 1,3-propanediol (4.75 g, 60 mmol) and *p*-TSA in a catalytic amount. The solution was then subjected to azeotropic distillation using a Dean & Stark trap for 5 h. Subsequently, the solvent was evaporated under reduced pressure to give the crude product, which was purified by flash column chromatography [silica gel, ethyl acetate/hexanes (40/60) as eluent] to afford the title compound (**102a**) as an oil and (**102b-d**) as white solids.

• 2-(2-bromo-3,4,5-trimethoxyphenyl)-1,3-dioxane⁴ (102a):



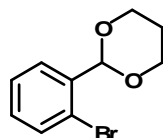
Yield: 92 % (6.13 g)

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3): δ 1.46 (br. d, 1H, $J = 13.5$ Hz, 1H $\text{CH}_2_{\text{acetal}}$), 2.24 (tq, 1H, $J = 5.1$ -12.8 Hz, 1H $\text{CH}_2_{\text{acetal}}$), 3.87 (s, 3H, OCH_3), 3.88 (s, 3H, OCH_3), 3.90 (s, 3H, OCH_3), 4.03 (dt, 2H, $J = 1.9$ -12.4 Hz, $\text{CH}_2_{\text{acetal}}$), 4.26 (dd, 2H, $J = 5.1$ -11.4 Hz, $\text{CH}_2_{\text{acetal}}$), 5.76 (s, 1H, CH), 7.09 (s, 1H, $\text{H}_{\text{arom.}}$).

⁴ Warshawsky, A.M., Meyers, A.I., *J. Am. Chem. Soc.*, **1990**, 112, 8090.

¹³C NMR (CDCl₃): δ 25.6 (CH₂), 56.9 (OCH₃), 61.0 (2 × OCH₃), 67.5 (OCH₂), 67.6 (OCH₂), 100.8 (CH), 106.5 (CH_{arom.}), 112.4 (C_{arom.}), 133.0 (C_{arom.}), 143.6 (C_{arom.}), 150.6 (C_{arom.}), 152.1 (C_{arom.}).

• **2-(2-bromophenyl)-1,3-dioxane⁵ (102b):**



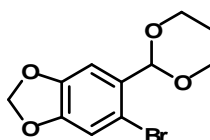
Yield: 93 % (4.47 g)

¹H NMR (CDCl₃): δ 1.47 (d, 1H, *J* = 13.5 Hz, CH₂_{acetal}), 2.18-2.29 (m, 1H, CH₂_{acetal}), 4.07 (t, 2H, *J* = 10.8 Hz, OCH₂_{acetal}), 4.24-4.31 (m, 2H, OCH₂_{acetal}), 5.79 (s, 1H, CH), 7.21 (t, 1H, *J* = 7.5 Hz, H_{arom.}), 7.39 (t, 1H, *J* = 7.7 Hz, H_{arom.}), 7.56 (d, 1H, *J* = 7.9 Hz, H_{arom.}), 7.72 (d, 1H, *J* = 7.1 Hz, H_{arom.}).

¹³C NMR (CDCl₃): δ 25.8 (CH₂), 67.2 (OCH₂), 67.3(OCH₂), 101 (CH), 122.2 (C_{arom.}), 126.7 (CH_{arom.}), 126.9 (CH_{arom.}), 128.4 (CH_{arom.}), 131.2 (CH_{arom.}), 140.3 (C_{arom.}).

Melting point: 46-47°C (lit. 44-46°C)

• **1-(2-bromo-4,5-methylenedioxyphenyl)-1,3-dioxane⁶ (102c):**



Yield: 93 % (5.28 g)

¹H NMR (CDCl₃): δ 1.46 (d, 1H, *J* = 13.5 Hz, CH₂_{acetal}), 2.17-2.28 (m, 1H, CH₂_{acetal}), 4.02 (t, 2H, *J* = 10.3 Hz, OCH₂_{acetal}), 4.21-4.33 (m, 2H, OCH₂_{acetal}), 5.70 (s, 1H, CH), 5.98 (s, 2H, OCH₂O), 6.98 (s, 1H, H_{arom.}), 7.19 (s, 1H, H_{arom.}).

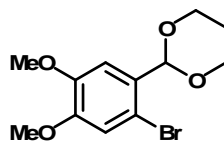
¹³C NMR (CDCl₃): δ 25.7 (CH₂), 67.4 (OCH₂), 67.5 (OCH₂), 100.0 (OCH₂O), 101 (CH), 106.5 (CH_{arom.}), 110.8 (CH_{arom.}), 111.9 (C_{arom.}), 130.5 (C_{arom.}), 146.7 (C_{arom.}), 147.9 (C_{arom.}).

Melting point: 94-95°C (lit. 94-95°C)

⁵ Ma, W., Slobodnick, C., Ibers, J. A., *J. Org. Chem.*, **1993**, 58, 1471.

⁶ Meyers, A. I., Flisak, J. R., Aitken, R. A., *J. Am. Chem. Soc.*, **1987**, 109, 5546.

• **2-(2-bromo-4,5-dimethoxyphenyl)-1,3-dioxane (102d):**



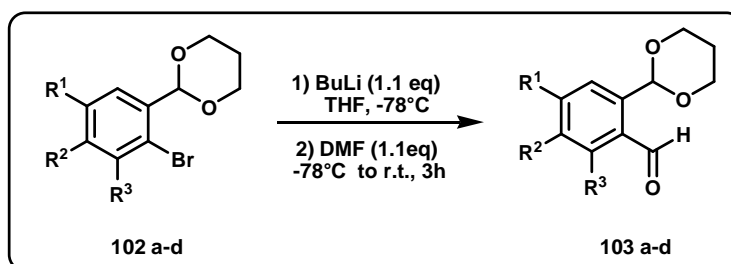
Yield: 90 % (5.46 g)

¹H NMR (CDCl₃): δ 1.45 (d, 1H, *J* = 13.5 Hz, CH₂_{acetal}), 2.18-2.34 (m, 1H, CH₂_{acetal}), 3.87 (s, 3H, OCH₃), 3.92 (s, 3H, OCH₃), 4.04 (t, 2H, *J* = 10.1 Hz, OCH₂_{acetal}), 4.20-4.41 (m, 2H, OCH₂_{acetal}), 5.71 (s, 1H, CH), 6.99 (s, 1H, H_{arom.}), 7.21 (s, 1H, H_{arom.}).

¹³C NMR (CDCl₃): δ 25.7 (CH₂), 55.9 (2 × OCH₃), 67.4 (OCH₂), 67.5 (OCH₂), 100.7 (CH), 109.4 (CH_{arom.}), 111.8 (CH_{arom.}), 113.2 (C_{arom.}), 130.6 (C_{arom.}), 147.1 (C_{arom.}), 148.4 (C_{arom.}).

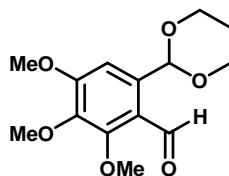
Melting point: 120-121°C

c) *Synthesis of the 2-(1,3-dioxan-2-yl)benzaldehyde derivatives (103a-d):*



n-BuLi (2.5 M in solution in hexane, 6.6 mL, 16.5 mmol) was slowly added to a stirred solution of the appropriate protected 2-bromobenzaldehyde (**102a-d**) (15 mmol) in dry THF (50 mL) at -78°C under argon. The mixture was warmed to -50°C for 45 min and then cooled to -78°C. DMF (1.28 mL, 16.5 mmol) was slowly added, and the solution was stirred at room temperature for 3 h. Water (50 mL) was added and the mixture was extracted with CH₂Cl₂ (3 × 25 mL). The combined organic layers were dried (MgSO₄) and the solvent was evaporated under reduced pressure to give an oily residue, which was purified by flash column chromatography [silica gel, ethyl acetate/hexanes (40/60) as eluent] to afford the expected derivative (**103a-d**) as colourless oil.

• **6-(1,3-dioxan-2-yl)-2,3,4-trimethoxybenzaldehyde (103a):**



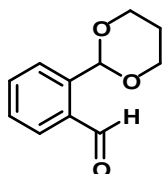
Yield: 87 % (3.68 g)

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3): δ 1.47 (d, 1H, $J = 13.6$ Hz, CH_2 acetal), 2.15-2.35 (m, 1H, CH_2 acetal), 3.88 (s, 3H, OCH_3), 3.99 (s, 6H, $2 \times \text{OCH}_3$), 4.10 (t, 2H, $J = 12.2$ Hz, OCH_2 acetal), 4.25 (dd, 2H, $J = 5.1$ - 10.7 Hz, OCH_2 acetal), 6.35 (s, 1H, CH), 7.26 (s, 1H, $\text{H}_{\text{arom.}}$), 10.40 (s, 1H, CHO).

$^{13}\text{C NMR}$ (CDCl_3): δ 25.8 (CH_2), 56.2 (OCH_3), 61.0 (OCH_3), 62.5 (OCH_3), 67.6 ($2 \times \text{OCH}_2$), 97.3 (CH), 105.7 ($\text{CH}_{\text{arom.}}$), 119.1 ($\text{C}_{\text{arom.}}$), 133.7 ($\text{C}_{\text{arom.}}$), 151.5 ($\text{C}_{\text{arom.}}$), 155.5 ($2 \times \text{C}_{\text{arom.}}$), 190.6 (CHO).

Anal. for $\text{C}_{14}\text{H}_{18}\text{O}_6$: C, 59.57; H, 6.43. Found: C, 59.41; H, 6.18.

• **2-(1,3-dioxan-2-yl)benzaldehyde⁷ (103b):**



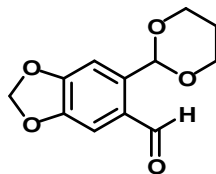
Yield: 85% (2.45 g)

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3): δ 1.50 (d, 1H, $J = 13.4$ Hz, CH_2 acetal), 2.21-2.29 (m, 1H, CH_2 acetal), 4.06 (t, 2H, $J = 10.0$ Hz, OCH_2 acetal), 4.22-4.31 (m, 2H, OCH_2 acetal), 6.04 (s, 1H, CH), 7.51 (t, 1H, $J = 7.5$ Hz, $\text{H}_{\text{arom.}}$), 7.61 (t, 1H, $J = 7.4$ Hz, $\text{H}_{\text{arom.}}$), 7.67 (d, 1H, $J = 7.4$ Hz, $\text{H}_{\text{arom.}}$), 7.94 (d, 1H, $J = 6.4$ Hz, $\text{H}_{\text{arom.}}$), 10.54 (s, 1H, CHO).

$^{13}\text{C NMR}$ (CDCl_3): δ 25.8 (CH_2), 67.4 (OCH_2), 67.5 (OCH_2), 100.6 (CH), 125.1 ($\text{CH}_{\text{arom.}}$), 126.1 ($\text{CH}_{\text{arom.}}$), 126.5 ($\text{CH}_{\text{arom.}}$), 128.7 ($\text{CH}_{\text{arom.}}$), 130.7 ($\text{C}_{\text{arom.}}$), 134.7 ($\text{C}_{\text{arom.}}$), 190.8 (CHO).

⁷ Schnatter, W.F.K., Almarsson, O., Bruice, T.C., *Tetrahedron*, **1991**, 47, 8687.

• **6-(1,3-dioxan-2-yl)benzo-1,3-dioxole-5-carbaldehyde (103c):**



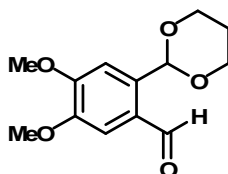
Yield: 74 % (2.62 g)

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3): δ 1.46 (d, 1H, $J = 13.6$ Hz, CH_2 acetal), 2.16-2.34 (m, 1H, CH_2 acetal), 4.02 (t, 2H, $J = 9.9$ Hz, OCH_2 acetal), 4.17-4.31 (m, 2H, OCH_2 acetal), 5.91 (s, 1H, CH), 6.01 (s, 2H, OCH_2O), 7.13 (s, 1H, $\text{H}_{\text{arom.}}$), 7.34 (s, 1H, $\text{H}_{\text{arom.}}$), 10.30 (s, 1H, CHO).

$^{13}\text{C NMR}$ (CDCl_3): δ 25.7 (CH_2), 67.5 (OCH_2), 67.5 (OCH_2), 100.0 (CH), 101.1 (OCH_2O), 110.5 ($\text{CH}_{\text{arom.}}$), 114.7 ($\text{CH}_{\text{arom.}}$), 129.6 ($\text{C}_{\text{arom.}}$), 140.2 ($\text{C}_{\text{arom.}}$), 147.4 ($\text{C}_{\text{arom.}}$), 152.3 ($\text{C}_{\text{arom.}}$), 190.0 (CHO).

Anal. for $\text{C}_{12}\text{H}_{12}\text{O}_5$: C, 61.02; H, 5.12. Found: C, 61.27; H, 4.99.

• **2-(1,3-dioxan-2-yl)-4,5-dimethoxybenzaldehyde (103d):**



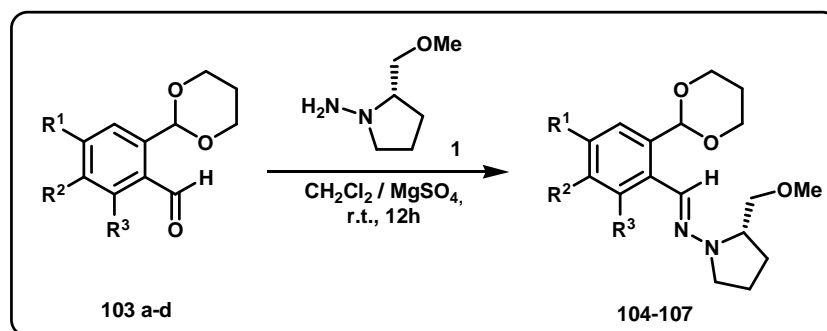
Yield: 91 % (3.44 g)

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3): δ 1.51 (d, 1H, $J = 13.4$ Hz, CH_2 acetal), 2.20-2.37 (m, 1H, CH_2 acetal), 3.96 (s, 3H, OCH_3), 4.01 (s, 3H, OCH_3), 4.07 (t, 2H, $J = 9.9$ Hz, OCH_2 acetal), 4.26-4.34 (m, 2H, OCH_2 acetal), 6.04 (s, 1H, CH), 7.28 (s, 1H, $\text{H}_{\text{arom.}}$), 7.47 (s, 1H, $\text{H}_{\text{arom.}}$), 10.39 (s, 1H, CHO).

$^{13}\text{C NMR}$ (CDCl_3): δ 25.8 (CH_2), 55.9 ($2 \times \text{OCH}_3$), 67.5 (OCH_2), 67.6 (OCH_2), 100.1 (CH), 114.4 ($\text{CH}_{\text{arom.}}$), 119.1 ($\text{CH}_{\text{arom.}}$), 130.5 ($\text{C}_{\text{arom.}}$), 139.1 ($\text{C}_{\text{arom.}}$), 148.8 ($\text{C}_{\text{arom.}}$), 153.4 ($\text{C}_{\text{arom.}}$), 189.9 (CHO).

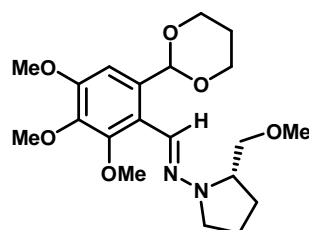
Anal. for $\text{C}_{13}\text{H}_{16}\text{O}_5$: C, 61.90; H, 6.39. Found: C, 61.68; H, 6.44.

2) Synthesis of SAMP-hydrazones (104-107):



A solution of the appropriate carboxaldehyde (**103a-d**) (10 mmol), SAMP (1.56 g, 12 mmol) and MgSO₄ (500 mg) in CH₂Cl₂ (50 mL) was stirred at r.t. for 12 h. MgSO₄ was filtered off and the solvent was evaporated under vacuum. The crude residue was purified by flash column chromatography on silica gel (EtOAc/hexanes (50/50) as eluent) to yield hydrazones (**104-107**) as yellow viscous oil.

• (E)-[1-(6-(1,3-dioxan-2-yl)-2,3,4-trimethoxyphenyl)methylidene]-((S)-2-methoxymethylpyrrolidin-1-yl)amine (104):



Yield: 97 % (3.83 g)

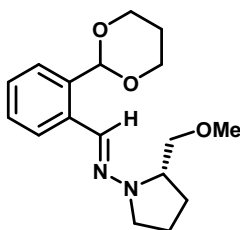
¹H NMR (CDCl₃): δ 1.44 (d, 1H, *J* = 13.4 Hz, CH₂_{acetal}), 1.81-2.13 (m, 4H, 2 × CH₂ SAMP), 2.16-2.39 (m, 1H, CH₂ acetal), 3.05 (q, 1H, *J* = 8.5 Hz, CH SAMP), 3.44 (s, 3H, OCH₃ SAMP), 3.51-3.63 (m, 2H, CH₂N SAMP), 3.65-3.79 (m, 2H, CH₂O SAMP), 3.85 (s, 3H, OCH₃), 3.90 (s, 3H, OCH₃), 3.93 (s, 3H, OCH₃), 4.02 (t, 2H, *J* = 10.2 Hz, OCH₂ acetal), 4.21-4.37 (m, 2H, OCH₂acetal), 6.30 (s, 1H, CH), 7.19 (s, 1H, H_{arom.}), 7.52 (s, 1H, CH=N)

¹³C NMR (CDCl₃): δ 22.2 (CH₂ SAMP), 25.7 (CH₂), 26.8 (CH₂ SAMP), 49.1 (CH₂N SAMP), 55.9 (OCH₃), 56.0 (OCH₃), 59.4 (OCH₃ SAMP), 60.8 (OCH₃), 63.6 (CH SAMP), 67.3 (OCH₂ acetal), 67.4 (OCH₂ acetal), 74.9 (CH₂O_{SAMP}), 99.0 (CH), 102.9 (CH_{arom.}), 121.3 (C_{arom.}), 129.6 (CH=N), 131.5 (C_{arom.}), 134.3 (C_{arom.}), 151.2 (C_{arom.}), 153.2 (C_{arom.})

Anal. for C₂₀H₃₀N₂O₆: C, 60.90; H, 7.67; N, 7.10. Found: C, 61.09; H, 7.77; N, 7.46.

[α]_D²⁵ (c = 1.28, CHCl₃) = -97.3.

• **(E)-[1-(2-(1,3-dioxan-2-yl)phenyl)methylidene]-((S)-2-methoxymethylpyrrolidin-1-yl)]amine (105):**



Yield: 88 % (2.68 g)

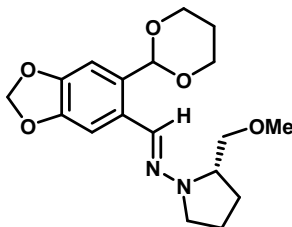
¹H NMR (CDCl₃): δ 1.44 (d, 1H, *J* = 13.4 Hz, CH₂ acetal), 1.86-2.07 (m, 4H, 2 × CH₂ SAMP), 2.16-2.37 (m, 1H, CH₂ acetal), 3.10 (q, 1H, *J* = 8.5 Hz, CH SAMP), 3.40 (s, 3H, OCH₃), 3.52 (t, 2H, *J* = 7.9 Hz, CH₂N SAMP), 3.68 (dd, 2H, *J* = 3.5-10.2 Hz, OCH₂ SAMP), 3.97 (t, 2H, *J* = 10.1 Hz, OCH₂ acetal), 4.26 (dd, 2H, *J* = 5.0-6.0 Hz, OCH₂ acetal), 5.75 (s, 1H, CH acetal), 7.22 (sext., 2H, *J* = 6.1 Hz, 2 × H_{arom.}), 7.52 (dd, 1H, *J* = 1.1-7.7 Hz, H_{arom.}), 7.63 (s, 1H, CH=N), 7.85 (dd, 1H, *J* = 1.6-7.8 Hz, H_{arom.}).

¹³C NMR (CDCl₃): δ 21 (CH₂ SAMP), 25.8 (CH₂ acetal), 27 (CH₂ SAMP), 49.1 (CH₂N SAMP), 59.2 (OCH₃), 63 (CH SAMP), 67.4 (OCH₂), 67.5 (OCH₂), 74.7 (CH₂O SAMP), 101 (CH acetal), 125.1 (CH_{arom.}), 126.1 (CH=N), 126.5 (CH_{arom.}), 128.7 (CH_{arom.}), 130.7 (CH_{arom.}), 134.4 (C_{arom.}), 134.7 (C_{arom.}).

Anal. for C₁₇H₂₄N₂O₃: C, 67.08; H, 7.95; N, 9.20. Found: C, 67.19; H, 7.86; N, 9.39.

[α]_D²⁵ (c = 0.89, CHCl₃) = -68.9.

• **(E)-[1-(6-(1,3-dioxan-2-yl)benzo-1,3-dioxol-5-yl)methylidene]-((S)-2-methoxymethylpyrrolidin-1-yl)]amine (106):**



Yield: 91 % (3.17 g)

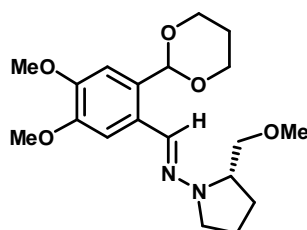
$^1\text{H NMR (CDCl}_3\text{)}$: δ 1.42 (d, 1H, $J = 13.5$ Hz, CH_2 acetal), 1.81-2.09 (m, 4H, $2 \times \text{CH}_2$ SAMP), 2.12-2.28 (m, 1H, CH_2 acetal), 3.08 (q, 1H, $J = 8.4$ Hz, CH SAMP), 3.38 (s, 3H, OCH_3), 3.54 (t, 2H, $J = 7.9$ Hz, CH_2N SAMP), 3.66 (d, 2H, $J = 9.8$ Hz, OCH_2 SAMP), 3.95 (t, 2H, $J = 10.2$ Hz, OCH_2 acetal), 4.19-4.29 (m, 2H, OCH_2 acetal), 5.64 (s, 1H, CH acetal), 5.91 (s, 2H, OCH_2O), 7.04 (s, 1H, $\text{H}_{\text{arom.}}$), 7.37 (s, 1H, $\text{H}_{\text{arom.}}$), 7.53 (s, 1H, $\text{CH}=\text{N}$).

$^{13}\text{C NMR (CDCl}_3\text{)}$: δ 22.2 (CH_2 SAMP), 25.7 (CH_2 acetal), 26.9 (CH_2 SAMP), 49.3 (CH_2N SAMP), 59.3 (OCH_3 SAMP), 63.1 (CH SAMP), 67.5 (OCH_2), 67.5 (OCH_2), 74.6 (CH_2O SAMP), 100 (CH acetal), 101 (OCH_2O), 104.7 ($\text{CH}_{\text{arom.}}$), 106.5 ($\text{CH}_{\text{arom.}}$), 129 ($\text{C}_{\text{arom.}}$), 129.5 ($\text{C}_{\text{arom.}}$), 130.5 ($\text{CH}=\text{N}$), 146.7 ($\text{C}_{\text{arom.}}$), 148 ($\text{C}_{\text{arom.}}$).

Anal. for $\text{C}_{18}\text{H}_{24}\text{N}_2\text{O}_5$: C, 62.05; H, 6.94; N, 8.04. Found: C, 61.92; H, 6.69; N, 8.28.

$[\alpha]_{\text{D}}^{25}$ ($c = 0.73$, CHCl_3) = -63.6.

• **(E)-[1-(2-(1,3-dioxan-2-yl)-4,5-dimethoxyphenyl)methylidene]-((S)-2-methoxymethylpyrrolidin-1-yl)amine (107):**



Yield: 88 % (3.21 g)

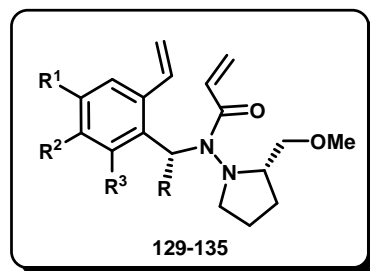
$^1\text{H NMR (CDCl}_3\text{)}$: δ 1.37 (d, 1H, $J = 13.5$ Hz, CH_2 acetal), 1.74-2.02 (m, 4H, $2 \times \text{CH}_2$ SAMP), 2.11-2.24 (m, 1H, CH_2 acetal), 3.04 (q, 1H, $J = 8.5$ Hz, CH SAMP), 3.33 (s, 3H, OCH_3), 3.43 (t, 2H, $J = 8.0$ Hz, CH_2N SAMP), 3.60 (d, 2H, $J = 10.0$ Hz, OCH_2 SAMP), 3.83 (s, 3H, OCH_3), 3.84 (s, 3H, OCH_3), 3.89 (t, 2H, $J = 10.3$ Hz, OCH_2 acetal), 4.09-4.27 (m, 2H, OCH_2 acetal), 5.64 (s, 1H, $\text{CH}_{\text{acetal}}$), 7.02 (s, 1H, $\text{H}_{\text{arom.}}$), 7.36 (s, 1H, $\text{H}_{\text{arom.}}$), 7.50 (s, 1H, $\text{CH}=\text{N}$).

$^{13}\text{C NMR (CDCl}_3\text{)}$: δ 22.3 (CH_2 SAMP), 25.7 (CH_2 acetal), 26.9 (CH_2 SAMP), 49.5 (CH_2N SAMP), 55.8 ($2 \times \text{OCH}_3$), 59.3 (OCH_3 SAMP), 63.1 (CH SAMP), 67.5 (OCH_2), 67.5 (OCH_2), 74.8 (CH_2O SAMP), 100.1 (CH acetal), 107.4 ($\text{CH}_{\text{arom.}}$), 108.8 ($\text{CH}_{\text{arom.}}$), 127.6 ($\text{CH}=\text{N}$), 130.8 ($\text{C}_{\text{arom.}}$), 130.9 ($\text{C}_{\text{arom.}}$), 149.4 ($\text{C}_{\text{arom.}}$), 157.1 ($\text{C}_{\text{arom.}}$).

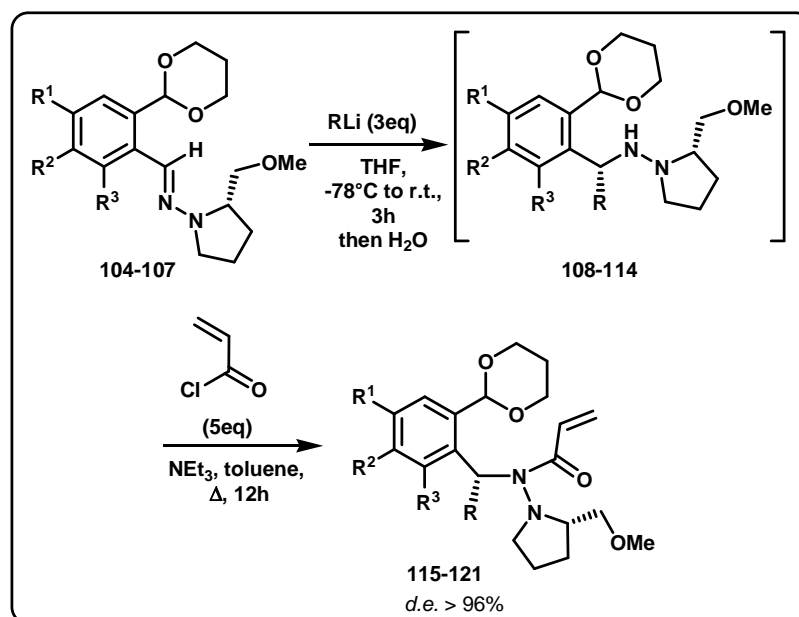
Anal. for $\text{C}_{19}\text{H}_{28}\text{N}_2\text{O}_5$: C, 62.62; H, 7.74; N, 7.69. Found: C, 62.45; H, 7.87; N, 7.41.

$[\alpha]_{\text{D}}^{25}$ ($c = 0.93$, CHCl_3) = -65.3.

II – Synthesis of the dienehydrazides (129-135):



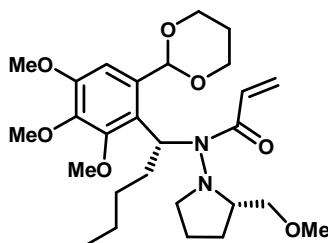
1) Nucleophilic addition and acylation – Synthesis of compounds (115-121):



○ Methyllithium, *n*-butyllithium or hexyllithium (3.75 mL, 6 mmol, 1.6 M in solution in diethyl ether) was added dropwise to a stirred solution of the appropriate hydrazone (**104-107**) (2 mmol) in dry THF (10 mL) cooled at -78°C under argon atmosphere. The mixture was then allowed to warm to room temperature and stirred for a further 3 h. Water (10 mL) was added and the mixture was washed three times with ethyl acetate (3×25 mL). The combined organic layers were then dried (MgSO_4) and the solvent evaporated to give the corresponding crude hydrazine (**108-114**) as brown oil, which was used without further purification.

○ Acryloyl chloride (545 mg, 0.48 mL, 6 mmol) was added dropwise to a stirred solution of the hydrazine (**108-114**) (1.2 mmol) and triethylamine (NEt_3) (5 mL) in dry toluene (12 mL) under argon atmosphere. The mixture was heated to reflux for 12 h. The cooled solution was washed with water (3×15 mL) and brine (15 mL). The organic layer was then dried (MgSO_4) and the solvent evaporated under reduced pressure to give the crude product, which was purified by flash column chromatography [silica gel, ethyl acetate/hexanes (40/60) as eluent] to yield the desired ene-hydrazide (**115-121**) as an brown/orange oil.

• ***N*-((*R*)-1-(6-(1,3-dioxan-2-yl)-2,3,4-trimethoxyphenyl)pentyl)-*N*-((*S*)-2-methoxymethyl pyrrolidin-1-yl)acrylamide (115):**



Yield: 48 % (292 mg) over two steps.

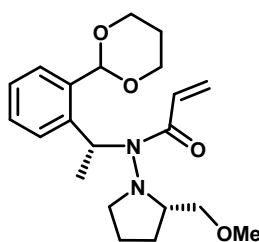
$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3): δ 0.87 (t, 3H, $J = 6.9$ Hz, CH_3 butyl), 1.09-1.52 (m, 5H, $2 \times \text{CH}_2$ butyl and 1H CH_2 acetal), 1.53-1.79 (m, 4H, $2 \times \text{CH}_2$ SAMP), 1.81-1.99 (m, 2H, CH_2 butyl), 2.03-2.27 (m, 1H, CH_2 acetal), 2.47-2.74 (m, 1H, CH_2N SAMP), 2.77-2.98 (m, 1H, CH_2N SAMP), 3.01-3.17 (m, 2H, OCH_2 SAMP), 3.11 (s, 3H, OCH_3 SAMP), 3.35-3.51 (m, 1H, CH SAMP), 3.74-4.02 (m, 2H, OCH_2 acetal), 3.77 (s, 3H, OCH_3), 3.79 (s, 3H, OCH_3), 3.81 (s, 3H, OCH_3), 4.09-4.31 (m, 2H, OCH_2 acetal), 5.39-5.48 (m, 1H, ΦCHN), 5.55 (s, 1H, CH acetal), 5.61 (dd, 1H, $J = 2.2$ -10.3 Hz, $\text{CH}_2=\text{C}$), 6.35 (dd, 1H, $J = 2.2$ -15.1 Hz, $\text{CH}_2=\text{C}$), 7.06 (dd, 1H, $J = 6.9$ -10.4 Hz, $\text{CH}=\text{CH}_2$), 7.09 (s, 1H, H_{arom}).

$^{13}\text{C NMR}$ (CDCl_3): δ 14.1 (CH_3), 21.6 (CH_2 SAMP), 22.5 (CH_2 butyl), 25.9 (CH_2 acetal), 26.9 (CH_2 SAMP), 29.8 (CH_2 butyl), 33.9 (CH_2 butyl), 50.8 (CH_2N SAMP), 55.8 (OCH_3), 55.9 (OCH_3), 56.6 (ΦCHN), 57.8 (OCH_3 SAMP), 58.4 (CH SAMP), 60.8 (OCH_3), 67.5 (OCH_2), 67.6 (OCH_2), 72.9 (CH_2O SAMP), 100.2 (CH acetal), 103.2 (CH_{arom}), 121.3 (C_{arom}), 126.2 ($\text{CH}_2=$), 129.4 ($\text{CH}=\text{CH}_2$), 131.7 (C_{arom}), 134.6 (C_{arom}), 150.8 (C_{arom}), 152.1 (C_{arom}), 170.8 (CO).

Anal. for $\text{C}_{27}\text{H}_{42}\text{N}_2\text{O}_7$: C, 64.01; H, 8.36; N, 5.53. Found: C, 63.78; H, 8.13; N, 5.38.

$[\alpha]_{\text{D}}^{25}$ ($c = 0.95$, CHCl_3) = -66.6

• ***N*-((*R*)-1-(2-(1,3-dioxan-2-yl)phenyl)ethyl)-*N*-((*S*)-2-methoxymethyl pyrrolidin-1-yl)acrylamide (116):**



Yield: 78 % (350 mg) over two steps.

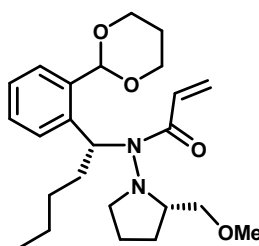
$^1\text{H NMR (CDCl}_3\text{)}$: δ 1.47 (d, 1H, $J = 13.6$ Hz, CH_2 acetal), 1.51-1.69 (m, 4H, $2 \times \text{CH}_2$ SAMP), 1.82 (d, 3H, $J = 7.3$ Hz, CH_3CH), 2.12-2.43 (m, 1H, CH_2 acetal), 2.63 (q, 1H, $J = 7.75$ Hz, $\text{CH}_2\text{N}_{\text{SAMP}}$), 2.78-2.92 (m, 1H, $\text{CH}_2\text{N}_{\text{SAMP}}$), 3.05 (d, 2H, $J = 11.6$ Hz, OCH_2 SAMP), 3.06 (s, 3H, OCH_3 SAMP), 3.38-3.51 (m, 1H, CH_{SAMP}), 3.82-4.11 (m, 2H, OCH_2 acetal), 4.17-4.31 (m, 2H, OCH_2 acetal), 5.61 (dd, 1H, $J = 2.2$ - 9.9 Hz, $\text{CH}_2=\text{C}$), 5.62 (s, 1H, $\text{CH}_{\text{acetal}}$), 5.72 (q, 1H, $J = 7.2$ Hz, CHCH_3), 6.37 (dd, 1H, $J = 2.3$ - 14.9 Hz, $\text{CH}_2=\text{C}$), 7.07 (dd, 1H, $J = 6.9$ - 10.4 Hz, $\text{CH}=\text{CH}_2$), 7.23-7.40 (m, 2H, $2 \times \text{H}_{\text{arom.}}$), 7.51 (d, 1H, $J = 7.7$ Hz, $\text{H}_{\text{arom.}}$), 7.87 (d, 1H, $J = 7.8$ Hz, $\text{H}_{\text{arom.}}$).

$^{13}\text{C NMR (CDCl}_3\text{)}$: δ 21.2 (CH_3), 21.8 (CH_2 SAMP), 25.9 (CH_2 acetal), 27.1 (CH_2 SAMP), 50.9 ($\text{CH}_2\text{N}_{\text{SAMP}}$), 51.5 (CHCH_3), 58.1 (OCH_3), 58.6 (CH_{SAMP}), 67.6 (OCH_2), 67.7 (OCH_2), 73 ($\text{CH}_2\text{O}_{\text{SAMP}}$), 101.1 ($\text{CH}_{\text{acetal}}$), 126.4 ($\text{CH}_2=\text{C}$), 126.8 ($\text{CH}_{\text{arom.}}$), 127.4 ($\text{CH}_{\text{arom.}}$), 128.6 ($\text{CH}=\text{CH}_2$), 129.4 ($\text{CH}_{\text{arom.}}$), 130 ($\text{CH}_{\text{arom.}}$), 135.2 ($\text{C}_{\text{arom.}}$), 141.2 ($\text{C}_{\text{arom.}}$), 170.3 (CO).

Anal. for $\text{C}_{21}\text{H}_{30}\text{N}_2\text{O}_4$: C, 67.36; H, 8.07; N, 7.48. Found: C, 67.63; H, 8.14; N, 7.69.

$[\alpha]_{\text{D}}^{25}$ ($c = 0.90$, CHCl_3) = -55.8

• ***N*-((*R*)-1-(2-(1,3-dioxan-2-yl)phenyl)pentyl)-*N*-((*S*)-2-methoxymethyl pyrrolidin-1-yl)]-acrylamide (117):**



Yield: 63 % (315 mg) over two steps.

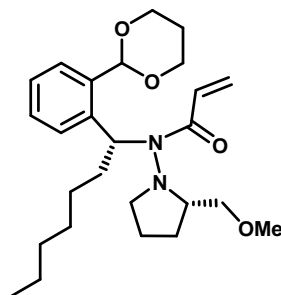
$^1\text{H NMR (CDCl}_3\text{)}$: δ 0.88 (t, 3H, $J = 7.3$ Hz, CH_3 butyl), 1.12-1.42 (m, 4H, $2 \times \text{CH}_2$ butyl), 1.45 (d, 1H, $J = 13.5$ Hz, CH_2 acetal), 1.51-1.82 (m, 4H, $2 \times \text{CH}_2$ SAMP), 1.83-2.04 (m, 2H, CH_2 butyl), 2.13-2.34 (m, 1H, CH_2 acetal), 2.60-2.79 (m, 1H, $\text{CH}_2\text{N}_{\text{SAMP}}$), 2.81-2.94 (m, 1H, $\text{CH}_2\text{N}_{\text{SAMP}}$), 2.93-3.06 (m, 5H, OCH_2 SAMP and OCH_3 SAMP), 3.25-3.38 (m, 1H, CH_{SAMP}), 3.84-4.11 (m, 2H, OCH_2 acetal), 4.14-4.32 (m, 2H, OCH_2 acetal), 5.43 (q, 1H, $J = 5.6$ Hz, ΦCHN), 5.58 (dd, 1H, $J = 2.3$ - 10.2 Hz, $\text{CH}_2=\text{C}$), 5.59 (s, 1H, $\text{CH}_{\text{acetal}}$), 6.34 (dd, 1H, $J = 2.3$ - 14.9 Hz, $\text{CH}_2=\text{C}$), 7.08 (dd, 1H, $J = 6.9$ - 10.4 Hz, $\text{CH}=\text{CH}_2$), 7.23-7.28 (m, 2H, $\text{H}_{\text{arom.}}$), 7.47 (d, 1H, $J = 7.6$ Hz, $\text{H}_{\text{arom.}}$), 7.92 (d, 1H, $J = 7.4$ Hz, $\text{H}_{\text{arom.}}$).

¹³C NMR (CDCl₃): δ 13.7 (CH₃), 21.6 (CH₂ SAMP), 22.5 (CH₂ butyl), 25.9 (CH₂ acetal), 26.8 (CH₂ SAMP), 29.8 (CH₂ butyl), 33.8 (CH₂ butyl), 50.6 (CH₂N SAMP), 56.4 (ΦCHN), 57.7 (OCH₃), 58.3 (CH SAMP), 67.5 (OCH₂), 67.6 (OCH₂), 72.8 (CH₂O SAMP), 101.6 (CH acetal), 126.1 (CH₂=), 127 (CH_{arom.}), 127.1 (CH_{arom.}), 128.8 (CH=CH₂), 129.3 (CH_{arom.}), 130.2 (CH_{arom.}), 134.8 (C_{arom.}), 140.1 (C_{arom.}), 170.6 (CO).

Anal. for C₂₄H₃₆N₂O₄: C, 69.20; H, 8.71; N, 6.72. Found: C, 69.38; H, 8.84; N, 6.99.

[α]_D²⁵ (c = 0.95, CHCl₃) = -59.4

• **N-((R)-1-(2-(1,3-dioxan-2-yl)phenyl)heptyl)-N-((S)-2-methoxymethyl pyrrolidin-1-yl)]-acrylamide (118):**



Yield: 71 % (379 mg) over two steps.

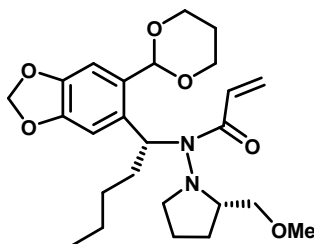
¹H NMR (CDCl₃): δ 0.72-0.93 (m, 3H, CH₃), 1.12-1.41 (m, 8H, 4 × CH₂ hexyl), 1.46 (d, 1H, *J* = 13.6 Hz, CH₂ acetal), 1.51-1.79 (m, 4H, 2 × CH₂ SAMP), 1.82-2.03 (m, 2H, CH₂ hexyl), 2.05-2.32 (m, 1H, CH₂ acetal), 2.58-2.79 (m, 1H, CH₂N_{SAMP}), 2.81-2.93 (m, 1H, CH₂N_{SAMP}), 2.94-3.04 (m, 5H, OCH₂ SAMP and OCH₃ SAMP), 3.34 (m, 1H, CH SAMP), 3.82-4.08 (m, 2H, OCH₂ acetal), 4.13-4.34 (m, 2H, OCH₂ acetal), 5.44 (q, 1H, *J* = 5.6 Hz, ΦCHN), 5.58 (dd, 1H, *J* = 2.3-9.9 Hz, CH₂=C), 5.60 (s, 1H, CH acetal), 6.34 (dd, 1H, *J* = 2.3-14.9 Hz, CH₂=C), 7.08 (dd, 1H, *J* = 6.9-10.4 Hz, CH=CH₂), 7.18-7.39 (m, 2H, 2 × H_{arom.}), 7.47 (d, 1H, *J* = 7.5 Hz, H_{arom.}), 7.91 (d, 1H, *J* = 7.5 Hz, H_{arom.}).

¹³C NMR (CDCl₃): δ 14.1 (CH₃), 21.7 (CH₂ SAMP), 22.6 (CH₂ hexyl), 25.9 (CH₂ acetal), 26.9 (CH₂ SAMP), 27.5 (CH₂ hexyl), 29.1 (CH₂ hexyl), 31.7 (CH₂ hexyl), 34.1 (CH₂ hexyl), 50.7 (CH₂N SAMP), 56.3 (ΦCHN), 57.8 (OCH₃), 58.3 (CH SAMP), 67.5 (OCH₂), 67.6 (OCH₂), 72.9 (CH₂O SAMP), 101.5 (CH acetal), 126.1 (CH₂=), 127 (CH_{arom.}), 127.1 (CH_{arom.}), 128.9 (CH=CH₂), 129.3 (CH_{arom.}), 130.2 (CH_{arom.}), 134.9 (C_{arom.}), 142.3 (C_{arom.}), 170.6 (CO).

Anal. for C₂₆H₄₀N₂O₄: C, 70.24; H, 9.07; N, 6.30. Found: C, 70.27; H, 8.88; N, 6.18.

[α]_D²⁵ (c = 1.10, CHCl₃) = -57.5.

• ***N*-((*R*)-1-(6-(1,3-dioxan-2-yl)benzo-[1,3]-dioxol-5-yl)pentyl)-*N*-((*S*)-2-methoxymethylpyrrolidin-1-yl)acrylamide (119):**



Yield: 47 % (260 mg) over two steps.

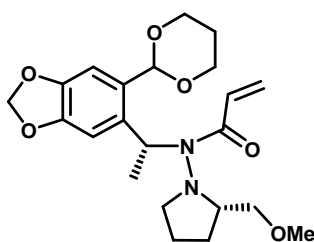
¹H NMR (CDCl₃): δ 0.90 (t, 3H, *J* = 6.6 Hz, CH₃ butyl), 1.11-1.51 (m, 5H, 2 × CH₂ butyl and 1H CH₂ acetal), 1.53-1.81 (m, 4H, 2 × CH₂ SAMP), 1.83-2.01 (m, 2H, CH₂ butyl), 2.07-2.31 (m, 1H, CH₂ acetal), 2.48-2.76 (m, 1H, CH₂N SAMP), 2.78-2.96 (m, 1H, CH₂N SAMP), 3.09 (dd, 2H, *J* = 4.1-8.9 Hz, OCH₂ SAMP), 3.11 (s, 3H, OCH₃ SAMP), 3.37-3.50 (m, 1H, CH SAMP), 3.77-4.09 (m, 2H, OCH₂ acetal), 4.11-4.35 (m, 2H, OCH₂ acetal), 5.39-5.48 (m, 1H, ΦCHN), 5.55 (s, 1H, CH acetal), 5.61 (dd, 1H, *J* = 2.2-10.4 Hz, CH₂=C), 5.88 (s, 2H, OCH₂O), 6.35 (dd, 1H, *J* = 2.2-15.1 Hz, CH₂=C), 7.05 (s, 1H, H_{arom.}), 7.06 (dd, 1H, *J* = 6.9-10.4 Hz, CH=CH₂), 7.45 (s, 1H, H_{arom.}).

¹³C NMR (CDCl₃): δ 14.1 (CH₃), 22.3 (CH₂ SAMP), 22.6 (CH₂ butyl), 25.8 (CH₂ acetal), 27 (CH₂ SAMP), 29.6 (CH₂ butyl), 34.1 (CH₂ butyl), 50.8 (CH₂N SAMP), 56 (ΦCHN), 58.1 (OCH₃), 58.5 (CH SAMP), 67.5 (OCH₂), 67.5 (OCH₂), 73 (CH₂O SAMP), 100.3 (CH acetal), 101.1 (OCH₂O), 107.1 (CH_{arom.}), 109 (CH_{arom.}), 126.4 (CH₂=), 128.7 (C_{arom.}), 130.1 (CH=CH₂), 132.3 (C_{arom.}), 146.5 (C_{arom.}), 148.1 (C_{arom.}), 170.4 (CO).

Anal. for C₂₅H₃₆N₂O₆: C, 65.20; H, 7.88; N, 6.08. Found: C, 64.99; H, 7.74; N, 6.19.

[α]_D²⁵ (c = 0.83, CHCl₃) = -18.6

• ***N*-((*R*)-1-(6-(1,3-dioxan-2-yl)benzo-[1,3]-dioxol-5-yl)ethyl)-*N*-((*S*)-2-methoxymethylpyrrolidin-1-yl)acrylamide (120):**



Yield: 58 % (291 mg) over two steps.

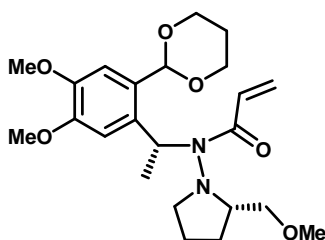
$^1\text{H NMR (CDCl}_3\text{)}$: δ 1.37 (d, 1H, $J = 13.7$ Hz, CH_2 acetal), 1.40-1.68 (m, 4H, $2 \times \text{CH}_2$ SAMP), 1.73 (d, 3H, $J = 7.2$ Hz, CH_3CH), 2.0-2.28 (m, 1H, CH_2 acetal), 2.63 (q, 1H, $J = 7.6$ Hz, $\text{CH}_2\text{N}_{\text{SAMP}}$), 2.68-2.93 (m, 1H, $\text{CH}_2\text{N}_{\text{SAMP}}$), 3.02 (dd, 2H, $J = 3.0$ - 9.7 Hz, OCH_2 SAMP), 3.03 (s, 3H, OCH_3 SAMP), 3.38-3.51 (m, 1H, CH_{SAMP}), 3.62-3.97 (m, 2H, OCH_2 acetal), 4.07-4.24 (m, 2H, OCH_2 acetal), 5.49 (s, 1H, $\text{CH}_{\text{acetal}}$), 5.54 (dd, 1H, $J = 2.8$ - 9.6 Hz, $\text{CH}_2=\text{C}$), 5.59-5.77 (m, 1H, CHCH_3), 5.86 (s, 2H, OCH_2O), 6.29 (dd, 1H, $J = 2.05$ - 15.2 Hz, $\text{CH}_2=\text{C}$), 6.98 (s, 1H, $\text{H}_{\text{arom.}}$), 7.01 (dd, 1H, $J = 6.9$ - 10.4 Hz, $\text{CH}=\text{CH}_2$), (7.33 (s, 1H, $\text{H}_{\text{arom.}}$).

$^{13}\text{C NMR (CDCl}_3\text{)}$: δ 21.3 (CH_3), 21.8 (CH_2 SAMP), 25.7 (CH_2 acetal), 27.1 (CH_2 SAMP), 50.9 ($\text{CH}_2\text{N}_{\text{SAMP}}$), 51.3 (CHCH_3), 58.2 (CH_{SAMP}), 58.5 (OCH_3 SAMP), 67.4 (OCH_2), 67.5 (OCH_2), 73 ($\text{CH}_2\text{O}_{\text{SAMP}}$), 100 ($\text{CH}_{\text{acetal}}$), 101.1 (OCH_2O), 107 ($\text{CH}_{\text{arom.}}$), 108.6 ($\text{CH}_{\text{arom.}}$), 126.4 ($\text{CH}_2=\text{C}$), 129.4 ($\text{C}_{\text{arom.}}$), 129.8 ($\text{CH}=\text{CH}_2$), 135.3 ($\text{C}_{\text{arom.}}$), 146.6 ($\text{C}_{\text{arom.}}$), 148 ($\text{C}_{\text{arom.}}$), 170.1 (CO).

Anal. for $\text{C}_{22}\text{H}_{30}\text{N}_2\text{O}_6$: C, 63.14; H, 7.23; N, 6.69. Found: C, 63.29; H, 7.05; N, 6.51.

$[\alpha]_{\text{D}}^{25}$ ($c = 0.96$, CHCl_3) = -15.4

• ***N*-((*R*)-1-(2-(1,3-dioxan-2-yl)-4,5-dimethoxyphenyl)ethyl)-*N*-((*S*)-2-methoxymethyl pyrrolidin-1-yl)acrylamide (121):**



Yield: 53 % (276 mg) over two steps.

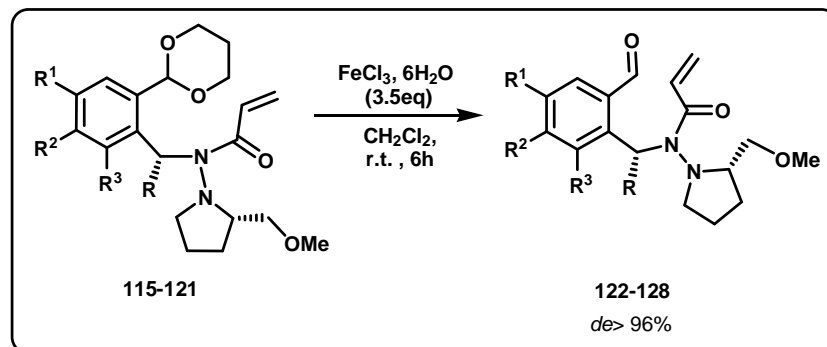
$^1\text{H NMR (CDCl}_3\text{)}$: δ 1.44 (d, 1H, $J = 13.4$ Hz, CH_2 acetal), 1.49-1.76 (m, 4H, $2 \times \text{CH}_2$ SAMP), 1.81 (d, 3H, $J = 7.2$ Hz, CH_3CH), 2.1-2.33 (m, 1H, CH_2 acetal), 2.65 (q, 1H, $J = 7.6$ Hz, $\text{CH}_2\text{N}_{\text{SAMP}}$), 2.83-2.96 (m, 1H, $\text{CH}_2\text{N}_{\text{SAMP}}$), 2.97-3.06 (m, 2H, OCH_2 SAMP), 3.07 (s, 3H, OCH_3 SAMP), 3.31-3.5 (m, 1H, CH_{SAMP}), 3.76-4.06 (m, 2H, OCH_2 acetal), 3.85 (s, 3H, OCH_3), 3.86 (s, 3H, OCH_3), 4.13-4.31 (m, 2H, OCH_2 acetal), 5.57 (dd, 1H, $J = 1.9$ - 8.2 Hz, $\text{CH}_2=\text{C}$), 5.58 (s, 1H, $\text{CH}_{\text{acetal}}$), 5.69 (q, 1H, $J = 7.2$ Hz, CHCH_3), 6.32 (dd, 1H, $J = 2.3$ - 14.9 Hz, $\text{CH}_2=\text{C}$), 7.04 (dd, 1H, $J = 6.9$ - 10.4 Hz, $\text{CH}=\text{CH}_2$), 7.05 (s, 1H, $\text{H}_{\text{arom.}}$), 7.49 (s, 1H, $\text{H}_{\text{arom.}}$).

$^{13}\text{C NMR (CDCl}_3\text{)}$: δ 21.3 (CH_3), 21.8 (CH_2 SAMP), 25.7 (CH_2 acetal), 27 (CH_2 SAMP), 50.8 ($\text{CH}_2\text{N}_{\text{SAMP}}$), 51.2 (CHCH_3), 55.8 (OCH_3), 55.9 (OCH_3), 58.2 (CH_{SAMP}), 58.7 (OCH_3 SAMP), 67.5 (OCH_2), 67.6 (OCH_2), 73.2 ($\text{CH}_2\text{O}_{\text{SAMP}}$), 100.4 ($\text{CH}_{\text{acetal}}$), 109.1 ($\text{CH}_{\text{arom.}}$), 111.6 ($\text{CH}_{\text{arom.}}$), 126.2 ($\text{CH}_2=\text{C}$), 127.8 ($\text{C}_{\text{arom.}}$), 130.1 ($\text{CH}=\text{CH}_2$), 134 ($\text{C}_{\text{arom.}}$), 147.7 ($\text{C}_{\text{arom.}}$), 149.1 ($\text{C}_{\text{arom.}}$), 170.3 (CO).

Anal. for C₂₃H₃₄N₂O₆: C, 63.57; H, 7.89; N, 6.45. Found: C, 63.79; H, 7.89; N, 6.65.

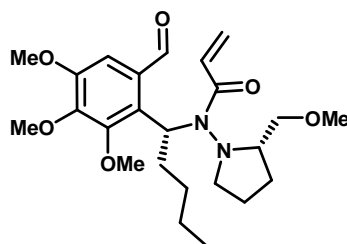
$[\alpha]_D^{25}$ (c = 0.83, CHCl₃) = -29.1.

2) **General procedure for the deprotection of the benzaldehyde moiety – Synthesis of compounds (122-128):**



To a solution of the corresponding protected ene-hydrazide (**115-121**) (1 mmol) in CH₂Cl₂ (15 mL) was added FeCl₃·6H₂O (946 mg, 3.5 mmol). The resulting suspension was stirred for 3 h at room temperature and then quenched by the addition of saturated aqueous NaHCO₃ (10 mL). The aqueous layer was extracted with CH₂Cl₂ (3 × 15 mL), and the combined organic phases were washed with brine (20 mL), dried over MgSO₄, and concentrated under reduced pressure. The resulting oil was filtered through a short silica gel column to remove any remaining iron species [EtOAc/hexanes (60/40) as eluent]. Concentration of the resulting eluent provided the desired aldehyde (**122-128**) as a yellow-orange oil.

• **N-((R)-1-(6-formyl-2,3,4-trimethoxyphenyl)pentyl)-N-((S)-2-methoxymethylpyrrolidin-1-yl)acrylamide (122):**



Yield: 66 % (296 mg)

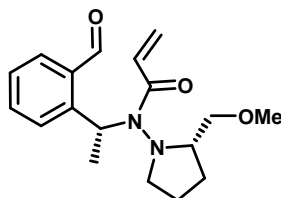
¹H NMR (CDCl₃): δ 0.85 (t, 3H, *J* = 7.7 Hz, CH₃ butyl), 1.04-1.41 (m, 4H, 2 × CH₂ butyl), 1.56-1.91 (m, 2H, CH₂ butyl), 1.93-2.35 (m, 4H, 2 × CH₂ SAMP), 2.82 (s, 3H, OCH₃ SAMP), 2.87-3.39 (m, 2H, CH₂N SAMP), 3.49-3.73 (m, 2H, OCH₂ SAMP), 3.79-4.01 (m, 1H, CH SAMP), 3.88 (s, 3H, OCH₃), 3.94 (s, 3H, OCH₃), 3.95 (s, 3H, OCH₃), 5.77 (dd, 1H, *J* = 1.9-8.5 Hz, CH₂=C), 5.92-6.12 (m, 1H, ΦCHN), 6.44 (dd, 1H, *J* = 2.2-14.2 Hz, CH₂=C), 6.96 (dd, 1H, *J* = 6.7-10.4 Hz, CH=CH₂), 7.35 (s, 1H, H_{arom.}), 10.60 (s, 1H, CHO).

^{13}C NMR (CDCl_3): δ 14.1 (CH_3), 21.9 (CH_2 SAMP), 22.6 (CH_2 butyl), 28.1 (CH_2 SAMP), 29.5 (CH_2 butyl), 36.8 (CH_2 butyl), 50.6 (CH_2N SAMP), 55.9 (OCH_3), 56.0 (OCH_3), 56.8 (ΦCHN), 58.2 (OCH_3 SAMP), 58.6 (CH SAMP), 60.8 (OCH_3), 73.8 (CH_2O SAMP), 106.4 ($\text{CH}_{\text{arom.}}$), 126.6 ($\text{C}_{\text{arom.}}$), 127.8 ($\text{CH}_2=$), 128.3 ($\text{C}_{\text{arom.}}$), 129.6 ($\text{CH}=\text{CH}_2$), 133.7 ($\text{C}_{\text{arom.}}$), 151.6 ($\text{C}_{\text{arom.}}$), 152.9 ($\text{C}_{\text{arom.}}$), 170.8 (CO), 193.2 (CHO).

Anal. for $\text{C}_{24}\text{H}_{36}\text{N}_2\text{O}_6$: C, 64.26; H, 8.09; N, 6.25. Found: C, 64.14; H, 8.31; N, 6.49.

$[\alpha]_{\text{D}}^{25}$ ($c = 0.88$, CHCl_3) = -73.5

• ***N*-((*R*)-1-(2-formylphenyl)ethyl)-*N*-((*S*)-2-methoxymethylpyrrolidin-1-yl)acrylamide (123):**



Yield: 74 % (234 mg)

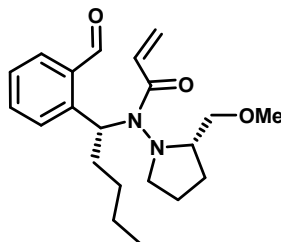
^1H NMR (CDCl_3): δ 1.49-1.67 (m, 2H, CH_2 SAMP), 1.70-1.89 (m, 2H, CH_2 SAMP), 1.83 (d, 3H, $J = 7.0$ Hz, CH_3CH), 2.72-2.87 (m, 1H, CH_2N SAMP), 3.08 (s, 3H, OCH_3 SAMP), 2.95-3.03 (m, 2H, CH_2N SAMP and CH SAMP), 3.04-3.18 (m, 2H, CH_2O SAMP), 5.64 (dd, 1H, $J = 8.2$ -2.2 Hz, $\text{CH}_2=\text{C}$), 6.00 (q, 1H, $J = 7.0$ Hz, CHCH_3), 6.39 (dd, 1H, $J = 2.3$ -14.9 Hz, $\text{CH}_2=\text{C}$), 7.18 (dd, 1H, $J = 6.9$ -10.4 Hz, $\text{CH}=\text{CH}_2$), 7.44 (t, 1H, $J = 6.4$ Hz, $\text{H}_{\text{arom.}}$), 7.58 (td, 1H, $J = 1.3$ -6.3 Hz, $\text{H}_{\text{arom.}}$), 7.76 (dd, 1H, $J = 1.3$ -6.3 Hz, $\text{H}_{\text{arom.}}$), 8.03 (d, 1H, $J = 7.75$ Hz, $\text{H}_{\text{arom.}}$), 10.10 (s, 1H, CHO).

^{13}C NMR (CDCl_3): δ 21.3 (CH_3), 21.6 (CH_2 SAMP), 27.0 (CH_2 SAMP), 50.9 (CH_2N SAMP), 51.3 (CHCH_3), 58.6 (CH SAMP), 58.7 (OCH_3 SAMP), 73.3 (CH_2O SAMP), 126.8 ($\text{CH}_2=$), 127.4 ($\text{CH}_{\text{arom.}}$), 129.7 ($\text{CH}_{\text{arom.}}$), 129.9 ($\text{CH}=\text{CH}_2$), 131.1 ($\text{CH}_{\text{arom.}}$), 134.3 ($\text{CH}_{\text{arom.}}$), 136.1 ($\text{C}_{\text{arom.}}$), 146.8 ($\text{C}_{\text{arom.}}$), 171.6 (CO), 194.2 (CHO)

Anal. for $\text{C}_{18}\text{H}_{24}\text{N}_2\text{O}_3$: C, 68.33; H, 7.65; N, 8.85. Found: C, 68.57; H, 7.83; N, 8.69.

$[\alpha]_{\text{D}}^{25}$ ($c = 0.81$, CHCl_3) = -228.6

• *N*-((*R*)-1-(2-formylphenyl)pentyl)-*N*-((*S*)-2-methoxymethylpyrrolidin-1-yl)acrylamide (124):



Yield: 95 % (340 mg)

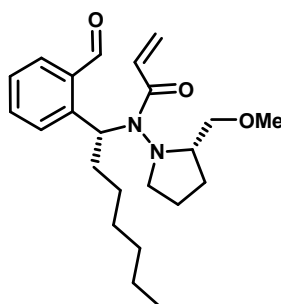
¹H NMR (CDCl₃): δ 0.87 (t, 3H, *J* = 7.0 Hz, CH₃ butyl), 1.14-1.41 (m, 4H, 2 × CH₂ butyl), 1.51-1.66 (m, 2H, CH₂ SAMP), 1.68-1.83 (m, 2H, CH₂ SAMP), 1.85-2.06 (m, 2H, CH₂ butyl), 2.61-2.81 (m, 1H, CH₂N SAMP), 2.96-3.07 (m, 2H, CH₂O SAMP), 2.99 (s, 3H, OCH₃ SAMP), 3.13 (q, 1H, *J* = 8.0 Hz, CH₂N SAMP), 3.3-3.42 (m, 1H, CH SAMP), 5.61 (dd, 1H, *J* = 2.2-10.4 Hz, CH₂=C), 5.89 (q, 1H, *J* = 5.3 Hz, ΦCHN), 6.38 (dd, 1H, *J* = 2.2-14.9 Hz, CH₂=C), 7.16 (dd, 1H, *J* = 6.9-10.4 Hz, CH=CH₂), 7.33 (t, 1H, *J* = 6.4 Hz, H_{arom.}), 7.57 (td, 1H, *J* = 1.2-6.3 Hz, H_{arom.}), 7.74 (dd, 1H, *J* = 1.3-6.3 Hz, H_{arom.}), 8.22 (d, 1H, *J* = 7.75 Hz, H_{arom.}), 10.09 (s, 1H, CHO).

¹³C NMR (CDCl₃): δ 14.0 (CH₃), 21.6 (CH₂ SAMP), 22.5 (CH₂ butyl), 26.8 (CH₂ SAMP), 29.8 (CH₂ butyl), 33.8 (CH₂ butyl), 50.9 (CH₂N SAMP), 55.3 (ΦCHN), 58.4 (OCH₃ SAMP), 58.5 (CH SAMP), 73.9 (CH₂O SAMP), 126.4 (CH₂=), 127.1 (CH_{arom.}), 130.1 (CH_{arom.}), 130.2 (CH=CH₂), 131.2 (CH_{arom.}), 134.3 (CH_{arom.}), 136.1 (C_{arom.}), 147.2 (C_{arom.}), 170.8 (CO), 194.3 (CHO).

Anal. for C₂₁H₃₀N₂O₃: C, 70.36; H, 8.44; N, 7.81. Found: C, 70.69; H, 8.68; N, 7.58.

[α]_D²⁵ (c = 0.74, CHCl₃) = -111.2

• *N*-((*R*)-1-(2-formylphenyl)heptyl)-*N*-((*S*)-2-methoxymethylpyrrolidin-1-yl)acrylamide (125):



Yield: 84 % (325 mg)

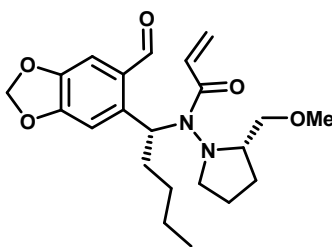
$^1\text{H NMR (CDCl}_3\text{)}$: δ 0.84 (t, 3H, $J = 6.6$ Hz, $\text{CH}_3_{\text{hexyl}}$), 1.11-1.42 (m, 8H, $4 \times \text{CH}_2_{\text{hexyl}}$), 1.51-1.64 (m, 2H, $\text{CH}_2_{\text{SAMP}}$), 1.67-1.83 (m, 2H, $\text{CH}_2_{\text{SAMP}}$), 1.87-2.04 (m, 2H, $\text{CH}_2_{\text{hexyl}}$), 2.58-2.79 (m, 1H, $\text{CH}_2\text{N}_{\text{SAMP}}$), 2.85-2.96 (m, 2H, $\text{CH}_2\text{O}_{\text{SAMP}}$), 2.92 (s, 3H, $\text{OCH}_3_{\text{SAMP}}$), 3.12 (q, 1H, $J = 7.8$ Hz, $\text{CH}_2\text{N}_{\text{SAMP}}$), 3.28-3.41 (m, 1H, CH_{SAMP}), 5.61 (dd, 1H, $J = 2.25\text{-}10.2$ Hz, $\text{CH}_2=\text{C}$), 5.87 (q, 1H, $J = 5.4$ Hz, ΦCHN), 6.36 (dd, 1H, $J = 2.25\text{-}15.0$ Hz, $\text{CH}_2=\text{C}$), 7.13 (dd, 1H, $J = 6.8\text{-}10.5$ Hz, $\text{CH}=\text{CH}_2$), 7.32 (t, 1H, $J = 6.5$ Hz, $\text{H}_{\text{arom.}}$), 7.57 (td, 1H, $J = 1.2\text{-}6.3$ Hz, $\text{H}_{\text{arom.}}$), 7.72 (dd, 1H, $J = 1.4\text{-}6.1$ Hz, $\text{H}_{\text{arom.}}$), 8.18 (d, 1H, $J = 7.7$ Hz, $\text{H}_{\text{arom.}}$), 10.08 (s, 1H, CHO).

$^{13}\text{C NMR (CDCl}_3\text{)}$: δ 14.1 (CH_3), 21.7 ($\text{CH}_2_{\text{SAMP}}$), 22.6 ($\text{CH}_2_{\text{hexyl}}$), 26.9 ($\text{CH}_2_{\text{SAMP}}$), 27.6 ($\text{CH}_2_{\text{hexyl}}$), 29.1 ($\text{CH}_2_{\text{hexyl}}$), 31.7 ($\text{CH}_2_{\text{hexyl}}$), 34.1 ($\text{CH}_2_{\text{hexyl}}$), 50.8 ($\text{CH}_2\text{N}_{\text{SAMP}}$), 55.9 (ΦCHN), 58.1 ($\text{OCH}_3_{\text{SAMP}}$), 58.3 (CH_{SAMP}), 73.3 ($\text{CH}_2\text{O}_{\text{SAMP}}$), 126.1 ($\text{CH}_2=$), 127 ($\text{CH}_{\text{arom.}}$), 129.8 ($\text{CH}_{\text{arom.}}$), 130.1 ($\text{CH}=\text{CH}_2$), 131.3 ($\text{CH}_{\text{arom.}}$), 134.4 ($\text{CH}_{\text{arom.}}$), 136.9 ($\text{C}_{\text{arom.}}$), 147.3 ($\text{C}_{\text{arom.}}$), 170.6 (CO), 194.2 (CHO).

Anal. for $\text{C}_{23}\text{H}_{34}\text{N}_2\text{O}_3$: C, 71.47; H, 8.87; N, 7.25. Found: C, 71.20; H, 8.94; N, 6.97.

$[\alpha]_{\text{D}}^{25}$ ($c = 0.64$, CHCl_3) = -104.1

• ***N*-((*R*)-1-(2-formylbenzo-[1,3]-dioxol-5-yl)pentyl)-*N*-((*S*)-2-methoxymethylpyrrolidin-1-yl)acrylamide (126):**



Yield: 70 % (282 mg)

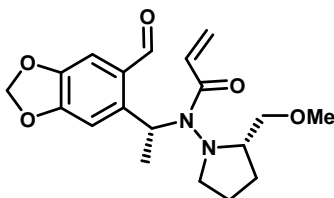
$^1\text{H NMR (CDCl}_3\text{)}$: δ 0.87 (t, 3H, $J = 7.7$ Hz, $\text{CH}_3_{\text{butyl}}$), 1.02-1.44 (m, 4H, $2 \times \text{CH}_2_{\text{butyl}}$), 1.53-1.68 (m, 2H, $\text{CH}_2_{\text{SAMP}}$), 1.70-1.91 (m, 4H, $\text{CH}_2_{\text{SAMP}}$ and $\text{CH}_2_{\text{butyl}}$), 2.53-2.72 (m, 1H, $\text{CH}_2\text{N}_{\text{SAMP}}$), 2.79-2.93 (m, 1H, $\text{CH}_2\text{N}_{\text{SAMP}}$), 2.97 (d, 2H, $J = 9.8$ Hz, $\text{OCH}_2_{\text{SAMP}}$), 3.05 (s, 3H, $\text{OCH}_3_{\text{SAMP}}$), 2.94-3.15 (m, 1H, CH_{SAMP}), 5.63 (dd, 1H, $J = 2.2\text{-}8.3$ Hz, $\text{CH}_2=\text{C}$), 5.88 (q, 1H, $J = 5.8$ Hz, ΦCHN), 6.06 (s, 2H, OCH_2O), 6.36 (dd, 1H, $J = 2.3\text{-}14.9$ Hz, $\text{CH}_2=\text{C}$), 7.13 (dd, 1H, $J = 6.7\text{-}10.4$ Hz, $\text{CH}=\text{CH}_2$), 7.16 (s, 1H, $\text{H}_{\text{arom.}}$), 7.80 (s, 1H, $\text{H}_{\text{arom.}}$), 9.94 (s, 1H, CHO).

$^{13}\text{C NMR (CDCl}_3\text{)}$: δ 14.1 (CH_3), 21.4 ($\text{CH}_2_{\text{SAMP}}$), 22.6 ($\text{CH}_2_{\text{butyl}}$), 26.8 ($\text{CH}_2_{\text{SAMP}}$), 29.6 ($\text{CH}_2_{\text{butyl}}$), 34.7 ($\text{CH}_2_{\text{butyl}}$), 50.7 ($\text{CH}_2\text{N}_{\text{SAMP}}$), 55.2 (ΦCHN), 58.7 ($\text{OCH}_3_{\text{SAMP}}$), 58.7 (CH_{SAMP}), 73.3 ($\text{CH}_2\text{O}_{\text{SAMP}}$), 102.1 (OCH_2O), 110.8 ($\text{CH}_{\text{arom.}}$), 113.4 ($\text{CH}_{\text{arom.}}$), 126 ($\text{C}_{\text{arom.}}$), 126.6 ($\text{CH}_2=$), 130.1 ($\text{CH}=\text{CH}_2$), 144.9 ($\text{C}_{\text{arom.}}$), 146.7 ($\text{C}_{\text{arom.}}$), 152.5 ($\text{C}_{\text{arom.}}$), 170.9 (CO), 191.4 (CHO)

Anal. for $C_{22}H_{30}N_2O_5$: C, 65.65; H, 7.51; N, 6.96. Found: C, 65.49; H, 7.68; N, 6.98.

$[\alpha]_D^{25}$ (c = 1.39, $CHCl_3$) = -172.8

• *N*-((*R*)-1-(2-formylbenzo-[1,3]-dioxol-5-yl)ethyl)-*N*-((*S*)-2-methoxymethylpyrrolidin-1-yl)acrylamide (127):



Yield: 72 % (259 mg)

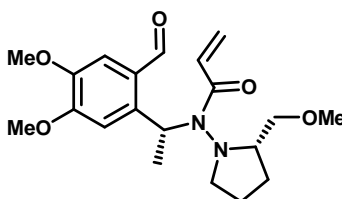
1H NMR ($CDCl_3$): δ 1.29-1.68 (m, 2 H, CH_2 SAMP), 1.79 (d, 3H, J = 7.0 Hz, CH_3CH), 1.71-1.92 (m, 2H, CH_2 SAMP), 2.79-2.94 (m, 1H, CH_2N SAMP), 3.09 (s, 3H, OCH_3 SAMP), 2.97-3.16 (m, 4H, CH_2O SAMP, CH_2N SAMP and CH SAMP), 5.63 (dd, 1H, J = 2.2-8.2 Hz, $CH_2=C$), 6.02 (q, 1H, J = 7.0 Hz, $CHCH_3$), 6.06 (s, 2H, OCH_2O), 6.36 (dd, 1H, J = 2.2-15.1 Hz, $CH_2=C$), 7.13 (dd, 1H, J = 6.9-10.4 Hz, $CH=CH_2$), 7.16 (s, 1H, $H_{arom.}$), 7.60 (s, 1H, $H_{arom.}$), 9.92 (s, 1H, CHO).

^{13}C NMR ($CDCl_3$): δ 21.6 (CH_3), 21.7 (CH_2 SAMP), 26.9 (CH_2 SAMP), 50.9 (CH_2N SAMP), 51.2 ($CHCH_3$), 58.7 (OCH_3 SAMP), 58.8 (CH SAMP), 73.4 (CH_2O SAMP), 102.1 (OCH_2O), 110.3 ($CH_{arom.}$), 113.5 ($CH_{arom.}$), 125.7 ($C_{arom.}$), 126.8 ($CH_2=C$), 129.9 ($CH=CH_2$), 144.5 ($C_{arom.}$), 146.8 ($C_{arom.}$), 152.4 ($C_{arom.}$), 170.6 (CO), 191.2 (CHO).

Anal. for $C_{19}H_{24}N_2O_5$: C, 63.32; H, 6.71; N, 7.77. Found: C, 63.52; H, 7.02; N, 7.54.

$[\alpha]_D^{25}$ (c = 0.44, $CHCl_3$) = -183.6

• *N*-((*R*)-1-(2-formyl-4,5-dimethoxyphenyl)ethyl)-*N*-((*S*)-2-methoxymethyl pyrrolidin-1-yl)acrylamide (128):



Yield: 59 % (222 mg)

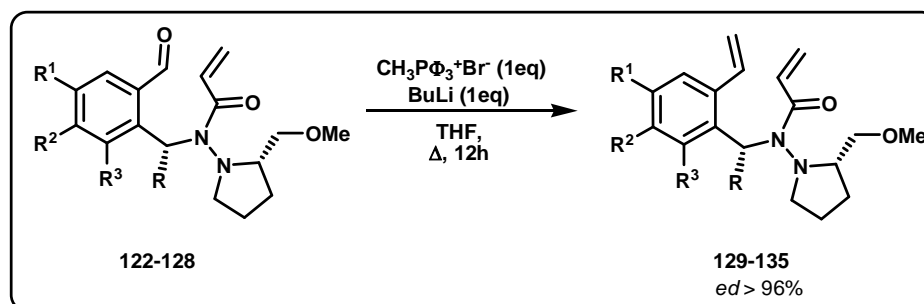
¹H NMR (CDCl₃): δ 1.43-1.66 (m, 2H, CH₂ SAMP), 1.68-1.88 (m, 2H, CH₂ SAMP), 1.82 (d, 3H, *J* = 7.0 Hz, CH₃CH), 2.78-2.94 (m, 1H, CH₂N SAMP), 3.03 (s, 3H, OCH₃ SAMP), 2.95-3.15 (m, 4H, CH₂O SAMP and CH₂N SAMP and CH SAMP), 3.94 (s, 6H, 2 × OCH₃), 5.60 (dd, 1H, , *J* = 2.05-8.3 Hz, CH₂=C), 6.00 (q, 1H, *J* = 7.0 Hz, CHCH₃), 6.33 (dd, 1H, *J* = 2.05-15.2 Hz, CH₂=C), 7.14 (dd, 1H, *J* = 6.9-10.4 Hz, CH=CH₂), 7.19 (s, 1H, H_{arom.}), 7.78 (s, 1H, H_{arom.}), 10.0 (s, 1H, CHO).

¹³C NMR (CDCl₃): δ 21.6 (CH₃), 21.6 (CH₂ SAMP), 26.9 (CH₂ SAMP), 50.8 (CHCH₃), 50.9 (CH₂N SAMP), 56.0 (OCH₃), 56.2 (OCH₃), 58.7 (OCH₃ SAMP), 58.8 (CH SAMP), 73.6 (CH₂O SAMP), 112.8 (CH_{arom.}), 116.4 (CH_{arom.}), 124.2 (C_{arom.}), 126.3 (CH₂=), 130.2 (CH=CH₂), 142.3 (C_{arom.}), 147.6 (C_{arom.}), 153.7 (C_{arom.}), 170.8 (CO), 191.7 (CHO).

Anal. for C₂₀H₂₈N₂O₅: C, 63.81; H, 7.50; N, 7.44. Found: C, 63.52; H, 7.61; N, 7.66.

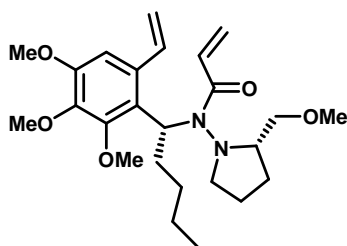
[α]_D²⁵ (c = 1.69, CHCl₃) = -170.0

3) **General procedure for the synthesis of dienehydrazides (129-135):**



n-BuLi (0.5 mL, 0.8 mmol, 1.6 M in solution in hexane) was slowly added to a stirred suspension of methyl(triphenyl)phosphonium bromide (286 mg, 0.8 mmol) in dry, degassed THF (8 mL) at room temperature under argon atmosphere. The resultant yellowish solution was stirred for an additional 30 min. The corresponding ene-hydrazide (**122-128**) (0.8 mmol) in dry degassed THF (4 mL) was then added and the mixture was stirred at reflux for 12 hours. Saturated aqueous NH₄Cl solution (10 mL) was added, and the mixture was extracted with CH₂Cl₂ (3 × 10 mL). The combined organic layers were washed with brine (3 × 10 mL) and water (2 × 10 mL) and finally dried on MgSO₄. After evaporation of the solvents under reduced pressure, the crude residue was purified by flash column chromatography [EtOAc/hexanes (20/80) as eluent] to afford dienehydrazide (**129-135**) as pale yellow oil.

• **N-((S)-2-Methoxymethyl pyrrolidin-1-yl)-N-((R)-1-(2,3,4-trimethoxy-6-vinylphenyl)pentyl)acrylamide (129):**



Yield: 56 % (200 mg)

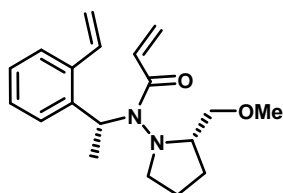
$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3): δ 0.83 (t, 3H, $J = 7.0$ Hz, CH_3), 1.08-1.41 (m, 4H, $2 \times \text{CH}_2$ butyl), 1.56-1.83 (m, 2H, CH_2 butyl), 1.85-2.08 (m, 4H, CH_2 SAMP), 2.25-2.42 (m, 1H, CH_2N SAMP), 2.64-2.83 (m, 1H, CH_2N SAMP), 2.90 (s, 3H, OCH_3 SAMP), 3.01-3.31 (m, 3H, OCH_2 and CH SAMP), 3.84 (s, 3H, OCH_3), 3.87 (s, 3H, OCH_3), 3.89 (s, 3H, OCH_3), 5.31 (dd, 1H, $J = 1.2$ - 10.2 Hz, $\text{H}_{\text{styr.}}$), 5.42 (t, 1H, $J = 5.7$ Hz, ΦCHN), 5.53 (dd, 1H, $J = 1.1$ - 15.8 Hz, $\text{H}_{\text{styr.}}$), 5.69 (dd, 1H, $J = 2.2$ - 8.2 Hz, $\text{CH}_2=\text{C}$), 6.22-6.44 (m, 1H, $\text{CH}_2=\text{C}$), 6.74 (s, 1H, $\text{H}_{\text{arom.}}$), 6.79-7.04 (m, 2H, $\text{H}_{\text{styr.}}$ and $\text{CH}=\text{CH}_2$).

$^{13}\text{C NMR}$ (CDCl_3): δ 14.1 (CH_3), 22.0 (CH_2 SAMP), 22.6 (CH_2 butyl), 27.6 (CH_2 SAMP), 29.8 (CH_2 butyl), 34.2 (CH_2 butyl), 49.9 (CH_2N SAMP), 55.7 (OCH_3), 56.2 (OCH_3), 56.8 (ΦCHN), 58.2 (OCH_3 SAMP), 58.4 (CH SAMP), 60.7 (OCH_3), 73.6 (CH_2O SAMP), 105.6 ($\text{CH}_{\text{arom.}}$), 114.0 (CH_2 styr.), 126.2 ($\text{CH}_2=$), 127.0 ($\text{C}_{\text{arom.}}$), 127.8 ($\text{C}_{\text{arom.}}$), 129.9 ($\text{CH}_{\text{styr.}}$), 130.0 ($\text{C}_{\text{arom.}}$), 134.1 ($\text{CH}=\text{CH}_2$), 150.9 ($\text{C}_{\text{arom.}}$), 152.9 ($\text{C}_{\text{arom.}}$), 167.5 (CO).

Anal. for $\text{C}_{25}\text{H}_{38}\text{N}_2\text{O}_5$: C, 67.24; H, 8.58; N, 6.27. Found: C, 67.32; H, 8.29; N, 6.47.

$[\alpha]_{\text{D}}^{25}$ ($c = 2.16$, CHCl_3) = -63.2

• **N-((S)-2-methoxymethylpyrrolidin-1-yl)-N-((R)-1-(2-vinylphenyl)ethyl)acrylamide (130):**



Yield: 69 % (174 mg)

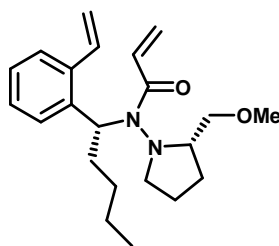
$^1\text{H NMR (CDCl}_3\text{)}$: δ 1.18-1.36 (m, 2H, CH_2 SAMP), 1.53-1.68 (m, 2H, CH_2 SAMP), 1.82 (d, 3H, $J = 7.2$ Hz, CH_3CH), 2.64 (q, 2H, $J = 8.0$ Hz, CH_2N SAMP), 2.83-2.98 (m, 2H, OCH_2), 3.10 (s, 3H, OCH_3 SAMP), 3.19-3.32 (m, 1H, CH SAMP), 5.23-5.42 (m, 2H, $\text{H}_{\text{styr.}}$ and CHCH_3), 5.63 (dd, 1H, $J = 2.3$ -8.2 Hz, $\text{CH}_2=\text{C}$), 6.39 (dd, 1H, $J = 2.2$ -15.1 Hz, $\text{CH}_2=\text{C}$), 6.84-7.13 (m, 2H, $\text{CH}=\text{CH}_2$ and $\text{H}_{\text{styr.}}$), 7.20-7.36 (m, 3H, $\text{H}_{\text{styr.}}$ and $2 \times \text{H}_{\text{arom.}}$), 7.42 (dd, 1H, $J = 2.3$ -6.7 Hz, $\text{H}_{\text{arom.}}$), 7.72 (d, 1H, $J = 7.7$ Hz, $\text{H}_{\text{arom.}}$).

$^{13}\text{C NMR (CDCl}_3\text{)}$: δ 20.4 (CH_3), 21.7 (CH_2 SAMP), 27.3 (CH_2 SAMP), 51.2 (CH_2N SAMP), 52.3 (CHCH_3), 58.5 (CH SAMP), 58.7 (OCH_3 SAMP), 73.2 (CH_2O SAMP), 117.3 (CH_2 styr.), 126.2 ($\text{CH}_{\text{arom.}}$), 126.9 ($\text{CH}_2=$), 127.6 ($\text{CH}_{\text{arom.}}$), 127.9 ($2 \times \text{CH}_{\text{arom.}}$), 128.1 ($\text{C}_{\text{arom.}}$), 128.6 ($\text{CH}_{\text{styr.}}$), 129.4 ($\text{C}_{\text{arom.}}$), 129.4 ($\text{CH}=\text{CH}_2$), 170.8 (CO).

Anal. for $\text{C}_{19}\text{H}_{26}\text{N}_2\text{O}_2$: C, 72.58; H, 8.33; N, 8.91. Found: C, 72.46; H, 8.63; N, 8.97.

$[\alpha]_{\text{D}}^{25}$ ($c = 1.59$, CHCl_3) = -81.7

• ***N*-((*S*)-2-methoxymethylpyrrolidin-1-yl)-*N*-((*R*)-1-(2-vinylphenyl)pentyl)acrylamide (131):**



Yield: 47 % (134 mg)

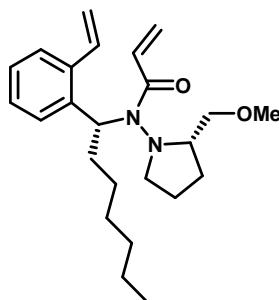
$^1\text{H NMR (CDCl}_3\text{)}$: δ 0.89 (t, 3H, $J = 7.0$ Hz, CH_3 butyl), 1.15-1.48 (m, 4H, $2 \times \text{CH}_2$ butyl), 1.51-1.86 (m, 4H, $2 \times \text{CH}_2$ SAMP), 1.89-2.21 (m, 2H, CH_2 butyl), 2.52-2.68 (m, 1H, CH_2N SAMP), 2.70-2.82 (m, 1H, CH_2N SAMP), 2.84-2.99 (m, 2H, OCH_2), 3.02 (s, 3H, OCH_3 SAMP), 3.08-3.23 (m, 1H, CH SAMP), 5.00 (t, 1H, $J = 7.6$ Hz, ΦCHN), 5.39 (dd, 1H, $J = 1.2$ -9.7 Hz, $\text{H}_{\text{styr.}}$), 5.57-5.69 (m, 2H, 1H from $\text{CH}_2=\text{C}$ and $1\text{H}_{\text{styr.}}$), 6.38 (dd, 1H, $J = 2.3$ -14.9 Hz, $\text{CH}_2=\text{C}$), 6.91-7.17 (m, 2H, $2 \times \text{H}_{\text{arom.}}$), 7.19-7.37 (m, 2H, $\text{H}_{\text{styr.}}$ and $\text{CH}=\text{CH}_2$), 7.41 (dd, 1H, $J = 2.1$ -6.6 Hz, $\text{H}_{\text{arom.}}$), 7.88 (d, 1H, $J = 7.7$ Hz, $\text{H}_{\text{arom.}}$).

$^{13}\text{C NMR (CDCl}_3\text{)}$: δ 14.1 (CH_3), 21.6 (CH_2 SAMP), 22.6 (CH_2 butyl), 27.1 (CH_2 SAMP), 29.7 (CH_2 butyl), 33.9 (CH_2 butyl), 50.9 (CH_2N SAMP), 57.0 (ΦCHN), 58.2 (CH SAMP), 58.5 (OCH_3 SAMP), 72.9 (CH_2O SAMP), 117.5 (CH_2 styr.), 126.4 ($\text{CH}_{\text{arom.}}$), 126.6 ($\text{CH}_2=$), 127.5 ($2 \times \text{CH}_{\text{arom.}}$), 128.1 ($\text{C}_{\text{arom.}}$), 128.3 ($\text{CH}_{\text{arom.}}$ and $\text{CH}_{\text{styr.}}$), 129.8 ($\text{C}_{\text{arom.}}$), 134.4 ($\text{CH}=\text{CH}_2$), 170.3 (CO).

Anal. for $\text{C}_{22}\text{H}_{32}\text{N}_2\text{O}_2$: C, 74.12; H, 9.05; N, 7.86. Found: C, 74.32; H, 8.87; N, 8.10.

$[\alpha]_{\text{D}}^{25}$ ($c = 1.51$, CHCl_3) = -149.7

• ***N*-((*S*)-2-methoxymethylpyrrolidin-1-yl)-*N*-((*R*)-1-(2-vinylphenyl)heptyl)acrylamide (132):**



Yield: 41 % (132 mg)

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3): δ 0.87 (t, 3H, $J = 6.7$ Hz, CH_3 hexyl), 1.14-1.51 (m, 8H, $4 \times \text{CH}_2$ hexyl), 1.51-1.85 (m, 4H, CH_2 SAMP), 1.87-2.16 (m, 2H, CH_2 hexyl), 2.51-2.66 (m, 1H, CH_2N SAMP), 2.73 (q, 1H, $J = 7.6$ Hz, CH_2N SAMP), 2.84-2.97 (m, 2H, OCH_2), 3.01 (s, 3H, OCH_3 SAMP), 3.08-3.21 (m, 1H, CH SAMP), 5.0 (t, 1H, $J = 7.9$ Hz, ΦCHN), 5.40 (dd, 1H, $J = 1.3$ -9.6 Hz, $\text{H}_{\text{styr.}}$), 5.57-5.68 (m, 2H, 1H from $\text{CH}_2=\text{C}$ and $1\text{H}_{\text{styr.}}$), 6.39 (dd, 1H, $J = 2.2$ -15.0 Hz, $\text{CH}_2=\text{C}$), 6.92-7.16 (m, 2H, $2 \times \text{H}_{\text{arom.}}$), 7.18-7.37 (m, 2H, $\text{H}_{\text{styr.}}$ and $\text{CH}=\text{CH}_2$), 7.42 (dd, 1H, $J = 2.2$ -6.5 Hz, $\text{H}_{\text{arom.}}$), 7.88 (d, 1H, $J = 7.6$ Hz, $\text{H}_{\text{arom.}}$).

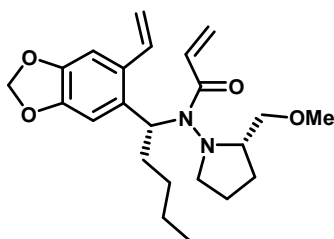
$^{13}\text{C NMR}$ (CDCl_3): δ 14.1 (CH_3), 21.7 (CH_2 SAMP), 22.6 (CH_2 hexyl), 27.1 (CH_2 SAMP), 27.5 (CH_2 hexyl), 29.2 (CH_2 hexyl), 31.8 (CH_2 hexyl), 34.2 (CH_2 hexyl), 50.9 (CH_2N SAMP), 57.0 (ΦCHN), 58.2 (CH SAMP), 58.5 (OCH_3 SAMP), 72.9 (CH_2O SAMP), 117.5 (CH_2 styr.), 126.4 ($\text{CH}_{\text{arom.}}$), 126.6 ($\text{CH}_2=$), 127.5 ($\text{CH}_{\text{arom.}}$), 128.3 ($\text{CH}_{\text{arom.}}$ and $\text{CH}_{\text{styr.}}$), 129.8 ($\text{C}_{\text{arom.}}$), 134.3 ($\text{CH}=\text{CH}_2$), 136.1 ($\text{CH}_{\text{arom.}}$), 139.9 ($\text{C}_{\text{arom.}}$), 170.3 (CO).

Anal. for $\text{C}_{24}\text{H}_{36}\text{N}_2\text{O}_2$: C, 74.96; H, 9.44; N, 7.28. Found: C, 74.88; H, 9.29; N, 7.11.

$[\alpha]_{\text{D}}^{25}$ ($c = 1.64$, CHCl_3) = -88.3

.

• ***N*-((*S*)-2-methoxymethylpyrrolidin-1-yl)-*N*-((*R*)-1-(6-vinylbenzo-1,3-dioxol-5-yl)pentyl)acrylamide (133):**



Yield: 57 % (183 mg)

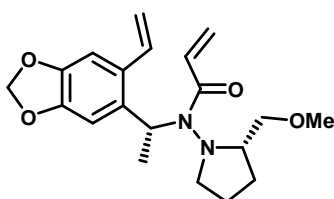
$^1\text{H NMR (CDCl}_3\text{)}$: δ 0.89 (t, 3H, $J = 7.0$ Hz, CH_3), 1.12-1.48 (m, 4H, $2 \times \text{CH}_2$ butyl), 1.53-1.83 (m, 4H, CH_2 SAMP), 1.85-2.08 (m, 2H, CH_2 butyl), 2.46-2.63 (m, 1H, CH_2N SAMP), 2.72-2.86 (m, 1H, CH_2N SAMP), 2.89-3.01 (m, 2H, OCH_2), 3.09 (s, 3H, OCH_3 SAMP), 3.11-3.23 (m, 1H, CH SAMP), 4.92 (t, 1H, $J = 5.6$ Hz, ΦCHN), 5.30 (dd, 1H, $J = 1.2$ - 10.2 Hz, $\text{H}_{\text{styr.}}$), 5.51 (dd, 1H, $J = 1.2$ - 15.9 Hz, $\text{H}_{\text{styr.}}$), 5.62 (dd, 1H, $J = 2.2$ - 8.2 Hz, $\text{CH}_2=\text{C}$), 5.95 (s, 2H, OCH_2O), 6.36 (dd, 1H, $J = 2.3$ - 14.9 Hz, $\text{CH}_2=\text{C}$), 6.79-6.97 (m, 1H, $\text{H}_{\text{styr.}}$), 6.90 (s, 1H, $\text{H}_{\text{arom.}}$), 7.05 (dd, 1H, $J = 6.9$ - 10.4 Hz, $\text{CH}=\text{CH}_2$), 7.28 (s, 1H, $\text{H}_{\text{arom.}}$).

$^{13}\text{C NMR (CDCl}_3\text{)}$: δ 14.1 (CH_3), 21.6 (CH_2 SAMP), 22.6 (CH_2 butyl), 27.1 (CH_2 SAMP), 29.6 (CH_2 butyl), 33.8 (CH_2 butyl), 51.1 (CH_2N SAMP), 56.9 (ΦCHN), 58.3 (CH SAMP), 58.6 (OCH_3 SAMP), 73.0 (CH_2O SAMP), 101.2 (OCH_2O), 106.0 ($\text{CH}_{\text{arom.}}$), 108.7 ($\text{CH}_{\text{arom.}}$), 116.1 (CH_2 styr.), 126.7 ($\text{CH}_2=\text{C}$), 129.8 ($\text{CH}_{\text{styr.}}$), 130.1 ($\text{C}_{\text{arom.}}$), 133.9 ($\text{CH}=\text{CH}_2$), 134.0 ($\text{C}_{\text{arom.}}$), 147.8 ($\text{C}_{\text{arom.}}$), 154.3 ($\text{C}_{\text{arom.}}$), 170.1 (CO).

Anal. for $\text{C}_{23}\text{H}_{32}\text{N}_2\text{O}_4$: C, 68.97; H, 8.05; N, 6.99. Found: C, 68.74; H, 7.92; N, 6.71.

$[\alpha]_{\text{D}}^{25}$ ($c = 1.03$, CHCl_3) = -48.0

• ***N*-((*S*)-2-methoxymethylpyrrolidin-1-yl)-*N*-((*R*)-1-(6-vinylbenzo-1,3-dioxol-5-yl)ethyl)acrylamide (134):**



Yield: 66 % (189 mg)

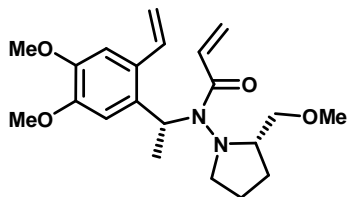
$^1\text{H NMR (CDCl}_3\text{)}$: δ 1.44-1.73 (m, 4H, CH_2 SAMP), 1.77 (d, 3H, $J = 7.2$ Hz, CH_3CH), 2.71 (q, 1H, $J = 7.75$ Hz, CH_2N SAMP), 2.87-3.02 (m, 2H, OCH_2), 3.04-3.11 (m, 1H, CH_2N SAMP), 3.18 (s, 3H, OCH_3 SAMP), 3.2-3.31 (m, 1H, CH SAMP), 5.17-5.33 (m, 1H, CHCH_3), 5.28 (d, 1H, $J = 9.6$ Hz, $\text{H}_{\text{styr.}}$), 5.51 (d, 1H, $J = 17.1$ Hz, $\text{H}_{\text{styr.}}$), 5.62 (dd, 1H, $J = 2.2$ - 8.2 Hz, $\text{CH}_2=\text{C}$), 5.95 (s, 2H, OCH_2O), 6.39 (dd, 1H, $J = 2.2$ - 15.1 Hz, $\text{CH}_2=\text{C}$), 6.78-6.93 (m, 1H, $\text{H}_{\text{styr.}}$), 6.91 (s, 1H, $\text{H}_{\text{arom.}}$), 7.05 (dd, 1H, $J = 6.9$ - 10.4 Hz, $\text{CH}=\text{CH}_2$), 7.34 (s, 1H, $\text{H}_{\text{arom.}}$).

$^{13}\text{C NMR (CDCl}_3\text{)}$: δ 20.8 (CH_3), 21.8 (CH_2 SAMP), 27.3 (CH_2 SAMP), 51.1 (CH_2N SAMP), 52.2 (CHCH_3), 58.5 (OCH_3 SAMP), 58.8 (CH SAMP), 73.2 (CH_2O SAMP), 101.1 (OCH_2O), 105.9 ($\text{CH}_{\text{arom.}}$), 108.3 ($\text{CH}_{\text{arom.}}$), 115.9 (CH_2 styr.), 126.9 ($\text{CH}_2=\text{C}$), 129.5 ($\text{CH}_{\text{styr.}}$), 130 ($\text{C}_{\text{arom.}}$), 133.7 ($\text{CH}=\text{CH}_2$), 134 ($\text{C}_{\text{arom.}}$), 147.6 ($\text{C}_{\text{arom.}}$), 154.4 ($\text{C}_{\text{arom.}}$), 170 (CO).

Anal. for $\text{C}_{20}\text{H}_{26}\text{N}_2\text{O}_4$: C, 67.02; H, 7.31; N, 7.82. Found: C, 66.84; H, 7.23; N, 7.75.

$[\alpha]_{\text{D}}^{25}$ ($c = 2.23$, CHCl_3) = -56.5

• ***N*-((*R*)-1-(4,5-dimethoxy-2-vinylphenyl)ethyl)-*N*-((*S*)-2-methoxymethyl pyrrolidin-1-yl)acrylamide (135):**



Yield: 48 % (144 mg)

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3): δ 1.42-1.71 (m, 4H, CH_2 SAMP), 1.83 (d, 3H, $J = 7.2$ Hz, CH_3CH), 2.65 (q, 1H, $J = 8.0$ Hz, CH_2N SAMP), 2.89-2.98 (m, 2H, OCH_2), 3.02-3.20 (m, 4H, 1H from CH_2N SAMP and OCH_3 SAMP), 3.21-3.32 (m, 1H, CH SAMP), 3.88 (s, 3H, OCH_3), 3.89 (s, 3H, OCH_3), 5.24-5.42 (m, 2H, CHCH_3 and $\text{H}_{\text{styr.}}$), 5.41-5.61 (m, 1H, $\text{CH}_2=\text{C}$), 5.64 (dd, 1H, $J = 1.8$ - 10.8 Hz, $\text{H}_{\text{styr.}}$), 6.35 (dd, 1H, $J = 2.3$ - 14.9 Hz, $\text{CH}_2=\text{C}$), 6.89-7.04 (m, 2H, $\text{H}_{\text{arom.}}$ and $\text{H}_{\text{styr.}}$), 7.07 (dd, 1H, $J = 6.8$ - 10.5 Hz, $\text{CH}=\text{CH}_2$), 7.44 (s, 1H, $\text{H}_{\text{arom.}}$).

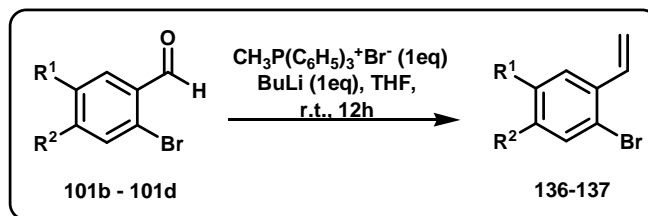
$^{13}\text{C NMR}$ (CDCl_3): δ 21.2 (CH_3), 21.7 (CH_2 SAMP), 27.2 (CH_2 SAMP), 51.0 (CH_2N SAMP), 51.7 (CHCH_3), 55.9 (OCH_3), 56.0 (OCH_3), 58.5 (OCH_3 SAMP), 58.7 (CH SAMP), 73.3 (CH_2O SAMP), 108.6 ($\text{CH}_{\text{arom.}}$), 111.2 ($\text{CH}_{\text{arom.}}$), 115.5 (CH_2 styr.), 126.5 ($\text{CH}_2=$), 128.3 ($\text{C}_{\text{arom.}}$), 129.7 ($\text{CH}_{\text{styr.}}$), 132.9 ($\text{C}_{\text{arom.}}$), 133.6 ($\text{CH}=\text{CH}_2$), 148.1 ($\text{C}_{\text{arom.}}$), 148.9 ($\text{C}_{\text{arom.}}$), 170.2 (CO).

Anal. for $\text{C}_{21}\text{H}_{30}\text{N}_2\text{O}_4$: C, 67.36; H, 8.07; N, 7.48. Found: C, 67.61; H, 7.98; N, 7.14.

$[\alpha]_{\text{D}}^{25}$ ($c = 1.90$, CHCl_3) = -73.4

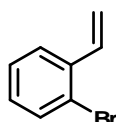
4) Other attempted strategy for the synthesis of dienehydrazides:

a) Synthesis of the *o*-bromostyrenes (136-137):



n-BuLi (5 mL, 8.0 mmol, 1.6 M in solution in hexane) was slowly added to a stirred suspension of methyl(triphenyl)phosphonium bromide (2.86 g, 8 mmol) in dry, degassed THF (50 mL) at room temperature under argon atmosphere. The resultant yellowish solution was stirred for an additional 30 min. The corresponding *o*-bromobenzaldehyde (**101b-101d**) (8 mmol) in dry degassed THF (40 mL) was then added and the mixture was stirred at room temperature for 12 hours. Saturated aqueous NH_4Cl solution (25 mL) was added, and the mixture was extracted with CH_2Cl_2 (3 \times 20 mL). The combined organic layers were washed with brine (3 \times 20 mL) and water (2 \times 20 mL) and finally dried on MgSO_4 . After evaporation of the solvents under reduced pressure, the crude residue was purified by flash column chromatography [EtOAc/hexanes (10/90) as eluent] to afford *o*-bromostyrene (**136-137**) as pale yellow oil.

• 1-Bromo-2-vinylbenzene⁸ (136):



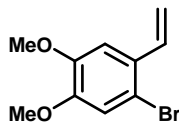
Yield: 59 % (863 mg)

¹H NMR (CDCl₃): δ 5.41 (dd, 1H, $J = 9.9$ -1.0 Hz, $\text{CH}_2=\text{C}$), 5.75 (dd, 1H, $J = 16.4$ -1.0 Hz, $\text{CH}_2=\text{C}$), 7.04-7.20 (m, 2H, $\text{H}_{\text{styr.}}$ and $\text{H}_{\text{arom.}}$), 7.26-7.38 (m, 1H, $\text{H}_{\text{arom.}}$), 7.61 (d, 2H, $J = 8.0$ Hz, $2 \times \text{H}_{\text{arom.}}$).

¹³C NMR (CDCl₃): δ 116.7 ($\text{CH}_2_{\text{styr.}}$), 123.7 ($\text{C}_{\text{arom.}}$), 126.8 ($\text{CH}_{\text{arom.}}$), 127.5 ($\text{CH}_{\text{arom.}}$), 129.1 ($\text{CH}_{\text{arom.}}$), 132.9 ($\text{CH}_{\text{arom.}}$), 135.8 ($\text{CH}_{\text{styr.}}$), 137.5 ($\text{C}_{\text{arom.}}$).

⁸ Hibino, S., Sugino, E., Adachi, Y., Nomi, K., Sato, K., *Heterocycles*, **1989**, 28, 275.

• **1-Bromo-4,5-dimethoxy-2-vinylbenzene⁸ (137):**

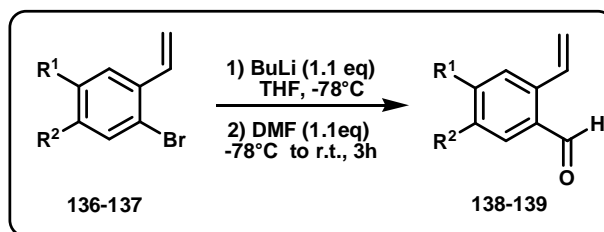


Yield: 46 % (894 mg)

¹H NMR (CDCl₃): δ 3.83 (s, 1H, OCH₃), 3.86 (s, 1H, OCH₃), 5.24 (d, 1H, *J* = 11.0 Hz, CH₂=C), 5.56 (d, 1H, *J* = 17.4 Hz, CH₂=C), 6.95 (dd, 1H, *J* = 7.2-11.0 Hz, H_{styr.}), 6.96 (s, 1H, H_{arom.}), 7.00 (s, 1H, H_{arom.}).

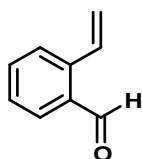
¹³C NMR (CDCl₃): δ 55.9 (OCH₃), 56.1 (OCH₃), 108.5 (CH_{arom.}), 114.2 (CH_{arom.}), 114.5 (CH_{2 styr.}), 115.1 (C_{arom.}), 129.4 (C_{arom.}), 135.3 (CH_{styr.}), 148.4 (C_{arom.}), 149.5 (C_{arom.}).

b) **Synthesis of the *o*-vinylbenzaldehydes (138-139):**



n-BuLi (2.5 M in solution in hexane, 2.2 mL, 5.5 mmol) was slowly added to a stirred solution of the appropriate protected 2-bromobenzaldehyde (**136-137**) (5 mmol) in dry THF (20 mL) at -78°C under argon. The mixture was warmed to -50°C for 45 min and then cooled to -78°C. DMF (0.43 mL, 5.5 mmol) was slowly added, and the solution was left to stir at room temperature for 3 h. Water (20 mL) was added and the mixture was extracted with CH₂Cl₂ (3 × 20 mL). The combined organic layers were dried (MgSO₄) and the solvent was evaporated under reduced pressure to give an oily residue, which was purified by flash column chromatography [silica gel, ethyl acetate/hexanes (20/80) as eluent] to afford the expected derivative (**138-139**).

• **2-vinylbenzaldehyde⁸ (138):**

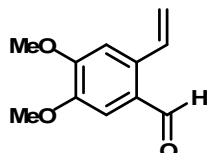


Yield: 49 % (323 mg)

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3): δ 5.42 (dd, 1H, $J = 0.9\text{-}10.0$ Hz, $\text{CH}_2=\text{C}$), 5.62 (dd, 1H, $J = 1.0\text{-}16.4$ Hz, $\text{CH}_2=\text{C}$), 7.28-7.39 (m, 1H, H_{arom}), 7.40-7.57 (m, 3H, $2 \times \text{H}_{\text{arom}}$ and H_{styr}), 7.73 (d, 1H, $J = 8.0$ Hz, H_{arom}), 10.19 (s, 1H, CHO).

$^{13}\text{C NMR}$ (CDCl_3): δ 119.2 ($\text{CH}_2_{\text{styr}}$), 127.3 (CH_{arom}), 127.8 (CH_{arom}), 131.2 (CH_{arom}), 132.8 (CH_{arom}), 133.3 (CH_{styr}), 133.7 (C_{arom}), 140.3 (C_{arom}), 192.2 (CHO).

• **4,5-dimethoxy-2-vinylbenzaldehyde⁹ (**139**):**



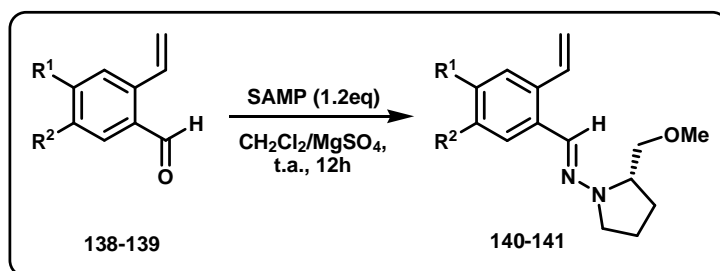
Yield: 46 % (442 mg)

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3): δ 3.93 (s, 1H, OCH_3), 3.97 (s, 1H, OCH_3), 5.48 (dd, 1H, $J = 0.8\text{-}10.2$ Hz, $\text{CH}_2=\text{C}$), 5.63 (dd, 1H, $J = 0.7\text{-}16.6$ Hz, $\text{CH}_2=\text{C}$), 6.96 (s, 1H, H_{arom}), 7.35 (s, 1H, H_{arom}), 7.42 (dd, 1H, $J = 11.0\text{-}6.3$ Hz, H_{styr}), 10.24 (s, 1H, CHO).

$^{13}\text{C NMR}$ (CDCl_3): δ 56.0 (OCH_3), 56.1 (OCH_3), 108.8 (CH_{arom}), 110.2 (CH_{arom}), 118.8 ($\text{CH}_2_{\text{styr}}$), 126.2 ($2 \times \text{C}_{\text{arom}}$), 132.1 (CH_{styr}), 149.4 (C_{arom}), 152.3 (C_{arom}), 189.9 (CHO).

Melting point: 53-54°C (lit. 50-51°C)

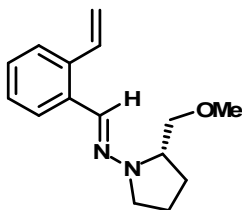
c) Synthesis of the ene-SAMP-Hydrazones (**140-141**):



A solution of the appropriate carboxaldehyde (**138-139**) (2 mmol), SAMP (312 mg, 2.4 mmol) and MgSO_4 (500 mg) in CH_2Cl_2 (20 mL) was stirred at r.t. for 12 h. MgSO_4 was filtered off and the solvent was evaporated under vacuum. The crude residue was purified by flash column chromatography on silica gel (EtOAc/hexanes (30/70) as eluent) to yield hydrazones (**140-141**) as yellow viscous oil.

⁹ Gensler, W.J., Healy, E.M., Onshuus, I., Bluhm, A.L., *J. Am. Chem. Soc.*, **1956**, 78, 1713.

• **(E)-[2-((S)-2-Methoxymethylpyrrolidin-1-yl)]-[1-(2-vinylphenyl)methylidene]amine (140):**



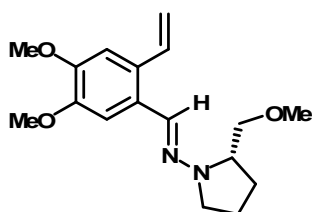
Yield: 95 % (464 mg)

¹H NMR (CDCl₃): δ 1.78-2.09 (m, 4H, CH₂ SAMP), 3.00 (q, 1H, *J* = 8.8 Hz, CH₂N SAMP), 3.37 (s, 3H, OCH₃ SAMP), 3.31-3.48 (m, 1H, CH₂N SAMP), 3.49-3.58 (m, 1H, CH SAMP), 3.65 (dd, 2H, *J* = 3.6-7.2 Hz, CH₂O SAMP), 5.29 (dd, 1H, *J* = 1.3-9.7 Hz, CH₂=C), 5.59 (dd, 1H, *J* = 1.5-15.9 Hz, CH₂=C), 7.04-7.27 (m, 3H, 2 × H_{arom} and H_{styr}), 7.34-7.48 (m, 2H, H_{arom} and CH=N), 7.77 (dd, 1H, *J* = 1.3-7.6 Hz, H_{arom}).

¹³C NMR (CDCl₃): δ 22.3 (CH₂ SAMP), 26.9 (CH₂ SAMP), 49.0 (CH₂N SAMP), 59.3 (OCH₃), 63.2 (CH SAMP), 74.8 (CH₂O SAMP), 116.0 (CH₂ styr.), 125.3 (CH_{arom}), 126.5 (CH=N), 127.0 (CH_{arom}), 127.8 (CH_{arom}), 130.0 (CH_{arom}), 134.3 (C_{arom}), 134.9 (CH styr.), 135.3 (C_{arom}).

Anal. for C₁₅H₂₀N₂O: C, 73.74; H, 8.25; N, 11.46. Found: C, 73.63; H, 8.19; N, 11.28.

• **(E)-[1-(4,5-dimethoxy-2-vinylphenyl)methylidene]-[2-((S)-2-methoxymethylpyrrolidin-1-yl)]amine (141):**



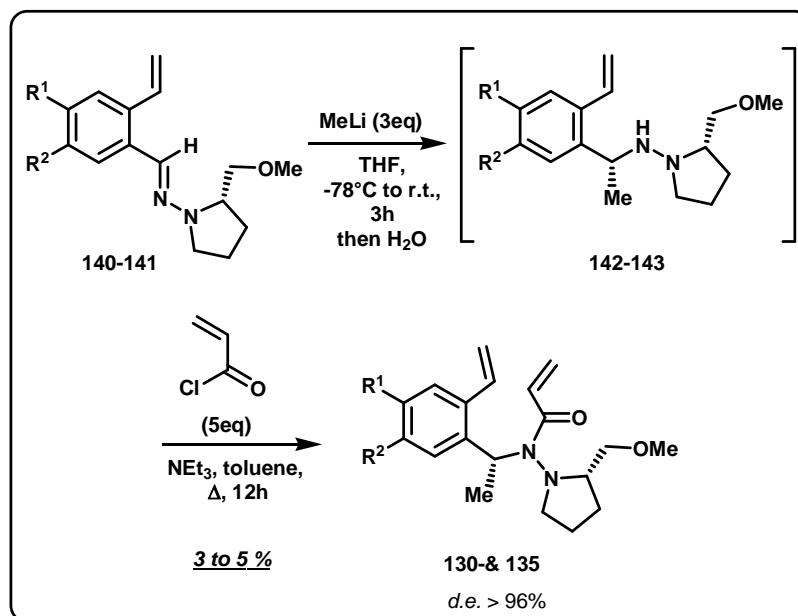
Yield: 76 % (462 mg)

¹H NMR (CDCl₃): δ 1.79-2.14 (m, 4H, CH₂ SAMP), 3.02 (q, 1H, *J* = 8.9 Hz, CH₂N SAMP), 3.41 (s, 3H, OCH₃ SAMP), 3.46-3.59 (m, 2H, CH SAMP and 1H from CH₂N SAMP), 3.67 (d, 2H, *J* = 6.5 Hz, CH₂O SAMP), 3.90 (s, 1H, OCH₃), 3.93 (s, 1H, OCH₃), 5.24 (dd, 1H, *J* = 1.2-9.7 Hz, CH₂=C), 5.54 (dd, 1H, *J* = 1.2-16.0 Hz, CH₂=C), 6.91 (s, 1H, H_{arom}), 7.07 (dd, 1H, *J* = 6.2-11.0 Hz, H_{styr}), 7.35 (s, 1H, CH=N), 7.47 (s, 1H, H_{arom}).

¹³C NMR (CDCl₃): δ 22.5 (CH₂ SAMP), 26.8 (CH₂ SAMP), 49.4 (CH₂N SAMP), 55.8 (2 × OCH₃), 59.3 (OCH₃ SAMP), 63.2 (CH SAMP), 74.7 (CH₂O SAMP), 107.1 (C_{arom}), 108.4 (C_{arom}), 114.3 (CH₂ styr.), 127.4 (C_{arom}), 128.1 (C_{arom}), 130.4 (CH=N), 133.8 (CH styr.), 148.5 (C_{arom}), 149.0 (C_{arom}).

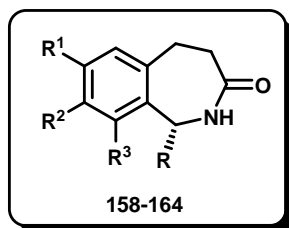
Anal. for C₁₇H₂₄N₂O₃: C, 67.08; H, 7.95; N, 9.20. Found: C, 66.87; H, 7.83; N, 9.36.

d) Attempted synthesis of dienehydrazides (130 & 135):

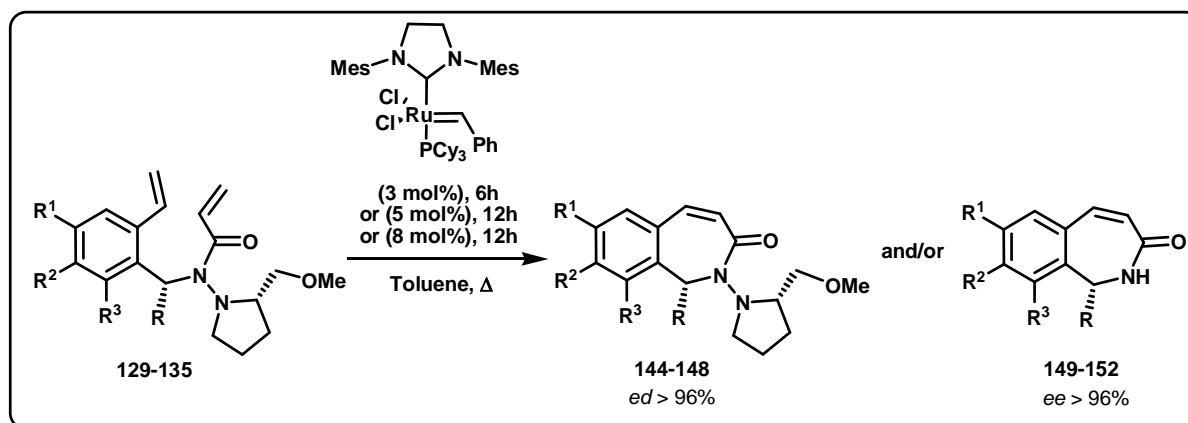


The same procedure as the one followed for the synthesis of compounds (115-121) was applied. Unfortunately, expected compounds (130 & 135) were obtained in very low yields.

III- Synthesis of 1-Alkyltetrahydro-3H-benzo[*c*]azepinones (158-164):



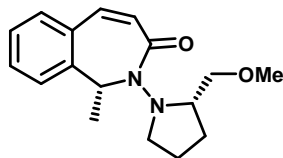
1) General procedure for the ring closing metathesis reaction:



To a stirred solution of the corresponding dienehydrazide (**129-135**) (0.6 mmol) in dry toluene (8 mL) under argon atmosphere was added second generation Grubbs' catalyst (3 mol%, 15 mg). The mixture was then heated to reflux for 6 hours. Further of the second generation catalyst (10 mg, 2 mol% for **131-132**, or 25 mg, 5 mol% for **129 & 133**) was added after cooling, and the reaction mixture was heated at reflux for an additional 6 hours. The solution was then filtered through a pad of Celite that was washed with dichloromethane (20 mL). Evaporation of the solvent left a dark oil, which was purified by flash column chromatography. Compounds (**144-148**) eluted first [ethyl acetate/hexanes (30/70) as eluent] followed by compounds (**149-152**) [ethyl acetate/hexanes (70/30) as eluent].

a) Characterization of (1R)-Alkyl-(S)-N-(SMP)-benzo[c]azepinones (144-148):

• (1R)-2-((S)-2-methoxymethylpyrrolidin-1-yl)-1-methyl-1,2-dihydrobenzo[c]azepin-3-one (144):



Yield: 72 % (124 mg)

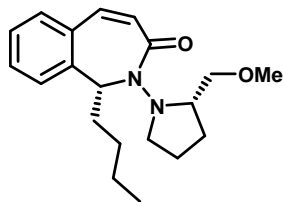
$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3): δ 1.50 (d, 2H, $J = 7.3$ Hz, CH_2 SAMP), 1.71 (d, 3H, $J = 7.0$ Hz, CH_3CH), 1.82-1.98 (m, 2H, CH_2 SAMP), 2.43-2.52 (m, 1H, CH_2N SAMP), 2.53-2.64 (m, 1H, CH_2N SAMP), 3.05 (s, 3H, OCH_3 SAMP), 3.02-3.14 (m, 1H, OCH_2 SAMP), 3.28-3.41 (m, 1H, OCH_2 SAMP), 3.51 (q, 1H, $J = 7.8$ Hz, CH SAMP), 4.40 (q, 1H, $J = 7.0$ Hz, CHCH_3), 6.32 (d, 1H, $J = 12.0$ Hz, $=\text{CHCO}$), 7.01 (d, 1H, $J = 12.0$ Hz, $\Phi\text{CH}=\text{C}$), 7.21-7.32 (m, 2H, $\text{H}_{\text{arom.}}$), 7.33-7.42 (m, 2H, $\text{H}_{\text{arom.}}$).

$^{13}\text{C NMR}$ (CDCl_3): δ 14.0 (CH_3), 23.0 (CH_2 SAMP), 27.5 (CH_2 SAMP), 52.9 (CH_2N SAMP), 58.5 (OCH_3 SAMP), 58.5 (CHCH_3), 58.7 (CH SAMP), 74.8 (CH_2O SAMP), 124 ($=\text{CHCO}$), 127.4 ($\text{CH}_{\text{arom.}}$), 128.0 ($\text{CH}_{\text{arom.}}$), 128.9 ($\text{CH}_{\text{arom.}}$), 129.3 ($\Phi\text{CH}=\text{C}$), 130.1 ($\text{CH}_{\text{arom.}}$), 130.7 ($\text{C}_{\text{arom.}}$), 136.1 ($\text{C}_{\text{arom.}}$), 165.0 (CO).

Anal. for $\text{C}_{17}\text{H}_{22}\text{N}_2\text{O}_2$: C, 71.30; H, 7.74; N, 9.78. Found: C, 71.53; H, 7.91; N, 9.66.

$[\alpha]_{\text{D}}^{25}$ ($c = 0.97$, CHCl_3) = -105.5

• (1R)-1-Butyl-2-((S)-2-methoxymethylpyrrolidin-1-yl)-1,2-dihydrobenzo[c]azepin-3-one (145):



Yield: 43 % (85 mg)

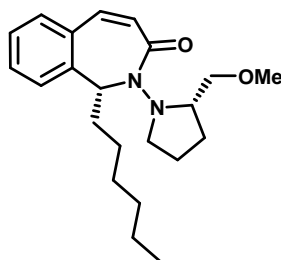
$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3): δ = 0.81 (t, 3H, $J = 7.2$ Hz, CH_3), 1.07-1.51 (m, 4H, $2 \times \text{CH}_2$ butyl), 1.53-1.92 (m, 4H, CH_2 SAMP), 1.93-2.31 (m, 2H, CH_2 butyl), 2.52 (dd, 1H, $J = 3.7$ -6.0 Hz, CH_2N SAMP), 2.63 (dd, 1H, $J = 2.5$ -7.0 Hz, CH_2N SAMP), 2.93 (s, 3H, OCH_3 SAMP), 3.12-3.51 (m, 3H, CH_2O and CH SAMP), 4.23 (t, 1H, $J = 7.0$ Hz, ΦCHN), 6.42 (d, 1H, $J = 12.1$ Hz, $=\text{CHCO}$), 6.99 (d, 1H, $J = 12.1$ Hz, $\Phi\text{CH}=\text{C}$), 7.21-7.30 (m, 1H, $\text{H}_{\text{arom.}}$), 7.31-7.49 (m, 3H, $\text{H}_{\text{arom.}}$).

^{13}C NMR (CDCl_3): δ 14.1 (CH_3), 22.4 (CH_2 butyl), 23.0 (CH_2 SAMP), 27.4 (CH_2 SAMP), 27.8 (CH_2 butyl), 29.3 (CH_2 butyl), 53.6 (CH_2N SAMP), 59.4 (ΦCHN), 60.1 (CH SAMP), 60.4 (OCH_3 SAMP), 74.7 (CH_2O SAMP), 124.5 ($=\text{CHCO}$), 127.3 ($\text{CH}_{\text{arom.}}$), 127.8 ($\text{CH}_{\text{arom.}}$), 128.3 ($\text{CH}_{\text{arom.}}$), 128.7 ($\text{CH}_{\text{arom.}}$), 129.4 ($\Phi\text{CH}=\text{C}$), 130.5 ($\text{C}_{\text{arom.}}$), 136.1 ($\text{C}_{\text{arom.}}$), 164.7 (CO).

Anal. for $\text{C}_{20}\text{H}_{28}\text{N}_2\text{O}_2$: C, 73.14; H, 8.59; N, 8.53. Found: C, 73.39; H, 8.65; N, 8.55.

$[\alpha]_{\text{D}}^{25}$ ($c = 0.83$, CHCl_3) = -94.5

• **(1R)-1-Hexyl-2-((S)-2-methoxymethylpyrrolidin-1-yl)-1,2-dihydrobenzo[c]azepin-3-one (146):**



Yield: 11 % (23 mg)

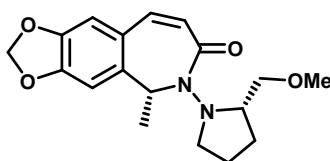
^1H NMR (CDCl_3): δ = 0.86 (t, 3H, $J = 7.1$ Hz, CH_3), 1.04-1.45 (m, 6H, $3 \times \text{CH}_2$ hexyl), 1.46-1.92 (m, 6H, $2 \times \text{CH}_2$ SAMP and CH_2 hexyl), 1.93-2.04 (m, 2H, CH_2 hexyl), 2.49-2.61 (m, 1H, CH_2N SAMP), 2.63-2.74 (m, 1H, CH_2N SAMP), 3.01 (s, 3H, OCH_3 SAMP), 3.07-3.57 (m, 3H, CH_2O and CH SAMP), 4.15 (t, 1H, $J = 6.9$ Hz, ΦCHN), 6.32 (d, 1H, $J = 12.0$ Hz, $=\text{CHCO}$), 7.13 (d, 1H, $J = 12.0$ Hz, $\Phi\text{CH}=\text{C}$), 7.23-7.44 (m, 4H, $\text{H}_{\text{arom.}}$).

^{13}C NMR (CDCl_3): δ = 14.1 (CH_3), 22.5 (CH_2 hexyl), 23.0 (CH_2 SAMP), 26.7 (CH_2 hexyl), 27.3 (CH_2 SAMP), 29.1 (CH_2 hexyl), 30.9 (CH_2 hexyl), 31.7 (CH_2 hexyl), 53.1 (CH_2N SAMP), 58.9 (OCH_3 SAMP), 59.0 (ΦCHN), 59.3 (CH SAMP), 74.8 (CH_2O SAMP), 124.8 ($=\text{CHCO}$), 126.9 ($\text{CH}_{\text{arom.}}$), 127.7 ($\text{CH}_{\text{arom.}}$), 128.4 ($\text{CH}_{\text{arom.}}$), 128.9 ($\text{CH}_{\text{arom.}}$), 129.4 ($\Phi\text{CH}=\text{C}$), 130.2 ($\text{C}_{\text{arom.}}$), 136.0 ($\text{C}_{\text{arom.}}$), 168.4 (CO).

Anal. for $\text{C}_{22}\text{H}_{32}\text{N}_2\text{O}_2$: C, 74.12; H, 9.05; N, 7.86. Found: C, 74.01; H, 9.32; N, 7.69.

$[\alpha]_{\text{D}}^{25}$ ($c = 0.42$, CHCl_3) = -112.2

• **(5R)-6-((S)-2-methoxymethylpyrrolidin-1-yl)-5-methyl-5,6-dihydro-1,3-dioxo-6-azacyclohepta[f]inden-7-one (147):**



Yield: 41 % (81 mg)

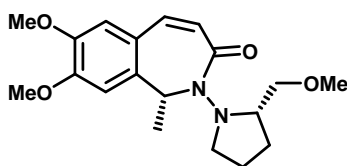
$^1\text{H NMR (CDCl}_3\text{)}$: $\delta = 1.56\text{--}1.69$ (m, 2H, $\text{CH}_2_{\text{SAMP}}$), 1.73 (d, 3H, $J = 7.0$ Hz, CH_3CH), 1.88–2.05 (m, 2H, $\text{CH}_2_{\text{SAMP}}$), 2.70 (dd, 1H, $J = 4.4\text{--}1.0$ Hz, $\text{CH}_2\text{N}_{\text{SAMP}}$), 3.05 (s, 3H, $\text{OCH}_3_{\text{SAMP}}$), 3.11–3.22 (m, 1H, $\text{CH}_2\text{N}_{\text{SAMP}}$), 3.23–3.51 (m, 2H, $\text{OCH}_2_{\text{SAMP}}$), 5.58 (q, 1H, $J = 7.75$ Hz, CH_{SAMP}), 4.39 (q, 1H, $J = 7.2$ Hz, ΦCHN), 6.02 (s, 2H, OCH_2O), 6.31 (d, 1H, $J = 12.0$ Hz, $=\text{CHCO}$), 6.83 (s, 1H, $\text{H}_{\text{arom.}}$), 6.93 (s, 1H, $\text{H}_{\text{arom.}}$), 6.96 (d, 1H, $J = 12.0$ Hz, $\Phi\text{CH}=\text{C}$).

$^{13}\text{C NMR (CDCl}_3\text{)}$: $\delta = 14.4$ (CH_3), 23.0 ($\text{CH}_2_{\text{SAMP}}$), 27.3 ($\text{CH}_2_{\text{SAMP}}$), 52.9 ($\text{CH}_2\text{N}_{\text{SAMP}}$), 54.9 (CHCH_3), 58.7 (CH_{SAMP}), 58.8 ($\text{OCH}_3_{\text{SAMP}}$), 74.6 ($\text{CH}_2\text{O}_{\text{SAMP}}$), 101.5 (OCH_2O), 104.9 ($\text{CH}_{\text{arom.}}$), 108.7 ($\text{CH}_{\text{arom.}}$), 126.5 ($=\text{CHCO}$), 129.3 ($2 \times \text{C}_{\text{arom.}}$), 135.8 ($\Phi\text{CH}=\text{C}$), 136.5 ($\text{C}_{\text{arom.}}$), 141.3 ($\text{C}_{\text{arom.}}$), 164.8 (CO).

Anal. for $\text{C}_{18}\text{H}_{22}\text{N}_2\text{O}_4$: C, 65.44; H, 6.71; N, 8.48. Found: C, 65.21; H, 6.58; N, 8.15.

$[\alpha]_{\text{D}}^{25}$ ($c = 0.63$, CHCl_3) = -129.6

• **(1R)-7,8-Dimethoxy-2-((S)-2-methoxymethylpyrrolidin-1-yl)-1-methyl-1,2-dihydrobenzo[c]azepin-3-one (148):**



Yield: 54 % (112 mg)

$^1\text{H NMR (CDCl}_3\text{)}$: $\delta = 1.51\text{--}1.69$ (m, 2H, $\text{CH}_2_{\text{SAMP}}$), 1.78 (d, 3H, $J = 7.1$ Hz, CH_3CH), 1.89–2.04 (m, 2H, $\text{CH}_2_{\text{SAMP}}$), 2.58–2.73 (m, 2H, $\text{CH}_2\text{N}_{\text{SAMP}}$), 2.99 (s, 3H, $\text{OCH}_3_{\text{SAMP}}$), 3.10–3.21 (m, 1H, CH_{SAMP}), 3.26–3.52 (m, 2H, CH_2O), 3.92 (s, 3H, OCH_3), 3.97 (s, 3H, OCH_3), 4.42 (q, 1H, $J = 7.05$ Hz, ΦCHN), 6.33 (d, 1H, $J = 12.0$ Hz, $=\text{CHCO}$), 6.87 (s, 1H, $\text{H}_{\text{arom.}}$), 6.93 (s, 1H, $\text{H}_{\text{arom.}}$), 7.01 (d, 1H, $J = 12.0$ Hz, $\Phi\text{CH}=\text{C}$).

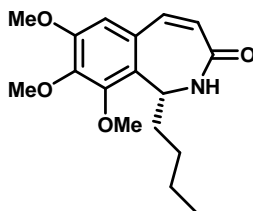
$^{13}\text{C NMR (CDCl}_3\text{)}$: $\delta = 14.2$ (CH_3), 23.0 ($\text{CH}_2_{\text{SAMP}}$), 27.3 ($\text{CH}_2_{\text{SAMP}}$), 53.0 ($\text{CH}_2\text{N}_{\text{SAMP}}$), 54.9 (CHCH_3), 56.0 (OCH_3), 56.1 (OCH_3), 58.8 (CH_{SAMP}), 59.1 ($\text{OCH}_3_{\text{SAMP}}$), 74.8 ($\text{CH}_2\text{O}_{\text{SAMP}}$), 107.1 ($\text{CH}_{\text{arom.}}$), 111.7 ($\text{CH}_{\text{arom.}}$), 126.3 ($=\text{CHCO}$), 128.1 ($\text{C}_{\text{arom.}}$), 132.6 ($\text{C}_{\text{arom.}}$), 134.8 ($\text{C}_{\text{arom.}}$), 135.9 ($\Phi\text{CH}=\text{C}$), 148.0 ($\text{C}_{\text{arom.}}$), 165.3 (CO).

Anal. for $\text{C}_{19}\text{H}_{26}\text{N}_2\text{O}_4$: C, 65.88; H, 7.56; N, 8.09. Found: C, 66.07; H, 7.47; N, 7.83.

$[\alpha]_{\text{D}}^{25}$ ($c = 0.88$, CHCl_3) = -107.3

b) Characterization of (1R)-Alkylbenzo[c]azepinones (149-152):

• (1R)-1-Butyl-7,8,9-trimethoxy-1,2-dihydro-2-benzo[c]azepin-3-one (149):



Yield: 50 % (92 mg)

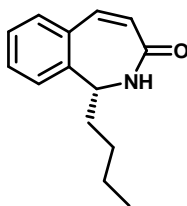
¹H NMR (CDCl₃): δ = 0.81 (t, 3H, *J* = 7.2 Hz, CH₃), 1.09-1.39 (m, 4H, 2 × CH₂ butyl), 1.53-1.95 (m, 2H, CH₂ butyl), 3.88 (s, 3H, OCH₃), 3.89 (s, 3H, OCH₃), 3.96 (s, 3H, OCH₃), 5.07-5.22 (m, 1H, ΦCHN), 6.18 (d, 1H, *J* = 12.1 Hz, =CHCO), 6.62 (s, 1H, H_{arom.}), 6.88 (d, 1H, *J* = 12.1 Hz, ΦCH=C) [NH not observed].

¹³C NMR (CDCl₃): δ = 14.0 (CH₃), 22.6 (CH₂ butyl), 29.8 (CH₂ butyl), 33.4 (CH₂ butyl), 55.8 (ΦCHN), 55.9 (2 × OCH₃), 60.8 (OCH₃), 109.0 (CH_{arom.}), 126.9 (=CHCO), 127.1 (C_{arom.}), 127.9 (C_{arom.}), 131.2 (C_{arom.}), 135.9 (ΦCH=), 148.9 (C_{arom.}), 152.3 (C_{arom.}), 168.2 (CO).

Anal. for C₁₇H₂₃NO₄: C, 66.86; H, 7.59; N, 4.59. Found: C, 67.02; H, 7.67; N, 4.86.

[α]_D²⁵ (c = 0.65, CHCl₃) = -168.3

• (1R)-1-Butyl-1,2-dihydro-2-benzo[c]azepin-3-one (150):



Yield: 48 % (62 mg)

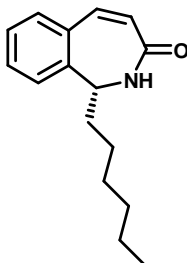
¹H NMR (CDCl₃): δ = 0.92 (t, 3H, *J* = 7.2 Hz, CH₃), 1.13-1.62 (m, 4H, 2 × CH₂ butyl), 1.96-2.11 (m, 2H, CH₂ butyl), 4.14 (t, 1H, *J* = 7.0 Hz, ΦCHN), 6.32 (d, 1H, *J* = 12.1 Hz, =CHCO), 6.90 (br s, 1H, NH), 7.14 (d, 1H, *J* = 12.1 Hz, ΦCH=C), 7.23-7.31 (m, 1H, H_{arom.}), 7.32-7.49 (m, 3H, H_{arom.}).

¹³C NMR (CDCl₃): δ = 14.0 (CH₃), 22.4 (CH₂ butyl), 28.9 (CH₂ butyl), 30.8 (CH₂ butyl), 53.9 (ΦCHN), 125 (=CHCO), 126.4 (CH_{arom.}), 127.6 (CH_{arom.}), 129.6 (CH_{arom.}), 130.2 (CH_{arom.}), 134.8 (C_{arom.}), 138.5 (ΦCH=), 140.7 (C_{arom.}), 168.4 (CO).

Anal. for C₁₄H₁₇NO: C, 78.10; H, 7.96; N, 6.51. Found: C, 77.97; H, 8.17; N, 6.66.

$[\alpha]_{\text{D}}^{25}$ (c = 0.67, CHCl₃) = -89.7

• **(1R)-1-Hexyl-1,2-dihydro-2-benzo[c]azepin-3-one (151):**



Yield: 42 % (61 mg)

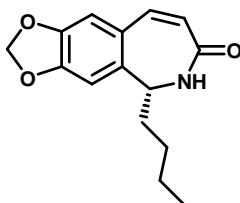
¹H NMR (CDCl₃): δ = 0.89 (t, 3H, *J* = 6.9 Hz, CH₃), 1.04-1.46 (m, 7H, 3 × CH₂ hexyl and 1H from CH₂ hexyl), 1.48-1.64 (m, 1H, CH₂ hexyl), 1.91-2.04 (m, 2H, CH₂ hexyl), 4.13 (t, 1H, *J* = 7.0 Hz, Φ CHN), 6.32 (d, 1H, *J* = 12.0 Hz, =CHCO), 7.13 (d, 1H, *J* = 12.0 Hz, Φ CH=C), 7.23-7.44 (m, 4H, H_{arom.}).

¹³C NMR (CDCl₃): δ = 14.1 (CH₃), 22.6 (CH₂ hexyl), 26.7 (CH₂ hexyl), 29.0 (CH₂ hexyl), 31.0 (CH₂ hexyl), 31.7 (CH₂ hexyl), 54.0 (Φ CHN), 125 (=CHCO), 126.4 (CH_{arom.}), 127.6 (CH_{arom.}), 129.6 (CH_{arom.}), 130.2 (CH_{arom.}), 134.8 (C_{arom.}), 138.4 (Φ CH=), 140.7 (C_{arom.}), 168.4 (CO).

Anal. for C₁₆H₂₁NO: C, 78.97; H, 8.70; N, 5.76. Found: C, 79.13; H, 8.47; N, 6.01.

$[\alpha]_{\text{D}}^{25}$ (c = 1.22, CHCl₃) = -99.5

• **(5R)-5-butyl-5,6-dihydro-1,3-dioxo-6-azacyclohepta[f]inden-7-one (152):**



Yield: 48 % (75 mg)

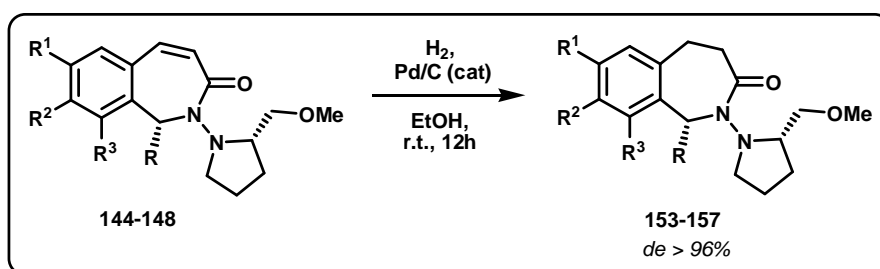
¹H NMR (CDCl₃): δ = 0.75-1.03 (m, 3H, CH₃), 1.14-1.48 (m, 4H, 2 × CH₂ butyl), 1.89-2.08 (m, 2H, CH₂ butyl), 4.02-4.18 (m, 1H, Φ CHN), 6.03 (s, 2H, OCH₂O), 6.05-6.17 (br s, 1H, NH), 6.25 (d, 1H, *J* = 12.0 Hz, =CHCO), 6.82 (s, 1H, H_{arom.}), 7.02 (d, 1H, *J* = 12.0 Hz, Φ CH=C), 7.28 (s, 1H, H_{arom.}).

^{13}C NMR (CDCl_3): $\delta = 14.3$ (CH_3), 22.5 (CH_2 butyl), 29.8 (CH_2 butyl), 33.6 (CH_2 butyl), 54.1 (ΦCHN), 101.6 (OCH_2O), 104.9 ($\text{CH}_{\text{arom.}}$), 108.7 ($\text{CH}_{\text{arom.}}$), 126.4 ($=\text{CHCO}$), 129.1 ($\text{C}_{\text{arom.}}$), 129.3 ($\text{C}_{\text{arom.}}$), 135.7 ($\Phi\text{CH=}$), 135.8 ($\text{C}_{\text{arom.}}$), 141.2 ($\text{C}_{\text{arom.}}$), 166.4 (CO).

Anal. for $\text{C}_{15}\text{H}_{17}\text{NO}_3$: C, 69.48; H, 6.61; N, 5.40. Found: C, 69.58; H, 6.54; N, 5.22.

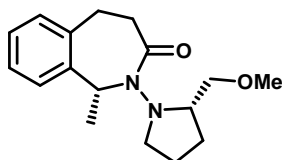
$[\alpha]_{\text{D}}^{25}$ ($c = 0.75$, CHCl_3) = -114.4

2) **General Procedure for catalytic hydrogenation – Synthesis of compounds (153-157):**



A solution of the appropriate (1*R*)-Alkyl-(*S*)-*N*-(SMP)-benzo[*c*]azepinones (**144-148**) in anhydrous EtOH (8 mL) was stirred with activated Pd/C (10%, 5 mg) at room temperature, under hydrogen atmosphere for 12 h, after which time TLC indicated complete consumption of the starting material. The mixture was filtered through a pad of Celite, which was further eluted with EtOH (10 mL) and then CH_2Cl_2 (20 mL). Evaporation of the solvent under reduced pressure furnished an oily residue, which was purified by flash column chromatography [ethyl acetate/hexanes (40/60) as eluent] to afford the expected compound (**153-157**) as pale grey oil.

• **(1*R*)-2-((*S*)-2-methoxymethylpyrrolidin-1-yl)-1-methyl-1,2,4,5-tetrahydro-benzo[*c*]azepin-3-one (153):**



Yield: 91 % (66 mg)

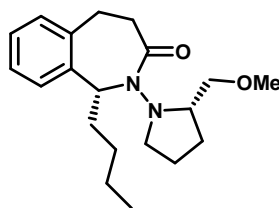
^1H NMR (CDCl_3): $\delta = 1.15$ -1.30 (m, 1H, CH_2 SAMP), 1.51-1.65 (m, 1H, CH_2 SAMP), 1.70 (d, 3H, $J = 7.0$ Hz, CH_3CH), 1.80-1.94 (m, 1H, CH_2 SAMP), 1.96-2.13 (m, 1H, CH_2 SAMP), 2.67-3.02 (m, 5H, 1H from CH_2N SAMP and $2 \times \text{CH}_2$), 3.07 (s, 3H, OCH_3 SAMP), 3.09-3.18 (m, 2H, OCH_2 SAMP), 3.23-3.44 (m, 1H, CH_2N SAMP), 3.51-3.76 (m, 1H, CH SAMP), 4.98-5.11 (m, 1H, CHCH_3), 7.06-7.22 (m, 4H, $\text{H}_{\text{arom.}}$)

^{13}C NMR (CDCl_3): $\delta = 18.9$ (CH_3), 22.9 ($\text{CH}_2_{\text{SAMP}}$), 27.3 ($\text{CH}_2_{\text{SAMP}}$), 29.4 (ΦCH_2), 35.3 (CH_2CO), 47.7 (ΦCHN), 52.9 ($\text{CH}_2\text{N}_{\text{SAMP}}$), 58.6 (CH_{SAMP}), 58.8 ($\text{OCH}_3_{\text{SAMP}}$), 74.7 ($\text{CH}_2\text{O}_{\text{SAMP}}$), 124.0 ($\text{CH}_{\text{arom.}}$), 126.7 ($\text{CH}_{\text{arom.}}$), 128.2 ($\text{CH}_{\text{arom.}}$), 128.8 ($\text{CH}_{\text{arom.}}$), 139.8 ($\text{C}_{\text{arom.}}$), 140.1 ($\text{C}_{\text{arom.}}$), 173.6 (CO).

Anal. for $\text{C}_{17}\text{H}_{24}\text{N}_2\text{O}_2$: C, 70.80; H, 8.39; N, 9.71. Found: C, 70.63; H, 8.58; N, 9.57.

$[\alpha]_{\text{D}}^{25}$ ($c = 1.05$, CHCl_3) = -17.3

• **(1R)-1-Butyl-2-((S)-2-methoxymethylpyrrolidin-1-yl)-1,2,4,5-tetrahydro-benzo[c]-azepin-3-one (154):**



Yield: 85 % (84 mg)

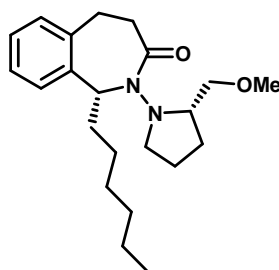
^1H NMR (CDCl_3): $\delta = 0.88$ (t, 3H, $J = 7.0$ Hz, CH_3), 1.02 - 1.64 (m, 6H, $2 \times \text{CH}_2_{\text{butyl}}$ and $\text{CH}_2_{\text{SAMP}}$), 1.80 - 1.91 (m, 1H, $\text{CH}_2_{\text{SAMP}}$), 1.94 - 2.33 (m, 3H, 1H from $\text{CH}_2_{\text{SAMP}}$ and $\text{CH}_2_{\text{butyl}}$), 2.67 - 3.02 (m, 5H, 1H from $\text{CH}_2\text{N}_{\text{SAMP}}$ and $2 \times \text{CH}_2$), 3.08 (s, 3H, $\text{OCH}_3_{\text{SAMP}}$), 3.12 - 3.31 (m, 3H, 1H from $\text{CH}_2\text{N}_{\text{SAMP}}$ and $\text{OCH}_2_{\text{SAMP}}$), 3.51 - 3.76 (m, 1H, CH_{SAMP}), 4.89 - 5.06 (m, 1H, ΦCHN), 7.02 - 7.26 (m, 4H, $\text{H}_{\text{arom.}}$)

^{13}C NMR (CDCl_3): $\delta = 14.1$ (CH_3), 22.5 ($\text{CH}_2_{\text{butyl}}$), 22.8 ($\text{CH}_2_{\text{SAMP}}$), 27.4 ($\text{CH}_2_{\text{SAMP}}$), 28.4 ($\text{CH}_2_{\text{butyl}}$), 28.9 ($\text{CH}_2_{\text{butyl}}$), 33.3 (ΦCH_2), 35.6 (CH_2CO), 53.0 ($\text{CH}_2\text{N}_{\text{SAMP}}$), 53.4 (ΦCHN), 58.8 (CH_{SAMP}), 58.9 ($\text{OCH}_3_{\text{SAMP}}$), 74.5 ($\text{CH}_2\text{O}_{\text{SAMP}}$), 125.1 ($\text{CH}_{\text{arom.}}$), 126.7 ($\text{CH}_{\text{arom.}}$), 128.0 ($\text{CH}_{\text{arom.}}$), 129.2 ($\text{CH}_{\text{arom.}}$), 139.8 ($\text{C}_{\text{arom.}}$), 140.0 ($\text{C}_{\text{arom.}}$), 174.1 (CO).

Anal. for $\text{C}_{20}\text{H}_{30}\text{N}_2\text{O}_2$: C, 72.69; H, 9.15; N, 8.48. Found: C, 72.57; H, 8.89; N, 8.74.

$[\alpha]_{\text{D}}^{25}$ ($c = 0.74$, CHCl_3) = -19.7

• **(1R)-1-Hexyl-2-((S)-2-methoxymethylpyrrolidin-1-yl)-1,2,4,5-tetrahydro-benzo[c]-azepin-3-one (155):**



Yield: 88 % (95 mg)

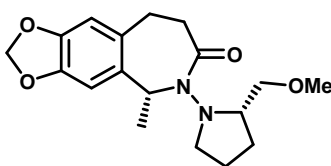
$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3): δ = 0.85 (t, 3H, J = 7.1 Hz, CH_3), 1.03-1.72 (m, 8H, $3 \times \text{CH}_2$ hexyl and CH_2 SAMP), 1.74-1.93 (m, 3H, 1H from CH_2 SAMP and CH_2 hexyl), 1.96-2.29 (m, 3H, 1H from CH_2 SAMP and CH_2 hexyl), 2.62-3.01 (m, 5H, 1H from CH_2N SAMP and $2 \times \text{CH}_2$), 3.05 (s, 3H, OCH_3 SAMP), 3.09-3.26 (m, 3H, 1H from CH_2N SAMP and OCH_2 SAMP), 3.44-3.62 (m, 1H, CH SAMP), 4.77-4.96 (m, 1H, ΦCHN), 6.98-7.23 (m, 4H, $\text{H}_{\text{arom.}}$).

$^{13}\text{C NMR}$ (CDCl_3): δ = 14.0 (CH_3), 22.5 (CH_2 hexyl), 22.7 (CH_2 SAMP), 26.7 (CH_2 hexyl), 27.5 (CH_2 SAMP), 28.4 (CH_2 hexyl), 29.1 (CH_2 hexyl), 31.7 (CH_2 hexyl), 33.5 (ΦCH_2), 35.4 (CH_2CO), 52.9 (CH_2N SAMP), 53.6 (ΦCHN), 58.7 (CH SAMP), 58.8 (OCH_3 SAMP), 74.6 (CH_2O SAMP), 126.8 ($\text{CH}_{\text{arom.}}$), 128.5 ($\text{CH}_{\text{arom.}}$), 128.6 ($\text{CH}_{\text{arom.}}$), 129.1 ($\text{CH}_{\text{arom.}}$), 137.1 ($\text{C}_{\text{arom.}}$), 139.8 ($\text{C}_{\text{arom.}}$), 174.0 (CO).

Anal. for $\text{C}_{22}\text{H}_{34}\text{N}_2\text{O}_2$: C, 73.70; H, 9.56; N, 7.81. Found: C, 73.87; H, 9.42; N, 7.57.

$[\alpha]_{\text{D}}^{25}$ (c = 0.64, CHCl_3) = -21.4

• **(5R)-6-((S)-2-methoxymethylpyrrolidin-1-yl)-5-methyl-5,6,8,9-tetrahydro-1,3-dioxo-6-azacyclohepta[f]inden-7-one (156):**



Yield: 82 % (82 mg)

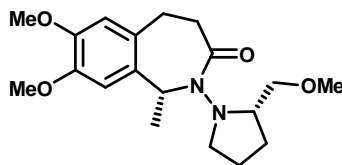
$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3): δ = 1.46-1.63 (m, 2H, CH_2 SAMP), 1.74 (d, 3H, J = 7.0 Hz, CH_3CH), 1.86-2.05 (m, 2H, CH_2 SAMP), 2.51-2.64 (m, 1H, CH_2N SAMP), 2.68-3.09 (m, 5H, $2 \times \text{CH}_2$ and 1H from CH_2N SAMP), 3.06 (s, 3H, OCH_3 SAMP), 3.10-3.48 (m, 3H, 1H CH SAMP and OCH_2 SAMP), 4.77-4.95 (m, 1H, ΦCHN), 6.01 (s, 2H, OCH_2O), 6.86 (s, 1H, $\text{H}_{\text{arom.}}$), 6.93 (s, 1H, $\text{H}_{\text{arom.}}$).

$^{13}\text{C NMR}$ (CDCl_3): δ = 16.7 (CH_3), 23.0 (CH_2 SAMP), 27.3 (CH_2 SAMP), 32.1 (ΦCH_2), 35.4 (CH_2CO), 52.9 (CH_2N SAMP), 54.7 (CHCH_3), 58.7 (CH SAMP), 58.8 (OCH_3 SAMP), 74.6 (CH_2O SAMP), 101.4 (OCH_2O), 105.2 ($\text{CH}_{\text{arom.}}$), 108.4 ($\text{CH}_{\text{arom.}}$), 129.2 ($\text{C}_{\text{arom.}}$), 129.3 ($\text{C}_{\text{arom.}}$), 136.2 ($\text{C}_{\text{arom.}}$), 141.8 ($\text{C}_{\text{arom.}}$), 169.8 (CO).

Anal. for $\text{C}_{18}\text{H}_{24}\text{N}_2\text{O}_4$: C, 65.04; H, 7.28; N, 8.43. Found: C, 64.85; H, 7.59; N, 8.47.

$[\alpha]_{\text{D}}^{25}$ (c = 0.48, CHCl_3) = -36.9

• **(1R)-7,8-Dimethoxy-2-((S)-2-methoxymethylpyrrolidin-1-yl)-1-methyl-1,2,4,5-tetrahydro-benzo[c]-azepin-3-one (157):**



Yield: 87 % (91 mg)

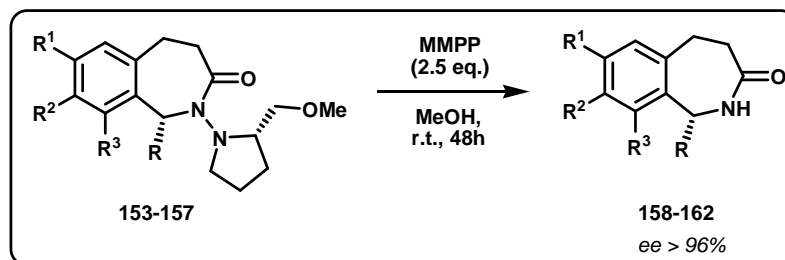
$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3): δ = 1.39-1.58 (m, 2H, CH_2 SAMP), 1.72 (d, 3H, J = 7.0 Hz, CH_3CH), 1.84-1.99 (m, 1H, CH_2 SAMP), 2.02-2.17 (m, 1H, CH_2 SAMP), 2.54-2.67 (m, 1H, CH_2N SAMP), 2.69-3.03 (m, 5H, $2 \times \text{CH}_2$ and 1H from CH_2N SAMP), 3.07 (s, 3H, OCH_3 SAMP), 3.11-3.22 (m, 1H, CH SAMP), 3.23-3.51 (m, 2H, CH_2O SAMP), 3.88 (s, 3H, OCH_3), 3.91 (s, 3H, OCH_3), 4.87-5.02 (m, 1H, ΦCHN), 6.88 (s, 1H, $\text{H}_{\text{arom.}}$), 6.94 (s, 1H, $\text{H}_{\text{arom.}}$)

$^{13}\text{C NMR}$ (CDCl_3): δ = 18.4 (CH_3), 22.9 (CH_2 SAMP), 27.4 (CH_2 SAMP), 31.4 (ΦCH_2), 35.4 (CH_2CO), 52.9 (CH_2N SAMP), 54.2 (CHCH_3), 56.0 (OCH_3), 56.1 (OCH_3), 58.9 (CH SAMP), 59.0 (OCH_3 SAMP), 74.9 (CH_2O SAMP), 107.2 ($\text{CH}_{\text{arom.}}$), 111.5 ($\text{CH}_{\text{arom.}}$), 128.0 ($\text{C}_{\text{arom.}}$), 132.6 ($\text{C}_{\text{arom.}}$), 134.7 ($\text{C}_{\text{arom.}}$), 148.1 ($\text{C}_{\text{arom.}}$), 171.9 (CO).

Anal. for $\text{C}_{19}\text{H}_{28}\text{N}_2\text{O}_4$: C, 65.49; H, 8.10; N, 8.04. Found: C, 65.64; H, 7.89; N, 8.26.

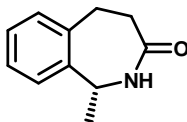
$[\alpha]_{\text{D}}^{25}$ (c = 0.83, CHCl_3) = -19.6

3) General procedure for removal of the chiral auxiliary – Synthesis of compounds (158-162):



Magnesium monoperoxyphthalate hexahydrate (MMPP) (247 mg, 0.5 mmol) was added to a stirred solution of SAMP-benzazepinone (**153-157**) (0.2 mmol) in MeOH (5 mL). The resulting mixture was stirred at room temperature under argon for 48 hours. The mixture was then poured into CH₂Cl₂ (20 mL) and treated with a saturated NaHCO₃ solution (20 mL). The aqueous layer was extracted with CH₂Cl₂ (3 × 15 mL), and the combined organic extracts were washed with water (15 mL) and brine (15 mL) and finally dried (MgSO₄). Evaporation of the solvent furnished an oily product, which was purified by flash column chromatography [ethyl acetate as eluent] to afford the expected compound (**158-162**) as pale yellow viscous oil.

• (1R)-1-methyl-1,2,4,5-tetrahydro-benzo[c]-azepin-3-one (158):



Yield: 81 % (28 mg)

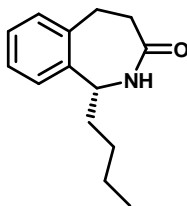
¹H NMR (CDCl₃): δ = 1.66 (d, 3H, *J* = 7.0 Hz, CH₃CH), 2.49-2.68 (m, 1H, CH₂CO), 2.79-3.04 (m, 2H, ΦCH₂), 3.19-3.41 (m, 1H, CH₂CO), 4.85-5.01 (m, 1H, CHCH₃), 6.16-6.44 (br. s, 1H, NH), 7.05-7.31 (m, 4H, H_{arom.}).

¹³C NMR (CDCl₃): δ = 18.9 (CH₃), 29.4 (ΦCH₂), 35.3 (CH₂CO), 47.7 (ΦCHN), 124.0 (CH_{arom.}), 126.8 (CH_{arom.}), 128.2 (CH_{arom.}), 128.9 (CH_{arom.}), 139.9 (C_{arom.}), 140.4 (C_{arom.}), 173.9 (CO).

Anal. for C₁₁H₁₃NO: C, 75.40; H, 7.48; N, 7.99. Found: C, 75.62; H, 7.77; N, 8.11.

[α]_D²⁵ (c = 0.60, CHCl₃) = -15.1

• **(1R)-1-butyl-1,2,4,5-tetrahydro-benzo[c]-azepin-3-one (159):**



Yield: 66 % (28 mg)

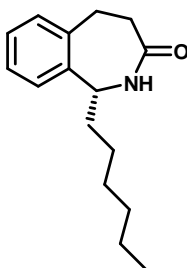
$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3): δ = 0.61-1.02 (m, 3H, CH_3), 1.04-1.65 (m, 4H, $2 \times \text{CH}_2$ butyl), 1.81-2.14 (m, 2H, CH_2 butyl), 2.49-2.73 (m, 1H, CH_2CO), 2.75-3.01 (m, 2H, ΦCH_2), 3.04-3.41 (m, 1H, CH_2CO), 4.49-4.69 (m, 1H, ΦCHN), 6.26-6.51 (br s, 1H, NH), 7.06-7.51 (m, 4H, $\text{H}_{\text{arom.}}$).

$^{13}\text{C NMR}$ (CDCl_3): δ = 14.0 (CH_3), 22.5 (CH_2 butyl), 28.4 (CH_2 butyl), 28.9 (CH_2 butyl), 33.3 (ΦCH_2), 35.6 (CH_2CO), 53.4 (ΦCHN), 125.1 ($\text{CH}_{\text{arom.}}$), 126.7 ($\text{CH}_{\text{arom.}}$), 128.0 ($\text{CH}_{\text{arom.}}$), 129.2 ($\text{CH}_{\text{arom.}}$), 139.8 ($\text{C}_{\text{arom.}}$), 140.0 ($\text{C}_{\text{arom.}}$), 174.1 (CO).

Anal. for $\text{C}_{14}\text{H}_{19}\text{NO}$: C, 77.38; H, 8.81; N, 6.45. Found: C, 77.21; H, 8.54; N, 6.54.

$[\alpha]_{\text{D}}^{25}$ ($c = 0.64$, CHCl_3) = -18.1

• **(1R)-1-hexyl-1,2,4,5-tetrahydro-benzo[c]-azepin-3-one (160):**



Yield: 59 % (24 mg)

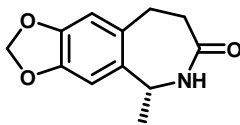
$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3): δ = 0.92 (t, 3H, $J = 6.8$ Hz, CH_3), 1.03-1.66 (m, 8H, $4 \times \text{CH}_2$ hexyl), 1.80-2.15 (m, 2H, CH_2 hexyl), 2.55-2.73 (m, 1H, CH_2CO), 2.78-3.01 (m, 2H, ΦCH_2), 3.09-3.32 (m, 1H, CH_2CO), 4.50-4.68 (m, 1H, ΦCHN), 6.26-6.57 (br s, 1H, NH), 7.09-7.32 (m, 1H, $\text{H}_{\text{arom.}}$), 7.35-7.51 (m, 2H, $\text{H}_{\text{arom.}}$), 7.58-7.67 (m, 1H, $\text{H}_{\text{arom.}}$).

$^{13}\text{C NMR}$ (CDCl_3): δ = 14.0 (CH_3), 22.6 (CH_2 hexyl), 26.7 (CH_2 hexyl), 28.4 (CH_2 hexyl), 29.1 (CH_2 hexyl), 31.6 (CH_2 hexyl), 33.5 (ΦCH_2), 35.5 (CH_2CO), 53.4 (ΦCHN), 126.8 ($\text{CH}_{\text{arom.}}$), 128.6 ($2 \times \text{CH}_{\text{arom.}}$), 129.1 ($\text{CH}_{\text{arom.}}$), 137.1 ($\text{C}_{\text{arom.}}$), 139.8 ($\text{C}_{\text{arom.}}$), 174.0 (CO).

Anal. for $\text{C}_{16}\text{H}_{23}\text{NO}$: C, 78.32; H, 9.45; N, 5.71. Found: C, 78.53; H, 9.51; N, 5.56.

$[\alpha]_{\text{D}}^{25}$ ($c = 0.71$, CHCl_3) = -16.9

• **(5R)-5-methyl-5,6,8,9-tetrahydro-1,3-dioxo-6-azacyclohepta[f]inden-7-one (161):**



Yield: 78 % (34 mg)

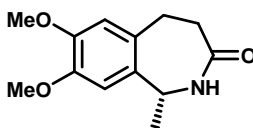
$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3): δ = 1.64 (d, 3H, J = 7.1 Hz, CH_3CH), 2.52-2.72 (m, 1H, CH_2CO), 2.75-3.01 (m, 2H, ΦCH_2), 3.04-3.28 (m, 1H, CH_2CO), 4.62-4.81 (m, 1H, CHCH_3), 6.01 (s, 2H, OCH_2O), 6.04-6.27 (br s, 1H, NH), 6.88 (s, 1H, $\text{H}_{\text{arom.}}$), 6.92 (s, 1H, $\text{H}_{\text{arom.}}$)

$^{13}\text{C NMR}$ (CDCl_3): δ = 19.3 (CH_3), 32.1 (ΦCH_2), 35.9 (CH_2CO), 50.9 (ΦCHN), 101.1 (OCH_2O), 104.8 ($\text{CH}_{\text{arom.}}$), 108.8 ($\text{CH}_{\text{arom.}}$), 129.4 ($\text{C}_{\text{arom.}}$), 129.5 ($\text{C}_{\text{arom.}}$), 136.2 ($\text{C}_{\text{arom.}}$), 141.5 ($\text{C}_{\text{arom.}}$), 172.9 (CO).

Anal. for $\text{C}_{12}\text{H}_{13}\text{NO}_3$: C, 65.74; H, 5.98; N, 6.39. Found: C, 65.48; H, 6.12; N, 6.65.

$[\alpha]_{\text{D}}^{25}$ (c = 0.47, CHCl_3) = -25.5

• **(1R)-7,8-Dimethoxy-1-methyl-1,2,4,5-tetrahydro-benzo[*c*]-azepin-3-one (162):**



Yield: 57 % (27 mg)

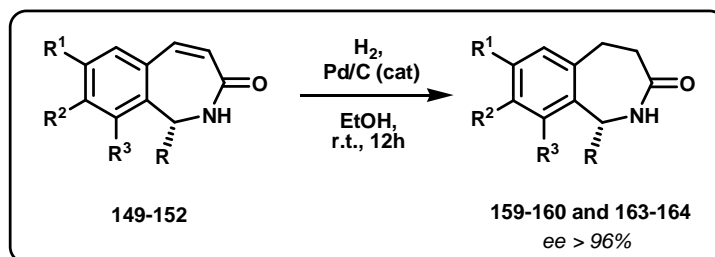
$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3): δ = 1.68 (d, 3H, J = 6.9 Hz, CH_3CH), 2.51-2.69 (m, 1H, CH_2CO), 2.76-2.99 (m, 2H, ΦCH_2), 3.12-3.31 (m, 1H, CH_2CO), 3.88 (s, 3H, OCH_3), 3.89 (s, 3H, OCH_3), 4.82-5.03 (m, 1H, CHCH_3), 6.72 (s, 1H, $\text{H}_{\text{arom.}}$), 6.74 (s, 1H, $\text{H}_{\text{arom.}}$) [NH not observed].

$^{13}\text{C NMR}$ (CDCl_3): δ = 19.6 (CH_3), 29.3 (ΦCH_2), 36.1 (CH_2CO), 48.3 (ΦCHN), 55.9 (OCH_3), 56.1 (OCH_3), 110.6 ($\text{CH}_{\text{arom.}}$), 111.2 ($\text{CH}_{\text{arom.}}$), 128.0 ($\text{C}_{\text{arom.}}$), 132.8 ($\text{C}_{\text{arom.}}$), 146.8 ($\text{C}_{\text{arom.}}$), 147.3 ($\text{C}_{\text{arom.}}$), 174.9 (CO).

Anal. for $\text{C}_{13}\text{H}_{17}\text{NO}_3$: C, 66.36; H, 7.28; N, 5.95. Found: C, 66.56; H, 7.58; N, 6.11.

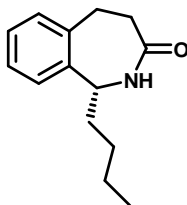
$[\alpha]_{\text{D}}^{25}$ (c = 0.51, CHCl_3) = -17.4

4) Synthesis of compounds (159-160 and 163-164) from (149-152):



Catalytic hydrogenation of compounds (149-152) (0.3 mmol) as previously described delivered the expected tetrahydrobenzazepinones (159-160 and 163-164).

• (1*R*)-1-butyl-1,2,4,5-tetrahydro-benzo[*c*]-azepin-3-one (159):

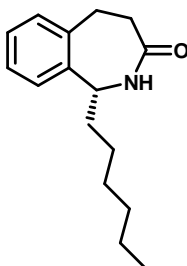


Yield: 92 % (59 mg)

¹H NMR (CDCl₃): δ = Already described.

¹³C NMR (CDCl₃): δ = Already described.

• (1*R*)-1-hexyl-1,2,4,5-tetrahydro-benzo[*c*]-azepin-3-one (160):

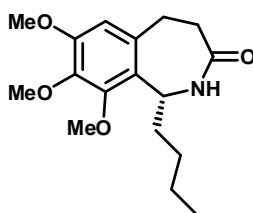


Yield: 95 % (58 mg)

¹H NMR (CDCl₃): δ = Already described.

¹³C NMR (CDCl₃): δ = Already described.

• **(1R)-1-butyl-7,8,9-trimethoxy-1,2,4,5-tetrahydro-benzo[c]-azepin-3-one (163):**



Yield: 90 % (70 mg)

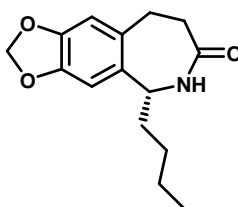
¹H NMR (CDCl₃): δ = 0.66-0.99 (m, 3H, CH₃), 1.04-1.51 (m, 4H, 2 × CH₂ butyl), 1.53-1.94 (m, 2H, CH₂ butyl), 2.46-2.64 (m, 1H, CH₂CO), 2.75-3.19 (m, 3H, 1H from CH₂CO and Φ CH₂), 3.84 (s, 3H, OCH₃), 3.86 (s, 3H, OCH₃), 3.88 (s, 3H, OCH₃), 5.09-5.23 (m, 1H, Φ CHN), 6.06-6.27 (br. s, 1H, NH), 6.61 (s, 1H, H_{arom.}).

¹³C NMR (CDCl₃): δ = 14.0 (CH₃), 22.5 (CH₂ butyl), 29.3 (CH₂ butyl), 29.7 (CH₂ butyl), 32.6 (Φ CH₂), 37.0 (CH₂CO), 55.8 (Φ CHN), 55.9 (OCH₃), 56.0 (OCH₃), 59.0 (OCH₃), 108.5 (CH_{arom.}), 127.4 (C_{arom.}), 127.6 (C_{arom.}), 129.9 (C_{arom.}), 149.1 (C_{arom.}), 151.2 (C_{arom.}), 171.3 (CO).

Anal. for C₁₇H₂₅NO₄: C, 66.43; H, 8.20; N, 4.56. Found: C, 66.56; H, 8.24; N, 4.35.

$[\alpha]_D^{25}$ (c = 0.50, CHCl₃) = -36.2

• **(5R)-5-methyl-5,6,8,9-tetrahydro-1,3-dioxo-6-azacyclohepta[f]inden-7-one (164):**



Yield: 90 % (70 mg)

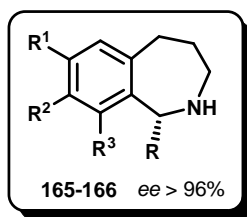
¹H NMR (CDCl₃): δ = 0.76-1.02 (m, 3H, CH₃), 1.09-1.49 (m, 4H, 2 × CH₂ butyl), 1.87-2.09 (m, 2H, CH₂ butyl), 2.52-2.77 (m, 1H, CH₂CO), 2.78-3.28 (m, 3H, 1H from CH₂CO and Φ CH₂), 4.42-4.69 (m, 1H, Φ CHN), 6.03 (s, 2H, OCH₂O), 6.09-6.32 (br. s, 1H, NH), 6.83 (s, 1H, H_{arom.}), 6.96 (s, 1H, H_{arom.}).

¹³C NMR (CDCl₃): δ = 18.3 (CH₃), 22.5 (CH₂ butyl), 28.8 (CH₂ butyl), 29.6 (CH₂ butyl), 32.8 (Φ CH₂), 35.4 (CH₂CO), 53.9 (Φ CHN), 101.2 (OCH₂O), 104.9 (CH_{arom.}), 108.6 (CH_{arom.}), 129.1 (C_{arom.}), 129.3 (C_{arom.}), 136.1 (C_{arom.}), 141.2 (C_{arom.}), 172.8 (CO).

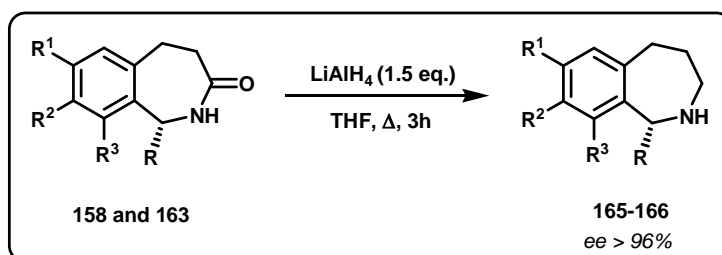
Anal. for C₁₅H₁₉NO₃: C, 68.94; H, 7.33; N, 5.36. Found: C, 68.98; H, 7.07; N, 5.14.

$[\alpha]_D^{25}$ (c = 0.53, CHCl₃) = -37.2

IV – Synthesis of (1*R*)-1-alkyl-tetrahydrobenzo[*c*]azepines (165-166):

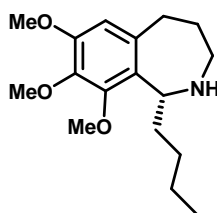


1) Synthesis of (165-166) by reduction of lactams (158 & 163):



A solution of lactam (**158 or 163**) (0.2 mmol) in THF (2 mL) was slowly added at 0°C under Ar to a suspension of LiAlH₄ (10 mg, 0.3 mmol) in anhydrous THF (5 mL). The resulting mixture was stirred under reflux for 3 h. After careful hydrolysis with ice-water (0.5 mL), the resulting suspension was filtered. The residue was washed thoroughly with Et₂O (5 mL) and CH₂Cl₂ (5 mL). The filtrate was extracted with CH₂Cl₂ (3 × 5 mL) and dried (Na₂SO₄) and the solvent evaporated under reduced pressure. Purification by flash column chromatography [acetone/methanol (95/5) as eluent] afforded the desired benzazepines (**165-166**).

• **(1*R*)-1-Butyl-7,8,9-trimethoxy-2,3,4,5-tetrahydro-1*H*-benzo[*c*]azepine (165):**



Yield: 68 % (44 mg)

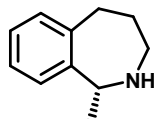
¹H NMR (CDCl₃): δ = 0.79-1.01 (m, 3H, CH₃), 1.12-1.63 (m, 7H, 2 × CH₂ butyl, CH₂ and NH), 1.56-1.97 (m, 3H, CH₂ butyl and 1H from CH₂), 2.69-3.12 (m, 3H, CH₂ and 1H from CH₂), 3.77 (s, 3H, OCH₃), 3.79 (s, 3H, OCH₃), 3.81 (s, 3H, OCH₃), 3.87-4.03 (m, 1H, ΦCHN), 6.17 (s, 1H, H_{arom.}).

¹³C NMR (CDCl₃): δ = 14.0 (CH₃), 22.5 (CH₂ butyl), 29.2 (CH₂ butyl), 29.9 (CH₂), 30.0 (CH₂), 35.2 (Φ CH₂), 51.1 (CH₂N), 55.8 (OCH₃), 55.8 (Φ CHN), 55.9 (OCH₃), 57.9 (OCH₃), 105.7 (CH_{arom.}), 123.1 (C_{arom.}), 127.7 (C_{arom.}), 132.6 (C_{arom.}), 148.2 (C_{arom.}), 150.1 (C_{arom.}).

Anal. for C₁₇H₂₇NO₃: C, 69.59; H, 9.28; N, 4.77. Found: C, 69.55; H, 9.54; N, 4.58.

$[\alpha]_D^{25}$ (c = 0.43, CHCl₃) = -21.4

• **(1R)-1-methyl-2,3,4,5-tetrahydro-1H-benzo[c]-azepine (166):**



Yield: 81 % (26 mg)

¹H NMR (CDCl₃): δ = 1.43 (br s, 1H, NH), 1.51 (d, 3H, J = 6.9 Hz, CH₃), 1.47-1.60 (m, 2H, CH₂), 1.70-1.80 (m, 1H, 1H CH₂), 2.86 (ddd, 1H, J = 2.2-7.3-14.2 Hz, 1H CH₂), 3.01-3.15 (m, 2H, CH₂), 4.06 (q, 1H, J = 6.9 Hz, CHCH₃), 7.10-7.30 (m, 4H, H_{arom.}).

¹³C NMR (CDCl₃): δ = 20.7 (CH₃), 29.9 (CH₂), 35.5 (Φ CH₂), 51.3 (CH₂N), 55.6 (CHCH₃), 124.5 (CH_{arom.}), 125.9 (CH_{arom.}), 126.6 (CH_{arom.}), 129.3 (CH_{arom.}), 142.2 (C_{arom.}), 145.4 (C_{arom.}).

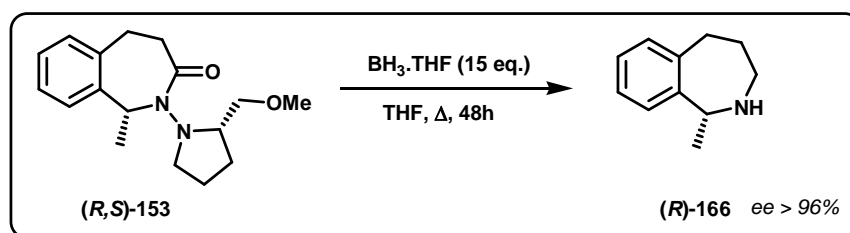
Anal. for C₁₁H₁₅N: C, 81.94; H, 9.38; N, 8.69. Found: C, 82.12; H, 9.52; N, 8.44.

$[\alpha]_D^{25}$ (c = 1.05, CHCl₃) = -13.2.

Optical rotation value and spectroscopic data for **(166)** matched those reported for (1S)-1-methyl-2,3,4,5-tetrahydro-1H-benzo[c]-azepine, but with opposite sign.¹⁰

¹⁰ Meyers, A.I., Hutchings R.H., *Tetrahedron*, **1993**, 49, 1807.

2) Synthesis of (166) from (153):



BH₃.THF (3.3 mL, 3.3 mmol, 1M solution in THF) was slowly added to an ice-cooled stirred solution of tetrahydrobenzazepinone (**153**) (65 mg, 0.22 mmol) in dry THF (4 mL) under argon. The mixture was stirred at 0°C for 1 h and then heated to reflux for 48 h. After cooling, aqueous 6 N NaOH (2 mL) was added and the resulting mixture was stirred at r.t. for 1 h and then heated to reflux for 1 h. The mixture was concentrated under reduced pressure. The residue was dissolved in CH₂Cl₂ (10 mL) and washed with water (10 mL). The aqueous layer was washed with CH₂Cl₂ (3 × 10 mL), the combined organic fractions were dried (MgSO₄), and the solvent evaporated under reduced pressure. Purification by flash column chromatography [acetone/methanol (95/5) as eluent] delivered the desired (1*R*)-1-methyl-2,3,4,5-tetrahydro-1*H*-benzo[*c*]-azepine (**166**).

Yield: 73 % (26 mg)

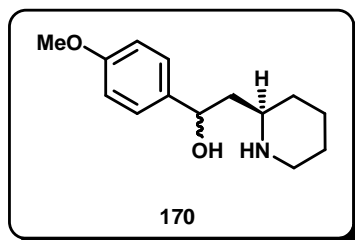
Optical rotation value and spectroscopic data for (**166**) matched those reported for (1*S*)-1-methyl-2,3,4,5-tetrahydro-1*H*-benzo[*c*]-azepine, but with opposite sign.¹⁰

References relating to Experimental Part - B

1. Brown, E., Robin, J-P., Dhal, R., *Tetrahedron*, **1982**, 38, 2569.
2. Khanapure, S.P., Biehl, E.R., *J. Org. Chem.*, **1990**, 55, 1471.
3. Camacho-Davila, A., Herndon, J.W., *J. Org. Chem.*, **2006**, 71, 6682.
4. Warshawsky, A.M., Meyers, A.I., *J. Am. Chem. Soc.*, **1990**, 112, 8090.
5. Ma, W., Slebodnick, C., Ibers, J. A., *J. Org. Chem.*, **1993**, 58, 1471.
6. Meyers, A. I., Flisak, J. R., Aitken, R. A., *J. Am. Chem. Soc.*, **1987**, 109, 5546.
7. Schnatter, W.F.K., Almarsson, O., Bruice, T.C., *Tetrahedron*, **1991**, 47, 8687.
8. Hibino, S., Sugino, E., Adachi, Y., Nomi, K., Sato, K., *Heterocycles*, **1989**, 28, 275.
9. Gensler, W.J., Healy, E.M., Onshuus, I., Bluhm, A.L., *J. Am. Chem. Soc.*, **1956**, 78, 1713.
10. Meyers, A.I., Hutchings R.H., *Tetrahedron*, **1993**, 49, 1807.

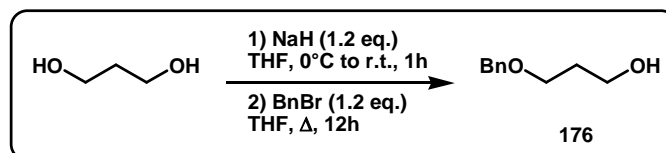
C) EXPERIMENTAL PART RELATING TO THE THIRD CHAPTER:

I – First Synthetic Approach to Aminoalcohol (170):



1) Synthesis of the dienehydrazide (173):

a) Protection of 1,3-propanediol – Synthesis of compound (176):



To a suspension of sodium hydride (NaH) (60% oil dispersed, 6.31 g, 0.158 mol) in THF (50 mL) under argon at 0°C, was added dropwise a solution of 1,3 propanediol (10 g, 0.13 mol) in THF (30 mL). The solution was allowed to room temperature and stirred at this temperature for 1 h. Benzyl bromide (18.80 mL, 27.0 g, 0.158 mol) in THF (20 mL) was then added dropwise and the resulting mixture was stirred vigorously 12 h under reflux. After cooling, water (25 mL) was added and the separated aqueous layer was extracted with EtOAc (3 x 50 mL). The combined organic layers were dried over MgSO₄, filtered and concentrated. The product was purified by flash column chromatography on silica gel [EtOAc/hexanes (40/60) as eluent] to afford 3-(benzyloxy)propan-1-ol¹ (**176**) as a pale yellow oil.

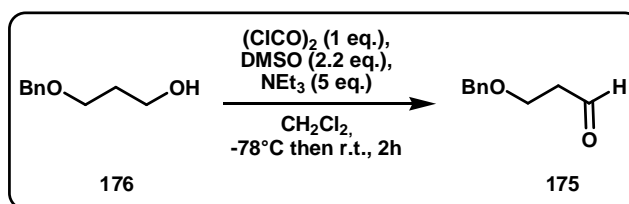
Yield: 85 % (18.4 g)

¹H NMR (CDCl₃): δ 1.86 (quintuplet, 2H, *J* = 6.0 Hz, CH₂), 3.17 (brs, 1H, OH), 3.64 (t, 2H, *J* = 6.0 Hz, CH₂), 3.72 (t, 2H, *J* = 6.0 Hz, CH₂), 4.52 (s, 2H, OCH₂Ph), 7.30 – 7.35 (m, 5H, H_{arom}).

¹³C NMR (CDCl₃): δ 32.3 (CH₂), 60.9 (CH₂), 68.7 (CH₂), 73.1 (CH₂), 127.1 (CH_{arom}), 127.2 (2 × CH_{arom}), 128.5 (2 × CH_{arom}), 138.2 (CH_{arom}).

¹ Djerassi, C., Sheehan, M., Spangler, R.J., *J. Org. Chem.*, **1971**, 36, 3526.

b) Synthesis of 3-(benzyloxy)propionaldehyde² (175):



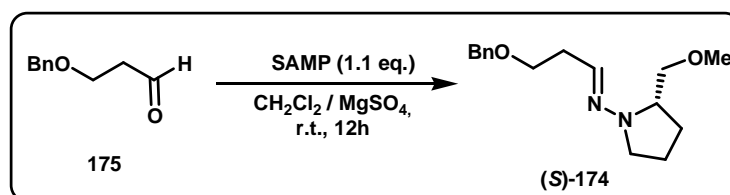
To a stirred solution of oxalyl chloride (5.1 mL, 0.06 mol) in dry CH_2Cl_2 (50 mL) at -78°C was added dropwise dry DMSO (9.36 mL, 0.132 mol) in CH_2Cl_2 (20 mL). After 30 min, alcohol (**176**) (10 g, 0.06 mol) in CH_2Cl_2 (10 mL) was added over 10 min. The resulting mixture was stirred for 15 minutes. Freshly distilled NEt_3 (41.7 mL, 0.3 mol) was then added dropwise and stirring was continued at -78°C for 10 minutes and the mixture was allowed to warm to room temperature for 2 hours. Water (50 mL) was added and the separated aqueous layer was extracted with CH_2Cl_2 (3 x 75 mL). The combined organic layers were washed with brine (2 x 60 mL), dried over MgSO_4 , filtered and concentrated. Purification by flash column chromatography on silica gel [EtOAc/hexanes (40/60) as eluent] afforded the aldehyde (**175**) as pale yellow oil.

Yield: 92 % (9.06 g)

¹H NMR (CDCl_3): δ 2.66 (td, 2H, $J = 1.8\text{-}6.0$ Hz, CH_2), 3.79 (t, 2H, $J = 6.0$ Hz, CH_2), 4.52 (s, 2H, OCH_2Ph), 7.37–7.89 (m, 5H, H_{arom}), 9.75 (t, 1H, $J = 1.8$ Hz, CHO).

¹³C NMR (CDCl_3): δ 43.8 (CH_2), 63.9 (CH_2), 73.1 (CH_2), 127.7 ($2 \times \text{CH}_{\text{arom.}}$), 128.5 ($2 \times \text{CH}_{\text{arom.}}$), 138.0 ($\text{CH}_{\text{arom.}}$), 201.2 (CHO).

c) Synthesis of SAMP-Hydrazone (174):



(*S*)-1-Amino-2-methoxymethylpyrrolidine (SAMP, 8.7 g, 66.9 mmol) and MgSO_4 (500 mg) were added to a solution of the aldehyde (**175**) (10 g, 61 mmol) in CH_2Cl_2 (30 mL) and the mixture was stirred at room temperature for 12 h. MgSO_4 was filtered off and the solvent was evaporated under vacuum. The crude residue was purified by flash column chromatography on silica gel [EtOAc/hexanes (40/60) as eluent] to afford (*2S*)-[3-benzyloxypropylidene]-(*2S*)-2-methoxymethylpyrrolidin-1-yl)-amine³ (**174**) as colourless oil.

² Kozikowski, A.P., Stein, P.D., *J. Org. Chem.*, **1984**, 49, 2301.

³ Enders, D., Gries, J., Kim, Z-S., *Eur. J. Org. Chem.*, **2004**, 4471.

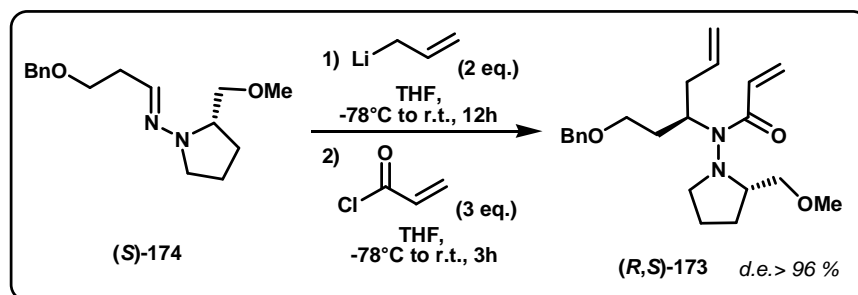
Yield: 95 % (16.0 g)

¹H NMR (CDCl₃): δ 1.91-1.94 (m, 4H, 2 × CH₂ SAMP), 2.56 (q, 2H, *J* = 5.6 Hz, CH₂), 2.70-2.76 (m, 1H, 1H NCH₂), 3.38 (s, 3H, OCH₃ SAMP), 3.40-3.46 (m, 3H, CH₂ and 1H NCH₂), 3.56-3.59 (m, 1H, CH), 3.64 (t, 2H, *J* = 6.7 Hz, OCH₂), 4.54 (s, 2H, CH₂Ph), 6.67 (t, 1H, *J* = 5.6 Hz, CH=N), 7.30-7.37 (m, 5H, H_{arom}).

¹³C NMR (CDCl₃): δ 22.2 (CH₂), 26.6 (CH₂), 33.6 (CH₂), 50.2 (CH₂), 59.2 (CH), 63.4 (OCH₃ SAMP), 68.7 (CH₂), 72.9 (CH₂Ph), 74.8 (CH₂O SAMP), 117.6 (CH_{arom}), 127.7 (2 × CH_{arom}), 128.9 (2 × CH_{arom}), 135.0 (C_{arom}), 138.4 (CHN).

[α]_D²⁵ (c = 2.04, CHCl₃) = -104.2. (lit. [α]_D²⁵ (c = 1.0 CHCl₃) = -94.7).

*d) General procedure for diastereoselective addition of allyllithium –
Synthesis of compound (173):*



Phenyllithium (1.8 M in dibutylether, 2 mL, 3.7 mmol) was added dropwise to a solution of allyltriphenyltin (1.46 g, 3.7 mmol) in dry THF (10 mL) under Argon. After stirring at room temperature for 30 minutes, the suspension was cooled at -78°C and a solution of hydrazone (**174**) (500 mg, 1.95 mmol) in dry THF (3 mL) was added dropwise by syringe. The mixture was stirred at -78 °C for 30 minutes, then allowed to warm to room temperature and stirred for an additional 12 h. The mixture was then recooled to -78 °C and acryloyl chloride (0.47 mL, 5.85 mmol) was added dropwise. After stirring at that temperature for 30 min, the mixture was allowed to warm to room temperature over 3h. Water (10 mL) was added dropwise and the mixture was filtered and extracted with CH₂Cl₂ (3 × 30 mL). The combined organic extracts were dried (MgSO₄), the solvent was removed under vacuum, and the product was purified by flash column chromatography on silica gel [EtOAc/hexanes (30/70) as eluent] to afford the dienehydrazone (*R*)-*N*-[1-(2-Benzyloxyethyl)-but-3-enyl]-*N*-((*S*)-2-methoxymethylpyrrolidin-1-yl)acrylamide (**173**) as yellow oil.

Yield: 64 % (465 mg)

$^1\text{H NMR (CDCl}_3\text{)}$: δ 1.61-1.66 (m, 2H, CH₂), 1.69-1.75 (m, 2H, CH₂ SAMP), 1.87-1.92 (m, 2H, CH₂ SAMP), 2.15-2.20 (m, 2H, CH₂), 2.33-2.38 (m, 1H, 1H NCH₂), 2.54-2.59 (m, 2H, CH₂), 2.90-2.97 (m, 1H, 1H NCH₂), 3.36 (s, 3H, OMe), 3.34-3.38 (m, 1H, CH), 3.50-3.55 (m, 2H), 3.56-3.59 (m, 1H), 4.45-4.51 (d, 2H, $J = 11.8$ Hz, OCH₂Ph), 5.01-5.09 (m, 2H), 5.55 (dd, 1H, $J = 2.3-10.5$ Hz), 5.75-5.82 (m, 1H, 1H CH₂=), 6.30 (dd, 1H, $J = 2.3-17.2$ Hz, CH=), 7.15 (dd, 1H, $J = 10.5-17.2$ Hz, 1H CH₂=), 7.24-7.31 (m, 5H, H_{arom}).

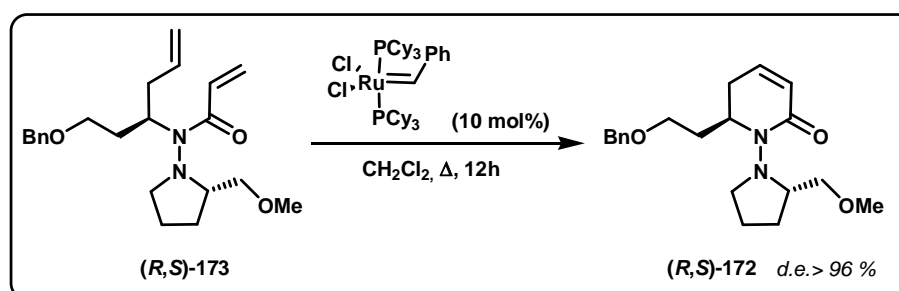
$^{13}\text{C NMR (CDCl}_3\text{)}$: δ 21.5 (CH₂), 26.3 (CH₂), 33.3 (CH₂), 37.4 (CH₂), 52.1 (CH₂), 53.2 (CH), 58.1 (CH), 58.9 (OCH₃ SAMP), 67.4 (CH₂), 72.7 (CH₂), 74.2 (CH₂), 117.1 (CH₂=), 126.1 (CH₂=), 127.5 (2 \times CH_{arom}), 128.7 (2 \times CH_{arom}), 129.4 (CH), 135.9 (CH), 137.2 (CH), 138.5 (C_{arom}), 169.5 (CO).

Anal. for C₂₂H₃₂N₂O₃: C, 70.94; H, 8.66; N, 7.52. Found: C, 71.07; H, 8.48; N, 7.59.

$[\alpha]_{\text{D}}^{25}$ (c = 4.50, CHCl₃) = -16.3.

2) Synthesis of aminoalcohol (170):

a) Ring Closing Metathesis – Synthesis of compound (172):



Grubbs first generation catalyst (10 mol%, 0.3 g) was added to a stirred solution of dienehydrazide (**173**) (1.4 g, 3.75 mmol) in dry CH₂Cl₂ (80 mL). The resulting mixture was heated to reflux for 12 h. Then, the mixture was concentrated under reduced pressure, and the resulting residue was purified by flash column chromatography on silica gel [EtOAc/hexanes (55/45) as eluent] to give the expected enehydrazide (*R*)-*N*-(2-benzyloxyethyl)-1-((*S*)-2-methoxymethylpyrrolidin-1-yl)-5,6-dihydro-1*H*-pyridin-2-one (**172**) as yellow oil.

Yield: 75 % (969 mg)

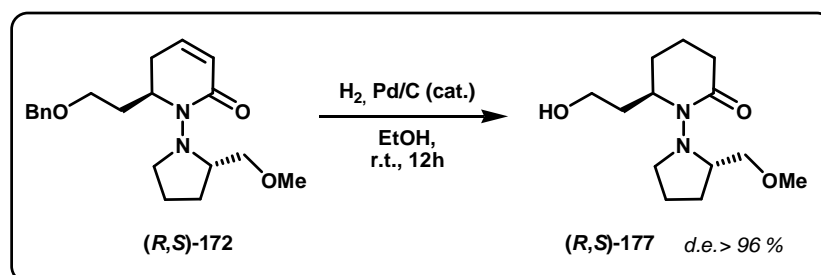
$^1\text{H NMR (CDCl}_3\text{)}$: δ 1.40-1.44 (m, 1H, 1H CH₂), 1.71-1.74 (m, 1H, 1H CH₂), 1.97-2.22 (m, 4H, 2 \times CH₂ SAMP), 2.32 (dd, 1H, $J = 2.3-3.5$ Hz, 1H CH₂), 2.67-2.73 (dd, 1H, $J = 2.6-6.8$ Hz, 1H CH₂), 3.12-3.16 (m, 1H, CH), 3.31 (s, 3H, OCH₃ SAMP), 3.35-3.39 (m, 2H, CH₂), 3.50-3.55 (m, 2H, CH₂), 3.65 (dd, 1H, $J = 8.0-15.2$ Hz, CH), 3.83-3.88 (m, 2H, CH₂), 4.49 (2 d, 2H, $J = 11.8$ Hz, OCH₂Ph), 5.85 (dd, 1H, $J = 2.6-9.8$ Hz, CH=), 6.35 (t, 1H, $J = 8.2$ Hz, CH=), 7.30-7.35 (m, 5H, H_{arom}).

¹³C NMR (CDCl₃): δ 23.2 (CH₂), 27.4 (CH₂), 28.6 (CH₂), 32.1 (CH₂), 52.8 (CH₂N_{SAMP}), 58.9 (OCH₃_{SAMP}), 59.9 (CH), 60.6 (CH), 67.4 (CH₂), 72.9 (CH₂), 76.5 (CH₂), 125.9 (CH=), 127.4 (2 × CH_{arom.}), 128.4 (2 × CH_{arom.}), 129.1 (C_{arom.}), 137.2 (CH=), 138.2 (C_{arom.}), 162.9 (CO).

Anal. for C₂₀H₂₈N₂O₃: C, 69.74; H, 8.19; N, 8.13. Found: C, 69.78; H, 8.25; N, 7.99.

[α]_D²⁵ (c = 0.50, CHCl₃) = -32.5.

b) Procedure for catalytic hydrogenation and deprotection
 – Synthesis of compound (177):



A solution of enehydrazide (**172**) (580 mg, 1.69 mmol) in EtOH (15 mL) was stirred with activated Pd/C (10 %, 10 mg) at room temperature under hydrogen atmosphere for 12 h, for which time TLC indicated complete consumption of starting material. The mixture was filtered over a pad of Celite that was further eluted with EtOH (30 mL) and then CH₂Cl₂ (30 mL). The filtrate was concentrated under reduced pressure, and the resulting crude product was purified by flash column chromatography on silica gel [EtOAc as eluent] to afford (*R*)-6-(2-hydroxyethyl)-1-((*S*)-2-methoxymethylpyrrolidin-1-yl)piperidin-2-one (**177**) as colourless oil.

Yield: 99 % (429 mg)

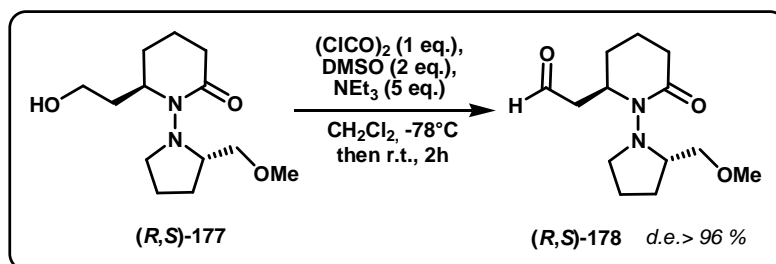
¹H NMR (CDCl₃): δ 1.57–1.82 (m, 6H, 3 × CH₂), 1.91–2.08 (m, 4H, 2 × CH₂_{SAMP}), 2.35 (t, 2H, *J* = 6.8 Hz, CH₂), 3.08–3.19 (m, 1H, CH), 3.29–3.35 (m, 5H, OCH₃_{SAMP} and CH₂), 3.52–3.63 (m, 2H), 3.70–3.85 (m, 2H).

¹³C NMR (CDCl₃): δ 17.6 (CH₂), 23.0 (CH₂), 27.2 (CH₂), 29.8 (CH₂), 34.1 (CH₂), 37.8 (CH₂), 53.1 (CH₂), 58.7 (OCH₃_{SAMP}), 59.8 (CH), 60.2 (CH₂OH), 60.8 (CH), 75.2 (CH₂O_{SAMP}), 169.2 (CO).

Anal. for C₁₃H₂₄N₂O₃: C, 69.39; H, 9.44; N, 10.93. Found: C, 69.49; H, 9.27; N, 10.74.

[α]_D²⁵ (c = 2.20, CHCl₃) = -74.6

c) Procedure for Swern oxidation – Synthesis of compound (178):



A solution of DMSO (0.35 mL, 4.72 mmol, 2 eq.) in CH_2Cl_2 (2 mL) was slowly added to a stirred solution of oxalyl chloride (0.18 mL, 1 eq.) in CH_2Cl_2 (5 mL) cooled to -78°C . The mixture was stirred at -78°C for 30 minutes, after which time a solution of alcohol (**177**) (550 mg, 2.15 mmol) in CH_2Cl_2 (2 mL) was added dropwise. After 30 minutes, NEt_3 (800 mg, 1.1 mL, 5 eq.) was added and the mixture was allowed to warm to room temperature keeping stirring for 2 h. Water (15 mL) was added. The aqueous layer was extracted with CH_2Cl_2 (3 x 30 mL). The combined organic layer were dried over MgSO_4 , and concentrated under vacuum. The residue was purified by flash column chromatography on silica gel [EtOAc as eluent] to afford 2-(*R*)-[1-((*S*)-2-methoxymethylpyrrolidin-1-yl)-6-oxo-piperidin-2-yl]-acetaldehyde (**178**) as yellow oil.

Yield: 82 % (448 mg)

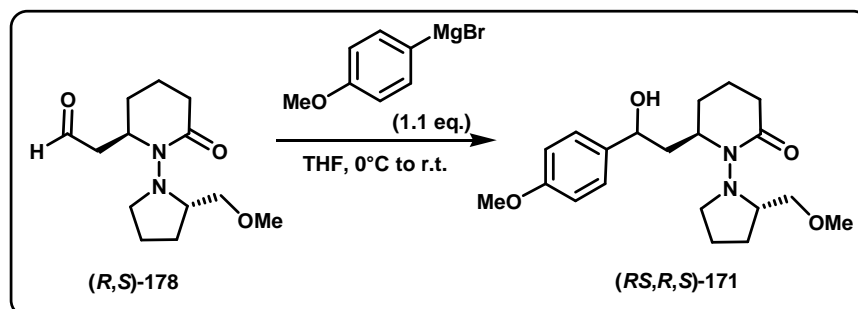
$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3): δ 1.25-1.30 (m, 2H, CH_2), 1.44-1.47 (m, 2H, CH_2), 1.59-1.64 (m, 1H, 1H CH_2), 1.78-1.82 (m, 1H, 1H CH_2), 1.97-2.07 (m, 2H, CH_2), 2.26-2.38 (m, 4H, $2 \times \text{CH}_2$), 2.67 (dt, 1H, $J = 5.1-7.2$ Hz), 3.23 (d, 2H, $J = 5.4$ Hz), 3.28 (s, 3H, $\text{OCH}_3_{\text{SAMP}}$), 3.33 (q, 1H, $J = 7.8$ Hz), 3.85-3.88 (m, 1H, CH), 4.33-4.38 (m, 1H, 1H $\text{NCH}_2_{\text{SAMP}}$), 9.55-9.57 (m, 1H, CHO).

$^{13}\text{C NMR}$ (CDCl_3): δ 19.2 (CH_2), 22.5 (CH_2), 27.0 (CH_2), 30.4 (CH_2), 34.2 (CH_2), 49.7 (CH_2), 52.0 (CH_2), 58.4 ($\text{OCH}_3_{\text{SAMP}}$), 58.6 (CH), 59.8 (CH), 76.3 ($\text{CH}_2\text{O}_{\text{SAMP}}$), 168.7 (CO), 195.2 (CHO).

Anal. for $\text{C}_{13}\text{H}_{22}\text{N}_2\text{O}_3$: C, 61.39; H, 8.72; N, 11.01. Found: C, 61.72; H, 8.89; N, 10.78.

$[\alpha]_{\text{D}}^{25}$ ($c = 0.70$, CHCl_3) = +1.7

d) Procedure for addition of *p*-methoxyphenyl magnesium bromide
 - Synthesis of compound (171):



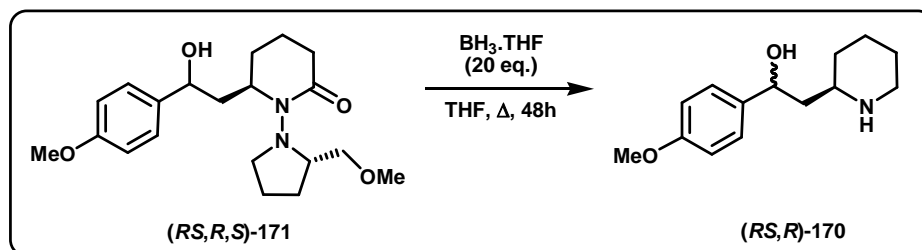
A solution of *p*-methoxybenzyl magnesium bromide (1 M in THF, 1.73 mL, 1.1 eq) was slowly added to a solution of aldehyde (**178**) (400 mg, 1.57 mmol) in dry THF (10 mL) at -78 °C and under argon. After stirring for 2 h at this temperature, the reaction mixture was allowed to warm to room temperature (12 h) and quenched with a saturated aqueous NaHCO₃ solution (10 mL). The separated aqueous layer was extracted with CH₂Cl₂ (3 x 30 mL). The combined organic layers were washed with brine (10 mL) and dried over MgSO₄. Evaporation of the solvent under reduced pressure and purification of the residue by column chromatography on silica gel [EtOAc as eluent] afforded (*R*)-6-[2-Hydroxy-2-(4-methoxyphenyl)-ethyl]-1-((*S*)-2-methoxymethylpyrrolidin-1-yl)-piperidin-2-one (**171**) as an inseparable 50/50 mixture of (*R,R,S*) and (*S,R,S*).

Yield: 77 % (438 mg)

¹H NMR (CDCl₃): δ Mixture of two diastereoisomers : 1.48–1.85 (m, 12H), 1.95–2.12 (m, 6H), 2.23–2.40 (m, 8H), 3.18–3.33 (m, 7H), 3.52–3.64 (m, 1H), 3.71–3.80 (m, 7H), 3.85–3.94 (m, 1H), 4.54–4.61 (m, 2H), 4.82–4.91 (m, 1H), 5.06–5.14 (m, 1H), 6.83 (d, *J* = 8.7 Hz, 2H), 6.88 (d, *J* = 8.7 Hz, 2H), 7.28–7.35 (m, 4H).

¹³C NMR (CDCl₃): δ Mixture of two diastereoisomers : 17.6 (CH₂), 17.7 (CH₂), 23.0 (2 × CH₂), 23.0 (CH₂), 27.3 (CH₂), 30.8 (CH₂), 34.2 (CH₂), 46.8 (CH₂), 53.3 (CH₂), 58.8 (CH), 60.7 (CH), 61.8 (OCH₃), 72.8 (CH), 76.0 (CH₂), 125.6 (2 × CH_{arom.}), 127.3 (C_{arom.}), 128.3 (2 × CH_{arom.}), 144.9 (C_{arom.}), 168.8 (CO).

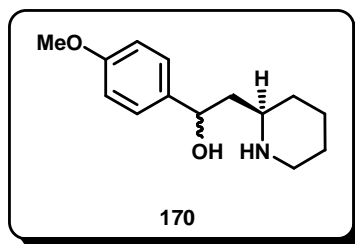
e) Synthesis of aminoalcohol (170):



$\text{BH}_3 \cdot \text{THF}$ (1 M in THF, 22.1 mL, 20 eq) was slowly added to a solution of (**171**) (400 mg, 1.1 mmol) in dry THF (15 mL) at 0 °C. After refluxing for 48 h, the reaction mixture was cooled to room temperature and quenched with aqueous NaOH solution (10 %, 10 mL). The mixture was concentrated to one-third in volume, and refluxed for 5 h. After separation of the organic layer, the aqueous layer was extracted with Et_2O (3 x 30 mL). The combined organic layers were dried (Na_2SO_4) and concentrated under reduced pressure to afford a mixture of aminoalcohol (**(RS,R)-170**) which were used directly in the next step without further purification.

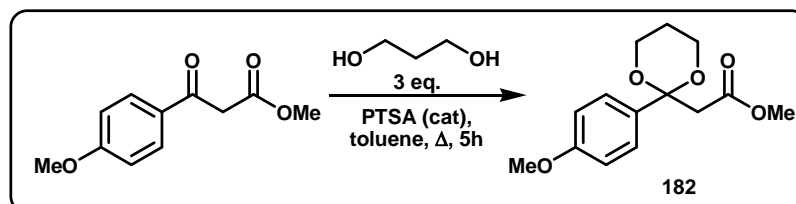
Yield: 75 % (206 mg)

II – Second Synthetic Approach to Aminoalcohol (170):



1) Synthesis of the dienehydrazide (180):

a) Synthesis of compound (182):



To a stirred solution of the commercial β -ceto-ester (16.0 g, 0.077 mol) in dry toluene (60 mL), was added 1,3-propanediol (17.6 g, 0.231 mmol, 3 eq) and *p*-TSA in a catalytic amount. The solution was then subjected to azeotropic distillation using a Dean & Stark trap for 5 h. Subsequently, the solvent was evaporated under reduced pressure to give the crude product, which was purified by flash column chromatography [silica gel, EtOAc/hexanes (50/50) as eluent] to afford [2-(4-Methoxyphenyl)-1,3-dioxan-2-yl]acetic acid methyl ester (**182**) as yellow oil.

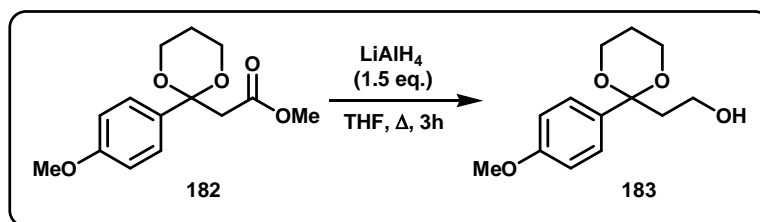
Yield: 80 % (16.4 g)

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3): δ 1.15-1.27 (m, 1H, 1H CH_2 acetal), 2.02-2.15 (m, 1H, 1H CH_2 acetal), 2.99 (s, 2H, CH_2), 3.63 (s, 3H, OCH_3), 3.72-3.87 (m, 7H, 2 \times OCH_2 acetal and OCH_3), 6.91 (d, 2H, $J = 8.8$ Hz, $\text{H}_{\text{arom.}}$), 7.30 (d, 2H, $J = 8.8$ Hz, $\text{H}_{\text{arom.}}$).

$^{13}\text{C NMR}$ (CDCl_3): δ 25.3 (CH_2), 45.6 (CH_2), 51.8 (OCH_3), 55.4 (OCH_3), 61.8 (2 \times OCH_2), 107.5 (C), 113.4 (2 \times $\text{CH}_{\text{arom.}}$), 127.1 (2 \times $\text{CH}_{\text{arom.}}$), 133.8 ($\text{C}_{\text{arom.}}$), 159.1 ($\text{C}_{\text{arom.}}$), 169.0 (CO).

Anal. for $\text{C}_{14}\text{H}_{18}\text{O}_5$: C, 63.15; H, 6.81. Found: C, 63.19; H, 6.89.

b) Reduction of the ester moiety – Synthesis of compound (183):



To a suspension of lithium aluminium hydride (3.19 g, 0.084 mol, 1.5 eq) in anhydrous THF (150 mL), at 0 °C under Ar, was slowly added a solution of ester (**182**) (15 g, 0.056 mol) in THF (40 mL). The resulting mixture was stirred under reflux for 3 h. After hydrolysis with saturated aqueous NaOH solution (10 %, 5 mL), CH₂Cl₂ (50 mL) was added and the organic layer was separated. The aqueous layer was extracted with CH₂Cl₂ (2 x 15 mL). The combined organic layers were dried (MgSO₄), filtered and concentrated. The crude residue was purified by flash column chromatography on silica gel [EtOAc/hexanes (50/50) as eluent] to give 2-[2-(4-Methoxyphenyl)-1,3-dioxan-2-yl]-ethanol (**183**) as colourless oil.

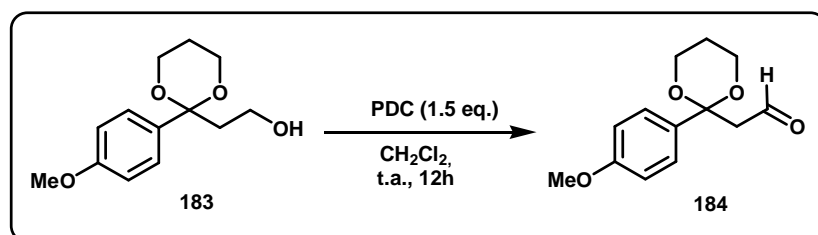
Yield: 85 % (11.3 g)

¹H NMR (CDCl₃): δ 1.25-1.32 (m, 1H, 1H CH₂ acetal), 1.96 (t, 2H, *J* = 5.3 Hz, CH₂), 2.06-2.18 (m, 1H, 1H CH₂ acetal), 3.16 (brs, 1H, OH), 3.69-3.89 (m, 9H, 3 × CH₂O and OCH₃), 6.93 (d, 2H, *J* = 8.8 Hz, H_{arom.}), 7.38 (d, 2H, *J* = 8.8 Hz, H_{arom.}).

¹³C NMR (CDCl₃): δ 25.5 (CH₂), 46.3 (CH₂), 55.3 (OCH₃), 58.6 (CH₂OH), 61.0 (2 × OCH₂), 103.1 (C), 114.1 (2 × CH_{arom.}), 128.4 (2 × CH_{arom.}), 131.5 (C_{arom.}), 159.3 (C_{arom.}).

Anal. for C₁₃H₁₈O₄: C, 63.53; H, 7.61. Found: C, 63.37; H, 7.81.

c) Synthesis of carboxaldehyde (184):



To a solution of alcohol (**183**) (10 g, 0.042 mol) in CH₂Cl₂ (200 mL) was added portionwise pyridinium dichromate (PDC) (23.7 g, 0.063 mol). The reaction mixture was stirred at room temperature for 12 h. After dilution with Et₂O (100 mL), filtration through a plug of Celite and evaporation of the solvents, the crude product was purified by flash column chromatography on silica gel [EtOAc/hexanes (45/55) as eluent] affording the [2-(4-methoxyphenyl)-1,3-dioxan-2-yl]-acetaldehyde (**184**) as a yellowish oil.

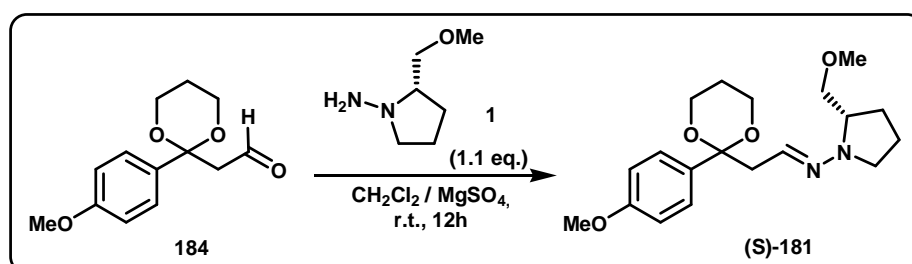
Yield: 91 % (9.0 g)

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3): δ 1.16-1.29 (m, 1H, 1H CH_2 acetal), 2.05-2.18 (m, 1H, 1H CH_2 acetal), 2.61 (d, 2H, $J = 2.9$ Hz, CH_2), 3.83 (s, 3H, OCH_3), 3.86–3.95 (m, 4H, $2 \times \text{OCH}_2$ acetal), 6.94 (d, 2H, $J = 8.9$ Hz, H_{arom}), 7.36 (d, 2H, $J = 8.9$ Hz, H_{arom}), 9.95 (t, 1H, $J = 2.9$ Hz, CHO).

$^{13}\text{C NMR}$ (CDCl_3): δ 25.4 (CH_2), 55.3 (OCH_3), 56.9 (CH_2), 61.1 ($2 \times \text{OCH}_2$), 100.4 (C), 114.3 ($2 \times \text{CH}_{\text{arom}}$), 128.3 ($2 \times \text{CH}_{\text{arom}}$), 130.8 (C_{arom}), 159.5 (C_{arom}), 201.3 (CHO).

Anal. for $\text{C}_{13}\text{H}_{16}\text{O}_4$: C, 66.09; H, 6.83. Found: C, 65.17; H, 6.71.

d) Synthesis of SAMP-Hydrazone (181):



(*S*)-1-Amino-2-methoxymethylpyrrolidine (SAMP, 4.86 g, 0.037 mol, 1.1 eq) and MgSO_4 were added to a solution of the aldehyde (**184**) (8 g, 0.034 mol) in CH_2Cl_2 (50 mL). The resultant mixture was stirred at room temperature for 12 h. After filtration and evaporation of the solvent under reduced pressure, the crude product was purified by flash column chromatography on silica gel [EtOAc/hexanes (40/60) as eluent] to afford ((*S*)-2-methoxymethylpyrrolidin-1-yl)-[2-(2-(4-methoxyphenyl)-1,3-dioxan-2-yl)-ethylidene]-amine (**181**) as a pale yellow oil.

Yield: 96 % (11.4 g)

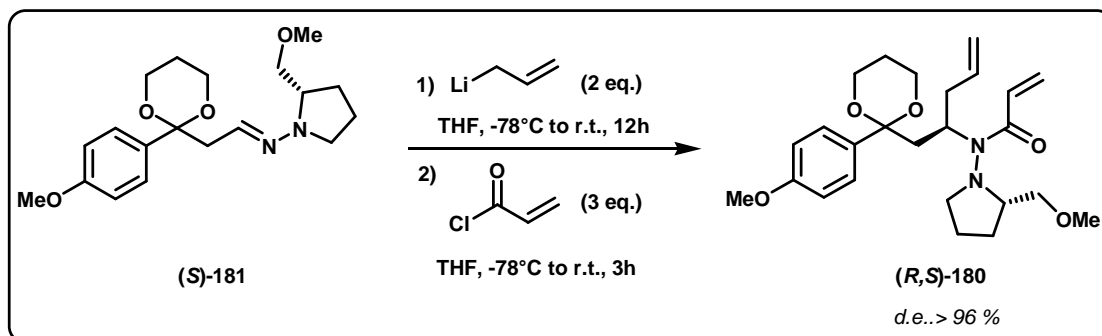
$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3): δ 1.18-1.29 (m, 1H, 1H CH_2 acetal), 1.71-1.93 (m, 4H, $2 \times \text{CH}_2$ SAMP), 2.02-2.13 (m, 1H, 1H CH_2 acetal), 2.61-2.65 (m, 2H, CH_2), 2.73-2.79 (m, 1H, CH_{SAMP}), 3.36-3.55 (m, 7H, OCH_3 and $2 \times \text{CH}_2$), 3.78-3.91 (m, 7H, OCH_3 and $2 \times \text{OCH}_2$ acetal), 6.58 (t, 1H, $J = 5.8$, $\text{CH}=\text{N}$), 6.93 (d, 2H, $J = 8.9$ Hz, H_{arom}), 7.33 (d, 2H, $J = 8.9$ Hz, H_{arom}).

$^{13}\text{C NMR}$ (CDCl_3): δ 22.1 (CH_2 SAMP), 25.6 (CH_2), 26.6 (CH_2 SAMP), 48.2 (CH_2), 50.3 (CH_2), 55.2 (OCH_3), 59.1 (OCH_3 SAMP), 61.0 ($2 \times \text{OCH}_2$), 63.0 (CH_{SAMP}), 74.7 (OCH_2 SAMP), 101.3 (C), 113.8 ($2 \times \text{CH}_{\text{arom}}$), 128.7 ($2 \times \text{CH}_{\text{arom}}$), 131.5 (C_{arom}), 133.8 (CHN), 159.1 (C_{arom}).

Anal. for $\text{C}_{19}\text{H}_{28}\text{N}_2\text{O}_4$: C, 65.49; H, 8.10; N, 8.04. Found: C, 65.58; H, 8.25; N, 7.89.

$[\alpha]_{\text{D}}^{25}$ ($c = 1.30$, CHCl_3) = -66.6

e) Procedure for diastereoselective addition of allyllithium –
Synthesis of compound (180):



Phenyllithium (1.8 M in dibutylether, 3.19 ml, 5.75 mmol) was added dropwise to a solution of allyltriphenyltin (2.25 g, 5.75 mmol) in THF (20 mL). After stirring at room temperature for 30 min the suspension was cooled at -78°C and a solution of hydrazone (**181**) (1 g, 2.87 mmol) in dry THF (5 mL) was added dropwise by syringe. The reaction mixture was stirred at -78°C for 40 minutes then allowed to warm to room temperature and stirred for an additional 12 h. The reaction mixture was then recooled to -78°C and acryloyl chloride (0.70 mL, 8.61 mmol, 3 eq) was added dropwise. After stirring at this temperature for 30 min, the reaction mixture was allowed to warm to room temperature over 3 h. Water (15 mL) was added and the mixture was filtered and extracted with CH_2Cl_2 (3 x 30 mL). The combined organic extracts were dried (MgSO_4), the solvent was removed under vacuum, and the product was purified by flash column chromatography on silica gel [EtOAc/hexanes (20/80) as eluent] to afford *N*-((*S*)-2-methoxymethylpyrrolidin-1-yl)-*N*-(*R*)-[1-(2-(4-methoxyphenyl)-1,3-dioxan-2-ylmethyl)]-but-3-enyl-acrylamide (**180**) as yellow oil.

Yield: 65 % (829 mg)

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3): δ 1.22-1.29 (m, 1H, 1H CH_2 acetal), 1.64-1.86 (m, 4H, 2 x CH_2 SAMP), 2.33 (d, 1H, $J = 15.3$ Hz, 1H CH_2 acetal), 2.51-2.62 (m, 1H, 1H CH_2), 2.74-2.78 (m, 2H, CH_2), 2.82 (d, 1H, $J = 15.3$ Hz, 1H CH_2), 2.95-3.06 (m, 1H, CH), 3.14-3.47 (m, 6H, 3H CH_2 and OCH_3), 3.35-3.47 (m, 1H, 1H CH_2), 3.68-3.76 (m, 2H, CH_2O), 3.82 (s, 3H, OCH_3), 3.96-4.04 (m, 2H, CH_2O), 4.92-5.03 (m, 2H, H_{vinyl}), 5.51 (dd, 1H, $J = 2.2\text{-}10.4$, H_{vinyl}), 5.64-5.82 (m, 1H, H_{vinyl}), 6.22 (dd, 1H, $J = 2.2\text{-}17.2$, H_{vinyl}), 7.03 (dd, 1H, $J = 10.4\text{-}17.2$, H_{vinyl}), 7.23-7.41 (m, 5H, H_{arom}).

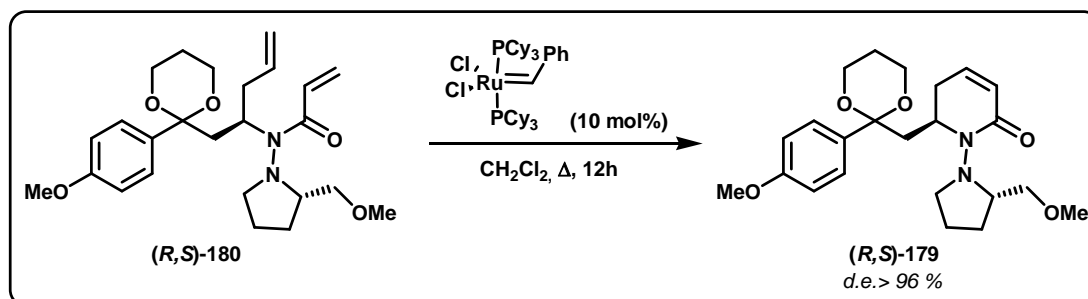
$^{13}\text{C NMR}$ (CDCl_3): δ 21.2 (CH_2 SAMP), 25.8 (CH_2), 26.2 (CH_2 SAMP), 38.0 (CH_2), 50.8 (CH_2), 51.6 (CH), 52.1 (CH_2), 55.3 (OCH_3), 57.5 (OCH_3 SAMP), 58.8 (CH SAMP), 60.8 (2 x OCH_2), 73.6 (OCH_2 SAMP), 101.9 (C), 114.0 (2 x CH_{arom}), 116.3 ($\text{CH}_2=$), 125.7 ($\text{CH}_2=$), 128.6 (2 x CH_{arom}), 129.1 ($\text{CH}=\text{C}$), 129.5 ($\text{CH}=\text{C}$), 132.5 (C_{arom}), 159.1 (C_{arom}), 169.0 (CO).

Anal. for C₂₅H₃₆N₂O₅: C, 67.54; H, 8.16; N, 6.30. Found: C, 67.79; H, 8.03; N, 6.19.

$[\alpha]_D^{25}$ (c = 1.00, CHCl₃) = -35.8

2) **Synthesis of aminoalcohol (170):**

a) **Synthesis of compound (179) by Ring Closing Metathesis:**



Grubbs first generation catalyst (111 mg, 10 mol%) was added to a stirred solution of dienehydrazide (**180**) (600 mg, 1.35 mmol) in dry CH₂Cl₂ (30 mL) at room temperature under Ar. The resulting mixture was then heated to reflux for 12 h. After completion of the reaction (monitored by TLC), the mixture was concentrated and the resulting residue was purified by column chromatography on silica gel [EtOAc/hexanes (40/60) as eluent] to yield the expected (*R*)-1-(2-methoxymethylpyrrolidin-1-yl)-6-((*S*)-2-(4-methoxyphenyl)-1,3-dioxan-2-ylmethyl)-5,6-dihydro-1*H*-pyridin-2-one (**179**) as yellow oil.

Yield: 69 % (388 mg)

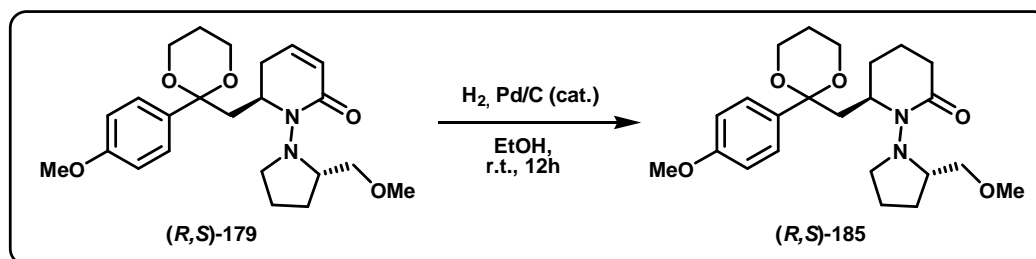
¹H NMR (CDCl₃): δ 1.18-1.26 (m, 2H, CH₂), 1.32-1.41 (m, 1H, 1H CH₂), 1.52-1.64 (m, 1H, 1H CH₂), 1.85-2.15 (m, 5H, 2 × CH₂ SAMP and 1H CH₂), 2.56-2.68 (m, 1H, 1H CH₂), 2.74-2.91 (ddd, 1H, *J* = 2.3-6.0-17.7 Hz, 1H CH₂), 2.93-3.02 (m, 1H, CH), 3.15-3.21 (m, 2H, CH₂), 3.31 (s, 3H, OCH₃), 3.38-3.46 (m, 1H, 1H CH₂), 3.62-3.70 (m, 1H, 1H CH₂), 3.75-3.88 (m, 7H, OCH₃ and 2 × OCH₂ acetal), 5.73 (dd, 1H, *J* = 2.5-9.6 Hz, H_{vinyl}), 6.33-6.41 (m, 1H, H_{vinyl}), 6.91 (d, 2H, *J* = 7.8 Hz, H_{arom}), 7.28 (d, 2H, *J* = 7.8 Hz, H_{arom}).

¹³C NMR (CDCl₃): δ 23.2 (CH₂ SAMP), 25.5 (CH₂), 27.6 (CH₂ SAMP), 29.5 (CH₂), 45.5 (CH₂), 52.3 (CH₂), 55.3 (OCH₃ and CH), 58.8 (OCH₃ SAMP), 60.4 (CH SAMP), 60.8 (2 × OCH₂), 76.7 (OCH₂ SAMP), 101.2 (C), 113.8 (2 × CH_{arom}), 125.9 (CH=), 128.5 (2 × CH_{arom}), 132.0 (C_{arom}), 138.0 (CH=), 159.2 (C_{arom}), 163.2 (CO).

Anal. for C₂₃H₃₂N₂O₅: C, 66.32; H, 7.74; N, 6.73. Found: C, 66.48; H, 7.94; N, 6.81.

$[\alpha]_D^{25}$ (c = 2.20, CHCl₃) = -12.4

b) Procedure for hydrogenation of enehydrazide – Synthesis of compound (185):



A solution of enehydrazide (**179**) (500 mg, 1.20 mmol) in EtOH (15 mL) was stirred with activated Pd/C (10 %, 15 mg) at room temperature under hydrogen atmosphere for 12 h, for which time TLC indicated complete consumption of starting material. The mixture was filtered over a pad of Celite that was further eluted with EtOH (30 mL) and then CH₂Cl₂ (30 mL). The filtrate was concentrated under reduced pressure, and the resulting crude product was purified by flash column chromatography on silica gel [EtOAc as eluent] to afford (*R*)-1-((*S*)-2-methoxymethylpyrrolidin-1-yl)-6-[2-(4-methoxyphenyl)-1,3-dioxan-2-ylmethyl]-piperidin-2-one (**185**) as yellow oil.

Yield: 95 % (477 mg)

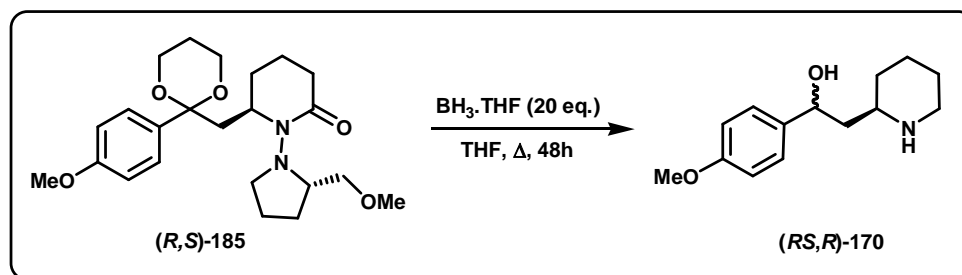
¹H NMR (CDCl₃): δ 1.37-1.48 (m, 1H, 1H CH₂ acetal), 1.52-1.81 (m, 1H, 1H CH₂ acetal), 1.87-2.06 (m, 6H, 2 × CH₂ SAMP and CH₂), 2.32 (t, 2H, *J* = 6.4 Hz, CH₂), 2.40-2.64 (m, 4H, 2 × CH₂), 3.05-3.12 (m, 1H, CH), 3.17-3.26 (m, 5H, CH₂ and OCH₃), 3.45-3.54 (m, 3H, CH SAMP and CH₂), 3.73-3.85 (m, 7H, OCH₃ and 2 × OCH₂ acetal), 6.82 (d, 2H, *J* = 8.6 Hz, H_{arom}), 7.11 (d, 2H, *J* = 8.6 Hz, H_{arom}).

¹³C NMR (CDCl₃): δ 17.4 (CH₂), 23.1 (CH₂ SAMP), 27.2 (CH₂), 27.6 (CH₂), 31.3 (CH₂), 33.9 (CH₂), 34.6 (CH₂), 53.2 (CH₂), 55.3 (OCH₃), 58.7 (CH), 59.8 (OCH₃ SAMP), 61.4 (CH SAMP), 62.3 (2 × OCH₂), 76.7 (OCH₂ SAMP), 100.0 (C), 113.8 (2 × CH_{arom}), 129.2 (2 × CH_{arom}), 133.6 (C_{arom}), 157.8 (C_{arom}), 169.4 (CO).

Anal. for C₂₃H₃₄N₂O₅: C, 66.01; H, 8.19; N, 6.69. Found: C, 66.24; H, 7.92; N, 6.80.

[α]_D²⁵ (c = 0.51, CHCl₃) = -24.9

c) Synthesis of aminoalcohol (170):



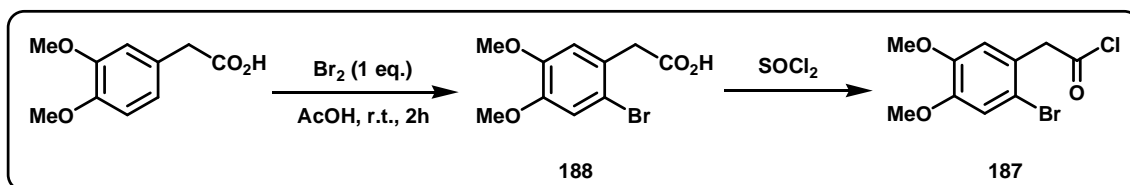
$\text{BH}_3 \cdot \text{THF}$ (1 M in THF, 14.4 mL, 20 eq) was slowly added to a solution of (**185**) (300 mg, 0.72 mmol) in dry THF (15 mL) at 0 °C. After refluxing for 48 h, the reaction mixture was cooled to room temperature and quenched with aqueous NaOH solution (10 %, 10 mL). The mixture was concentrated to one-third in volume, and refluxed for 5 h. After separation of the organic layer, the aqueous layer was extracted with Et_2O (3 x 30 mL). The combined organic layers were dried (Na_2SO_4) and concentrated under reduced pressure to afford a mixture of aminoalcohol ((**RS,R**)-**170**), which were used directly in the next step without further purification.

Yield: 80 % (144 mg)

III – Synthesis of (R)-Boehmeriasin A (167):

1) Acylation of aminoalcohol (170) – Synthesis of compound (186):

a) Synthesis of 2-Bromo-4,5-dimethoxyphenylacetyl chloride⁴ (187):



○ Bromine (97%, 0.65 mL, 12.4 mmol) dissolved in glacial acetic acid (2 mL) was added dropwise to a stirred solution of homoveratric acid (2 g, 10.16 mmol) in the same solvent (12 mL), keeping stirring at room temperature for 2 hours. Addition of water (10 mL) led to a white solid that was collected by filtration and thoroughly washed with water. The filter cake was recrystallized from 20% MeOH/H₂O and dried under vacuum affording 6-bromohomoveratric acid (**188**) as a white powder.

Yield: 91 % (2.54 g)

¹H NMR (CDCl₃): δ 3.77 (s, 2H, CH₂), 3.86 (s, 6H, 2 × OCH₃), 6.78 (s, 1H, H_{arom.}), 7.03 (s, 1H, H_{arom.})

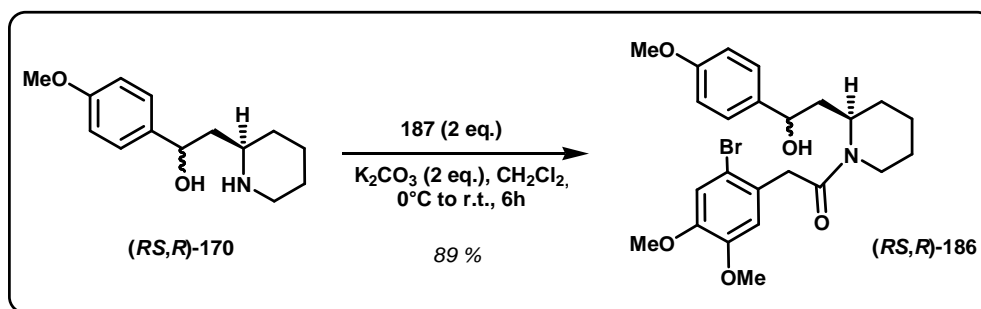
¹³C NMR (CDCl₃): δ 40.1 (CH₂), 56.0 (2 × OCH₃), 113.8 (CH_{arom.}), 115.0 (C_{arom.}), 115.4 (CH_{arom.}), 125.2 (C_{arom.}), 148.3 (C_{arom.}), 148.8 (C_{arom.}), 176.6 (CO).

Melting point: 113-114°C (lit. 116-117°C)

○ Freshly distilled SOCl₂ (10 mL, 0.137 mol) was added dropwise to compound (**188**) with stirring at room temperature under atmosphere of Ar. The resultant mixture was heated to reflux for 2 hours. After cooling, the solvent was removed under reduced pressure to yield the expected crude acid chloride⁵ (**187**), which was used without further purification step.

⁴ Kametani, T., Fukumoto, K., Shibuya, S., Nakato, T., *Chem. Pharm. Bull.*, **1963**, *11*, 1299.

⁵ Young, T.E., Mizianty, M.F., *J. Med. Chem.*, **1966**, *9*, 635.

b) Synthesis of compound (186):

To a stirred ice-cooled mixture of amino alcohol (**170**) (250 mg, 1.06 mmol) and K_2CO_3 (394 mg, 2.12 mmol, 2 eq) in CH_2Cl_2 (20 mL) was added dropwise a solution of 2-bromo-4,5-dimethoxyphenylacetyl chloride (**187**) (622 mg, 2.12 mmol, 2 eq) in CH_2Cl_2 (5 mL). The reaction mixture was stirred at 0°C for 6 hours, and allowed to warm to room temperature keeping stirring for additional 2 hours. The mixture was then filtered to remove inorganic materials. The filtrate was washed with water (15 mL), dried and evaporated. The oily residue was added to a solution of K_2CO_3 (300 mg) in a 2:1 (v/v) methanol-water mixture (40 mL) and the reaction mixture was heated under reflux for 1 h. Removal of the solvent under reduced pressure gave a brown oil which was extracted with CH_2Cl_2 (3×15 mL) and washed in a sequence of water (10 mL), 5% NaOH (10 mL) and 5% HCl (10 mL). The organic layer was dried (MgSO_4) and evaporated to give an oil which was purified by column chromatography on silica gel [CHCl_3 as eluent] to afford 2-(2-bromo-4,5-dimethoxyphenyl)-1-((*R*)-2-(2-hydroxy-2-(4-methoxyphenyl)ethyl)piperidin-1-yl)ethanone (**186**) (mixture of two diastereoisomers in proportion 1/1) as a pale yellow oil.

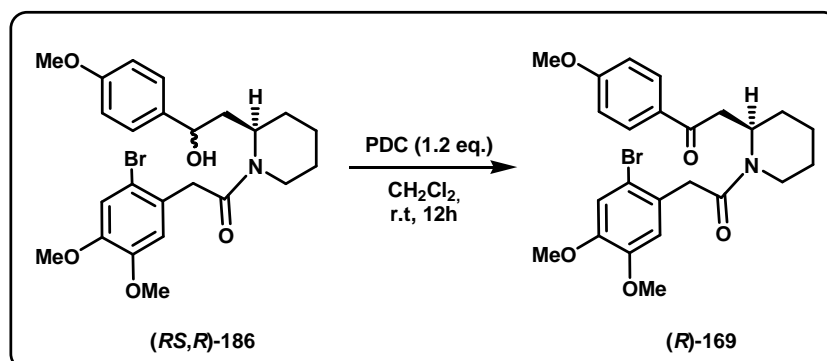
Yield: 89 % (464 mg)

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3): δ Mixture of two diastereoisomers : 1.51–1.84 (m, 14H), 2.12–2.24 (m, 2H), 2.88–3.05 (m, 2H), 3.46–3.52 (brs, 2H, 2OH), 3.78 (s, 3H, OCH_3), 3.79 (s, 3H, OCH_3), 3.80 (s, 3H, OCH_3), 3.81 (s, 3H, OCH_3), 3.88 (s, 3H, OCH_3), 3.90 (s, 3H, OCH_3), 4.12–4.18 (m, 1H), 4.32–4.39 (m, 1H), 4.51–4.59 (m, 1H), 4.68–4.75 (m, 2H), 4.87–5.06 (m, 2H), 6.82–7.04 (m, 8H, H_{arom}), 7.21–7.29 (m, 4H, H_{arom}).

$^{13}\text{C NMR}$ (CDCl_3): δ Mixture of two diastereoisomers : 19.1 (CH_2), 19.2 (CH_2), 25.7 (CH_2), 25.8 (CH_2), 29.2 (CH_2), 29.8 (CH_2), 39.9 (CH_2), 40.6 (CH_2), 40.8 (CH_2), 40.9 (CH_2), 46.0 (CH), 47.1 (CH), 55.3 ($2 \times \text{OCH}_3$), 56.0 (OCH_3), 56.1 (OCH_3), 56.15 (OCH_3), 56.2 (OCH_3), 69.2 (CHOH), 72.0 (CHOH), 112.5 (C_{arom}), 112.6 (C_{arom}), 113.6 ($2 \times \text{CH}_{\text{arom}}$), 113.7 ($2 \times \text{CH}_{\text{arom}}$), 114.1 ($2 \times \text{CH}_{\text{arom}}$), 114.2 ($2 \times \text{CH}_{\text{arom}}$), 115.3, 115.35, 126.5, 126.6 ($2 \times \text{CH}_{\text{arom}}$), 126.7 ($2 \times \text{CH}_{\text{arom}}$), 135.6, 135.8, 141.5, 141.7, 148.0, 148.6, 158.5, 158.7, 171.4 (CO), 171.4 (CO).

2) Synthesis of bicyclic compound (168):

a) Oxidation step- Synthesis of compound (169):



PDC (157 mg, 0.73 mmol, 1.2 eq) and silica gel (2 g) were added to a solution of the alcohol (**186**) (300 mg, 0.61 mmol) in CH_2Cl_2 (30 mL). The solution was stirred vigorously overnight. The reaction mixture was filtered on a pad of celite and extracted with CH_2Cl_2 (3 x 100 mL). Purification of the product by flash column chromatography on silica gel [EtOAc/hexanes (45/55) as eluent] afforded the expected 2-[1-(2-(2-Bromo-4,5-dimethoxyphenyl)-acetyl)-piperidin-2-yl]-(R)-1-(4-methoxyphenyl)-ethanone (**169**) as a yellow oil.

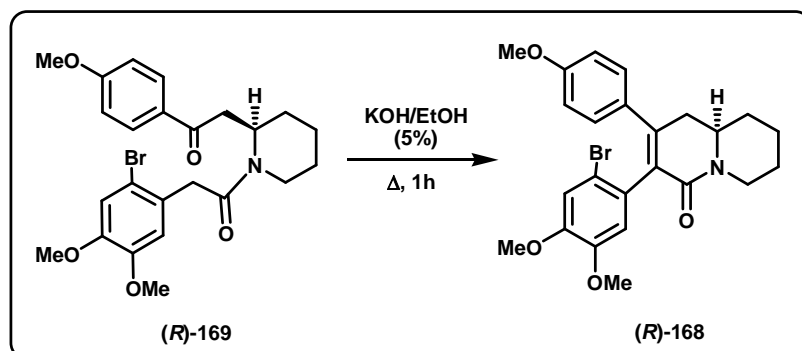
Yield: 71 % (212 mg)

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3): δ Amide rotamers : 1.35–1.71 (m, 6H), 2.66 (td, 0.5H, $J = 2.4\text{--}13.5$ Hz), 3.08–3.37 (m, 2.5H), 3.66–3.89 (m, 11.5H, 3 OCH_3 + 5.5H), 4.63 (m, 0.5H), 5.30 (m, 0.5H), 6.82 (m, 1H, H_{arom}), 6.91–7.03 (m, 3H, H_{arom}), 7.92 (d, 1H, $J = 8.7$ Hz, H_{arom}), 8.04 (d, 1H, $J = 8.8$ Hz, H_{arom}).

$^{13}\text{C NMR}$ (CDCl_3): δ Amide rotamers 18.7 (CH_2), 19.3 (CH_2), 25.5 (CH_2), 25.6 (CH_2), 27.3 (CH_2), 29.3 (CH_2), 37.6 (CH_2), 38.5 (CH_2), 38.9 (CH_2), 40.5 (CH_2), 40.9 (CH_2), 42.0 (CH_2), 46.6 (CH_2), 49.6 (CH), 55.5 (OCH_3), 55.55 (OCH_3), 56.0 (OCH_3), 56.05 (OCH_3), 56.1 (OCH_3), 112.8, 113.2, 113.8, 113.9, 114.3, 114.6, 115.3, 127.1, 127.5, 129.6, 129.8, 130.3, 130.8, 130.9, 130.95, 148.3, 148.4, 163.6, 163.8, 169.2, 169.5, 195.8 (CO), 196.8 (CO).

Anal. for $\text{C}_{24}\text{H}_{28}\text{BrNO}_5$: C, 58.78; H, 5.76; N, 2.86. Found: C, 58.57; H, 5.69; N, 2.81.

b) Aldolisation/Crotonisation step – Synthesis of compound (168):



A solution of (**169**) (250 mg, 0.51 mmol) in 5% ethanolic KOH (10 mL) was heated to reflux for 1 h. The mixture was then concentrated under reduced pressure, diluted with water (15 mL) and extracted with CH_2Cl_2 (3×30 mL). The combined organic layers were washed with water (10 mL) and then 5% HCl (10 mL) and dried (MgSO_4). Removal of the solvent by evaporation followed by purification by column chromatography on silica gel [EtOAc/hexanes (40/60) as eluent] afforded (*R*)-3-(2-bromo-4,5-dimethoxyphenyl)-7,8,9,9a-tetrahydro-2-(4-methoxyphenyl)-1*H*-quinolin-4-one (**168**) as a pale yellow oil.

Yield: 69 % (388 mg)

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3): δ 1.36–1.95 (m, 6H, $3 \times \text{CH}_2$), 2.61–2.82 (m, 3H, CH_2), 3.64 (s, 3H, OCH_3), 3.65–3.71 (m, 1H, CH), 3.75 (s, 3H, OCH_3), 3.85 (s, 3H, OCH_3), 4.56 (br. d, 1H, 1H CH_2N), 6.45 (s, 1H, H_{arom}), 6.69 (d, 2H, $J = 8.7$ Hz, H_{arom}), 7.00 (s, 1H, H_{arom}), 7.02 (d, 2H, $J = 8.7$ Hz, H_{arom}).

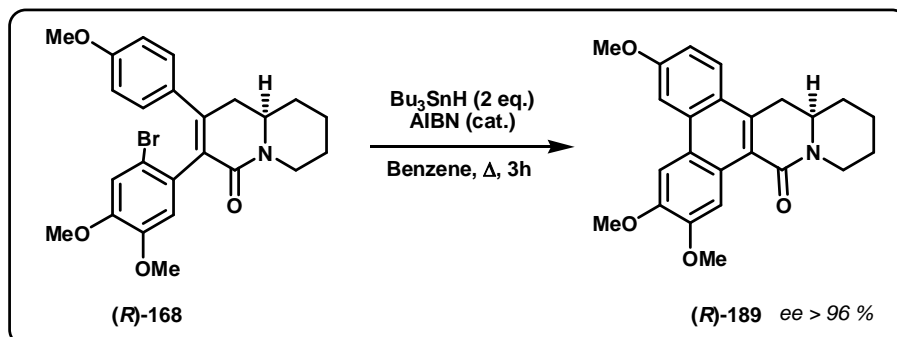
$^{13}\text{C NMR}$ (CDCl_3): δ 23.3 (CH_2), 24.6 (CH_2), 33.4 (CH_2), 37.6 (CH_2), 42.8 (CH_2), 53.4 (CH), 55.2 (OCH_3), 55.9 (OCH_3), 56.0 (OCH_3), 113.4 ($2 \times \text{CH}_{\text{arom}}$), 114.7 (C_{arom}), 114.9 (CH_{arom}), 115.5 (CH_{arom}), 128.9 ($2 \times \text{CH}_{\text{arom}}$), 130.4 (C), 130.6 (C), 131.5 (C), 145.7 (C), 148.0 (C), 148.6 (C), 159.1 (C), 166.2 (CO).

Anal. for $\text{C}_{24}\text{H}_{26}\text{BrNO}_4$: C, 61.02; H, 5.55; N, 2.97. Found: C, 60.89; H, 5.42; N, 2.91.

$[\alpha]_{\text{D}}^{25}$ ($c = 0.50$, CHCl_3) = -37.3

3) Synthesis of Boehmeriasin A (167):

a) Radical cyclisation – Synthesis of compound (189):



To a solution of (**169**) (100 mg, 0.21 mmol) in freshly distilled benzene (40 mL), a catalytic amount of AIBN (5 mg) and Bu_3SnH (0.11 mL, 0.42 mmol, 2 eq) were added and the mixture was heated to reflux for 3 h under Ar. After cooling, the reaction mixture was concentrated *in vacuo* and the resulting mixture was purified by column chromatography on silica gel [EtOAc/hexanes (40/60) as eluent] to afford (14aR)-3,6,7-trimethoxy-11,12,13,14,14a,15-hexahydro-9H-phenanthro[9,10-b]quinolizidin-9-one (**189**) as a colorless solid.

Yield: 91 % (75 mg)

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3): δ 1.31–1.68 (m, 4H, 2 \times CH_2), 1.87–2.09 (m, 3H), 2.61–2.82 (m, 3H, CH_2), 2.91 (td, 1H, $J = 3.1$ – 13.0 Hz, 1H CH_2), 3.04 (dd, 1H, $J = 11.0$ – 16.2 Hz, 1H CH_2), 3.43 (dd, 1H, $J = 4.8$ – 16.2 Hz, 1H CH_2), 3.54–3.62 (m, 1H, CH), 4.06 (s, 3H, OCH_3), 4.11 (s, 3H, OCH_3), 4.13 (s, 3H, OCH_3), 4.72 (br d, 1H, $J = 13.6$ Hz, 1H CH_2), 7.22 (dd, $J = 2.4$ – 9.4 Hz, 1H, H_{arom}), 7.36 (s, 1H, H_{arom}), 7.84 (dd, 1H, $J = 2.4$ Hz, H_{arom}), 8.05 (d, 1H, $J = 9.4$ Hz, H_{arom}), 9.41 (s, 1H, H_{arom}).

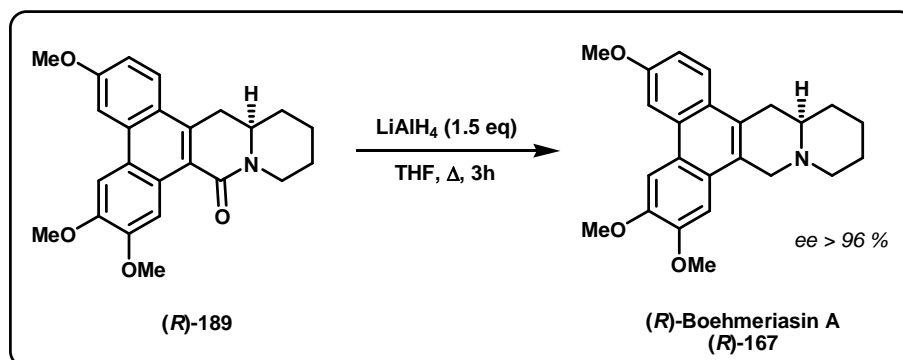
$^{13}\text{C NMR}$ (CDCl_3): δ 22.9 (CH_2), 24.7 (CH_2), 32.7 (CH_2), 32.9 (CH_2), 42.8 (CH_2), 52.8 (CH), 55.5 (OCH_3), 55.7 (OCH_3), 55.9 (OCH_3), 102.9 (CH_{arom}), 104.4 (CH_{arom}), 108.7 (C_{arom}), 115.5 (CH_{arom}), 123.5 (C), 124.1 (CH_{arom}), 125.5 (C), 126.6 (C), 126.8 (C), 127.3 (C), 130.1 (C), 148.4 (C), 149.3 (C), 157.3 (C), 167.3 (CO).

Melting point: 198–200°C

Anal. for $\text{C}_{24}\text{H}_{25}\text{NO}_4$: C, 73.64; H, 6.44; N, 3.58. Found: C, 73.79; H, 6.42; N, 3.66.

$[\alpha]_{\text{D}}^{25}$ ($c = 0.53$, CHCl_3) = -120.3

b) Reduction of lactam- Synthesis of (R)-Boehmeriasin A⁶ (**167**):



To an ice-cooled stirred suspension of LiAlH_4 (10 mg, 0.27 mmol, 1.5 eq) in dry THF (3 mL) was added dropwise a solution of (**189**) (70 mg, 0.18 mmol) in THF (2 mL). The resulting mixture was stirred under reflux for 3 h under Ar. After being cooled to 0°C , the mixture was carefully quenched by addition of an aqueous 10% NaOH solution (2 mL). CH_2Cl_2 (5 mL) was added and the organic layer was separated. The aqueous layer was extracted with CH_2Cl_2 (3×5 mL). The combined organic layers were dried (MgSO_4), filtered and concentrated under reduced pressure. The crude residue was purified by flash column chromatography on silica gel [CHCl_3 as eluent] to yield the Boehmeriasin A (14a*R*)-3,6,7-trimethoxy-11,12,13,14,14a,15-hexahydro-9*H*-phenanthro[9,10-*b*]quinolizidine (**167**) as colourless solid.

Yield: 91 % (51 mg)

^1H NMR (CDCl_3): δ 1.39–1.64 (m, 2H, CH_2), 1.80–1.98 (m, 3H, CH_2), 2.05–2.12 (m, 1H, 1H from CH_2), 2.28–2.35 (m, 2H, CH_2), 2.97 (dd, 1H, $J = 10.4$ – 16.4 Hz, 1H from CH_2), 3.21 (dd, 1H, $J = 2.7$ – 16.4 Hz, 1H from CH_2), 3.34 (d, 1H, $J = 11.2$ Hz, CH), 3.65–3.71 (brd, 1H, 1H from CH_2), 4.03 (s, 3H, OCH_3), 4.06 (s, 3H, OCH_3), 4.12 (s, 3H, OCH_3), 4.46 (brd, 1H, 1H from CH_2), 7.13 (s, 1H, H_{arom}), 7.20–7.36 (m, 2H, H_{arom}), 7.92 (d, 1H, $J = 8.9$ Hz, H_{arom}), 8.01 (s, 1H, H_{arom}).

^{13}C NMR (CDCl_3): δ 24.2 (CH_2), 26.0 (CH_2), 34.0 (CH_2), 34.6 (CH_2), 55.3 (OCH_3), 56.1 (OCH_3), 56.3 (OCH_3), 56.4 (CH_2), 57.7 (CH_2), 62.8 (CH), 104.3 (CH_{arom}), 104.6 (CH_{arom}), 105.5 (CH_{arom}), 115.1 (CH_{arom}), 120.2 (C), 122.5 (C), 122.7 (C), 123.4 (C), 123.9 (C), 124.2 (CH_{arom}), 130.7 (C), 148.9 (C), 149.5 (C), 157.4 (C).

Melting point: 215–217 $^\circ\text{C}$ (lit. 216–218 $^\circ\text{C}$)

Anal. for $\text{C}_{24}\text{H}_{27}\text{NO}_4$: C, 76.36; H, 7.21; N, 3.71. Found: C, 76.23; H, 7.12; N, 3.81.

$[\alpha]_{\text{D}}^{25}$ ($c = 0.15$, CH_3OH) = -80.2 (lit. $[\alpha]_{\text{D}}^{25}$ ($c = 0.1$, CH_3OH) = -80.4)

⁶ Luo, Y., Liu, Y., Luo, D., Gao, X., Li, B., Zhang, G., *Planta Med.*, **2003**, 69, 842.

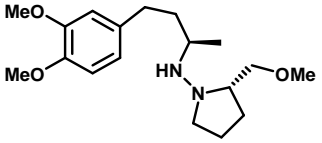
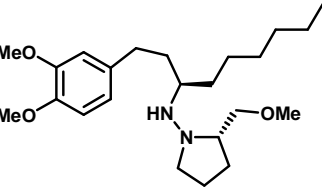
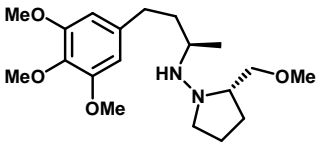
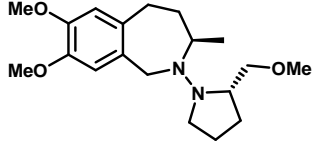
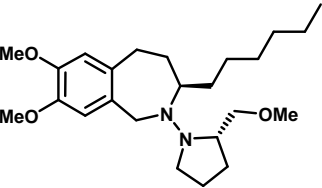
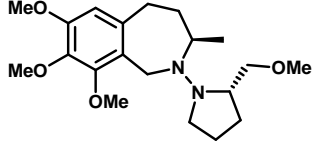
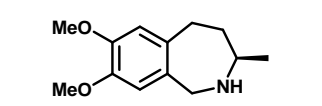
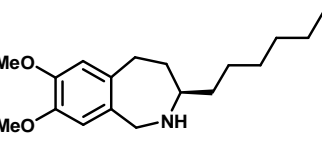
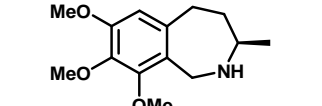
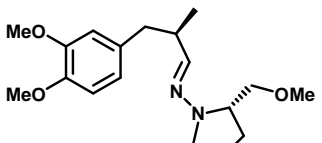
References relating to Experimental Part - C

1. Djerassi, C., Sheehan, M., Spangler, R.J., *J. Org. Chem.*, **1971**, 36, 3526.
2. Kozikowski, A.P., Stein, P.D., *J. Org. Chem.*, **1984**, 49, 2301.
3. Enders, D., Gries, J., Kim, Z-S., *Eur. J. Org. Chem.*, **2004**, 4471.
4. Kametani, T., Fukumoto, K., Shibuya, S., Nakato, T., *Chem. Pharm. Bull.*, **1963**, 11, 1299.
5. Young, T.E., Mizianty, M.F., *J. Med. Chem.*, **1966**, 9, 635.
6. Luo, Y., Liu, Y., Luo, D., Gao, X., Li, B., Zhang, G., *Planta Med.*, **2003**, 69, 842.

INDEX DES PRODUITS SYNTHETISES

| n° | Produit | Structure | Page |
|-----|---|-----------|------|
| 1 | (S)-1-Amino-2-(méthoxyméthyl)pyrrolidine | | 144 |
| 2 | (S)-2-Hydroxyméthylpyrrolidine | | 141 |
| 3 | (S)-1-Formyl-2-hydroxyméthylpyrrolidine | | 142 |
| 4 | (S)-1-Formyl-2-méthoxyméthylpyrrolidine | | 142 |
| 5 | (S)-2-Méthoxyméthylpyrrolidine | | 143 |
| 6 | (S)-2-Méthoxyméthyl-1-nitrosopyrrolidine | | 143 |
| 7 | <i>N</i> -[(S)-2-Méthoxyméthylpyrrolidin-1-yl]- [3-(3,4-diméthoxyphényl)propylidène]amine | | 148 |
| 8 | <i>N</i> -[(S)-2-Méthoxyméthylpyrrolidin-1-yl]- [3-(3,4,5-Triméthoxyphényl)propylidène] amine | | 148 |
| 9a | 3-(3,4-Diméthoxyphényl)propanal | | 147 |
| 9b | 3-(3,4,5-Triméthoxyphényl)propanal | | 147 |
| 10a | 3-(3,4-Diméthoxyphényl)propan-1-ol | | 145 |
| 10b | 3-(3,4,5-Triméthoxyphényl)propan-1-ol | | 146 |

Index des produits synthétisés

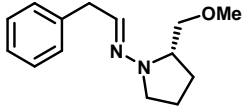
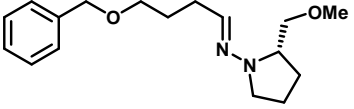
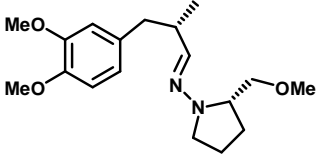
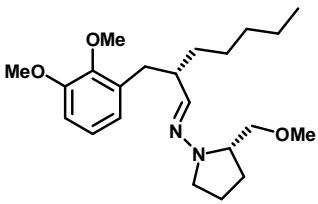
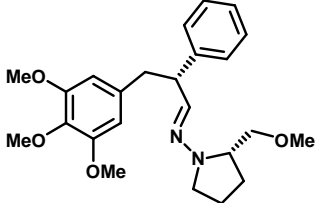
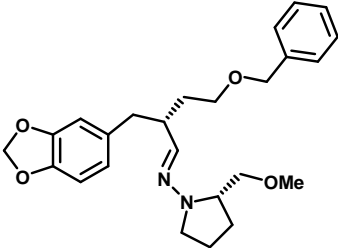
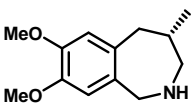
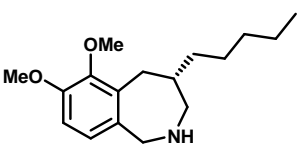
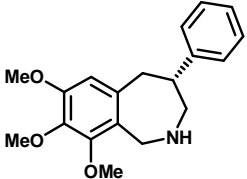
| n° | Produit | Structure | Page |
|----|---|--|------|
| 11 | <i>(R)</i> - <i>N</i> -((<i>S</i>)-2-(Méthoxyméthyl)pyrrolidin-1-yl)-4-(3,4-diméthoxyphényl)butan-2-amine |  | 149 |
| 12 | <i>(R)</i> - <i>N</i> -((<i>S</i>)-2-(Méthoxyméthyl)pyrrolidin-1-yl)-1-(3,4-diméthoxyphényl)nonan-3-amine |  | 149 |
| 13 | <i>(R)</i> - <i>N</i> -((<i>S</i>)-2-(Méthoxyméthyl)pyrrolidin-1-yl)-4-(3,4,5-triméthoxyphényl)butan-2-amine |  | 149 |
| 14 | <i>(R)</i> -7,8-Diméthoxy-2-[(<i>S</i>)-2-méthoxyméthylpyrrolidin-1-yl]-3-méthyl-2,3,4,5-tétrahydro-1 <i>H</i> -benzo[<i>c</i>]azépine |  | 150 |
| 15 | <i>(R)</i> -3-Hexyl-7,8-diméthoxy-2-[(<i>S</i>)-2-méthoxyméthylpyrrolidin-1-yl]-2,3,4,5-tétrahydro-1 <i>H</i> -benzo[<i>c</i>]azépine |  | 150 |
| 16 | <i>(R)</i> -7,8,9-Triméthoxy-2-[(<i>S</i>)-2-méthoxyméthylpyrrolidin-1-yl]-3-méthyl-2,3,4,5-tétrahydro-1 <i>H</i> -benzo[<i>c</i>]azépine |  | 151 |
| 17 | <i>(R)</i> -7,8-Diméthoxy-3-méthyl-2,3,4,5-tétrahydro-1 <i>H</i> -benzo[<i>c</i>]azépine |  | 152 |
| 18 | <i>(R)</i> -7,8-Diméthoxy-3-hexyl-2,3,4,5-tétrahydro-1 <i>H</i> -2-benzo[<i>c</i>]azépine |  | 153 |
| 19 | <i>(R)</i> -7,8,9-Triméthoxy-3-méthyl-2,3,4,5-tétrahydro-1 <i>H</i> -benzo[<i>c</i>]azépine |  | 153 |
| 20 | <i>N</i> -[(<i>R</i>)-3-(3,4-Diméthoxyphényl)-2-méthylpropylidène]-[(<i>S</i>)-2-méthoxyméthylpyrrolidin-1-yl]amine |  | 155 |

| n° | Produit | Structure | Page |
|----|---|-----------|------|
| 21 | <i>N</i> -[(<i>R</i>)-2-Méthyl-3-(3,4,5-triméthoxyphényl)propylidène]-[(<i>S</i>)-2-méthoxyméthylpyrrolidin-1-yl]amine | | 155 |
| 22 | <i>N</i> -[(<i>R</i>)-2-Benzyl-3-(3,4,5-triméthoxyphényl)propylidène]-[(<i>S</i>)-2-méthoxyméthylpyrrolidin-1-yl]amine | | 156 |
| 23 | [(<i>S</i>)-2-Méthoxyméthylpyrrolidin-1-yl]- <i>N</i> -[(<i>R</i>)-2-méthoxyméthyl-3-(3,4,5-triméthoxyphényl)propylidène]amine | | 156 |
| 24 | <i>(R)</i> - <i>N</i> -((<i>S</i>)-2-(Méthoxyméthyl)pyrrolidin-1-yl)-3-(3,4-diméthoxyphényl)-2-méthylpropan-1-amine | | 157 |
| 25 | <i>(R)</i> - <i>N</i> -((<i>S</i>)-2-(Méthoxyméthyl)pyrrolidin-1-yl)-3-(3,4,5-triméthoxyphényl)-2-méthylpropan-1-amine | | 157 |
| 26 | <i>(R)</i> -2-(3,4,5-Triméthoxybenzyl)- <i>N</i> -((<i>S</i>)-2-(méthoxyméthyl)pyrrolidin-1-yl)-3-phénylpropan-1-amine | | 157 |
| 27 | <i>(R)</i> -2-(Méthoxyméthyl)- <i>N</i> -((<i>S</i>)-2-(méthoxyméthyl)pyrrolidin-1-yl)-3-(3,4,5-triméthoxyphényl)propan-1-amine | | 157 |
| 28 | <i>(R)</i> -7,8-Diméthoxy-2-[(<i>S</i>)-2-méthoxyméthylpyrrolidin-1-yl]-4-méthyl-2,3,4,5-tétrahydro-1 <i>H</i> -benzo[<i>c</i>]azépine | | 158 |
| 29 | <i>(R)</i> -7,8,9-Triméthoxy-2-[(<i>S</i>)-2-méthoxyméthylpyrrolidin-1-yl]-4-méthyl-2,3,4,5-tétrahydro-1 <i>H</i> -benzo[<i>c</i>]azépine | | 158 |

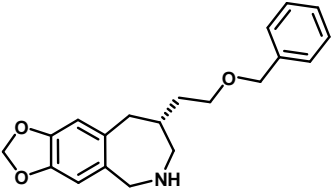
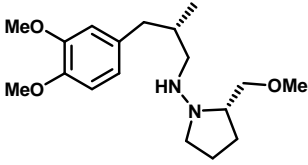
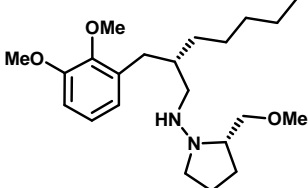
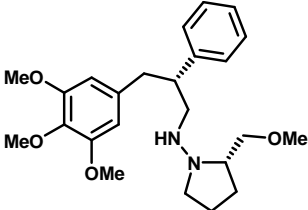
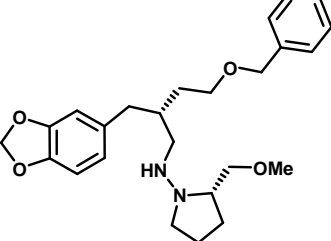
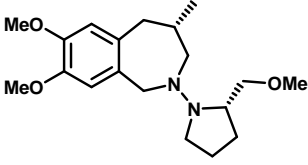
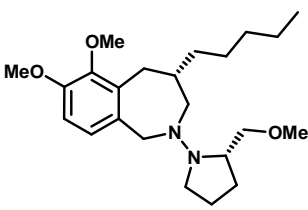
Index des produits synthétisés

| n° | Produit | Structure | Page |
|----|---|-----------|------|
| 30 | (R)-4-Benzyl-7,8,9-triméthoxy-2-[(S)-2-méthoxyméthylpyrrolidin-1-yl]-2,3,4,5-tétrahydro-1H-benzo[c]azépine | | 159 |
| 31 | (R)-7,8,9-Triméthoxy-4-méthoxyméthyl-2-[(S)-2-méthoxyméthylpyrrolidin-1-yl]-2,3,4,5-tétrahydro-1H-benzo[c]azépine | | 159 |
| 32 | (R)-7,8-Diméthoxy-4-méthyl-2,3,4,5-tétrahydro-1H-benzo[c]azépine | | 160 |
| 33 | (R)-7,8,9-Triméthoxy-4-méthyl-2,3,4,5-tétrahydro-1H-benzo[c]azépine | | 161 |
| 34 | (R)-4-Benzyl-7,8,9-triméthoxy-2,3,4,5-tétrahydro-1H-benzo[c]azépine | | 161 |
| 35 | (R)-7,8,9-Triméthoxy-4-méthoxyméthyl-2,3,4,5-tétrahydro-1H-benzo[c]azépine | | 162 |
| 36 | 4-Bromométhyl-1,2-diméthoxybenzène | | 163 |
| 37 | 1-Bromométhyl-2,3-diméthoxybenzène | | 164 |
| 38 | 5-Bromométhyl-1,2,3-triméthoxybenzène | | 164 |
| 39 | 5-Bromométhyl-1,3-benzodioxole | | 164 |
| 40 | [(S)-2-Méthoxyméthylpyrrolidin-1-yl]-N-propylidèneamine | | 165 |
| 41 | N-Heptylidène-[(S)-2-méthoxyméthyl pyrrolidin-1-yl]amine | | 165 |

Index des produits synthétisés

| n° | Produit | Structure | Page |
|----|---|---|------|
| 42 | [(<i>S</i>)-2-Méthoxyméthylpyrrolidin-1-yl]- <i>N</i> -[2-phénylethylidène]amine |  | 166 |
| 43 | <i>N</i> -(4-Benzyloxybutylidène)-[(<i>S</i>)-2-méthoxyméthylpyrrolidin-1-yl]amine |  | 166 |
| 44 | <i>N</i> -[(<i>S</i>)-3-(3,4-Diméthoxyphényl)-2-méthylpropylidène]-[(<i>S</i>)-2-méthoxyméthylpyrrolidin-1-yl]amine |  | 168 |
| 45 | <i>N</i> -[(<i>S</i>)-2-(2,3-Diméthoxybenzyl)heptylidène]-[(<i>S</i>)-2-méthoxyméthylpyrrolidin-1-yl]amine |  | 168 |
| 46 | [(<i>S</i>)-2-Méthoxyméthylpyrrolidin-1-yl]- <i>N</i> -[(<i>R</i>)-2-phényl-3-(3,4,5-triméthoxyphényl)propylidène]amine |  | 169 |
| 47 | <i>N</i> -[(<i>R</i>)-2-Benzo[1,3]dioxol-5-ylméthyl-4-benzyloxybutylidène]-[(<i>S</i>)-2-méthoxyméthylpyrrolidin-1-yl]amine |  | 170 |
| 48 | (<i>S</i>)-7,8-Diméthoxy-4-méthyl-2,3,4,5-tétrahydro-1 <i>H</i> -benzo[<i>c</i>]azépine |  | 174 |
| 49 | (<i>S</i>)-6,7-Diméthoxy-4-pentyl-2,3,4,5-tétrahydro-1 <i>H</i> -benzo[<i>c</i>]azépine |  | 174 |
| 50 | (<i>R</i>)-7,8,9-Triméthoxy-4-phényl-2,3,4,5-tétrahydro-1 <i>H</i> -benzo[<i>c</i>]azépine |  | 175 |

Index des produits synthétisés

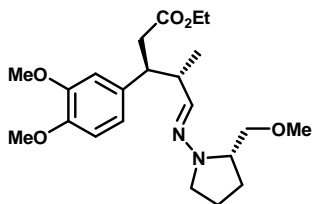
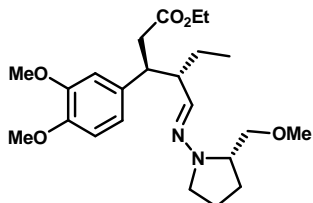
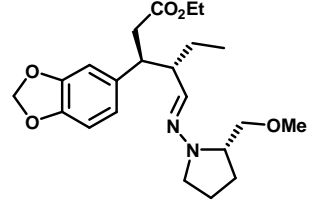
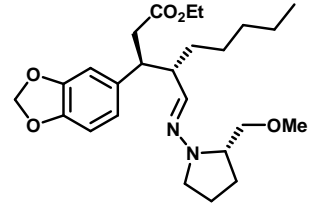
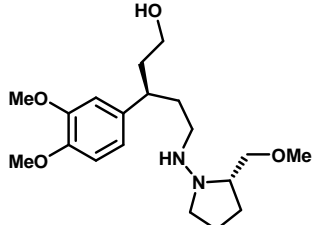
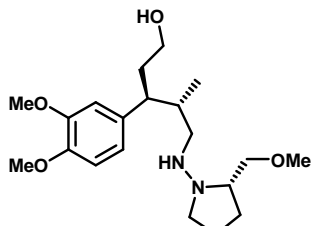
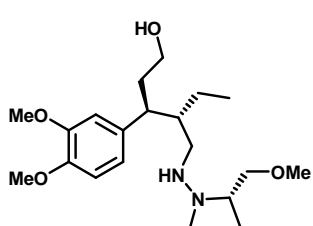
| n° | Produit | Structure | Page |
|----|--|--|------|
| 51 | (R)-8-(2-Benzyloxyéthyl)-6,7,8,9-tétrahydro-5H-1,3-dioxa-6-azacyclohepta[f]indène |  | 175 |
| 52 | (S)-N-((S)-2-(Méthoxyméthyl)pyrrolidin-1-yl)-3-(3,4-diméthoxyphényl)-2-méthylpropan-1-amine |  | 171 |
| 53 | (S)-2-(2,3-Diméthoxybenzyl)-N-((S)-2-(méthoxyméthyl)pyrrolidin-1-yl)heptan-1-amine |  | 171 |
| 54 | (R)-N-((S)-2-(Méthoxyméthyl)pyrrolidin-1-yl)-3-(3,4,5-triméthoxyphényl)-2-phénylpropan-1-amine |  | 171 |
| 55 | (R)-2-((benzo[d][1,3]dioxol-6-yl)méthyl)-4-(benzyloxy)-N-((S)-2-(méthoxyméthyl)pyrrolidin-1-yl)butan-1-amine |  | 171 |
| 56 | (S)-7,8-Diméthoxy-2-[(S)-2-méthoxyméthylpyrrolidin-1-yl]-4-méthyl-2,3,4,5-tétrahydro-1H-benzo[c]azépine |  | 171 |
| 57 | (S)-6,7-Diméthoxy-2-[(S)-2-méthoxyméthylpyrrolidin-1-yl]-4-pentyl-2,3,4,5-tétrahydro-1H-benzo[c]azépine |  | 172 |

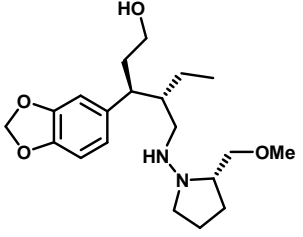
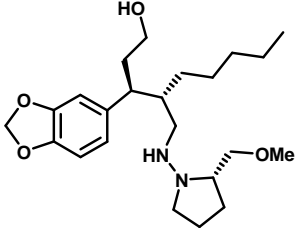
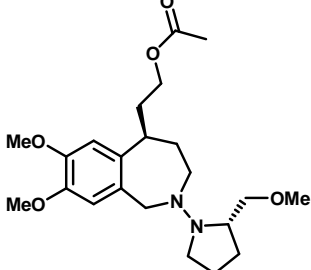
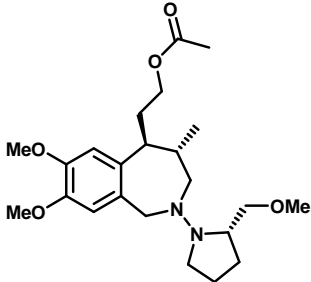
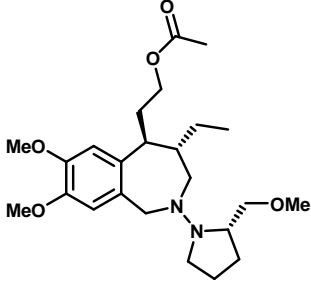
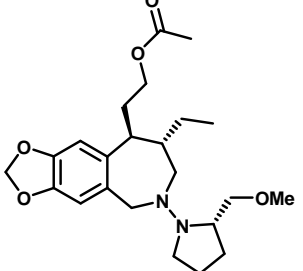
| n° | Produit | Structure | Page |
|----|--|-----------|------|
| 58 | (R)-7,8,9-Triméthoxy-2-[(S)-2-méthoxyméthylpyrrolidin-1-yl]-4-phényl-2,3,4,5-tétrahydro-1H-benzo[c]azépine | | 172 |
| 59 | (R)-8-(2-Benzyloxyéthyl)-6-[(S)-2-méthoxyméthylpyrrolidin-1-yl]-6,7,8,9-tétrahydro-5H-1,3-dioxa-6-azacyclohepta[f]indène | | 173 |
| 60 | [(S)-2-Méthoxyméthylpyrrolidin-1-yl]-N-butylidène amine | | 176 |
| 61 | N-[(S)-2-Benzo[1,3]dioxol-5-ylméthyl-4-propylidène]-[(S)-2-méthoxyméthylpyrrolidin-1-yl]amine | | 178 |
| 62 | N-[(S)-2-Méthyl-3-(3,4,5-triméthoxyphényl)propylidène]-[(S)-2-méthoxyméthylpyrrolidin-1-yl]-amine | | 178 |
| 63 | N-[(S)-2-Benzo[1,3]dioxol-5-ylméthyl-4-butylidène]-[(S)-2-méthoxyméthylpyrrolidin-1-yl]amine | | 179 |
| 64 | (2R,3S)-4-(Benzo[d][1,3]dioxol-6-yl)-N-((S)-2-(méthoxyméthyl)pyrrolidin-1-yl)-3-méthylbutan-2-amine | | 180 |
| 65 | (2R,3S)-N-((S)-2-(méthoxyméthyl)pyrrolidin-1-yl)-4-(3,4,5-triméthoxyphényl)-3-méthylbutan-2-amine | | 180 |
| 66 | (2R,3S)-3-((benzo[d][1,3]dioxol-6-yl)méthyl)-N-((S)-2-(méthoxyméthyl)pyrrolidin-1-yl)pentan-2-amine | | 180 |

Index des produits synthétisés

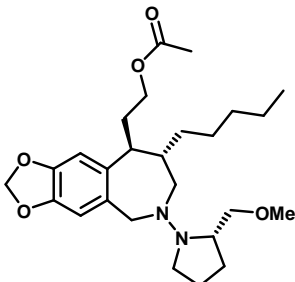
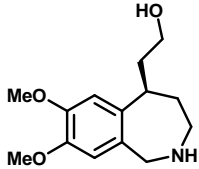
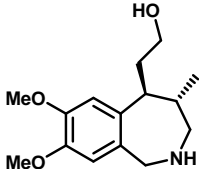
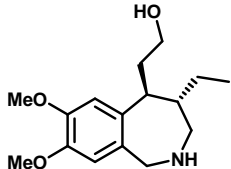
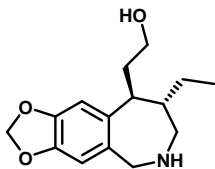
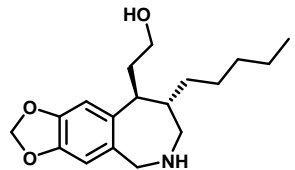
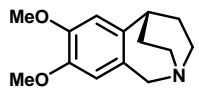
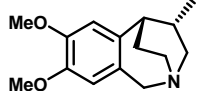
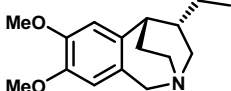
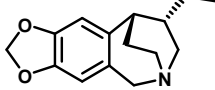
| n° | Produit | Structure | Page |
|-----------|--|-----------|------|
| 67 | (7 <i>R</i> , 8 <i>S</i>)-6-[(<i>S</i>)-2-Méthoxyméthylpyrrolidin-1-yl]-7,8-diméthyl-6,7,8,9-tétrahydro-5 <i>H</i> -1,3-dioxolobenzo[<i>c</i>]azépine | | 180 |
| 68 | (3 <i>R</i> , 4 <i>S</i>)-7,8,9-Triméthoxy-2-[(<i>S</i>)-2-méthoxyméthylpyrrolidin-1-yl]-3,4-diméthyl-2,3,4,5-tétrahydro-1 <i>H</i> -benzo[<i>c</i>]azépine | | 181 |
| 69 | (7 <i>R</i> , 8 <i>S</i>)-6-[(<i>S</i>)-2-méthoxyméthylpyrrolidin-1-yl]-7-méthyl-8-éthyl-6,7,8,9-tétrahydro-5 <i>H</i> -1,3-dioxolobenzo[<i>c</i>]azépine | | 182 |
| 70 | (7 <i>R</i> , 8 <i>S</i>)-7,8-Diméthyl-6,7,8,9-tétrahydro-5 <i>H</i> -[1,3]dioxolobenzo[<i>c</i>]azépine | | 183 |
| 71 | (3 <i>R</i> , 4 <i>S</i>)-7,8,9-Triméthoxy-3,4-diméthyl-2,3,4,5-tétrahydro-1 <i>H</i> -benzo[<i>c</i>]azépine | | 183 |
| 72 | (7 <i>R</i> , 8 <i>S</i>)-7-Méthyl-8-éthyl-6,7,8,9-tétrahydro-5 <i>H</i> -[1,3]dioxolobenzo[<i>c</i>]azépine | | 184 |
| 73 | (<i>E</i>)-3-(3,4-diméthoxyphényl)-prop-2-énoate d'éthyle | | 185 |
| 74 | (<i>E</i>)-3-(1,3-benzodioxol-5-yl)-prop-2-énoate d'éthyle | | 186 |
| 75 | [(<i>S</i>)-2-Méthoxyméthylpyrrolidin-1-yl]- <i>N</i> -éthylidèneamine | | 186 |
| 76 | (<i>R</i>)-3-(3,4-Diméthoxyphényl)-5-((<i>S</i>)-2-(méthoxyméthyl)pyrrolidin-1-ylimino)-pentanoate d'éthyle | | 188 |

Index des produits synthétisés

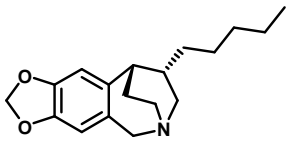
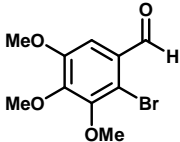
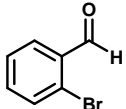
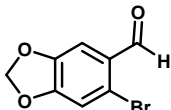
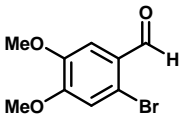
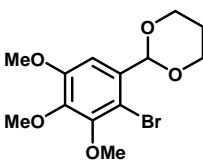
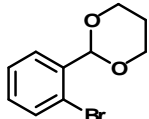
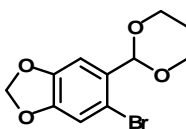
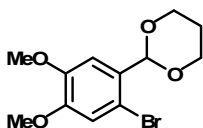
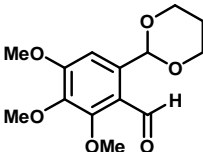
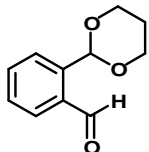
| n° | Produit | Structure | Page |
|-----------|---|--|------|
| 77 | (3 <i>S</i> ,4 <i>S</i>)-3-(3,4-Diméthoxyphényl)-5-(((<i>S</i>)-2-(méthoxyméthyl)pyrrolidin-1-ylimino)-4-méthylpentanoate d'éthyle |  | 188 |
| 78 | (3 <i>S</i> ,4 <i>S</i>)-3-(3,4-Diméthoxyphényl)-4-(((<i>S</i>)-2-(méthoxyméthyl)pyrrolidin-1-ylimino)méthyl) hexanoate d'éthyle |  | 189 |
| 79 | (3 <i>S</i> ,4 <i>S</i>)-3-(1,3-Benzodioxol-5-yl)-4-(((<i>S</i>)-2-(méthoxyméthyl)pyrrolidin-1-ylimino)méthyl) hexanoate d'éthyle |  | 190 |
| 80 | (3 <i>S</i> ,4 <i>S</i>)-3-(1,3-Benzodioxol-5-yl)-4-(((<i>S</i>)-2-(méthoxyméthyl)pyrrolidin-1-ylimino)méthyl) nonanoate d'éthyle |  | 190 |
| 81 | (<i>R</i>)-5-(((<i>S</i>)-2-(Méthoxyméthyl)pyrrolidin-1-ylamino)-3-(3,4-diméthoxyphényl)pentan-1-ol |  | 192 |
| 82 | (3 <i>S</i> ,4 <i>S</i>)-4-(((<i>S</i>)-2-(Méthoxyméthyl)pyrrolidin-1-ylamino)méthyl)-3-(3,4-diméthoxyphényl) pentan-1-ol |  | 192 |
| 83 | (3 <i>S</i> ,4 <i>S</i>)-4-(((<i>S</i>)-2-(méthoxyméthyl)pyrrolidin-1-ylamino)méthyl)-3-(3,4-diméthoxyphényl) hexan-1-ol |  | 192 |

| n° | Produit | Structure | Page |
|----|---|--|------|
| 84 | (3 <i>S</i> ,4 <i>S</i>)-4-(((<i>S</i>)-2-(Méthoxyméthyl)pyrrolidin-1-ylamino)méthyl)-3-(benzo[<i>d</i>][1,3]dioxol-6-yl)hexan-1-ol |  | 192 |
| 85 | (3 <i>S</i> ,4 <i>S</i>)-4-(((<i>S</i>)-2-(Méthoxyméthyl)pyrrolidin-1-ylamino)méthyl)-3-(benzo[<i>d</i>][1,3]dioxol-6-yl)nonan-1-ol |  | 192 |
| 86 | Acétate de 2-((<i>R</i>)-7,8-diméthoxy-2-((<i>S</i>)-2-(méthoxyméthyl)pyrrolidin-1-yl)-2,3,4,5-tétrahydro-1 <i>H</i> -benzo[<i>c</i>]azépin-5-yl)éthyle |  | 193 |
| 87 | Acétate de 2-((4 <i>S</i> ,5 <i>S</i>)-7,8-diméthoxy-2-((<i>S</i>)-2-(méthoxyméthyl)pyrrolidin-1-yl)-4-méthyl-2,3,4,5-tétrahydro-1 <i>H</i> -benzo[<i>c</i>]azépin-5-yl)éthyle |  | 193 |
| 88 | Acétate de 2-((4 <i>S</i> ,5 <i>S</i>)-4-éthyl-7,8-diméthoxy-2-((<i>S</i>)-2-(méthoxyméthyl)pyrrolidin-1-yl)-2,3,4,5-tétrahydro-1 <i>H</i> -benzo[<i>c</i>]azépin-5-yl)éthyle |  | 194 |
| 89 | Acétate de 2-((8 <i>S</i> ,9 <i>S</i>)-8-éthyl-6-((<i>S</i>)-2-(méthoxyméthyl)pyrrolidin-1-yl)-6,7,8,9-tétrahydro-5 <i>H</i> -[1,3]dioxolobenzo[<i>c</i>]azépin-9-yl)éthyle |  | 195 |

Index des produits synthétisés

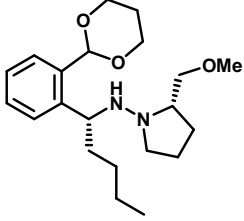
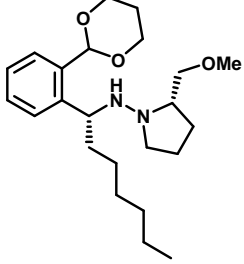
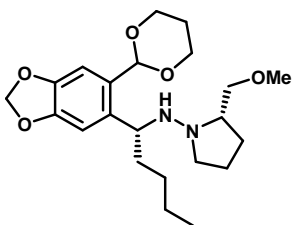
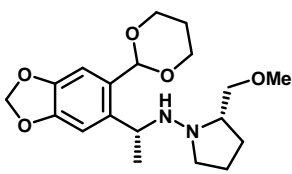
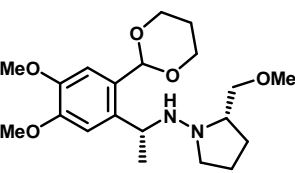
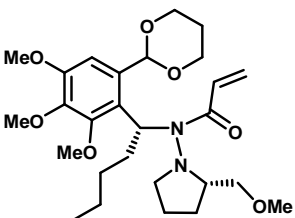
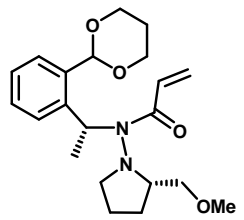
| n° | Produit | Structure | Page |
|----|--|---|------|
| 90 | Acétate de 2-((8 <i>S</i> ,9 <i>S</i>)-6-((<i>S</i>)-2-(méthoxy méthyl)pyrrolidin-1-yl)-8-pentyl-6,7,8,9-tétrahydro-5 <i>H</i> -[1,3]dioxolobenzo[<i>c</i>]azépin-9-yl)éthyle |  | 196 |
| 91 | 2-((<i>R</i>)-7,8-Diméthoxy-2,3,4,5-tétrahydro-1 <i>H</i> -benzo[<i>c</i>]azépin-5-yl)éthanol |  | 197 |
| 92 | 2-((4 <i>S</i> ,5 <i>S</i>)-7,8-Diméthoxy-4-méthyl-2,3,4,5-tétrahydro-1 <i>H</i> -benzo[<i>c</i>]azépin-5-yl)éthanol |  | 197 |
| 93 | 2-((4 <i>S</i> ,5 <i>S</i>)-7,8-Diméthoxy-4-éthyl-2,3,4,5-tétrahydro-1 <i>H</i> -benzo[<i>c</i>]azépin-5-yl)éthanol |  | 198 |
| 94 | 2-((8 <i>S</i> ,9 <i>S</i>)-8-Ethyl-6,7,8,9-tétrahydro-5 <i>H</i> -[1,3]dioxolobenzo[<i>c</i>]azépin-9-yl)éthanol |  | 199 |
| 95 | 2-((8 <i>S</i> ,9 <i>S</i>)-8-Pentyl-6,7,8,9-tétrahydro-5 <i>H</i> -[1,3]dioxolobenzo[<i>c</i>]azépin-9-yl)éthanol |  | 199 |
| 96 | 4,5-Diméthoxy-9-aza-tricyclo[7.2.2,0 ^{2,7}] tridéca-2(7),3,5-triène |  | 200 |
| 97 | (1 <i>S</i> , 11 <i>S</i>)-4,5-Diméthoxy-11-méthyl-9-azatricyclo[7,2,2,0 ^{2,7}]tridéca-2(7),3,5-triène |  | 201 |
| 98 | (1 <i>S</i> , 11 <i>S</i>)-4,5-Diméthoxy-11-éthyl-9-azatricyclo[7,2,2,0 ^{2,7}]tridéca-2(7),3,5-triène |  | 201 |
| 99 | (1 <i>S</i> , 11 <i>S</i>)-4,5-Méthylènedioxy-11-éthyl-9-azatricyclo[7,2,2,0 ^{2,7}]tridéca-2(7),3,5-triène |  | 202 |

Index des produits synthétisés

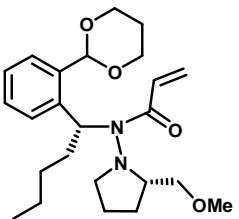
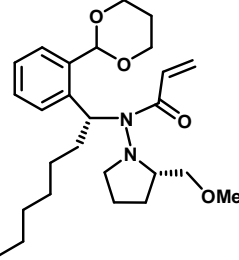
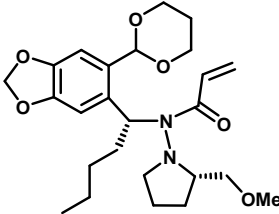
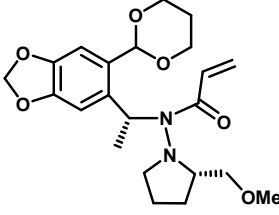
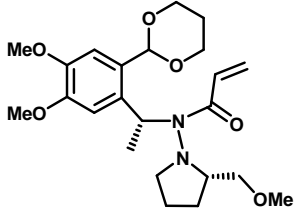
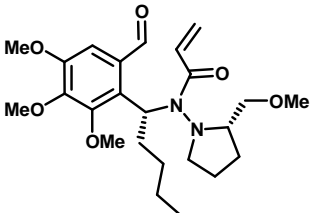
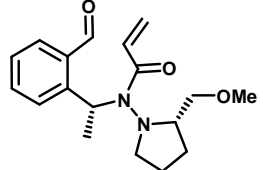
| n° | Produit | Structure | Page |
|------|--|---|------|
| 100 | (1 <i>S</i> , 11 <i>S</i>)-4,5-Méthylènedioxy-11-pentyl-9-azatricyclo[7,2,2,0 ^{2,7}]tridéca-2(7),3,5-triène |  | 202 |
| 101a | 2-Bromo-3,4,5-diméthoxybenzaldéhyde |  | 206 |
| 101b | 2-Bromobenzaldéhyde |  | 205 |
| 101c | 6-Bromobenzo-[1,3]-dioxole-5-carbaldéhyde |  | 206 |
| 101d | 2-Bromo-4,5-diméthoxybenzaldéhyde |  | 206 |
| 102a | 2-(2-Bromo-3,4,5-triméthoxyphényl)-1,3-dioxane |  | 207 |
| 102b | 2-(2-Bromophényl)-1,3-dioxane |  | 208 |
| 102c | 1-(2-Bromo-4,5-méthylènedioxyphényl)-1,3-dioxane |  | 208 |
| 102d | 2-(2-Bromo-4,5-diméthoxyphényl)-1,3-dioxane |  | 209 |
| 103a | 6-(1,3-Dioxan-2-yl)-2,3,4-triméthoxy benzaldéhyde |  | 210 |
| 103b | 2-(1,3-Dioxan-2-yl)benzaldéhyde |  | 210 |

Index des produits synthétisés

| n° | Produit | Structure | Page |
|------|---|-----------|------|
| 103c | 6-(1,3-Dioxan-2-yl)benzo-1,3-dioxole-5-carbaldéhyde | | 211 |
| 103d | 2-(1,3-Dioxan-2-yl)-4,5-diméthoxy benzaldéhyde | | 211 |
| 104 | (E)-[1-(6-(1,3-Dioxan-2-yl)-2,3,4-triméthoxyphényl)méthylidène)-((S)-2-méthoxyméthyl pyrrolidin-1-yl)]amine | | 212 |
| 105 | (E)- [1-(2-(1,3-Dioxan-2-yl)phényl)méthylidène)-((S)-2-méthoxyméthylpyrrolidin-1-yl)]amine | | 213 |
| 106 | (E)-[1-(6-(1,3-Dioxan-2-yl)benzo-1,3-dioxol-5-yl)méthylidène)-((S)-2-méthoxyméthyl pyrrolidin-1-yl)]amine | | 213 |
| 107 | (E)-[1-(2-(1,3-Dioxan-2-yl)-4,5-diméthoxyphényl)méthylidène)-((S)-2-méthoxyméthyl pyrrolidin-1-yl)]amine | | 214 |
| 108 | (R)-1-(6-(1,3-Dioxan-2-yl)-2,3,4-triméthoxyphényl)-N-((S)-2-(méthoxyméthyl) pyrrolidin-1-yl)pentan-1-amine | | 215 |
| 109 | (R)-1-(2-(1,3-Dioxan-2-yl)phényl)-N-((S)-2-(méthoxyméthyl)pyrrolidin-1-yl)éthanamine | | 215 |

| n° | Produit | Structure | Page |
|-----|--|--|------|
| 110 | <i>(R)</i> -1-(2-(1,3-Dioxan-2-yl)phényl)- <i>N</i> -((<i>S</i>)-2-(méthoxyméthyl)pyrrolidin-1-yl)pentan-1-amine |  | 215 |
| 111 | <i>(R)</i> -1-(2-(1,3-Dioxan-2-yl)phényl)- <i>N</i> -((<i>S</i>)-2-(méthoxyméthyl)pyrrolidin-1-yl)heptan-1-amine |  | 215 |
| 112 | <i>(R)</i> -1-(5-(1,3-Dioxan-2-yl)benzo[<i>d</i>][1,3]-dioxol-6-yl)- <i>N</i> -((<i>S</i>)-2-(méthoxyméthyl)pyrrolidin-1-yl)pentan-1-amine |  | 215 |
| 113 | <i>(R)</i> -1-(5-(1,3-Dioxan-2-yl)benzo[<i>d</i>][1,3]-dioxol-6-yl)- <i>N</i> -((<i>S</i>)-2-(méthoxyméthyl)pyrrolidin-1-yl)éthanamine |  | 215 |
| 114 | <i>(R)</i> -1-(2-(1,3-Dioxan-2-yl)-4,5-diméthoxyphényl)- <i>N</i> -((<i>S</i>)-2-(méthoxyméthyl)pyrrolidin-1-yl)éthanamine |  | 215 |
| 115 | <i>N</i> -((<i>R</i>)-1-(6-(1,3-Dioxan-2-yl)-2,3,4-triméthoxyphényl)pentyl)- <i>N</i> -((<i>S</i>)-2-méthoxyméthylpyrrolidin-1-yl)acrylamide |  | 216 |
| 116 | <i>N</i> -((<i>R</i>)-1-(2-(1,3-Dioxan-2-yl)phényl)éthyl)- <i>N</i> -((<i>S</i>)-2-méthoxyméthyl pyrrolidin-1-yl)-acrylamide |  | 216 |

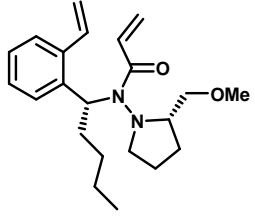
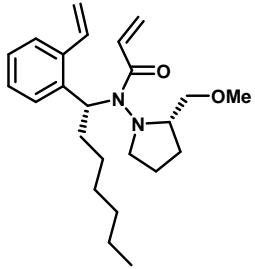
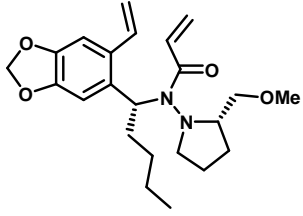
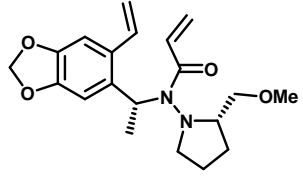
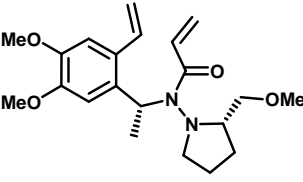

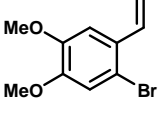
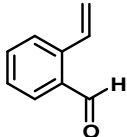
Index des produits synthétisés

| n° | Produit | Structure | Page |
|------------|---|--|------|
| 117 | <i>N</i> -((<i>R</i>)-1-(2-(1,3-Dioxan-2-yl)phényl)pentyl)- <i>N</i> -((<i>S</i>)-2-méthoxyméthyl pyrrolidin-1-yl)-acrylamide |  | 217 |
| 118 | <i>N</i> -((<i>R</i>)-1-(2-(1,3-Dioxan-2-yl)phényl)heptyl)- <i>N</i> -((<i>S</i>)-2-méthoxyméthyl pyrrolidin-1-yl)-acrylamide |  | 218 |
| 119 | <i>N</i> -((<i>R</i>)-1-(6-(1,3-Dioxan-2-yl)benzo-[1,3]-dioxol-5-yl)pentyl)- <i>N</i> -((<i>S</i>)-2-méthoxyméthyl pyrrolidin-1-yl)acrylamide |  | 219 |
| 120 | <i>N</i> -((<i>R</i>)-1-(6-(1,3-Dioxan-2-yl)benzo-[1,3]-dioxol-5-yl)éthyl)- <i>N</i> -((<i>S</i>)-2-méthoxyméthyl pyrrolidin-1-yl)acrylamide |  | 219 |
| 121 | <i>N</i> -((<i>R</i>)-1-(2-(1,3-Dioxan-2-yl)-4,5-diméthoxyphényl)éthyl)- <i>N</i> -((<i>S</i>)-2-méthoxyméthylpyrrolidin-1-yl)acrylamide |  | 220 |
| 122 | <i>N</i> -((<i>R</i>)-1-(6-Formyl-2,3,4-triméthoxyphényl)pentyl)- <i>N</i> -((<i>S</i>)-2-méthoxyméthyl pyrrolidin-1-yl)acrylamide |  | 221 |
| 123 | <i>N</i> -((<i>R</i>)-1-(2-Formylphényl)éthyl)- <i>N</i> -((<i>S</i>)-2-méthoxyméthylpyrrolidin-1-yl)acrylamide |  | 222 |

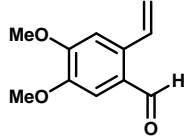
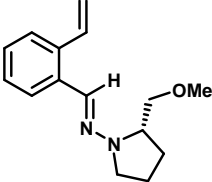
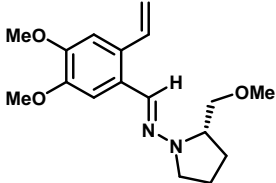
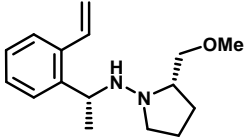
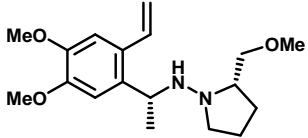
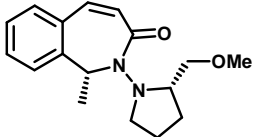
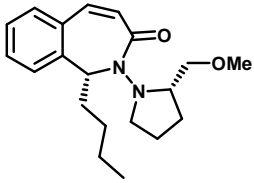
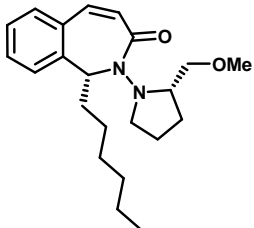
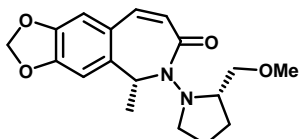
Index des produits synthétisés

| n° | Produit | Structure | Page |
|-----|---|-----------|------|
| 124 | <i>N</i> -((<i>R</i>)-1-(2-Formylphényl)pentyl)- <i>N</i> -((<i>S</i>)-2-méthoxyméthylpyrrolidin-1-yl)acrylamide | | 223 |
| 125 | <i>N</i> -((<i>R</i>)-1-(2-Formylphényl)heptyl)- <i>N</i> -((<i>S</i>)-2-méthoxyméthylpyrrolidin-1-yl)acrylamide | | 223 |
| 126 | <i>N</i> -((<i>R</i>)-1-(2-Formylbenzo-[1,3]-dioxol-5-yl)pentyl)- <i>N</i> -((<i>S</i>)-2-méthoxyméthylpyrrolidin-1-yl)acrylamide | | 224 |
| 127 | <i>N</i> -((<i>R</i>)-1-(2-Formylbenzo-[1,3]-dioxol-5-yl)éthyl)- <i>N</i> -((<i>S</i>)-2-méthoxyméthylpyrrolidin-1-yl)acrylamide | | 225 |
| 128 | <i>N</i> -((<i>R</i>)-1-(2-Formyl-4,5-diméthoxyphényl)éthyl)- <i>N</i> -((<i>S</i>)-2-méthoxyméthylpyrrolidin-1-yl)acrylamide | | 225 |
| 129 | <i>N</i> -((<i>S</i>)-2-Méthoxyméthyl pyrrolidin-1-yl)- <i>N</i> -((<i>R</i>)-1-(2,3,4-triméthoxy-6-vinylphényl)pentyl)acrylamide | | 227 |
| 130 | <i>N</i> -((<i>S</i>)-2-Méthoxyméthylpyrrolidin-1-yl)- <i>N</i> -((<i>R</i>)-1-(2-vinylphényl)éthyl)acrylamide | | 227 |

Index des produits synthétisés

| n° | Produit | Structure | Page |
|-----|--|---|------|
| 131 | <i>N</i> -((<i>S</i>)-2-Méthoxyméthylpyrrolidin-1-yl)- <i>N</i> -((<i>R</i>)-1-(2-vinylphényl)pentyl)acrylamide |  | 228 |
| 132 | <i>N</i> -((<i>S</i>)-2-Méthoxyméthylpyrrolidin-1-yl)- <i>N</i> -((<i>R</i>)-1-(2-vinylphényl)heptyl)acrylamide |  | 229 |
| 133 | <i>N</i> -((<i>S</i>)-2-Méthoxyméthylpyrrolidin-1-yl)- <i>N</i> -((<i>R</i>)-1-(6-vinylbenzo-1,3-dioxol-5-yl)pentyl)acrylamide |  | 229 |
| 134 | <i>N</i> -((<i>S</i>)-2-Méthoxyméthylpyrrolidin-1-yl)- <i>N</i> -((<i>R</i>)-1-(6-vinylbenzo-1,3-dioxol-5-yl)éthyl)acrylamide |  | 230 |
| 135 | <i>N</i> -((<i>R</i>)-1-(4,5-Diméthoxy-2-vinylphényl)éthyl)- <i>N</i> -((<i>S</i>)-2-méthoxyméthylpyrrolidin-1-yl)acrylamide |  | 231 |
| 136 | 1-Bromo-2-vinylbenzène |  | 232 |
| 137 | 1-Bromo-4,5-diméthoxy-2-vinylbenzène |  | 233 |
| 138 | 2-Vinylbenzaldéhyde |  | 233 |

Index des produits synthétisés

| n° | Produit | Structure | Page |
|-----|--|--|------|
| 139 | 4,5-Diméthoxy-2-vinylbenzaldéhyde |  | 234 |
| 140 | <i>(E)</i> -[2-((<i>S</i>)-2-Méthoxyméthylpyrrolidin-1-yl)]-[1-(2-vinylphényl)méthylidène]amine |  | 235 |
| 141 | <i>(E)</i> -[1-(4,5-Diméthoxy-2-vinylphényl)méthylidène]-[2-((<i>S</i>)-2-méthoxyméthylpyrrolidin-1-yl)]amine |  | 235 |
| 142 | <i>(R)</i> - <i>N</i> -((<i>S</i>)-2-(Méthoxyméthyl)pyrrolidin-1-yl)-1-(2-vinylphényl)éthanamine |  | 236 |
| 143 | <i>(R)</i> -1-(4,5-Diméthoxy-2-vinylphényl)- <i>N</i> -((<i>S</i>)-2-(méthoxyméthyl)pyrrolidin-1-yl)éthanamine |  | 236 |
| 144 | <i>(1R)</i> -2-((<i>S</i>)-2-Méthoxyméthylpyrrolidin-1-yl)-1-méthyl-1,2-dihydrobenzo[<i>c</i>]azépin-3-one |  | 238 |
| 145 | <i>(1R)</i> -1-Butyl-2-((<i>S</i>)-2-méthoxyméthylpyrrolidin-1-yl)-1,2-dihydrobenzo[<i>c</i>]azépin-3-one |  | 238 |
| 146 | <i>(1R)</i> -1-Hexyl-2-((<i>S</i>)-2-méthoxyméthylpyrrolidin-1-yl)-1,2-dihydrobenzo[<i>c</i>]azépin-3-one |  | 239 |
| 147 | <i>(5R)</i> -6-((<i>S</i>)-2-Méthoxyméthylpyrrolidin-1-yl)-5-méthyl-5,6-dihydro-1,3-dioxa-6-azacyclohepta[<i>f</i>]inden-7-one |  | 239 |

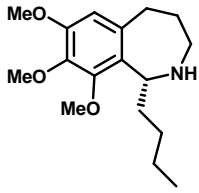
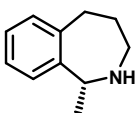
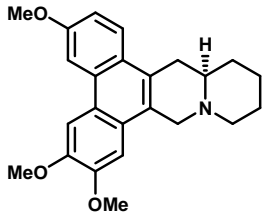
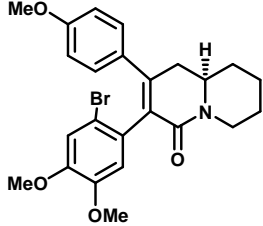
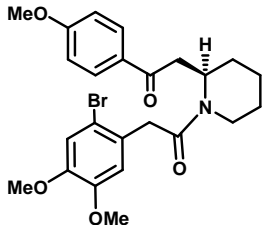
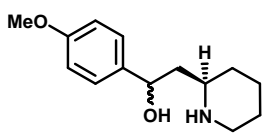
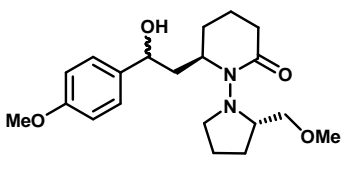
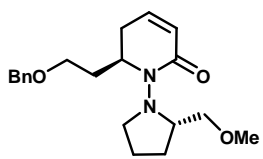
Index des produits synthétisés

| n° | Produit | Structure | Page |
|------------|---|-----------|------|
| 148 | (1 <i>R</i>)-7,8-Diméthoxy-2-((<i>S</i>)-2-méthoxyméthyl pyrrolidin-1-yl)-1-méthyl-1,2-dihydro benzo[<i>c</i>]azépin-3-one | | 240 |
| 149 | (1 <i>R</i>)-1-Butyl-7,8,9-triméthoxy-1,2-dihydro-2-benzo[<i>c</i>]azépin-3-one | | 241 |
| 150 | (1 <i>R</i>)-1-Butyl-1,2-dihydro-2-benzo[<i>c</i>]azépin-3-one | | 241 |
| 151 | (1 <i>R</i>)-1-Hexyl-1,2-dihydro-2-benzo[<i>c</i>]azépin-3-one | | 242 |
| 152 | (5 <i>R</i>)-5-Butyl-5,6-dihydro-1,3-dioxa-6-aza cyclohepta[<i>f</i>]indèn-7-one | | 242 |
| 153 | (1 <i>R</i>)-2-((<i>S</i>)-2-Méthoxyméthylpyrrolidin-1-yl)-1-méthyl-1,2,4,5-tétrahydro-benzo[<i>c</i>]-azépin-3-one | | 243 |
| 154 | (1 <i>R</i>)-1-Butyl-2-((<i>S</i>)-2-méthoxyméthyl pyrrolidin-1-yl)- 1,2,4,5-tétrahydro-benzo[<i>c</i>]-azépin-3-one | | 244 |
| 155 | (1 <i>R</i>)-1-Hexyl-2-((<i>S</i>)-2-méthoxyméthyl pyrrolidin-1-yl)- 1,2,4,5-tétrahydro-benzo[<i>c</i>]-azépin-3-one | | 244 |

Index des produits synthétisés

| n° | Produit | Structure | Page |
|------------|--|-----------|-----------------|
| 156 | (5 <i>R</i>)-6-((<i>S</i>)-2-Méthoxyméthylpyrrolidin-1-yl)-5-méthyl-5,6,8,9-tétrahydro-1,3-dioxa-6-azacyclohepta[<i>f</i>]indèn-7-one | | 245 |
| 157 | (1 <i>R</i>)-7,8-Diméthoxy-2-((<i>S</i>)-2-méthoxyméthylpyrrolidin-1-yl)-1-méthyl-1,2,4,5-tétrahydro-benzo[<i>c</i>]-azépin-3-one | | 246 |
| 158 | (1 <i>R</i>)-1-Méthyl-1,2,4,5-tétrahydro-benzo[<i>c</i>]-azépin-3-one | | 247 |
| 159 | (1 <i>R</i>)-1-Butyl-1,2,4,5-tétrahydro-benzo[<i>c</i>]-azépin-3-one | | 248 & 250 |
| 160 | (1 <i>R</i>)-1-Hexyl-1,2,4,5-tétrahydro-benzo[<i>c</i>]-azépin-3-one | | 248 & 250 |
| 161 | (5 <i>R</i>)-5-Méthyl-5,6,8,9-tétrahydro-1,3-dioxa-6-azacyclohepta[<i>f</i>]indèn-7-one | | 249 |
| 162 | (1 <i>R</i>)-7,8-Diméthoxy-1-méthyl-1,2,4,5-tétrahydro-benzo[<i>c</i>]-azépin-3-one | | 249 |
| 163 | (1 <i>R</i>)-1-Butyl-7,8,9-triméthoxy-1,2,4,5-tétrahydro-benzo[<i>c</i>]-azépin-3-one | | 251 |
| 164 | (5 <i>R</i>)-5-Méthyl-5,6,8,9-tétrahydro-1,3-dioxa-6-azacyclohepta[<i>f</i>]indèn-7-one | | 251 |

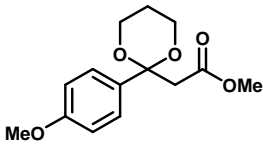
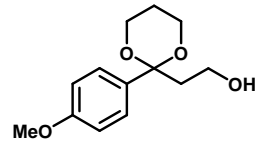
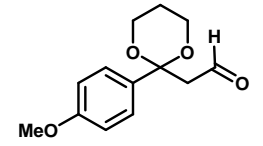
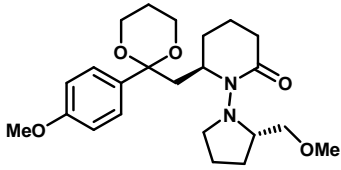
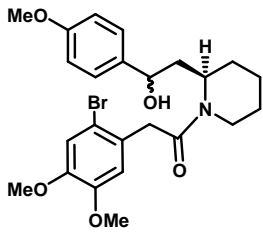
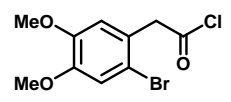
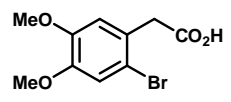
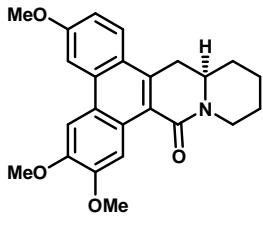
Index des produits synthétisés

| n° | Produit | Structure | Page |
|-----|--|--|-----------------|
| 165 | (1 <i>R</i>)-1-Butyl-7,8,9-triméthoxy-2,3,4,5-tétrahydro-1 <i>H</i> -benzo[<i>c</i>]-azépine |  | 252 |
| 166 | (1 <i>R</i>)-1-Méthyl-2,3,4,5-tétrahydro-1 <i>H</i> -benzo[<i>c</i>]-azépine |  | 253 & 254 |
| 167 | (14 <i>aR</i>)-3,6,7-Triméthoxy-11,12,13,14,14 <i>a</i> ,15-hexahydro-9 <i>H</i> -phénanthro[9,10- <i>b</i>]-quinolizidine |  | 277 |
| 168 | (1 <i>R</i>)-3-(2-Bromo-4,5-diméthoxyphényl)-7,8,9,9 <i>a</i> -tétrahydro-2-(4-méthoxyphényl)-1 <i>H</i> -quinolizin-4-one |  | 275 |
| 169 | 2-[1-(2-(2-Bromo-4,5-diméthoxyphényl)-acétyl)-pipéridin-2-yl]-(1 <i>R</i>)-1-(4-méthoxyphényl)-éthanone |  | 274 |
| 170 | (1 <i>R</i>)-6-[2-Hydroxy-2-(4-méthoxyphényl)-éthyl]pipéridin-2-one |  | 264 & 271 |
| 171 | (1 <i>R</i>)-6-[2-Hydroxy-2-(4-méthoxyphényl)-éthyl]-1-((<i>S</i>)-2-méthoxyméthylpyrrolidin-1-yl)-pipéridin-2-one |  | 263 |
| 172 | (1 <i>R</i>)- <i>N</i> -(2-Benzoyloxyéthyl)-1-((<i>S</i>)-2-méthoxyméthylpyrrolidin-1-yl)-5,6-dihydro-1 <i>H</i> -pyridin-2-one |  | 260 |

Index des produits synthétisés

| n° | Produit | Structure | Page |
|-----|--|-----------|------|
| 173 | <i>(R)</i> - <i>N</i> -[1-(2-Benzyloxyéthyl)-but-3-ènyl]- <i>N</i> -((<i>S</i>)-2-méthoxyméthylpyrrolidin-1-yl)acrylamide | | 259 |
| 174 | <i>(2S)</i> -[3-Benzyloxypropylidène]-(<i>2</i> -méthoxyméthylpyrrolidin-1-yl)amine | | 258 |
| 175 | 3-(Benzyloxy)propionaldéhyde | | 258 |
| 176 | 3-(Benzyloxy)propan-1-ol | | 257 |
| 177 | <i>(R)</i> -6-(2-Hydroxyéthyl)-1-((<i>S</i>)-2-méthoxy méthylpyrrolidin-1-yl)pipéridin-2-one | | 261 |
| 178 | 2-(<i>R</i>)-[1-((<i>S</i>)-2-Méthoxyméthylpyrrolidin-1-yl)-6-oxo-pipéridin-2-yl]-acétaldehyde | | 262 |
| 179 | <i>(R)</i> -1-(2-Méthoxyméthylpyrrolidin-1-yl)-6-((<i>S</i>)-2-(4-méthoxyphényl)-1,3-dioxan-2-yl)méthyl)-5,6-dihydro-1 <i>H</i> -pyridin-2-one | | 269 |
| 180 | <i>N</i> -((<i>S</i>)-2-Méthoxyméthylpyrrolidin-1-yl)- <i>N</i> -((<i>R</i>)-[1-(2-(4-méthoxyphényl)-1,3-dioxan-2-yl)méthyl])-but-3-ènyl]-acrylamide | | 268 |
| 181 | ((<i>S</i>)-2-Méthoxyméthylpyrrolidin-1-yl)-[2-(2-(4-méthoxyphényl)-1,3-dioxan-2-yl)-éthylidène]-amine | | 267 |

Index des produits synthétisés

| n° | Produit | Structure | Page |
|------------|--|--|------|
| 182 | [2-(4-Méthoxyphényl)-1,3-dioxan-2-yl]acétate de méthyle |  | 265 |
| 183 | 2-[2-(4-Méthoxyphényl)-1,3-dioxan-2-yl]-éthanol |  | 266 |
| 184 | [2-(4-Méthoxyphényl)-1,3-dioxan-2-yl]-acétaldéhyde |  | 266 |
| 185 | (<i>R</i>)-1-((<i>S</i>)-2-Méthoxyméthylpyrrolidin-1-yl)-6-[2-(4-méthoxyphényl)-1,3-dioxan-2-ylméthyl]-pipéridin-2-one |  | 270 |
| 186 | 2-(2-Bromo-4,5-diméthoxyphényl)-1-((<i>R</i>)-2-(2-hydroxy-2-(4-méthoxyphényl)éthyl)pipéridin-1-yl)éthanone |  | 273 |
| 187 | Chlorure de 2-bromo-4,5-diméthoxyphényl-acétyle |  | 272 |
| 188 | Acide 2-(2-bromo-4,5-diméthoxyphényl)acétique |  | 272 |
| 189 | (14a <i>R</i>)-3,6,7-Triméthoxy-11,12,13,14,14a,15-hexahydro-9 <i>H</i> -phénanthro[9,10- <i>b</i>]quinolizidin-9-one. |  | 276 |