

SPIROCYCLISATION ÉLECTROPHILE. ACCÈS À DE NOUVELLES SPIROSUCCINIMIDES- γ -BUTYROLACTONES

M. M. Rammah^{a,b}, M. Othman^b, M. B. Rammah^{a*}

^a LCOH/LPCI, Université de Monastir, Faculté des Sciences de Monastir
Route de Kairouan, 5000 Monastir, Tunisie.

^b URCOM, Université du Havre, BP 540, 25 rue Philippe Lebon, 76058 Le Havre Cedex, France

(Reçu le 8 Avril 2008, accepté le 15 Mai 2008)

ABSTRACT: Novel spiroheterocyclic succinimide-derivatives containig γ -butyrolactone moities were prepared *via* spirocyclization using *N*-bromosuccinimide (*NBS*), *N*-iodosuccinimide (*NIS*) or silver carbonate (Ag_2CO_3). Importantly, in all cases, the reaction seems to be highly regioselective because during the cyclization process only the *exo*-dig products were obtained in high yields. The resulting heterocycle derivatives could serve as intermediates for the access to new natural alkaloids with a biological interest.

Key words: spirolactones, halocyclization, succinimide, butyrolactone.

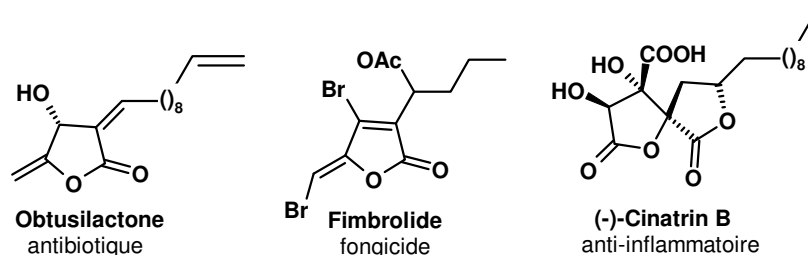
RESUME : De nouveaux composés hétérocycliques spiraniques dérivés de la succinimide et possédant un motif γ -butyrolactone ont été préparés *via* une réaction de spirocyclisation utilisant la *N*-bromosuccinimide (*NBS*), la *N*-iodosuccinimide (*NIS*) ou le carbonate d'argent (Ag_2CO_3). Seul le processus de cyclisation 5-*exo*-dig a été observé et les spirolactones sont obtenues avec d'excellents rendements. Les dérivés hétérocycliques ainsi préparés peuvent servir d'intermédiaire pour accéder à de nouveaux alcaloïdes naturels d'intérêt biologique.

Mots clés : spirolactones, halocyclisation, succinimide, butyrolactone.

INTRODUCTION :

Les hétérocycles lactoniques (en particulier les énols lactones exocycliques) [1-7] et lactamiques représentent un grand intérêt tant sur les plans pharmacologique que synthétique. En effet, on retrouve ces structures aux forts potentiels biologiques [8,9] dans de nombreuses molécules naturelles ou non naturelles. Et à ce titre, la construction des spirolactones et spirolactames suscite actuellement un engouement très important dans la communauté scientifique.

La raison de cette attention est double : d'une part, les lactones et lactames sont des fragments essentiels de certains produits naturels dotés de remarquables propriétés antibiotiques [10], anti-inflammatoires [11], endocriniennes, anticancéreuses (cancer du sein) [12,13], et anti-diabétiques. Il leur est reconnu également des activités sur l'ADN et de profonds effets sur le système nerveux central [14,15].



* correspondant, e-mail : mohamedelbaker.rammah@fsm.rnu.tn

D'autre part, ces composés constituent des analogues structuraux, contraints par conformation, de peptides biologiquement actifs (PLG, TRH) [16,17]. Il est important de signaler que cette entrave à la libre rotation des liaisons peptidiques permet de connaître la conformation dans laquelle se trouve le peptide quand il interagit réellement avec son récepteur. Cela est d'un intérêt majeur en biologie fondamentale.

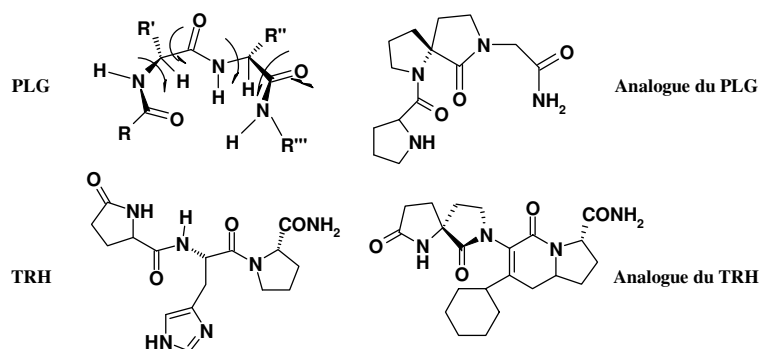


Figure 2. Exemples de peptides contraints par conformation.

Dans ce contexte et en relation avec notre actuelle recherche relative à la synthèse de nouvelles molécules azotées et oxygénées à fort potentiel biologique [18], nous décrivons dans ce papier la préparation de nouveaux spirohétérocycles de type N-arylsuccinimide spiro- γ -butyrolactone.

Afin de synthétiser de telles structures, nous avons mis au point une approche rapide, extrêmement simple, générale et efficace basée sur une spirocyclisation électrophile. L'intermédiaire clé pour cette synthèse est la pyrrolidine de type **IV** (voir schéma rétrosynthétique ci-dessous) préparée à partir du malonate de méthyle **VI** et de l' α -bromoacétamide **V**.

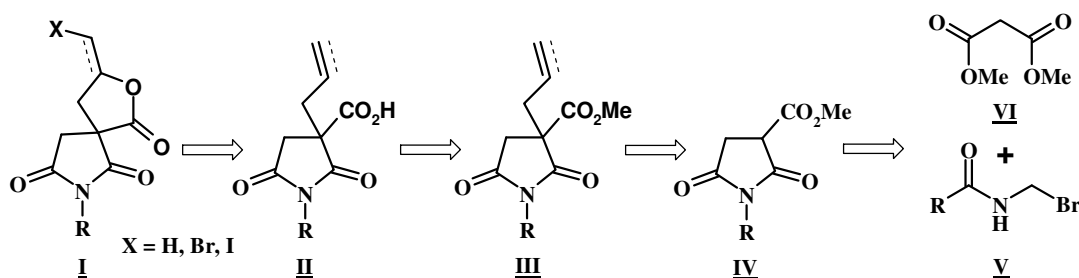


Schéma 1. Schéma rétrosynthétique.

Notre stratégie rétrosynthétique est décrite dans le schéma 1. Les spiro lactones de type **I** sont obtenues par cyclisation électrophile des acides **II**, qui sont eux-mêmes obtenus par saponification de la N-arylsuccinimide **III** après quaternisation de la position 3 de la pyrrolidine de type **IV** à l'aide des électrophiles insaturés.

RESULTATS ET DISCUSSION:

Le traitement du bromure de 2-bromoacétyle **2** par 2 équivalents de méthoxybenzyle amine **1** dans le dichlorométhane (1h à 0 °C puis 3h à température ambiante) conduit à la N-(4-méthoxybenzyl)-2-bromoacétamide **3** avec un rendement de 92%.

La N-arylsuccinimide **4** précurseur clé pour la synthèse de nos spiro lactones est obtenue selon une séquence en une seule étape de substitution cyclisation entre l'amide **3** et le malonate de méthyle en présence de NaH comme base [19]. Dans ces conditions, le composé **4** est isolé avec un

rendement de 97% après purification sur une colonne de gel de silice (cyclohexane/EtOAc 60/40). (Schéma 2).

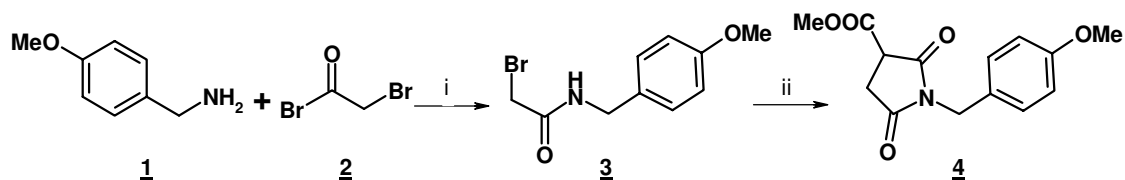


Schéma 2. (i) bromure de 2-acétyl bromé **2** (1 éq), méthoxybenzyle amine **1** (2 éq), DCM, 1h à 0°C puis 2h à température ambiante; (ii) l'α-bromoacétamide **3** (1 éq), malonate de diméthyle **VI** (2 éq), NaH (2 éq), THF, 5h à température ambiante.

L'étape suivante consiste à tirer profit de l'acidité du proton en α de la fonction ester du composé **4** pour synthétiser les succinimides **5** et **6**, précurseurs des spirolactones recherchées (Schéma 3). Ces alkylations sont effectuées au reflux de l'acétonitrile en présence de carbonate de potassium anhydre (1,1 éq) comme base, et de bromure d'allyle (ou bromure de propargyle (1,2 éq) [18b]. Dans ces conditions opératoires, les succinimides **5** et **6** ont été isolées avec des rendements de 93% et 82% respectivement. Comme les polarités du produit de départ et du produit obtenu sont différentes, il est possible de suivre sans difficulté la réaction par CCM.

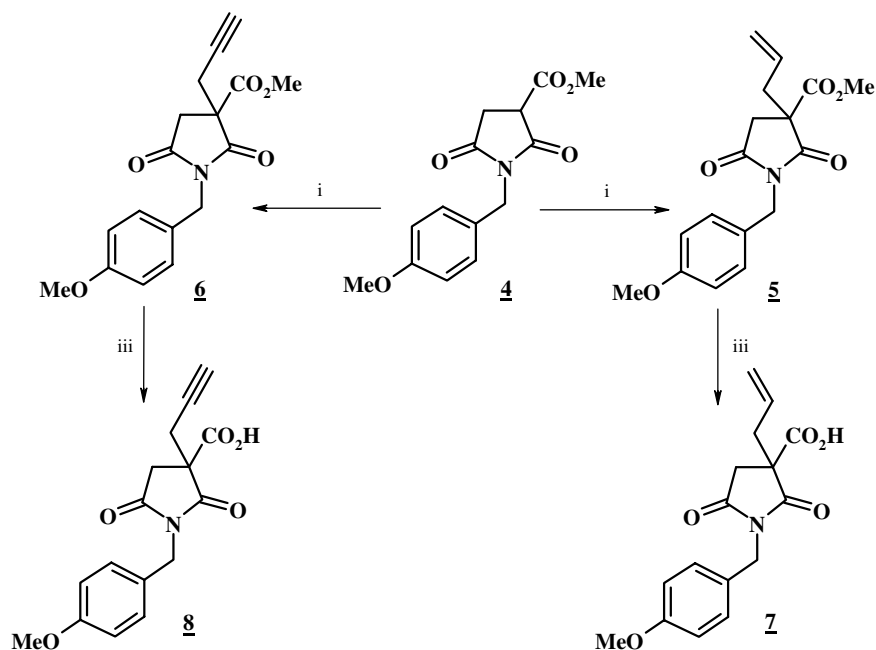


Schéma 3. (i) K₂CO₃, bromure d'allyle **5** ou bromure propargylique **6**, CH₃CN, à reflux, 12 h; (ii) 1) NaOH, EtOH/H₂O, à 0°C, 2 h, 2) solution 1M HCl, 0°C.

Les structures des produits **5** et **6** sont confirmées par les analyses spectroscopiques RMN¹H, RMN¹³C et IR. Ainsi, le spectre RMN¹H du composé **5** montre la disparition du doublet de doublet à 3,75 ppm correspondant au proton porté par le carbone en α de la fonction ester dans le composé **4**. Le spectre RMN¹³C du composé **5** met en évidence la disparition d'un carbone tertiaire (singulet à 46,2 ppm correspondant au carbone C-H en α de la fonction ester dans **4**) et l'apparition d'un carbone quaternaire pour **5** à 54 ppm. Le spectre DEPT 135 du composé **5** présente un signal à 121,1 ppm correspondant au carbone (CH₂) allylique. Toutes ces données confirment bien la structure de **5**. La saponification des produits **5** et **6** s'effectue à température ambiante à l'aide d'une solution d'hydroxyde de sodium dans un mélange eau-éthanol. La réaction est complète après une

demi-heure [20]. L'acidification des carboxylates ainsi obtenus par l'intermédiaire d'une solution aqueuse d'acide chlorhydrique (1M) conduit aux acides correspondants avec des rendements compris entre 57% et 65% (Schéma 3).

Ayant obtenu les acides **7** et **8**, notre intérêt s'est porté vers la préparation des spirolactones finales *via* l'utilisation du carbonate d'argent (Ag_2CO_3), de la N-bromosuccinimide (NBS) et de la N-iodosuccinimide (NIS) comme agents de cyclisation.

Différentes méthodes de spirolactonisation ont été décrites dans la littérature. Parmi lesquelles, celles utilisant la catalyse par les métaux de transition (Au, Ag, Pd, Ru, Hg, Rh) [1-7] sont connues comme étant les plus efficaces. Pour notre part, nous avons choisi dans un premier temps d'utiliser l'argent (Ag) comme agent de spirocyclisation des acides **7** et **8**. Traité dans les conditions décrites par notre équipe [18b] à savoir 5 mol % d' Ag_2CO_3 dans le toluène à 80°C, l'acide **8** fournit régiosélectivement la spirolactone α -méthylène exocyclique **9a**, issue d'un processus de cyclisation *exo-dig* avec un rendement de 75% (Schéma 4). Il est à noter que le traitement de l'acide **7** dans ces mêmes conditions opératoires ne fournit pas le produit de spirocyclisation escompté, seul le produit de départ a été récupéré avec plusieurs produits de dégradation.

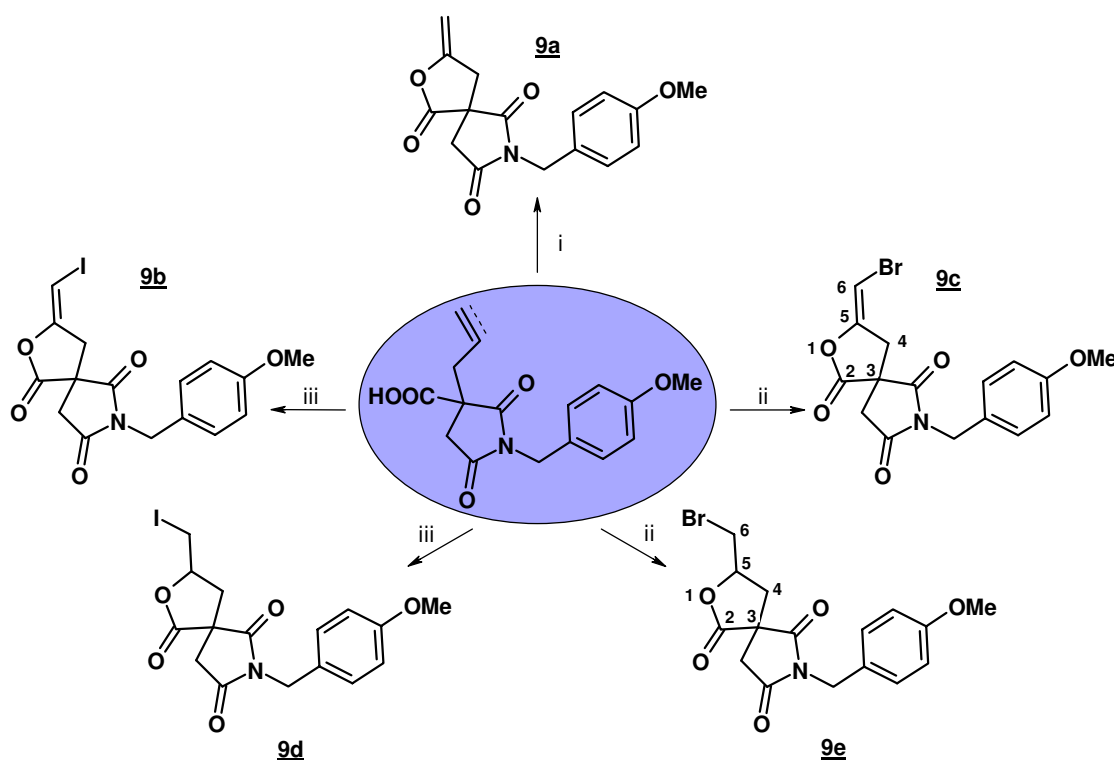


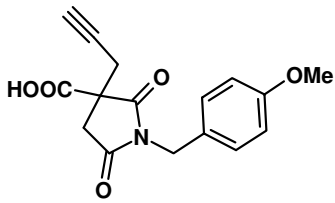
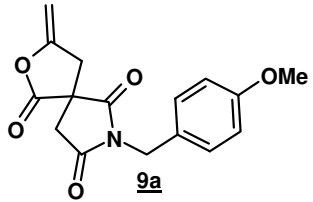
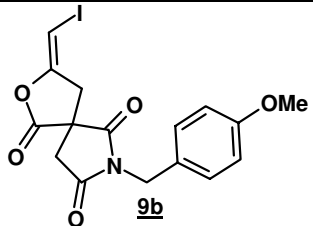
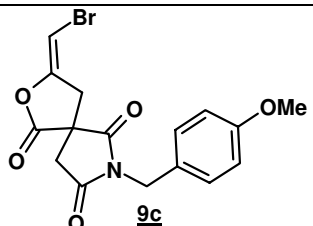
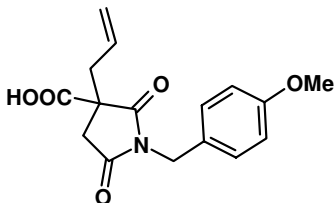
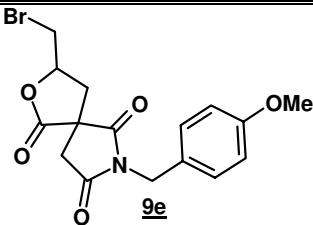
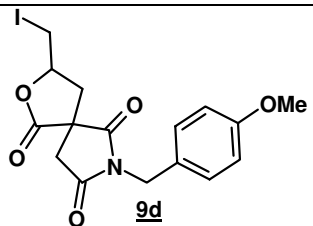
Schéma 4. (i) Ag_2CO_3 (5mol %), toluène à 80°C; (ii) K_2CO_3 , NBS, CH_2Cl_2 à 0°C; (iii) K_2CO_3 , NIS, CH_2Cl_2 à 0°C;

Les méthodes spectroscopiques IR, RMN^1H et ^{13}C confirment la structure cyclique attendue du composé **9a**. Les valeurs du squelette énol lactone exocyclique sont particulièrement caractéristiques, avec les protons méthyléniques à 4,49 et 4,93 ppm. La présence d'un ester d'énol est également confirmée par la présence de deux carbones méthyléniques à 90,8 et 151,5 ppm.

Dans un deuxième temps, nous avons choisi d'utiliser les ions Br^+ et I^+ comme agents d'halocyclisation [9] pour l'obtention des halospirolactones **9b-e**. Le traitement de l'acide **8** par 1,2 équivalent de NBS ou de NIS dans le dichlorométhane à 0°C et en présence de 1,1 équivalent de K_2CO_3 comme base fournit les spiro halobutyrolactones **9b** et **9c** avec des rendements de 72% et 56% respectivement (Schéma 4).

L'étude RMN¹H du produit **9c**, choisi ici à titre représentatif, est caractérisée par la disparition du proton acétylénique du substrat **8** vers 1,79 ppm et par l'apparition d'un proton vinylique à 6,04 ppm. Le spectre RMN¹³C est caractérisé par la disparition d'un carbone CH à 77,2 ppm et d'un carbone quaternaire à 72,5 ppm (CH et Cq appartenant à la triple liaison dans l'acide **8**) et par l'apparition du CH vinylique à 93 ppm et du carbone quaternaire C₄ à 151,3 ppm. Il est à noter que les spectres RMN¹H montrent que les produits **9b,c** ont en commun la non équivalence des protons du groupement méthylène du lactame. Ils sortent sous forme d'un système AB avec une constante de couplage de l'ordre de 18 Hz caractéristique de deux protons géminés. Il est important aussi de noter que l'halolactonisation est totalement stéréo et régiosélective et fournit exclusivement l'oléfine de configuration (*E*). Cette stéréochimie est déterminée grâce aux travaux de Dai et Katzenellenbogen [9i,j] (en RMN ¹H, pour l'isomère (*E*), le proton vinylique apparaît vers $\delta \approx 6,0$ ppm, pour l'isomère (*Z*), le proton vinylique apparaît vers $\delta \approx 5,4$ ppm). L'étude des spectres RMN¹H des lactones **9b,c** montre que le proton vinylique sort sous forme d'un triplet à $\delta \approx 6,1$ ppm avec $J = 2,3$ Hz valeur dû à son couplage avec les deux protons du carbone C₄. Cette valeur du déplacement chimique (6,1 ppm) est en accord avec une configuration (*E*).

Tableau I. Les γ -butyrolactones obtenues.

Acide de départ	Ion de cyclisation	Lactone obtenue	Rendement
	Ag ⁺	 9a	75%
	I ⁺	 9b	72%
	Br ⁺	 9c	56%
	Br ⁺	 9e	50%
	I ⁺	 9d	54%

L'acide éthylénique **7** fournit par halocyclisation [21,22] un mélange non séparable de deux diastéréoisomères dans un rapport de 3/1 (Schéma 4). L'étude RMN¹H montre que les protons du groupement méthylène portés par le carbone C₄ de la butyrolactone sont eux aussi non équivalents et sortent chacun sous forme d'un doublet de doublet. Le premier doublet apparaît avec $J_{\text{gem}} \approx 14$ Hz dû au couplage géminé, le deuxième doublet se présente avec un $J_{\text{H4-H5}} \approx 4$ ppm dû à son couplage *trans* avec le proton porté par le carbone C₅ ou avec un $J_{\text{H4-H5}} \approx 7$ ppm dû à son couplage *cis* avec ce dernier.

CONCLUSION :

Ce travail décrit toute une nouvelle famille de spiro γ -butyrolactone via une cyclisation électrophile utilisant les ions Br⁺, I⁺ et Ag⁺, le processus de cyclisation s'est avéré efficace et stéréosélectif et seuls les produits 5-exo-dig ont été obtenus, et uniquement la *E* halocyclisation a été observée dans le cas des acides acétyléniques.

PARTIE EXPERIMENTALE :

Tous les points de fusion ont été mesurés à l'aide d'un appareil Boetius micro hotstage et n'ont pas été corrigés.

Les spectres RMN¹H ¹³C ont été enregistrés respectivement à 200 (300) MHz et 50 (75) MHz sur des spectromètres Bruker AC-200 et de Bruker Avance 300. Les spectres infrarouges ont été enregistrés sur un spectromètre Perkin-Elmer FT-IR Paragon 1000.

La chromatographie sur couche mince (CCM) a été réalisée sur des plaques en aluminium (0.20 millimètre) pré-enduites avec un gel de silice fluorescent. Les plaques de CCM sont visualisées sous la lumière UV, en utilisant le mélange EtOAc/cyclohexane comme éluant, et révélées en les plongeant dans une solution de Dragendorff. Le gel de silice (maille 230-400) a été employé pour les séparations par chromatographie.

Les analyses élémentaires ont été effectuées par le laboratoire de microanalyse de l'INSA de Rouen, rue Mont St Aignan, France, 76130.

Toutes les réactions ont été réalisées sous atmosphère inerte (argon). Le tétrahydrofurane a été séché par distillation sur sodium/benzophénone. Le dichlorométhane a été séché par distillation sur hydrure de calcium, le toluène a été distillé sur du sodium et l'acétonitrile a été séché par distillation sur P₂O₅.

Abréviations : dd= doublet de doublet, m = multiplet, s = singulet, d = doublet, q = quadruplet, t = triplet, DCM = dichlorométhane, EtOAc = Acétate d'éthyle. Le carbonate d'argent a été acheté chez Sigma-Aldrich.

2-Bromo-*N*-(4-méthoxybenzyl)-acétamide (**3**) :

On dissout le bromure de 2-bromoacétylène **2** (4 mmol) dans 4 mL de DCM et le mélange est maintenu dans un bain de glace jusqu'à ce que sa température atteigne 0°C. A ce mélange est additionnée, par une ampoule à brome, la méthoxybenzylamine **1** (8 mmol) dans 1mL de dichlorométhane. On maintient le mélange réactionnel à 0°C pendant 1h puis il est ramené à température ambiante en gardant l'agitation durant 2h. La solution est filtrée sur fritté afin d'éliminer le sel formé, puis lavée avec une solution acide (10% HCl). La phase organique est séchée sur MgSO₄ et évaporée sous pression réduite, on obtient ainsi le produit **3**.

Cristaux blancs; rendement: 92%; pf 104-106°C; IR (ν , cm⁻¹, CHCl₃) 1671,0; RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃, 25°C) δ 3,81 (s, 3H), 3,92 (s, 2H), 4,40 (d, J = 6,2 Hz, 2H), 6,63-6,76 (large, 1H), 6,88 (d, J = 8,6 Hz, 2H), 7,22 (d, J = 8,6 Hz, 2H); RMN ¹³C (75 MHz, CDCl₃, 25°C) δ 29,1 (CH₂), 43,7 (CH₂), 55,2 (CH₃), 114,1 (2CH), 129,1 (2CH), 129,2 (Cq), 159,1 (Cq), 165,2 (C=O). Analyse calculée pour C₁₀H₁₂BrNO₂(258.12) : C, 46,53; H, 4,69; N, 5,43. Trouvée: C, 46,65; H, 4,73; N, 5,39.

1-(4-méthoxy-benzyl)-2,5-dioxo-pyrrolidine-3-carboxylate de méthyle (4) :

Le malonate de diméthyle (10 mmol) est additionné goutte à goutte, à 0°C, à une solution de NaH(10 mmol) dans le THF(25 mL). Après 10min d'agitation on ajoute lentement, goutte à goutte, l' α -bromoamide (5 mmol) en solution dans le THF (10 mL). On maintient l'agitation pendant 3h et on additionne à froid une solution saturée en NH₄Cl (50 mL). On filtre et on extrait plusieurs fois avec du DCM. La phase organique est séchée sur MgSO₄ puis évaporée. On purifie le produit formé par chromatographie sur le gel de silice (cyclohexane/EtOAc 60/40).

Cristaux blancs; rendement: 97%; pf 76-78°C; IR (v, cm⁻¹, CHCl₃) 1710,8, 1743,6, 1785,2; RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃, 25°C) : δ 2,87 (dd, $J = 9,4$ Hz, $J = 18,8$ Hz, 1H), 3,10 (dd, $J = 5,4$ Hz, $J = 18,8$ Hz, 1H), 3,75 (dd, $J = 5,4$ Hz, $J = 9,4$ Hz, 1H), 3,78 (s, 3H), 3,80 (s, 3H), 4,61 (s, 2H), 6,82 (d, $J = 8,6$ Hz, 2H), 7,31 (d, $J = 8,6$ Hz, 2H); RMN ¹³C (75 MHz, CDCl₃, 25°C) : δ 32,1 (CH₂), 42,4 (CH₂), 46,2 (CH), 53,3 (CH₃), 55,2 (CH₃), 113,9 (2CH), 127,3 (Cq), 130,2 (2CH), 159,3 (Cq), 167,8 (C=O), 171,8 (C=O), 174,6 (C=O). Analyse calculée pour C₁₄H₁₅NO₄(277,28) : C, 60,65; H, 5,45; N, 5,05. Trouvée: C, 60,64; H, 5,41; N, 5,07.

Procédure d'alkylation : À un mélange de **4** (2 mmol) et de carbonate de potassium (2,4 mmol) dans 12 mL d'acétonitrile, on ajoute le bromure d'allyle ou le bromure de propargyle (2,4 mmol). Le mélange réactionnel est chauffé à reflux durant toute la nuit. Le produit est ensuite filtré, évaporé puis dilué dans l'eau et extrait avec du DCM (3 x 30 mL). La phase organique est séchée sur MgSO₄ et évaporée. Le résidu obtenu est purifié par chromatographie sur le gel de silice (cyclohexane/EtOAc 50/50).

3-Allyl-1-(4-méthoxybenzyl)-2,5-dioxo-pyrrolidine-3-carboxylate de méthyle (5):

Huile incolore; rendement: 93%; IR (v, cm⁻¹, CHCl₃) 1708,4, 1747,5, 1783,1; RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃, 25°C) δ 2,67 (m, 3H), 3,07 (d, $J = 18,8$ Hz, 1H), 3,71 (s, 3H), 3,76 (s, 3H), 4,59 (s, 2H), 5,10 (m, 2H), 5,40 (m, 1H), 6,81 (d, $J = 8,6$ Hz, 2H), 7,27 (d, $J = 8,6$ Hz, 2H); RMN ¹³C (75 MHz, CDCl₃, 25°C) δ 36,7 (CH₂), 37,5 (CH₂), 42,1 (CH₂), 53,0 (CH₃), 54,0 (Cq), 54,9 (CH₃), 113,6 (2CH), 121,1 (CH₂), 127,3 (Cq), 129,7 (2CH), 130,4 (CH), 159,0 (Cq), 169,3 (C=O), 174,3 (C=O), 174,6 (C=O). Analyse calculée pour C₁₇H₁₉NO₅(317,34) : C, 64,34; H, 6,03; N, 4,41. Trouvée: C, 64,30; H, 6,05; N, 4,38.

1-(4-méthoxybenzyl)-2,5-dioxo-3-prop-2-ynyl-pyrrolidine-3-carboxylate de méthyle(6) :

Cristaux blancs; rendement: 82%; mp 75-77°C; IR (v, cm⁻¹, CHCl₃) 1711,1, 1748,9, 1786,0; RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃, 25°C) δ 1,87 (s, 1H), 2,82 (d, $J = 16,9$ Hz, 1H), 2,94 (d, $J = 18,0$ Hz, 1H), 3,03 (d, $J = 16,9$ Hz, 1H), 3,12 (d, $J = 18,0$ Hz, 1H), 3,72 (s, 3H), 3,76 (s, 3H), 4,64 (s, 2H), 6,82 (d, $J = 8,6$ Hz, 2H), 7,29 (d, $J = 8,6$ Hz, 2H); RMN ¹³C (75 MHz, CDCl₃, 25°C) δ 23,1 (CH₂), 37,4 (CH₂), 42,2 (CH₂), 53,2 (CH₃), 53,3 (Cq), 54,9 (CH₃), 72,2 (Cq), 77,2 (CH), 113,5 (2CH), 127,2 (Cq), 129,7 (2CH), 159,0 (Cq), 168,5 (C=O), 173,9 (C=O), 174,0 (C=O). Analyse calculée pour C₁₇H₁₇NO₅(303,32) : C, 64,75; H, 5,43; N, 4,44. Trouvée: C, 64,76; H, 5,45; N, 4,45.

Procédure d'obtention des acides : A une solution d'ester **5** ou **6** (4 mmol) dans du THF/H₂O (20 mL / 4 mL) on ajoute, à 0°C, du LiOH (4,8mmol). Après 25 min, la réaction est terminée et la solution est évaporée puis diluée avec de l'eau et extraite avec du DCM. La phase aqueuse est acidifiée, à froid, avec une solution 10% HCl et extraite ensuite par du DCM (3 X 20mL). La phase organique est séchée sur MgSO₄ et évaporée à pression réduite pour donner l'acide recherché.

Acide 3-Allyl-1-(4-méthoxybenzyl)-2,5-dioxo-pyrrolidine-3-carboxylique (7) :

Cristaux blancs; rendement: 57%; pf 141-143°C; IR (v, cm⁻¹, CHCl₃) 1702,7, 1729,5, 1775,1; RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃, 25°C) δ 2,69 (m, 3H), 3,14 (d, $J = 18,8$ Hz, 1H), 3,77 (s, 3H), 4,59 (s, 2H),

5,10 (m, 2H), 5,45 (m, 1H), 6,81 (d, $J = 8,6$ Hz, 2H), 7,25 (d, $J = 8,6$ Hz, 2H), 7,51-7,93 (large, 1H); RMN ^{13}C (75 MHz, CDCl_3 , 25°C) δ 36,8 (CH_2), 37,9 (CH_2), 42,4 (CH_2), 54,2 (Cq), 55,1 (CH_3), 113,9 (2CH), 121,5 (CH_2), 127,3 (Cq), 129,9 (2CH), 130,2 (CH), 159,2 (Cq), 172,4 (C=O), 174,8 (C=O), 175,2 (C=O). Analyse calculée pour $\text{C}_{16}\text{H}_{17}\text{NO}_5$ (303,32) : C, 63,36; H, 5,65; N, 4,62. Trouvée: C, 63,32; H, 5,66; N, 4,63.

Acide 1-(4-méthoxybenzyl)-2,5-dioxo-3-prop-2-ynyl-pyrrolidine-3-carboxylique (8) :

Cristaux blancs; rendement: 65%; pf :147-149°C; IR (v, cm^{-1} , CHCl_3) 1710,2, 1737,7, 1783,1; RMN ^1H (300 MHz, CDCl_3 , 25°C) : δ 1,79 (s, 1H), 2,78 (d, $J = 16,9$ Hz, 1H), 2,95 (d, $J = 18,0$ Hz, 1H), 3,02 (d, $J = 16,9$ Hz, 1H), 3,19 (d, $J = 18,0$ Hz, 1H), 3,77 (s, 3H), 4,65 (s, 2H), 4,75-5,09 (large, 1H), 6,81 (d, $J = 8,6$ Hz, 2H), 7,30 (d, $J = 8,6$ Hz, 2H); RMN ^{13}C (75 MHz, CDCl_3 , 25°C) : δ 23,5 (CH_2), 37,6 (CH_2), 42,6 (CH_2), 53,4 (Cq), 55,2 (CH_3), 72,5 (Cq), 77,2 (CH), 113,8 (2CH), 127,2 (Cq), 130,1 (2CH), 159,5 (Cq), 169,4 (C=O), 174,3 (C=O), 174,9 (C=O). Analyse calculée pour $\text{C}_{16}\text{H}_{15}\text{NO}_5$ (301,30) : C, 63,78; H, 5,02; N, 4,65. Trouvée: C, 64,01; H, 5,05; N, 4,67.

7-(4-méthoxy-benzyl)-3-méthylène-2-oxa-7-aza-spiro[4.4]nonane-1,6,8-trione (9a) :

le mode opératoire est décrit dans nos précédents travaux.^{18b}

Cristaux blancs ; rendement: 75%; pf 93-95°C; IR (v, cm^{-1} , CHCl_3) 1714,8, 1784,5, 1803,3; RMN ^1H (300 MHz, CDCl_3 , 25°C) δ 2,69 (d, $J = 18,0$ Hz, 1H), 2,91 (dt, $J = 2,3$ Hz, $J = 16,4$ Hz, 1H), 3,28 (d, $J = 18,0$ Hz, 1H), 3,44 (dt, $J = 2,3$ Hz, $J = 16,4$ Hz, 1H), 3,78 (s, 3H), 4,49 (t, $J = 2,3$ Hz, 1H), 4,63 (s, 2H), 4,93 (t, $J = 2,3$ Hz, 1H), 6,84 (d, $J = 8,6$ Hz, 2H), 7,30 (d, $J = 8,6$ Hz, 2H); RMN ^{13}C (75 MHz, CDCl_3 , 25°C) δ 35,8 (CH_2), 38,9 (CH_2), 42,9 (CH_2), 51,6 (Cq), 55,2 (CH_3), 90,8 (CH_2), 114,0 (2CH), 126,9 (Cq), 130,1 (2CH), 151,5 (Cq), 159,4 (Cq), 171,7 (C=O), 173,0 (C=O), 173,5 (C=O). Analyse calculée pour $\text{C}_{16}\text{H}_{15}\text{NO}_5$ (301,30) : C, 63,78; H, 5,02; N, 4,65. Trouvée: C, 63,74; H, 5,05; N, 4,61.

Procédure de cyclisation des acides via NIS ou NBS : A un mélange d'acide **7** ou **8** (1 mmole) et de K_2CO_3 (1,1 mmol) dans du DCM le NIS ou le NBS (1,2 mmol) est ajouté sous atmosphère d'argon à 0°C. A la fin de la réaction (suivie par CCM), le solvant est évaporé à pression réduite et le mélange brut est purifié par chromatographie sur gel de silice (cyclohexane/EtOAc, 60/40) pour donner les lactones correspondantes.

3-[(E),1-Iodométhylidene]-7-(4-méthoxybenzyl)-2-oxa-7-aza-spiro[4.4]nonane-1,6,8-trione (9b) :

Cristaux jaunes ; rendement: 72%; pf 147-149°C; IR (v, cm^{-1} , CHCl_3) 1715,7, 1786,8, 1806,0; RMN ^1H (300 MHz, CDCl_3 , 25°C) δ 2,75 (d, $J = 18,0$ Hz, 1H), 2,88 (dd, $J = 2,3$ Hz, $J = 17,2$ Hz, 1H), 3,29 (d, $J = 18,0$ Hz, 1H), 3,49 (dd, $J = 2,3$ Hz, $J = 17,2$ Hz, 1H), 3,78 (s, 3H), 4,64 (s, 2H), 6,04 (t, $J = 2,3$ Hz, 1H), 6,84 (d, $J = 8,6$ Hz, 2H), 7,30 (d, $J = 8,6$ Hz, 2H); RMN ^{13}C (75 MHz, CDCl_3 , 25°C) δ 38,0 (CH_2), 39,3 (CH_2), 43,0 (CH_2), 52,0 (Cq), 55,2 (CH_3), 55,6 (CH), 114,1 (2CH), 126,8 (Cq), 130,2 (2CH), 150,3 (Cq), 159,5 (Cq), 171,8 (C=O), 172,7 (C=O), 173,2 (C=O). Analyse calculée pour $\text{C}_{16}\text{H}_{14}\text{INO}_5$ (427,20) : C, 44,99; H, 3,30; N, 3,28. Trouvée: C, 45,01; H, 3,29; N, 3,29.

3-[(E),1-Bromométhylidene]-7-(4-méthoxybenzyl)-2-oxa-7-aza-spiro[4.4]nonane-1,6,8-trione (9c) :

Cristaux jaunes ; rendement: 56%; pf 142-144°C; IR (v, cm^{-1} , CHCl_3) 1711,1, 1783,8, 1799,7; RMN ^1H (300 MHz, CDCl_3 , 25°C) δ 2,75 (d, $J = 18,0$ Hz, 1H), 2,91 (dd, $J = 2,3$ Hz, $J = 17,2$ Hz, 1H), 3,29 (d, $J = 18,0$ Hz, 1H), 3,53 (dd, $J = 2,3$ Hz, $J = 17,2$ Hz, 1H), 3,78 (s, 3H), 4,64 (s, 2H), 6,16 (t, $J = 2,3$ Hz, 1H), 6,84 (d, $J = 8,6$ Hz, 2H), 7,30 (d, $J = 8,6$ Hz, 2H); RMN ^{13}C (75 MHz,

CDCl₃, 25°C) δ 34,8 (CH₂), 39,3 (CH₂), 42,0 (CH₂), 50,8 (Cq), 55,2 (CH₃), 93,0 (CH), 113,9 (2CH), 127,0 (Cq), 130,2 (2CH), 151,3 (Cq), 159,5 (Cq), 171,4 (C=O), 172,0 (C=O), 172,9 (C=O). Analyse C₁₆H₁₄BrNO₅(380,20) : calculée : C : 50,55; H : 3,71; N : 3,68. Trouvée: C : 50,50; H : 3,73; N : 3,70.

3-Bromométhyl-7-(4-méthoxybenzyl)-2-oxa-7-aza-spiro[4.4]nonane-1,6,8-trione (9d):

les deux diastéréoisomères sont inséparables. Cristaux jaunes ; rendement: 50%; pf 159-161°C; IR (v, cm⁻¹, CHCl₃) 1706,9, 1742,7, 1793,3;

Majoritaire : RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃, 25°C) δ 2,22 (dd, $J = 8,6$ Hz, $J = 13,3$ Hz, 1H), 2,88 (dd, $J = 6,2$ Hz, $J = 13,3$ Hz, 1H), 3,20 (d, $J = 18,0$ Hz, 1H), 3,57-3,60 (m, 1H), 3,69-3,72 (m, 1H), 3,77 (s, 3H), 4,60 (s, 2H), 5,05-5,18 (m, 1H), 6,82 (d, $J = 8,6$ Hz, 2H), 7,27 (d, $J = 8,6$ Hz, 2H); RMN ¹³C (75 MHz, CDCl₃, 25°C) δ 33,2 (CH₂), 36,9 (CH₂), 38,5 (CH₂), 42,6 (CH₂), 52,4 (Cq), 55,2 (CH₃), 76,2 (CH), 114,0 (2CH), 126,9 (Cq), 129,9 (2CH), 159,4 (Cq), 173,2 (C=O), 173,4 (C=O), 174,3 (C=O).

Minoritaire : RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃, 25°C) δ 2,49 (dd, $J = 7,8$ Hz, $J = 14,0$ Hz, 1H), 2,82 (dd, $J = 6,2$ Hz, $J = 13,3$ Hz, 1H), 3,30 (d, $J = 18,0$ Hz, 1H), 3,61-3,66 (m, 1H), 3,73-3,76 (m, 1H), 3,77 (s, 3H), 4,63 (s, 2H), 4,71-4,85 (m, 1H), 6,82 (d, $J = 8,6$ Hz, 2H), 7,27 (d, $J = 8,6$ Hz, 2H); RMN ¹³C (75 MHz, CDCl₃, 25°C) δ 31,7 (CH₂), 35,8 (CH₂), 39,8 (CH₂), 42,8 (CH₂), 52,4 (Cq), 55,2 (CH₃), 76,8 (CH), 114,0 (2CH), 126,8 (Cq), 129,9 (2CH), 159,4 (Cq), 172,5 (C=O), 173,2 (C=O), 174,3 (C=O).

Analyse C₁₆H₁₆BrNO₅(382,21) : calculée C, 50,28; H, 4,22; N, 3,66. Trouvée: C, 50,32; H, 4,24; N, 3,65.

3-Iodométhyl-7-(4-méthoxybenzyl)-2-oxa-7-aza-spiro[4.4]nonane-1,6,8-trione (9e): les deux diastéréoisomères sont inséparables. Cristaux jaunes ; rendement: 54%; pf 118-120°C; IR (v, cm⁻¹, CHCl₃) 1712,7, 1775,2, 1790,9;

Majoritaire : RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃, 25°C) δ 2,04 (dd, $J = 9,2$ Hz, $J = 13,4$ Hz, 1H), 2,67 (d, $J = 18,0$ Hz, 1H), 2,93 (dd, $J = 6,4$ Hz, $J = 13,4$ Hz, 1H), 3,30 (d, $J = 18,0$ Hz, 1H), 3,35 (dd, $J = 6,9$ Hz, $J = 10,7$ Hz, 1H), 3,46 (dd, $J = 3,9$ Hz, $J = 10,7$ Hz, 1H), 3,78 (s, 3H), 4,60 (s, 2H), 4,84-4,93 (m, 1H), 6,83 (d, $J = 8,6$ Hz, 2H), 7,28 (d, $J = 8,6$ Hz, 2H); RMN ¹³C (75 MHz, CDCl₃, 25°C) δ 6,4 (CH₂), 38,4 (CH₂), 39,3 (CH₂), 42,7 (CH₂), 52,9 (Cq), 55,2 (CH₃), 77,2 (CH), 114,1 (2CH), 126,9 (Cq), 130,2 (2CH), 159,4 (Cq), 172,5 (C=O), 173,3 (C=O), 174,2 (C=O).

Minoritaire : RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃, 25°C) δ 2,51 (dd, $J = 7,9$ Hz, $J = 13,9$ Hz, 1H), 2,69 (d, $J = 18,0$ Hz, 1H), 2,77 (dd, $J = 5,3$ Hz, $J = 13,9$ Hz, 1H), 3,19 (d, $J = 18,0$ Hz, 1H), 3,57 (m, 2H), 3,78 (s, 3H), 4,63 (s, 2H), 4,72-4,81 (m, 1H), 6,83 (d, $J = 8,6$ Hz, 2H), 7,28 (d, $J = 8,6$ Hz, 2H); RMN ¹³C (75 MHz, CDCl₃, 25°C) δ 5,0 (CH₂), 37,2 (CH₂), 39,8 (CH₂), 42,9 (CH₂), 51,9 (Cq), 55,2 (CH₃), 77,9 (CH), 114,1 (2CH), 126,9 (Cq), 130,2 (2CH), 159,4 (Cq), 172,5 (C=O), 173,2 (C=O), 174,2 (C=O).

Analyse calculée pour C₁₆H₁₆INO₅(429,21) : C, 44,71; H, 3,76; N, 3,26. Trouvée: C, 44,80; H, 3,73; N, 3,29.

BIBLIOGRAPHIE :

- [1] Pour les récents articles sur les γ -lactones voir; (a) Negishi, E.I. ; Kotora, M. *Tetrahedron* **1997**, *53*, 6707. (b) Collins, I. *J. Chem. Soc. Perkin Trans., I*. **1999**, 1377. (c) Alonso, F. ; Beletskaya.; Yus, M. *Chem. Rev.*, **2004**, *104*, 3079. (d) He, Ch.; Li, Z. *Eur. J. Org. Chem.*, **2006**, *19*, 4313.
- [2] Catalyse par l'or : (a) Genin, E.; Toullec, P. Y.; Antoniotti, S.; Brancour, C.; Genêt, J. P.; Michelet, V. *J. Am. Chem. Soc.*, **2006**, *128*, 3112. (b) Harkat, H.; Weibel, J. M.; Pale, P. *Tetrahedron Lett.*, **2006**, *47*, 6273. (c) Marchal, E.; Uriac, P.; Legouin, B.; Toupet, L.; Van de Weghe, P. *Tetrahedron* **2007**, *63*, 9979.

- [3] Catalyse par l'argent : (a) Castaner, J.; Pascual, J. *J. Chem. Soc.*, **1968**, 3962. (b) Willioard, P. G.; Jong, T. T.; Porwoll, J. P. *J. Org. Chem.*, **1984**, *49*, 736. (c) Pale, P.; Chucho, J. *Tetrahedron Lett.*, **1987**, *28*, 6447. (d) Kinsman, R.; Lathbury, D.; Vermon, V.; Gallagher, T. *J. Chem. Soc., Chem. Commun.*, **1987**, 243. (e) Huang, P. Q.; Zhou, W. S. *Tetrahedron : asymmetry* **1991**, *2*, 875. (f) Dai, W. Katzenellenbogen, A. *J. Org. Chem.*, **1991**, *56*, 6893. (g) Dalla, V.; Pale, P. *Tetrahedron Lett.*, **1994**, *35*, 3525. (h) Westermann, B.; Dubbrke, S. *Liebigs Annal/Recueil* **1997**, 375. (i) Dalla, V.; Pale, P. *New J. Chem.* **1999**, *23*, 803. (j) Bellina, F.; Ciucci, D.; Vergamini, P.; Rossi, R. *Tetrahedron* **2000**, *56*, 2533. (k) Pale, P.; Chucho, J. *Eur. J. Org. Chem.*, **2000**, 1019. (l) Anastasia, L.; Xu, C.; Negishi, E. I. *Tetrahedron Lett.*, **2002**, *43*, 5673. (m) Haga, Y.; Okazaki, M.; Shuto, Y. *Bioscience, Biotechnology and Biochemistry* **2003**, *67*, 2183. (n) Oh, C. O.; Yi, H. J.; Lee, J. H. *New J. Chem.*, **2007**, *31*, 835.
- [4] Catalyse par le mercure : (a) voir réf 1e. (b) Rollinson, S. W.; Amos, R. A.; Katzenellenbogen, J. A. *J. Am. Chem. Soc.*, **1981**, *103*, 4114. (c) Amos, R. A.; Katzenellenbogen, J. A. *J. Am. Chem. Soc.*, **1981**, *103*, 5459. (d) Yamamoto, M. *J. Chem. Soc. Perkin Trans., 1*. **1981**, 582. (e) voir réf 1h. (f) Sofia, M. J.; Katzenellenbogen, J. A. *J. Org. Chem.*, **1984**, *50*, 2331. (g) Spencer, R. W.; Tam, T. F.; Thomas, E.; Robinson, W. J.; Krantz, A. *J. Am. Chem. Soc.*, **1986**, *108*, 5589.
- [5] Catalyse par le rhodium : (a) Marder, T. B.; Chan, D., M.-T.; Fultz, W. C.; Calabrese, J. C.; Mibtein, D. *J. Chem. Soc. Chem. Commun.*, **1987**, 1885. (b) Chan, D., M.-T.; Marder, T. B.; Mibtein, D.; Taylor, N. J. *J. Am. Chem. Soc.*, **1987**, *109*, 6385. (c) Elgafi, S.; Field, L.D.; Messerle, B. A. *J. Organomet. Chem.*, **2000**, *607*, 97.
- [6] Catalyse par le palladium : (a) Lambert, C.; Utimoto, K.; Nozaki, H. *Tetrahedron Lett.* **1984**, *25*, 5323. (b) Yanagihara, N.; Lambert, C.; Iritani, K.; Utimoto, K.; Nozaki, H. *J. Am. Chem. Soc.*, **1986**, *108*, 2753. (c) Negishi, E. I.; Kitora, M. *Synthesis* **1997**, 121. (d) Tsuda, T.; Ohashi, Y.; Nagahama, N.; Sumiya, R.; Saegusa, T. *J. Org. Chem.*, **1988**, *53*, 2650. (e) Arcadi, A.; Burini, A.; Cacchi, S.; Delmastro, M.; Marinelli, F.; Pietroni, B. R. *J. Org. Chem.*, **1992**, *57*, 967. (f) Mandai, T.; Ohta, K.; Baba, N.; Kawada, M.; Tsuji, J. *Synlett* **1992**, 671. (g) Bouyssi, D.; Goré, J.; Balme, G. *Tetrahedron Lett.*, **1992**, *33*, 2811. (h) Bouyssi, D.; Gore, J.; Balme, G.; Louis, D.; Wallach, J. *Tetrahedron Lett.*, **1993**, *34*, 3129. (i) Wakabayashi, T.; Ishii, Y.; Ishikawa, K.; Hidai, M. *Angew. Chem., Int. Ed. Engl.*, **1996**, *35*, 2123. (j) Cavicchioli, M.; Bouyssi, D.; Gore, J.; Balme, G. *Tetrahedron Lett.*, **1996**, *37*, 1429.
- [7] Catalyse par le ruthenium: Jiménez-Tenorio, M.; Puerta, M. C.; Valerga, P.; Moreno-Dorado, F. J.; Guerra, F. M.; Massanet, G. M. *Chem. Commun.*, **2001**, 2324.
- [8] (a) Kupchan, S. M.; Britto, R. W.; Ziegler, M. P.; Gilmore, C. J.; Restivo, R. G.; Bryan, R. F. *J. Am. Chem. Soc.*, **1973**, *95*, 1335. (b) Niwa, M.; Iguchi, M.; Yamamura, S. *Tetrahedron Lett.*, **1975**, 1539. (c) Niwa, M.; Iguchi, M.; Yamamura, S. *Chem. Lett.*, **1975**, 655. (d) Niwa, M.; Iguchi, M.; Yamamura, S. *Tetrahedron Lett.*, **1975**, 4395. (e) Amos, R. A.; Katzenellenbogen, J. A. *J. Org. Chem.*, **1978**, *43*, 560. (f) Yamamoto, M. *J. Chem. Soc., Perkin Trans., 1*. **1981**, 582. (g) Mason, C. P.; Edwards, K. R.; Carlson, R. E.; Pignatello, J.; Gleason, F. K.; Wood, J. M. *Science (Washington, D.C.)* **1982**, *215*, 400. (h) Jellal, A.; Grimaldi, J.; Santelli, M. *Tetrahedron Lett.*, **1984**, 3179. (i) Willard, P.G.; Jong, T.T.; Porwoll, J.P. *J. Org. Chem.*, **1984**, *49*, 736. (j) Yamagihara, N.; Lambert, C.; Iritani, K.; Utimoto, K.; Nozaki, H. *J. Am. Chem. Soc.*, **1986**, *108*, 2753. (k) Hirota, A.; Nakagawa, M.; Hirota, A. *Agric. Biol. Chem.*, **55** **1991**, 1187. (l) Anderson, J. E.; Ma, W.; Smith, D. L.; Chang, C. J.; McLaughlin, J. L. *J. Nat. Prod.*, **1992**, *55*, 71.
- [9] (a) Krafft, G. A.; Katzenellenbogen, J. A. *J. Am. Chem. Soc.*, **1981**, *103*, 5459. (b) Sofia, M. J.; Chakravarty, P. K.; Katzenellenbogen, J. A. *J. Org. Chem.*, **1983**, *48*, 3318. (c) Tam, T. F.; Spencer, R. W.; Thomas, E. M.; Copp, L. J.; Krantz, A. *J. Am. Chem. Soc.*, **1984**, *106*, 6849. (d) Spencer, R. W.; Tam, T. F.; Thomas, E.; Robinson, W. J.; Krantz, A. *J. Am. Chem. Soc.*, **1986**, *108*, 5589. (e) Doi, J. T.; Luehr, G. W.; Carmen, D. d.; Lippsmeyer, B. C. *J. Org. Chem.*, **1989**, *54*, 2764. (f) Dai, W.; Katzenellenbogen, J. A. *J. Org. Chem.*, **1991**, *56*, 6893. (g) Zupan, L. A.; Weiss, R. H.; Hazen, S. L.; Parnas, B. L.; Aston, K. W.; Lennon, P. J.; Getman, D. P.; Gross, R.

- W. *J. Med. Chem.*, **1993**, *36*, 95. (h) Abell, A. D.; Taylor, J. M. *J. Org. Chem.*, **1993**, *58*, 14. (i) Dai, W.; Katzenellenbogen, J. A. *J. Org. Chem.*, **1993**, *58*, 1900. (j) Bellina, F.; Biagetti, M.; Carpita, A.; Rossi, R. *Tetrahedron* **2001**, *57*, 2857. (k) Wu, Z.; Minhas, C. S.; Wen, D.; Jiang, H.; Chen, K.; Zimniak, P.; Zheng, J. *J. Med. Chem.*, **2004**, *36*, 3282.
- [10] Anderson, J. E.; Ma, W.; Smith, D. L.; Chag, C.-J.; McLaughlin, J. L. *J. Nat. Prod.*, **1992**, *55*, 71.
- [11] Tanaka, K.; Itazaki, H.; Yoshida, T. *J. Antibiot.*, **1992**, *45*, 50.
- [12] Edmondson, S.; Danishefsky, S. J.; Sepp-Lorenzino, L.; Rosen, N. *J. Am. Chem. Soc.*, **1999**, *121*, 2147.
- [13] Pham, V. C.; Ma, J.; Thomas, S. J.; Xu, Z.; Hecht, S. M. *J. Nat. Prod.*, **2005**, *68*, 1147.
- [14] Marti, C.; Carreira, E. *Eur. J. Org. Chem.*, **2003**, 2209.
- [15] Murphy, J. A.; Tripoli, R.; Khan, T. A.; Mali, U. W. *Org. Lett.*, **2005**, *7*, 3287. Chang, M.-Y.; Pai, C.-L.; Kung, Y.-H. *Tetrahedron Lett.*, **2005**, *46*, 8463.
- [16] Son, J. K.; Rosazza, J. P. N.; Duffel, M. W. *J. Med. Chem.*, **1990**, *33*, 1848. Hinds, M. G.; Welsh, J. H. *J. Med. Chem.*, **1991**, *34*, 1777. Genin, M. J.; Johnson, R. L. *J. Am. Chem. Soc.*, **1992**, *114*, 8778. Genin, M. J.; Mishra, R. K.; Johnson, R. L. *J. Med. Chem.*, **1993**, *36*, 3481. Genin, M. J.; Gleason, W. B.; Johnson, R. L. *J. Org. Chem.*, **1993**, *58*, 2334. Genin, M. J.; Gleason, W. B.; Johnson, R. L. *J. Org. Chem.*, **1993**, *58*, 860. Khalil, E. M.; Ojala, W. H. *J. Med. Chem.*, **1999**, *42*, 628. De Diego, S. A. A.; Gutiérrez-Rodríguez, M.; Pérez de Vega, M. J.; González-Muñiz, R.; Herranz, R.; Martín-Martínez, M.; Cenarruzabeitia, E.; Frechilla, D.; Del Río, J.; Jimeno, M. L.; García-López, M. T. *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, **2006**, *16*, 3396–3400.
- [17] Beal, L. M.; Moeller, K. D. *Tetrahedron Lett.* **1998**, 4639. Chu, W.; Moeller, K. D. *Tetrahedron Lett.*, **1998**, 7939. Beal, L. M.; Liu, B.; Chu, W.; Moeller, K. D. *Tetrahedron* **1998**, *56*, 1013.
- [18] (a) Rammah, M. M.; Othman, M.; Rammah, M. B. *Heterocycles* **2008**, *sous presse*. (b) Rammah, M. M.; Othman, M.; Ciamala, K.; Strohmman, C.; Rammah, M. B. *Tetrahedron* **2008**, *64*, 3505.
- [19] Casadei, M. A.; Di-Rienzo, B.; Inesi, A.; Moracci, F. M. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1* **1992**, 379–382.
- [20] D.C.Kim, W.H.Yoon, H.Choi, D.H.Kim, *J.Heterocyclic Chem.*, **1993**, *30*, 1431.
- [21] (a) Iwata, C.; Tanaka, A.; Mizuno, H.; Miyashita, K. *Heterocycles*, **1990**, *31*; 6, 987. (b) Arutyunyan, V. S.; Kochikyan, T. V.; Egiazaryan, N. S.; Avetisyan, A. A. *Russ. J. Org. Chem.*, **1995**, *31*, 1.2, 90. (c) Arutyunyan, V. S.; Kochikyan, T. V.; Egiazaryan, N. S.; Avetisyan, A. A.; *Zh. Org. Khim.*, **1995**, *31*, 100. (d) Neverov, A. A.; Brown, R. S.; *J. Org. Chem.*, **1996**, *61*, 962. (e) Mellegaard, S. R.; Tunge, J. A. *J. Org. Chem.*, **2004**, *69*, 8979. (f) Mellegaard-Waetzig, S. R.; Wang, C.; Tunge, J. A. *Tetrahedron* **2006**, *62*; 7191. (g) Yen, Y-P.; Chen, J-H.; *Org. Prep. Proced. Int.*, **2006**, *38*, 500.
- [22] (a) Bailey, A. D.; Cherney, S. M.; Anzalone, P. W.; Anderson, Erin D.; Ernat, J. J.; Mohan, R. S. *Syn. Lett.*, **2006**, *2*, 215. (b) Revell, J. D.; Doerner, B.; White, P. D.; Ganesan, A.; *Org. Lett.*, **2005**, *7*, 831. (c) Curini, M.; Epifano, F.; Marcotullio, M. C.; Montanari, F. *Syn. Lett.*, **2004**, *2*, 368. (d) Wang, M.; Gao, L. X.; Mai, W. P.; Xia, A. X.; Wang, F.; Zhang, S. B.; *J. Org. Chem.*, **2004**, *69*, 2874. (e) Curini, M.; Epifano, F.; Marcotullio, M. C.; Montanari, F. *Syn. Lett.* **2004**, *2*, 368. (f) Higgs, D. E.; Nelen, M. I.; Detty, M. R. *Org. Lett.*, **2001**, *3*, 349. (g) Neverov, A. A.; Brown, R. S.; *J. Org. Chem.*, **1996**, *61*, 962. (h) Wen, R.; Laronze, J.-Y.; Levy, J.; *Heterocycles* **1984**, *22*, 106.