

Université de Montréal

**Synthèse stéréosélective de pipéridines et activation  
électrophile chimiosélective d'amides en présence de  
dérivés de la pyridine**

par

Guillaume Pelletier

Département de chimie, Université de Montréal

Faculté des arts et des sciences

Thèse présentée à la Faculté des études supérieures et postdoctorales

en vue de l'obtention du grade de

*Philosophæ Doctor* (Ph. D.) en chimie

Août 2013

© Guillaume Pelletier, 2013

## Résumé

L'importance des produits naturels dans le développement de nouveaux médicaments est indéniable. Malheureusement, l'isolation et la purification de ces produits de leurs sources naturelles procure normalement de très faibles quantités de molécules biologiquement actives. Ce problème a grandement limité l'accès à des études biologiques approfondies et/ou à une distribution sur une grande échelle du composé actif. Par exemple, la famille des pipéridines contient plusieurs composés bioactifs isolés de sources naturelles en très faible quantité (de l'ordre du milligramme). Pour pallier à ce problème, nous avons développé trois nouvelles approches synthétiques divergentes vers des pipéridines polysubstituées contenant une séquence d'activation/désaromatisation d'un sel de pyridinium chiral et énanti enrichi. La première approche vise la synthèse de pipéridines 2,5-disubstituées par l'utilisation d'une réaction d'arylation intermoléculaire sur des 1,2,3,4-tétrahydropyridines 2-substituées. Nous avons ensuite développé une méthode de synthèse d'indolizidines et de quinolizidines par l'utilisation d'amides secondaires. Cette deuxième approche permet ainsi la synthèse formelle d'alcaloïdes non-naturels à la suite d'une addition/cyclisation diastéréosélective et régiosélective sur un intermédiaire pyridinium commun. Finalement, nous avons développé une nouvelle approche pour la synthèse de pipéridines 2,6-disubstituées par l'utilisation d'une réaction de lithiation dirigée suivie d'un couplage croisé de Negishi ou d'un parachèvement avec un réactif électrophile.

Le développement de transformations chimiosélectives et versatiles est un enjeu crucial et actuel pour les chimistes organiciens. Nous avons émis l'hypothèse qu'il serait possible d'appliquer le concept de chimiosélectivité à la fonctionnalisation d'amides, un des groupements le plus souvent rencontrés dans la structure des molécules naturelles. Dans le cadre précis de cette thèse, des transformations chimiosélectives ont été réalisées sur des amides secondaires fonctionnalisés. La méthode repose sur l'activation de la fonction carbonyle par l'anhydride triflique en présence d'une base faible. Dans un premier temps, l'amide ainsi activé a été réduit sélectivement en fonction imine, aldéhyde ou amine en

présence d'hydrures peu nucléophiles. Alternativement, un nucléophile carboné a été employé afin de permettre la synthèse de cétones ou des cétoimines. D'autre part, en combinant un amide et un dérivé de pyridine, une réaction de cyclisation/déshydratation permet d'obtenir les d'imidazo[1,5-*a*]pyridines polysubstituées. De plus, nous avons brièvement appliqué ces conditions d'activation au réarrangement interrompu de type Beckmann sur des cétoimines.

Une nouvelle voie synthétique pour la synthèse d'iodures d'alcyne a finalement été développée en utilisant une réaction d'homologation/élimination en un seul pot à partir de bromures benzyliques et allyliques commercialement disponibles. La présente méthode se distingue des autres méthodes disponibles dans la littérature par la simplicité des procédures réactionnelles qui ont été optimisées afin d'être applicable sur grande échelle.

**Mots-clés :** Pyridine, pipéridine, amide, hétérocycle, réduction, chimiosélectivité, cyclisation, activation électrophile, réarrangement de Beckmann, homologation/élimination.

## Abstract

The importance of natural products in the development of new drugs is undeniable. Unfortunately, the isolation and purification of those products from their natural sources provides normally very small amounts of the desired bioactive molecules. Consequently there is largely limited access to in-depth biological studies and/or to the large scale distribution of the bioactive compound. For example, the piperidine family contains a large diversity of bioactive compounds isolated from natural sources in very limited quantities (on the order of milligram scale). To address the issue, we have developed three new divergent synthetic approaches towards polysubstituted piperidines containing an activation/dearomatization sequence from a chiral and enantioenchired pyridinium salt. The first approach aims towards the synthesis of 2,5-disubstituted piperidines by the use of an intermolecular arylation reaction on 2-substituted 1,2,3,4-tetrahydropyridines. Then, we have developed a synthetic method for indolizidines and quinolizidines starting from secondary amides. The second approach leads to the formal synthesis of non-natural alkaloids via a highly diastereoselective and regioselective addition/cyclization from a common pyridinium intermediate. Finally, we have found a new approach for the synthesis of 2,6-disubstituted piperidines by the use of a directed lithiation sequence followed by either a Negishi cross-coupling reaction or a quench with an electrophilic reagent.

The development of highly chemoselective and versatile transformations are crucial to organic chemists. We have issued the hypothesis that it could be possible to apply the chemoselectivity concept towards the functionalization of amides, one of the most encountered subunits in the structures of natural products. In the specific context of the thesis, the highly chemoselective transformations are realized on functionalized secondary amides. The method relies on the activation of the carbonyl function of the amide by triflic anhydride in presence of a weak base. Firstly, the activated amide can be selectively reduced to imine, aldehyde, or amine oxidation state in the presence of a poorly nucleophilic hydride source. Alternatively, a carbon nucleophile could also be employed in order to allow the synthesis of ketones or ketimines. By combining an amide with a

pyridine derivative a cyclization/dehydration reaction was used for the synthesis of polysubstituted imidazo[1,5-*a*]pyridines. Moreover, we have briefly applied the activation conditions to the interrupted Beckmann rearrangement of ketoximes.

We have finally developed a new synthetic pathway for iodoalkynes by using a one-pot homologation/elimination reaction from commercially available benzylic and allylic bromides. The present method is distinctively different from literature precedents by the simplicity of the reaction procedures and purifications which were optimized in order to be applied to large scale synthesis

**Keywords:** Pyridine, piperidine, amide, heterocycle, reduction, chemoselectivity, cyclization, electrophilic activation, Beckmann rearrangement, homologation/elimination.

## Table des matières

<b>Chapitre 1</b>	<b>Introduction</b> .....	1
1.1	Importance des pipéridines.....	1
1.2	Méthodes de synthèse de pipéridines polysubstituées.....	4
1.2.1	Stratégies de synthèse de pipéridines par formation du cycle.....	4
1.2.1.1	Cyclisation par substitution nucléophile bimoléculaire intramoléculaire....	4
1.2.1.2	Cyclisation par amination réductrice intramoléculaire.....	6
1.2.1.3	Cyclisation utilisant un énolate comme nucléophile (Mannich).....	7
1.2.1.4	Cyclisations de type aza-Prins.....	9
1.2.1.5	Cyclisation par addition sur un système conjugué (addition de Michael) .	11
1.2.1.6	Cyclisation par transposition 1,3 d'une amine sur un système allylique ...	13
1.2.1.7	Cyclisation par hydroamination/hydroformylation catalytique.....	16
1.2.1.8	Cyclisation par fermeture de cycle par métathèse (RCM).....	20
1.2.1.9	Cyclisation utilisant une réaction péricyclique.....	23
1.2.1.10	Formation de pipéridines par expansion ou contraction de cycle.....	27
1.2.2	Stratégies de synthèse de pipéridines par fonctionnalisation du cycle.....	30
1.2.2.1	$\alpha$ -Lithiation dirigée sur des liens $\sigma$ C–H $sp^3$ de pipéridines.....	30
1.2.2.2	Fonctionnalisation par insertion directe d'un C–H $sp^3$ .....	35
1.2.2.3	Fonctionnalisations d'échafaudages organométalliques.....	36
1.2.2.4	Réductions/additions régiosélectives de nucléophiles sur des sels/ylures de pyridinium.....	38
1.2.3	Bilan des méthodes de synthèse de pipéridines chirales.....	42
1.3	But de la thèse et nouvelles approches synthétiques.....	43
<b>Chapitre 2</b>	<b>Synthèse de pipéridines 2,5-disubstituées par arylation directe</b> .....	46
2.1	Synthèses et applications des pipéridines 2,5-disubstituées.....	46
2.1.1	Stratégies de synthèse de pipéridines par formation du cycle.....	46
2.1.2	Approche précédente du groupe (Alexandre Larivée).....	48
2.2	Hypothèses et développement d'une approche d'arylation directe.....	50

2.3	Études préliminaires et optimisation .....	52
2.3.1	Études préliminaires et preuve de concept .....	52
2.3.2	Optimisation de la réaction vers des 1,2,3,4-tétrahydropyridines 2,5-disubstituées .....	54
2.4	Étendue de la réaction d'arylation sur des 1,2,3,4-tétrahydropyridines .....	58
2.5	Hypothèses sur le mécanisme réactionnel .....	62
2.5.1	Littérature sur la réaction de Heck .....	62
2.5.2	Proposition d'un mécanisme de Heck $\beta$ -sélectif et cationique .....	66
2.5.3	Proposition d'un mécanisme alternatif d'arylation d'énamide .....	71
2.5.4	Études mécanistiques expérimentales .....	72
2.6	Dérivatisation des 1,2,3,4-tétrahydropyridines 2,5-disubstituées .....	75
2.6.1	Formation de pipéridines 2,5- <i>cis</i> -disubstituées .....	75
2.6.2	Formation de 5-arylpipéridin-5-ols 2-substitués par époxydation .....	77
2.7	Conclusions .....	78
<b>Chapitre 3 Synthèse de pipéridines 2,6-disubstituées par lithiation dirigée sur des dihydropyridines .....</b>		<b>80</b>
3.1	Synthèses et applications des pipéridines 2,6-disubstituées .....	80
3.1.1	Importance des pipéridines 2,6-disubstituées .....	80
3.1.1.1	Les pipéridines 2,6-substituées naturelles .....	80
3.1.1.2	Approches synthétiques vers les pipéridines 2,6-substituées .....	82
3.1.2	Approches du groupe Charette vers la synthèse de pipéridines 2,6-disubstituées .....	85
3.1.2.1	Première approche : désaromatisation de sel de pyridinium 2-substitué ...	85
3.1.2.2	Deuxième approche : insertion C–H catalytique en position .....	86
3.1.2.3	Troisième approche : séquence de désaromatisation de sels de pyridinium/lithiation dirigée .....	87
3.2	Développement de la réaction de lithiation dirigée/Negishi .....	89
3.3	Étendue de la réaction .....	94
3.3.1	Étendue de la séquence de lithiation/Negishi .....	94

3.3.2	Extension de la méthodologie à la substitution électrophile.....	96
3.4	Mécanisme de la séquence lithiation/Negishi .....	98
3.5	Application de la méthodologie à la synthèse de pipéridines 2,6-disubstituées	100
3.6	Approche synthétique vers la (-)-Lasubine II.....	102
3.6.1	Exemples littéraires précédents et analyse rétrosynthétique.....	102
3.6.2	Développement et optimisation de la route synthétique.....	105
3.7	Conclusions .....	112
<b>Chapitre 4 Activation/désaromatisation de pyridines : Synthèse stéréosélective d'indolizidines et de quinolizidines polysubstituées.....</b>		
4.1	Les indolizidines et quinolizidines naturelles.....	114
4.2	Synthèses stéréosélectives d'indolizidines et de quinolizidines.....	115
4.2.1	Exemples précédents de la littérature .....	115
4.2.2	Efforts du groupe Charette.....	119
4.3	Nouvelle approche de cyclisation/désaromatisation de triflates de <i>N</i> -imidoylpyridinium bicycliques .....	122
4.3.1	Hypothèses et preuve de concept.....	122
4.3.2	Optimisation des conditions d'activation/cyclisation .....	124
4.3.2.1	Activation d'amides et la formation de sels d' <i>N</i> -imidoylpyridinium.....	124
4.3.2.2	Étude de l'effet de la 2-chloropyridine sur l'activation/cyclisation.....	127
4.3.3	Optimisation de la synthèse des amides de départ.....	129
4.4	Étendue de la réaction d'activation/cyclisation /désaromatisation en présence de 2-chloropyridine.....	132
4.4.1	Variation de la nature des réactifs de Grignard .....	132
4.4.2	Variation de la substitution sur l'unité pyridine .....	136
4.5	Application de la méthodologie d'activation/cyclisation et désaromatisation à la synthèse formelle d'indolizidines <i>trans</i> naturelles et non-naturelles.....	138
4.5.1	Optimisation de l'hydrogénation et de l'hydrolyse de l'amidine .....	138
4.5.2	Synthèse d'indolizidines naturelles et non-naturelles.....	142
4.6	Conclusions .....	145



<b>Chapitre 5</b>	<b>Transformations chimiosélectives et contrôlées d'amides activés</b> .....	147
5.1	Activations et transformations chimiosélectives d'amides .....	147
5.1.1	Précédents littéraires .....	147
5.1.2	Réduction d'amides tertiaires activés .....	153
5.2	Réductions d'amides secondaires activés.....	159
5.2.1	Réduction d'amides secondaires par le HEH .....	159
5.2.2	Modification de la source d'hydrure.....	161
5.2.3	Étendue de la réduction contrôlée.....	165
5.2.3.1	Optimisation de l'hydrolyse en conditions acides.....	165
5.2.3.2	Étendue de la réduction d'amides secondaires vers les aldéhydes .....	166
5.2.3.3	Étendue de la réduction d'amides secondaires vers les imines.....	169
5.2.4	Réduction chimiosélective d'amides secondaires en amines .....	171
5.2.4.1	Précédents de la littérature.....	171
5.2.4.2	Hypothèse et optimisation de la réduction .....	173
5.2.4.3	Étendue de la réduction d'amides secondaires en amines .....	176
5.3	Synthèse chimiosélective de cétones et de cétimines.....	179
5.3.1	Précédents littéraires et hypothèses .....	179
5.3.2	Développement et optimisation de la méthode de formation de cétones/cétimines .....	184
5.3.3	Étendue de la méthode de formation de cétones/cétimines .....	190
5.3.3.1	Variation des fonctionnalités électrophiles sur l'amide .....	190
5.3.3.2	Variation de la nature du réactif de Grignard/diorganozincique.....	195
5.3.3.3	Isolation de cétimines stables.....	198
5.3.3.4	Hydrolyse et isolation d'une amine primaire .....	199
5.3.4	Applications de la méthode de formation de cétones .....	200
5.3.4.1	Synthèse formelle d'analogues de la Targretin .....	200
5.3.4.2	Synthèse de dicétones non symétriques .....	203
5.4	Conclusions .....	205

<b>Chapitre 6 Réarrangement de Beckmann interrompu : Réduction contrôlée de cétoximes</b>	207
6.1 Formation d'ions nitrilium	207
6.1.1 Formation d'ions nitrilium par activation d'amides	207
6.1.2 Réarrangement de Beckmann interrompu	210
6.2 Optimisation de la réduction contrôlée de cétoximes	212
6.2 Conclusions et perspectives	215
<b>Chapitre 7 Synthèses d'imidazo[1,5-<i>a</i>]azines générées par le Tf<sub>2</sub>O</b>	217
7.1 Applications et importance des imidazo[1,5- <i>a</i> ]pyridines	217
7.2 Méthodes de synthèse d'imidazo[1,5- <i>a</i> ]pyridines	220
7.3 Approche du groupe Charette et optimisation	223
7.4 Étendue de la réaction de cyclodéshydratation	228
7.5 Transformations catalytiques d'une 5-bromo-3-arylimidazo[1,5- <i>a</i> ]pyridine	233
7.6 Formation d'un triflate d'imidazo[1,5- <i>a</i> ]pyridinium	236
7.7 Conclusions	238
<b>Chapitre 8 Formation d'iodures d'alcynes et d'alcènes trisubstitués à partir de bromures benzyliques et allyliques</b>	239
8.1 Les applications des iodures d'alcyne comme synthons	239
8.1.1 Applications des iodures d'alcynes en synthèse	239
8.1.2 Applications des iodures d'alcynes en chimie médicinale et des matériaux	243
8.2 Méthodes de synthèse d'iodures d'alcynes	245
8.2.1 Précédents littéraires	245
8.2.2 Résumé des méthodes disponibles et problématique	249
8.3 Développement d'une nouvelle approche de synthèse d'iodures d'alcyne	250
8.3.1 Synthèse d'halogénures d'alkyle et d'alcène	250
8.3.2 Fluorures de styrène <i>E</i> et approche vers les iodures d'alcynes	252
8.3.3 Preuve de concept et optimisation	253
8.4 Étendue de la réaction	258

8.5	Modification de la source d'haloforme : synthèse de ( <i>Z</i> )-chloro-( <i>E</i> )-iodoalcènes..	261
8.6	Déprotonation de bromures de benzhydryle : Synthèse d'alcènes trisubstitués	267
8.7	Conclusions	270
<b>Chapitre 9</b>	<b>Conclusion et perspectives</b>	<b>272</b>
9.1	Perspectives	272
9.2	Conclusions	279
<b>Bibliographie</b>		<b>280</b>
<b>Partie expérimentale</b>		<b>362</b>

## Liste des tableaux

<b>Tableau 1.</b> Transpositions d'acétates allyliques catalysées par des sels de fer (III) .....	14
<b>Tableau 2.</b> Activation de 2,5-dihydropyrroles par le Tf <sub>2</sub> O permettant d'obtenir sélectivement des pipéridines.....	28
<b>Tableau 3.</b> Addition régiosélective de nucléophiles en position C-2 ou C-4.....	40
<b>Tableau 4.</b> Fonctionnalisation de pipérid-2-ones.....	48
<b>Tableau 5.</b> Étude préliminaire de la réactivité des 1,2,3,4-tétrahydropyridines .....	52
<b>Tableau 6.</b> Optimisation de la source de base.....	53
<b>Tableau 7.</b> Variation du solvant et de la température .....	54
<b>Tableau 8.</b> Variation de la source de palladium.....	56
<b>Tableau 9.</b> Variation de la source et de la quantité d'additif .....	57
<b>Tableau 10.</b> Variation de la quantité de base et de la nature de l'halogénure d'aryle .....	58
<b>Tableau 11.</b> Étude de l'étendue de la réaction en variant l'iodure d'aryle .....	59
<b>Tableau 12.</b> Synthèse de différentes 1,2,3,4-tétrahydropyridines 2-substituées.....	60
<b>Tableau 13.</b> Arylation directe de 1,2,3,4-tétrahydropyridines en variant la position 2 .....	61
<b>Tableau 14.</b> Formation régiosélective du produit linéaire en utilisant un éther d'énol modifié .....	65
<b>Tableau 15.</b> Hydrogénation de 1,2,3,4-tétrahydropyridines 2,5-disubstituées .....	76
<b>Tableau 16.</b> Formation de 5-arylpipéridin-5-ols 2-substitués par époxydation.....	78
<b>Tableau 17.</b> Formation de pipéridines 2,6- <i>cis</i> -disubstituées par l'utilisation d'un <i>N,O</i> -aminal énantioenrichi.....	84
<b>Tableau 18.</b> Synthèse stéréosélective de pipéridines 2,6- <i>trans</i> -disubstituées par double $\alpha$ -lithiation/substitution électrophile.....	85
<b>Tableau 19.</b> Exploration des conditions initiales de lithiation dirigée/Negishi .....	90
<b>Tableau 20.</b> Variation de la température de la déprotonation.....	91
<b>Tableau 21.</b> Variation de la source de palladium dans la catalyse.....	92
<b>Tableau 22.</b> Variation du solvant et de la température du couplage croisé .....	93
<b>Tableau 23.</b> Variation de différents facteurs de la réaction de Negishi .....	94

<b>Tableau 24.</b> Étendue de la réaction de lithiation/Negishi .....	95
<b>Tableau 25.</b> Traitement de dihydropyridines déprotonées avec différents électrophiles....	97
<b>Tableau 26.</b> Synthèse d'iodure d'alkyle à partir du 1,4-butanediol .....	107
<b>Tableau 27.</b> Formation de quinazolines par activation électrophile en présence de 2-ClPyr .....	127
<b>Tableau 28.</b> Variation de la source de base dans les conditions d'activation .....	128
<b>Tableau 29.</b> Variation de différents paramètres liés à l'activation .....	129
<b>Tableau 30.</b> Addition de réactifs de Grignard sur un ylure de <i>N</i> -benzoyliminopyridinium .....	134
<b>Tableau 31.</b> Modification de la température d'addition du réactif de Grignard .....	135
<b>Tableau 32.</b> Étude de la régiosélectivité en fonction de la substitution sur la pyridine....	137
<b>Tableau 33.</b> Optimisation de l'hydrogénation de la dihydropyridine <b>134</b> .....	139
<b>Tableau 34.</b> Optimisation de l'alkylation et de l'hydrolyse de l'amidine.....	142
<b>Tableau 35.</b> Réductions d'amides secondaires par le HEH .....	160
<b>Tableau 36.</b> Variation de la source d'hydrure.....	161
<b>Tableau 37.</b> Variation de la base externe ajoutée.....	163
<b>Tableau 38.</b> Variation de la quantité de 2-fluoropyridine.....	164
<b>Tableau 39.</b> Variation du solvant et de la source de silane .....	165
<b>Tableau 40.</b> Optimisation de la réduction de l'amide secondaire <b>171</b> à l'amine .....	175
<b>Tableau 41.</b> Variation de la base lors de l'étape d'activation de l'amide <b>180</b> .....	184
<b>Tableau 42.</b> Variation de la concentration et de la température de la réaction .....	185
<b>Tableau 43.</b> Optimisation de la concentration et de l'hydrolyse de la cétimine .....	187
<b>Tableau 44.</b> Variation de la quantité de EtMgBr .....	188
<b>Tableau 45.</b> Variation de la nature du nucléophile .....	189
<b>Tableau 46.</b> Variation de la nature de l'amide .....	191
<b>Tableau 47.</b> Optimisation de l'addition de diéthylzinc .....	193
<b>Tableau 48.</b> Optimisation de la température d'addition en fonction de la nature du réactif de Grignard.....	195
<b>Tableau 49.</b> Étendue de la réaction en fonction du réactif organométallique.....	196

<b>Tableau 50.</b> Comparaison des méthodes de formation de la cétone <b>309</b> .....	203
<b>Tableau 51.</b> Optimisation des conditions d'activation de cétoximes.....	213
<b>Tableau 52.</b> Variation du temps de la réduction ainsi que de la quantité de Et <sub>3</sub> SiH .....	214
<b>Tableau 53.</b> Variation de la concentration et de la température d'activation .....	224
<b>Tableau 54.</b> Variation de la quantité de Tf <sub>2</sub> O et du temps d'addition .....	225
<b>Tableau 55.</b> Variation de la nature de la base au cours de la cyclodéshydratation.....	226
<b>Tableau 56.</b> Variation de la température et du temps de la réaction de cyclodéshydratation .....	228
<b>Tableau 57.</b> Synthèse de 1,1-diiodoalcane à partir d'iodures d'alkyle .....	250
<b>Tableau 58.</b> Optimisation de différents paramètres avec le BnBr .....	255
<b>Tableau 59.</b> Réoptimisation des conditions d'iodoalcynation avec le 2-ClBnBr .....	257
<b>Tableau 60.</b> Formation d'un alcène trisubstitué par substitution/élimination.....	269
<b>Tableau 61.</b> Étendue de la formation d'alcènes trisubstitués.....	270

## Liste des figures

<b>Figure 1.</b> Exemples de molécules naturelles bioactives et de médicaments commerciaux contenant une unité pipéridine .....	1
<b>Figure 2.</b> Illustration du nombre d'isomères possibles pour les modèles « diméthylpyridine » et « diméthylpipéridine ».....	2
<b>Figure 3.</b> Transposition de $\zeta$ -amino alcools allyliques.....	13
<b>Figure 4.</b> Régioisomères « linéaire » et « branché » résultant d'une hydroformylation .....	19
<b>Figure 5.</b> Catalyseurs à base de molybdène et de ruthénium populaires pour la RCM .....	21
<b>Figure 6.</b> Illustration du dédoublement dynamique cinétique.....	32
<b>Figure 7.</b> Sites électrophiles résultant de la résonance de la pyridine.....	39
<b>Figure 8.</b> Densité électronique et orbitales moléculaires de la pyridine/pyridinium .....	39
<b>Figure 9.</b> Pipéridines 2,5-disubstituées naturelles.....	46
<b>Figure 10.</b> Pipéridines 2,5- <i>cis</i> -disubstituées testées pour le traitement de maladies.....	47
<b>Figure 11.</b> Réaction de Heck sur des 1,2,3,4-tétrahydropyridines .....	51
<b>Figure 12.</b> Élimination $\beta$ d'hydrure <i>anti</i> sur l'intermédiaire pipéridine.....	70
<b>Figure 13.</b> Conformation bateau <b>35</b> permettant une élimination $\beta$ d'hydrure <i>syn</i> .....	70
<b>Figure 14.</b> Deux pipéridines identifiées comme agonistes de récepteurs $\alpha$ -adrénergiques. 77	
<b>Figure 15.</b> Analyse RMN nOe du produit <b>47</b> déterminant la stéréochimie relative des centres chiraux .....	78
<b>Figure 16.</b> Quelques pipéridines naturelles avec le motif 2,6-disubstitué .....	81
<b>Figure 17.</b> Quelques indolizines et quinolizidines naturelles.....	81
<b>Figure 18.</b> Analyse nOe de la pipéridine 2,6- <i>cis</i> -disubstituée <b>91</b> .....	101
<b>Figure 19.</b> La (-)-Lasubine et quelques autres quinolizidines naturelles .....	102
<b>Figure 20.</b> Étapes permettant d'obtenir la pipérid-4-one $\alpha,\beta$ -insaturée <b>99</b> .....	106
<b>Figure 21.</b> Spectre $^1\text{H}$ RMN corrélant l'augmentation de $\text{CeCl}_3 \cdot 7\text{H}_2\text{O}$ avec l'apparition d'une impureté .....	110
<b>Figure 22.</b> Analyse $^1\text{H}$ RMN nOe sélective sur l'alcool allylique protégé <b>109</b> .....	111

<b>Figure 23.</b> Produits observés suite à l'addition de MeI sur la 1,2,3,4-tétrahydropyridine 109 déprotonée.....	112
<b>Figure 24.</b> Différentes indolizidines et quinolizidines naturelles possédant des activités pharmacologiques désirables .....	115
<b>Figure 25.</b> Activation chimiosélective et cyclisation intramoléculaire .....	122
<b>Figure 26.</b> Structure cristalline de l'amide 118 obtenue par diffraction aux rayons X.....	130
<b>Figure 27.</b> Étude RMN nOe sélective sur la dihydropyridine 120.....	135
<b>Figure 28.</b> Structure des indolizidines <i>trans</i> -167B, <i>5E,9Z</i> -223AB et <i>trans</i> -209D.....	142
<b>Figure 29.</b> Encombrement stérique autour de l'amidine pour les deux configurations <i>trans</i> et <i>cis</i> .....	145
<b>Figure 30.</b> Formes limites de résonance de l'amide.....	151
<b>Figure 31.</b> 1,4-Dihydropyridines commercialisées et modèles biologiques .....	155
<b>Figure 32.</b> Formation d'amines suite à la réduction <i>in situ</i> d'amides secondaires activés	174
<b>Figure 33.</b> Purification des amines par extractions acido-basiques .....	178
<b>Figure 34.</b> Comparaison entre les systèmes de Weinreb et Charette .....	179
<b>Figure 35.</b> Produits biologiquement actifs contenant l'unité imidazo[1,5- <i>a</i> ]azine .....	217
<b>Figure 36.</b> Composé luminescent possédant deux imidazo[1,5- <i>a</i> ]pyridines.....	218
<b>Figure 37.</b> Illustration des conformères possibles de la 2-méthoxypyridine.....	227
<b>Figure 38.</b> Imidazo[1,5- <i>a</i> ]pyridines bioactives possédant un substituant en position 5 ...	233
<b>Figure 39.</b> Solution du produit 373 dans le CDCl <sub>3</sub> et irradiation de cette même solution sous une lampe UV-Vis .....	235
<b>Figure 40.</b> Iodures d'alcynes brevetés pour leurs propriétés biologiques intéressantes....	244
<b>Figure 41.</b> Approches classiques de la littérature vers les iodures d'alcyne .....	246
<b>Figure 42.</b> Extrapolation des conditions du Dr. Bull vers la synthèse d'iodures d'alcyne	253
<b>Figure 43.</b> <i>gem</i> -Diiodoalcènes isolés comme produits minoritaires .....	260
<b>Figure 44.</b> Corrélation nOe observée entre les protons vinylique pour le chlorodiène majeur .....	266



## Liste des schémas

<b>Schéma 1.</b> Analyse rétrosynthétique utilisant une réaction $S_N2$ pour la synthèse des pipéridines.....	5
<b>Schéma 2.</b> Déplacement d'un mésylate secondaire par $S_N2$ .....	5
<b>Schéma 3.</b> Réaction d'élimination E2 parasitaire.....	5
<b>Schéma 4.</b> Formation du lien $C_2-C_3$ d'une pipéridine par l'addition d'un énolate de lithium sur un iodure d'alkyle primaire.....	6
<b>Schéma 5.</b> Aminations réductrices diastéréosélectives vers la synthèse de la (+)-solénopsine et (+)-isosolénopsine .....	7
<b>Schéma 6.</b> Double amination réductrice donnant accès à des dérivés de l'isofagomine .....	7
<b>Schéma 7.</b> Réaction de Mannich avec l'acétaldéhyde donnant une pipérid-4-one polysubstituée.....	8
<b>Schéma 8.</b> Annélation de Pictet-Spengler vers la synthèse de pipéridines bicycliques .....	8
<b>Schéma 9.</b> Réaction d'aza-Henry intramoléculaire .....	9
<b>Schéma 10.</b> Formation de pipéridines 2,4-disubstituées par réaction d'aza-Prins.....	10
<b>Schéma 11.</b> Problèmes reliés aux réactions d'aza-Prins avec différents alcènes.....	10
<b>Schéma 12.</b> Mode de dégradation d'un iminium par réarrangement d'aza-Cope.....	11
<b>Schéma 13.</b> Cyclisations typiques utilisant la réaction de Michael .....	11
<b>Schéma 14.</b> Exemples de cyclisation utilisant un accepteur de Michael .....	12
<b>Schéma 15.</b> Cyclisations radicalaires initiées par AIBN/ $Bu_3SnH$ et $Et_3B/O_2$ .....	13
<b>Schéma 16.</b> Contrôle de la diastéréosélectivité exercé par le substrat .....	14
<b>Schéma 17.</b> Transposition allylique catalysée par un complexe d'iridium (I) chiral .....	15
<b>Schéma 18.</b> Transposition allylique catalysée par un acide boronique .....	15
<b>Schéma 19.</b> Hydroamination asymétrique catalysée par un complexe de Sm(III).....	17
<b>Schéma 20.</b> Hydroamination anti-Markovnikov catalysée par des complexes de Rh (I) ...	17
<b>Schéma 21.</b> Aminohalogénéation d'alcènes en présence de palladium (II), de $CaCl_2$ et de $H_2O_2$ comme oxydant.....	18
<b>Schéma 22.</b> Hydroformylation d'azotures homoallyliques .....	19

<b>Schéma 23.</b> Utilisation d' amino alcools chiraux permettant la formation de <i>N,O</i> -aminals stables.....	20
<b>Schéma 24.</b> Fermeture de cycle par métathèse d'alcènes.....	21
<b>Schéma 25.</b> Métathèse enyne formant une 3-acétyl-1,2,3,6-tétrahydropyridine.....	22
<b>Schéma 26.</b> Séquence de ROM/RCM et de métathèse croisée vers la synthèse de la (±)-porantheridine .....	23
<b>Schéma 27.</b> Réaction d'aza-Diels-Alder développée par Leighton.....	23
<b>Schéma 28.</b> Réaction d'ADA utilisant un iminium transitoire comme diène .....	24
<b>Schéma 29.</b> Réaction d'ADA utilisant un énal et une imine $\alpha,\beta$ -insaturée .....	24
<b>Schéma 30.</b> Annélation [4+2] catalysée par une phosphine énantiométrique .....	25
<b>Schéma 31.</b> Réaction de Pd-TMM sur une aziridine énantiométrique .....	25
<b>Schéma 32.</b> Cycloaddition [2+2+2] catalysée par des complexes de rhodium (I) .....	26
<b>Schéma 33.</b> Synthèse de 1,2,3,6-tétrahydropyridine par électrocyclisation $6\pi$ .....	26
<b>Schéma 34.</b> Expansion de cycle utilisant TFAA .....	27
<b>Schéma 35.</b> Ouverture d'ions azétidinium bicycliques vers la synthèse de pipéridines .....	29
<b>Schéma 36.</b> Contraction thermique d'un acide hydroxamique cyclique en présence de $Tf_2O$ .....	29
<b>Schéma 37.</b> Contraction d'une azépane <i>via</i> un intermédiaire aziridinium.....	30
<b>Schéma 38.</b> $\alpha$ -Lithiation dirigée par une amidine chirale dérivée de la ( <i>S</i> )-valine .....	31
<b>Schéma 39.</b> Complexation et lithiation avec la (–)-spartéine et son substitut .....	32
<b>Schéma 40.</b> Dédoublage dynamique cinétique en présence d'un ligand diamine chirale .....	33
<b>Schéma 41.</b> Résolution dynamique thermodynamique d'une <i>N</i> -Boc lithiopipéridine.....	33
<b>Schéma 42.</b> Dédoublage dynamique catalytique d'une <i>N</i> -Boc-pipéridine déprotonée... ..	34
<b>Schéma 43.</b> Formation d'une pipéridine 2,3,4,6-tétrasubstituée par déprotonation.....	35
<b>Schéma 44.</b> Séquence de transmétallation/couplage croisé de Negishi .....	35
<b>Schéma 45.</b> Insertion C–H $sp^3$ catalysée par un complexe de ruthénium .....	36
<b>Schéma 46.</b> Contamination par réaction de bisarylation .....	36
<b>Schéma 47.</b> Synthèse de complexes de molybdène par oxydation .....	37

<b>Schéma 48.</b> Synthèse de pipéridines 2,3,6-trisubstituées en utilisant un complexe de molybdène.....	37
<b>Schéma 49.</b> Addition de nucléophiles sur des complexes $\eta^2$ -pyridinium de tungstène .....	38
<b>Schéma 50.</b> Désaromatisation d'un sel de pyridinium suivie par une photocycloaddition [2+2].....	40
<b>Schéma 51.</b> Hydrogénation asymétrique d'ylures de <i>N</i> -benzoyliminopyridinium .....	41
<b>Schéma 52.</b> Synthèse de pipéridines à partir d'un pyridinium chiral non-racémique.....	42
<b>Schéma 53.</b> Addition catalytique asymétrique d'un acide boronique sur un sel de <i>N</i> -benzylpyridinium .....	42
<b>Schéma 54.</b> Arylation directe sur des 1,2,3,4-tétrahydropyridines .....	43
<b>Schéma 55.</b> Lithiation dirigée/couplage de Negishi sur des dihydropyridines .....	44
<b>Schéma 56.</b> Activation/désaromatisation de pyridines.....	44
<b>Schéma 57.</b> Activation et réduction contrôlée d'amides secondaires .....	45
<b>Schéma 58.</b> Réaction d'ADA donnant des pipéridines 2,5- <i>cis</i> -disubstituées .....	48
<b>Schéma 59.</b> Réaction d'iodation/fonctionnalisation catalytique d'énaminones.....	49
<b>Schéma 60.</b> Approches asymétriques de Comins et de Charette.....	50
<b>Schéma 61.</b> Arylation sur <b>1</b> effectuée à l'aide de micro-ondes.....	53
<b>Schéma 62.</b> Étude de la stabilité thermique du produit.....	55
<b>Schéma 63.</b> Réaction de Heck $\alpha$ -régiosélective sur des énamides cycliques.....	62
<b>Schéma 64.</b> Mécanismes neutre et cationique de Heck.....	63
<b>Schéma 65.</b> Expérience de compétition entre l'acrylate de méthyle et le VBE.....	64
<b>Schéma 66.</b> Arylation régiosélective en position $\beta$ en utilisant un mécanisme de Heck cationique.....	67
<b>Schéma 67.</b> Réaction catalytique en cascade résultant d'un manque de liens C–H <i>syn</i> périplanaire au palladium.....	68
<b>Schéma 68.</b> Exemples où l'élimination est <i>anti</i> périplanaire .....	69
<b>Schéma 69.</b> Reformation de l'énamide par la participation de l'atome d'azote .....	71
<b>Schéma 70.</b> Arylation en position 3 sur des indoles par palladation électrophile.....	71
<b>Schéma 71.</b> Palladation électrophile en position 5 de l'énamide .....	72

<b>Schéma 72.</b> Stéréosélectivité possible pour la substitution électrophile .....	72
<b>Schéma 73.</b> Formation d'une 1,2,3,4-tétrahydropyridine utilisée pour une réaction de Heck en cascade.....	73
<b>Schéma 74.</b> Tentatives de réduction <i>in situ</i> d'un intermédiaire de palladium (II) .....	74
<b>Schéma 75.</b> Formation du dimère de palladacycle <b>40</b> en conditions basiques.....	74
<b>Schéma 76.</b> Optimisation des conditions d'hydrogénation .....	75
<b>Schéma 77.</b> Réduction de l'auxiliaire chiral en présence d'alane .....	76
<b>Schéma 78.</b> Addition d'organocuprates sur des pipérid-4-ones $\alpha,\beta$ -insaturées .....	82
<b>Schéma 79.</b> Réaction de substitution biomoléculaire allylique S <sub>N</sub> 2' sur des 1,2,3,4-tétrahydropyridines .....	83
<b>Schéma 80.</b> Addition de réactifs de Grignard sur des sels de pyridinium 2-substitués.....	86
<b>Schéma 81.</b> Fonctionnalisation par insertion C–H en position 6 .....	87
<b>Schéma 82.</b> Lithiation dirigée par l'amidine en position 6 des dihydropyridines 2-substituées .....	88
<b>Schéma 83.</b> Séquence de lithiation dirigée/couplage de Negishi sur des dihydropyridine .	89
<b>Schéma 84.</b> Conditions d'arylation de <i>N</i> -Boc pipéridines rapportées par Coldham .....	89
<b>Schéma 85.</b> Formation de l'espèce organozincique à partir de <b>51</b> .....	98
<b>Schéma 86.</b> Mécanisme classique pour la séquence de lithiation dirigée/Negishi.....	99
<b>Schéma 87.</b> Mécanisme anionique pour la séquence de lithiation dirigée/Negishi .....	100
<b>Schéma 88.</b> Hydrogénation stéréosélective de <b>55</b> .....	101
<b>Schéma 89.</b> Réaction d'ADA menant à la synthèse asymétrique de la (+)-lasubine II ....	103
<b>Schéma 90.</b> Synthèse de la (+)-lasubine II utilisant une cycloaddition [2+2+2] .....	104
<b>Schéma 91.</b> Analyse rétrosynthétique vers la (-)-lasubine II .....	105
<b>Schéma 92.</b> Addition diastéréosélective de réactifs de Grignard sur le sel de 4-méthoxypyridinium <b>98</b> .....	108
<b>Schéma 93.</b> Réduction de Luche optimisée sur l'énone <b>106</b> .....	109
<b>Schéma 94.</b> Benzylolation de l'alcool allylique en présence d'excès de BnBr.....	110
<b>Schéma 95.</b> Séquence de lithiation/Negishi sur la 1,2,3,4-tétrahydropyridine <b>110</b> .....	111

<b>Schéma 96.</b> Formation d'indolizidines et de quinolizidines par $S_N2$ /Michael/ $S_N2$ / $S_N2$ en tandem.....	116
<b>Schéma 97.</b> Synthèse totale de l'indolizidine (-)-223A utilisant la réaction en tandem de Ma .....	117
<b>Schéma 98.</b> Synthèse totale de l'indolizidine (-)-207A utilisant la méthodologie de Back .....	117
<b>Schéma 99.</b> Réaction d'aza-Sakurai-Hosomi permettant la synthèse de l'alcaloïde (-)-205B .....	118
<b>Schéma 100.</b> Addition conjuguée 6- <i>endo-trig</i> sur des ynones .....	119
<b>Schéma 101.</b> Synthèse de la (+)-1-déoxycastanospermine .....	120
<b>Schéma 102.</b> Fragmentation de Grob sur un iodure de $\gamma$ -amino-bicyclo[2.2.2]octène ....	120
<b>Schéma 103.</b> Synthèse de pipéridines 2,3,4-trisubstituées menant à des indolizidines polysubstituées .....	121
<b>Schéma 104.</b> Synthèse en 4 étapes de l'amide modèle <b>118</b> .....	123
<b>Schéma 105.</b> Activation chimiosélective de l'amide <b>118</b> en présence de pyridine.....	124
<b>Schéma 106.</b> Mécanisme de formation d'un sel de <i>N</i> -imidoylpyridinium <b>124</b> en présence d'excès de pyridine .....	124
<b>Schéma 107.</b> Décomposition du sel de pyridinium <b>126</b> en présence de base .....	125
<b>Schéma 108.</b> Compétition entre la formation du sel de pyridinium <b>126</b> et <b>129</b> .....	125
<b>Schéma 109.</b> Activation d'un lactame en présence de DTBP ou de 2-ClPyr.....	126
<b>Schéma 110.</b> Optimisation de la voie synthétique vers <b>118</b> .....	130
<b>Schéma 111.</b> Séquence synthétique optimisée de 4 étapes vers l'amide <b>118</b> .....	130
<b>Schéma 112.</b> Différentes approches vers le précurseur de quinolizidines <b>133</b> .....	131
<b>Schéma 113.</b> Synthèse de l'ester <b>131</b> par réaction de Negishi .....	132
<b>Schéma 114.</b> Synthèse de différentes dihydropyridines bicycliques vers l'obtention d'indolizidines.....	135
<b>Schéma 115.</b> Synthèse de différentes dihydropyridines bicycliques vers l'obtention de quinolizidines .....	136
<b>Schéma 116.</b> Synthèses des amides <b>156</b> à <b>158</b> .....	137

<b>Schéma 117.</b> Décomposition de la dihydropyridine <b>163</b> par électrocyclisation $6\pi$ .....	138
<b>Schéma 118.</b> Hydrogénation <i>in situ</i> de la dihydropyridine <b>163</b> .....	140
<b>Schéma 119.</b> Oxydation de sels d'amidinium en conditions basiques .....	141
<b>Schéma 120.</b> Comparaison des modes de chauffages pour l'étape d'alkylation .....	142
<b>Schéma 121.</b> Synthèse totale de l'indolizidine <i>trans</i> -167B et <i>5E,9Z</i> -223AB à partir du lactame <b>167</b> .....	143
<b>Schéma 122.</b> Approche rétrosynthétique vers l'indolizidine <i>trans</i> -209D .....	144
<b>Schéma 123.</b> Synthèses formelles d'indolizidines sur une échelle de 10 mmol de <b>118</b> ...	144
<b>Schéma 124.</b> Formation de cétènes d'iminium à partir d'amides tertiaires activés par le $Tf_2O$ .....	148
<b>Schéma 125.</b> Transformation d'amides secondaires et tertiaires en différentes fonctionnalités .....	148
<b>Schéma 126.</b> Formation d'amidines et de thioamides .....	149
<b>Schéma 127.</b> Méthodes d'activation d'amides formant des liens covalents .....	150
<b>Schéma 128.</b> Synthèse d'indoles par l'addition de diazoacétate d'éthyle sur des amides activés .....	152
<b>Schéma 129.</b> Mécanisme d'activation de <i>N</i> -aryle amides en présence de $Tf_2O$ et de 2-ClPyr .....	152
<b>Schéma 130.</b> Réduction d'amides tertiaires activés en présence de HEH .....	154
<b>Schéma 131.</b> Hydrogénation par transfert d'aldéhydes $\alpha,\beta$ -insaturés par le HEH .....	154
<b>Schéma 132.</b> Chimiosélectivité observée lors de la réduction d'amides tertiaires .....	156
<b>Schéma 133.</b> Réduction d'amides secondaires en présence de $LiAlH_4$ .....	156
<b>Schéma 134.</b> Exemple de réduction d'un amide de Weinreb en présence de $LiAlH_4$ .....	158
<b>Schéma 135.</b> Réductions d'amides avec un mélange de $Ti(Oi-Pr)_4/Ph_2SiH_2$ .....	158
<b>Schéma 136.</b> Réduction d'amides secondaires et tertiaires avec le réactif de Schwartz ...	159
<b>Schéma 137.</b> Réaction parasite envisageable lors de la réduction d'amides secondaires .....	160
<b>Schéma 138.</b> Hydrolyse de l'imine en conditions acides .....	166
<b>Schéma 139.</b> Réduction d'amides secondaires chimiosélectives aux aldéhydes .....	167

<b>Schéma 140.</b> Variation du substituant sur l'azote des amides .....	168
<b>Schéma 141.</b> Réduction d'un amide dérivé de l'ester de Roche .....	169
<b>Schéma 142.</b> Réduction d'amides secondaires chimiosélectives aux imines.....	170
<b>Schéma 143.</b> Réduction d'amides secondaires procurant des imines instables .....	171
<b>Schéma 144.</b> Réductions chimiosélectives d'amides secondaires catalysées par Zn(OTf) .....	172
<b>Schéma 145.</b> Hydrogénations d'amides secondaires catalysées par un complexe de Ru .	173
<b>Schéma 146.</b> Décomposition du HEH en conditions acides .....	176
<b>Schéma 147.</b> Réduction chimiosélective d'amides en amines .....	177
<b>Schéma 148.</b> Addition chimiosélective d'un organolithien sur un amide de Weinreb ....	180
<b>Schéma 149.</b> Addition d'un réactif de Grignard en présence d'un ester <i>tert</i> -butylique....	181
<b>Schéma 150.</b> Triple addition de PhMgBr sur un amide de Weinreb possédant un ester ..	181
<b>Schéma 151.</b> Incompatibilité d'un ester en présence de réactifs de Grignard.....	181
<b>Schéma 152.</b> Addition de phosphoranes sur des amides de Weinreb .....	182
<b>Schéma 153.</b> Acylation catalytique d'organostannanes en présence d'un complexe de palladium.....	183
<b>Schéma 154.</b> Carbonylation d'iodures d'aryle en présence d'acides boroniques .....	183
<b>Schéma 155.</b> Réaction parasitaire entre l'imine et l'amide activé .....	186
<b>Schéma 156.</b> Addition de EtMgBr sur des amides possédant des groupements hautement électrophiles .....	192
<b>Schéma 157.</b> Étendue de la réaction revisitée avec le Et <sub>2</sub> Zn.....	194
<b>Schéma 158.</b> Décomposition via une réaction de rétro-Ritter.....	194
<b>Schéma 159.</b> Addition d'un réactif de Grignard fonctionnalisé.....	197
<b>Schéma 160.</b> Addition chimiosélective de (PMP) <sub>2</sub> Zn sur l'amide <b>182</b> activé .....	198
<b>Schéma 161.</b> Synthèse d'amines $\alpha,\alpha$ -disubstituées à partir de cétimines chirales d'Ellman .....	198
<b>Schéma 162.</b> Formation d'imines par un parachèvement aqueux basique.....	199
<b>Schéma 163.</b> Isolation d'une amine primaire par extraction.....	200
<b>Schéma 164.</b> Addition problématique d'un organolithien sur un amide de Weinreb .....	201

<b>Schéma 165.</b> Synthèse du précurseur du réactif de Grignard.....	201
<b>Schéma 166.</b> Synthèse formelle d'analogues de la Targretin.....	202
<b>Schéma 167.</b> Formation de dicétones non symétrique selon la méthode Aidhen .....	204
<b>Schéma 168.</b> Formation de dicétones à partir d'un dérivé de l'acide tartrique.....	204
<b>Schéma 169.</b> Formation d'une dicétone non-symétrique.....	205
<b>Schéma 170.</b> Formation de <i>N</i> -pyridinylamides tertiaires.....	208
<b>Schéma 171.</b> Mécanisme d'activation d'amides en présence de 2-fluoropyridine .....	208
<b>Schéma 172.</b> Formation d'une espèce nitrilium par réaction de Ritter .....	209
<b>Schéma 173.</b> Mécanisme du réarrangement de Beckmann .....	210
<b>Schéma 174.</b> Réarrangement de Beckmann interrompu selon les conditions de Yamamoto .....	211
<b>Schéma 175.</b> Fragmentation d' $\alpha$ -hydroxycétooximes initiée par le Tf <sub>2</sub> O.....	211
<b>Schéma 176.</b> Synthèse d'amidines et d'énamines employant le réarrangement de Beckmann interrompu.....	212
<b>Schéma 177.</b> Formation d'une quinoline par réarrangement de Beckmann sur l'oxime de l'indan-1-one.....	215
<b>Schéma 178.</b> Variation de la nature du nucléophile suite au réarrangement de Beckmann interrompu.....	216
<b>Schéma 179.</b> Synthèse de ligands NHC à partir d'une imidazo[1,5- <i>a</i> ]pyridine .....	219
<b>Schéma 180.</b> Synthèse totale de la cribrostatine 6 selon l'approche de Martin .....	219
<b>Schéma 181.</b> Synthèse d'imidazo[1,5- <i>a</i> ]pyridines par l'action de POCl <sub>3</sub> .....	220
<b>Schéma 182.</b> Synthèse d'imidazo[1,5- <i>a</i> ]pyridines selon les conditions de Sannicolo.....	221
<b>Schéma 183.</b> Synthèse d'imidazo[1,5- <i>a</i> ]pyridines à partir de thioamides secondaires ....	221
<b>Schéma 184.</b> Oxydation de liens C–H vers la formation d'imidazo[1,5- <i>a</i> ]azines.....	222
<b>Schéma 185.</b> Transannélation catalysée par un complexe de rhodium.....	222
<b>Schéma 186.</b> Réaction de van Leusen et de Heck en tandem .....	223
<b>Schéma 187.</b> Formation d'une indolizine en conditions basiques .....	223
<b>Schéma 188.</b> Synthèse d'une imidazo[1,5- <i>a</i> ]pyridine à partir d'une activation en présence de Tf <sub>2</sub> O .....	224



<b>Schéma 189.</b> Étendue de la réaction : Amides dérivés de la 2-picolyamine.....	229
<b>Schéma 190.</b> Étendue de la réaction : Variation du substituant sur l'azote .....	230
<b>Schéma 191.</b> Cyclodéshydratation effectuée à 50 °C.....	231
<b>Schéma 192.</b> Modifications des conditions optimales pour l'amide <b>362</b> .....	231
<b>Schéma 193.</b> Cyclodéshydratation d'un bisamide .....	232
<b>Schéma 194.</b> Substrats récalcitrants aux conditions de cyclodéshydratation.....	232
<b>Schéma 195.</b> Transformations catalytiques de l'imidazo[1,5- <i>a</i> ]pyridine <b>361</b> .....	234
<b>Schéma 196.</b> Couplage de Suzuki-Miyaura selon les conditions de Shibahara et Murai .	234
<b>Schéma 197.</b> Formation sélective d'une benzo[ <i>a</i> ]imidazo[2,1,5- <i>c,d</i> ]indolizine.....	235
<b>Schéma 198.</b> Synthèse de benzo[ <i>a</i> ]imidazo[5,1,2- <i>c,d</i> ]indolizines selon les conditions de Cossío.....	235
<b>Schéma 199.</b> Couplage croisé de Buchwald-Hartwig avec <b>361</b> .....	236
<b>Schéma 200.</b> Couplage de Sonogashira entre <b>361</b> et le phényléthyne .....	236
<b>Schéma 201.</b> Synthèse d'un amide tertiaire à partir de l'amide secondaire <b>335</b> .....	237
<b>Schéma 202.</b> Cyclodéshydratation de l'amide tertiaire <b>376</b> .....	237
<b>Schéma 203.</b> Formation d'un acétylure nucléophile lors de la synthèse totale de l'acide (+)-lysergique .....	240
<b>Schéma 204.</b> Hydroboration d'iodures d'alcyne vers la synthèse d'iodures d'alcène <i>Z</i> ... 240	240
<b>Schéma 205.</b> Approche « stitching » employant un couplage croisé de Stille.....	241
<b>Schéma 206.</b> Exemple de couplage de type Chadiot-Chodkiewicz vers la synthèse de la (+)-muconine.....	242
<b>Schéma 207.</b> Cycloaddition de Huisgen « click » avec des iodures d'alcyne .....	242
<b>Schéma 208.</b> Cycloaddition [3+2] entre un iodure d'alcyne et un oxyde de nitrilium .....	243
<b>Schéma 209.</b> Addition d'iodures d'alcyne sur le norbornène .....	243
<b>Schéma 210.</b> Stéroïdes contenant des iodures d'alcyne constitués d'iode I <sup>125</sup> .....	244
<b>Schéma 211.</b> Polymérisation d'iodures d'alcyne par « click chemistry ».....	245
<b>Schéma 212.</b> Synthèse d'iodures de vinyle <i>Z</i> à partir d'alcyne terminaux.....	246
<b>Schéma 213.</b> Synthèse d'iodures d'alcyne à partir d'alcyntri-fluoroborates de potassium .....	247

<b>Schéma 214.</b> Formation d'iodures d'alcyne en présence de TBHP et de KI .....	247
<b>Schéma 215.</b> Synthèse d'iodures d'alcyne par iodation en présence d'hydroiodure de <i>N</i> -iodomorpholine .....	247
<b>Schéma 216.</b> Synthèse totale des scobinolides ( <i>Z</i> ) et ( <i>E</i> ).....	248
<b>Schéma 217.</b> Modification des conditions de Corey-Fuchs .....	248
<b>Schéma 218.</b> Réaction de Hünisdiecker sur des acides propioliques .....	249
<b>Schéma 219.</b> Synthèse de 1,1-diiodoalcane à partir de bromures benzyliques/allyliques	251
<b>Schéma 220.</b> Synthèse d'iodures de styrène <i>E</i> selon la méthode A ou B .....	252
<b>Schéma 221.</b> Synthèse de FCH <sub>2</sub> I par la substitution avec HgF <sub>2</sub> .....	252
<b>Schéma 222.</b> Synthèse d'halogénures d'alcyne selon les conditions de James A. Bull....	254
<b>Schéma 223.</b> Étude préliminaire de l'étendue de la réaction .....	256
<b>Schéma 224.</b> Cyclopropanations en présence de CHI <sub>3</sub> .....	258
<b>Schéma 225.</b> Étude de l'étendue de la réaction : variation de la nature du bromure de benzyle .....	259
<b>Schéma 226.</b> Étude de l'étendue de la réaction : extrapolation des conditions optimales aux bromures d'allyle .....	260
<b>Schéma 227.</b> Bromures incompatibles aux conditions de substitution .....	261
<b>Schéma 228.</b> Tentatives d'homologation/élimination sur le 1-iodooctane .....	261
<b>Schéma 229.</b> Approches vers la synthèse de différents alcynes internes .....	262
<b>Schéma 230.</b> Tentative de synthèse d'alcyne vrai en présence d'excès de base .....	262
<b>Schéma 231.</b> Déprotonation du 1,1-dibromométhylbenzène .....	263
<b>Schéma 232.</b> Formation de bromures ou de chlorures d'alcyne par l'entremise de CHX <sub>2</sub> Y .....	263
<b>Schéma 233.</b> Synthèse de trihalométhane mixtes .....	264
<b>Schéma 234.</b> Homologation/élimination avec le CHI <sub>2</sub> Br et le CHI <sub>2</sub> Cl.....	264
<b>Schéma 235.</b> Synthèse d'un ( <i>Z</i> )-chloro-( <i>E</i> )-iodoalcène selon des conditions modifiées..	265
<b>Schéma 236.</b> Couplage croisé de Stille chimiosélectif pour l'iodure vs le chlorure .....	265
<b>Schéma 237.</b> Hydrostannylation/iodation de chlorures d'alcyne .....	266
<b>Schéma 238.</b> Utilisation du bromure de benzhydryle comme électrophile.....	267

<b>Schéma 239.</b> Mécanisme postulé pour la formation du 1,1,2,2-phényléthène.....	267
<b>Schéma 240.</b> Synthèse de fluorénylidène par dimérisation stéréosélective en conditions basiques.....	268
<b>Schéma 241.</b> Cyclodéshydratation menant à la formation de 1,3,4-triazoles .....	273
<b>Schéma 242.</b> Séquence de Diels-Alder/rétro Diels-Alder avec DMAD .....	274
<b>Schéma 243.</b> Formation de 1,4-DHP non symétriques à parti d'amides secondaires.....	274
<b>Schéma 244.</b> Paramètres à réoptimiser afin de contrôler la réduction d'amides tertiaires.....	275
<b>Schéma 245.</b> Formation de cétones par l'entremise du <i>N</i> -méthyle carbamoylimidazole .	276
<b>Schéma 246.</b> Additions successives de deux réactifs de Grignard sur le CDI.....	276
<b>Schéma 247.</b> Cycloaddition [3+2] avec des cétones d'iminium et des cyclopropanes .....	277
<b>Schéma 248.</b> Formation de 3-aminoindoles par une cyclisation de type Houben-Hoesch	278
<b>Schéma 249.</b> Synthèse d'imidazoles par l'addition d'un ylure d'isonitrile sur un amide activé (Van Leusen) .....	279

## Liste des abréviations

$[\alpha]_D$	rotation optique; raie D du sodium
°C	degrés Celsius
®	marque enregistrée
A <sub>1,3</sub>	tension allylique 1,3
Ac	acétyle
acac	acétylacétonate
ADA	aza-Diels-Alder
AIBN	azobis- <i>iso</i> -butyronitrile
AL	acide de Lewis
atm.	atmosphère (pression)
aq.	aqueux
Aux*	auxiliaire chiral
BArF	tétrakis(pentafluorophényl)borate
9-BBN	9-borabicyclo(3.3.1)nonane
Bn	benzyle
Boc	carbonate de <i>tert</i> -butyle
Bu	butyle
BtTs	<i>N</i> -tosyl-1-benzotriazole
Bz	benzoyle
CAN	cérium ammonium nitrate
cat.	catalyseur ou quantité catalytique
Cbz	carboxybenzyle
CCR1	chemokine receptor type 1
CDI	carbonyldiimidazole
CHC	cyclohydrocarbonylation
2-ClPyr	2-chloropyridine
COD	cyclooctadiène

CM	cross-metathesis
Cp	cyclopentadiényl
CSA	acide camphorsulfonique
Cy	cyclohexyle
d	doublet
dba	dibenzylidèneactétone
DBU	1,8-diazabicycloundec-7-ène
DCC	<i>N,N'</i> -dicyclohexylcarbodiimide
DCE	1,2-dichloroéthane
DCM	dichlorométhane
dd	doublet de doublet
DDCat	dédoublé dynamique catalytique
DCC	<i>N,N'</i> -dicyclohexylcarbodiimide
DCE	1,2-dichloroéthane
DDT	dédoublé dynamique thermodynamique
DDQ	2,3-dichloro-4,5-dicyano-1,4-benzoquinone
DEAD	diéthylazodicarboxylate
DIBAlH	hydrure de diisobutylaluminium
DIC	<i>N,N'</i> -di- <i>iso</i> -propylcarbodiimide
DIPEA	di- <i>iso</i> -propyléthylamine
<i>dig</i>	digonale
1,4-DHP	1,4-dihydropyridine
DMAc	diméthylacétamide
DMAP	4-diméthylaminopyridine
DMDO	diméthyl-dioxirane
DME	1,2-diméthoxyéthane
DMF	diméthylformamide
DMSO	sulfoxyde de diméthyle
DTBMP	2,6-di- <i>tert</i> -butyl-4-méthylpyridine

DTBP	2,6-di- <i>tert</i> -butylpyridine
dppf	diphénylphosphinoférocène
dppp	1,3-(diphénylphosphino)propane
dt	doublet de triplet
$\epsilon$	coefficient d'absorption molaire
<i>E</i>	<i>entgegen</i>
E+	électrophile
E <sup>2</sup>	élimination bimoléculaire
EDA	diazoacétate d'éthyle
EDC	1-éthyl-3-(3-diméthylaminopropyl)carbodiimide
ee	excès énantiomère
équiv.	équivalent
Et	éthyle
Ent	énantiomère
FDA	U.S. Food and Drug Administration
2-FPyr	2-fluoropyridine
g	gramme
GEA	groupement électroattracteur
GED	groupement électrodonneur
<i>gem</i>	géminal
GP	groupement protecteur
<i>GP</i>	groupement partant
h	heure
HITB	iodure d'hydroxytosyloxyphényle
HEH	hydrure de l'ester de Hantzsch
HMPA	hexaméthylphosphoramide
HMDS	hexaméthylidisilazane
HOBt	<i>N</i> -hydroxybenzotriazole
HOMO	<i>Highest Occupied Molecular Orbital</i>

HPLC	High-Pressure Liquid Chromatography
HRMS	spectre de masse haute résolution
HWE	Horner-Wadsworth-Emmons
Hz	hertz
<i>I</i>	<i>iso</i>
i. e.	<i>id est</i>
<i>in situ</i>	sur place
IR	infra rouge
<i>J</i>	constante de couplage
$\lambda_{\text{abs}}$	longueur d'onde d'absorbance optimale
$\lambda_{\text{em}}$	longueur d'onde d'émission optimale
L	ligand ou lévogyre
L*	ligand chiral
LCMS	liquid chromatography-mass spectrometry
LDA	lithium di- <i>iso</i> -propylamide
L-Selectride	lithium tri- <i>sec</i> -butyl(hydrido)borate
LUMO	<i>Lowest Unoccupied Molecular Orbital</i>
M	concentration molaire
<i>m</i>	méta
m	masse
<i>m</i> -CPBA	acide <i>méta</i> -chloroperoxybenzoïque
Me	méthyle
2-MeOPyr	2-méthoxypyridine
mg	milligramme
MHz	mégahertz
min	minute
mL	millilitre
MM	masse moléculaire
mmHg	millimètres de mercure (pression)

mmol	millimole
$M_n$	masse molaire moyenne en nombre
mol%	pourcentage molaire
MOM	méthoxyméthyl
$M_s$	mésyle
MS	tamis moléculaire
$M_w$	masse molaire moyenne en masse
N	normalité de la solution
NADP	nicotinamide adénine dinucléotide phosphate
naphth	naphtyle
NBS	<i>N</i> -bromosuccinimide
NCS	<i>N</i> -chlorosuccinimide
NFSI	<i>N</i> -fluorobenzènesulfonimide
NHC	<i>N</i> -heterocyclic carbene
NHK	Nozaki-Hiyama-Kishi
NIS	<i>N</i> -iodosuccinimide
nOe	effet nucléaire Overhauser
Nuc	nucléophile
<i>o</i>	<i>ortho</i>
OLED	diodes organiques émettant de la lumière
OFET	transistors organiques à effet de champ
<i>p</i>	<i>para</i>
$\Phi_F$	rendement de fluorescence quantique
PDE10A	phosphodiesterase 10A
PDI	index de polydiversité
Piv	pivaloate
Ph	phényle
PMP	<i>para</i> -méthoxyphényle
PPA	acide polyphosphorique



ppm	partie par million
Pr	propyle
psi	pounds per square inch
PTAs	polytriazoles
PTSA	acide <i>para</i> -toluènesulfonique
q	quadruplet
R	substituant quelconque
<i>R</i>	<i>Rectus</i>
rac.	racémique
RCM	ring-closing metathesis
r.d.	ratio diastéréomérique
r.e.	ratio énantiomérique
R.R	ratio régioisomérique
rdt.	rendement
Red-Al	sodium bis(2-méthoxyéthoxy)aluminumhydride
réf.	référence
$R_f$	rapport frontal
RMN	résonance magnétique nucléaire
RO5	règle de Lipinski
ROM	ring-opening metathesis
r.r.	ratio régioisomérique
RSAQ	relation structure-activité quantitative
<i>S</i>	<i>Sinister</i>
sat.	saturé
SelectFluor	1-chlorométhyl-4-fluoro-1,4-diazoniabicyclo[2.2.2]octane bis(tetrafluoroborate)
SFC	chromatographie en phase super critique
siam	1,2-diméthylpropyle (ou siamyl)
$S_N^2$	substitution nucléophile bimoléculaire

Solv.	solvant
t	triplet
T	température
T3P	anhydride de l'acide propylphosphonique
t.a.	température ambiante
TBDMS/TBS	<i>tert</i> -butyldiméthylsilyl
TBAB	bromure de tétrabutylammonium
TBAF	fluorure de tétrabutylammonium
TBATFA	trifluoroacétate de tétra- <i>n</i> -butylammonium
TBD	1,5,7-Triazabicyclo[4.4.0]dec-5-ène
TBHP	<i>tert</i> -butylhydroperoxyde
TCC	<i>trans</i> -( $\alpha$ -cumyl)cyclohexanol
TDMS	tétraméthylidisiloxane
TEA	triéthylamine
TES	triéthylsilyl
Tf	trifluorométhanesulfonyl
TFA	acide trifluoroacétique
TFAA	anhydride de l'acide trifluoroacétique
T <sub>g</sub>	température de transition vitreuse
THF	tétrahydrofurane
TIPS	tri- <i>iso</i> -propylsilyl
TMEDA	tétraméthyléthylènediamine
TMS	triméthylsilyle
TOF	turn-over frequency
Tp	trispirazolylborate
TTM	triméthylèneméthane de Trost
TTTA	tris((1- <i>tert</i> -butyl-1 <i>H</i> -1,2,3-triazolyl)méthyl)amine
<i>trig</i>	trigonale
Tr	trityl

Ts	tosyle
UV	ultra violet
vs	versus
<i>vide infra</i>	voir plus bas
<i>vide supra</i>	voir plus haut
<i>Z</i>	<i>zusammen</i>
$\delta$	déplacement chimique
$\mu\text{W}$	micro-ondes

*À ma famille*

*“Always look ahead and above yourself.  
Always try to improve on yourself.  
Always strive to elevate your craft.”*

*Yoshikazu Ono*

## Remerciements

Je tiens à remercier premièrement le Pr. André B. Charette de m'avoir accueilli dans son groupe de recherche, de m'avoir accordé d'innombrables heures à discuter et à peaufiner mes projets de recherche. Je le remercie aussi grandement de m'avoir accordé une grande liberté quant à la direction que je voulais prendre pour développer une recherche fondamentale qui me plaisait et me stimulait à chaque jour. Il m'a aussi permis de découvrir en moi des qualités d'innovation, de persévérance, de patience et de leadership lors de mes études supérieures. Il m'a toujours incité à viser plus haut et à apprécier la recherche en chimie organique même si elle peut être parfois difficile. Il a été pour moi un mentor exceptionnel et une grande source d'inspiration. Il a aussi fortifié ma conviction que rien de grand ne s'est accompli dans le monde sans passion, une passion que je partage avec lui pour la chimie organique.

Je tiens aussi à remercier Barbara Bessis pour son aide sans bornes. Elle a grandement contribué à la mise en place de ma recherche tant au niveau administratif qu'au niveau de la soumission et la correction d'articles scientifiques. J'ai grandement apprécié tous les moments passé à collaborer avec elle et aussi à discuter.

J'ai une mention spéciale pour tout le personnel de l'Université de Montréal qui ont contribué à cette recherche, plus particulièrement les employés du laboratoire de diffraction des rayons-X (Francine Bélanger), le personnel du RMN (Tan Mihn Phan Viet, Sylvie Bilodeau, Cédric Malveau), de l'atelier mécanique (Jean-François Myre, Louis Beaumont), et du centre de masse (Marie-Christine Tang, Christophe Camy, Karine Venne, Alexandra Furtos) ainsi que Jad Tannous.

Par la suite, je voudrais remercier les jurys de cette thèse qui ont bien voulu l'évaluer et la lire en entier : Shawn Collins, Hélène Lebel, Louis Barriault et André B. Charette.

Je voudrais également remercier tous les étudiants au doctorat, à la maîtrise et au baccalauréat avec qui j'ai eu la chance de collaborer sur les projets de cette thèse : Alexandre Larivée, Guillaume Barbe, William S. Bechara, Sharon Lie, James J. Mousseau, Dr. James A. Bull, Léa Constantineau-Forget, Nidia Lauzon et Nathalie Rose. J'aimerais également mentionner plusieurs autres membres du groupe Charette (et d'autres groupes) avec qui j'ai eu de longues discussions, beaucoup de plaisir et qui ont contribué à me guider dans mes projets depuis mes débuts dans le groupe : Dino Alberico, Louis-Philippe Beaulieu, Guillaume Benoît, Alexandre Côté, Patrick Cyr, Maxime Dauphinais, Jean-Nicolas Desrosiers, Stéphane Dorich, Dominic Fiset, Yèsica García Ramos, Alexandre Giguère, Sébastien Goudreau, Philipp Gritsch, Augusto Hernandez, Christopher Kendall, Scott Jarvis, Marc Janes, Carolyn Ladd, Claude Legault, Alexandre Lemire, Gérald Lemonnier, Éric Lévesque, Vincent Lindsay, David Marcoux, Benoît Moreau, Christian Perrault, Maude Poirier, David A. Powell, Yoko Takahashi, Jakob Schneider, Brice Stenne, Miguel St-Onge, Daniela Sustac-Roman, Frédéric Vallée, Sébastien F. Vanier, Jeremy Zimbron et Lucie Zimmer.

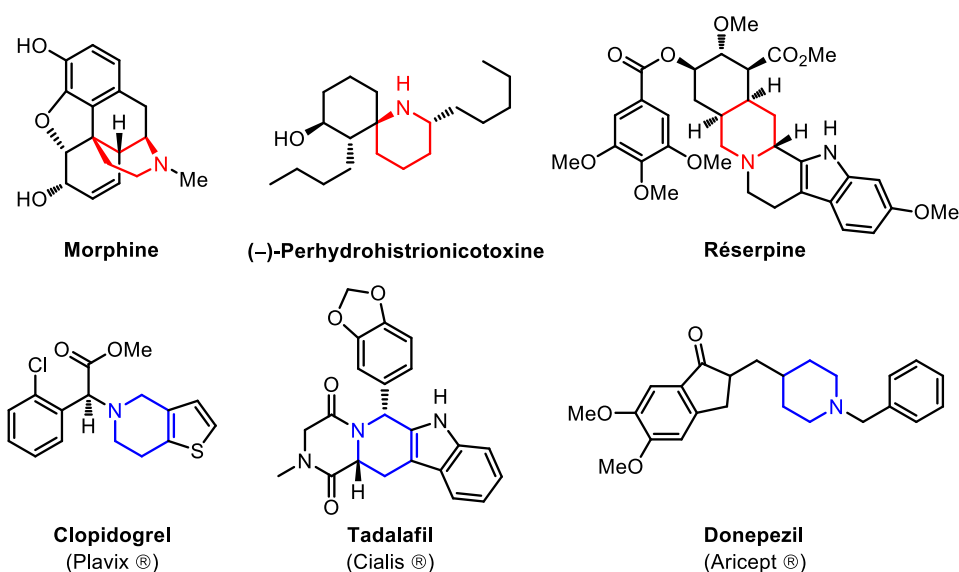
De plus, je n'ai pas de mots assez justes pour remercier ma famille et ma copine qui ont su me supporter tout au long de mes démarches académiques. Ils ont été patients, compatissants, encourageants et m'ont aidé à tenir le coup dans les moments les plus difficiles. Réal, Lorraine, François, Patrick et Joséanne, cette thèse ne serait pas possible sans vous.

Finalement, j'ai une pensée spéciale pour mon ami Mathieu Boisvert qui a été généreux de son temps et corrigé mon texte pendant de longues heures. Je tiens à remercier mes collègues Léa Constantineau-Forget, Guillaume Benoît, et Sylvain Taillemaud qui m'ont également aidé à corriger cette thèse.

# Introduction – Chapitre 1

## 1.1 Importance des pipéridines

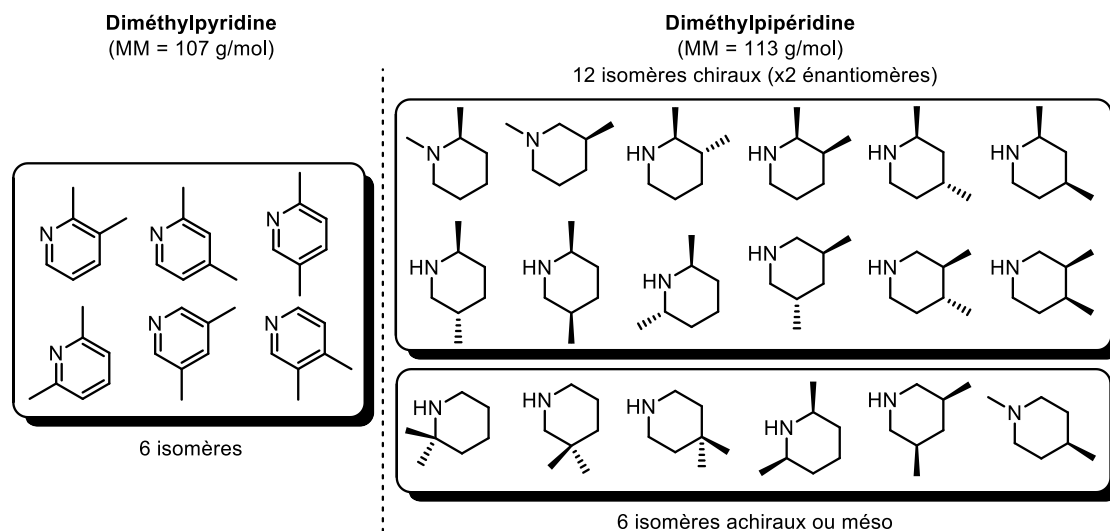
Les pipéridines sont connues comme étant des hétérocycles saturés non-planaires à six membres contenant un atome d'azote. Elles sont des pharmacophores importants qui se retrouvent autant dans la structure de produits naturels complexes (en rouge) que dans certains médicaments bioactifs récemment commercialisés (en bleu, **Figure 1**).<sup>1,2</sup> Par exemple, la réserpine, un alcaloïde isolé de la racine de *Rauwolfia serpentina*,<sup>3</sup> est un agent antipsychotique et antihypertenseur qui contient un motif pipéridine tétrasubstitué.<sup>4,5,6</sup>



**Figure 1.** Exemples de molécules naturelles bioactives et de médicaments commerciaux contenant une unité pipéridine

Les pipéridines chirales et énanti enrichies sont de plus en plus retrouvées dans les produits synthétiques possédant une activité pharmacologique désirable. Cette popularité grandissante est principalement associée au fait que sa conformation offre une dimension chirale plus complexe et plus diversifiée en comparaison à un isostère de type pyridine qui, lui, est planaire et aromatique.<sup>7,8,9</sup> En effet, les pipéridines polysubstituées offrent un espace

chimique complètement différent de celui des produits aromatiques achiraux, car les atomes d'azote et de carbone sont tous d'hybridation  $sp^3$  plutôt que  $sp^2$ . La saturation du cycle à l'origine de cet avantage peut être illustrée par la comparaison du nombre d'isomères possibles pour le modèle « diméthylpyridine » avec le modèle « diméthylpipéridine » (**Figure 2**). En effet, le modèle « diméthylpyridine » offre six isomères possibles *versus* trente possibilités pour le modèle « diméthylpipéridine », ce qui permet d'apprécier la complexité de ce dernier. Inversement, la variation entre la masse moléculaire (MM) du modèle aromatique et celle du modèle saturé est minime. Si l'on se fie aux cinq règles de Lipinski (RO5), la variation de la masse moléculaire est une propriété importante à considérer lors du développement de médicaments.<sup>10</sup>



**Figure 2.** Illustration du nombre d'isomères possibles pour les modèles « diméthylpyridine » et « diméthylpipéridine »

Un nombre croissant de médicaments sont dérivés de produits naturels, chiraux et complexes. Par analogie, pour la structure d'un pharmacophore synthétique donné, l'incorporation d'un hétérocycle saturé présentant un ou plusieurs carbones asymétriques permet d'obtenir une molécule plus sophistiquée, soluble et se rapprochant des produits naturels.<sup>7,11</sup> Quantitativement, il est possible de corréler l'augmentation de la complexité d'une molécule avec les chances de trouver une activité biologique intéressante.<sup>12</sup> De ce



fait, l'incorporation des pipéridines dans les études de relations structure-activité quantitatives (RSAQ) et dans les chimiothèques utilisées pour le criblage à haut débit, augmente les chances de trouver des molécules possédant des activités biologiques intéressantes.

Or, les pipéridines chirales et énanti enrichies sont présentement sous-utilisées en chimie médicinale. En effet, selon une analyse récente (2009) des études RSAQ effectuées par différentes compagnies pharmaceutiques (Astra Zeneca, GlaxoSmithKline et Pfizer),<sup>13</sup> les pipéridines employées sont majoritairement monosubstituées à la position azotée (position 1) ou 1,4-disubstituées (positions 1 et 4). Malgré la diversité des composés synthétisés, de part leur plan de symétrie, ces types de substitution évitent toutefois la question du contrôle de la chiralité (stéréoisomérisation et régioisomérisation). Une des raisons de cette sous-utilisation provient du manque de méthodes synthétiques générales disponibles permettant un accès rapide et stéréocontrôlé à plusieurs pipéridines chirales.

Avec la «boîte à outils» actuelle des méthodes de synthèse disponibles, il est possible d'imaginer un chemin synthétique pour pratiquement n'importe quelle unité pipéridine anticipée. Parallèlement, avec les standards actuels en chimie organique, une méthode de synthèse efficace et universelle pour une grande gamme de pipéridines se doit d'être : 1) rapide (doit donner le produit voulu en peu d'étapes); 2) donner une stéréosélectivité élevée; 3) compatible avec plusieurs groupements fonctionnels; 4) applicable sur grande échelle; 5) verte. Or, la majorité des méthodes publiées à ce jour répondent à un ou quelques uns de ces critères primordiaux et rarement à l'ensemble de ceux-ci (*vide infra*). Dans la prochaine section, certaines méthodes classiques et actuelles de synthèse de pipéridines seront présentées afin de comparer leur étendue réactionnelle ainsi que leurs impacts sur la chimie organique, ce qui permettra d'exposer les buts de cet ouvrage.

## 1.2 Méthodes de synthèse de pipéridines polysubstituées

Une étude des données de la littérature permet d'observer qu'il existe un nombre important de méthodes de synthèse donnant accès à des pipéridines chirales. Il est toutefois possible de répartir ces méthodes en deux grandes classes de transformation : les méthodes de cyclisation et les méthodes de fonctionnalisation. Afin de résumer l'ensemble de ces deux familles, seuls des échantillons de méthodes récentes (<2000) et divergentes seront comparés.<sup>14</sup>

### 1.2.1 Stratégies de synthèse de pipéridines par formation du cycle

Les stratégies de synthèse de pipéridines par formation de cycle englobent les substitutions nucléophiles, les cyclocondensations, les réactions péricycliques, les hydroformylations/hydroaminations, les réactions de fermeture de cycle par métathèse ainsi que les expansions/contractions de cycles. Ces réactions sont couramment rencontrées dans la littérature, généralement les plus utilisées en synthèse totale et représentent un mode d'accès à des pipéridines substituées.

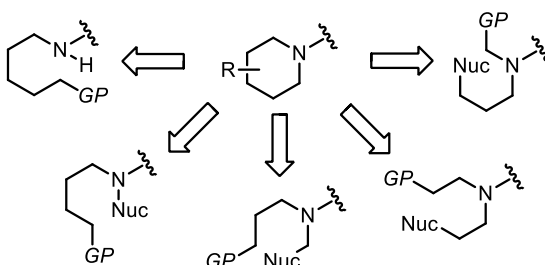
#### 1.2.1.1 Cyclisation par substitution nucléophile bimoléculaire intramoléculaire

Une rétrosynthèse classique et évidente vers l'unité pipéridine peut être illustrée par une cyclisation utilisant une réaction stéréospécifique de substitution nucléophile bimoléculaire ( $S_N^2$ ) intramoléculaire. Vu les multiples déconnexions de liens C-C ou C-N observées à toutes les positions du cycle, il existe beaucoup d'exemples de ce type de réaction dans la littérature (**Schéma 1**).

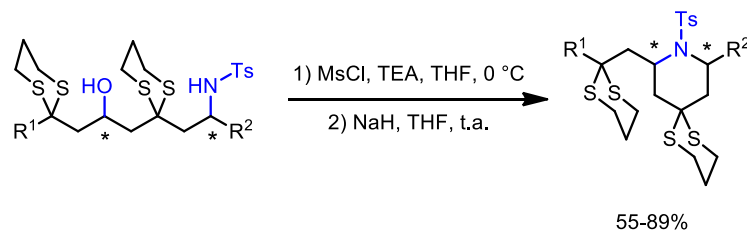
Plusieurs nucléophiles et nucléofuges peuvent être employés afin de réaliser ce type de transformation. Premièrement, la formation d'un lien C-N par  $S_N^2$  peut être effectuée par le déplacement d'un groupement partant avec une amine libre ou protégée. Un exemple de ce type de transformation est illustré par la substitution d'un mésylate secondaire

énantioenrichi avec une *N*-tosylamine vers la synthèse diastéréosélective de pipéridines 2,4,6-trisubstituées énantioenrichies (**Schéma 2**).<sup>15</sup>

**Schéma 1.** Analyse rétrosynthétique utilisant une réaction  $S_N2$  pour la synthèse de pipéridines

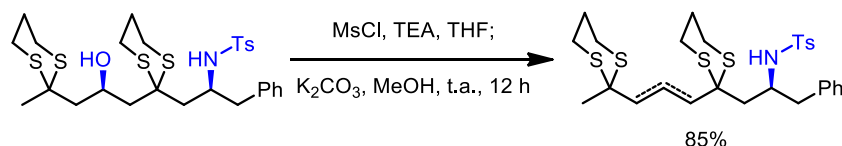


**Schéma 2.** Déplacement d'un mésylate secondaire par  $S_N2$



Or, l'utilisation de cette réaction peut être problématique, car une élimination bimoléculaire parasite de type  $E2$  peut être en compétition avec la réaction  $S_N2$  dans des conditions similaires (**Schéma 3**). Une optimisation approfondie de la nature de la base, du nucléofuge et du solvant utilisés dans la réaction minimise les produits d'élimination.

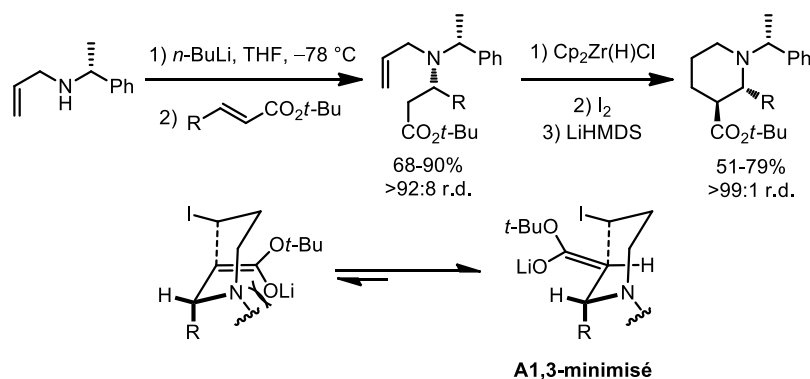
**Schéma 3.** Réaction d'élimination  $E2$  parasite



La réaction de  $S_N2$  peut aussi être employée dans le but de former un lien C-C d'une pipéridine. Par exemple, une méthode de synthèse de pipéridines 2,3-*trans*-disubstituées propose l'utilisation d'une séquence d'hydrozirconation/halogénéation/ $S_N2$  (**Schéma 4**).<sup>16</sup> Le centre chiral en position  $\beta$  de l'ester *tert*-butylique ainsi que la géométrie *E* de l'énolate induisent une diastéréosélectivité appréciable. Cette dernière résulte également d'un état de

transition cyclique possédant une conformation chaise qui minimise la tension allylique 1,3 (A1,3).<sup>17</sup> Malgré qu'elle soit couramment employée, la stratégie de cyclisation par  $S_N^2$  est peu convergente et nécessite beaucoup d'étapes de synthèse afin d'obtenir des pipéridines polysubstituées.

**Schéma 4.** Formation du lien C<sub>2</sub>-C<sub>3</sub> d'une pipéridine par l'addition d'un énolate de lithium sur un iodure d'alkyle primaire



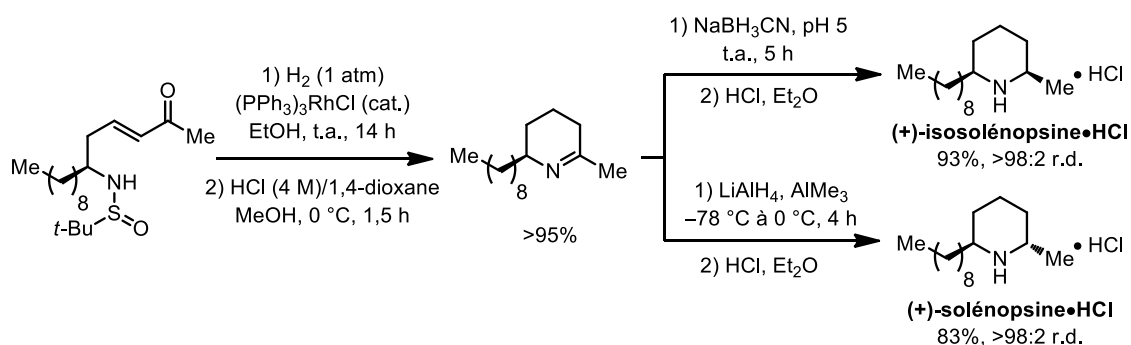
### 1.2.1.2 Cyclisation par amination réductrice intramoléculaire

Les aminations réductrices intramoléculaires sont couramment employées pour la synthèse de pipéridines, car elles procurent normalement des rendements élevés et une diastéréosélectivité modulable.<sup>14c,d,18</sup> La condensation d'une amine avec un aldéhyde ou une cétone, suivie d'une réduction *in situ* de l'imine/iminium formé procure le cycle saturé. Normalement, le fragment carbonyle et/ou le fragment amine est protégé avant la réduction afin d'éviter des réactions indésirables. La diastéréosélectivité provenant de la réduction peut être inversée selon la nature de l'hydrure employé ainsi que de la présence ou non d'un acide de Lewis (AL) externe. Un exemple récent illustrant ce concept a été rapporté par le groupe Yus avec une approche vers la synthèse de la (+)-solénopsine et de la (+)-isosolénopsine (**Schéma 5**).

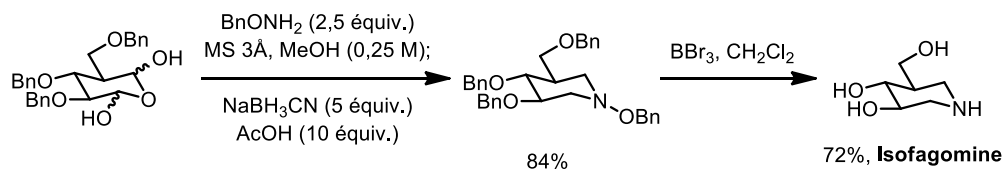
L'amination réductrice peut également être employée en présence d'un hydrate cyclique dérivé d'un 1,5-dialdéhyde. En effet, cette technique produit notamment des

isostères azotés de sucres dérivés de l'isofagomine en effectuant une double réduction en un seul pot (**Schéma 6**).<sup>19</sup>

**Schéma 5.** Aminations réductrices diastéréosélectives vers la synthèse de la (+)-solénopsine et (+)-isolénopsine



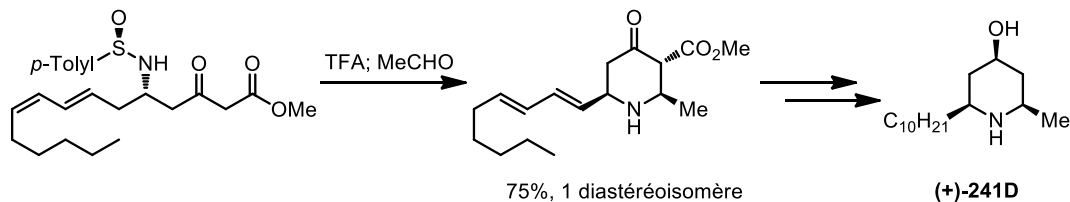
**Schéma 6.** Double amination réductrice donnant accès à des dérivés de l'isofagomine



### 1.2.1.3 Cyclisation utilisant un énolate comme nucléophile (Mannich)

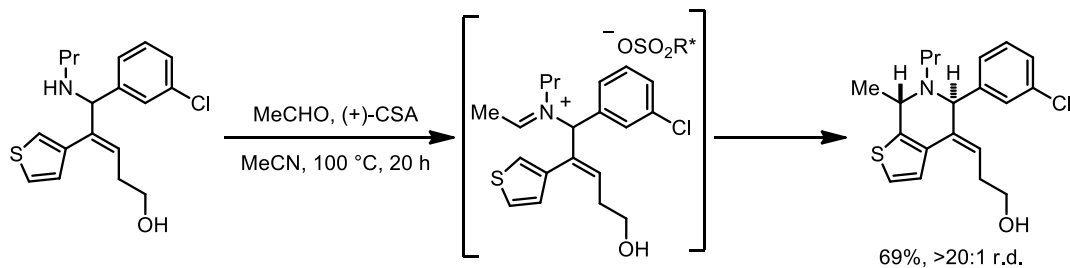
Comparativement aux méthodes précédentes, la cyclisation intramoléculaire d'un énolate sur une imine/iminium électrophile est plus convergente et permet d'installer deux centres asymétriques contigus en une seule étape. Le mécanisme de la réaction de Mannich est comparable à celui de l'amination réductrice du fait qu'une imine prochirale est formée suite à la condensation intermoléculaire d'un aldéhyde non-énolisable avec une amine. L'état de transition, de conformation chaise, donne une addition diastéréosélective de l'énolate formant ainsi un lien C–C. Ce type de cyclisation a notamment été utilisé par le groupe Davis pour la synthèse de l'alcaloïde (+)-241D, un produit naturel isolé de grenouilles de la famille des dendrobates (**Schéma 7**).<sup>20,21</sup>

**Schéma 7.** Réaction de Mannich avec l'acétaldéhyde donnant une pipérid-4-one polysubstituée



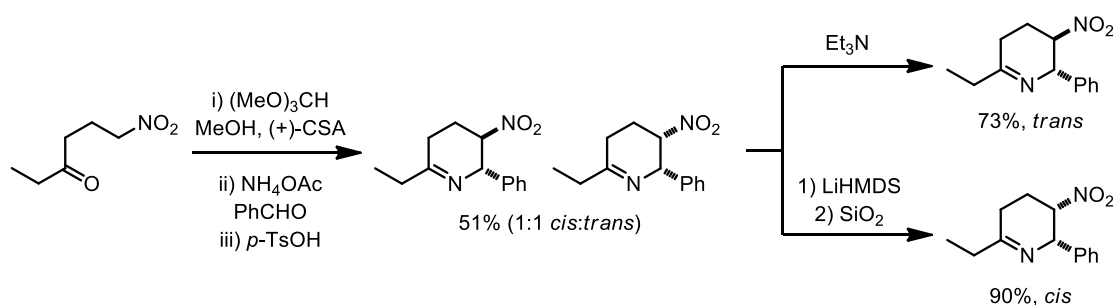
L'énolate utilisé lors de la réaction de Mannich peut être généré directement en présence de base ou d'acide, ou il peut être généré indirectement. Par exemple, un réarrangement de Petasis-Ferrier<sup>22</sup> est employé afin de former un énolate transitoire permettant la synthèse de pipéridines à partir de β-iminoesters<sup>23</sup> ou d'amides *N*-homopropargyliques.<sup>24</sup> La réaction de Mannich est définie par l'addition d'un équivalent d'énolate sur un imine/iminium, mais il existe plusieurs variantes de ce type de cyclisation utilisant d'autres nucléophiles. Par exemple, un hétérocycle riche en électrons a été utilisé comme nucléophile dans une annélation de type Pictet-Spengler<sup>25</sup> vers la synthèse de pipéridines polysubstituées (**Schéma 8**).<sup>26</sup>

**Schéma 8.** Annélation de Pictet-Spengler vers la synthèse de pipéridines bicycliques



De plus, des pipéridines polysubstituées ont été synthétisées par l'entremise de réactions domino et multicomposées incluant une cyclisation de type Mannich. Certaines de ces réactions domino utilisent un α-nitroalcane déprotoné afin d'effectuer l'étape de cyclisation (réaction d'aza-Henry ou nitro-Mannich) au lieu d'un énolate. Par exemple, des pipéridines 2,3,6-trisubstituées (**Schéma 9**)<sup>27</sup> et 2,3,4,5,6-pentasubstituées<sup>28</sup> ont été synthétisées au moyen de la réaction d'aza-Henry

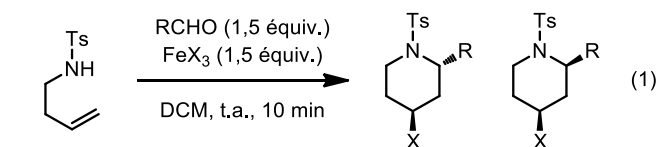
### Schéma 9. Réaction d'aza-Henry intramoléculaire



#### 1.2.1.4 Cyclisations de type aza-Prins

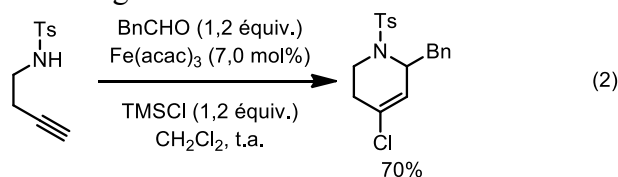
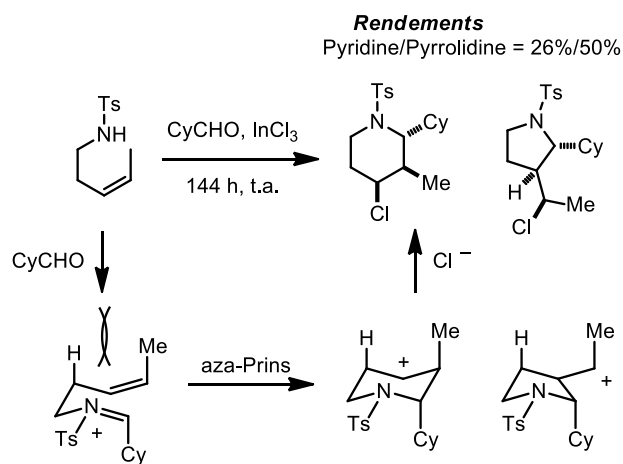
Le mécanisme de la cyclisation de type aza-Prins (quelquefois appelée azonia-Prins) se compare facilement avec celui de la réaction de Mannich. En effet, les cyclisations aza-Prins reposent sur l'addition d'une amine homoallylique (libre ou protégée) sur un équivalent d'aldéhyde, formant ainsi une imine/iminium électrophile. Étant catalysée par des acides de Lewis, la cyclisation est définie par l'addition d'un alcène non conjugué sur l'espèce électrophile plutôt que par l'addition d'un énolate. Cette étape génère un carbocation qui est capté *in situ* par un nucléophile externe (provenant de l'acide de Lewis employé) ou hydrolysé lors du parachèvement. Un exemple d'aza-Prins a été récemment rapporté par le groupe Martín, où le  $\text{FeCl}_3$  (ou  $\text{FeBr}_3$ ) est employé en quantité stœchiométrique (Schéma 10).<sup>29</sup> Une autre manière d'arriver à ce résultat est d'utiliser d'un équivalent de  $\text{TMSX}$  (où  $\text{X} = \text{Cl}, \text{Br}$  ou  $\text{I}$ ) avec une quantité catalytique de  $\text{Fe}(\text{acac})_3$ .

Or, ce type de cyclisation peut devenir problématique, car le mécanisme de cyclisation *5-endo-trig* donnant lieu à des pyrrolidines ne peut jamais être exclu.<sup>30</sup> D'autre part, la stéréosélectivité obtenue suite à la cyclisation est difficilement contrôlable, car elle dépend de la nature de l'aldéhyde employé ainsi que de la stéréochimie de l'alcène de départ. En effet, une étude récente et approfondie sur l'étendue de la réaction d'aza-Prins démontre que l'utilisation d'alcènes de stéréochimie *E*, 2,2-*gem*-disubstitués ou 1,1,2-trisubstitués engendre des cyclisations *5-endo-trig* non voulues ou procure un ratio d'isomères de piperidines inséparables par chromatographie flash (Schéma 11).<sup>31</sup>

**Schéma 10.** Formation de pipéridines 2,4-disubstituées par réaction d'aza-Prins

Entrée	X	R	<i>trans</i> : <i>cis</i> <sup>a</sup>	Rendement (%) <sup>b</sup>
1	Cl	Cy	98 : 2	68
2	Cl	Ph	90 : 10	46
3	Cl	Bn	83 : 17	78
4	Br	Ph	92 : 8	82
5	Br	Bn	86 : 14	94

<sup>a</sup> Les stéréoisomères ont été séparés par chromatographie flash ou HPLC préparative. <sup>b</sup> Rendement global des deux stéréoisomères.

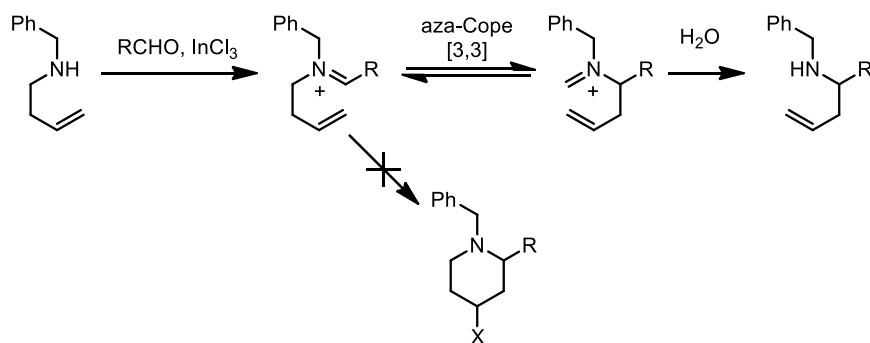
**Schéma 11.** Problèmes liés aux réactions d'aza-Prins avec différents alcènes

Le choix du groupement protecteur lié à l'azote de l'amine de départ est tout autant important. Par exemple, les exemples précédents utilisent des *N*-tosylamines afin d'éviter la dégradation de l'intermédiaire iminium par un réarrangement sigmatropique de type aza-



Cope qui est notamment observé en utilisant un substituant *N*-benzylamine (**Schéma 12**). Malgré ces problèmes potentiels, la réaction d'aza-Prins a été employée avec succès en synthèse totale pour la synthèse de pipéridines substituées.<sup>32</sup>

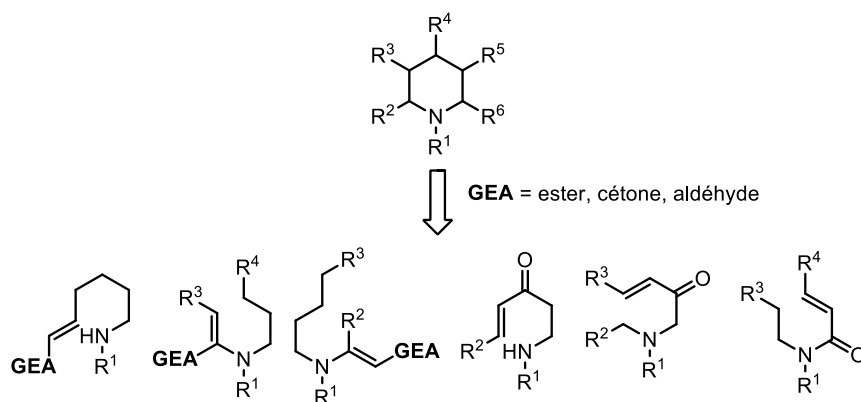
**Schéma 12.** Mode de dégradation d'un iminium par réarrangement d'aza-Cope



### 1.2.1.5 Cyclisation par addition sur un système conjugué (addition de Michael)

L'addition d'amines sur un accepteur de Michael a été fréquemment utilisée pour la synthèse de pipéridines et de pipéridones. Or, un inconvénient souvent rencontré avec ce type de cyclisation est dû au faible contrôle de la diastéréosélectivité obtenue ou anticipée.<sup>14c</sup> Plusieurs types de cyclisation par addition de Michael ont été rapportés à ce jour (**Schéma 13**).

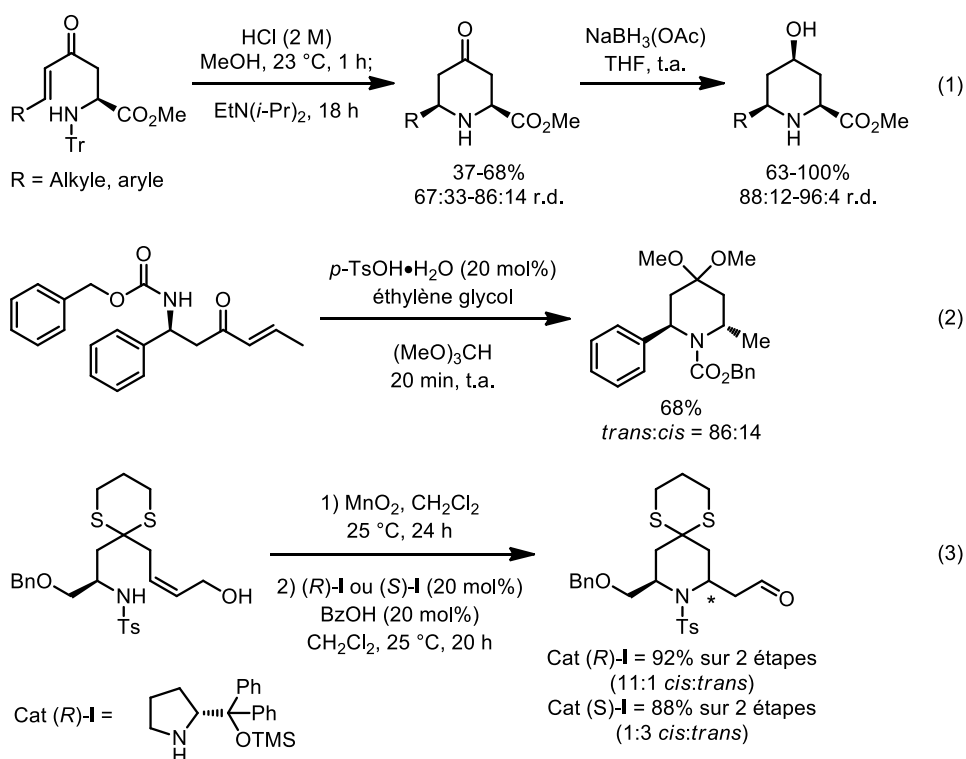
**Schéma 13.** Cyclisations typiques utilisant la réaction de Michael



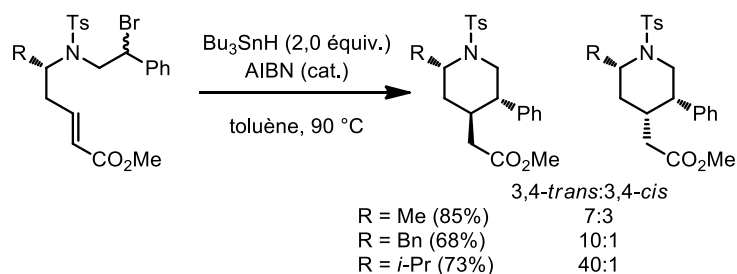
Selon les règles de Baldwin,<sup>30</sup> ces cyclisations sont permises par un mode 6-*endo-trig* (ou 6-*endo-dig*) ou 6-*exo-trig* (ou 6-*exo-dig*) sur des alcènes (ou des alcynes) endo- ou

exocycliques. Ces additions de Michael sont effectuées en chauffant le mélange réactionnel,<sup>33</sup> mais plusieurs additifs peuvent être employés afin de faciliter la cyclisation, et ce, à plus basse température. En effet, les cyclisations sont exercées en conditions basiques ou acides de Brønsted/Lewis (**Schéma 14**, équations 1 et 2).<sup>34,35</sup> Récemment, quelques organocatalyseurs ont permis d'effectuer ce type de cyclisation tout en contrôlant la stéréosélectivité de la réaction par la modification de la structure du catalyseur employé (équation 3).<sup>36</sup>

**Schéma 14.** Exemples de cyclisation utilisant un accepteur de Michael

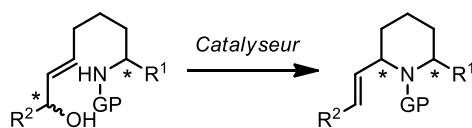


En lien avec les réactions de Mannich et Michael, des pipéridines sont également accessibles par l'addition d'une espèce radicalaire sur une imine ou sur un système insaturé et conjugué. La réaction d'initiation procède généralement dans des conditions classiques (AIBN/Bu<sub>3</sub>SnH ou Et<sub>3</sub>B/O<sub>2</sub>), mais la cyclisation peut survenir pendant la propagation du radical ou après l'étape de terminaison (**Schéma 15**, équations 1 et 2).<sup>37,38</sup> Ces cyclisations sont également soumises aux règles de Baldwin.<sup>30</sup>

**Schéma 15.** Cyclisations radicalaires initiées par AIBN/Bu<sub>3</sub>SnH et Et<sub>3</sub>B/O<sub>2</sub>

### 1.2.1.6 Cyclisation par transposition 1,3 d'une amine sur un système allylique

Récemment, un mode de cyclisation catalytique par transposition de  $\zeta$ -amino (ou  $\zeta$ -hydroxy) alcools allyliques a été popularisé par l'utilisation de métaux de transition comme catalyseurs (**Figure 3**).<sup>39</sup>

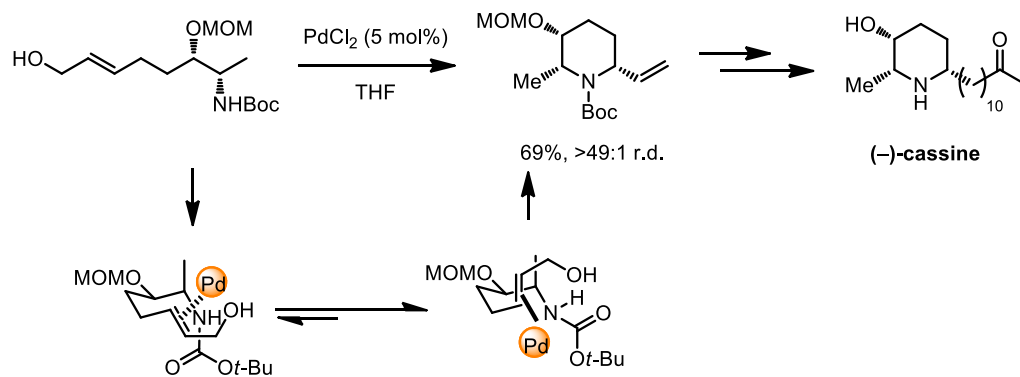
**Figure 3.** Transposition de  $\zeta$ -aminoalcools allyliques

Quoi qu'il existe beaucoup d'exemples de transpositions allyliques intermoléculaires, on compte peu de cyclisations intramoléculaires catalytiques efficaces. Des catalyseurs à base d'iridium (I),<sup>40</sup> de palladium (II),<sup>41</sup> d'or (II)<sup>42</sup> et de mercure (II)<sup>43</sup> permettent une cyclisation intramoléculaire par transposition. Récemment, le groupe Cossy a démontré qu'il est possible de catalyser ces cyclisations par un sel de fer (III), réduisant ainsi le coût et la toxicité reliés aux métaux de transition mentionnés précédemment (**Tableau 1**).<sup>44</sup> Ces cyclisations sont exécutées en présence d'acétates allyliques, meilleurs nucléofuges que les alcools correspondants.

**Tableau 1.** Transpositions d'acétates allyliques catalysées par des sels de fer (III)

Entrée	GP	R <sup>1</sup>	R <sup>2</sup>	<i>cis</i> : <i>trans</i>	Rendement (%)
1	Ts	<i>i</i> -Pr	Ph	99 : 1	99
2	Ts	Ph	Ph	90 : 10	80
3	Boc	<i>i</i> -Pr	Ph	99 : 1	66
4	CBz	<i>i</i> -Pr	Ph	99 : 1	66
5	Ns	<i>i</i> -Pr	Ph	99 : 1	90

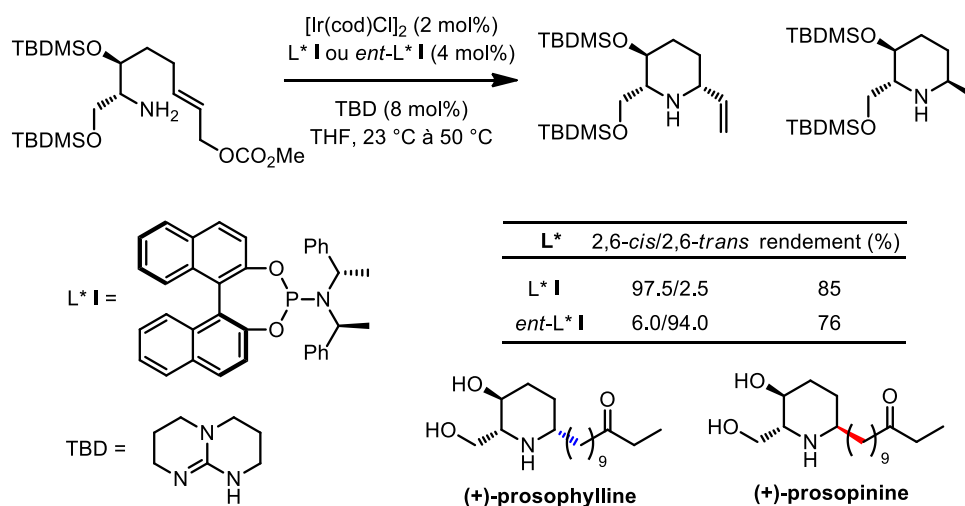
En général, la stéréosélectivité des transpositions allyliques est contrôlée par la nature du substrat ou par la nature du catalyseur. Un exemple de contrôle de la stéréosélectivité exercé par le substrat a été observé à la suite d'une cyclisation menant à la synthèse de la (-)-cassine, un alcaloïde naturel possédant des propriétés antimicrobiennes et antifongiques (**Schéma 16**).<sup>45,46</sup>

**Schéma 16.** Contrôle de la diastéréosélectivité exercé par le substrat

Le contrôle de la stéréosélectivité exercé par le substrat est généralement excellent. Or, cette stéréosélectivité élevée peut devenir un inconvénient, car un seul diastéréoisomère d'une paire est généralement accessible par cette technique.<sup>40c,d</sup> Afin de contourner ce désavantage, certains catalyseurs chiraux ont été créés afin d'obtenir le diastéréoisomère

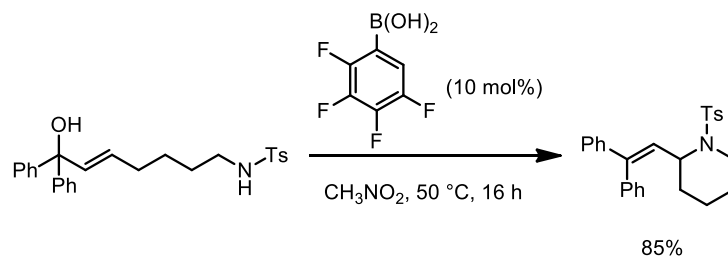
convoité, et ce, indépendamment de la stéréochimie initiale du produit de départ (et/ou de celle à l'état de transition). Présentement, des catalyseurs à base d'iridium (I), en présence de ligands phosphoramidite chiraux, permettent d'obtenir le meilleur contrôle par le catalyseur pour ce type de cyclisation. Ces conditions ont notamment été employées pour la synthèse totale de la (+)-prosophylline et de la (+)-prosopinine, deux alcaloïdes différenciés par leurs configurations en position 2,6 (**Schéma 17**).<sup>40c</sup>

**Schéma 17.** Transposition allylique catalysée par un complexe d'iridium (I) chiral



Très récemment, le groupe Hall a trouvé qu'un catalyseur, un acide boronique relié à un substituant aryle pauvre en électrons, effectue la même tâche que les catalyseurs organométalliques précédemment utilisés (**Schéma 18**).<sup>47</sup> Cet organocatalyseur de bore offre des conditions réactionnelles sensiblement plus douces (les pK<sub>a</sub> des acides boroniques se situent autour de 5 à 9) comparativement aux catalyseurs organométalliques, réputés pour être de bons acides de Lewis.

**Schéma 18.** Transposition allylique catalysée par un acide boronique



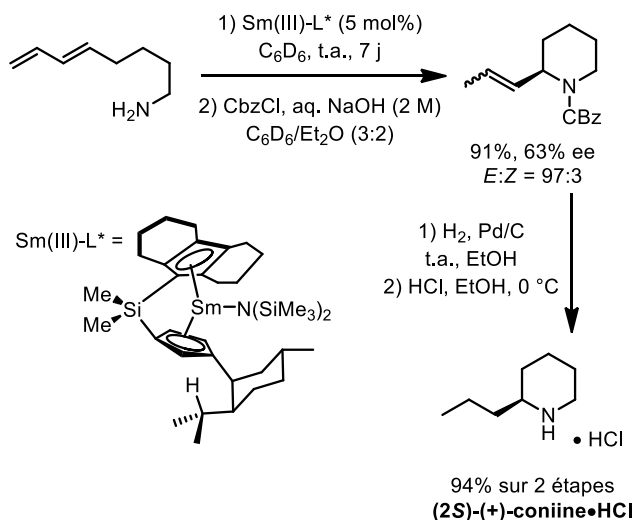
Or, à ce jour, il n'existe malheureusement pas de version asymétrique de cette réaction organocatalytique. De plus, aucune des méthodes de transposition précédemment mentionnées n'a été exécutée sur grande échelle.

### 1.2.1.7 Cyclisation par hydroamination/hydroformylation catalytique

Les transpositions allyliques précédentes sont facilement comparées aux réactions d'hydroamination intramoléculaires. En effet, les hydroaminations permettent la création directe de liens C–N et sont utilisées depuis le début des années 1990 pour la synthèse d'hétérocycles azotés.<sup>48</sup> Par rapport aux réactions de transposition allyliques, les hydroaminations permettent une économie d'atome, car elles ne requièrent pas de groupements partants comme des alcools ou des acétates. En effet, l'addition d'un lien  $\sigma$  H–NR<sub>2</sub> sur un système  $\pi$ -insaturé est une façon plus directe de synthétiser des pipéridines, mais présente un défi énergétique plus difficile à surmonter étant donné la faible réactivité des liens C=C.<sup>48a</sup> Bien que ce type de réaction est thermodynamiquement exothermique, le  $\Delta H^\theta \sim -52.7 \text{ kJ mol}^{-1}$ , le  $\Delta S^\theta \sim -127.3 \text{ J K}^{-1} \text{ mol}^{-1}$  et le  $\Delta G^\theta \sim -14.7 \text{ kJ mol}^{-1}$  pour l'addition de l'ammoniac sur l'éthylène,<sup>48c,49</sup> l'utilisation de catalyseurs est généralement répandue.

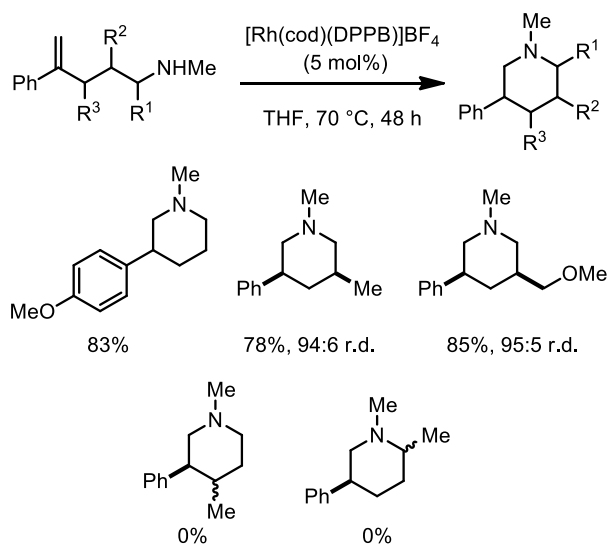
Pour obtenir une réactivité appréciable, un nombre considérable de catalyseurs ont été élaborés afin d'effectuer les hydroaminations à basse température, tout en contrôlant la régiosélectivité et la stéréosélectivité sur l'oléfine prochirale. Les premiers catalyseurs ont été conçus à partir de lanthanides et de métaux de transition des groupes 9 et 10 (Ni, Pd, Pt, Ir). Ces catalyseurs procurent généralement des additions suivant la règle de Markovnikov.<sup>48,50</sup> Un exemple d'hydroamination catalytique asymétrique offrant cette sélectivité est illustré par la cyclisation d'un aminodiène, catalysée par du Sm(III) (**Schéma 19**).<sup>51</sup> Le produit d'hydroamination est obtenu avec une énantiosélectivité modeste (63% ee), mais ce dernier a subséquemment été réduit et déprotégé afin d'obtenir la (+)-coniine énantioenrichie. La (+)-coniine est un agent naturel neurotoxique paralysant dont l'action biologique est comparée à celle du curare.<sup>52</sup>

**Schéma 19.** Hydroamination asymétrique catalysée par un complexe de Sm(III)



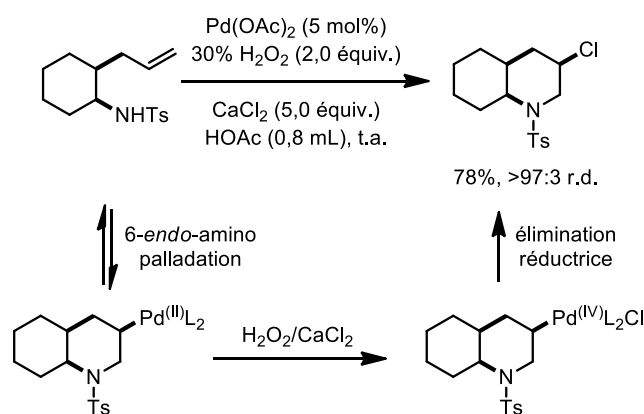
Récemment, plusieurs efforts ont été investis afin d'inverser la régiosélectivité Markovnikov vers la synthèse de pipéridines par hydroamination.<sup>50</sup> Par exemple, le groupe Hartwig a développé les premières conditions catalytiques d'hydroamination anti-Markovnikov utilisant un catalyseur de rhodium (I) avec un ligand biphosphine énantiométrique (**Schéma 20**).<sup>53</sup> L'étendue de cette réaction est malheureusement restreinte aux pipéridines substituées en positions 3 et 5.

**Schéma 20.** Hydroamination anti-Markovnikov catalysée par des complexes de Rh (I)



Peu de temps après le développement de catalyseurs efficaces pour les hydroaminations, des méthodes oxydantes de formation intramoléculaire de liens C–N ont permis une double fonctionnalisation de l'alcène. En effet, des liens  $\sigma$ -sp<sup>3</sup> C–C, C–O, C–N ou C–X sont élaborés par élimination réductrice obtenue à la suite d'une réaction d'aminométtallation d'alcènes.<sup>54</sup> Pour ce faire, des catalyseurs d'or (I)<sup>55</sup> et de palladium (II)<sup>56</sup> permettent la double fonctionnalisation d'un alcène grâce à un nucléophile externe et à un co-oxydant. Ces réactions empruntent un mode de cyclisation 6-*exo-trig* ou 6-*endo-trig*.<sup>30</sup> Récemment, un exemple diastéréosélectif d'aminohalogénéation a été développé dans le but former des pipéridines 3-halogénées (**Schéma 21**).<sup>56</sup>

**Schéma 21.** Aminohalogénéation d'alcènes en présence de palladium (II), de CaCl<sub>2</sub> et de H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> comme oxydant

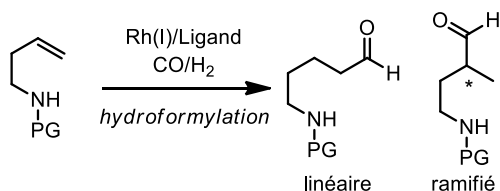


Parallèlement au développement des hydroaminations, les cyclohydrocarbonylations (CHC) ouvrent une voie alternative vers la synthèse de pipéridines à partir d'amines homoallyliques.<sup>57</sup> Ces réactions utilisent couramment des catalyseurs de rhodium (I) ou (II)<sup>58</sup> en présence d'un mélange de CO<sub>(g)</sub> et H<sub>2(g)</sub> et permettent d'homologuer des alcènes terminaux d'une unité « carbonyle ». Cette catalyse met alors en scène une réaction d'amination réductrice (voir section 1.2.1.2) ou de condensation en cascade vers la synthèse de pipéridines.

Théoriquement, les cyclohydrocarbonylations sont basées sur la réaction d'hydroformylation et peuvent donner deux régioisomères possibles : le régioisomère



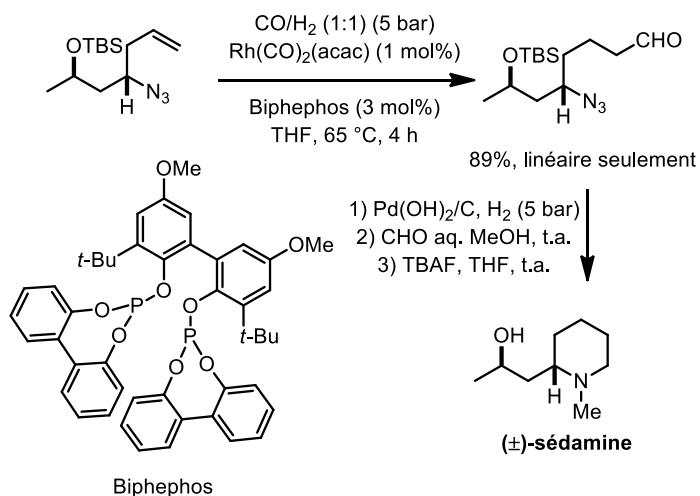
« ramifié » et le régioisomère « linéaire » (**Figure 4**). Or, par optimisation des ligands, le produit linéaire est obtenu avec une régiosélectivité totale. Les hydroformylations peuvent facilement se transposer sur grande échelle, d'où leur caractère avantageux.



**Figure 4.** Régioisomères « linéaire » et « ramifié » résultant d'une hydroformylation

Récemment, les groupes Mann et Breit ont trouvé qu'un ligand biphosphite du type Biphephos, développé par le groupe Buchwald,<sup>59</sup> donne de très bons ratios linéaire ramifié (l/r) pour l'hydroformylation d'azotures homoallyliques (**Schéma 22**).<sup>60</sup> De plus, cette dernière procure une meilleure efficacité catalytique (turnover frequency en anglais, ou TOF). Ces azotures participent ensuite à des aminations réductrices permettant la synthèse d'alcaloïdes tels la (±)-sédamine, l'(*S*)-anabasine et la (*S*)-nicotine.

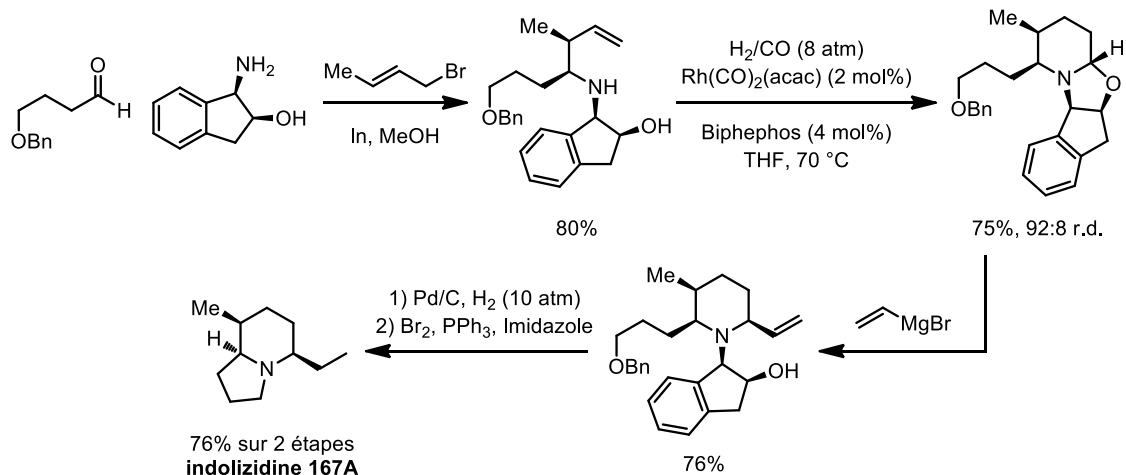
**Schéma 22.** Hydroformylation d'azotures homoallyliques



Une réaction d'aza-Sakurai-Hosomi<sup>61</sup> est également employée afin d'accéder à des amines homoallyliques. Ces dernières agissent comme réactifs dans des cyclohydrocarbonylations permettant la synthèse d'énamines.<sup>62</sup> De plus, des aminoalcools

chiraux énantiorenrichis stabilisent les iminiums électrophiles sous forme d'*N,O*-aminals formés lors des CHC (**Schéma 23**).<sup>63</sup> Cette technique a été notamment exploitée lors de la synthèse de l'indolizidine 167A, un alcaloïde naturel neurotoxique.<sup>64</sup>

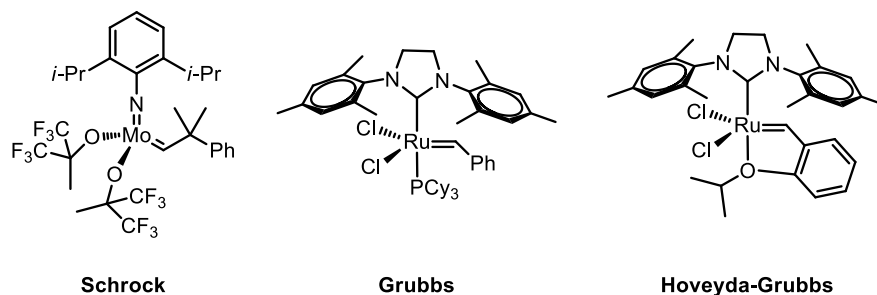
**Schéma 23.** Utilisation d'aminocools chiraux permettant la formation de *N,O*-aminals stables



Une séquence d'hydrozirconation/formylation/amination réductrice peut être aussi comparée aux CHC revues précédemment.<sup>65</sup> Au lieu de nécessiter l'addition d'une unité formyle, cette réaction a l'avantage d'installer un groupement acyle substitué. Cette séquence nécessite toutefois l'utilisation d'une quantité stœchiométrique de zirconium.

### 1.2.1.8 Cyclisation par fermeture de cycle par métathèse (RCM)

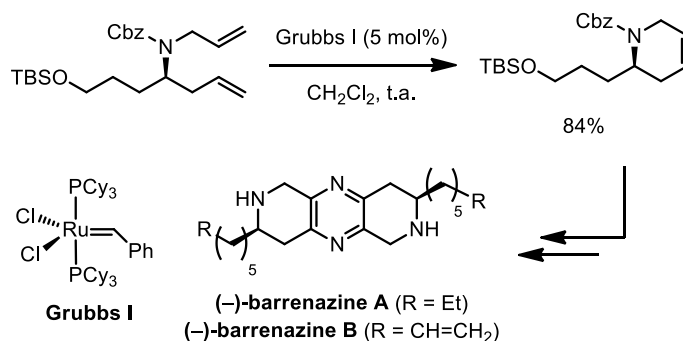
La fermeture de cycle par métathèse (« ring-closing metathesis » ou RCM) est une méthode populaire et chimiosélective permettant la synthèse d'hétérocycles azotés.<sup>66</sup> Depuis les deux dernières décennies, grâce aux multiples avancements rapportés dans ce domaine, de nombreux alcaloïdes de la famille des pipéridines ont été synthétisés par cette méthode de cyclisation. Plusieurs catalyseurs à base de ruthénium et de molybdène, popularisés par les groupes de Schrock, Grubbs et Hoveyda, sont maintenant commercialement disponibles et compatibles en présence d'amines protégées (**Figure 5**).<sup>67</sup>



**Figure 5.** Catalyseurs populaires à base de molybdène et de ruthénium pour la RCM

La majorité des RCM rapportées à ce jour engendrent des 1,2,5,6- ou 1,2,3,6-tétrahydropyridines qui sont subséquemment fonctionnalisées aux autres positions. Par exemple, lors de la synthèse totale des (-)-barrenazines A et B, le catalyseur de Grubbs de première génération a été appliqué à des RCM.<sup>68</sup> Les barrenazines sont des produits naturels cytotoxiques dont les propriétés biologiques n'ont pas encore été totalement étudiées en raison de leur faible concentration naturelle (**Schéma 24**).

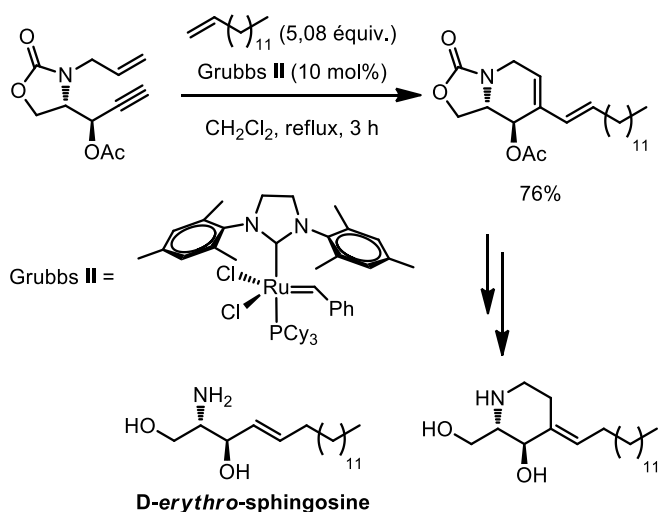
**Schéma 24.** Fermeture de cycle par métathèse d'alcènes



Un désavantage de la RCM provient d'une réaction d'isomérisation de l'oléfine formée après la métathèse. Dans certains cas, un ratio de 1,2,3,6- et 1,2,3,4-tétrahydropyridines est observé.<sup>69</sup> L'isomérisation d'alcènes lors des réactions de RCM est un phénomène connu et peut être partiellement (ou totalement) évitée en optimisant la structure du catalyseur ou en ajoutant des additifs.<sup>70</sup> De plus, les méthodes de RCM nécessitent généralement un milieu très dilué afin d'éviter les réactions de polymérisation par métathèse croisée (CM). Les méthodes de fermeture de cycle par métathèse enyne appliquées à la synthèse d'hétérocycles sont quant à elles beaucoup moins répandues. Une

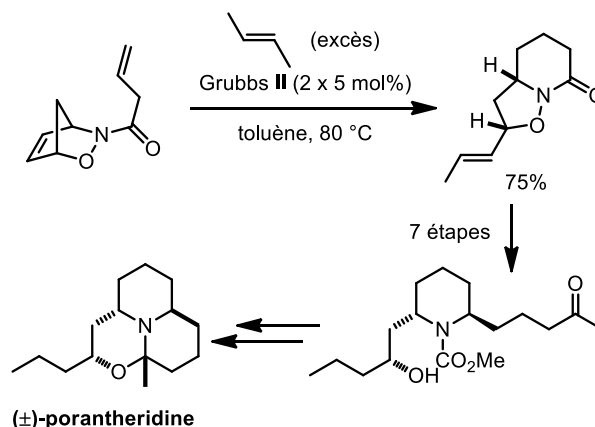
séquence de métathèse enyne de fermeture de cycle, suivie par une métathèse croisée, donne accès à des pipéridines agissant comme mimes de sphingolipides, lipides retrouvés dans la membrane cellulaire (**Schéma 25**).<sup>71</sup>

**Schéma 25.** Métathèse enyne formant une 3-acétyl-1,2,3,6-tétrahydropyridine



De plus, une réaction d'ouverture de cycle par métathèse (ROM) exécutée en tandem avec une double RCM, popularisée par le groupe Blechert, conduit à vers la synthèse de quelques alcaloïdes contenant l'unité pipéridine. Cette technique a notamment été exploitée vers la synthèse totale de l'(-)-anaferine,<sup>72</sup> de l'indolizidine 167B<sup>73</sup> ainsi que vers la synthèse formelle récente de la (±)-porantheridine (**Schéma 26**).<sup>74</sup>

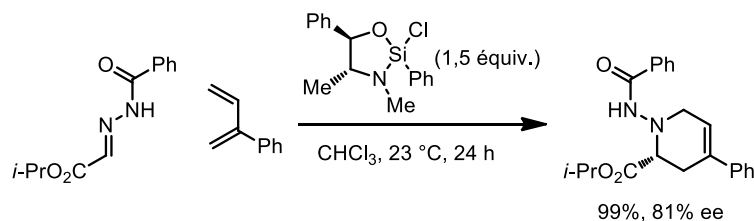
**Schéma 26.** Séquence de ROM/RCM et de métathèse croisée vers la synthèse de la (±)-porantheridine



### 1.2.1.9 Cyclisation utilisant une réaction péricyclique

Potentiellement les plus convergentes, les réactions péricycliques procèdent par un mécanisme concerté ou formel (par étapes) et permettent la synthèse rapide et stéréosélective d'hétérocycles azotés. Il existe beaucoup de déconnexions possibles si l'on envisage emprunter une réaction péricyclique afin de former des pipéridines. La réaction de cycloaddition [4+2] d'aza-Diels-Alder (ADA), entre un diène et une imine, est probablement la plus étudiée puisqu'elle installe jusqu'à quatre centres asymétriques en une seule étape.<sup>75</sup> Il existe un grand nombre de catalyseurs permettant le contrôle de la stéréosélectivité pour cette réaction. Par exemple, une réaction d'ADA, compatible avec plusieurs diènes, a été développée par le groupe Leighton. Elle emploie une hydrazone comme diénophile et une quantité stœchiométrique de chlorure de silane chiral comme initiateur (**Schéma 27**).<sup>76</sup>

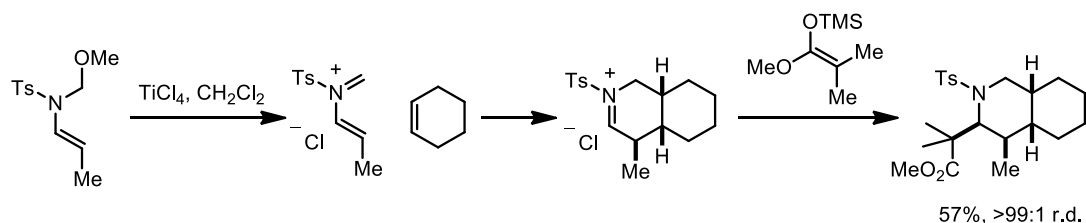
**Schéma 27.** Réaction d'aza-Diels-Alder développée par Leighton



Inversement, des diènes contenant un atome d'azote sont également utilisés dans les réactions d'ADA. Récemment, une réaction de cycloaddition [4+2] formelle utilisant des

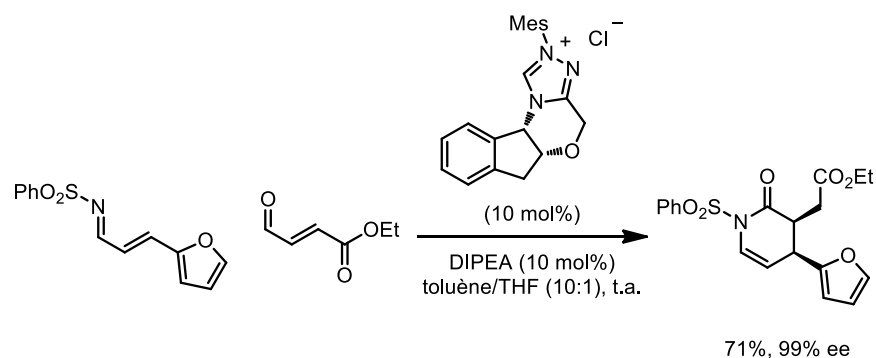
*N*-alkoxyméthylénamides comme précurseurs d'aza-diènes a été développée par le groupe Nelson vers la synthèse de pipéridines polysubstituées (**Schéma 28**).<sup>77</sup>

**Schéma 28.** Réaction d'ADA utilisant un iminium transitoire comme diène

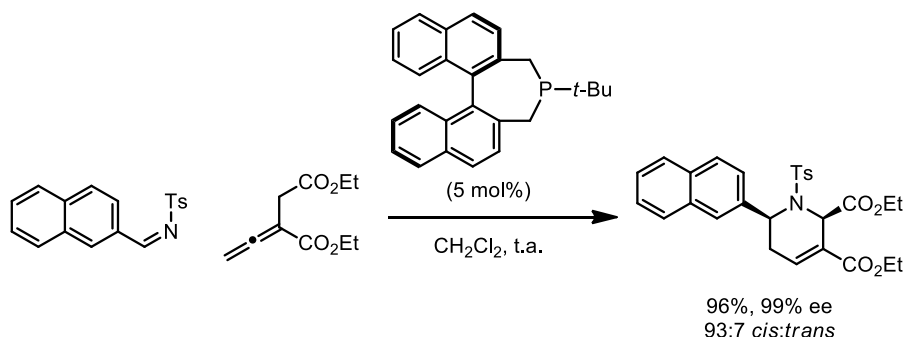


Certains organocatalyseurs initient également des réactions d'ADA. Toutefois, ces réactions sont généralement non concertées, ce qui n'empêche pas d'observer d'excellents niveaux de régio- et de stéréosélectivité. Par exemple, le groupe Bode a développé une des premières méthodes efficaces d'ADA organocatalytiques utilisant un catalyseur de carbène *N*-hétérocyclique (NHC) et une imine  $\alpha,\beta$ -insaturée (**Schéma 29**).<sup>78</sup>

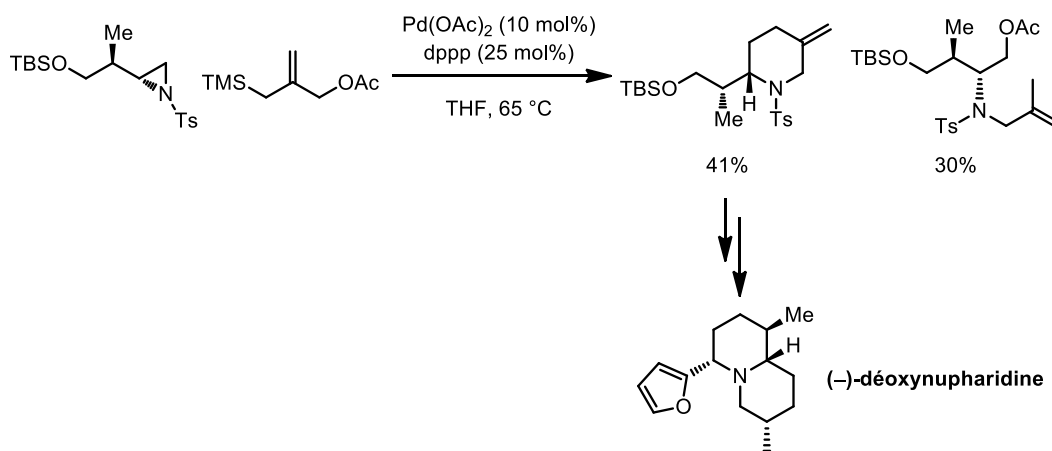
**Schéma 29.** Réaction d'ADA utilisant un énal et une imine  $\alpha,\beta$ -insaturée



Mis à part les réactions d'ADA, il existe plusieurs autres réactions péricycliques permettant la synthèse stéréosélective de pipéridines. D'autres cycloadditions formelles (de type [4+2]) ont été utilisées pour la synthèse de pipéridines à partir d'imines. Pour ce faire, le groupe Pagenkopf a notamment utilisé des cyclobutanes « donneurs-accepteurs » agissant comme « dipôles 1,4 » lors de cycloadditions [4+2].<sup>79</sup> De plus, le groupe Fu a employé des allènes pour initier des annélations organocatalytiques stéréosélectives menant à des 1,2,3,6-tétrahydropyridines (**Schéma 30**).<sup>80</sup>

**Schéma 30.** Annélation [4+2] catalysée par une phosphine énantiométrique

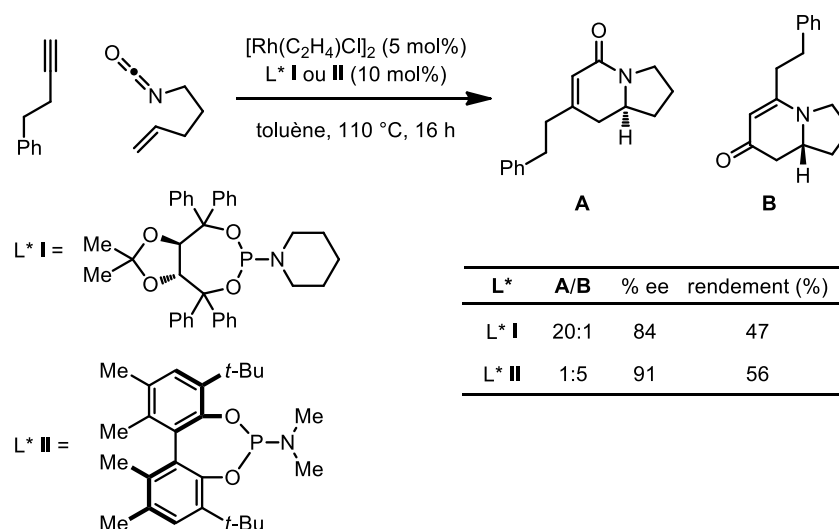
Le groupe Harrity a aussi exploité la génération de complexes de palladium-triméthylèneméthane (Pd-TMM), popularisée par le groupe Trost,<sup>81</sup> afin d'effectuer des réactions concertées [3+3] en présence d'aziridines énantiométriques. Ce type de cycloaddition a notamment servi à la synthèse de pipéridines complexes appartenant à la famille des quinolizidines *nuphar*.<sup>82</sup> Cette réaction procure toutefois des rendements modestes, car une réaction indésirable d'ouverture d'aziridine (~20-30%) réduit considérablement l'efficacité de cette approche (**Schéma 31**).

**Schéma 31.** Réaction de Pd-TMM sur une aziridine énantiométrique

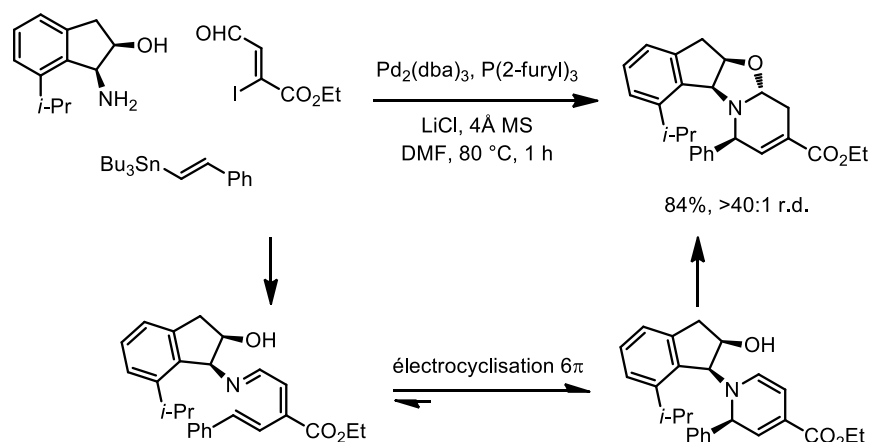
Récemment, le groupe Rovis a tiré profit d'une nouvelle approche de cycloaddition [2+2+2] vers des pipéridines bicycliques [4.4.0] et [4.3.0] de la famille des quinolizidines et des indolizidines (voir Chapitre 4). Étant catalysées par des complexes de rhodium (I) en présence d'un ligand phosphoramidite, ces méthodes permettent l'accès rapide à une vaste

gamme d'alcaloïdes.<sup>83</sup> L'avantage de ce type de cycloaddition provient de la régiosélectivité qui peut être modulable par la modification de la nature du ligand (**Schéma 32**). Des pipéridines ont aussi été synthétisées par des réactions d'électrocyclisation de type  $6\pi$ . Ces réactions péri-cycliques ont avant tout été utilisées par le groupe Katsumura pour la synthèse de 1,2,3,6-tétrahydropyridines disubstituées, en route vers la synthèse d'indolizidines (**Schéma 33**).<sup>84</sup>

**Schéma 32.** Cycloadditions [2+2+2] catalysées par des complexes de rhodium (I)



**Schéma 33.** Synthèse d'une 1,2,3,6-tétrahydropyridine par électrocyclisation  $6\pi$

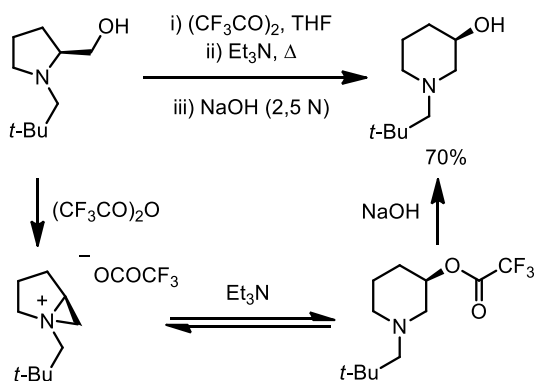




### 1.2.1.10 Formation de pipéridines par expansion ou contraction de cycles

Les contractions et expansions de cycles sont des méthodes divergentes des cyclisations précédentes, du fait qu'il est possible d'obtenir des pipéridines à partir d'un autre cycle azoté préalablement formé. Ces méthodes sont avantageuses car les hétérocycles de départ sont facilement accessibles par une approche chiron (l'acide pyroglutamique ou la proline et ses dérivés sont couramment utilisés).<sup>85</sup> Les expansions les plus étudiées incluent le plus souvent des dérivés « prolinols » et procèdent par l'addition d'un nucléophile sur un intermédiaire bicyclique de type aziridinium.<sup>14b</sup> En effet, ce type d'intermédiaire a été initialement proposé suite au traitement de *N*-alkyl-3-chloropipéridines ou de 2-chlorométhylpyrrolidines en conditions basiques (NaOH aqueux), formant ainsi des 3-hydroxypipéridines.<sup>86</sup> Le groupe Cossy a subséquemment optimisé cette expansion en utilisant des dérivés 2-hydroxyméthyl-*N*-alkylpyrrolidines avec l'anhydride de l'acide 1,1,1-trifluoroacétique (TFAA) comme agent activant en présence de Et<sub>3</sub>N (Schéma 34).<sup>87</sup>

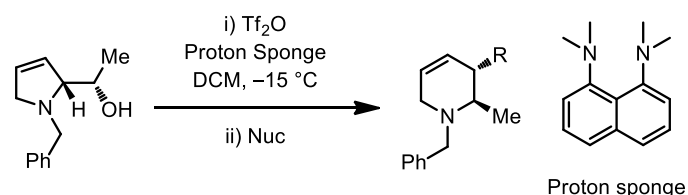
Schéma 34. Expansion de cycle utilisant TFAA



Cette stratégie a été employée dans la synthèse de quelques alcaloïdes et de pharmacophores bioactifs.<sup>87c,88</sup> Un désavantage important de cette méthode provient du fait que l'expansion de cycle est en équilibre thermodynamique et qu'un ratio de pyrrolidine/pipéridine est normalement obtenu. Malheureusement, lorsque le nucléophile utilisé est un cuprate, une amine ou un acétate, la pyrrolidine est favorisée. Cet inconvénient a été contourné récemment par notre groupe avec l'utilisation de l'anhydride

de l'acide trifluorométhanesulfonique ( $\text{Tf}_2\text{O}$ ), d'une base et d'une 2,5-dihydropyrrole (**Tableau 2**).<sup>89</sup>

**Tableau 2.** Activation de 2,5-dihydropyrroles par le  $\text{Tf}_2\text{O}$  permettant d'obtenir sélectivement des pipéridines



Entrée	Nuc	R	Rendement (%)
1	$\text{NaBD}_4$	D	77
2	$\text{EtCuMgBr}$	Et	78
3	$\text{NH}_2\text{Ph}$	NHPh	80
4	TBAF	F	57
5	$\text{NaSPh}$	SPh	70

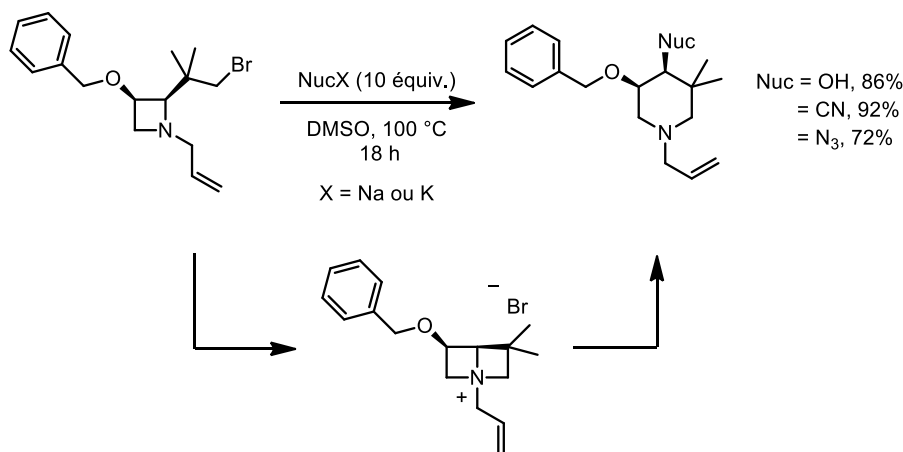
Cette technique permet de former quantitativement l'intermédiaire aziridinium et l'insaturation de la 2,5-dihydropyrrole dirige l'addition de nucléophiles vers la position allylique la plus activée. Les pipéridines ainsi formées représentent les produits cinétiques et le ratio pipéridine :pyrrolidine est normalement >99 :1 pour une grande gamme de nucléophiles.

D'une manière alternative, des pipéridines ont été formées par l'ouverture d'ions azétidinium bicycliques par divers nucléophiles en employant une stratégie d'activation similaire *via* des bromures d'alkyle.<sup>90</sup> Popularisées par le groupe De Kimpe, ces ouvertures procurent des pipéridines 4-substituées avec une bonne régiosélectivité (**Schéma 35**). Ces réactions sont toutefois limitées à quelques nucléophiles et les conditions d'ouvertures sont parfois drastiques.

Des conditions catalytiques d'expansion de cycle ont aussi été publiées récemment. En effet, des conditions d'expansion d'azétidin-3-ones en présence d'alcynes internes, de

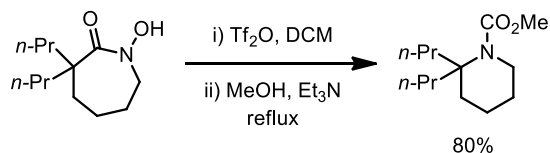
PPh<sub>3</sub> et de Ni(COD)<sub>2</sub>, permettent la formation de pipéridones.<sup>91</sup> Ces dernières sont transformées en pipéridin-3-ols polysubstitués en deux étapes.

**Schéma 35.** Ouvertures d'ions azétidinium bicycliques vers la synthèse de pipéridines

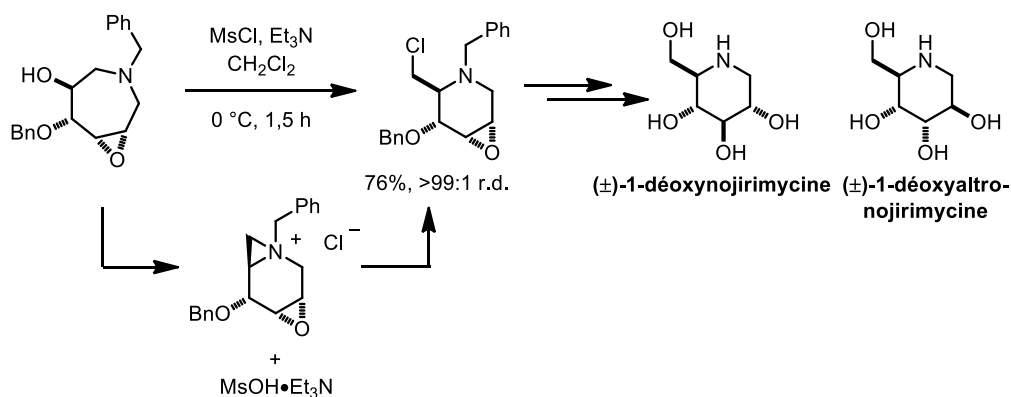


Il existe aussi quelques contractions de cycles récemment utilisées pour la synthèse d'hétérocycles azotés. Les groupes Spino et Lessard ont étudié en détail les réarrangements de *N*-chlorolactames,<sup>92</sup> *N*-métyloxylactames et d'acides hydroxamiques cycliques (**Schéma 36**) vers la synthèse de plusieurs hétérocycles azotés, dont certaines pipéridines. Ces contractions sont permises par une activation thermodynamique ou photochimique.

**Schéma 36.** Contraction thermique d'un acide hydroxamique cyclique en présence de Tf<sub>2</sub>O



Contrairement aux expansions de prolinols, des ions aziridinium peuvent être utilisés afin d'effectuer la synthèse de pipéridines à partir d'azépanes.<sup>93</sup> Ces contractions de cycle sont efficaces dans des conditions thermodynamiques similaires à celles rapportées par le groupe Cossy.<sup>87</sup> Ces contractions d'azépanes ont servi lors de la synthèse de la (±)-1-déoxynojirimycine et de la (±)-1-déoxyaltronojirimycine, des pipéridines polyhydroxylées dérivées d'aminosucres (**Schéma 37**).<sup>93b,94</sup>

**Schéma 37.** Contraction d'un azépane *via* un intermédiaire aziridinium

Quoi qu'elles soient plus rares, d'autres méthodes de synthèse de pipéridines se basent sur la contraction d'hétérocycles à huit membres. Par exemple, le groupe Yudin a développé des conditions de réarrangement aza-allylique intramoléculaire permettant la synthèse de quelques pipéridines.<sup>95</sup>

## 1.2.2 Stratégies de synthèse de pipéridines par fonctionnalisation du cycle

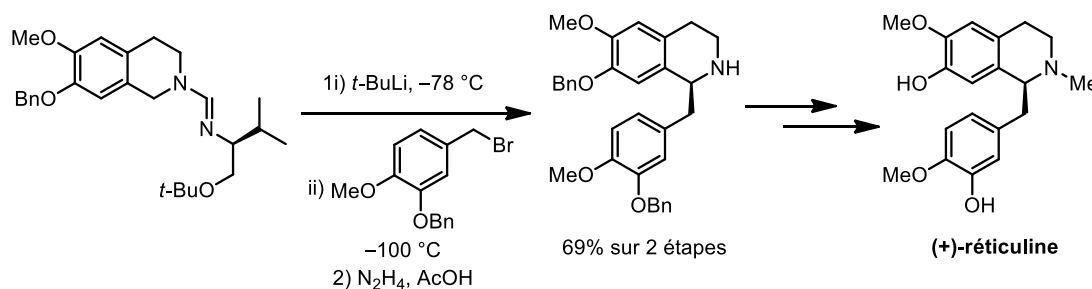
Les méthodes présentées dans la section précédente (1.2.1) illustrent la formation du motif pipéridine par une réaction de cyclisation ou d'expansion/contraction de cycle. Au cours de la prochaine section, quelques stratégies de fonctionnalisation de cycles azotés à six membres déjà formés seront présentées. Ces méthodes complexifient un cycle simple ne possédant pas ou peu de centres chiraux précédemment installés. Ces méthodes englobent les  $\alpha$ -lithiations dirigées sur des liens  $\sigma$  C–H  $\text{sp}^3$  de pipéridines, les insertions C–H catalytiques, les fonctionnalisations d'échafaudages organométalliques ainsi que les réductions/additions régiosélectives de nucléophiles sur des sels/ylures de pyridinium. Cette dernière stratégie est à la base des découvertes décrites dans cette thèse.

### 1.2.2.1 $\alpha$ -Lithiation dirigée sur des liens $\sigma$ C–H $\text{sp}^3$ de pipéridines

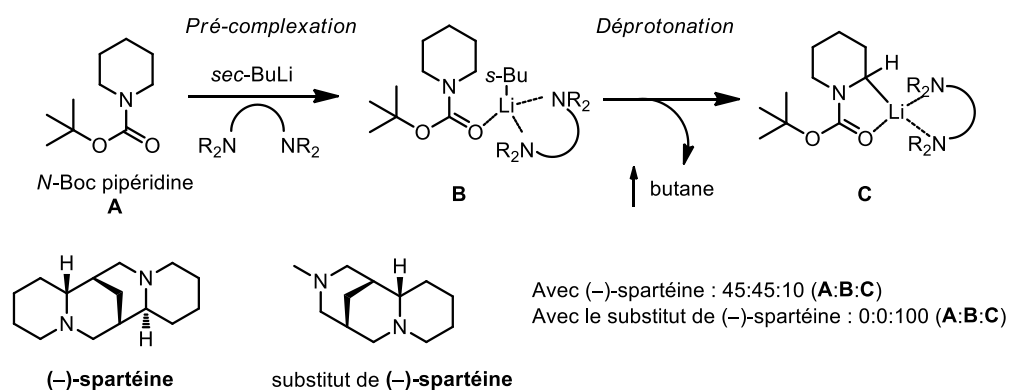
Les  $\alpha$ -lithiations dirigées par un site base de Lewis est un domaine étudié depuis plusieurs décennies.<sup>96</sup> En effet, les groupes Meyers et Beak ont été actifs dans l'étude et

l'exploitation de ce type de réaction dirigées vers la synthèse de nombreux alcaloïdes et de pipéridines  $\alpha$ -chirales.<sup>97</sup> Les premières approches vers des pipéridines énantiométriques se basent sur l'emploi d'auxiliaires chiraux agissant comme groupements directeurs pour la lithiation. Un exemple classique de cette  $\alpha$ -lithiation a été rapporté par le groupe Meyers utilisant un tétrahydroisoquinoline vers la synthèse de la (+)-réticuline (**Schéma 38**).<sup>98</sup>

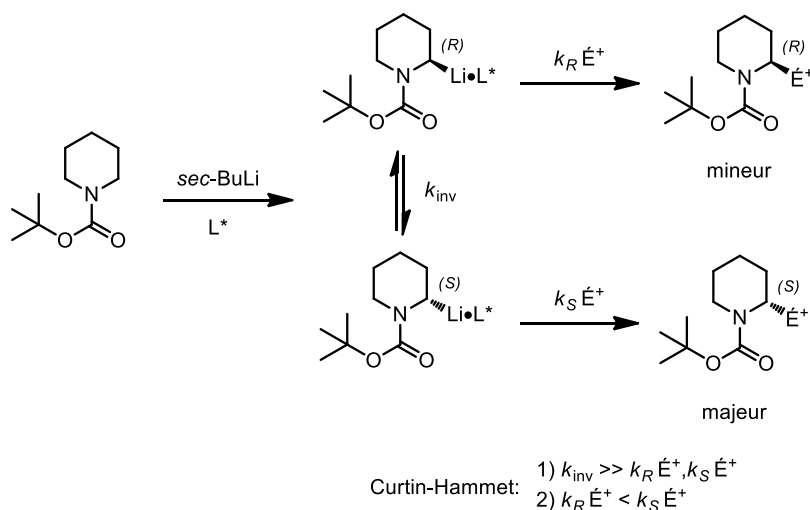
**Schéma 38.**  $\alpha$ -Lithiation dirigée par une amidine chirale dérivée de la (*S*)-valine



Le groupe Beak a parallèlement développé une séquence de déprotonation asymétrique/substitution électrophile de *N*-Boc-pyrrolidines utilisant un mélange de *sec*-BuLi avec la (–)-spartéine. Ces conditions donnent de très bons excès énantiométriques pour une gamme d'électrophiles (87% de rendement, 96% ee avec TMSCl).<sup>99</sup> Malheureusement, lorsque des *N*-Boc-pipéridines sont utilisées, la déprotonation est plus lente et procure des rendements et des excès énantiométriques plus bas (8% rendement, 74% ee avec TMSCl).<sup>100</sup> Ces conditions ont seulement été améliorées en 2010 par le groupe O'Brien en utilisant une amine dérivée de la (–)-cytisine, une diamine similaire à la (–)-spartéine.<sup>101</sup> L'étape de pré-complexation entre le *sec*-BuLi, la diamine chirale et la *N*-Boc pipéridine, a été étudiée par « React-Ir ». Cette étude suggère que les conditions de Beak ne forment pas le produit de pré-complexation de façon majoritaire avec le carbamate. En comparaison, les conditions d'O'Brien permettent une pré-complexation complète, formant ainsi l'intermédiaire d' $\alpha$ -lithiation comme espèce majoritaire suite à la déprotonation avec *sec*-BuLi (**Schéma 39**). Les conditions d'O'Brien donnent ainsi des rendements sensiblement plus élevés pour plusieurs électrophiles (73% rendement, 72% ee avec TMSCl). Or, un seul énantiomère d'une paire peut être obtenu avec cette technique, car un seul énantiomère de la (–)-cytisine est naturellement disponible.

**Schéma 39.** Complexation et lithiation avec la (-)-spartéine et son substitut

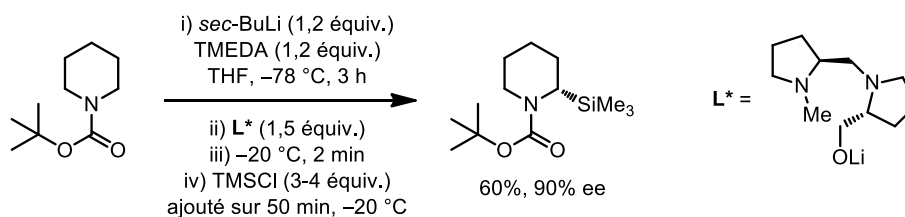
En quête d'une plus grande généralité, le groupe Coldham a proposé de contrôler la stéréosélectivité de la lithiation par dédoublement dynamique cinétique ou thermodynamique.<sup>102</sup> L'origine de la stéréosélectivité obtenue lors d'un dédoublement dynamique cinétique (DDC) provient de la différence entre les vitesses de substitution électrophile selon le principe de Curtin-Hammet (**Figure 6**).<sup>103</sup>

**Figure 6.** Illustration du dédoublement dynamique cinétique

Pour ce faire, lors de la déprotonation en présence d'un ligand chiral, il faut que la vitesse d'interconversion entre les diastéréoisomères (R)-L\* et (S)-L\* soit plus rapide que la vitesse de substitution électrophile afin d'obtenir préférentiellement un énantiomère. Un dédoublement dynamique cinétique a été obtenu en ajoutant TMSCl lentement à  $-10\text{ }^\circ\text{C}$  à

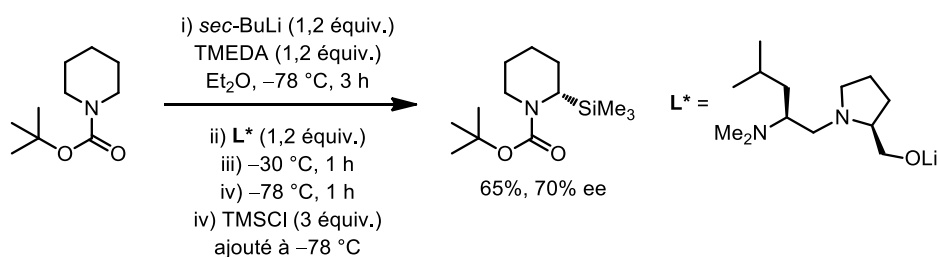
un mélange d'une *N*-Boc-pipéridine déprotonée et d'un ligand diamine chiral non-racémique (**Schéma 40**).

**Schéma 40.** Dédoublage dynamique cinétique en présence d'un ligand diamine chiral



Inversement, le dédoublement dynamique thermodynamique (DDT) se base sur les populations respectives de chacun des diastéréoisomères (*R*)-L\* et (*S*)-L\* illustrés précédemment (voir **Figure 6**).<sup>97d,104</sup> En effet, la stéréosélectivité de la réaction n'est pas dépendante de la vitesse de réaction des diastéréoisomères en présence d'un électrophile ( $k_S E^+$  et  $k_R E^+$ ), mais bien de la vitesse d'inversion ( $k_{inv}$ ). Il existe plusieurs techniques pour favoriser la population d'un diastéréoisomère formé à partir d'un mélange racémique de réactifs et d'un ligand chiral. Dans le cas précis d' $\alpha$ -lithiation de *N*-Boc-pipéridines, il est possible de laisser équilibrer le mélange de pipéridines déprotonées en présence d'un ligand chiral à une certaine température, puis de refroidir le mélange à basse température avant d'ajouter le réactif électrophile. Un exemple de DDT a été rapporté par le groupe Coldham utilisant un ligand diamine chiral similaire à celui utilisé lors de la DDC (**Schéma 41**).<sup>105</sup>

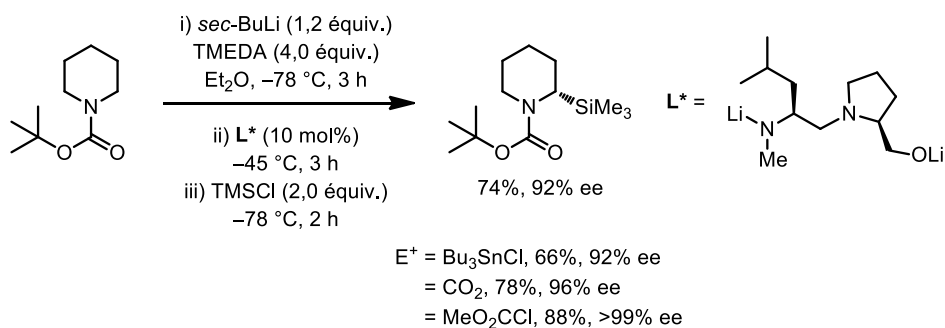
**Schéma 41.** Résolution dynamique thermodynamique d'une *N*-Boc lithiopipéridine



Récemment, le groupe de Gawley a trouvé des conditions catalytiques en ligand chiral permettant le dédoublement dynamique catalytique de *N*-Boc-pipéridines déprotonées.<sup>106</sup> Un dédoublement dynamique catalytique (DDCat) est seulement possible si

la vitesse de racémisation des  $\alpha$ -lithiopipéridines est plus lente que la vitesse de dédoublement dynamique. Ces dernières conditions sont les plus générales et sélectives à ce jour pour ce type de déprotonation (**Schéma 42**).

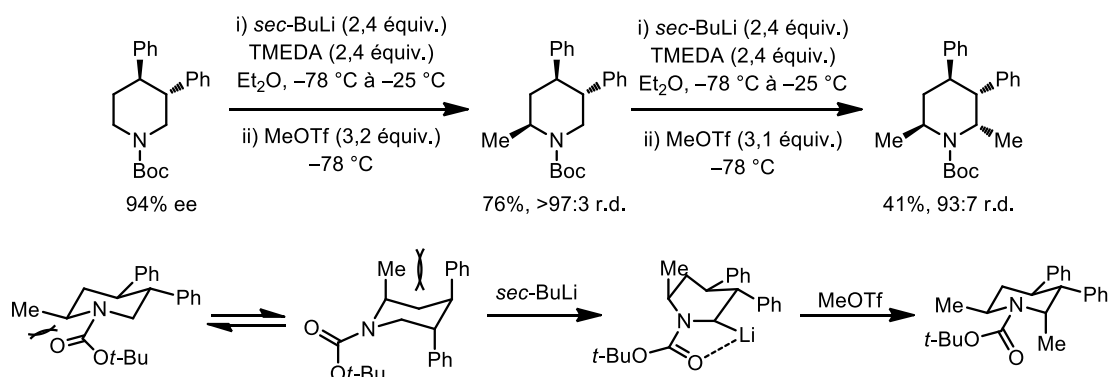
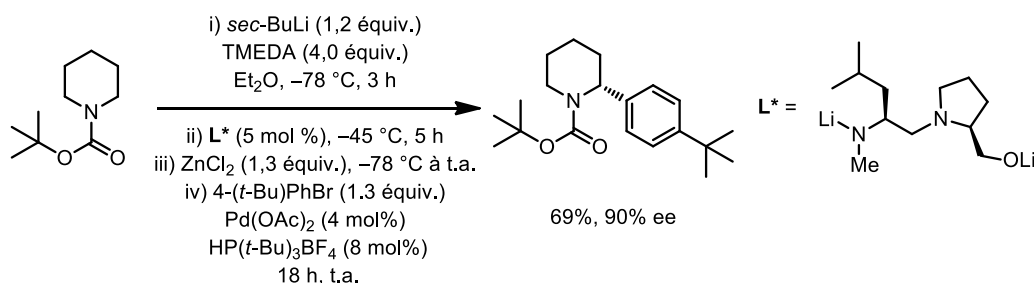
**Schéma 42.** Dédoublement dynamique catalytique d'une *N*-Boc-pipéridine déprotonée



Par contre, il est important de remarquer que les méthodes précédentes utilisent uniquement des pipéridines ne possédant pas de centres chiraux. Or, il est envisageable d'effectuer des  $\alpha$ -lithiations diastéréosélectives de pipéridines ayant déjà des substitutions à différentes positions. En effet, les groupes Beak et Meyers ont étudié l'effet des substitutions sur la diastéréosélectivité de la déprotonation/substitution électrophile.<sup>107</sup> L'utilisation d'un groupement *N*-Boc sur la pipéridine permet d'obtenir une excellente stéréosélectivité grâce à la tension allylique A1,3 exercée par la résonance du carbamate (**Schéma 43**). Cet effet stéréoélectronique provenant de la tension allylique a été exploité notamment lors de la synthèse totale de la (+)-myrtine, une pipérid-4-one 2,6-*trans*-disubstituée.<sup>108</sup>

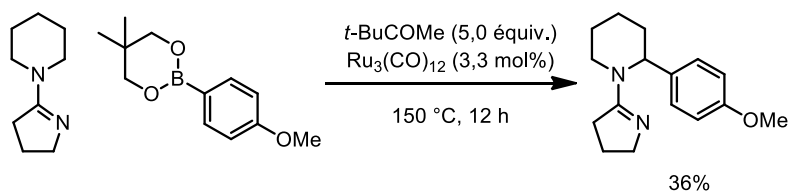
Les produits d' $\alpha$ -lithiation subissent normalement une réaction de substitution bimoléculaire (S<sub>N</sub><sup>2</sup>) en présence d'électrophiles. Afin d'obtenir des 2-aryle ou 2-vinyle pipéridines, une séquence de transmétallation avec un sel de zinc (II), suivie d'une réaction de Negishi, peut être accomplie avec ou sans ligand chiral (en conditions de DDcat.) (**Schéma 44**).<sup>109</sup>



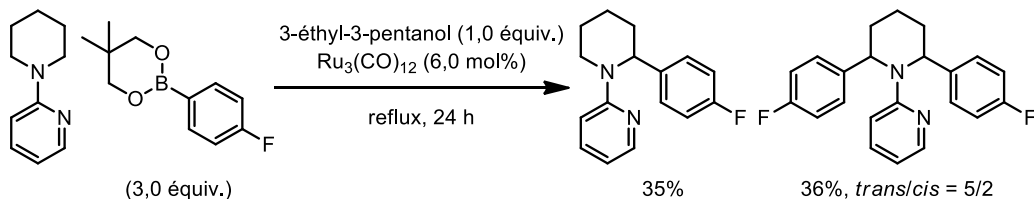
**Schéma 43.** Formation d'une pipéridine 2,3,4,6-tétrasubstituée par déprotonation**Schéma 44.** Séquence de transmétallation/couplage croisé de Negishi

### 1.2.2.2 Fonctionnalisation par insertion directe d'un C–H $sp^3$

Comparativement aux méthodes d' $\alpha$ -lithiation de pipéridines, le domaine des insertions C–H directes sur des pipéridines est peu étudié. L'avantage de ces méthodes directes provient du fait qu'elles sont réalisées en présence d'une quantité catalytique de métal de transition. De plus, l'utilisation d'acides boroniques (ou d'esters boroniques) ou d'alcènes donne une meilleure chimiosélectivité et une plus grande tolérance envers les groupements sensibles aux conditions fortement basiques. Par exemple, le groupe Sames a développé les premières conditions catalytiques d'arylation de pipéridines en utilisant un catalyseur de ruthénium en présence d'ester phénylboronate (**Schéma 45**).<sup>110</sup>

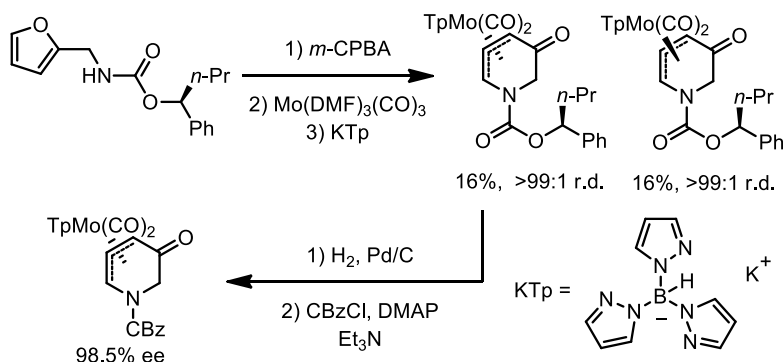
**Schéma 45.** Insertion C–H  $sp^3$  catalysée par un complexe de ruthénium

Comme l'exemple précédent le montre, les rendements pour ce type de réaction ne sont pas idéaux et l'étendue réactionnelle est limitée. De plus, lorsque la catalyse est plus efficace, on peut observer des produits de bisarylation (**Schéma 46**).<sup>111</sup> Parallèlement, une méthode de carbonylation de liens C–H en présence d'éthylène donne accès à la fonctionnalisation de pipéridines avec un groupement acétyle ou alkyle.<sup>112</sup> Ces méthodes sont toutefois très peu utilisées en synthèse totale et sont difficilement applicables à grande échelle.

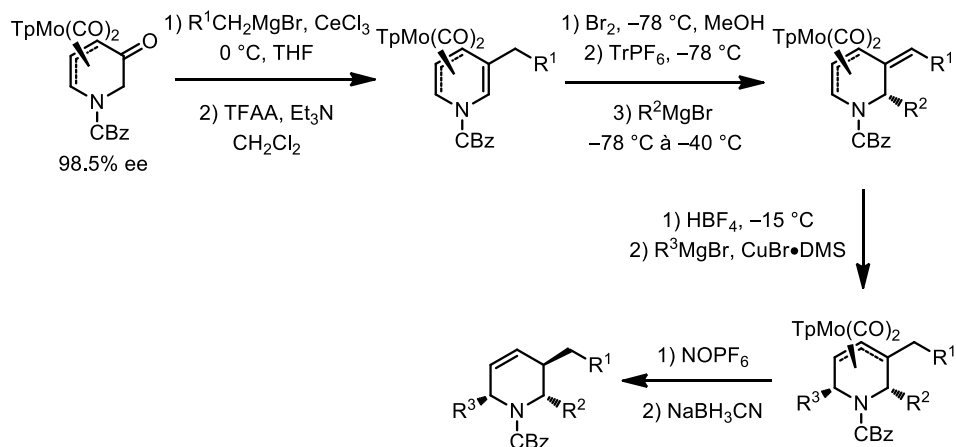
**Schéma 46.** Contamination par réaction de bisarylation

### 1.2.2.3 Fonctionnalisations d'échafaudages organométalliques

Les fonctionnalisations d'échafaudages organométalliques sont aussi peu étudiées, mais elles permettent d'obtenir des pipéridines plus complexes et variées. Les échafaudages organométalliques sont des unités simples, facilement disponibles et stables à l'air. Ils sont des complexes organométalliques chiraux liés à la structure de tétrahydropyridines (ou dihydropyridines) par une liaison  $\pi$ . Ils sont utilisés comme groupements directeurs pour obtenir des alcaloïdes avec une bonne stéréosélectivité. Le groupe Liebeskind a développé un échafaudage à base de molybdène utilisé dans la synthèse de nombreux alcaloïdes.<sup>113</sup> Les complexes de molybdène sont normalement obtenus à partir d'une réaction d'oxydation d'Achmatowicz (**Schéma 47**).<sup>114</sup>

**Schéma 47.** Synthèse de complexes de molybdène par oxydation

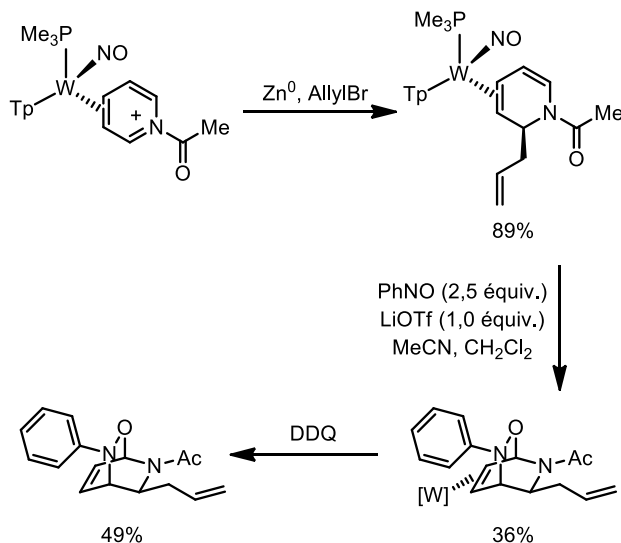
Ces complexes *N*-carbobenzyloxyoxypyridinyles de molybdène sont utilisés dans la synthèse de pipéridines 2,3,6-trisubstituées à la suite d'une séquence de plusieurs étapes impliquant l'utilisation de réactifs de Grignard (**Schéma 48**).<sup>113</sup> Ces dernières sont longues, mais permettent d'obtenir des pipéridines avec une grande stéréosélectivité en présence de plusieurs groupements fonctionnels compatibles.

**Schéma 48.** Synthèse de pipéridines 2,3,6-trisubstituées en utilisant un complexe de molybdène

Le groupe Harman a également développé une méthode de formation de complexes de tungstène du type TpW(NO)(PMe<sub>3</sub>)( $\eta^2$ -*N*-acétylpyridinium) permettant la formation de dihydropyridines et de pipéridines.<sup>115</sup> Par l'addition de nucléophiles sur un sel de pyridinium formé par une pré-complexation  $\eta^2$  régiosélective avec la pyridine, des

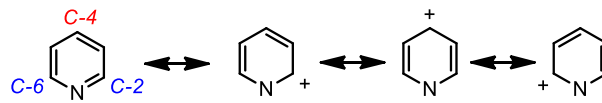
pipéridines énantiométriques peuvent être synthétisées (**Schéma 49**). Le désavantage des fonctionnalisations d'échafaudages organométalliques provient du fait qu'il est nécessaire d'employer un métal de transition en quantité stœchiométrique dans le but d'effectuer les transformations voulues, ce qui diminue l'applicabilité sur grande échelle.

**Schéma 49.** Addition de nucléophiles sur des complexes  $\eta^2$ -pyridinium de tungstène



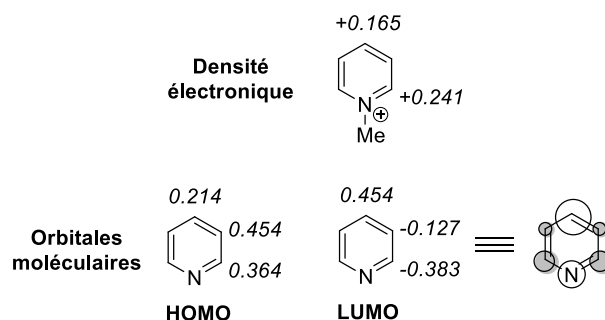
#### 1.2.2.4 Réductions/additions régiosélectives de nucléophiles sur des sels/ylures de pyridinium

Les réductions et les additions de nucléophiles carbonés sur des sels/ylures de pyridinium a été un domaine très étudié depuis les dernières décennies.<sup>116</sup> Cette approche donne l'accès à des pipéridines par une réaction de désaromatisation régiosélective d'une pyridine *N*-activée. La régiosélectivité obtenue lors de l'addition d'un nucléophile est rationalisée par la théorie des perturbations en considérant le facteur orbitalaire et électrostatique du cation pyridinium selon l'équation de Klopman-Salem.<sup>117,118</sup> Dans le cas des pyridines et des cations pyridinium, où des formes de résonances sont présentes, les valeurs des termes orbitalaires et électrostatiques prédisent de multiples sites réactionnels. Cet effet peut être illustré par l'observation de sites électrophiles aux positions symétriques C-2/C-6 ainsi qu'à la position C-4 (**Figure 7**).



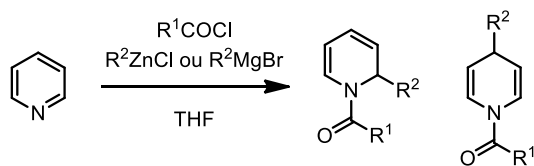
**Figure 7.** Sites électrophiles résultant de la résonance de la pyridine

Malgré qu'elle fasse l'objet de récentes critiques, la théorie des acides et bases durs/mous est utile pour prédire en partie la sélectivité obtenue suite à la désaromatisation.<sup>119</sup> En effet, si l'on considère la densité électronique du cation pyridinium, les nucléophiles durs attaquent préférentiellement aux positions C-2/C-6 qui sont les plus pauvres en électrons (**Figure 8**). Parallèlement, les nucléophiles mous ont une meilleure interaction avec le plus gros lobe orbitalaire de la LUMO de la pyridine qui se situe en position C-4.<sup>120</sup>



**Figure 8.** Densité électronique et orbitales moléculaires de la pyridine (du pyridinium).

Cette dualité entre les positions électrophiles de la pyridine/pyridinium est observée expérimentalement en variant la nature du nucléophile utilisé et le groupement *N*-activant sur la pyridine. Les groupes Lyle, Comins et Yamaguchi sont les pionniers dans l'étude expérimentale des facteurs gouvernant la régiosélectivité des additions de nucléophiles carbonés sur des sels de *N*-acyl- ou *N*-carbamoylepyridinium.<sup>121</sup> D'après Yamaguchi, les réactifs de Grignard additionnent sélectivement en position C-2 lorsqu'un sel de *N*-acylpyridinium non-substitué est utilisé (**Tableau 3**).

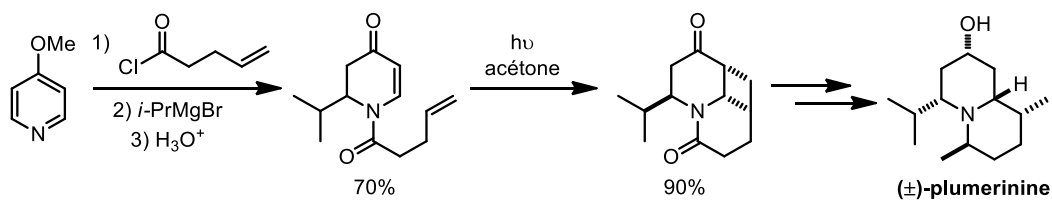
**Tableau 3.** Addition régiosélective de nucléophiles en position C-2 ou C-4

Entrée	R <sup>1</sup> COCl	R <sup>2</sup> ZnCl ou R <sup>2</sup> MgBr	C-2/ C-4	Rendement (%) <sup>a</sup>
1	MeCOCl	MeMgI	92 :8	54
2	MeCOCl	BuMgBr	78 :22	41
3	MeCOCl	BuZnCl	19 :81	99
4	MeCOCl	PhMgBr	93 :7	70
5	EtO <sub>2</sub> CCl	PhMgBr	93 :7	80
6	PhCOCl	PhMgBr	73 :27	77
7	<i>t</i> -BuCOCl	PhMgBr	52 :48	66

<sup>a</sup> Rendement global pour les deux régioisomères combinés

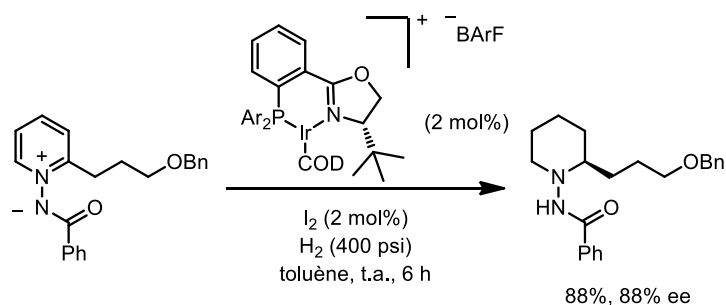
En comparaison, des réactifs organométalliques plus mous, comme des organozinciques, favorisent l'addition en position C-4 (entrée 3). D'autre part, lorsque des agents activant encombrés sont employés, l'addition en position C-4 est préférable (entrée 7). Les dihydropyridines ainsi formées sont réduites complètement afin d'obtenir des piperidines ou elles subissent d'autres transformations. Un exemple intéressant de fonctionnalisation est illustré dans la synthèse de la (±)-plumerinine, où une réaction de photocycloaddition [2+2] a été accomplie dans le but d'installer deux centres chiraux contigus (**Schéma 50**).<sup>122</sup>

**Schéma 50.** Désaromatation d'un sel de pyridinium suivie par une photocycloaddition [2+2]



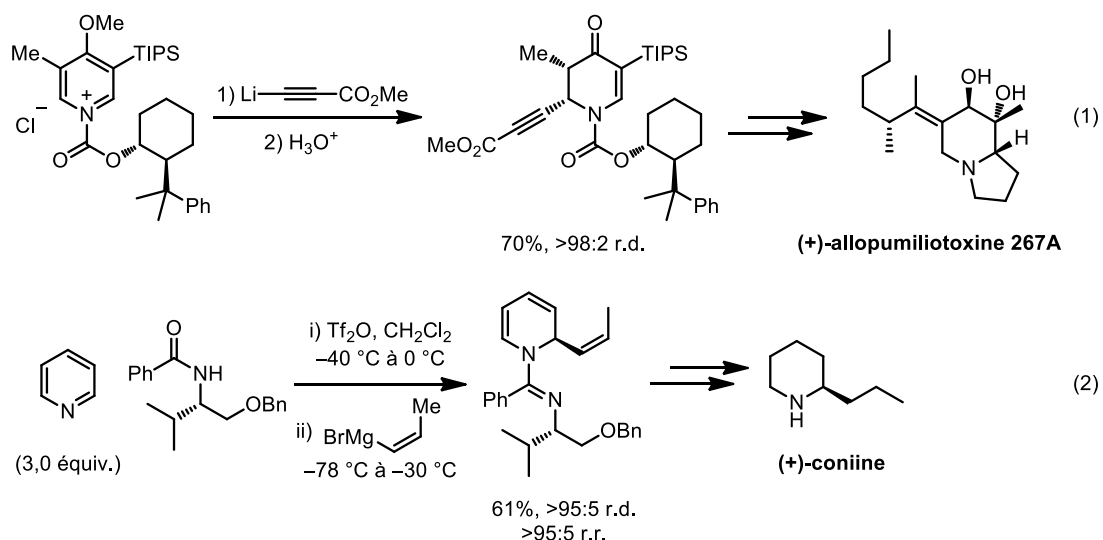
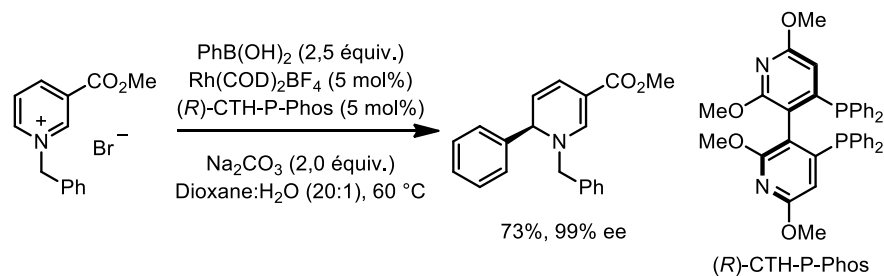
Mis à part les chloroformates et les chlorures d'acyle, il existe beaucoup d'agents électrophiles alternatifs pour l'activation de pyridines. Par exemple, Claude Legault, un ancien étudiant au doctorat du groupe Charette, a développé une approche impliquant l'utilisation d'ylures de *N*-benzoyliminopyridinium afin d'effectuer l'hydrogénation asymétrique de dérivés de pyridines (**Schéma 51**).<sup>123</sup>

**Schéma 51.** Hydrogénation asymétrique d'ylures de *N*-benzoyliminopyridinium



Cette méthode offre de très bons excès énantiomériques et des rendements élevés pour une vaste gamme de pipéridines. Par contre, les ylures de pyridinium substitués doivent être synthétisés préalablement. Plusieurs auxiliaires chiraux ont été créés afin d'obtenir une addition régiosélective et diastéréosélective de nucléophiles carbonés sur un pyridinium commun. Par exemple, un auxiliaire dérivé du *trans*-( $\alpha$ -cumyl)cyclohexanol (ou (+)-TCC), développé par le groupe Comins (équation 1, **Schéma 52**), a été employé dans plusieurs synthèses totales d'alcaloïdes.<sup>124</sup> Par la suite, notre groupe a développé un auxiliaire distinct provenant de l'activation électrophile d'un amide secondaire dérivé de la (*S*)-valine en présence de  $\text{Tf}_2\text{O}$  (équation 2).<sup>125</sup>

Malgré que l'utilisation d'auxiliaires chiraux soit répandue pour la formation de sels/ylures de pyridinium chiraux, il n'existe que très peu de méthodes catalytiques énantiosélectives d'addition de nucléophiles carbonés sur des pyridiniums achiraux. La méthode la plus versatile à ce jour a été développée par un groupe de chimie des procédés dans les laboratoires de Merck-Frosst (Kirkland). Elle s'appuie sur l'exploitation d'un catalyseur de rhodium (I), d'acides boroniques et d'un sel de *N*-benzylpyridinium (**Schéma 53**).<sup>126</sup>

**Schéma 52.** Synthèse de pipéridines à partir d'un pyridinium chiral non-racémique**Schéma 53.** Addition catalytique asymétrique d'un acide boronique sur un sel de *N*-benzylpyridinium

### 1.2.3 Bilan des méthodes de synthèse de pipéridines chirales

Bien qu'il existe un nombre important de méthodes efficaces pour la synthèse de pipéridines chirales et énantiométriques, celles-ci sont applicables à un nombre restreint de substitutions et ne répondent pas toujours à tous les critères d'efficacité énumérés précédemment (voir section 1.1). À ce jour, les réactions d'aza-Diels-Alder, d'hydroamination et de fonctionnalisation de sels de pyridinium sont les méthodes les plus étudiées. Elles permettent d'installer plusieurs centres chiraux en une seule étape et sont fréquemment utilisées en synthèse totale. Malgré les récents efforts dans ce domaine, il existe encore beaucoup d'innovations possibles afin d'obtenir des pipéridines chirales

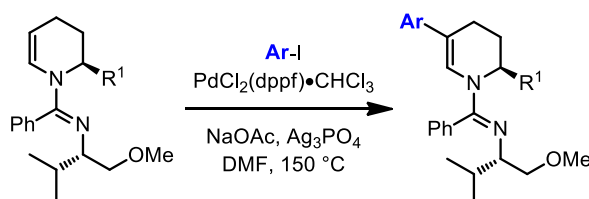


polysubstituées. Un des principaux axes de recherche du groupe Charette est de développer des approches synthétiques rapides et stéréosélectives vers des motifs variés de pipéridines. En effet, le développement de sels de *N*-imidoylpyridinium, d'ylures de *N*-benzoyliminopyridinium et d'expansions de cycles ont permis l'accès à plusieurs pipéridines et alcaloïdes naturels.

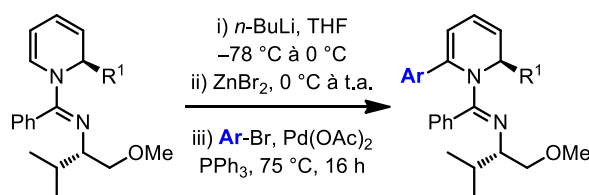
### 1.3 But de la thèse et nouvelles approches synthétiques

Le premier objectif de mes travaux de doctorat a été d'utiliser la méthode de fonctionnalisation de sels de *N*-imidoylpyridinium chiraux afin d'obtenir des pipéridines polysubstituées avec un motif distinct de ceux obtenus précédemment dans le groupe. Plus précisément, le but initial a été de développer une méthode stéréosélective rapide vers les pipéridines 2,5-disubstituées et 2,6-disubstituées. Premièrement, nous avons exploré une méthode catalytique d'arylation directe de 1,2,3,4-tétrahydropyridines 2-substituées (**Schéma 54**, Chapitre 2). Cette stratégie a été employée dans la synthèse de pipéridines 2,5-*cis*-disubstituées en 4 étapes à partir de la pyridine.

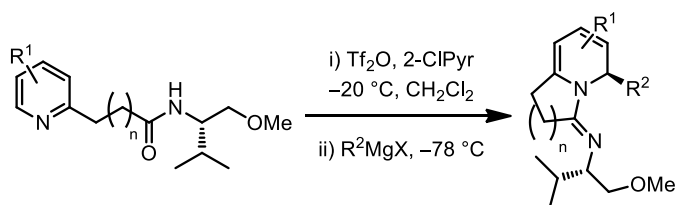
**Schéma 54.** Arylation directe sur des 1,2,3,4-tétrahydropyridines



À la suite de l'étude du mécanisme réactionnel responsable de la catalyse, nous avons développé une séquence de lithiation dirigée/couplage de Negishi sur des dihydropyridines 2-substituées (**Schéma 55**, Chapitre 3). Inspirée par les travaux de Gawley et Coldham (voir section **1.2.2.1**), ce couplage a permis d'obtenir des dihydropyridines 2,6-disubstituées avec plusieurs groupements fonctionnels. De plus, ce dernier a été employé dans une approche vers la synthèse de la (+)-lasubine II, une quinolizidine naturelle dont la synthèse stéréosélective a récemment fait l'objet de plusieurs études.

**Schéma 55.** Lithiation dirigée/couplage de Negishi sur des dihydropyridines

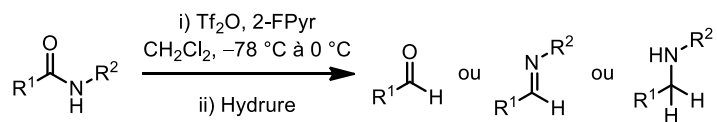
Il y a peu de temps, notre groupe de recherche a été impliqué dans la synthèse de pipéridines bicycliques, particulièrement les quinolizidines et les indolizidines polysubstituées. En effet, suite au développement d'une méthode de fragmentation de Grob dans notre groupe,<sup>127</sup> une indolizidine trisubstituée a été isolée en 8 étapes à partir de la pyridine. Ces pipéridines bicycliques sont des motifs couramment rencontrés dans les toxines naturelles issues de la famille des histrionicotoxines et des nupharines. Afin d'obtenir une méthode plus rapide et convergente vers les quinolizidines et les indolizidines, nous avons ensuite développé une séquence d'activation intramoléculaire/désaromatisation de pyridines (**Schéma 56**, Chapitre 4). Cette stratégie permet d'obtenir des additions stéréo- et régiosélectives de réactifs de Grignard sur des sels bicycliques de *N*-imidoylpyridinium chiraux.

**Schéma 56.** Activation/désaromatisation de pyridines

L'activation intramoléculaire se distingue de la méthode intermoléculaire (voir **Schéma 52**, équation 2) par l'utilisation de la 2-chloropyridine. Cette base est employée à la fois pour favoriser la cyclisation intramoléculaire et assure en même temps la stabilité de l'intermédiaire pyridinium. De plus, cet effet, relié aux 2-halogénopyridines peu nucléophiles, a été exploité pour permettre l'activation chimiosélective d'amides secondaires vers une réduction contrôlée de la fonction carbonyle (**Schéma 57**, Chapitre 5). Les amides secondaires sont ainsi transformés en aldéhydes, en imines ou en amines en

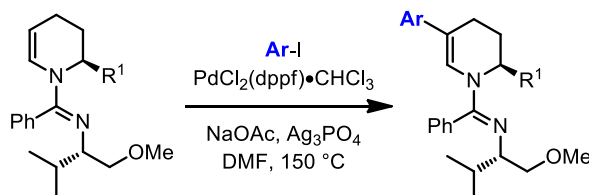
variant la nature de l'hydrure employé. Cette méthodologie a été transposée à la formation de cétones et de cétoïmes en utilisant des réactifs de Grignard et d'organozinciques.

**Schéma 57.** Activation et réduction contrôlée d'amides secondaires



Nous avons ensuite extrapolé le concept d'activation chimiosélective au réarrangement interrompu de type Beckmann sur des cétoïmes (Chapitre 6) et à la formation d'imidazo[1,5-*a*]pyridines (Chapitre 7). Nous avons finalement mobilisé le concept de contrôle réactionnel à la synthèse d'iodoalc-1-yne par une réaction d'homologation/élimination sur des bromures benzyliques et allyliques (Chapitre 8).

## Chapitre 2 – Synthèse de pipéridines 2,5-disubstituées par arylation directe



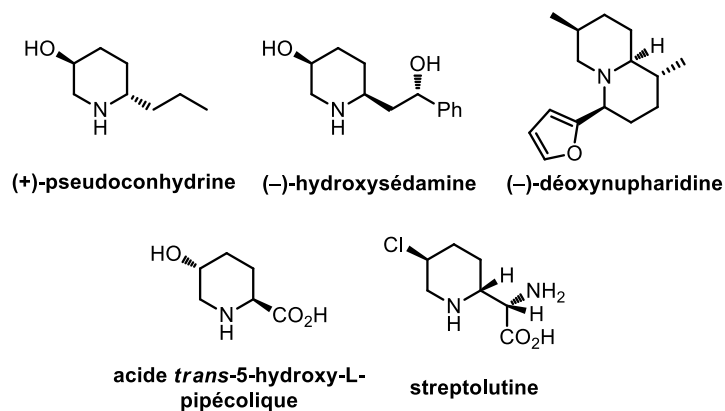
### Référence principale:

Pelletier, G.; Larivée, A.; Charette, A. B. *Org. Lett.* **2008**, *10*, 4791-4794.<sup>128</sup>

## 2.1 Synthèses et applications des pipéridines 2,5-disubstituées

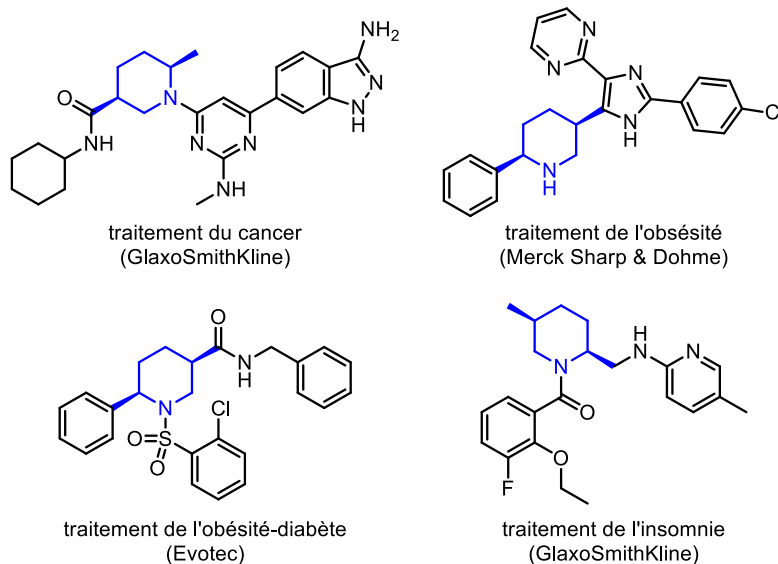
### 2.1.1 Importance des pipéridines 2,5-disubstituées et exemples littéraires

Les pipéridines 2,5-disubstituées sont retrouvées dans quelques produits naturels bioactifs et dans un nombre plus important de produits pharmaceutiques. La (+)-pseudoconhydrine,<sup>129</sup> l'(-)-hydroxysédamine,<sup>130</sup> la (-)-déoxynupharidine,<sup>82a,131</sup> la streptolutine<sup>132</sup> et l'acide *trans*-5-hydroxy-L-pipécolique<sup>133</sup> sont des exemples de produits naturels représentatifs de cette classe de pipéridine (**Figure 9**).



**Figure 9.** Pipéridines 2,5-disubstituées naturelles

Les pipéridines 2,5-disubstituées sont utilisées par l'industrie pharmaceutique comme isostères cycliques de la lysine et comme mimes des produits naturels présentés dans la figure précédente.<sup>134</sup> De plus, des exemples récents de dérivés 2,5-*cis*-disubstitués purement synthétiques ont été testés dans des études RSAQ pour le traitement du cancer,<sup>135</sup> de l'obésité<sup>136</sup> et de l'insomnie<sup>137</sup> (**Figure 10**).



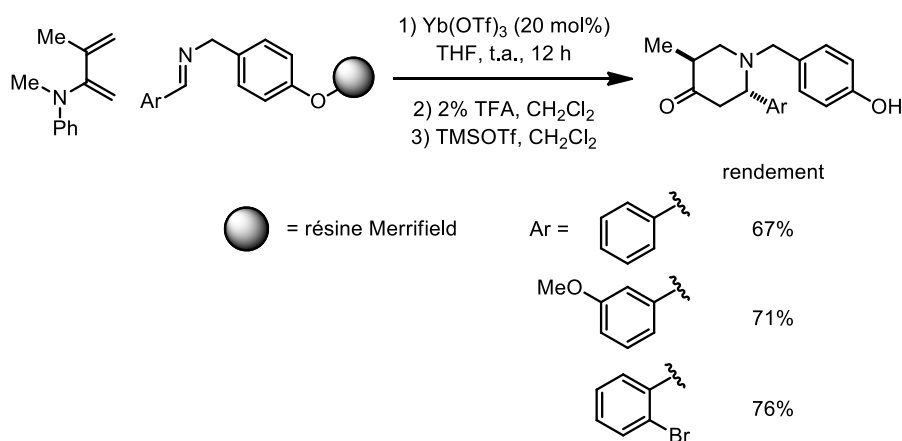
**Figure 10.** Pipéridines 2,5-*cis*-disubstituées testées pour le traitement de maladies

Il existe plusieurs approches vers les pipéridines 2,5-disubstituées. La majorité des méthodes publiées à ce jour sont dirigées vers l'obtention des dérivés naturels présentés précédemment. Or, quelques méthodes plus versatiles permettant d'obtenir différents substituants à chaque position sont disponibles. Par exemple, une méthode efficace a été développée par le groupe Barluenga utilisant une réaction d'aza-Diels-Alder catalysée par  $\text{Yb}(\text{OTf})_3$  comme AL (**Schéma 58**).<sup>138</sup> Bien que cette méthode soit rapide et procure un seul diastéréoisomère, quelques diènes seulement sont compatibles avec les conditions réactionnelles.<sup>139</sup> De plus, uniquement un groupement méthyle en position 5 a été rapporté.

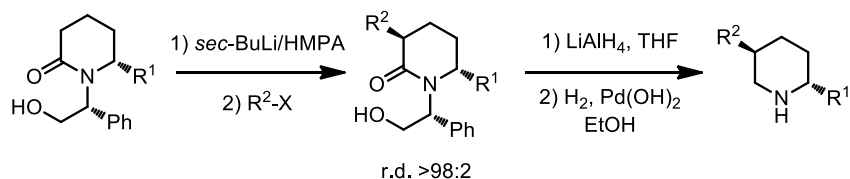
Parallèlement, une méthode permettant d'obtenir une plus grande variété de groupements à la position 5 a été développée par les groupes Husson et Quirion.<sup>140</sup> Celle-ci se base sur la fonctionnalisation de pipérid-2-ones chirales non-racémiques par une réaction

d'énolisation/substitution électrophile (**Tableau 4**). Cette stratégie permet d'obtenir d'excellents ratios diastéréomériques (>98 :2) et de bons rendements, mais la substitution en position 2 est également limitée au groupement méthyle.

**Schéma 58.** Réaction d'ADA donnant des pipéridines 2,5-*cis*-disubstituées



**Tableau 4.** Fonctionnalisation de pipérid-2-ones



Entrée	R <sup>1</sup>	R <sup>2</sup>	Rendement (%) <sup>a</sup>
1	Me	Me	91
2	Me	Bn	66
3	Me	Allyl	41
4	Me	PhSe	64
5	Bn	Me	0

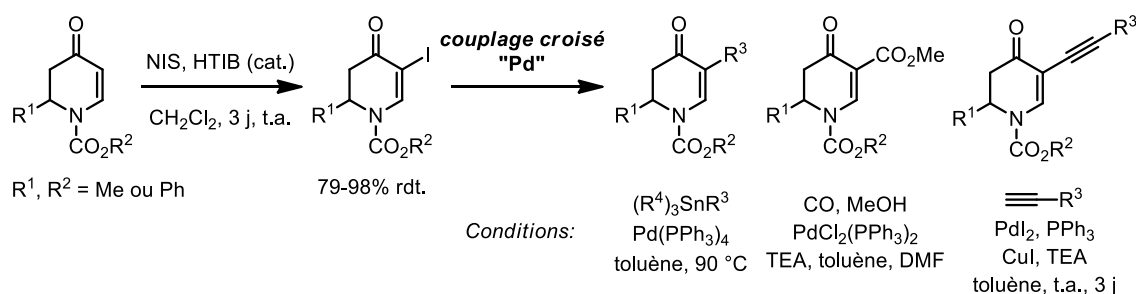
<sup>a</sup> Rendement pour la séquence de déprotonation/substitution électrophile.

### 2.1.2 Approche précédente du groupe (Alexandre Larivée)

Afin de pallier au manque d'une méthode générale vers des pipéridines 2,5-disubstituées applicable à une vaste gamme de groupements fonctionnels, notre groupe

s'est intéressé au développement d'une approche catalytique se basant sur les travaux du groupe Comins. En effet, ce dernier a mis au point une méthode régiosélective d'iodation d'énaminone permettant une fonctionnalisation subséquente par un couplage croisé catalytique.<sup>141</sup> Des pipérid-4-ones  $\alpha,\beta$ -insaturées 2,5-disubstituées racémiques ont ainsi été synthétisées en utilisant une réaction de Stille, de Sonogashira, ou de méthoxycarbonylation catalysée par un complexe de palladium (**Schéma 59**). Théoriquement, il est possible de transformer ces produits en pipéridines par une réduction et/ou une hydrogénation.

**Schéma 59.** Réaction d'iodation/fonctionnalisation catalytique d'énaminones



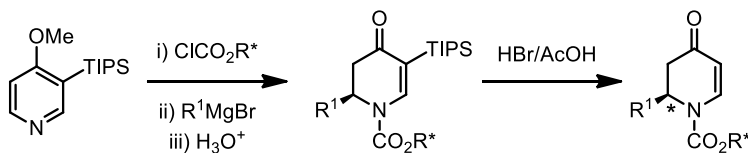
Notre groupe s'est appliqué à modifier cette approche afin d'arriver à une réaction catalytique permettant la fonctionnalisation des 1,2,3,4-tétrahydropyridines 2-substituées. Développée par Alexandre Larivée durant ses études de doctorat dans le groupe du professeur Charette, cette stratégie se distingue par l'obtention possible de 1,2,3,4-tétrahydropyridines chirales non-racémiques en deux étapes à partir de la pyridine et d'un amide secondaire chiral.<sup>142</sup> De plus, l'approche Larivée nécessite un couplage croisé de Suzuki, une stratégie plus verte qu'un couplage de Stille (**Schéma 60**). En contrepartie, employer l'auxiliaire (+)-TCC de Comins, une approche asymétrique similaire, impliquerait l'utilisation de la 3-(tri-*iso*-propylsilyl)-4-méthoxypyridine, produit qui n'est pas commercialement disponible.

La réaction de Suzuki développée par Larivée s'étend à une vaste gamme de boroximes trisubstituées et procure des 1,2,3,4-tétrahydropyridines 2,5-disubstituées. L'analyse conformationnelle des produits issus de la réaction de Suzuki démontre que le substituant en position 2 réside sous forme pseudo-axiale. Cet effet stéréoélectronique

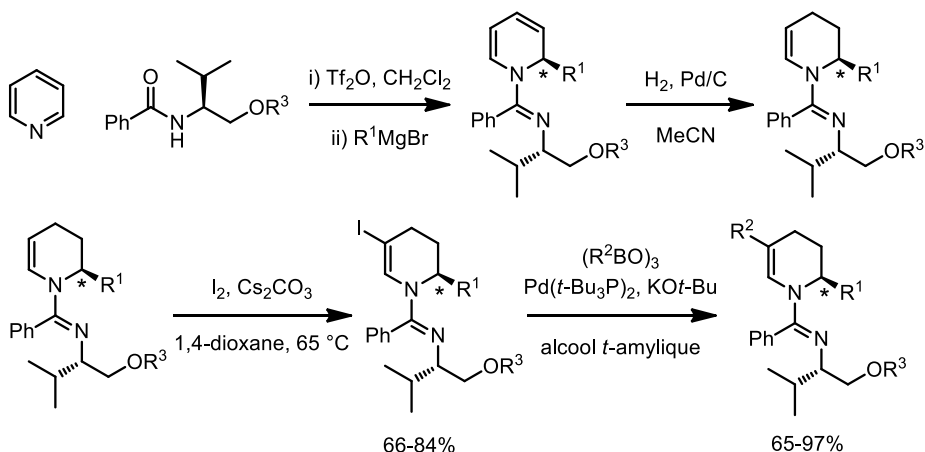
permet ensuite d'effectuer une hydrogénation diastéréosélective par la face inverse de ce dernier. À la fin du processus, il est possible de synthétiser des pipéridines 2,5-*cis*-disubstituées avec de bons ratios diastéréomériques.

**Schéma 60.** Approche asymétrique de Comins et de Charette

*Approche asymétrique de Comins*



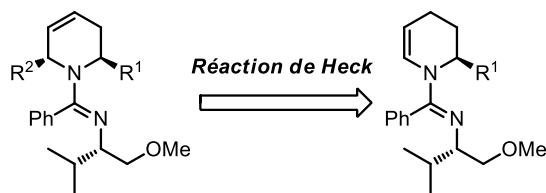
*Approche asymétrique de Charette (Alexandre Larivée)*



## 2.2 Hypothèses et développement d'une approche d'arylation directe

À mon arrivée dans le groupe, mon projet de recherche initial était de développer une méthode de couplage croisé sur les 1,2,3,4-tétrahydropyridines vers la synthèse de pipéridines 2,6-disubstituées. Étant complémentaire à celle de Larivée, cette approche se base sur l'utilisation d'un énamide dont l'atome d'azote est lié à un groupement électroattracteur afin d'obtenir une réaction régiosélective de Heck (**Figure 11**).





**Figure 11.** Réaction de Heck sur des 1,2,3,4-tétrahydropyridines

La régiosélectivité est dépendante du mécanisme réactionnel (cationique ou neutre), de l'encombrement stérique, de la présence de groupements directeurs et des substituants sur l'oléfine.<sup>143</sup> En effet, selon les exemples précédents de la littérature, ce type de réaction tend à donner le produit ramifié avec des énammides non-cycliques. La régiosélectivité est inversée lorsque l'oléfine possède un groupement électroattracteur tel un ester ou un amide. Par exemple, le produit linéaire est obtenu exclusivement lorsque l'acrylate de méthyle (ou d'éthyle) est utilisé comme accepteur de Heck.<sup>143b</sup> Considérant ces facteurs sur la réaction de Heck, nous avons émis les hypothèses suivantes :

- 1) Le développement d'une réaction de Heck sur des 1,2,3,4-tétrahydropyridines donnerait accès à une synthèse stéréosélective de 1,2,3,6-tétrahydropyridines 2,6-disubstituées.
- 2) La régiosélectivité de la carbopalladation pourrait être inversée en modifiant la nature du mécanisme afin d'obtenir des 1,2,3,4-tétrahydropyridines 2,5-disubstituées.
- 3) Il serait possible de dériver les produits de la réaction de Heck afin d'obtenir des pipéridines de façon stéréosélective.

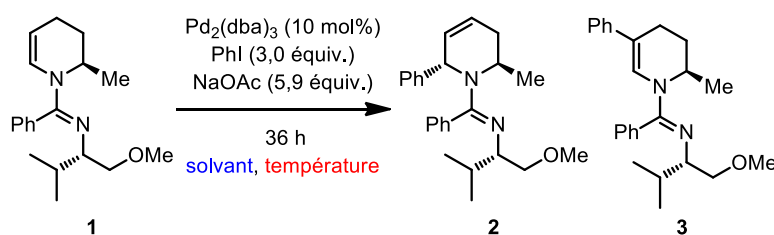
En comparaison avec la séquence d'iodation/Suzuki, le développement d'une méthode régiosélective de Heck permettrait d'obtenir plus rapidement différents motifs de substitution, et ce, sans avoir recours à une préactivation de l'énamide. De plus, la réaction de Heck impliquerait l'usage d'halogénures d'aryle ou de vinyle, produits qui, contrairement aux boroximes utilisées dans la réaction de Suzuki, sont commercialement disponibles.

## 2.3 Études préliminaires et optimisation

### 2.3.1 Études préliminaires et preuve de concept

Afin de vérifier ces hypothèses, Larivée a préalablement soumis la 1,2,3,4-tétrahydropyridine 2-substituée **1** à différentes conditions de Heck. Des conversions acceptables vers **3** ont été observées en chauffant considérablement la réaction en présence de solvants polaires non-protiques tels le DMF ou le DMSO (**Tableau 5**).

**Tableau 5.** Étude préliminaire de la réactivité des 1,2,3,4-tétrahydropyridines<sup>a</sup>



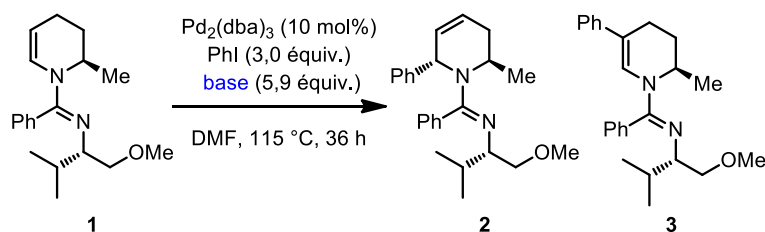
Entrée	Solvant	Température (°C)	Rendement <b>3</b> (%) <sup>b</sup>
1	MeCN	40	5
2	MeCN	82	10
3	Toluène	110	15
4	1,4-dioxane	102	5
5	DMF	115	75
6	alcool <i>t</i> -amylique	102	<5
7	DMSO	115	65
8	DMAc	115	49

<sup>a</sup> Résultats obtenus par Alexandre Larivée. <sup>b</sup> Conversion obtenue par <sup>1</sup>H RMN avec 1,1,2-trichloroéthylène comme standard interne.

Il est à noter que dans aucune des réactions suivantes le produit voulu d'arylation en position 6 (**2**) n'a été observé. Cette régiosélectivité est à l'inverse des résultats antérieurs rapportés dans la littérature.<sup>143</sup> Les hypothèses concernant le mécanisme réactionnel et le problème de la régiosélectivité seront discutées plus loin dans ce chapitre.

La source de base a ensuite été optimisée, ce qui a permis de remarquer que le NaOAc est la base optimale (**Tableau 6**). De plus, la combinaison d'Ag<sub>3</sub>PO<sub>4</sub> avec NaOAc résulte en une conversion un peu plus élevée. Les temps réactionnels étant nettement trop longs, de 24 à 36 heures, le mode de chauffage par micro-ondes a été brièvement exploré. Dans ces conditions, la 1,2,3,4-tétrahydropyridine **3** a été isolée avec un rendement de 51% après 35 minutes de réaction en présence de 5 mol% de Pd<sub>2</sub>(dba)<sub>3</sub> (**Schéma 61**).

**Tableau 6.** Optimisation de la source de base<sup>a</sup>

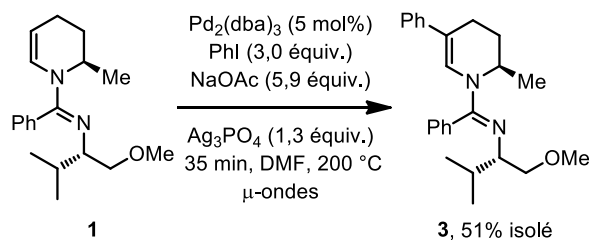


Entrée	Base	Rendement <b>3</b> (%) <sup>b</sup>
1	NaOAc	75
2	Ag <sub>3</sub> PO <sub>4</sub>	45
3	DTBMP	15
4	K <sub>2</sub> CO <sub>3</sub>	30
5	NaOAc/Ag <sub>3</sub> PO <sub>4</sub>	81
6	NaOAc/TBAB	60

<sup>a</sup> Résultats obtenus par Alexandre Larivée.

<sup>b</sup> Conversion obtenue par <sup>1</sup>H RMN avec 1,1,2-trichloroéthylène comme standard interne.

**Schéma 61.** Arylation sur **1** effectuée sous irradiation de micro-ondes

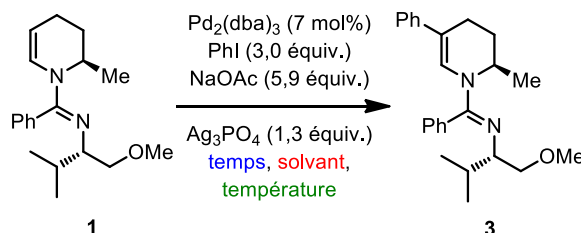


### 2.3.2 Optimisation de la réaction vers des 1,2,3,4-tétrahydropyridines 2,5-disubstituées

Pour poursuivre les travaux d'Alexandre Larivée, nous avons décidé d'optimiser cette réaction en identifiant différents paramètres problématiques dont l'ajustement pourrait amener à l'augmentation de l'efficacité de la catalyse. En effet, la température de la réaction est excessivement élevée. Qui plus est, la réaction est effectuée dans un micro-onde, ce qui diminue son applicabilité sur grande échelle.<sup>144</sup> De plus, le DMF peut se décomposer à haute température en présence de bases ou d'acides.<sup>145</sup>

Dans un premier temps, j'ai décidé de faire varier la température et la source de solvant, avec 7 mol% de Pd<sub>2</sub>(dba)<sub>3</sub> (**Tableau 7**).

**Tableau 7.** Variation du solvant et de la température



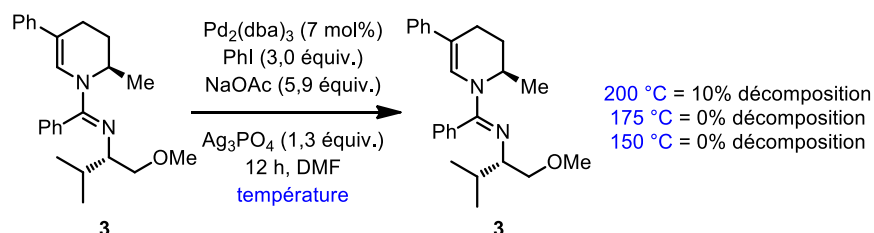
Entrée	Temps	Chauffage	Solvant	Température (°C)	Rendement <b>3</b> (%) <sup>a</sup>
1	30 min	μ-ondes	DMF	200	48
2	30 min	μ-ondes	NMP	200	40
3	30 min	μ-ondes	DMA	200	25
4	12 h	bain huile	DMF	150	42
5	12 h	bain huile	DCE	150	0
6	12 h	bain huile	DME	150	0

<sup>a</sup> Rendement obtenu par <sup>1</sup>H RMN avec 1,3,5-triméthoxybenzène comme standard interne. Réaction effectuée dans un tube scellé.

Le rendement pour la réaction chauffée à 150 °C pendant 12 heures dans un bain d'huile est similaire à celui obtenu avec un chauffage aux micro-ondes à 200 °C (42%

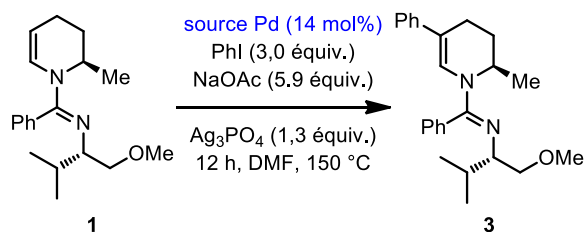
versus 48%). Afin de déterminer si le chauffage conventionnel est plus profitable que le chauffage à 200 °C aux micro-ondes, je me suis demandé si le produit final de la réaction est stable à ces hautes températures. Pour ce faire, le produit **3** pur a été soumis à un chauffage soutenu à différentes températures, puis la conversion du produit a été calculée afin de quantifier la décomposition (**Schéma 62**).

**Schéma 62.** Étude de la stabilité thermique du produit



La décomposition du produit a été observée par  $^1\text{H}$  RMN versus 1,3,5-triméthoxybenzène comme standard interne

À 200 °C, le produit final est sensiblement instable et commence à se décomposer après 12 heures (~10%). Il est alors plus profitable d'effectuer la réaction à des températures plus basses. Afin d'obtenir une catalyse plus efficace, la source de palladium a par la suite été optimisée (**Tableau 8**). La quantité de palladium a été fixée à 14 mol% afin de comparer les résultats avec la catalyse effectuée en présence de 7 mol% de  $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ . La réaction procure un meilleur rendement en présence de  $\text{PdCl}_2(\text{dppf})\cdot\text{CHCl}_3$  en lieu et place de  $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$  dans des conditions similaires (80% versus 42% par  $^1\text{H}$  RMN). Il a été démontré que l'angle de morsure ou « bite angle » du ligand biphosphine dppf est assez large (99°) et son rôle dans la catalyse est important.<sup>146</sup> Ce dernier sera illustré lors de la discussion sur le mécanisme réactionnel (section 2.5).

**Tableau 8.** Variation de la source de palladium

Entr\u00e9e	Source palladium	Rendement <b>3</b> (%) <sup>a</sup>
1	Pd(OAc) <sub>2</sub> (PPh <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	5
2	Pd(OAc) <sub>2</sub>	21
3	Pd <sub>2</sub> (allyl) <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub>	0 <sup>b</sup>
4	PdCl <sub>2</sub>	59
5	PdI <sub>2</sub>	75% (54%) <sup>c</sup>
6	Pd(PCy <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub>	55
7	Pd(dba) <sub>2</sub>	28
8	PdCl <sub>2</sub> (dppf)•CHCl <sub>3</sub>	80% (64%) <sup>c</sup>
9	Aucune	0

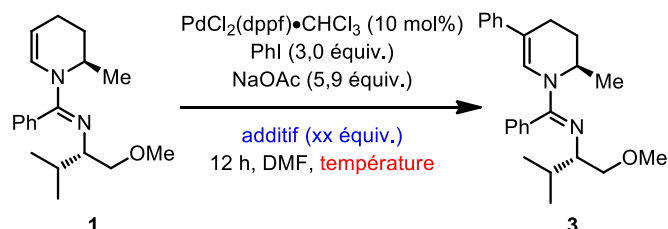
<sup>a</sup> Rendement obtenu par <sup>1</sup>H RMN avec 1,3,5-trim\u00e9thoxybenz\u00e8ne comme standard interne. R\u00e9action effectu\u00e9e dans un tube scell\u00e9. <sup>b</sup> Une quantit\u00e9 de 7 mol% de catalyseur a \u00e9t\u00e9 utilis\u00e9e. <sup>c</sup> Rendement isol\u00e9.

La nature et la quantit\u00e9 de l'additif (ici le sel d'argent) ont ensuite \u00e9t\u00e9 modifi\u00e9es (**Tableau 9**). De plus, une quantit\u00e9 de 10 mol% de catalyseur a \u00e9t\u00e9 utilis\u00e9e plut\u00f4t que 14 mol%. La catalyse est nettement plus efficace avec Ag<sub>3</sub>PO<sub>4</sub> et Ag<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> plut\u00f4t qu'avec la majorit\u00e9 des autres sels d'argent disponibles commercialement. Des rendements optimaux ont \u00e9t\u00e9 obtenus en traitant **1** en pr\u00e9sence de 0,6 \u00e9quivalent d'Ag<sub>3</sub>PO<sub>4</sub> \u00e0 150 \u00b0C (entr\u00e9e 12).

Nous avons finalement fait varier la quantit\u00e9 de base et la nature de l'halog\u00e9nure d'aryle (**Tableau 10**). En pr\u00e9sence de 5,9 \u00e9quivalents de base, la r\u00e9action est h\u00e9t\u00e9rog\u00e8ne et contient beaucoup de solides en suspension. L'agitation de la r\u00e9action est donc plus efficace en utilisant moins de base. En diminuant la quantit\u00e9 de base introduite \u00e0 la r\u00e9action, le

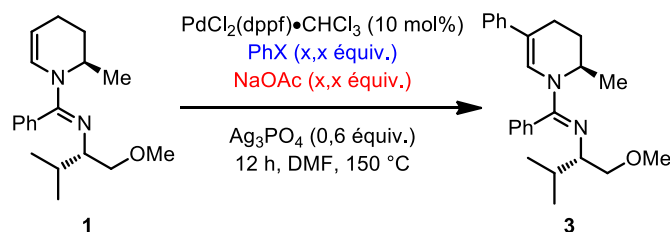
rendement pour la 1,2,3,4-tétrahydropyridine **3** augmente. Un rendement optimal est obtenu en utilisant 1,2 équivalent de NaOAc (92% par <sup>1</sup>H RMN, 84% isolé).

**Tableau 9.** Variation de la source et de la quantité de l'additif



Entrée	Additif	Quantité (équiv.)	Température (°C)	Rendement <b>3</b> (%) <sup>a</sup>
1	Ag <sub>2</sub> CO <sub>3</sub>	0,65	150	45
2	AgOTf	1,30	150	21
3	Ag <sub>2</sub> O	0,65	150	0
4	AgClO <sub>4</sub>	1,30	150	26
5	AgBF <sub>4</sub>	1,30	150	23
6	AgNO <sub>3</sub>	1,30	150	29
7	AgOAc	1,30	150	23
8	AgOTs	1,30	150	0
9	AgPF <sub>6</sub>	1,30	150	30
10	Ag <sub>3</sub> PO <sub>4</sub>	0,433	150	50
11	Ag <sub>3</sub> PO <sub>4</sub>	0,50	150	67
12	Ag <sub>3</sub> PO <sub>4</sub>	0,60	150	78 (75) <sup>b</sup>
13	Ag <sub>3</sub> PO <sub>4</sub>	1,00	150	73
14	Ag <sub>3</sub> PO <sub>4</sub>	0,60	175	(68) <sup>b</sup>
15	Ag <sub>3</sub> PO <sub>4</sub>	0,60	125	54
16	Ag <sub>3</sub> PO <sub>4</sub>	0,60	100	15

<sup>a</sup> Rendement obtenu par <sup>1</sup>H RMN avec 1,3,5-triméthoxybenzène comme standard interne. Réaction effectuée dans un tube scellé. <sup>b</sup> Rendement isolé.

**Tableau 10.** Variation de la quantité de base et de la nature de l'halogénure d'aryle

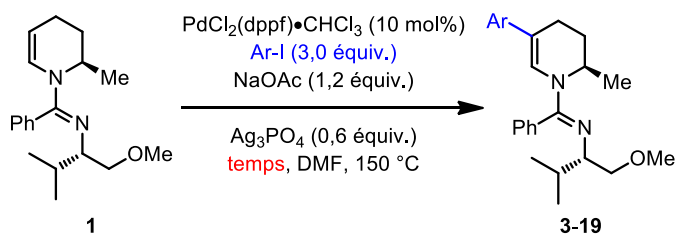
Entrée	NaOAc (équiv.)	PhX (équiv.)	Rendement <b>3</b> (%) <sup>a</sup>
1	5,9	PhI (3,0 équiv.)	78
2	4,0	PhI (3,0 équiv.)	83
3	2,0	PhI (3,0 équiv.)	87 (80) <sup>b</sup>
4	1,2	PhI (3,0 équiv.)	92 (84) <sup>b</sup>
5	Aucune	PhI (3,0 équiv.)	67
6	1,2	PhI (2,0 équiv.)	75
7	1,2	PhBr (3,0 équiv.)	40
8	1,2	PhCl (3,0 équiv.)	5

<sup>a</sup> Rendement obtenu par  $^1\text{H}$  RMN avec 1,3,5-triméthoxybenzène comme standard interne. Réaction effectuée dans un tube scellé. <sup>b</sup> Rendement isolé.

## 2.4. Étendue de la réaction d'arylation sur des 1,2,3,4-tétrahydropyridines

Suite à l'optimisation des conditions d'arylation en position 5 des 1,2,3,4-tétrahydropyridines, nous avons entrepris d'explorer l'étendue de la réaction d'arylation afin de vérifier à quel point la régiosélectivité sur **1** peut être généralisée (**Tableau 11**). Dans un premier temps, la tétrahydropyridine **1** a été traitée dans les conditions optimales décrites précédemment en variant la nature de l'iodure d'aryle.



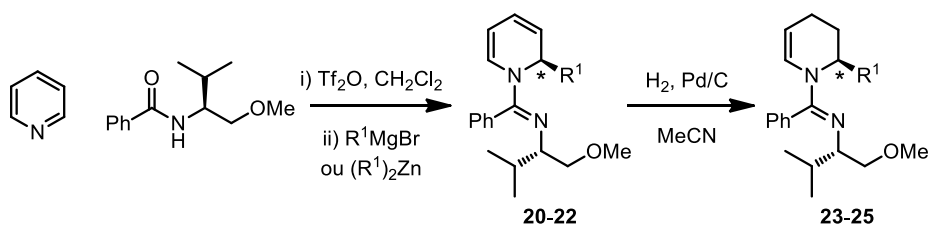
**Tableau 11.** Étude de l'étendue de la réaction en variant l'iodure d'aryle

Entrée	Aryl-I	Temps (h)	Rendement (%) <sup>a</sup>	Entrée	Aryl-I	Temps (h)	Rendement (%) <sup>a</sup>
1		6	84 ( <b>3</b> )	10		24	55 ( <b>12</b> )
2		6	80 ( <b>4</b> )	11		6	75 ( <b>13</b> )
3		6	75 ( <b>5</b> )	12		12	46 ( <b>14</b> )
4		6	85 ( <b>6</b> )	13		24	21 ( <b>32</b> ) ( <b>15</b> )
5		8	71 ( <b>7</b> )	14		16	33 ( <b>50</b> ) <sup>b</sup> ( <b>16</b> )
6		12	76 ( <b>8</b> )	15		24	0 ( <b>17</b> )
7		12	64 ( <b>9</b> )	16		24	0 ( <b>18</b> )
8		12	68 ( <b>10</b> )	17		24	0 ( <b>19</b> )
9		16	68 ( <b>11</b> )				

<sup>a</sup> Rendement pour le produit isolé. <sup>b</sup> La réaction a été effectuée en présence de 15 mol% de  $\text{PdCl}_2(\text{dppf})\cdot\text{CHCl}_3$ .

En présence d'iodures d'aryle possédant un groupement électrodonneur, la réaction d'arylation est complète après 6 à 8 heures de réaction (entrées 1 à 5). Dans tous les cas, les produits d'arylation en position 5 sont les uniques régioisomères observés. De plus, en appliquant les conditions optimales avec ces iodures, la conversion de **1** vers les produits **3** à **7** est complète. La réaction peut être effectuée en présence d'iodures d'aryle plus encombrés (un rendement de 75% pour **13** a été isolé en utilisant le 1-iodonaphtalène). Avec des iodures d'aryle possédant des groupements électroattracteurs (entrées 6 à 10), des temps de réaction de 12 à 24 heures sont nécessaires afin d'obtenir des rendements acceptables. Dans ces expériences, les conversions vers les produits **8** à **12** ne sont pas complètes et la présence du produit de départ **1** peut être détectée dans le brut réactionnel. Différents iodures d'hétéroaryle ont également été testés. Ceux-ci donnent des rendements mitigés, mais une charge de 15 mol% en catalyseur peut être employée afin d'obtenir de meilleurs rendements (entrées 12-14). Certains iodures d'aryle n'ont tout simplement pas donné de conversion appréciable et le produit de départ a été récupéré au cours de ces expériences (entrées 15 à 17).

**Tableau 12.** Synthèse de différentes 1,2,3,4-tétrahydropyridines 2-substituées



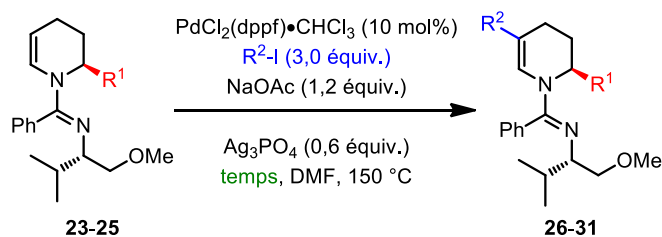
Entrée	R <sup>1</sup>	Rendement (%)	
		1 <sup>ère</sup> étape <sup>a</sup>	2 <sup>ème</sup> étape
1	Et	73 ( <b>20</b> )	58 ( <b>23</b> )
2	Ph	89 ( <b>21</b> )	79 ( <b>24</b> )
3	2-Furyl	68 ( <b>22</b> )	78 ( <b>25</b> )

<sup>a</sup> Rendement isolé. r.d. >95 :5 et r.r. >95 :5 pour les dihydropyridines.

Afin de démontrer que la méthode d'arylation peut être appliquée à diverses 1,2,3,4-tétrahydropyridines, le substituant en position 2 de **1** a été varié. En effet, quelques 1,2,3,4-tétrahydropyridines 2-substituées (**23** à **25**) ont été synthétisées en utilisant la séquence de désaromatisation de pyridine/hydrogénation développée par Alexandre Lemire, durant ses études de doctorat dans le groupe du professeur Charette (**Tableau 12**).<sup>125,147</sup>

Les tétrahydropyridines **23** à **25** ont ensuite été soumises aux conditions optimales d'arylation afin de vérifier si différents groupements en position 2 sont tolérés (**Tableau 13**).

**Tableau 13.** Arylation directe de 1,2,3,4-tétrahydropyridines en variant la position 2



Entrée	R <sup>1</sup>	R <sup>2</sup> -I	Temps (h)	Rendement (%) <sup>a</sup>
1	Éthyle		6	71 ( <b>26</b> )
2	Phényle		6	73 ( <b>27</b> )
3	2-Furyyle		6	73 ( <b>28</b> )
4	Phényle		6	83 ( <b>29</b> )
5	Phényle		6	75 ( <b>30</b> )
6	Phényle		20	58 ( <b>31</b> )

<sup>a</sup> Rendement pour le produit isolé.

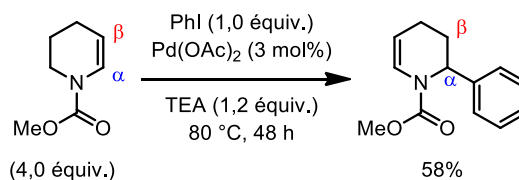
En comparant la réactivité des iodures d'aryle portant des groupements électroattracteurs avec ceux possédant des groupements électrodonneurs, la tendance observée au **Tableau 13** est similaire à celle du **Tableau 11**. Pour chacune des entrées, les produits d'arylation observés sont uniquement les régioisomères 2,5-disubstitués.

## 2.5. Hypothèses sur le mécanisme réactionnel

### 2.5.1. Littérature sur la réaction de Heck

L'absence de la formation du produit **2** au profit de la régiosélectivité complète de l'arylation en position 5 (**3**) est surprenante. En effet, à l'instar de la première hypothèse émise à la section **2.2**, la sélectivité obtenue est à l'opposé des résultats antérieurs de la littérature pour une réaction de Heck<sup>148</sup> sur des systèmes similaires. Par exemple, le groupe Hallberg a rapporté des conditions  $\alpha$ -régiosélectives de Heck sur les énamides possédant un groupement carbamate (**Schéma 63**).<sup>149</sup> Seuls les produits d'arylation en position  $\alpha$  de l'oléfine ont été détectés.

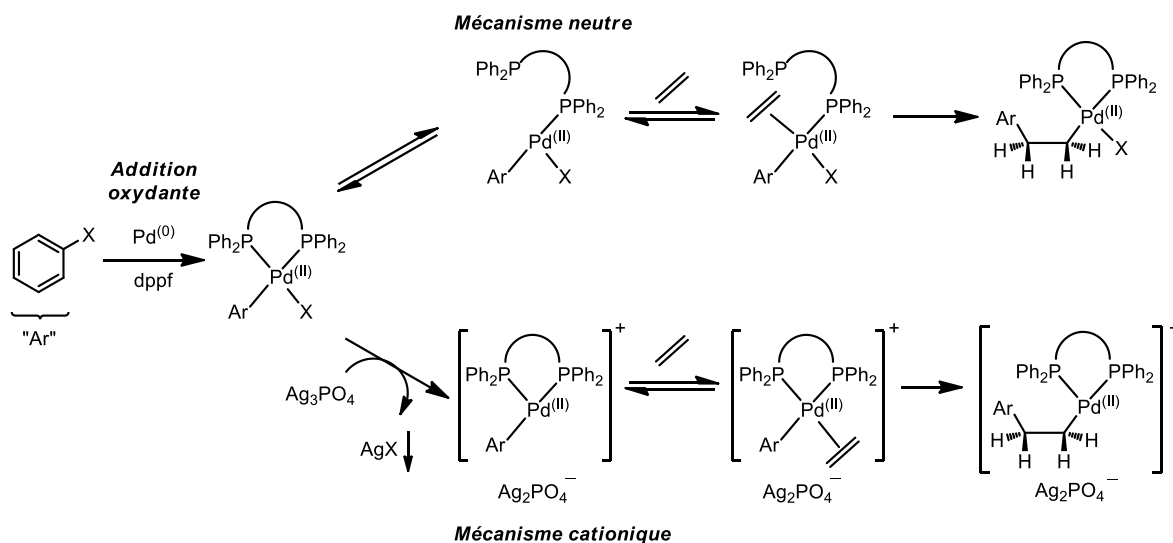
**Schéma 63.** Réaction de Heck  $\alpha$ -régiosélective sur des énamides cycliques



Dans ces conditions, l'alcène formé suite à la réaction de Heck migre complètement dans les conditions optimales. Cette migration est due à l'insertion *syn* d'une espèce I-Pd-H sur l'oléfine de la 1,2,5,6-tétrahydropyridine souhaitée suivie d'une élimination  $\beta$  *syn* d'un lien C-H. Malheureusement, cette migration n'a pas été observée dans les conditions optimales présentées dans la section précédente, au quel cas, il aurait fallu la rapporter au mécanisme de Heck. Cependant, lorsque qu'un équivalent de sel d'argent est ajouté comme additif dans les conditions de Hallberg, cette réaction de migration est supprimée.<sup>150</sup>

Comme mentionné brièvement aux sections précédentes, la réaction de Heck peut procéder par deux mécanismes distincts : le mécanisme neutre (non-polaire) ou le mécanisme cationique (polaire). Le mécanisme neutre est normalement proposé lorsqu'un halogénure d'aryle ou de vinyle (chlorure, bromure ou iodure) réagit avec une oléfine en présence de ligands monophosphine et d'un catalyseur de palladium. Dans certains cas, la réaction peut aussi être efficace sans ligand en utilisant exclusivement des iodures d'aryle.<sup>151</sup> En contrepartie, le mécanisme cationique est invoqué lorsque des triflates<sup>152</sup> d'aryle ou de vinyle sont utilisés en présence de ligands bidentés  $\sigma$ -donneurs de type biphosphine ou 2,2'-bipyridine (incluant des dérivés tels la 1,10-phénanthroline ou la néocuproïne).<sup>153</sup> Une autre technique implique l'ajout de sels d'argent<sup>154</sup> ou de thallium<sup>155</sup> avec un halogénure d'aryle. Ces sels favorisent la formation irréversible d'un intermédiaire palladium cationique à 14 électrons par la séquestration et la précipitation d'halogénures d'argent suite à l'addition oxydante du palladium (0) dans le lien Aryl-X (où X = Cl, Br ou I). Le **Schéma 64** suivant illustre les différences entre ces deux mécanismes.<sup>143b</sup>

**Schéma 64.** Mécanismes neutre et cationique de Heck

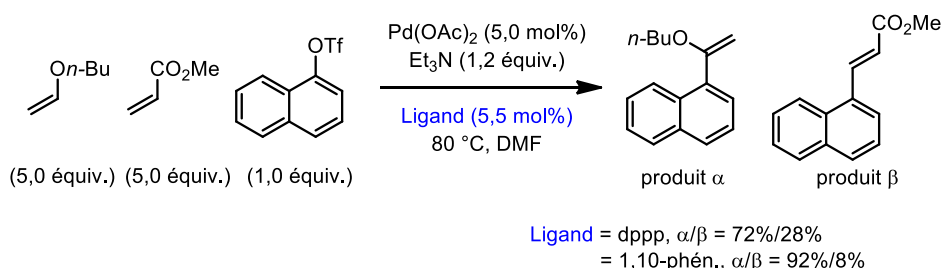


Le rôle du ligand biphosphine employé au cours d'une réaction de Heck varie selon la nature du mécanisme. Si la réaction emprunte le mécanisme neutre, la dissociation réversible d'une des phosphines de la sphère de coordination du palladium précède l'étape

de coordination de l'oléfine avec le palladium.<sup>156</sup> Ceci est possible avec des ligands monodentés ou bidentés avec un angle de morsure plus grand que 90° (pour un complexe de géométrie plan carré, les angles parfaits entre les ligands sont de 90°).<sup>153a</sup> Inversement, lors d'un mécanisme de type cationique, l'abstraction de l'halogénure du palladium permet une coordination de l'oléfine avec le catalyseur sans la dissociation d'aucune phosphine du ligand bidenté. Ce détail mécanistique est expérimentalement supporté par le fait que les réactions de Heck empruntant le mécanisme neutre peuvent être considérablement ralenties ou stoppées après l'addition de ligands biphosphines.<sup>155</sup> Dans ces cas, la dissociation de la phosphine au profit de la coordination de l'oléfine n'est pas thermodynamiquement favorisée.

De plus, lorsqu'il est question d'employer une oléfine riche ou pauvre en électrons, les complexes cationique et neutre réagissent différemment selon la nature électronique de l'oléfine. En effet, il est connu que le complexe neutre réagit plus rapidement avec les oléfines pauvres en électrons et que le complexe cationique possède une plus grande affinité avec les oléfines riches en électrons.<sup>157</sup> La coordination d'un système  $\pi$  de l'oléfine avec le complexe cationique augmente la polarisation du lien Pd–Ar afin de diriger l'insertion migratoire de l'aryle sur le carbone ayant la densité électronique la plus faible.<sup>143b</sup> Cette affirmation a été vérifiée expérimentalement par le groupe Cabri en soumettant l'acrylate de méthyle et le vinyle butyle éther (VBE) à des expériences de compétition avec un triflate d'aryle (**Schéma 65**).

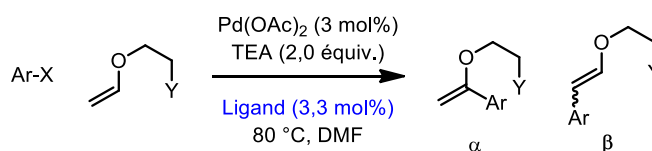
**Schéma 65.** Expérience de compétition entre l'acrylate de méthyle et le VBE



La régiosélectivité peut aussi être dictée par l'encombrement stérique autour de l'alcène. En effet, lorsque le mécanisme neutre de Heck est prédominant, la régiosélectivité

( $\alpha$  ou  $\beta$ ) est influencée par l'encombrement stérique. La présence d'un groupement chélatant sur l'oléfine permet aussi de moduler la régiosélectivité de la réaction de Heck. Par exemple, les groupes Hallberg et Badone ont trouvé qu'un éther d'énol acyclique possédant un groupement  $\beta$ -diphénylphosphine ou  $\beta$ -*N,N*-diméthylamine donne le produit linéaire, peu importe si un triflate ou un halogénure d'aryle est utilisé (**Tableau 14**).<sup>158</sup> La régiosélectivité pour la position  $\beta$  est obtenue avec des iodures, des bromures ou des triflates d'aryle (entrées 1-3, 6 et 7). En présence d'un groupement chélatant « NMe<sub>2</sub> » ou « PPh<sub>2</sub> », l'éther d'énol agit comme ligand bidenté stable dirigeant ainsi l'arylation en position  $\beta$ . Or, la régiosélectivité de l'arylation peut être totalement inversée si le ligand dppf est utilisé dans la réaction en compagnie de triflate d'aryle (entrée 4).

**Tableau 14.** Formation régiosélective du produit linéaire en utilisant un éther d'énol modifié



Entrée	Y	Ar-X	Ligand	Ratio $\alpha$ : $\beta$	Rendement $\alpha$ ou $\beta$ (%)
1	NMe <sub>2</sub>	PhI	Aucun	3 :97	82 ( $\beta$ )
2	NMe <sub>2</sub>	PhBr	PPh <sub>3</sub>	4 :96	52 ( $\beta$ )
3	NMe <sub>2</sub>	PhOTf	PPh <sub>3</sub>	1 :99	95 ( $\beta$ )
4	NMe <sub>2</sub>	PhOTf	dppf	99 :1	95 ( $\alpha$ )
5	NMe <sub>2</sub>	PhOTf	dppf/Cl <sup>-a</sup>	8 :92	93 ( $\beta$ )
6	PPh <sub>2</sub>	3-CNPhOTf	Aucun	<1 :99	75 ( $\beta$ )
7	PPh <sub>2</sub>	4-NO <sub>2</sub> PhOTf	Aucun	<1 :99	81 ( $\beta$ )

<sup>a</sup> 5 équivalents de LiCl ont été ajoutés à la réaction.

Dans ce cas, le ligand dppf occupe deux positions dans la sphère de coordination du palladium cationique et l'effet chélatant et directeur du groupement « NMe<sub>2</sub> » est inhibé. L'utilisation d'ions chlorure en présence de dppf permet de rétablir la régiosélectivité pour

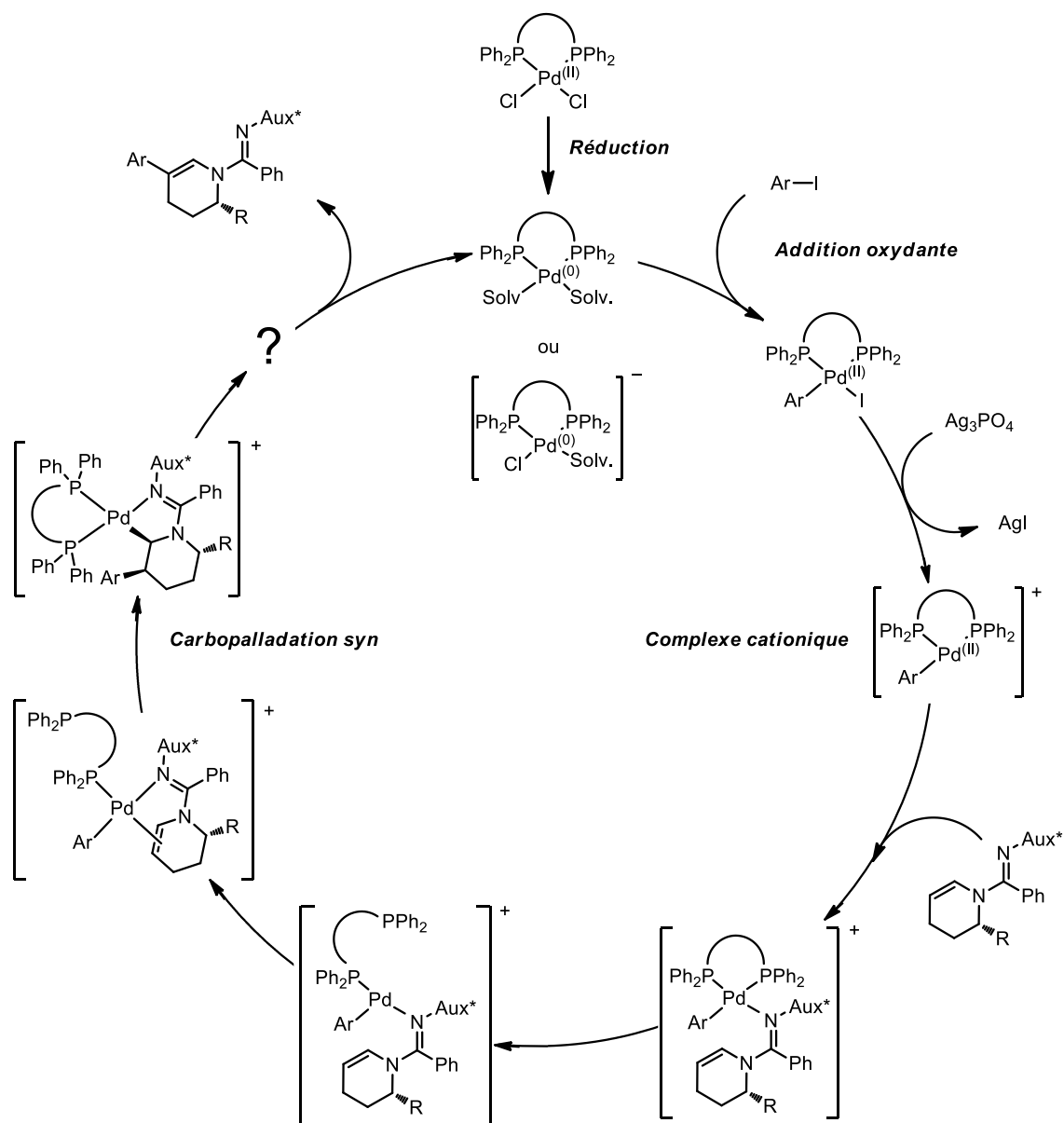
le produit linéaire en favorisant un mécanisme neutre via la chélation de « NMe<sub>2</sub> » (entrée 5).

### 2.5.2. Proposition d'un mécanisme de Heck $\beta$ -sélectif et cationique

En considérant tous les facteurs qui influencent la régiosélectivité pour la réaction de Heck, il est maintenant possible de proposer un mécanisme qui supporte la formation sélective du produit **3** (**Schéma 66**). Premièrement, le pré-catalyseur de PdCl<sub>2</sub>(dppf)•CHCl<sub>3</sub> est réduit en catalyseur actif de palladium (0).<sup>148,159,160</sup> Ensuite, le catalyseur actif de palladium (0) effectue une addition oxydante dans le lien Aryl–I afin de reformer un intermédiaire de palladium (II). Dans les conditions optimales, l'utilisation d'une quantité stœchiométrique d'Ag<sub>3</sub>PO<sub>4</sub> supporte la voie cationique de Heck.<sup>161</sup> Afin de favoriser une sélectivité pour la position  $\beta$ , nous proposons d'impliquer l'amidine à titre de groupement directeur et chélatant. À notre avis, l'amidine doit être un ligand plus  $\sigma$ -donneur que le dppf, car jusqu'à aujourd'hui, le phénomène d'inhibition de la régiosélectivité (illustré au **Tableau 14**) n'a pas été observé. L'approche de l'oléfine est précédée par la dissociation de l'une des phosphines du ligand dppf. Cette étape est probable car le dppf possède un angle de morsure de 99°, favorisant la dissociation d'une des phosphines autour du complexe de géométrie plan carré.<sup>153</sup> Le groupement aryle est alors transféré par une carbopalladation *syn* sur l'énamide. Nous pensons que cette carbopalladation doit être diastéréosélective selon l'effet stérique du substituant pseudo-axial en position 2 qui dicte la carbopalladation sur la face inverse de celui-ci (*vide infra*).

**Schéma 66.** Arylation régiosélective en position  $\beta$  selon un mécanisme de Heck cationique

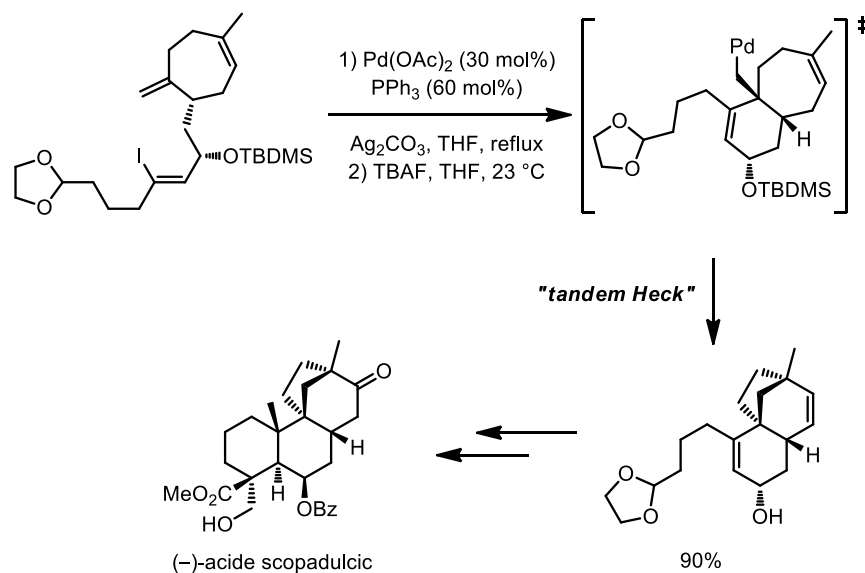




Afin de finaliser le cycle catalytique, la réaction doit inclure une étape importante où le catalyseur actif de palladium (0) est libéré. En effet, au cours d'une réaction de Heck classique, l'élimination  $\beta$  d'hydrure est l'étape qui régénère le catalyseur actif. Cette étape est *syn*-périplanaire, cinétiquement favorisée; elle définit généralement la stéréochimie de l'alcène du produit.<sup>148,162</sup> Dans un système acyclique, la rotation des liens C-C  $\text{sp}^3$  est possible ce qui permet d'obtenir le produit de stéréochimie (*E*) majoritairement. Dans un

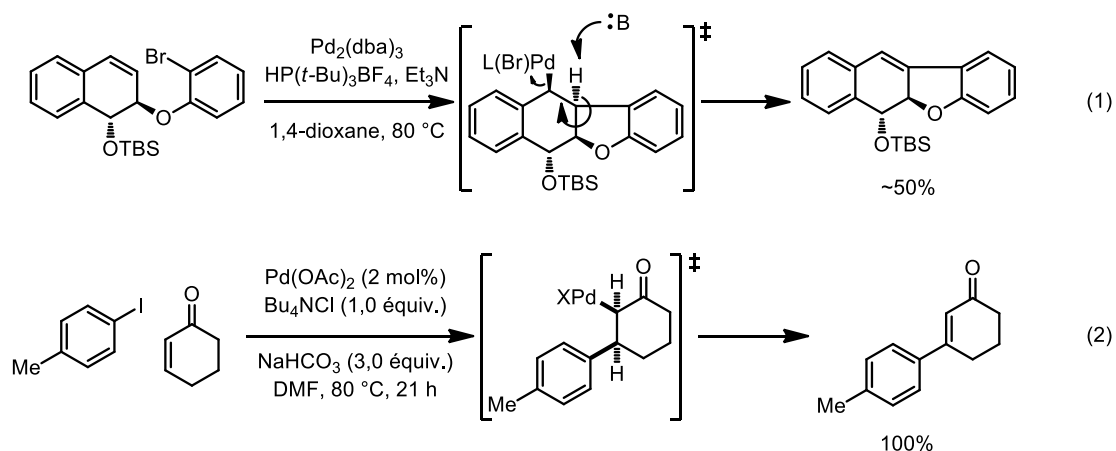
système cyclique, la rotation des liens C–C  $sp^3$  est peu probable et l'élimination  $\beta$  d'hydrure peut être un processus lent, voir se révéler impossible. Dans ces cas, le système cherche un autre lien à éliminer (par exemple l'élimination de liens Pd–SiR<sub>3</sub>),<sup>163</sup> à effectuer une migration palladotropique intramoléculaire (dans le cas d'énol),<sup>164</sup> ou à participer à une autre réaction catalytique en cascade (**Schéma 67**).<sup>165</sup>

**Schéma 67.** Réaction catalytique en cascade résultant d'un manque de liens C–H *syn* périplanaire au palladium

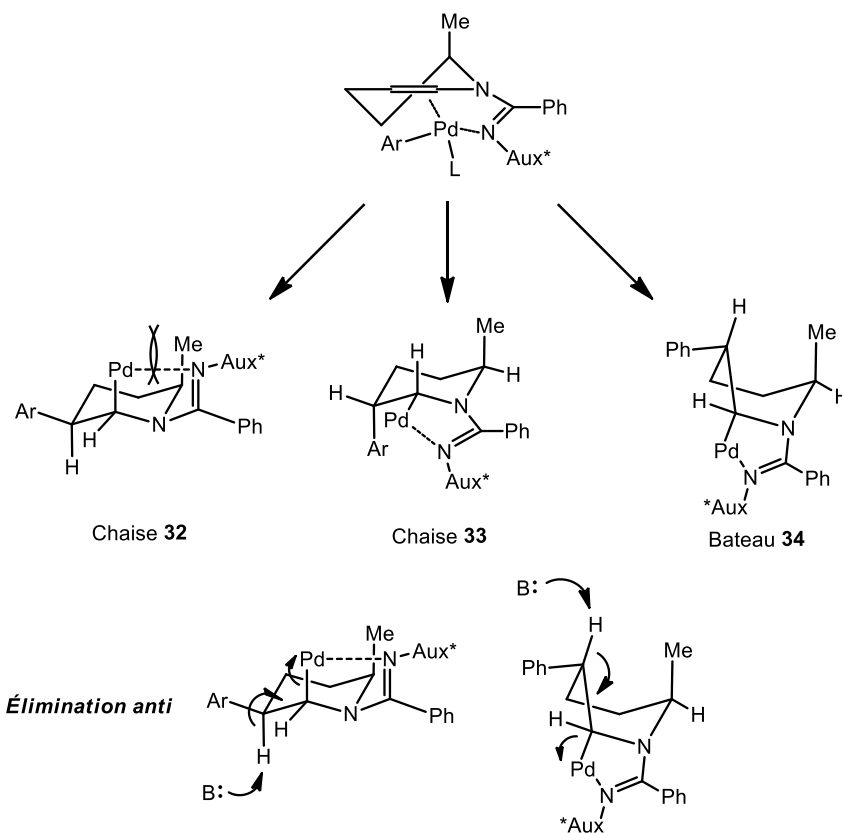


Dans le cadre précis du mécanisme présenté au **Schéma 66**, nous supposons que l'élimination  $\beta$  d'hydrure est ralentie puisque la carbopalladation *syn* place l'atome de palladium dans un plan où aucun hydrogène *syn* (ou éclipsé) n'est accessible. De plus, dans les conditions optimales, aucune des réactions alternatives de terminaison citées précédemment n'est envisageable. Pour que l'intermédiaire de palladium (II) puisse régénérer une espèce active de palladium (0), nous pensons qu'une élimination *anti* du palladium peut être impliquée. Or, peu d'exemples suggèrent une telle élimination dans la littérature. Dans la majorité des cas répertoriés,<sup>166</sup> l'hydrogène *anti* à l'atome de palladium est sur une position benzylique ou énolisable (équations 1 et 2, **Schéma 68**).<sup>167</sup>

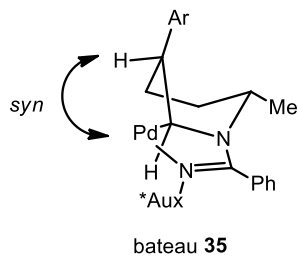
**Schéma 68.** Exemples où l'élimination est *anti* périplanaire



De plus, pour avoir une élimination *anti*, il faut que le catalyseur soit pauvre en électrons.<sup>167b</sup> Si on transpose l'élimination *anti* à notre système, on peut voir qu'il existe trois intermédiaires possibles (**32-34**) (**Figure 12**). La carbopalladation *syn* se fait par une approche « *Re* » (*syn* au substituant en position 2) ce qui donne l'intermédiaire chaise **32**. Cependant, avec l'intermédiaire **32**, le palladium est en position axiale et fait face directement au méthyle en position 2. La carbopalladation *syn* est également possible par la face inverse (approche « *Si* ») du substituant en position 2, résultats conduisant aux intermédiaires chaise **33** et bateau **34**. À cause de la tension de cycle, la conformation bateau **34** est plus haute en énergie que la chaise **33**, mais permet une élimination *syn* avec le proton et le palladium 180° l'un de l'autre. Or, en plaçant le palladium en position équatoriale avec **33**, l'élimination *anti*-périplanaire n'est pas favorisée, car les substituants ne sont pas à 180° à l'un de l'autre. Il nous est difficile de prédire quel intermédiaire permet la formation de la 1,2,3,4-tétrahydropyridine 2,5-disubstituée. Pourtant, la chaise **33** ou le bateau **34** sont les intermédiaires les moins encombrés par rapport à **32** et ils ont beaucoup plus de chance d'être favorisés. Une conformation bateau **35** haute en énergie peut aussi être invoquée pour permettre une élimination β d'hydrure *syn* (**Figure 13**).

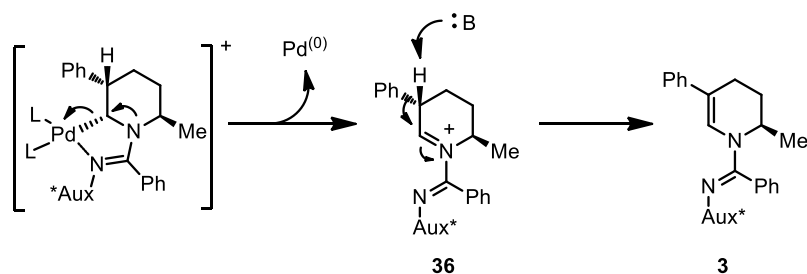


**Figure 12** Élimination  $\beta$  d'hydruire *anti* sur l'intermédiaire pipéridine



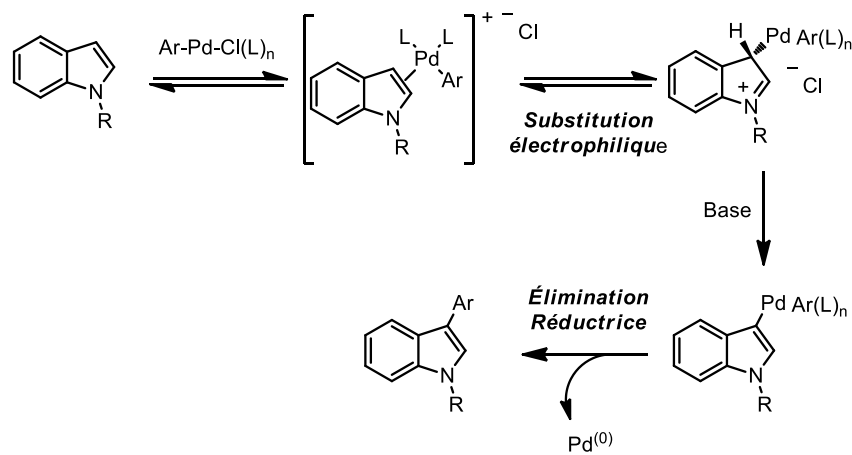
**Figure 13.** Conformation bateau **35** permettant une élimination  $\beta$  d'hydruire *syn*

L'élimination de l'atome de palladium, qui agit comme groupement partant, peut se faire également avec la participation de l'atome d'azote, afin de former un intermédiaire iminium **36** (Schéma 69). La formation de l'énamide **3** peut alors être expliquée par la tautomérisation de l'iminium en conditions basiques.

**Schéma 69.** Reformation de l'énamide par la participation de l'atome d'azote

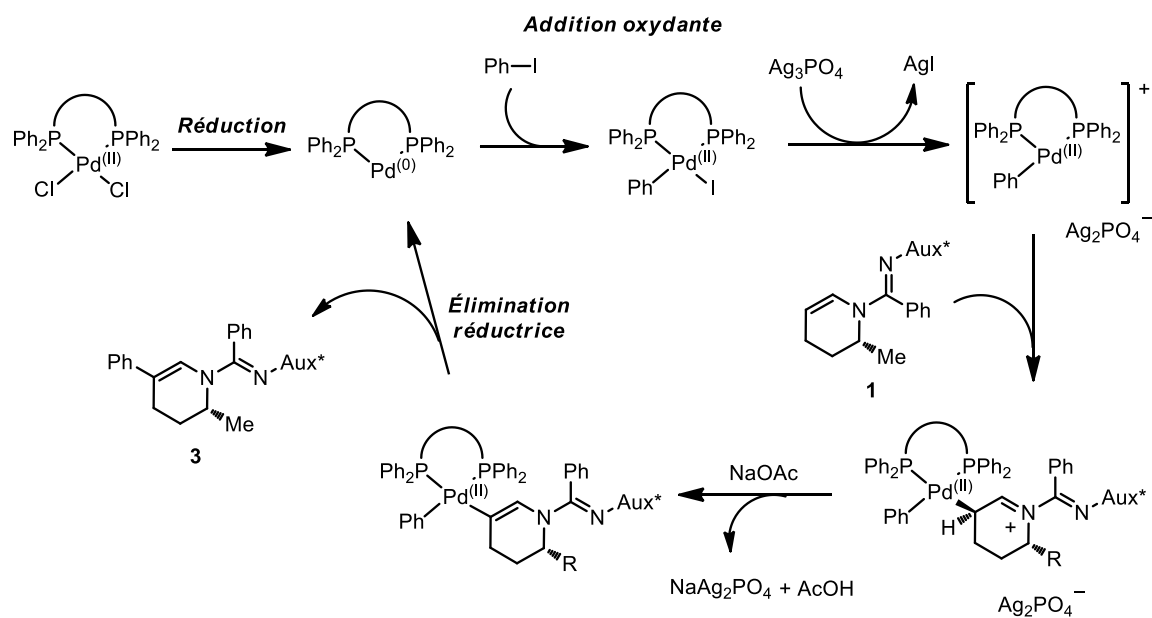
### 2.5.3. Proposition d'un mécanisme alternatif d'arylation d'énamide

Le précédent mécanisme de Heck implique l'utilisation d'une espèce de palladium cationique dans l'étape de carbopalladation, mais nous pouvons proposer un mécanisme divergeant impliquant l'énamide comme nucléophile. Après l'addition oxydante dans le lien aryl-I et l'abstraction de l'iodure, l'espèce de palladium cationique est considérée comme un électrophile.<sup>168</sup> Tel que mentionné précédemment, selon un mécanisme cationique de Heck donnant la régiosélectivité  $\alpha$ , l'insertion migratoire de l'aryle se fait sur le carbone avec la densité de charge la plus faible. Or, on peut supposer que l'énamide se lie avec l'espèce cationique par un mécanisme de substitution électrophile. Ce type de mécanisme a été précédemment proposé par le groupe Sames pour l'arylation d'indoles en position 3 (**Schéma 70**).<sup>169,170</sup>

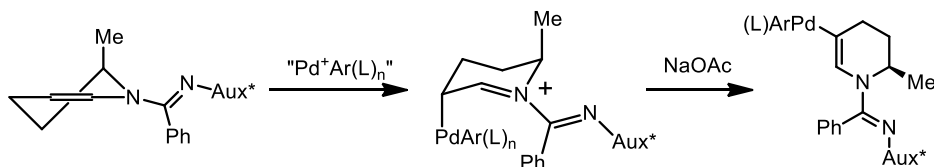
**Schéma 70.** Arylation en position 3 sur des indoles par palladation électrophile

En s'appuyant sur les exemples littéraires sur la palladation électrophile d'indoles, nous croyons qu'il est souhaitable d'avoir recours à un mécanisme de substitution électrophile en position 5 sur l'énamide **1** (Schéma 71). Comme pour la carbopalladation *syn* lors de la réaction de Heck, l'énamide attaque l'espèce cationique de palladium de façon stéréosélective sur la face inverse au groupement pseudo-axial en position 2 (Schéma 72).

**Schéma 71.** Palladation électrophile en position 5 de l'énamide



**Schéma 72.** Stéréosélectivité pour la substitution électrophile

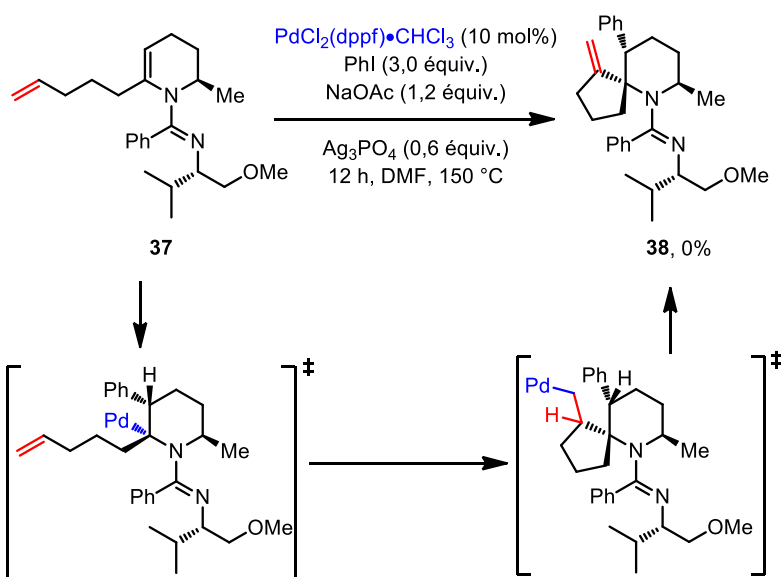


#### 2.5.4. Études mécanistiques expérimentales

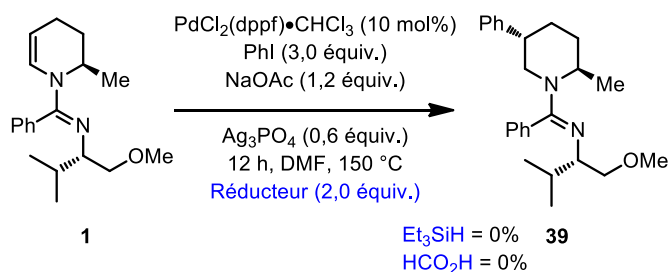
Quelques expériences ont été tentées afin de supporter un mécanisme de Heck ou de carbopalladation électrophile. Premièrement, afin de trapper l'intermédiaire de palladium après la carbopalladation sur l'énamide résultant du mécanisme de Heck, il est apparu essentiel de synthétiser un substrat contenant un alcène en position 6 (**37**). Pour ce faire, la

séquence que nous avons employée implique une  $\alpha$ -lithiation dirigée en position 6 suivie d'une substitution électrophile avec un iodure d'alkyle. Or, lorsque nous avons subséquemment traité la 1,2,3,4-tétrahydropyridine **37** dans les conditions optimales de Heck, aucune conversion n'a été observée et l'énamide **37** de départ a été totalement récupérée (**Schéma 73**). Suite à cet échec, nous avons tenté une réaction de réduction en cascade en présence d'acide formique<sup>171</sup> ou de triéthylsilane.<sup>172</sup> Ces réactifs sont connus pour réduire des sels de palladium (II) en sels de palladium (0).

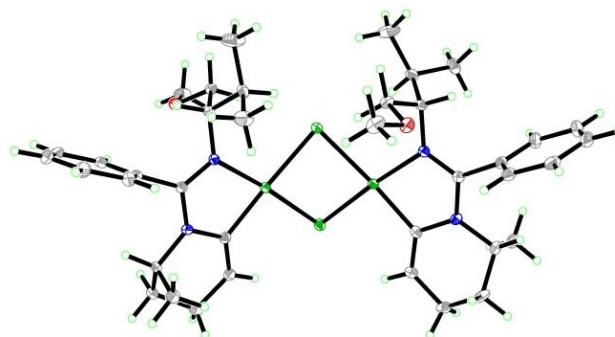
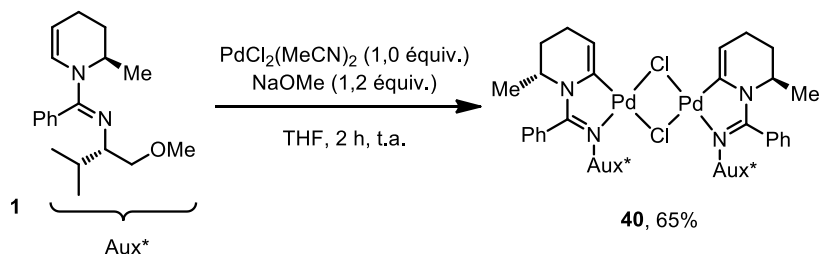
**Schéma 73.** Formation d'une 1,2,3,4-tétrahydropyridine utilisée pour une réaction de Heck en cascade



Or, lorsque ces additifs ont été rajoutés aux conditions optimales d'arylation en position 5, très rapidement le milieu réactionnel est devenu complètement noir et aucune conversion n'a été observée (**Schéma 74**). Dans ces cas, le sel de palladium  $\text{PdCl}_2(\text{dppf}) \cdot \text{CHCl}_3$  peut avoir été réduit et inactivé en palladium (0) élémentaire par la précipitation du catalyseur en palladium noir sur les parois. Dans un autre ordre d'idée, afin d'observer la complexation du substrat avec l'amidine comme ligand, nous avons traité le composé **1** en conditions basiques avec une quantité stœchiométrique de palladium  $\text{PdCl}_2(\text{MeCN})_2$  (**Schéma 75**).

**Schéma 74.** Tentatives de réduction *in situ* d'un intermédiaire de palladium (II)

En utilisant NaOMe comme base, nous avons isolé le dimère de palladacycle **40** avec de bons rendements. Selon l'analyse par diffraction de rayons X, l'atome de palladium adopte une géométrie plan carré. Cette expérience supporte l'hypothèse que l'amidine soit un bon ligand pour le palladium et que le palladium puisse être dirigé à la position 6 de la 1,2,3,4-tétrahydropyridine **1**. Malheureusement, aucun complexe organométallique n'a été isolé sans l'utilisation de base. De plus, l'implication de cette espèce dans le cycle catalytique n'a pas été démontrée, ce complexe n'étant pas actif dans les conditions optimales de Heck.

**Schéma 75.** Formation du dimère de palladacycle **40** en conditions basiques



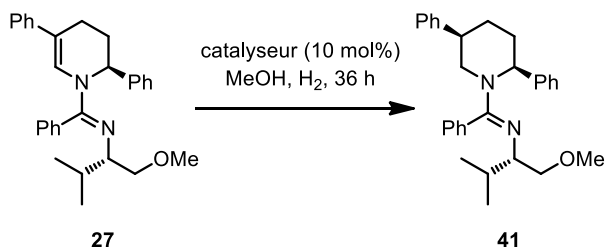
À la suite des études précédentes, il est possible de proposer un mécanisme de Heck procédant par une carbopalladation *syn* suivie d'une élimination *anti* périplanaire passant par le bateau **34** ou par une élimination *syn* périplanaire par la coformation bateau de la chaise **33**. Il existe moins de précédents littéraires sur l'arylation par palladation électrophile que sur la réaction de Heck sur des énamides. Les seuls exemples se rapportent à des indoles, des nucléophiles aromatiques, comme substrats et non des énamides.

## 2.6. Dérivatisation des 1,2,3,4-tétrahydropyridines 2,5-disubstituées

### 2.6.1. Formation de pipéridines 2,5-*cis*-disubstituées

Suite au développement de la réaction d'arylation  $\beta$ -régiosélective, nous avons décidé de dériver les produits obtenus par une réaction d'hydrogénation diastéréosélective. Alexandre Larivée a initialement développé des conditions catalytiques d'hydrogénation pour les 1,2,3,4-tétrahydropyridines 2,5-disubstituées en utilisant un mélange de méthanol et d'acide 1,1,1,-trifluoroacétique (TFA) (1 :1).<sup>142</sup> L'ajout de TFA est nécessaire à l'utilisation d'une quantité catalytique de palladium. En effet, grâce à sa grande affinité pour les métaux, l'azote de l'amidine peut agir comme un poison pour les catalyseurs d'hydrogénation à base de métaux de transition. Afin de diminuer la quantité d'acide nécessaire, une optimisation des conditions d'hydrogénation a été effectuée (**Schéma 76**). La conversion est optimale en employant un mélange de MeOH, de  $\text{BF}_3 \cdot \text{OEt}_2$  (3,0 équivalents) et de Pd/C. Au lieu d'une pression de 24 atm utilisée avec le TFA :MeOH (1 :1), l'hydrogénation est effectuée à une pression de 1 atm.

**Schéma 76.** Optimisation des conditions d'hydrogénation

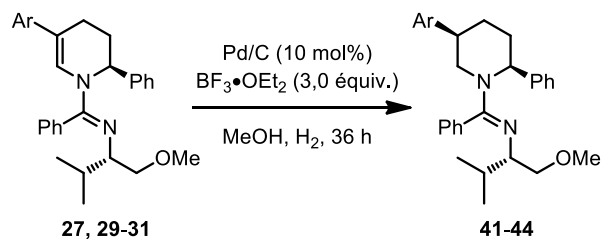


**Catalyseur** : Pd/C, Pt/C, PtO<sub>2</sub>, Pd(OH)<sub>2</sub>/C

**Additif** : aucun, TFA (3,0 équiv.), HCl (3,0 équiv.), BF<sub>3</sub>•OEt<sub>2</sub> (3,0 équiv.)

À la suite du développement des conditions d'hydrogénation, nous avons exploré l'étendue de la réaction avec plusieurs 1,2,3,4-tétrahydropyridines 2,5-disubstituées comme substrats (**Tableau 15**).

**Tableau 15.** Hydrogénation de 1,2,3,4-tétrahydropyridines 2,5-disubstituées



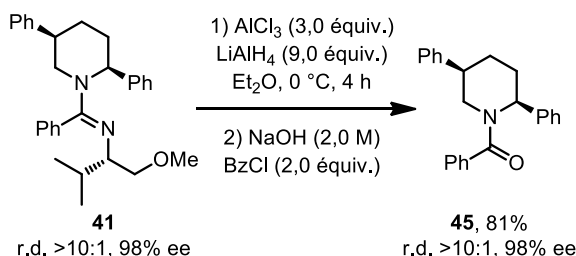
Entrée	Ar	Rendement (%) <sup>a</sup>	r.d. <sup>b</sup>
1	<b>(27)</b>	98 ( <b>41</b> )	6 : 1
2	<b>(29)</b>	76 ( <b>42</b> )	5 : 1
3	<b>(30)</b>	90 ( <b>43</b> )	5 : 1
4	<b>(31)</b>	81 ( <b>44</b> )	4 : 1

<sup>a</sup> Rendement isolé pour la mixture des diastéréoisomères.

<sup>b</sup> Ratio diastéréoisomérique déterminé par analyse du <sup>1</sup>H RMN du brut réactionnel.

Après l'hydrogénation diastéréosélective, les pipéridines saturées sont ensuite libérées de l'auxiliaire chiral par une réduction (**Schéma 77**).

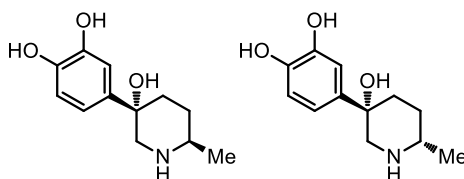
**Schéma 77.** Réduction de l'auxiliaire chiral en présence d'alane



En effet, l'amidine est réduite en présence d'alane ( $\text{AlH}_3$ ), reconnue pour être un acide de Lewis autant qu'un agent réducteur.<sup>173</sup> L'amidine ne réagit pas si elle est réduite seulement en présence de  $\text{LiAlH}_4$ . Ces conditions réductrices ont été utilisées sur le substrat **43** et la *N*-benzoylpipéridine **45** a été isolée suite à une réaction d'acylation sur la pipéridine libre. L'information stéréogénique de la pipéridine **41** a été conservée lors de la réduction (>98% ee).

### 2.6.2. Formation de 5-arylpipéridin-5-ols 2-substitués par époxydation

Certains dérivés de 5-arylpipéridin-5-ols 2-substitués ont été identifiés comme étant des agonistes de récepteurs  $\alpha$ -adrénergiques (**Figure 14**).<sup>174</sup>



**Figure 14.** Deux pipéridines identifiées comme agonistes de récepteurs  $\alpha$ -adrénergiques

En effet, ces pipéridines sont des analogues cycliques de la norépinéphrine, neurotransmetteur naturel.<sup>175</sup> Quelques approches synthétiques vers des dérivés de cette famille ont été publiées, mais aucune voie asymétrique n'a été rapportée à ce jour.<sup>176</sup> C'est pourquoi notre groupe s'est intéressé au développement d'une approche vers les 5-arylpipéridin-5-ols 2-substitués par une réaction d'époxydation diastéréosélective.<sup>147</sup> Les

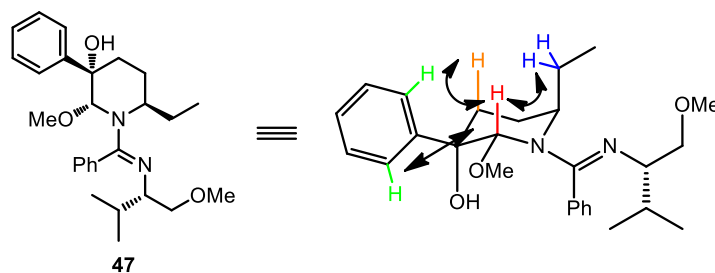
produits d'arylation précédemment obtenus ont été traités avec le DMDO afin d'effectuer une époxydation diastéréosélective sur la face opposée au substituant en position 2. L'époxyde formé à basse température n'est pas stable et doit être alors traité *in situ* avec un nucléophile afin d'obtenir une pipéridine avec le motif 5-arylpipéridin-5-ol 2-substitué (**Tableau 16**).

Pour la réaction d'époxydation, un seul diastéréoisomère a été observé par  $^1\text{H}$  RMN du brut (et isolé). La configuration relative des centres chiraux sur la pipéridine a été analysée par RMN nOe sélectif du proton axial adjacent au groupement « méthoxyéther » en position 6 (en rouge, **Figure 15**).

**Tableau 16.** Formation de 5-arylpipéridin-5-ols 2-substitués par époxydation

Entrée	$\text{R}^1$	$\text{R}^2$	Rendement (%) <sup>a</sup>
1			87 ( <b>46</b> )
2			91 ( <b>47</b> )
3			81 ( <b>48</b> )

<sup>a</sup> Rendement isolé. Un seul diastéréoisomère observé.

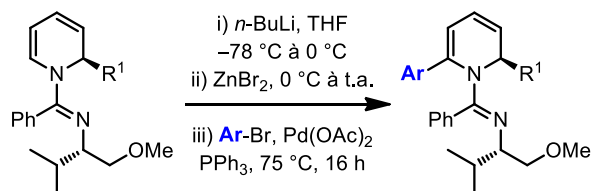


**Figure 15.** Analyse RMN nOe du produit **47** déterminant la stéréochimie relative des centres chiraux

## 2.7. Conclusions

En résumé, des conditions régiosélectives d'arylation de 1,2,3,4-tétrahydropyridines 2-substituées ont été développées. Ces conditions ne donnent pas la régiosélectivité attendue pour la position 6 (ou  $\alpha$ ), mais bien l'arylation sélective en position 5 (ou  $\beta$ ). D'un côté, le mécanisme cationique de Heck en présence du ligand biphosphine dppf est invoqué et la régiosélectivité en position 5 est rendue possible par l'implication de l'amidine comme groupement directeur. D'un autre côté, la régiosélectivité est expliquée par un mécanisme de palladation électrophile. Malheureusement, la régiosélectivité de la réaction ne peut pas être inversée pour obtenir le produit d'arylation en position 6. Les produits d'arylation ont par la suite été hydrogénés pour donner des pipéridines 2,5-*cis*-disubstituées ou oxydées en présence de DMDO afin de former des dérivés de 5-arylpipéridin-5-ols 2-substitués.

## Chapitre 3 – Synthèse de pipéridines 2,6-disubstituées par lithiation dirigée sur des dihydropyridines



Référence principale:

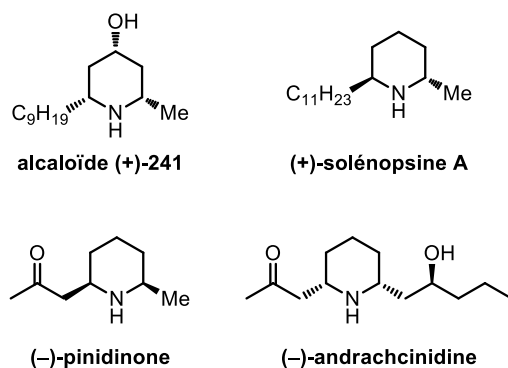
Pelletier, G.; Constantineau-Forget, L.; Lauzon, N.; Charette, A. B. *Travaux non-publiés*

### 3.1 Synthèses et applications des pipéridines 2,6-disubstituées

#### 3.1.1 Importance des pipéridines 2,6-disubstituées

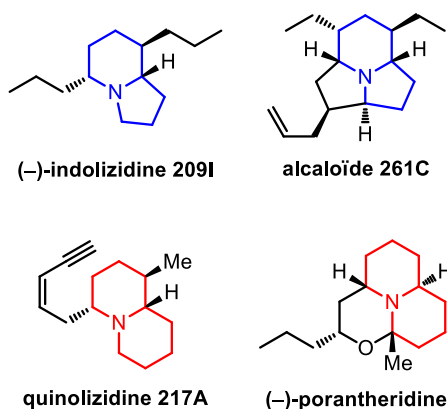
##### 3.1.1.1 Les pipéridines 2,6-substituées naturelles

On retrouve les pipéridines 2,6-disubstituées dans plusieurs composés naturels complexes possédant une activité biologique intéressante.<sup>177</sup> Elles ont notamment été observées dans des toxines isolées du venin des fourmis de feu dont la (+)-solénopsine A.<sup>178</sup> Il existe une grande gamme de produits naturels contenant le motif pipéridine 2,6-disubstituée avec la stéréochimie *cis* ou *trans* (**Figure 16**).



**Figure 16.** Quelques pipéridines naturelles avec le motif 2,6-disubstitué

De plus, les pipéridines bicycliques, telles les indolizidines (en bleu) et les quinolizidines (en rouge), représentent une grande proportion de ces produits naturels (**Figure 17**).<sup>179</sup> D'origines diverses, leurs multiples activités biologiques sont désirables pour l'industrie pharmaceutique.



**Figure 17.** Quelques indolizidines et quinolizidines naturelles

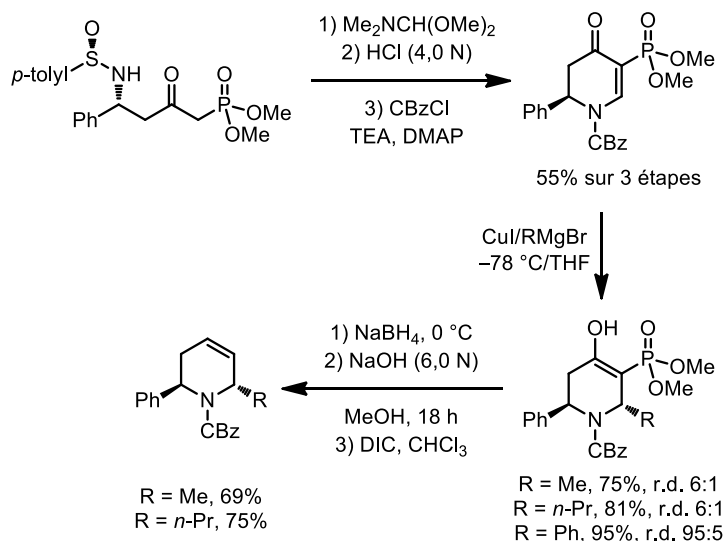
Il existe beaucoup de méthodes permettant la synthèse de pipéridines avec le motif 2,6-substitué car on le retrouve dans une plus grande quantité de produits que le motif 2,5-substitué. Or, seule une partie de ces méthodes procure des pipéridines avec une grande stéréosélectivité, et ce, en quelques étapes.

### 3.1.1.2 Approches synthétiques vers les pipéridines 2,6-substituées

Les méthodes de synthèse de pipéridines 2,6-*cis*-disubstituées sont déjà représentées largement dans la littérature, tandis que les synthèses de pipéridines 2,6-*trans*-disubstituées sont plus laborieuses et moins convergentes.<sup>180</sup> Les synthèses de pipéridines 2,6-disubstituées actuellement disponibles présentent parfois des désavantages et ne sont pas généralisables : elles sont souvent racémiques, mènent à des mélanges de diastéréoisomères ou sont utilisées pour la synthèse de quelques produits spécifiques.

Une méthode versatile et asymétrique vers la synthèse de pipéridines 2,6-*trans*-disubstituées a été rapportée par le groupe Davis.<sup>180</sup> La méthode repose sur l'addition d'organocuprates sur des pipérid-4-ones  $\alpha,\beta$ -insaturées issues d'une séquence de Michael/rétro-Michael intramoléculaire (**Schéma 78**).

**Schéma 78.** Addition d'organocuprates sur des pipérid-4-ones  $\alpha,\beta$ -insaturées



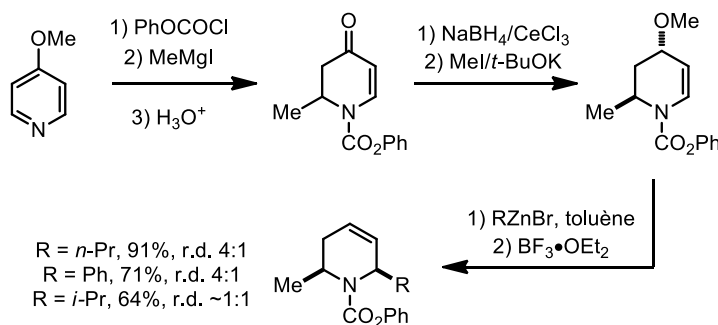
La réaction de cyclisation permet d'obtenir un seul énantiomère par l'utilisation d'un dérivé de sulfonamide chiral.<sup>181</sup> Toutefois, la réaction d'addition d'organocuprate procure de bons ratios diastéréoisomériques seulement si un groupement phényle est en position 2. Cette méthode a été utilisée notamment pour la



synthèse de la (+)-myrtine, une quinolizidine naturelle.<sup>182</sup> Ces conditions sont stéréosélectives pour la formation du stéréoisomère *trans*, mais la séquence menant vers le motif pipéridine est longue et peu convergente. En effet, l'accès aux pipéridines 2,6-disubstituées nécessite neuf étapes à partir d'un dérivé sulfinyl- $\delta$ -amino- $\beta$ -cétophosfonate, lui-même synthétisé en trois étapes à partir d'un composé commercialement disponible.

Par ailleurs, le groupe Comins a rapporté la synthèse de stéréoisomères 2,6-*cis*-disubstitués employant l'approche de désaromatisation de sel de pyridinium (voir section 1.2.2.4) suivie d'une réaction de  $S_N2'$  (**Schéma 79**).<sup>183</sup> Cette séquence procure des pipéridines en quelques étapes synthétiques, mais l'approche est racémique et l'étendue de la réaction est limitée. De plus, la réaction d'addition d'organocuprates est moyennement diastéréosélective.

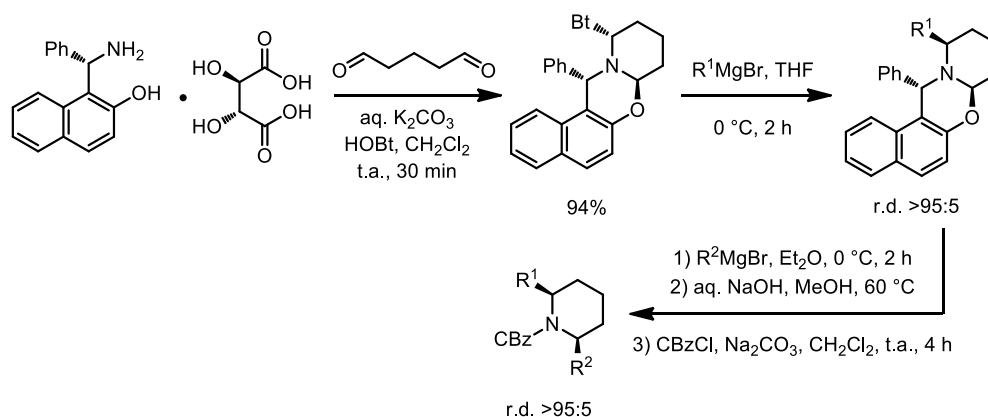
**Schéma 79.** Réaction de substitution biomoléculaire allylique  $S_N2'$  sur des 1,2,3,4-tétrahydropyridines



À ce jour, les méthodes les plus versatiles sont basées sur des réactions qui sont stéréosélectives indépendamment de la nature des substituants installés aux positions 2 et 6. Une de ces méthodes emploie un auxiliaire chiral à base d'aminophénol afin de former un *N,O*-aminal à partir d'HOBt et de glutaraldéhyde (**Tableau 17**).<sup>184</sup> Le premier centre chiral en position 2 est installé par une addition diastéréosélective d'un réactif de Grignard sur l'*N,O*-aminal formé avec le HOBt. La diastéréosélectivité pour la première addition est complète et les rendements sont élevés. Les pipéridines 2,6-disubstituées sont ensuite formées par l'addition diastéréosélective d'un autre

équivalent d'organomagnésien sur l'*N,O*-aminal encore attaché à l'auxiliaire chiral. Plusieurs réactifs de Grignard peuvent être utilisés et l'étendue de la séquence est vaste. L'unique inconvénient provient du fait que seul le diastéréoisomère *cis* est accessible par cette méthode.

**Tableau 17.** Formation de pipéridines 2,6-*cis*-disubstituées par l'utilisation d'un *N,O*-aminal énantiométrique

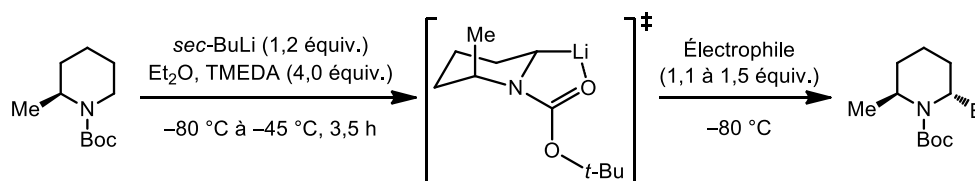


Entrée	R <sup>1</sup> MgBr	Rendement (%)	
		1 <sup>ère</sup> addition	2 <sup>ème</sup> addition
1		94	75
2		90	79
3		91	82
4		90	79
5			84
6		92	82
7			80

Une méthode stéréosélective efficace pour former des pipéridines 2,6-*trans*-disubstituées a été popularisée par les groupes Beck, Meyers et Gawley (voir section 1.2.2.1).<sup>107,185</sup> Elle s'effectue en deux étapes d' $\alpha$ -lithiation/substitution électrophile

successives sur des *N*-Boc pipéridines (**Tableau 18**) et, contrairement à celle qui utilise des réactifs de Grignard (présentée au **tableau 17**), elle permet d'insérer des substituants provenant d'électrophiles (r.d. entre 63 :37 à >99 :1). L'avantage marqué de cette méthode réside dans la rapidité avec laquelle les pipéridines peuvent être synthétisées (deux étapes). Or, seul un groupement méthyle en position 2 a été utilisé dans la majorité des cas répertoriés.

**Tableau 18.** Synthèse stéréosélective de pipéridines 2,6-*trans*-disubstituées par  $\alpha$ -lithiation/substitution électrophile



Entrée	Électrophile	É <sup>+</sup>	r.d./r.e. ( <i>S</i> : <i>R</i> )	Rendement (%)
1	D <sub>2</sub> O	D	n.d./96 :4	n.d.
2	Me <sub>2</sub> SO <sub>4</sub>	Me	n.d./96 :4	86
3	PhNCO	PhNHCO	75 :25/97 :7	73
4	MeO <sub>2</sub> CCl	MeO <sub>2</sub> C	85 :15/93 :7	81
5	TMSCl	SiMe <sub>3</sub>	>99 :1/96 :4	75
6	<i>n</i> -PrBr	<i>n</i> -Pr	74 :26/96 :4	<30

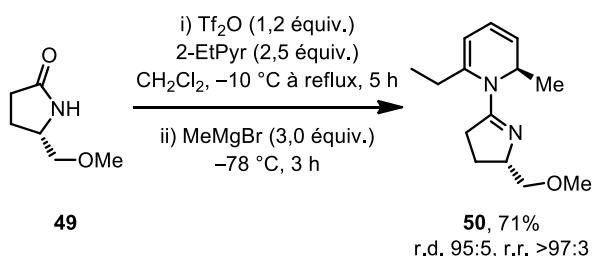
### 3.1.2 Approches du groupe du professeur Charette vers la synthèse de pipéridines 2,6-disubstituées

#### 3.1.2.1 Première approche : désaromatisation de sels de pyridinium 2-substitués

Afin de contribuer au domaine des synthèses stéréosélectives de pipéridines 2,6-disubstituées, dans un premier temps notre groupe s'est attardé à développer une approche se basant sur l'addition régiosélective de nucléophiles sur des sels de pyridinium 2-substitués énantiométriques. Ces travaux préliminaires ont été entamés par deux collaborateurs, Alexandre Lemire et Jonathan Martel, alors au doctorat dans le

groupe du professeur Charette.<sup>186</sup> Leur approche utilisait l'activation du lactame **49** en présence de Tf<sub>2</sub>O et de dérivés de 2-alkylpyridines. Dans le but ultime de former des dihydropyridines 2-substituées avec une bonne régio- et stéréosélectivité, ces sels de pyridinium chiraux ainsi formés ont ensuite été traités avec des réactifs de Grignard (**Schéma 80**).

**Schéma 80.** Addition de réactifs de Grignard sur des sels de pyridinium 2-substitués.



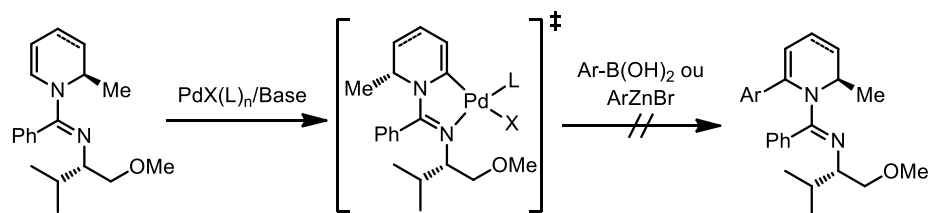
Malheureusement, l'étendue de la réaction n'a pas été explorée en détail. Elle s'est limitée à l'addition de MeMgBr sur des sels de pyridinium 2-substitués avec le groupement méthyle ou éthyle. La synthèse du lactame chiral **49** est de surcroît plus problématique et laborieuse que la synthèse de l'auxiliaire chiral dérivé de la (*S*)-valine.

### 3.1.2.2 Deuxième approche : insertion C–H catalytique en position 6

Afin de trouver une voie plus générale, nous avons décidé d'emprunter la réaction de désaromatation de sels de pyridinium chiraux déjà établie dans le groupe plutôt que d'utiliser l'auxiliaire **49** (voir section 1.2.2.4). En effet, en appliquant un auxiliaire chiral dérivé de la (*S*)-valine, diverses dihydropyridines 2-substituées peuvent être accessibles par l'addition diastéréosélective de réactifs de Grignard sur un triflate de *N*-imidoylpyridinium non-substitué.<sup>125</sup> Afin d'obtenir des pipéridines 2,6-disubstituées, il nous a paru envisageable de développer une méthode de fonctionnalisation à la position 6 sur les dihydropyridines 2-substituées. Pour ce faire, nous avons commencé par nous inspirer des conditions de formation du complexe de palladium **40** en conditions basiques. En effet, notre approche initiale consistait à

développer des conditions catalytiques d'insertion C–H en position 6 sur des 1,2,3,4-tétrahydropyridines 2-substituées ou sur des dihydropyridines 2-substituées (**Schéma 81**).

**Schéma 81.** Fonctionnalisation par insertion C–H en position 6



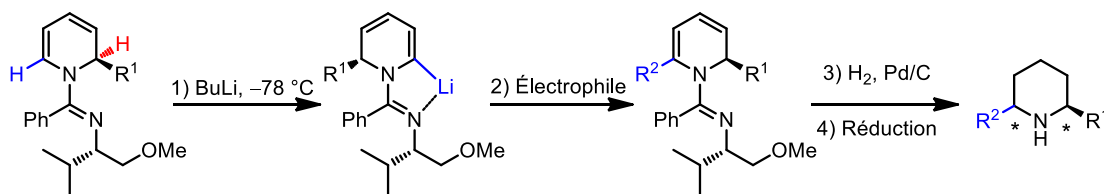
Or, à la suite d'une série de réactions initiales impliquant des acides boroniques ou des organozinciques, les produits d'insertion C–H anticipés n'ont malheureusement pas été observés. Toujours dans le même but, des conditions oxydantes permettant d'obtenir des espèces de palladium (IV) développées par les groupes des professeurs Sanford et Sames ont été également employées, sans succès.<sup>110,187</sup> Seules les pyridines 2-substituées résultant d'une oxydation de la dihydropyridine de départ ont été observées par analyse de la masse à basse résolution (utilisant un LCMS).

### 3.1.2.3 Troisième approche : séquence de désaromatisation de sels de pyridinium/lithiation dirigée

Après ces expériences non-productives, nous avons envisagé une réaction de lithiation régiosélective en position 6 et dirigée par l'amidine. En effet, la fonctionnalité amidine est un bon ligand pour diriger des  $\alpha$ -lithiation de pipéridines en position 2 ou 6 (voir **Schéma 38** à la section 1.2.2.1). Sur les dihydropyridines, le fait que le proton attaché à un carbone  $sp^2$  en position 6 (en bleu) est sensiblement plus acide ( $pK_a \sim 45$ ) que le proton sur un carbone  $sp^3$  (en rouge,  $pK_a \sim 50$ ) justifie cette possibilité (**Schéma 82**).<sup>188</sup> Afin de diminuer le nombre global de manipulations synthétiques vers des pipéridines 2,6-disubstituées, des dihydropyridines ont été employées comme réactifs plutôt que des 1,2,3,4-tétrahydropyridines. En effet, à ce

moment-là, une seule étape d'hydrogénation a été envisagée à partir des dihydropyridines au lieu de deux étapes d'hydrogénation avec des 1,2,3,4-tétrahydropyridines.

**Schéma 82.** Lithiation dirigée par l'amidine en position 6 des dihydropyridines 2-substituées

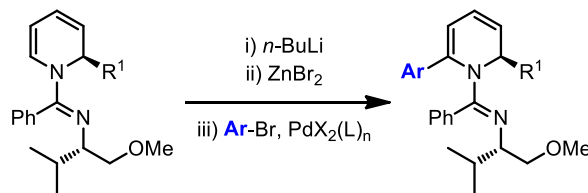


Avec cette stratégie, les hypothèses suivantes ont été émises:

- 1) Des dihydropyridines 2,6-disubstituées seraient obtenues après le développement d'une réaction de lithiation dirigée en position 6 sur des dihydropyridines 2-substituées.
- 2) Les dihydropyridines 2,6-disubstituées pourraient être ensuite transformées en pipéridines 2,6-disubstituées par une séquence d'hydrogénation/réduction.
- 3) Il serait possible d'appliquer la méthode de lithiation dirigée à une synthèse totale d'une pipéridine 2,6-disubstituée naturelle.

J'ai eu la chance de travailler à l'élaboration de ce projet avec deux stagiaires, auxquelles il est nécessaire de rendre justice au cours de ce chapitre. En premier lieu, une réaction de lithiation dirigée/couplage de Negishi a été exécutée à l'initiative de Léa Constantineau Forget, pendant l'été 2009 (**Schéma 83**).

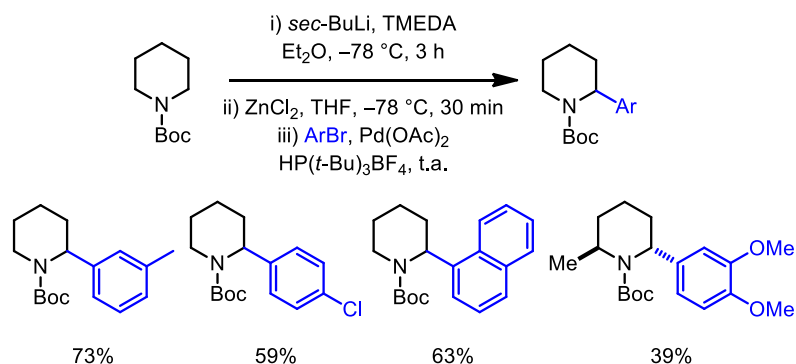
**Schéma 83.** Séquence de lithiation dirigée/couplage de Negishi sur des dihydropyridines



### 3.2 Développement de la réaction de lithiation dirigée/Negishi

Le proposé initial de séquence de lithiation dirigée/couplage de Negishi est inspiré d'une réaction similaire développée par les groupes des professeurs Coldham et Gawley sur des *N*-Boc pipéridines (voir **Schéma 44**).<sup>109</sup> En effet, les conditions de Coldham incluent une séquence racémique similaire d' $\alpha$ -lithiation dirigée, suivie d'une transmétallation avec du  $ZnCl_2$ , puis d'une réaction de couplage croisé de Negishi avec du  $Pd(OAc)_2/HP(t-Bu)_3BF_4$  et des bromures d'aryles (**Schéma 84**).

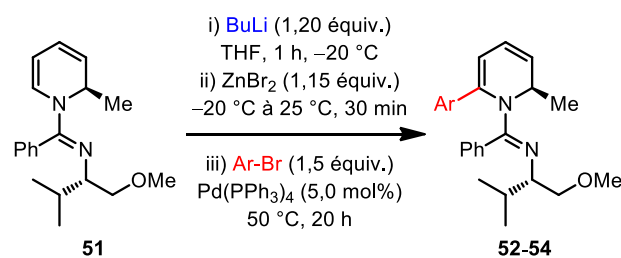
**Schéma 84.** Conditions d'arylation de *N*-Boc pipéridines rapportées par Coldham



Afin d'obtenir des produits contenant un groupement aryle ou vinyle en position 6 et de tester la réactivité des dihydropyridines 2-substituées, la dihydropyridine **51** a été traitée dans des conditions de déprotonation/Negishi classiques (**Tableau 19**). De façon générale, de bons rendements isolés ont été obtenus pour les produits de couplage de Negishi avec *sec*-BuLi comme base. Bien qu'avec le

*n*-BuLi, le rendement est nettement plus bas (en comparant les entrées 1 et 4), il est plus intéressant d'utiliser le *n*-BuLi plutôt que le *sec*-BuLi, puisque le premier est facilement accessible, commercialement moins cher et moins basique.

**Tableau 19.** Exploration des conditions initiales de lithiation dirigée/Negishi

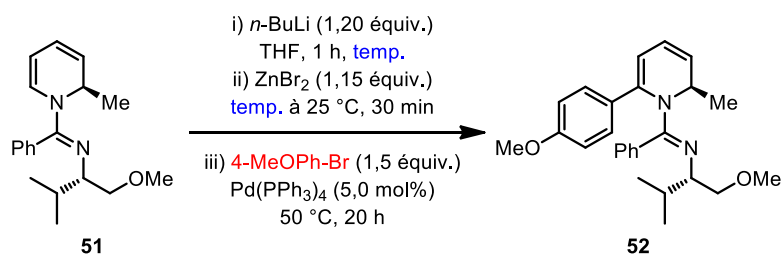


Entrée	Base	Ar-Br	Rendement (%)
1	<i>sec</i> -BuLi		51 <sup>a</sup> ( <b>52</b> )
2	<i>sec</i> -BuLi		67 <sup>a</sup> ( <b>53</b> )
3	<i>sec</i> -BuLi		75 <sup>a</sup> ( <b>54</b> )
4	<i>n</i> -BuLi		30 <sup>b</sup> ( <b>52</b> )

<sup>a</sup> Rendement pour le produit isolé <sup>b</sup> Rendement obtenu par analyse du brut par <sup>1</sup>H RMN utilisant le mésitylène comme standard interne.

Pour obtenir des rendements comparables aux réactions effectuées avec *sec*-BuLi, la température de la déprotonation avec *n*-BuLi a été variée (**Tableau 20**). La déprotonation à 0 °C est plus profitable qu'à -20 °C puisque le rendement est environ 10% plus haut. Comme pour la réaction de Heck, la source de palladium est importante pour la catalyse. Afin de trouver un catalyseur plus actif, nous avons ensuite effectué un criblage de plusieurs catalyseurs de palladium et de nickel disponibles en inventaire (**Tableau 21**).

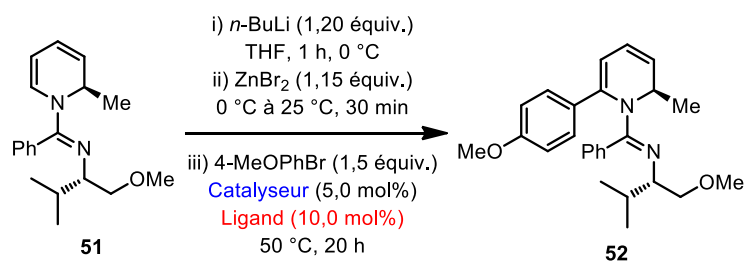


**Tableau 20.** Variation de la température de la déprotonation

Entrée	Température (°C)	Rendement <b>52</b> (%) <sup>a</sup>
1	-20	30
2	-10	36
3	0	40
4	25	21
5	reflux (65)	0

<sup>a</sup> Rendement obtenu par analyse du brut par <sup>1</sup>H RMN utilisant le mésitylène comme standard interne.

L'utilisation du Pd(OAc)<sub>2</sub> en présence de PPh<sub>3</sub> permet d'obtenir une conversion acceptable et un rendement supérieur pour **52** (50%, entrée 12). De plus ces conditions sont un peu plus efficace que les conditions originales utilisant le Pd(PPh<sub>3</sub>)<sub>4</sub> (40%) et celles utilisant le pré-catalyseur de Pd(OAc)<sub>2</sub>(PPh<sub>3</sub>)<sub>2</sub> (43%). Il semble qu'il y ait présence d'une réaction parasite qui diminue le rendement de la réaction puisqu'avec certains catalyseurs la conversion est élevée, sans que le produit voulu ait pu être observé (entrées 2-8). Il est possible qu'une réaction d'oxydation de la dihydropyridine vers la pyridine soit à l'origine de la décomposition du produit et du réactif de départ.

**Tableau 21.** Variation de la source de palladium dans la catalyse.

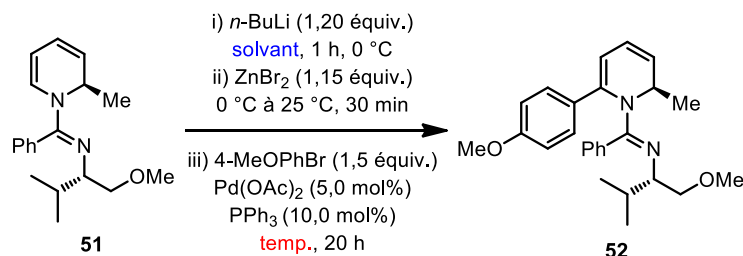
Entrée	Catalyseur	Ligand	Conversion (%) <sup>a</sup>	Rendement <b>52</b> (%)
1	Pd(PPh <sub>3</sub> ) <sub>4</sub>	Aucun	52	40
2	Pd(OAc) <sub>2</sub>	Aucun	33	0
3	Pd(dba) <sub>2</sub>	Aucun	25	0
4	Pd(P( <i>t</i> -Bu) <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	Aucun	38	0
5	Pd(dppf)Cl <sub>2</sub> ·CHCl <sub>3</sub>	Aucun	22	0
6	Pd <sub>2</sub> (dba) <sub>3</sub>	Aucun	19	0
7	Ni(PPh <sub>3</sub> ) <sub>4</sub>	Aucun	37	0
8	Pd <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub> (allyl)	Aucun	80	0
9	Pd(OAc) <sub>2</sub> (PPh <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	Aucun	55	45
10	Pd(dba) <sub>2</sub>	PPh <sub>3</sub>	43	42
11	Pd <sub>2</sub> (dba) <sub>3</sub>	PPh <sub>3</sub>	71	33
12	Pd(OAc) <sub>2</sub>	PPh <sub>3</sub>	58	50
13	PdBr <sub>2</sub>	PPh <sub>3</sub>	46	0

<sup>a</sup> Rendement et conversion obtenus par analyse du brut par <sup>1</sup>H RMN utilisant le mésitylène comme standard interne.

Le solvant et la température du couplage ont ensuite été optimisés grâce aux efforts de Léa (**Tableau 22**). Le rendement de la réaction est nettement meilleur lorsque le THF est utilisé comme solvant *versus* tous les autres solvants testés. De plus, puisque la réaction est effectuée dans un tube scellé, la réaction peut être chauffée à une température plus élevée que la température d'ébullition du THF (66 °C). À une température de 75 °C, la réaction donne de bons rendements pour le produit **52**. Il ne faut pas trop chauffer la réaction puisqu'une réaction d'épimérisation

du centre chiral en position 2 de la dihydropyridine est possible à des températures élevées.<sup>189</sup>

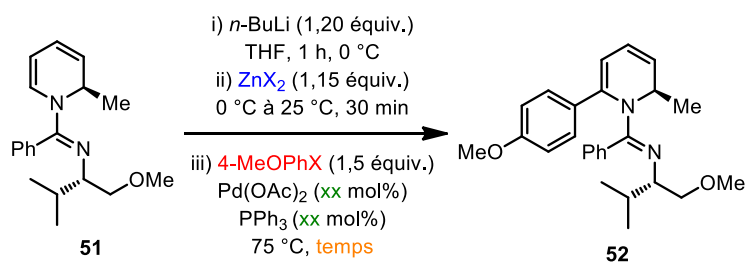
**Tableau 22.** Variation du solvant et de la température du couplage croisé



Entrée	Solvant	Température (°C)	Conversion (%) <sup>a</sup>	Rendement <b>52</b> (%) <sup>a</sup>
1	CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub>	50	0	0
2	Benzène	50	0	0
3	Toluène	50	0	0
4	MeCN	50	0	0
	Et <sub>2</sub> O	50	30	18
5	THF	50	58	50
6	THF	60	66	60
7	THF	60	53 <sup>b</sup>	28 <sup>b</sup>
8	THF	75	81	70

<sup>a</sup> Rendement et conversion obtenus par analyse du brut par <sup>1</sup>H RMN utilisant le mésitylène comme standard interne. <sup>b</sup> 1,0 équivalent de TBAB a été rajouté au couplage.

Afin de finaliser l'optimisation de la réaction, nous avons varié la quantité de catalyseur, la source du sel de zinc, la nature de l'halogénure d'aryle et le temps de la réaction (**Tableau 23**). Des rendements similaires pour le produit **52** sont obtenus en présence de 2,5 ou 10 mol% de catalyseur (68% et 73% versus 70%, entrées 1-3). La réaction est optimale en présence de ZnBr<sub>2</sub> et du bromure d'aryle en comparaison aux autres conditions (entrées 3-8). De plus, la réaction semble terminée après 4-5 heures, mais un temps de réaction de 20 heures a été conservé afin d'obtenir des conversions complètes pour différents bromures d'aryle moins réactifs.

**Tableau 23.** Variation de différents facteurs de la réaction de Negishi

Entrée	Pd(OAc) <sub>2</sub> /PPh <sub>3</sub> (mol%)	ZnX <sub>2</sub>	4-MeOPhX	Temps (h)	Rendement 52 (%)
1	5,0/10,0	ZnBr <sub>2</sub>	4-MeOPhBr	20	70
2	10,0/20,0	ZnBr <sub>2</sub>	4-MeOPhBr	20	73
3	2,5/5,0	ZnBr <sub>2</sub>	4-MeOPhBr	20	68
4	2,5/5,0	ZnCl <sub>2</sub>	4-MeOPhBr	20	51
5	2,5/5,0	ZnI <sub>2</sub>	4-MeOPhBr	20	18
6	2,5/5,0	Zn(OAc) <sub>2</sub>	4-MeOPhBr	20	35
7	2,5/5,0	ZnBr <sub>2</sub>	4-MeOPhCl	20	35
8	2,5/5,0	ZnBr <sub>2</sub>	4-MeOPhI	20	18
9	2,5/5,0	ZnBr <sub>2</sub>	4-MeOPhBr	4	65
10	2,5/5,0	ZnBr <sub>2</sub>	4-MeOPhBr	2,5	49

<sup>a</sup> Rendement et conversion obtenus par analyse du brut par <sup>1</sup>H RMN utilisant le mésitylène comme standard interne.

### 3.3 Étendue de la réaction

#### 3.3.1 Étendue de la séquence de lithiation/Negishi

Suite à l'optimisation de la séquence, Léa a entrepris l'étude de l'étendue de la réaction. Différents bromures d'aryle et de vinyle ont été utilisés afin de comparer leur réactivité (**Tableau 24**).

**Tableau 24.** Étendue de la réaction de lithiation/Negishi

Entrée	R <sup>2</sup> Br	Rendement (%) <sup>a</sup>	Entrée	R <sup>2</sup> Br	Rendement (%) <sup>a</sup>
1		68 ( <b>52</b> )	8		77 ( <b>59</b> )
2		68 ( <b>53</b> )	9		55 ( <b>60</b> )
3		70 ( <b>54</b> )	10		70 ( <b>61</b> )
4		66 ( <b>55</b> )	11		0 ( <b>62</b> )
5		66 ( <b>56</b> )	12		0 ( <b>63</b> )
6		76 ( <b>57</b> )	13		77 ( <b>64</b> )
7		51 ( <b>58</b> )	14		0 ( <b>65</b> )

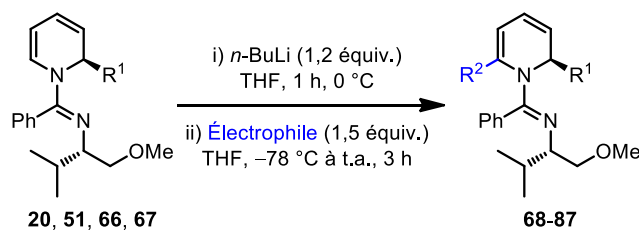
<sup>a</sup> Rendement pour le produit isolé.

La réaction peut être effectuée en présence de bromures d'aryle possédant des groupements électroattracteurs ou électrodonneurs (entrées 1-10). Seuls les bromures d'aryle ayant des groupements plus sensibles comme une cétone ou un acétal cyclique ne sont pas tolérés dans la réaction (entrées 11 et 12). Dans ces cas, le produit de

départ est récupéré. La réaction effectuée avec le *cis*-1-bromo-1-propène donne un bon rendement pour la séquence de lithiation/Negishi (entrée 13), mais la réaction effectuée avec le bromure de vinyle n'est pas productive (entrée 14). Dans le dernier cas, la température d'ébullition du bromure de vinyle est basse (~16 °C à 760 mmHg) et le réactif s'évapore bien avant que la réaction n'atteigne 75 °C.

### 3.3.2 Extension de la méthodologie de la substitution électrophile

La séquence de lithiation dirigée/Negishi procure des dihydropyridines 2,6-disubstituées avec des groupements aryle et vinyle en position 6. Afin de généraliser la méthode à d'autres groupements en position 6, différents réactifs électrophiles peuvent remplacer le ZnBr<sub>2</sub>. Pour ce faire, nous avons traité différentes dihydropyridines (**20**, **51**, **66-67**) dans les conditions de déprotonation optimales, puis additionné différents électrophiles aux intermédiaires d'organolithium (**Tableau 25**). Cette extension est directement inspirée de la réaction d'*ortho* lithiation dirigée sur des groupements aryle.<sup>190</sup> Selon le **Tableau 25**, la réaction fonctionne généralement avec une vaste gamme d'électrophiles. En effet, des iodures et des bromures d'alkyle réagissent bien avec l'intermédiaire dihydropyridine **51** et donnent accès à des dihydropyridine 2,6-dialkylées (entrées 1 et 2). Différents atomes sont introduits en position 6, soit un fluor, un iode, un chlore et un deutérium (entrées 3, 5, 8 et 9). La réaction a été étendue à différents groupements en position 2, mais la présence d'un groupement aryle n'est pas tolérée (entrée 13). De plus, la réaction effectuée en présence de dérivés d'étain ou de bore a mené à la décomposition du produit de substitution (entrées 17 et 18).

**Tableau 25.** Traitement de dihydropyridines déprotonées avec différents électrophiles

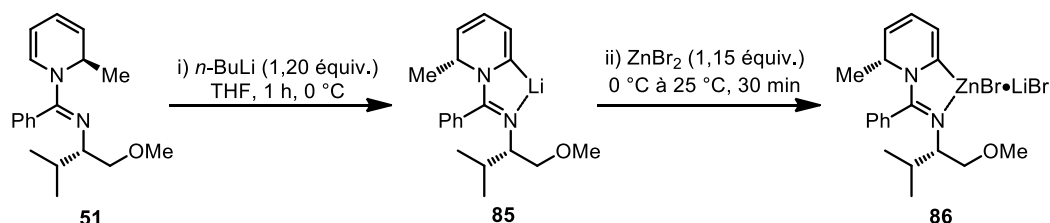
Entrée	R <sup>1</sup>	Électrophile	R <sup>2</sup>	Rendement (%) <sup>a</sup>
1	Me ( <b>51</b> )	C <sub>11</sub> H <sub>23</sub> I	C <sub>11</sub> H <sub>23</sub>	72 ( <b>68</b> )
2	Me ( <b>51</b> )	I(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> Cl	(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> Cl	75 ( <b>69</b> )
3	Me ( <b>51</b> )	NFSI	F	52 ( <b>70</b> ) <sup>b</sup>
4	Me ( <b>51</b> )	SelectFluor	F	0 ( <b>70</b> ) <sup>b</sup>
5	Me ( <b>51</b> )	I <sub>2</sub>	I	74 ( <b>71</b> )
6	Me ( <b>51</b> )	Bu <sub>3</sub> SnCl	SnBu <sub>3</sub>	0 ( <b>72</b> )
7	Me ( <b>51</b> )	Me <sub>2</sub> NCOCl	Me <sub>2</sub> NCOC	81 ( <b>73</b> )
8	Me ( <b>51</b> )	NCS	Cl	64 ( <b>74</b> )
9	Me ( <b>51</b> )	D <sub>2</sub> O	D	>95% D ( <b>75</b> )
10	Me ( <b>51</b> )	TMSBr	SiMe <sub>3</sub>	71 ( <b>76</b> )
11	Et ( <b>20</b> )	MeI	Me	86 ( <b>77</b> )
12	(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> Ph ( <b>66</b> )	MeI	Me	81 ( <b>78</b> )
13	4-FPh ( <b>67</b> )	MeI	Me	0 ( <b>79</b> )
14	Et ( <b>20</b> )	AllylBr	Allyl	85 ( <b>80</b> )
15	Me ( <b>51</b> )	Me <sub>2</sub> N=CH <sub>2</sub> <sup>+</sup> I <sup>-</sup>	Me <sub>2</sub> NCH <sub>2</sub>	80 ( <b>81</b> ) <sup>b</sup>
16	Me ( <b>51</b> )	PhSSPh	PhS	86 ( <b>82</b> )
17	Me ( <b>51</b> )	B(OMe) <sub>3</sub>	B(OH) <sub>2</sub>	0 ( <b>83</b> )
18	Me ( <b>51</b> )	ClCO <sub>2</sub> Me	CO <sub>2</sub> Me	0 ( <b>84</b> )

<sup>a</sup> Rendement pour le produit isolé. <sup>b</sup> L'électrophile a été ajouté directement sur la dihydropyridine déprotonée au lieu d'utiliser une solution de l'électrophile dans le THF.

### 3.4 Mécanisme de la séquence lithiation/Negishi

Proposer un mécanisme pour la séquence de lithiation/Negishi est plus trivial que de le faire pour la réaction de Heck présentée précédemment, puisqu'il n'y a pas de problèmes de stéréosélectivité et de la régiosélectivité impliquées (voir Chapitre 2) (**Schéma 85**).

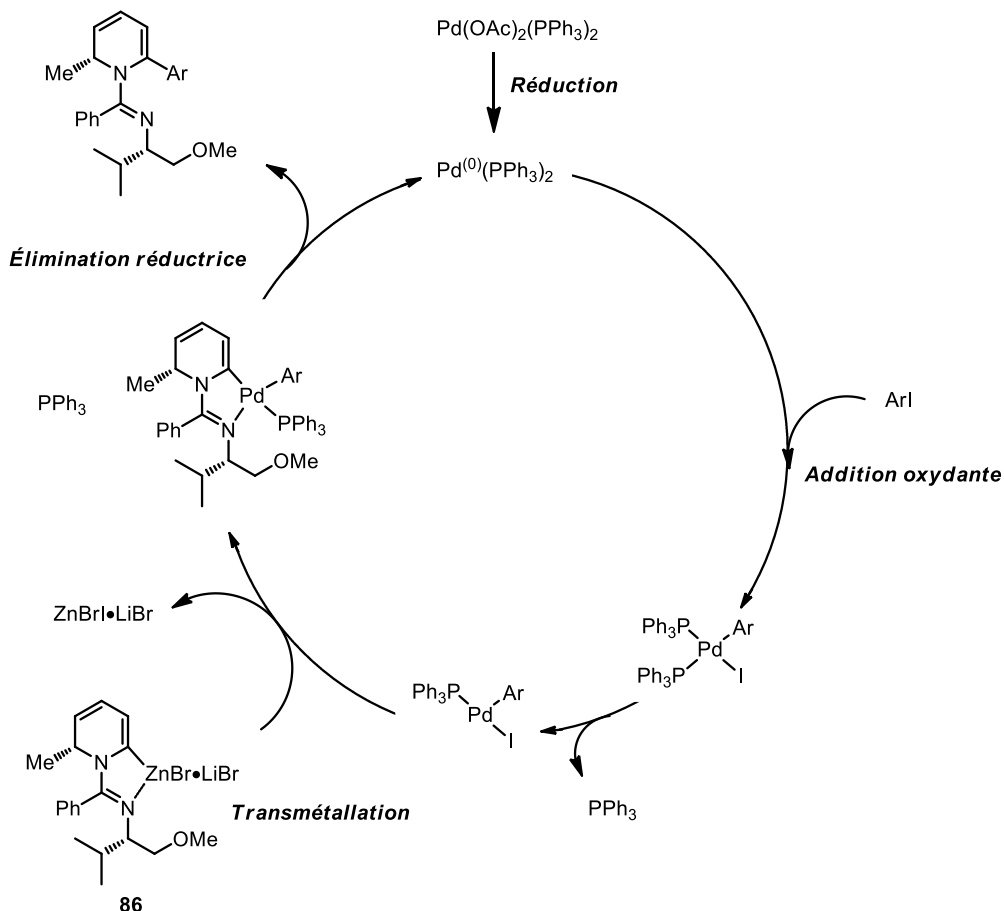
**Schéma 85.** Formation de l'espèce organozincique à partir de **51**



La séquence commence par la formation d'un réactif de lithium stabilisé par l'amidine (**85**). Étonnamment, cette réaction ne nécessite pas l'utilisation d'un agent stabilisant comme le TMEDA.<sup>191</sup> En effet, le TMEDA est normalement utilisé pour complexer les espèces d'organolithium instables et permet la déprotonation de certains alcènes moins réactifs.<sup>192</sup> La réaction effectuée en présence de TMEDA ne donne pas de meilleurs rendements ou conversions pour le produit **52**.

Le réactif d'organolithium procède ensuite à une réaction de transmétallation avec une source de zinc (II). En solution, le réactif d'organolithium est rouge. Le ZnBr<sub>2</sub>, quant à lui, demeure en suspension pendant quelques minutes, après quoi la solution devient jaune et translucide. Cette réaction permet de former le réactif d'organozinc **86** soluble dans une solution de THF. La réaction de Negishi s'effectue ensuite en présence de Pd(OAc)<sub>2</sub>, de PPh<sub>3</sub> et d'un équivalent de bromure d'aryle. Le cycle catalytique classique de Negishi inclus trois étapes distinctes : l'addition oxydante, la transmétallation et l'élimination réductrice (**Schéma 86**).<sup>193</sup> Le mécanisme de Negishi classique ne nécessite pas d'ajout de base et s'applique à plusieurs réactifs d'organozinc et de bromures d'aryle, c'est pourquoi, il se distingue du mécanisme de Suzuki-Miyaura et de Heck.

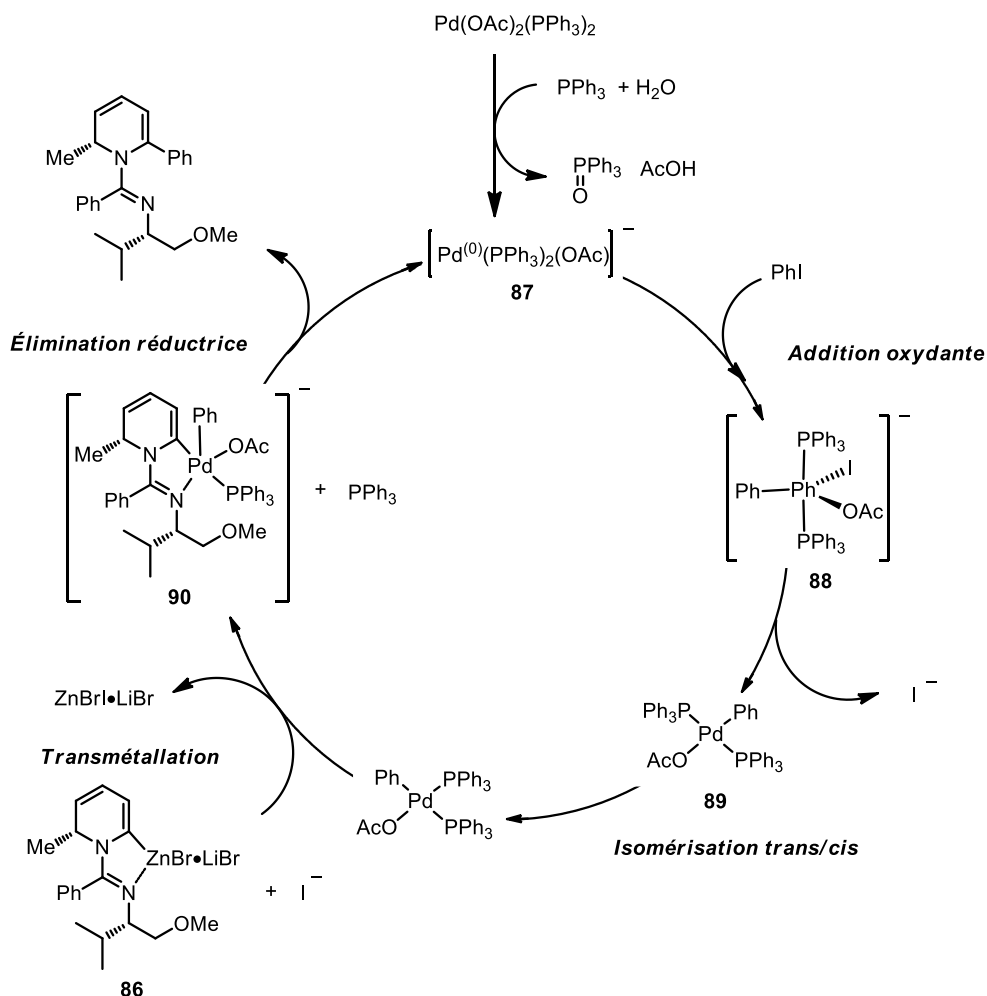


**Schéma 86.** Mécanisme classique pour la séquence de lithiation dirigée/Negishi

Or, en étudiant l'étape de réduction des pré-catalyseurs de palladium (II), les groupes Amatore et Jutand ont proposé d'impliquer des catalyseurs de palladium anioniques actifs dans les réactions de couplages croisés.<sup>160,194</sup> En effet, dans le cas précis où l'on utilise le  $\text{Pd}(\text{OAc})_2$ , ajouter du  $\text{PPh}_3$  en présence d'une trace catalytique d'eau, le pré-catalyseur de palladium (II) est réduit en espèce  $\text{Pd}^{(0)}\text{OAc}(\text{PPh}_3)_2^-$  **87**, catalyseur actif dans la catalyse de Negishi (**Schéma 87**). L'étape d'addition oxydante produit un intermédiaire de palladium pentacoordiné anionique **88** qui se transforme ensuite en palladium neutre de géométrie plan carré (**89**). L'étape de transmétallation avec le réactif d'organozincique est précédée par une isomérisation lente *trans/cis* des ligands. L'étape de transmétallation permet de former un autre intermédiaire de

palladium pentacoordiné **90**. L'élimination réductrice régénère le catalyseur actif de palladium (0) anionique et le produit de la réaction.

**Schéma 87.** Mécanisme anionique pour la séquence de lithiation dirigée/Negishi

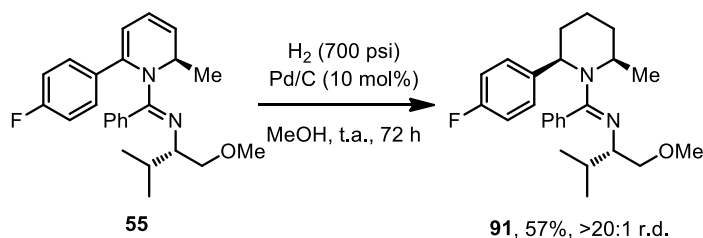


### 3.5 Application de la méthodologie à la synthèse de pipéridines 2,6-disubstituées

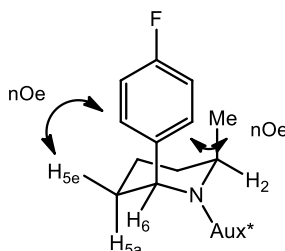
Le développement de la séquence de déprotonation/Negishi et de l'extension de la réaction de lithiation dirigée par un parachèvement électrophile à permis la synthèse d'une grande banque de dihydropyridines 2,6-disubstituées. Nous avons décidé d'hydrogéner un produit de la séquence de lithiation/Negishi afin de déterminer

si la réduction du diène serait stéréosélective (**Schéma 88**). En comparaison à l'hydrogénation des 1,2,3,4-tétrahydropyridines 2,5-disubstituées, l'hydrogénation effectuée sur la dihydropyridine **55** nécessite une pression élevée d'hydrogène (700 psi ou 47,5 atm) pour atteindre une conversion complète vers le produit **91**.

**Schéma 88.** Hydrogénation stéréosélective de **55**



L'hydrogénation a été effectuée pendant 72 heures en présence de Pd/C dans le méthanol. Du même coup, une complète sélectivité pour le stéréoisomère 2,6-*cis*-disubstitué (**91**) (r.d. >20 :1) a été observée. La stéréochimie relative du produit a été déterminée par analyse RMN nOe (**Figure 18**).



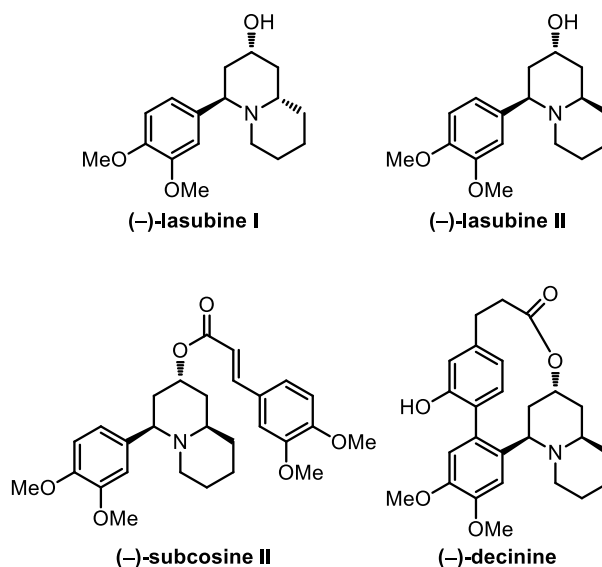
**Figure 18.** Analyse nOe de la pipéridine 2,6-*cis*-disubstituée **91**

Faute de temps, il n'a pas été possible de vérifier l'étendue de cette hydrogénation. Or, il serait intéressant de vérifier si ces conditions d'hydrogénation sont générales et diastéréosélectives permettent d'accéder à différentes pipéridines.

## 3.6 Approche synthétique vers la (-)-Lasubine II

### 3.6.1. Exemples littéraires précédents et analyse rétrosynthétique

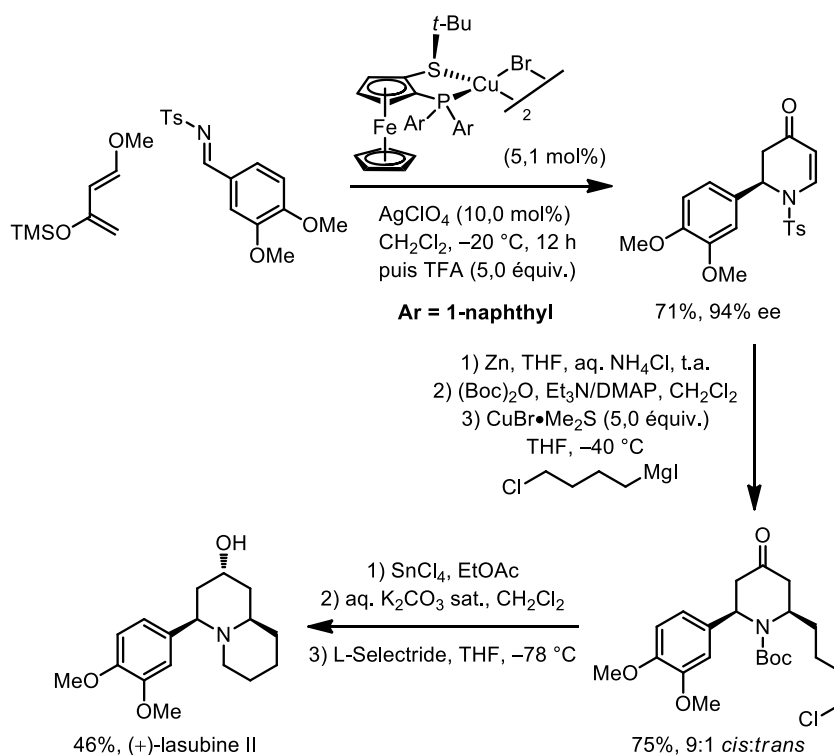
Comme mentionné dans la section 3.1, il existe beaucoup de produits naturels contenant l'unité pipéridine 2,6-disubstituée. Suite au développement de la méthodologie de lithiation/Negishi, nous avons tenté d'appliquer cette séquence à la synthèse de la (-)-lasubine II. En effet, la (-)-lasubine II est une quinolizidine naturelle possédant un groupement aryle en position 2. Cette dernière a été isolée des feuilles de *Lagerstroemia subcostata koehne*<sup>195</sup> et l'étendue de ses effets pharmacologiques n'a toujours pas été mesurée. Cependant, plusieurs groupes de recherche ont développé différentes approches racémiques et énantiosélectives vers cette molécule et vers d'autres quinolizidines naturelles afin de permettre l'avancement des études pharmacologiques (**Figure 19**).<sup>179,196</sup> La (-)-lasubine II est aussi un intermédiaire synthétique vers d'autres produits naturels plus complexes telles que la (-)-decinine<sup>197</sup> ou la (-)-subcosine II.<sup>198</sup>



**Figure 19.** La (-)-lasubine et quelques autres quinolizidines naturelles

Depuis le début des années 2000, plusieurs synthèses totales de la (-)-lasubine II (ou (+)-*ent*-lasubine II) ont été rapportées.<sup>199</sup> En effet, cette molécule naturelle est souvent une cible synthétique utilisée afin de valider l'efficacité d'une nouvelle méthodologie de synthèse vers les pipéridines 2,6-disubstituées ou vers les quinolizidines. Parmi ces méthodes, seules quelques unes d'entre elles permettent d'obtenir la molécule cible en quelques étapes stéréosélectives. L'une d'elles, fondée sur une cycloaddition [4+2], utilise une réaction d'ADA asymétrique développée par le groupe Carretero (**Schéma 89**).<sup>200</sup>

**Schéma 89.** Réaction d'ADA menant à la synthèse asymétrique de la (+)-lasubine II

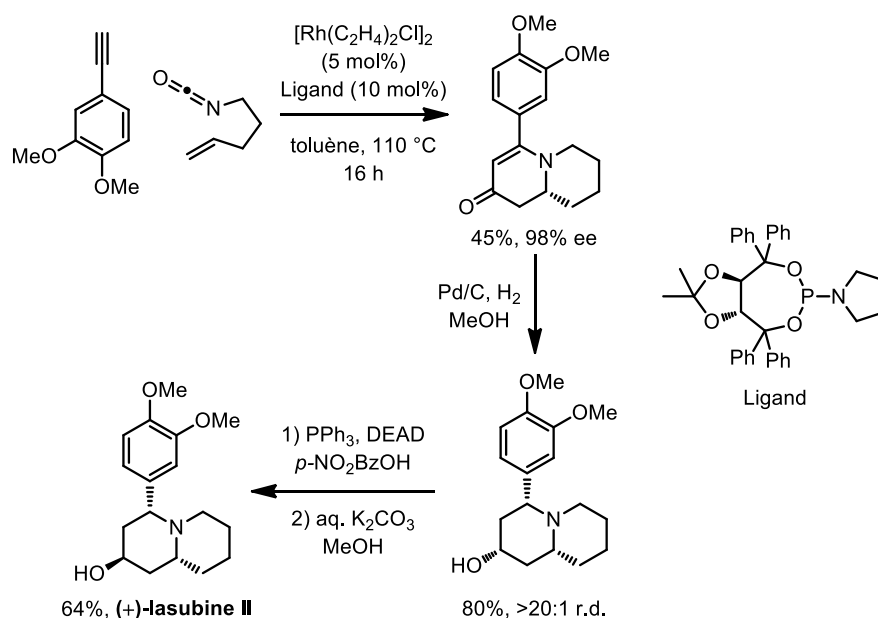


La réaction d'aza-Diels-Alder procure le motif pipérid-4-one  $\alpha,\beta$ -insaturé (94% ee) combiné au groupement veratole en position 2. La chaîne alkyle à l'origine de la quinolizidine a été installée par une addition conjuguée du réactif d'organocuprate correspondant sur l'énone de la pipérid-4-one. La (+)-lasubine II a été obtenue à la suite d'une séquence de déprotection du carbamate suivie d'une cyclisation en

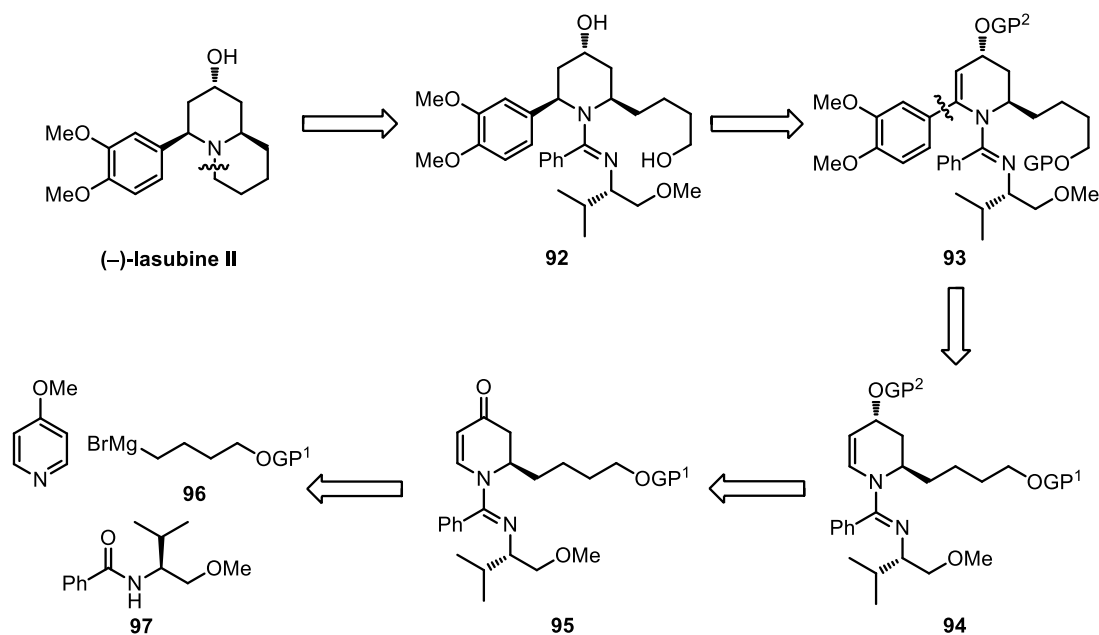
conditions basiques. Quant à la réduction avec le L-Selectride, source d'hydrure encombrée, elle est garante de la bonne stéréochimie relative pour l'alcool en position axiale.<sup>201</sup> Une autre approche efficace et hautement stéréosélective vers la (+)-lasubine II a été rapportée par le groupe Rovis. Cette approche se base sur une réaction de cycloaddition [2+2+2] asymétrique catalysée par un complexe de rhodium (I) (**Schéma 90**).<sup>202</sup>

Afin d'exploiter la méthodologie de lithiation dirigée/Negishi, Nidia Lauzon, étudiante stagiaire, a décidé d'explorer une approche asymétrique vers la (-)-lasubine II tirant profit de la méthode de désaromatisation d'un sel de pyridinium dérivé de la 4-méthoxyypyridine (**Schéma 91**). En effet, cette approche, développée par le Dr. Thilo Focken au sein du groupe Charette, est une extension de la méthode classique illustrée aux **Schémas 52 et 60**.<sup>203</sup>

**Schéma 90.** Synthèse de la (+)-lasubine II utilisant une cycloaddition [2+2+2]



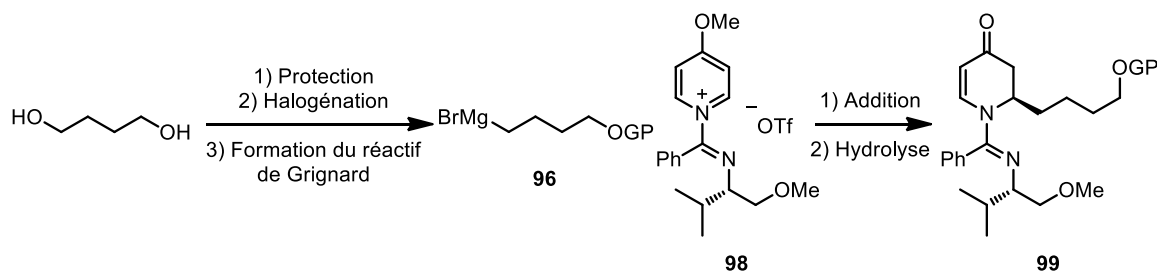
**Schéma 91.** Analyse rétrosynthétique vers la (-)-lasubine II



La formation de la piperid-4-one  $\alpha,\beta$ -insaturée **95** serait assurée par l'addition du réactif de Grignard **96** dans les conditions de formation *in situ* du sel de 4-méthoxypyridinium optimisées par Thilo à partir de l'amide chiral **97**. La piperid-4-one pourrait être ensuite réduite stéréosélectivement et régiosélectivement en position 4 pour donner l'alcool équatorial **94**. On pourra obtenir le composé **93** de ce dernier alcool en utilisant la séquence de lithiation/Negishi.

### 3.6.2. Développement et optimisation de la route synthétique

Le premier objectif a été de synthétiser différents réactifs de Grignard afin de comparer leur réactivité lors d'une addition nucléophile sur le sel de pyridinium **98** (Figure 20).



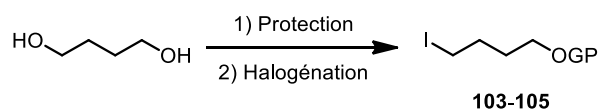
**Figure 20.** Étapes permettant d’obtenir les pipérid-4-ones  $\alpha,\beta$ -insaturées **99**

Premièrement, la mono-protection d’un groupement alcool du 1,4-butanediol a été effectuée avec 3 groupements protecteurs différents : le MOM (méthoxyméthyle éther), le Bn (benzyle) et le TES (triéthylsilyle). Pour qu’un groupement protecteur soit idéal pour le chemin synthétique présenté au **Schéma 91**, il faut que ce dernier résiste à l’étape d’halogénéation et aux conditions acides réunies afin de réaliser l’hydrolyse de l’éther d’énol. Après l’étape de protection, nous avons synthétisé différents iodures d’aryle à partir des dérivés mono-protégés en utilisant des procédures classiques rapportées par la littérature (**Tableau 26**).

Selon le **Tableau 26**, la formation de l’iodure d’alkyle **103** protégé avec un groupement benzyle assure, pour les deux étapes, le rendement global le plus élevé. Le groupement MOM offre aussi des rendements moyens pour les deux étapes, mais la synthèse reste moins efficace qu’avec le groupement benzyle. Pour le groupement protecteur TES, les réactions de protection et d’iodation donnent des rendements faibles ainsi qu’un produit impure difficilement isolé par chromatographie flash ou par distillation.

Nous avons ensuite procédé à la formation de différents réactifs de Grignard et à l’addition de ceux-ci sur le sel de 4-méthoxypyridinium **98** dans les conditions optimisées par le Dr. Thilo Focken. La formation du réactif de Grignard est assurée par l’échange métal-halogène avec le *tert*-BuLi à basse température, suivie par la transmétallation *in situ* avec le MgBr<sub>2</sub>•OEt<sub>2</sub> (équation 1, **Schéma 92**).



**Tableau 26.** Synthèse d'iodure d'alkyle à partir du 1,4-butanediol

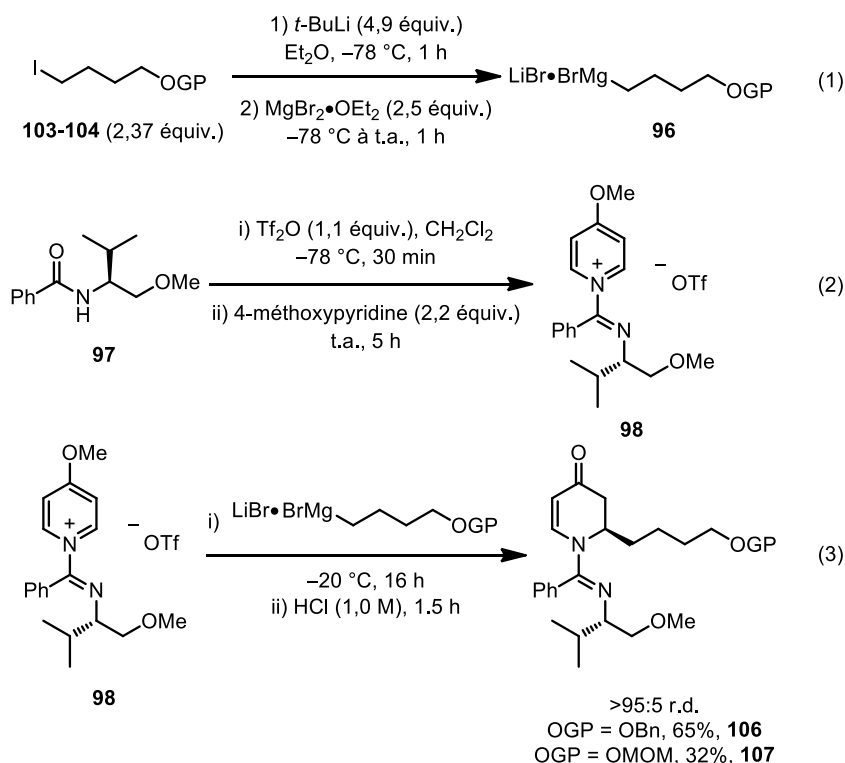
Entrée	Protection	GP	Rdt (%) <sup>a</sup>	Halogénéation	Rdt (%) <sup>a</sup>
1	i) NaH (1,0 équiv.) THF, t.a., 30 min	Bn	85 ( <b>100</b> )	PPh <sub>3</sub> (1,1 équiv.) Imidazole (4,0	75 ( <b>103</b> )
	ii) BnBr (1,0 équiv.) TBAI (10 mol%), t.a. 20 h			équiv.) I <sub>2</sub> (1,15 équiv.) CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub> , 0 °C à t.a.	
2	i) NaH (1,0 équiv.) THF, t.a., 45 min	MOM	48 ( <b>101</b> )	PPh <sub>3</sub> (1,1 équiv.) Imidazole (4,0	59 ( <b>104</b> )
	ii) MOMCl (1,0 équiv.) t.a., 20 h			équiv.) I <sub>2</sub> (1,15 équiv.) CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub> , 0 °C à t.a.	
3	TESCl (1,0 équiv.)	TES	17 ( <b>102</b> )	PPh <sub>3</sub> (1,1 équiv.) Imidazole (4,0	0 ( <b>105</b> )
	<i>i</i> -Pr <sub>2</sub> NEt (2,9 équiv.) CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub> , t.a., 20 h			équiv.) I <sub>2</sub> (1,15 équiv.) CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub> , 0 °C à t.a.	

<sup>a</sup> Rendement pour le produit isolé.

Le triflate de *N*-imidoyl-4-méthoxypyridinium (**98**) est formé à la suite de l'activation électrophile de l'amide chiral **97** en présence de Tf<sub>2</sub>O (équation 2). Le réactif de Grignard est ensuite ajouté à une solution du sel **98** dans le CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> refroidie à -20 °C (équation 3). Les pipérid-4-ones α,β-insaturées **99** sont finalement isolées après l'hydrolyse de l'éther d'énol en position 3,4 dans des conditions acides. L'utilisation de l'iodure d'alkyle protégé par un groupement OBn **103** donne un bon rendement pour le produit attendu **106** tandis qu'avec le groupement OMOM, le rendement pour **107** est faible. Dans le dernier cas, l'hydrolyse de l'éther d'énol peut

aussi engendrer la déprotection partielle du groupement OMOM. Nous avons décidé de poursuivre la synthèse avec le groupement OBn, puisque les rendements pour la formation et l'addition du réactif de Grignard sur le pyridinium sont globalement plus élevés qu'avec OMOM ou OTES.

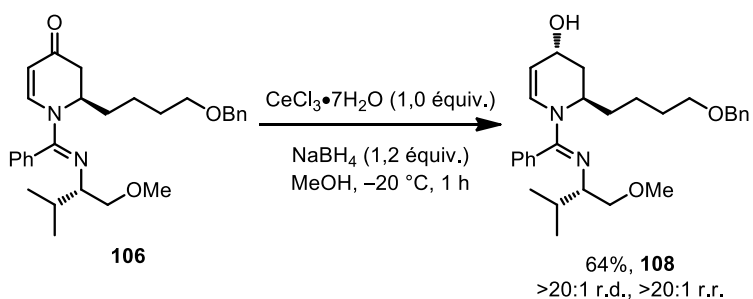
**Schéma 92.** Addition diastéréosélective de réactifs de Grignard sur le sel de 4-méthoxypyridinium **98**



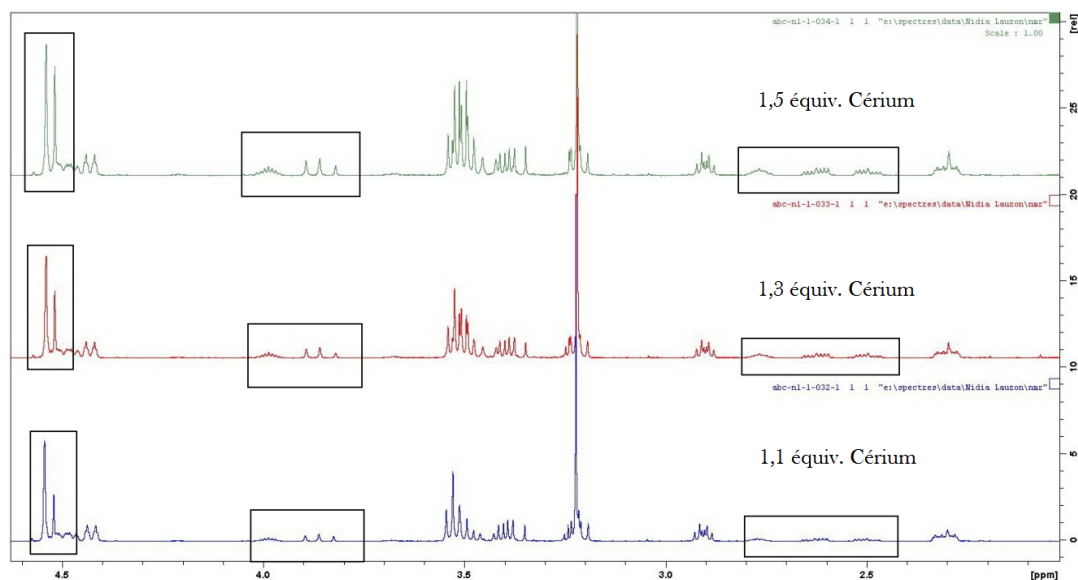
Afin d'installer le deuxième centre chiral en position 4, une réaction de réduction de Luche a été employée.<sup>204</sup> Dans les conditions de Luche, le CeCl<sub>3</sub>•7H<sub>2</sub>O agit comme acide de Lewis en polarisant la liaison C=O, ce qui augmente la charge partielle positive sur le carbone et permet une réduction 1,2 sélective. Sans le cérium, la régiosélectivité pour la réduction 1,2 *versus* la réduction 1,4 constitue un problème. De plus, afin de favoriser la formation de l'alcool en position équatoriale, il est nécessaire d'utiliser une source d'hydrure peu encombrée comme le NaBH<sub>4</sub>. L'approche de l'hydrure est aussi influencée par l'auxiliaire chiral qui positionne la

chaîne alcane installée sur la position 2 en conformation pseudo-axiale. Cet effet stéréoélectronique procure un environnement encombré pour l'attaque axiale de l'hydrure en position 4 sur la cétone, d'où le choix d'un hydrure peu encombré. Nous avons optimisé les conditions de réduction de Luche en se basant sur des conditions rapportées par le groupe Kozikowski sur un système similaire (**Schéma 93**).<sup>205</sup>

**Schéma 93.** Réduction de Luche optimisée sur l'énone **106**



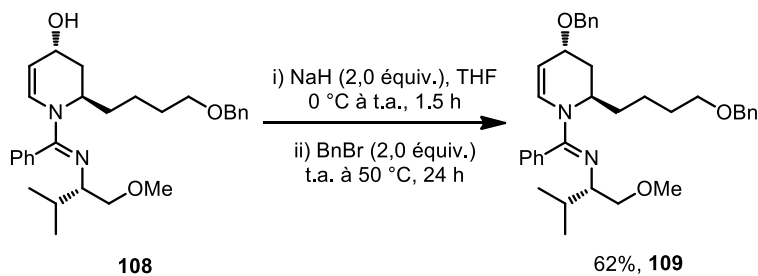
L'optimisation est nécessaire, car les rendements pour l'alcool allylique **108** dans les conditions de Kozikowski étaient faibles. En premier lieu, quelques tests ont été effectués afin de déterminer le nombre optimal d'équivalents de cérium pour la réduction. On remarque dans les spectres <sup>1</sup>H RMN présentés à la **Figure 21** que la formation de produits indésirables est proportionnelle à la quantité de cérium utilisée. Il est important d'ajouter exactement un équivalent de cérium, car ce dernier étant un acide de Lewis et se complexant au site base de Lewis de l'amidine, semble être la cause de la décomposition du produit final. De plus, le parachèvement de la réaction doit être rapide puisque le produit se montre sensible en conditions aqueuses. Néanmoins, l'utilisation d'un équivalent de CeCl<sub>3</sub>·7H<sub>2</sub>O à -20 °C dans le méthanol avec un léger excès de NaBH<sub>4</sub> produit l'alcool **108** avec 64% de rendement et une stéréo- et une régiosélectivité complète. À cause de son instabilité, l'alcool allylique a été protégé à l'aide du même groupement protecteur (benzyle) que celui sur la chaîne alkyle.



**Figure 21.** Spectre  $^1\text{H}$  RMN corrélant l'augmentation de  $\text{CeCl}_3 \cdot 7\text{H}_2\text{O}$  avec l'apparition d'une impureté.

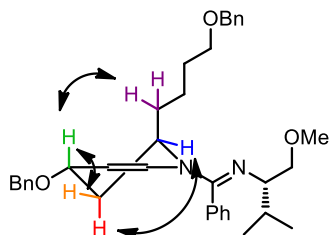
Grâce à ce choix de groupement protecteur, la déprotection par hydrogénolyse se limite à une seule étape, effectuée à la fin de la synthèse. La réaction de protection est lente et doit alors être faite en présence d'excès de bromure de benzyle (2,0 équiv.). L'alcool protégé est obtenu avec un rendement modeste (62%) après 24 heures de réaction (**Schéma 94**). Aussi, l'alcool de départ a été récupéré (23%), ce qui démontre la lenteur de la réaction de protection.

**Schéma 94.** Benzyltion de l'alcool allylique en présence d'excès de BnBr



La stéréosélectivité relative *anti* du centre chiral en position 4 *versus* la chaîne alkyle en position 2 a été établie par analyse RMN nOe sélective sur le produit protégé

**109 (Figure 22).** L'analyse nOe n'était pas possible sur le produit de réduction 1,2 **108** puisqu'il y a trop de chevauchements entre les protons intéressants.

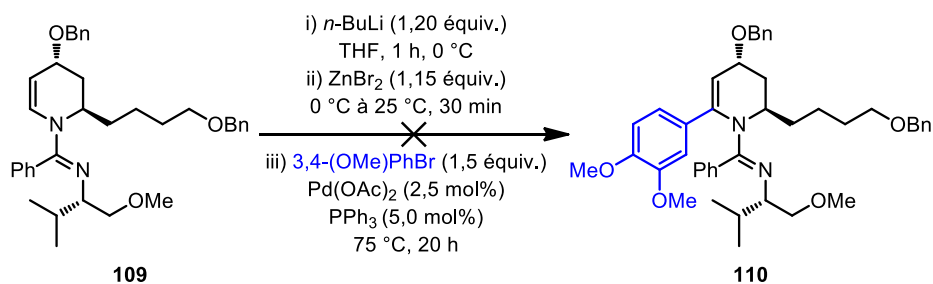


**Figure 22.** Analyse  $^1\text{H}$  RMN nOe sélective sur l'alcool allylique protégé **109**

Ayant en mains le produit de benzylation **109**, la séquence de lithiation/couplage de Negishi optimisée a été utilisée afin d'installer le groupement aryle en position 6 (**Schéma 95**).

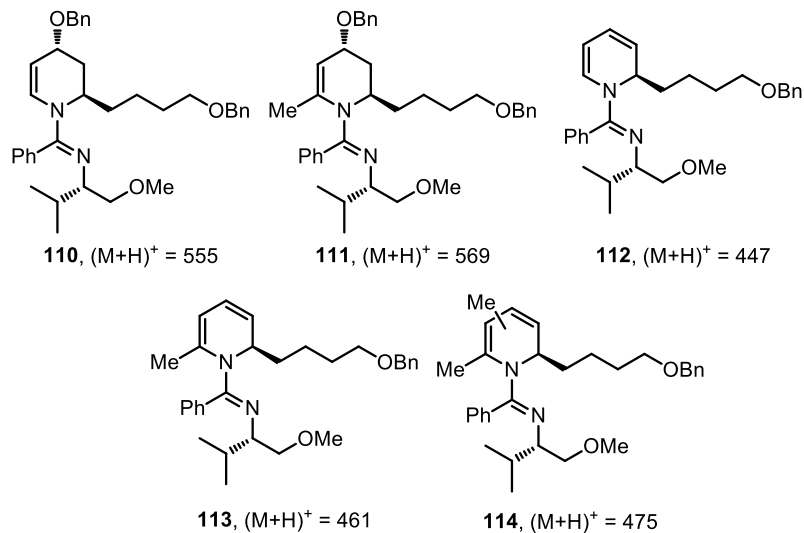
Malheureusement, dans les conditions optimisées, aucune conversion vers le produit **110** n'a été observée. Quelques tests ont été effectués afin de déterminer la source du problème.

**Schéma 95.** Séquence de lithiation/Negishi sur la 1,2,3,4-tétrahydropyridine **110**



Premièrement, une déprotonation à l'aide du *n*-BuLi suivie de l'addition de l'iodure de méthyle a permis d'observer par spectroscopie de masse la présence de plusieurs composés (**Figure 23**). Les résultats démontrent qu'il y a possibilité d'élimination  $\text{E}^2$  du groupement OBn en position 3,4 sur le cycle menant à la formation de dihydropyridines **112-114** ( $(\text{M}+\text{H})^+ = 447, 461$  et  $475$ ). Afin d'éviter l'élimination du groupement OBn, une réaction subséquente a été gardée à  $-78$  °C afin de défavoriser l'élimination de type  $\text{E}^2$ . Le produit de méthylation en position 6 (**111**)

a été identifié par masse ( $(M+H)^+ = 569$ ) parmi plusieurs impuretés, mais il n'a pas été possible de l'isoler.



**Figure 23.** Produits observés après l'addition de MeI sur la 1,2,3,4-tétrahydropyridine **109** déprotonée.

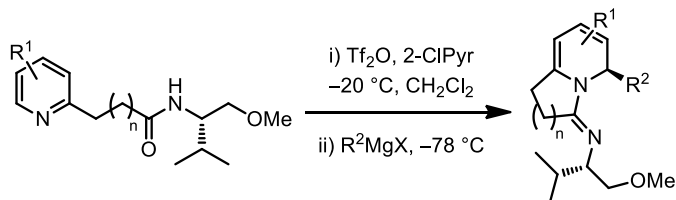
Dans un cadre extérieur à cette thèse, une optimisation de la réaction de déprotonation devra éventuellement être entreprise afin de poursuivre la synthèse totale et de valider la séquence de lithiation/Negishi.

### 3.7 Conclusion

En résumé, une réaction de lithiation dirigée en position 6 a été développée et optimisée sur des dihydropyridines. Une séquence de lithiation/couplage croisé de Negishi a permis d'accéder avec de bons rendements à des dihydropyridines 2,6-disubstituées avec un groupement aryle ou vinyle. De plus, une séquence de lithiation/substitution électrophile a été employée afin de synthétiser des dihydropyridines 2,6-disubstituées avec différents groupements. Les produits de ces séquences peuvent être transformés en pipéridines 2,6-*cis*-disubstituées par une réaction d'hydrogénation diastéréosélective. Finalement, une approche vers la synthèse de la (+)-lasubine II a été entamée. La voie synthétique vers une 1,2,3,4-

tétrahydropyridine 2,4-disubstituée (**109**) a été optimisée, mais il restera à valider et optimiser sur cette dernière l'étape de déprotonation sélective en position 6.

## Chapitre 4 – Activation/désaromatisation de pyridines : Synthèse stéréosélective d'indolizidines et de quinolizidines polysubstituées



### Référence principale:

Barbe, G.; Pelletier, G.; Charette, A. B. *Org. Lett.* **2009**, *11*, 3398-3401.<sup>206</sup>

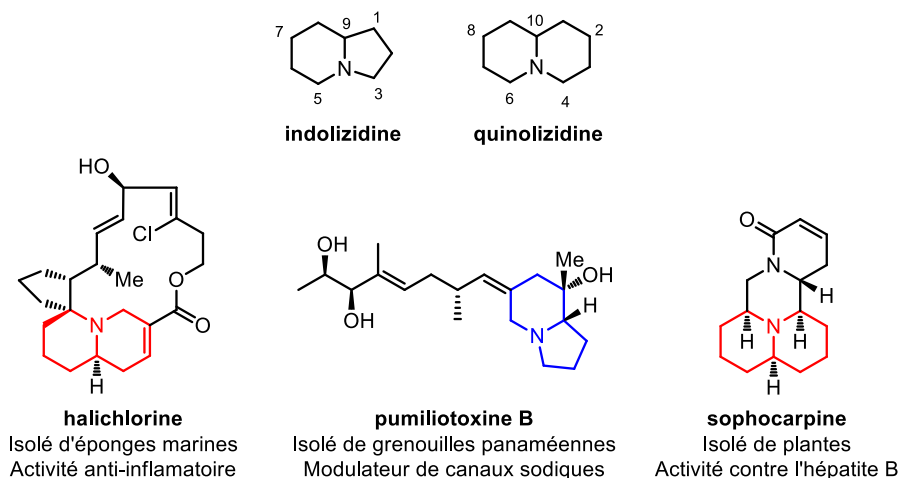
## 4.1 Les indolizidines et quinolizidines naturelles

Au cours de ce présent chapitre, l'attention sera portée sur l'importance des indolizidines et des quinolizidines pour l'industrie pharmaceutique ainsi que sur les méthodes stéréosélectives permettant l'accès à certains produits naturels associés à cette famille d'alcaloïde. Ces pipéridines bicycliques ont été brièvement introduites au cours de la section 3.5.

Les indolizidines (ou 1-azabicyclo[4.3.0]nonanes) et les quinolizidines (1-azabicyclo[4.4.0]décane) sont des motifs retrouvés notamment dans plusieurs produits naturels biologiquement actifs isolés de source diverses (arthropodes, amphibiens, plantes, et coraux) (**Figure 24**).<sup>179,207</sup> Par exemple, certaines indolizidines et quinolizidines naturelles ont été identifiées comme bloqueurs de récepteurs d'acétylcholine<sup>208</sup> et comme inhibiteurs non-compétitifs de récepteurs nicotiques.<sup>209</sup> La rareté des sources naturelles, les diverses activités pharmacologiques intéressantes et les caractéristiques structurales uniques associées ces pipéridines sont les facteurs responsables de l'intérêt important porté à ces molécules. Depuis les dernières décennies, plusieurs groupes, notamment le groupe



Daly,<sup>207,210</sup> ont isolé et caractérisé une vaste gamme de produits appartenant à cette famille, et ce, en très petite quantité. La grande variété des produits naturels rapportés à ce jour peut être corrélée à un nombre appréciable d'efforts synthétiques vers ce type de pipéridine. En effet, la synthèse stéréosélective d'indolizidines et de quinolizidines reste encore à ce jour un grand défi pour les chimistes organiciens.



**Figure 24.** Différentes indolizidines et quinolizidines naturelles possédant des activités pharmacologiques désirables

## 4.2 Synthèses stéréosélectives d'indolizidines et de quinolizidines

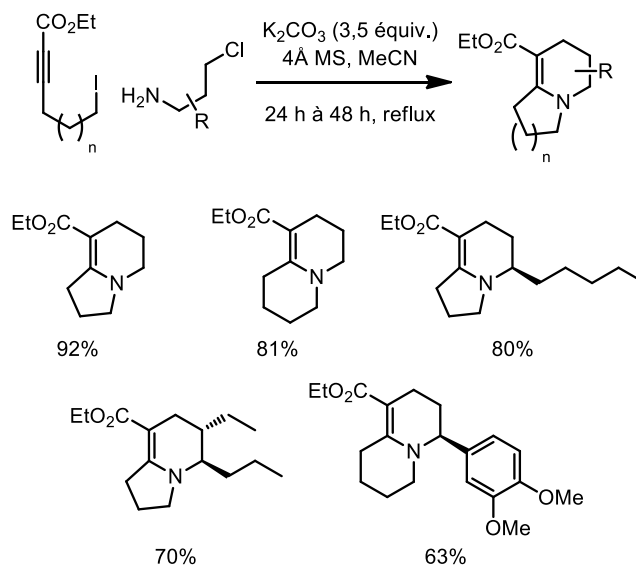
### 4.2.1 Exemples précédents de la littérature

Les synthèses stéréosélectives d'indolizidines et de quinolizidines les plus populaires se basent généralement sur un mode de cyclisation intramoléculaire à partir de pipéridines 2-substituées. Ces cyclisations incluent fréquemment une réaction d'amination réductrice, de substitution nucléophile bimoléculaire ( $S_N^2$ ) ou de fermeture de cycle par métathèse (RCM). Or, ces méthodes ont été développées afin d'accéder à une ou quelques indolizidines/quinolizidines spécifiques. Depuis le début des années 2000, plusieurs méthodes stéréosélectives se sont démarquées par la rapidité avec laquelle plusieurs

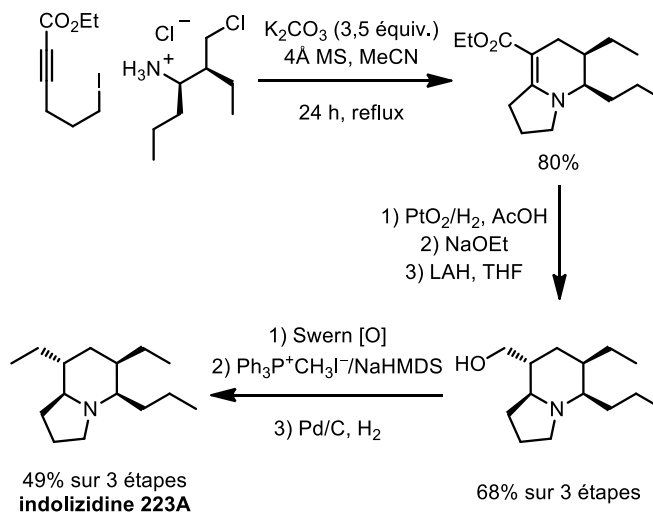
pipéridines bicycliques peuvent être synthétisées de façon convergente. Une de ces méthodes, présentée précédemment aux **Schémas 32** et **90**, fonctionne grâce à une cycloaddition [2+2+2] catalysée par un complexe de rhodium (I) chiral.<sup>83,202</sup> Cette méthode permet de produire non seulement un intermédiaire utilisé dans la synthèse de la (+)-lasubine II, mais elle peut aussi être appliquée à la synthèse de plusieurs autres indolizidines et de quinolizidines naturelles ou non-naturelles.

Une méthode alternative utilisant une réaction de  $S_N^2$ /addition de Michael/ $S_N^2$  en cascade a été rapportée par le groupe Ma.<sup>211</sup> Elle permet d'obtenir des indolizidines et quinolizidines polysubstituées en couplant un équivalent d' $\omega$ -iodo- $\alpha,\beta$ -alkynoate d'éthyle avec une  $\delta$ -chloropropylamine (**Schéma 96**). L'utilisation de  $\delta$ -chloropropylamines possédant un ou deux centres chiraux facilite l'installation de substituants aux positions 5 et 6 sur les indolizidines (et aux positions 3 et 4 des quinolizidines). Cette stratégie a notamment été employée pour la synthèse totale de la (-)-lasubine II<sup>211c</sup> et de l'indolizidine (-)-223A naturelle (**Schéma 97**).<sup>211a</sup> La méthodologie précédente est inspirée d'une cyclisation similaire développée par le groupe Back à l'université d'Alberta.<sup>212</sup>

**Schéma 96.** Formation d'indolizidines et de quinolizidines par  $S_N^2$ /Michael/ $S_N^2$  en tandem

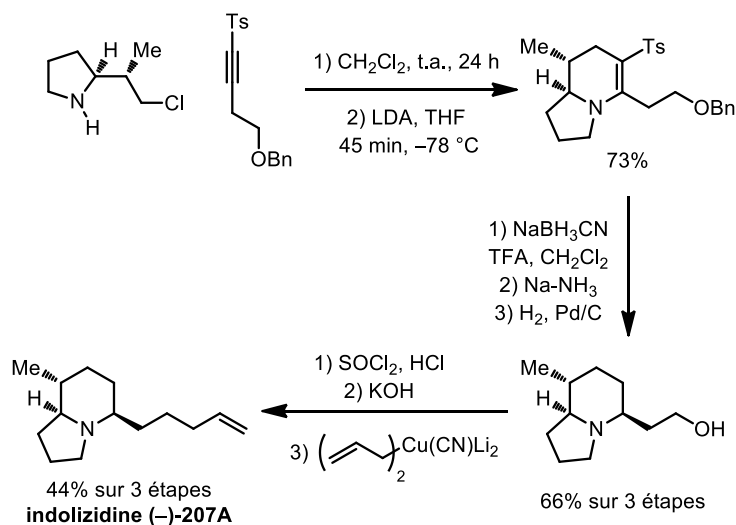


**Schéma 97.** Synthèse totale de l'indolizidine (–)-223A utilisant la réaction en tandem de Ma



Pour une indolizidine donnée, un énamide vinylogue aux positions 5 et 6 résulte de la méthode de Back, alors que la méthode de Ma conduit à un énamide en position 8 et 9. De plus, la production de pipéridines bicycliques par le biais de la méthode de Back nécessite un équivalent de  $\beta$ - ou  $\gamma$ -chloramine ainsi qu'un acétylure de sulfone. Cette méthode a également été employée dans la synthèse asymétrique de plusieurs alcaloïdes naturels tels les indolizidines (–)-167B, (–)-209D, (–)-209B et (–)-207A (**Schéma 98**).<sup>212a</sup>

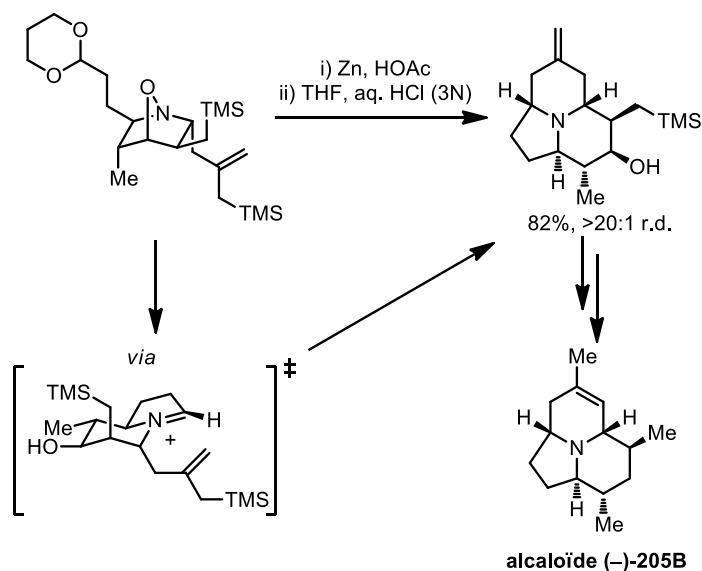
**Schéma 98.** Synthèse totale de l'indolizidine (–)-207A utilisant la méthodologie de Back



Dans un autre ordre d'idée, plusieurs indolizidines/quinolizidines substituées ont été récemment synthétisées par une cyclisation sur des ions iminium en milieu acide. Ces annélations apparentées aux réactions d'aza-Prins et Mannich (voir sections **1.2.1.3** et **1.2.1.4**) donnent l'accès à une synthèse rapide de quelques produits naturels tels l'( $\pm$ )-epilupinine, la ( $\pm$ )-tashiromine, l'( $\pm$ )-epimyrtine et l'alcaloïde tricyclique (–)-205B.<sup>213,214</sup> Développée séparément par les groupes de Martin et Micalizio en se basant sur la réaction d'aza-Sakurai-Hosomi, ces méthodes se révèlent être non seulement diastéréosélectives et chimiosélectives, mais elles permettent également de construire des pipéridines bicycliques en quelques étapes synthétiques, en un seul pot (**Schéma 99**).

D'autres méthodes de cyclisation classiques ont aussi été employées afin d'obtenir des indolizidines/quinolizidines polysubstituées. L'une d'elles, développée par le groupe Georg, mobilise par exemple une réaction de Michael de type 6-*endo-trig* afin d'obtenir des énamines polycycliques (voir section **1.2.1.5**).<sup>34d</sup>

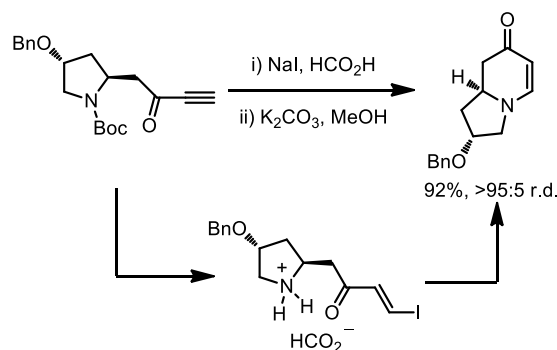
**Schéma 99.** Réaction d'aza-Sakurai-Hosomi permettant la synthèse de l'alcaloïde (–)-205B



Des études mécanistiques ont démontré que la cyclisation 6-*endo-trig* est prédominante même si des ynones sont employées comme accepteurs de Michael. En effet, l'utilisation de réactifs tels le TMSI ou NaI sous-entend qu'il y a une préactivation de

l'ynone par une addition conjuguée stéréosélective d'un équivalent d'iodure, permettant ainsi la synthèse d'un intermédiaire (*E*)-iodovinyle cétone (**Schéma 100**). L'iodovinyle cétone est donc l'électrophile actif dans l'addition de Michael de type *6-endo-trig*. Différentes indolizidines/quinolizidines ont été synthétisées par cette méthode, mais elle n'a malheureusement pas été appliquée en synthèse totale à ce jour.

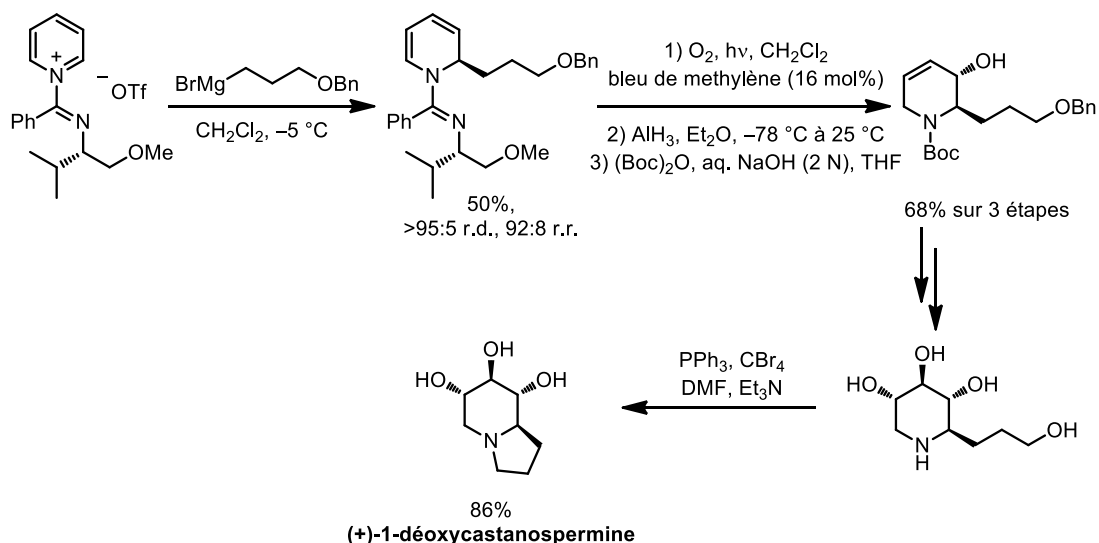
**Schéma 100.** Addition conjuguée *6-endo-trig* sur des ynones



#### 4.2.2 Efforts du groupe du professeur Charette

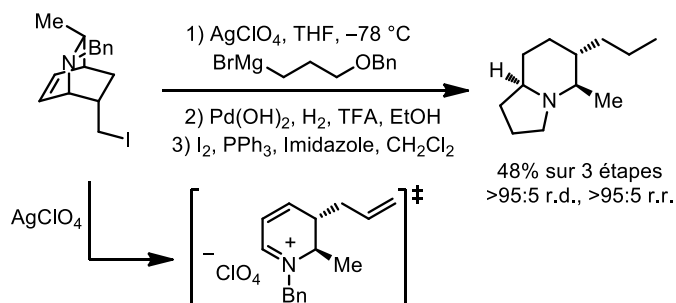
Le groupe du professeur Charette s'est récemment intéressé à la synthèse d'indolizidines et de quinolizidines après l'étude d'une voie synthétique vers la (+)-1-déoxycastanospermine et la (+)-castanospermine, puissants inhibiteurs de glucosidases utilisés comme agents antiviraux chimiothérapeutiques.<sup>215</sup> En effet, une voie synthétique vers cette indolizidine employant la stratégie de désaromatisation d'un sel de *N*-imidoylpyridinium chiral, a été explorée par Nancy Labbé-Giguère, durant ses études de maîtrise dans le groupe du professeur Charette.<sup>216</sup> L'addition d'une chaîne 1-benzyloxypropane sur un sel de pyridinium chiral suivi d'une cycloaddition [4+2] avec de l'oxygène singulet permet d'obtenir un intermédiaire utilisé dans la synthèse de la (+)-déoxycastanospermine (**Schéma 101**). La formation du noyau indolizidine, l'étape finale de la synthèse totale, s'appuie sur des conditions classiques d'Appel. Couramment employée en fin de synthèse, cette réaction de double  $S_N^2$  est robuste mais peu convergente.

**Schéma 101.** Synthèse de la (+)-1-déoxycastanospermine



À la suite de cette étude, notre groupe s'est intéressé à une nouvelle approche vers les pipéridines polysubstituées par fragmentation de Grob.<sup>127</sup> Développée par Guillaume Barbe et Miguel St-Onge, respectivement étudiant au doctorat et à la maîtrise,<sup>189</sup> ainsi que par le Dr. Gérald Lemonnier, chercheur postdoctoral dans le groupe du professeur Charette, cette dernière s'appuie plus précisément sur la fragmentation d'un iodure d'un  $\gamma$ -aminobicyclo[2.2.2]octène au moyen de sels d'argent. Cette fragmentation mène à la formation d'un sel de 2,3-dihydropyridinium électrophile qui est ensuite traité en présence de réactifs de Grignard, procurant ainsi une synthèse diastéréosélective de pipéridines 2,3,6-trisubstituées en un seul pot (**Schéma 102**).

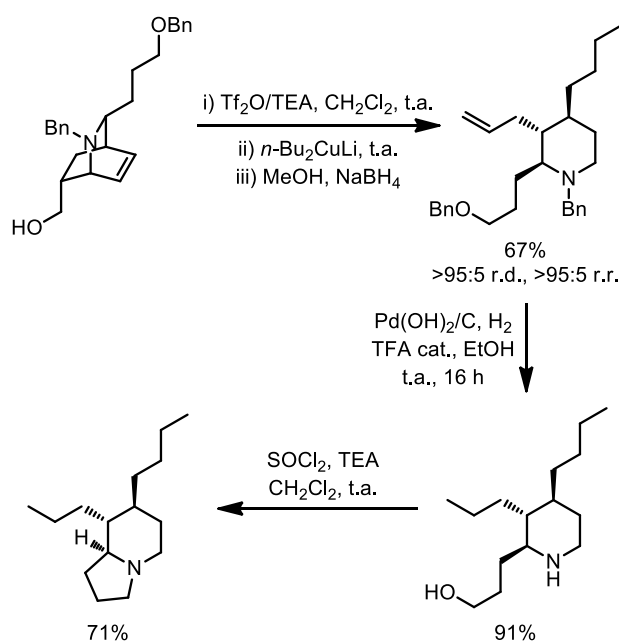
**Schéma 102.** Fragmentation de Grob sur un iodure de  $\gamma$ -aminobicyclo[2.2.2]octène



Similairement à la synthèse de la (+)-1-déoxycastanospermine, une chaîne 1-benzyloxypropane a été employée à la suite de la fragmentation afin d'obtenir une

indolizidine par double  $S_N^2$  en fin de séquence. Ultérieurement, cette technique a également servi dans la synthèse totale d'indolizidines naturelles telles la (-)-209I et la (-)-223J.<sup>217</sup> La rapidité avec laquelle le noyau pipéridine devient accessible ainsi que la versatilité des nucléophiles employés pour substituer la pipéridine sont des facteurs qui avantagent la méthode de fragmentation de Grob par rapport à l'approche adoptée dans la synthèse de la (+)-1-déoxycastanospermine. Par exemple, différents réactifs de Grignard permettent d'obtenir des pipéridines 2,3,6-trisubstituées tandis que l'utilisation d'organocuprates inverse la régiosélectivité de l'attaque nucléophile, d'où résultent des pipéridines 2,3,4-trisubstituées (**Schéma 103**).<sup>218</sup>

**Schéma 103.** Synthèse de pipéridines 2,3,4-trisubstituées menant à des indolizidines polysubstituées



Dans ce cas précis, la fragmentation de Grob a été initiée par le  $\text{Tf}_2\text{O}$  via la formation d'un triflate d'alkyle très réactif. Malgré que la fragmentation soit plus rapide, l'étape de cyclisation nécessite encore une réaction de  $S_N^2$  afin de construire l'indolizidine visée. Pour éviter ce type de cyclisation en fin de synthèse, le développement d'une cyclisation en début de séquence permettrait de réaliser une économie d'étapes en vue de la

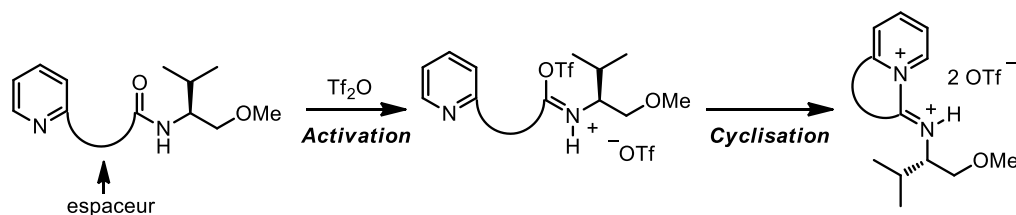
synthèse d'une librairie d'indolizidines/quinolizidines. Cette approche, plus verte et plus convergente que le  $S_N^2$ , répondrait alors à plusieurs critères essentiels énumérés au Chapitre 1 et représenterait une percée par rapport aux méthodes disponibles dans la littérature.

### 4.3 Nouvelle approche de cyclisation/désaromatisation de triflates de *N*-imidoylpyridinium bicycliques

#### 4.3.1. Hypothèses et preuve de concept

Afin d'obtenir une route synthétique plus convergente vers les indolizidines et quinolizidines, nous avons décidé de développer une séquence permettant d'accomplir les étapes de cyclisation et de fonctionnalisation en une seule étape. Pour ce faire, nous avons envisagé de modifier la technique d'activation électrophile d'amides en présence de pyridine initialement développée dans le groupe.<sup>125</sup> Depuis la découverte de ces conditions, le groupe du professeur Charette a développé différentes approches vers les pipéridines en variant la substitution sur la pyridine sans vraiment varier la nature de l'auxiliaire utilisé dans la réaction.

En revanche, il serait théoriquement possible d'accéder à des sels de pyridinium bicycliques en attachant l'amide chiral à la position 2 d'une pyridine à l'aide d'un espaceur entre les deux groupements (**Figure 25**).



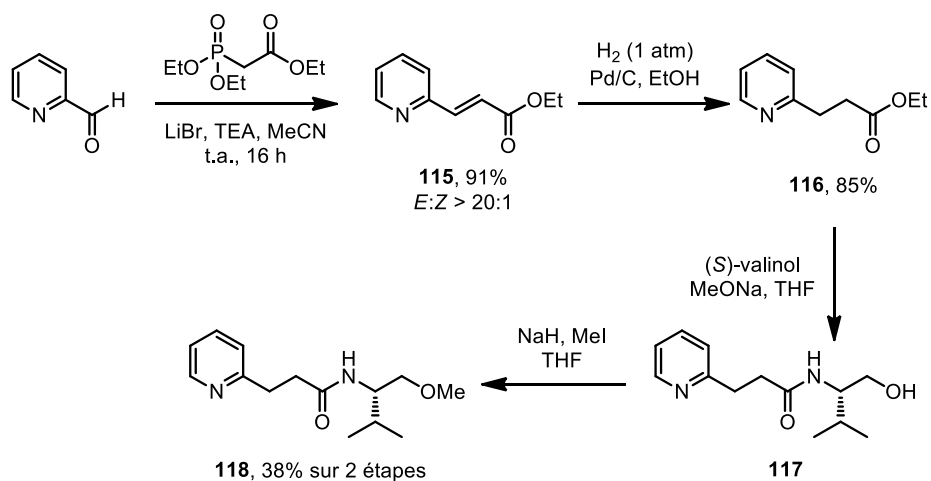
**Figure 25.** Activation chimiosélective et cyclisation intramoléculaire

Pour ce faire, il serait nécessaire d'activer chimiosélectivement l'amide par l'anhydride triflique en présence de la pyridine attachée afin d'induire la cyclisation. Guillaume Barbe, durant ses études de doctorat dans le groupe du professeur Charette, a



proposé en premier cette hypothèse, puis l'a vérifiée en effectuant la synthèse en quatre étapes d'un dérivé de pyridine (**118**) possédant un espaceur saturé «-(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>-» (**Schéma 104**).

**Schéma 104.** Synthèse en 4 étapes de l'amide modèle **118**

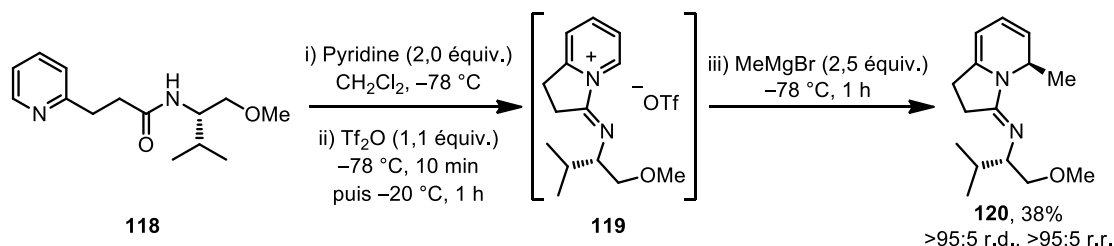


La route synthétique empruntée inclut une réaction d'oléfination d'Horner-Wadsworth-Emmons (HWE) sur la 2-formylpyridine en présence du phosphonoacétate de triéthyle déprotoné. L'oléfine de stéréochimie *E* résultante (**115**) a alors été hydrogénée en présence de Pd/C et H<sub>2</sub>. L'ester saturé correspondant (**116**) a été ensuite couplé au (*S*)-valinol en conditions basiques, puis l'alcool primaire a été alkylé en présence d'iodure de méthyle. L'amide **118** possède ainsi les caractéristiques émises précédemment à la **Figure 25**. Dans un test préliminaire visant à vérifier si l'hypothèse initiale étant viable, nous avons traité l'amide **118** dans des conditions d'activation similaires à celles développées initialement dans le groupe (**Schéma 105**).<sup>125</sup>

En présence d'excès de pyridine (2,0 équivalents), l'amide **118** a été activé premièrement par l'anhydride de l'acide triflique afin de former un sel de *N*-imidoylpyridinium bicyclique (**119**), puis traité en présence d'excès de MeMgBr (3,0 équivalents). Le produit d'addition en position 2 (**120**) sur le pyridinium a été obtenu avec un faible rendement (38%), mais avec une stéréosélectivité et une régiosélectivité complète pour la position 2 (>95:5 r.d et r.r.). Afin de mieux comprendre les facteurs qui influencent

le rendement de cette activation/cyclisation/désaromatisation, nous avons entrepris d'optimiser les conditions réactionnelles illustrées au **Schéma 105**.

**Schéma 105.** Activation chimiosélective de l'amide **118** en présence de pyridine

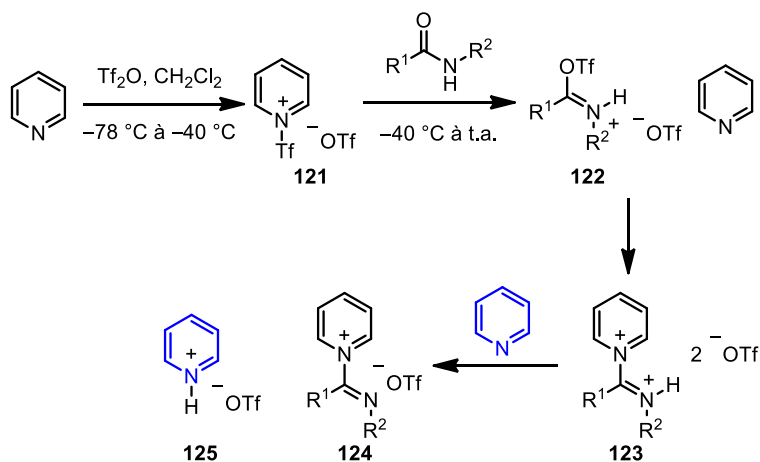


### 4.3.2. Optimisation des conditions d'activation/cyclisation

#### 4.3.2.1 Activation d'amides et la formation de sels d'*N*-imidoylpyridinium

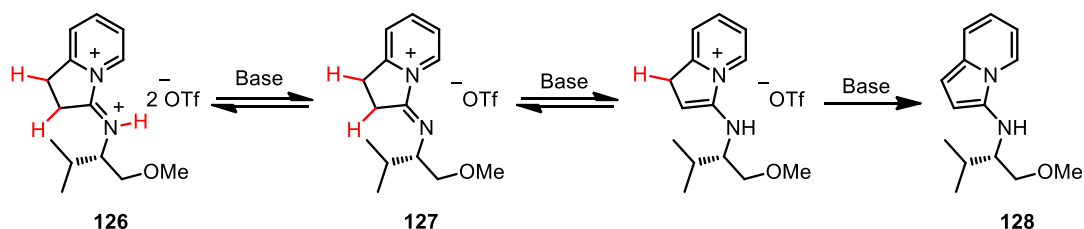
Quelques facteurs intrinsèques à l'étape de l'activation électrophile peuvent diminuer l'efficacité de la réaction. Afin de régler ces problèmes, il faut tout d'abord se pencher sur le mécanisme d'activation électrophile d'amides avec les conditions développées dans le groupe. Il a été démontré précédemment que le Tf<sub>2</sub>O réagit en présence d'un équivalent de pyridine afin de former un sel de triflate de *N*-trifloylpyridinium (**121**) à basse température (entre -78 °C à -40 °C, **Schéma 106**).<sup>219</sup>

**Schéma 106.** Mécanisme de formation d'un sel de *N*-imidoylpyridinium **124** en présence d'excès de pyridine



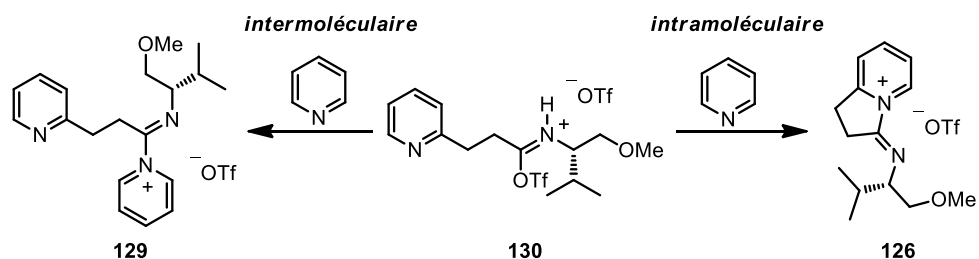
Également, il est connu que ce sel est à son tour un agent de triflation d'amides secondaires à des températures excédantes à  $-40\text{ }^{\circ}\text{C}$ , permettant ainsi la formation de triflates de *O*-triflyliminium (**122**). Un sel d'*N*-imidoylpyridinium dicationique **123** est alors formé par l'addition nucléophile d'un équivalent de pyridine sur le triflate de *O*-triflyliminium. Théoriquement, ces conditions d'activation nécessitent un deuxième équivalent de pyridine (en bleu) dans le but de déprotoner le sel d'*N*-imidoylpyridinium et de former un équivalent d'hydrotriflate de pyridine (**125**) ainsi que le sel **124**. Dans le cas présenté au **Schéma 105**, l'utilisation de la pyridine comme base externe peut poser un problème de compatibilité avec le sel de pyridinium **126** (**Schéma 107**). En effet, le sel de pyridinium bicyclique **126** possède des positions acides de Brønsted (en rouge). Si une base assez forte est employée, la formation irréversible d'une indolizine aromatique (**128**) devient alors un chemin de décomposition probable de l'intermédiaire **127**.

**Schéma 107.** Décomposition du sel de pyridinium **126** en présence de base



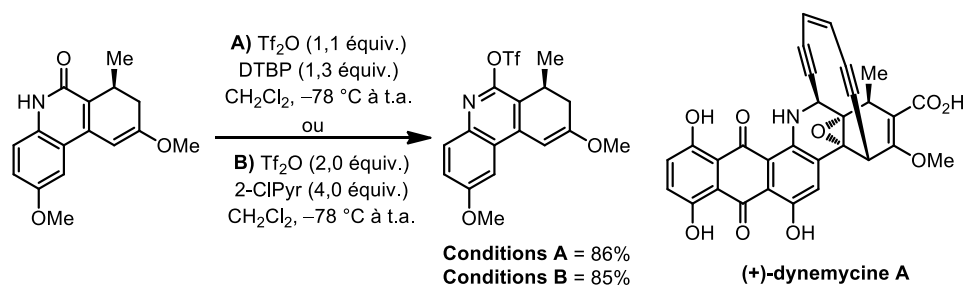
De plus, la pyridine peut entrer en compétition avec l'unité pyridine attachée à l'espaceur pour la formation d'un sel de pyridinium. En présence d'excès de pyridine, la formation du sel de pyridinium **129** se fait au détriment de la formation du sel de pyridinium bicyclique **126** (**Schéma 108**).

**Schéma 108.** Compétition entre la formation du sel de pyridinium **126** et **129**

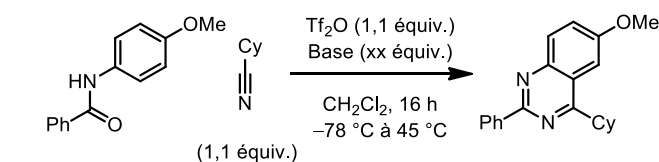


Ces hypothèses considérées, l'optimisation de la réaction a été dirigée vers la modification des conditions d'activation afin d'éviter l'utilisation de la pyridine comme base. Nous avons été directement inspirés des travaux des groupes Movassaghi et Myers afin de trouver une base idéale et alternative à la pyridine.<sup>220,221</sup> Au cours d'une étude vers la synthèse de la (+)-dynamycine A, le groupe Myers a initialement trouvé que des bases peu nucléophiles telles la 2,6-di-*tert*-butylpyridine (DTBP) et la 2-chloropyridine (2-CIPyr),<sup>222</sup> donnent les meilleurs résultats pour l'activation d'un lactame (**Schéma 109**).<sup>220</sup>

**Schéma 109.** Activation d'un lactame en présence de DTBP ou de 2-CIPyr



Les réactions d'activation effectuées en présence de bases fortes (comme la base de Hünig) procurent des rendements bas. La 2-chloropyridine est la base idéale car elle est facilement accessible et commercialement disponible à de faibles coûts comparativement à la DTBP (selon Aldrich (2013) : 76,60 US\$/g ou 16.0\$/mmol pour DTBP et 29,80 US\$/5g ou 0.68\$/mmol pour la 2-CIPyr). De plus, la 2-chloropyridine possède une basicité atténuée comparativement à DTBP ( $pK_a$  de l'acide conjugué (H<sub>2</sub>O) : 2-CIPyr = 0,49 et DTBP = 4,95)<sup>223</sup> et est relativement inerte envers le Tf<sub>2</sub>O. Un comportement similaire a été rapporté ultérieurement par le groupe Movassaghi au cours du développement d'une méthode de synthèse vers des pyridines et de pyrimidines substituées.<sup>221</sup> Différentes bases ont été comparées lors de l'activation d'amides secondaires où des acétylures de cuivre, des éthers d'énol ou des nitriles ont été utilisés comme nucléophiles. Par exemple, l'emploi de la 2-chloropyridine offre un rendement nettement supérieur pour la formation de la quinazoline en comparaison à d'autres bases comme la pyridine, la *i*-Pr<sub>2</sub>NEt ou la 2,6-lutidine (**Tableau 27**).<sup>221b</sup>

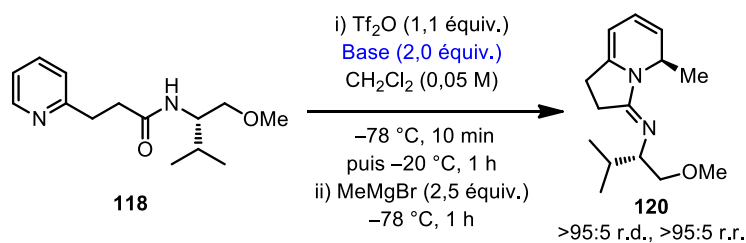
**Tableau 27.** Formation de quinazolines par activation électrophile en présence de 2-ClPyr<sup>a</sup>

Entrée	Base	équiv.	Rendement (%) <sup>b</sup>
1	Aucune	0,0	29
2	Et <sub>3</sub> N	1,2	0
3	<i>i</i> -Pr <sub>2</sub> NEt	1,2	14
4	Pyridine	1,2	26
5	2,6-lutidine	1,2	28
6	2-ClPyr	1,0	72
7	2-ClPyr	1,2	90
8	2-ClPyr	3,0	81

<sup>a</sup> Résultats obtenus par le groupe du professeur Movassaghi. <sup>b</sup> Rendement pour le produit isolé.

#### 4.3.2.2 Étude de l'effet de la 2-chloropyridine sur l'activation/cyclisation

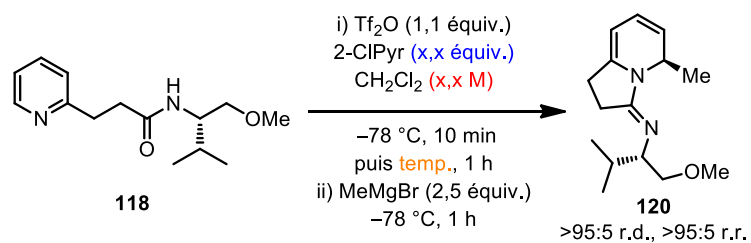
À la lumière de ces précédents résultats, la source de base a été variée dans les conditions illustrées au **Schéma 105 (Tableau 28)**. La tendance observée par Movassaghi au **Tableau 27** est pratiquement la même que celle observée au **Tableau 28**. Les bases fortes et nucléophiles telles la Et<sub>3</sub>N ou la *i*-Pr<sub>2</sub>N engendrent de très faibles rendements pour la séquence (entrées 2 et 3), tandis que des rendements modestes résultent de l'utilisation de la pyridine et la 2,6-lutidine (entrées 6 et 7). Il est aussi possible de voir que le remplacement de la pyridine par la 2-chloropyridine a un effet bénéfique pour le rendement de la séquence (78%, entrée 8), alors que l'utilisation d'aucune base donne un rendement comparable à celui avec la pyridine.

**Tableau 28.** Variation de la source de base dans les conditions d'activation

Entrée	Base	Rendement <b>120</b> (%) <sup>a</sup>
1	Aucune	39
2	$\text{Et}_3\text{N}$	0
3	<i>i</i> - $\text{Pr}_2\text{NEt}$	0
4	$\text{MgO}$	52
5	$\text{K}_2\text{CO}_3$	45
6	Pyridine	42
7	2,6-lutidine	61
8	2-chloropyridine	78

<sup>a</sup> Rendement obtenu par analyse du brut par  $^1\text{H}$  RMN utilisant le triphénylméthane comme standard interne.

Afin d'optimiser d'avantage les conditions, la quantité de base, la concentration et la température d'activation ont été variées (**Tableau 29**). L'utilisation de 1,5 équivalents de 2-chloropyridine permet d'obtenir un rendement optimal de 92% pour le produit d'addition 1,2 (**120**) (entrée 4). Au-delà de 1,5 équivalents de 2-ClPyr, un effet d'inhibition est observé puisque le rendement chute au fur et à mesure que l'excès de base augmente (77% avec 5 équivalents de 2-ClPyr, entrée 5). Cet effet d'inhibition a également été observé au cours de plusieurs études de Movassaghi (voir entrées 7 vs 8 au **Tableau 27**).<sup>221</sup> L'amide de départ doit être dilué à 0,05 M de  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  afin de faciliter la cyclisation intramoléculaire. D'ailleurs, même si l'activation s'effectue correctement à  $23\text{ }^\circ\text{C}$ , le rendement est idéal se situe à  $-20\text{ }^\circ\text{C}$ .

**Tableau 29.** Variation de différents paramètres reliés à l'activation

Entrée	2-ClPyr (équiv.)	Concentration (M)	Température ( $^\circ\text{C}$ )	Rendement <b>120</b> (%) <sup>a</sup>
1	2,00	0,05	-20	78
2	1,00	0,05	-20	27
3	1,25	0,05	-20	84
4	1,50	0,05	-20	92
5	5,00	0,05	-20	77
6	1,50	0,25	-20	80
7	1,50	0,10	-20	89
8	1,50	0,01	-20	87
9	1,50	0,05	23	88
10	1,50	0,05	-78	66

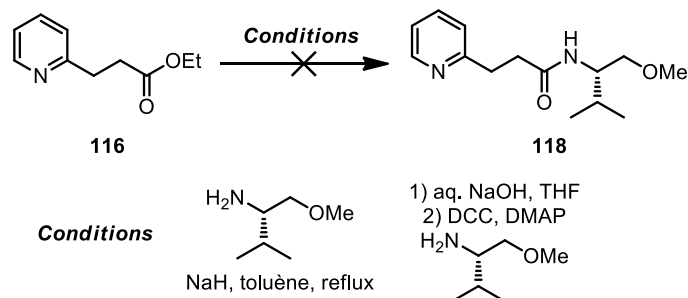
<sup>a</sup> Rendement obtenu par analyse du brut par  $^1\text{H}$  RMN utilisant le triphénylméthane comme standard interne.

### 4.3.3. Optimisation de la synthèse des amides de départ

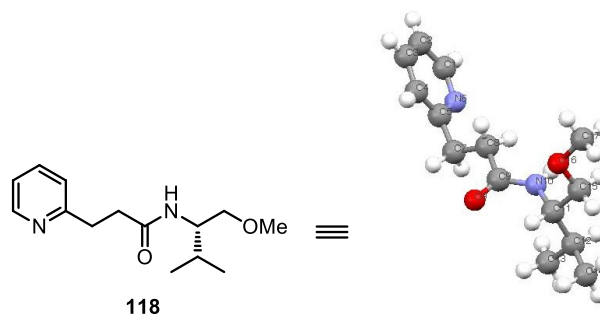
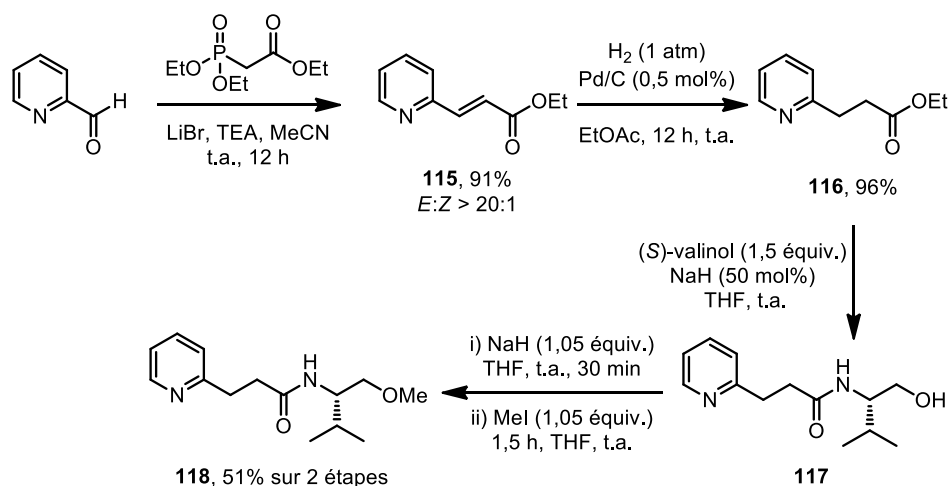
Le chemin synthétique présenté au **Schéma 104** a été également optimisé pour le substrat **118**. La synthèse de l'intermédiaire **116** étant déjà rapportée dans la littérature,<sup>224</sup> l'optimisation a été principalement dirigée vers la transformation de l'ester **116** à l'amide **118**. Différentes voies synthétiques ont été explorées afin d'améliorer la synthèse, mais aucune d'entre elles n'a été fructueuse (**Schéma 110**). L'étape de formation de l'amide **117** en conditions basiques a finalement été employée sur grande échelle au maximum de rendement en remplaçant le MeONa comme base par 50 mol% de NaH 60% dans l'huile.

De plus, en contrôlant la quantité d'équivalents de NaH et de MeI au cours de l'étape d'alkylation, la quantité d'*N,O*-diméthylamide indésirable est minimisée. Le produit final attendu (**118**) est alors recristallisé plutôt que purifié par chromatographie flash (**Figure 26**).

**Schéma 110.** Optimisation de la voie synthétique vers **118**



**Schéma 111.** Séquence synthétique optimisée de 4 étapes vers l'amide **118**

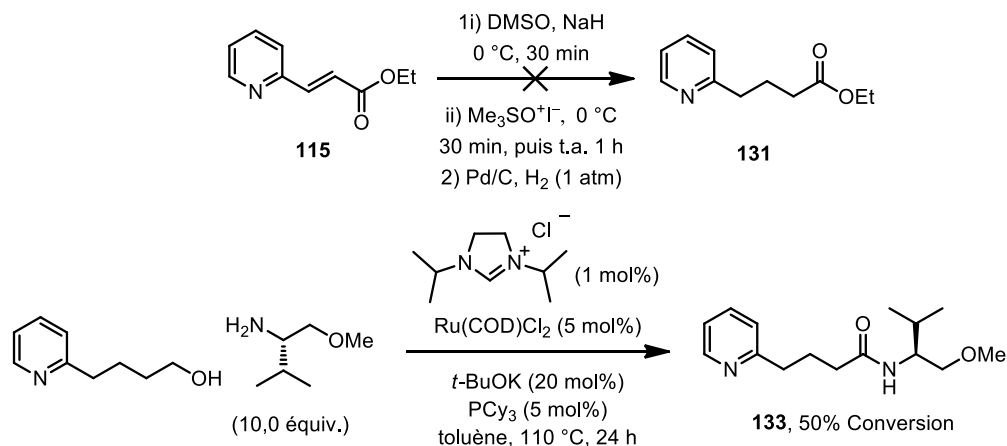


**Figure 26.** Structure cristalline de l'amide **118** obtenue par diffraction des rayons X



Comme l'aldéhyde de départ n'est pas commercialement disponible, le chemin synthétique présenté au **Schéma 111** a été modifié afin d'obtenir des quinolizidines. Encore une fois, différentes approches synthétiques vers l'ester homologué **131** ou l'amide **133** ont été explorées (**Schéma 112**).

**Schéma 112.** Différentes approches vers le précurseur de quinolizidines **133**

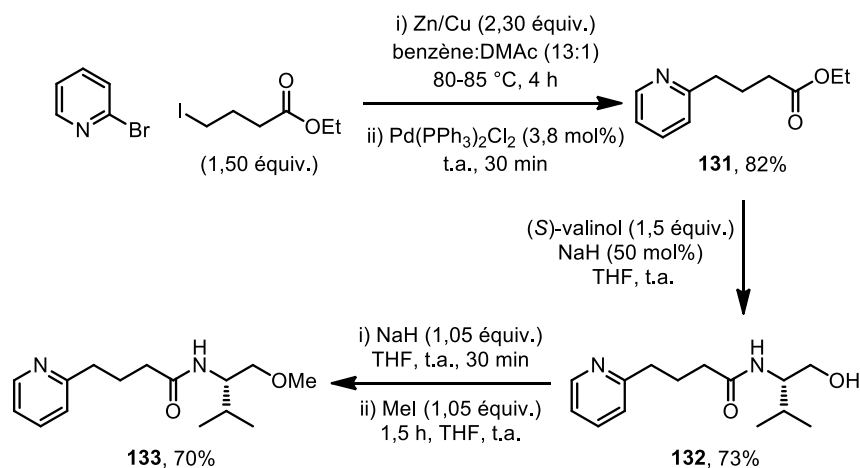


L'utilisation d'une cyclopropanation de Corey-Chaykovsky<sup>225</sup> suivie d'une hydrogénolyse du cyclopropane *trans* procure l'ester saturé dans de très faibles rendements. De plus, les conversions de l'ester **115** vers l'intermédiaire cyclopropane ne sont généralement pas complètes (et reproductibles). Cette faible réactivité complique l'isolation du cyclopropane puisque ce dernier et l'ester  $\alpha,\beta$ -insaturé ne sont pas séparables par chromatographie flash (ni par distillation). De plus, des conditions catalytiques d'amidation développées par le groupe Madsen<sup>226</sup> ont été employées avec le 2-pyridinebutanol afin d'obtenir l'amide anticipé **133** en une étape. Malgré quelques essais prometteurs utilisant un excès d'amine, une faible conversion de 50% a été observée.

Par ailleurs, une réaction de Negishi rapportée précédemment par le groupe Yamanata<sup>227</sup> a été modifiée afin d'accéder à une synthèse de l'ester **131** sur grande échelle (**Schéma 113**). Efficace sur une échelle d'environ 21 grammes d'iodobutyrate d'éthyle, la formation du réactif d'organozinc stabilisé se produit à une température  $>80$  °C et non à t.a. comme les travaux de Yamanata le suggère. À cet égard, si le milieu réactionnel est gardé à

t.a., aucune conversion de l'iodure n'est observée. Après l'étape de couplage croisé de Negishi, l'ester **131** a été transformé en amide chiral **133** voulu en employant des conditions similaires à celles illustrées au **Schéma 111**.

**Schéma 113.** Synthèse de l'ester **131** par réaction de Negishi



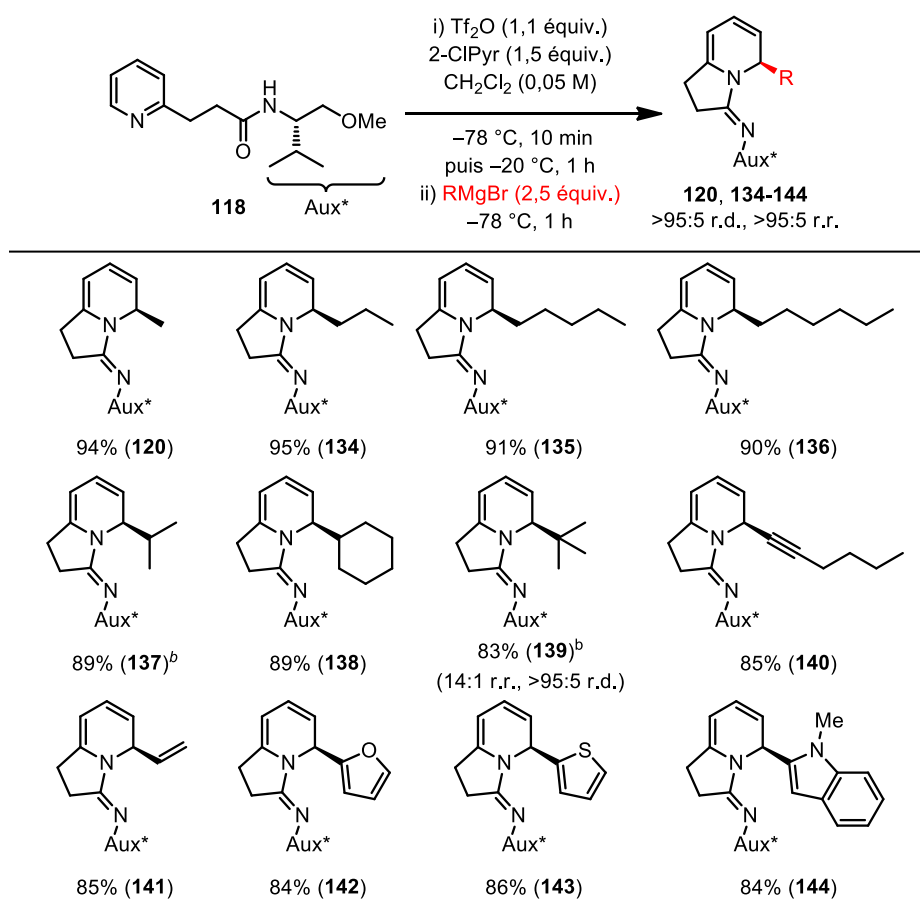
## 4.4 Étendue de la réaction d'activation/cyclisation /désaromatisation en présence de 2-chloropyridine

### 4.4.1 Variation de la nature des réactifs de Grignard

En ayant en mains des conditions optimales d'activation/cyclisation, l'étendue de la séquence illustrée à la section précédente a été extrapolée à différents réactifs de Grignard avec l'amide **118** (**Schéma 114**). À la suite de l'activation/cyclisation en présence de Tf<sub>2</sub>O et de 2-chloropyridine, l'addition de réactifs de Grignard possédant un groupement alkyle (1°, 2° et 3°), vinyle, alcynyle, aryle ou hétéroaryle, est diastéréosélective et régiosélective puisqu'un seul stéréoisomère est observé dans la majorité des cas. Seule l'addition d'un nucléophile encombré, tel le *tert*-BuMgCl, donne un ratio de régioisomère plus faible (14 :1, **139**) pour l'addition en position 2 *versus* la position 4. Cet effet a déjà été rapporté dans la littérature sur des systèmes similaires et avec d'autres sels/ylures de pyridinium. Par exemple, l'addition de *tert*-BuMgCl ou de BnMgCl sur un ylure de *N*-

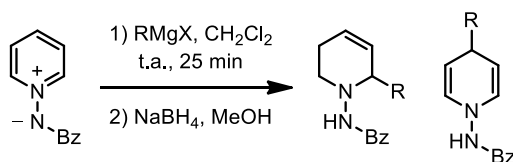
benzoyliminopyridinium procure des ratios de régioisomères plus bas que ceux observés avec d'autres réactifs de Grignard (**Tableau 30**).<sup>228</sup> Règle générale, ces réactifs de Grignard sont connus pour favoriser l'addition en position 4 plutôt qu'en position 2.<sup>229</sup> En effet, avec le système original présenté au **Schéma 52**, l'addition de *tert*-BuMgCl ou de BnMgCl mène exclusivement à une addition en position 4.

**Schéma 114.** Synthèse de différentes dihydropyridines bicycliques vers l'obtention d'indolizidines



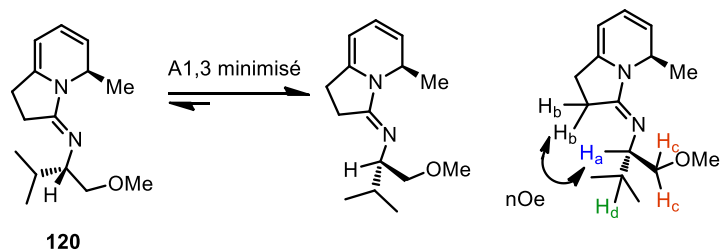
<sup>a</sup> Rendement isolé pour la dihydropyridine sur une échelle de 1,0 mmol.

<sup>b</sup> Le réactif de Grignard a été ajouté à  $-20\text{ °C}$  au lieu de  $-78\text{ °C}$ .

**Tableau 30.** Addition de réactifs de Grignard sur un yltre de *N*-benzoyliminopyridinium

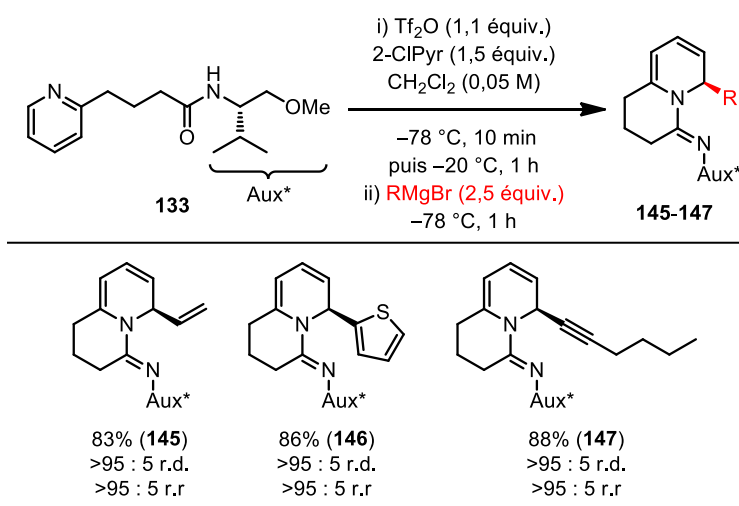
Entrée	RMgX	C-2 :C-4	Rendement (%)
1	MeMgBr	>95 :5	91
2	EtMgBr	>95 :5	83
3	<i>i</i> -PrMgBr	>95 :5	81
4	vinylMgBr	>95 :5	77
5	<i>t</i> -BuMgCl	43 :57	39 (C-2), 28 (C-4)
6	BnMgCl	93 :7	71

La stéréosélectivité élevée obtenue pour les dihydropyridines **120** et **134** à **144** est quant à elle expliquée par deux principaux facteurs. Premièrement, la pré-complexation du réactif de Grignard avec le site basique de l'amidine permet de diriger l'attaque du nucléophile en position 2 du sel de pyridinium. Il a été démontré précédemment que le doublet non-liant de l'azote de l'amidine, en configuration *E* avec le groupement phényle, est un bon ligand pour les métaux de transition (tels le Pd et le Zn) et les métaux alcalins (tels le Li et le Mg), qui, d'ailleurs, font aussi partie de l'ensemble des acides de Lewis. Dans un deuxième temps, la tension allylique A1,3 exercée par l'auxiliaire chiral positionne le méthyle éther sur la face *Re* du sel de pyridinium. La précomplexation du réactif de Grignard avec l'amidine et l'éther permet d'obtenir un état de transition organisé qui dirige le nucléophile sur la face *Re* du pyridinium. Cette explication est supportée par une étude RMN nOe sélective sur la dihydropyridine **120**. La conformation majeure observée est celle où la tension allylique A1,3 est minimisée (**Figure 27**).



**Figure 27.** Étude RMN nOe sélective sur la dihydropyridine **120**

**Schéma 115.** Synthèse de différentes dihydropyridines bicycliques vers l'obtention de quinolizidines



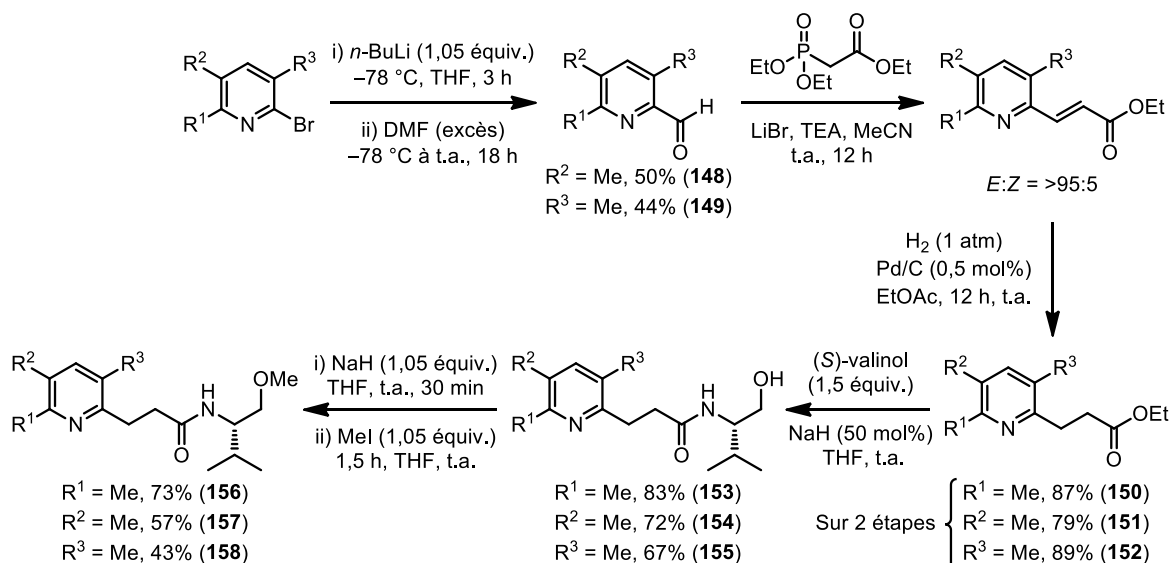
<sup>a</sup> Rendement isolé pour la dihydropyridine sur une échelle de 1,0 mmol.

Après avoir mesuré l'étendue de la réaction avec l'amide **118**, nous avons appliqué les conditions optimales d'activation/cyclisation/désaromatisation à l'amide **133**. Différents réactifs de Grignard ont été employés afin de comparer la régiosélectivité et la diastéréosélectivité obtenues avec le système présenté au **Schéma 114** (**Schéma 115**). L'addition de vinylMgBr, de 2-thiophénylMgBr et de 1-hexynylMgBr, procure des rendements élevés pour les dihydropyridines **145** à **147**. De plus, un seul régio- et diastéréoisomère est observé par analyse du brut réactionnel par RMN <sup>1</sup>H.

#### 4.4.2 Variation de la substitution sur l'unité pyridine

Après avoir varié la nature du réactif de Grignard et la taille du cycle attaché à la dihydropyridine, nous avons décidé de diversifier la substitution sur la pyridine. Pour ce faire, le modèle indolizidine étudié au **Schéma 114** a été employé afin de comparer la régiosélectivité pour différentes substitutions sur la pyridine. Les amides de départ ont été obtenus en employant la voie synthétique illustrée au **Schéma 111**. Les aldéhydes de départ (**148-149**) ont été synthétisés par une réaction d'échange métal-halogène suivi d'une substitution électrophile à partir de la 2-bromopyridine correspondante (**Schéma 116**).<sup>230</sup>

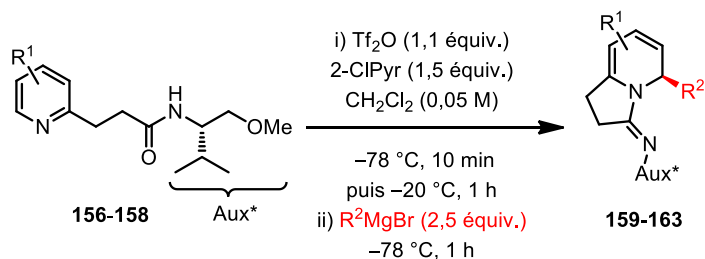
##### Schéma 116. Synthèses des amides **156** à **158**



Les amides **156** à **158** ont ensuite \u00e9t\u00e9 trait\u00e9s dans les conditions optimales d\u00e9crites au **Sch\u00e9ma 114** en pr\u00e9sence de MeMgBr (**Tableau 32**). L'addition de MeMgBr sur les sels de pyridinium poss\u00e9dant un groupement m\u00e9thyle en position 3 ou 5 se fait avec des rendements et des r\u00e9gio- et diast\u00e9ros\u00e9lectivit\u00e9s \u00e9lev\u00e9es (entr\u00e9es 1 et 2). Cependant, l'addition de MeMgBr au pyridinium d\u00e9riv\u00e9 de l'amide **156** procure une r\u00e9gios\u00e9lectivit\u00e9 m\u00e9diocre (~2 :1) pour l'addition en position 2 (entr\u00e9e 3). L'addition d'allylMgBr ne donne aucune dihydropyridine identifiable tandis que l'addition de PhMgBr est compl\u00e8tement r\u00e9gios\u00e9lective et diast\u00e9ros\u00e9lective (>95 :5 d.r et r.r., **163**, entr\u00e9e 5). Toutefois, pour cette

dernière entrée, le produit d'addition en position 2 (**163**) est très instable et se décompose rapidement dans le tube RMN  $^1\text{H}$  en solution dans le  $\text{CDCl}_3$ . La dihydropyridine peut se décomposer par ouverture électrocyclique de type  $6\pi$  donnant ainsi une pyrrolidine stable (Schéma 117).<sup>231</sup> Ce mécanisme est intimement comparable à la formation d'aldéhydes  $\alpha,\beta$ -insaturés de type Zincke à partir de dihydropyridines.<sup>232</sup>

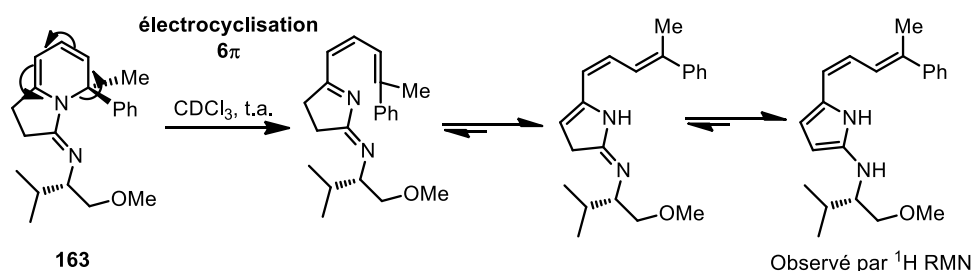
**Tableau 32.** Étude de la régiosélectivité en fonction de la substitution sur la pyridine



Entrée	$\text{R}^2\text{MgBr}$	$\text{R}^1$	r.d./r.r. <sup>a</sup>	Rendement (%) <sup>b</sup>
1	MeMgBr	3-Me ( <b>158</b> )	>95 :5/>95 :5	87 ( <b>159</b> )
2	MeMgBr	5-Me ( <b>157</b> )	>95 :5/>95 :5	93 ( <b>160</b> )
3	MeMgBr	6-Me ( <b>156</b> )	>95 :5/2 :1	n.d. ( <b>161</b> )
4	allylMgBr	6-Me ( <b>156</b> )	n.d.	0% ( <b>162</b> )
5	PhMgBr	6-Me ( <b>156</b> )	>95 :5/>95 :5	73% ( <b>163</b> ) <sup>c</sup>

<sup>a</sup> Ratio de diastéréoisomères obtenu par analyse du brut réactionnel par RMN  $^1\text{H}$ . Ratio de régioisomère = position 2 vs position 4. <sup>b</sup> Rendement isolé pour la dihydropyridine sur une échelle de 1,0 mmol. <sup>c</sup> Rendement obtenu sur deux étapes après l'hydrogénation du diène.

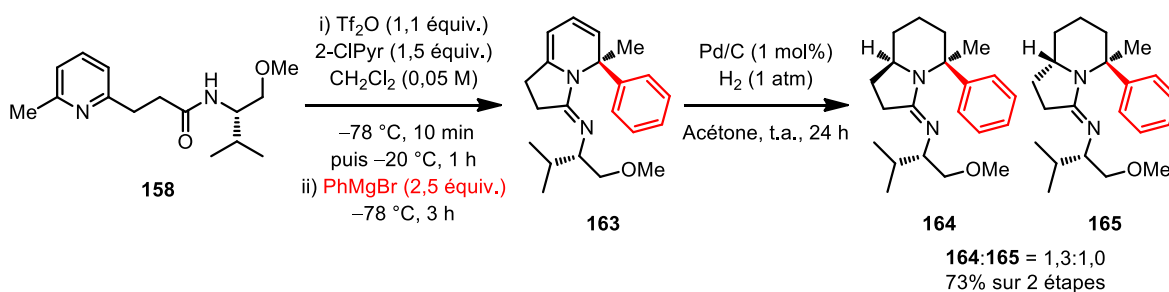
**Schéma 117.** Décomposition de la dihydropyridine **163** par électrocyclisation  $6\pi$



Comme la dihydropyridine **163** n'est pas stable, sa purification est d'autant plus compliquée. Afin d'obtenir le rendement de l'addition, la dihydropyridine a été hydrogénée

directement après le parachèvement de la réaction (**Schéma 118**). Deux indolizidines (**164** et **165**) ont ainsi été récupérées avec un ratio de 1,3 :1 pour un rendement global de 73% sur deux étapes. La présence de deux diastéréoisomères est expliquée par le fait que l'étape d'hydrogénation est peu sélective. Malgré cela, ce résultat représente un des rares exemples d'addition régiosélective de nucléophiles en position 2 sur un sel de pyridinium possédant déjà un substituant en position 2.<sup>233</sup> Normalement, ce type de pyridinium favorise largement l'addition en position 4, étant moins encombrée.<sup>228</sup>

**Schéma 118.** Hydrogénation *in situ* de la dihydropyridine **163**



## 4.5 Application de la méthodologie d'activation/cyclisation et désaromatisation à la synthèse formelle d'indolizidines *trans* naturelles et non-naturelles

### 4.5.1 Optimisation de l'hydrogénation et de l'hydrolyse de l'amidine

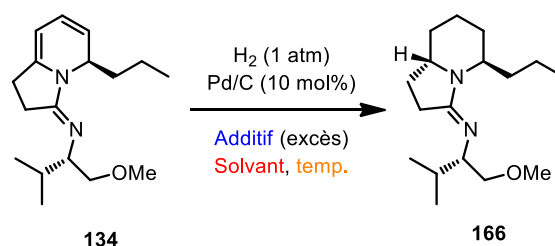
Une banque variée de dihydropyridines bicycliques a été constituée à partir de la réaction d'activation/cyclisation/désaromatisation. Le but principal du développement d'une telle méthodologie est de l'appliquer à la synthèse convergente d'indolizidines et de quinolizidines intéressantes. Il n'y a pas d'indolizidines/quinolizidines sans pipéridines libres de l'auxiliaire chiral; pour accomplir cette première manœuvre il faut d'abord dériver les dihydropyridines.

Pour ce faire, nous avons décidé premièrement de vérifier la stéréosélectivité de l'hydrogénation des dihydropyridines. En premier lieu, nous avons effectué une



optimisation des conditions d'hydrogénation avec la dihydropyridine **134** (Tableau 33). L'hydrogénation de la dihydropyridine **134** est complète après 36 heures à 23 °C et le meilleur rendement pour l'indolizidine correspondante (**166**) est obtenu lorsque l'acétone est employée comme solvant (entrée 8). La réaction est efficace lorsque le MeOH ou l'EtOAc remplissent la même fonction (entrées 1 et 4).

**Tableau 33.** Optimisation de l'hydrogénation de la dihydropyridine **134**



Entrée	Solvant	Température (°C)	Additif	r.d. <sup>a</sup> ( <i>trans</i> : <i>cis</i> )	Rendement <b>166</b> (%) <sup>b</sup>
1	EtOH	23	Aucun	7 : 1	80
2	MeOH	23	Aucun	6 : 1	78
3	<i>i</i> -PrOH	23	Aucun	6 : 1	77
4	EtOAc	23	Aucun	7 : 1	83
5	MeCN	23	Aucun	n.d.	64
6	Et <sub>2</sub> O	23	Aucun	n.d.	32
7	THF	23	Aucun	n.d.	0
8	Acétone	23	Aucun	7 : 1	83
9	Acétone	0	Aucun	7 : 1	78
10	Acétone	50	Aucun	5 : 1	63
11	Acétone	23	TFA	7 : 1	72
12	Acétone	23	BF <sub>3</sub> •OEt <sub>2</sub>	7 : 1	75

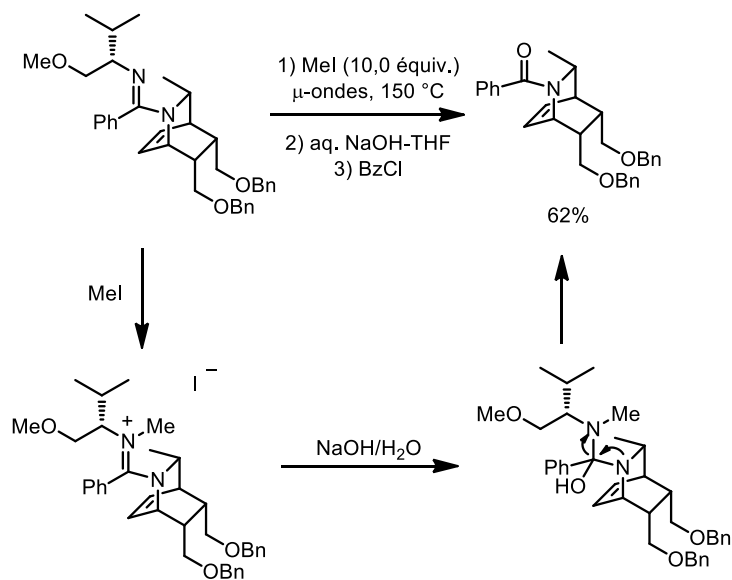
<sup>a</sup> Ratio de diastéréoisomères obtenu par analyse du brut réactionnel par RMN <sup>1</sup>H.

<sup>b</sup> Rendement obtenu par analyse du brut par <sup>1</sup>H RMN utilisant le Ph<sub>3</sub>CH comme standard interne.

Par contre, le rendement et la stéréosélectivité diminue lorsque la température de la réaction subit des modifications (entrées 9 et 10). De plus, l'ajout d'un additif acide de Lewis n'offre aucun effet bénéfique sur son efficacité (entrées 11 et 12).

La libération des indolizidines et des quinolizidines peut être menée sous de multiples conditions. Suivant la démarche employée préalablement pour la synthèse de pipéridine 2,5-*cis*-disubstituées (voir Chapitre 2), l'utilisation d' $\text{AlH}_3$  permet par exemple de réduire l'amidine. Une méthode alternative, développée auparavant par le Dr. Marcelo Sales dans le groupe Charette, consiste à faciliter l'hydrolyse de l'amidine en milieu basique en se basant sur son alkylation (**Schéma 119**).<sup>234</sup>

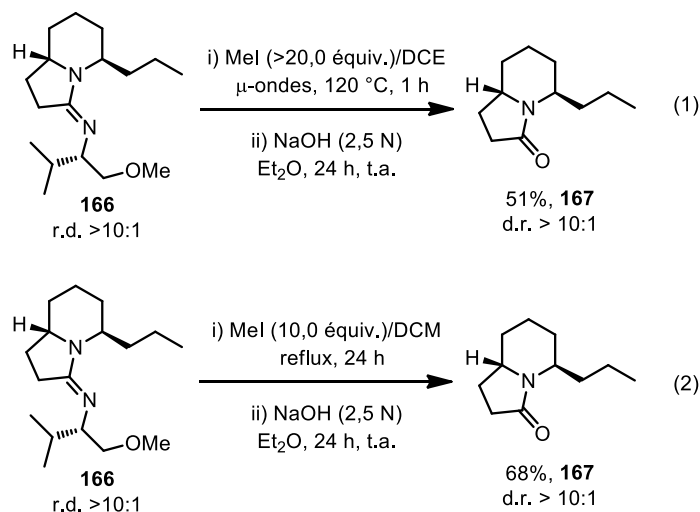
**Schéma 119.** Oxydation de sels d'amidinium en conditions basiques



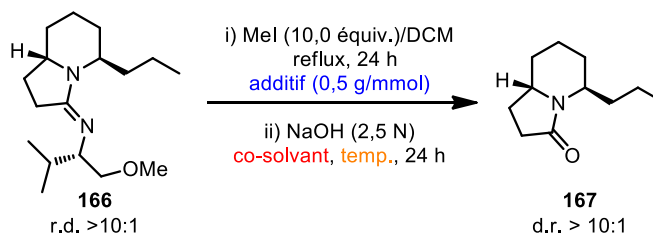
La méthode Sales a d'abord été employée afin d'hydrolyser l'amidine de l'indolizidine **166**. Toutefois, les conditions originales développées par le Dr. Sales ont été optimisées car celles-ci ne donnaient pas des conversions complètes vers le lactame correspondant (**167**) (équation 1, **Schéma 120**). Afin d'effectuer cette réaction sur grande échelle, nous avons donc décidé de commencer par modifier le mode de chauffage de la réaction. Sur une échelle de 0,5 mmol, nous avons constaté que la réaction d'alkylation chauffée dans le dichlorométhane à reflux dans un bain d'huile durant 24 heures procure un

meilleur rendement que celle chauffée dans le 1,2-dichloroéthane (DCE) aux micro-ondes à 120 °C pour 1 heure (équation 2).

**Schéma 120.** Comparaison des modes de chauffages pour l'étape d'alkylation



Ayant observé que la balance de la masse pour ces deux réactions est l'amidine de départ, nous avons premièrement supposé que la conversion modeste observée pouvait avoir été influencée par la présence de trace d'acide dans le milieu provenant de l'humidité contenue dans le DCE/MeI. Étant donné que le site basique était sans doute déjà occupé par un proton, suivant cette logique, nous avons donc conclu qu'en protonant l'amidine, la réaction d'alkylation avait été freinée. Cette supposition a été vérifiée en ajoutant du tamis moléculaire 4Å aux conditions décrites à l'équation 2 (**Tableau 34**). Malheureusement, le tamis ne permet pas d'augmenter les conversions (entrée 2). De plus, l'ajout d'une base externe dans la réaction procure des résultats mitigés : le MgO et la 2,4,6-collidine diminuent le rendement (entrées 3 et 5), tandis que le K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> permet d'obtenir un rendement amélioré de 79% sur deux étapes pour le lactame **167** (entrée 4). La température et le co-solvant de l'hydrolyse ont également fait l'objet de variations. Lorsque l'hydrolyse est refroidie à 0 °C ou chauffée à 50 °C, le rendement pour le lactame **167** diminue (entrées 6 et 7). D'ailleurs, le remplacement du Et<sub>2</sub>O comme co-solvant par le MeOH ou le DMSO n'est pas bénéfique pour le rendement global de la réaction (entrées 8 et 9) et les conditions de l'entrée 4 demeurent les meilleures.

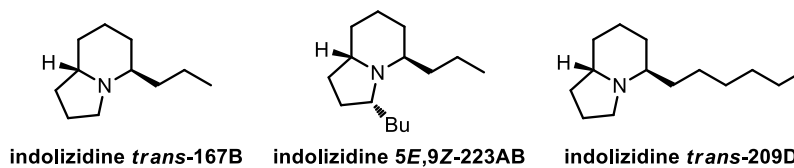
**Tableau 34.** Optimisation de l'alkylation et de l'hydrolyse de l'amidine

Entrée	Additif	Co-solvant	Température (°C)	Rendement <b>169</b> (%) <sup>a</sup>
1	aucun	Et <sub>2</sub> O	23	68
2	4Å MS	Et <sub>2</sub> O	23	65
3	MgO	Et <sub>2</sub> O	23	24
4	K <sub>2</sub> CO <sub>3</sub>	Et <sub>2</sub> O	23	79
5	2,4,6-collidine	Et <sub>2</sub> O	23	42
6	K <sub>2</sub> CO <sub>3</sub>	Et <sub>2</sub> O	0	30
7	K <sub>2</sub> CO <sub>3</sub>	Et <sub>2</sub> O	50	75
8	K <sub>2</sub> CO <sub>3</sub>	MeOH	23	67
9	K <sub>2</sub> CO <sub>3</sub>	DMSO	23	63

<sup>a</sup> Rendement obtenu par analyse du brut par <sup>1</sup>H RMN utilisant le Ph<sub>3</sub>CH comme standard interne.

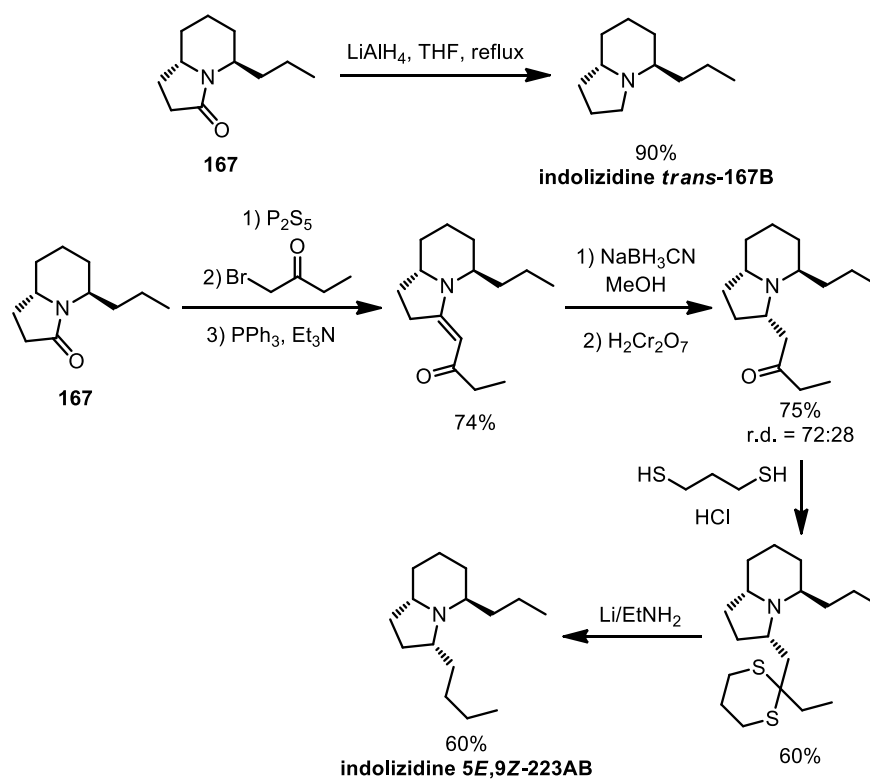
#### 4.5.2 Synthèse d'indolizidines naturelles et non-naturelles

Les optimisations précédentes ont été effectuées sur la dihydropyridine **134** pour une raison bien précise : le lactame **167** est un intermédiaire utilisé dans les synthèses totales des indolizidines *trans*-167B et *5E,9Z*-223AB (**Figure 28**).<sup>235</sup>

**Figure 28.** Structure des indolizidines *trans*-167B, *5E,9Z*-223AB et *trans*-209D

L'indolizidine *trans*-167B est un analogue non-naturel de l'indolizidine 167B isolée de la peau d'une grenouille.<sup>236</sup> De plus, l'indolizidine 5*E*,9*Z*-223AB est également un produit naturel isolé en très petite quantité de la peau d'amphibiens de la famille des *bufonidea*.<sup>237</sup> Les indolizidines naturelles sont plus fréquemment rencontrées sous la configuration *cis*-fusionnée plutôt que *trans*-fusionnée. Or, certaines indolizidines *trans*-fusionnées ont démontré quelques propriétés pharmacologiques intéressantes.<sup>208</sup> À partir du lactame **167**, l'indolizidine *trans*-167B est accessible par une simple réaction de réduction avec le LiAlH<sub>4</sub> (**Schéma 121**).<sup>235a</sup> L'indolizidine 5*E*,9*Z*-223AB est quant à elle obtenue suite à une série de sept étapes à partir du même lactame (**167**).<sup>235b</sup>

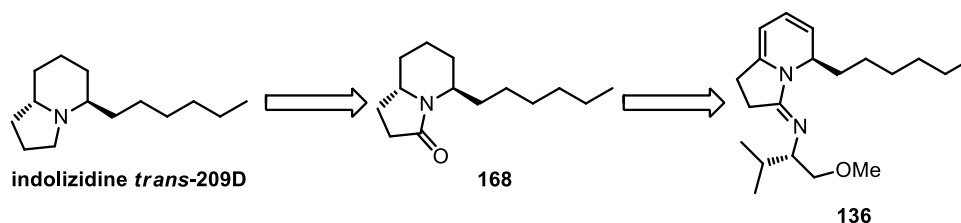
**Schéma 121.** Synthèse totale de l'indolizidine *trans*-167B et 5*E*,9*Z*-223AB à partir du lactame **167**



L'indolizidine *trans*-209D est également un alcaloïde naturel qui possède une affinité notable avec les récepteurs nicotiques d'acétylcholine.<sup>238</sup> Elle a été isolée de la peau de grenouilles de la famille des *dendrobatidea*.<sup>239</sup> En sondant les quelques synthèses

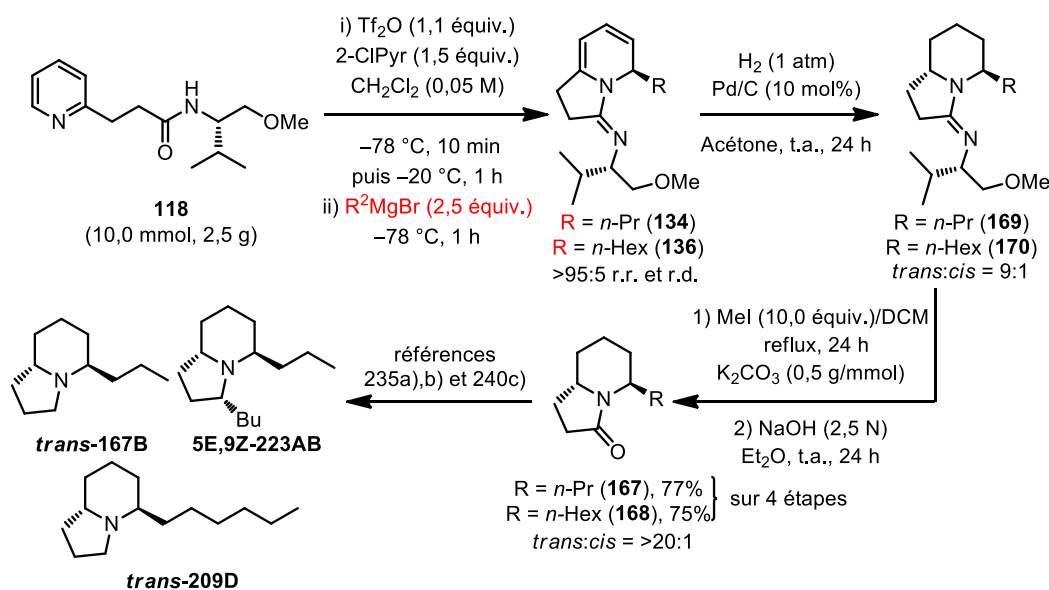
totales de cette indolizidine rapportées dans la littérature,<sup>240</sup> nous avons envisagé une synthèse formelle de cet alcaloïde à partir du lactame **168** (Schéma 122).<sup>240c</sup>

**Schéma 122.** Approche rétrosynthétique vers l'indolizidine *trans*-209D.



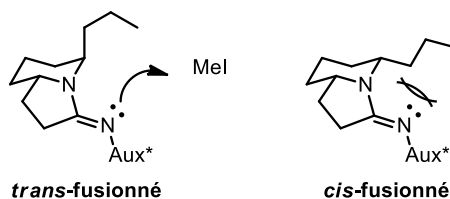
Afin d'obtenir des synthèses formelles vers ces trois indolizidines exploitables à grande échelle, la séquence de quatre étapes vers les lactames **167** et **168** a été appliquée sur 10,0 mmol d'amide **118** de départ (Schéma 123).

**Schéma 123.** Synthèses formelles d'indolizidines sur une échelle de 10 mmol de **118**



Suivant les conditions optimales décrites précédemment à la section 4.4, l'addition de *n*-PrMgBr ou de *n*-HexMgBr sur le sel de pyridinium dérivé de l'amide **118** activé permet d'obtenir respectivement les dihydropyridines **134** et **136**. Sur une échelle de 10,0 mmol, ces dernières sont obtenues avec un rendement quantitatif et une stéréosélectivité/régiosélectivité complète. Ces dihydropyridines ont ensuite été

hydrogénées dans les conditions optimales décrites à la sous-section précédente (section 4.5.1), puis directement traitées dans les conditions de méthylation/hydrolyse vers l'obtention des lactames **167** et **168**. Le rendement global de la séquence a été calculé sur quatre étapes, puisque les indolizidines **169** et **170** obtenues après l'hydrogénation n'ont pas été purifiées. En effet, le mélange inséparable d'indolizidines *trans* et *cis* (9 :1) a été soumis aux conditions de méthylation/hydrolyse après filtration sur gel de silice. Seul le lactame *trans*-fusionné a été observé par RMN  $^1\text{H}$  du brut réactionnel, puis isolé suite à une chromatographie flash. Cette observation peut être expliquée par le fait que l'isomère *cis*-fusionné est plus lent à être méthylié que le stéréoisomère *trans*, étant donné que ce dernier est moins encombré (**Figure 29**).



**Figure 29.** Encombrement stérique autour de l'amidine pour les deux configurations *trans* et *cis*

La séquence de quatre étapes illustrée au schéma précédent a permis la synthèse de deux lactames (**167** et **168**) qui sont employés dans la synthèse de trois indolizidines intéressantes. Cette séquence a été transposée sur grande échelle aisément puisque les lactames ont été isolés avec de bons rendements sur 4 étapes (77% et 75%). Vu la cytotoxicité possible des indolizidines, nous avons arrêté la séquence aux lactames puisque les amines sont potentiellement volatiles.

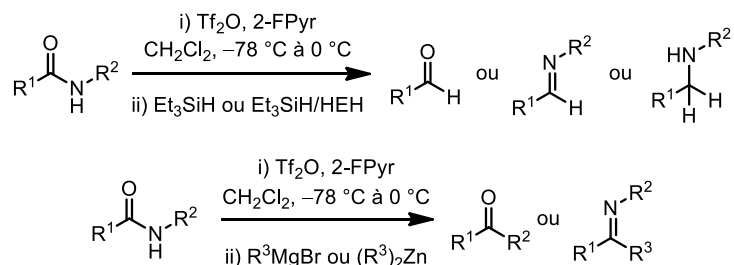
## 4.6 Conclusions

Une méthode d'activation d'amides a été inspirée des travaux des groupes Movassaghi et Myers, pour être ensuite développée. Elle a été appliquée à la formation de sels de pyridinium bicycliques par la cyclisation intramoléculaire d'une unité pyridine attachée à l'amide grâce à un espaceur. Cette séquence en un seul pot emploie la 2-

chloropyridine comme base peu nucléophile afin de stabiliser le sel de pyridinium et de favoriser la cyclisation. Différents réactifs de Grignard peuvent être ensuite ajoutés au sel de pyridinium dans le but de synthétiser une banque de dihydropyridines 2-substituées avec une grande stéréosélectivité et régiosélectivité. La substitution sur la pyridine a également été variée avec succès. Finalement, une synthèse formelle de trois indolizidines a été élaborée grâce à la méthodologie de désaromatisation de sels de pyridinium.



## Chapitre 5 – Transformations chimiosélectives et contrôlées d'amides activés



### Références principales:

Pelletier, G.; Bechara, W. S.; Charette, A. B. *J. Am. Chem. Soc.* **2010**, *132*, 12817-12819.<sup>241</sup>

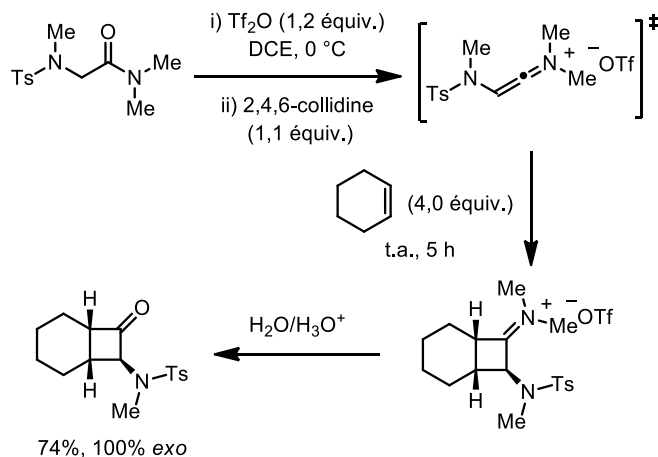
Bechara, W. S.; Pelletier, G.; Charette, A. B. *Nat. Chem.* **2012**, *4*, 228-234.<sup>242</sup>

## 5.1 Activations et transformations chimiosélectives d'amides

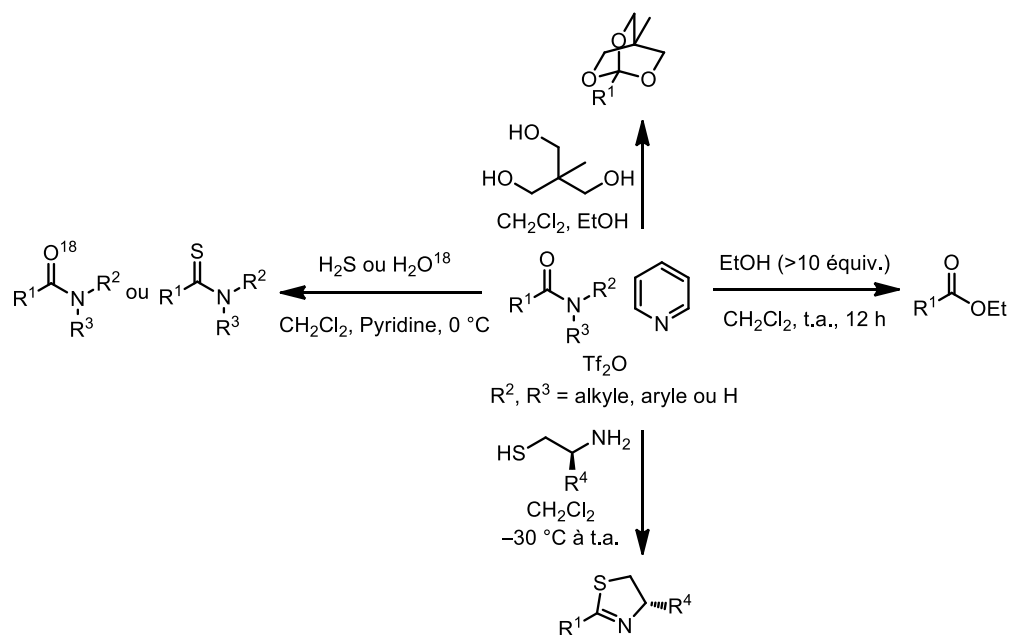
### 5.1.1 Précédents littéraires

L'activation d'amides en présence de dérivés de pyridine a été évoquée à plusieurs reprises au cours des chapitres précédents. Par exemple, l'amide chiral **97** dérivé du (*S*)-valinol peut être activé en présence d'excès de pyridine afin de former un sel de pyridinium chiral utilisé dans la synthèse d'une multitude de pipéridines polysubstituées (voir **Schémas 52**, **60** et **106**). Ces conditions ont été initialement exploitées par le groupe Ghosez (**Schéma 124**).<sup>243,244</sup> En effet, différents amides tertiaires ont été traités en présence de Tf<sub>2</sub>O et d'une base, telle la 2,4,6-collidine ou la 2,6-di-*tert*-butyl-4-méthylpyridine, afin de former des triflates de *O*-triflyliminium correspondants. Ces électrophiles ont ensuite été déprotonés afin de former des cétènes d'iminiums qui prennent part à des cycloadditions [2+2] avec des alcènes. Peter Chua, durant ses études au doctorat dans le groupe du professeur Charette, s'est inspiré des travaux pionniers de Ghosez afin de coupler les amides activés par le Tf<sub>2</sub>O avec différents nucléophiles (**Schéma 125**).<sup>245</sup>

**Schéma 124.** Formation de cétènes d'iminium à partir d'amides tertiaires activés par le  $\text{Tf}_2\text{O}$



**Schéma 125.** Transformation d'amides secondaires et tertiaires en différentes fonctionnalités

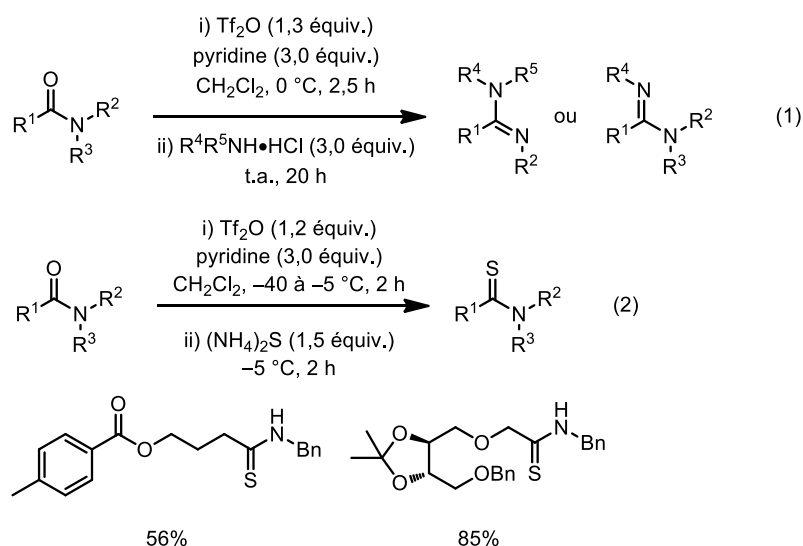


Par exemple, des amides secondaires ou tertiaires sont préalablement activés avec le  $\text{Tf}_2\text{O}$  en présence de pyridine, puis traité avec des alcools formant premièrement des imidates d'alkyle.<sup>246</sup> Ceux-ci sont ensuite transformés en esters ou orthoesters bicycliques en présence d'excès d'alcool. Parallèlement à cette découverte, Chua a développé des

conditions permettant la formation de thioamides et d'amides enrichis de l'isotope O<sup>18</sup>. De plus, des thiazolines ont été synthétisées à partir d'amides tertiaires/secondaires activés en présence de Tf<sub>2</sub>O, de pyridine et d'un équivalent d'aminothiols.

Suite aux travaux de Peter Chua, Michel Grenon, durant ses travaux de doctorat, a extrapolé les conditions d'activation à la formation d'amidines (équation 1, **Schéma 126**).<sup>247</sup> De plus, il a raffiné les conditions de formation de thioamides rapportées par Chua afin de les rendre plus douces et plus sûres (le H<sub>2</sub>S est très toxique).<sup>248</sup> En utilisant le (NH<sub>4</sub>)<sub>2</sub>S, des thioamides sont isolés en présence de différents groupements électrophiles (équation 2).

**Schéma 126.** Formation d'amidines et de thioamides

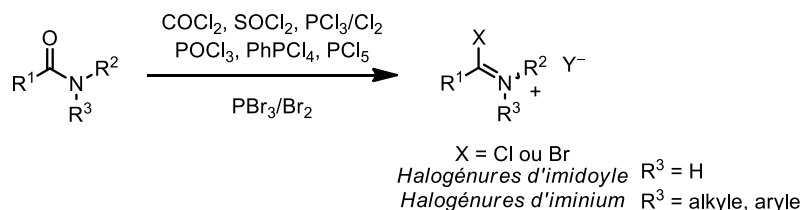


Le mécanisme des réactions précédentes peut être directement relié à la formation de triflates de *N*-imidoylpyridinium présentée au chapitre précédent (voir **Schéma 106**).<sup>219</sup> En effet, vu qu'un excès de pyridine est employé, la formation d'un sel de pyridinium précède l'addition d'un équivalent de nucléophile. Or, dans les cas présentés aux schémas précédents (**Schémas 124-126**), les nucléophiles attaquent l'amidine plutôt que le sel de pyridinium. Le noyau pyridinium agit donc comme un nucléofuge plutôt que comme un électrophile.

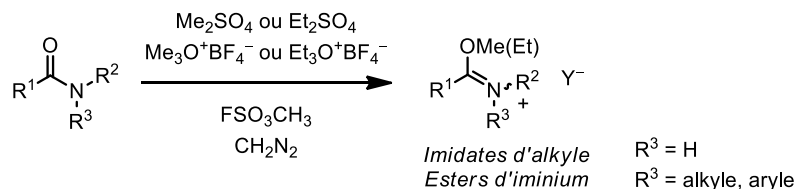
Ces transformations d'amides en présence d'anhydride triflique sont exécutées dans des conditions relativement douces (*i.e.* basse température et quantité stœchiométrique de Tf<sub>2</sub>O). L'anhydride triflique est un agent d'activation par excellence pour les amides en comparaison à d'autres réactifs électrophiles. Différentes alternatives au Tf<sub>2</sub>O peuvent être employés afin d'activer les amides en formant un lien covalent (**Schéma 127**).

**Schéma 127.** Méthodes d'activation d'amides formant des liens covalents

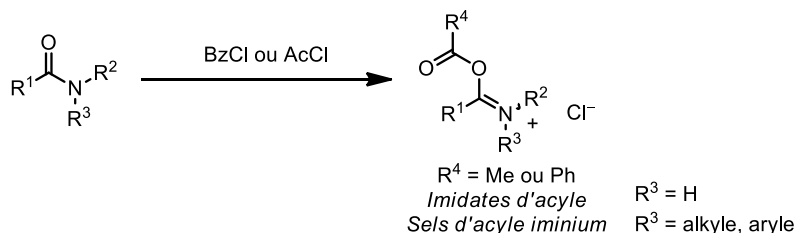
**Halogénéation**



**Alkylation**



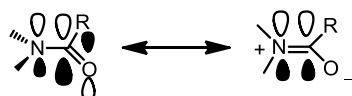
**Acylation**



Par exemple, l'emploi de trichlorure de phosphore (POCl<sub>3</sub>) active le DMF afin de former un sel de (chlorométhylène)méthylammonium, plus communément appelé le réactif de Vilsmeier.<sup>249</sup> Ce chlorure d'iminium est employé comme agent de formylation pour des arènes riches en électrons (réaction de Vilsmeier-Haack).<sup>250</sup> On peut avoir recours à plusieurs autres réactifs dans le but d'activer des amides *via* la synthèse d'halogénures d'imidoyle/iminium : COCl<sub>2</sub>, (COCl)<sub>2</sub>, SOCl<sub>2</sub>, PCl<sub>3</sub>/Cl<sub>2</sub>, PhPCl<sub>4</sub>, PCl<sub>5</sub> et PBr<sub>3</sub>/Br<sub>2</sub>.<sup>251</sup> Or, dans la majorité des cas, la réaction d'activation est lente à température ambiante, nécessite des températures excessives et/ou un excès d'agent activateur. Alternativement, le

tétrafluoroborate de triéthylxonium (le réactif de Meerwein) active les amides sous forme d'imidates d'alkyle ou d'esters d'iminium.<sup>252</sup> Par contre, ces derniers sont moins électrophiles que les halogénures d'imidoyle/iminium.<sup>253</sup> Enfin, les amides peuvent être activés sous forme d'imidates/iminium d'acyle en présence d'agents acylant tels BzCl, AcCl ou Ac<sub>2</sub>O.<sup>254</sup> Malheureusement, la formation d'imidates/iminium d'acyle n'est pas générale et est limitée à certains amides tertiaires.

La réaction entre un amide et un agent électrophile offre plusieurs avantages en comparaison à l'addition directe de nucléophiles sur un amide non activé. Les amides sont des unités hautement stables et peu électrophiles. La réactivité du groupement carbonyle des amides envers les nucléophiles est comparable à celle des acides carboxyliques.<sup>255</sup> Cette faible réactivité est expliquée par la forte résonance du doublet d'électrons non-liant de l'atome d'azote de l'amide dans le système  $\pi$  du carbonyle (**Figure 30**).<sup>256</sup> La résonance de l'amide a pour conséquences l'augmentation de la nucléophilie et de la basicité de l'atome d'oxygène ainsi que la diminution de la nucléophilie de l'atome d'azote. Cet effet électronique est à l'origine de la faible réactivité des amides envers plusieurs nucléophiles. L'agent activateur permet donc de polariser les liens C–O et C–N afin de perturber cette résonance et augmenter l'électrophilie des amides.<sup>257</sup>

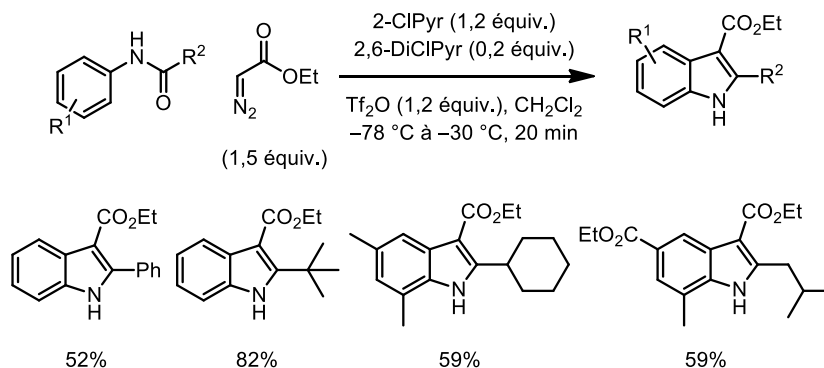


**Figure 30.** Formes limites de résonance de l'amide

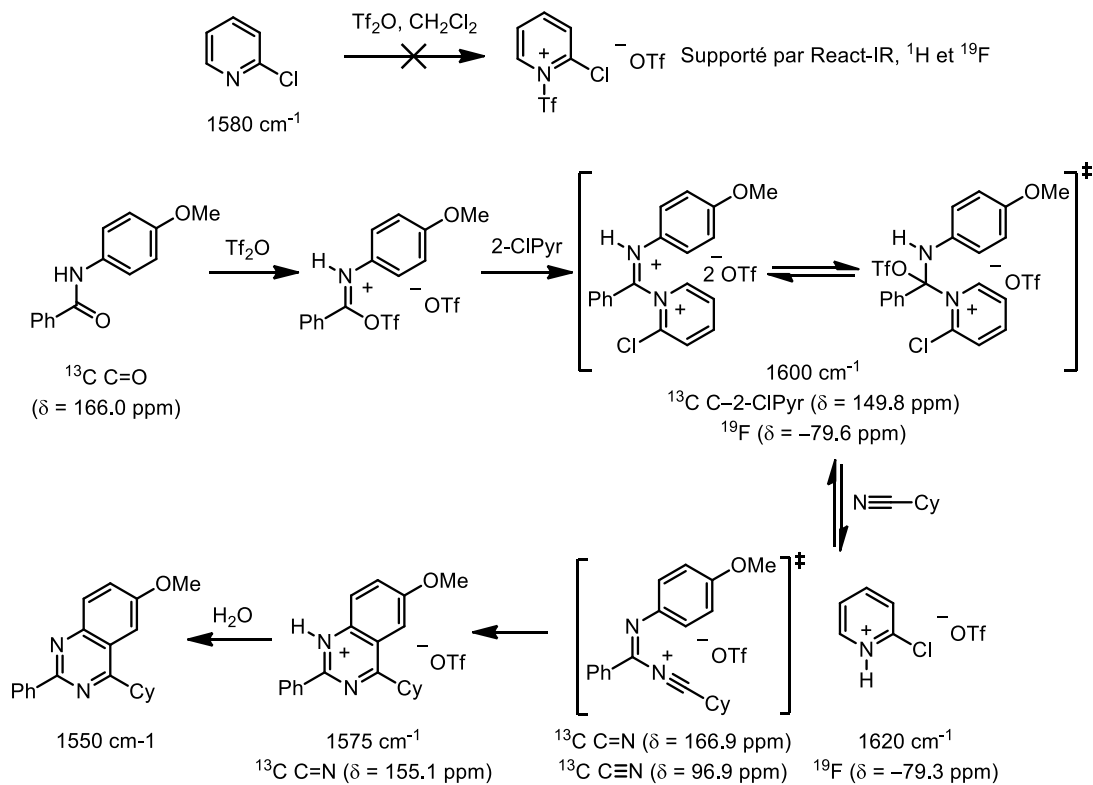
Ces études préliminaires ont inspiré plusieurs autres groupes à exploiter l'activation d'amides par le Tf<sub>2</sub>O afin d'obtenir des transformations intéressantes. En effet, les groupes Movassaghi et Myers ont popularisé l'activation d'amides en présence de 2-chloropyridine afin de synthétiser plusieurs hétérocycles azotés substitués (voir **Schéma 109** et **Tableau 27**). Nous avons également profité de l'effet bénéfique de la 2-chloropyridine lors de nos études sur l'activation d'amides vers la synthèse d'indolizidines et de quinolizidines (voir Chapitre 4).<sup>206</sup> L'utilisation de cet additif non-nucléophile et peu basique a été également exploité par le groupe Wang vers la synthèse d'indoles à partir d'amides et de diazoacétate

d'éthyle (EDA) (**Schéma 128**).<sup>258</sup> Pour ces réactions, la 2-chloropyridine procure des rendements et des conversions nettement plus appréciables que lorsque la pyridine est employée.

**Schéma 128.** Synthèse d'indoles par l'addition de diazoacétate d'éthyle sur des amides activés



**Schéma 129.** Mécanisme d'activation de *N*-aryle amides en présence de Tf<sub>2</sub>O et de 2-CIPyr



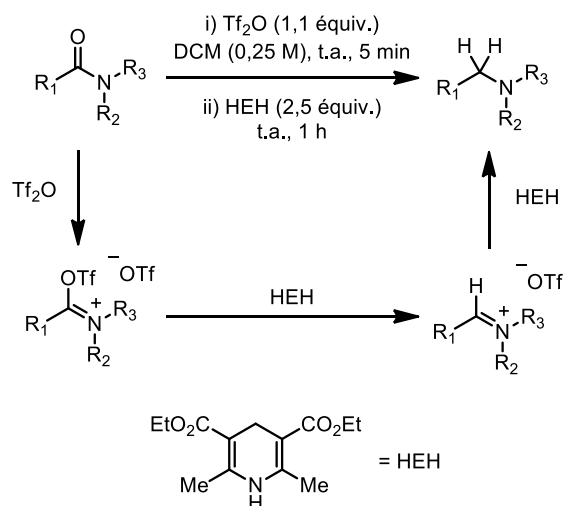
Dans le but de comprendre cet effet, il faut se pencher sur les différences entre le mécanisme d'activation d'amides en présence de pyridine et celui en présence de 2-chloropyridine. Lors de l'étude de la formation de pyrimidines à partir de *N*-arylamides, le groupe Movassaghi a caractérisé les intermédiaires formés à la suite de l'étape de l'activation en présence de 2-ClPyr (**Schéma 129**).<sup>221b</sup> Contrairement à l'étude effectuée en présence de pyridine,<sup>219</sup> la 2-chloropyridine ne réagit pas avec l'anhydride triflique et ne forme pas le triflate de *N*-trifloylpyridinium correspondant. Pour un *N*-arylamide donné, le Tf<sub>2</sub>O est donc l'agent de triflation qui procure le triflate de *O*-triflyliminium correspondant. En présence de 2-chloropyridine, ce dernier est transformé en sel de 2-chloropyridinium dicationique<sup>259</sup> qui est en équilibre avec l'adduit triflate monocationique.<sup>260</sup> Lors de l'étude de la réaction par « React-IR », cet adduit a été identifié par une bande à 1600 cm<sup>-1</sup> en infrarouge. Un équivalent de nucléophile, ici un nitrile, est ensuite ajouté à la réaction formant un intermédiaire « nitrilium » cationique et un équivalent d'hydrotriflate de 2-chloropyridine. Les auteurs ont également émis l'hypothèse suivante : « [...] *Unlike the amidinium derivatives of pyridine, we expect those derived from 2-chloropyridine to be far more electrophilic, allowing the formation of adducts and disfavoring a persistent doubly cationic amidinium ion. [...]* »<sup>261</sup> Étant plus électrophiles, les sels de 2-chloropyridinium sont plus prédisposés à réagir avec des nucléophiles moins réactifs tels des nitriles, que ceux formés par l'addition de pyridine sur le triflate de *O*-triflyliminium (voir **Tableau 27**).

### 5.1.2 Réduction d'amides tertiaires activés

En 2008, notre groupe a développé une nouvelle méthode de réduction d'amides tertiaires.<sup>262</sup> Cette méthode, découverte par Guillaume Barbe durant ses études de doctorat dans le groupe du professeur Charette, s'appuie également sur l'activation d'amides dans le but d'augmenter l'électrophilie de ces derniers. Les amides tertiaires sont préalablement activés en présence d'anhydride triflique puis traités avec une source d'hydrure peu nucléophile : l'hydrure de l'ester de Hantzsch (ou HEH) (**Schéma 130**). Le triflate de *O*-

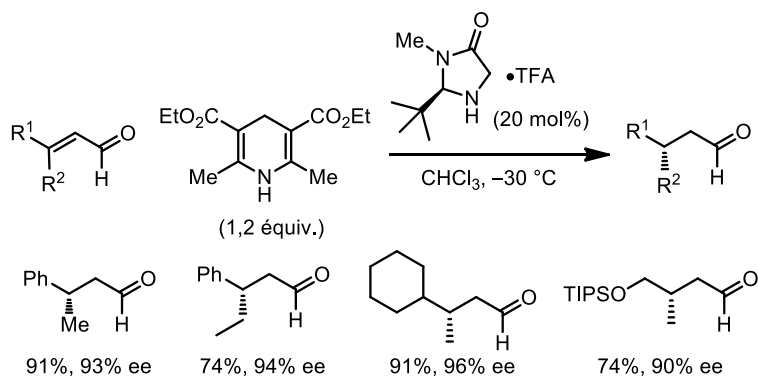
triflyliminium est réduit en triflate d'iminium en présence d'un équivalent d'hydrure, qui est à son tour réduit en amine par l'action d'un deuxième équivalent de HEH.

**Schéma 130.** Réduction d'amides tertiaires activés en présence de HEH



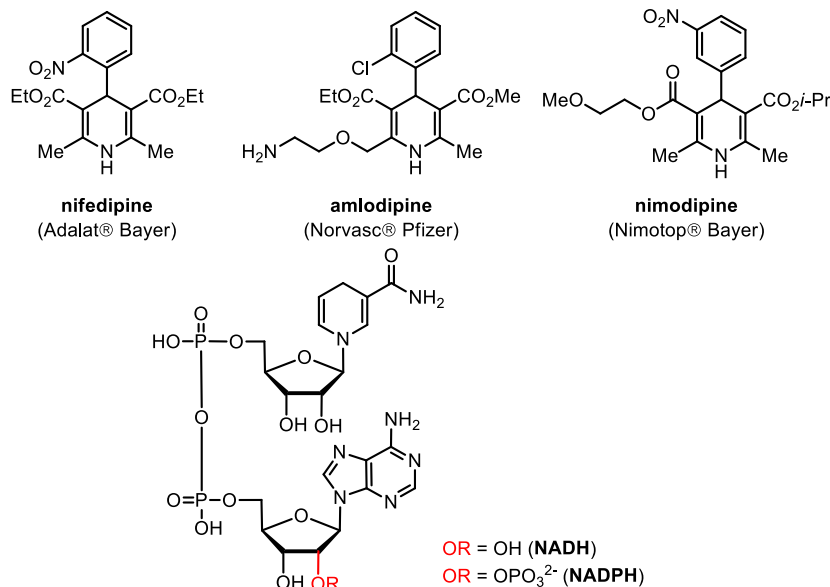
L'hydrure de l'ester de Hantzsch a été premièrement introduit par Aldolf Rudolf Hantzsch en 1881.<sup>263</sup> Récemment, plusieurs groupes ont popularisé certaines applications du HEH à la suite découverte d'hydrogénations asymétriques par transfert sur des systèmes insaturés.<sup>264</sup> Un exemple impressionnant de ce type d'hydrogénation a été rapporté par le groupe MacMillan, où des aldéhydes  $\alpha,\beta$ -insaturés sont réduits par le HEH en présence d'un organocatalyseur chiral à base d'imidazolidinone (**Schéma 131**).<sup>265</sup>

**Schéma 131.** Hydrogénation d'aldéhydes  $\alpha,\beta$ -insaturés par transfert avec le HEH





Également, des dérivés de cette 1,4-dihydropyridine (ou 1,4-DHP)<sup>116</sup> ont été commercialisés pour le traitement de l'hypertension et de l'angine de poitrine.<sup>266</sup> Ces 1,4-DHP sont des mimes des co-enzymes NADPH et NADH, impliqués dans une multitude de biocatalyses dans les cellules du corps (**Figure 31**).<sup>267</sup> Par exemple, le NADPH est associé à la biosynthèse du cholestérol et de l'élongation de chaînes d'acides gras.<sup>268</sup>



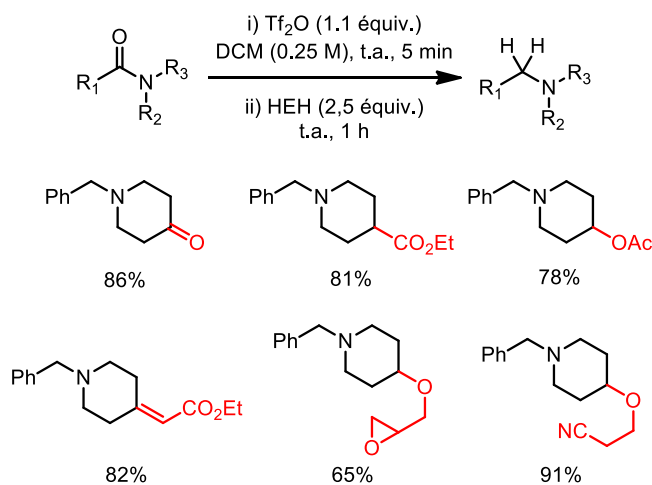
**Figure 31.** 1,4-Dihydropyridines commercialisées et modèles biologiques

L'avantage de l'HEH est qu'il est relativement peu nucléophile. Dans l'exemple présenté au **Schéma 131**, l'aldéhyde reste intact en présence de HEH. Selon une étude où le pouvoir de réduction de différents réducteurs a été comparé, le HEH est un moins bon réducteur que le NaBH<sub>3</sub>CN.<sup>269</sup> De ce fait, la réduction d'amides tertiaires en présence de HEH est hautement chimiosélective en présence de groupements fonctionnels électrophiles (en rouge, **Schéma 132**).<sup>262,270</sup>

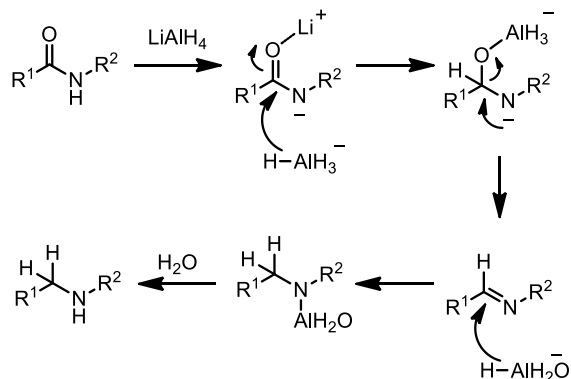
Afin d'explorer et d'apprécier les détails de cette réaction, il faut premièrement se remémorer les méthodes disponibles pour la réduction d'amides. Celles-ci nécessitent normalement des réducteurs très nucléophiles puisque l'amide est relativement inerte.<sup>271</sup> Par exemple, il est connu que des hydrures à base d'aluminium et de bore tels le LiAlH<sub>4</sub>, le

Red-Al, le  $\text{AlH}_3$ , le  $\text{B}_2\text{H}_6$  et le 9-BBN, réduisent les amides complètement aux amines correspondantes (**Schéma 133**).<sup>272</sup>

**Schéma 132.** Chimiosélectivité observée lors de la réduction d'amides tertiaires



**Schéma 133.** Réduction d'amides secondaires en présence de  $\text{LiAlH}_4$

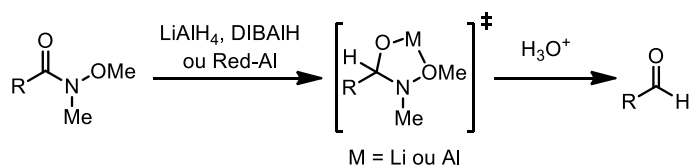
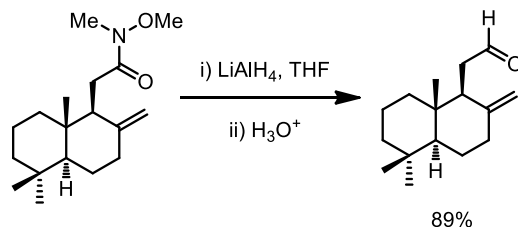


Dans la majorité des cas, les amides sont réduits à cet état d'oxydation puisque l'atome d'azote est un nucléofuge moins labile que l'oxygène.<sup>273</sup> En présence de ces sources d'hydrure, les amides tertiaires sont généralement réduits plus aisément que le sont les amides secondaires et primaires, puisque ces derniers sont rapidement déprotonés par l'hydrure. La réduction d'amides secondaires et primaires implique alors la base conjuguée de l'amide.

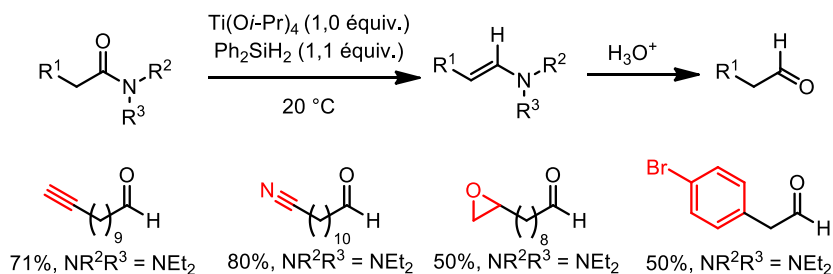
De plus, l'emploi de réactifs tels le DIBALH, le  $\text{AlH}(\text{O}t\text{-Bu})_3$  et le  $(\text{siam})_2\text{BH}$  permet le contrôle de la réduction d'un amide dans le but d'isoler l'aldéhyde correspondant.<sup>274</sup> Dans le cas du DIBALH, l'hémiaminal formé est relativement stable à basse température.  $\text{AlH}(\text{O}t\text{-Bu})_3$  et le  $(\text{siam})_2\text{BH}$  sont, quant à eux, plus encombrés et un contrôle de la réduction est obtenu à basse température avec une quantité stœchiométrique d'hydrure. Or, ces agents réducteurs sont nucléophiles et réagissent violemment et de façon exothermique en présence de traces d'eau. De ce fait, lorsque d'autres groupements électrophiles sont présents sur l'amide à réduire, ceux-ci sont réduits également. Cette réaction parasite engendre normalement une ou plusieurs étapes d'oxydation subséquentes afin de rétablir l'état d'oxydation original des groupements sur l'amide de départ (si possible).

Afin d'obtenir des conditions de réduction chimiosélectives d'amides, plusieurs approches ont été rapportées. La méthode ayant le plus de succès à ce jour est sans contredit la réduction des *N,O*-diméthylhydroxylamides (amides de Weinreb), popularisée par le groupe Weinreb.<sup>275</sup> Cette méthode est définie par l'addition de DIBALH, de  $\text{LiAlH}_4$  ou de Red-Al sur des *N,O*-diméthylhydroxylamides, formant ainsi un intermédiaire hémiaminal tétraédrique stable qui restreint l'addition d'hydrure à un équivalent (**Schéma 134**).<sup>276,277</sup> Même à des températures ambiantes, l'aldéhyde correspondant est généralement isolé suite au parachèvement aqueux acide de la réaction.

Après les travaux de Weinreb, différents amides ont également été spécifiquement développés afin d'obtenir une réduction contrôlée à l'aldéhyde. En effet, des *N*-morpholine amides,<sup>278</sup> des *N*-acylpyrroles<sup>279</sup>, des *N*-méthyl-*N*-pyridylamides<sup>280</sup> ainsi que des  $\beta$ -dialkylamino amides<sup>281</sup> peuvent être réduits aux aldéhydes correspondants avec des réducteurs à base d'aluminium ou de bore. Malgré que ces méthodes permettent de contrôler la réduction, l'utilisation d'hydrures très nucléophiles limite la chimiosélectivité à des groupements moyennement électrophiles tels des esters et des carbamates. Or, certains groupements fonctionnels, tels des hydrazones<sup>282</sup> ou des bromures d'aryles,<sup>283</sup> restent toujours réactifs suite à l'addition de nucléophiles sur des amides de Weinreb, ce qui peut poser un problème de chimiosélectivité.

**Schéma 134.** Exemple de réduction d'un amide de Weinreb en présence de  $\text{LiAlH}_4$ **Exemple**

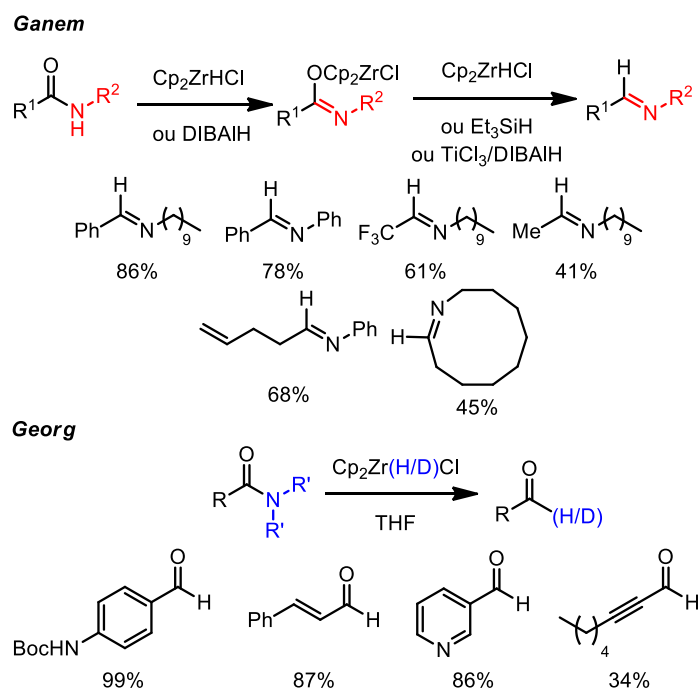
Afin de répondre à ces problèmes, le groupe de Buchwald a développé des conditions de réductions contrôlées d'amides tolérant la présence de différents groupements électrophiles (**Schéma 135**).<sup>284</sup> Plusieurs amides secondaires et tertiaires  $\alpha$ -énolisables peuvent être réduits en présence de  $\text{Ti}(\text{O}i\text{-Pr})_4$  et de  $\text{Ph}_2\text{SiH}_2$ . De plus, des groupements électrophiles tels des nitriles, des époxydes, des alcynes et des bromures d'aryle sont tolérés dans les conditions optimales.

**Schéma 135.** Réductions d'amides avec un mélange de  $\text{Ti}(\text{O}i\text{-Pr})_4/\text{Ph}_2\text{SiH}_2$ 

Récemment, les groupes de Ganem<sup>285</sup> et Georg<sup>286</sup> ont découvert que le réactif de Schwartz ( $\text{Cp}_2\text{ZrHCl}$ )<sup>287</sup> peut réduire des amides secondaires et tertiaires en imines ou aldéhydes en présence d'une variété de groupements électrophiles (**Schéma 136**). Contrairement à la méthode précédente de Buchwald, cette réduction n'est pas limitée aux amides énolisables. Encore une fois, différents groupements fonctionnels électrophiles sont tolérés tels des esters, des nitriles, des nitro et des carbamates. Le désavantage majeur de

cette méthode provient du fait que le réactif de zirconium est sensible à l'humidité, est dispendieux (selon le catalogue Aldrich (2013) : 43,70\$/g ou 11,30\$/mmol) et doit être employé en quantité stœchiométrique dans la réaction.

**Schéma 136.** Réduction d'amides secondaires et tertiaires avec le réactif de Schwartz



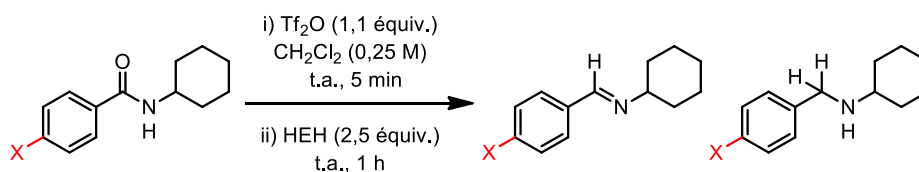
## 5.2 Réductions d'amides secondaires activés

### 5.2.1 Réduction d'amides secondaires par le HEH

Les réductions d'amides initialement développées par notre groupe ont été optimisées sur amides tertiaires. Or, lorsque les conditions développées par Guillaume Barbe ont été appliquées sur des amides secondaires, des résultats mitigés ont été obtenus. Par exemple, la réduction du *N*-cyclohexyl-4-chlorobenzamide dans les conditions optimales présentées au **Schéma 132** procure l'amine correspondante avec un faible rendement de 31% (**Tableau 35**). Or, en modifiant le substituant « Cl » en position 4 du benzamide par « OMe » ou par « H », un mélange d'imine et d'amine est observé. Contrairement aux réductions d'amides tertiaires, une réaction parasite a été rapidement

été identifiée pour les réductions d'amides secondaires (**Schéma 137**). En effet, il a été mentionné précédemment qu'un amide secondaire activé en présence de  $\text{Tf}_2\text{O}$  réagit facilement avec une amine afin de former un équivalent d'amidine (voir **Schéma 126**).<sup>247</sup> Si le triflate de *O*-triflyliminium n'est pas entièrement réduit par le HEH avant l'addition d'un deuxième équivalent d'hydrure, il se peut que l'amine produite participe subséquemment à la formation d'une amidine indésirable.

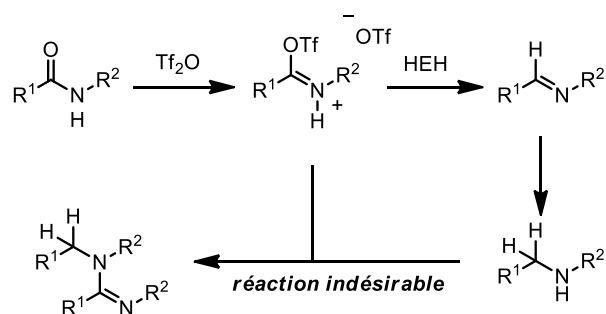
**Tableau 35.** Réductions d'amides secondaires par le HEH



Entrée	X	Rendement imine (%) <sup>a</sup>	Rendement amine (%) <sup>a</sup>
1	Cl	0	31
2	H	23	15
3	OMe	53	6

<sup>a</sup> Rendement obtenu par analyse du brut par  $^1\text{H}$  RMN utilisant le  $\text{Ph}_3\text{CH}$  comme standard interne.

**Schéma 137.** Réaction parasite envisageable lors de la réduction d'amides secondaires



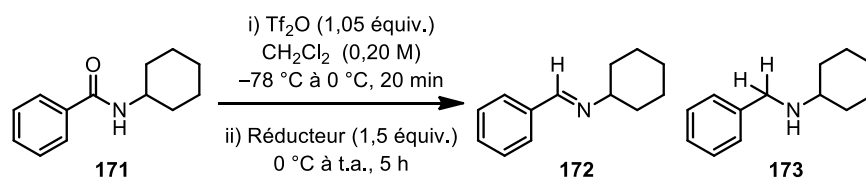
Afin d'éviter cette réaction parasite, il existe deux solutions possibles : employer un agent réducteur moins nucléophile que le HEH afin de circonscrire la réduction à la formation d'imine ou se servir d'un agent réducteur plus nucléophile que le HEH afin de

faciliter la réduction du triflate de *O*-triflyliminium. Dans le but d'obtenir une réduction chimiosélective et contrôlée, la première hypothèse a été vite identifiée comme étant la solution idéale à ce problème.

### 5.2.2 Modification de la source d'hydrure

Nous avons entrepris d'étudier cette hypothèse en variant la nature de l'hydrure dans les conditions optimales de Guillaume Barbe. Pour ce faire, nous nous sommes inspirés de l'étude du groupe de Mayr dans laquelle la nucléophilie de différents hydrures a été comparée.<sup>269</sup> De plus, afin de limiter la réduction du triflate d'imidoyle à l'iminium, la quantité d'hydrure a été fixée à 1,5 équivalent au lieu de 2,5 équivalents (**Tableau 36**).

**Tableau 36.** Variation de la source d'hydrure



Entrée	Réducteur	Ratio	Rendement	Rendement
		<b>172 :173</b>	<b>172 (%)<sup>a</sup></b>	<b>173 (%)<sup>a</sup></b>
1	$\text{NaBH}_3\text{CN}$	0 :100	0	38
2	$\text{Bu}_3\text{SnH}$	3 :97	1	37
3	HEH	47 :53	17	19
4	$\text{Et}_3\text{SiH}$	100 :0	77	0

<sup>a</sup> Rendement obtenu par analyse du brut par  $^1\text{H}$  RMN utilisant le  $\text{Ph}_3\text{CH}$  comme standard interne.

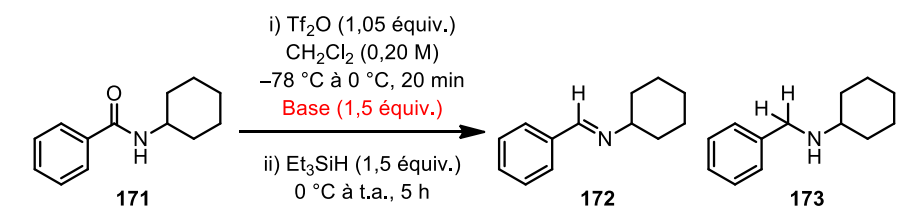
Comme anticipé, la réduction du benzamide **171** par des hydrures plus nucléophiles que le HEH, procure majoritairement l'amine **173** avec des faibles rendements (entrées 1 et 2). Un ratio de 47 :53 est obtenu pour l'imine versus l'amine avec l'ajout de 1,5 équivalents de HEH (entrée 3). Étonnamment, le remplacement du HEH par le  $\text{Et}_3\text{SiH}$ , une source d'hydrure très peu nucléophile, résulte exclusivement à l'imine **172** avec un rendement de

77% (entrée 4). Le  $\text{Et}_3\text{SiH}$  semble assez nucléophile pour réagir avec l'amide activé, mais pas assez nucléophile pour réduire l'iminium ainsi formé. Ce comportement est exactement en accord avec la première hypothèse émise à la section précédente.

Nous avons donc décidé de continuer notre optimisation en ajoutant une base externe à la réaction (**Tableau 37**). Le criblage de la base externe de la réaction a permis d'obtenir un excellent rendement pour l'imine **172** en présence de dérivés de pyridine non-nucléophile. Comme nous l'avons observé précédemment (voir Chapitre 4), la 2-chloropyridine donne un rendement nettement supérieur à la pyridine (entrées 10 et 14). Or, l'utilisation de la 2,6-dichloropyridine, de la 2-chloro-5-bromopyridine ou la 2-fluoropyridine procure un rendement supérieur à celui obtenu suite à la réaction effectuée avec la 2-chloropyridine (entrées 3, 9 et 12). La 2-fluoropyridine est la base idéale pour la réduction puisqu'elle est relativement volatile (point ébullition : 126 °C à 753 mmHg) et peu dispendieuse (Aldrich 2013 41,40\$/10 grammes, 0,41\$/mmol). Son rôle lors de l'étape d'activation sera plus amplement discuté au cours du Chapitre 6.<sup>288</sup>

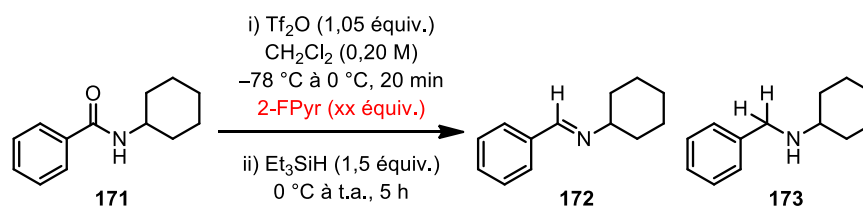
Afin de vérifier s'il y a un effet d'inhibition de la réactivité provenant de l'excès de base, la quantité de base a été variée (**Tableau 38**). L'ajout de 1,1 équivalent de 2-fluoropyridine donne un rendement similaire à celui obtenu avec 1,5 équivalent (entrées 3 et 5). Un effet d'inhibition est seulement observé lorsqu'un excès de 4,0 équivalents de base est ajouté (entrée 7).



**Tableau 37.** Variation de la base externe ajoutée

Entrée	Base	Rendement	
		171 (%) <sup>a</sup>	172 (%) <sup>a</sup>
1	Aucune	14	77
2	MgO	29	56
3	2,6-dichloropyridine	0	90
4	pyrazine	5	67
5	2,6-lutidine	89	4
6	3-chloropyridine	23	18
7	3-bromopyridine	34	15
8	DIPEA	86	4
9	2-chloro-5-bromopyridine	0	94
10	pyridine	20	25
11	2,4,6-collidine	80	13
12	2-fluoropyridine	10	92
13	2-bromopyridine	18	68
14	2-chloropyridine	15	74
15	2-chloropyridine + 4Å Tamis moléculaire	90	0

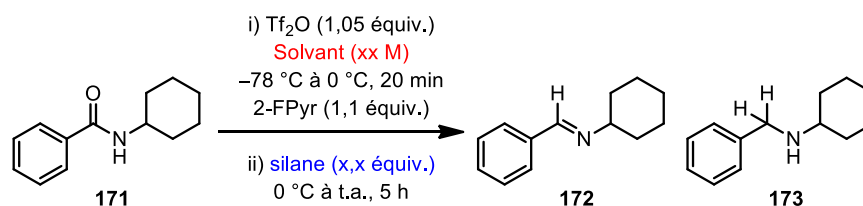
<sup>a</sup> Rendement obtenu par analyse du brut par  $^1\text{H}$  RMN utilisant le  $\text{Ph}_3\text{CH}$  comme standard interne.

**Tableau 38.** Variation de la quantité de 2-fluoropyridine

Entrée	2-Fluoropyridine (équiv.)	Rendement	
		<b>171</b> (%) <sup>a</sup>	<b>172</b> (%) <sup>a</sup>
1	0	14	77
2	0,5	5	86
3	1,1	0	91
4	1,2	0	92
5	1,5	0	92
6	2,0	0	92
7	4,0	0	88

<sup>a</sup> Rendement obtenu par analyse du brut par  $^1\text{H}$  RMN utilisant le  $\text{Ph}_3\text{CH}$  comme standard interne.

Finalement, la quantité et la nature du silane ainsi que la concentration du solvant ont été variées (**Tableau 39**). En diluant l'amide **171** à 0,25 M dans le dichlorométhane, un rendement pratiquement quantitatif a été obtenu pour l'imine **172** (entrées 2 et 3). De plus, le remplacement du dichlorométhane par des solvants non-chlorés tels le toluène et le DME diminue drastiquement les conversions vers l'imine **172** (entrées 7 et 8). La quantité de triéthylsilane peut être diminuée à 1,1 équivalent sans observer une baisse dans le rendement (entrée 10). Le triéthylsilane est le réducteur idéal pour la réduction, mais le  $\text{PhMe}_2\text{SiH}$  peut être employé comme source alternative d'hydrure (entrée 13). L'optimisation de la nature du réducteur a permis de contrôler l'issue de la réduction à l'imine. De plus, en employant le  $\text{Et}_3\text{SiH}$ , l'amine **173** n'est jamais observée dans le brut réactionnel puisque ce dernier réducteur n'est pas assez réactif pour la former.

**Tableau 39.** Variation du solvant et de la source de silane

Entrée	Solvant (M)	Silane (équiv.)	Rendement	
			171 (%) <sup>a</sup>	172 (%) <sup>a</sup>
1	$\text{CH}_2\text{Cl}_2$ (0,50 M)	$\text{Et}_3\text{SiH}$ (1,5 équiv.)	0	95
2	$\text{CH}_2\text{Cl}_2$ (0,25 M)	$\text{Et}_3\text{SiH}$ (1,5 équiv.)	0	98
3	$\text{CH}_2\text{Cl}_2$ (0,20 M)	$\text{Et}_3\text{SiH}$ (1,5 équiv.)	0	92
4	$\text{CH}_2\text{Cl}_2$ (0,10 M)	$\text{Et}_3\text{SiH}$ (1,5 équiv.)	0	89
5	$\text{CH}_2\text{Cl}_2$ (0,05 M)	$\text{Et}_3\text{SiH}$ (1,5 équiv.)	10	74
6	DCE (0,20 M)	$\text{Et}_3\text{SiH}$ (1,5 équiv.)	0	85
7	toluène (0,20 M)	$\text{Et}_3\text{SiH}$ (1,5 équiv.)	92	0
8	DME (0,20 M)	$\text{Et}_3\text{SiH}$ (1,5 équiv.)	62	0
9	$\text{CH}_2\text{Cl}_2$ (0,25 M)	$\text{Et}_3\text{SiH}$ (1,25 équiv.)	0	98
10	$\text{CH}_2\text{Cl}_2$ (0,25 M)	$\text{Et}_3\text{SiH}$ (1,1 équiv.)	0	98
11	$\text{CH}_2\text{Cl}_2$ (0,25 M)	$\text{Et}_3\text{SiH}$ (1,05 équiv.)	2	88
12	$\text{CH}_2\text{Cl}_2$ (0,25 M)	$\text{Et}_3\text{SiH}$ (3,5 équiv.)	0	30
13	$\text{CH}_2\text{Cl}_2$ (0,25 M)	$\text{PhMe}_2\text{SiH}$ (1,5 équiv.)	0	87
14	$\text{CH}_2\text{Cl}_2$ (0,25 M)	$\text{PhSiH}_3$ (1,5 équiv.)	60	30

<sup>a</sup> Rendement obtenu par analyse du brut par  $^1\text{H}$  RMN utilisant le  $\text{Ph}_3\text{CH}$  comme standard interne.

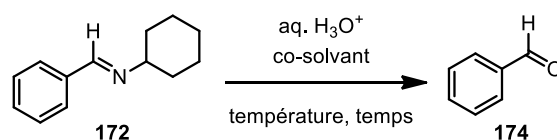
### 5.2.3 Étendue de la réduction contrôlée

#### 5.2.3.1 Optimisation de l'hydrolyse en conditions acides

Suite au parachèvement aqueux en conditions basiques, l'imine peut être isolée par évaporation du solvant, de la 2-fluoropyridine et des résidus de silane. Or, lorsque l'imine

est purifiée par chromatographie flash, celle-ci peut être récupérée partiellement puisqu'elle s'hydrolyse en aldéhyde sur gel de silice. Avant de vérifier l'étendue de la réduction au  $\text{Et}_3\text{SiH}$ , nous avons optimisé l'hydrolyse de l'imine **172** afin d'obtenir le benzaldéhyde **174** correspondant. Différents tampons acides ont été criblés (**Schéma 138**). Nous avons également examiné la formation d'adduits bisulfites isolables en conditions faiblement acides (pH ~5-7).<sup>289</sup>

**Schéma 138.** Hydrolyse de l'imine en conditions acides



**aq.  $\text{H}_3\text{O}^+$**  :  $\text{NaHSO}_3$  5%, gel de silice, HCl 10%, **acide citrique (0,08 M)**

**co-solvant** : aucun, EtOAc, EtOH, **THF**

**température** : t.a., **reflux**

**temps** : 30 min, **2 h**, 3 h, 16 h

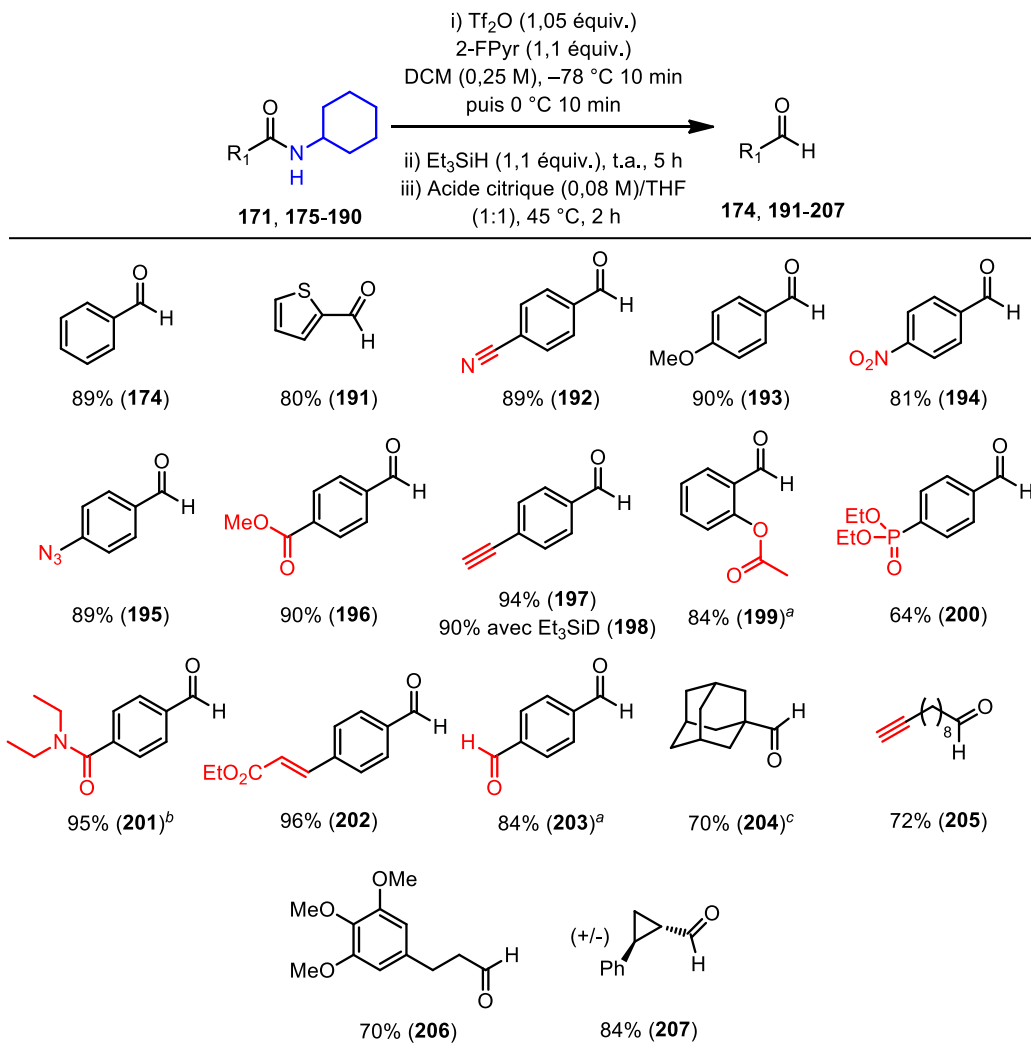
De tous les tampons acides testés, l'utilisation d'acide citrique (0,08 M) procure une hydrolyse complète tout en étant faiblement acide (pH ~ 2-3) en comparaison à HCl 10%. De plus, la formation d'adduits bisulfite avec l'imine ou avec l'aldéhyde ne permet pas d'obtenir de meilleurs rendements pour le benzaldéhyde.

### 5.2.3.2 Étendue de la réduction d'amides secondaires vers les aldéhydes

Un des buts principaux de cette étude est d'obtenir une chimiosélectivité envers différents groupements, comparable à celle observée pour les réductions d'amides tertiaires. Pour ce faire, une variété d'amides secondaires possédant des groupements électrophiles ont été traités dans les conditions de réductions optimales (en rouge, **Schéma 139**). Dans un premier temps, les aldéhydes correspondants ont été obtenus par hydrolyse avec l'acide citrique en présence de THF. À des fins de comparaison, le groupement sur l'azote de l'amide a été fixé à cyclohexyle (en bleu). Comme le schéma ci-contre l'illustre, plusieurs groupements fonctionnels tolèrent les conditions réactionnelles. Plus précisément, des fonctions normalement incompatibles aux réducteurs classiques de bore, d'aluminium ou

de Pd/C-H<sub>2</sub> ne sont pas réduites par le Et<sub>3</sub>SiH. Ainsi, des aldéhydes possédant un nitro, un azoture, un ester, un nitrile, un alcyne ou un phosphonate, restent intacts à la suite de l'hydrolyse en conditions acides. Plus étonnamment, un amide secondaire peut être chimiosélectivement réduit en présence d'un amide tertiaire (produit **201**).

**Schéma 139.** Réduction d'amides secondaires chimiosélectives aux aldéhydes

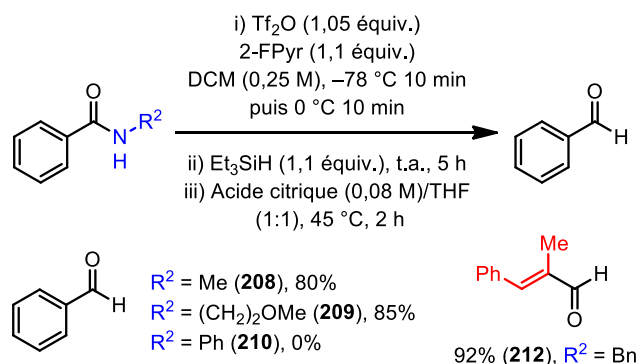


<sup>a</sup> La réduction a été effectuée à 0 °C pour 5 h au lieu de t.a. <sup>b</sup> L'activation de l'amide a été effectuée à -78 °C pour 1 h, puis -20 °C pour 1 h puis t.a. pour 10 min. <sup>c</sup> La réduction a été effectuée en présence de 1,3 équiv. de Et<sub>3</sub>SiH au lieu de 1,1 équiv. de Et<sub>3</sub>SiH.

Pour ce faire, la température et le temps d'activation ont été modifiés de sorte que l'activation soit sélective envers l'amide secondaire en présence de 1,05 équivalent de  $\text{Tf}_2\text{O}$ . De plus, un aldéhyde et un acétate d'aryle, des électrophiles très réactifs et non-compatibles avec les conditions développées par les groupes Buchwald,<sup>284</sup> Ganem<sup>285</sup> et Georg,<sup>285</sup> sont tolérés dans les conditions d'activation/réduction. La méthode de réduction peut également s'appliquer à la réduction d'amides aliphatiques (voir produits **204-207**).

Dans un deuxième temps, la partie azotée de l'amide a été variée tout en fixant le substituant sur le carbonyle. Différent benzamides ont été réduits dans les conditions optimales (**Schéma 140**).

**Schéma 140.** Variation du substituant sur l'azote des amides

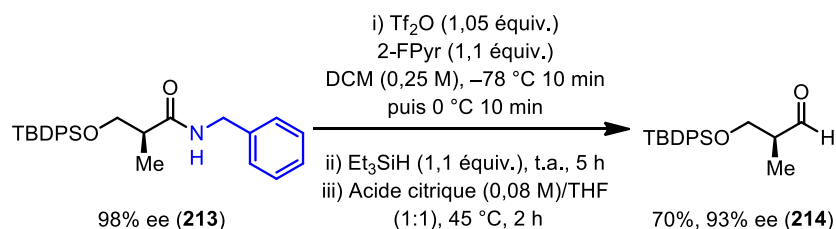


Les benzamides **208** et **209** possédant un groupement alkyle sont aisément réduits au benzaldéhyde avec de bons rendements. Cependant, lorsqu'un *N*-arylbzamide est traité dans les conditions optimales de réduction, aucune conversion n'a été observée. Dans ce cas-ci, seul l'amide de départ a été récupéré après l'hydrolyse en milieu acide. Cette étonnante disparité entre les *N*-alkylamides et les *N*-arylamides est potentiellement reliée au mécanisme de l'activation d'amides en présence de 2-FPyr.<sup>288</sup> Ce détail sera plus amplement discuté au prochain chapitre.

Finalement, un amide dérivé de l'ester de Roche<sup>290</sup> (**213**) possédant un centre chiral  $\alpha$ -énolisable, a été traité dans les conditions de réduction (**Schéma 141**). Cette expérience a été développée dans le but de vérifier si les conditions d'activation et de réduction engendrent l'épimérisation de ce centre. Heureusement, en traitant l'amide **213**

avec un excès énantiomérique de 98% dans les conditions de réductions optimales, l'aldéhyde correspondant (**214**) a été isolé avec un rendement de 70% et 93% ee. Ce résultat vient donc supporter le fait que l'espèce activée ne s'énolise que très peu suite à l'activation au  $\text{Tf}_2\text{O}$ . La 2-fluoropyridine n'est donc pas assez basique ( $\text{p}K_a$  de l'acide conjugué de la 2-FPyr =  $-0,44$ )<sup>291</sup> pour former un cétène d'iminium suite à l'activation d'amides secondaires.

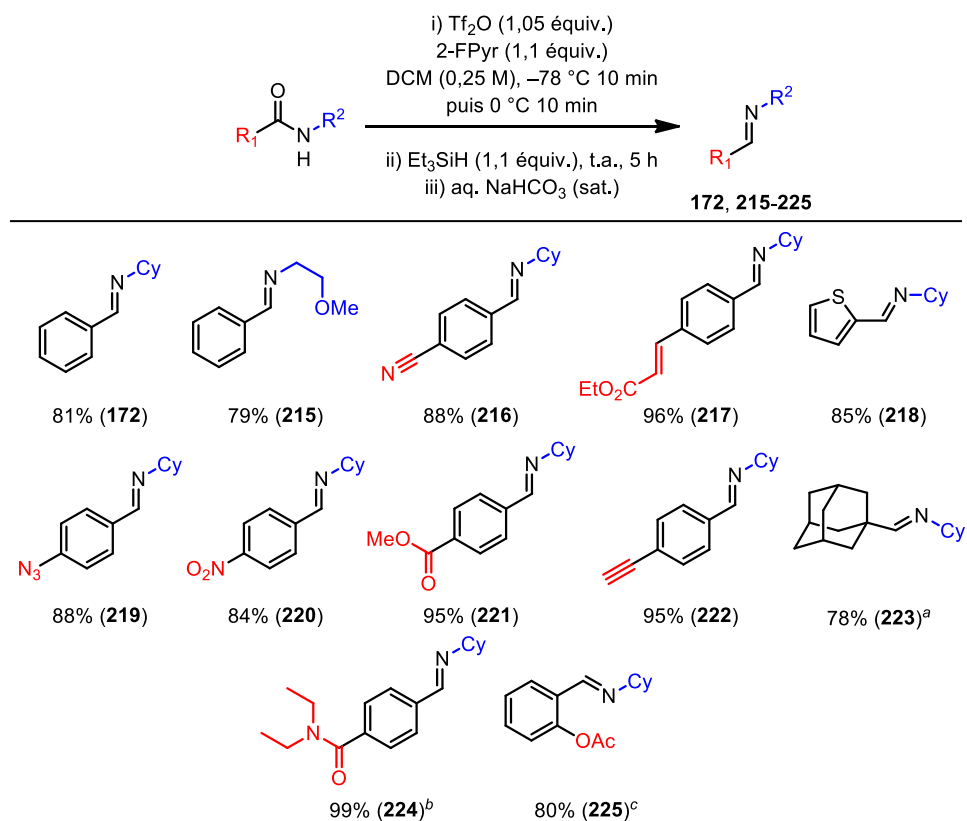
**Schéma 141.** Réduction d'un amide dérivé de l'ester de Roche



### 5.2.3.3 Étendue de la réduction d'amides secondaires vers les imines

À la suite des succès obtenus pour la réduction d'amides secondaires en aldéhydes, nous avons décidé d'explorer la synthèse contrôlée d'imines tout en conservant une excellente chimiosélectivité (**Schéma 142**). Il est connu que certaines imines sont instables en conditions aqueuses et s'hydrolysent facilement si le pH de la solution devient acide.<sup>292</sup> Une solution aqueuse saturée de  $\text{NaHCO}_3$  a un pH faiblement basique ( $\text{p}K_a$  du  $\text{H}_2\text{CO}_3 = 3,6$  et  $10,3$  à  $25\text{ }^\circ\text{C}$  dans l'eau) et permet l'isolation des imines si le parachèvement est effectué rapidement. Les imines possédant un substituant aryle sur le carbonyle sont relativement stables et sont isolées suite à l'évaporation des sous-produits de la réaction sous vide ( $\sim 10$  mmHg). En effet, la 2-fluoropyridine et les résidus de silane/silanol sont généralement plus volatiles que les produits de la réaction. Puisque les conversions des amides activés vers les imines sont complètes, il n'y a que très peu d'impuretés. Une purification par chromatographie flash n'est donc pas nécessaire.

**Schéma 142.** Réduction d'amides secondaires chimiosélectives aux imines

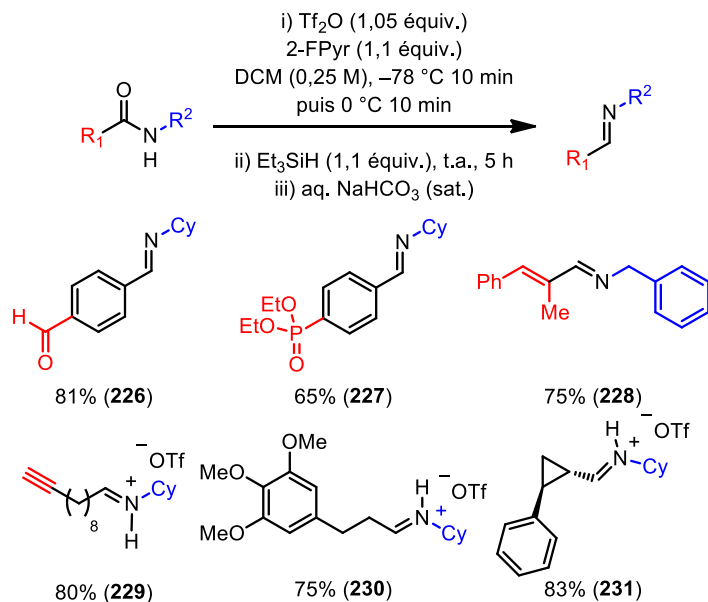


<sup>a</sup> La réduction a été effectuée en présence de 1,3 équiv. de Et<sub>3</sub>SiH au lieu de 1,1 équiv. de Et<sub>3</sub>SiH. <sup>b</sup> L'activation de l'amide a été effectuée à -78 °C pour 1 h, puis -20 °C pour 1 h puis t.a. pour 10 min. <sup>c</sup> La réduction a été effectuée à 0 °C pour 5 h au lieu de t.a.

Pour les imines aliphatiques (**229-231**), le parachèvement aqueux basique hydrolyse l'imine partiellement ou totalement vers l'aldéhyde. Afin de déterminer un rendement pour ces imines, le triphénylméthane a été ajouté au milieu réactionnel afin de le calculer par <sup>1</sup>H RMN (**Schéma 143**). Pour les imines les plus instables (**226-228**), le parachèvement aqueux a été omis et le rendement a été calculé avec l'hydrotriflate d'iminium directement sur le brut réactionnel.



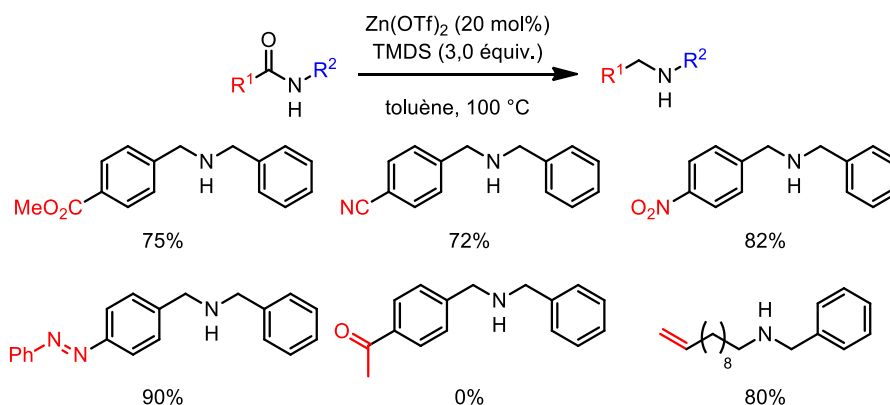
**Schéma 143.** Réduction d'amides secondaires procurant des imines instables (rendements obtenus par analyse  $^1\text{H}$  RMN du brut réactionnel)



## 5.2.4 Réduction chimiosélective d'amides secondaires en amines

### 5.2.4.1 Précédents de la littérature

La réduction contrôlée des amides secondaires a permis jusqu'à présent de synthétiser des aldéhydes et des imines tout en étant chimiosélective envers une variété de groupements électrophiles. La réduction complète et chimiosélective d'amides aux amines est également une tâche ardue puisqu'elle implique généralement des réducteurs très réactifs (*vide supra*). Récemment, plusieurs groupes se sont attardés à trouver des conditions alternatives et plus douces permettant de cibler la réduction d'amides secondaires en amines. Par exemple, une de ces méthodes a été développée par le groupe Beller où des amides secondaires sont directement réduits par le tétraméthylsiloxane (TDMS) par l'action catalytique du  $\text{Zn}(\text{OTf})_2$  (**Schéma 144**).<sup>293</sup>

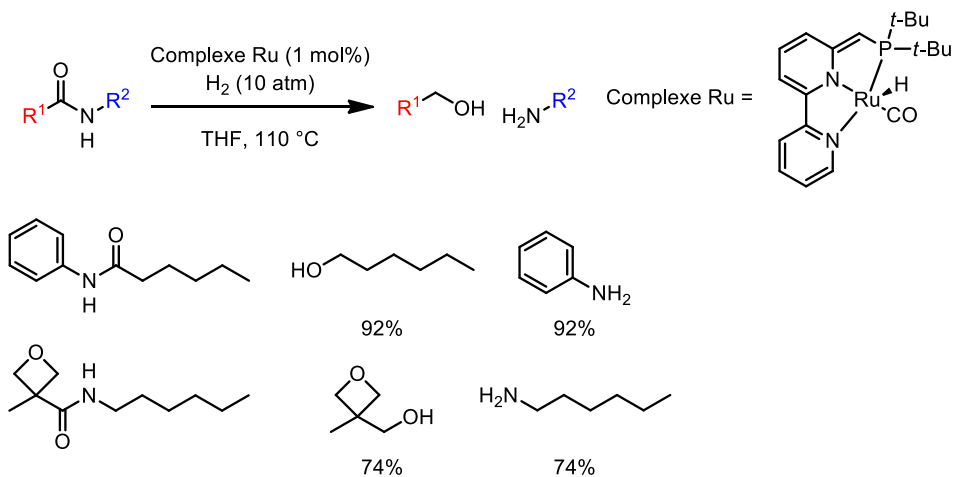
**Schéma 144.** Réductions chimiosélectives d'amides secondaires catalysées par Zn(OTf)<sub>2</sub>

Suite aux travaux de Beller, le groupe de Brookhart a rapporté des conditions chimiosélectives permettant l'hydrosilylation d'amides secondaires en amines et en imines.<sup>294</sup> En employant un excès de diéthylsilane (Et<sub>2</sub>SiH<sub>2</sub>) et un catalyseur d'iridium (I), différents amides peuvent être réduits à température ambiante. Ces hydrosilylations d'amides peuvent également être catalysées par d'autres métaux de transition tels Rh,<sup>295</sup> Mo,<sup>296</sup> Ru<sup>297</sup> ou Fe.<sup>298</sup> Or, les méthodes développées par Beller et Brookhart restent à ce jour les plus chimiosélectives et versatiles.

L'hydrogénation d'amides par l'entremise de catalyseurs homogènes et d'hydrogène gazeux est considérablement moins développée que les hydrosilylation d'amides. Cette approche alternative permet notamment une économie d'atomes et est plus verte que l'hydrosilylation puisque le seul déchet de la réaction est de l'eau. Or, les amides sont les groupements carbonyles les plus difficiles à hydrogéner<sup>299</sup> et il n'existe que très peu de systèmes permettant l'hydrogénation d'amides à basses pression/températures.<sup>300</sup> Récemment, les groupes de Milstein<sup>301</sup> et Bergens<sup>302</sup> ont découvert des complexes de Ru de type « pincer » catalysant l'hydrogénation d'amides secondaires, et ce, à des températures (100-110 °C) et pressions (10-50 atm) relativement basses (**Schéma 145**). Ces catalyseurs se démarquent des systèmes précédents puisqu'ils ont une meilleure efficacité catalytique (1,0 à 0,1 mol% de catalyseur) et s'appliquent à une plus grande variété d'amides. De plus, le lien C-N covalent de l'amide est sélectivement brisé, ce qui procure un équivalent

d'alcool et d'amine primaires plutôt qu'une amine secondaire dans le cas d'une réduction classique.

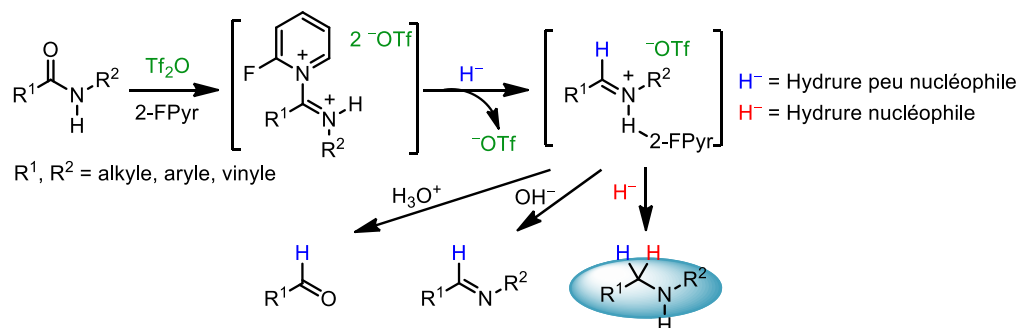
**Schéma 145.** Hydrogénations d'amides secondaires catalysées par un complexe de Ru



Malgré ces récentes contributions, il n'existe que très peu de méthodes permettant la réduction chimiosélective d'amides secondaires en amines en présence de groupements électrophiles.<sup>270</sup> Nous avons décidé d'explorer cette avenue en modifiant les conditions énumérées au **Schéma 142**.

#### 5.2.4.2 Hypothèse et optimisation de la réduction

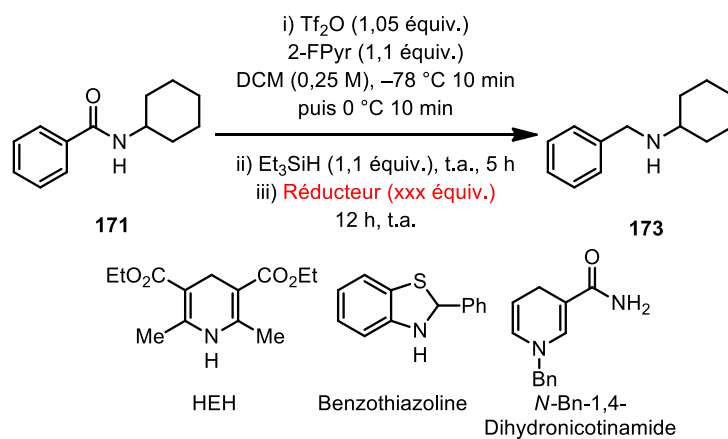
Précédemment, il a été démontré que les réductions d'amides secondaires au HEH ne procurent pas de rendements acceptables pour les amines correspondantes. Afin de défavoriser la réaction parasitaire de formation d'amidines, il faut éviter, d'entrée de jeu, d'employer une source d'hydrure trop nucléophile. L'hypothèse logique est alors la suivante : l'ajout *in situ* d'un deuxième équivalent d'hydrure plus nucléophile suite à la réduction au  $\text{Et}_3\text{SiH}$  permettrait d'isoler des amines sélectivement (mis en évidence par le cercle bleu, **Figure 32**).



**Figure 32.** Formation d'amines suite à la réduction *in situ* d'amides secondaires activés

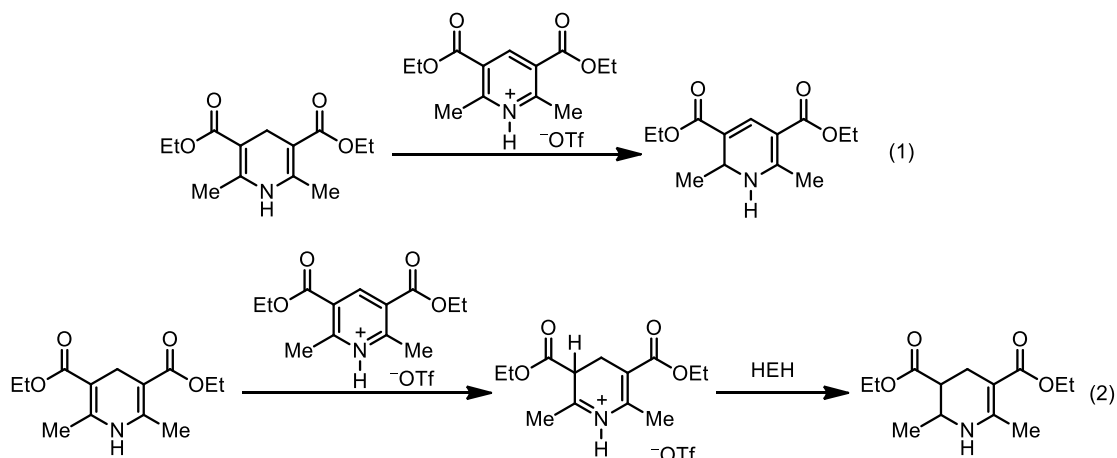
Pour ce faire, nous avons ajouté différents hydrures à la suite de la réduction partielle au  $\text{Et}_3\text{SiH}$  (**Tableau 40**). Pour la réduction de l'amide **171**, on peut voir que l'ajout de HEH après la réduction au  $\text{Et}_3\text{SiH}$  permet d'obtenir un rendement nettement supérieur à l'ajout de HEH après l'activation au  $\text{Tf}_2\text{O}$ . De plus, l'ajout de 1,3 à 1,5 équivalents de HEH procure un rendement pratiquement quantitatif pour l'amine correspondante (**173**). L'ajout de 0,2 équivalent de base, telle la triéthylamine ou la pyridine, permet de diminuer la quantité de HEH (1,1 équivalents) utilisée dans la réduction. Cet effet peut être expliqué par la décomposition probable du HEH en conditions acides (**Schéma 146**).<sup>303</sup> En effet, en présence de  $\text{TfOH}$ , suite au transfert d'un équivalent d'hydrure, le HEH s'oxyde rapidement en hydrotriflate de pyridinium correspondant qui est également électrophile. Le HEH peut alors réduire cet équivalent de sel de pyridinium afin de former la 1,2-dihydropyridine correspondante (équation 1). Le HEH peut également être protoné par l'hydrotriflate de pyridinium afin de former un ion iminium (équation 2). Ce dernier est alors réduit par le HEH ce qui produit un équivalent de 1,2,3,4-tétrahydropyridine.

Avec logique, l'ajout de  $\text{Et}_3\text{N}$  ou de pyridine minimise cette réaction d'oxydoréduction parasite en déprotonant l'hydrotriflate de pyridinium. D'autre part, l'emploi d'hydrures organiques alternatifs tels la benzothiazoline<sup>304</sup> ou le *N*-Bn-1,4-dihydronicotinamide<sup>269</sup> ne procurent aucune conversion vers l'amine **173** attendue.

**Tableau 40.** Optimisation de la réduction de l'amide secondaire **171** à l'amine

Entrée	Réducteur	Quantité H <sup>-</sup> (équiv.)	Additif (équiv.)	Rendement <b>173</b> (%)
1	HEH	1,0	Aucun	68
2	HEH	1,1	Aucun	77
3	HEH	1,2	Aucun	82
4	HEH	1,3	Aucun	96
5	HEH	1,4	Aucun	96
6	HEH	1,5	Aucun	97
7	HEH	1,7	Aucun	97
8	HEH	2,0	Aucun	97
9	HEH	1,1	Et <sub>3</sub> N (0,2 équiv.)	93
10	HEH	1,1	Pyr (0,2 équiv.)	94
11	Benzothiazoline	1,5	Aucun	0
12	N-Bn-1,4-dihydronicotinamide	1,5	Aucun	0

<sup>a</sup> Rendement obtenu par analyse du brut par <sup>1</sup>H RMN utilisant le Ph<sub>3</sub>CH comme standard interne.

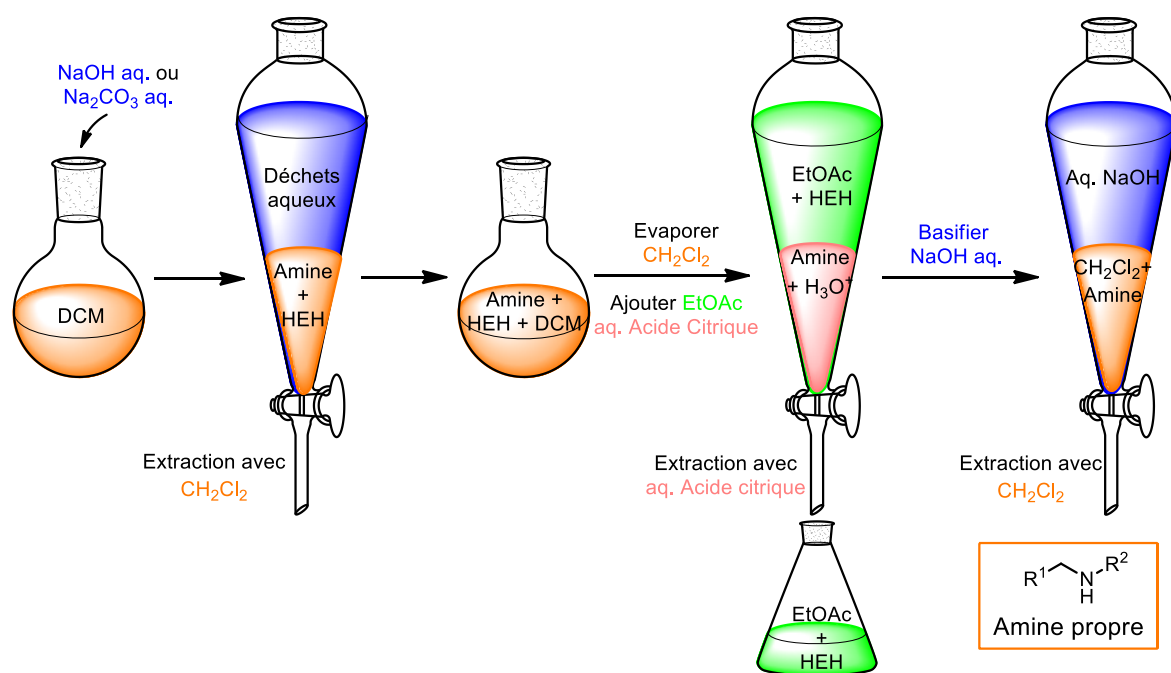
**Schéma 146.** Décomposition du HEH en conditions acides

### 5.2.4.3 Étendue de la réduction d'amides secondaires en amines

Afin d'explorer la chimiosélectivité de la réduction d'amides, nous avons extrapolé les conditions optimales de réduction d'amides en amines (**Schéma 147**). Pour ce faire, 1,4 équivalents de HEH a été employé pour la majorité des amides testés puisque cette quantité donne une conversion complète vers l'amine. Seul le 4-méthoxy-*N*-cyclohexylamide nécessite 2,0 équivalents de HEH afin d'obtenir une conversion complète vers l'amine correspondante (**241**). Encore une fois, un amide secondaire peut être chimiosélectivement réduit à l'amine (**240**) en présence d'un amide tertiaire en modifiant la procédure d'activation. Plusieurs groupements électrophiles sont également tolérés : un nitro, un azoture, un ester, un nitrile et un alcyne ne sont pas réduits par l'hydruire de l'ester de Hantzsch.

En termes de purification, l'hydruire de l'ester de Hantzsch et ses dérivés oxydés et réduits peuvent être séparés de l'amine par une chromatographie flash. Or, afin d'éviter l'utilisation de gel de silice, il est également possible de purifier les amines secondaires par une série d'extractions acido-basiques (**Figure 33**). En effet, les résidus de HEH oxydés sont peu solubles dans un milieu aqueux acide. L'amine et le HEH sont premièrement extraits avec le dichlorométhane. Le dichlorométhane est ensuite évaporé puis le résidu organique est dissous dans le EtOAc. L'amine est alors extraite en milieu acide puis libérée





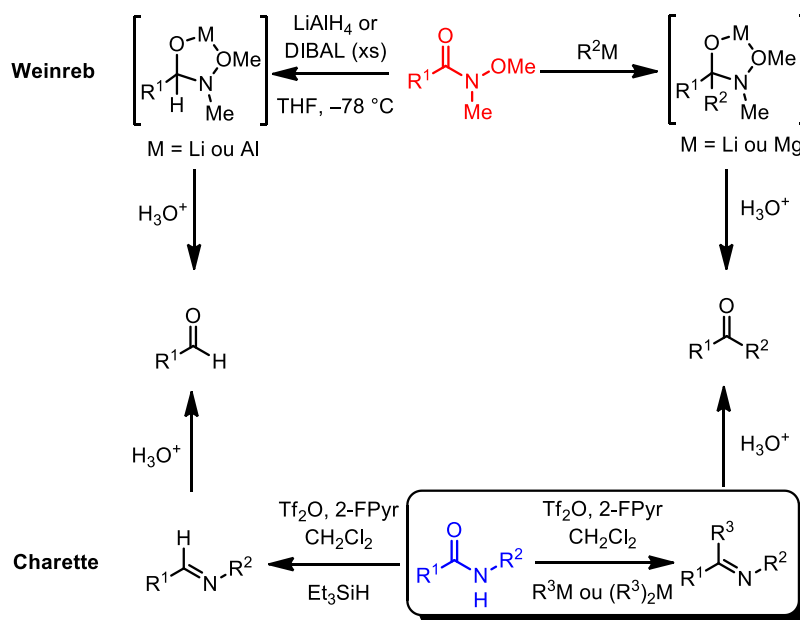
**Figure 33.** Purification des amines par extractions acido-basiques



## 5.3 Synthèse chimiosélective de cétones et de cétimines

### 5.3.1 Précédents littéraires et hypothèses

La réduction développée précédemment peut être intimement comparée à la réduction d'amides de Weinreb avec le DIBALH (**Figure 34**).



**Figure 34.** Comparaison entre les systèmes de Weinreb et Charette

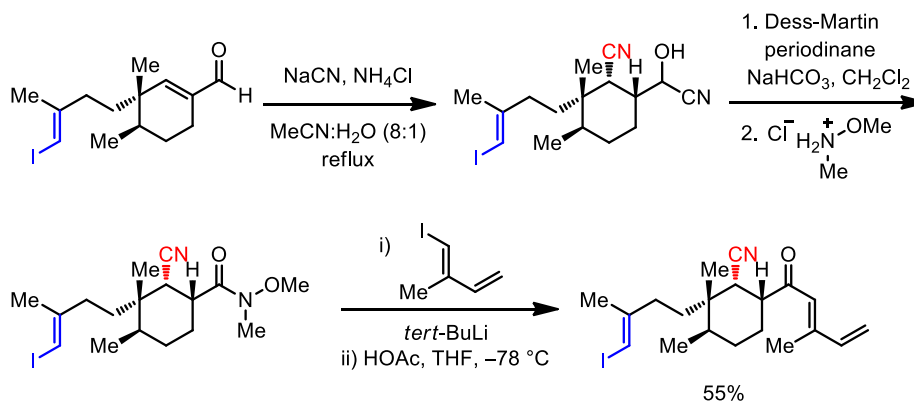
De plus, des nucléophiles carbonés peuvent être additionnés aux amides de Weinreb, ce qui contribue également au succès de cette méthode. Plus précisément, des réactifs de Grignard ou des organolithiens forment également un intermédiaire hémiaminal stable ce qui favorise la formation de cétones suite à un parachèvement acide.

Inspirés par les travaux de Weinreb, nous avons entrepris d'explorer la possibilité de former des cétones en employant la technique d'activation d'amides en présence de 2-fluoropyridine (illustrée par un encadré à la **Figure 34**).<sup>242</sup> L'hypothèse initiale était alors d'employer des nucléophiles peu réactifs afin de contrôler l'addition et ainsi former des cétimines. À la suite d'un parachèvement acide, les cétimines seraient également

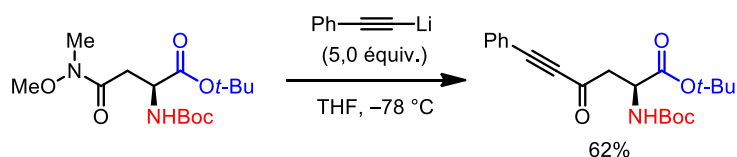
hydrolysées en cétones. À l'instar des réductions, un des attraits principaux au développement d'une telle méthode serait d'obtenir une excellente chimiosélectivité envers différents groupements électrophiles. Or, les réactifs organométalliques sont nettement plus réactifs que le triéthylsilane ou le HEH ce qui complique l'atteinte de ce but.

Curieusement, le concept de chimiosélectivité n'est que très rarement invoqué dans le cas d'additions de réactifs organométalliques sur des amides de Weinreb. Pourtant, des cas impressionnants ont été répertoriés dans la littérature.<sup>276</sup> Un de ces exemples a été rapporté lors d'une approche du groupe de Halcomb vers la synthèse totale de la phomactin D (**Schéma 148**).<sup>307</sup> Dans ce cas-ci, l'addition d'un organolithien dérivé du 1-iodo-2-méthylbuta-1,3-diène procure un rendement modeste pour la cétone insaturée correspondante. Ce qui est important de noter dans cet exemple c'est que l'iodure de vinyle et le nitrile sur l'amide ne réagissent pas outre mesure en présence de 5 équivalents de nucléophile.<sup>308</sup>

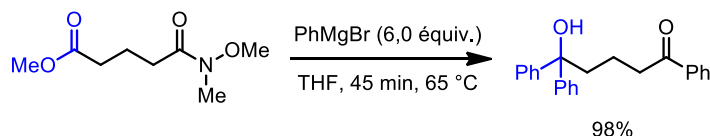
**Schéma 148.** Addition chimiosélective d'un organolithien sur un amide de Weinreb



Un autre exemple provient du groupe de Baldwin dans lequel un amide de Weinreb dérivé de l'acide aspartique, possédant des groupements carbamate et ester *tert*-butylique, réagit sélectivement en présence d'un excès d'organolithien (**Schéma 149**).<sup>309</sup>

**Schéma 149.** Addition d'un réactif de Grignard en présence d'un ester *tert*-butylique

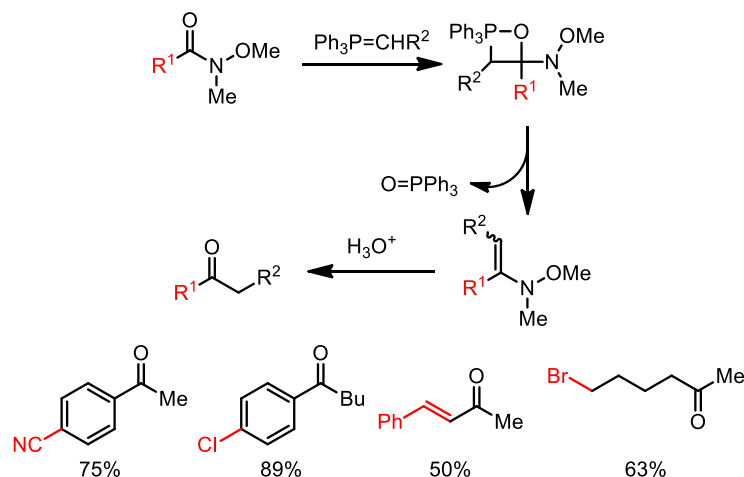
Or, certains exemples de la littérature d\u00e9montrent les limites de la m\u00e9thodologie de Weinreb en termes de chimios\u00e9lectivit\u00e9. En effet, selon l'\u00e9tude initiale de Weinreb,<sup>275</sup> trois \u00e9quivalents de r\u00e9actif de Grignard ont \u00e9t\u00e9 ajout\u00e9s \u00e0 un amide poss\u00e9dant un groupement ester sans obtenir de chimios\u00e9lectivit\u00e9 (**Sch\u00e9ma 150**).

**Sch\u00e9ma 150.** Triple addition de PhMgBr sur un amide de Weinreb poss\u00e9dant un ester

Un autre exemple d'incompatibilit\u00e9 a \u00e9t\u00e9 rapport\u00e9 par les groupes de Dechoux et Kadouri-Puchot; l'addition de r\u00e9actifs de Grignard sur un amide de Weinreb poss\u00e9dant un ester donne plusieurs produits de polyalkylation (**Sch\u00e9ma 151**).<sup>310</sup>

**Sch\u00e9ma 151.** Incompatibilit\u00e9 d'un ester en pr\u00e9sence de r\u00e9actifs de Grignard

Selon un article r\u00e9cent du groupe Murphy : “[...] *Although the transformation is extremely useful, the reactivity of the organometallic reagents that react with Weinreb amides must be taken into account when planning synthetic transformations. Reagents such as DIBAL-H, LiAlH<sub>4</sub>, Grignard and organolithium reagents are incompatible with a number of functional groups. It would be a significant advance if less aggressive conditions could be found for effecting the same transformations [...]*”.<sup>311</sup> Pour ce faire, des phosphoranes peuvent \u00eatre utilis\u00e9s comme nucl\u00e9ophiles alternatifs afin de former des c\u00e9tones (**Sch\u00e9ma 152**).

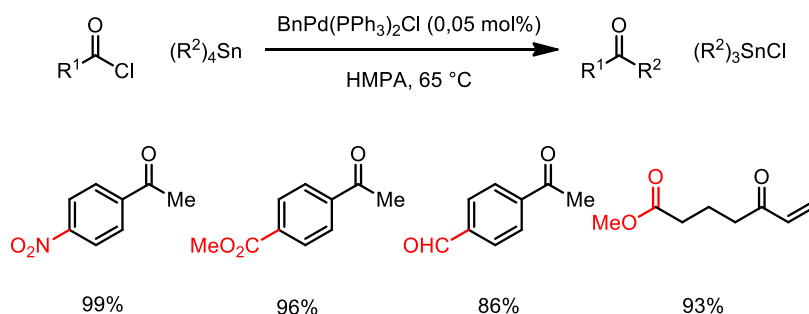
**Schéma 152.** Addition de phosphoranes sur des amides de Weinreb

Il existe plusieurs autres façons classiques de bâtir une cétone ou une cétimine sans employer des réactifs très nucléophiles. Par exemple, le groupe de Stille a développé une méthode catalytique de couplage entre un chlorure d'acyle et un réactif d'organostannane (**Schéma 153**).<sup>312</sup> Les réactifs d'organostannanes sont très peu nucléophiles en comparaison avec les réactifs de Grignard ou les organolithiens, ce qui engendre une chimiosélectivité élevée vis-à-vis différents groupements (mis en évidence en rouge). Or, un désavantage marqué de cette méthode provient du fait que les organostannanes sont très toxiques. De plus, les chlorures d'acyle ne sont pas des espèces très stables sur la paillasse et ils doivent normalement être synthétisés préalablement à partir d'acides carboxyliques correspondants.

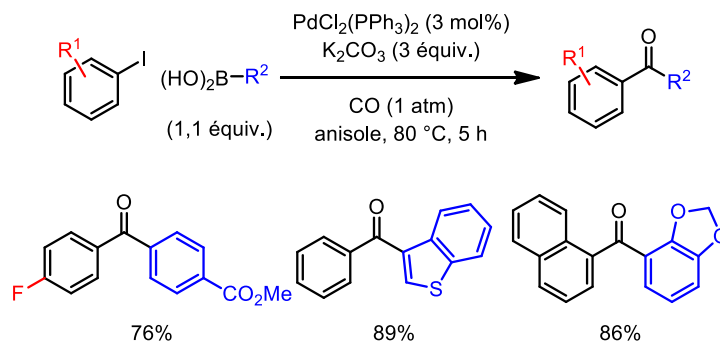
Afin de contourner ces problèmes, différents nucléophiles peuvent être utilisés afin de remplacer l'étain dans la réaction.<sup>313</sup> De plus, des méthodes de carbonylation catalytiques peuvent être employées afin d'éviter les chlorures d'acyles (**Schéma 154**).<sup>314</sup> Or ces méthodes sont limitées à la formation de dérivés possédant au moins un substituant insaturé. Malgré ces avancements en catalyse, il reste néanmoins qu'une méthode directe et chimiosélective de formation de cétones en présence de groupements électrophiles reste souhaitable.

En plus de la chimiosélectivité, le développement de conditions d'addition de nucléophiles organométalliques sur des amides activés procurerait alors les mêmes avantages que les amides de Weinreb. Il n'est pas étonnant que la méthode de Weinreb reste à ce jour la plus utilisée : elle est versatile, facilement transposable sur grande échelle et elle procure des cétones avec un contrôle prédictible. De plus, les amides de Weinreb sont stables sur la paillasse et ils ont été utilisés à maintes reprises dans des synthèses totales de produits naturels complexes.<sup>315</sup> Qui plus est, la méthode développée ne serait par limitée au groupement *N,O*-diméthylhydroxyamine (ou à ses dérivés morpholine<sup>316</sup> et  $\beta$ -dialkylamine<sup>281</sup>).

**Schéma 153.** Acylation catalytique d'organostannanes en présence d'un complexe de palladium



**Schéma 154.** Carbonylation d'iodures d'aryle en présence d'acides boroniques

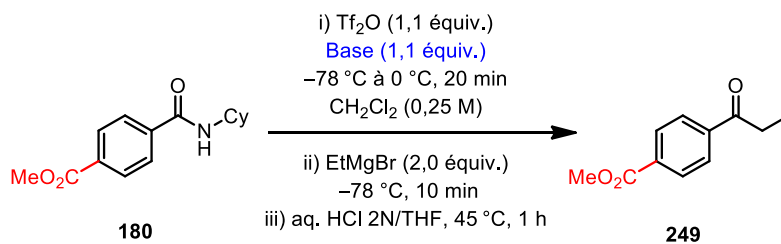


### 5.3.2 Développement et optimisation de la méthode de formation de cétones/cétimines

Dans un premier temps, nous avons premièrement identifié l'amide **180** possédant un groupement ester comme étant un candidat parfait pour le développement et l'optimisation de la méthode. En effet, ce groupement ne tolère généralement pas les conditions de formation de cétones à partir d'amides de Weinreb (voir **Schémas 150** et **151**).<sup>275</sup>

De plus, le EtMgBr a été désigné comme étant le nucléophile modèle pour la réaction puisqu'il est facilement accessible et commercialement disponible. Intuitivement, ce nucléophile n'est toutefois pas le choix idéal puisque nous avons déduit précédemment qu'un contrôle de la réduction peut être obtenu lorsqu'un hydrure peu nucléophile est employé (voir section **5.2**).

**Tableau 41.** Variation de la base lors de l'étape d'activation de l'amide **180**

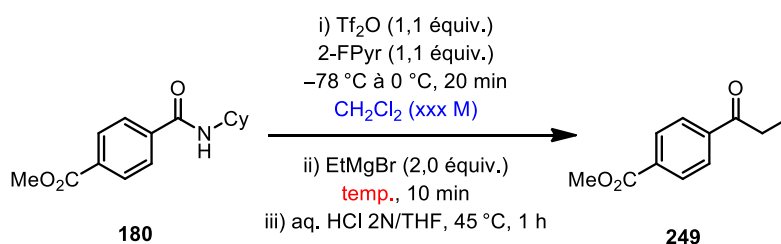


Entrée	Base	Rendement <b>249</b> (%) <sup>a</sup>
1	Aucune	36
2	2-fluoropyridine	49
3	2-chloropyridine	40
4	2,6-dichloropyridine	35
5	2-picoline	32
6	2-méthoxypyridine	45

<sup>a</sup> Rendement obtenu par analyse du brut par  $^1\text{H}$  RMN utilisant le  $\text{Ph}_3\text{CH}$  comme standard interne.

Nonobstant ce choix contradictoire, nous avons premièrement varié la nature et la présence de la base dans la réaction d'activation (**Tableau 41**). Selon le **Tableau 41**, l'addition de EtMgBr à l'amide **180** activé procure la cétone **249** avec des rendements modestes pour toutes les bases testées. Dans tous les cas, l'ester reste intact à la suite de l'hydrolyse acide en présence de HCl 2N. À l'instar des réductions d'amides, la 2-fluoropyridine donne le meilleur rendement pour l'addition du réactif de Grignard.

**Tableau 42.** Variation de la concentration et de la température de la réaction

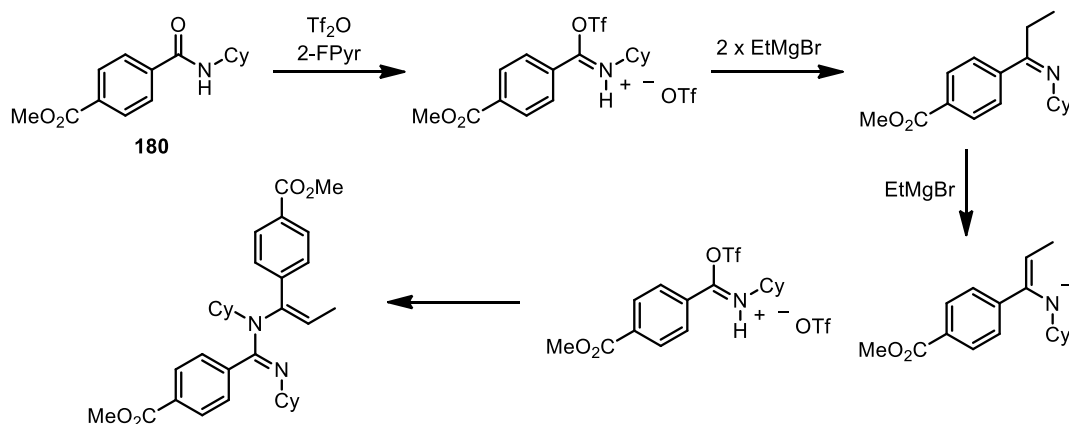


Entrée	Température ( $^\circ\text{C}$ )	Concentration (M)	Rendement <b>249</b> (%) <sup>a</sup>
1	0	0,25	12
2	-20	0,25	26
3	-40	0,25	29
4	-78	0,25	49
5	-95	0,10	75
6	-95	0,25	69
7	-95	0,40	51
8	-95	0,60	38
9	-95	0,80	23
10	-95	1,00	21
11	-78	0,10	71
12	-78	0,05	80

<sup>a</sup> Rendement obtenu par analyse du brut par  $^1\text{H}$  RMN utilisant le  $\text{Ph}_3\text{CH}$  comme standard interne.

La concentration de l'amide dans le  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  ainsi que la température de la réaction ont été variées (**Tableau 42**). L'addition du réactif de Grignard à des basses températures (entrées 4 et 5) procure de meilleurs rendements que lorsque le  $\text{EtMgBr}$  est ajouté entre  $0^\circ\text{C}$  et  $-40^\circ\text{C}$  (entrée 1 à 3). En outre, plus la réaction est concentrée, plus le rendement chute. La température de  $-78^\circ\text{C}$  a été choisie plutôt que  $-95^\circ\text{C}$  pour des raisons pratiques. À cette température, lorsque l'amide est dilué à 0,05 M dans le dichlorométhane, la cétone est isolée avec un rendement de 80%. Cet effet provenant de la dilution peut être expliqué par une réaction parasite entre le réactif de Grignard et l'imine formée au cours de la réaction (**Schéma 155**).

**Schéma 155.** Réaction parasite entre l'imine et l'amide activé

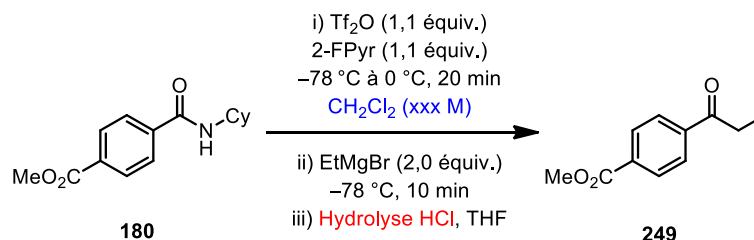


La formation d'une amidine est comparable à la réaction parasite observée lors des réductions d'amides en présence du HEH (voir **Schéma 137**). Une réaction de dimérisation similaire a également été rapportée par le groupe de Wang.<sup>317</sup> Il est alors logique de diluer le milieu réactionnel afin d'éviter cette réaction de dimérisation. L'hydrolyse et le temps d'addition du réactif du Grignard ont alors été optimisés (**Tableau 43**). L'addition du Grignard en une portion se doit d'être rapide afin d'éviter la réaction de dimérisation. De plus, le milieu réactionnel a été dilué encore à une concentration optimale de 0,044 M. Également, vu que les cétimine sont plus stable à l'hydrolyse que les aldimines, l'hydrolyse doit être chauffée à  $60-70^\circ\text{C}$  dans un mélange de 0,5 N HCl aqueux et de THF pendant 2 heures. Heureusement, la cétone **249** est récupérée avec un rendement



pratiquement quantitatif lorsque le EtMgBr est ajouté à  $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$  et que l'imine est hydrolysée pendant 2 heures à  $65\text{ }^{\circ}\text{C}$  (entrée 7).

**Tableau 43.** Optimisation de la concentration et des conditions d'hydrolyse de la cétimine



Entrée	Concentration (M)	Temps d'addition (min)	Température hydrolyse ( $^{\circ}\text{C}$ )	Temps hydrolyse (h)	Rendement <b>249</b> (%) <sup>a</sup>
1	0,05	5	45	1 (HCl 2,0 N)	80
2	0,05	<30 sec	45	1 (HCl 2,0 N)	85
3	0,05	2	45	1 (HCl 2,0 N)	81
4	0,05	20	45	1 (HCl 2,0 N)	70
5	0,044	<30 sec	45	1 (HCl 2,0 N)	87
6	0,044	<30 sec	65	1 (HCl 0,5 N)	89
7	0,044	<30 sec	65	2 (HCl 0,5 N)	99
8	0,044	<30 sec	65	3 (HCl 0,5 N)	89

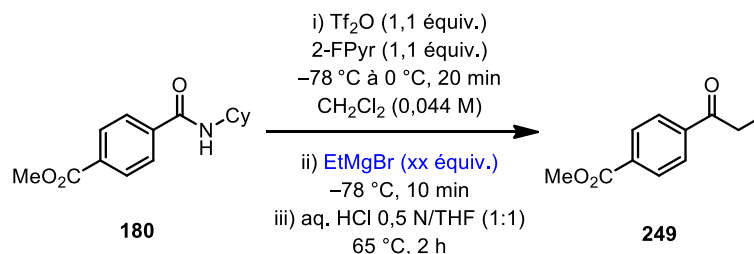
<sup>a</sup> Rendement obtenu par analyse du brut par  $^1\text{H}$  RMN utilisant le  $\text{Ph}_3\text{CH}$  comme standard interne.

Étonnamment, l'addition est totalement chimiosélective, puisqu'aucun produit de polyaddition sur l'ester n'a été observé. Cette observation est contradictoire avec notre hypothèse de départ sur l'utilisation de réactifs organométalliques peu nucléophiles. Il existe deux raisons simples qui expliquent cette chimiosélectivité en présence de réactifs de Grignard. Premièrement, le triflate de *O*-triflyliminium est nettement plus électrophile que l'ester et l'imine formée lors de la réaction. De ce fait, la vitesse d'addition de nucléophiles sur le triflate de *O*-triflyliminium est nettement plus rapide que la vitesse d'addition sur ces autres fonctionnalités. En deuxième lieu, l'unité carbonyle de l'imine formée est considérablement peu électrophile puisqu'elle s'énolise facilement en conditions

basiques.<sup>318</sup> L'addition du réactif de Grignard à une basse température minimise alors les réactions indésirables de polyaddition sur l'ester et sur l'imine.

Selon le mécanisme de la réaction illustré au **Schéma 155**, deux équivalents de réactif de Grignard sont nécessaires afin d'obtenir l'imine souhaitée. L'addition de plus de deux équivalents de nucléophile favorise alors la formation de l'énamine. Afin de vérifier l'effet de la quantité de Grignard sur la chimiosélectivité et l'efficacité de la réaction, la quantité en EtMgBr a été variée (**Tableau 44**). L'addition d'un excès de réactif de Grignard procure un excellent rendement pour la cétone **249**. En effet, jusqu'à 5,00 équivalents de nucléophile peuvent être additionnés sans réaliser une baisse de rendement pour le produit voulu.

**Tableau 44.** Variation de la quantité de EtMgBr

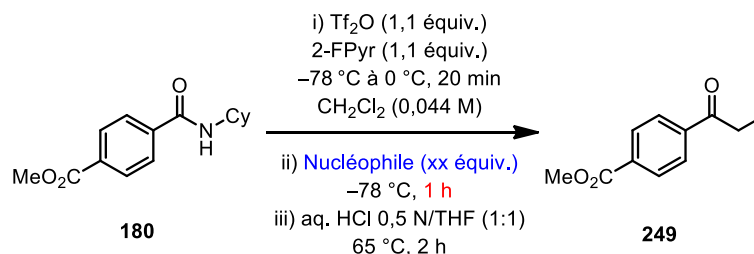


Entrée	EtMgBr (équiv.)	Rendement <b>249</b> (%) <sup>a</sup>
1	1,50	74
2	1,75	93
3	2,00	99
4	2,50	99
5	3,00	99
6	4,00	99
7	5,00	99
8	6,00	85

<sup>a</sup> Rendement obtenu par analyse du brut par <sup>1</sup>H RMN utilisant le Ph<sub>3</sub>CH comme standard interne.

Avant de vérifier l'étendue de la réaction, nous avons finalement varié la nature du nucléophile ajouté à l'amide activé (**Tableau 45**).

**Tableau 45.** Variation de la nature du nucléophile



Entrée	Nucléophile	Quantité (équiv.)	Rendement <b>249</b> (%) <sup>a</sup>
1	EtMgBr	2,0	87
2	EtLi	2,0	63
3	EtCu <sup>b</sup>	2,0	0
4	(Et) <sub>2</sub> CuMgBr <sup>c</sup>	1,0	35
5	(Et) <sub>2</sub> CuMgBr <sup>c</sup>	2,0	82
6	EtMgBr + CuI	2,0 +0,2	89
7	Et <sub>2</sub> Zn	2,0	82 <sup>f</sup>
8	EtZnI	2,0	33 <sup>f</sup>
9	Et <sub>3</sub> In <sup>d</sup>	1,0	30 <sup>f</sup>
10	EtCeCl <sub>2</sub> <sup>e</sup>	2,0	15 <sup>f</sup>

<sup>a</sup> Rendement obtenu par analyse du brut par <sup>1</sup>H RMN utilisant le Ph<sub>3</sub>CH comme standard interne. <sup>b</sup> Synthétisé à partir de EtMgBr (1,0 équiv.) et CuI (1,0 équiv.). <sup>c</sup> Synthétisé à partir de EtMgBr (2,0 équiv.) et CuI (1,0 équiv.). <sup>d</sup> Synthétisé à partir de InCl<sub>3</sub> (1,0 équiv.) et EtLi (3,0 équiv.). <sup>e</sup> Synthétisé à partir de CeCl<sub>3</sub> (1,0 équiv.) et EtLi (1,0 équiv.). <sup>f</sup> Réaction effectuée à t.a. plutôt qu'à  $-78\text{ }^\circ\text{C}$ .

Différents réactifs organométalliques ont été testés afin de trouver des alternatives au EtMgBr. Les réactifs peu nucléophiles tels le (Et)<sub>2</sub>CuMgBr et le Et<sub>2</sub>Zn permettent également d'obtenir la cétone **249** avec un rendement acceptable (entrées 5 et 7). L'ajout de EtLi procure un rendement moyen pour la cétone, mais n'est pas reproductible (entrée 3).

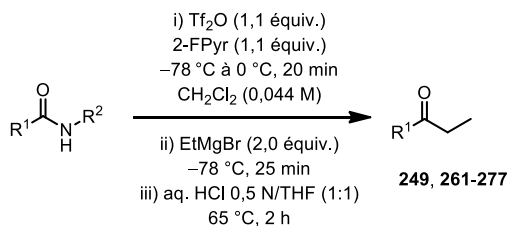
Le EtCu, EtZnI, Et<sub>3</sub>In et le EtCeCl<sub>2</sub> ne procurent pas de bons rendements pour la cétone et produisent plusieurs autres sous-produits non identifiables (entrées 3, 8, 9 et 10).

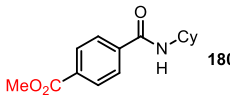
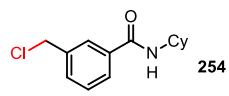
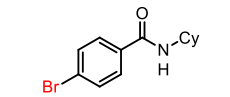
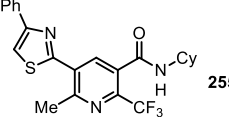
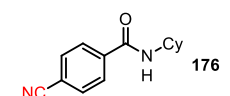
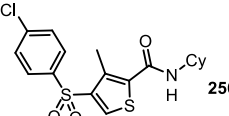
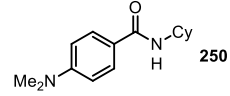
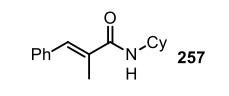
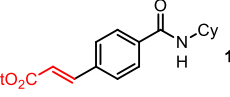
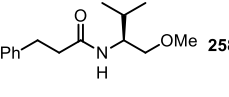
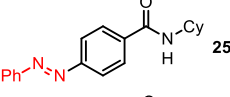
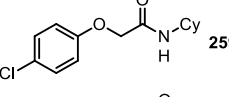
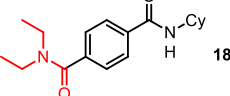
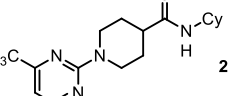
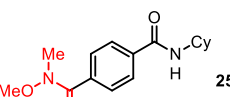
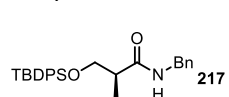
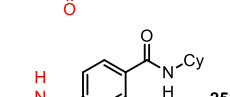
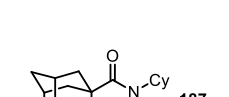
### 5.3.3 Étendue de la méthode de formation de cétones/cétimines

#### 5.3.3.1 Variation des fonctionnalités électrophiles sur l'amide

L'étendue de la réaction a alors été sondée en modifiant les groupements électrophiles sur l'amide tout en gardant constante la nature du nucléophile (**Tableau 46**). Pour ce faire, le EtMgBr a premièrement été employé afin de comparer la réactivité de différents amides. Les cétones ont été isolées à la suite d'une hydrolyse acide puisqu'elles sont plus stables que les cétimines sur gel de silice. De façon générale, différents groupements électrophiles tolèrent les conditions optimales d'addition de EtMgBr. En effet, des groupements tels un nitrile, un bromure d'aryle, un ester  $\alpha,\beta$ -insaturé, un composé azo, un amide tertiaire et un chlorure d'alkyle sont tolérés (entrées 2, 3, 5, 6, 7 et 10). Un amide de Weinreb reste également intact lorsque l'amide secondaire est activé sélectivement. Étonnamment, un benzamide secondaire activé possédant un groupement *N*-alkyle portant également un groupement *N*-phénylamide activé peut être alkylé sélectivement en présence d'excès de EtMgBr (3,5 équiv., entrée 9). Des amides pharmacophoriques<sup>319</sup> sont aussi transformés chimiosélectivement en cétones suivant les conditions optimales (entrées 11, 12 et 16). Des groupements alcényle et alkyle peuvent remplacer les benzamides dans les conditions optimales sans observer une baisse dans l'efficacité de l'alkylation (entrées 13, 14 et 15). Comme pour les réductions, la cétone **276** est récupérée avec très peu de racémisation (>93 %ee) suite à l'alkylation d'un amide chiral dérivé de l'ester de Roche (98 %ee) et de l'hydrolyse acide de l'imine. Pour tous ces exemples, la cétone est le produit majoritaire de la réaction et aucun produit de polyaddition n'a été observé par <sup>1</sup>H RMN du brut. Malheureusement, cette chimiosélectivité ne s'applique pas à toutes les amides et certains groupements hautement électrophiles sont incompatibles (**Schéma 156**).

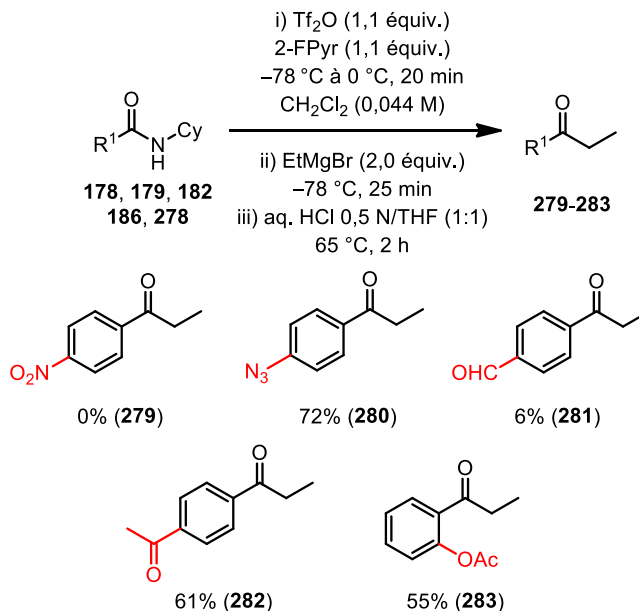
Tableau 46. Variation de la nature de l'amide



Entrée	Amide	Rdt. (%) <sup>a</sup>	Entrée	Amide	Rdt. (%) <sup>a</sup>
1	 180	96 ( <b>249</b> )	10	 254	88 ( <b>269</b> )
2	 250	74 ( <b>261</b> )	11	 255	99 <sup>b</sup> ( <b>270</b> )
3	 176	92 ( <b>262</b> )	12	 256	98 ( <b>271</b> )
4	 250	72 ( <b>263</b> )	13	 257	95 ( <b>272</b> )
5	 185	84 ( <b>264</b> )	14	 258	84 ( <b>273</b> )
6	 251	72 ( <b>265</b> )	15	 259	87 ( <b>274</b> ) 84 <sup>d</sup>
7	 184	94 <sup>b</sup> ( <b>266</b> )	16	 260	96 ( <b>275</b> )
8	 252	87 <sup>b</sup> ( <b>267</b> )	17	 217	94 <sup>e</sup> ( <b>276</b> )
9	 253	60 <sup>c</sup> ( <b>268</b> )	18	 187	75 <sup>f</sup> ( <b>277</b> )

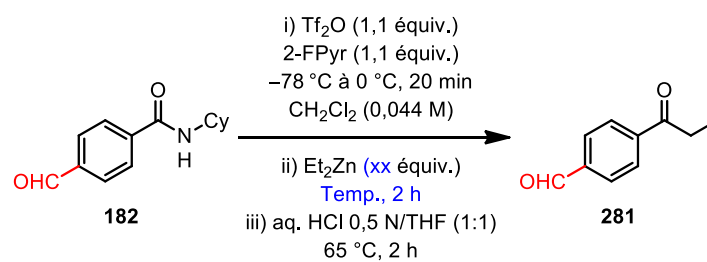
<sup>a</sup> Rendement isolé sur une échelle de 1,0 mmol d'amide. <sup>b</sup> L'activation de l'amide a été effectuée à  $-78\text{ }^\circ\text{C}$  pour 1 h, puis  $-20\text{ }^\circ\text{C}$  pour 1 h puis t.a. pour 10 min. <sup>c</sup>  $\text{Tf}_2\text{O}$  (2,2 équiv.), 2-FPyr (2,2 équiv.),  $-78\text{ }^\circ\text{C}$  à t.a. pour 40 min puis  $\text{EtMgBr}$  (3,5 équiv.). <sup>d</sup> Rendement isolé sur une échelle de 13,5 mmol d'amide. <sup>e</sup> L'amide **217** et la cétone **276** sont mesurés à  $>93\%$  ee. <sup>f</sup> L'activation de l'amide a été effectuée à  $-78\text{ }^\circ\text{C}$  pour 10 min, puis t.a. pour 10 min.

**Schéma 156.** Addition de EtMgBr sur des amides possédant des groupements incompatibles avec la méthode



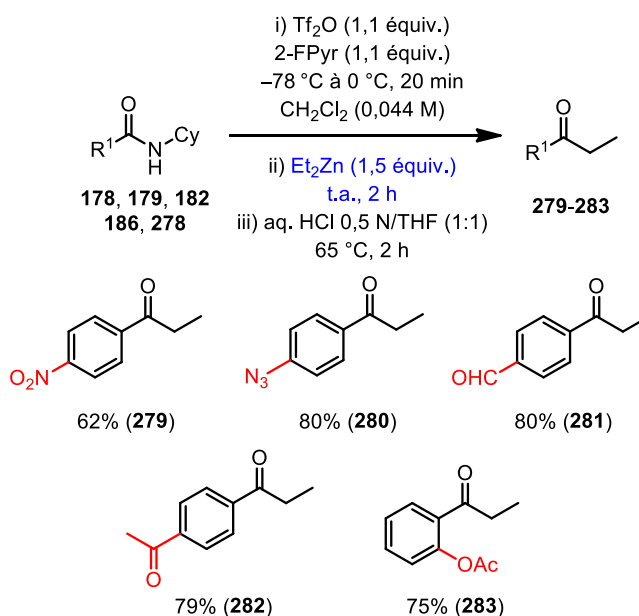
L'addition de EtMgBr sur des amides possédant un groupement nitro, azoture, aldéhyde, cétone ou acétate d'aryle n'est que partiellement (ou nullement) chimiosélective pour l'amide activé. Afin d'obtenir une meilleure chimiosélectivité, la nature du nucléophile a été modifiée pour un réactif organométallique moins agressif. Selon le **tableau 45**, le diéthylzinc et le diéthylcuprate donnent des rendements comparables au EtMgBr. Puisque le diéthylzinc est commercialement disponible, nous avons donc optimisé l'addition de  $\text{Et}_2\text{Zn}$  sur l'amide activé possédant un groupement aldéhyde (**Tableau 47**). L'addition de  $\text{Et}_2\text{Zn}$  est optimale à température ambiante puisque le rendement chute au fur et à mesure que la température baisse (entrées 1-7). De plus, 1,5 équivalents de  $\text{Et}_2\text{Zn}$  donne un rendement acceptable tout en évitant d'ajouter un excès de nucléophile.

Avec ces conditions plus douces, nous avons ensuite approfondi l'étendue de la réaction en incluant les fonctionnalités non compatibles avec les réactifs de Grignard (**Schéma 157**).

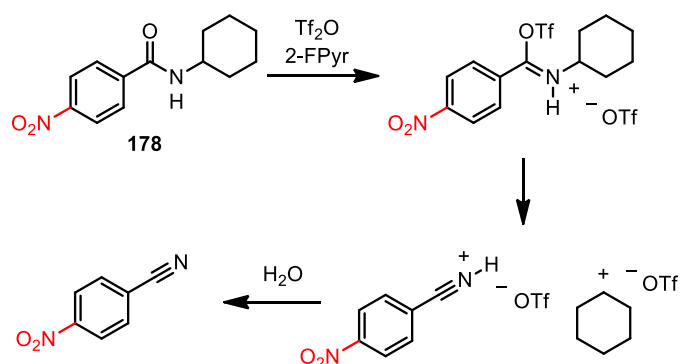
**Tableau 47.** Optimisation de l'addition de diéthylzinc

Entrée	$\text{Et}_2\text{Zn}$ (équiv.)	Température ( $^\circ\text{C}$ )	Rendement <b>281</b> (%) <sup>a</sup>
1	2,0	-78	10
2	2,0	-40	37
3	2,0	-30	55
4	2,0	-20	59
5	2,0	-10	42
6	2,0	0	64
7	2,0	t.a.	72
8	1,1	t.a.	61
9	1,3	t.a.	67
10	1,5	t.a.	75
11	1,8	t.a.	73
12	2,2	t.a.	74
13	2,5	t.a.	77
14	3,0	t.a.	67

<sup>a</sup> Rendement obtenu par analyse du brut par  $^1\text{H}$  RMN utilisant le  $\text{Ph}_3\text{CH}$  comme standard interne.

**Schéma 157.** Étendue de la réaction utilisant le Et<sub>2</sub>Zn

Contrairement à l'EtMgBr, l'addition de Et<sub>2</sub>Zn est chimiosélective pour la formation des produits **280-283** puisqu'aucun produit secondaire de polyaddition n'a été observé. Seul le *N*-cyclohexyl-4-nitrobenzamide donne un rendement plus modeste pour **279** (62%). En effet, ce type d'amide possédant des groupements électroattracteurs ont une propension à se décomposer lors de l'étape d'activation électrophile *via* une réaction de type rétro-Ritter (**Schéma 158**).<sup>320</sup>

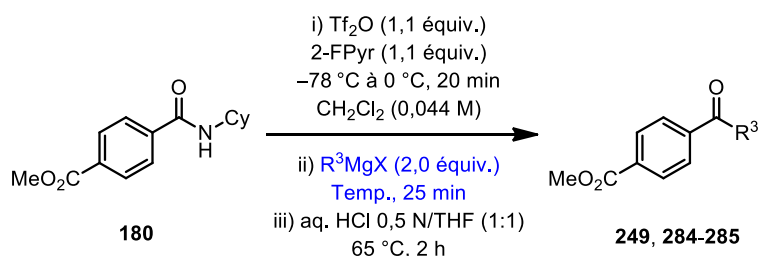
**Schéma 158.** Décomposition via une réaction de rétro-Ritter



### 5.3.3.2 Variation de la nature du réactif de Grignard/diorganozinc

Après le succès obtenu avec l'addition de EtMgBr et de Et<sub>2</sub>Zn sur différents amides activés, la nature du groupement transféré a été variée. Pour ce faire, des réactifs de Grignard commercialement disponibles ont été ajoutés à des amides activés possédant un groupement ester modèle. Or, lorsque des nucléophiles encombrés tels CyMgCl ou IsoprenylMgBr sont ajoutés dans les conditions optimales, de faibles rendements ont été observés (**Tableau 48**).

**Tableau 48.** Optimisation de la température d'addition en fonction de la nature du réactif de Grignard



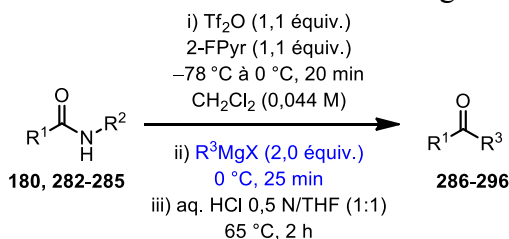
Entrée	R <sup>3</sup> MgX	Température (°C)	Rendement (%) <sup>a</sup>
1	CyMgCl	-78	21 ( <b>284</b> )
2	IsoprenylMgBr	-78	40 ( <b>285</b> )
3	EtMgBr	-78	99 ( <b>249</b> )
4	CyMgCl	-78 à t.a.	81 ( <b>284</b> )
5	CyMgCl	0	86 ( <b>284</b> )
6	IsoprenylMgBr	0	84 ( <b>285</b> )
7	EtMgBr	-78 à t.a.	87 ( <b>249</b> )
8	EtMgBr	0	83 ( <b>249</b> )

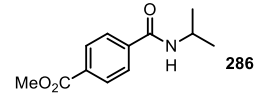
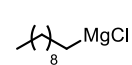
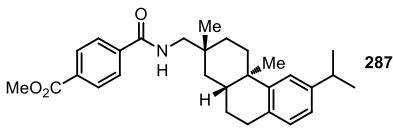
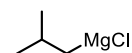
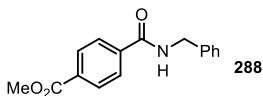
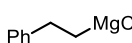
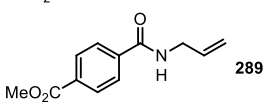
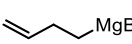
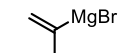
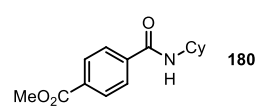
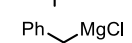
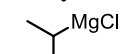
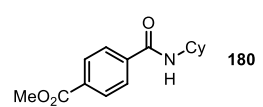
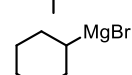
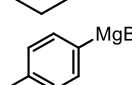
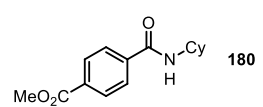
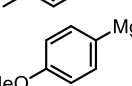
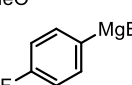
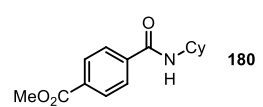
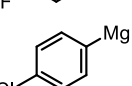
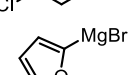
<sup>a</sup> Rendement obtenu par analyse du brut par <sup>1</sup>H RMN utilisant le Ph<sub>3</sub>CH comme standard interne.

À la suite d'une réoptimisation sommaire de la température, l'ajout de ces mêmes réactifs de Grignard à 0 °C a permis de rétablir la réactivité envers l'amide activé (entrées 5 et 6).

Curieusement, l'addition de EtMgBr à 0 °C ne procure pas un meilleur rendement que lorsque ce-dernier est ajouté à -78 °C.

**Tableau 49.** Étendue de la réaction en fonction du réactif organométallique



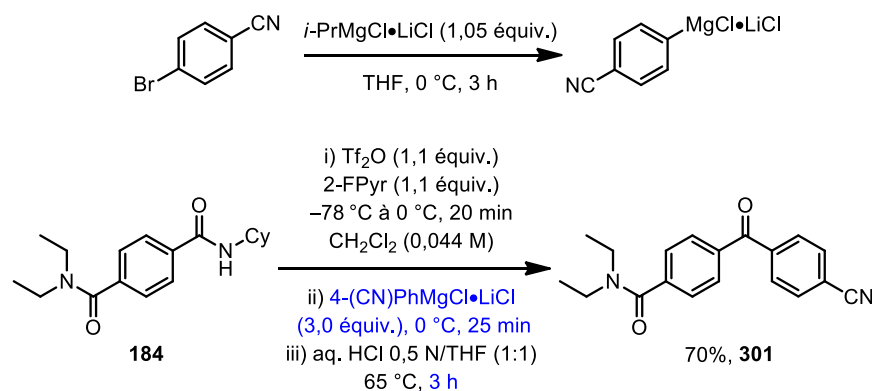
Entrée	Amide	R <sup>3</sup> MgX	Rendement (%) <sup>a</sup>
1	 286		86 (290) <sup>b</sup>
2	 287		94 (291)
3	 288		90 (292)
4	 289		90 (293)
5			87 (285)
6	 180		92 (294)
7			92 (295)
8	 180		75 (284)
9			89 (296) <sup>c</sup>
10	 180		92 (297) <sup>c</sup>
11			99 (298) <sup>c</sup>
12	 180		98 (299) <sup>c</sup>
13			68 (300) <sup>c,d</sup>

<sup>a</sup> Rendement isolé sur une échelle de 1,0 mmol d'amide. <sup>b</sup> Addition de *n*-DecylMgCl à -20 °C au lieu de 0 °C. <sup>c</sup> Hydrolyse de l'imine pour 3 heures au lieu de 2 heures. <sup>d</sup> 3,0 équivalents de réactif de Grignard a été ajouté au lieu de 2,0 équivalents.

Règle générale, lorsque les réactifs de Grignard sont moins encombrés (ou moins basiques), il faut les ajouter à 0 °C afin d'obtenir un rendement appréciable (**Tableau 49**). L'addition de *n*-DecylMgCl procure un rendement plus élevé lorsqu'il est ajouté à -20 °C au lieu de 0 °C ou -78 °C. L'addition de chaînes alkyle primaires et secondaires donne de bons rendements pour les cétones correspondantes (entrées 1-4 et 6-8). De plus, des réactifs de Grignard possédant un groupement aryle ou alcényle donnent d'excellents rendements pour les cétones même si aucun proton énolisable n'est accessible (entrées 5, 9-12). Or, les imines possédant deux groupements aryle sont nettement plus stables que les imines possédant des groupements énolisables et l'hydrolyse doit être chauffée à 65 °C pendant 3 heures au lieu de 2 heures. Tous les réactifs de Grignard utilisés sont commercialement disponibles, sauf le 2-furanylmgBr qui a été synthétisé à partir du réactif d'organolithium correspondant (entrée 13). Le groupement sur l'azote de l'amide peut également être varié pour un substituant *iso*-propyle, (+)-déhydroabiéthyle, benzyle ou allyle.

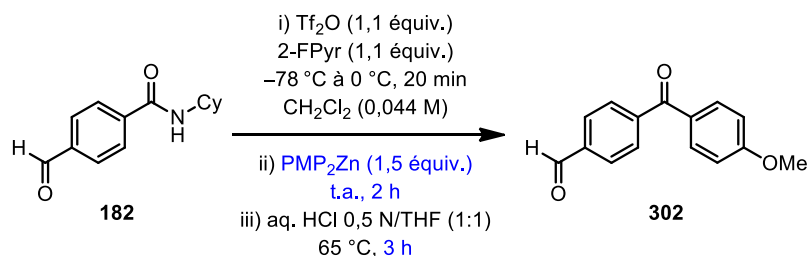
Afin d'étendre le concept de chimiosélectivité à l'utilisation de nucléophiles plus fonctionnalisés, la méthode de formation de réactifs de Grignard popularisée par le groupe Knochel a été utilisée (**Schéma 159**).<sup>321</sup> Premièrement, l'amide **180** a été employé avec un excès de bromure de 4-cyanophénylmagnésium. Or, la cétone correspondante co-élue sur gel de silice avec le biphényle formé par l'excès de réactif de Grignard utilisé. Alternativement, l'amide tertiaire **184**, plus polaire, a été employé avec succès dans les conditions optimales.

**Schéma 159.** Addition d'un réactif de Grignard fonctionnalisé



De plus, un réactif d'organozinc fonctionnalisé, tel le di(4-méthoxyphényl)zinc ((PMP)<sub>2</sub>Zn), peut remplacer le Et<sub>2</sub>Zn dans la réaction avec l'amide **182** possédant un groupement aldéhyde (**Schéma 160**). Ce réactif s'additionne sélectivement sur l'amide activé et non sur l'aldéhyde.

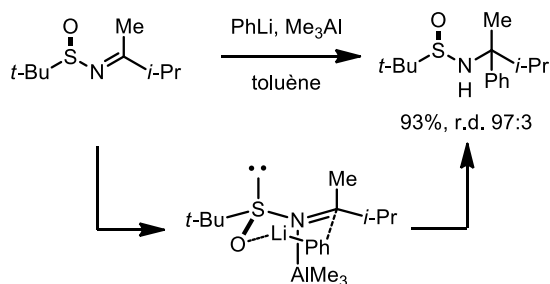
**Schéma 160.** Addition chimiosélective de (PMP)<sub>2</sub>Zn sur l'amide activé **182** possédant un aldéhyde



### 5.3.3.3 Isolation de cétimines stables

Après avoir synthétisé plusieurs cétones en variant la nature de l'amide et du nucléophile, nous nous sommes intéressés à isoler des cétimines. Les cétimines sont des substrats très utiles pour la formation d'amines  $\alpha$ -chirales et de ligands employés en catalyse. Par exemple, les cétimines dérivées du *tert*-butanesulfonamide chiral sont employées couramment en synthèse organique pour la formation d'amines  $\alpha,\alpha$ -disubstituées (ou carbinamines tertiaires) (**Schéma 161**).<sup>322</sup>

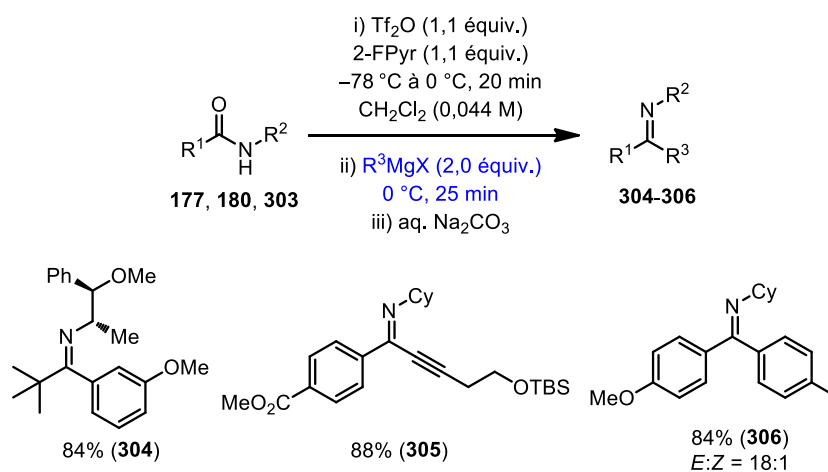
**Schéma 161.** Synthèse d'amines  $\alpha,\alpha$ -disubstituées à partir de cétimines chirales d'Ellman



Comme pour les réductions d'amides, les cétimines suffisamment stables peuvent être isolées suite à un parachèvement aqueux en conditions basiques. Or, dans le cas des cétimines, les sous-produits de la réaction ne peuvent pas être séparés par évaporation sous

vide. En effet, les sous-produits de dimérisation des réactifs de Grignard ne sont pas nécessairement volatiles (ex : p. éb biphenyl = 255 °C). Les imines sont alors purifiées par chromatographie flash sur gel de silice neutralisée par de la triéthylamine ou sur alumine basique (**Schéma 162**). L'addition de réactifs de Grignard dérivés d'alcynes procure des imines stables à l'hydrolyse et à la purification. De plus, l'addition de 3-(MeO)PhMgBr et de *p*-TolylMgBr sur des amides ne possédant pas de groupements énolisables donne de bons rendements pour les imines correspondantes.

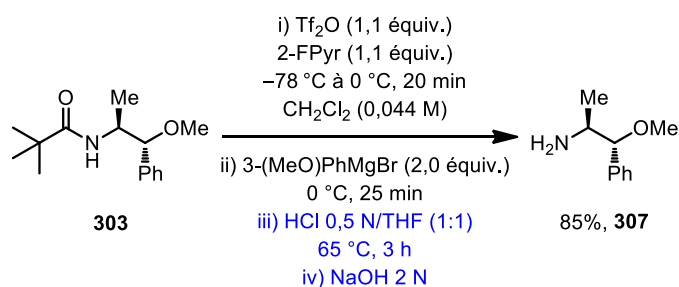
**Schéma 162.** Formation d'imines par un parachèvement aqueux basique



### 5.3.3.4 Hydrolyse et isolation d'une amine primaire

Une variété de cétones ont été isolées suite à l'hydrolyse acide des cétimines. Or, un équivalent d'amine primaire est également libéré lors de cette étape. Cette amine est normalement soluble dans le milieu acide et complètement éliminée lors du parachèvement. Il est pourtant envisageable d'isoler cette amine en basifiant la phase aqueuse et en effectuant une série d'extractions avec un solvant organique. Un exemple de cette technique de purification par extraction acido-basique a été démontré au **Schéma 163**. L'addition de 3-(MeO)PhMgBr à un amide activé dérivé de la noréphédrine produit la cétimine convoitée qui est ensuite hydrolysée en milieu acide. L'amine **307** (85%) est alors isolée par extraction au  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  à la suite de la neutralisation de la phase aqueuse acide avec un excès de NaOH (2 N).

**Schéma 163.** Isolation d'une amine primaire par extraction

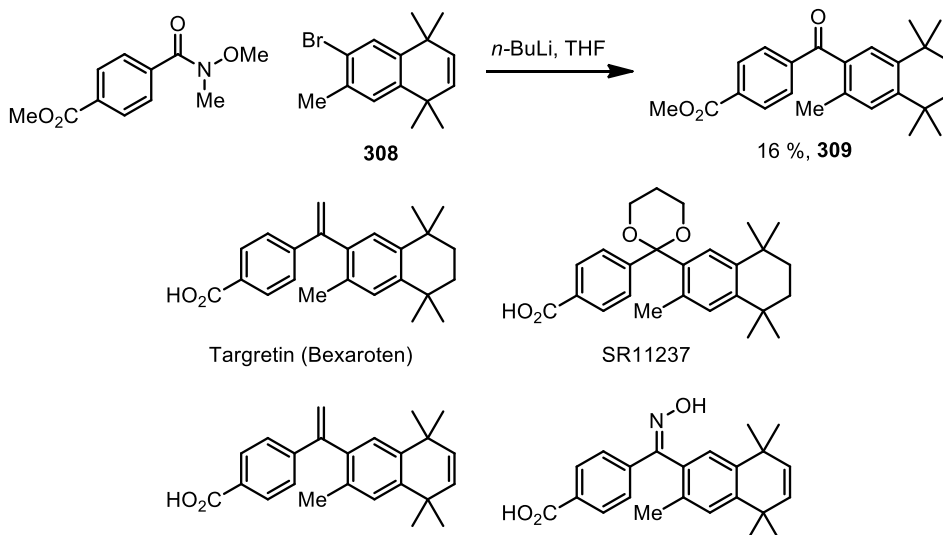


### 5.3.4 Applications de la méthode de formation de cétones

#### 5.3.4.1 Synthèse formelle d'analogues de la Targretin

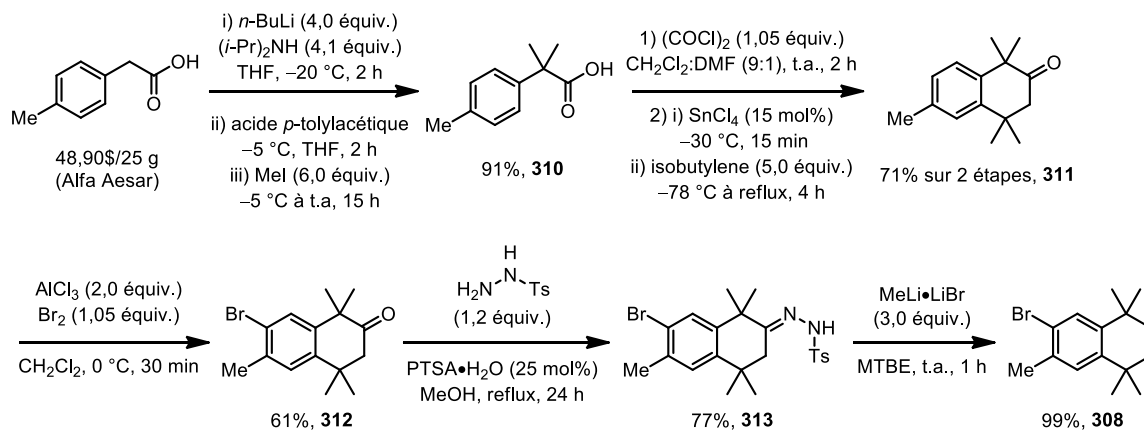
La chimiosélectivité est importante à considérer lors du développement d'une route synthétique vers un médicament ou un produit naturel.<sup>270,323</sup> Afin de comparer notre méthode à celle développée par le groupe Weinreb, un cas problématique de formation de cétone à partir d'un amide de Weinreb a été identifié dans la littérature. En effet, selon une étude effectuée par un groupe de chimie des procédés de la compagnie Eli Lilly, l'addition d'un organolithien sur un amide de Weinreb possédant un groupement ester pour former la cétone **309** s'est avéré problématique (**Schéma 164**).<sup>324</sup> Cette cétone obtenue est employée subséquemment pour la synthèse d'analogues du médicament Targretin (ou bexarotène). Le Targretin est un agent antinéoplasique développé par la compagnie Ligand Pharmaceuticals.<sup>325</sup> À la suite de l'étude de ses effets thérapeutiques en phase 4, sa commercialisation a été approuvée en 2000 par la FDA. Il est prescrit sous forme orale pour le traitement du cancer du poumon et du sein. Certains de ses dérivés ont également été identifiés comme étant des agonistes de récepteurs rétinoïdes-X vers un traitement du diabète de type 2 (non dépendants de l'insuline).<sup>326</sup> De plus, selon une étude menée par le groupe Landreth, du département de neurosciences du Case Western Reserve University, en 2012, le Targretin permet d'induire l'élimination transitoire de plaques beta-amyloïdes, notamment retrouvées chez des patients atteints de la maladie d'Alzheimer.<sup>327</sup> Ces résultats sont toutefois mitigés par certaines études récentes.<sup>328</sup>

**Schéma 164.** Addition problématique d'un organolithien sur un amide de Weinreb



Dans un premier temps, la séquence synthétique vers le bromure d'aryle **308** a été reproduite avec succès sur une grande échelle (**Schéma 165**).<sup>324</sup>

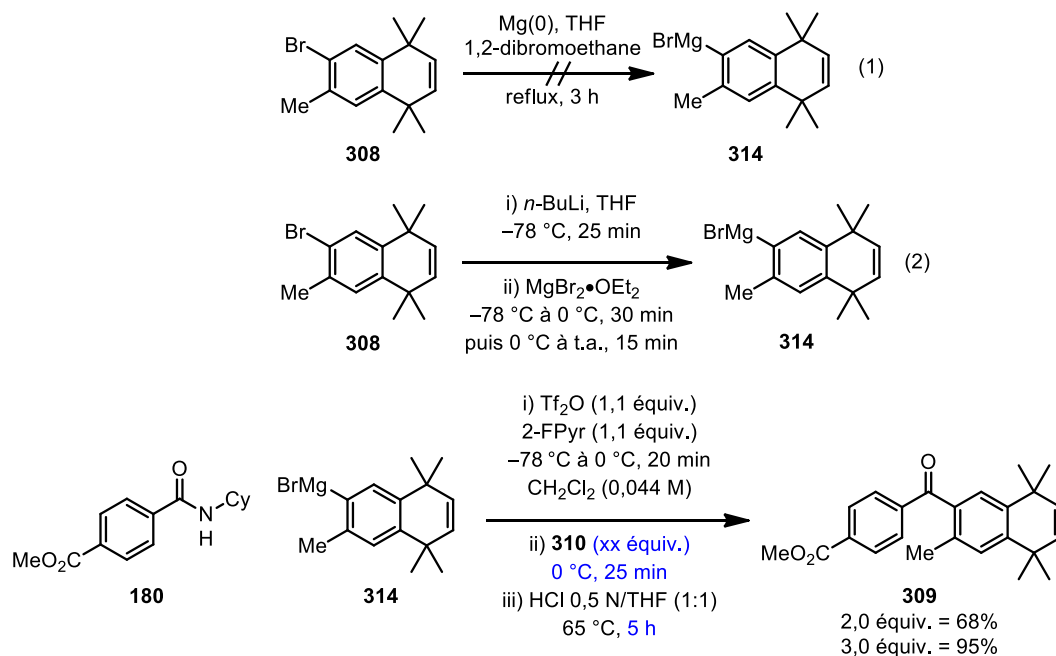
**Schéma 165.** Synthèse du précurseur du réactif de Grignard



L'acide *p*-toluylacétique est premièrement déprotoné par LDA, puis doublement méthylyé avec l'iodure de méthyle. L'acide correspondant est alors transformé en chlorure d'acyle lequel est engagé ensuite dans une réaction de Friedel-Crafts. Une bromation électrophile permet d'installer le brome en position voulue. Enfin, la formation d'une hydrazone suivie d'une réaction de Shapiro procure le précurseur du réactif de Grignard en 6 étapes. Le

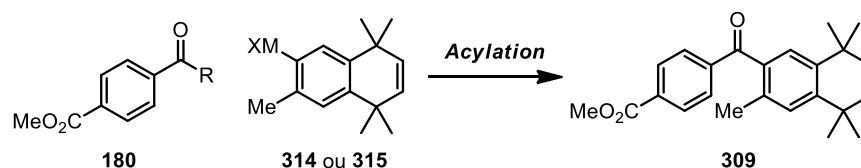
réactif de Grignard a premièrement été synthétisé à partir d'une procédure classique avec du magnésium (0) (équation 1, **Schéma 166**).

**Schéma 166.** Synthèse formelle d'analogues de la Targretin



Or, l'addition du réactif de Grignard sur l'amide **180** activé ne donne pas une bonne conversion pour la cétone attendue. Nous avons ensuite testé la formation du réactif de Grignard par l'entremise d'une réaction de transmétallation avec l'organolithien correspondant et MgBr<sub>2</sub>•OEt<sub>2</sub> (équation 2). Dans les conditions optimales, la cétone est obtenue avec un rendement modeste de 68%. L'ajout de 3,0 équivalents du réactif de Grignard rétablit cependant la conversion vers la cétimine et procure un rendement idéal de 95% pour la cétone **309** après hydrolyse. La cétimine doit être hydrolysée pendant 5 heures, puisqu'elle est étonnamment stable. Lorsque l'on compare ces derniers résultats aux données rapportées par Eli Lilly, la cétone **309** est formée avec un rendement nettement supérieur aux méthodes classiques (**Tableau 50**). En effet, l'addition du réactif de Grignard **314** ou de l'organolithien **315** sur le chlorure d'acyle donne des rendements modestes pour **309** ainsi que plusieurs autres produits non-identifiables. L'addition de l'organolithien sur l'amide de Weinreb conduit quant à elle à un faible rendement de 16% pour **309**.



**Tableau 50.** Comparaison des méthodes de formation de la cétone **309**

Entrée	Réactif d'acylation	Nucléophile (MX)	Rendement <b>309</b> (%)
1			N.D. <sup>a</sup>
2			53
3			16
4			95

<sup>a</sup> Multiple sous-produits non-identifiés. <sup>b</sup> Voir **Schéma 166** pour les conditions réactionnelles.

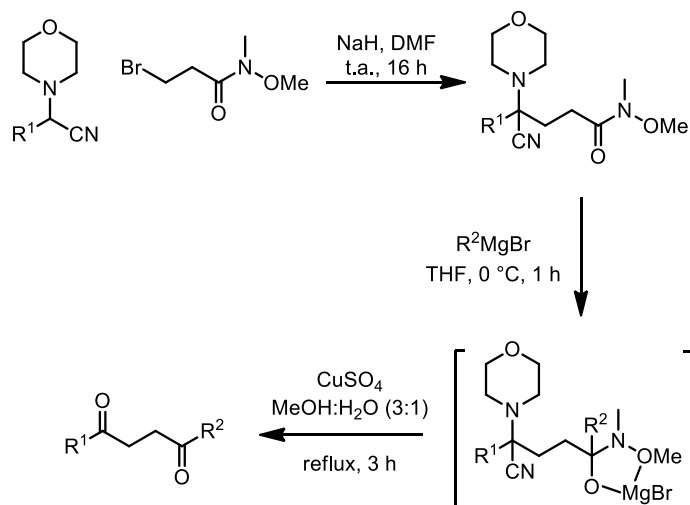
La méthode développée au cours de ce chapitre procure donc la cétone **309** avec un excellent rendement de 95%. De plus, aucun sous-produit de polyaddition n'a été observé dans le brut réactionnel par RMN <sup>1</sup>H. L'addition est donc parfaitement chimiosélective pour l'amide **180** activé.

### 5.3.4.2 Synthèse de dicétones non symétriques

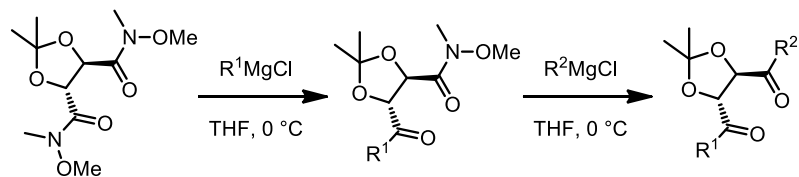
La formation de dicétones non-symétriques est un défi intéressant pour les chimistes organiciens. Quelques méthodes ont été rapportées dans la littérature dont certaines employant des amides de Weinreb.<sup>329</sup> Une ces méthodes a été développée par le groupe Aidhen, dans laquelle des 1,4-dicétones sont synthétisées à partir d'un équivalent d' $\alpha$ -aminonitrile et de *N*-méthoxy-*N*-méthyl-3-bromopropionamide (**Schéma 167**).<sup>330</sup>

L'addition d'un réactif de Grignard sur l'amide de Weinreb suivie d'une hydrolyse de  $\alpha$ -aminonitrile et de l'intermédiaire tétraédrique permet d'obtenir la dicétone non-symétrique attendue. Alternativement, une autre approche, développée par le groupe McNulty, se base sur l'addition de nucléophiles sur un diamide de Weinreb dérivé de l'acide tartrique (**Schéma 168**).<sup>331</sup> Cette dernière méthode fut utilisée plusieurs fois en synthèse totale,<sup>332</sup> mais aucun exemple de dicétone non-symétrique n'a été rapporté à ce jour.<sup>333</sup> Des dicétones  $C_2$ -symétriques ont seulement été synthétisées suite à l'ajout d'un excès de réactif de Grignard.<sup>331a</sup> Afin de trouver une solution à ce problème, l'amide de Weinreb **252** a été identifié comme étant un substrat modèle pour la synthèse de dicétones non-symétriques.

**Schéma 167.** Formation de dicétones non symétrique selon la méthode Aidhen



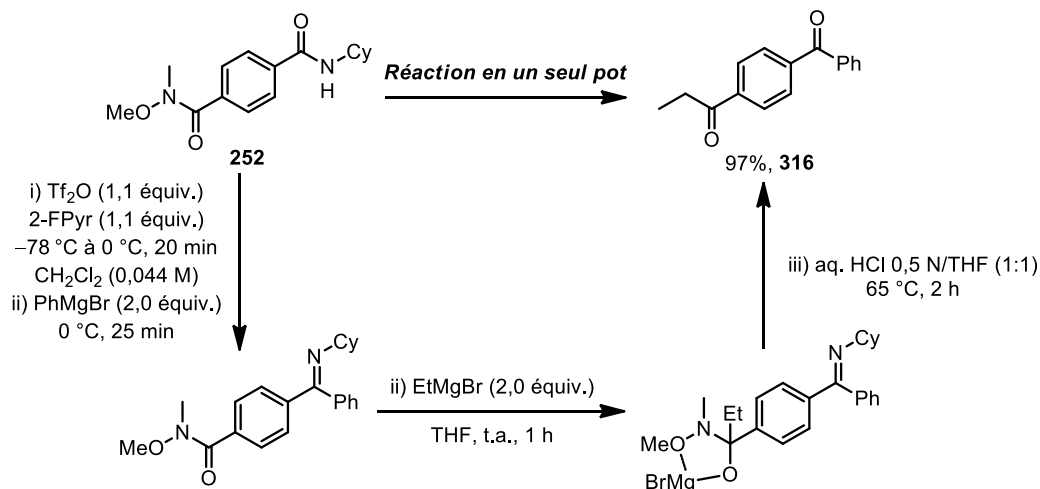
**Schéma 168.** Formation de dicétones à partir d'un dérivé de l'acide tartrique



Pour ce faire, l'addition successive de deux réactifs de Grignard différents donnerait accès à une gamme de dicétones non-symétriques (**Schéma 169**). Plus précisément, suite à l'activation sélective de la portion amide secondaire, le triflate de *O*-

triflyliminium réagit chimiosélectivement avec le premier équivalent de réactif de Grignard afin de former une cétimine stable (voir **Tableau 46**).

**Schéma 169.** Formation d'une dicétone non-symétrique



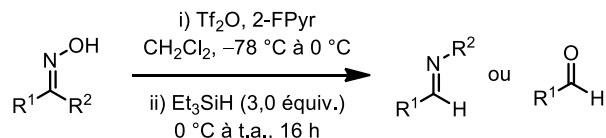
Dans un deuxième temps, le milieu réactionnel est réchauffé afin de permettre à la portion amide de Weinreb de réagir avec un deuxième équivalent de réactif de Grignard. Cette approche a été testée premièrement avec  $\text{PhMgBr}$  et  $\text{EtMgBr}$ . Suivant la procédure optimale, 2,0 équivalents de  $\text{PhMgBr}$  ont été ajoutés sur l'amide activé, puis le milieu réactionnel a été réchauffé à t.a. avant d'ajouter *in situ* 2,0 équivalents de  $\text{EtMgBr}$ . Suite à l'hydrolyse, la dicétone **316** a été isolée avec un rendement de 97%. Les réactifs de Grignard peuvent être interchangeables sans problème puisqu'un rendement de 95% pour **316** est obtenu.

## 5.4 Conclusion

En résumé, nous avons développé deux méthodes distinctes de fonctionnalisation chimiosélective d'amides secondaires activés. Premièrement, une méthode d'activation employant la 2-fluoropyridine et le  $\text{Tf}_2\text{O}$  a été optimisée afin de permettre la réduction d'amides secondaires en présence de plusieurs groupements électrophiles. Le  $\text{Et}_3\text{SiH}$  a été employé comme source d'hydrure peu nucléophile dans le but de contrôler la réduction à

l'imine ou l'aldéhyde. De plus, à la suite de cette réduction contrôlée, l'ajout de l'hydrure de l'ester de Hantzsch procure des amines secondaires avec une excellente chimiosélectivité. Dans un deuxième temps, une méthode de formation de cétimines et de cétones a été développée après les réductions d'amides. L'ajout de réactifs de Grignard ou d'organozinciques aux triflates de *O*-triflyliminium résulte à des cétimines qui sont ensuite hydrolysées en cétones. Cette méthode a été appliquée à la synthèse formelle d'analogues de la Targretin et à une dicétone non-symétrique.

## Chapitre 6 – Réarrangement de Beckmann interrompu : Réduction contrôlée de cétoxydes



### Références principales:

Pelletier, G.; Charette, A. B. *Travaux non-publiés*.

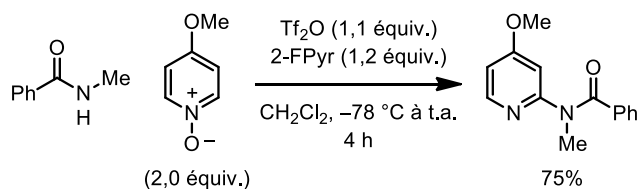
## 6.1 Formation d'ions nitrilium

### 6.1.1 Formation d'ions nitrilium par activation d'amides

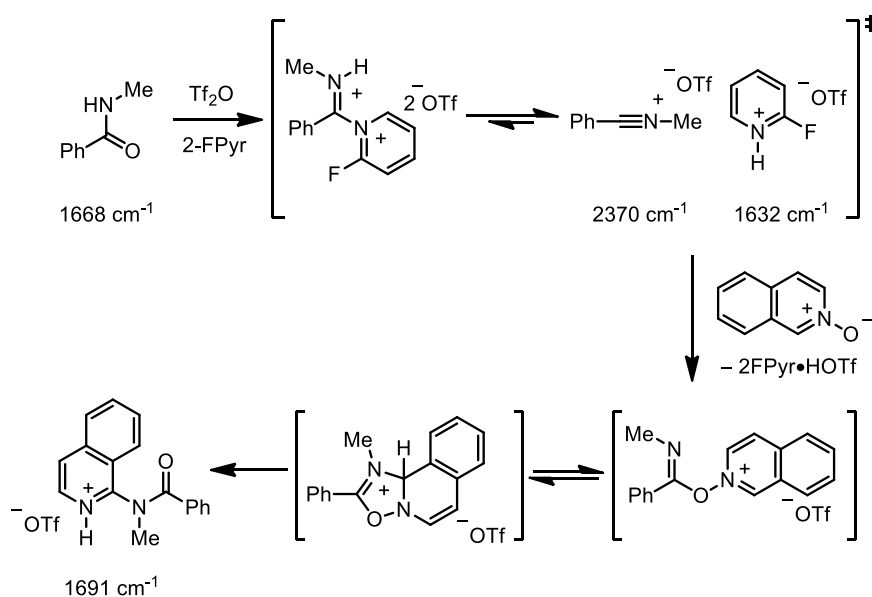
Au cours des derniers chapitres, nous avons vu que la 2-chloropyridine peut remplacer la pyridine comme base au cours de l'activation d'amides. Cette dernière est peu nucléophile et faiblement basique. Elle engendre la formation d'un sel de 2-chloropyridinium dicationique qui est en équilibre avec un adduit triflate monocationique (voir **Schéma 129**). Selon une étude publiée par le groupe de Movassaghi,<sup>288</sup> la 2-fluoropyridine peut également être employée comme additif lors de l'activation. Ainsi, des amides secondaires activés sont traités en présence d'*N*-oxydes de pyridinium afin de synthétiser des *N*-pyridinylamides tertiaires (**Schéma 170**). Cette réaction est basée principalement sur les travaux antérieurs du groupe d'Abramovitch employant des chlorures d'imidoyle correspondants.<sup>334</sup> Toujours selon les travaux de Movassaghi, le mécanisme d'activation d'amides en présence de 2-fluoropyridine a également été étudié expérimentalement par « React-IR » et <sup>1</sup>H RMN. Contrairement à l'activation d'amides en présence de 2-chloropyridine, l'activation en présence de 2-fluoropyridine supporte la présence d'un ion nitrilium plutôt qu'un adduit triflate monocationique en équilibre avec l'amidinium dicationique (**Schéma 171**). Selon la structure de l'amide employé, une bande

persistante à  $2370\text{ cm}^{-1}$  en infrarouge est observée lorsque la 2-fluoropyridine est employée lors de l'activation du *N*-méthylbenzamide.

**Schéma 170.** Formation de *N*-pyridinylamides tertiaires



**Schéma 171.** Mécanisme d'activation d'amides en présence de 2-fluoropyridine



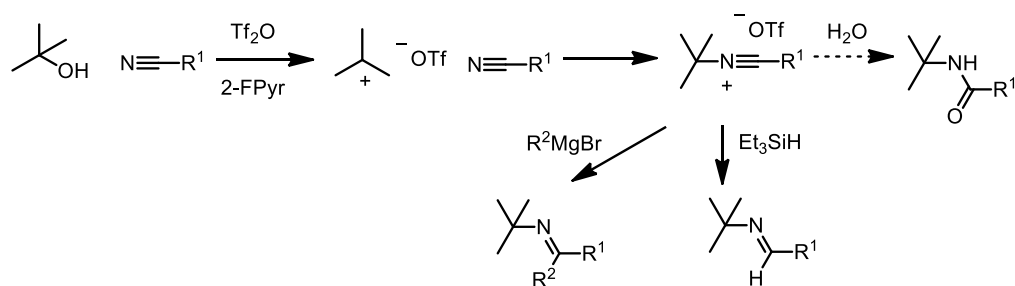
La formation de l'ion nitrilium dépend de la nature du substituant sur l'azote de l'amide ainsi que de la nature et de la quantité de base ajoutée. En effet, la formation persistante d'une espèce nitrilium a été observée lorsque des *N*-alkylamides ou des amides possédant un substituant *N*-aryle riche en électrons sont utilisés. Or, lorsqu'un *N*-aryle pauvre en électrons est employé, la forme amidinium est favorisée. De plus, la population de l'intermédiaire amidinium est favorisée par l'utilisation d'un excès de base. L'équilibre est particulièrement prononcé lorsque la 2-chloropyridine est employée au lieu de la 2-fluoropyridine. Curieusement, les rendements pour les *N*-pyridinylamides tertiaires sont plus hauts pour les cas où l'ion nitrilium est prédominant. De plus, cette étude vient

expliquer en partie l'effet d'inhibition observé lorsqu'un excès de base est employé lors de l'activation.

À la lumière de ces conclusions, il est possible d'expliquer en partie quelques résultats obtenus au cours du chapitre précédent. En effet, lorsque le *N*-phénylbenzamide **210** est employé comme substrat pour la réduction ou pour la formation de cétone, aucune conversion n'a été observée (voir **Schéma 140**). De plus, en présence d'un excès de Tf<sub>2</sub>O, il est possible d'alkyler sélectivement la partie *N*-cyclohexyle de l'amide **253** en présence de la partie *N*-phényle. Ces résultats supposent que l'ion nitrilium doit être favorisé afin d'obtenir une bonne réactivité pour les réductions et les alkylations chimiosélectives. L'ion nitrilium est donc logiquement plus électrophile que l'amidinium dicationique correspondant

Afin de supporter ces affirmations, nous avons tenté d'accéder à des ions nitrilium d'une manière alternative à l'activation électrophile d'amides secondaires.<sup>335</sup> Selon le mécanisme de la réaction de Ritter, la formation d'un ion nitrilium est possible suite à la combinaison d'un carbocation et d'un nitrile (voir **Schéma 158**).<sup>320</sup> Une façon logique d'intercepter l'intermédiaire nitrilium proposé par le groupe Movassaghi est d'effectuer l'activation d'un alcool tertiaire (par exemple le *tert*-butanol), en présence d'un nitrile et du couple Tf<sub>2</sub>O/2-FPyr (**Schéma 172**).

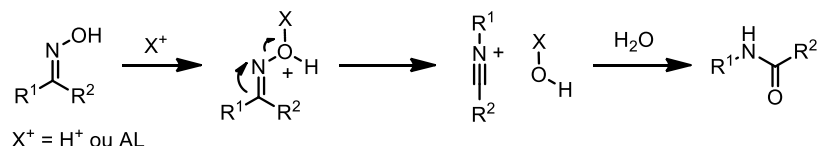
**Schéma 172.** Formation d'une espèce nitrilium par réaction de Ritter



Le développement d'une telle réaction de Ritter permettrait globalement de réduire/alkyler des nitriles chimiosélectivement.<sup>336</sup> Alternativement, le réarrangement de

Beckmann produit également un ion nitrilium (**Schéma 173**).<sup>337</sup> Le réarrangement de Beckmann est défini par l'activation d'une oxime par l'entremise d'un acide de Brønsted ou de Lewis, suivie par une migration 1,2 du lien C–C *anti* au groupement hydroxyle (ou autre nucléofuge) qui est expulsé de façon concertée.<sup>338</sup> Cette migration forme alors un ion nitrilium qui est hydraté et résulte en un amide secondaire. Le bris simultané du lien N–O et le départ d'une molécule d'eau empêche la formation d'un nitrène libre.<sup>339</sup> Si l'hydrolyse de l'ion nitrilium est ralentie ou interceptée, il serait alors possible d'interrompre le réarrangement de Beckmann et exploiter la réactivité de l'ion nitrilium. Cette dernière hypothèse sera explorée au cours de ce chapitre.

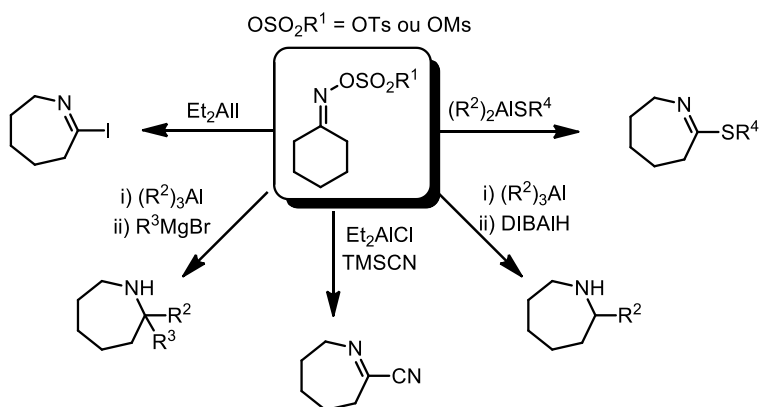
**Schéma 173.** Mécanisme du réarrangement de Beckmann



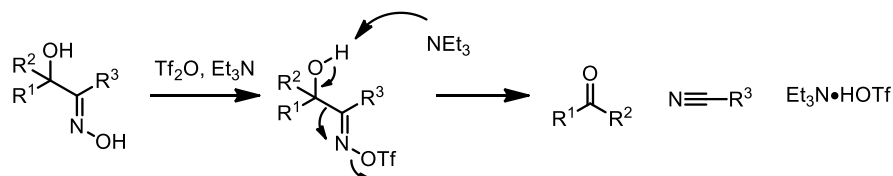
### 6.1.2 Réarrangement de Beckmann interrompu

Afin de guider notre étude, un sondage de la littérature a été premièrement effectué. Quelques méthodes de réarrangement de Beckmann interrompu ont été publiées à ce jour. Les travaux pionniers du groupe Yamamoto sur ce type de réarrangement ont permis d'obtenir une vaste étendue de produits à partir de sulfonates d'oximes. En effet, les tosylates et les mésylates d'oximes sont suffisamment stables pour être isolés, mais également assez réactifs vis-à-vis des acides de Lewis à base d'aluminium. Suite au réarrangement, l'absence d'eau dans le milieu empêche l'hydrolyse de l'ion nitrilium et ce dernier est employé dans la synthèse de plusieurs produits (**Schéma 174**).<sup>340</sup> Par exemple, lorsque des tosylates d'oximes sont traités en présence de trialkylaluminium, puis réduits *in situ* par le DIBALH, des  $\alpha$ -alkylamines sont isolées. Cette technique a notamment été employée dans la synthèse totale d'alcaloïdes cytotoxiques tels la ( $\pm$ )-pumiliotoxine C et la solénopsine A et B.<sup>18b</sup>



**Schéma 174.** Réarrangement de Beckmann interrompu selon les conditions de Yamamoto

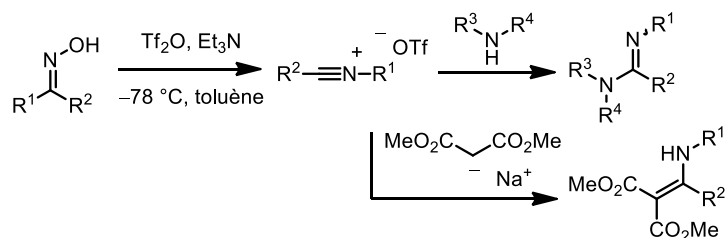
Quelques autres groupes se sont intéressés aux travaux de Yamamoto et ont développé des conditions de Beckmann permettant la formation de 1,2-déhydro-1-aminophosphonates<sup>341</sup> et de *N*-imidoylbenzotriazoles.<sup>342</sup> Ces réarrangements sont toutefois initiés par des acides de Lewis différents, soit le TiCl<sub>4</sub> et BtTs respectivement. Mis à part les acides de Lewis, il existe plusieurs réactifs électrophiles qui peuvent initier un réarrangement de Beckmann. En effet, le BF<sub>3</sub>•OEt<sub>2</sub>, le POCl<sub>3</sub>, le (COCl)<sub>2</sub>, le PCl<sub>5</sub>, le SOCl<sub>2</sub>, le TFAA, le Ac<sub>2</sub>O, le phosgène et le CDI sont tous des réactifs connus pour induire la formation d'amides lors d'un réarrangement classique de Beckmann.<sup>338,343</sup> L'anhydride triflique a été employé à quelques reprises pour initier des réarrangements de Beckmann. Par exemple, le groupe d'Olah a employé le Tf<sub>2</sub>O afin d'effectuer une fragmentation d' $\alpha$ -hydroxycétooximes (**Schéma 175**).<sup>344</sup> Le Tf<sub>2</sub>O peut également générer un carbocation suite à la fragmentation de l'oxime du 2-norbornane.<sup>345</sup>

**Schéma 175.** Fragmentation d' $\alpha$ -hydroxycétooximes initiée par le Tf<sub>2</sub>O

Il existe également un exemple de réarrangement de Beckmann interrompu qui est engendré par l'utilisation de Tf<sub>2</sub>O. En effet, différentes cétooximes sont traitées directement

avec le  $\text{Tf}_2\text{O}$  et la triéthylamine, puis l'intermédiaire nitrilium est trappé par des amines ou des dérivés du diméthylmalonate (**Schéma 176**). Ces conditions développées par le groupe de Mukaiyama produisent alors des amidines ou des énamines respectivement.<sup>346</sup>

**Schéma 176.** Synthèse d'amidines et d'énamines employant le réarrangement de Beckmann interrompu



Le fait que le réarrangement se produit à basse température ( $-78\text{ }^\circ\text{C}$ ) rend ces conditions intéressantes. Contrairement aux conditions de Yamamoto, le triflate d'oxime n'est pas isolé ce qui permet d'effectuer la réaction en un seul pot à partir de l'oxime.

Avec ces précédents littéraires, nous avons décidé d'adapter les conditions de Mukaiyama afin d'intercepter le nitrilium formé lors du réarrangement de Beckmann. Ce nitrilium peut ensuite être réduit ou substitué par un réactif de Grignard afin de former les produits illustrés au chapitre précédent.

## 6.2 Optimisation de la réduction contrôlée de cétoximes

Pour ce faire, nous avons premièrement employé les conditions optimales de réduction d'amides secondaires en présence de 2-fluoropyridine et de l'oxime **317** (**Tableau 51**). Les températures d'activation et de réduction ont été variées afin d'observer la température optimale pour le réarrangement de Beckmann avec le  $\text{Tf}_2\text{O}$ . Étonnamment, l'addition de  $\text{Tf}_2\text{O}$  à différentes températures a permis de démontrer que le réarrangement de Beckmann est complet à  $-78\text{ }^\circ\text{C}$  (entrées 1-5). En effet, l'amide **319** est obtenu sélectivement lorsque l'activation et la réduction avec le  $\text{Et}_3\text{SiH}$  sont effectuées à  $-78\text{ }^\circ\text{C}$  (entrée 6). L'imine **318** est quant à elle obtenue lorsque la température est réchauffée à  $0\text{ }^\circ\text{C}$

(entrée 9). De plus, comme pour les réductions d'amides, l'imine est sélectivement isolée sans observer de sur-réduction à l'amine.

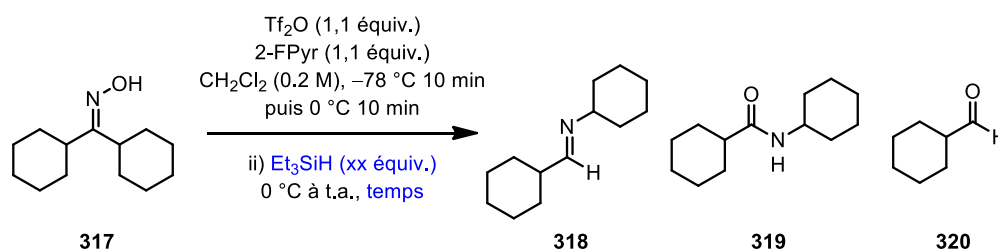
**Tableau 51.** Optimisation des conditions d'activation de cétoïmes

$\text{Tf}_2\text{O}$  (1,1 équiv.)  
 $2\text{-FPyr}$  (1,1 équiv.)  
 $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (0,2 M),  $-78\text{ }^\circ\text{C}$  10 min  
 puis  $T^\circ\text{C}_1$  10 min  
 ii)  $\text{Et}_3\text{SiH}$  (3,0 équiv.)  
 $T^\circ\text{C}_1$  à  $T^\circ\text{C}_2$ , 3 h

Entrée	$T^\circ\text{C}_1$	$T^\circ\text{C}_2$	Rendement	Rendement	Rendement	Rendement
			<b>317 (%)<sup>a</sup></b>	<b>318 (%)<sup>a,b</sup></b>	<b>319 (%)<sup>a</sup></b>	<b>320 (%)<sup>a</sup></b>
1	-78	t.a.	0	72	20	3
2	-40	t.a.	0	70	17	3
3	-20	t.a.	0	75	16	2
4	0	t.a.	0	70	24	1
5	t.a.	t.a.	0	83	13	2
6	-78	-78	0	0	97	0
7	-40	-40	0	0	98	0
8	-20	-20	0	27	67	0
9	0	0	0	70	17	1

<sup>a</sup> Rendement obtenu par analyse du brut par  $^1\text{H}$  RMN utilisant le  $\text{Ph}_3\text{CH}$  comme standard interne. <sup>b</sup> Rendement obtenu pour l'iminium protoné correspondant.

Le temps de réaction ainsi que la quantité de  $\text{Et}_3\text{SiH}$  ont ensuite été variés (**Tableau 52**). Un rendement optimal de 88% pour l'imine **318** est obtenu lorsque la réduction est agitée pendant 16 heures. De plus, pour une réduction échelonnée sur 8 heures, la diminution de la quantité de  $\text{Et}_3\text{SiH}$  n'affecte pas outre mesure le rendement pour l'imine **318**. Comme pour les réductions, une quantité de 1,1 équivalents de silane est suffisante pour induire la réduction contrôlée.

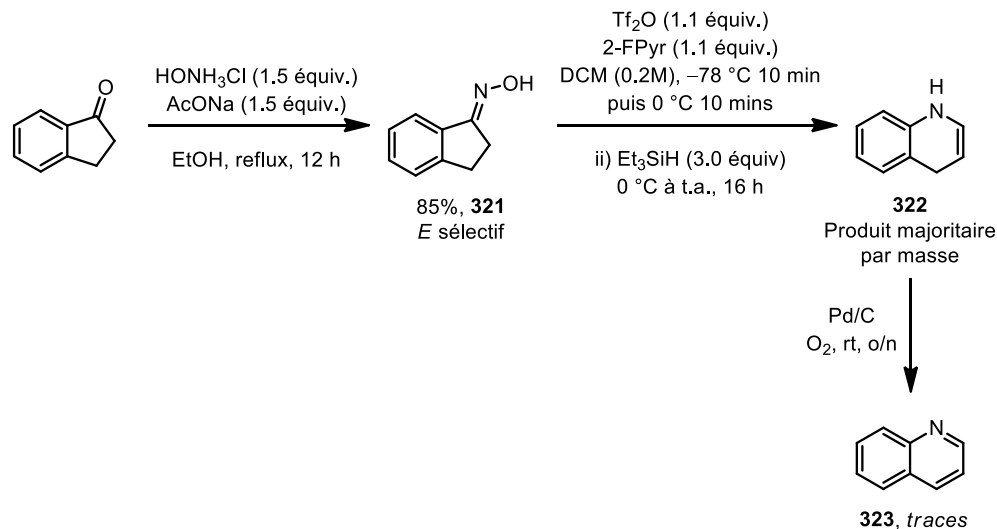
**Tableau 52.** Variation du temps de la réduction ainsi que de la quantité de Et<sub>3</sub>SiH

Entrée	Et <sub>3</sub> SiH	Temps	Rendement	Rendement	Rendement	Rendement
	(équiv.)	(h)	<b>317 (%)<sup>a</sup></b>	<b>318 (%)<sup>a,b</sup></b>	<b>319 (%)<sup>a</sup></b>	<b>320 (%)<sup>a</sup></b>
1	3,0	3	0	69	24	1
2	3,0	5	0	75	5	4
3	3,0	8	0	82	9	1
4	3,0	16	0	88	4	2
5	1,5	8	0	83	10	3
6	1,1	8	0	80	13	2

<sup>a</sup> Rendement obtenu par analyse du brut par <sup>1</sup>H RMN utilisant le Ph<sub>3</sub>CH comme standard interne. <sup>b</sup> Rendement obtenu pour l'iminium protoné correspondant.

Faute de temps, nous n'avons pas été en mesure de vérifier l'étendue complète de la réaction de réduction. Toutefois, une application potentielle de cette méthodologie a été vérifiée avec l'oxime **321** (Schéma 177). En effet, l'activation et le réarrangement de Beckmann de l'oxime de l'indan-1-one produit l'énamine cyclique **322** suite à la réduction au Et<sub>3</sub>SiH. Étant instable, une oxydation directe de l'énamine a été tentée en présence de Pd/C et de O<sub>2</sub>. Or, les conditions d'oxydation de la dihydroquinoline n'ont pas permis d'obtenir la quinoline voulue **323**. Il est envisageable d'optimiser cette dernière étape en employant des oxydants plus forts tels le Mn(OAc)<sub>3</sub>, le DDQ ou le CAN.

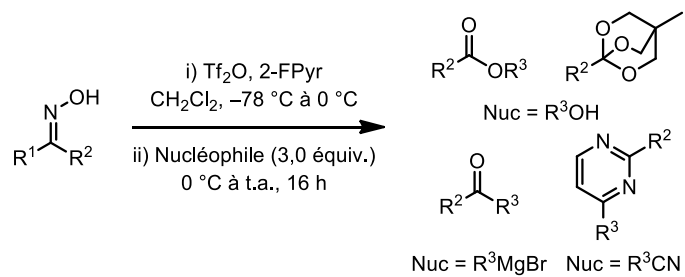
**Schéma 177.** Formation d'une quinoline par réarrangement de Beckmann sur l'oxime de l'indan-1-one



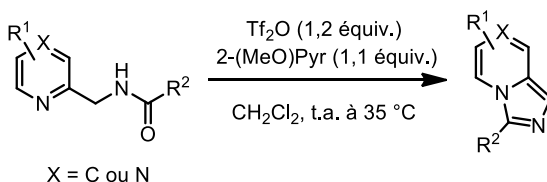
### 6.3 Conclusions et perspectives

En résumé, nous avons développé et optimisé des conditions d'activation et de réduction de cétoximes en imines grâce à l'emploi de  $\text{Tf}_2\text{O}$  et de 2-fluoropyridine. L'intermédiaire nitrilium, observé par Movassaghi lors de l'étude de l'étape d'activation d'amides secondaires, a été intercepté grâce au réarrangement de Beckmann qui est interrompu par le  $\text{Et}_3\text{SiH}$ . L'étendue de la réaction n'a malheureusement pas été encore vérifiée, mais il est envisageable qu'une réactivité similaire aux réductions puisse être obtenue. De plus, plusieurs nucléophiles pourraient remplacer le silane afin de diversifier les produits grâce à ces conditions (**Schéma 178**). Finalement, il serait intéressant de développer des conditions de réductions contrôlées de nitriles se basant sur le mécanisme de la réaction de Ritter illustré au **Schéma 172**. Il n'existe que quelques méthodes efficaces afin de réduire sélectivement des nitriles en aldéhydes et celles-ci ne sont pas nécessairement chimiosélectives.

**Schéma 178.** Variation de la nature du nucléophile suite au réarrangement de Beckmann interrompu



## Chapitre 7 – Synthèses d'imidazo[1,5-*a*]azines générées par le Tf<sub>2</sub>O

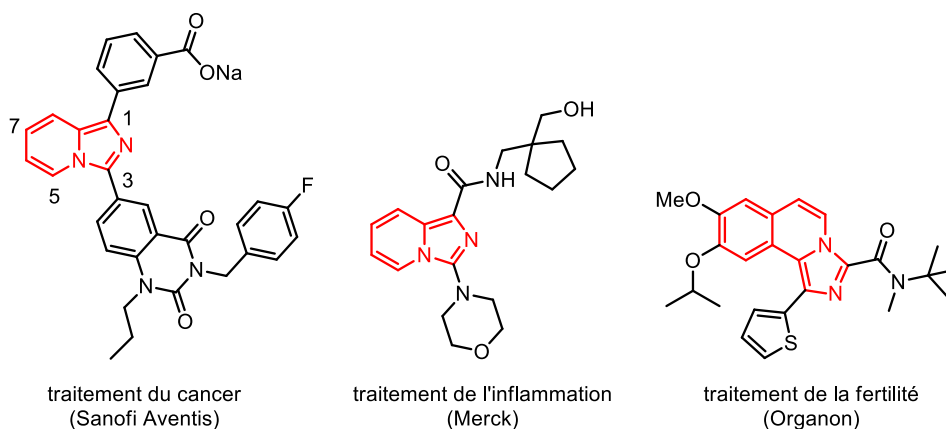


### Références principales:

Pelletier, G.; Charette, A. B *Org. Lett.* **2013**, *15*, 2290-2293.<sup>347</sup>

### 7.1 Applications et importance des imidazo[1,5-*a*]pyridines

Les imidazo[1,5-*a*]pyridines (et leurs dérivés « azines ») sont des hétérocycles azotés bicycliques qui ont récemment attiré l'attention de la communauté scientifique pour plusieurs raisons. En outre, ils sont couramment impliqués dans des études RSAQ, lors du développement de médicaments et de produits biologiquement actifs (**Figure 35**).

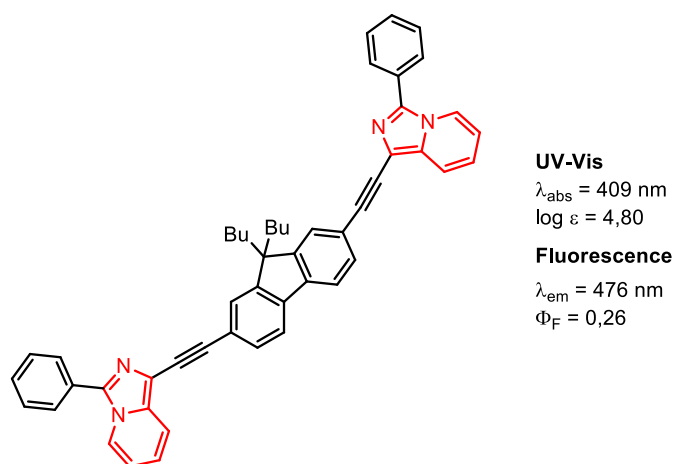


**Figure 35.** Produits biologiquement actifs contenant l'unité imidazo[1,5-*a*]azine

Ces unités sont notamment retrouvées dans certains produits testés pour le traitement du cancer, d'inflammations, de problèmes de fertilité ainsi que du SIDA.<sup>348</sup> Récemment, certaines imidazo[1,5-*a*]quinoxalines ont été identifiées comme étant des

inhibiteurs sélectifs de récepteurs PDE10A ( $IC_{50} = 0,7$  nM pour un des composés testés) et comme des antipsychotiques potentiels.<sup>349</sup>

Les imidazo[1,5-*a*]pyridines sont également employées dans l'élaboration de matériaux organiques et de polymères. Par exemple, les groupes de Shibahara et Murai ont développé plusieurs imidazo[1,5-*a*]pyridines possédant d'intéressantes propriétés photochimiques utiles pour le développement de diodes organiques émettant de la lumière (OLED) (**Figure 36**).<sup>350</sup> Des dérivés de cet hétérocycle sont également impliqués dans la synthèse de transistors à effet de champ organiques (OFET), utilisés dans des circuits flexibles intégrés et dans la conception d'écrans électroniques.<sup>351</sup>



**Figure 36.** Composé luminescent possédant deux imidazo[1,5-*a*]pyridines

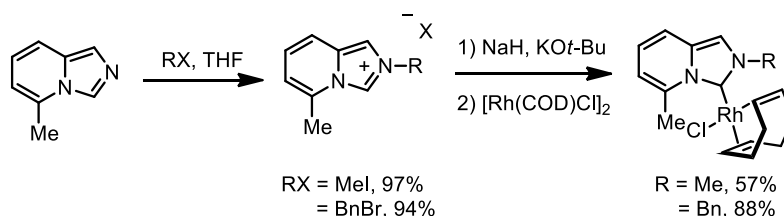
De plus, les imidazo[1,5-*a*]azines sont des précurseurs de ligands de type NHC.<sup>352</sup> Par exemple, le groupe de Lassaletta a traité une imidazo[1,5-*a*]pyridine avec différents agents électrophiles afin d'effectuer la synthèse de sels d'imidazo[1,5-*a*]pyridinium. Ces derniers sont employés dans la synthèse de complexes de Rh, Ag, Se et Ir (**Schéma 179**).<sup>352b</sup>

Or, le motif imidazo[1,5-*a*]azine n'est que très rarement observé dans les produits naturels. La cribrostatine 6, un agent antinéoplasique et antimicrobien prometteur, est l'unique représentant de cette classe d'hétérocycle.<sup>353</sup> En effet, ce produit naturel, isolé d'éponges marines vivant proche des côtes des Maldives par le groupe de Petit,<sup>354</sup> a suscité



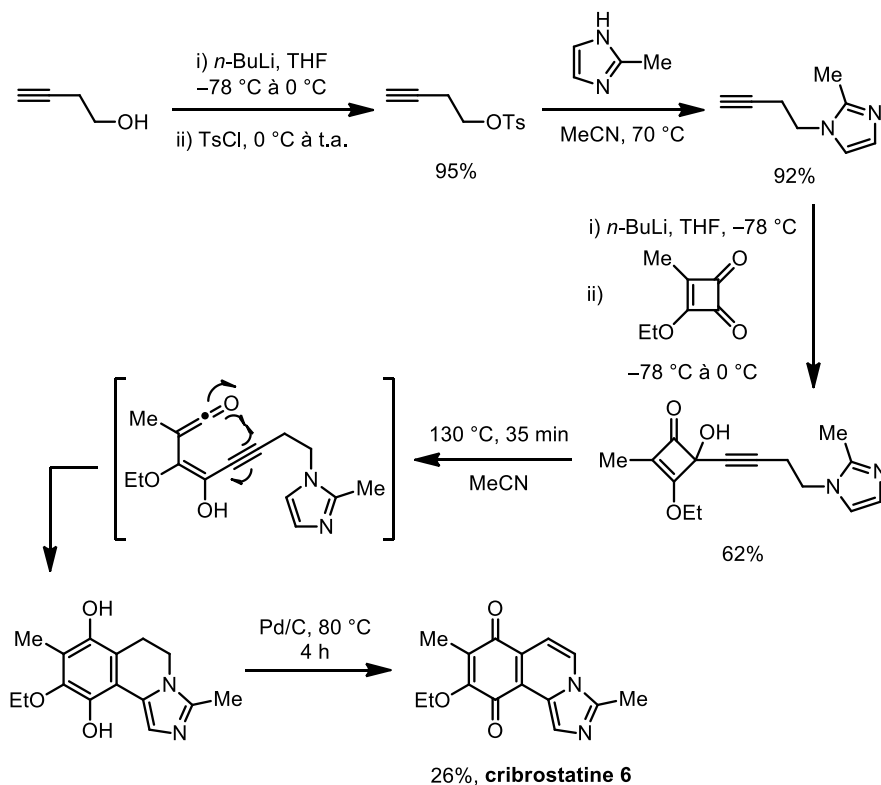
l'intérêt de la communauté scientifique à cause de sa capacité à induire l'apoptose d'une vaste gamme de cellules cancéreuses.

**Schéma 179.** Synthèse de ligands NHC à partir d'une imidazo[1,5-*a*]pyridine



Quelques groupes ont récemment développé des synthèses totales vers cette molécule.<sup>355</sup> Par exemple, les groupes de Harrowven et Martin ont publié une approche similaire vers la cribrostatine 6 en 5 étapes incluant une réaction d'ouverture électrocyclique  $4\pi$  et une cyclisation radicalaire (**Schéma 180**).<sup>355a-c</sup>

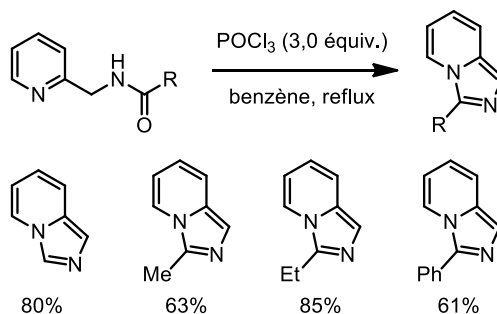
**Schéma 180.** Synthèse totale de la cribrostatine 6 selon l'approche de Martin



## 7.2 Méthodes de synthèse d'imidazo[1,5-*a*]pyridines

Vu les multiples applications potentielles des imidazo[1,5-*a*]pyridines, il est important de se pencher sur les méthodes de synthèse disponibles vers ces hétérocycles. Selon la littérature actuelle, il existe plusieurs approches qui permettent l'accès à ces produits. La méthode classique de synthèse d'imidazo[1,5-*a*]azines se base sur les conditions d'activation de Vilsmeier. Les travaux pionniers de Bower et Ramage ont permis d'élaborer les premières conditions générales de synthèse de ces hétérocycles (**Schéma 181**).<sup>356</sup> Plus précisément, des *N*-(2-pyridinylméthyl)amides sont traités en présence d'excès de POCl<sub>3</sub> dans le benzène à reflux afin d'obtenir les hétérocycles désirés. Malgré qu'elles soient rudes, ces conditions ont été employées couramment dans la littérature.

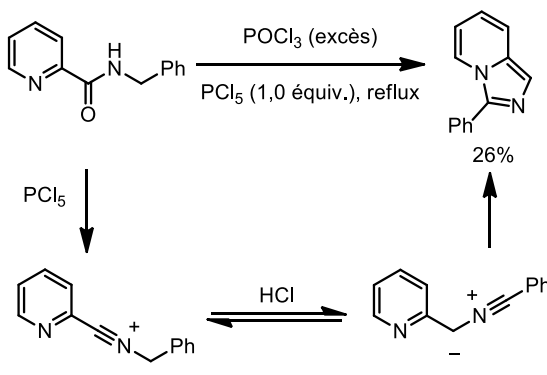
**Schéma 181.** Synthèse d'imidazo[1,5-*a*]pyridines par l'action de POCl<sub>3</sub>



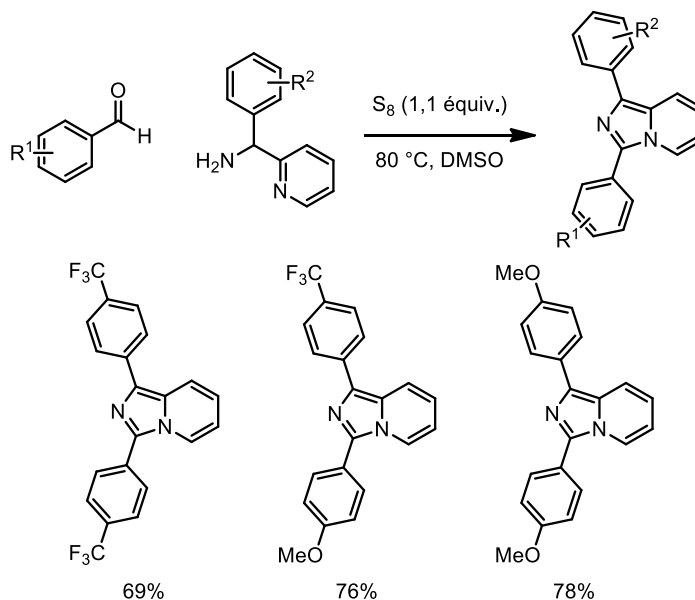
Afin d'obtenir des conditions plus douces, différents réactifs électrophiles peuvent remplacer le POCl<sub>3</sub> dans la réaction de cyclodéshydratation. En effet, le PCl<sub>5</sub>, l'anhydride de l'acide 1-propanephosphorique (T3P), le phosgène, le Ph<sub>3</sub>PCl<sub>2</sub>, le réactif de Burgess, ainsi que l'acide polyphosphorique (PPA), sont des réactifs électrophiles ou acides qui peuvent initier la formation d'imidazo[1,5-*a*]pyridines.<sup>357</sup> De tous ces réactifs, seule l'utilisation du phosgène procure le produit désiré à température pièce. De plus, un large excès de ces réactifs électrophiles est souvent employé (quelques fois en tant que solvant de la réaction). Plusieurs de ces réactifs sont également toxiques et réagissent violemment en présence d'humidité.

D'autres méthodes ont aussi été rapportées afin d'accéder à cette classe d'hétérocycle. Le groupe de Sannicolo a modifié les conditions de synthèse d'imidazoles de Wallach<sup>358</sup> afin d'obtenir des imidazo[1,5-*a*]pyridines.<sup>359</sup> Le mécanisme de cette réaction repose sur la formation d'un yltre de nitrilium à partir de la picolinamide correspondante par l'entremise du PCl<sub>5</sub> (ou du POCl<sub>3</sub>) (**Schéma 182**).

**Schéma 182.** Synthèse d'imidazo[1,5-*a*]pyridines selon les conditions de Sannicolo



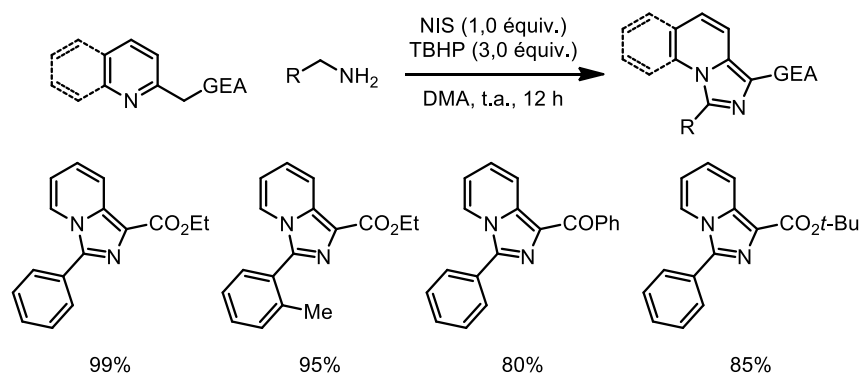
**Schéma 183.** Synthèse d'imidazo[1,5-*a*]pyridines à partir de thioamides secondaires



Mis à part les méthodes employant une activation de type Vilsmeier, il existe également quelques méthodes oxydantes qui donnent l'accès aux imidazo[1,5-*a*]pyridines. Par exemple, les groupes de Murai et Fehrentz ont développé des méthodes d'oxydation de

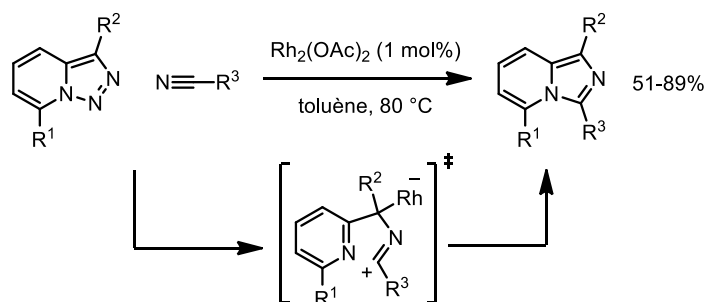
thioamides ou d'imines en présence d'oxydants à base de soufre (**Schéma 183**).<sup>360</sup> Cette technique a récemment été mise à contribution par le groupe de Wang pour la synthèse d'une variété d'imidazo[1,5-*a*]pyridines. En effet, différents amines ou acides aminés peuvent être employés afin d'induire la formation de ces hétérocycles en présence de NIS/TBHP ou de I<sub>2</sub> comme oxydants (**Schéma 184**).<sup>361</sup>

**Schéma 184.** Oxydation de liens C–H vers la formation d'imidazo[1,5-*a*]azines



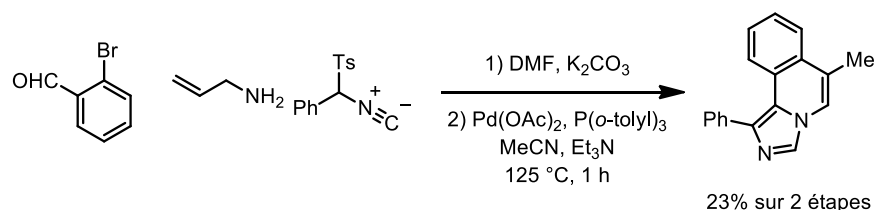
Le groupe de Gevorgyan a entre autres développé des conditions de transannélation catalysées par un complexe de Rh (II), donnant accès à des imidazo[1,5-*a*]pyridines 5-substituées (**Schéma 185**).<sup>362</sup>

**Schéma 185** Transannélation catalysée par un complexe de rhodium



La combinaison d'une 2-aminométhylpyridine et d'un 1,1-*gem*-dibromoalcène permet également d'obtenir ces hétérocycles azotés.<sup>363</sup> Alternativement, une réaction de van Leusen effectuée en tandem avec une réaction de Heck procure des imidazo[1,5-*a*]pyridines avec de rendements modestes sur deux étapes (**Schéma 186**).<sup>364</sup>

**Schéma 186.** Réaction de van Leusen et de Heck en tandem

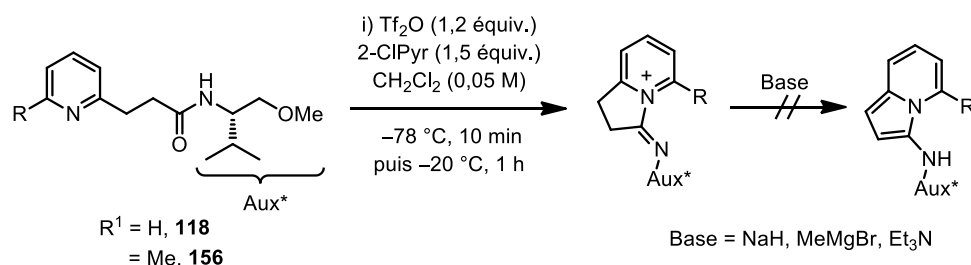


### 7.3 Approche du groupe du professeur Charette et optimisation

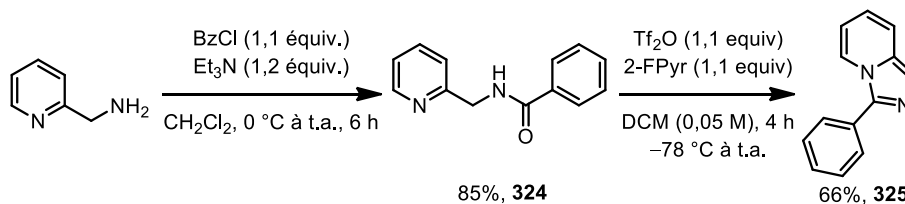
Notre groupe s'est intéressé à la synthèse d'imidazo[1,5-*a*]pyridines suite aux travaux effectués sur les indolizidines et quinolizidines (voir Chapitre 4). En effet, notre groupe a observé que des sels de pyridinium bicycliques peuvent être traités avec différents réactifs de Grignard afin de former sélectivement des dihydropyridines 2-substituées. Or, lorsque les sels de pyridinium bicycliques **118** et **156** sont exposés à une base forte, ils se décomposent *via* la formation irréversible d'une indolizine aromatique (**128**). La purification problématique de ce sous-produit aromatique a été tenté à plusieurs reprises, mais sans succès (**Schéma 187**).

Suite à ces expériences, nous avons décidé de modifier la structure de l'amide afin de favoriser la formation d'imidazo[1,5-*a*]pyridines. En premier lieu, l'amide **324** a été synthétisé à partir de la 2-picolylamine et du chlorure de benzoyle correspondant (**Schéma 188**). L'amide a ensuite été traité dans les conditions optimales d'activation rapportées au chapitre 5.

**Schéma 187.** Formation d'une indolizine en conditions basiques

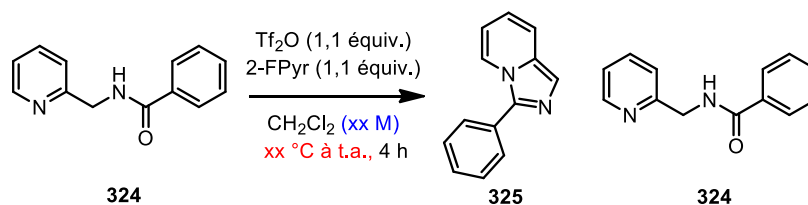


**Schéma 188.** Synthèse d'une imidazo[1,5-*a*]pyridine à partir d'une activation en présence de Tf<sub>2</sub>O



Dès le premier essai, un rendement de 66% pour l'imidazo[1,5-*a*]pyridine **325** a été obtenu. Il est intéressant de noter qu'une quantité stœchiométrique de Tf<sub>2</sub>O est utilisée plutôt qu'un excès d'agent activant. De plus, la cyclodéshydratation s'effectue aisément à température pièce et ne nécessite pas de reflux du solvant comparativement à la même réaction effectuée en présence de POCl<sub>3</sub> ou de T3P. Considérant ces améliorations, nous avons décidé d'entreprendre l'optimisation des conditions réactionnelles. Dans un premier temps, la concentration et la température d'activation ont été criblées afin de faciliter la procédure de cyclodéshydratation (**Tableau 53**).

**Tableau 53.** Variation de la concentration et de la température d'activation

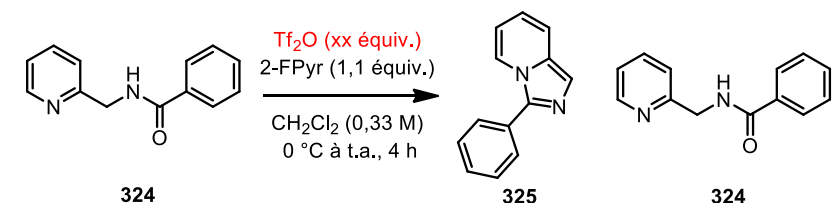


Entrée	CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub> (M)	Température (°C)	Rendement <b>325</b> (%) <sup>a</sup>	Rendement <b>324</b> (%) <sup>a</sup>
1	0,05	-78	66	4
2	0,10	-78	66	5
3	0,20	-78	67	4
4	0,33	-78	72	3
5	0,50	-78	69	3
6	0,33	0	73	9
7	0,33	t.a.	75	14

<sup>a</sup> Rendement obtenu par analyse du brut par <sup>1</sup>H RMN utilisant le Ph<sub>3</sub>CH comme standard interne. Réaction effectuée sur une échelle de 0,5 mmol d'amide **324**.

L'amide **324** peut être concentré à 0,5 M dans le milieu réactionnel sans avoir une répercussion significative sur le rendement. La concentration de 0,33 M est idéale puisqu'elle permet de dissoudre complètement le réactif et procure un rendement acceptable de 72%. Il semble qu'il y ait une réaction parasite qui empoisonne la cyclodéshydratation voulue puisque la balance en produit de départ n'est pas récupérée en totalité suite au parachèvement de la réaction. Or, en réchauffant la température d'activation de  $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$  à t.a., l'amide **324** est observé en plus grande quantité. Nous avons par la suite décidé de varier la quantité de  $\text{Tf}_2\text{O}$  et le temps d'addition de ce dernier (Tableau 54).

**Tableau 54.** Variation de la quantité de  $\text{Tf}_2\text{O}$  et du temps d'addition

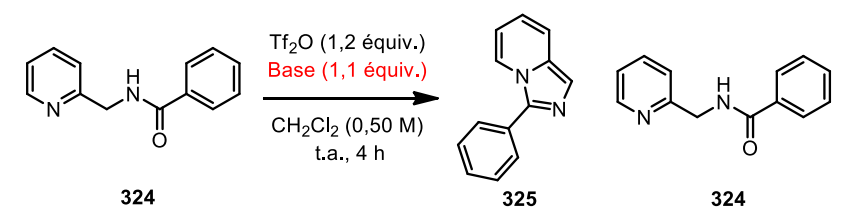


Entrée	$\text{Tf}_2\text{O}$ (équiv.)	Temps d'addition	Rendement	
			<b>325</b> (%) <sup>a</sup>	<b>324</b> (%) <sup>a</sup>
1	1,0	30 sec	65 <sup>b</sup>	25 <sup>b</sup>
2	1,1	30 sec	70 <sup>b</sup>	21 <sup>b</sup>
3	1,2	30 sec	82 <sup>b</sup>	6 <sup>b</sup>
4	1,2	5 sec>	74 <sup>c</sup>	18 <sup>c</sup>
5	1,2	30 sec	69 <sup>c</sup>	21 <sup>c</sup>
6	1,2	2 min	71 <sup>c</sup>	19 <sup>c</sup>
7	1,2	30 sec	76 <sup>c,d</sup>	19 <sup>c,d</sup>
8	1,2	30 sec	76 <sup>c,d,e</sup>	18 <sup>c,d,e</sup>

<sup>a</sup> Rendement obtenu par analyse du brut par  $^1\text{H}$  RMN utilisant le  $\text{Ph}_3\text{CH}$  comme standard interne. <sup>b</sup> Réaction effectuée sur une échelle de 0,5 mmol d'amide **324**. <sup>c</sup> Réaction effectuée sur une échelle de 1,0 mmol d'amide **324**. <sup>d</sup> Le  $\text{Tf}_2\text{O}$  a été ajouté à t.a. plutôt qu'à  $0\text{ }^{\circ}\text{C}$ . <sup>e</sup> La réaction a été concentrée à 0,50 M plutôt qu'à 0,33 M.

L'ajout de 1,2 équivalent de Tf<sub>2</sub>O donne un rendement plus élevé comparativement à l'ajout de 1,1 ou 1,0 équivalent de réactif électrophile (entrées 1-3). Or, lorsque l'échelle de la réaction est augmentée de 0,5 mmol à 1,0 mmol d'amide **324**, le rendement de la réaction chute un peu (entrées 3 et 5). L'ajout du Tf<sub>2</sub>O en moins de 5 secondes permet d'obtenir un rendement de 74% pour l'imidazo[1,5-*a*]pyridine, mais la réaction est plus exothermique que lorsque l'anhydride est ajouté plus lentement. Lorsque la réaction est concentrée à 0,5 M et agitée à t.a. lors de l'activation, un rendement de 76% pour **325** est obtenu. Lors de l'élaboration des projets décrits précédemment dans cette thèse, la nature de la base impliquée lors de l'activation a été un facteur important à considérer. Nous avons donc vérifié l'influence de la base utilisée sur le rendement de la cyclodéshydratation (**Tableau 55**).

**Tableau 55.** Variation de la nature de la base au cours de la cyclodéshydratation

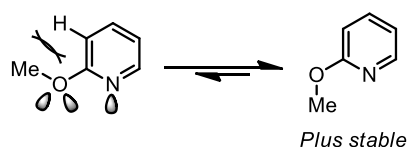


Entrée	Base	pK <sub>a</sub> <sup>a</sup>	Rendement <b>325</b> (%) <sup>b</sup>	Rendement <b>324</b> (%) <sup>b</sup>
1	2-FluoroPyr	-0,43	76	16
2	2-ChloroPyr	0,77	66	21
3	2-BromoPyr	0,90	63	23
4	3-BromoPyr	2,84	53	23
5	2-MéthoxyPyr	3,06	80	12
6	2,6-Lutidine	6,72	35	27
7	2,4,6-Collidine	7,43	19	8
8	Aucune	N.A.	48	29

<sup>a</sup> pK<sub>a</sub> de l'acide conjugué de l'additif basique, voir références 223, 291 et 365. <sup>b</sup> Rendement obtenu par analyse du brut par <sup>1</sup>H RMN utilisant le Ph<sub>3</sub>CH comme standard interne. Réaction effectuée sur une échelle de 1,0 mmol d'amide **324**.



Comme prévu, le remplacement de la 2-fluoropyridine par des additifs plus basiques procure des rendements plus faibles pour **325** (entrées 2-7).<sup>223,291,365</sup> Or, la 2-méthoxypyridine est l'exception à la règle puisqu'elle procure un rendement supérieur à la 2-fluoropyridine (80%, entrée 5).<sup>366</sup> L'ajout d'aucune base procure un rendement plus bas pour l'hétérocycle désiré (entrée 8). La 2-méthoxypyridine est une base faible (le  $pK_a$  de l'acide conjugué est d'environ 3,06 versus 5,33 pour la pyridine).<sup>367</sup> Cette faible basicité peut être attribuée à l'effet inductif exercé par l'oxygène électronégatif qui est proche de l'azote de la pyridine.<sup>368</sup> La 2-méthoxypyridine possède également un environnement stérique différent des 2-halopyridines employées précédemment. En effet, le conformère le plus stable est celui qui minimise la tension allylique A1,3 et l'interaction dipôle-dipôle avec le doublet libre de l'azote (**Figure 37**).<sup>369</sup>

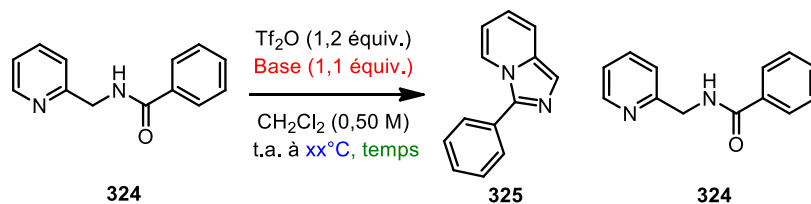


**Figure 37.** Illustration des conformères possibles de la 2-méthoxypyridine

Ces propriétés électroniques et stériques associées à la 2-méthoxypyridine procurent alors une balance idéale entre basicité et nucléophilie, nécessaire à l'obtention de rendements optimaux. Afin de finaliser l'optimisation de la réaction, la température et le temps de la réaction ont été variés avec la 2-fluoropyridine ainsi qu'avec la 2-méthoxypyridine (**Tableau 56**). L'augmentation de la température de réaction à 35 °C procure un rendement un peu plus haut que lorsque la réaction est agitée à t.a. (entrées 1 et 2). Fait intéressant, à 35 °C, avec la 2-fluoropyridine, le rendement atteint un niveau maximal de ~75%, tandis qu'avec la 2-méthoxypyridine, le rendement augmente en fonction du temps de la réaction (entrées 1-4). D'ailleurs, un rendement optimal de 96% pour l'imidazo[1,5-*a*]pyridine **325** est obtenu lorsque la réaction est agitée pendant 16 heures à 35 °C (96%). Cette température est encore nettement acceptable en comparaison aux températures excessive requises pour la même réaction effectuée en présence d'autres agents électrophiles. De plus, le coût global de la réaction reste raisonnable puisque le  $Tf_2O$

(Aldrich 2013 = 250\$/50 g ou 1.40\$/mmol) et la 2-méthoxypyridine (Aldrich 2013 = 42,50\$/25 g ou 0.185\$/mmol) sont commercialement disponibles à des prix modestes.

**Tableau 56.** Variation de la température et du temps de la réaction de cyclodéshydratation

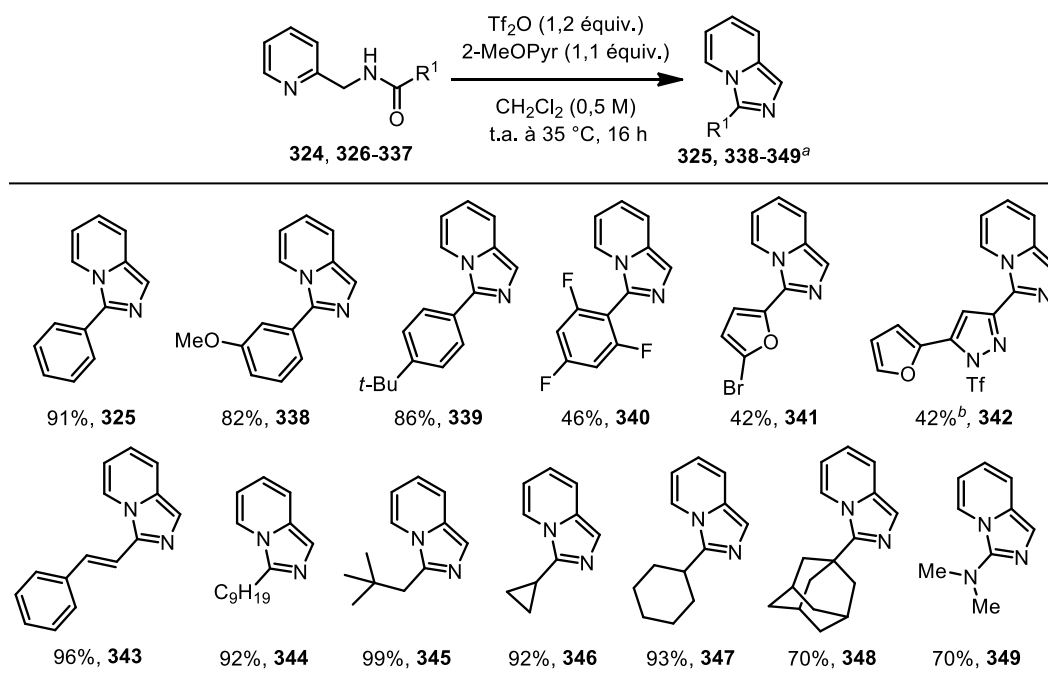


Entr\u00e9e	Base	Temp\u00e9rature (\u00b0C)	Temps (h)	Rendement	
				325 (%) <sup>a</sup>	324 (%) <sup>a</sup>
1	2-FluoroPyr	35	4	75	19
2	2-M\u00e9thoxyPyr	35	4	82	12
3	2-FluoroPyr	25	6	73	22
4	2-M\u00e9thoxyPyr	25	6	83	9
5	2-M\u00e9thoxyPyr	25	7	85	6
6	2-M\u00e9thoxyPyr	35	7	94	4
7	2-M\u00e9thoxyPyr	25	16	89	9
8	2-M\u00e9thoxyPyr	35	16	96	3

<sup>a</sup> Rendement obtenu par analyse du brut par <sup>1</sup>H RMN utilisant le Ph<sub>3</sub>CH comme standard interne. R\u00e9action effectu\u00e9e sur une \u00e9chelle de 1,0 mmol d'amide 324.

## 7.4 \u00c9tendue de la r\u00e9action de cyclod\u00e9shydratation

Ayant en mains des conditions id\u00e9ales de cyclod\u00e9shydratation de 2-picolylamides, l'\u00e9tendue de la r\u00e9action a \u00e9t\u00e9 v\u00e9rifi\u00e9e. Dans un premier temps, diff\u00e9rents chlorures d'acyle ont \u00e9t\u00e9 ajout\u00e9s \u00e0 la 2-picolylamine. Les amides correspondants ont ensuite \u00e9t\u00e9 trait\u00e9s dans les conditions optimales d\u00e9crites \u00e0 la section pr\u00e9c\u00e9dente (**Sch\u00e9ma 189**).

**Schéma 189.** Étendue de la réaction : Amides dérivés de la 2-picolylamine

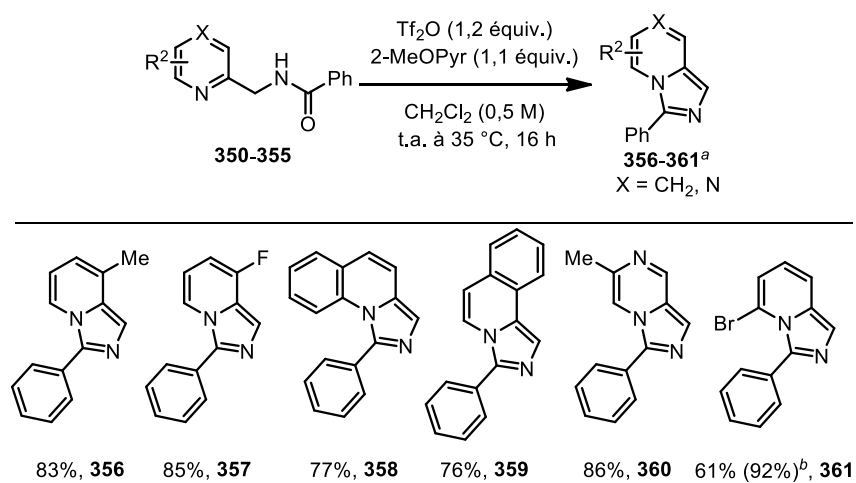
<sup>a</sup> Réaction effectuée sur une échelle de 1,0 mmol d'amide. Rendement isolé. <sup>b</sup> Réaction effectuée en présence de 2,4 équiv. de  $\text{Tf}_2\text{O}$  et 2,2 équiv. de 2-MeOPyr au lieu de 1,2 équiv. de  $\text{Tf}_2\text{O}$  et de 1,1 équiv. de 2-MeOPyr.

En règle générale, les benzamides possédant des groupements électrodonneurs procurent des rendements/conversions plus élevés pour les imidazo[1,5-*a*]pyridines (**325**, **338-339**) que pour les benzamides possédant des groupements électroattracteurs (**340**). Les amides ayant un groupement alkyle donnent quand à eux d'excellents rendements pour les imidazo[1,5-*a*]pyridines. Seule la cyclodéshydratation du *N*-(pyridin-2-ylméthyl)adamantane-1-carboxamide (**336**) engendre un rendement plus faible de 70% puisqu'il est sensiblement plus encombré que les autres groupements testés. En présence d'un amide possédant une pyrazole non protégée, il faut employer 2,4 équivalents de  $\text{Tf}_2\text{O}$  puisque l'azote de l'hétérocycle réagit également avec l'anhydride triflique.

Dans un deuxième temps, l'unité 2-picolylamine a été variée tout en gardant un groupement benzoylamide constant (**Schéma 190**). En employant les conditions optimales décrite à la section précédente, une imidazo[1,5-*a*]quinoline (**358**), -isoquinoline (**359**) et

pyrazine (**360**) ont été synthétisées avec succès. De plus, un *N*-[(6-bromopyridin-2-yl)méthyl]benzamide (**361**) a été traité dans les conditions optimales afin de synthétiser l'imidazo[1,5-*a*]pyridine correspondante qui sera utile dans la prochaine section.

**Schéma 190.** Étendue de la réaction : Variation du substituant sur l'azote



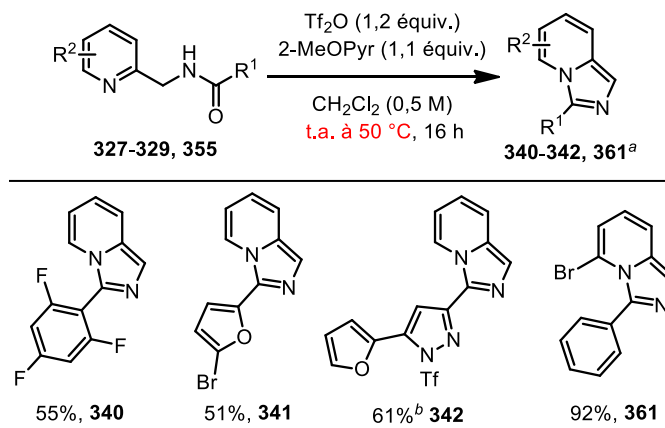
<sup>a</sup> Réaction effectuée sur une échelle de 1,0 mmol d'amide. Rendement isolé. <sup>b</sup> Réaction chauffée à 50 °C dans un tube scellé et agitée pendant 16 heures.

Pour ce dernier exemple, la réaction a été chauffée à 50 °C plutôt qu'à 35 °C puisque les conversions étaient plus faibles à 35 °C. Cette condition modifiée a également été employée afin d'augmenter le rendement modeste obtenu pour certaines imidazo[1,5-*a*]pyridines (**Schéma 191**). Lorsque la réaction de cyclodéshydratation est chauffée à 50 °C plutôt qu'à 35 °C, les rendements isolés pour les imidazo[1,5-*a*]pyridines sont un peu plus hauts. Il est également plus facile de purifier les produits puisque les conversions sont plus élevées, ce qui diminue la contamination du brut réactionnel par le produit de départ.

Or, pour certains amides, l'augmentation de la température à 50 °C ne procure pas nécessairement de meilleurs rendements. Par exemple, pour l'amide **362** possédant un groupement oxalate d'éthyle, les conditions optimales chauffée à 35 °C ou à 50 °C ne donne pas l'hétérocycle désiré (**Schéma 192**). Pour cet amide, il faut modifier les

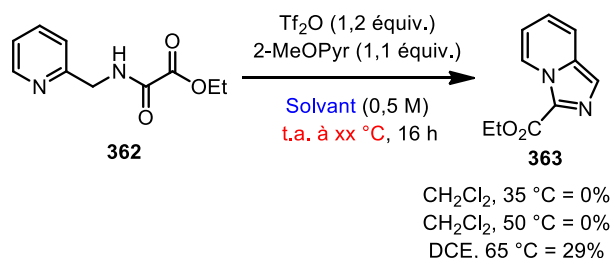
conditions réactionnelles afin d'observer la formation d'une petite quantité de produit désiré (1,2-dichloroéthane à 65 °C dans un tube scellé pendant 16 heures).

**Schéma 191.** Cyclodéshydratation effectuée à 50 °C



<sup>a</sup> Réaction effectuée sur une échelle de 1,0 mmol d'amide. Rendement isolé. <sup>b</sup> Réaction chauffée à 50 °C dans un tube scellé et agitée pendant 16 heures. Réaction effectuée en présence de 2,4 équiv. de Tf<sub>2</sub>O et 2,2 équiv. de 2-MeOPyr.

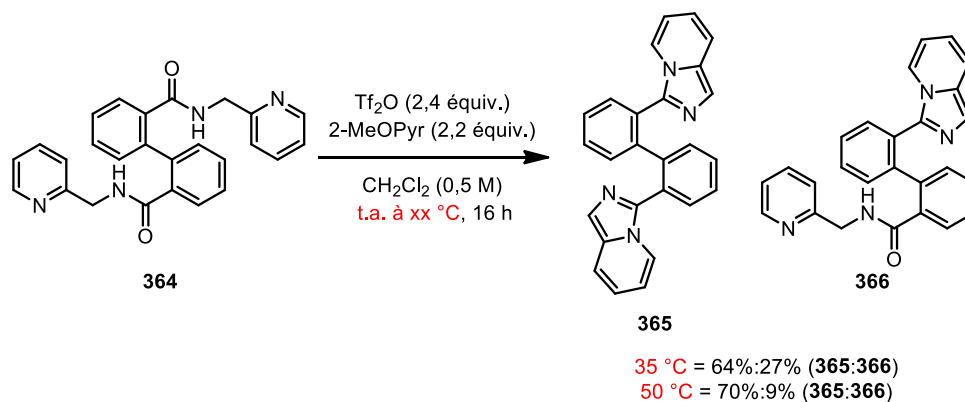
**Schéma 192.** Modifications des conditions optimales pour l'amide **362**



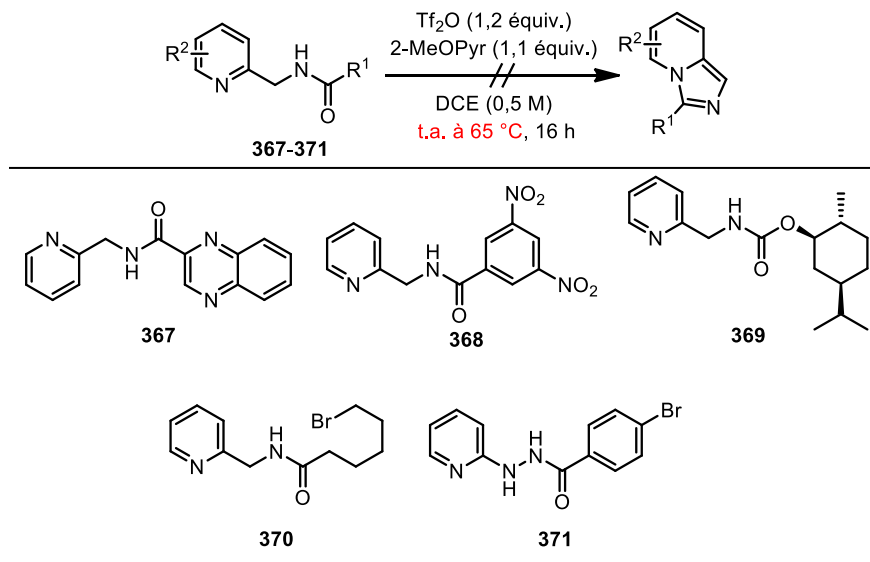
Nous avons également testé un bisamide dérivé de l'acide diphenique dans les conditions optimales afin d'effectuer deux cyclodéshydratations en un seul pot. Pour ce faire, le bisamide **364** a été traité dans les conditions optimales modifiées utilisant 2,4 équivalents de Tf<sub>2</sub>O et 2,2 équivalents de 2-MeOPyr à 35 °C et 50 °C (**Schéma 193**). Lorsque la réaction est chauffée à 35 °C, un mélange de produits biscyclisé (64%, **365**) et monocyclisé (27%, **366**) est obtenu, alors que la même réaction effectuée à 50 °C procure un meilleur ratio biscyclisé : monocyclisé (70% : 9%).

Malheureusement, quelques amides testés ne donnent pas les d'imidazo[1,5-*a*]azines désirées même s'ils sont chauffés à 65 °C dans le 1,2-dichloroéthane (**Schéma 194**). Certains amides sont totalement récupérés suite au parachèvement de la réaction (**367**, **368** et **369**), tandis qu'avec les amides **370** et **371**, plusieurs sous-produits non identifiables sont observés.

**Schéma 193.** Cyclodéshydratation d'un bisamide



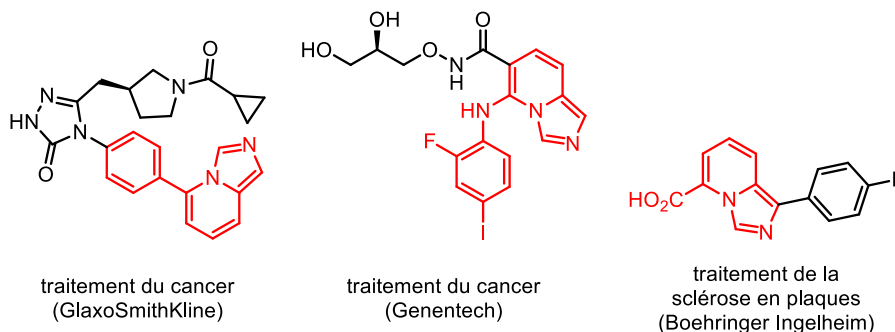
**Schéma 194.** Substrats récalcitrants aux conditions de cyclodéshydratation



<sup>a</sup> Réaction effectuée sur une échelle de 1,0 mmol d'amide.

## 7.5 Transformations catalytiques d'une 5-bromo-3-arylimidazo[1,5-*a*]pyridine

Suite à l'étude de l'étendue de la réaction, nous nous sommes intéressés à la formation d'imidazo[1,5-*a*]pyridines possédant un substituant en position 5. Récemment, plusieurs hétérocycles bioactifs et non-naturels possédaient ce type de substitution, ont été développés par l'industrie pharmaceutique (**Figure 38**). Par exemple, GlaxoSmithKline et Genentech ont développé indépendamment deux imidazo[1,5-*a*]pyridine 5-substituées distinctes possédant une activité anticancéreuse.<sup>370</sup> De plus, la compagnie Boehringer Ingelheim a rapporté que l'acide 1-(4-fluorophényl)imidazo[1,5-*a*]pyridine-5-carboxylique est un potentiel antagoniste de récepteurs CCR1.<sup>371</sup> L'étude de ces récepteurs peut mener à la découverte des nouveaux traitements pour les maladies auto-immunes dont la sclérose en plaques.



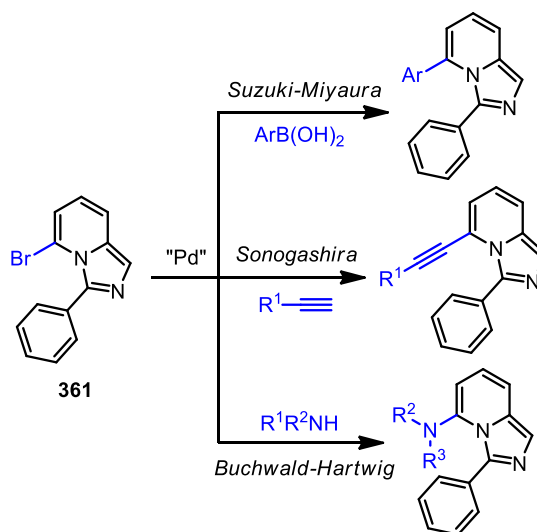
**Figure 38.** Imidazo[1,5-*a*]pyridines bioactives possédant un substituant en position 5

Afin d'accéder rapidement à une synthèse d'imidazo[1,5-*a*]azines 5-substituées, le substrat **361**, possédant un brome en position 5, a attiré notre attention. Plus précisément, nous avons planifié de réaliser des couplages croisés de Suzuki-Miyaura, de Sonogashira et de Buchwald-Hartwig avec **361** comme intermédiaire commun (**Schéma 195**). Dans un premier lieu, les conditions optimales de couplage de Suzuki-Miyaura développées par les groupes de Shibahara et Murai, ont été empruntées (**Schéma 196**).<sup>372</sup> Or, suite au parachèvement de la réaction de couplage, un mélange 1 :4 de 5-(méthoxyphényl)-imidazo[1,5-*a*]pyridine attendue (**372**) et benzo[*a*]imidazo[2,1,5-*c,d*]indolizine (**373**) a été

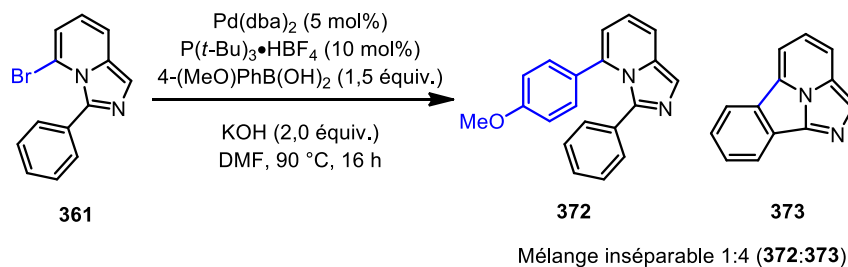
observé par  $^1\text{H}$  RMN du brut. Ce dernier produit résulte d'une insertion C–H dans le lien *ortho* de l'aryle en position 3 du produit de départ.

Afin de favoriser la formation cet hétérocycle tétracyclique, l'acide boronique a été omis dans une réaction subséquente similaire aux conditions décrites au schéma précédent (**Schéma 197**). Il est intéressant de noter qu'aucune voie de synthèse générale pour cette classe d'hétérocycle n'a été rapportée jusqu'à ce jour. Seul le groupe de Cossío a développé une séquence de cycloaddition [8+2] suivie d'une cycloaddition [2+6+2] déhydrogénative menant à des benzo[*a*]imidazo[5,1,2-*c,d*]indolizines, isomères de **373** (**Schéma 198**).<sup>373</sup>

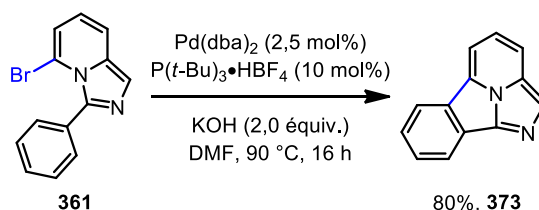
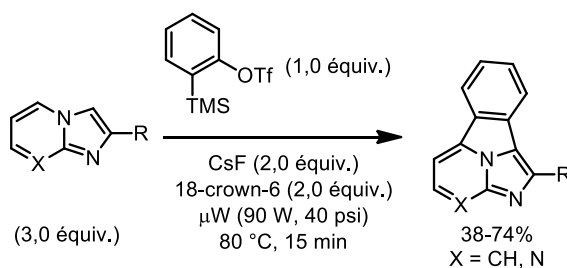
**Schéma 195.** Transformations catalytiques de l'imidazo[1,5-*a*]pyridine **361**



**Schéma 196.** Couplage de Suzuki-Miyaura selon les conditions de Shibahara et Murai





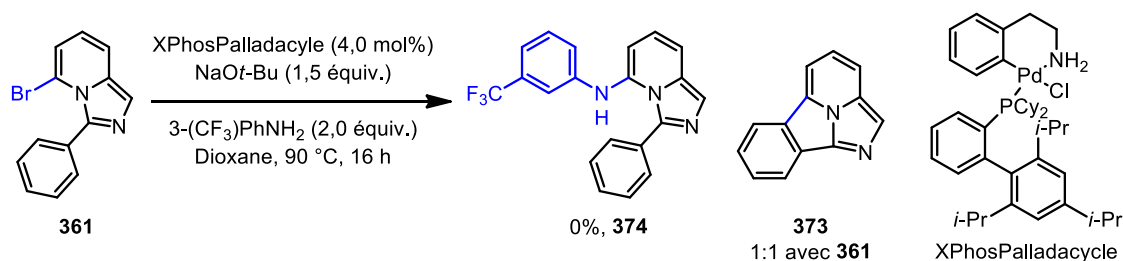
**Schéma 197.** Formation sélective d'une benzo[*a*]imidazo[2,1,5-*c,d*]indolizine**Schéma 198.** Synthèse de benzo[*a*]imidazo[5,1,2-*c,d*]indolizines selon les conditions de Cossío

Suite à l'étude de leurs propriétés photochimiques, le groupe de Cossío a démontré que les benzo[*a*]imidazo[5,1,2-*c,d*]indolizines sont des molécules nettement plus absorbantes en UV-Vis que les imidazo[1,2-*a*]pyridines correspondantes. Dans notre cas, une analyse qualitative d'une solution de **373** dans le CDCl<sub>3</sub> sous la lampe UV-Vis, a montré que ce dernier hétérocycle possède potentiellement des propriétés photochimiques intéressantes (**Figure 39**). En effet, le produit **373** est caractérisé par une couleur jaune avec un reflet qui s'illumine sous irradiation de la lampe.

**Figure 39.** Solution du produit **373** dans le CDCl<sub>3</sub> et irradiation de cette même solution sous une lampe UV-Vis

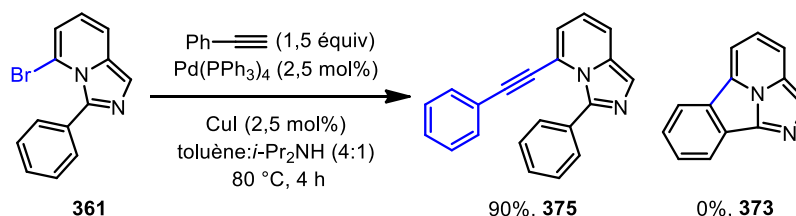
Dans un deuxième temps, l'imidazo[1,5-*a*]pyridine **361** a été traitée dans des conditions classiques de couplage croisé de Buchwald-Hartwig (**Schéma 199**).<sup>374</sup> Malheureusement, l'aniline **374** attendue n'a pas été observée suite au parachèvement de la réaction de Buchwald-Hartwig. Comme pour le couplage de Suzuki-Miyaura, l'hétérocycle **373** est le produit majoritaire de la réaction et ce dernier est contaminé avec le produit de départ.

**Schéma 199.** Couplage croisé de Buchwald-Hartwig avec **361**



Finalement, un couplage croisé de Sonogashira entre le phényléthynyle et le bromure d'hétéroaryle **361**, a été tenté (**Schéma 200**).<sup>375</sup>

**Schéma 200.** Couplage de Sonogashira entre **361** et le phényléthynyle



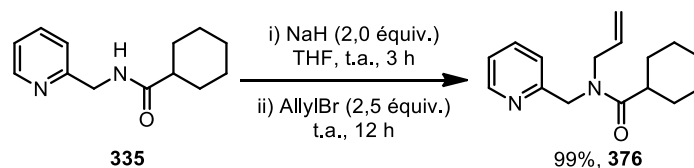
C'est avec étonnement que nous avons observé et isolé l'alcyne **375** sans observer la présence de la benzo[*a*]imidazo[2,1,5-*c,d*]indolizine **373**. Le produit de Sonogashira a été isolé avec un rendement non optimisé de 90%. Il semble que la réaction de Sonogashira soit plus rapide que l'insertion C-H intramoléculaire.

## 7.6 Formation d'un triflate d'imidazo[1,5-*a*]pyridinium

Tel que mentionné à la section 7.1, une application intéressante des imidazo[1,5-*a*]pyridines est la synthèse de ligands NHC à partir des sels d'imidazo[1,5-*a*]pyridinium

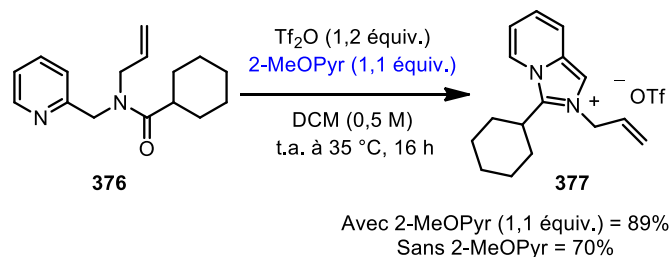
correspondants (voir au **Schéma 179**).<sup>352</sup> Ces précurseurs ioniques sont synthétisés à partir d'imidazo[1,5-*a*]pyridines et d'alcanes électrophiles. Une approche alternative consiste à adapter les conditions de cyclodéshydratation aux amides tertiaires.<sup>376</sup> Afin de vérifier si les conditions optimales développées à la section 7.3 sont applicables aux amides tertiaires, l'amide **335** a été transformé en conditions basiques (**Schéma 201**).

**Schéma 201.** Synthèse d'un amide tertiaire à partir de l'amide secondaire **335**



L'allylation de l'amide **335** déprotoné procure l'amide tertiaire **376** avec un excellent rendement de 99%. Dans un deuxième temps, la réaction de cyclodéshydratation a été testée sur l'amide **376** (**Schéma 202**). Dans les conditions optimales, le triflate d'imidazo[1,5-*a*]pyridinium **377** a été isolé avec un excellent rendement de 89%. Suite au parachèvement de la réaction, le solvant et la 2-méthoxypyridine ont été évaporés sous vide ce qui procure le sel **377** en tant qu'une fine poudre brune. Vu qu'un amide tertiaire est employé, la 2-méthoxypyridine peut être omise de la réaction sans observer une chute drastique dans le rendement (70% sans l'additif basique). Dans ce cas-ci, le sel a été purifié par chromatographie sur gel de silice.

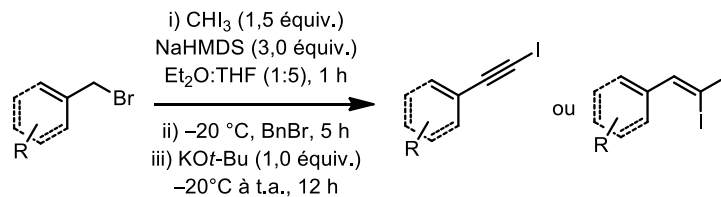
**Schéma 202.** Cyclodéshydratation de l'amide tertiaire **376**



## 7.7 Conclusions

En résumé, des conditions douces de cyclodéshydratation de 2-picolylamides ont été développées. La combinaison de l'anhydride triflique et de la 2-méthoxypyridine procure de bons à d'excellents rendements pour les imidazo[1,5-*a*]pyridines correspondantes lorsque la réaction est chauffée à 35 °C ou à 50 °C. De plus, la 5-bromo-3-phénylimidazo[1,5-*a*]pyridine a été traitée dans les conditions de couplage croisé de Sonogashira et d'insertion C–H avec succès. Par ailleurs, les conditions optimales de cyclodéshydratation ont été appliquées à un amide tertiaire dans le but de synthétiser le sel d'imidazo[1,5-*a*]pyridinium correspondant.

## Chapitre 8 – Formation d’iodures d’alcynes et d’alcènes trisubstitués à partir de bromures benzyliques et allyliques



### Références principales:

Pelletier, G.; Lie, S.; Mousseau, J. J.; Charette, A. B *Org. Lett.* **2012**, *14*, 5464-5467.<sup>377</sup>

## 8.1 Les applications des iodures d’alcyne comme synthons

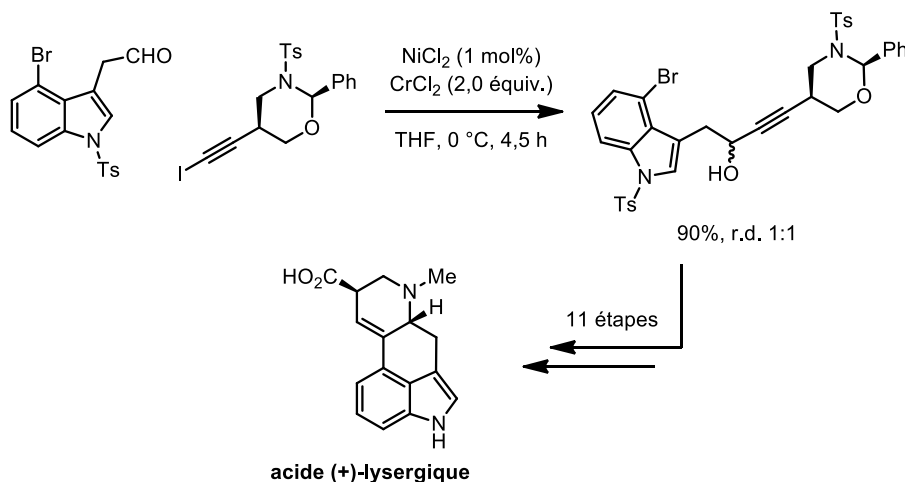
### 8.1.1 Applications des iodures d’alcynes en synthèse

Les iodures d’alcynes (ou iodoalc-1-yne) sont des synthons couramment rencontrés en synthèse totale et sont des intermédiaires versatiles ayant plusieurs applications en chimie organique. Quelques exemples de la littérature seront exposés au cours de ce chapitre afin de mettre en évidence leurs différentes utilités.

Dans un premier temps, on peut se servir d’iodures d’alcynes afin de générer un équivalent d’acétylure nucléophile en présence de CrCl<sub>2</sub> et d’une quantité catalytique de NiCl<sub>2</sub>. Cette réaction est aussi couramment appelée le couplage de Nozaki-Hiyama-Kishi (NHK).<sup>378</sup> Celle-ci a été notamment exploitée au cours d’une synthèse de l’acide (+)-lysergique rapportée par les groupes de Ohno et Fujii (**Schéma 203**).<sup>379</sup> Une version modifiée de la réaction NHK, où une quantité catalytique en CrCl<sub>2</sub> est employée, a été rapportée par les groupes de Fürstner et Kishi.<sup>380</sup> Cette méthode catalytique a été exploitée au cours d’une approche vers la synthèse de l’hikizimycine, un antibiotique naturel isolé de lignée microbienne *Streptomyces A-5*.<sup>381</sup> De plus, le groupe de Yamamoto s’est récemment

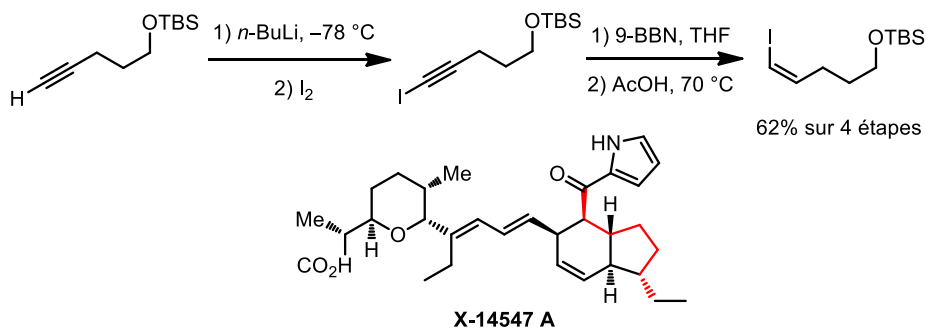
attardé au développement d'une méthode catalytique asymétrique de la réaction NHK.<sup>382</sup> Cette réaction énantiosélective est possible par l'utilisation d'un complexe chiral bis(quinolinatio)-Cr(III) et de manganèse comme oxydant.

**Schéma 203.** Formation d'un acétylure nucléophile lors de la synthèse totale de l'acide (+)-lysergique



Les iodures d'alcynes peuvent également servir de précurseurs à des iodures d'alcène de géométrie *Z*.<sup>383</sup> Cette transformation a été mise à profit lors de la synthèse de plusieurs produits naturels tels la bupleurynol,<sup>384</sup> la jaspine B,<sup>385</sup> des clathculines A et B<sup>386</sup> ainsi que de l'antibiotique X-14547A (Schéma 204).<sup>387</sup>

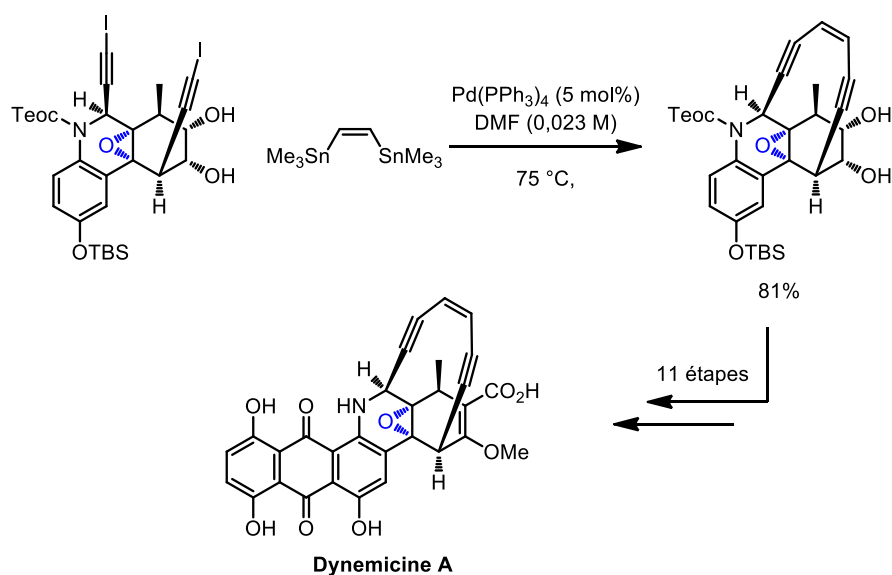
**Schéma 204.** Hydroboration d'iodures d'alcyne vers la synthèse d'iodures d'alcène *Z*



Étant des composés insaturés, les iodures d'alcynes sont également impliqués dans des couplages croisés. Par exemple, dans la synthèse totale de la Dynemycine A, rapportée

par le groupe Danishefsky, l'étape clé de formation d'un enediyne a été possible grâce à un double couplage de Stille entre deux iodures d'alcynes et d'un équivalent d'1,2-distannyléthylène (**Schéma 205**).<sup>388</sup> Cette approche, qui est également appelée « stitching », a été rapportée pour la première fois par le groupe de Nicolaou lors de la synthèse totale de la Rapamycine.<sup>389</sup> Le couplage est rendu possible uniquement en présence de l'époxyde (en bleu) qui rapproche les deux alcynes dans le but de former le cycle tendu.

**Schéma 205.** Approche « stitching » employant un couplage croisé de Stille

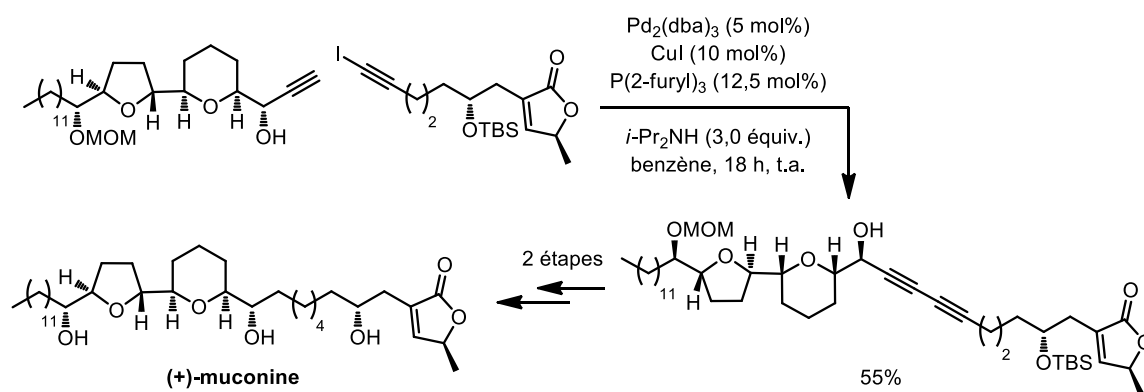


Les iodures d'alcynes sont également des substrats actifs dans le couplage croisé de Chadiot-Chodkiewicz.<sup>390</sup> Étant complémentaire aux couplages de Glaser-Hay<sup>391</sup> et d'Eglinton,<sup>392</sup> la réaction de Chadiot-Chodkiewicz sert notamment à élaborer des 1,3-diyne grâce à un catalyseur de cuivre (I) et d'une base. Un exemple impressionnant de ce couplage a été rapporté par le groupe de Kitahara lors de la synthèse totale de l'agent anticancéreux (+)-muconine (**Schéma 206**).<sup>393</sup> Dans cet exemple, un co-catalyseur de palladium (0) a été employé.<sup>394</sup>

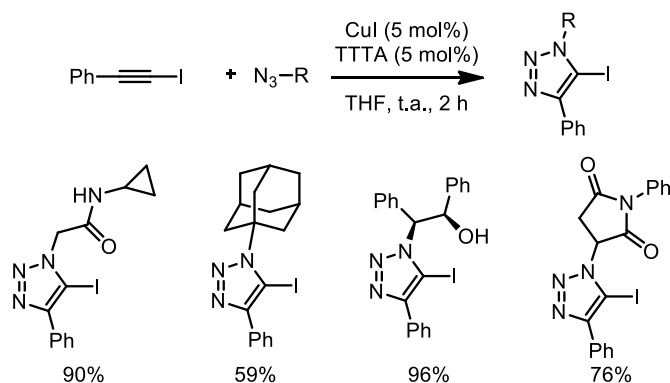
Les iodures d'alcynes représentent également d'excellents substrats pour une cycloaddition de type Huisgen (un exemple de « click chemistry »).<sup>395</sup> Les iodures

d'alcyne ont été premièrement employés par le groupe Fokin comme partenaires lors de cycloadditions avec des azotures en présence d'un catalyseur de cuivre (**Schéma 207**).<sup>396</sup>

**Schéma 206.** Exemple de couplage de type Chadiot-Chodkiewicz vers la synthèse de la (+)-muconine



**Schéma 207.** Cycloaddition de Huisgen « click » avec des iodures d'alcyne



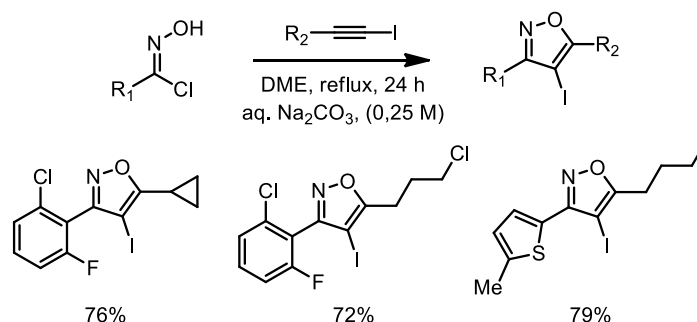
Cette réaction est régiosélective puisque l'isomère où l'iode est en position 5 est toujours observé. L'iode peut ensuite participer à d'autres transformations utiles telles un couplage croisé ou un échange métal halogène. Le groupe de Lautens a également exploité ce type de cycloaddition « click » lors du développement d'une séquence de cycloaddition/insertion C-H en tandem en présence d'indoles ou de pyrroles.<sup>397</sup>

Mis à part la « click chemistry », les iodures d'alcyne sont également impliqués dans d'autres cycloadditions intéressantes.<sup>398</sup> Un exemple de cycloaddition [3+2] impliquant un oxyde de nitrilium et un iodure d'alcyne a été rapporté par le groupe de



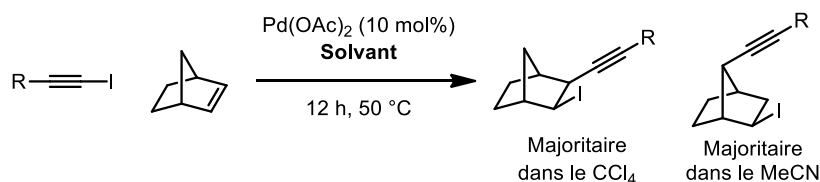
Browne (**Schéma 208**).<sup>399</sup> Cette réaction procure des isoxazoles et positionne l'atome d'iode sur la position 4 de l'hétérocycle. Cette cycloaddition est également régiosélective.

**Schéma 208.** Cycloaddition [3+2] entre un iodure d'alcyne et un oxyde de nitrilium



Plusieurs réactions catalytiques récemment publiées utilisent également des iodures d'alcyne comme réactifs. Le groupe de Tong a récemment rapporté des conditions de carbopalladation sur des alcènes activés tel le norbornène à l'aide d'iodures d'alcyne (**Schéma 209**).<sup>400</sup> Des conditions catalytiques d'addition *syn* de malonates sur des iodures d'alcyne ont été développées afin de former des iodures d'alcène *E*.<sup>401</sup>

**Schéma 209.** Addition d'iodures d'alcyne sur le norbornène



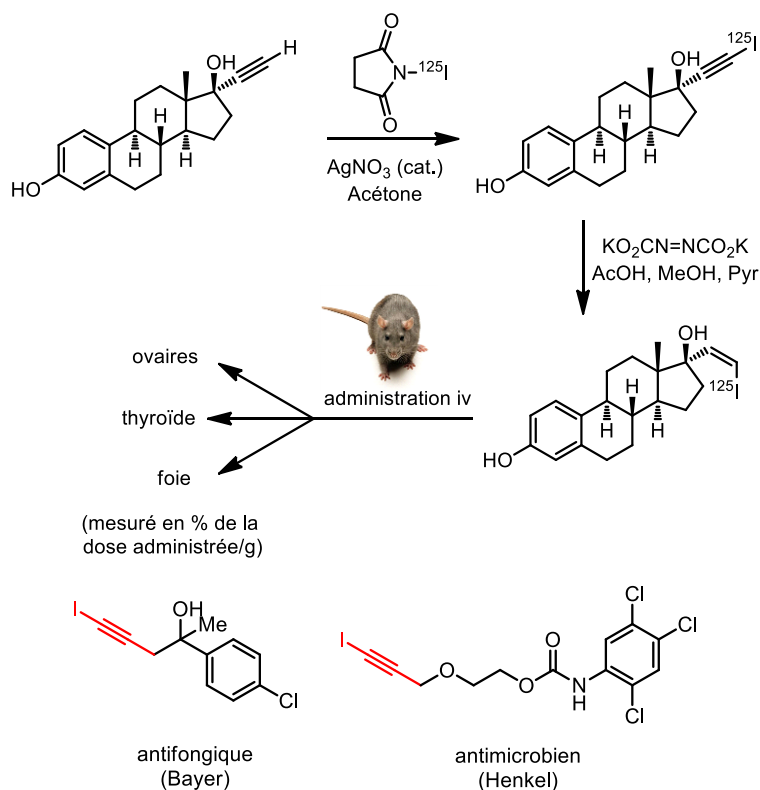
## 8.1.2 Applications des iodures d'alcyne en chimie médicinale et des matériaux

Comme la section précédente le démontre, les iodures d'alcyne sont couramment employés en synthèse organique pour l'élaboration de produits organiques plus complexes. Or, ils sont également utiles pour d'autres domaines de la chimie. L'isotope 127 de l'atome d'iode, possédant 53 protons et 74 neutrons, est celui qui est le plus abondant dans la nature et également le plus stable. Or, les isotopes 125 ( $t_{1/2} = 59$  jours) et 129 ( $t_{1/2} = 15,7$  millions années!) de l'iode sont également assez stables pour être employés en médecine

nucléaire.<sup>402</sup> Plus précisément, l'isotope 125 de l'iode est appliqué à l'imagerie d'organes (par ex : de la glande thyroïde)<sup>403</sup> ainsi que dans des thérapies pour traiter le cancer de la prostate par irradiation (brachythérapie).<sup>404</sup> Les iodures d'alcynes sont en fait des vecteurs pour l'installation de l'isotope  $^{125}\text{I}$  sur des molécules bioactives. Ils sont notamment installés sur des stéroïdes afin d'estimer leur biodisponibilité et leur accumulation dans différents organes (**Schéma 210**).<sup>405</sup>

Certains iodures d'alcynes sont imbriqués dans la structure de produits pharmaceutiques possédant des activités biologiques intéressantes. Par exemple, les compagnies Bayer et Henkel ont rapporté que certains iodures d'alcynes détiennent des propriétés antifongiques et antimicrobiennes (**Figure 40**).<sup>406</sup>

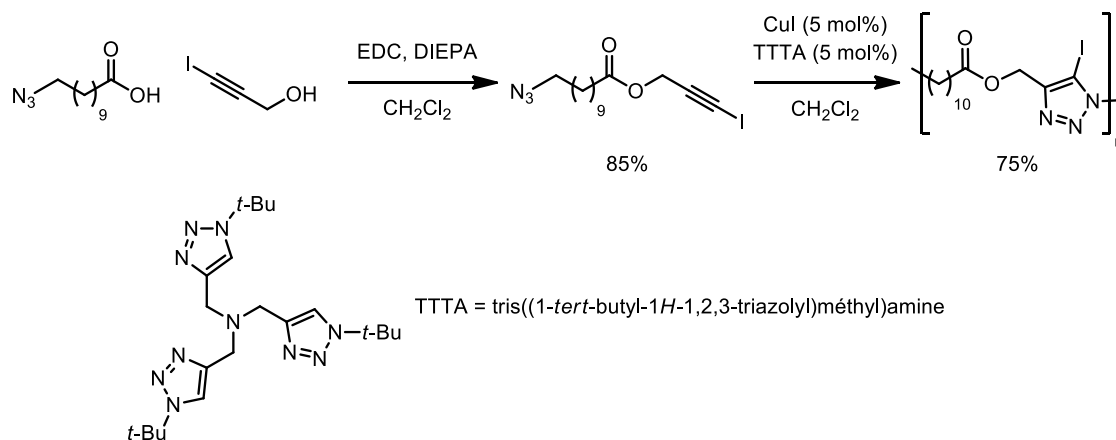
**Schéma 210.** Stéroïde contenant un iodure d'alcyne constitué d'iode 125



**Figure 40.** Iodures d'alcynes brevetés pour leurs propriétés biologiques intéressantes

D'autre part, les iodures d'alcynes sont également utiles pour le domaine de la chimie des matériaux et des polymères.<sup>407</sup> Un exemple intrigant a été rapporté par le groupe Fokin où la cycloaddition de Huisgen, selon le principe « click chemistry », a été exploitée pour la formation de polytriazoles (PTAs) (**Schéma 211**).<sup>408</sup> Le polymère peut être ensuite fonctionnalisé par des couplages croisés ce qui permet de varier les caractéristiques ( $M_n$ ,  $M_w$ , PDI,  $T_g$ ) de celui-ci.

**Schéma 211.** Polymérisation d'iodures d'alcyne par « click chemistry »

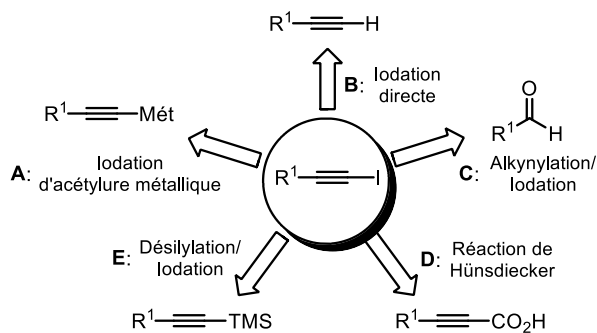


## 8.2 Méthodes de synthèse d'iodures d'alcynes

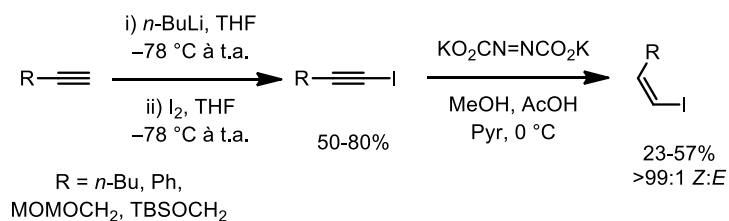
### 8.2.1 Précédents littéraires

Comme la section précédente le démontre, les iodures d'alcyne sont importants pour la synthèse organique et pour la chimie en générale. Or, il n'existe que très peu d'iodures d'alcyne qui sont commercialement disponibles. Selon la littérature, il existe pourtant plusieurs méthodes disponibles qui donnent l'accès à ces alcynes (**Figure 41**). Les méthodes publiées à ce jour peuvent être distribuées en 5 classes distinctes (**A** à **E**). Les méthodes classiques se basent sur l'iodation d'acétylures métalliques (**A**) et/ou sur l'iodation directe d'alcynes vrais (**B**). Par exemple, la déprotonation d'alcynes terminaux par des bases fortes, telles  $n\text{-BuLi}$ <sup>409</sup> ou  $\text{MeONa}$ ,<sup>410</sup> suivie par le parachèvement en

présence d'une source d'iode électrophile. Cette technique a notamment été employée lors de la synthèse d'iodures de vinyle de stéréochimie Z (**Schéma 212**).<sup>410c</sup>

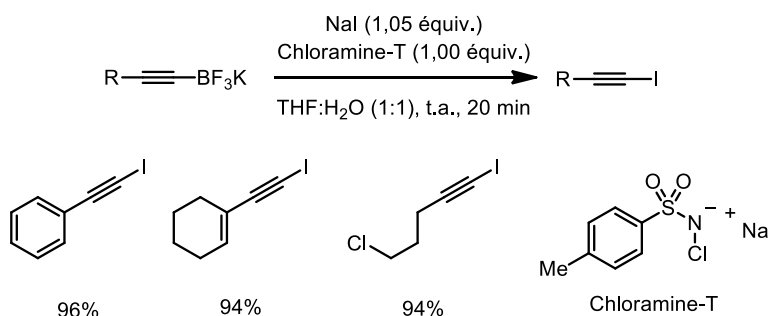
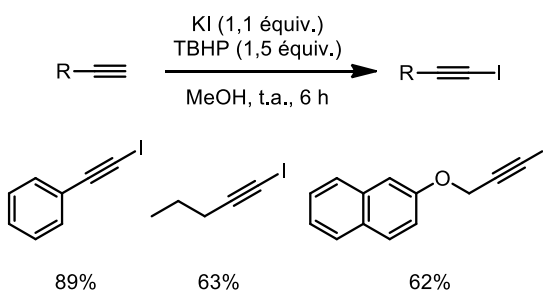
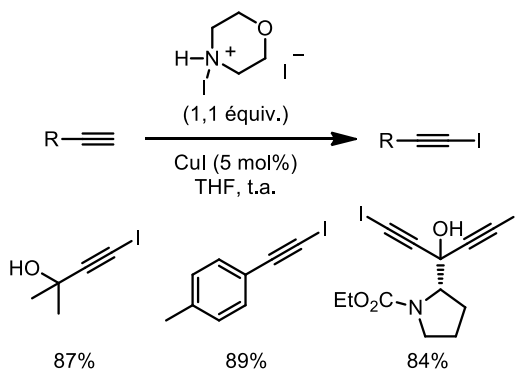


**Figure 41.** Approches classiques de la littérature vers les iodures d'alcyne  
**Schéma 212.** Synthèse d'iodures de vinyle Z à partir d'alcynes terminaux



Alternativement, des acétylures de bore peuvent être employés comme substitut aux acétylures de lithium.<sup>411</sup> En effet, le groupe de Kabalka a démontré que des alcynyltrifluoroborates de potassium sont facilement transformés en iodures d'alcynes en présence de NaI et de Chloramine-T (**Schéma 213**). Différents iodures d'alcyne sont également obtenus par l'action d'un oxydant sur un alcyne terminal en présence d'une source d'iode ionique.<sup>412</sup> Le groupe Reddy a récemment mis à profit cette technique lors de la synthèse d'iodures d'alcyne en utilisant le TBHP comme oxydant (**Schéma 214**).<sup>412a</sup>

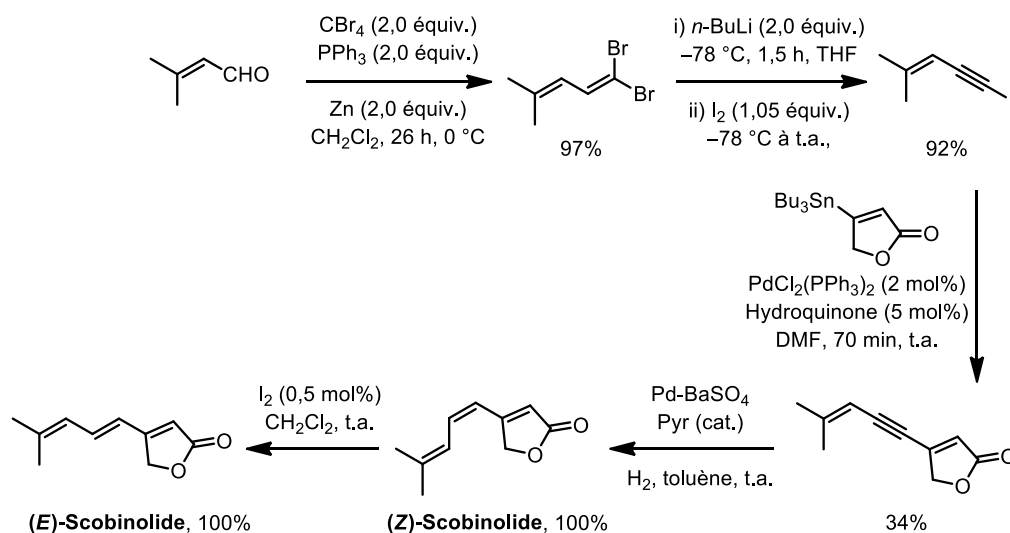
Certaines conditions d'iodation directe d'alcynes terminaux ne requièrent pas d'oxydant afin d'obtenir de bonnes conversions. Ces méthodes sont les plus couramment employées dans la littérature puisqu'elles sont les plus reproductibles et procurent de bons rendements. Lors de leur étude sur la « click chemistry », le groupe de Fokin a exploité cette approche afin de synthétiser les iodures d'alcyne de départ (**Schéma 215**).<sup>396</sup>

**Schéma 213.** Synthèse d'iodures d'alcyne à partir d'alcyntrifluoroborates de potassium**Schéma 214.** Formation d'iodures d'alcyne en présence de TBHP et de KI**Schéma 215.** Synthèse d'iodures d'alcyne par iodation en présence d'iodhydrate de *N*-iodomorpholine

Mis à part l'iodhydrate de *N*-iodomorpholine, différentes sources d'iode ont été employées dans le but d'obtenir l'iodation directe d'alcènes. En effet, l'iode atomique  $\text{I}_2$ ,<sup>413</sup> le  $\text{ZnI}_2$ ,<sup>414</sup> le  $\text{CuI}$ ,<sup>414</sup> le  $\text{NIS}$ <sup>405</sup> et le  $(\text{collidine})_2\text{I}^+\text{PF}_6^-$ <sup>415</sup> ont été utilisés dans le but d'initier le même type de transformation.

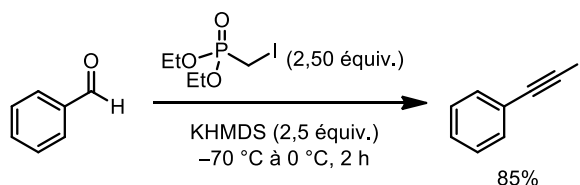
Une approche alternative aux types d'iodation précédents consiste à effectuer une réaction de Corey-Fuchs sur un équivalent d'aldéhyde et de parachever l'acétylure de lithium en présence d'iode (**Figure 41, C**).<sup>416</sup> Cette procédure a été employée par le groupe de Sweeney lors de la synthèse totale des scobinolides (*Z*) et (*E*), des diènes naturels différenciés par la stéréochimie de l'un des alcènes (**Schéma 216**).<sup>417</sup>

**Schéma 216.** Synthèse totale des scobinolides (*Z*) et (*E*)



La méthode de Corey-Fuchs a été modifiée afin d'employer une base moins forte que le *n*-BuLi. De ce fait, des iodures d'alcynes ont été isolés suite au traitement de l'aldéhyde correspondant avec CHI<sub>3</sub>/PPh<sub>3</sub> et d'un excès de *t*-BuOK.<sup>418</sup> Une procédure alternative au couple CHI<sub>3</sub>/PPh<sub>3</sub> se base sur l'utilisation de l'iodométhylphosphonate de diéthyle en présence d'excès de KHMDS (**Schéma 217**).<sup>419</sup>

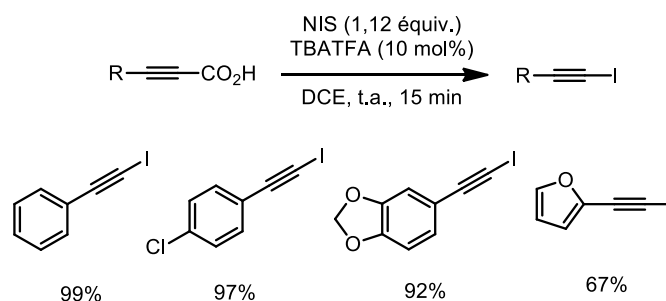
**Schéma 217.** Modification des conditions de Corey-Fuchs



Les iodures d'alcynes sont également accessibles à partir des acides propioliques correspondants via une décarboxylation de Hunsdiecker catalysée par une amine (**D**).<sup>420</sup> Un

exemple de ce type de réaction a été rapporté par le groupe de Roy, dans lequel l'iodure de phénylacétylène a été synthétisé par l'action de TBATFA ( $\text{Bu}_4\text{NO}_2\text{CCF}_3$ ) et de NIS (**Schéma 218**).<sup>420b</sup> Cette réaction donne des rendements élevés, mais les acides propioliques de départ ne sont pas tous commercialement accessibles. Alternativement, le nitrate d'argent peut être utilisé en présence de NIS afin d'initier une iododésilylation d'acétylure de silicium (**E**).<sup>421</sup>

**Schéma 218.** Réaction de Hünsdiecker sur des acides propioliques.



## 8.2.2 Résumé des méthodes disponibles et problématique

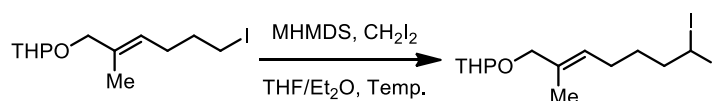
En résumé, il existe plusieurs méthodes divergentes de synthèse d'iodures d'alcyne. Or, la grande majorité de ces méthodes se base sur la manipulation d'un équivalent d'alcyne. Les alcynes sont généralement commercialement disponibles, mais certains alcynes ne le sont pas. De ce fait, leur synthèse requiert une ou plusieurs étapes de synthèse supplémentaires. Alternativement, la réaction de Corey-Fuchs (et ses modifications) emploie un aldéhyde comme réactif au lieu d'un alcyne. Or, afin d'être efficace, cette dernière exige deux étapes ainsi qu'un excès de  $\text{PPh}_3$  et de base forte. Pour ces raisons, le développement de conditions douces de synthèse d'iodures d'alcyne, à la fois générales et applicables à des réactifs commercialement disponibles, est un défi intéressant et actuel. Nous avons décidé d'appliquer nos connaissances sur le contrôle réactionnel afin de développer une nouvelle approche en accord avec cet objectif.

## 8.3 Développement d'une nouvelle approche de synthèse d'iodures d'alcyne

### 8.3.1 Synthèse d'halogénures d'alkyle et d'alcène

Le groupe de recherche du professeur Charette a développé récemment deux approches similaires donnant accès aux diiodures d'alkyle et aux halogénures de vinyne de stéréochimie *E* à partir des halogénures d'alkyle correspondants. Développée par le Dr. James A. Bull, la première méthode repose sur la transformation d'un équivalent d'iodure d'alkyle en 1,1-diiodoalcane en présence d'excès de NaHMDS et de CH<sub>2</sub>I<sub>2</sub> (Tableau 57).<sup>422</sup>

**Tableau 57.** Synthèse de 1,1-diiodoalcanes à partir d'iodure d'alkyle



Entrée	Base (MHMDS) <sup>a</sup>	équiv. base/CH <sub>2</sub> I <sub>2</sub>	Température	Conversion (%) <sup>b</sup>
1	NaHMDS	2	-95 °C à t.a.	<5
2	NaHMDS	3	-95 °C à t.a.	61
3	NaHMDS	4	-95 °C à t.a.	80
4	NaHMDS	10	-95 °C à t.a.	50
5	LiHMDS	4	-95 °C à t.a.	55
6	KHMDS	4	-95 °C à t.a.	<5
7	NaHMDS	5	-78 °C à t.a.	>99

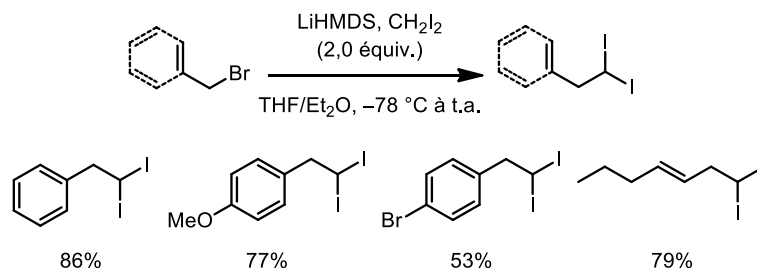
<sup>a</sup> Addition d'une solution de CH<sub>2</sub>I<sub>2</sub> dans le THF à une solution de MHMDS dans le THF :Et<sub>2</sub>O pour un temps de 30 min à la température indiquée. <sup>b</sup> Déterminé par analyse du brut par <sup>1</sup>H RMN.

Cette méthode se base sur les travaux du groupe de Marc Julia qui a déterminé que le diiodométhane déprotoné par NaHMDS est une source nucléophile de « CHI<sub>2</sub> ». <sup>423</sup> De plus, le groupe de Hoffmann a également employé les conditions développées par Julia afin



de synthétiser des 1,1-diiodoalcanes.<sup>424</sup> Toutefois, ces conditions ne procurent pas des conversions totales, ce qui complique la purification des 1,1-diiodoalcanes. Les 1,1-diiodoalcanes sont notamment utiles pour les cyclopropanations de Simmons-Smith<sup>425</sup> et sont employés lors d'oléfination de Takai-Utimoto.<sup>426</sup> Selon les travaux du Dr. Bull, en présence d'excès de NaHMDS et de  $\text{CH}_2\text{I}_2$ , l'iodure d'alkyle est alors transformé quantitativement. Ces conditions sont donc nettement plus efficaces que celles développées par Hoffmann. Elles permettent, entre autres, de purifier les 1,1-diiodoalcanes par chromatographie flash, ce qui était impossible avec les conditions de Hoffmann. Curieusement, dans le cas où l'iodure de benzyle est utilisé, l'iodure de styrène de stéréochimie *E* est isolé plutôt que le diiodure d'alkyle. Des conditions modifiées ont alors été développées afin d'obtenir des 1,1-diiodoalcanes à partir des bromures benzyliques et allyliques qui sont moins électrophiles que les iodures correspondants (**Schéma 219**).

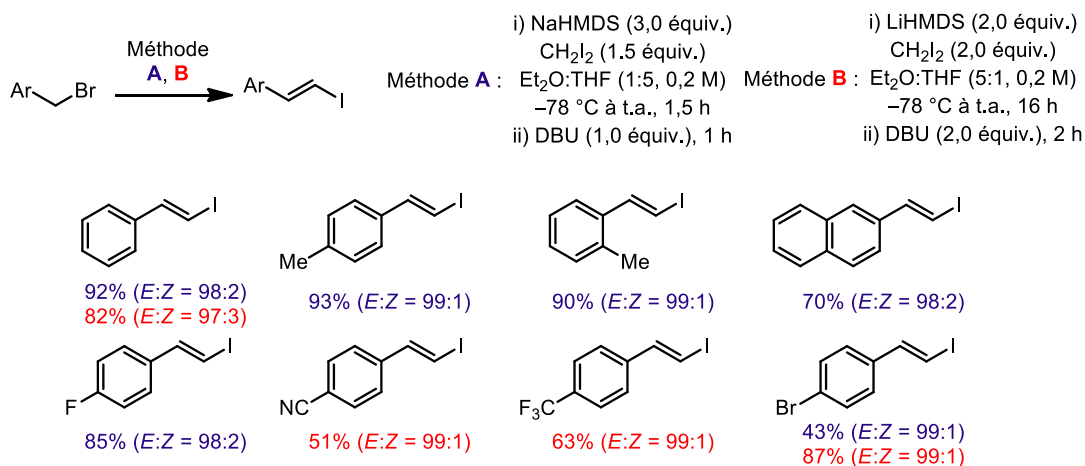
**Schéma 219.** Synthèse de 1,1-diiodoalcanes à partir de bromures benzyliques/allyliques



Pour ces cas particuliers, une mélange de LiHMDS et de  $\text{CH}_2\text{I}_2$ , à hauteur de 2,0 équivalents chacun, est optimale. Avec ces conditions, les produits d'homologation sont obtenus avec un rendement acceptable. De plus, aucun produit d'élimination n'a été observé dans le brut réactionnel. Lors d'une deuxième étude, le Dr. James A. Bull et James J. Mousseau, alors étudiant au doctorat, ont approfondi les conditions de formation de l'iodure de styrène *E* dans le but de vérifier leur généralité.<sup>427</sup> Deux méthodes complémentaires ont été développées pour la synthèse d'iodures de styrène *E* : un mélange de NaHMDS (3,0 équiv.) et de  $\text{CH}_2\text{I}_2$  (1,5 équiv.) et de DBU (1,0 équiv.) (**Schéma 220**, Méthode A) ou un mélange de LiHMDS/ $\text{CH}_2\text{I}_2$  (2,0 équiv.) et de DBU (1,0 équiv.)

(Méthode B). Le remplacement de  $\text{CH}_2\text{I}_2$  par  $\text{CH}_2\text{Br}_2$  ou par  $\text{ICH}_2\text{Cl}$  permet d'obtenir des bromures et des chlorures de styrène *E* respectivement.

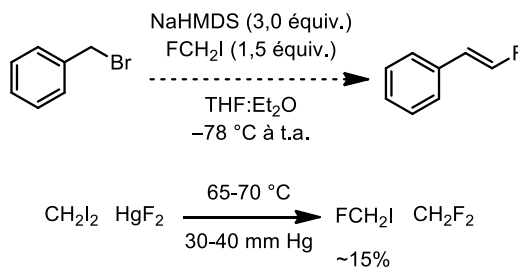
**Schéma 220.** Synthèse d'iodures de styrène *E* selon la méthode A ou B



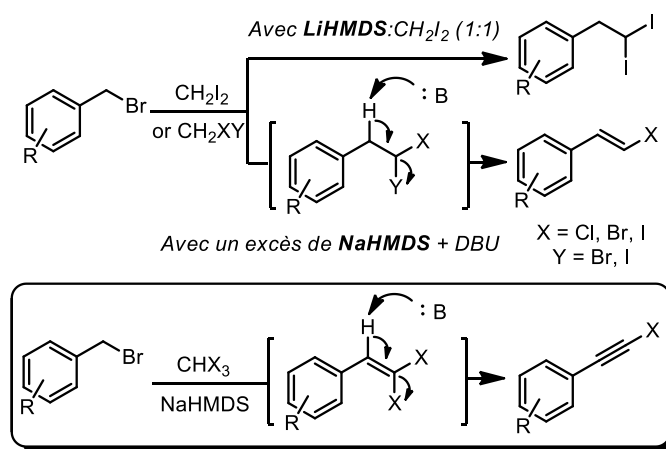
### 8.3.2 Fluorures de styrène *E* et approche vers les iodures d'alcynes

Suite aux travaux du Dr. James A. Bull et de James J. Mousseau, nous avons décidé d'extrapoler les conditions illustrées au **Schéma 220** à la synthèse de fluorures de styrène *E*. Pour ce faire, le  $\text{CH}_2\text{I}_2$  doit être remplacé par le  $\text{FCH}_2\text{I}$  (ou le  $\text{CH}_2\text{F}_2$ ). Or, le  $\text{FCH}_2\text{I}$  n'est pas commercialement disponible et sa synthèse pose problème. En effet, des quelques méthodes de synthèse disponibles, seule la procédure impliquant la substitution de  $\text{CH}_2\text{I}_2$  par  $\text{HgF}_2$  semble reproductible (**Schéma 221**).<sup>428</sup> Or, le  $\text{HgF}_2$  est extrêmement toxique et le rendement de la réaction précédente est vraiment faible (~15%).

**Schéma 221.** Synthèse de  $\text{FCH}_2\text{I}$  par la substitution avec  $\text{HgF}_2$



De ce fait, Sharon et moi avons décidé de modifier l'objectif initial de synthèse de fluorures de styrène *E* par la synthèse d'halogénure d'alcyne. L'approche retenue consiste à interchanger le  $\text{CH}_2\text{I}_2$  par le  $\text{CHX}_3$  dans les conditions présentées au **schéma 220** et d'effectuer deux éliminations *anti*-périplanaires successives (**Figure 42**).

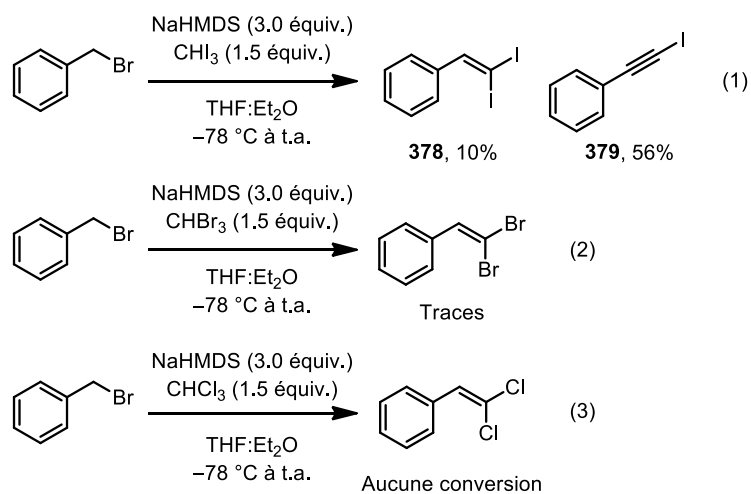


**Figure 42.** Extrapolation des conditions du Dr. Bull vers la synthèse d'iodures d'alcyne

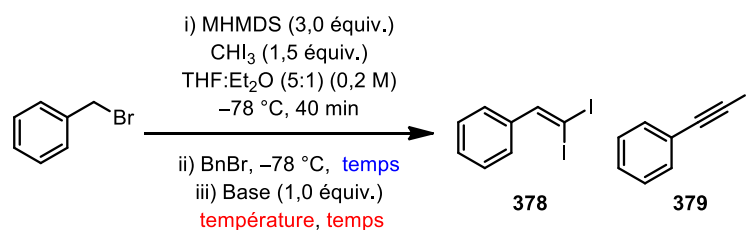
De plus, en modifiant les conditions réactionnelles, un contrôle réactionnel est envisageable puisque des *gem*-dihaloalcènes pourraient être isolés si la quantité et la nature de la base sont ajustées.

### 8.3.3 Preuve de concept et optimisation

Dans un premier temps, nous avons traité le bromure de benzyle selon la méthode A (voir **Schéma 220**) en remplaçant le  $\text{CH}_2\text{I}_2$  par le  $\text{CHI}_3$ , le  $\text{CHBr}_3$  ou le  $\text{CHCl}_3$  (**Schéma 222**). Curieusement, les réactions effectuées en présence de  $\text{CHCl}_3$  ou de  $\text{CHBr}_3$  ne donnent aucune conversion et le bromure de benzyle a été totalement récupéré (équations 2 et 3). Parallèlement, la déprotonation de l'iodoforme à  $-78^\circ\text{C}$  puis l'addition de l'anion au  $\text{BnBr}$  donne lieu à deux produits (équation 1). En effet, le 1,1-diiodostyrène **378** (10%) et le 1-iodophénylétayne **379** (56%) ont été observés par RMN  $^1\text{H}$  du brut réactionnel. Suite à ces résultats préliminaires, nous avons décidé d'optimiser les conditions énumérées à l'équation 1 afin de favoriser la formation de **379**.

**Schéma 222.** Synthèse d'halogénures d'alcyne selon les conditions du Dr. James A. Bull

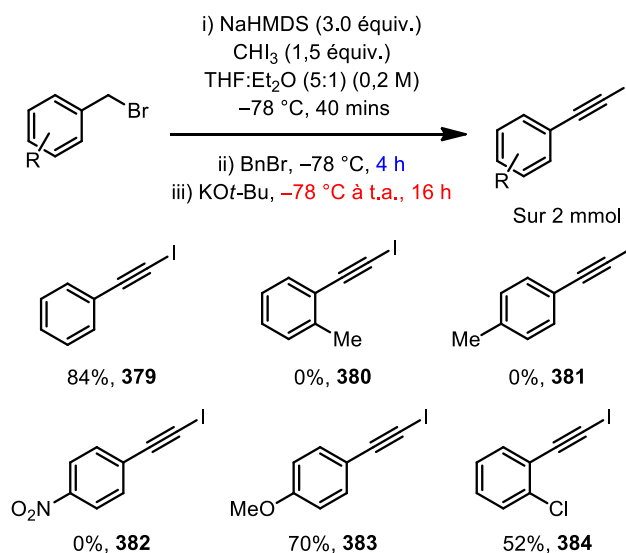
Dans un premier temps, la nature de la base, la température et le temps des étapes de déprotonation et d'homologation ont été variées (**Tableau 58**). Les réactions effectuées en présence de DBU comme base externe ne procurent pas d'élimination totale vers l'iodure d'alcyne **379**. En effet, un mélange de BnBr, de *gem*-diiodoalcène **378** et d'iodure d'alcyne **379** est obtenue pour toutes ces entrées. Malheureusement, tous ces composés possèdent le même  $R_f$  dans 100% d'hexanes et ne sont pas séparables par chromatographie flash. La base externe a alors été modifiée pour le KO*t*-Bu, qui est une base sensiblement plus forte que le DBU ( $pK_a$  de l'acide conjuguée du DBU est  $\sim 12$  dans l'eau et celui du *tert*-butanol est de 18 dans le DMSO).<sup>429</sup> Avec le KO*t*-Bu, l'élimination vers l'iodure d'alcyne **379** est plus propre qu'avec le DBU.<sup>430</sup> La déprotonation du CHI<sub>3</sub> pendant 4 heures à  $-78^\circ\text{C}$  suivie d'une homologation de 16 heures avec le BnBr procure un rendement acceptable de 71% sur une échelle de 0,5 mmol de BnBr. La même réaction effectuée sur une échelle de 2,0 mmol donne un rendement sensiblement meilleur pour **379** (86%).

**Tableau 58.** Optimisation de différents paramètres avec le BnBr

MHMDS	Base	Température (°C)	Temps (h)	Temps (h)	Élimination à <b>379</b> <sup>a</sup>	Rendement <b>379</b> (%) <sup>b</sup>
LiHMDS	DBU	-78	2	16	Partielle	N.D.
NaHMDS	DBU	-78	1,5	1	Partielle	N.D.
NaHMDS	DBU	-78	1,5	16	Partielle	N.D.
NaHMDS	DBU	-78	2	16	Partielle	N.D.
NaHMDS	KO <i>t</i> -Bu	-78	2	16	Partielle	20
NaHMDS	KO <i>t</i> -Bu	-78	4	16	Totale	71 (86) <sup>c</sup>
NaHMDS	KO <i>t</i> -Bu	-78	16	2	Totale	47
NaHMDS	KO <i>t</i> -Bu	-78 à t.a	16	2	Partielle	16

<sup>a</sup> Déterminé par analyse <sup>1</sup>H RMN du brut réactionnel <sup>b</sup> Réaction effectuée sur une échelle de 0,5 mmol. Rendement isolé. <sup>c</sup> Réaction effectuée sur une échelle de 2,0 mmol.

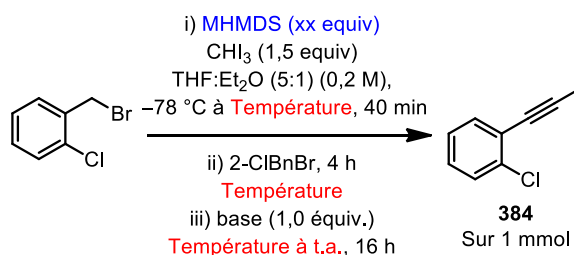
Avec ces conditions, nous avons décidé d'étudier sommairement l'étendue de l'iodoalcynation (**Schéma 223**). La réaction optimisée n'est pas prévisible puisque certains bromures de benzyle procurent des rendements acceptables pour les iodures d'alcyne (**379**, **383** et **384**) alors que d'autres ne donnent aucune conversion (**380-382**). Considérant que les conditions illustrées au **Schéma 223** ne sont pas reproductibles, nous avons donc décidé de réoptimiser les conditions réactionnelles avec le bromure de 2-chlorobenzyle (**Tableau 59**).

**Schéma 223.** Étude préliminaire de l'étendue de la réaction.

La température de déprotonation du CHI<sub>3</sub> idéale est -20 °C (63%) puisque le rendement chute lorsque celle-ci est refroidie à -40 °C ou -78 °C (entrée 1-3). À 0 °C, la réaction s'emballe et aucun produit identifiable n'a été identifié après le parachèvement (entrée 5). Dans le contexte de cyclopropanation, il est connu que le CHI<sub>3</sub> forme un carbène libre<sup>431</sup> (ou un carbénoïde)<sup>432</sup> lorsque l'iodoforme est traité en conditions basiques (équation 1, **Schéma 224**) ou en présence de Et<sub>2</sub>Zn ou de CrCl<sub>2</sub>. Or, en présence d'alcènes pauvres en électrons, l'iodoforme réagit plutôt selon un mécanisme d'addition/élimination avec un équivalent de « CI<sub>3</sub><sup>-</sup> » nucléophile (équation 2).<sup>433</sup> Une température de déprotonation de -20 °C semble minimiser la formation de carbène libre tout en étant idéale pour la formation de l'anion de CHI<sub>3</sub>. De plus, le KO*t*-Bu est la base externe modèle puisque le DBU, le NaOAc, le NaOMe et la base de Barton ne donnent pas un meilleur rendement pour **384** (entrées 6 à 9). Le NaHMDS est la base optimale pour déprotoner le CHI<sub>3</sub> (entrées 10 et 11), une tendance également observée au **Tableau 58**. De plus, l'emploi de 4,0 équivalents de NaHMDS ou de KO*t*-Bu, sans rajouter de base externe, engendre une réaction considérablement plus erratique (entrées 12 et 13). Les conditions optimales ont été obtenues lorsque la déprotonation du CHI<sub>3</sub> est agitée de -78 °C à -20 °C pendant 1

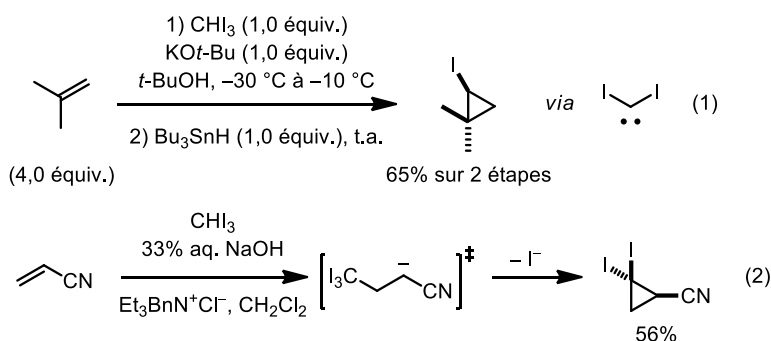
heure, puis agitée pendant 5 heures après l'ajout de 2-ClBnBr à  $-20\text{ }^{\circ}\text{C}$  (69 % pour **384**, entrée 4). Nous avons ensuite entrepris de réétudier l'étendue de cette réaction avec différents bromures de benzyle.

**Tableau 59.** Réoptimisation des conditions d'iodoalcylation avec le 2-ClBnBr



Entrée	MHMDS (équiv.)	Base	Température (°C)	Élimination à <b>384</b> <sup>a</sup>	Rendement <b>384</b> (%) <sup>a</sup>
1	NaHMDS (3,0)	KO <i>t</i> -Bu	-78	Totale	52
2	NaHMDS (3,0)	KO <i>t</i> -Bu	-40	Totale	61
3	NaHMDS (3,0)	KO <i>t</i> -Bu	-20	Totale	63 (60) <sup>b</sup>
4	NaHMDS (3,0)	KO <i>t</i> -Bu	-20	Totale	67 (69) <sup>b,c</sup>
5	NaHMDS (3,0)	KO <i>t</i> -Bu	0	Non-résolue	N.D.
6	NaHMDS (3,0)	DBU	-20	Non-résolue	N.D.
7	NaHMDS (3,0)	NaOAc	-40	Totale	52
8	NaHMDS (3,0)	NaOMe	-40	Totale	58
9	NaHMDS (3,0)	base de Barton <sup>d</sup>	-40	Totale	59
10	LiHMDS (3,0)	KO <i>t</i> -Bu	-40	Totale	48
11	KHMDS (3,0)	KO <i>t</i> -Bu	-40	Totale	37
12	NaHMDS (4,0)	Aucune	-20	Totale	41
13	KO <i>t</i> -Bu (4,0)	Aucune	-20	Non-résolue	N.D.

<sup>a</sup> Réaction effectuée sur une échelle de 1,0 mmol de 2-ClBnBr. Rendement et élimination observés par analyse du brut réactionnel par HPLC en employant l'iodure **384** comme standard externe. <sup>b</sup> Rendement isolé entre parenthèses. <sup>c</sup> La réaction entre le NaHMDS et le  $\text{CHI}_3$  a été agitée de  $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$  à  $-20\text{ }^{\circ}\text{C}$  pendant 1 heure, puis une solution de 2-ClBnBr dans le THF a été ajoutée à  $-20\text{ }^{\circ}\text{C}$ . La réaction a été agitée pendant 5 heures avant d'ajouter le KO*t*-Bu (1,0 équiv.). <sup>d</sup> Base de Barton : 2-*tert*-butyl-1,1,3,3-tétraméthylguanidine.

**Schéma 224.** Cyclopropanations en présence de  $\text{CHI}_3$ 

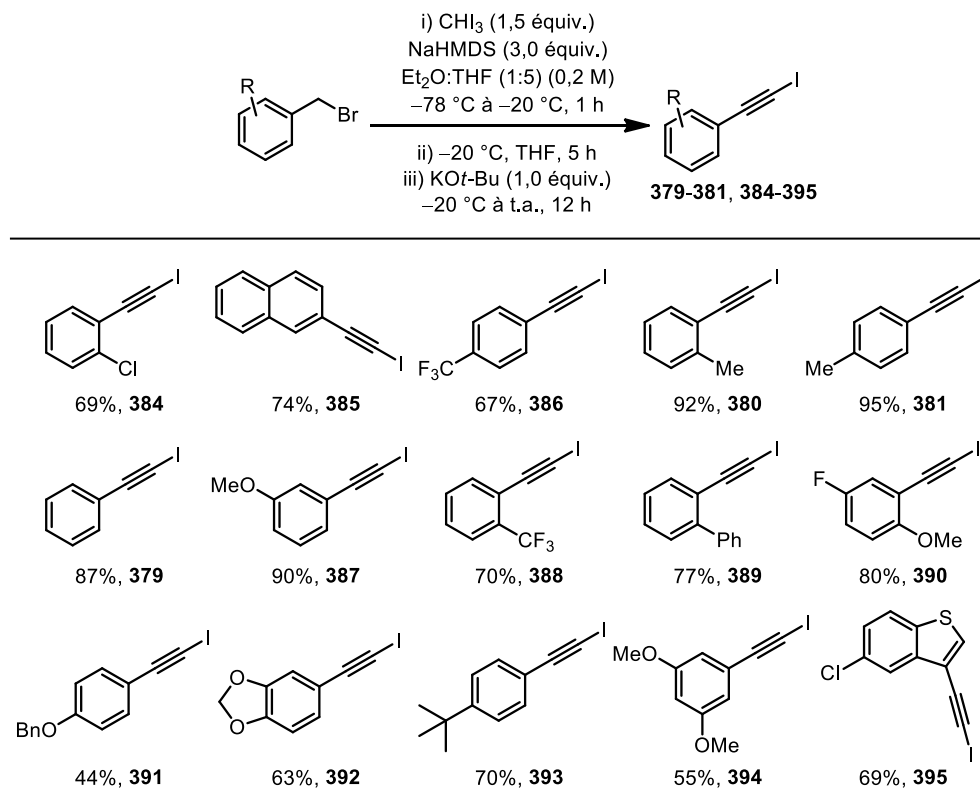
## 8.4 Étendue de la réaction

Pour ce faire, nous avons identifié premièrement des bromures de benzyle avec différents groupements fonctionnels (**Schéma 225**). Un des avantages de la méthode développée au cours de la section précédente provient du fait que différents bromures de benzyle sont commercialement disponibles. Contrairement aux essais préliminaires illustrés au **Schéma 223**, les conditions énumérées au **Schéma 225** sont générales pour une vaste gamme de bromures d'aryle. En général, les bromures d'aryle possédant des groupements électrodonneurs procurent des rendements nettement supérieurs que les bromures d'aryle pauvres en électrons (par comparaison des iodures d'aryle **379-381**, **384**, **387** avec **384**, **386** et **388**).

Pour tous les exemples illustrés au schéma précédent, les conversions des bromures benzyliques sont totales ce qui facilite grandement la purification des produits obtenus. Ces derniers sont également facilement purifiés par filtration sur Celite® puis par chromatographie sur gel de silice. Dans la majorité des cas illustrés au **Schéma 225**, le brut réactionnel est toutefois suffisamment propre pour être soumis à d'éventuelles réactions subséquentes sans purification approfondie. Les iodures d'alcyne sont généralement stables sur la paille, mais certains décomposent lentement en relarguant de l'iode, puisque qu'une coloration rose est observée à long terme. Seul l'iodure **391** n'est pas stable sur gel de silice et un rendement de 44% est obtenu après purification.



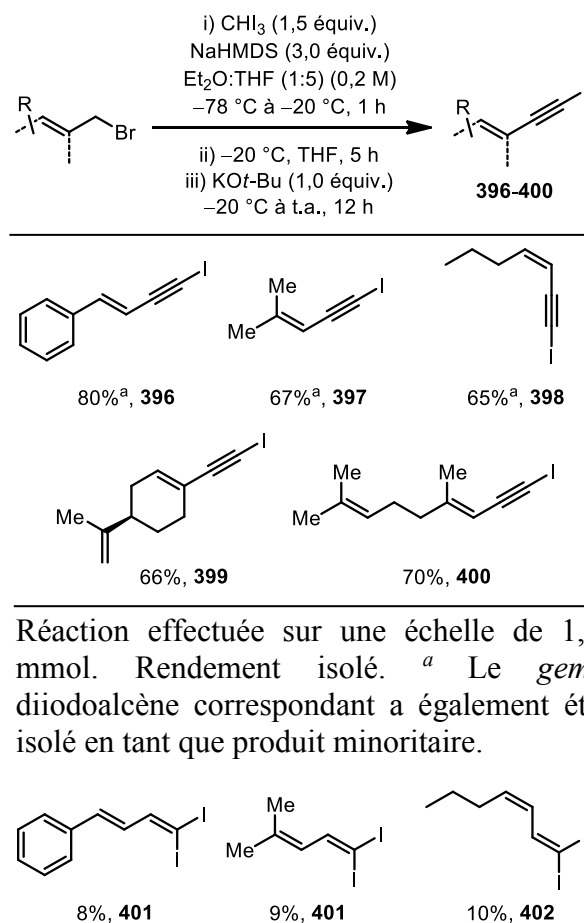
**Schéma 225.** Étude de l'étendue de la réaction : variation de la nature du bromure de benzyle



Réaction effectuée sur une échelle de 1,0 mmol. Rendement isolé.

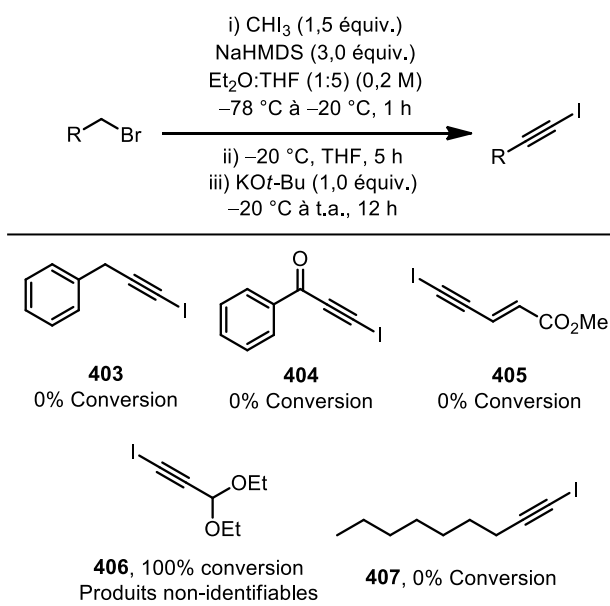
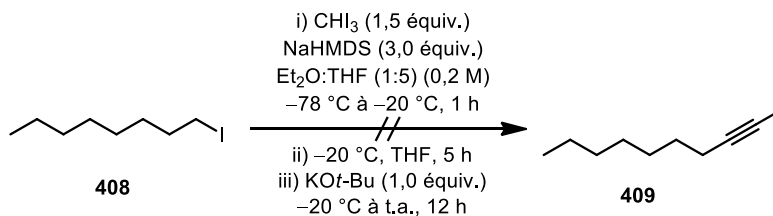
Dans un deuxième temps, nous avons décidé d'extrapoler les conditions illustrées au **Schéma 225** aux bromures allyliques puisqu'ils sont également de bons électrophiles (**Schéma 226**). Les bromures d'allyle sont également compatibles avec les conditions optimales puisque les iodures d'alcynes ont été isolés avec de bons rendements. Curieusement, avec les entrées **396-398**, les *gem*-diiodoalcènes **401-403** ont été isolés en petite quantité (**Figure 43**). Cette observation peut être rationalisée par le fait que la deuxième élimination initiée par le KO $t$ -Bu n'est pas complète.

**Schéma 226.** Étude de l'étendue de la réaction : extrapolation des conditions optimales aux bromures d'allyle



**Figure 43.** *gem*-Diodoalcènes isolés comme produits minoritaires

Malheureusement, certains bromures de benzyle/allyle ne sont pas compatibles avec les conditions optimales d'homologation (**Schéma 227**). De plus, les bromures d'alkyle (**407**) ne sont pas assez électrophiles et ne donnent aucune conversion dans les conditions optimales. Nous avons tenté de remédier à ce problème en utilisant le 1-iodooctane plutôt que le 1-bromooctane puisque les iodures d'alkyle sont plus électrophiles que les bromures correspondants (**Schéma 228**). Encore une fois, c'est avec déception que nous n'avons observé aucune conversion dans les conditions optimales. De plus, les conditions illustrées au **Schéma 219**, ne donne pas l'iodure d'alcyne **409** et l'iodure d'alcane **408** est totalement récupéré. Malgré quelques tentatives de réoptimisation des conditions, le 1-iodooctane **405** n'est tout simplement pas assez électrophile pour réagir dans ces conditions d'iodoalcynation.

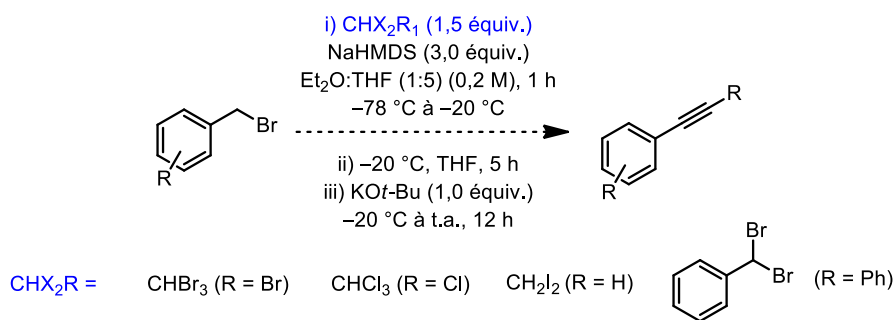
**Schéma 227.** Bromures incompatibles aux conditions de substitution**Schéma 228.** Tentatives d'homologation/élimination sur le 1-iodooctane

## 8.5 Modification de la source d'haloforme : synthèse de (Z)-chloro-(E)-iodoalcènes

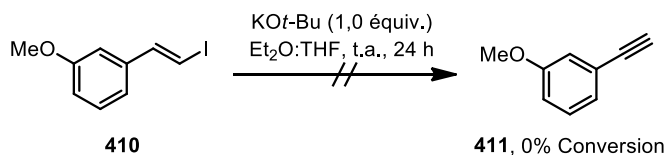
Suite au développement de la nouvelle approche vers les iodures d'alcyne, nous sommes intéressés à diversifier les produits d'homologation obtenus suite à la déprotonation de l'iodoforme. L'idée initiale consistait à modifier la nature des atomes d'iode sur le  $\text{CHI}_3$  afin d'obtenir différents halogénures d'alcynes (**Schéma 229**). Comme nous l'avons précédemment noté, en présence de  $\text{CHBr}_3$  ou de  $\text{CHCl}_3$ , aucune conversion vers le bromure ou le chlorure d'alcyne correspondant n'est observé. En présence de  $\text{CH}_2\text{I}_2$ , l'iodure de styrène *E* attendu a été obtenu comme produit majoritaire. Or, toutes tentatives d'élimination de l'iodure vers le phénylétayne selon une élimination *syn*-périplanaire ont

été infructueuses (**Schéma 230**). Par exemple, un échantillon du styrène **410** pur a été traité en présence de KO*t*-Bu ou de NaHMDS dans le THF à t.a. sans observer aucune conversion du substrat de départ. Par contre, il est connu que les iodures de styrène *Z* sont facilement transformés en alcynes vrais en présence de TBAF agissant comme base faible.<sup>434</sup>

**Schéma 229.** Approches vers la synthèse de différents alcynes internes

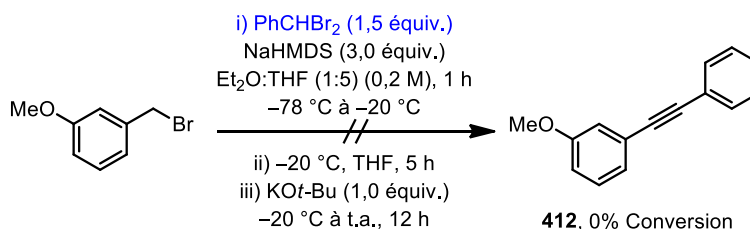


**Schéma 230.** Tentative de synthèse d'alcyne vrai en présence d'excès de base

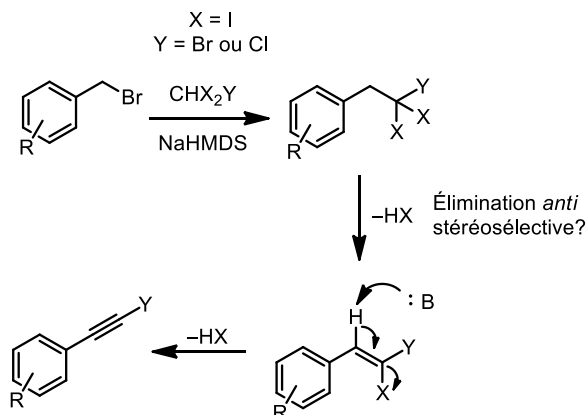


Dans un autre ordre d'idée, lorsque le 1,1-dibromométhylbenzène remplace le  $\text{CHI}_3$  dans la réaction d'homologation/élimination, aucun 1,2-diarylléthyne (**412**) n'a été observé. De plus, le 1,1-dibromométhylbenzène s'est complètement décomposé et le 3-MeOBnBr de départ a été récupéré (**Schéma 231**). Dans un deuxième temps, des trihalométhanés mixtes ( $\text{CHX}_2\text{Y}$  où X et Y sont des halogénures différents) ont été synthétisés dans l'espoir d'accéder à des bromures et des chlorures d'alcyne par une voie alternative à celle illustrée au **Schéma 229**. Vu que seul l'iodoforme semble être un bon nucléophile pour l'étape de substitution, nous avons envisagé d'utiliser le  $\text{CHI}_2\text{Br}$  et le  $\text{CHI}_2\text{Cl}$  comme réactifs pour la substitution (**Schéma 232**).

**Schéma 231.** Déprotonation du 1,1-dibromométhylbenzène



**Schéma 232.** Formation de bromures ou de chlorures d'alkyne par l'entremise de CHX<sub>2</sub>Y

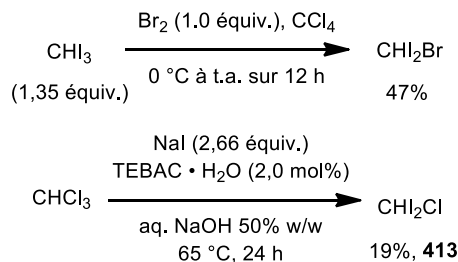


Puisque l'iode est un meilleur nucléofuge que le brome et le chlore, il est logique de penser qu'un équivalent de « HI » serait alors éliminé suite à l'étape de substitution. Cette première élimination donnerait alors lieu à la formation de *gem*-dihalostyrènes mixtes. Une deuxième élimination *anti*-périplanaire de « HI » procurerait alors le chlorure ou le bromure d'alkyne voulu. Pour que cette hypothèse soit valable, il est primordial que la première étape d'élimination soit stéréosélective. Sinon, un mélange d'halogénures d'alkyne peut être observé.

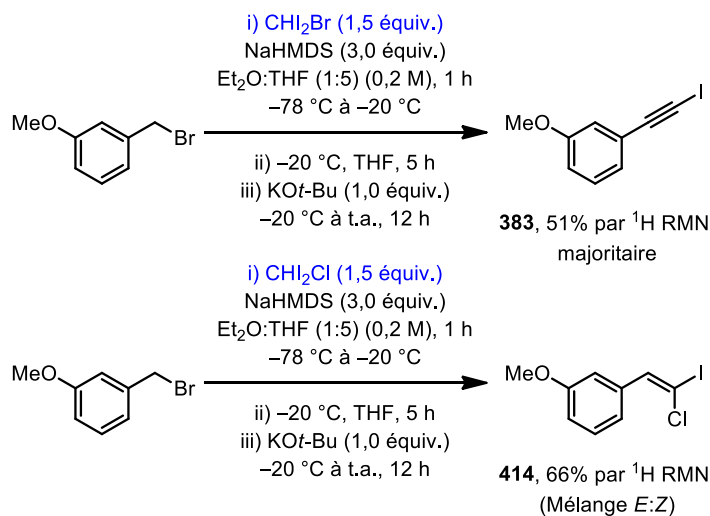
Afin de vérifier cette hypothèse, le CHI<sub>2</sub>Br et le CHI<sub>2</sub>Cl ont été synthétisés selon les méthodes rapportées par la littérature (Schéma 233).<sup>435</sup> Il n'existe que très peu de méthodes disponibles qui procurent ces trihalométhanés mixtes avec un bon rendement. Dans un premier temps, CHI<sub>3</sub> a été remplacé par CHI<sub>2</sub>Br dans les conditions optimales décrites au Schéma 225 (Schéma 234). Avec le 3-MeOBnBr, un mélange de produits a été observé où l'iodure d'alkyne **383** est le produit majoritaire. De plus, le 3-MeOBnBr de départ est obtenu comme produit minoritaire (25% par <sup>1</sup>H RMN), mais le bromure d'alkyne n'a pas été observé. La présence de l'iodure d'alkyne **383** peut être expliquée par le fait que le

$\text{CHI}_2\text{Br}$  donne lieu à un brouillage d'halogénures dû à la formation du carbénoïde.<sup>436</sup> Comparativement, la même réaction effectuée en présence de  $\text{CHI}_2\text{Cl}$  produit un mélange de stéréoisomères de *gem*-chloriodoalcènes correspondants (**413**), sans observer l'halogénure d'alcyne.

**Schéma 233.** Synthèse de trihalométhanes mixtes

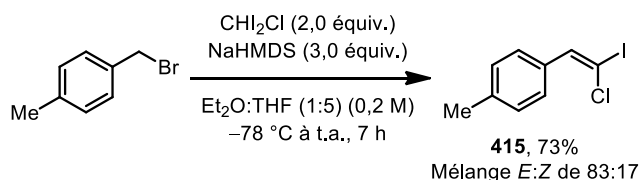


**Schéma 234.** Homologation/élimination avec le  $\text{CHI}_2\text{Br}$  et le  $\text{CHI}_2\text{Cl}$



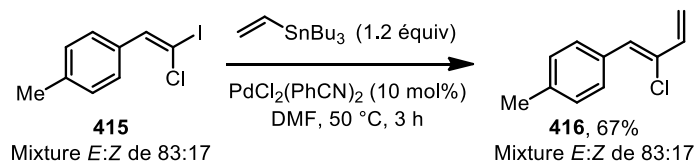
Les conditions optimales ont ensuite été modifiées afin de favoriser la formation de l'alcène (**Schéma 235**). Pour ce faire, dans le but d'augmenter les conversions, 2,0 équivalents de  $\text{CHI}_2\text{Cl}$  ont été employés au lieu de 1,5 équivalents. De plus, les étapes de déprotonation et de substitution ont été réalisées de  $-78$  °C à t.a. pendant 7 heures. La base externe ( $\text{KO}^t\text{-Bu}$ ) a également été omise afin de minimiser la formation de l'halogénure d'alcyne.

**Schéma 235.** Synthèse d'un (*Z*)-chloro-(*E*)-iodoalcène selon des conditions modifiées



Selon ces conditions modifiées et avec le 4-MeBnBr comme substrat de départ, un mélange 83 :17 de *gem*-chloroiodoalcène **415** a été obtenu sans observer de produit de départ correspondant (73% pour le mélange de stéréoisomères). Il est alors difficile de déterminer la stéréochimie relative de l'iodure et du chlorure sur l'alcène. Pour ce faire, le mélange d'alcènes a été traité dans les conditions de couplage croisé de Stille, développées par le groupe Kazmaier, dans le but de fonctionnaliser chimiosélectivement l'alcène (**Schéma 236**).<sup>437</sup>

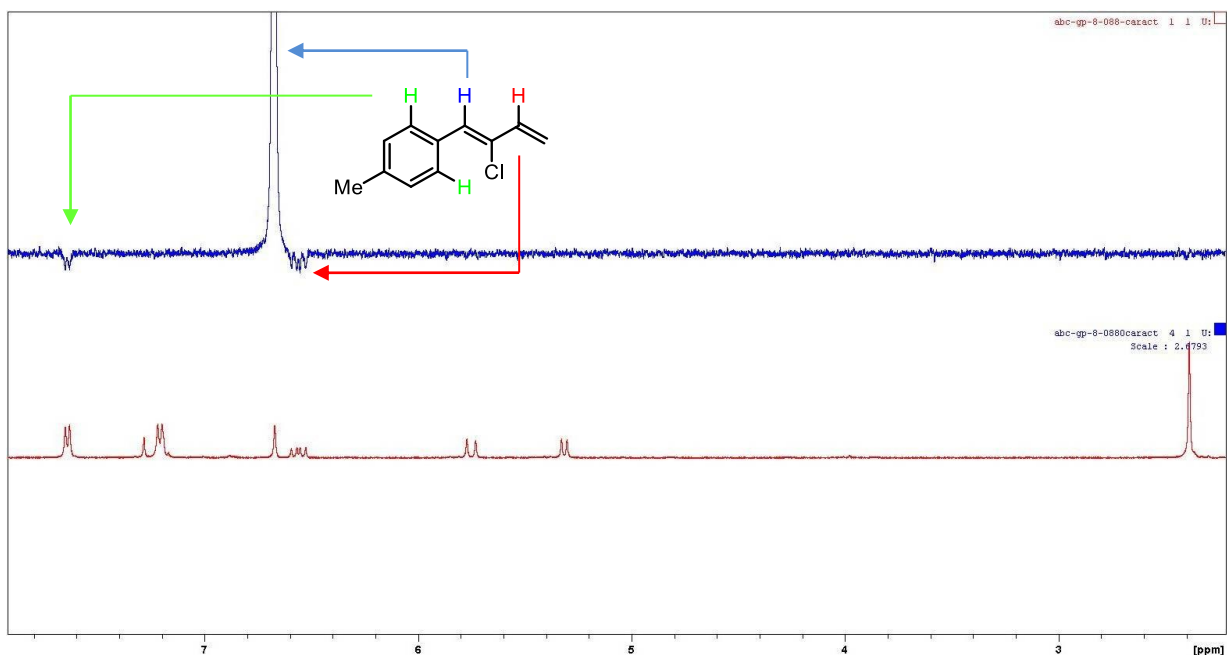
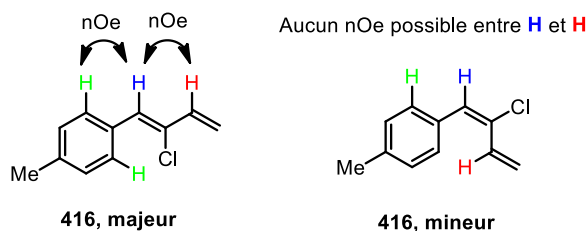
**Schéma 236.** Couplage croisé de Stille chimiosélectif pour l'iodure vs le chlorure



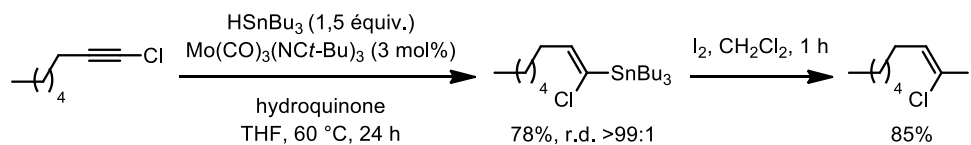
Selon l'analyse du brut réactionnel par  $^1\text{H}$  RMN, un mélange *E* :*Z* de 87 :13 est alors obtenu pour le chlorodiène. Comme prévu, le couplage de Stille est complètement chimiosélectif pour l'iodure en présence du chlorure. Suite à la purification par chromatographie flash, le stéréoisomère majeur a été isolé sélectivement. La stéréochimie relative du *gem*-chloroiodoalcène majeur a été déterminée par extrapolation de la stéréochimie relative du chlorodiène majeur par analyse nOe (**Figure 44**). La présence d'une corrélation entre le proton de l'alcène en bleu et celui du groupement vinyle rajouté en rouge démontre que l'atome de chlore est *cis* au groupement phényle. De façon indirecte, pour la stéréochimie inverse, aucun effet nOe n'est possible entre ces mêmes protons. De par cette information, le *gem*-chloroiodoalcène initial peut être qualifié de (*Z*)-chloro-(*E*)-iodoalcène.

À titre informatif, il n'existe que très peu de méthodes stéréosélectives de synthèse de (*Z*)-chloro-(*E*)-iodoalcènes.<sup>437,438</sup> La méthode la plus efficace disponible consiste en une

hydrostannylation de chlorures d'alcynes catalysée par un complexe de molybdène suivie par une iodation électrophile du stannane de vinylique (**Schéma 237**). Cette réaction est toutefois limitée à des chlorures d'alcyne possédant un groupement alkyle.



**Figure 44.** Corrélation nOe observée entre les protons vinylique pour le chlorodiène majeur **Schéma 237**. Hydrostannylation/iodation de chlorures d'alcyne





## 8.6 Déprotonation de bromures de benzhydryle : Synthèse d'alcènes trisubstitués

L'étendue de la réaction présentée à la section 8.4 s'applique aux bromures de benzyle et d'allyle qui sont de bons électrophiles. Afin d'étendre les conditions optimales à d'autres électrophiles, le bromure de benzhydryle a été employé comme substrat de départ (Schéma 238).

Schéma 238. Utilisation du bromure de benzhydryle comme électrophile

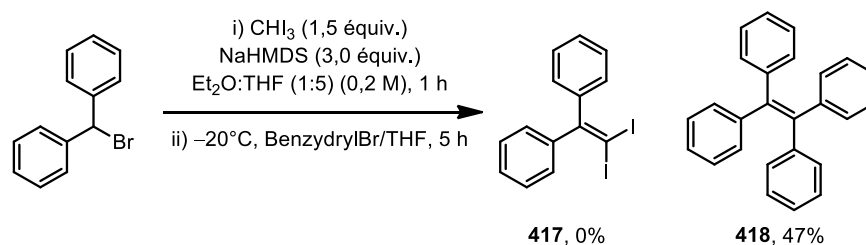
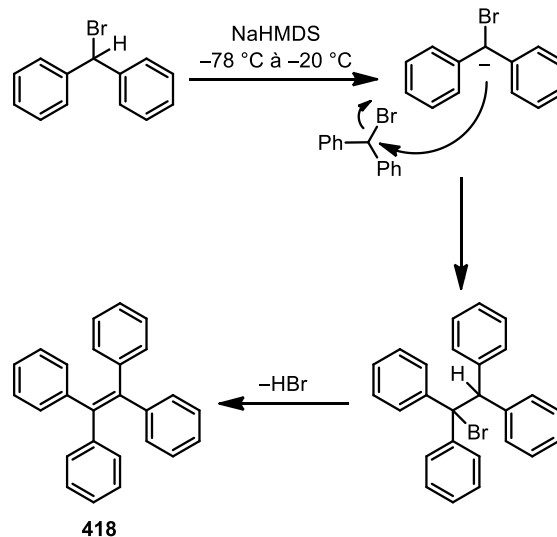


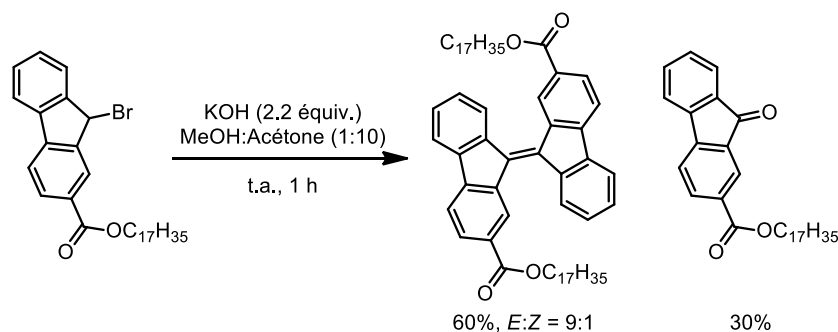
Schéma 239. Mécanisme postulé pour la formation du 1,1,2,2-phényléthène



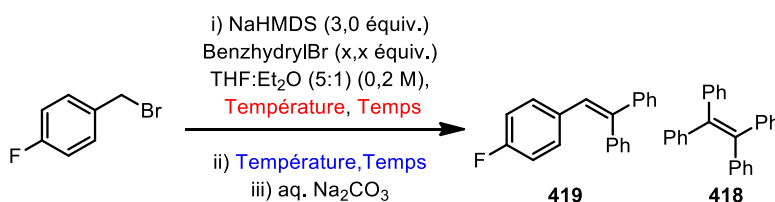
Théoriquement, l'utilisation d'un tel réactif limite toutefois l'étape d'élimination à la synthèse de *gem*-diiodoalcènes. Étonnamment, le *gem*-diiodoalcène 417 anticipé n'a jamais été observé mais plutôt l'alcène 418. La présence du 1,1,2,2-tétraphényléthène comme produit majoritaire dans le brut réactionnel peut être expliquée par la dimérisation du

bromure de benzhydryle en conditions basiques selon un mécanisme de substitution/élimination (**Schéma 239**). Ce mécanisme suppose alors que l'iodoforme n'est nullement impliqué dans la formation du 1,1,2,2-tétraphényléthène. Il existe quelques précédents littéraires qui supportent la formation de **418**.<sup>439</sup> Le groupe de Tsubota a rapporté un exemple similaire en route vers la synthèse de fluorénylidènes (**Schéma 240**).

**Schéma 240.** Synthèse de fluorénylidène par dimérisation stéréosélective en conditions basiques



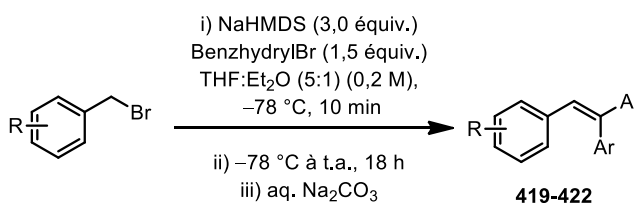
Puisque le bromure de benzhydryle est facilement déprotoné, nous avons eu l'idée d'appliquer le concept d'homologation/élimination étudié précédemment à la synthèse d'alcènes trisubstitués. Cette hypothèse peut être vérifiée par l'addition d'un équivalent de bromure de benzhydryle déprotoné à un bromure de benzyle. Le seul problème à surmonter est la dimérisation du bromure de benzhydryle vers **418**. Pour ce faire, cette réaction a été testée et optimisée avec le bromure de 4-fluorobenzyle (**Tableau 60**). Dans un premier temps, le bromure de 4-fluorobenzyle a été ajouté à une solution refroidie de bromure de benzhydryle déprotoné par le NaHMDS. L'alcène trisubstitué **419** a été isolé avec un bon rendement de 70% sans observer le dimère **418** (entrée 1). Lorsque le bromure de benzhydryle est déprotoné sur une période de 1 heure à  $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ , le dimère commence à se former puisqu'un mélange de **419** et de **418** a été isolé (34% et 40%, entrée 3). Le phénomène de dimérisation est encore plus prononcé à une température de déprotonation de  $-20\text{ }^{\circ}\text{C}$  (64% pour **418**, entrée 4). Les conditions optimales sont obtenues lorsqu'un mélange de 4-FBnBr et de  $\text{Ph}_2\text{CHBr}$  (1,5 équiv.) est ajouté à une solution de NaHMDS dans le THF : $\text{Et}_2\text{O}$  à  $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$  (78% pour **419**, entrée 5).

**Tableau 60.** Formation d'un alcène trisubstitué par substitution/élimination

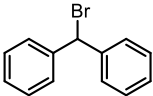
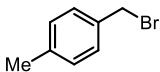
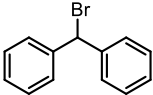
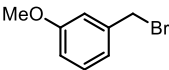
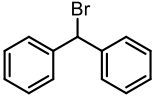
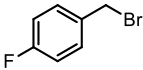
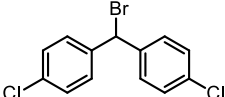
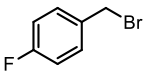
Entrée	BenzhydrylBr (équiv.)	Température (°C) Temps (h ou min)	Température (°C) Temps (h ou min)	Rdt. <b>419</b> (%) <sup>a</sup>	Rdt. <b>418</b> (%) <sup>a</sup>
1	1,5	-78 °C, 5 min	-78 °C à t.a., 3 h	70 <sup>b</sup>	0 <sup>b</sup>
2	1,5	-78 °C, 10 min	-78 °C à t.a., 3 h	74	0
3	1,5	-78 °C, 1 h	-78 °C à t.a., 3 h	34	40
4	1,5	-78 °C, 1 h puis -20 °C, 1 h	-20 °C à t.a., 3 h	0	64
5	1,5	-78 °C, 10 min	-78 °C à t.a., 16 h	78	0
6	1,3	-78 °C, 10 min	-78 °C à t.a., 16 h	65	0

<sup>a</sup> Rendement isolé sur une échelle de 1,0 mmol de 4-FBnBr <sup>b</sup> Le bromure de 4-fluorobenzyle a été ajouté à une solution refroidie de bromure de benzhydryle déprotoné.

Avec ces conditions optimales, l'étendue de la réaction a été réalisée avec différents bromures de benzyle (**Tableau 61**). Les conditions optimales procurent un bon rendement pour les alcènes trisubstitués voulus (72% à 80%, entrées 1-3). Or, avec le 4,4'-(bromométhylène)bis(chlorobenzène), il est impossible d'éviter la formation du dimère **423** avec les conditions optimales. L'alcène trisubstitué **422** a néanmoins été isolé avec un rendement acceptable de 50% après deux purifications sur gel de silice.

**Tableau 61.** Étendue de la formation d'alcènes trisubstitués

Entrée	Bromure de	Bromure de	Rendement
--------	------------	------------	-----------

	benzhydryle	Benzyle	alcène (%) <sup>a</sup>
1			72 ( <b>420</b> )
2			80 ( <b>421</b> )
3			77 ( <b>419</b> )
4			50 ( <b>422</b> ) <sup>b</sup>

<sup>a</sup> Réaction effectuée sur une échelle de 1,0 mmol. Rendement isolé. <sup>b</sup> Le produit de dimérisation (**423**) du bromure de benzhydryle a également été isolé.

## 8.7 Conclusions

En résumé, de nouvelles conditions générales de formation d'iodures d'alcyne ont été développées à partir d'une séquence d'homologation/élimination avec l'iodoforme. D'une façon pratique, l'iodoforme est préalablement déprotoné par le NaHMDS puis une solution de bromure de benzyle ou d'allyle est ajoutée à une solution de l'anion dans le THF. La substitution de l'électrophile par l'iodoforme est accompagnée d'une double élimination par l'entremise de  $\text{KO}t\text{-Bu}$  et procure ainsi une vaste gamme d'iodures d'alcyne. Alternativement, le remplacement de l'iodoforme par  $\text{CHI}_2\text{Cl}$  donne lieu à la formation de (*Z*)-chloro-(*E*)-iodoalcènes. Ces *gem*-dihalogénures d'alcène peuvent être transformés chimiosélectivement par un couplage croisé de Stille. De plus, lorsque des bromures de benzhydryle sont employés comme nucléophiles, des alcènes trisubstitués sont alors formés par un mécanisme d'addition/élimination.

## Conclusion et perspectives – Chapitre 9

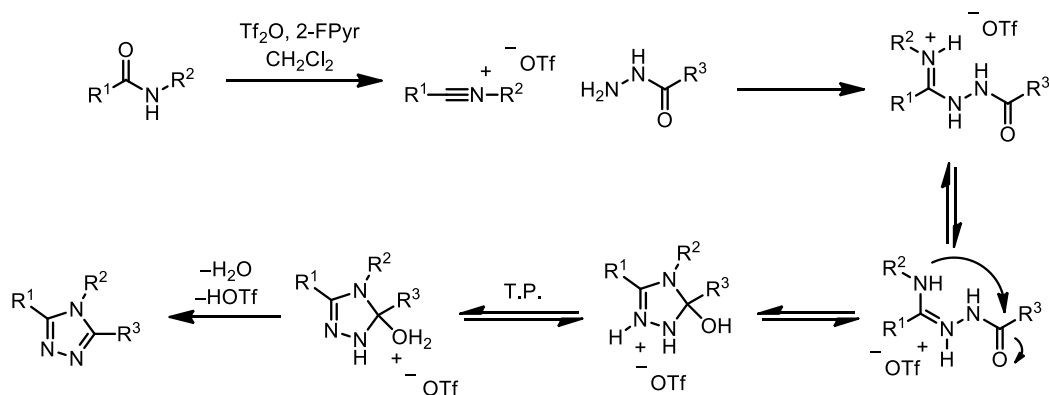
### 9.1 Perspectives

Avec un peu de recul, l'activation électrophile d'amides est une réaction simple à comprendre. Or, celle-ci ouvre plusieurs avenues inexplorées jusqu'à aujourd'hui. Elle transforme une molécule inerte en un super-électrophile. Cette réaction permet d'ajouter une unité « imine » à différents nucléophiles. C'est également une façon de produire un composé azoté (par exemple, la réduction d'amides secondaires en amine, voir chapitre 5).

Pour l'industrie pharmaceutique, les hétérocycles azotés sont d'une très grande importance. Comme il a été possible de le remarquer tout au long de cette thèse, plusieurs composés brevetés et commercialisés sont constitués d'un ou de plusieurs hétérocycles azotés. Par exemple, la famille des imidazo[1,5-*a*]pyridines est une classe importante d'hétérocycles et une nouvelle voie vers celle-ci a été illustrée au Chapitre 7. Il est possible de s'inspirer de l'approche de cyclodéshydratation employée précédemment afin d'accéder à d'autres hétérocycles.

Suite aux travaux énumérés au Chapitre 7, nous avons envisagé de développer des conditions générale de cyclodéshydratation vers la synthèse de 1,3,4-triazoles (**Schéma 241**). Cette réaction se base sur la combinaison d'un amide activé et un d'acylhydrazine afin de former un *N*-imidoyl-*N'*-acylhydrazine. Cet intermédiaire peut ensuite être chauffé ou traité en présence d'acide de Brønsted afin d'effectuer la cyclodéshydratation. L'expulsion d'une molécule d'eau résulte alors en une 1,3,4-triazole aromatique. Le mécanisme de cette réaction est similaire à la formation de pyrroles de Paal-Knorr.<sup>440</sup>

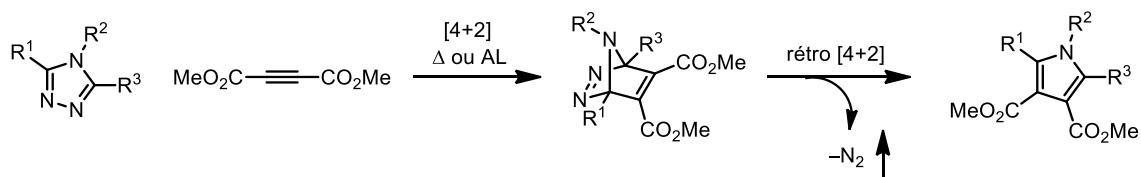
**Schéma 241.** Cyclodéshydratation menant à la formation de 1,3,4-triazoles

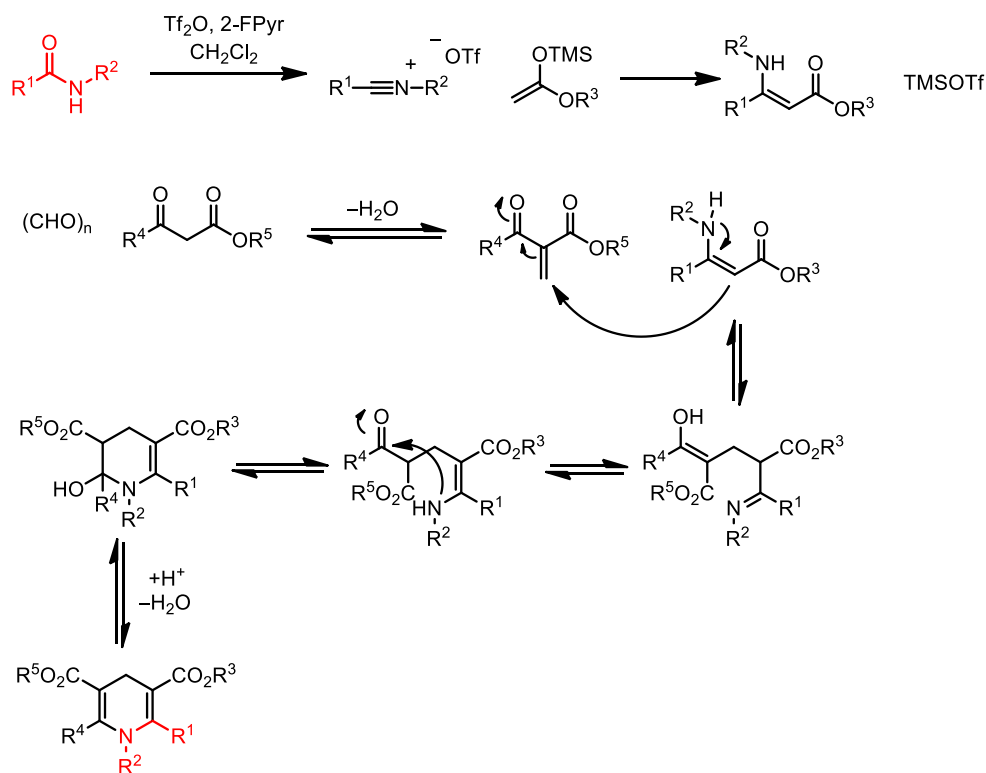


Il existe quelques méthodes permettant la synthèse de 1,3,4-triazoles, mais celles-ci sont rigoureuses et nécessitent des températures élevées afin de compléter la cyclodéshydratation.<sup>441</sup> Les 1,3,4-triazoles ainsi formés servent alors d'intermédiaires dans la synthèse de produits bioactifs ou peuvent être considérés comme dièneophiles. En effet, suite au développement de la réaction illustrée au **Schéma 241**, une séquence de Diels-Alder/rétro Diels-Alder menant à la formation de pyrroles peut être envisagée (**Schéma 242**).<sup>442</sup>

Alternativement, il est possible d'envisager une synthèse de 1,4-dihydropyridines de Hantzsch initiée par l'activation d'un amide secondaire activé. Les groupes de Bélanger et Huang ont démontré que des éthers d'énols sont de bons nucléophiles pour la formation d'amides vinylogues à partir d'amides/lactames activés.<sup>443</sup> La synthèse de 1,4-DHP de Hantzsch peut être interceptée par l'action d'un équivalent de paraformaldéhyde et d'un  $\beta$ -cétoster (**Schéma 243**).<sup>444</sup>

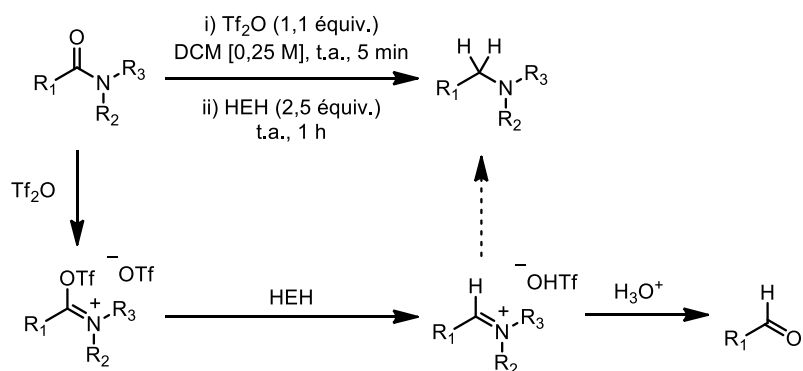
**Schéma 242.** Séquence de Diels-Alder/rétro Diels-Alder avec DMAD



**Schéma 243.** Formation de 1,4-DHP non symétriques à parti d'amides secondaires

L'avantage d'une telle réaction provient du fait que des 1,4-DHP non symétriques peuvent être synthétisés à partir de cette approche.

L'activation électrophile d'amide a été cruciale afin de réduire les amides secondaires en aldéhyde et en amine (Chapitre 5). Elle a également été utile pour la synthèse de cétones et cétimines par l'addition contrôlée de réactifs organométalliques. Suite au développement de ces deux méthodes, l'extension logique est d'appliquer les mêmes concepts aux amides tertiaires. Or, en présence d'amides tertiaires, il est plus difficile d'exercer un contrôle réactionnel. En effet, un iminium est formé suite à l'addition d'un équivalent de nucléophile plutôt qu'une imine. Si l'on prend les conditions de réduction de Guillaume Barbe (voir **Schéma 130**), afin d'obtenir sélectivement l'aldéhyde, il serait intéressant de contrôler différents paramètres de la réaction (**Schéma 244**).

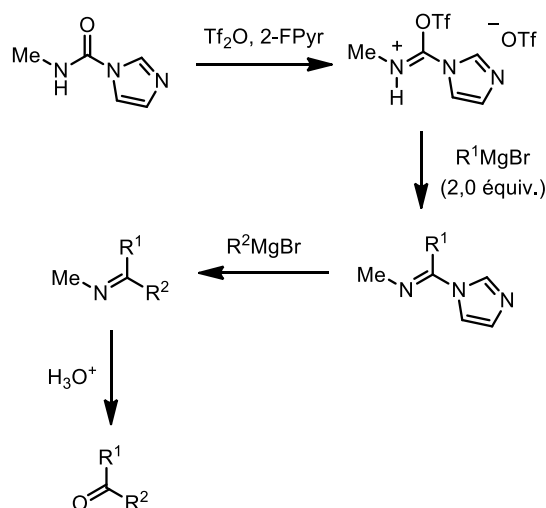
**Schéma 244.** Paramètres à réoptimiser afin de contrôler la réduction d'amides tertiaires

- Modifier la nature de l'hydrure
- Ajuster la quantité d'hydrure à <2,5 équiv.
- Optimiser la température et le temps de la réaction
- Changer le solvant et la concentration

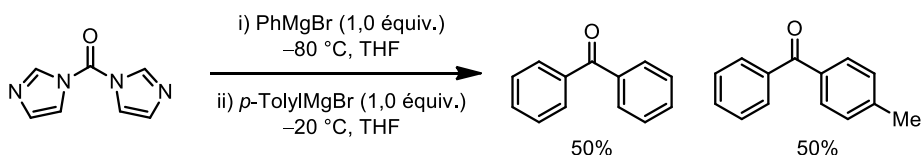
La quantité et la nature de l'hydrure employé ont un grand impact sur le contrôle réactionnel. En effet, l'emploi d'une quantité stœchiométrique d'un hydrure moins nucléophile que le HEH est une solution au problème du contrôle de la réduction. De plus, optimiser la température et le temps de la réaction est important afin de ralentir la deuxième réduction de l'iminium.

Avec ce que nous avons appris au Chapitre 5, nous avons eu l'idée d'utiliser le *N*-méthylcarbamoylimidazole comme unité « C=O » vers la synthèse de cétones (**Schéma 245**).<sup>445</sup> Au lieu d'employer un amide prédéfini, le méthyle carbamoylimidazole peut servir d'électrophile lors de l'ajout successif de deux équivalents de réactifs de Grignard. L'ajout d'un équivalent de  $Tf_2O$  à ce dernier permet d'obtenir le triflate de *O*-triflylcarbamate d'imidazole. L'ajout de deux équivalents d'un premier réactif de Grignard permet d'obtenir une imine possédant un groupement imidazole. Un contrôle réactionnel est obtenu suite à l'ajout d'un deuxième réactif de Grignard dans le but de déplacer l'imidazole ce qui procure une imine stable.



**Schéma 245.** Formation de cétones par l'entremise du *N*-méthyle carbamoylimidazole

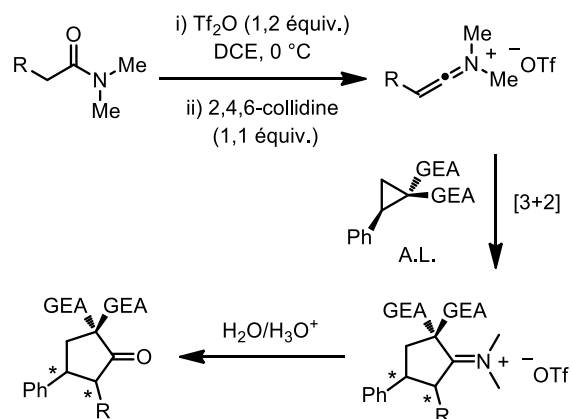
Ce projet est vraiment prometteur puisqu'aucun exemple de cétone non symétrique n'a été rapporté par une approche similaire ou avec le CDI. En effet, seul un exemple de formation de cétone symétrique a été rapporté dans la littérature par le groupe de Marchese (**Schéma 246**).<sup>446</sup>

**Schéma 246.** Additions successives de deux réactifs de Grignard sur le CDI

Il a été mentionné au cours du Chapitre 5 que les amides tertiaires sont considérés comme des précurseurs de cétènes d'iminium. En effet, le groupe de Ghosez a exploité ces intermédiaires lors de cycloaddition [2+2] avec des alcènes (voir **Schéma 124**).<sup>244</sup> Nous avons eu l'idée d'employer cette technique afin de développer des conditions de cycloaddition [3+2] avec des cyclopropanes « donneurs-accepteurs » (**Schéma 247**). Les groupes de Kerr et Johnson ont démontrés précédemment que ces unités cyclopropaniques sont de bons dipôles 1,3 lors de cycloadditions en présence de différents dipolarophiles.<sup>447</sup> Il est alors légitime d'émettre l'hypothèse que ceux-ci peuvent être employés pour la

formation de cyclopentanones. L'utilisation d'un acide de Lewis du type  $\text{Yb}(\text{OTf})_3$ ,  $\text{Ni}(\text{ClO}_4)_2$  ou  $\text{Zn}(\text{NTf}_2)_2$  faciliterait l'étape de cycloaddition.

**Schéma 247.** Cycloaddition [3+2] avec des cétènes d'iminium et des cyclopropanes

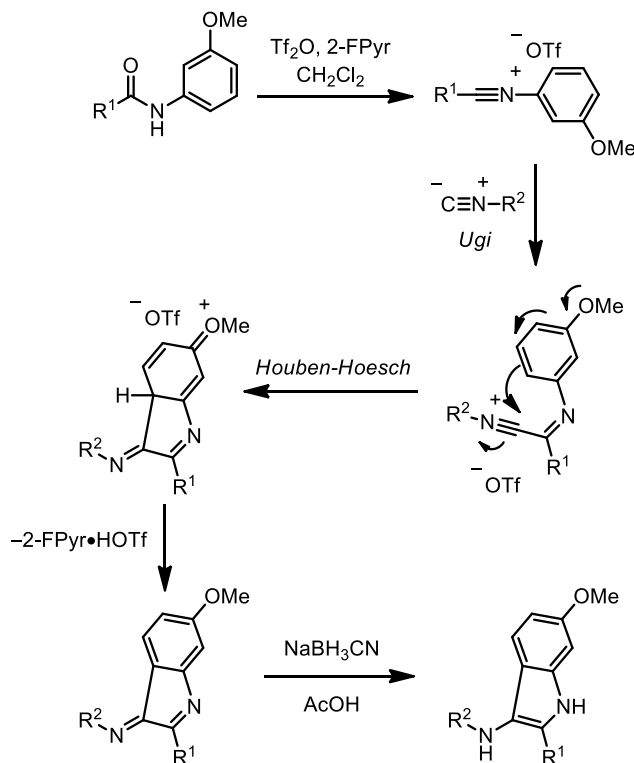


Il serait également intéressant de développer les idées du Chapitre 6 sur la réaction de Ritter et de Beckmann interrompu. Dans le même ordre d'idée, la réaction de Ugi forme également un intermédiaire nitrilium.<sup>448</sup> Afin d'interrompre une réaction de type Ugi, nous avons pensé d'ajouter un équivalent d'isonitrile à un amide activé possédant un groupement aryle riche en électrons (**Schéma 248**). Le déplacement du triflate (ou l'addition de l'isonitrile sur l'intermédiaire nitrilium) procure alors un ion nitrilium similaire à ce que Movassaghi a observé lors de la synthèse de pyrimidines (voir **Schéma 129**).<sup>221</sup>

La réaction de Ugi est définie par l'addition d'un équivalent d'isonitrile sur un iminium formant un intermédiaire nitrilium électrophile. Cette étape est suivie par l'addition d'un anion carboxylate sur l'intermédiaire nitrilium afin de former un  $\alpha$ -aminoimidate qui éventuellement mène à un aminoacylamide. L'idée présentée au **Schéma 248** s'inspire du mécanisme de Ugi afin de former un nitrilium à partir de l'addition d'un isocyanate sur l'amide activé. Vu que l'amide possède un groupement aryle riche en électrons, une réaction de Houben-Hoesch intramoléculaire (ou un Friedel-Crafts sur un nitrilium) est possible.<sup>449</sup> Suite à la tautomérisation de l'intermédiaire cyclisé, une indol-3-imine est ainsi formée. Cet hétérocycle peut ensuite être réduit en 3-aminoindole en présence de  $\text{NaBH}_3\text{CN}/\text{AcOH}$ . Une réaction similaire à celle proposée au **Schéma 248** a été

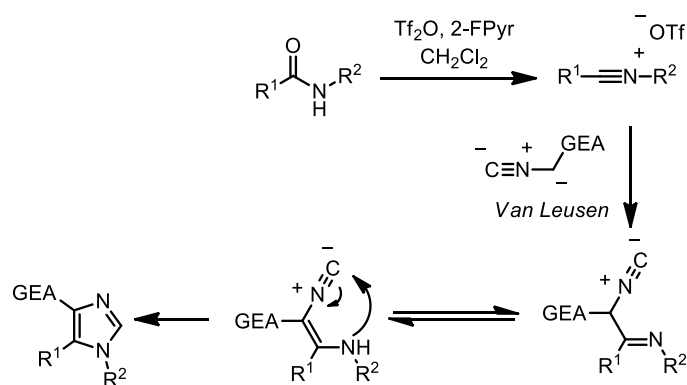
rapportée récemment par le groupe de Sorensen lors de la synthèse du pseudoindoxyle de la 11-méthoxymytragine.<sup>450</sup>

**Schéma 248.** Formation de 3-aminoindoles par une cyclisation de type Houben-Hoesch



Une dernière idée impliquant le  $\text{Tf}_2\text{O}$  se base sur la formation d'imidazoles selon les conditions de Van Leusen.<sup>451</sup> Encore une fois, l'activation d'un amide secondaire en présence de  $\text{Tf}_2\text{O}$  et de 2-FPyr procure une espèce nitrilium. Un isonitrile possédant un groupement électroattracteur est alors déprotoné puis ajouté au nitrilium formant ainsi un  $\beta$ -iminoisonitrile. Suite à la tautomérisation de l'imine en énamine, une cyclisation de type 5-*endo-dig* procure alors un imidazole 4,5-disubstitué.

**Schéma 249.** Synthèse d'imidazoles par l'addition d'un ylure d'isonitrile sur un amide activé (Van Leusen)



## 9.2 Conclusions générales

En conclusion, nous avons eu l'opportunité de travailler sur plusieurs projets se rapportant à trois axes principaux : la formation diastéréosélective et énantiosélective de pipéridines chirales et énantioenrichies, l'activation et la fonctionnalisation d'amides et la synthèse rapide d'iodures d'alcynes.

Dans un premier temps, nous avons exploité des conditions de couplages croisés classiques (Heck, Negishi) vers l'obtention de pipéridines 2,5- et 2,6-*cis*-disubstituées. Plus précisément, l'utilisation d'iodures d'aryle en présence de sels d'argent et de palladium en quantité catalytique a procuré une arylation  $\beta$ -régiosélective sur des 1,2,3,4-tétrahydropyridines. De plus, des dihydropyridines 2-substituées peuvent être déprotonées régiosélectivement par l'entremise d'une amidine chirale et de *n*-BuLi. Les anions stabilisés ont été subséquemment traités en présence de  $ZnBr_2/Pd(OAc)_2$  et d'un bromure d'aryle ou d'autres électrophiles, menant à une gamme de dihydropyridines 2,6-disubstituées.

Suivant ces travaux, nous avons ensuite développé des conditions régio- et stéréosélectives d'addition de réactifs de Grignard sur des sels de *N*-imidoylpyridinium bicycliques. Cette désaromatation a permis la synthèse d'indolizidines et de

quinolizidines intéressantes. Elle a aussi été appliquée à la synthèse formelle de l'indolizidine *trans*-167B, *5E,9Z*-223AB et *trans*-209D.

La compréhension du rôle que joue la 2-chloropyridine lors de l'activation et de la désaromatisation de sels de pyridinium nous a grandement aidés à développer des conditions de réductions chimiosélectives d'amides secondaires en aldéhydes, imines et amines. Jusqu'à très récemment, pour les réductions d'amides secondaires, les niveaux de sélectivité et de contrôle obtenus suite à nos travaux n'étaient ni possibles ou envisageables. Ces concepts ont également été appliqués à la synthèse de cétones et de cétimines par l'entremise de réactifs de Grignard et d'organozinciques. De plus, l'implication d'un ion nitrilium lors de l'activation d'amide a été confirmée par l'atteinte d'un même intermédiaire suivant un réarrangement de Beckmann interrompu dans des conditions similaires.

Alternativement, nous nous sommes attardés à la synthèse d'imidazo[1,5-*a*]pyridines par la cyclodéshydratation de 2-pyridinylamides en présence de 2-méthoxypyridine et de Tf<sub>2</sub>O. Une vaste gamme d'hétérocycles reliés à cette famille a été synthétisée grâce à des conditions douces en employant un minimum d'agent activant.

En dernier lieu, une nouvelle voie d'accès à des iodures d'alcynes a été développée grâce aux travaux antérieurs du groupe sur l'homologation de bromures benzyliques et allyliques par des dérivés dihalométhanés. Dans le cas présenté au Chapitre 8, des iodures d'alcynes ont été synthétisés suite à la déprotonation et à l'addition de CHI<sub>3</sub> sur des bromures d'alkyle activés. Alternativement, des alcènes trisubstitués ont été obtenus par la modification de la nature du trihalométhane.

## Bibliographie

---

- <sup>1</sup> (a) Watson, P. S.; Jiang, B.; Scott, B. *Org. Lett.* **2000**, *2*, 3679-3681.
- <sup>2</sup> (a) Walters, W. P.; Green, J.; Weiss, J. R.; Murcko, M. A. *J. Med. Chem.* **2011**, *54*, 6405-6416.
- <sup>3</sup> (a) Muller, J. M.; Schlittler, E.; Bein, H. J. *Experientia* **1952**, *8*, 338. (b) Dorfman, L.; Huebner, C. F.; MacPhillamy, H. B.; Schlittler, E.; St. Andre, A. F. *Experientia* **1953**, *9*, 368-369.
- <sup>4</sup> (a) Lucas, R. A. *Prog. Med. Chem.* **1963**, *3*, 146-186. (b) Davies, D. L.; Shepherd, M. *Lancet* **2005**, *269*, 117-120.
- <sup>5</sup> Pour des approches synthétiques récentes vers la réserpine, voir : (a) Rajapaksa, N. S.; McGowan, M. A.; Rienzo, M.; Jacobsen, E. N. *Org. Lett.* **2013**, *15*, 706-709 (b) Barcan, A. G.; Patel, A.; Houk, K. N.; Kwon, O. *Org. Lett.* **2012**, *14*, 5388-5391. (c) Huang, J.; Chen, F.-E. *Helv. Chim. Acta* **2007**, *90*, 1366-1372. (d) Stork, G.; Tang, P. C.; Casey, M.; Goodman, B.; Toyota, M. *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, *127*, 16255-16262. (e) Sparks, S. M.; Gutierrez, A. J.; Shea, K. J. *J. Org. Chem.* **2003**, *68*, 5274-5285.
- <sup>6</sup> Pour une revue des approches synthétiques vers la réserpine, voir : (a) Chen, F.-E.; Huang, J. *Chem. Rev.* **2005**, *105*, 4671-4706.
- <sup>7</sup> (a) Lovering, F.; Bikker, J.; Humblet, C. *J. Med. Chem.* **2009**, *52*, 6752-6758.
- <sup>8</sup> (a) Ritchie, T. J.; MacDonald, S. J. F. *Drug Discov. Today* **2009**, *14*, 1011-1020. (b) Ritchie, T. J.; MacDonald, S. J. F.; Young, R. J.; Pickett, S. D. *Drug Discov. Today* **2011**, *16*, 164-171.
- <sup>9</sup> (a) Burke, M. D.; Schreiber, S. L. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2004**, *43*, 46-58. (b) Arya, P.; Joseph, R.; Gan, Z.; Rakic, B. *Chem. Biol.* **2005**, *12*, 163-180.
- <sup>10</sup> (a) Lipinski, C. A.; Lombardo, F.; Dominy, B. W.; Feeney, P. J. *Adv. Drug Delivery Rev.* **1997**, *23*, 3-25.

- 
- <sup>11</sup> (a) Feher, M.; Schmidt, J. M. *J. Chem. Inf. Comp. Sci.* **2002**, *43*, 218-227.
- <sup>12</sup> (a) Selzer, P.; Roth, H.-J.; Ertl, P.; Schuffenhauer, A. *Curr. Opin. Chem. Biol.* **2005**, *9*, 310-316. (b) Schuffenhauer, A.; Brown, N.; Selzer, P.; Ertl, P.; Jacoby, E. *J. Chem. Inf. Mod.* **2006**, *46*, 525-535.
- <sup>13</sup> (a) Roughley, S. D.; Jordan, A. M. *J. Med. Chem.* **2011**, *54*, 3451-3479.
- <sup>14</sup> Pour des revues récentes portant sur les méthodes de synthèse de pipéridines, voir : (a) Escolano, C.; Amat, M.; Bosch, J. *Chem.–Eur. J.* **2006**, *12*, 8198-8207. (b) Cossy, J. *Chem. Rec.* **2005**, *5*, 70-80. (c) Buffat, M. G. P. *Tetrahedron* **2004**, *60*, 1701-1729. (d) Weintraub, P. M.; Sabol, J. S.; Kane, J. M.; Borcharding, D. R. *Tetrahedron* **2003**, *59*, 2953-2989. (e) Laschat, S.; Dickner, T. *Synthesis* **2000**, *13*, 1781-1813. (f) Mitchinson, A.; Nadin, A. *J. Chem. Soc., Perkin Trans 1* **2000**, 2862-2892.
- <sup>15</sup> (a) Smith III, A. B.; Han, H.; Kim, W.-S. *Org. Lett.* **2011**, *13*, 3328-3331.
- <sup>16</sup> (a) Ahari, M.; Perez, A.; Menant, C.; Vasse, J.-L.; Szymoniak, J. *Org. Lett.* **2008**, *10*, 2473-2476.
- <sup>17</sup> Pour une revue sur les effets stéréoelectroniques induits par la tension allylique 1,3, voir : (a) Hoffmann, R. W. *Chem. Rev.* **1989**, *89*, 1841-1860. (b) Johnson, F. *Chem. Rev.* **1968**, *68*, 375-413.
- <sup>18</sup> (a) Medjahdi, M.; González-Gómez, J. C.; Foubelo, F.; Yus, M. *Heterocycles* **2012**, *86*, 727-734. (b) Maruoka, K.; Miyazaki, T.; Ando, M.; Matsumara, Y.; Sakane, S.; Hattori, K.; Yamamoto, H. *J. Am. Chem. Soc.* **1983**, *105*, 2831-2843.
- <sup>19</sup> (a) Malik, G.; Guinchard, X.; Crich, D. *Org. Lett.* **2012**, *14*, 596-599.
- <sup>20</sup> (a) Davis, F. A.; Chao, B.; Rao, A. *Org. Lett.* **2001**, *3*, 3169-3171.
- <sup>21</sup> Pour l'isolation de l'alcaloïde (+)-241D, voir: (a) Edwards, M. W.; Daly, J. W.; Myers, C. W. *J. Nat. Prod.* **1988**, *51*, 1188-1197.
- <sup>22</sup> (a) Petasis, N. A.; Lu, S. P. *J. Am. Chem. Soc.* **1995**, *117*, 6394-6395. (b) Petasis, N. A.; Lu, S. P. *Tetrahedron Lett.* **1996**, *37*, 141-144.

- 
- <sup>23</sup> (a) Adriaenssens, L. V.; Hartley, R. C. *J. Org. Chem.* **2007**, *72*, 10287-10290.
- <sup>24</sup> (a) Cui, L.; Li, C.; Zhang, L. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2010**, *49*, 9178-9181.
- <sup>25</sup> (a) Pictet, A.; Spengler, T. *Ber. Dtsch. Chem. Ges.* **1911**, *44*, 2030-2036. Pour une revue de la littérature sur la réaction de Pictet-Spengler, voir: (b) Cox, E. D.; Cook, J. M. *Chem. Rev.* **1995**, *95*, 1797-1842.
- <sup>26</sup> (a) Chen, M. Z.; Micalizio, G. C. *Org. Lett.* **2009**, *11*, 4982-4985.
- <sup>27</sup> (a) Humphrey, J. M.; Arnold, E. P.; Chappie, T. A.; Feltenberger, J. B.; Nagel, A.; Simon, W.; Suarez-Contreras, M.; Tom, N. J.; O'Neill, B. T. *J. Org. Chem.* **2009**, *74*, 4525-4536.
- <sup>28</sup> (a) Urushima, T.; Sakamoto, D.; Ishikawa, H.; Hayashi, Y. *Org. Lett.* **2010**, *12*, 4588-4591. (b) Wang, Y.; Yu, D.-F.; Liu, Y.-Z.; Wei, H.; Luo, Y.-C.; Dixon, D. J.; Xu, P.-F. *Chem.–Eur. J.* **2010**, *16*, 3922-3925.
- <sup>29</sup> (a) Carballo, R. M.; Ramírez, M. A.; Rodríguez, M. L.; Martín, V. S.; Padrón, J. I. *Org. Lett.* **2006**, *8*, 3837-3840. (b) León, L. G.; Carballo, R. M.; Vega-Hernández, M. C.; Martín, V. S.; Padrón, J. I.; Padrón, J. M. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2007**, *17*, 2681-2684. (c) Miranda, P. O.; Carballo, R. M.; Martín, V. S.; Padrón, J. I. **2009**, *11*, 357-360.
- <sup>30</sup> (a) Baldwin, J. E. *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1976**, 734-736. (b) Baldwin, J. E.; Thomas, R. C.; Kruse, L. I.; Silberman, L. *J. Org. Chem.* **1977**, *42*, 3846-3852.
- <sup>31</sup> (a) Dobbs, A. P.; Guesné, S. J. J.; Parker, R. J.; Skidmore, J.; Stephenson, R. A.; Hursthouse, M. B. *Org. Biomol. Chem.* **2010**, *8*, 1064-1080.
- <sup>32</sup> (a) Hanessian, S.; Tremblay, M.; Petersen, J. F. W. *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, *126*, 6064-6071. (b) Dobbs, A. P.; Guesné, S. J. J. *Synlett*, **2005**, 2101-2103. (c) Ruggeri, R. B.; Hansen, M. M.; Heathcock, C. K. *J. Am. Chem. Soc.* **1988**, *110*, 8734-8736.
- <sup>33</sup> Pour un exemple récent d'addition de Michael thermique, voir : (a) Aurrecochea, J. M.; Gorgojo, J. M.; Saornil, C. *Synthesis* **2010**, 605-612.
- <sup>34</sup> Pour des exemples récents d'additions de Michael en conditions basiques, voir : (a) Daly, M.; Cant, A. A.; Fowler, L. S.; Simpson, G. L.; Senn, H. M.; Sutherland, A. *J. Org.*



- 
- Chem.* **2012**, *77*, 10001-10009. (b) Acharya, H. P.; Clive, D. L. J. *J. Org. Chem.* **2010**, *75*, 5223-5233. (c) Turunen, B. J.; Georg, G. I. **2006**, *128*, 8702-8703. (d) Niphakis, M. J.; Turunen, B. J.; Georg, G. I. *J. Org. Chem.* **2010**, *75*, 6793-6805.
- <sup>35</sup> Pour des exemples récents d'additions de Michael en conditions acides, voir : (a) Abrunhosa-Thomas, I.; Plas, A.; Vogrig, A.; Kandepedu, N.; Chalard, P.; Troin, Y. *J. Org. Chem.* **2013**, *78*, 2511-2526. (b) Abrunhosa-Thomas, I.; Roy, O.; Barra, M.; Besset, T.; Chalard, P.; Troin, Y. *Synlett* **2007**, 1613-1615. (c) Trost, B. M.; Maulide, N.; Livingston, R. C. *J. Am. Chem. Soc.* **2008**, *130*, 16502-16503.
- <sup>36</sup> Pour des exemples récents d'additions de Michael organocatalytiques, voir : (a) Ying, Y.; Kim, H.; Hong, J. *Org. Lett.* **2011**, *13*, 796-799. (b) Carlson, E. C.; Rathbone, L. K.; Yang, H.; Collett, N. D.; Carter, R. G. *J. Org. Chem.* **2008**, *73*, 5155-5158. (c) Liu, J.-D.; Chen, Y.-C.; Zhang, G.-B.; Li, Z.-Q.; Chen, P.; Du, J.-Y.; Tu, Y.-Q.; Fan, C.-A. *Adv. Synth. Catal.* **2011**, *353*, 2721-2730. (d) Shi, S.-L.; Wei, X.-F.; Shimizu, Y.; Kanai, M. *J. Am. Chem. Soc.* **2012**, *134*, 17019-17022.
- <sup>37</sup> (a) Godineau, E.; Schäfer, C.; Landais, Y. *Org. Lett.* **2006**, *8*, 4871-4874. (b) Godineau, E.; Landais, Y. *J. Am. Chem. Soc.* **2007**, *129*, 12662-12663.
- <sup>38</sup> (a) Ragoussi, M.-E.; Walker, S. M.; Piccanello, A.; Kariuki, B. M.; Horton, P. N.; Spencer, N.; Snaith, J. S. *J. Org. Chem.* **2010**, *75*, 7347-7357.
- <sup>39</sup> Pour des revues sur les transpositions allyliques catalysés par des métaux de transition, voir : (a) Larrosa, I.; Romea, P.; Urpi, F. *Tetrahedron* **2008**, *64*, 2683-2723. (b) Helmchen, G.; Dahnz, A.; Dübon, P.; Schelwies, M.; Weihofen, R. *Chem. Commun.* **2007**, 675-691.
- <sup>40</sup> (a) Brawn, R. A.; Guimarães, C. R. W.; McClure, K. F.; Liras, S. *Org. Lett.* **2012**, *14*, 4802-4805. (b) Teichert, J. F.; Fañanás-Mastral, M.; Feringa, B. L. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2011**, *50*, 688-691. (c) Gnamm, C.; Brödner, K.; Krauter, C. M.; Helmchen, G. *Chem.-Eur. J.* **2009**, *15*, 10514-10532. (d) Gnamm, C.; Krauter, C. M.; Brödner, K.; Helmchen, G. *Chem.-Eur. J.* **2009**, *15*, 2050-2054.
- <sup>41</sup> (a) Hande, S. M.; Kawai, N.; Uenishi, J. *J. Org. Chem.* **2009**, *74*, 244-253.
- <sup>42</sup> (a) Mukherjee, P.; Widenhofer, R. A. *Org. Lett.* **2011**, *13*, 1334-1337.

- 
- <sup>43</sup> (a) Namba, K.; Nakagawa, Y.; Yamamoto, H.; Imagawa, H.; Nishizawa, M. *Synlett* **2008**, 1719-1723.
- <sup>44</sup> (a) Guérinot, A.; Serra-Muns, A.; Gnam, C.; Bensoussan, C.; Reymond, S.; Cossy, J. *Org. Lett.* **2010**, *12*, 1808-1811.
- <sup>45</sup> (a) Makabe, H.; Kong, L.-K.; Hirota, M. *Org. Lett.* **2003**, *5*, 27-29.
- <sup>46</sup> Pour l'isolation et la résolution de la structure de la (-)-Cassine, voir : (a) Highet, R. J. *J. Org. Chem.* **1964**, *29*, 471-474. (b) Rice, W. Y.; Coke, J. L. *J. Org. Chem.* **1966**, *31*, 1010-1012. Pour les études sur les activités biologiques de la (-)-Cassine, voir : (c) Bolzani, V. da S.; Gunatilaka, L. A. A.; Kingston, D. G. I. *Tetrahedron* **1995**, *51*, 5929-5934. (d) Peraza, P. S.; Vallado, M. R.; Loeza, W. B.; Mena-Rejón, G. J.; Quijano, L. *Fitoterapia* **2000**, *71*, 690-692.
- <sup>47</sup> (a) Zheng, H.; Ghanbari, S.; Nakamura, S.; Hall, D. G. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2012**, *51*, 6187-6190. (b) Zheng, H.; Lejkowski, M.; Hall, D. G. *Chem. Sci.* **2011**, *2*, 1305-1310.
- <sup>48</sup> Pour une revue de la littérature sur les hydroaminations d'alcènes, d'alcyènes et d'allènes voir : (a) Müller, T. E.; Hultsch, K. C.; Yus, M.; Foubelo, F.; Tada, M. *Chem. Rev.* **2008**, *108*, 3795-3892. (b) Hultsch, K. C. *Adv. Synth. Catal.* **2005**, *347*, 339-354. (c) Hultsch, K. C. *Org. Biomol. Chem.* **2005**, *3*, 1819-1824. (d) Müller, T. E.; Beller, M. *Chem. Rev.* **1998**, *98*, 675-703.
- <sup>49</sup> (a) Steinborn, D.; Taube, R. *Z. Chem.* **1986**, *26*, 349-359.
- <sup>50</sup> (a) Borman, S. *Chem. Eng. News* **2004**, *82* (11), 42-43.
- <sup>51</sup> (a) Hong, S.; Kawaoka, A. M.; Marks, T. J. *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, *125*, 15878- (b) Douglass, M. R.; Ogasawara, M.; Hong, S.; Metz, M. V.; Marks, T. J. *Organometallics* **2002**, *21*, 283-292.
- <sup>52</sup> (a) Reynolds, T. *Phytochemistry* **2005**, *66*, 1399-1406. (b) Lopez, T. A.; Cid, M. S.; Bianchini, M. L. *Toxicon* **1999**, *37*, 841-865.
- <sup>53</sup> (a) Takemiya, A.; Hartwig, J. F. *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, *128*, 6042-6043.

- 
- <sup>54</sup> Pour une revue de la littérature sur les doubles fonctionnalisations d'alcènes en conditions oxydatives, voir : (a) McDonald, R. I.; Liu, G.; Stahl, S. S. *Chem. Rev.* **2011**, *111*, 2981-3019.
- <sup>55</sup> (a) Zhang, G.; Cui, L.; Wang, Y.; Zhang, L. *J. Am. Chem. Soc.* **2010**, *132*, 1474-1475.
- <sup>56</sup> (a) Yin, G.; Wu, T.; Liu, G. *Chem.–Eur. J.* **2012**, *18*, 451-455.
- <sup>57</sup> Pour une revue de la littérature sur les réactions de cyclohydrocarbonylation, voir : (a) Eilbracht, P.; Schmidt, A. M. *Top. Organomet. Chem.* **2006**, *18*, 65-95. (b) Chiou, W.-H.; Lee, S.-Y.; Ojima, I. *Can. J. Chem.* **2005**, *83*, 681-692. (c) Breit, B.; Seiche, W. *Synthesis* **2001**, 1-36.
- <sup>58</sup> (a) Bates, R. W.; Sivarajan, K.; Straub, B. F. *J. Org. Chem.* **2011**, *76*, 6844-6848.
- <sup>59</sup> (a) Cuny, G. D.; Buchwald, S. L. *J. Am. Chem. Soc.* **1993**, *115*, 2066-2068.
- <sup>60</sup> (a) Spangenberg, T.; Breit, B.; Mann, A. *Org. Lett.* **2009**, *11*, 261-264.
- <sup>61</sup> (a) Veenstra, S. J.; Schmid, P. *Tetrahedron Lett.* **1997**, *38*, 997-1000.
- <sup>62</sup> (a) Airiau, E.; Girard, N.; Pizzeti, M.; Salvadori, J.; Taddei, M.; Mann, A. *J. Org. Chem.* **2010**, *75*, 8670-8673.
- <sup>63</sup> (a) Arena, G.; Zill, N.; Salvadori, J.; Girard, N.; Mann, A.; Taddei, M. *Org. Lett.* **2011**, *13*, 2294-2297.
- <sup>64</sup> (a) Daly, J. W.; Myers, C. W.; Whittaker, N. *Toxicon* **1987**, *25*, 1023-1095.
- <sup>65</sup> (a) Coia, N.; Mokhtari, N.; Vasse, J.-L.; Szymoniak, J. *Org. Lett.* **2011**, *13*, 6292-6295.
- <sup>66</sup> Pour une revue de la littérature sur la synthèse de pipéridines par fermeture de cycle par métathèse, voir : (a) Merino, P.; Tejero, T.; Greco, G.; Marca, E.; Delso, I.; Gómez-SanJuan, A.; Matute, R. *Heterocycles* **2012**, *84*, 75-100. (b) Felpin, F.-X.; Lebreton, J. *Eur. J. Org. Chem.* **2003**, 3693-3712.
- <sup>67</sup> (a) Vernall, A. J.; Abell, A. D. *Adrichimica Acta* **2003**, *36*, 93-105.
- <sup>68</sup> (a) Peña-López, M.; Montserra, M. M.; Sarandeses, L. A.; Pérez Sestelo, J. *Org. Lett.* **2010**, *12*, 852-854.

- 
- <sup>69</sup> (a) Regasamy, R.; Curtis-Long, M. J.; Seo, W. D.; Jeong, S. H.; Jeong, I.-Y.; Park, K. H. *J. Org. Chem.* **2008**, *73*, 2898-2901.
- <sup>70</sup> (a) Hong, S. Y.; Sanders, D. P.; Lee, C. W.; Grubbs, R. H. *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, *127*, 17160-17161. (b) Moïse, J.; Arseniyadis, S.; Cossy, J. *Org. Lett.* **2007**, *9*, 1695-1698.
- <sup>71</sup> (a) Cho, J.; Lee, Y. M.; Kim, D.; Kim, S. *J. Org. Chem.* **2009**, *74*, 3900-3904.
- <sup>72</sup> (a) Blechert, S.; Stapper, C. *Eur. J. Org. Chem.* **2002**, 2855-2858.
- <sup>73</sup> (a) Zaminer, J.; Stapper, C.; Blechert, S. *Tetrahedron Lett.* **2002**, *43*, 6739-6741.
- <sup>74</sup> (a) Sancibrao, P.; Karila, D.; Kouklovsky, C.; Vincent, G. *J. Org. Chem.* **2010**, *75*, 4333-4336.
- <sup>75</sup> Pour une revue de la littérature sur les réactions de ADA entre un diène et une imine, voir : (a) Rowland, G. B.; Rowland, E. B.; Zhang, Q.; Antilla, J. C. *Curr. Org. Chem.* **2006**, *10*, 981-1005. (b) Heintzelman, G. R.; Meigh, I. R.; Mahajan, Y. R.; Weinreb, S. M. *Org. React.* **2005**, *65*, 141-223. (c) Buonora, P.; Olsen, J.-C.; Oh, T. *Tetrahedron* **2001**, *57*, 6099-6138. (d) Jørgensen, K. A. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2000**, *39*, 3558-3588.
- <sup>76</sup> (a) Tambar, U. K.; Lee, S. K.; Leighton, J. L. *J. Am. Chem. Soc.* **2010**, *132*, 10248-10250.
- <sup>77</sup> (a) Sarkar, N.; Banerjee, A.; Nelson, S. G. *J. Am. Chem. Soc.* **2008**, *130*, 9222-9223.
- <sup>78</sup> (a) He, M.; Struble, J. R.; Bode, J. W. *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, *128*, 8418-8420.
- <sup>79</sup> (a) Abd Rabo Moustafa, M. M.; Pagenkopf, B. L. *Org. Lett.* **2010**, *12*, 4732-4735.
- <sup>80</sup> (a) Wurz, R. P.; Fu, G. C. *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, *127*, 12234-12235.
- <sup>81</sup> (a) Trost, B. M. *Angew. Chem., Int. Ed. Engl.* **1986**, *25*, 1-20.
- <sup>82</sup> (a) Moran, W. J.; Goodenough, K. M.; Raubo, P.; Harrity, J. P. A. *Org. Lett.* **2003**, *5*, 3427-3429. (b) Goodenough, K. M.; Moran, W. J.; Raubo, P.; Harrity, J. P. A. *J. Org. Chem.* **2005**, *70*, 207-213.

- 
- <sup>83</sup> (a) Dalton, D. M.; Oberg, K. M.; Yu, R. T.; Lee, E. E.; Perreault, S.; Oinen, M. E.; Pease, M. L.; Malik, G.; Rovis, T. *J. Am. Chem. Soc.* **2009**, *131*, 15717-15728. Pour une revue de la littérature sur les réactions 2+2+2 multicomposées, voir: Perreault, S.; Rovis, T. *Chem. Soc. Rev.* **2009**, *38*, 3149-3159.
- <sup>84</sup> (a) Kobayashi, T.; Nakashima, M.; Hakogi, T.; Tanaka, K.; Katsumura, S. *Org. Lett.* **2006**, *8*, 3809-3812. (b) Kobayashi, T.; Hasegawa, F.; Tanaka, K.; Katsumura, S. *Org. Lett.* **2006**, *8*, 3813-3816. (c) Tsuchikawa, H.; Maekawa, Y.; Katsumura, S. *Org. Lett.* **2012**, *14*, 2326-2329.
- <sup>85</sup> (a) Hanessian, S. dans “*Total Synthesis of Natural Products; The ‘Chiron’ Approach*”; Pergamon: Oxford, 1983.
- <sup>86</sup> (a) Hammer, C. F.; Heller, S. R.; Craig, J. H. *Tetrahedron* **1972**, *28*, 239-253.
- <sup>87</sup> (a) Cossy, J.; Dumas, C.; Michel, P.; Pardo, D. G. *Tetrahedron Lett.* **1995**, *36*, 549-552. (b) Cossy, J.; Dumas, C.; Pardo, D. G. *Eur. J. Org. Chem.* **1999**, 1693-1699. (c) Cossy, J.; Mirguet, O.; Pardo, D. G. *Synlett* **2001**, 1575-1577.
- <sup>88</sup> (a) Bilke, J. L.; Moore, S. P.; O’Brien, P.; Gilday, J. *Org. Lett.* **2009**, *11*, 1935-1938.
- <sup>89</sup> (a) Jarvis, S. B. D.; Charette, A. B. *Org. Lett.* **2011**, *13*, 3830-3833.
- <sup>90</sup> (a) Mollet, K.; Broeckx, L.; D’hooghe, M.; De Kimpe, N. *Heterocycles* **2012**, *84*, 431-447. (b) Mollet, K.; Catak, S.; Waroquier, M.; Van Speybroeck, V.; D’hooghe, M.; De Kimpe, N. *J. Org. Chem.* **2011**, *76*, 8364-8375. (c) Van Brabandt, W.; Van Landeghem, R.; De Kimpe, N. *Org. Lett.* **2006**, *8*, 1105-1108.
- <sup>91</sup> (a) Ishida, N.; Yuhki, T.; Murakami, M. *Org. Lett.* **2012**, *14*, 3898-3901.
- <sup>92</sup> (a) Winter, D. K.; Drouin, A.; Lessard, J.; Spino, C. *J. Org. Chem.* **2010**, *75*, 2610-2618. (b) Drouin, A.; Winter, D. K.; Pichette, S.; Aubert-Nicol, S.; Lessard, J.; Spino, C. *J. Org. Chem.* **2011**, *76*, 164-169. (c) Pichette, S.; Aubert-Nicol, S.; Lessard, J.; Spino, C. *J. Org. Chem.* **2012**, *77*, 11216-11226.
- <sup>93</sup> (a) Liu, T.; Zhang, Y.; Blériot, Y. *Synlett* **2007**, 905-908. (b) Bagal, S. K.; Davies, S. G.; Lee, J. A.; Roberts, P. M.; Russell, A. J.; Scott, P. M.; Thomson, J. E. *Org. Lett.* **2010**, *12*, 136-139.

- 
- <sup>94</sup> Pour plus de détails sur les activités biologiques de ces pipéridines polyhydroxylées, voir : (a) Dhavale, D. D.; Markad, S. D.; Karanjule, N. S.; PrakashaReddy, J. J. *Org. Chem.* **2004**, *69*, 4760-4766.
- <sup>95</sup> (a) Dubovyk, I.; Watson, I. D. G.; Yudin, A. K. *J. Org. Chem.* **2013**, *78*, 1559-1575.
- <sup>96</sup> (a) Snieckus, V. *Chem. Rev.* **1990**, *90*, 879-933.
- <sup>97</sup> Pour une revue de la littérature sur les lithiations dirigées appliquées à la synthèse de dérivés de pipéridines, voir : (a) Beak, P.; Meyers, A. I. *Acc. Chem. Res.* **1986**, *19*, 356-363. (b) Meyers, A. I. *Tetrahedron Lett.* **1992**, *48*, 2589-2612. (c) Beak, P.; Basu, A.; Gallagher, D. J.; Park, Y. S.; Thayumanavan, S. *Acc. Chem. Res.* **1996**, *29*, 552-560. (d) Beak, P.; Anderson, D. R.; Curtis, M. D.; Laumer, J. M.; Pippel, D. J.; Weisenburger, G. A. *Acc. Chem. Res.* **2000**, *33*, 715-727.
- <sup>98</sup> (a) Meyers, A. I.; Guiles, J. *Heterocycles* **1989**, *28*, 295-301.
- <sup>99</sup> (a) Beak, P.; Kerrick, S. T.; Wu, S.; Chu, J. *J. Am. Chem. Soc.* **1994**, *116*, 3231-3239. (b) Kerrick, S. T.; Beak, P. *J. Am. Chem. Soc.* **1991**, *113*, 9708-9710.
- <sup>100</sup> (a) Bailey, W. F.; Beak, P.; Kerrick, S.; Ma, S.; Wilberg, K. B. *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, *124*, 1889-1896.
- <sup>101</sup> (a) Stead, D.; Carbone, G.; O'Brien, P.; Campos, K. R.; Coldham, I.; Sanderson, A. *J. Am. Chem. Soc.* **2010**, *132*, 7260-7261. Pour des études préliminaires avec le substitut de (-)-spartéine avec des *N*-Boc pyrrolidines, voir : (b) Dearden, M. J.; Firkin, C. R.; Hermet, J.-P. R.; O'Brien, P. *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, *124*, 11870-11871. (c) McGrath, M. J.; Bilke, J. L.; O'Brien, P. *Chem. Commun.* **2006**, 2607-2609.
- <sup>102</sup> (a) Coldham, I.; Patel, J. J.; Raimbault, S.; Whittaker, D. T. E. *Chem. Commun.* **2007**, 4534-4536. (b) Coldham, I.; Dufour, S.; Haxell, T. R. N.; Patel, J. J.; Sanchez-Jimenez, G. *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, *128*, 10943-10951.
- <sup>103</sup> Pour une revue sur les principes du dédoublement cinétique dynamique, voir: (a) Eliel, E. L.; Wilen, S. H.; Mander, L. N. dans "Stereochemistry of Organic Compounds"; Wiley-Interscience: New York, 1994; p. 647. (b) Vedejs, E.; Jure, M. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2005**, *44*, 3974-4001. (c) Andraos, J. *J. Phys. Chem. A* **2003**, *107*,

- 
- 2374–2387. (d) Basu, A.; Thayumanavan, S. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2002**, *41*, 716-738.
- <sup>104</sup> (a) Lee, W. K.; Park, Y. S.; Beak, P. *Acc. Chem. Res.* **2009**, *42*, 224-234. (b) Coldham, I.; Sheikh, N. S. *Top. Stereochem.* **2010**, *26*, 253-293.
- <sup>105</sup> (a) Coldham, I.; Raimbault, S.; Chovatia, P. T.; Patel, J. J.; Leonori, D.; Sheikh, N. S.; Whittaker, D. T. E. *Chem. Commun.* **2008**, 4174-4176. (b) Coldham, I.; Raimbault, S.; Whittaker, D. T. E.; Chovatia, P. T.; Leonori, D.; Patel, J. J.; Sheikh, N. S. *Chem.–Eur. J.* **2010**, *16*, 4082-4090.
- <sup>106</sup> (a) Beng, T. K.; Gawley, R. E. *J. Am. Chem. Soc.* **2010**, *132*, 12216-12217. Pour des études mécanistiques sur le dédoublement dynamique catalytique, voir: (b) Beng, T. K.; Tyree, W. S.; Parker, T.; Su, C.; Williard, P. G.; Gawley, R. E. *J. Am. Chem. Soc.* **2012**, *134*, 16845-16855.
- <sup>107</sup> (a) Beak, P.; Lee, W. K. *J. Org. Chem.* **1990**, *55*, 2578-2580. (b) Meyers, A. I.; Shawe, T. T.; Gottlieb, L. *Tetrahedron Lett.* **1992**, *33*, 867-870. (c) Beak, P.; Lee, W. K. *J. Org. Chem.* **1993**, *58*, 1109-1117. (d) Wilkinson, T. J.; Stehle, N. W.; Beak, P. *Org. Lett.* **2000**, *2*, 155-158. (e) Johnson, T. A.; Jang, D. O.; Slafer, B. W.; Curtis, M. D.; Beak, P. *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, *124*, 11689-11698.
- <sup>108</sup> (a) Pizzuti, M. G.; Minnaard, A. J.; Feringa, B. L. *Org. Biomol. Chem.* **2008**, *6*, 3464-3466.
- <sup>109</sup> (a) Coldham, I.; Leonori, D. *Org. Lett.* **2008**, *10*, 3923-3925. (b) Beng, T. K.; Gawley, R. E. *Org. Lett.* **2011**, *13*, 394-397. (c) Seel, S.; Thaler, T.; Takatsu, K.; Zhang, C.; Zipse, H.; Straub, B. F.; Mayer, P.; Knochel, P. *J. Am. Chem. Soc.* **2011**, *133*, 4774-4777.
- <sup>110</sup> (a) Pastine, S. J.; Gribkov, D. V.; Sames, D. *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, *126*, 14220-14221.
- <sup>111</sup> (a) Prokopcová, H.; Bergman, S. D.; Aelvoet, K.; Smout, V.; Herrebout, W.; Van der Veken, B.; Meerpoel, L.; Maes, B. U. W. *Chem.–Eur. J.* **2010**, *16*, 13063-13067.
- <sup>112</sup> (a) Chatani, N.; Asami, T.; Ikeda, T.; Yorimitsu, S.; Ishii, Y.; Kakiuchi, F.; Murai, S. *J. Am. Chem. Soc.* **2000**, *122*, 12882-12883. (b) Chatani, N.; Asami, T.; Yorimitsu, S.; Ikeda, T.; Kakiuchi, F.; Murai, S. *J. Am. Chem. Soc.* **2001**, *123*, 10935-10941.

- 
- <sup>113</sup> (a) Wong, H.; Garnier-Amblard, E. C.; Liebeskind, L. S. *J. Am. Chem. Soc.* **2011**, *133*, 7517-7527. (b) Coombs, T. C.; Zhang, Y.; Garnier-Amblard, E. C.; Liebeskind, L. S. *J. Am. Chem. Soc.* **2009**, *131*, 876-877.
- <sup>114</sup> (a) Coombs, T. C.; Lee, M. D., IV; Wong, H.; Armstrong, M.; Cheng, B.; Chen, W.; Moretto, A. F.; Liebeskind, L. S. *J. Org. Chem.* **2008**, *73*, 882-888.
- <sup>115</sup> (a) Harrison, D. P.; Iovan, D. A.; Myers, W. H.; Sabat, M.; Wang, S.; Zottig, V. E.; Harman, W. D. *J. Am. Chem. Soc.* **2011**, *133*, 18378-18387. (b) Harrison, D. P.; Sabat, M.; Myers, W. H.; Harman, W. D. *J. Am. Chem. Soc.* **2010**, *132*, 17282-17295. (c) Harrison, D. P.; Zottig, V. E.; Kosturko, G. W.; Welch, K. D.; Sabat, M.; Myers, W. H.; Harman, W. D. *Organometallics* **2009**, *28*, 5682-5690.
- <sup>116</sup> Pour une revue de la littérature sur les additions de nucléophiles sur des sels/ylures de pyridinium, voir : (a) Bull, J. A.; Mousseau, J. J.; Pelletier, G.; Charette, A. B. *Chem. Rev.* **2012**, *112*, 2642-2713. (b) Lavilla, R. J. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1* **2002**, 1141-1156. (c) Comins, D. L.; O'Connor, S. dans "Progress in Heterocyclic Chemistry"; Gribble, G., Joule, J., Eds.; Elsevier Ltd.: Oxford, U.K., 2004; Vol. 16, p 309. (d) Stout, D. M.; Meyers, A. I. *Chem. Rev.* **1982**, *82*, 223-243. (e) Eisner, U.; Kuthan, J. *Chem. Rev.* **1972**, *72*, 1-42.
- <sup>117</sup> (a) Fleming, I. dans "Frontier Orbitals and Organic Chemical Reactions"; John Wiley & Sons: New York, 1976, pp. 66-68.
- <sup>118</sup> (a) Hudson, R. F. *Angew. Chem., Int. Ed. Engl.* **1973**, *12*, 36-56.
- <sup>119</sup> (a) Ho, T.-S. *Chem. Rev.* **1975**, *75*, 1-20. (b) Mayr, H.; Breugst, M.; Ofial, A. R. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2011**, *50*, 6470-6505.
- <sup>120</sup> (a) Streitwieser, A.; Brauman, J. I.; Coulson, C. A. *Supplemental Tables of Molecular Orbital Calculations*, Pergamon Press, Oxford, 1965.
- <sup>121</sup> (a) Comins, D. L.; Abdullah, A. H. *J. Org. Chem.* **1982**, *47*, 4315-4319. (b) Yamaguchi, R.; Nakazono, Y.; Matsuki, T.; Hata, E.-i.; Kawanisi, M. *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **1987**, *60*, 215-222.
- <sup>122</sup> (a) Comins, D. L.; Zheng, X.; Goehring, R. R. *Org. Lett.* **2002**, *4*, 1611-1613.



- 
- <sup>123</sup> (a) Legault, C. Y.; Charette, A. B. *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, *127*, 8966-8967. (b) Legault, C. Y.; Charette, A. B.; Cozzi, P. G. *Heterocycles* **2008**, *76*, 1271-1283.
- <sup>124</sup> (a) Comins, D. L.; Huang, S.; McArdle, C. L.; Ingalls, C. L. *Org. Lett.* **2001**, *3*, 469-471.
- <sup>125</sup> (a) Charette, A. B.; Grenon, M.; Lemire, A.; Pourashraf, M.; Martel, J. *J. Am. Chem. Soc.* **2001**, *123*, 11829-11830.
- <sup>126</sup> (a) Nadeau, C.; Aly, S.; Belyk, K. *J. Am. Chem. Soc.* **2011**, *133*, 2878-2880.
- <sup>127</sup> (a) Barbe, G.; St-Onge, M.; Charette, A. B. *Org. Lett.* **2008**, *10*, 5497-5499.
- <sup>128</sup> (a) Pelletier, G.; Larivée, A.; Charette, A. B. *Org. Lett.* **2008**, *10*, 4791-4794.
- <sup>129</sup> (a) Hill, R. K. *J. Am. Chem. Soc.* **1958**, *80*, 1611-1613.
- <sup>130</sup> (a) Ibebeke-Bomangwa, W.; Hootelé, C. *Tetrahedron* **1987**, *43*, 935-945.
- <sup>131</sup> (a) Maurer, B.; Ohloff, G. *Helv. Chim. Acta* **1976**, *59*, 1169-1185.
- <sup>132</sup> (a) Petit, G. R.; Von Dreele, R. B.; Herald, D. L.; Edgar, M. T.; Wood, Jr., H. B. *J. Am. Chem. Soc.* **1976**, *98*, 6742-6743.
- <sup>133</sup> (a) Witkop, B.; Foltz, C. *J. Am. Chem. Soc.* **1957**, *79*, 192-197.
- <sup>134</sup> (a) Murray, P. J.; Starkey, I. D. *Tetrahedron Lett.* **1996**, *37*, 1875-1878.
- <sup>135</sup> (a) Medina, J. R.; Becker, C. J.; Blackledge, C. W.; Duquenne, C.; Feng, Y.; Grant, S. W.; Heering, D.; Li, W. H.; Miller, W. H.; Romeril, S. P.; Scherzer, D.; Shu, A.; Bobko, M. A.; Chadderton, A. R.; Dumble, M.; Gardiner, C. M.; Gilbert, S.; Liu, Q.; Rabindran, S. K.; Sudakin, V.; Xiang, H.; Brady, P. G.; Campobasso, N.; Ward, P.; Axten, J. M. *J. Med. Chem.* **2011**, *54*, 1871-1895.
- <sup>136</sup> (a) Debenham, J. S.; Jiang, J.; Madsen-Duggan, C. B.; Shen, D.-M. WO 2011/156246 A1, 2011. (b) Greenhouse, R.; Hogg, J. H.; Lin, X.-F.; O'Yang, C.; Raptova, L.; Trejo-Martin, T. A. WO 2011/073269 A1, 2011.
- <sup>137</sup> (a) Alvaro, G.; Amantini, D.; Stasi, L. P. WO 2009/124956 A1, 2009.

- 
- <sup>138</sup> (a) Barluenga, J.; Mateos, C.; Aznar, F.; Valdés, C. *Org. Lett.* **2002**, *4*, 3667-3670. (b) Barluenga, J.; Mateos, C.; Aznar, F.; Valdés, C. *Org. Lett.* **2002**, 1971-1974.
- <sup>139</sup> (a) Danishefsky, S. J.; Kitahara, T. *J. Am. Chem. Soc.* **1974**, *96*, 7807-7808.
- <sup>140</sup> (a) Varea, T.; Dufour, M.; Micouin, L.; Riche, C.; Chiaroni, A.; Quirion, J.-C.; Husson, H.-P. *Tetrahedron Lett.* **1995**, *36*, 1035-1038.
- <sup>141</sup> (a) Comins, D. L.; Joseph, S. P.; Chen, X. *Tetrahedron Lett.* **1995**, *36*, 9141-9144.
- <sup>142</sup> (a) Larivée, A.; Charette, A. B. *Org. Lett.* **2006**, *8*, 3955-3957.
- <sup>143</sup> (a) Vallin, K. S. A.; Zhang, Q.; Larhed, M.; Curran, D. P.; Hallberg, A. *J. Org. Chem.* **2003**, *68*, 6639-6645. (b) Cabri, W.; Candiani, I. *Acc. Chem. Res.* **1995**, *28*, 2-7. (c) Cabri, W.; Candiani, I.; Bedeschi, A. *J. Org. Chem.* **1992**, *57*, 3558-3563.
- <sup>144</sup> (a) Kappe, C. O. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2004**, *43*, 6250-6284. (b) Kappe, C. O.; Pieber, B.; Dallinger, D. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2013**, *52*, 1088-1094.
- <sup>145</sup> (a) Juillard, J. *Pure & Appl. Chem.* **1977**, *49*, 885-892.
- <sup>146</sup> (a) Birkholz, M.-N.; Freixa, Z.; van Leeuwen, P. W. N. M. *Chem. Soc. Rev.* **2009**, *38*, 1099-1118.
- <sup>147</sup> (a) Lemire, A.; Charette, A. B. *Org. Lett.* **2005**, *7*, 2747-2750.
- <sup>148</sup> Pour une revue sur la réaction de Heck, voir : (a) Beletskaya, I. P.; Cheprakov, A. V. *Chem. Rev.* **2000**, *100*, 3009-3066.
- <sup>149</sup> (a) Nilsson, K.; Hallberg, A. *J. Org. Chem.* **1990**, *55*, 2464-2470.
- <sup>150</sup> L'utilisation de sels d'argent afin de supprimer les migrations parasites lors de réactions de Heck a été rapportée par le groupe Overman et Larock: (a) Abelman, M. M.; Oh, T.; Overman, L. E. *J. Org. Chem.* **1987**, *52*, 4130-4133. (b) Larock, R. C.; Gong, W. H.; Baker, B. E. *Tetrahedron Lett.* **1989**, *30*, 2603-2606.
- <sup>151</sup> (a) Heck, R. F. *Acc. Chem. Res.* **1979**, *12*, 146-151. (b) Heck, R. F. *Org. React. (N.Y.)* **1982**, *27*, 345-390.
- <sup>152</sup> (a) Jutand, A.; Négri, S. *Organometallics* **2003**, *22*, 4229-4237.

- 
- <sup>153</sup> (a) Cabri, W.; Candiani, I.; DeBernardinis, S.; Francalanci, F.; Penco, S.; Santi, R. *J. Org. Chem.* **1991**, *56*, 5796-5800. (b) Ozawa, F.; Kubo, A.; Hayashi, T. *J. Am. Chem. Soc.* **1991**, *113*, 1417-1419.
- <sup>154</sup> Pour la formation de complexes cationiques de palladium suite à l'ajout de sels d'argent, voir : (a) Grove, D. M.; van Koten, G.; Louwen, J. N.; Noltes, J. G.; Spek, A. L.; Ubbels, H. J. C. *J. Am. Chem. Soc.* **1982**, *104*, 6609-6616.
- <sup>155</sup> (a) Cabri, W.; Candiani, I.; Bedeschi, A.; Penco, S.; Santi, R. *J. Org. Chem.* **1992**, *57*, 1481-1486.
- <sup>156</sup> (a) Samsel, E. G.; Norton, J. R. *J. Am. Chem. Soc.* **1984**, *106*, 5505-5512.
- <sup>157</sup> (a) Cabri, W.; Candiani, I.; Bedeschi, A. *J. Org. Chem.* **1993**, *58*, 7421-7426.
- <sup>158</sup> (a) Larhed, M.; Andersson, C.-M.; Hallberg, A. *Tetrahedron* **1994**, *50*, 285-304. (b) Andersson, C.-M.; Larsson, J.; Hallberg, A. *J. Org. Chem.* **1990**, *55*, 5757-5761. (c) Badone, D.; Guzzi, U. *Tetrahedron Lett.* **1993**, *34*, 3603-3606.
- <sup>159</sup> (a) Ozawa, F.; Kubo, A.; Hayashi, T. *Chem. Lett.* **1992**, 2177-2180.
- <sup>160</sup> (a) Amatore, C.; Jutand, A. *Acc. Chem. Res.* **2000**, *33*, 314-321. (b) Amatore, C.; Jutand, A. *J. Organomet. Chem.* **1999**, *576*, 254-278. (c) Amatore, C.; Jutand, A.; Khalil, F. *ARKIVOC* **2006**, *iv*, 38-48.
- <sup>161</sup> (a) Amatore, C.; Godin, B.; Jutand, A.; Lemaître, F. *Chem.-Eur. J.* **2007**, *13*, 2002-2011.
- <sup>162</sup> (a) Deeth, R. J.; Smith, A.; Hii, K. K.; Brown, J. M. *Tetrahedron Lett.* **1998**, *39*, 3229-3232. (b) Albert, K.; Gisdakis, P.; Rösch, N. *Organometallics* **1998**, *17*, 1608-1616.
- <sup>163</sup> (a) Tietze, L. F.; Schimpf, R. *Angew. Chem., Int. Ed. Engl.* **1994**, *33*, 1089-1091. (b) Karabelas, K.; Westerlund, C.; Hallberg, A. *J. Org. Chem.* **1985**, *50*, 3896-3900.
- <sup>164</sup> (a) Basavaiah, D.; Muthukumaran, K. *Tetrahedron* **1998**, *54*, 4943-4948.
- <sup>165</sup> (a) Fox, M. E.; Li, C.; Marino, Jr., J. P.; Overman, L. E. *J. Am. Chem. Soc.* **1999**, *121*, 5467-5480.
- <sup>166</sup> (a) Ikeda, M.; El Bialy, S. A. A.; Yakura, T. *Heterocycles* **1999**, *51*, 1957-1970.

- 
- <sup>167</sup> (a) Lautens, M.; Fang, Y.-Q. *Org. Lett.* **2003**, *5*, 3679-3682. (b) Adams, N. J.; Bargon, J.; Brown, J. M.; Farrington, E. J.; Galardon, E.; Giernoth, R.; Heinrich, H.; John, B. D.; Maeda, K. *Pure & Appl. Chem.* **2001**, *73*, 343-346. (c) Tanaka, D.; Myers, A. G. *Org. Lett.* **2004**, *6*, 433-436.
- <sup>168</sup> Pour une revue, voir : (a) Alberico, D.; Scott, M. E.; Lautens, M. *Chem. Rev.* **2007**, *107*, 174-238. Pour des exemples de la littérature, voir : (b) Echavarren, A. M.; Gómez-Lor, B.; González, J. J.; de Frutos, Ò. *Synlett* **2003**, 585-597. (c) Campeau, L.-C.; Parisien, M.; Leblanc, M.; Fagnou, K. *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, *126*, 9186-9187. (d) Hennessy, E. J.; Buchwald, S. L. *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, *125*, 12084-12085.
- <sup>169</sup> (a) Lane, B. S.; Brown, M. A.; Sames, D. *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, *127*, 8050-8057. (b) Jackson, A. H.; Lynch, P. P. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 2* **1987**, 1215-1219.
- <sup>170</sup> (a) Lapointe, D.; Fagnou, K. *Chem. Lett.* **2010**, *39*, 1118-1126.
- <sup>171</sup> (a) Cacchi, S.; Arcadi, A. *J. Org. Chem.* **1983**, *48*, 4236-4240.
- <sup>172</sup> (a) Oh, C. H.; Park, S. J. *Tetrahedron Lett.* **2003**, *44*, 3785-3787.
- <sup>173</sup> (a) Lemire, A.; Grenon, M.; Pourashraf, M.; Charette, A. B. *Org. Lett.* **2004**, *6*, 3517-3520.
- <sup>174</sup> (a) Macchia, B.; Macchia, M.; Martinelli, A.; Martinotti, E.; Orlandini, E.; Romagnoli, F.; Scatizzi, R. *Eur. J. Med. Chem.* **1997**, *32*, 231-240. (b) Balsamo, A.; Barili, P. L.; Gagliardi, A.; Lapucci, A.; Macchia, B.; Macchia, F.; Bergamaschi, M. *Eur. J. Med. Chem.* **1982**, *17*, 285-289.
- <sup>175</sup> (a) Bylund, D. B.; Eikenberg, D. C.; Hieble, J. P.; Langer, S. Z.; Lefkowitz, R. J.; Minneman, K. P.; Molinoff, P. B.; Ruffolo, Jr., R. R.; Trendelenburg, U. *Pharmacol. Rev.* **1994**, *46*, 121-136.
- <sup>176</sup> (a) Wu, X.; Dubois, K.; Rogiers, J.; Toppet, S.; Compernelle, F.; Hoornaert, G. J. *Tetrahedron* **2000**, *56*, 3043-3051. (b) Rogiers, J.; Wu, X. J.; Toppet, S.; Compernelle, F.; Hoornaert, G. J. *Tetrahedron* **2001**, *57*, 8971-8981.
- <sup>177</sup> (a) Leclercq, S.; Braekman, J. C.; Dalozé, D.; Pasteels, J. M. *Prog. Chem. Org. Nat. Prod.* **2000**, *79*, 115.

- 
- <sup>178</sup> (a) Pianaro, A.; Fox, E. G. P.; Bueno, O. C.; Marsaioli, A. J. *Tetrahedron: Asymmetry* **2012**, *23*, 635-642.
- <sup>179</sup> Pour une revue récente de la littérature sur l'importance des indolizidines et des quinolizidines, voir: (a) Michael, J. P. *Nat. Prod. Rep.* **2008**, *25*, 139-165.
- <sup>180</sup> (a) Davis, F. A.; Xu, H.; Zhang, J. *J. Org. Chem.* **2007**, *72*, 2046-2052.
- <sup>181</sup> (a) Robak, M. T.; Herbage, M. A.; Ellman, J. A. *Chem. Rev.* **2010**, *110*, 3600-3740.
- <sup>182</sup> (a) Pour l'isolation de la (+)-myrtine, voir : (a) Slosse, P.; Hootele, C. *Tetrahedron Lett.* **1978**, *19*, 278-279. (b) Slosse, P.; Hootele, C. *Tetrahedron* **1981**, *37*, 4287-4282. (c) Slosse, P.; Hootele, C. *Tetrahedron Lett.* **1979**, *20*, 4587-4588.
- <sup>183</sup> (a) Comins, D. L.; Chung, G.; Foley, M. A. *Heterocycles* **1994**, *37*, 1121-1140.
- <sup>184</sup> (a) Liu, H.; Su, D.; Cheng, G.; Xu, J.; Wang, X.; Hu, Y. *Org. Biomol. Chem.* **2010**, *8*, 1899-1904. (b) Dong, Y.; Li, R.; Lu, J.; Xu, X.; Wang, X.; Hu, Y. *J. Org. Chem.* **2005**, *70*, 8617-8620.
- <sup>185</sup> (a) Beng, T. K.; Gawley, R. E. *Heterocycles* **2012**, *84*, 697-718.
- <sup>186</sup> (a) Lemire, A. « *Synthèse Stéréosélective de pipéridines substituées* », thèse de doctorat en chimie organique, Novembre 2005. (b) Martel, J. « *Développement de méthodologies stéréosélectives d'addition de nucléophiles sur des sels de pyridinium* », thèse de doctorat en chimie organique, Février 2006.
- <sup>187</sup> (a) Desai, V. L.; Hull, K. M.; Sanford, M. S. *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, *126*, 9542-9543. (b) Hull, K. L.; Sanford, M. S. *J. Am. Chem. Soc.* **2007**, *129*, 11904-11905.
- <sup>188</sup> (a) Carey, F. A.; Sundberg, R. J. dans « *Advanced Organic Chemistry: Part B* »; 5<sup>ème</sup> édition, Springer Science, New York, 2007, Chapitre 6.
- <sup>189</sup> (a) Cette observation a été faite sur une réaction de Diels-Alder effectuée sur la dihydropyridine **51**. Si le milieu réactionnel est chauffé plus haut que 85-90 °C, la réaction d'épimérisation est observée. En effet, lorsque le produit de Diels-Alder est libéré de l'auxiliaire chiral, une érosion de l'excès énantiomérique est observée, voir : Barbe, G. « *Synthèse totale de la lépadine B : plate-forme pour la découverte de nouvelles transformations chimiques* », thèse de doctorat, Juillet 2009.

- 
- <sup>190</sup> (a) Snieckus, V. *Chem. Rev.* **1990**, *90*, 879-933.
- <sup>191</sup> (a) Haynes, R. K.; Vonwiller, S. C.; Luderer, M. R. « *N,N,N',N'*-Tetramethylethylenediamine » dans *Electronic Encyclopedia of Reagents for Organic Synthesis*, Crich, D. (Ed.-in-chief); 2013 John Wiley & Sons, Ltd., Wiley : Chichester.
- <sup>192</sup> Pour des exemples, voir : (a) Collum, D. B. *Acc. Chem. Res.* **1992**, *25*, 448-454. (b) Klein, J.; Medlik-Balan, A., *Chem. Commun.* **1975**, 877-878.
- <sup>193</sup> (a) King, A. O.; Okukado, N.; Negishi, E.-i. *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* **1977**, 683-684. Pour une discussion récente sur le mécanisme de la réaction de Negishi, voir : (b) Liu, Q.; Lan, Y.; Liu, J.; Li, G.; Wu, Y.-D.; Lei, A. *J. Am. Chem. Soc.* **2009**, *131*, 10201-10210.
- <sup>194</sup> (a) Kozuch, S.; Amatore, C.; Jutand, A.; Shaik, S. *Organometallics* **2005**, *24*, 2319-2330.
- <sup>195</sup> (a) Fuji, K.; Yamada, T.; Fujita, E.; Murata, H. *Chem. Pharm. Bull.* **1978**, *26*, 2515-2521.
- <sup>196</sup> (a) Mitchinson, A.; Nadin, A. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1* **2000**, 2862-2892.
- <sup>197</sup> (a) Shan, Z.-H.; Liu, J.; Xu, L.-M.; Tang, Y.-F.; Chen, J.-H.; Yang, Z. *Org. Lett.* **2012**, *14*, 3712-3715.
- <sup>198</sup> (a) Zaja, M.; Blechert, S. *Tetrahedron* **2004**, *60*, 9629-9634. (b) Iida, H.; Tanaka, M.; Kibayashi, C. *J. Org. Chem.* **1984**, *49*, 1909-1912.
- <sup>199</sup> Pour des synthèses asymétriques récentes de la (+)/(-)-Lasubine II, voir : (a) Saha, N.; Biswas, T.; Chattopadhyay, S. K. *Org. Lett.* **2011**, *13*, 5128-5131. (b) Chen, G.; Wang, X.; Su, D.; Liu, H.; Liu, F.; Hu, Y. *J. Org. Chem.* **2010**, *75*, 1911-1916. (c) Yamazaki, N.; Atobe, M.; Kibayashi, C.; Aoyagi, S. *Heterocycles* **2009**, *79*, 433-439. (d) Verkade, J. M. M.; van der Pijl, F.; Willems, M. M. J. H. P.; Quaedfieg, P. J. L. M.; van Delft, F. L. Rutjes, F. P. J. T. *J. Org. Chem.* **2009**, *74*, 3207-3210. (e) Chandrasekhar, S.; Murali, R. V. N. S.; Raji Reddy, C. *Tetrahedron Lett.* **2009**, *50*, 5686-5688. (f) Weymann, M.; Kunz, H. *Z. Naturforsch.* **2008**, *63b*, 425-430. (g) Liu, S.; Fan, Y.; Peng, X.; Wang, W.; Hua, W.; Akber, H.; Liao, L. *Tetrahedron Lett.* **2006**, *47*, 7681-7684. (h) Back, T. G.; Hamilton, M. D.; Lim, V. J. J.; Parvez,

- 
- M. *J. Org. Chem.* **2005**, *70*, 967-972. (i) Gracias, V.; Zeng, Y.; Desai, P.; Aubé, J. *Org. Lett.* **2003**, *5*, 4999-5001.
- <sup>200</sup> (a) García Mancheño, O.; Gómez Arrayás, R.; Adrio, J.; Carretero, J. C. *J. Org. Chem.* **2007**, *72*, 10294-10297.
- <sup>201</sup> Pour des exemples de réduction de cétones avec L-Selectride donnant accès à la lasubine II, voir : (a) Back, T. G.; Hamilton, M. D. *Org. Lett.* **2002**, *4*, 1779-1781. (b) Chalard, P.; Remuson, R.; Gelas-Mialhe, Y.; Gramain, J.-C. *Tetrahedron : Asymmetry* **1998**, *9*, 4361-4368.
- <sup>202</sup> (a) Yu, R. T.; Rovis, T. *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, *128*, 12370-12371. (b) Friedman, R. K.; Oberg, K. M.; Dalton, D. M.; Rovis, T. *Pure & Appl. Chem.* **2010**, *82*, 1353-1364.
- <sup>203</sup> (a) Focken, T.; Charette, A. B. *Org. Lett.* **2006**, *8*, 2985-2988.
- <sup>204</sup> (a) Luche, J. L. *J. Am. Chem. Soc.* **1978**, *100*, 2226-2227. (b) Gemal, A. L.; Luche, J. L. *J. Am. Chem. Soc.* **1981**, *103*, 5454-5459.
- <sup>205</sup> (a) Kozikowski, A. P.; Park, P.-u. *J. Org. Chem.* **1990**, *55*, 4668-4682.
- <sup>206</sup> (a) Barbe, G.; Pelletier, G.; Charette, A. B. *Org. Lett.* **2009**, *11*, 3398-3401.
- <sup>207</sup> (a) Daly, J. W.; Garraffo, H. M.; Spande, T. F.; Yeh, H. J. C.; Peltzer, P. M.; Cacivio, P. M.; Baldo, J. D.; Faivovich, J. *Toxicon* **2008**, *52*, 858-870. (b) Daly, J. W.; Spande, T. F.; Garraffo, H. M. *J. Nat. Prod.* **2005**, *68*, 1556-1575. (c) Daly, J. W. *J. Med. Chem.* **2003**, *46*, 445-452.
- <sup>208</sup> (a) Tsuneki, H.; You, Y.; Toyooka, N.; Kagawa, S.; Kobayashi, S.; Sasaoka, T.; Nemoto, H.; Kimura, I.; Dani, J. A. *Mol. Pharmacol.* **2004**, *66*, 1061-1069. (b) Aronstam, R. S.; Daly, J. W.; Spande, T. F.; Narayanan, T. K.; Albuquerque, E. X. *Neurochem. Res.* **1986**, *11*, 1227-1240.
- <sup>209</sup> (a) Garraffo, H. M.; Caceres, J.; Daly, J. W.; Spande, T. F.; Andriamaharavo, N. R.; Andriantsiferana, M. *J. Nat. Prod.* **1993**, *56*, 1016-1038. (b) Garraffo, H. M.; Spande, T. F.; Daly, J. W.; Baldessari, A.; Gros, E. G. *J. Nat. Prod.* **1993**, *56*, 357-373.
- <sup>210</sup> (a) Jacobson, K. A.; Kirk, K. L. *Heterocycles* **2009**, *79*, 61-71.

- 
- <sup>211</sup> (a) Zhu, W.; Dong, D.; Pu, X.; Ma, D. *Org. Lett.* **2005**, *7*, 705-708. (b) Cai, G.; Zhu, W.; Ma, D. *Tetrahedron* **2006**, *62*, 5697-5708. (c) Ma, D.; Zhu, W. *Org. Lett.* **2001**, *3*, 3927-3929.
- <sup>212</sup> (a) Back, T. G.; Nakajima, K. *J. Org. Chem.* **2000**, *65*, 4543-4552. (b) Back, T. G.; Nakajima, K. *Org. Lett.* **1999**, *1*, 261-263.
- <sup>213</sup> (a) Amorde, S. M.; Judd, A. S.; Martin, S. F. *Org. Lett.* **2005**, *7*, 2031-2033. (b) Amorde, S. M.; Jewett, I. T.; Martin, S. F. *Tetrahedron* **2009**, *65*, 3222-3231.
- <sup>214</sup> (a) Yang, D.; Micalizio, G. C. *J. Am. Chem. Soc.* **2009**, *131*, 17548-17549. (b) Yang, D.; Micalizio, G. C. *J. Am. Chem. Soc.* **2012**, *134*, 15237-15240.
- <sup>215</sup> (a) Saul, R.; Ghidoni, J. J.; Molyneux, R. J.; Elbein, A. D. *Proc. Natl. Acad. Sci., U.S.A.* **1985**, *82*, 93-97. (b) Whitby, K.; Pierson, T. C.; Geiss, B.; Lane, K.; Engle, M.; Zhou, Y.; Doms, R. W.; Diamond, M. S. *J. Virol.* **2005**, *79*, 8698-8706.
- <sup>216</sup> (a) Labbé-Giguère, N. «*Synthèse stéréosélective de pipéridines et d'indolizidines polyhydroxylés : Application vers la synthèse de la (+)-castanospermine*», mémoire de maîtrise, Décembre 2006.
- <sup>217</sup> (a) Lemonnier, G.; Charette, A. B. *J. Org. Chem.* **2010**, *75*, 7465-7467.
- <sup>218</sup> (a) Lemonnier, G.; Charette, A. B. *J. Org. Chem.* **2012**, *77*, 5832-5837.
- <sup>219</sup> (a) Charette, A. B.; Grenon, M. *Can. J. Chem.* **2001**, *79*, 1694-1703.
- <sup>220</sup> (a) Myers, A. G.; Tom, N. J.; Fraley, M. E.; Cohen, S. B.; Madar, D. J. *J. Am. Chem. Soc.* **1997**, *119*, 6072-6094.
- <sup>221</sup> (a) Movassaghi, M.; Hill, M. D. *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, *128*, 4592-4593. (b) Movassaghi, M.; Hill, M. D. *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, *128*, 14254-14255. (c) Movassaghi, M.; Hill, M. D.; Ahmad, O. K. *J. Am. Chem. Soc.* **2007**, *129*, 10096-10097.
- <sup>222</sup> (a) Pelletier, G. «*2-Chloropyridine*» dans *Electronic Encyclopedia of Reagents for Organic Synthesis (e-EROS)*, Crich, D.; Paquette, L. A. (Eds.-in-chief); 2010 John Wiley & Sons, Ltd., Wiley : Chichester



- 
- <sup>223</sup> Pour le pK<sub>a</sub> de l'acide conjuguée de la 2-chloropyridine dans l'eau, voir: (a) Linnell, R. H. *J. Org. Chem.* **1960**, *25*, 260. Pour le pK<sub>a</sub> de l'acide conjuguée de la 2,6-di-*tert*-butylpyridine dans l'eau, voir: (b) Benoit, R. L.; Fréchette, M.; Lefebvre, D. *Can. J. Chem.* **1988**, *60*, 1159-1162.
- <sup>224</sup> (a) Heimgaertner, G.; Raatz, D.; Reiser, O. *Tetrahedron* **2005**, *61*, 643-655. (b) Hallian, E. A.; Hagen, T. J.; Husa, R. K.; Tsymbalov, S.; Rao, S. N.; vanHoeck, J.-P.; Rafferty, M. F.; Stapelfield, Savage, M. A.; Reichman, M. *J. Med. Chem.* **1993**, *36*, 3293-3299.
- <sup>225</sup> (a) Gololobov, Y. G.; Nesmeyanov, A. N.; Iysenko, V. P.; Bodeskul, I. E. *Tetrahedron* **1987**, *43*, 2609-2651. (b) Corey, E. J.; Chaykovsky, M. *J. Am. Chem. Soc.* **1965**, *87*, 1353-1364.
- <sup>226</sup> (a) Nordstrøm, L. U.; Vogt, H.; Madsen, R. *J. Am. Chem. Soc.* **2008**, *130*, 17672-17673.
- <sup>227</sup> (a) Sakamoto, T.; Nishimura, S.; Kondo, Y.; Yamanaka, H. *Synthesis* **1988**, 485-486.
- <sup>228</sup> (a) Legault, C.; Charette, A. B. *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, *125*, 6360-6361.
- <sup>229</sup> (a) Guilloteau-Bertin, B.; Compère, D.; Gil, L.; Marazano, C.; Das, B. C. *Eur. J. Org. Chem.* **2000**, 1391-1399. (b) Holm, T. *Acta Chem. Scand.* **1991**, *44*, 276-279.
- <sup>230</sup> (a) Ma, D.; Lu, F.; Overstreet, T.; Milenic, D. E.; Brechbiel, M. W. *Nucl. Med. Biol.* **2002**, *29*, 91-105.
- <sup>231</sup> (a) Walker, M. J.; Hietbrink, B. N.; Thomas IV, B. E.; Nakamura, K.; Kallel, E. A.; Houk, K. N. *J. Org. Chem.* **2001**, *66*, 6669-6672.
- <sup>232</sup> (a) Zincke, T.; Wurker, W. *Justus Liebig Ann. Chem.* **1905**, 338, 107-141. (b) Kearney, A. M.; Vanderwal, C. D. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2006**, *45*, 7803-7806.
- <sup>233</sup> Pour des exemples de formation d'un centre quaternaire suite à une addition régiosélective d'un nucléophile en position 2 sur un sel/ylure de pyridinium, voir références 126, 228 et (a) Donohoe, T. J.; Connolly, M. J.; Walton, L. *Org. Lett.* **2009**, *11*, 5562-5565.
- <sup>234</sup> (a) Sales, M.; Charette, A. B. *Org. Lett.* **2005**, *7*, 5773-5776

- 
- <sup>235</sup> Pour des synthèses totales précédentes des indolizidines *trans*-167B et *5E,9Z*-223AB, voir : (a) Toyooka, N.; Nemoto, H. *Heterocycles* **2005**, *66*, 549-555. (b) Hart, D. J.; Tsai, Y. *J. Org. Chem.* **1982**, *47*, 4403-4409. (c) Yoda, H.; Katoh, H.; Ujihara, Y.; Takabe, K. *Tetrahedron Lett.* **2001**, *42*, 2509-2512. (d) Kiewel, K.; Tallant, M.; Sulikowski, G. A. *Tetrahedron Lett.* **2001**, *42*, 6621-6623. (e) Polniaszek, R. P.; Belmont, S. E. *J. Org. Chem.* **1990**, *55*, 4688-4693.
- <sup>236</sup> Pour l'isolation de l'alcaloïde indolizidine 167B, voir référence 21 et (a) Daly, J. W. *Fortschr. Chem. Org. Naturst.* **1982**, *41*, 205.
- <sup>237</sup> Pour l'isolation de l'alcaloïde indolizidine 223AB, voir référence 21, 207c et (a) Spande, T. F.; Daly, J. W.; Hart, D. J.; Tsai, Y.-M.; Macdonald, T. L. *Experiencia* **1981**, *37*, 1242-1248.
- <sup>238</sup> (a) Takahata, H.; Kubota, M.; Ihara, K.; Okamoto, N.; Momose, T.; Azer, N.; Eldefrawi, A. T.; Eldefrawi, M. E. *Tetrahedron: Asymmetry* **1998**, *9*, 3289-3301.
- <sup>239</sup> (a) Daly, J. W.; Garraffo, H. M.; Spande, T. F. dans *Alkaloids*, Cordell, G. A. éd., Academic Press, **1993**, *43*, 185.
- <sup>240</sup> Pour des synthèses totales précédentes de l'indolizidine *trans*-209D, voir référence 235(e), 238 et (a) Comins, D. L.; Joseph, S. P.; Hong, H.; Al-awar, R. S.; Foti, C. J.; Zhang, Y.-m.; Chen, X.; LaMunyon, D. H.; Guerra-Weltzien, M. *Pure & Appl. Chem.* **1997**, *69*, 477-481. (b) Takahata, H.; Ichinose, M. *Heterocycles* **2006**, *67*, 407-411. (c) Alegret, C.; Riera, A. *J. Org. Chem.* **2008**, *73*, 8661-8664.
- <sup>241</sup> (a) Pelletier, G.; Bechara, W. S.; Charette, A. B. *J. Am. Chem. Soc.* **2010**, *132*, 12817-12819.
- <sup>242</sup> (a) Bechara, W. S.; Pelletier, G.; Charette, A. B. *Nat. Chem.* **2012**, *4*, 228-234.
- <sup>243</sup> (a) Baraznenok, I. L.; Nenajdenko, V. G.; Balenkova, E. S. *Tetrahedron* **2000**, *56*, 3077-3119.
- <sup>244</sup> (a) Markó, I.; Ronsmans, B.; Hesbain-Frisque, A.-M.; Dumas, S.; Ghosez, L. *J. Am. Chem. Soc.* **1985**, *107*, 2192-2194. (b) Schmit, C.; Falmagne, J. B.; Escuerdo, J.; Vanlierde, H.; Ghosez, L. *Org. Synth.* **1990**, *69*, 199-202. (c) Genicot, C.; Gobeaux, B.; Ghosez, L. *Tetrahedron Lett.* **1991**, *32*, 3827-3830. (d) Gobeaux, X.; Ghosez, L.

- 
- Heterocycles* **1989**, *28*, 29-32. (e) Chen, L.; Ghosez, L. *Tetrahedron Lett.* **1990**, *31*, 4467-4470.
- <sup>245</sup> (a) Charette, A. B.; Chua, P. *J. Org. Chem.* **1998**, *63*, 908-909. (b) Charette, A. B.; Chua, P. *Synlett* **1998**, *2*, 163-165. (c) Charette, A. B.; Chua, P. *Tetrahedron Lett.* **1998**, *39*, 245-248. (d) Charette, A. B.; Chua, P. *Tetrahedron Lett.* **1997**, *38*, 8499-8502.
- <sup>246</sup> (a) Sforza, S.; Dossena, A.; Corradini, R.; Virgili, E.; Marchelli, R. *Tetrahedron Lett.* **1998**, *39*, 711-714.
- <sup>247</sup> (a) Charette, A. B.; Grenon, M. *Tetrahedron Lett.* **2000**, *41*, 1677-1680.
- <sup>248</sup> (a) Charette, A. B.; Grenon, M. *J. Org. Chem.* **2003**, *68*, 5792-5794.
- <sup>249</sup> (a) Meth-Cohn, O.; Stanforth, S. P. *Comp. Org. Synth.* **1991**, *2*, 777-794. (b) Kantlehner, W. *Eur. J. Org. Chem.* **2003**, 2530-2546.
- <sup>250</sup> (a) Vilsmeier, A.; Haack, A. *Ber.* **1927**, *60*, 119-122.
- <sup>251</sup> Pour l'utilisation de COCl<sub>2</sub>, voir : (a) Ugi, I.; Beck, F.; Fetzer, U. *Ber.* **1962**, *95*, 126-135. (b) Buyle, R.; Viehe, H. G. *Tetrahedron* **1968**, *24*, 4217-4221. Pour l'utilisation du (COCl)<sub>2</sub>, voir : (c) Speziale, A. J.; Smith, L. R. *J. Org. Chem.* **1963**, *28*, 1805-1811. Pour l'utilisation du SOCl<sub>2</sub>, voir : (d) Vaughan, W. R.; Carlson, R. D. *J. Am. Chem. Soc.* **1962**, *84*, 769-774. Pour l'utilisation du PCl<sub>3</sub>/Cl<sub>2</sub>, voir : (e) Baumann, F.; Bienert, B.; Rösch, G.; Vollmann, H.; Wolf, W. *Angew. Chem.* **1956**, *68*, 133-150. Pour l'utilisation du PhPCl<sub>4</sub>, voir : (f) Ulrich, H.; Kober, E.; Schroeder, H.; Rätz, R.; Grundmann, C. *J. Org. Chem.* **1962**, *32*, 2585-2589. Pour l'utilisation du PCl<sub>5</sub>, voir : (g) Rao, H. K. S.; Wheeler, T. S. *J. Chem. Soc.* **1937**, 1643-1645. Pour l'utilisation du PBr<sub>3</sub>/Br<sub>2</sub> : (h) Arvin, J. A.; Adams, R. *J. Am. Chem. Soc.* **1928**, *50*, 1983-1985.
- <sup>252</sup> (a) Meerwein, H.; Florian, W.; Schön, N.; Stopp, G. *Ann. Chem.* **1961**, *641*, 1-39. (b) Meerwein, H.; Borner, P.; Fuchs, O.; Sasse, J.; Schrod, H.; Spille, J. *Chem. Ber.* **1956**, *89*, 2060-2079. (c) Reid, W.; Piechaczek, D.; Vollberg, E. *Ann. Chem.* **1970**, *734*, 13-22. (d) Fraser, R. R.; Swingle, R. B. *Can. J. Chem.* **1970**, *48*, 2065-2074.

- 
- <sup>253</sup> (a) Chua, P. « *Part 1: Functional Group Transformations of Amides via Imidoyl and Iminium Triflates. Part 2: Design of an Enantioselective Diels-Alder Catalyst.* », thèse de doctorat, Juillet 1999.
- <sup>254</sup> (a) Horning, D. E.; Muchowski, J. M. *Can. J. Chem.* **1967**, *45*, 1247-1251. (b) Hall, H. K. *J. Am. Chem. Soc.* **1956**, *78*, 2717-2719.
- <sup>255</sup> (a) Homer, R. B.; Johnson, C. D. dans *The Chemistry of Amides*; J. Zabicky, Editor; Interscience Publishers: New York, 1970, pp. 187-244.
- <sup>256</sup> (a) Robin, M. B.; Bovey, F. A.; Basch, H. dans *The Chemistry of Amides*; J. Zabicky, Ed.; Interscience Publishers: New York, 1970, pp. 1-72.
- <sup>257</sup> (a) Challis, B. C.; Challis, J. dans *The Chemistry of Amides*; J. Zabicky, Ed.; Interscience Publishers: New York, 1970, pp. 731-858.
- <sup>258</sup> (a) Cui, S.-L.; Wang, J.; Wang, Y.-W. *J. Am. Chem. Soc.* **2008**, *130*, 13526-13527.
- <sup>259</sup> Pour des exemples de sels de pyridinium dicaioniques, voir : (a) Corr, M. J.; Roydhouse, M. D.; Gibson, K. F.; Zhou, S. Z.; Kennedy, A. R.; Murphy, J. A. *J. Am. Chem. Soc.* **2009**, *131*, 17980-17985. (b) Corr, M. J.; Gibson, K. F.; Kennedy, A. R.; Murphy, J. A. *J. Am. Chem. Soc.* **2009**, *131*, 9174-9175. (c) Kovacevic, L. S.; Idziak, C.; Markevicius, A.; Scullion, C.; Corr, M. J.; Tuttle, T.; Murphy, J. A. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2012**, *51*, 8516-8519.
- <sup>260</sup> (a) Rencurosi, A.; Lay, L.; Russo, G.; Caneva, E.; Poletti, L. *Carbohydrate Research* **2006**, *341*, 903.
- <sup>261</sup> (a) Voir la partie expérimentale (Supporting Information) de la référence 221b.
- <sup>262</sup> (a) Barbe, G.; Charette, A. B. *J. Am. Chem. Soc.* **2008**, *130*, 18-19.
- <sup>263</sup> (a) Hantzsch, A. *Chem. Ber.* **1881**, *14*, 1637-1638.
- <sup>264</sup> Pour une revue sur les hydrogénations par transfert employant le HEH, voir : (a) Ouellet, S. G.; Walji, A. M.; MacMillan, D. W. C. *Acc. Chem. Res.* **2007**, *40*, 1327-1339. (b) Rueping, M.; Dufour, J.; Schoepke, F. R. *Green Chem.* **2011**, *13*, 1084-

- 
- <sup>265</sup> (a) Ouellet, S. G.; Tuttle, J. B.; MacMillan, D. W. C. *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, *127*, 32-33.
- <sup>266</sup> (a) Abernethy, D. R.; Schwartz, J. B. *New Engl. J. Med.* **1999**, *341*, 1447-1457. (b) Toal, C. B.; Meredith, P. A.; Elliott, H. L. *Blood Press.* **2012**, *21*, 3-10.
- <sup>267</sup> (a) Lin, H. *Org. Biomol. Chem.* **2007**, *5*, 2541. (b) Ying, W. H. *Antioxid. Redox Signal.* **2008**, *10*, 179. (c) Houtkooper, R. H.; Cantó, C.; Wanders, R. J.; Auwerx, J. *Endocr. Rev.* **2010**, *31*, 194. (d) Jones, J. B. *Tetrahedron* **1986**, *42*, 3351-3403. (e) Schoffers, E.; Golebiowski, A.; Johnson, C. R. *Tetrahedron* **1996**, *52*, 3769-3826. (f) McMurry, J.; Begley, T. dans “*The Organic Chemistry of Biological Pathways*”; Roberts and Company Publishers: Englewood, CO, 2005. (g) Alberts, B.; Bray, D.; Lewis, J.; Raff, M.; Roberts, K. I.; Watson, J. D. dans “*Molecular Biology of the Cell*”; 3<sup>ème</sup> éd.; Garland: New York & London, 2002.
- <sup>268</sup> (a) Kaneda, T. *Microbiol. Rev.* **1991**, *55*, 288-302. (b) Istvan, E. S.; Deisenhofer, J. *Biochim. Biophys. Acta* **2000**, *1529*, 9-18.
- <sup>269</sup> (a) Richter, D.; Mayr, H. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2009**, *48*, 1958-1961.
- <sup>270</sup> Pour une revue récente sur le concept de chimiosélectivité, voir: (a) Afagh, N. A.; Yudin, A. K. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2010**, *49*, 262-310.
- <sup>271</sup> (a) Carey, F. A.; Sundberg, R. J. dans “*Advanced Organic Chemistry, Part B: Reactions and Synthesis*”; 5<sup>ème</sup> éd., Springer; 1997, Chapitre 5, pp. 396-405.
- <sup>272</sup> (a) Homer, R. B.; Johnson, C. D. dans “*Chemistry of Amides*”; Zabicky, J., Ed.; Interscience: New York, 1970. (b) Seyden-Penne, J. dans “*Reductions by the Alumino and Borohydrides in Organic Synthesis*”, 2<sup>ème</sup> éd.; Wiley: New York, 1997. (c) Málek, J. *Org. React.* **1985**, *34*, 1-99. (d) Brown, H. C.; Heim, P.; Yoon, N. M. *J. Am. Chem. Soc.* **1970**, *92*, 1637-1646. (e) Yoon, N. M.; Park, C. S.; Brown, H. C.; Krishnamurthy, S.; Stocky, T. P. *J. Org. Chem.* **1973**, *38*, 2786-2792. (f) Brown, H. C.; Heim, P. *J. Org. Chem.* **1973**, *38*, 912-916.
- <sup>273</sup> (a) Nystrom, R. F.; Brown, W. G. *J. Am. Chem. Soc.* **1948**, *70*, 3738-3740. (b) Mićović, V. C.; Mihailović, M. L. *J. Org. Chem.* **1953**, *18*, 1190-1200.
- <sup>274</sup> (a) Brown, H. C.; Tsukamoto, A. *J. Am. Chem. Soc.* **1959**, *81*, 502-503. (b) Brown, H. C.; Tsukamoto, A. *J. Am. Chem. Soc.* **1964**, *86*, 1089-1095. (c) Cha, J. S.; Lee, J. C.;

- 
- Lee, H. S.; Lee, S. E.; Kim, J. M.; Kwon, O. O.; Min, S. J. *Tetrahedron Lett.* **1991**, *47*, 6903-6904. (d) Brown, H. C.; Bigley, D. B.; Arora, S. K.; Yoon, N. M. *J. Am. Chem. Soc.* **1970**, *92*, 7161-7167. (e) Godjoian, G.; Singaram, B. *Tetrahedron Lett.* **1997**, *38*, 1717-1720.
- <sup>275</sup> (a) Nahm, S.; Weinreb, S. *Tetrahedron Lett.* **1981**, *22*, 3815-3818.
- <sup>276</sup> Pour une revue de la littérature sur les amides de Weinreb, voir : (a) Balasubramaniam, S.; Aidhen, I. S. *Synthesis* **2008**, 3707-3738. (b) Singh, J.; Satyamurthi, N.; Aidhen, I. S. *J. Prakt. Chem.* **2000**, *342*, 340-347. (c) Mentzel, M.; Hoffmann, H. M. R. *J. Prakt. Chem.* **1997**, *339*, 517-524.
- <sup>277</sup> (a) de la Torre, M. C.; García, I.; Sierra, M. A. *Tetrahedron Lett.* **2002**, *43*, 6351-6353.
- <sup>278</sup> (a) Douat, C.; Heitz, A.; Martinez, J.; Fehrentz, J.-A. **2000**, *41*, 37-40.
- <sup>279</sup> (a) Lee, S. D.; Brook, M. A.; Chan, T. H. *Tetrahedron Lett.* **1983**, *24*, 1569-1573. (b) Evans, D. A.; Borg, G.; Scheidt, K. A. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2002**, *41*, 3188-3191.
- <sup>280</sup> (a) Comins, D. L.; Meyers, A. I. *Synthesis* **1978**, 403. (b) Meyers, A. I.; Comins, D. L. *Tetrahedron Lett.* **1981**, *22*, 5179-. (c) Comins, D. L. *Synlett* **1992**, 615-625.
- <sup>281</sup> (a) Comins, D. L.; Brown, J. D. *J. Org. Chem.* **1986**, *51*, 3566-3572.
- <sup>282</sup> (a) Evans, D. A.; Bender, S. L.; Morris, J. *J. Am. Chem. Soc.* **1988**, *110*, 2506-2526. (b) Evans, D. A.; Rieger, D. L.; Jones, T. K.; Kaldor, S. W. *J. Org. Chem.* **1990**, *55*, 6260-6268. (c) Evans, D. A.; Polniaszek, R. P.; DeVries, K. M.; Guinn, D. E.; Mathre, D. J. *J. Am. Chem. Soc.* **1991**, *113*, 7613-7630.
- <sup>283</sup> (a) Bray, B. L.; Mathies, P. H.; Naef, R.; Solas, D. R.; Tidwell, T. T.; Artis, D. R.; Muchowski, J. M. *J. Org. Chem.* **1990**, *55*, 6317-6328.
- <sup>284</sup> (a) Bower, S.; Kreutzer, K. A.; Buchwald, S. L. *Angew. Chem., Int. Ed. Engl.* **1996**, *35*, 1515-1516.
- <sup>285</sup> (a) Schedler, D. J. A.; Godfrey, A. G.; Ganem, B. *Tetrahedron Lett.* **1993**, *34*, 5035-5038. (b) Schedler, D. J. A.; Li, J.; Ganem, B. *J. Org. Chem.* **1996**, *61*, 4115-4119. (c) Xia, Q.; Ganem, B. *Tetrahedron Lett.* **2002**, *43*, 1597-1598. (d) Xia, Q.; Ganem, B. *Org. Lett.* **2001**, *3*, 485-487. (e) Ganem, B.; Franke, R. R. *J. Org. Chem.* **2007**, *72*, 3981-3987.

- 
- <sup>286</sup> (a) Spletstoser, J. T.; White, J. M.; Tunoori, A. R.; Georg, G. I. *J. Am. Chem. Soc.* **2007**, *129*, 3408-3419. (b) Spletstoser, J. T.; White, J. M.; Georg, G. I. *Tetrahedron Lett.* **2004**, *45*, 2787-2789. (c) White, J. M.; Tunoori, A. R.; Georg, G. I. *J. Am. Chem. Soc.* **2000**, *122*, 11995-11996. (d) Wang, J.; Xu, H.; Gao, H.; Su, C.-Y.; Phillips, D. L. *Organometallics* **2010**, *29*, 42-51. (e) Gondi, V. B.; Hagihara, K.; Rawal, V. H. *Chem. Commun.* **2010**, *46*, 904-906.
- <sup>287</sup> (a) Hart, D. W.; Schwartz, J. *J. Am. Chem. Soc.* **1974**, *96*, 8115-8116.
- <sup>288</sup> Pour une étude mécanistique d'activation d'amides impliquant la 2-fluoropyridine, voir :  
(a) Medley, J. W.; Movassaghi, M. *J. Org. Chem.* **2009**, *74*, 1341-1344.
- <sup>289</sup> (a) Kjell, D. P.; Slattery, B. J.; Semo, M. J. *J. Org. Chem.* **1999**, *64*, 5722-5724.
- <sup>290</sup> (a) Goodhue, C. T.; Schaeffer, J. R. *Biotech. Bioeng.* **1971**, *13*, 203. (b) Choy, W.; Ma, P.; Masamune, S. *Tetrahedron Lett.* **1981**, *22*, 3555-3556.
- <sup>291</sup> (a) Brown, H. C.; McDaniel, D. H. *J. Am. Chem. Soc.* **1955**, *77*, 3752-3754.
- <sup>292</sup> (a) Carey, F. A.; Sundberg, R. J. dans "*Advanced Organic Chemistry: Part A*"; 5<sup>ème</sup> édition, Spriguer Science, New York, 2007, Chapitre 7. (b) Hine, J.; Craig, Jr., J. C.; Underwood, II, J. G.; Via, F. A. *J. Am. Chem. Soc.* **1970**, *92*, 5194-5199.
- <sup>293</sup> (a) Das, S.; Addis, D.; Junge, K.; Beller, M. *Chem.–Eur. J.* **2011**, *17*, 12186-12192.
- <sup>294</sup> (a) Cheng, C.; Brookhart, M. *J. Am. Chem. Soc.* **2012**, *134*, 11304-11307.
- <sup>295</sup> (a) Ohta, T.; Kamiya, M.; Nobutomo, M.; Kusui, K.; Furukawa, I. *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **2005**, *78*, 1856. (b) Kuwano, R.; Takahashi, M.; Takahashi, M.; Itoh, Y. *Tetrahedron Lett.* **1998**, *39*, 1017.
- <sup>296</sup> (a) Fernandez, A. C.; Romao, C. C. *J. Mol. Catal. A* **2007**, *272*, 60.
- <sup>297</sup> (a) Motayama, Y.; Mitsui, K.; Ishida, T.; Nagashima, H. *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, *127*, 13150. (b) Hanada, S.; Ishida, T.; Motoyama, Y.; Nagashima, H. *J. Org. Chem.* **2007**, *72*, 7551. (c) Igarashi, M.; Fuchikami, T. *Tetrahedron Lett.* **2001**, *42*, 1945-1947. (d) Reeves, J. T.; Tan, Z.; Marsini, M. A.; Han, Z. S.; Xu, Y.; Reeves, D. C.; Lee, H.; Lu, B. Z.; Senanayake, C. H. *Adv. Synth. Catal.* **2013**, *355*, 47-52.

- 
- <sup>298</sup> (a) Zhou, S.; Junge, K.; Addis, D.; Das, S.; Beller, M. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2009**, *48*, 9507-9510. (j) Sunada, Y.; Kawakami, H.; Imaoka, T.; Motoyama, Y.; Nagashima, H. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2009**, *48*, 9511-9514.
- <sup>299</sup> (a) McAlees, A. J.; McCrindle, R. *J. Chem. Soc. C* **1969**, 2425-2435.
- <sup>300</sup> Pour des hydrogénations d'amides en amines, voir : (a) Hirose, C.; Wakasa, N.; Fuchikami, T. *Tetrahedron Lett.* **1996**, *37*, 6749-6752. (b) Núñez Magro, A. A.; Eastham, G. R.; Cole-Hamilton, D. J. *Chem. Commun.* **2007**, 3154-3156. (c) Beamson, G.; Papworth, A. J.; Philipps, C.; Smith, A. M.; Whyman, R. *Adv. Synth. Catal.* **2010**, *352*, 869-883. (d) Beamson, G.; Papworth, A. J.; Philipps, C.; Smith, A. M.; Whyman, R. *J. Catal.* **2010**, *269*, 93-102.
- <sup>301</sup> (a) Balaraman, E.; Gnanaprakasam, B.; Shimon, L. J. W.; Milstein, D. *J. Am. Chem. Soc.* **2010**, *132*, 16756-16758.
- <sup>302</sup> (a) John, J. M.; Bergens, S. H. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2011**, *50*, 10377-10380.
- <sup>303</sup> (a) van Bergen, T. J.; Mulder, T.; Kellogg, R. M. *J. Am. Chem. Soc.* **1976**, *98*, 1960-1962. (b) van Bergen, T. J.; Kellogg, R. M. *J. Am. Chem. Soc.* **1976**, *98*, 1962-1964. (c) van Bergen, T. J.; Hedstrand, D. M.; Kruizinga, W. H.; Kellogg, R. M. *J. Org. Chem.* **1979**, *44*, 4953-4962.
- <sup>304</sup> (a) Zhu, C.; Akiyama, T. *Org. Lett.* **2009**, *11*, 4180-4183.
- <sup>305</sup> (a) Rueping, M.; Dufour, J.; Schoepke, F. R. *Green Chem.* **2011**, *13*, 1084-1105. (b) Zheng, C.; You, S.-L. *Chem Soc. Rev.* **2012**, *41*, 2498-2518. (c) Kishore, T.; Krishna Chaitanya, N.; Ashim, P.; Bhubaneswar, M. *RSC Adv.* **2012**, *2*, 6838-6845.
- <sup>306</sup> (a) Constable, D. J. C.; Dunn, P. J.; Hayler, D. J.; Humphrey, G. R.; Leazer, J. L., Jr.; Linderman, R. J.; Lorenz, K.; Manley, J.; Pearlman, B. A.; Wells, A.; Zaks, A.; Zhang, T. Y. *Green Chem.* **2007**, *9*, 411-420. (b) Dugger, R. W.; Ragan, J. A.; Ripin, D. H. B. *Org. Process Res. Dev.* **2005**, *5*, 253-258.
- <sup>307</sup> (a) Kallan, N. C.; Halcomb, R. L. *Org. Lett.* **2000**, *2*, 2687-2690.
- <sup>308</sup> (a) Kallan, N. C. dans "Total Synthesis of (+)-Phomactin D and (±)-15-epi-Phomactin D Using an Intramolecular  $\beta$ -Allyl Suzuki Macrocyclization", thèse de doctorat, 9 Mars 2002.



- 
- <sup>309</sup> (a) Adlington, R. M.; Baldwin, J. E.; Catterick, D.; Pritchard, G. J. *Chem. Commun.* **1997**, 1757-1758. (b) Zhou, Z.-Y.; Shi, G.-Q.; Fontaine, R.; Wei, K.; Feng, T.; Wang, F.; Wang, G.-Q.; Qu, Y.; Li, Z.-H.; Dong, Z.-J.; Zhu, H.-J.; Yang, Z.-L.; Zeng, G.; Liu, J.-K. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2012**, *51*, 2368-2370.
- <sup>310</sup> (a) Calosso, M.; Wagner, M.; Gendrineau, T.; Petit, M.; Kadouri-Puchot, C.; Dechoux, L. *Lett. Org. Chem.* **2007**, *4*, 4-6.
- <sup>311</sup> (a) Murphy, J. A.; Commeureuc, A. G. J.; Snaddon, T. N.; McGuire, T. M.; Khan, T. A.; Hisler, K.; Dewis, M. L.; Carling, R. *Org. Lett.* **2005**, *7*, 1427-1429.
- <sup>312</sup> (a) Milstein, D.; Stille, J. K. *J. Org. Chem.* **1979**, *44*, 1613-1618.
- <sup>313</sup> (a) Dieter, R. K. *Tetrahedron* **1999**, *55*, 4177-4236.
- <sup>314</sup> (a) Brunet, J. J.; Chauvin, R. *Chem. Soc. Rev.* **1995**, *24*, 89-95. (b) Ishiyama, T.; Kizaki, H.; Miyaura, N.; Suzuki, A. *Tetrahedron Lett.* **1993**, *47*, 7595-7598.
- <sup>315</sup> Pour des exemples, voir : (a) Huckins, J. R.; De Vicente, J.; Rychnovsky, S. D. *Org. Lett.* **2007**, *9*, 4757-4760. (b) Terauchi, T.; Morita, M.; Kimijima, K.; Nakamura, Y.; Hayashi, G.; Tanaka, T.; Kanoh, N.; Nakata, M. *Tetrahedron Lett.* **2001**, *42*, 5505-5510. (c) Kolakowski, R. W.; Williams, L. J. *Tetrahedron Lett.* **2007**, *48*, 4761-4764.
- <sup>316</sup> (a) Sengupta, S.; Mondal, S.; Das, D. *Tetrahedron Lett.* **1999**, *40*, 4107-4110.
- <sup>317</sup> (a) Wang, J.; He, Z.; Chen, X.; Song, W.; Lu, P.; Wang, Y. *Tetrahedron* **2010**, *66*, 1208-1214.
- <sup>318</sup> (a) Stork, G.; Dowd, S. R. *J. Am. Chem. Soc.* **1963**, *85*, 2178-2180. (b) Reingruber, R.; Bräse, S. *Chem. Commun.* **2008**, 105-107. Pour une revue de la littérature sur les additions 1,2 sur des imines, voir : (c) Steinig, A. G.; Spero, D. M. *Org. Prep. Proced. Int.* **2000**, *32*, 205-234.
- <sup>319</sup> (a) Bartoli, J.; Turmo, E.; Algueró, M.; Boncompte, E.; Vericat, M. L.; Conte, L.; Ramis, J.; Merlos, M.; García-Rafanell, J.; Forn, J. *J. Med. Chem.* **1998**, *41*, 1855-1868. (b) Jamieson, C.; Miller, D. D.; Rami, H. K.; Thompson, M. WO2005016915, 24 Février 2005.

- 
- <sup>320</sup> (a) Ritter, J. J.; Minieri, P. P. *J. Am. Chem. Soc.* **1948**, *70*, 4045-4048. (b) Krimen, L. I.; Cota, D. J. *Org. React.* **1969**, *17*, 213-325. (c) Johnson, F.; Madroño, R. *Adv. Heterocycl. Chem.* **1966**, *6*, 95-146. (e) Martinez, A. G.; Alvarez, G. R. M.; Vilar, E. T.; Fraile, A. G.; Hanack, M.; Subramanian, L. R. *Tetrahedron Lett.* **1989**, *30*, 581-582.
- <sup>321</sup> (a) Krasovskiy, A.; Knochel, P. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2004**, *43*, 3333-3336.
- <sup>322</sup> (a) Cogan, D. A.; Ellman, J. A. *J. Am. Chem. Soc.* **1999**, *121*, 268-269. (b) Cogan, D. A.; Liu, G.; Ellman, D. A. *Tetrahedron* **1999**, *55*, 8883-8904. (c) Robak, M. T.; Herbage, M. A.; Ellman, J. A. *Chem. Rev.* **2010**, *110*, 3600-3740. (d) Small, B. L.; Brookhart, M.; Bennett, A. M. A. *J. Am. Chem. Soc.* **1998**, *120*, 4049-4050. (e) Charette, A. B. dans “*Chiral Amine Synthesis: Methods, Developments and Applications*”; Nugent, T. C. Éd., Wiley-VCH:Weinheim, 2010, Ch. 1.
- <sup>323</sup> (a) Clardy, J.; Walsh, C. *Nature* **2004**, *432*, 829-837. (b) Trost, B. M. *Science* **1983**, *219*, 245-250. (c) Burns, N. Z.; Baran, P. S.; Hoffmann, R. W. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2009**, *48*, 2854-2867. (d) Young, I. S.; Baran, P. S. *Nature Chem.* **2009**, *1*, 193-205.
- <sup>324</sup> (a) Faul, M. M.; Ratz, A. M.; Sullivan, K. A.; Trankle, W. G.; Winneroski, L. L. *J. Org. Chem.* **2001**, *66*, 5772-5782.
- <sup>325</sup> (a) Dragnev, K. H.; Petty, W. J.; Shah, S. J.; Lewis, L. D.; Black, C. C.; Memoli, V.; Nugent, W. C.; Hermann, T.; Negro-Vilar, A.; Rigas, J. R.; Dmitrovsky, E. *Clin. Cancer Res.* **2007**, *13*, 1794-1800.
- <sup>326</sup> (a) Canan Koch, S. S.; Dardashti, L. J.; Cesario, R. M.; Croston, G. E.; Boehm, M. F.; Heymann, R. A.; Nadzan, A. M. *J. Med. Chem.* **1999**, *42*, 742-750.
- <sup>327</sup> (a) Cramer, P. E.; Cirrito, J. R.; Wesson, D. W.; Lee, D. C. Y.; Karlo, J. C.; Zinn, A. E.; Casali, B. T.; Restivo, J. L.; Goebel, W. D.; James, M. J.; Brunden, K. R.; Wilson, D. A.; Landreth, G. E. *Science* **2012**, *335*, 1503-1506.
- <sup>328</sup> (a) Fitz, N. F.; Cronican, A. A.; Lefterov, I.; Koldamova, R. *Science* **2013**, *340*, 924. (b) Price, A. R.; Xu, G.; Siemenski, Z. B.; Smithson, L. A.; Borchelt, D. R.; Golde, T. E.; Felsenstein, K. M. *Science* **2013**, *340*, 924.

- 
- <sup>329</sup> (a) Sibi, M. P.; Sharma, R.; Paulson, K. L. *Tetrahedron Lett.* **1992**, *52*, 1941-1944. (b) Prasad, K. R.; Panchalaiah, K. *J. Org. Chem.* **2011**, *76*, 6893. (c) Hudlicky, T.; Price, J. D. *Chem. Rev.* **1989**, *89*, 1467-1486.
- <sup>330</sup> (a) Selvamurugan, V.; Aidhen, I. S. *Tetrahedron* **2001**, *57*, 6065-6069.
- <sup>331</sup> (a) McNulty, J.; Grunner, V.; Mao, J. *Tetrahedron Lett.* **2001**, *42*, 5609-5612. (b) Nugiel, D. A.; Jakobs, K.; Worley, T.; Patel, M.; Kaltenbach, R. F. III.; Meyer, D. T.; Jadhav, P. K.; De Lucca, G. V.; Smyser, T. E.; Klabe, R. M.; Bacheler, L. T.; Rayner, M. M.; Seitz, S. P. *J. Med. Chem.* **1996**, *39*, 2156-2169. (c) Conrad, R. M.; Grogan, M. J.; Bertozzi, C. R. *Org. Lett.* **2002**, *4*, 1359-1361.
- <sup>332</sup> (a) Prasad, K. R.; Anbarasan, P. *Tetrahedron Lett.* **2006**, *47*, 1433-1435. (b) Prasad, K. R.; Anbarasan, P. *Tetrahedron* **2006**, *62*, 8303-8308. (c) Prasad, K. R.; Anbarasan, P. *Tetrahedron: Asymmetry* **2006**, *17*, 850-853. (d) Prasad, K. R.; Anbarasan, P. *Synlett* **2006**, 2087-2088. (e) Prasad, K. R.; Anbarasan, P. *Tetrahedron: Asymmetry* **2006**, *17*, 1146-1151. (f) Prasad, K. R.; Chandrakumar, A. *Tetrahedron* **2007**, *63*, 1798-1805.
- <sup>333</sup> (a) Mao, J. Y. «*Synthetic approaches to syn-diol containing biologically active compounds*», mémoire de maîtrise en chimie organique, Brock University, Juillet 2002.
- <sup>334</sup> (a) Abramovitch, R. A.; Singer, G. M. *J. Am. Chem. Soc.* **1969**, *91*, 5672-5673. (b) Abramovitch, R. A.; Singer, G. M. *J. Org. Chem.* **1974**, *39*, 1795-1802. (c) Abramovitch, R. A.; Rogers, R. B. *J. Org. Chem.* **1974**, *39*, 1802-1807. (d) Abramovitch, R. A.; Rogers, R. B.; Singer, G. M. *J. Org. Chem.* **1975**, *40*, 41-47.
- <sup>335</sup> Cette hypothèse est plausible puisque le réarrangement de Beckmann peut être relié à la formation d'ions nitrilium formé à partir de chlorure d'imidoyles, voir : (a) Fodor, G.; Nagubandi, S. *Tetrahedron* **1980**, *36*, 1279-1300. (b) Grob, C. A.; Fischer, H. P.; Raudenbusch, Z. *Helv. Chim. Acta* **1964**, *47*, 1003-1021.
- <sup>336</sup> La réaction de Ritter peut être enclenchée par l'action du Tf<sub>2</sub>O, voir : (a) García Martínez, A.; Martínez Alvarez, R.; Teso Vilar, E.; García Fraile, A.; Hanack, M.; Subramanian, L. R. *Tetrahedron Lett.* **1989**, *30*, 581-582. (b) Justribo, V.; Pellegrinet, S. C.; Colombo, M. I. *J. Org. Chem.* **2007**, *72*, 3702-3712.

- 
- <sup>337</sup> (a) Beckmann, E. *Chem. Ber.* **1886**, *89*, 988-993.
- <sup>338</sup> Pour une revue de la littérature sur le réarrangement de Beckmann, voir : (a) Gawley, R. E. *Org. React.* **1988**, *35*, 14-24. (b) Smith, M. B.; March J. dans “*Advanced Organic Chemistry*”, 5<sup>th</sup> éd.; John Wiley & Sons: New York, 2001; p 1415.
- <sup>339</sup> (a) Krow, G. R. *Tetrahedron* **1981**, *37*, 1283-1307.
- <sup>340</sup> Voir référence 18(b) ainsi que : (a) Hattori, K.; Maruoka, K.; Yamamoto, H. *Tetrahedron Lett.* **1982**, *23*, 3395-3396. (b) Ishida, Y.; Sasatani, S.; Maruoka, K.; Yamamoto, H. *Tetrahedron Lett.* **1983**, *24*, 3255-3258. (c) Matsumura, Y.; Fujiwara, J.; Maruoka, K.; Yamamoto, H. *J. Am. Chem. Soc.* **1983**, *105*, 6312-6314. (d) Hattori, K.; Matsumura, Y.; Miyazaki, T.; Maruoka, K.; Yamamoto, H. *J. Am. Chem. Soc.* **1981**, *103*, 7368-7370.
- <sup>341</sup> (a) Yokomatsu, T.; Minowa, T.; Yoshida, Y.; Shibuya, S. *Heterocycles* **1997**, *44*, 111-116.
- <sup>342</sup> (a) Katritzky, A. R.; Monteaux, D. A.; Tymoshenko, D. O. *Org. Lett.* **1999**, *1*, 577-578.
- <sup>343</sup> (a) Jochims, J. C.; Hehl, S.; Herzberger, S. *Synthesis* **1990**, 1128-1133. (b) Kamijo, T.; Harada, H.; Iizuka, K. *Chem. Pharm. Bull.* **1984**, *32*, 2560-2564. (c) Savarin, C. G.; Grisé, C.; Murry, J. A.; Reamer, R. A.; Hughes, D. L. *Org. Lett.* **2007**, *9*, 981-983.
- <sup>344</sup> (a) Olah, G. A.; Vankar, Y. D.; Berrier, A. L. *Synthesis*, 45-46.
- <sup>345</sup> (a) García Martínez, A.; Teso Vilar, E.; García Fraile, A.; de la Moya Cerero, S.; Díaz Oliva, C.; Subramanian, L. R.; Maichle, C. *Tetrahedron : Asymmetry* **1994**, *5*, 949-954.
- <sup>346</sup> (a) Takuwa, T.; Minowa, T.; Onishi, J. Y.; Mukaiyama, T. *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **2004**, *77*, 1717-1725. (b) Takuwa, T.; Minowa, T.; Onishim J. Y.; Mukaiyama, T. *Chem. Lett.* **2004**, *33*, 322-323.
- <sup>347</sup> (a) Pelletier, G.; Charette, A. B. *Org. Lett.* **2013**, *15*, 2290-2293.
- <sup>348</sup> (a) Alcouffe, C.; Kirsch, R.; Herbert, C.; Lassale, G. 2012004732 A1, 2012. (b) Trotter, B. W.; Nanda, K. K.; Burgey, C. S.; Potteiger, C. M.; Deng, J. Z.; Green, A. I.; Hartnett, J. C.; Kett, N. R.; Wu, Z.; Henze, D. A.; Della Penna, K.; Desai, R.; Leitl,

- 
- M. D.; Lemaire, W.; White, R. B.; Yeh, S.; Urban, M. O.; Kane, S. A.; Hartman, G. D.; Bilodeau, M. T. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2011**, *21*, 2354-2358. (c) Kamalaaa, A.; Ramakrishna, G.; Raju, P.; Subba Rhao, A. V.; Viswanath, A.; Lakshma Nayak, V.; Ramakrishna, S. *Eur. J. Med. Chem.* **2011**, *46*, 2427-2435. (d) Loozen, H. J. J.; Timmer, C. M. WO 2010136438, 2010. (e) Anthony, N. J.; Gomez, R.; Jolly, S. M.; Su, D.-S.; Lim, J. WO 2008076225 A2, 2008.
- <sup>349</sup> (a) Malamas, M. S.; Ni, Y.; Erdei, J.; Stange, H.; Schindler, R.; Lankau, H. J.; Grunwald, C.; Fan, K. Y.; Parris, K.; Langen, B.; Egerland, U.; Hage, T.; Marquis, K. L.; Grauer, S.; Brennan, J.; Navarra, R.; Graf, R.; Harrison, B. L.; Robichaud, A.; Kronbach, T.; Pangalos, M. N.; Hoefgen, N.; Brandon, N. J. *J. Med. Chem.* **2011**, *54*, 7621-7638.
- <sup>350</sup> (a) Shibahara, F.; Dohke, Y.; Murai, T. *J. Org. Chem.* **2012**, *77*, 5381-5388. (b) Yamaguchi, E.; Shibahara, F.; Murai, T. *J. Org. Chem.* **2011**, *76*, 6146-6158. Voir aussi : (c) Ge, Y.-Q.; Hao, B. Q.; Duan, G. Y.; Wang, J. W. *J. Lumin.* **2011**, *131*, 1070-1076.
- <sup>351</sup> (a) Salassa, L.; Garino, C.; Albertino, A.; Volpi, G.; Nervi, C.; Gobetto, R.; Hardcastle, K. I. *Organometallics* **2008**, *27*, 1427-1435. (b) Nakamura, H.; Yamamoto, H. WO 2005043630 (c) Nakatsuka, M.; Shimamura, T. JP 2001035664, 2001. (d) Tominaga, G.; Kohama, R.; Takano, A. JP 2001006877, 2001. (e) Kitazawa, D.; Tominaga, G.; Takano, A. JP 2001057292, 2001.
- <sup>352</sup> (a) Hahn, F. E. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2006**, *45*, 1348-1352. (b) Alcarazo, M.; Roseblade, S. J.; Cowley, A. R.; Fernández, R.; Brown, J. M.; Lassaletta, J. M. *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, *127*, 3290-3291. (b) Burstein, C.; Lehmann, C. W.; Glorius, F. *Tetrahedron* **2005**, *61*, 6207-6217.
- <sup>353</sup> (a) Hoyt, M. T.; Palchaudhuri, R.; Hergenrother, P. J. *Invest. New Drugs* **2011**, *29*, 562-573. (b) Petit, R. K.; Fakoury, B. R.; Knight, J. C.; Weber, C. A.; Pettit, G. R.; Cage, G. D.; Pon, S. *J. Med. Microbiol.* **2004**, *53*, 61-65.
- <sup>354</sup> (a) Pettit, G. R.; Collins, J. C.; Knight, J. C.; Herald, D. L.; Nieman, R. A.; Williams, M. D.; Pettit, R. K. *J. Nat. Prod.* **2003**, *66*, 544-547.
- <sup>355</sup> (a) Kneuppel, D.; Martin, S. F. *Tetrahedron* **2011**, *67*, 9765-9770. (b) Mohamed, M.; Goncalves, T. P.; Whitby, R. J.; Sneddon, H. F.; Harrowven, D. C. *Chem.-Eur. J.* **2011**, *17*, 13698-13705. (c) Kneuppel, D.; Martin, S. F. *Angew. Chem., Int. Ed.*

- 
- 2009, 48, 2569-2571. (d) Markey, M. D.; Kelly, T. R. *J. Org. Chem.* **2008**, 73, 7441-7443. (e) Nakahara, S.; Kubo, A.; Mikami, Y.; Ito, J. *Heterocycles* **2006**, 68, 515-520. (e) Nakahara, S.; Kubo, A. *Heterocycles* **2004**, 63, 2355-2362
- <sup>356</sup> (a) Bower, J. D.; Ramage, G. R. *J. Chem. Soc.* **1955**, 2834-2837.
- <sup>357</sup> (a) Satyanarayana, V. A.; Guangwu, C.; Kosarev, S.; Meifen, E. T.; Deijan, X.; Yet, L. *Tetrahedron Lett.* **2010**, 51, 284-286. (b) Tachikawa, R.; Tanaka, S.; Terada, A. *Heterocycles* **1981**, 15, 369-371. (c) Crawforth, J. M.; Paoletti, M. *Tetrahedron Lett.* **2009**, 50, 4916-4918. (d) Wamhoff, H.; Zahran, M. *Synthesis* **1987**, 876-879. (e) Li, J. J.; Li, J. J.; Li, J.; Trehan, A. K.; Wong, H. S.; Krishnananthan, S.; Kennedy, L. J.; Gao, Q.; Ng, A.; Robl, J. A.; Balasubramanian, B.; Chen, B.-C. *Org. Lett.* **2008**, 10, 2897-2900. (f) Kim, D.; Wang, L.; Hale, J. J.; Lynch, C. L.; Budhu, R. J.; MacCoss, M.; Mills, S. G.; Malkowitz, L.; Gould, S. L.; DeMartino, J. A.; Springer, M. S.; Hazuda, D.; Miller, M.; Kessler, J.; Hrin, R. C.; Carver, G.; Carcella, A.; Henry, K.; Lineberger, J.; Schleif, W. A.; Emini, E. A. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2005**, 15, 2129-2134.
- <sup>358</sup> (a) Wallach, O. *Justus Liebigs Ann. Chem.* **1877**, 184, 1-127.
- <sup>359</sup> (a) Benincori, T.; Brenna, E.; Sannicolo, F. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1* **1993**, 675-679.
- <sup>360</sup> (a) Shibahara, F.; Kitagawa, A.; Yamaguchi, E.; Murai, T. *Org. Lett.* **2006**, 8, 5621-5624. (b) Moulin, A.; Garcia, S.; Martinez, J.; Fehrentz, J.-A. *Synthesis* **2007**, 2667-2673. (c) Shibahara, F.; Sugiura, R.; Yamaguchi, E.; Kitagawa, A.; Murai, T. *J. Org. Chem.* **2009**, 74, 3566-3568. (d) Bluhm, M. E.; Ciesielski, M.; Görls, H.; Döring, M. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2002**, 41, 2962-2965.
- <sup>361</sup> (a) Wang, Q.; Zhang, S.; Guo, F.; Zhang, B.; Hu, P.; Wang, Z. *J. Org. Chem.* **2012**, 77, 11161-11166. (b) Yan, Y.; Zhang, Y.; Zha, Z.; Wang, Z. *Org. Lett.* **2013**, 15, 2274-2277.
- <sup>362</sup> (a) Chuprakov, S.; Hwang, F. W.; Gevorgyan, V. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2007**, 46, 4757-4759.
- <sup>363</sup> (a) Zhang, A.; Xiaoling, Z.; Junfa, F.; Wang, S. *Tetrahedron Lett.* **2010**, 51, 828-831.
- <sup>364</sup> (a) Beebe, X.; Gracias, V.; Djuric, S. W. *Tetrahedron Lett.* **2006**, 47, 3225-3228.

- 
- <sup>365</sup> Pour les valeurs de  $pK_a$ , voir: (a) Clarke, K.; Rothwell, K. *J. Chem. Soc.* **1960**, 1885. (b) Alvarez-Builla, J.; Vaquero, J. J.; Barluenga, J. dans “*Modern Heterocyclic Chemistry*”, Wiley-VCH Verlag & Co., Weinheim, 2011, Vol. 1, p.1468.
- <sup>366</sup> (a) Murphy, R. A.; Sarpong, R. *Org. Lett.* **2012**, *14*, 632-635 (b) Sarpong, R.; Larson, K. *J. Am. Chem. Soc.* **2009**, *131*, 13244-13245. (c) Bisai, V.; Sarpong, R. *Org. Lett.* **2010**, *12*, 2551-2553. (d) Bisai, A.; West, S. P.; Sarpong, R. *J. Am. Chem. Soc.* **2008**, *130*, 7222-7223.
- <sup>367</sup> (a) Manallack, D. T.; Gancia, E.; Pitt, W. R.; Wong, M. G.; Lloyd, E. J.; Tehan, B. G. *Quant. Struct.-Act. Relat.* **2002**, *21*, 473-485.
- <sup>368</sup> (a) Joule, J. A.; Mills, K. dans “*Heterocyclic Chemistry*”, 5<sup>ème</sup> éd.; Blackwell Science Ltd.: Cambridge, 2010; pp. 125-175.
- <sup>369</sup> (a) Blonski, W. J. P.; Hruska, T. A.; Wildman, T. A. *Org. Magn. Reson.* **1984**, *22*, 505-509.
- <sup>370</sup> (a) Adams, N. D.; Aquino, C. J.; Chaudhari, A. M.; Ghergurovitch, J. M.; Kiesow, T. J.; Parrish, C. A.; Reif, A. J.; Wiggall, K. WO 2011103546 A1, 2011. (b) Price, S.; Heald, R.; Lee, W.; Zak, M. E.; Hewitt, J. F. M. WO 2009085983 A1, 2009.
- <sup>371</sup> (a) Cook, B. N.; Kuzmich, D. WO 2011056440 A1, 2011.
- <sup>372</sup> (a) Shibahara, F.; Yamaguchi, E.; Kitagawa, A.; Imai, A.; Murai, T. *Tetrahedron* **2009**, *65*, 5062-5073.
- <sup>373</sup> (a) Aginagalde, M.; Vara, Y.; Arrieta, A.; Zanagi, R.; Cebolla, V. L.; Delgado-Camón, A.; Cossío, F. P. *J. Org. Chem.* **2010**, *75*, 2776-2784.
- <sup>374</sup> (a) Surry, D. S.; Buchwald, S. L. *Chem. Sci.* **2011**, *2*, 27-50.
- <sup>375</sup> (a) Severin, R.; Reimer, J.; Doye, S. *J. Org. Chem.* **2010**, *75*, 3518-3521. Pour une revue de la littérature sur la réaction de Sonogashira, voir : (b) Chinchilla, R.; Nájera, C. *Chem. Rev.* **2007**, *107*, 874-922. (c) Pal, M. *Synlett* **2009**, 2896-2912.
- <sup>376</sup> Pour des exemples de telles cyclodéshydratation d'amides tertiaires, voir référence 352b et (a) Okamoto, S.; Ishikawa, H.; Shibata, Y.; Suhara, Y.-i. *Tetrahedron Lett.* **2010**, *51*, 5704-5707.

- 
- <sup>377</sup> (a) Pelletier, G.; Lie, S.; Mousseau, J. J.; Charette, A. B. *Org. Lett.* **2012**, *14*, 5464-5467.
- <sup>378</sup> (a) Wang, C.; Forsyth, C. J. *Org. Lett.* **2006**, *8*, 2997-3000. (b) Nerenberg, J. B.; Hung, D. T.; Somers, P. K.; Schreiber, S. L. *J. Am. Chem. Soc.* **1993**, *113*, 12621-12622. (c) Aicher, T. D.; Kishi, Y. *Tetrahedron Lett.* **1987**, *28*, 3463-3466. (d) Takai, K.; Kuroda, T.; Nakatsukasa, S.; Oshima, K.; Nozaki, H. *Tetrahedron Lett.* **1985**, *26*, 5585-5588. (e) Lu, Y.-F.; Harwig, C. W.; Fallis, A. G. *Can. J. Chem.* **1995**, *73*, 2253-2262.
- <sup>379</sup> (a) Inuki, S.; Iwata, A.; Oishi, S.; Fujii, N.; Ohno, H. *J. Org. Chem.* **2011**, *76*, 2072.
- <sup>380</sup> (a) Fürstner, A.; Shi, N. *J. Am. Chem. Soc.* **1996**, *118*, 12349-12357. (b) Namba, K.; Kishi, Y. *Org. Lett.* **2004**, *6*, 5031-5033. (c) Namba, K.; Wang, J.; Cui, S.; Kishi, Y. *Org. Lett.* **2005**, *7*, 5421-5424.
- <sup>381</sup> (a) Fürstner, A.; Wuchrer, M. *Chem.–Eur. J.* **2006**, *12*, 76-89.
- <sup>382</sup> (a) Usanov, D. L.; Yamamoto, H. *J. Am. Chem. Soc.* **2011**, *133*, 1286-1289.
- <sup>383</sup> (a) Brown, H. C.; Blue, C. D.; Nelson, D. J.; Bhat, N. G. *J. Org. Chem.* **1989**, *54*, 6064-6067.
- <sup>384</sup> (a) Antunes, L. M.; Organ, M. G. *Tetrahedron Lett.* **2003**, *44*, 6805-6808.
- <sup>385</sup> (a) Passiniemi, M.; Koskinen, A. M. P. *Tetrahedron Lett.* **2008**, *49*, 980-983. (b) Passiniemi, M.; Koskinen, A. M. *Org. Biomol. Chem.* **2011**, *9*, 1774-1783.
- <sup>386</sup> (a) Hoye, R. C.; Anderson, G. L.; Brown, S. G.; Schultz, E. E. *J. Org. Chem.* **2010**, *75*, 7400-7403.
- <sup>387</sup> (a) Roush, W. R.; Peseckis, S. M.; Walts, A. E. *J. Org. Chem.* **1984**, *49*, 3429-3432.
- <sup>388</sup> (a) Shair, M. D.; Yoon, T. Y.; Mosny, K. K.; Chou, T. C.; Danishefsky, S. J. *J. Am. Chem. Soc.* **1996**, *118*, 9509-9525.
- <sup>389</sup> (a) Nicolaou, K. C.; Chakraborty, T. Y.; Piscopio, A. D.; Monowa, N.; Bertinato, P. *J. Am. Chem. Soc.* **1993**, *115*, 4419-4420.
- <sup>390</sup> (a) Tsuji, J. dans “*Palladium Reagents and Catalysis: New Perspectives for the 21<sup>st</sup> Century*”, 2<sup>ème</sup> éd.; Wiley: Chichester, 2004; Chapitre 3, pp. 226-228.



- 
- <sup>391</sup> (a) Hay, A. S. *J. Org. Chem.* **1962**, *27*, 3320-3321. (b) Hay, A. S. *J. Org. Chem.* **1960**, *25*, 1275-1276.
- <sup>392</sup> (a) Eglinton, G.; Galbraith, A. R. *J. Chem. Soc.* **1959**, 889-896.
- <sup>393</sup> (a) Yang, W.-Q.; Kitahara, T. *Tetrahedron* **2000**, *56*, 1451-1461.
- <sup>394</sup> (a) Elbaum, D.; Nguyen, T. B.; Jorgensen, W. L.; Schreiber, S. L. *Tetrahedron* **1994**, *50*, 1503-1518.
- <sup>395</sup> (a) Kolb, H. C.; Finn, M. G.; Sharpless, K. B. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2001**, *40*, 2004-2021. (b) Rostovtsev, V. V.; Green, L. G.; Fokin, V. V.; Sharpless, K. B. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2002**, *41*, 2596-2599. (c) Tornøe, C. W.; Christensen, C.; Meldal, M. *J. Org. Chem.* **2002**, *67*, 3057-3064.
- <sup>396</sup> (a) Hein, J. E.; Tripp, J. C.; Krasnova, L. B.; Sharpless, K. B.; Fokin, V. V. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2009**, *48*, 8018-8021.
- <sup>397</sup> (a) Panteleev, J.; Geyer, K.; Aguilar-Aguilar, A.; Wang, L.; Lautens, M. *Org. Lett.* **2010**, *12*, 5092-5095.
- <sup>398</sup> Pour des exemples de cycloadditions impliquant les iodures d'alcynes, voir : (a) Yoo, W.-J.; Allen, A.; Villeneuve, K.; Tam, W. *Org. Lett.* **2005**, *7*, 5853-5856. (b) Yamamoto, Y.; Hattori, K. *Tetrahedron* **2008**, *64*, 847-855. (c) Miura, T.; Murata, H.; Kiyota, K.; Kusama, H.; Iwasawa, N. *J. Mol. Catal. A* **2004**, *213*, 59-71.
- <sup>399</sup> (a) Crossley, J. A.; Browne, D. L. *J. Org. Chem.* **2010**, *75*, 5414-5416.
- <sup>400</sup> (a) Liu, H.; Chen, C.; Wang, L.; Tong, X. *Org. Lett.* **2011**, *13*, 5072-5075.
- <sup>401</sup> (a) Tsuji, H.; Fujimoto, T.; Endo, K.; Nakamura, M.; Nakamura, E. *Org. Lett.* **2008**, *10*, 1219-1221.
- <sup>402</sup> (a) Edwards, R. R. *Science* **1962**, *137*, 851-853.
- <sup>403</sup> (a) Narra, V. R.; Howell, R. W.; Harapanhalli, R. S.; Sastry, K. S. R.; Rao, D. V. *J. Nuc. Med.* **1992**, *33*, 2196-2201.
- <sup>404</sup> (a) Zelefsky, M. J.; Whitmore, W. F., Jr. *J. Urol.* **1997**, *158*, 23-29.

- 
- <sup>405</sup> (a) Hofmeister, H.; Annen, K.; Laurent, H.; Wiechert, R. *Angew. Chem., Int. Ed. Engl.* **1984**, *23*, 727-729 (b) Mazaitis, J. K.; Francis, B. E.; Eckelman, W. C.; Gibson, R. E.; Reba, R. C.; Barnes, J. W.; Bentley, G. E.; Grant, P. M.; O'Brien, H. A., Jr. *J. Labelled Compd. Radiopharm.* **1981**, *18*, 1033-1038. (c) Kabalka, G. W.; Shoup, T. M.; Daniel, G. B.; Goodman, M. M. *Nuc. Med. Biol.* **2000**, *27*, 279-287. (d) Ali, H.; Rousseau, J.; Ghaffari, M. A.; van Lier, J. E. *J. Med. Chem.* **1991**, *34*, 854-860. (e) Lüthy, C.; Konstantin, P.; Untch, J. G. *J. Am. Chem. Soc.* **1978**, *100*, 6211-6212.
- <sup>406</sup> (a) Jeffrey, T. *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1988**, 909-910. (b) Jaeger, G.; Paulus, W.; Genth, H. DE 3122263 A1, 1982 (c) Gerhardt, W.; Lehmann, R. EP 0093962 A1, 1983.
- <sup>407</sup> Pour des exemples, voir: (a) Luo, L.; Wilhelm, C.; Sun, A.; Grey, C. P.; Lauher, J. W.; Goroff, N. S. *J. Am. Chem. Soc.* **2008**, *130*, 7702-7709. (b) Sun, A.; Lauher, J. W.; Goroff, N. S. *Science* **2006**, *312*, 1030-1034.
- <sup>408</sup> (a) Schwartz, E.; Breitenkamp, K.; Fokin, V. V. *Macromolecules* **2011**, *44*, 4735-4741.
- <sup>409</sup> (a) Ricci, A.; Taddei, M.; Dembech, P.; Guerrini, A.; Seconi, G. *Synthesis* **1989**, 461-462. (b) Luithle, J. E. A.; Pietruszka, J. *Eur. J. Org. Chem.* **2000**, 2557-2562. (c) Blackmore, I. J.; Boa, A. N.; Murray, E. J.; Dennis, M.; Woodward, S. *Tetrahedron Lett.* **1999**, *40*, 6671-6672. (d) Mandai, T.; Matsumoto, T.; Kawada, M.; Tsuji, J. *J. Org. Chem.* **1992**, *57*, 6090-6092.
- <sup>410</sup> (a) Barluenga, J.; González, J. M.; Rodríguez, M. A.; Campos, P. J.; Asensio, G. *Synthesis* **1987**, 661-662.
- <sup>411</sup> (a) Kabalka, G. W.; Mereddy, A. R. *Tetrahedron Lett.* **2004**, *45*, 1417-1419.
- <sup>412</sup> (a) Reddy, K. R.; Venkateshwar, M.; Maheswari, C. U.; Kumar, P. S. *Tetrahedron Lett.* **2010**, *51*, 2170-2173. (b) Yan, J.; Li, J.; Cheng, D. *Synlett* **2007**, 2442-2444.
- <sup>413</sup> (a) Meng, L.-G.; Cai, P.-J.; Guo, Q.-X.; Xue, S. *Synth. Commun.* **2008**, *38*, 225-231.
- <sup>414</sup> (a) Casarini, A.; Dembech, P.; Reginato, G.; Ricci, A.; Seconi, G. *Tetrahedron Lett.* **1991**, *32*, 2169-2170.
- <sup>415</sup> (a) Brunel, Y.; Rousseau, G. *Tetrahedron Lett.* **1991**, *36*, 2619-2922.

- 
- <sup>416</sup> (a) Corey, E. J.; Fuchs, P. L. *Tetrahedron Lett.* **1972**, *13*, 3769-3772.
- <sup>417</sup> (a) Hollingworth, G. J.; Richecoeur, A. M. E.; Sweeney, J. B. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1* **1996**, 2833-2836. (b) Hollingworth, G. J.; Sweeney, J. B. *Synlett* **1993**, 463-465.
- <sup>418</sup> (a) Michel, P.; Rassat, A. *Tetrahedron Lett.* **1999**, *40*, 8579-8581.
- <sup>419</sup> (a) Bonnet, B.; Le Gallic, Y.; Plé, G.; Duhamel, L. *Synthesis* **1993**, 1071-1073.
- <sup>420</sup> (a) Das, J. P.; Roy, S. *J. Org. Chem.* **2002**, *67*, 7861-7864. (b) Naskar, D.; Roy, S. *J. Org. Chem.* **1999**, *64*, 6896-6897.
- <sup>421</sup> (a) Nishikawa, T.; Shibuya, S.; Hosokawa, S.; Isobe, M. *Synlett* **1994**, 485-486.
- <sup>422</sup> (a) Bull, J. A.; Charette, A. B. *J. Org. Chem.* **2008**, *73*, 8097-8100.
- <sup>423</sup> (a) Charreau, P.; Julia, M.; Verpeaux, J. N. *Bull. Soc. Chim. Fr.* **1990**, *127*, 275-282.
- <sup>424</sup> (a) Hoffmann, R. W.; Knopff, O.; Faber, T. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 2* **2001**, 1785-1792. (b) Müller, M.; Brönstrup, M.; Knopff, O.; Schulze, V.; Hoffmann, R. W. *Organometallics* **2003**, *22*, 2931-2937.
- <sup>425</sup> (a) Bull, J. A.; Charette, A. B. *J. Am. Chem. Soc.* **2010**, *132*, 1895-1902. (b) Charette, A. B.; Beauchemin, A. *Org. React.* **2001**, *58*, 1-415. (c) Lebel, H.; Marcoux, J.-F.; Molinaro, C.; Charette, A. B. *Chem. Rev.* **2003**, *103*, 977-1050.
- <sup>426</sup> (a) Takai, K.; Nitta, K.; Utimoto, K. *J. Am. Chem. Soc.* **1986**, *108*, 7408-7410. (b) Okazoe, T.; Takai, K.; Utimoto, K. *J. Am. Chem. Soc.* **1987**, *109*, 951-953. (c) Takai, K.; Kunisada, Y.; Tachibana, Y.; Yamaji, N.; Nakatani, E. *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **2004**, *77*, 1581-1586.
- <sup>427</sup> (a) Bull, J. A.; Mousseau, J. J.; Charette, A. B. *Org. Synth.* **2010**, *87*, 170-177. (b) Bull, J. A.; Mousseau, J. J.; Charette, A. B. *Org. Lett.* **2008**, *10*, 5485-5488.
- <sup>428</sup> (a) Burton, D. J.; Greenlimb, P. E. *J. Org. Chem.* **1975**, *40*, 2796-2801. (b) Doi, H.; Ban, I.; Nonoyama, A.; Sumi, K.; Huang, C.; Hosoya, T.; Tsukada, H.; Suzuki, M. *Chem.-Eur. J.* **2009**, *15*, 4165-4171.

- 
- <sup>429</sup> Pour les valeurs de  $pK_a$  de l'acide conjugué du DBU et du *t*-BuOH, voir : (a) Granitza, D.; Beyermann, M.; Wenschuh, H.; Haber, H.; Carpino, L. A.; Truran, G. A.; Bienert, M. *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1995**, 2223-2224. (b) Klein, D. R. dans « *Organic Chemistry* », John Wiley & Sons, 1<sup>ère</sup> éd., 2012, Hoboken, Chap. 3, p. 124.
- <sup>430</sup> Le KO*t*-Bu est également une base utilisée lors de la transformation de *gem*-dihaloalcènes vers les halogénures d'alcyne correspondants. Pour des exemples, voir référence 418 et (a) Chelucci, G. *Chem. Rev.* **2012**, *112*, 1344-1462. (b) Rao, M. L. N.; Jadhav, D. N.; Dasgupta, P. *Org. Lett.* **2010**, *12*, 2048-2051. (c) Okutani, M.; Mori, Y. *J. Org. Chem.* **2009**, *74*, 442-444.
- <sup>431</sup> (a) Oliver, J. P.; Rao, U. V. *J. Org. Chem.* **1966**, *31*, 2696-2697. Pour une revue sur la formation d'halocyclopropanes, voir : (b) Fedoryński, M. *Chem. Rev.* **2003**, *103*, 1099-1132.
- <sup>432</sup> (a) Beaulieu, L.-P. B.; Zimmer, L. E.; Charette, A. B. *Chem.–Eur. J.* **2009**, *15*, 11829-11832. (b) Takai, K.; Toshikawa, S.; Inoue, A.; Kokumai, R. *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, *125*, 12990-12991.
- <sup>433</sup> (a) Baird, M. S.; Gerrard, M. E. *J. Chem. Res., Synop.* **1986**, 114-
- <sup>434</sup> (a) Beshai, M.; Dhudshia, B.; Mills, R.; Thadani, A. *Tetrahedron Lett.* **2008**, *49*, 6794-
- <sup>435</sup> (a) Li, D. B.; Ng, S.-C.; Novak, I. *Tetrahedron* **2002**, *58*, 5923-5926.
- <sup>436</sup> (a) Beaulieu, L.-P. B.; Zimmer, L. E.; Gagnon, A.; Charette, A. B. *Chem.–Eur. J.* **2012**, *18*, 14784-14791.
- <sup>437</sup> (a) Pratap, R.; Kazmaier, U. *Synlett* **2010**, 3073-3077.
- <sup>438</sup> Pour une méthode stéréosélective de synthèse de bromo-iodoalcènes, voir : (a) Dabdoub, M. J.; Dabdoub, V. B.; Baroni, A. C. M. *J. Am. Chem. Soc.* **2001**, *123*, 9694-9695.
- <sup>439</sup> (a) Minabe, M.; Oba, T.; Tanaka, M.; Kanno, K.; Tsubota, M. *Chem. Lett.* **2000**, 498-499. (b) Mills, N. S.; Tirla, C.; Benish, M. A.; Rakowitz, A. J.; Bebell, L. M.; Hurd, C. M. M.; Bria, A. L. M. *J. Org. Chem.* **2005**, *70*, 10709-10716.

- 
- <sup>440</sup> (a) Amarnath, V.; Anthony, D. C.; Amarnath, K.; Valentine, W. M.; Wetterau, A.; Graham, D. G. *J. Org. Chem.* **1991**, *56*, 6924-6931. (b) Amarnath, V.; Amarnath, K. *J. Org. Chem.* **1995**, *60*, 301-307.
- <sup>441</sup> Pour des approches récentes, voir : (a) Lindström, J.; Johansson, M. H. *Synth. Commun.* **2006**, *36*, 2217-2229. (b) Wu, D.-Q.; He, J.-H.; Wang, J.-K.; Wang, X.-C.; Zong, Y.-X. *J. Chem. Res.* **2006**, 293-294. (c) Katritzky, A. R.; Khashab, N. M.; Kirichenko, N.; Singh, A. *J. Org. Chem.* **2006**, *71*, 9051-9056. Pour des applications pharmaceutiques des 1,3,4-triazoles, voir: (d) Zhao, G.-L.; Lin, S.; Korotvička, A.; Deiana, L.; Kullberg, M.; Córdova, A. *Adv. Synth. Catal.* **2010**, *352*, 2291-2298. (e) Sugane, T.; Tobe, T.; Hamaguchi, W.; Shimada, I.; Maeno, K.; Miyata, J.; Suzuki, T.; Kimizuka, T.; Morita, T.; Sakamoto, S.; Tsukamoto, S.-i. *Bioorg. Med. Chem.* **2012**, *20*, 34-41.
- <sup>442</sup> Cette réaction de [4+2]/rétro [4+2] n'est pas connue avec les 1,3,4-triazoles, mais a été rapportée sur des 1,2,3-triazoles, voir : (a) Díaz-Ortiz, Á.; de Cózar, A.; Prieto, P.; de la Hoz, A.; Moreno, A. *Tetrahedron Lett.* **2006**, *47*, 8761-8764.
- <sup>443</sup> (a) Huang, S.-Y.; Chang, Z.; Tuo, S.-C.; Gao, L.-H.; Wang, A.-E; Huang, P.-Q. *Chem. Commun.* **2013**, *49*, 7088-7090. (b) Bélanger, G.; Dupuis, M.; Larouche-Gauthier, R. *J. Org. Chem.* **2012**, *77*, 3215-3221. (c) Bélanger, G.; Larouche-Gauthier, R.; Ménard, F.; Nantel, M.; Barabé, F. *J. Org. Chem.* **2006**, *71*, 704-712. (d) Bélanger, G.; Larouche-Gauthier, R.; Ménard, F.; Nantel, M.; Barabé, F. *Org. Lett.* **2005**, *7*, 4431-4434.
- <sup>444</sup> (a) Kuthan, J.; Kurfürst, A. *Ind. Eng. Chem. Prod. Res. Dev.* **1982**, *21*, 191-261.
- <sup>445</sup> (a) Duspara, P. A.; Sadequl Islam, M.; Lough, A. J.; Batey, R. A. *J. Org. Chem.* **2012**, *77*, 10362-10368.
- <sup>446</sup> (a) Bottalico, D.; Fiandanese, V.; Marchese, G.; Punzi, A. *Synthesis* **2009**, 2316-2318.
- <sup>447</sup> Pour des exemples, voir : (a) Grover, H. K.; Lebold, T. P.; Kerr, M. A. *Org. Lett.* **2011**, *13*, 220-223. (b) Karadeolian, A.; Kerr, M. A. *J. Org. Chem.* **2010**, *75*, 6830-6841. (c) Lebold, T. P.; Kerr, M. A. *Pure Appl. Chem.* **2010**, *82*, 1797-1812. (d) Carson, C. A.; Kerr, M. A. *Chem. Soc. Rev.* **2009**, *38*, 3051-3060. (e) Moran, J.; Smith, A. G.; Carris, R. M.; Johnson, J. S.; Krische, M. J. *J. Am. Chem. Soc.* **2011**, *133*, 18618-18621.

- 
- <sup>448</sup> (a) Domling, A.; Ugi, I. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2000**, *39*, 3168-3210; (b) Domling, A. *Chem. Rev.* **2006**, *106*, 17-89.
- <sup>449</sup> (a) Hoesch, K. *Ber.* **1915**, *48*, 1122-1133; (b) Houben, J. *Ber.* **1926**, *59B*, 2878-2891; (c) Ruske, W. “*Houben–Hoesch and Related Syntheses In Friedel–Crafts and Related Reactions*”; Olah, G. A., Ed.; Interscience: New York, NY, 1964; Vol. 3, pp 383–497.
- <sup>450</sup> (a) Kim, J.; Schneekloth, J. S., Sr.; Sorensen, E. J. *Chem. Sci.* **2012**, *3*, 2849-2852. (b) Schneekloth, J. S.; Kim, J.; Sorensen, E. J. *Tetrahedron* **2009**, *65*, 3096-3101.
- <sup>451</sup> (a) Van Leusen, A. M.; Wildeman, J.; Oldenzil, O. H. *J. Org. Chem.* **1977**, *42*, 1153-1159. (b) Gracias, V.; Gasiiecki, A. F.; Djuric, S. W. *Org. Lett.* **2005**, *7*, 3183-3186.

## **Annexe 1: Partie expérimentale**

## Partie expérimentale

Toutes les réactions nécessitant des conditions anhydres ont été effectuées sous atmosphère inerte d'argon dans de la verrerie séchée un minimum de 8 heures à l'étuve à 120 °C ou à la flamme et refroidie sous un flux d'argon en utilisant les techniques standards.<sup>1</sup> Tous les produits utilisés proviennent des sociétés Sigma-Aldrich Chemical Company, Strem Chemicals, Alfa Aesar, Oakwood Products, Matrix Scientific, Maybridge et Akzo Nobel Chemicals et sont de «qualité réactif ou technique». La purification des produits est laissée à la discrétion du chimiste et, si nécessaire, se fait en accord avec les techniques standards.<sup>2</sup> Les solvants usuels proviennent de VWR, Fisher ou Anachemia et sont de grade ACS ou HPLC. Les solvants anhydres THF, Et<sub>2</sub>O, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, Benzène, Toluène, Hexane, MeCN et DMF ont été séchés et désoxygénés sur une colonne de type GlassContour system (Irvine CA). Les rendements rapportés sont des rendements isolés et, à moins d'avis contraire, renvoient aux produits purs isolés après distillation, chromatographie éclairée sur gel de silice, chromatographie flash sur un système automatisé Isco Rf Combiflash, Sx16 ou recristallisation.

Les chromatographies sur couche mince (CCM) ont été effectuées à l'aide de plaques de gel de silice (Merck GF-UV254, 0.25 mm ou SiliCycle TLG-R10011B, 0.25 mm) imprégnées d'un indicateur de fluorescence sur support de verre. Après élution, les produits sont détectés à l'aide des révélateurs suivants: lampe UV, solution aqueuse de molybdate d'ammonium et de sulfate cérique (CAM), solution aqueuse de permanganate de potassium (KMnO<sub>4</sub>), solution aqueuse d'acide phosphomolybdique (PMA), solution de *p*-anisaldehyde dans l'éthanol 95%, solution de vaniline dans l'éthanol 95% ou vapeur d'iode. Les chromatographies éclairées sur gel de silice sont réalisées selon la procédure de W. C. Still<sup>3</sup> et utilisent un gel de silice Merck 9385 ou Silicycle R10030B (40-63 µm; 230-240 mesh). Des cartouches de gel de silice haute performance ont été utilisées pour les chromatographies sur un système automatisé : Isco Gold Rf (12g, 24g, 40g, 80g, 120g), Isco Gold Amino 30g, Isco Gold Diol 30g, Isco Gold Basic/Neutral/Acidic 24g, Grace Reveleris (12g, 24g, 40g, 80g, 120g), Biotage Zip 40g, Canadian Life Science (80g, 120g). Les colonnes ont été pré-équilibrées avec un mélange de solvant non-polaire avant la purification et elles ont été entreposées dans un mélange 1 :1 d'acétone et d'*iso*-propanol après chaque purification. Les échantillons ont été injectés sur la cartouche par un dépôt solide sur une précolonne de gel de silice Silicycle R10030B, de célite ou d'alumine. L'injection a été effectuée de façon liquide avec le solvant d'élution ou avec un minimum

---

<sup>1</sup> (a) D. F. Shriver, M. A. Drezdson, *The Manipulation of Air-Sensitive Compounds*; 2nd ed.; Wiley: New York, 1986.

<sup>2</sup> (a) Amarego, W. L. F.; Perrin, D. D. *Purification of Laboratory Chemicals*, 4e éd.; Butterworth-Heinemann: Oxford, 1996.

<sup>3</sup> (a) W. C. Still, M. Kahn, A. Mitra, *J. Org. Chem.* **1978**, *43*, 2923.



de dichlorométhane ou de façon solide avec un « drypack » de gel de silice. La vitesse d'injection, la quantité d'échantillon injecté et la pression ont été réglées selon les critères suggérés par le fournisseur de cartouches selon la grosseur de la cartouche employée. Des collecteurs de tubes 16x100 mm ou 18x150mm ont été employés pour les purifications.

Les spectres de résonance magnétique nucléaire  $^1\text{H}$ ,  $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ ,  $^{19}\text{F}\{^1\text{H}\}$  et  $^{31}\text{P}\{^1\text{H}\}$  ont été enregistrés sur des appareils Bruker AMX-300 (300 MHz et 75 MHz), Bruker ARX-400 (400 MHz et 100 MHz), AV-400 (400 MHz, 100 MHz, 376 MHz ( $^{19}\text{F}$ ) et 162 MHz ( $^{31}\text{P}$ )), AV-300 (300 MHz, 75 MHz, 282 MHz ( $^{19}\text{F}$ ) et 121 MHz ( $^{31}\text{P}$ )), AV-700 (700 MHz, et 150 MHz) utilisant des sondes BBO, QNP, BBFO ou DUAL. Les déplacements chimiques sont exprimés en ppm sur l'échelle  $\delta$  et sont calibrés par rapport au signal du solvant résiduel non deutéré.<sup>4</sup> L'analyse des spectres de résonance magnétique nucléaire est présentée en spécifiant le déplacement chimique du système, suivi de la multiplicité (s = singulet, d = doublet, t = triplet, q = quadruplet, qn = quintuplet, sx = sextuplet, m = multiplet, app = apparent et br = large), de la ou des constante(s) de couplage, et de l'intégration. Tous les systèmes sont analysés comme des systèmes de premier ordre.<sup>5</sup> Au besoin, l'exactitude des structures est confirmée par des expériences de type COSY, HMQC, HMBC, NOESY et DEPT135.

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

Les points de fusion sont mesurés sur un appareil Thomas Hoover ou Buchi et ne sont pas corrigés. Tous les spectres infrarouge ont été enregistrés sur un appareil FT-IR Perkin-Elmer Spectrum One ou Bruker Alpha Vertex Series par ATR. Les bandes d'absorption importantes sont exprimées en  $\text{cm}^{-1}$ . Les pouvoirs rotatoires sont enregistrés sur un polarimètre Perkin-Elmer 341 à une longueur d'onde de 589 nm (raie D du sodium). Toutes les mesures ont été effectuées à la température ambiante dans une cellule d'un volume de 1,00 mL et d'un parcours optique de 1,0 dm. La concentration est exprimée en g/100 mL. Les spectres de masse de haute ou basse résolution ont été effectués en utilisant la technique d'ionisation EI, ES, FAB, MAB, APPI ou APCI. La résolution de structure par

---

<sup>4</sup> (a) Gottlieb, H. E.; Kotlyar, V.; Nudelman, A. *J. Org. Chem.* **1997**, *62*, 7512.

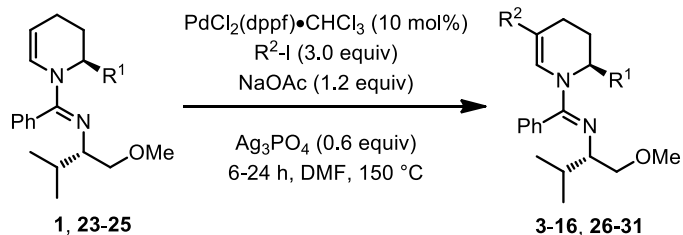
<sup>5</sup> (a) Hoye, T. R.; Hanson, P. R.; Vyvyan, J. R. *J. Org. Chem.* **1994**, *59*, 4096. (b) Hoye, T. R.; Zhao, H. *J. Org. Chem.* **2002**, *67*, 4014.

diffraction des rayons-X a été réalisée à l'aide des appareils Enraf-Nonius CAD-3 et CAD-4 au Laboratoire de diffraction des rayons-X de l'Université de Montréal.

## Experimental section of chapter 2

**Reagents :** Unless otherwise stated, anhydrous commercial reagents were used without purification. Sodium acetate was pre-dried to a white solid before use. Commercial sodium acetate was weighted in a round bottom flask and it was placed under reduced pressure (10 mbar). The flask was heated to 100° C for 24 h, then cooled to room temperature and transferred to vials which were stored in a glovebox. 2-Substituted dihydropyridines **20-22** and 1,2,3,4-tetrahydropyridines **23-25** were prepared according to literature procedures.<sup>67</sup> 2-Iodobenzofuran was prepared according to literature procedure.<sup>8</sup> 5-Iodopen-1-ene was prepared according to literature procedure.<sup>9</sup> A dimethyldioxirane (DMDO) solution in acetone was prepared according to literature procedures, redistilled over potassium carbonate (K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>) and titrated with thioanisole before use.<sup>10</sup> MeMgBr and PhMgBr (Strem Chemicals) and *n*-BuLi (FMC Lithium) were titrated prior to their use as reagents according to literature procedures.<sup>11</sup>

### General procedure for the palladium-catalyzed formation of 5-aryl-2-substituted 1,2,3,4-tetrahydropyridines from iodoarenes (3-16, 26-31)



To a microwave 5 mL sealtube was added 2-substituted tetrahydropyridine **1, 23-25** (0.50 mmol, 1.0 equiv). Then, in the glovebox, PdCl<sub>2</sub>(dppf)•CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (40.8 mg, 0.05 mmol, 0.1 equiv), Ag<sub>3</sub>PO<sub>4</sub> (124.8 mg, 0.30 mmol, 0.6 equiv) and NaOAc (49.2 mg, 0.60 mmol, 1.2 equiv) were added to the seal tube with a stir bar. The tube was sealed with a Teflon cap and taken out of the glovebox. The solids were then diluted with anhydrous DMF (5 mL) and the suspension was stirred for 5 minutes. The iodoaryl (3.0 equiv) was then introduced and the mixture was stirred for 2 minutes. If the iodoaryl was solid, it was transferred to the tube as a DMF solution and stirred for 5 minutes. The tube was submerged in an oil bath and heated at 150 °C. After 6-24 hours of reaction, the suspension was chilled to room temperature and the mixture was diluted with 30 mL of EtOAc, transferred to an extraction funnel and washed with an aqueous solution of 5 % LiCl : 2 M NaOH (1:1). The layers

<sup>6</sup> (a) Charette, A. B.; Grenon, M.; Lemire, A.; Pourashraf, M.; Martel, J. *J. Am. Chem. Soc.* **2001**, *123*, 11829-11830.

7 (a) Lemire, A.; Charette, A. B. *Org. Lett.* **2005**, *7*, 2747. (b) Larivée, A.; Charette, A. B. *Org. Lett.* **2006**, *8*, 3955.

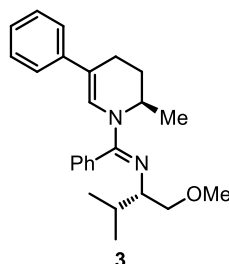
8 (a) Zhang, H.; Larock, R. C.; *J. Org. Chem.* **2002**, *67*, 7048.

9 (a) Bull, J. A.; Charette, A. B. *J. Org. Chem.* **2008**, *73*, 8097-8100.

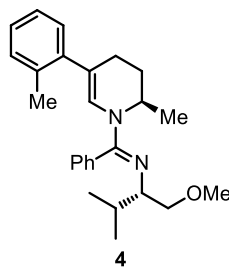
10 (a) Adam, W.; Bialas, J.; Hadjiarapoglou, L. *Chem. Ber.* **1991**, *124*, 2377. (b) Considerable loss in yield (ca. 20%) occurs when redistillation is omitted.

11 (a) Watson, S. C.; Eastham, J. F. *J. Organomet. Chem.* **1967**, *9*, 165-168.

were separated and the aqueous layer was extracted with EtOAc (4 x 30 mL). The organic layers were combined and washed with LiCl 5 % and brine. The organic layer was then dried over Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, filtered and concentrated under reduced pressure to afford a crude black residue. The residue was further purified by flash chromatography.

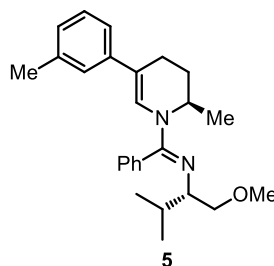


***N*-[(1*S*)-1-(methoxymethyl)-2-methylpropyl]-*N*-[(1*E*)-[(2*R*)-2-methyl-5-phenyl-3,4-dihydropyridin-1(2*H*)-yl](phenyl)methylene]amine (3)**: The general procedure for the palladium-catalyzed arylation was followed with 0,5 mmol of **1** (150,0 mg). Purification by column chromatography on silica gel (packed with 1% Et<sub>3</sub>N in hexanes) using a gradient of 1% EtOAc in hexanes to 10% EtOAc in hexanes afforded the desired tetrahydropyridine derivative as a pale yellow oil (156 mg, 84%). **R<sub>f</sub>** = 0.50 (50% EtOAc in hexanes); [**α**]<sub>D</sub><sup>25</sup> = -211.1 (*c* = 1.01, CHCl<sub>3</sub>); **<sup>1</sup>H NMR** (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7.46-7.41 (m, 3H), 7.28 (br s, 1H), 7.23-7.05 (m, 6H), 6.78 (br s, 1H), 4.76 (br s, 1H), 3.49 (dd, *J* = 5.0, 9.5 Hz, 1H), 3.32 (dd, *J* = 7.0, 9.0 Hz, 1H), 3.29 (s, 3H), 2.98 (dt, *J* = 5.0, 7.0 Hz, 1H), 2.55 (dddd, *J* = 2.0, 6.5, 12.0, 17.0 Hz, 1H), 2.48-2.46 (m, 1H), 2.02-1.90 (m, 2H), 1.78-1.71 (m, 1H), 1.21 (d, *J* = 6.5 Hz, 3H), 0.90 (d, *J* = 7.0 Hz, 3H), 0.77 (d, *J* = 7.0 Hz, 3H); **<sup>13</sup>C NMR** (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 157.1, 141.3, 133.8, 129.2, 128.8, 128.7, 128.6, 128.4, 125.5, 124.9, 123.5, 110.5, 76.3, 63.7, 59.2, 45.7, 31.0, 27.3, 20.6, 20.3, 18.0, 16.8; **FTIR** (neat) 2956, 2894, 1615, 1594, 1329, 1262, 1200, 1113, 703 cm<sup>-1</sup>; **HRMS** (ESI) Calcd for C<sub>25</sub>H<sub>33</sub>N<sub>2</sub>O [**M+H**]<sup>+</sup>: 377.2593. Found: 377.2593.

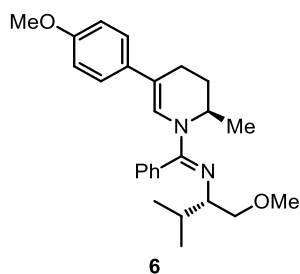


***N*-[(1*S*)-1-(methoxymethyl)-2-methylpropyl]-*N*-[(1*E*)-[(2*R*)-2-methyl-5-(2-methylphenyl)-3,4-dihydropyridin-1(2*H*)-yl](phenyl)methylene]amine (4)**: The general procedure for the palladium-catalyzed arylation was followed with 0,5 mmol of **1** (150,0 mg). Purification by column chromatography on silica gel (packed with 1% Et<sub>3</sub>N in hexanes) using a gradient of 1% EtOAc in hexanes to 10% EtOAc in hexanes afforded the desired tetrahydropyridine derivative as a yellow oil (157 mg, 80%). **R<sub>f</sub>** = 0.55 (50% EtOAc/hexanes); [**α**]<sub>D</sub><sup>25</sup> = -166.5 (*c* = 2.29, CHCl<sub>3</sub>); **<sup>1</sup>H NMR** (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7.39-

7.30 (m, 3H), 7.21-7.03 (m, 6H), 6.09 (br s, 1H), 4.84 (br s, 1H), 3.46 (dd,  $J = 5.5, 9.5$  Hz, 2H), 3.30 (dd,  $J = 6.5, 9.5$  Hz, 1H), 3.28 (s, 3H), 2.91 (dt,  $J = 5.0, 10.0$  Hz, 1H), 2.27 (dddd,  $J = 2.0, 5.5, 12.5, 15.0$  Hz, 1H), 2.09 (dd,  $J = 5.0, 17.0$  Hz, 1H), 2.16 (s, 3H), 2.05-1.98 (m, 1H), 1.61 (dt,  $J = 2.0, 12.5$  Hz, 1H), 1.74-1.68 (m, 1H), 1.27 (d,  $J = 6.5$  Hz, 3H), 0.87 (d,  $J = 6.5$  Hz, 3H), 0.75 (d,  $J = 6.5$  Hz, 3H);  $^{13}\text{C}$  NMR (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  156.7, 142.2, 135.5, 133.7, 130.1, 128.7, 128.5, 128.2, 126.6, 125.6, 125.4, 111.4, 76.0, 63.1, 58.8, 44.9, 30.6, 27.2, 23.2, 20.5, 19.9, 17.6, 16.3; FTIR (neat) 2954, 2871, 1613, 1595, 1280, 1112, 701  $\text{cm}^{-1}$ ; HRMS (ESI) Calcd for  $\text{C}_{26}\text{H}_{35}\text{N}_2\text{O}$   $[\text{M}+\text{H}]^+$ : 391.2749. Found: 391.2742.

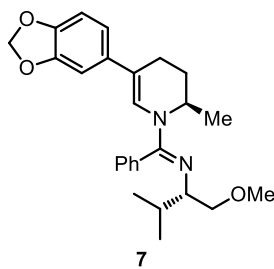


***N*-[(1*S*)-1-(methoxymethyl)-2-methylpropyl]-*N*-[(1*E*)-[(2*R*)-2-methyl-5-(3-methylphenyl)-3,4-dihydropyridin-1(2*H*)-yl](phenyl)methylene]amine (5)**: The general procedure for the palladium-catalyzed arylation was followed with 0,5 mmol of **1** (150,0 mg). Purification by column chromatography on silica gel (packed with 1%  $\text{Et}_3\text{N}$  in hexanes) using a gradient of 1%  $\text{EtOAc}$  in hexanes to 10%  $\text{EtOAc}$  in hexanes afforded the desired tetrahydropyridine derivative as a yellow oil (145 mg, 75%).  $R_f = 0.60$  (50 %  $\text{EtOAc}$  in hexanes);  $[\alpha]_D^{25} = -224.6$  ( $c = 0.97$ ,  $\text{CHCl}_3$ );  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7.39 (br s, 1H), 7.16-6.94 (m, 8H), 6.80 (d,  $J = 7.0$  Hz, 1H), 5.03 (br s, 1H), 3.50-3.42 (m, 2H), 3.23 (dt,  $J = 5.0, 7.5$  Hz, 1H), 3.16 (s, 3H), 2.45 (dddd,  $J = 2.0, 6.0, 13.2, 17.0$  Hz, 1H), 2.35-2.29 (m, 1H), 2.10 (s, 3H), 1.94-1.79 (m, 2H), 1.66-1.61 (br m, 1H), 1.30 (d,  $J = 6.5$  Hz, 3H), 1.05 (d,  $J = 7.0$  Hz, 3H), 0.82 (d,  $J = 7.0$  Hz, 3H);  $^{13}\text{C}$  NMR (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  157.6, 141.9, 138.1, 134.4, 130.1, 129.3, 129.0, 128.9, 126.4, 125.8, 125.2, 121.4, 111.7, 77.0, 64.4, 59.2, 46.3, 31.9, 27.7, 22.0, 21.3, 20.7, 18.6, 17.0; FTIR (neat) 2955, 2871, 1613, 1594, 1270, 1112, 779, 701  $\text{cm}^{-1}$ ; HRMS (ESI) Calcd for  $\text{C}_{26}\text{H}_{35}\text{N}_2\text{O}$   $[\text{M}+\text{H}]^+$ : 391.2749. Found: 391.2747.

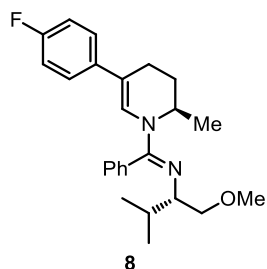


***N*-[(1*S*)-1-(Methoxymethyl)-2-methylpropyl]-*N*-[(1*E*)-[(2*R*)-2-methyl-5-(4-methoxyphenyl)-3,4-dihydropyridin-1(2*H*)-yl](phenyl)methylene]amine (6)**: The general procedure for the palladium-catalyzed arylation was followed with 0,5 mmol of **1**

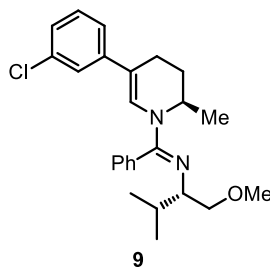
(150,0 mg). Purification by column chromatography on silica gel (packed with 1% Et<sub>3</sub>N in hexanes) using a gradient of 1% EtOAc in hexanes to 15% EtOAc in hexanes afforded the desired tetrahydropyridine derivative as a colorless oil (170 mg, 85%). **R<sub>f</sub>** = 0.10 (50% EtOAc in hexanes); **[α]<sub>D</sub><sup>25</sup>** = -184.1 (*c* = 1.11, CHCl<sub>3</sub>); **<sup>1</sup>H NMR** (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7.45-7.39 (m, 3H), 7.27 (br s, 1H), 7.16 (br s, 1H), 7.06 (m, 2H), 6.79-6.76 (m, 2H), 6.65 (br s, 1H), 4.71 (m, 1H), 3.77 (s, 3H), 3.47 (dd, *J* = 5.0, 9.0 Hz, 1H), 3.31 (dd, *J* = 7.0, 9.0 Hz, 1H), 3.28 (s, 3H), 2.95 (dt, *J* = 5.0, 7.0 Hz, 1H), 2.52 (dddd, *J* = 2.0, 6.0, 12.0, 17.0 Hz, 1H), 2.43-2.38 (m, 1H), 2.00-1.86 (m, 2H), 1.76-1.69 (m, 1H), 1.19 (d, *J* = 6.5 Hz, 3H), 0.89 (d, *J* = 7.0 Hz, 3H), 0.76 (d, *J* = 7.0 Hz, 3H); **<sup>13</sup>C NMR** (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 157.5, 157.1, 134.1, 133.9, 129.2, 128.8, 128.6, 124.6, 124.0, 113.9, 113.9, 76.3, 63.6, 59.2, 55.5, 45.7, 31.0, 27.3, 20.9, 20.3, 17.9, 16.7; **FTIR** (neat) 2954, 2927, 2887, 1611, 1596, 1512, 1244, 1112, 1041, 825 cm<sup>-1</sup>; **HRMS** (ESI) Calcd for C<sub>26</sub>H<sub>35</sub>N<sub>2</sub>O<sub>2</sub> [M+H]<sup>+</sup>: 407.2620. Found: 407.2698.



***N*-[(1*E*)-[(2*R*)-5-(1,3-Benzodioxol-5-yl)-2-methyl-3,4-dihydropyridin-1(2*H*)-yl](phenyl)methylene]-*N*-[(1*S*)-1-(methoxymethyl)-2-methylpropyl] amine (7)**: The general procedure for the palladium-catalyzed arylation was followed with 0,5 mmol of **1** (150,0 mg). Purification by column chromatography on silica gel (packed with 1% Et<sub>3</sub>N in hexanes) using a gradient of 1% EtOAc in hexanes to 30% EtOAc in hexanes afforded the desired tetrahydropyridine derivative as a yellow oil (150 mg, 71%). **R<sub>f</sub>** = 0.30 (50% EtOAc in hexanes); **[α]<sub>D</sub><sup>25</sup>** = -227.5 (*c* = 0.98, CHCl<sub>3</sub>); **<sup>1</sup>H NMR** (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7.43-7.38 (m, 3H), 7.24 (br s, 1H), 7.15 (br s, 1H), 6.69-6.59 (br m, 4H), 5.87 (s, 2H), 4.69 (br s, 1H), 3.45 (dd, *J* = 5.0, 9.5 Hz, 1H), 3.29 (dd, *J* = 7.0, 9.5 Hz, 1H), 3.26 (s, 3H), 2.93 (dt, *J* = 5.0, 7.0 Hz, 1H), 2.48 (dddd, *J* = 1.5, 5.0, 12.0, 17.0 Hz, 1H), 2.36 (dd, *J* = 5.0, 17.0 Hz, 1H), 1.98-1.85 (m, 2H), 1.74-1.66 (m, 1H), 1.17 (d, *J* = 7.0 Hz, 3H), 0.86 (d, *J* = 6.5 Hz, 3H), 0.74 (d, *J* = 6.5 Hz, 3H); **<sup>13</sup>C NMR** (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 157.0, 147.5, 144.9, 135.7, 133.5, 128.9, 128.4, 128.3, 128.2, 124.2, 116.5, 110.3, 107.9, 104.0, 100.5, 75.9, 63.3, 58.8, 45.4, 30.7, 26.9, 20.8, 19.9, 17.6, 16.4; **FTIR** (neat) 2955, 2872, 1609, 1595, 1197, 1039, 913 cm<sup>-1</sup>; **HRMS** (ESI) Calcd for C<sub>26</sub>H<sub>33</sub>N<sub>2</sub>O<sub>3</sub> [M+H]<sup>+</sup>: 421.2491. Found: 421.2480.

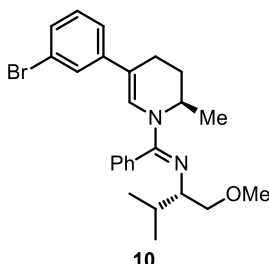


***N*-[(1*E*)-[(2*R*)-5-(4-Fluorophenyl)-2-methyl-3,4-dihydropyridin-1(2*H*)-yl](phenyl)methylene]-*N*-[(1*S*)-1-(methoxymethyl)-2-methylpropyl]amine (8):** The general procedure for the palladium-catalyzed arylation was followed with 0,5 mmol of **1** (150,0 mg). Purification by column chromatography on silica gel (packed with 1% Et<sub>3</sub>N in hexanes) using a gradient of 1% EtOAc in hexanes to 10% EtOAc in hexanes afforded the desired tetrahydropyridine derivative as a pale yellow oil (149 mg, 76%). **R<sub>f</sub>** = 0.20 (50% EtOAc in hexanes); [ $\alpha$ ]<sub>D</sub><sup>25</sup> = -203.7 (*c* = 0.69, CHCl<sub>3</sub>); **<sup>1</sup>H NMR** (400 MHz, C<sub>6</sub>D<sub>6</sub>)  $\delta$  7.35 (br s, 1H), 7.16-6.72 (m, 7H), 6.64 (t, *J* = 9.0 Hz, 2H), 4.94 (br s, 1H), 3.42 (m, 2H), 3.18 (dt, *J* = 7.0, 5.0 Hz, 1H), 3.12 (s, 3H), 2.27 (dddd, *J* = 1.5, 6.0, 12.5, 17.0 Hz, 1H), 2.10 (dd, *J* = 5.5, 17.0 Hz, 1H), 1.81 (m, 2H), 1.56 (dd, *J* = 5.5, 12.5 Hz, 1H), 1.21 (d, *J* = 6.0 Hz, 3H), 1.00 (d, *J* = 7.0 Hz, 3H), 0.78 (d, *J* = 7.0 Hz, 3H); **<sup>13</sup>C NMR** (100 MHz, C<sub>6</sub>D<sub>6</sub>)  $\delta$  162.9, 160.5, 157.6, 138.0 (d, *J* = 3 Hz, *JC*-F), 134.3, 130.1, 129.1, 128.9, 127.8, 125.7, 125.5, 125.4, 115.8, 115.6, 110.4, 77.0, 64.5, 59.2, 46.2, 31.9, 27.6, 21.3, 20.7, 18.7, 17.0; **FTIR** (neat) 2956, 2926, 1613, 1597, 1509, 1317, 1261, 1113, 828 cm<sup>-1</sup>; **HRMS** (ESI) Calcd for C<sub>25</sub>H<sub>32</sub>N<sub>2</sub>OF [M+H]<sup>+</sup>: 395.2499. Found: 395.2503.

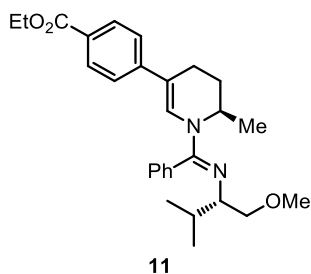


***N*-[(1*E*)-[(2*R*)-5-(3-Chlorophenyl)-2-methyl-3,4-dihydropyridin-1(2*H*)-yl](phenyl)methylene]-*N*-[(1*S*)-1-(methoxymethyl)-2-methylpropyl]amine (9):** The general procedure for the palladium-catalyzed arylation was followed with 0,5 mmol of **1** (150,0 mg). Purification by column chromatography on silica gel (packed with 1% Et<sub>3</sub>N in hexanes) using a gradient of 1% EtOAc in hexanes to 10% EtOAc in hexanes afforded the desired tetrahydropyridine derivative as a colorless oil (132 mg, 64%). **R<sub>f</sub>** = 0.70 (50% EtOAc in hexanes); [ $\alpha$ ]<sub>D</sub><sup>25</sup> = -207.3 (*c* = 1.01, CHCl<sub>3</sub>); **<sup>1</sup>H NMR** (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  7.47-7.40 (m, 3H), 7.28 (br s, 1H), 7.17 (br s, 1H), 7.17-6.94 (m, 4H), 6.79 (br s, 1H), 4.73 (br s, 1H), 3.48 (dd, *J* = 5.0, 9.5 Hz, 1H), 3.32 (dd, *J* = 7.0, 9.0 Hz, 1H), 3.28 (s, 3H), 2.98 (dt, *J* = 5.0, 7.0 Hz, 1H), 2.56-2.46 (m, 1H), 2.41-2.36 (m, 1H), 2.00-1.88 (m, 2H), 1.77-1.69 (m, 1H), 1.19 (d, *J* = 7.0 Hz, 3H), 0.89 (d, *J* = 7.0 Hz, 3H), 0.77 (d, *J* = 7.0 Hz, 3H);

$^{13}\text{C}$  NMR (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  156.9, 143.2, 134.4, 133.5, 129.5, 129.2, 128.8, 128.6, 126.4, 124.6, 123.6, 121.2, 109.2, 76.2, 63.7, 59.1, 45.8, 31.0, 27.1, 20.5, 20.2, 18.0, 16.8; FTIR (neat) 3061, 2926, 2871, 1613, 1585, 1315, 1199, 1112, 775, 701  $\text{cm}^{-1}$ ; HRMS (ESI) Calcd for  $\text{C}_{25}\text{H}_{32}\text{N}_2\text{OCl}$   $[\text{M}+\text{H}]^+$ : 411.2203. Found: 411.2199.



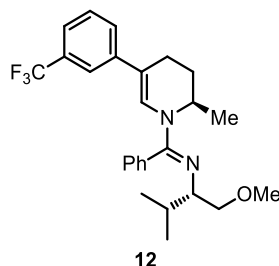
***N*-[(1*E*)-[(2*R*)-5-(3-Bromophenyl)-2-methyl-3,4-dihydropyridin-1(2*H*)-yl](phenyl)methylene]-*N*-[(1*S*)-1-(methoxymethyl)-2-methylpropyl]amine (10):** The general procedure for the palladium-catalyzed arylation was followed with 0,5 mmol of **1** (150,0 mg). Purification by column chromatography on silica gel (packed with 1%  $\text{Et}_3\text{N}$  in hexanes) using a gradient of 1%  $\text{EtOAc}$  in hexanes to 10%  $\text{EtOAc}$  in hexanes afforded the desired tetrahydropyridine derivative as a colorless oil (155 mg, 68%).  $R_f$  = 0.70 (50%  $\text{EtOAc}$  in hexanes);  $[\alpha]_D^{25} = -243.9$  ( $c$  = 1.14,  $\text{CHCl}_3$ );  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7.47-7.41 (m, 3H), 7.27-6.99 (m, 6H), 6.78 (br s, 1H), 4.72 (br s, 1H), 3.47 (dd,  $J$  = 5.0, 9.5 Hz, 1H), 3.32 (dd,  $J$  = 7.0, 9.5 Hz, 1H), 3.29 (s, 3H), 2.97 (dt,  $J$  = 5.0, 7.0 Hz, 1H), 2.49 (m, 1H), 2.37 (m, 1H), 1.95 (m, 2H), 1.73 (m, 1H), 1.18 (d,  $J$  = 6.5 Hz, 3H), 0.88 (d,  $J$  = 6.5 Hz, 3H), 0.76 (d,  $J$  = 6.5 Hz, 3H);  $^{13}\text{C}$  NMR (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  157.0, 143.6, 133.5, 129.8, 129.3, 128.8, 128.6, 127.5, 126.6, 126.5, 122.9, 121.7, 109.2, 76.2, 63.8, 59.1, 45.8, 31.0, 27.1, 20.5, 20.2, 18.0, 16.8; FTIR (neat) 2957, 1616, 1585, 1316, 1201  $\text{cm}^{-1}$ ; HRMS (ESI) Calcd for  $\text{C}_{25}\text{H}_{32}\text{N}_2\text{OBr}$   $[\text{M}+\text{H}]^+$ : 455.1698 and 457.1678. Found: 455.1694 and 457.1677.



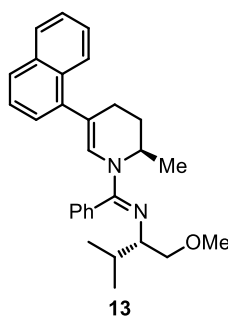
**Ethyl 4-((*R*)-1-((*E*)-((*S*)-1-methoxy-3-methylbutan-2-ylimino)(phenyl)methyl)-6-methyl-1,4,5,6-tetrahydropyridin-3-yl)benzoate (11):** The general procedure for the palladium-catalyzed arylation was followed with 0,5 mmol of **1** (150,0 mg). Purification by column chromatography on silica gel (packed with 1%  $\text{Et}_3\text{N}$  in hexanes) using a gradient of 1%  $\text{EtOAc}$  in hexanes to 30%  $\text{EtOAc}$  in hexanes afforded the desired tetrahydropyridine derivative as a yellow oil (153 mg, 68%).  $R_f$  = 0.40 (50%  $\text{EtOAc}$  in hexanes);  $[\alpha]_D^{25} = -186.2$  ( $c$  = 1.11,  $\text{CHCl}_3$ );  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{C}_6\text{D}_6$ )  $\delta$  8.06 (d,  $J$  = 8.5 Hz, 2H), 7.36 (br



s, 1H), 7.35-7.03 (m, 7H), 5.01 (br s, 1H), 4.13 (q,  $J = 7.0$  Hz, 2H), 3.41-3.36 (m, 2H), 3.17 (dt,  $J = 5.0, 7.5$  Hz, 1H), 3.10 (s, 3H), 2.28-2.24 (m, 1H), 2.13-2.08 (m, 1H), 1.80-1.71 (m, 2H), 1.56-1.52 (m, 1H), 1.20 (d,  $J = 7.0$  Hz, 3H), 1.00-0.96 (m, 6H), 0.76 (d,  $J = 6.5$  Hz, 3H);  $^{13}\text{C}$  NMR (100 MHz,  $\text{C}_6\text{D}_6$ )  $\delta$  166.8, 157.6, 146.3, 134.1, 130.6, 130.2, 128.9, 127.7, 127.6, 123.2, 110.3, 76.9, 64.6, 60.8, 59.2, 46.4, 31.9, 27.4, 20.6, 18.7, 17.1, 14.7; FTIR (neat) 2960, 1712, 1619, 1591, 1259, 1108, 848  $\text{cm}^{-1}$ ; HRMS (ESI) Calcd for  $\text{C}_{28}\text{H}_{37}\text{N}_2\text{O}_3$   $[\text{M}+\text{H}]^+$ : 449.2804. Found: 449.2799.

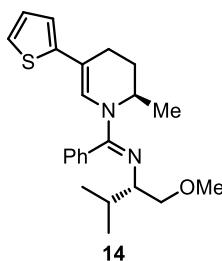


***N*-[(1*S*)-1-(Methoxymethyl)-2-methylpropyl]-*N*-[(1*E*)-[(2*R*)-2-methyl-5-[3-(trifluoromethyl)phenyl]-3,4-dihydropyridin-1(2*H*)yl](phenyl)methylene] amine (12):** The general procedure for the palladium-catalyzed arylation was followed with 0,5 mmol of **1** (150,0 mg). Purification by column chromatography on silica gel (packed with 1%  $\text{Et}_3\text{N}$  in hexanes) using a gradient of 1% EtOAc in hexanes to 20% EtOAc in hexanes afforded the desired tetrahydropyridine derivative as a pale yellow oil (123 mg, 55%).  $R_f = 0.30$  (50% EtOAc in hexanes);  $[\alpha]_D^{25} = -176.9$  ( $c = 0.95$ ,  $\text{CHCl}_3$ );  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7.46-7.41 (m, 3H), 7.32-7.16 (m, 6H), 6.84 (br s, 1H), 4.73 (br s, 1H), 3.46 (dd,  $J = 5.0, 9.5$  Hz, 1H), 3.32 (dd,  $J = 7.0, 9.5$  Hz, 1H), 3.27 (s, 3H), 2.97 (dt,  $J = 5.0, 7.0$  Hz, 1H), 2.53 (dddd,  $J = 1.5, 7.5, 11.5, 18.0$  Hz, 1H), 2.42 (m, 1H), 1.95 (m, 2H), 1.73 (m, 1H), 1.19 (d,  $J = 6.5$  Hz, 3H), 0.87 (d,  $J = 6.5$  Hz, 3H), 0.75 (d,  $J = 6.5$  Hz, 3H);  $^{13}\text{C}$  NMR (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  157.0, 142.0, 133.5, 130.8 (q,  $J = 33$  Hz,  $J_{\text{C-F}}$ ), 129.3, 128.9, 128.7, 126.7, 126.2, 124.5 (q,  $J = 271$  Hz,  $J_{\text{C-F}}$ ), 121.2 (q,  $J = 3$  Hz,  $J_{\text{C-F}}$ ), 120.0 (q,  $J = 3$  Hz,  $J_{\text{C-F}}$ ), 109.1, 76.2, 63.8, 59.1, 45.8, 31.0, 27.1, 20.4, 20.2, 18.0, 16.9; FTIR (neat) 2957, 2873, 1795, 1616, 1596, 1321, 1303, 1117, 699  $\text{cm}^{-1}$ ; HRMS (ESI) Calcd for  $\text{C}_{26}\text{H}_{32}\text{N}_2\text{OF}_3$   $[\text{M}+\text{H}]^+$ : 445.2467. Found: 445.2469

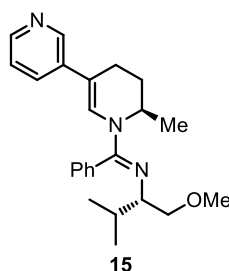


***N*-[(1*S*)-1-(Methoxymethyl)-2-methylpropyl]-*N*-[(1*E*)-[(2*R*)-2-methyl-5-(1-naphthyl)-3,4-dihydropyridin-1(2*H*)-yl](phenyl)methylene]amine (13):** The general procedure for

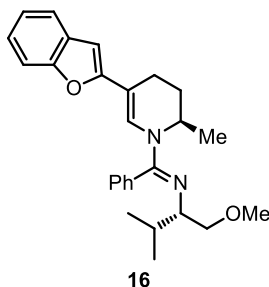
the palladium-catalyzed arylation was followed with 0,5 mmol of **1** (150,0 mg). Purification by column chromatography on silica gel (packed with 1% Et<sub>3</sub>N in hexanes) using a gradient of 5% EtOAc in hexanes to 15% EtOAc in hexanes afforded the desired tetrahydropyridine derivative as an orange oil (161 mg, 75%). **R<sub>f</sub>** = 0.55 (50% EtOAc in hexanes); **[α]<sub>D</sub><sup>25</sup>** = -225.8 (*c* = 0.94, CHCl<sub>3</sub>); **<sup>1</sup>H NMR** (400 MHz, C<sub>6</sub>D<sub>6</sub>) δ 8.17 (d, *J* = 11.0 Hz, 1H), 7.61 (d, *J* = 11.0Hz, 1H), 7.47 (d, *J* = 11.0 Hz, 1H), 7.36-7.09 (m, 6H), 7.12-6.84 (m, 3H), 6.61 (br s, 1H), 5.14 (br s, 1H), 3.50-3.43 (m, 2H), 3.22 (dt, *J* = 7.0, 9.5 Hz, 1H), 3.15 (s, 3H), 2.65 (dddd, *J* = 2.5, 7.0, 9.5, 18.0 Hz, 1H), 2.35-2.27 (m, 1H), 2.13-2.00 (m, 1H), 1.90-1.80 (m, 1H), 1.68-1.62 (m, 1H), 1.45 (d, *J* = 7.0 Hz, 3H), 1.07 (d, *J* = 6.5 Hz, 3H), 0.84 (d, *J* = 6.5 Hz, 3H); **<sup>13</sup>C NMR** (100 MHz, C<sub>6</sub>D<sub>6</sub>) δ 157.6, 141.6, 135.1, 134.3, 133.0, 129.9, 129.2, 129.0, 128,8, 128.5, 127.2, 126.6, 126.3, 126.1, 126.0, 111.7, 77.0, 64.3, 59.2, 46.2, 31.9, 28.0, 25.0, 20.7, 18.6, 17.3; **FTIR** (neat) 3057, 2926, 1612, 1596, 1346, 1275, 1113, 776, 702 cm<sup>-1</sup>; **HRMS** (ESI) Calcd for C<sub>29</sub>H<sub>35</sub>N<sub>2</sub>O [M+H]<sup>+</sup>: 427.2749. Found: 427.2755.



***N*-[(1*S*)-1-(Methoxymethyl)-2-methylpropyl]-*N*-[(1*E*)-[(2*R*)-2-methyl-5-thien-2-yl-3,4-dihydropyridin-1(2*H*)yl](phenyl)methylene]amine (**14**):** The general procedure for the palladium-catalyzed arylation was followed with 0,5 mmol of **1** (150,0 mg). Purification by column chromatography on silica gel (packed with 1% Et<sub>3</sub>N in hexanes) using a gradient of 1% EtOAc in hexanes to 20% EtOAc in hexanes afforded the desired tetrahydropyridine derivative as an intense yellow oil (88 mg, 46%). **R<sub>f</sub>** = 0.60 (50% EtOAc in hexanes); **[α]<sub>D</sub><sup>25</sup>** = -271.5 (*c* = 0.825, CHCl<sub>3</sub>); **<sup>1</sup>H NMR** (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7.51-7.37 (br m, 3H), 7.26 (br s, 1H), 7.14 (br s, 1H), 6.89-6.85 (m, 2H), 6.71 (br s, 1H), 6.67 (m, 1H), 4.72 (br s, 1H), 3.46 (dd, *J* = 5.0, 9.5 Hz, 1H), 3.33-3.26 (m, 4H), 2.97 (dt, *J* = 5.0, 7.0 Hz, 1H), 2.51-2.44 (m, 2H), 2.03-1.92 (m, 1H), 1.89-1.82 (m, 1H), 1.76-1.68 (m, 1H), 1.19 (d, *J* = 6.5 Hz, 3H), 0.88 (d, *J* = 6.5 Hz, 3H), 0.77 (d, *J* = 6.5 Hz, 3H); **<sup>13</sup>C NMR** (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 156.5, 146.3, 133.1, 128.9, 128.4, 128.2, 127.0, 124.5, 119.9, 118.4, 106.6, 75.8, 63.4, 58.8, 45.5, 30.6, 26.8, 21.1, 19.9, 17.6, 16.4; **FTIR** (neat) 3066, 2926, 2886, 1611, 1597, 1307, 1113, 702 cm<sup>-1</sup>; **HRMS** (ESI) Calcd for C<sub>23</sub>H<sub>31</sub>N<sub>2</sub>OS [M+H]<sup>+</sup>: 383.2157. Found: 383.2156.

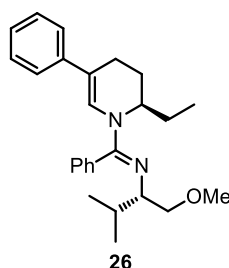


***N*-[(1*S*)-1-(Methoxymethyl)-2-methylpropyl]-*N*-[(1*E*)-[(2*R*)-6-methyl-5,6-dihydro-3,3-bipyridin-1(4*H*)yl](phenyl)methylene]amine (15):** The general procedure for the palladium-catalyzed arylation was followed with 0,5 mmol of **1** (150,0 mg), but 15 mol % of PdCl<sub>2</sub>(dppf)•CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (61.3 mg, 0.075 mmol, 0.15 equiv.) was used instead of 10 mol % of PdCl<sub>2</sub>(dppf)•CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (40.8 mg, 0.05 mmol, 0.10 equiv.). Purification by column chromatography on silica gel (packed with 1% Et<sub>3</sub>N in hexanes) using a gradient of 1% EtOAc in hexanes to 15% EtOAc in hexanes afforded the desired tetrahydropyridine derivative as an orange oil (62 mg, 32%). *R<sub>f</sub>* = 0.10 (50% EtOAc in hexanes); [α]<sub>D</sub><sup>25</sup> = -198.9 (*c* = 2.29, CHCl<sub>3</sub>); <sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 8.37 (d, *J* = 1.5 Hz, 1H), 8.26 (dd, *J* = 1.5, 5.0 Hz, 1H), 7.43-7.33 (m, 4H), 7.26 (br s, 1H), 7.16 (br s, 1H), 7.09 (ddd, *J* = 0.5, 5.0, 8.0 Hz, 1H), 6.80 (br s, 1H), 4.74 (br s, 1H), 3.46 (dd, *J* = 5.0, 9.5 Hz, 1H), 3.31 (dd, *J* = 7.0, 9.5 Hz, 1H), 3.27 (s, 3H), 2.96 (dt, *J* = 5.0, 7.0 Hz, 1H), 2.58-2.36 (m, 2H), 2.03-1.92 (m, 2H), 1.79-1.64 (m, 1H), 1.20 (d, *J* = 6.5 Hz, 3H), 0.87 (d, *J* = 6.5 Hz, 3H), 0.75 (d, *J* = 6.5 Hz, 3H); <sup>13</sup>C NMR (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 157.0, 145.9, 145.4, 136.7, 133.5, 130.3, 129.3, 129.0, 128.8, 126.5, 123.2, 107.3, 76.2, 63.8, 59.2, 45.8, 31.0, 27.1, 20.3, 20.2, 18.1, 16.9; FTIR (neat) 2955, 2887, 1614, 1597, 1579, 1323, 1266, 1200, 1113, 705 cm<sup>-1</sup>; HRMS (ESI) Calcd for C<sub>24</sub>H<sub>32</sub>N<sub>3</sub>O [M+H]<sup>+</sup>: 378.2545. Found: 378.2551.

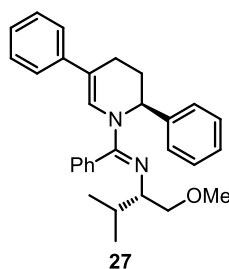


***N*-[(1*E*)-[(2*R*)-5-(1-Benzofuran-2-yl)-2-methyl-3,4-dihydropyridin-1(2*H*)-yl](phenyl)methylene]-*N*-[(1*S*)-1-(methoxymethyl)-2-methylpropyl]amine (16):** The general procedure for the palladium-catalyzed arylation was followed with 0,5 mmol of **1** (150,0 mg), but 15 mol % of PdCl<sub>2</sub>(dppf)•CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (61.3 mg, 0.075 mmol, 0.15 equiv.) was used instead of 10 mol % of PdCl<sub>2</sub>(dppf)•CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (40.8 mg, 0.05 mmol, 0.10 equiv.). Purification by column chromatography on silica gel (packed with 1% Et<sub>3</sub>N in hexanes) using a gradient of 1% EtOAc in hexanes to 30% EtOAc in hexanes afforded the desired tetrahydropyridine derivative as a intense yellow oil (106 mg, 50%). *R<sub>f</sub>* = 0.25 (50% EtOAc in hexanes); [α]<sub>D</sub><sup>25</sup> = -285.4 (*c* = 0.96, CHCl<sub>3</sub>); <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7.50-7.46 (m, 3H), 7.41-

7.37 (m, 2H), 7.25-7.05 (m, 5H), 6.26 (s, 1H), 4.85 (br s, 1H), 3.50 (dd,  $J = 5.0, 9.5$  Hz, 1H), 3.35 (dd,  $J = 7.0, 9.5$  Hz, 1H), 3.30 (s, 3H), 3.01 (dt,  $J = 5.0, 7.0$  Hz, 1H), 2.54-2.39 (m, 2H), 2.05-1.90 (m, 2H), 1.80-1.72 (m, 1H), 1.25 (d,  $J = 7.0$  Hz, 3H), 0.91 (d,  $J = 7.0$  Hz, 3H), 0.79 (d,  $J = 7.0$  Hz, 3H);  $^{13}\text{C}$  NMR (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  158.0, 156.9, 154.1, 133.1, 129.9, 129.3, 128.8, 128.6, 126.8, 122.6, 122.4, 119.5, 110.4, 76.1, 63.8, 59.1, 46.1, 31.0, 26.8, 20.2, 18.8, 18.0, 16.8; FTIR (neat) 3060, 2955, 2926, 2886, 1607, 1596, 1281, 1198, 1112, 732, 701  $\text{cm}^{-1}$ ; HRMS (ESI) Calcd for  $\text{C}_{27}\text{H}_{33}\text{N}_2\text{O}_2$   $[\text{M}+\text{H}]^+$ : 417.2542. Found: 417.2550.

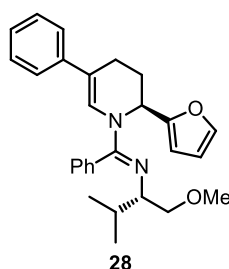


***N*-[(1*E*)-[(2*R*)-2-Ethyl-5-phenyl-3,4-dihydropyridin-1(2*H*)-yl](phenyl)methylene]-*N*-[(1*S*)-1-(methoxymethyl)-2-methylpropyl]amine (26)**: The general procedure for the palladium-catalyzed arylation was followed with 0,5 mmol of **23** (156.0 mg). Purification by column chromatography on silica gel (packed with 1%  $\text{Et}_3\text{N}$  in hexanes) using a gradient of 1%  $\text{EtOAc}$  in hexanes to 10%  $\text{EtOAc}$  in hexanes afforded the desired tetrahydropyridine derivative as a pale yellow oil (144 mg, 71%).  $R_f = 0.50$  (50%  $\text{EtOAc}$  in hexanes);  $[\alpha]_D^{25} = -210.7$  ( $c = 3.67$ ,  $\text{CHCl}_3$ );  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7.49-7.39 (m, 3H), 7.34-7.04 (m, 7H), 6.75 (br s, 1H), 4.67 (br s, 1H), 3.47 (dd,  $J = 5.0, 9.0$  Hz, 1H), 3.28 (dd,  $J = 7.0, 9.0$  Hz, 1H), 3.27 (s, 3H), 2.99 (dt,  $J = 5.0, 7.0$  Hz, 1H), 2.53-2.39 (m, 2H), 2.14-2.09 (m, 1H), 1.92-1.69 (m, 3H), 1.57-1.46 (m, 1H), 0.98 (t,  $J = 7.5$  Hz, 3H), 0.92 (d,  $J = 7.0$  Hz, 3H), 0.79 (d,  $J = 7.0$  Hz, 3H);  $^{13}\text{C}$  NMR (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  157.3, 141.2, 133.9, 129.1, 128.9, 128.7, 128.4, 125.9, 124.9, 123.4, 110.7, 76.2, 63.4, 59.1, 50.8, 30.9, 23.6, 23.5, 20.6, 20.3, 17.8, 10.8; FTIR (neat) 3005, 2895, 2881, 1619, 1589, 1231, 1121, 765, 705  $\text{cm}^{-1}$ ; HRMS (ESI) Calcd for  $\text{C}_{26}\text{H}_{35}\text{N}_2\text{O}$   $[\text{M}+\text{H}]^+$ : 391.2749. Found: 391.2745

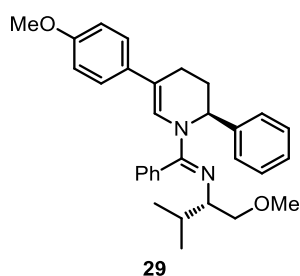


***N*-[(1*E*)-[(2*S*)-2,5-Diphenyl-3,4-dihydropyridin-1(2*H*)-yl](phenyl)methylene]-*N*-[(1*S*)-1-(methoxymethyl)-2-methylpropyl]amine (27)**: The general procedure for the palladium-catalyzed arylation was followed with 0,5 mmol of **24** (181.0 mg). Purification by column chromatography on silica gel (packed with 1%  $\text{Et}_3\text{N}$  in hexanes) using a gradient of 1%

EtOAc in hexanes to 10% EtOAc in hexanes afforded the desired tetrahydropyridine derivative as a white solid (161 mg, 73%).  $R_f = 0.50$  (50% EtOAc in hexanes);  $[\alpha]_D^{25} = -94.0$  ( $c = 0.70$ ,  $C_6H_6$ ), Litt  $[\alpha]_D^{25} = -91.9$  ( $c = 0.68$ ,  $C_6H_6$ )<sup>7b</sup>; **mp**: 84-85 °C, litt mp:<sup>7b</sup> 85-87 °C); **<sup>1</sup>H NMR** (400 MHz,  $C_6D_6$ )  $\delta$  7.65-6.91 (m, 16H), 5.50 (br s, 1H), 3.24 (dd,  $J = 3.0$ , 7.2 Hz, 1H), 2.99-2.84 (m, 5H), 2.38-2.17 (m, 4H), 1.68 (dh,  $J = 4.5$ , 6.5 Hz, 1H), 0.86 (d,  $J = 6.5$  Hz, 3H), 0.74 (d,  $J = 6.5$  Hz, 3H); **<sup>13</sup>C NMR** (100 MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$  156.9, 143.5, 141.1, 133.3, 128.6, 128.5, 128.3, 128.1, 126.6, 126.3, 126.1, 126.0, 125.0, 123.5, 112.0, 75.7, 63.6, 58.9, 54.1, 30.6, 28.0, 20.5, 20.2, 17.8; **FTIR** (neat) 3062, 2954, 2925, 1618, 1594, 1317, 1258, 1112, 751, 698  $cm^{-1}$ . The characterization corresponds to the data reported in the literature.<sup>7b</sup>

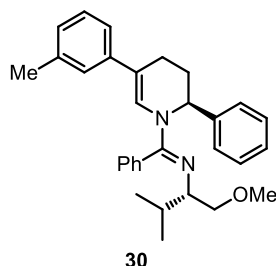


***N*-[(1*E*)-[(2*S*)-2-(2-Furyl)-5-phenyl-3,4-dihydropyridin-1(2*H*)-yl](phenyl)methylene]-*N*-[(1*S*)-1-(methoxymethyl)-2-methylpropyl]amine (28)**: The general procedure for the palladium-catalyzed arylation was followed with 0,5 mmol of **25** (176.0 mg). Purification by column chromatography on silica gel (packed with 1%  $Et_3N$  in hexanes) using a gradient of 1% EtOAc in hexanes to 10% EtOAc in hexanes afforded the desired tetrahydropyridine derivative as a pale yellow oil (158 mg, 73%).  $R_f = 0.85$  (50% EtOAc in hexanes);  $[\alpha]_D^{25} = -116.6$  ( $c = 1.04$ ,  $CHCl_3$ ); **<sup>1</sup>H NMR** (400 MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$  7.48-7.35 (m, 4H), 7.30 (br s, 1H), 7.24-7.05 (m, 7H), 6.28 (dd,  $J = 2.0$ , 3.5 Hz, 1H), 6.13 (dt,  $J = 1.0$ , 3.5 Hz, 1H), 5.65 (br s, 1H), 3.36 (dd,  $J = 5.0$ , 9.5 Hz, 1H), 3.16 (s, 3H), 3.13 (br m, 1H), 2.93 (dt,  $J = 5.0$ , 7.0 Hz, 1H), 2.46-2.24 (m, 3H), 2.15-2.05 (m, 1H), 1.78-1.67 (m, 1H), 0.87 (d,  $J = 7.0$  Hz, 3H), 0.76 (d,  $J = 7.0$  Hz, 3H); **<sup>13</sup>C NMR** (100 MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$  156.8, 155.3, 141.1, 140.9, 133.3, 129.0, 128.8, 128.4, 125.2, 123.7, 112.0, 110.3, 106.2, 75.9, 63.8, 59.1, 49.2, 30.8, 25.5, 21.4, 20.3, 18.0; **FTIR** (neat) 3005, 2895, 2881, 1619, 1589, 1231, 1121, 765, 705  $cm^{-1}$ ; **HRMS** (ESI) Calcd for  $C_{28}H_{33}N_2O_2$   $[M+H]^+$ : 429.2542. Found: 429.2536.

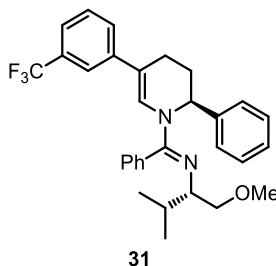


***N*-[(1*S*)-1-(Methoxymethyl)-2-methylpropyl]-*N*-[(1*E*)-[(2*S*)-5-(4-methoxyphenyl)-2-phenyl-3,4-dihydropyridin-1(2*H*)-yl](phenyl)methylene]amine (29)**: The general

procedure for the palladium-catalyzed arylation was followed with 0,5 mmol of **24** (181.0 mg). Purification by column chromatography on silica gel (packed with 1% Et<sub>3</sub>N in hexanes) using a gradient of 1% EtOAc in hexanes to 20% EtOAc in hexanes afforded the desired tetrahydropyridine derivative as a yellow oil (192 mg, 83%). **R<sub>f</sub>** = 0.15 (50% EtOAc in hexanes); **[α]<sub>D</sub><sup>25</sup>** = -111.9 (*c* = 0.95, C<sub>6</sub>H<sub>6</sub>), Litt **[α]<sub>D</sub><sup>25</sup>** = -114.1 (*c* = 1.01, C<sub>6</sub>H<sub>6</sub>)<sup>7b</sup>; **<sup>1</sup>H NMR** (400 MHz, C<sub>6</sub>D<sub>6</sub>) δ 7.47 (br s, 1H), 7.31-6.87 (m, 12H), 6.67 (d, *J* = 8.5 Hz, 2H), 5.77 (br s, 1H), 3.35-3.25 (m, 4H), 3.19-3.03 (m, 2H), 2.95 (s, 3H), 2.23-1.73 (m, 5H), 1.06 (d, *J* = 6.5 Hz, 3H), 0.84 (d, *J* = 6.5 Hz, 3H); **<sup>13</sup>C NMR** (100 MHz, C<sub>6</sub>D<sub>6</sub>) δ 158.5, 157.5, 144.3, 134.5, 134.4, 130.0, 128.9, 128.7, 128.6, 126.9, 126.8, 125.4, 125.1, 114.6, 112.9, 76.6, 64.5, 59.1, 55.1, 31.6, 28.6, 21.4, 20.7, 18.6; **FTIR** (neat) 3062, 2953, 1615, 1597, 1511, 1321, 1244, 1112, 700 cm<sup>-1</sup>. The characterization corresponds to the data reported in the literature.<sup>7b</sup>



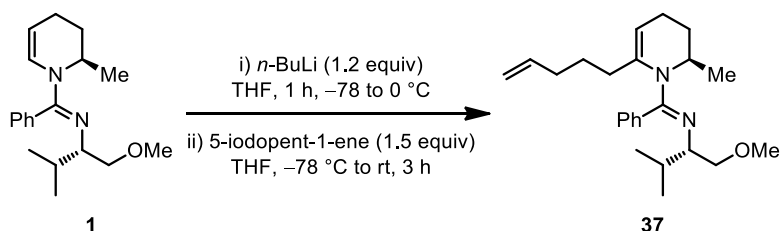
***N*-[(1*S*)-1-(Methoxymethyl-2-methylpropyl)]-*N*-[(1*E*)-[(2*S*)-5-(3-methylphenyl)-2-phenyl-3,4-dihydropyridin-1(2*H*)-yl]](phenyl)methylene]amine (**30**):** The general procedure for the palladium-catalyzed arylation was followed with 0,5 mmol of **24** (181.0 mg). Purification by column chromatography on silica gel (packed with 1% Et<sub>3</sub>N in hexanes) using a gradient of 1% EtOAc in hexanes to 20% EtOAc in hexanes afforded the desired tetrahydropyridine derivative as a yellow oil (171 mg, 75%). **R<sub>f</sub>** = 0.80 (50 % EtOAc in hexanes); **[α]<sub>D</sub><sup>25</sup>** = -89.3 (*c* = 1.03, CHCl<sub>3</sub>); **<sup>1</sup>H NMR** (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7.52-6.92 (m, 15H), 5.58 (br s, 1H), 3.28 (br s, 1H), 3.03 (br s, 3H), 2.93-2.89 (m, 1H), 2.41-2.19 (m, 4H), 2.31 (s, 3H), 1.75-1.67 (m, 1H), 0.89 (d, *J* = 7.0 Hz, 3H), 0.78 (d, *J* = 7.0 Hz, 3H); **<sup>13</sup>C NMR** (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 156.6, 143.3, 140.9, 137.6, 133.2, 128.7, 128.4, 128.2, 128.1, 127.9, 126.1, 125.9, 124.3, 120.4, 111.9, 75.5, 63.4, 58.6, 54.2, 30.4, 27.8, 21.4, 20.4, 20.0, 17.5; **FTIR** (neat) 2955, 1620, 1597, 1322, 1273, 1208, 1113, 778, 699 cm<sup>-1</sup>; **HRMS** (ESI) Calcd for C<sub>31</sub>H<sub>37</sub>N<sub>2</sub>O [M+H]<sup>+</sup>: 453.2906. Found: 453.2911.



***N*-[(1*S*)-1-(Methoxymethyl-2-methylpropyl)]-*N*-[(1*E*)-phenyl[(2*S*)-2-phenyl-5-(3-(trifluoromethyl)phenyl)]-3,4-dihydropyridin-1(2*H*)-yl](phenyl)methylene]amine (31) :**

The general procedure for the palladium-catalyzed arylation was followed with 0,5 mmol of **24** (181.0 mg). Purification by column chromatography on silica gel (packed with 1% Et<sub>3</sub>N in hexanes) using a gradient of 1% EtOAc in hexanes to 20% EtOAc in hexanes afforded the desired tetrahydropyridine derivative as a colorless oil (147 mg, 58%). *R<sub>f</sub>* = 0.70 (50% EtOAc in hexanes); [ $\alpha$ ]<sub>D</sub><sup>25</sup> = -109.5 (*c* = 1.37, CHCl<sub>3</sub>); <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  7.45-7.18 (m, 15H), 5.54 (br s, 1H), 3.30-3.26 (m, 1H), 3.02 (s, 3H), 2.97-2.89 (m, 2H), 2.38-2.16 (m, 4H), 1.69 (dh, *J* = 5.0, 6.5 Hz, 1H), 0.87 (d, *J* = 6.5 Hz, 3H), 0.77 (d, *J* = 6.5 Hz, 3H); <sup>13</sup>C NMR (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  156.9, 143.2, 141.9, 133.2, 130.8 (q, *J* = 31 Hz, *JC-F*), 128.9, 128.8, 128.7, 128.3, 126.7 (q, *J* = 229 Hz, *JC-F*), 126.6, 126.4, 126.1, 125.9, 121.4 (q, *J* = 13 Hz, *JC-F*), 120.2 (q, *J* = 13 Hz, *JC-F*), 110.7, 75.8, 63.9, 58.9, 30.7, 28.0, 20.4, 20.2, 17.9; FTIR (neat) 3062, 3028, 2956, 2926, 2887, 1620, 1598, 1318, 1162, 1120, 1074, 697 cm<sup>-1</sup>; HRMS (ESI) Calcd for C<sub>31</sub>H<sub>34</sub>F<sub>3</sub>N<sub>2</sub>O [M+H]<sup>+</sup>: 507.2623. Found: 507.2613.

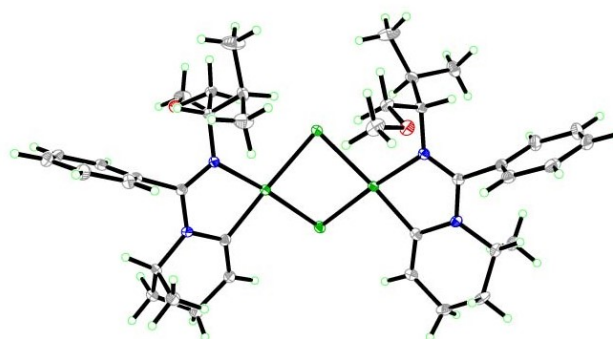
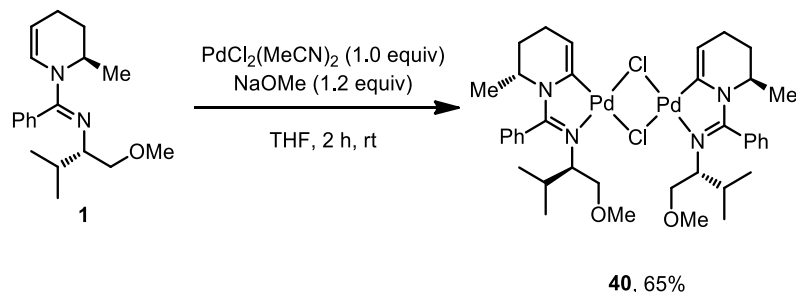
**$\alpha$ -Lithiation of 1,2,3,4-tetrahydropyridine **1** toward the synthesis of a 2,6-disubstituted 1,2,3,4-tetrahydropyridine (**37**)**



***N*-(2-Pyridinylmethyl)benzamide (**37**):** To a flame-dried 5 mL microwave glass reactor (Biotage ® 2-5 mL vials) equipped with a magnetic stir bar was added (**1**) (300.1 mg, 1.0 mmol, 1.0 equiv) and the vial was capped with a 14 mm rubber septum. Then, the vial was purged with argon (10 min) and the dihydropyridine was diluted with anhydrous THF (4.0 mL, 0.25 M). The reaction flask was then cooled to -78 °C using an acetone/dry ice cooling bath and a solution of *n*-BuLi in hexanes (1.2 mmol, 1.2 equiv) was added dropwise to the reaction. The reaction was stirred from -78 °C to 0 °C over the course of 1 hour. The reaction turned gradually from a yellow solution to a red/brown solution over the course of the reaction. In a separate 10 mL flame-dried round bottom flask equipped with a magnetic stirbar was added 5-iodopent-1-ene (273.0 mg, 1.5 mmol, 1.5 equiv). The iodide was diluted with anhydrous THF (1.0 mL, 1.0 M) and the solution was transferred to the reaction dropwise at -78 °C. The flask was rinsed with anhydrous THF (0.5 mL, 2.0 M) and the solvent was transferred to the reaction. The reaction was slowly heated to room temperature over the course of 3 hours. The reaction was then quenched by addition of a saturated solution of sodium bicarbonate (NaHCO<sub>3</sub>) (1.0 mL). The biphasic solution was transferred to a 30 mL extraction funnel and DCM was added (~15 mL). The layers were separated and the aqueous layer was extracted with DCM (3x). The organic layers were

combined, dried over Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, filtered over a sintered funnel, and evaporated to dryness. The oily residue was then directly flashed using a gradient of 100% Hexanes to 30% EtOAc in hexanes over a 40 g Grace Reveleris column using 45 mL/min flow, and injecting the crude on a silica gel precolumn pad. The column was pre-equilibrated with 100% Hexanes. The fractions containing pure product were combined and concentrated. The product (**37**) was recuperated as a translucent oil (163.0 mg, 52% Yield). **R<sub>f</sub>**: 0.75 (20% EtOAc in Hexanes); [ $\alpha$ ]<sub>D</sub><sup>25</sup>: +19.3 (*c* 1.51, CDCl<sub>3</sub>); **<sup>1</sup>H NMR** (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz):  $\delta$  7.43-7.37 (m, 3H), 7.34-7.25 (br m, 2H), 5.92 (dt, *J* = 5.5, 11.5 Hz, 1H), 5.46 (dd, *J* = 6.0, 12.0 Hz, 1H), 5.17-5.08 (m, 1H), 4.93 (dd, *J* = 4.0, 5.5 Hz, 1H), 3.60 (dd, *J* = 5.0, 9.5 Hz, 1H), 3.51 (dd, *J* = 7.5, 9.5 Hz, 1H), 3.40 (s, 3H), 3.24 (dt, *J* = 5.0, 7.5 Hz, 1H), 1.72-1.64 (m, 1H), 1.19 (d, *J* = 6.5 Hz, 3H), 0.80 (d, *J* = 7.0 Hz, 3H), 0.64 (d, *J* = 7.0 Hz, 3H); **<sup>13</sup>C NMR** (CDCl<sub>3</sub>, 100 MHz):  $\delta$  155.8 (d, *J* = 2.5 Hz, *J*<sub>C-F</sub>), 151.2 (d, *J* = 267.0 Hz, *J*<sub>C-F</sub>), 132.8 (d, *J* = 3.0 Hz, *J*<sub>C-F</sub>), 128.5, 127.7, 126.9, 120.5 (d, *J* = 5.0 Hz, *J*<sub>C-F</sub>), 120.2 (d, *J* = 4.0 Hz, *J*<sub>C-F</sub>), 85.3 (d, *J* = 25.0 Hz, *J*<sub>C-F</sub>), 75.6, 63.1, 58.9, 52.3 (d, *J* = 1.5 Hz, *J*<sub>C-F</sub>), 30.9, 19.6, 17.6, 17.2; **FTIR** (cm<sup>-1</sup>) (neat): 2961, 2929, 2874, 1677, 1630, 1386, 1259, 1198, 1113; **HRMS** (ESI, Pos): calcd for C<sub>19</sub>H<sub>26</sub>N<sub>2</sub>O [M+H]<sup>+</sup>: 317.2024 *m/z*, found: 317.2021 *m/z*.

#### Formation of the palladacycle dimer (**40**) from 1,2,3,4-tetrahydropyridine **1**

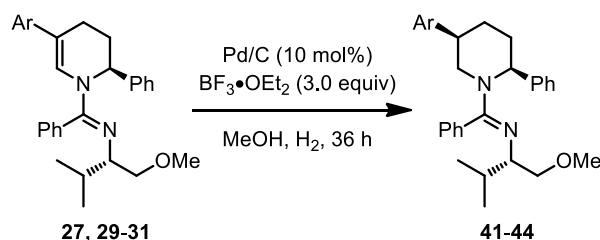


**Chloro{6-methyl-1-[(*E*)-(methylimino)(phenyl)methyl]-1,4,5,6-tetrahydropyridin-2-yl}palladium dimer (**40**):** A round bottom flask was charged with tetrahydropyridine **1** (1.13 g, 3.80 mmol, 1.0 equiv.), Pd(PhCN)<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (1.451 g, 3.80 mmol, 1.0 equiv), THF (24.0 mL, 0.16 M) and a stir bar. The dark brown solution was chilled to 0 °C and solid MeONa (250.0 mg, 4.56 mmol, 1.2 equiv) was added to the reaction mixture. The reaction slowly turned orange and after 1 h at 0 °C the ice bath was removed. After 1.5 h at room temperature, the reaction mixture became bright yellow, Et<sub>2</sub>O (5 mL) was slowly added and

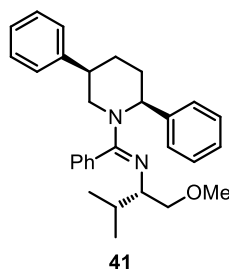


a yellow solid crashed out of solution. The yellow solid was filtered on a Büchner and washed with Et<sub>2</sub>O to afford **40** as a yellow solid (572.3 mg, 65%) **mp**: 123 °C. **R<sub>f</sub>** = 0.3 (50% EtOAc/Hexanes). After 6 h in solution in CDCl<sub>3</sub> the diastereomeric mixture of dimers mostly dissociated into a monomer, which is characterized as follow: **<sup>1</sup>H NMR** (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7.03-6.93 (br m, 5H), 5.61-5.57 (br m, 1H), 4.32 (br t, *J* = 8.5 Hz, 1H), 3.51-3.47 (m, 1H), 3.20 (br s, 3H), 3.01 (br s, 1H), 2.93-2.86 (br m, 2H), 2.02-1.95 (m, 1H), 1.87-1.83 (m, 1H), 1.51-1.44 (m, 1H), 1.05 (d, *J* = 7.0 Hz, 3H), 0.91-0.77 (m, 4H), 0.73 (d, *J* = 7.0 Hz, 3H); **<sup>13</sup>C NMR** (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 165.6, 140.4, 128.4, 127.9, 127.3, 127.1, 110.1, 74.7, 67.5, 58.1, 48.3, 28.6, 26.3, 20.7, 19.4, 18.6, 16.8; **FTIR** (film) 2926, 1612, 1544, 1499, 1455, 1277, 1107 cm<sup>-1</sup>; **LRMS** (APCI) Calcd for C<sub>38</sub>H<sub>55</sub>Cl<sub>2</sub>N<sub>4</sub>Pd<sub>2</sub>O<sub>2</sub> (M+H)<sup>+</sup>: 880.1. Found: 880.1 (and 446.1 for monomeric form).

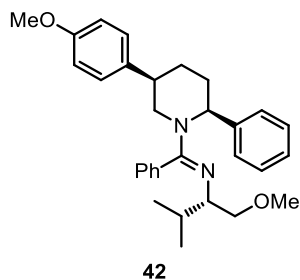
**General procedure for the hydrogenation of 5-aryl-2-substituted 1,2,3,4-tetrahydropyridines to form 2,5-*cis*-disubstituted piperidones (41-44).**



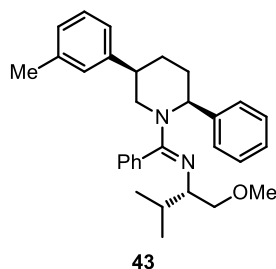
To a 25 mL round bottom flask was added the 5-aryl-2-substituted 1,2,3,4-tetrahydropyridine (0.100 mmol, 1.0 equiv). Then, Pd/C 10 %wt (12.8 mg, 0.012 mmol, 0.12 equiv) added to the round bottom flask in one portion. The mixture was diluted with methanol (1 mL) and boron trifluoride diethyl etherate (42.6 mg, 37 μL, 0.300 mmol, 3.0 equiv). The solution was stirred for 5 minutes and then the flask was flushed with hydrogen flow for 5 minutes. The flask was then sealed with a septa and the solution was stirred for 36 hours under 1 atmosphere of hydrogen. Then, the flask was purged with air and filtered onto a pad of celite. The celite cake was washed with methanol (2 x 10 mL) and the filtrate was evaporated to dryness. The residue was purified by column chromatography on silica gel (packed with 5% AcOH in CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>) using a gradient of 1% MeOH/ 5% AcOH in CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> to 10% MeOH/5% AcOH in CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>. The fractions containing the piperidine derivative were collected in an erlenmeyer flask and the flask was cooled to 0 °C. Then, (2 M) NaOH was added dropwise until pH shown to be basic (~pH = 10). The biphasic system was poured in an extraction funnel and the organic layer was separated. The basic aqueous phase was extracted with CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (1 x 30 mL) and the organic layers were combined, washed with brine, dried over Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, filtrated and evaporated to dryness to afford pure piperidine derivative.



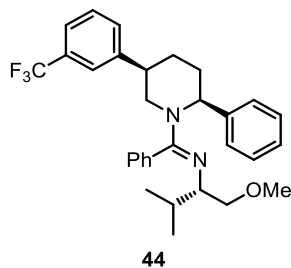
***N*-[(1*E*)-[(2*S*,5*R*)-2,5-Diphenylpiperidin-1-yl](phenyl)methylene]-*N*-[(1*S*)-1-(methoxymethyl)-2-methylpropyl]amine (41):**<sup>7</sup> The general procedure for the hydrogenation of 1,2,3,4-tetrahydropyridines was followed with 0,1 mmol of **27** (44 mg) and it afforded the desired tetrahydropyridine derivative as a yellow oil (42 mg, 98%, 6:1 *d.r*).  $R_f = 0.15$  (50% EtOAc in hexanes);  $[\alpha]_D^{25} = -70.3$  ( $c = 0.96$ , C<sub>6</sub>H<sub>6</sub>), Litt :  $[\alpha]_D^{25} = -69.3$  ( $c = 0.88$ , C<sub>6</sub>H<sub>6</sub>)<sup>7b</sup>; **<sup>1</sup>H NMR** (400 MHz, C<sub>6</sub>D<sub>6</sub>)  $\delta$  For major diastereoisomer: 7.47 (br s, 1H), 7.31-6.87 (m, 12H), 6.67 (d,  $J = 8.5$  Hz, 2H), 5.77 (br s, 1H), 3.35-3.25 (m, 4H), 3.19-3.03 (m, 2H), 2.95 (s, 3H), 2.23-1.73 (m, 5H), 1.06 (d,  $J = 6.5$  Hz, 3H), 0.84 (d,  $J = 6.5$  Hz, 3H); **<sup>13</sup>C NMR** (100 MHz, C<sub>6</sub>D<sub>6</sub>)  $\delta$  For major diastereoisomer: 161.2, 144.5, 141.7, 135.5, 128.9, 128.8, 128.7, 128.6, 128.4, 127.5, 127.4, 126.6, 77.0, 63.9, 58.9, 48.8, 32.0, 31.6, 27.5, 23.1, 20.6, 18.4, 14.4; **FTIR** (neat) 3058, 3026, 2925, 2867, 1614, 1595, 1493, 1446, 1323, 1128, 1112, 699 cm<sup>-1</sup>. The characterization corresponds to the data reported in the literature.<sup>7b</sup>



***N*-[(1*S*)-1-(Methoxymethyl)-2-methylpropyl]-*N*-[(1*E*)-[(2*S*,5*R*)-5-(4-methoxyphenyl)-2-phenylpiperidin-1-yl](phenyl)methylene]amine (42):**<sup>7</sup> The general procedure for the hydrogenation of 1,2,3,4-tetrahydropyridines was followed with 0,1 mmol of **29** (47.0 mg) and it afforded the desired tetrahydropyridine derivative as a yellow oil (36 mg, 76%, 5:1 *d.r*).  $R_f = 0.10$  (75% EtOAc in hexanes);  $[\alpha]_D^{25} = -62.1$  ( $c = 0.88$ , C<sub>6</sub>H<sub>6</sub>); Litt :  $[\alpha]_D^{25} = -58.7$  ( $c = 1.09$ , C<sub>6</sub>H<sub>6</sub>)<sup>7b</sup>; **<sup>1</sup>H NMR** (400 MHz, C<sub>6</sub>D<sub>6</sub>)  $\delta$  For major diastereoisomer: 7.47 (br s, 1H), 7.31-6.87 (m, 12H), 6.67 (d,  $J = 8.5$  Hz, 2H), 5.77 (br s, 1H), 3.35-3.25 (m, 4H), 3.19-3.03 (m, 2H), 2.95 (s, 3H), 2.23-1.73 (m, 5H), 1.06 (d,  $J = 6.5$  Hz, 3H), 0.84 (d,  $J = 6.5$  Hz, 3H); **<sup>13</sup>C NMR** (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  For major diastereoisomer: 142.1, 136.9, 135.9, 129.2, 128.7, 128.6, 127.9, 126.9, 114.5, 77.3, 64.2, 59.2, 55.1, 49.6, 42.4, 32.0, 28.1, 20.9, 18.8; **FTIR** (neat) 3059, 3027, 2952, 2926, 2869, 1613, 1595, 1512, 1247, 1112, 825, 701 cm<sup>-1</sup>. The characterization corresponds to the data reported in the literature.<sup>7b</sup>



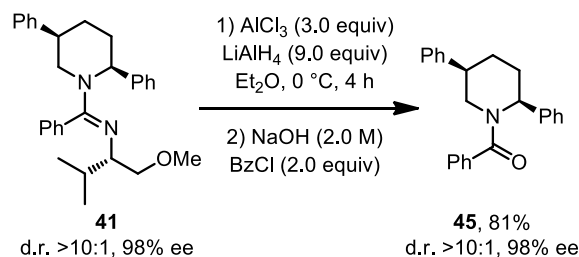
***N*-[(1*S*)-1-(Methoxymethyl-2-methylpropyl)-*N*-[(1*E*)-[(2*S*,5*R*)-5-(3-methylphenyl)-2-phenylpiperidin-1-yl](phenyl)methylene]amine (43):** The general procedure for the hydrogenation of 1,2,3,4-tetrahydropyridines was followed with 0,1 mmol of **30** (45.0 mg) and it afforded the desired tetrahydropyridine derivative as a yellow oil (41 mg, 90%, 5:1 *d.r.*).  $R_f = 0.20$  (50% EtOAc in hexanes);  $[\alpha]_D^{25} = -48.4$  ( $c = 0.86$ ,  $\text{CHCl}_3$ );  $^1\text{H NMR}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  For major diastereoisomer: 7.41-7.31 (m, 8H), 7.22-6.81 (m, 7H), 6.13 (br s, 1H), 4.21 (br s, 1H), 3.39 (dd,  $J = 7.0, 12.5$  Hz, 1H), 3.22 (s, 3H), 3.21 (m, 1H), 2.89 (dt,  $J = 7.0, 9.5$  Hz, 1H), 2.84-2.76 (m, 2H), 2.34 (m, 1H), 2.23 (s, 3H), 2.11-1.67 (m, 4H), 0.87 (d,  $J = 8.5$  Hz, 3H), 0.81 (d,  $J = 8.5$  Hz, 3H);  $^{13}\text{C NMR}$  (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  For major diastereoisomer: 161.0, 144.3, 141.4, 137.9, 135.0, 128.6, 128.3, 127.8, 127.6, 127.1, 126.5, 126.2, 125.0, 124.2, 76.4, 63.3, 59.0, 48.3, 42.5, 30.8, 29.8, 27.3, 21.5, 20.3, 18.1; **FTIR** (neat) 3025, 2923, 1614, 1595, 1445, 1324, 1113, 729, 700  $\text{cm}^{-1}$ . **HRMS** (ESI) Calcd for  $\text{C}_{31}\text{H}_{39}\text{N}_2\text{O}$   $[\text{M}+\text{H}]^+$ : 455.3062. Found: 455.3075.



***N*-[(1*S*)-1-(Methoxymethyl-2-methylpropyl)-*N*-[(1*E*)-phenyl{(2*S*,5*R*)-2-phenyl-5-[3-(trifluoromethyl)phenyl]piperidin-1-yl}methylene]amine (44):** The general procedure for the hydrogenation of 1,2,3,4-tetrahydropyridines was followed with 0,1 mmol of **31** (51 mg) and it afforded the desired tetrahydropyridine derivative as a yellow oil (42 mg, 81%, 4:1 *dr.*).  $R_f = 0.30$  (50% EtOAc in hexanes);  $[\alpha]_D^{25} = -59.4$  ( $c = 2.49$ ,  $\text{CHCl}_3$ );  $^1\text{H NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  For major diastereoisomer: 7.43-7.19 (m, 14H), 5.15 (br s, 1H), 3.44 (dd,  $J = 5.0, 9.5$  Hz, 1H), 3.29 (s, 3H), 3.29-3.26 (m, 1H), 2.99-2.94 (m, 2H), 2.80 (dd,  $J = 12.5, 13.0$  Hz, 1H), 2.48-2.44 (m, 1H), 2.08-1.72 (m, 4H), 0.92 (d,  $J = 7.0$  Hz, 3H), 0.80 (d,  $J = 7.0$  Hz, 3H);  $^{13}\text{C NMR}$  (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  For major diastereoisomer: 160.7, 144.9, 140.7, 134.5, 130.2, 128.5, 128.4, 128.2, 127.3, 126.9 (q,  $J = 234$  Hz,  $J_{\text{C-F}}$ ), 126.7, 123.7 (q,  $J = 13$  Hz,  $J_{\text{C-F}}$ ), 122.9 (q,  $J = 13$  Hz,  $J_{\text{C-F}}$ ), 122.6, 122.4, 77.1, 76.1, 63.1, 58.7, 47.8, 41.8, 30.6, 29.6, 26.7, 20.0, 17.8; **FTIR** (neat) 3060, 2926, 2869, 1615, 1596, 1446, 1328, 1163,

1122, 1074, 731, 700  $\text{cm}^{-1}$ ; **HRMS** (ESI) Calcd for  $\text{C}_{31}\text{H}_{36}\text{F}_3\text{N}_2\text{O}$   $[\text{M}+\text{H}]^+$ : 509.2780. Found: 509.2766.

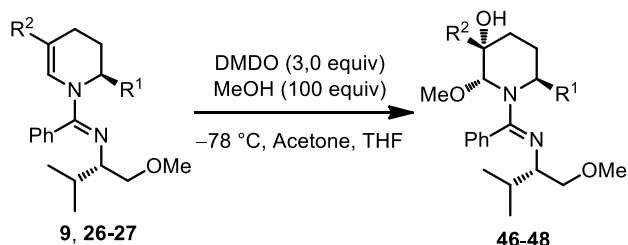
**Procedure for the cleavage of the amidine affording ((2*S*,5*R*)-2,5-diphenyl piperidin-1-yl)(phenyl)methanone (**45**).**



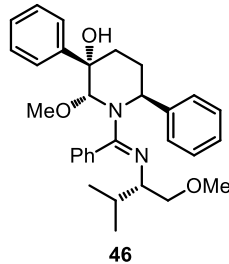
$\text{AlCl}_3$  (40.1 mg, 0.3 mmol, 3.0 equiv) was added to a 25 mL round bottom flask and it was diluted with 15 mL of anhydrous  $\text{Et}_2\text{O}$ . The flask was cooled to  $0\text{ }^\circ\text{C}$  and the solution was stirred for 5 minutes. To a separate 100 mL round bottom flask,  $\text{LiAlH}_4$  (34.1 mg, 0.9 mmol, 9.0 equiv) was added in 15 mL of anhydrous  $\text{Et}_2\text{O}$ . This flask was stirred for 5 minutes at  $0\text{ }^\circ\text{C}$ . Then, at  $0\text{ }^\circ\text{C}$ , the solution containing  $\text{AlCl}_3$  was cannulated dropwise, over 5 minutes, in the solution containing  $\text{LiAlH}_4$ . The resulting white suspension was stirred at  $0\text{ }^\circ\text{C}$  for 30 minutes. The *cis*-5-phenyl-1,2,3,4-tetrahydropyridine **41** (44 mg, 0.1 mmol, 1.0 equiv) was diluted in 5 mL of anhydrous dichloromethane and it was then added to the  $\text{AlH}_3$  solution. The flask was slowly heated to room temperature and stirred for 4 hours. The reaction was quenched using  $\text{NaOH}$  1 M (10 mL) at  $0\text{ }^\circ\text{C}$ . Then, benzoyl chloride (30.9 mg, 0.22 mmol, 2.2 equiv) was added to the biphasic solution. The solution was stirred for 3 hours at room temperature. The biphasic mixture was transferred into a 125 mL separation funnel and the layers were separated. The water layer was extracted with dichloromethane (2 x 20 mL) and the organic layers were combined. The organic layer was then washed with a saturated  $\text{NaCl}$  solution, dried over  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , filtered and evaporated to dryness. The residue was then purified by flash chromatography over silica gel using a gradient of 5 %  $\text{EtOAc}$  in hexanes to 40%  $\text{EtOAc}$  in hexanes to afford **45** as a colorless oil (26 mg, 81% Yield, 98% ee). SFC analysis of the product on a chiral stationary phase (Chiralpak ADH 10 cm, 10%  $\text{MeOH}$ , 30 min, 3 mL/min, 151 bar,  $40\text{ }^\circ\text{C}$  isotherm) (*S*)-**45**  $t_r = 7.5$  min, (*R*)-**45**  $t_r = 15.4$  min.  $R_f = 0.60$  (30%  $\text{EtOAc}$  in hexanes);  $[\alpha]_D^{25} = -57.8$  ( $c = 0.96$ ,  $\text{CHCl}_3$ );  $^1\text{H NMR}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7.52-7.16 (m, 14H), 6.95 (d,  $J = 9.0$  Hz, 1H), 6.22-6.19 and 5.15-5.12 (m, 1H, rotamers), 4.83 and 3.70 (dd,  $J = 1.5, 9.0$  Hz, 1H, rotamers), 3.07-2.69 (m, 2H), 2.67 and 2.50 (dd,  $J = 1.5, 13.5$  Hz, 1H, rotamers), 2.18-1.71 (m, 3H);  $^{13}\text{C NMR}$  (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  171.8 and 171.4 (rotamers), 143.1 and 142.6 (rotamers), 138.7 and 138.6 (rotamers), 136.5 and 136.4 (rotamers), 129.8, 129.2 and 129.1 (rotamers), 128.8, 128.7 and 128.6 (rotamers), 127.2, 127.0, 126.9 and 126.8 (rotamers), 126.5 and 126.4 (rotamers), 57.0 and 50.5 (rotamers), 44.5 and 44.0 (rotamers), 42.7, 29.2 and 27.4 (rotamers), 27.1 and 26.9 (rotamers); **FTIR** (neat) 3027, 2931, 1630, 1601, 1494,

1446, 1421, 1263, 750, 730, 698  $\text{cm}^{-1}$ ; **HRMS** (ESI) Calcd for  $\text{C}_{24}\text{H}_{24}\text{NO}$   $[\text{M}+\text{H}]^+$ : 342.1858. Found: 342.1854.

**General procedure for the formation of 3-aryl-3-piperidinols from 5-aryl-2-substituted 1,2,3,4-tetrahydropyridines (46-48).**

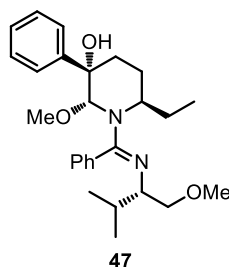


The 5-aryl-2-substituted 1,2,3,4-tetrahydropyridine derivative (**9**, **26** or **41**) (0.1 mmol, 1.0 equiv) was dissolved in 1.0 mL of dry THF in a 10 mL round bottom flask. Then, 400  $\mu\text{L}$  of dry methanol (0.320 g, 10 mmol, 100 equiv) was added and the mixture was cooled to  $-78\text{ }^\circ\text{C}$ . A solution of dimethyldioxirane (3.33 mL of a 0.09 M solution in acetone, 0.30 mmol, 3.0 equiv) was added in  $\sim 2$  minutes using a syringe. Then, the mixture was stirred for 3 hours at  $-78\text{ }^\circ\text{C}$  and concentrated under reduced pressure. The residue was further purified by flash chromatography on silica gel by using a gradient of 10 % EtOAc in hexanes to 50 % EtOAc in hexanes containing 1 %  $\text{Et}_3\text{N}$ .

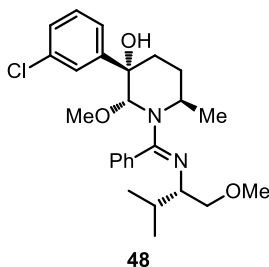


**(2*R*,3*S*,6*S*)-2-Methoxy-1-((*E*)-((*S*)-1-methoxy-3-methylbutan-2-ylimino)(phenyl)**

**methyl)-3,6-diphenylpiperidin-3-ol (46):** The general procedure for the formation of 3-aryl-3-piperidinols was followed with **27** (44.0 mg). Purification by column chromatography on silica gel afforded the desired 3-aryl-3-piperidinol derivative as a colorless oil (42.3 mg, 87%).  $R_f = 0.10$  (50 % EtOAc in hexanes);  $[\alpha]_D^{25} = -69.5$  ( $c = 1.84$ ,  $\text{CHCl}_3$ );  $^1\text{H NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7.50-7.47 (m, 3H), 7.36-7.19 (m, 12H), 6.42 (br s, 1H), 4.72 (s, 1H), 4.68 (t,  $J = 4.0$  Hz, 1H), 3.51 (s, 3H), 3.22-3.18 (m, 1H), 3.11 (s, 3H), 3.03-2.99 (m, 1H), 2.83-2.78 (m, 1H), 2.37-2.26 (m, 2H), 2.06-1.97 (m, 2H), 1.74-1.67 (m, 1H), 0.86 (d,  $J = 7.0$  Hz, 3H), 0.79 (d,  $J = 7.0$  Hz, 3H);  $^{13}\text{C NMR}$  (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  161.2, 145.0, 143.2, 133.6, 129.4, 129.0, 128.5, 128.3, 128.1, 126.9, 126.5, 126.4, 126.3, 92.7, 77.4, 74.8, 74.7, 63.2, 59.0, 58.1, 57.0, 34.1, 30.6, 26.4, 20.2, 17.0; FTIR (neat) 2954, 1628, 1598, 1492, 1445, 1363, 1276, 1113, 1070, 754, 699  $\text{cm}^{-1}$ ; **HRMS** (ESI) Calcd for  $\text{C}_{31}\text{H}_{39}\text{N}_2\text{O}_3$   $[\text{M}+\text{H}]^+$ : 487.2961. Found: 487.2968.



**(2*R*,3*S*,6*R*)-6-Ethyl-2-methoxy-1-((*E*)-((*S*)-1-methoxy-3-methylbutan-2-ylimino)(phenyl)methyl)-3-phenylpiperidin-3-ol (47):** The general procedure for the formation of 3-aryl-3-piperidinols was followed with **26** (39.0 mg). Purification by column chromatography on silica gel afforded the desired 3-aryl-3-piperidinol derivative as a colorless oil (39.6 mg, 91%).  $R_f = 0.10$  (50% EtOAc in hexanes);  $[\alpha]_D^{25} = -144.8$  ( $c = 0.53$ ,  $\text{CHCl}_3$ );  $^1\text{H NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  8.62 (br s, 1H), 7.64-7.62 (m, 2H), 7.37-7.33 (m, 7H), 7.26-7.22 (m, 1H), 4.57 (s, 1H), 3.59 (dd,  $J = 5.0, 9.5$  Hz, 1H), 3.48 (dd,  $J = 7.5, 9.5$  Hz, 1H), 3.39 (s, 3H), 3.36 (s, 3H), 3.30-3.23 (m, 2H), 2.26 (ddd,  $J = 4.0, 13.0, 14.0$  Hz, 1H), 2.14 (ddt,  $J = 3.5, 5.0, 13.0$  Hz, 1H), 2.02-1.90 (m, 1H), 1.82 (dt,  $J = 3.5, 14.0$  Hz, 1H), 1.69 (d h,  $J = 3.5, 6.5$  Hz, 1H), 1.52-1.43 (m, 2H), 0.90 (d,  $J = 6.5$  Hz, 3H), 0.82 (t,  $J = 7.0$  Hz, 3H), 0.70 (d,  $J = 6.5$  Hz, 3H);  $^{13}\text{C NMR}$  (175 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  161.8, 146.9, 134.0, 129.1, 128.1, 127.9, 126.2, 125.7, 92.1, 77.1, 75.6, 74.8, 63.8, 59.4, 57.6, 56.9, 36.2, 30.9, 23.7, 22.7, 19.7, 16.7, 11.4; **FTIR** (neat) 3598, 3058, 2931, 2874, 1622, 1598, 1445, 1304, 1286, 1109, 1068, 700  $\text{cm}^{-1}$ ; **HRMS** (ESI) Calcd for  $\text{C}_{27}\text{H}_{39}\text{N}_2\text{O}_3$   $[\text{M}+\text{H}]^+$ : 439.2961. Found: 439.2962.

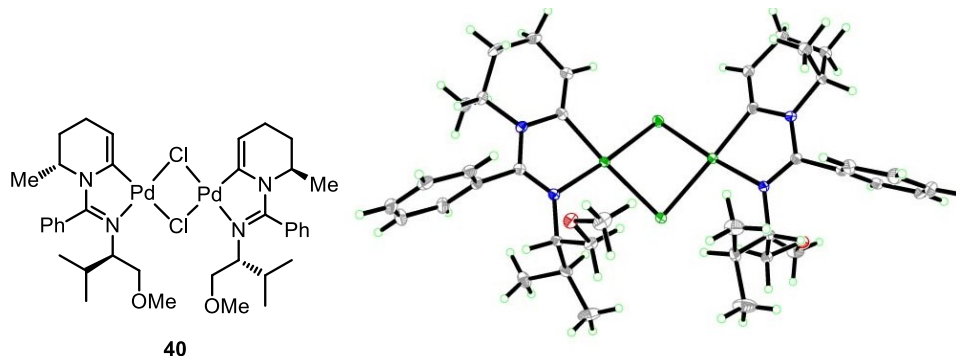


**(2*R*,3*S*,6*R*)-3-(3-Chlorophenyl)-2-methoxy-1-((*E*)-((*S*)-1-methoxy-3-methylbutan-2-ylimino)(phenyl)methyl)-6-methylpiperidin-3-ol (48):** The general procedure for the formation of 3-aryl-3-piperidinols was followed with **9** (41 mg). Purification by column chromatography on silica gel afforded the desired 3-aryl-3-piperidinol derivative as a colorless oil (37.0 mg, 81%).  $R_f = 0.10$  (50% EtOAc in hexanes);  $[\alpha]_D^{25} = -119.9$  ( $c = 1.23$ ,  $\text{CHCl}_3$ );  $^1\text{H NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  8.62 (br s, 1H), 7.64-7.62 (m, 2H), 7.37-7.33 (m, 7H), 7.26-7.22 (m, 1H), 4.57 (s, 1H), 3.59 (dd,  $J = 5.0, 9.5$  Hz, 1H), 3.48 (dd,  $J = 7.5, 9.5$  Hz, 1H), 3.39 (s, 3H), 3.36 (s, 3H), 3.30-3.23 (m, 2H), 2.26 (ddd,  $J = 4.0, 13.0, 14.0$  Hz, 1H), 2.14 (ddt,  $J = 3.5, 5.0, 13.0$  Hz, 1H), 2.02-1.90 (m, 1H), 1.82 (dt,  $J = 3.5, 14.0$  Hz, 1H), 1.69 (d h,  $J = 3.5, 6.5$  Hz, 1H), 1.52-1.43 (m, 2H), 0.90 (d,  $J = 6.5$  Hz, 3H), 0.82 (t,  $J = 7.0$  Hz, 3H), 0.70 (d,  $J = 6.5$  Hz, 3H);  $^{13}\text{C NMR}$  (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  161.8, 146.9, 134.0,

129.1, 128.1, 127.9, 126.2, 125.7, 92.1, 77.1, 75.6, 74.8, 63.8, 59.4, 57.6, 56.9, 36.2, 30.9, 23.7, 22.7, 19.7, 16.7, 11.4; **FTIR** (neat) 3598, 3058, 2931, 2874, 1622, 1598, 1445, 1304, 1286, 1109, 1068, 700  $\text{cm}^{-1}$ ; **HRMS** (ESI) Calcd for  $\text{C}_{26}\text{H}_{36}\text{ClN}_2\text{O}_3$   $[\text{M}+\text{H}]^+$ : 458.2336. Found: 458.2331.

**X-Ray Data of 40**

Crystals suitable for X-Ray diffraction analysis were grown by slow diffusion of Et<sub>2</sub>O in a solution of **40** in benzene, affording crystalline yellow/orange prisms.



Crystal data and structure refinement for C<sub>38</sub> H<sub>54</sub> Cl<sub>2</sub> N<sub>4</sub> O<sub>2</sub> Pd<sub>2</sub>.

Identification code	cha162
Empirical formula	C <sub>38</sub> H <sub>54</sub> Cl <sub>2</sub> N <sub>4</sub> O <sub>2</sub> Pd <sub>2</sub>
Formula weight	882.55
Temperature	100(2)K
Wavelength	1.54178 Å
Crystal system	Orthorhombic
Space group	P212121
Unit cell dimensions	a = 7.9012(2) Å    □ = 90°
	b = 14.1042(2) Å    □ = 90°
	c = 35.1702(6) Å    □ = 90°
Volume	3919.37(13) Å <sup>3</sup>
Z	4
Density (calculated)	1.496 g/cm <sup>3</sup>
Absorption coefficient	8.943 mm <sup>-1</sup>
F(000)	1808
Crystal size	0.08 x 0.04 x 0.02 mm
Theta range for data collection	2.51 to 67.83°
Index ranges	-8 ≤ h ≤ 8, -16 ≤ k ≤ 16, -42 ≤ l ≤ 42
Reflections collected	51196
Independent reflections	6725 [R <sub>int</sub> = 0.055]
Absorption correction	Semi-empirical from equivalents
Max. and min. transmission	0.8362 and 0.7295
Refinement method	Full-matrix least-squares on F <sup>2</sup>
Data / restraints / parameters	6725 / 0 / 441
Goodness-of-fit on F <sup>2</sup>	1.027
Final R indices [I > 2σ(I)]	R <sub>1</sub> = 0.0227, wR <sub>2</sub> = 0.0457
R indices (all data)	R <sub>1</sub> = 0.0274, wR <sub>2</sub> = 0.0464
Absolute structure parameter	-0.024(6)
Largest diff. peak and hole	0.476 and -0.323 e/Å <sup>3</sup>



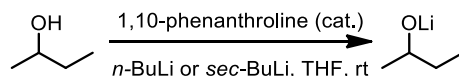
### Experimental section of chapter 3

**Reagents :** Unless otherwise stated, commercial reagents were used without purification. Trifluoromethanesulfonic (triflic) anhydride was distilled over phosphorous pentoxide and was stored for no more than five days before redistilling. Pyridine was distilled over sodium and kept under argon before use. All catalysts, ligands, and zinc salts were kept under argon in a glovebox before use. *n*-Butyl lithium and *sec*-butyl lithium were titrated using standard techniques prior to their use (*see next section*). *n*-Butyllithium in hexanes (originally sold as a 2.5 M solution) was purchased from FMC Lithium. *Sec*-Butyllithium in cyclohexane (originally sold as a 1.37 M solution) was purchased from Strem Chemicals. Anhydrous zinc bromide was purchased from Alfa Aesar (98%) and was stored in a glovebox before use. Eschenmoser's salt was kept in a dry glovebox before use. The dihydropyridines **20** and **51** were prepared according to literature procedures.<sup>6</sup> The chiral amide **97** was prepared according to literature procedures.<sup>6</sup> The following reagents were purchased from commercial sources and used as received:

Zinc bromide (Alfa Aesar, 98%), palladium acetate (StremChem, 98%), PPh<sub>3</sub> (StremChem, 99%), 4-bromoanisole (Alfa Aesar, 99%), 3-bromotoluene (Aldrich, 98%), ethyl 4-bromobenzoate (Aldrich, 98%), 1-bromo-4-fluorobenzene (Oakwood Product, 99%), 4-bromobenzotrifluoride (Oakwood Products, 99%), 1-bromonaphthalene (Aldrich, 97%), 1-bromo-4-nitrobenzene (Aldrich, 99%), 4-bromobenzonitrile (Aldrich, 99%), 2-bromothiophene (Aldrich, 98%), ethyl *trans*-4-bromocinnamate (Alfa Aesar, 98%), 2'-bromobenzophenone (Oakwood Products, 95%), 2-(3-bromophenyl)-1,3-dioxolane (Aldrich, 97%), *cis*-1-bromo-1-propene (Alfa Aesar, 98%), vinyl bromide (SynQuest, 98%), methyl iodide (Aldrich, 99%), 1-iodoundecane (Aldrich, 98%), 1-chloro-3-iodopropane (Aldrich, 99%), NFSI (Aldrich, 97%), SelectFluor (Aldrich, 95%F active), iodine flakes (Aldrich, 99%+), NCS (Aldrich, 98%+), D<sub>2</sub>O (Cambridge Isotopes, 99%), bromotrimethylsilane (Alfa Aesar, 97%), Eschenmoser's salt (Aldrich, 98%), phenyl disulfide (Alfa Aesar, 99%), 4-methoxypyridine (Aldrich, 97%), cerium chloride hydrate (StremChem, 99.99% Ce), benzyl bromide (Aldrich or Alfa Aesar, 99%)

*N,N*-dimethylcarbamoyl chloride (Aldrich, 98%) and allyl bromide (Aldrich, 99%) were distilled prior to their use.

#### Titration procedures of lithium reagents<sup>12</sup>

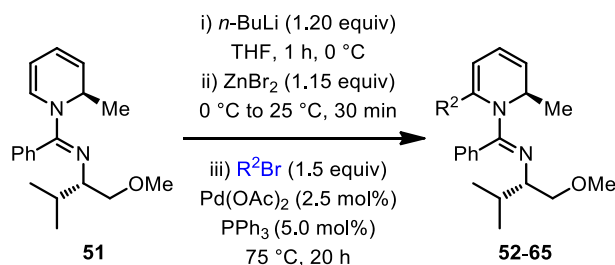


To an argon-flushed and flame-dried 10 mL round-bottom flask equipped with a teflon septum and a stirbar was added catalytic amount of 1,10-phenanthroline (2 to 5 mg).

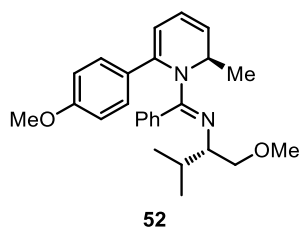
<sup>12</sup> (a) The titration procedure for Grignard and organolithium reagents was reported previously: Watson, S. C.; Eastham, J. F. *J. Organomet. Chem.* **1967**, *9*, 165-168.

Then, it was solubilized with 1.0 mL of THF and stirred at room temperature. An accurately syringed volume of lithium reagent was added to the 1,10-phenanthroline solution using a gas tight syringe (normally between 0.5 mL to 1.0 mL). A light purple color forms within a 5 minute range indicating the complexation of the 1,10-phenanthroline to the lithium species. Then, a solution of anhydrous 2-butanol (1.0 M in anhydrous toluene) was slowly added dropwise *via* a gas tight syringe until the end point is reached indicated by a change in color to a yellow or translucent solution. The molarity of the lithium reagent was averaged from a duplicate of the procedure.

### General procedure for the lithiation/Negishi sequence on dihydropyridine **51**

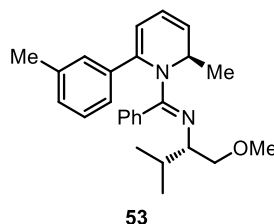


To a 2 mL oven-dried sealed tube (Biotage ® 5 mL) equipped with a magnetic stirring bar, a rubber septum, and argon inlet was placed (2*S*)-1-methoxy-3-methyl-*N*-[(1*E*)-[(2*R*)-2-methylpyridin-1(2*H*)-yl](phenyl)methylene]butan-2-amine **51** (298.4 mg, 1.0 mmol, 1.0 equiv). The dihydropyridine was dissolved in 4 mL of anhydrous THF and was stirred 10 minutes at -78 °C in a dry ice and acetone bath. Then, a solution of *n*-BuLi in hexanes (1.2 mmol, 1.2 equiv) was added dropwise and was stirred 5 minutes at -78 °C. The flask was then warmed at 0 °C over the course of 1 hour in an ice and water bath. The sealed tube was rapidly opened and anhydrous ZnBr<sub>2</sub> (255 mg, 1.15 mmol, 1.15 equiv) was added quickly. The tube was warmed to room temperature and stirred for 30 minutes. The sealed tube was opened again, and the aryl or vinyl bromide (1.5 mmol, 1.5 equiv), the Pd(OAc)<sub>2</sub> (5.6 mg, 0.025 mmol, 2.5 mol%) and the PPh<sub>3</sub> (13.1 mg, 0.05 mmol, 5.0 mol%) were rapidly added and the tube was sealed with a Teflon cap. The tube was heated at 75 °C with an oil bath and was stirred 20 hours at 75 °C. The reaction was cooled to room temperature and it was diluted with a solution of NaHCO<sub>3</sub>(sat.) and DCM. The biphasic mixture was transferred into a 125 mL separation funnel and the layers were separated. The water layer was extracted with dichloromethane (4 x 10 mL) and the organic layers were combined and dried over Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, filtered and concentrated.

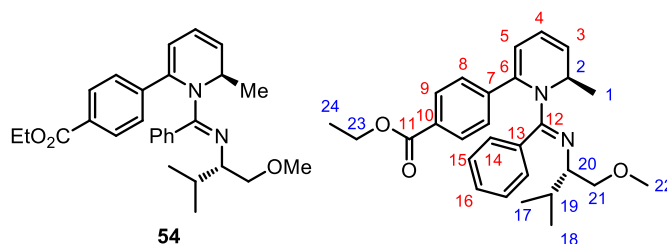


**(2*S*)-1-methoxy-*N*-{[(2*R*)-6-(4-methoxyphenyl)-2-methylpyridin-1(2*H*)-yl](phenyl)methyl}-3-methylbutan-2-amine (**52**):** Following the general Negishi procedure, the crude 2,6-disubstituted dihydropyridine **52** was purified by chromatography on silica gel (100% Hexanes to 30% AcOEt/Hexanes) and the product (**52**) was isolated as a yellow oil (275.0 mg, 68% Yield). **R<sub>r</sub>**: 0.45 (30% EtOAc/Hexanes); [ $\alpha$ ]<sub>D</sub><sup>25</sup> = -531 ( $c$  = 1.21, CHCl<sub>3</sub>); **<sup>1</sup>H NMR** (CHCl<sub>3</sub>, 400 MHz):  $\delta$  7.09-6.90 (br m, 7H), 6.62 (d,  $J$  = 9.0 Hz, 2H), 6.10 (dd,  $J$  = 6.0, 9.5 Hz, 1H), 5.75 (dd,  $J$  = 6.0, 9.0 Hz, 1H), 5.53 (d,  $J$  = 5.5 Hz, 1H), 5.28-5.15 (m, 1H), 3.77 (s, 3H), 3.61 (dd,  $J$  = 4.0, 10.0 Hz, 1H), 3.48-3.43 (m, 1H), 3.42 (s, 3H), 3.16-3.11 (m, 1H), 1.65-1.55 (m, 1H), 1.24 (d,  $J$  = 7.0 Hz, 3H), 0.72 (d,  $J$  = 6.5 Hz, 3H), 0.54 (d,

$J = 6.5$  Hz, 3H);  $^{13}\text{C}$  NMR ( $\text{CHCl}_3$ , 75 MHz):  $\delta$  160.2, 158.8, 139.5, 134.3, 133.6, 127.6, 127.4, 127.0, 124.1, 122.2, 113.3, 108.3, 76.1, 63.7, 59.2, 55.3, 50.9, 31.2, 19.9, 17.6, 17.3; FTIR (neat) 2957, 1614, 1557, 1507, 1445, 1383, 1316, 1244  $\text{cm}^{-1}$ ; HRMS (ESI) Calcd for  $\text{C}_{26}\text{H}_{33}\text{N}_2\text{O}_2$   $[\text{M}+\text{H}]^+$ : 405.2542, Found: 405.2548.

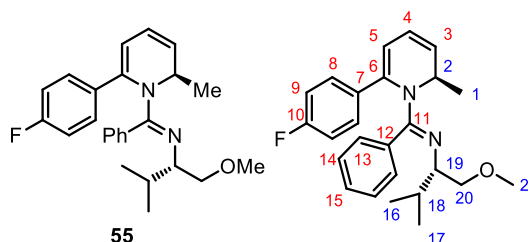


**(2S)-1-Methoxy-3-methyl-N-[(1E)-[(2R)-2-methyl-6-(3-methylphenyl)pyridine-1(2H)-yl](phenyl)methylene]butan-2-amine (53)** : Following the general Negishi procedure, the crude 2,6-disubstituted dihydropyridines was purified by chromatography on silica gel (100% Hexanes to 30% AcOEt/Hexanes) and the product (**53**) was isolated as a yellow oil (272.7 mg, 68% Yield). R<sub>r</sub>: 0.70 (30% EtOAc/Hexanes);  $[\alpha]_{\text{D}}^{25}$ :  $-871$  ( $c = 0.96$ ,  $\text{CHCl}_3$ );  $^1\text{H}$  NMR ( $\text{CHCl}_3$ , 400 MHz):  $\delta$  7.37-6.59 (m, 9H), 6.11 (dd,  $J = 5.5, 9.5$  Hz, 1H), 5.76 (dd,  $J = 5.5, 9.0$  Hz, 1H), 5.58 (d,  $J = 5.0$  Hz, 1H), 5.26-5.16 (m, 1H), 3.60 (dd,  $J = 5.5, 10$  Hz, 1H), 3.45 (dd,  $J = 7.5, 9.5$  Hz, 1H), 3.42 (s, 3H), 3.16-3.12 (m, 1H), 2.20 (s, 3H), 1.62-1.54 (m, 1H), 1.25 (d,  $J = 6.5$  Hz, 3H), 0.69 (d,  $J = 7.0$  Hz, 3H), 0.52 (d,  $J = 7.0$  Hz, 3H);  $^{13}\text{C}$  NMR ( $\text{CHCl}_3$ , 100 MHz):  $\delta$  160.0, 140.6, 140.0, 137.2, 134.2, 130.3, 128.1, 127.6 (2), 127.4, 127.1, 124.5, 123.3, 122.1, 109.2, 76.2, 63.7, 59.3, 50.7, 31.2, 21.2, 19.8, 17.6, 17.3; FTIR ( $\text{cm}^{-1}$ ) (neat): 2957, 2922, 2871, 1613, 1597, 1445, 1383; HRMS (ESI, Pos): calcd for  $\text{C}_{26}\text{H}_{33}\text{N}_2\text{O}$   $[\text{M}+\text{H}]^+$ : 389.2593  $m/z$ , found: 389.2600  $m/z$ .

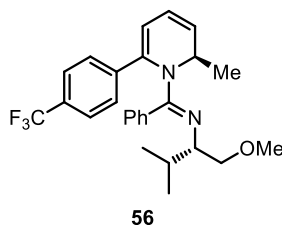


**Ethyl 4-[(6R)-1-[(E)-{(1S)-1-(methoxymethyl)-2-methylpropyl}imino}(phenyl)methyl]-6-methyl-1,6-dihydropyridin-2-yl]benzoate (54)** : Following general Negishi procedure, the crude 2,6-disubstituted dihydropyridine was purified by chromatography on silica gel (100% Hexanes to 30% AcOEt/Hexanes) and the product (**54**) was isolated as a yellow oil (312.4 mg, 70% Yield). R<sub>r</sub>: 0.60 (30% EtOAc/Hexanes);  $[\alpha]_{\text{D}}^{25}$ :  $-602$  ( $c = 2.31$ ,  $\text{CHCl}_3$ );  $^1\text{H}$  NMR ( $\text{CHCl}_3$ , 400 MHz):  $\delta$  7.77 (d,  $J = 7.5$  Hz, 2H, C<sub>8</sub>-H), 7.11-7.08 (br m, 7H, C<sub>9-14-15-16</sub>-H), 6.12 (dd,  $J = 5.0, 9.5$  Hz, 1H, C<sub>4</sub>-H), 5.80 (dd,  $J = 3.5, 9.5$  Hz, 1H, C<sub>3</sub>-H), 5.69 (d,  $J = 5.0$  Hz, 1H, C<sub>5</sub>-H), 5.32-5.12 (m, 1H, C<sub>2</sub>-H), 4.37 (q,  $J = 7.0$  Hz, 2H, C<sub>23</sub>-H), 3.59 (dd,  $J = 7.0, 10.0$  Hz, 1H, C<sub>21</sub>-H), 3.44 (dd,  $J = 7.5, 10.0$  Hz, 1H, C<sub>21</sub>-H), 3.41 (s, 3H, C<sub>22</sub>-H), 3.14-3.10 (m, 1H, C<sub>20</sub>-H), 1.60-1.52 (m, 1H, C<sub>19</sub>-H), 1.40 (t,  $J = 7.0$  Hz, 3H, C<sub>24</sub>-H), 1.24 (d,  $J = 6.5$  Hz, 3H, C<sub>1</sub>-H), 0.67 (d,  $J = 7.0$  Hz, 3H, C<sub>17</sub>-H), 0.51 (d,  $J = 6.5$  Hz, 3H,

C<sub>18</sub>-H); **<sup>13</sup>C NMR** (CHCl<sub>3</sub>, 100 MHz): δ 167.0 (C<sub>11</sub>), 160.2 (C<sub>12</sub>), 145.4 (C<sub>13</sub>), 139.4 (C<sub>7</sub>), 134.2 (C<sub>10</sub>), 129.5 (C<sub>8</sub>), 128.9 (C<sub>14</sub>), 128.7 (2) (C<sub>15-16</sub>), 128.4 (C<sub>6</sub>), 126.3 (C<sub>9</sub>), 126.2 (C<sub>3</sub>), 122.3 (C<sub>4</sub>), 111.5 (C<sub>5</sub>), 76.4 (C<sub>21</sub>), 64.2 (C<sub>20</sub>), 61.2 (C<sub>23</sub>), 59.6 (C<sub>22</sub>), 51.1 (C<sub>2</sub>), 31.6 (C<sub>19</sub>), 20.2 (C<sub>18</sub>), 18.1 (C<sub>1</sub>), 17.7 (C<sub>17</sub>), 14.7 (C<sub>24</sub>); **FTIR** (cm<sup>-1</sup>) (neat): 3039, 2958, 2923, 2872, 1714, 1618, 1265, 1100, 772, 714, 700; **HRMS** (ESI, Pos): calcd for C<sub>28</sub>H<sub>34</sub>N<sub>2</sub>O<sub>3</sub> [M+H]<sup>+</sup>: 447.2642 *m/z*, found: 447.2651 *m/z*.

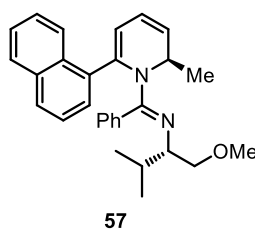


**(2S)-N-[(1E)-[(2R)-6-(4-fluorophenyl)-2-methylpyridin-1(2H)-yl]-1-methoxy-3-methylbutan-2-amine (55)**: Following general Negishi procedure, the crude 2,6-disubstituted dihydropyridine was purified by chromatography on silica gel (100% Hexanes to 35% AcOEt/Hexanes) and the product (**55**) was isolated as a yellow oil (258.0 mg, 66% Yield). **R<sub>f</sub>**: 0.60 (30% EtOAc/Hexanes); **[α]<sub>D</sub><sup>25</sup>**: -674.0 (*c* = 1.87, CHCl<sub>3</sub>); **<sup>1</sup>H NMR** (CHCl<sub>3</sub>, 400 MHz): δ 7.27-6.66 (br m, 9H, C<sub>8-9-13-14-15</sub>-H), 6.11 (dd, *J* = 5.0, 9.0 Hz, 1H, C<sub>4</sub>-H), 5.77 (dd, *J* = 5.5, 9.0 Hz, 1H, C<sub>3</sub>-H), 5.55 (d, *J* = 5.0 Hz, 1H, C<sub>5</sub>-H), 5.26-5.20 (m, 1H, C<sub>2</sub>-H), 3.59 (dd, *J* = 5.0, 9.5 Hz, 1H, C<sub>20</sub>-H), 3.46 (dd, *J* = 7.5, 9.5 Hz, 1H, C<sub>20</sub>-H), 3.41 (s, 3H, C<sub>21</sub>-H), 3.16-3.11 (m, 1H, C<sub>19</sub>-H), 1.62-1.54 (m, 1H, C<sub>18</sub>-H), 1.24 (d, *J* = 3.0 Hz, 3H, C<sub>1</sub>-H), 0.70 (d, *J* = 7.0 Hz, 3H, C<sub>16</sub>-H), 0.53 (d, *J* = 7.0 Hz, 3H, C<sub>17</sub>-H); **<sup>13</sup>C NMR** (CHCl<sub>3</sub>, 100 MHz): δ 161.6 (d, *J* = 245.0 Hz, *J*<sub>C-F</sub>) (C<sub>10</sub>), 159.5 (C<sub>11</sub>), 138.5 (C<sub>12</sub>), 136.4 (d, *J* = 4.0 Hz, *J*<sub>C-F</sub>) (C<sub>7</sub>), 133.8 (C<sub>6</sub>), 129.9 (C<sub>15</sub>), 127.5 (C<sub>14</sub>), 127.4 (d, *J* = 12.0 Hz, *J*<sub>C-F</sub>) (C<sub>8</sub>), 127.4 (C<sub>13</sub>), 124.4 (C<sub>3</sub>), 121.6 (C<sub>4</sub>), 114.2 (d, *J* = 21.0 Hz, *J*<sub>C-F</sub>) (C<sub>9</sub>), 108.9 (C<sub>5</sub>), 75.7 (C<sub>20</sub>), 63.4 (C<sub>21</sub>), 58.8 (C<sub>19</sub>), 50.5 (C<sub>2</sub>), 30.9 (C<sub>18</sub>), 19.5 (C<sub>17</sub>), 17.2 (C<sub>1</sub>), 17.0 (C<sub>16</sub>); **<sup>19</sup>F NMR** (CHCl<sub>3</sub>, 375.5 MHz): δ -115.9 (F) **FTIR** (cm<sup>-1</sup>) (neat): 3040, 2961, 2890, 1619, 1505, 1315, 1267, 701; **HRMS** (ESI, Pos): calcd for C<sub>25</sub>H<sub>30</sub>FN<sub>2</sub>O [M+H]<sup>+</sup>: 393.2338 *m/z*, found: 393.2347 *m/z*.

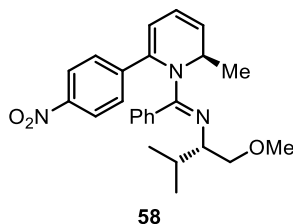


**(2S)-1-methoxy-3-methyl-N-[(1E)-[(2R)-2methyl-6-[4-(trifluoromethyl)phenyl]pyridine-1(2H)-yl](phenyl)methylene]butan-2-amine (56)**: Following the general Negishi procedure, the crude 2,6-disubstituted dihydropyridine was purified by chromatography on silica gel (100% Hexanes to 30% AcOEt/Hexanes) and the product (**56**) was isolated as a yellow oil (290.0 mg, 66% Yield). **R<sub>f</sub>**: 0.70 (30% EtOAc/Hexanes);

$[\alpha]_D^{25}$ :  $-676.4$  ( $c = 2.35$ ,  $\text{CHCl}_3$ );  $^1\text{H NMR}$  ( $\text{CHCl}_3$ , 400 MHz):  $\delta$  7.35 (d,  $J = 4.5$  Hz, 2H), 7.16-6.61 (br m, 7H), 6.13 (dd,  $J = 6.0, 9.5$  Hz, 1H), 5.82 (dd,  $J = 6.0, 9.0$  Hz, 1H), 5.69 (d,  $J = 5.0$  Hz, 1H), 5.25-5.11 (m, 1H), 3.58 (dd,  $J = 5.0, 9.5$  Hz, 1H), 3.45 (dd,  $J = 7.5, 9.0$  Hz, 1H), 3.41 (s, 1H), 3.15-3.11 (m, 1H), 1.59-1.51 (m, 1H), 1.25 (d,  $J = 7.0$  Hz, 3H), 0.66 (d,  $J = 7.0$  Hz, 3H), 0.51 (d,  $J = 6.5$  Hz, 3H);  $^{13}\text{C NMR}$  ( $\text{CHCl}_3$ , 100 MHz):  $\delta$  159.2, 143.7, 138.2, 133.5, 128.3 (q,  $J = 32.0$  Hz,  $J_{\text{C-F}}$ ), 127.7, 127.5, 125.9 (2), 125.5, 124.3 (q,  $J = 3.4$  Hz,  $J_{\text{C-F}}$ ), 123.8 (q,  $J = 270$  Hz,  $J_{\text{C-F}}$ ), 121.5, 110.7, 75.6, 63.5, 58.8, 50.2, 30.8, 19.4, 17.3, 16.9;  $^{19}\text{F NMR}$  ( $\text{CHCl}_3$ , 97.07 MHz):  $\delta$   $-62.9$ ; **FTIR** ( $\text{cm}^{-1}$ ) (neat): 2961, 2890, 2245, 1617, 1599, 1557, 1324, 1126, 908, 733; **HRMS** (ESI, Pos): calcd for  $\text{C}_{26}\text{H}_{30}\text{F}_3\text{N}_2\text{O}$   $[\text{M}+\text{H}]^+$ : 443.2305  $m/z$ , found: 443.2318  $m/z$ .

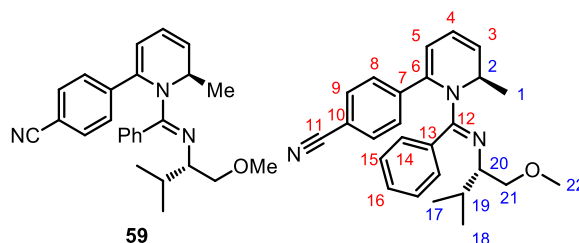


**(2S)-1-methoxy-3-methyl-N-[(1E)-[(2R)-2-methyl-6-(1-naphthyl)pyridine-1(2H)-yl](phenyl)methylene]butan-2-amine (57)**: Following the general Negishi procedure, the crude 2,6-disubstituted dihydropyridine was purified by chromatography on silica gel (100% Hexanes to 15% AcOEt/Hexanes) and the product (**57**) was isolated as a yellow oil (324.0 mg, 76% Yield). **R<sub>f</sub>**: 0.40 (30% EtOAc/Hexanes);  $[\alpha]_D^{25}$ :  $-337.4$  ( $c = 2.2$ ,  $\text{CHCl}_3$ );  $^1\text{H NMR}$  ( $\text{CHCl}_3$ , 300 MHz):  $\delta$  8.14 (br d,  $J = 8.5$  Hz, 1H), 7.67 (d,  $J = 8.5$  Hz, 1H), 7.57 (d,  $J = 8.0$  Hz, 1H), 7.38-6.38 (br m, 9H), 6.19 (dd,  $J = 5.5, 9.5$  Hz, 1H), 5.79 (dd,  $J = 6.5, 9.5$  Hz, 1H), 5.60 (d,  $J = 5.5$  Hz, 1H), 5.40-5.31 (m, 1H), 3.51 (dd,  $J = 5.0, 9.5$  Hz, 1H), 3.33-3.27 (m, 4H), 2.98-2.92 (m, 1H), 1.58-1.50 (m, 1H), 1.46 (d,  $J = 6.5$  Hz, 3H), 0.67 (d,  $J = 6.0$  Hz, 3H), 0.49 (d,  $J = 8.5$  Hz, 3H);  $^{13}\text{C NMR}$  ( $\text{CHCl}_3$ , 75 MHz):  $\delta$  159.7, 137.7, 134.3, 133.5, 130.8, 128.8 (2), 127.6, 127.5, 127.2, 126.1, 125.2, 125.0, 124.9, 123.7, 122.0, 111.2, 75.9, 63.5, 59.2, 51.6, 31.0, 19.9, 17.8, 17.2 \*Note: The “Ph” carbons are too broad to be identified properly\*; **FTIR** ( $\text{cm}^{-1}$ ) (neat): 2958, 2923, 1617, 1555, 1445, 1383; **HRMS** (ESI, Pos): calcd for  $\text{C}_{29}\text{H}_{33}\text{N}_2\text{O}$   $[\text{M}+\text{H}]^+$ : 425.2593  $m/z$ , found: 425.2598  $m/z$ .

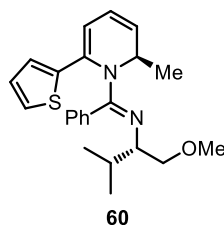


**(2S)-1-methoxy-3-methyl-N-[(1E)-[(2R)-2-methyl-6-(4-nitrophenyl)pyridine-1(2H)-yl](phenyl)methylene]butan-2-amine (58)**: Following the general Negishi procedure, the crude 2,6-disubstituted dihydropyridine was purified by chromatography on silica gel (100% Hexanes to 30% AcOEt/Hexanes) and the product (**58**) was isolated as a yellow oil

(215.0 mg, 51% Yield). **R<sub>f</sub>**: 0.65 (30% EtOAc/Hexanes); [ $\alpha$ ]<sub>D</sub><sup>25</sup>: -663.0 (*c* = 0.27, CHCl<sub>3</sub>); **<sup>1</sup>H NMR** (CHCl<sub>3</sub>, 400 MHz):  $\delta$  7.96 (d, *J* = 9.0 Hz, 2H), 7.28-6.92 (br m, 7H), 6.14 (dd, *J* = 5.5, 9.5 Hz, 1H), 5.85-5.84 (m, 1H), 5.76 (d, *J* = 5.0 Hz, 1H), 5.18 (br m, 1H), 3.55 (dd, *J* = 4.5, 9.5 Hz, 1H), 3.45 (dd, *J* = 8.0, 9.5 Hz, 1H), 3.40 (s, 3H), 3.14-3.10 (m, 1H), 1.57-1.49 (m, 1H), 1.24 (d, *J* = 7.0 Hz, 3H), 0.64 (d, *J* = 7.0 Hz, 3H), 0.50 (d, *J* = 6.5 Hz, 3H); **<sup>13</sup>C NMR** (CHCl<sub>3</sub>, 100 MHz):  $\delta$  160.2, 147.8, 147.1, 138.8, 134.3, 131.3, 129.2, 128.5, 127.8, 127.3, 124.1, 122.6, 113.3, 76.8, 64.8, 60.0, 51.5, 32.1, 20.6, 18.7, 18.2. **FTIR** (cm<sup>-1</sup>) (neat): 2962, 2253, 1620, 1598, 1556, 1515, 1384, 1343; **HRMS** (ESI, Pos): calcd for C<sub>25</sub>H<sub>30</sub>N<sub>3</sub>O<sub>3</sub> [M+H]<sup>+</sup>: 420.2282 *m/z*, found: 420.2289 *m/z*.

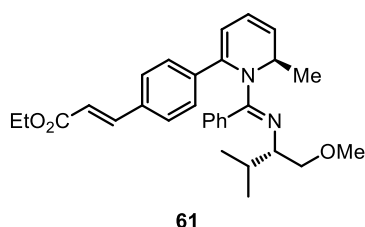


**4-{(6*R*)-1-[(*E*)-{(1*S*)-1-(methoxymethyl)-2-methylpropyl]imino}(phenyl)methyl]-6-methyl-1,6-dihydropyridin-2-yl}benzonitrile (59)**: Following the general Negishi procedure, the crude 2,6-disubstituted dihydropyridine was purified by chromatography on silica gel (100% Hexanes to 20% AcOEt/Hexanes) and the product (**59**) was isolated as a yellow oil (306.7 mg, 77% Yield). **R<sub>f</sub>**: 0.60 (30% EtOAc/Hexanes); [ $\alpha$ ]<sub>D</sub><sup>25</sup>: -652.3 (*c* = 3.00, CHCl<sub>3</sub>); **<sup>1</sup>H NMR** (CHCl<sub>3</sub>, 300 MHz):  $\delta$  7.36 (d, *J* = 8.5 Hz, 2H, C<sub>8</sub>-*H*), 7.14-6.74 (br m, 5H, C<sub>14-16</sub>-*H*), 7.11-7.05 (m, 2H, C<sub>9</sub>-*H*), 6.11 (dd, *J* = 5.0, 9.0 Hz, 1H, C<sub>4</sub>-*H*), 5.80 (dd, *J* = 6.5, 9.5 Hz, 1H, C<sub>3</sub>-*H*), 5.69 (d, *J* = 5.0 Hz, 1H, C<sub>5</sub>-*H*), 5.19-5.09 (m, 1H, C<sub>2</sub>-*H*), 3.54 (dd, *J* = 5.0, 10.0 Hz, 1H, C<sub>21</sub>-*H*), 3.43 (dd, *J* = 8.0, 8.5 Hz, 1H, C<sub>21</sub>-*H*), 3.38 (s, 3H, C<sub>22</sub>-*H*), 3.10 (ddd, *J* = 5.0, 8.0, 10.0 Hz, 1H, C<sub>20</sub>-*H*), 1.57-1.46 (m, 1H, C<sub>19</sub>-*H*), 1.21 (d, *J* = 6.5 Hz, 3H, C<sub>1</sub>-*H*), 0.62 (d, *J* = 7.0 Hz, 3H, C<sub>17</sub>-*H*), 0.48 (d, *J* = 7.0 Hz, 3H, C<sub>18</sub>-*H*); **<sup>13</sup>C NMR** (CHCl<sub>3</sub>, 100 MHz):  $\delta$  159.8 (C<sub>12</sub>), 145.5 (C<sub>13</sub>), 138.6 (C<sub>7</sub>), 134.0 (C<sub>10</sub>), 132.1 (C<sub>8</sub>), 131.0 (C<sub>16</sub>), 128.6 (C<sub>14</sub>), 127.0 (C<sub>3</sub>), 126.9 (C<sub>9</sub>), 123.0 (C<sub>15</sub>), 122.2 (C<sub>4</sub>), 119.6 (C<sub>6</sub>), 112.3 (C<sub>5</sub>), 110.3 (C<sub>11</sub>), 76.4 (C<sub>21</sub>), 64.3 (C<sub>20</sub>), 59.6 (C<sub>22</sub>), 51.0 (C<sub>2</sub>), 31.7 (C<sub>19</sub>), 20.2 (C<sub>18</sub>), 18.2 (C<sub>1</sub>), 17.8 (C<sub>17</sub>); **FTIR** (cm<sup>-1</sup>) (neat): 3040, 2960, 2922, 2890, 2225, 1619, 1604, 1315, 1268, 1112, 702; **HRMS** (ESI, Pos): calcd for C<sub>26</sub>H<sub>30</sub>N<sub>3</sub>O [M+H]<sup>+</sup>: 400.2383 *m/z*, found: 400.2391 *m/z*.

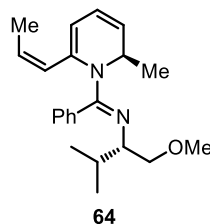


**(2*S*)-1-methoxy-3-methyl-*N*-[(1*E*)-[(2*R*)-2-methyl-6-(2-thienyl)pyridin-1(2*H*)-yl](phenyl)methylene]butan-2-amine (60)**: Following the general Negishi procedure, the

crude 2,6-disubstituted dihydropyridine was purified by chromatography on silica gel (100% Hexanes to 30% AcOEt/Hexanes) and the product (**60**) was isolated as a yellow oil (209.9 mg, 55% Yield); **R<sub>f</sub>**: 0.80 (30% EtOAc/Hexanes); [ $\alpha$ ]<sub>D</sub><sup>25</sup>: -574 (*c* = 0.316, CHCl<sub>3</sub>); **<sup>1</sup>H NMR** (CHCl<sub>3</sub>, 400 MHz):  $\delta$  7.23-6.94 (br m, 6H), 6.84-6.77 (m, 2H), 6.13-6.08 (dd, *J* = 5.5, 9.0 Hz, 1H), 5.77-5.72 (m, 2H), 5.10-5.00 (m, 1H), 3.60 (dd, *J* = 5.0, 9.5 Hz, 1H), 3.47 (dd, *J* = 7.5, 9.5 Hz, 1H), 3.41 (s, 3H), 3.19-3.15 (m, 1H), 1.62-1.54 (m, 1H), 1.20 (d, *J* = 7.0 Hz, 3H), 0.69 (d, *J* = 7.0 Hz, 3H), 0.52 (d, *J* = 7.0 Hz, 3H); **<sup>13</sup>C NMR** (CHCl<sub>3</sub>, 75 MHz):  $\delta$  160.1, 144.6, 133.8, 133.6, 128.6, 127.8, 127.4, 126.8, 125.4, 124.5, 124.2, 122.1, 109.7, 76.0, 63.9, 59.3, 51.0, 31.2, 19.8, 17.8, 17.3; **FTIR** (cm<sup>-1</sup>) (neat): 2958, 2923, 2892, 2873, 1620, 1555, 1445; **HRMS** (ESI, Pos): calcd for C<sub>23</sub>H<sub>29</sub>N<sub>2</sub>OS [M+H]<sup>+</sup>: 381.2001 *m/z*, found: 381.2000 *m/z*.



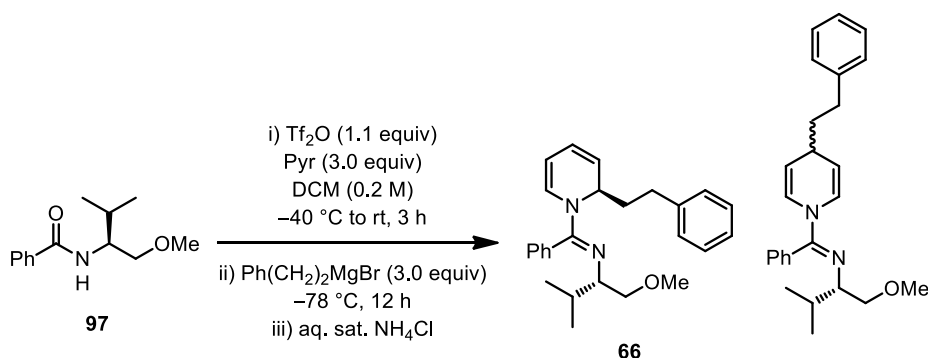
**(E)-Ethyl 3-(4-((R)-1-((E)-((S)-1-methoxy-3-methylbutan-2-yl)imino)(phenyl)methyl)-6-methyl-1,6-dihydropyridin-2-yl)phenylacrylate (**61**):** Following the general Negishi procedure, the crude 2,6-disubstituted dihydropyridine was purified by chromatography on silica gel (100% Hexanes to 30% AcOEt/Hexanes) and the product (**61**) was isolated as a yellow oil (328 mg, 70% Yield); **R<sub>f</sub>**: 0.30 (20% EtOAc/Hexanes); [ $\alpha$ ]<sub>D</sub><sup>25</sup>: -531 (*c* = 0.70, CHCl<sub>3</sub>); **<sup>1</sup>H NMR** (CHCl<sub>3</sub>, 400 MHz):  $\delta$  7.60 (d, *J* = 16.0 Hz, 1H), 7.25 (d, *J* = 8.5 Hz, 2H), 7.35-6.65 (br m, 5H), 7.12-7.01 (m, 2H), 6.36 (d, *J* = 16.0 Hz, 1H), 6.12 (dd, *J* = 5.0, 8.5 Hz, 1H), 5.79 (dd, *J* = 3.0, 8.5 Hz, 1H), 5.67 (d, *J* = 5.0 Hz, 1H), 5.20 (br s, 1H), 4.28 (q, *J* = 7.0 Hz, 2H), 3.58 (dd, *J* = 5.0, 9.5 Hz, 1H), 3.45 (dd, *J* = 7.5, 9.5 Hz, 1H), 3.41 (s, 3H), 3.14-3.10 (m, 1H), 1.60-1.51 (m, 1H), 1.36 (t, *J* = 7.0 Hz, 3H), 1.23 (d, *J* = 7.0 Hz, 3H), 0.66 (d, *J* = 6.5 Hz, 3H), 0.50 (d, *J* = 6.5 Hz, 3H); **<sup>13</sup>C NMR** (CHCl<sub>3</sub>, 100 MHz):  $\delta$  166.8, 159.4, 143.9, 142.2, 138.8, 133.5, 132.5, 130.1 (br), 127.5, 127.3, 127.2 (br), 126.1, 125.2, 121.6, 117.1, 75.7, 63.4, 60.1, 58.8, 50.3, 30.8, 19.4, 17.3, 16.9, 14.0; **FTIR** (cm<sup>-1</sup>) (neat): 2960, 2924, 2891, 1713, 1632, 1601, 1562, 1366, 1311, 1267; **HRMS** (ESI, Pos): calcd for C<sub>30</sub>H<sub>37</sub>N<sub>2</sub>O<sub>3</sub> [M+H]<sup>+</sup>: 473.2804 *m/z*, found: 473.2811 *m/z*.



**(2S)-1-methoxy-3-methyl-N-[(1E)-[(2R)-2-methyl-6-[(1Z)-prop-1-en-1-yl]pyridin-1(2H)-yl](phenyl)methylene]butan-2-amine (**64**):** Following the general Negishi



procedure, the crude 2,6-disubstituted dihydropyridine was purified by chromatography on silica gel (100% Hexanes to 10% AcOEt/Hexanes) and the product (**64**) was isolated as a yellow oil (259.0 mg g, 77% Yield). **R<sub>r</sub>**: 0.20 (15% EtOAc/Hexanes); [ $\alpha$ ]<sub>D</sub><sup>25</sup>: -286.0 (*c* = 1.51, CHCl<sub>3</sub>); **<sup>1</sup>H NMR** (CHCl<sub>3</sub>, 300 MHz):  $\delta$  7.27-7.10 (br m, 5H), 6.02 (dd, *J* = 5.0, 9.5 Hz, 1H), 5.65 (dd, *J* = 6.0, 9.0 Hz, 1H), 5.32-5.22 (m, 3H), 5.05-4.94 (m, 1H), 3.63 (dd, *J* = 5.0, 10.5 Hz, 1H), 3.52 (dd, *J* = 7.0, 9.0 Hz, 1H), 3.41 (s, 3H), 3.31-3.33 (m, 1H), 1.70-1.61 (m, 1H), 1.57 (d, *J* = 7.0 Hz, 3H), 1.16 (d, *J* = 6.0 Hz, 3H), 0.79 (d, *J* = 7.0 Hz, 3H), 0.60 (d, *J* = 7.5 Hz, 3H); **<sup>13</sup>C NMR** (CHCl<sub>3</sub>, 75 MHz):  $\delta$  160.2, 136.6, 135.3, 130.5, 129.8, 129.1, 128.5, 127.3, 124.8, 122.4, 110.5, 77.2, 64.2, 60.0, 51.8, 32.4, 20.8, 18.2, 18.1, 15.8; **FTIR** (cm<sup>-1</sup>) (neat): 2958, 2922, 2871, 1616, 1598, 1564, 1414, 1384; **HRMS** (ESI, Pos): calcd for C<sub>22</sub>H<sub>31</sub>N<sub>2</sub>O [M+H]<sup>+</sup>: 339.2436 *m/z*, found: 339.2441 *m/z*.

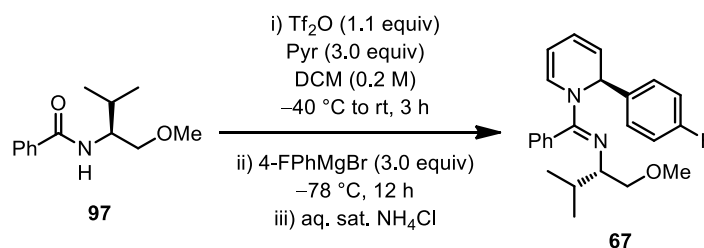


***N*-[(*R*)-2-Phenethyl-2*H*-pyridin-1-yl]-*N*-[(*S*)-2-(1-methoxy-3-methylbutyl)]-benzamidine (**66**).** (*S*)-*N*-[2-(1-methoxy-3-methylbutyl)]-benzamide (**97**) (885 mg, 4.0 mmol) was added to a 50 mL round-bottomed flask, previously dried and flushed with nitrogen. Dichloromethane (20.0 mL, 0.2 M) and pyridine (0.949 g, 0.967 mL, 12.0 mmol, 3.0 equiv) were then added and the resulting solution was cooled to -40 °C. Triflic anhydride (1.241 g, 0.730 mL, 4.4 mmol, 1.1 mmol) was then slowly added along the side of the flask. The reaction was left to warm up to 0 °C over two hours, during which a pale yellow color appeared. The reaction was then stirred for one hour at room temperature to ensure complete formation of the pyridinium intermediate. The solution containing the pyridinium intermediate was cooled to -78 °C and phenethylmagnesium chloride (8.0 mL of a 1.50 M solution in ether, 12.0 mmol, 3.0 equiv) was added dropwise to the solution while maintaining the internal temperature below -75 °C with an internal monitor. The reaction was stirred at -78 °C until TLC analysis showed complete consumption of the starting material (~7 hrs). The reaction was quenched by adding a saturated aqueous solution of NaHCO<sub>3</sub> and left to warm to room temperature. The mixture was then transferred to an extraction funnel and the aqueous phase was extracted twice with EtOAc. The organic phases were then combined, dried with Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, filtered and concentrated under reduced pressure. Analysis of the crude mixture by <sup>1</sup>H NMR showed a ratio of 83% of **66** along with 17% of 1,4-adduct and >95:5 d.r.. Flash chromatography of the oily residue with a gradient of 100% Hexanes to 30% EtOAc/Hexanes with a Isco 120g silica

gel column resulted in a yellow oil consisting of pure 1,2-adduct **66** (670 mg, 43 % Yield) along with 1,4-adduct (150 mg, 10% Yield).

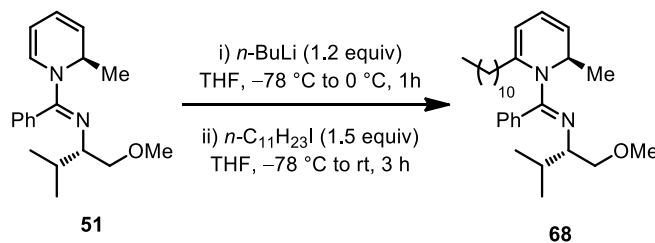
For 1,2-adduct **66** (major)  $R_f = 0.7$  (20% EtOAc/hexanes);  $[\alpha]_D^{25} = -648.5$  ( $c = 0.60$ ,  $\text{CHCl}_3$ );  $^1\text{H NMR}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7.46-7.37 (m, 3H), 7.32-7.25 (m, 5H), 7.22-7.17 (m, 1H), 7.14-7.08 (m, 1H), 6.00-5.89 (br m, 1H), 5.97 (dd,  $J = 6.0, 7.0$  Hz, 1H), 5.60-5.55 (m, 1H), 5.53-5.39 (br m, 1H), 4.86 (app, t,  $J = 5.0$  Hz, 1H), 3.48 (dd,  $J = 4.0, 7.0$  Hz, 1H), 3.33 (dd,  $J = 5.5, 7.0$  Hz, 1H), 3.28 (s, 3H), 3.01-2.97 (m, 1H), 2.82-2.97 (m, 2H), 2.18-2.09 (m, 1H), 1.98-1.90 (m, 1H), 1.71-1.63 (m, 1H), 0.83 (d,  $J = 5.0$  Hz, 3H), 0.72 (d,  $J = 5.0$  Hz, 3H);  $^{13}\text{C NMR}$  (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ): 157.0, 142.8, 133.1, 129.5, 129.0, 128.9, 128.5, 128.4, 128.2, 125.5, 122.3, 119.8, 100.9, 76.0, 63.4, 59.0, 51.6, 34.5, 30.8 (2), 20.0, 17.6; **FTIR** (neat) ( $\text{cm}^{-1}$ ) 3026, 2956, 2925, 1626, 1599, 1562, 1389, 1333, 1264; **HRMS** (ESI) calcd for  $\text{C}_{26}\text{H}_{33}\text{N}_2\text{O}$   $[\text{M}+\text{H}]^+$ : 389.2587, found 389.2587.

For 1,4-adduct (minor):  $R_f = 0.90$  (20% EtOAc/hexanes);  $[\alpha]_D^{25} = -96.9$  ( $c$  0.425,  $\text{CHCl}_3$ );  $^1\text{H NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7.46-7.39 (m, 3H), 7.31-7.17 (m, 7H), 6.83-6.53 (br m, 2H), 4.72-4.61 (br m, 2H), 3.44 (dd,  $J = 5.0, 9.5$  Hz, 1H), 3.34 (dd,  $J = 7.5, 9.5$  Hz, 1H), 3.28 (s, 3H), 3.15-3.09 (m, 1H), 3.03-2.98 (m, 1H), 2.70-2.66 (m, 2H), 1.76-1.70 (m, 3H), 0.87 (d,  $J = 7.0$  Hz, 3H), 0.76 (d,  $J = 7.0$  Hz, 3H);  $^{13}\text{C NMR}$  (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  154.9, 149.7, 142.8, 132.4, 128.8, 128.6, 128.5, 128.3, 125.6, 125.3, 106.6, 75.8, 63.6, 59.0, 40.9, 33.2, 32.1, 31.0, 19.9, 17.9; **FTIR** (neat) ( $\text{cm}^{-1}$ ) 2957, 2925, 2889, 1681, 1638, 1613, 1580, 1561, 1520, 1493, 1453, 1417, 1372; **HRMS** (ESI) calcd for  $\text{C}_{26}\text{H}_{33}\text{N}_2\text{O}$   $[\text{M}+\text{H}]^+$ : 389.2587, found 389.2588.



***N*-[(*R*)-2-(4-Fluorophenyl)-2*H*-pyridin-1-yl]-*N*-[(*S*)-2-(1-methoxy-3-methylbutyl)]-benzamide (**67**).** (*S*)-*N*-[2-(1-methoxy-3-methylbutyl)]-benzamide (**97**) (1.327 g, 6.0 mmol, 1.0 equiv) was added to a 125 mL round-bottomed flask, previously dried and flushed with nitrogen. Dichloromethane (30.0 mL, 0.2 M) and pyridine (1.423 g, 1.45 mL, 18.0 mmol, 3.0 equiv) were then added and the resulting solution was cooled to  $-40$  °C. Triflic anhydride (1.862 g, 1.095 mL, 6.6 mmol, 1.1 equiv) was then slowly added along the side of the flask. The reaction was left to warm up to  $0$  °C over two hours, during which a pale yellow color appeared. The reaction was then stirred for one hour at room temperature to ensure complete formation of the pyridinium intermediate. The solution containing the pyridinium intermediate was cooled to  $-78$  °C and 4-fluorophenylmagnesium bromide (16.82 mL of a 1.07 M solution in ether, 18.0 mmol, 3.0 equiv) was added dropwise to the solution while maintaining the internal temperature

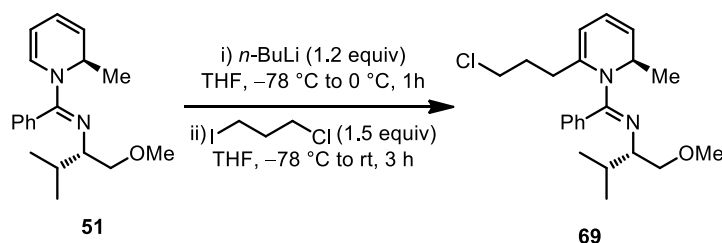
below  $-75\text{ }^{\circ}\text{C}$  with an internal monitor. The reaction was stirred at  $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$  until TLC analysis showed complete consumption of the starting material ( $\sim 7$  hrs). The reaction was quenched by adding a saturated aqueous solution of  $\text{NaHCO}_3$  and left to warm to room temperature. The mixture was then transferred to an extraction funnel and the aqueous phase was extracted twice with EtOAc. The organic phases were then combined, dried with  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , filtered and concentrated under reduced pressure. Analysis of the crude mixture by  $^1\text{H}$  NMR showed a ratio of 89% of **67** along with 11% of 1,4-adduct and  $>95:5$  d.r.. Flash chromatography of the oily residue with a gradient of 100% Hexanes to 30% EtOAc/Hexanes with a Isco 120g silica gel column resulted in a yellow oil consisting of pure 1,2-adduct **66** (1.771 g, 78% Yield).  $R_f = 0.7$  (10% EtOAc/hexanes);  $[\alpha]_D^{20} = -721.4$  ( $c = 0.78$ ,  $\text{CHCl}_3$ );  $^1\text{H}$  NMR (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  7.52 (dd,  $J = 5.5, 9.0$  Hz, 2H), 7.43-7.37 (m, 3H), 7.12 (br s, 2H), 6.98 (app t,  $J = 7.5$  Hz, 2H), 6.47 (br d,  $J = 5.5$  Hz, 1H), 6.04-5.99 (m, 2H), 5.61 (dd,  $J = 6.0$  Hz, 1H), 4.90-4.86 (m, 1H), 3.33 (dd,  $J = 4.5, 9.0$  Hz, 1H), 3.07 (s, 3H), 3.03 (dd,  $J = 7.5, 9.0$  Hz, 1H), 2.96-2.91 (m, 1H), 1.73-1.62 (m, 1H), 0.88 (d,  $J = 6.5$  Hz, 3H), 0.74 (d,  $J = 6.5$  Hz, 3H);  $^{13}\text{C}$  NMR (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  158.5 (d,  $J = 260.0$  Hz,  $J_{\text{C-F}}$ ), 156.8, 139.6 (d,  $J = 3.0$  Hz,  $J_{\text{C-F}}$ ), 132.7, 129.2 (d,  $J = 44.5$  Hz,  $J_{\text{C-F}}$ ), 128.8, 128.7, 128.6, 128.5, 121.5, 120.4, 114.5 (d,  $J = 21$  Hz,  $J_{\text{C-F}}$ ), 100.2, 75.6, 63.6, 58.7, 54.7, 30.5, 20.0, 12.6;  $^{13}\text{C}$  NMR (288 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$   $-117.0$ ; FTIR (neat) ( $\text{cm}^{-1}$ ) 2957, 2923, 2881, 1627, 1599, 1570, 1507, 1467, 1445; HRMS (ESI) calcd for  $\text{C}_{24}\text{H}_{28}\text{N}_2\text{O}$   $[\text{M}+\text{H}]^+$ : 379.2186, found 379.2179.



**(*S,E*)-1-Methoxy-3-methyl-*N*-(((*R*)-2-methyl-6-undecylpyridin-1(*2H*)-**

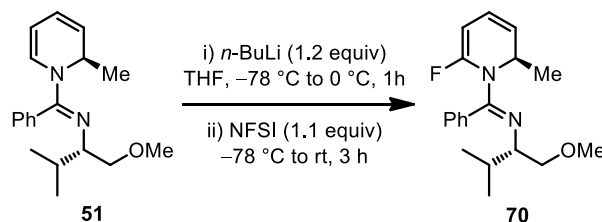
**yl)(phenyl)methylene)butan-2-amine (68):** To a flame-dried 5 mL microwave glass reactor (Biotage  $\text{\textcircled{R}}$  2-5 mL vials) equipped with a magnetic stir bar was added (*E*)-*N*-[(2*S*)-1-methoxy-3-methylbutan-2-yl]-1-[(2*R*)-2-methylpyridin-1(*2H*)-yl]-1-phenylmethanimine<sup>6</sup> (**51**) (298.2 mg, 1.0 mmol, 1.0 equiv) and the vial was capped with a 14 mm rubber septum. Then, the vial was purged with argon (10 min) and the dihydropyridine was diluted with anhydrous THF (4.0 mL, 0.25 M). The reaction flask was then cooled to  $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$  using an acetone/dry ice cooling bath and a solution of *n*-BuLi in hexanes (1.2 mmol, 1.2 equiv) was added dropwise to the reaction. The reaction was stirred from  $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$  to  $0\text{ }^{\circ}\text{C}$  over the course of 1 hour. The reaction turned gradually from a yellow solution to a red/brown solution over the course of the reaction. In a separate 10 mL flame-dried round bottom flask equipped with a magnetic stirbar was added 1-iodoundecane (424 mg, 350  $\mu\text{L}$ , 1.5 mmol, 1.5 equiv). The iodide was diluted with anhydrous THF (1.0 mL, 1.0 M) and the solution was transferred to the reaction dropwise at  $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ . The flask was rinsed with anhydrous

THF (0.5 mL, 2.0 M) and the solvent was transferred to the reaction. The reaction was slowly heated to room temperature over the course of 3 hours. The reaction was then quenched by addition of a saturated solution of sodium bicarbonate (NaHCO<sub>3</sub>) (1.0 mL). The biphasic solution was transferred to a 30 mL extraction funnel and DCM was added (~15 mL). The layers were separated and the aqueous layer was extracted with DCM (3x). The organic layers were combined, dried over Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, filtered over a sintered funnel, and evaporated to dryness. The oily residue was then directly flashed using a gradient of 100% Hexanes to 80% EtOAc in hexanes over a 40 g Isco Gold column using 45 mL/min flow, and injecting the crude on a silica gel precolumn pad. The column was pre-equilibrated with 100% Hexanes. The fractions containing pure product were combined and concentrated. The product (**68**) was recuperated as a translucent oil (323 mg, 72% Yield). **R<sub>f</sub>**: 0.90 (10% EtOAc in Hexanes); [ $\alpha$ ]<sub>D</sub><sup>25</sup>: -309.5 (*c* = 0.79, CDCl<sub>3</sub>); **<sup>1</sup>H NMR** (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz):  $\delta$  7.42-7.25 (m, 5H), 5.91 (dd, *J* = 4.5, 9.0 Hz, 1H), 5.55 (dd, *J* = 5.5, 9.0 Hz, 1H), 5.33 (d, *J* = 4.5 Hz, 1H), 4.83-4.76 (m, 1H), 3.64 (dd, *J* = 5.0, 9.5 Hz, 1H), 3.49 (app t, *J* = 7.5 Hz, 1H), 3.41 (s, 3H), 3.31-3.25 (m, 1H), 1.88-1.79 (m, 1H), 1.78-1.71 (m, 1H), 1.70-1.61 (m, 1H), 1.48-1.39 (m, 1H), 1.36-1.10 (m, 17H), 1.04 (d, *J* = 6.5 Hz, 3H), 0.91 (t, *J* = 6.5 Hz, 3H), 0.80 (d, *J* = 7.0 Hz, 3H), 0.63 (d, *J* = 7.0 Hz, 3H); **<sup>13</sup>C NMR** (CDCl<sub>3</sub>, 75 MHz):  $\delta$  158.7, 140.5, 133.9, 128.9, 128.3, 127.7, 122.3, 121.3, 108.2, 75.9, 63.4, 58.9, 50.3, 34.6, 31.6, 31.1, 29.3, 29.2 (2), 29.1, 29.0, 28.9, 27.3, 22.3, 19.5, 17.1, 17.0, 13.8; **FTIR** (cm<sup>-1</sup>) (neat): 2956, 2922, 2853, 1616, 1598, 1597, 1446, 1409, 1383, 1227; **HRMS** (ESI, Pos): calcd for C<sub>30</sub>H<sub>49</sub>N<sub>2</sub>O [M+H]<sup>+</sup>: 453.3839 *m/z*, found: 453.3849 *m/z*.



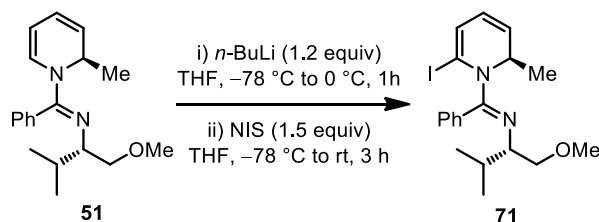
**(*S,E*)-*N*-(((*R*)-6-(3-Chloropropyl)-2-methylpyridin-1(*2H*)-yl)(phenyl)methylene)-1-methoxy-3-methylbutan-2-amine (**69**):** To a flame-dried 5 mL microwave glass reactor (Biotage ® 2-5 mL vials) equipped with a magnetic stir bar was added (*E*)-*N*-[(2*S*)-1-methoxy-3-methylbutan-2-yl]-1-[(2*R*)-2-methylpyridin-1(*2H*)-yl]-1-phenylmethanimine<sup>6</sup> (**51**) (298.2 mg, 1.0 mmol, 1.0 equiv) and the vial was capped with a 14 mm rubber septum. Then, the vial was purged with argon (10 min) and the dihydropyridine was diluted with anhydrous THF (4.0 mL, 0.25 M). The reaction flask was then cooled to -78 °C using an acetone/dry ice cooling bath and a solution of *n*-BuLi in hexanes (1.2 mmol, 1.2 equiv) was added dropwise to the reaction. The reaction was stirred from -78 °C to 0 °C over the course of 1 hour. The reaction turned gradually from a yellow solution to a red/brown solution over the course of the reaction. In a separate 10 mL flame-dried round bottom flask equipped with a magnetic stirbar was added 1-chloro-3-iodopropane (306.7 mg, 161  $\mu$ L, 1.5 mmol, 1.5 equiv). The iodide was diluted with anhydrous THF (1.0 mL, 1.0 M) and the

solution was transferred to the reaction dropwise at  $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ . The flask was rinsed with anhydrous THF (0.5 mL, 2.0 M) and the solvent was transferred to the reaction. The reaction was slowly heated to room temperature over the course of 3 hours. The reaction was then quenched by addition of a saturated solution of sodium bicarbonate ( $\text{NaHCO}_3$ ) (1.0 mL). The biphasic solution was transferred to a 30 mL extraction funnel and DCM was added ( $\sim 15$  mL). The layers were separated and the aqueous layer was extracted with DCM (3x). The organic layers were combined, dried over  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , filtered over a sintered funnel, and evaporated to dryness. The oily residue was then directly flashed using a gradient of 100% Hexanes to 80% EtOAc in hexanes over a 40 g Isco Gold column using 45 mL/min flow, and injecting the crude on a silica gel precolumn pad. The column was pre-equilibrated with 100% Hexanes. The fractions containing pure product were combined and concentrated. The product (**69**) was recuperated as a translucent oil (278 mg, 75% Yield). **Rf**: 0.80 (20% EtOAc in Hexanes);  $[\alpha]_{\text{D}}^{25}$ :  $-666.7$  ( $c = 0.75$ ,  $\text{CDCl}_3$ );  **$^1\text{H NMR}$**  ( $\text{CDCl}_3$ , 400 MHz):  $\delta$  7.43-7.30 (m, 5H), 5.92 (dd,  $J = 5.0, 9.0$  Hz, 1H), 5.57 (dd,  $J = 6.0, 9.0$  Hz, 1H), 5.39 (d,  $J = 5.0$  Hz, 1H), 4.79-4.72 (m, 1H), 3.63 (dd,  $J = 5.0, 9.5$  Hz, 1H), 3.50-3.41 (m, 3H), 3.40 (s, 3H), 3.27 (dt,  $J = 5.0, 8.0$  Hz, 1H), 2.04-1.85 (m, 3H), 1.82-1.74 (m, 1H), 1.70-1.61 (m, 1H), 1.04 (d,  $J = 6.5$  Hz, 3H), 0.79 (d,  $J = 7.0$  Hz, 3H), 0.64 (d,  $J = 7.0$  Hz, 3H);  **$^{13}\text{C NMR}$**  ( $\text{CDCl}_3$ , 75 MHz):  $\delta$  158.7, 138.5, 133.6, 128.8, 128.5, 127.9, 122.9, 121.2, 109.2, 75.7, 63.5, 58.9, 50.4, 44.0, 31.7, 31.1, 30.4, 19.5, 17.3, 17.2; **FTIR** ( $\text{cm}^{-1}$ ) (neat): 2958, 2923, 2872, 1615, 1597, 1567, 1445, 1409, 1313; **HRMS** (ESI, Pos): calcd for  $\text{C}_{22}\text{H}_{32}\text{N}_2\text{OCl}$   $[\text{M}+\text{H}]^+$ : 375.2203  $m/z$ , found: 375.2207  $m/z$ .



**(*S,E*)-*N*-(((*R*)-6-fluoro-2-methylpyridin-1(*2H*)-yl)(phenyl)methylene)-1-methoxy-3-methylbutan-2-amine (**70**):** To a flame-dried 5 mL microwave glass reactor (Biotage  $\text{\textcircled{R}}$  2-5 mL vials) equipped with a magnetic stir bar was added (*E*)-*N*-[(*2S*)-1-methoxy-3-methylbutan-2-yl]-1-[(*2R*)-2-methylpyridin-1(*2H*)-yl]-1-phenylmethanimine<sup>6</sup> (**51**) (298.2 mg, 1.0 mmol, 1.0 equiv) and the vial was capped with a 14 mm rubber septum. Then, the vial was purged with argon (10 min) and the dihydropyridine was diluted with anhydrous THF (4.0 mL, 0.25 M). The reaction flask was then cooled to  $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$  using an acetone/dry ice cooling bath and a solution of *n*-BuLi in hexanes (1.2 mmol, 1.2 equiv) was added dropwise to the reaction. The reaction was stirred from  $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$  to  $0\text{ }^{\circ}\text{C}$  over the course of 1 hour. The reaction turned gradually from a yellow solution to a red/brown solution over the course of the reaction. The reaction was then cooled again to  $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ . Solid *N*-fluorobenzenesulfonylimine (NFSI) (346.8 mg, 1.1 mmol, 1.1 equiv) was transferred to the reaction rapidly. The reaction was slowly heated to room temperature over the course of 3

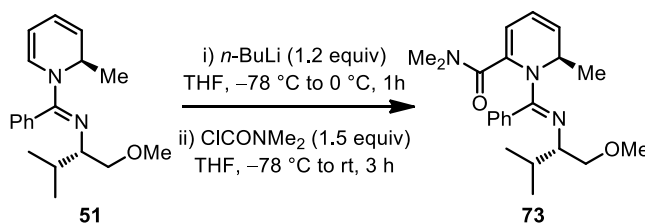
hours. The reaction was then quenched by addition of a saturated solution of sodium bicarbonate (NaHCO<sub>3</sub>) (1.0 mL). The biphasic solution was transferred to a 30 mL extraction funnel and DCM was added (~15 mL). The layers were separated and the aqueous layer was extracted with DCM (3x). The organic layers were combined, dried over Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, filtered over a sintered funnel, and evaporated to dryness. The oily residue was then directly flashed using a gradient of 100% Hexanes to 30% EtOAc in hexanes over a 40 g Grace Reveleris column using 45 mL/min flow, and injecting the crude on a silica gel precolumn pad. The column was pre-equilibrated with 100% Hexanes. The fractions containing pure product were combined and concentrated. The product (**70**) was recuperated as a translucent oil (163.0 mg, 52% Yield). **R<sub>f</sub>**: 0.75 (20% EtOAc in Hexanes); **[α]<sub>D</sub><sup>25</sup>**: -437.2 (*c* = 1.18, CDCl<sub>3</sub>); **<sup>1</sup>H NMR** (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz): δ 7.43-7.37 (m, 3H), 7.34-7.25 (br m, 2H), 5.92 (dt, *J* = 5.5, 11.5 Hz, 1H), 5.46 (dd, *J* = 6.0, 12.0 Hz, 1H), 5.17-5.08 (m, 1H), 4.93 (dd, *J* = 4.0, 5.5 Hz, 1H), 3.60 (dd, *J* = 5.0, 9.5 Hz, 1H), 3.51 (dd, *J* = 7.5, 9.5 Hz, 1H), 3.40 (s, 3H), 3.24 (dt, *J* = 5.0, 7.5 Hz, 1H), 1.72-1.64 (m, 1H), 1.19 (d, *J* = 6.5 Hz, 3H), 0.80 (d, *J* = 7.0 Hz, 3H), 0.64 (d, *J* = 7.0 Hz, 3H); **<sup>13</sup>C NMR** (CDCl<sub>3</sub>, 100 MHz): δ 155.8 (d, *J* = 2.5 Hz, *J*<sub>C-F</sub>), 151.2 (d, *J* = 267.0 Hz, *J*<sub>C-F</sub>), 132.8 (d, *J* = 3.0 Hz, *J*<sub>C-F</sub>), 128.5, 127.7, 126.9, 120.5 (d, *J* = 5.0 Hz, *J*<sub>C-F</sub>), 120.2 (d, *J* = 4.0 Hz, *J*<sub>C-F</sub>), 85.3 (d, *J* = 25.0 Hz, *J*<sub>C-F</sub>), 75.6, 63.1, 58.9, 52.3 (d, *J* = 1.5 Hz, *J*<sub>C-F</sub>), 30.9, 19.6, 17.6, 17.2; **<sup>19</sup>F NMR** (CDCl<sub>3</sub>, 376 MHz): δ -89.5 **FTIR** (cm<sup>-1</sup>) (neat): 2961, 2929, 2874, 1677, 1630, 1386, 1259, 1198, 1113; **HRMS** (ESI, Pos): calcd for C<sub>19</sub>H<sub>26</sub>N<sub>2</sub>OF [M+H]<sup>+</sup>: 317.2024 *m/z*, found: 317.2021 *m/z*. **Note**: The product is unstable on the bench and decomposes within a couple of hours in solution.



**(*S,E*)-*N*-((*R*)-6-iodo-2-methylpyridin-1(2*H*)-yl)(phenyl)methylene)-1-methoxy-3-**

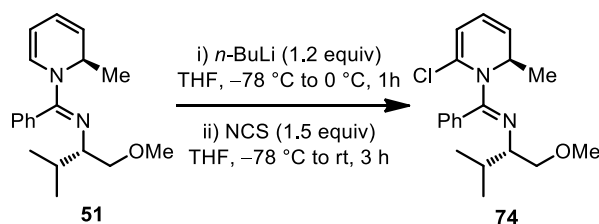
**methylbutan-2-amine (74)**: To a flame-dried 5 mL microwave glass reactor (Biotage ® 2-5 mL vials) equipped with a magnetic stir bar was added (*E*)-*N*-[(2*S*)-1-methoxy-3-methylbutan-2-yl]-1-[(2*R*)-2-methylpyridin-1(2*H*)-yl]-1-phenylmethanimine<sup>6</sup> (**51**) (298.2 mg, 1.0 mmol, 1.0 equiv) and the vial was capped with a 14 mm rubber septum. Then, the vial was purged with argon (10 min) and the dihydropyridine was diluted with anhydrous THF (4.0 mL, 0.25 M). The reaction flask was then cooled to -78 °C using an acetone/dry ice cooling bath and a solution of *n*-BuLi in hexanes (1.2 mmol, 1.2 equiv) was added dropwise to the reaction. The reaction was stirred from -78 °C to 0 °C over the course of 1 hour. The reaction turned gradually from a yellow solution to a red/brown solution over the course of the reaction. The reaction was then cooled again to -78 °C. In a separate 10 mL flame-dried round bottom flask equipped with a magnetic stirbar was added NIS (338 mg,

1.5 mmol, 1.5 equiv). NIS was diluted with anhydrous THF (1.0 mL, 1.0 M) and the solution was transferred to the reaction dropwise at  $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ . The reaction was slowly heated to room temperature over the course of 3 hours. The reaction was then quenched by addition of a saturated solution of sodium bicarbonate ( $\text{NaHCO}_3$ ) (1.0 mL). The biphasic solution was transferred to a 30 mL extraction funnel and DCM was added ( $\sim 15$  mL). The layers were separated and the aqueous layer was extracted with DCM (3x). The organic layers were combined, dried over  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , filtered over a sintered funnel, and evaporated to dryness. The oily residue was then directly flashed using a gradient of 100% Hexanes to 70% EtOAc in hexanes over a 24 g Isco Gold column using 35 mL/min flow, and injecting the crude on a silica gel precolumn pad. The column was pre-equilibrated with 100% Hexanes. The fractions containing pure product were combined and concentrated. The product (**71**) was recuperated as an orange oil (210 mg, 74% Yield). **R<sub>f</sub>**: 0.70 (10% EtOAc in Hexanes); **<sup>1</sup>H NMR** ( $\text{CDCl}_3$ , 400 MHz):  $\delta$  7.43-7.30 (m, 5H), 6.28 (d,  $J = 3.0$  Hz, 1H), 5.79-5.67 (m, 1H), 4.46 (app br qn,  $J = 6.0$  Hz, 1H), 3.63 (dd,  $J = 4.5, 9.0$  Hz, 1H), 3.52 (app t,  $J = 8.0$  Hz, 1H), 3.39 (s, 3H), 3.35-3.27 (m, 1H), 1.80-1.68 (m, 1H), 1.11 (d,  $J = 6.5$  Hz, 3H), 0.89 (d,  $J = 7.0$  Hz, 3H), 0.74 (d,  $J = 7.0$  Hz, 3H); **<sup>13</sup>C NMR** ( $\text{CDCl}_3$ , 75 MHz):  $\delta$  158.3, 133.0, 129.4, 128.7, 127.7, 125.8, 125.4, 122.4, 90.3, 75.4, 64.7, 58.9, 51.4, 31.2, 19.3, 17.6, 15.8; **FTIR** ( $\text{cm}^{-1}$ ) (neat): 2964, 2872, 1638, 1591, 1531, 1448, 1367, 1268, 695; **HRMS** (ESI, Pos): calcd for  $\text{C}_{19}\text{H}_{26}\text{N}_2\text{OI}$   $[\text{M}+\text{H}]^+$ : 425.1090  $m/z$ , found: 425.1091  $m/z$ . **Note:** The product is unstable on the bench and decomposes within a couple of hours in solution.



**(R)-1-((E)-1-(((S)-1-Methoxy-3-methylbutan-2-yl)imino)(phenyl)methyl)-N,N-6-trimethyl-1,6-dihydropyridine-2-carboxamide (73):** To a flame-dried 5 mL microwave glass reactor (Biotage ® 2-5 mL vials) equipped with a magnetic stir bar was added (*E*)-*N*-[(2*S*)-1-methoxy-3-methylbutan-2-yl]-1-[(2*R*)-2-methylpyridin-1(2*H*)-yl]-1-phenylmethanimine<sup>6</sup> (**51**) (298.2 mg, 1.0 mmol, 1.0 equiv) and the vial was capped with a 14 mm rubber septum. Then, the vial was purged with argon (10 min) and the dihydropyridine was diluted with anhydrous THF (4.0 mL, 0.25 M). The reaction flask was then cooled to  $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$  using an acetone/dry ice cooling bath and a solution of *n*-BuLi in hexanes (1.2 mmol, 1.2 equiv) was added dropwise to the reaction. The reaction was stirred from  $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$  to  $0\text{ }^{\circ}\text{C}$  over the course of 1 hour. The reaction turned gradually from a yellow solution to a red/brown solution over the course of the reaction. The reaction was then cooled again to  $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ . In a separate 10 mL flame-dried round bottom flask equipped with a magnetic stirbar was added distilled *N,N*-dimethylcarbonyl chloride (161.3 mg, 140  $\mu\text{L}$ , 1.5 mmol, 1.5 equiv). The

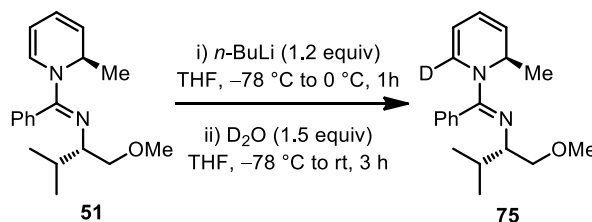
chloride was diluted with anhydrous THF (1.0 mL, 1.0 M) and the solution was transferred to the reaction dropwise at  $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ . The reaction was slowly heated to room temperature over the course of 3 hours. The reaction was then quenched by addition of a saturated solution of sodium bicarbonate ( $\text{NaHCO}_3$ ) (1.0 mL). The biphasic solution was transferred to a 30 mL extraction funnel and DCM was added ( $\sim 15$  mL). The layers were separated and the aqueous layer was extracted with DCM (3x). The organic layers were combined, dried over  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , filtered over a sintered funnel, and evaporated to dryness. The oily residue was then directly flashed using a gradient of 100% Hexanes to 70% EtOAc in hexanes over a 24 g Isco Gold column using 35 mL/min flow, and injecting the crude on a silica gel precolumn pad. The column was pre-equilibrated with 100% Hexanes. The fractions containing pure product were combined and concentrated. The product (**73**) was recuperated as a yellow oil (297 mg, 81% Yield). **R<sub>f</sub>**: 0.10 (30% EtOAc in Hexanes); **[ $\alpha$ ]<sub>D</sub><sup>25</sup>**:  $-685.1$  ( $c = 0.458$ ,  $\text{CDCl}_3$ ); **<sup>1</sup>H NMR** ( $\text{CDCl}_3$ , 400 MHz):  $\delta$  7.46-7.23 (m, 5H), 5.98 (dd,  $J = 5.0, 9.0$  Hz, 1H), 5.70-5.58 (m, 1H), 5.56 (d,  $J = 5.0$  Hz, 1H), 5.20-3.73 (very br m, 1H), 3.58-3.45 (m, 1H), 3.39-3.32 (m, 1H), 3.33 (s, 3H), 3.11-2.88 (m, 4H), 2.87-2.53 (br s, 3H), 1.62-1.48 (m, 1H), 1.07 (br d,  $J = 4.5$  Hz, 3H), 0.73 (d,  $J = 6.5$  Hz, 3H), 0.65 (d,  $J = 6.5$  Hz, 3H); **<sup>13</sup>C NMR** ( $\text{CDCl}_3$ , 100 MHz):  $\delta$  167.7, 157.9, 133.0, 132.7, 128.9 (br), 128.3, 127.6 (br), 125.8, 120.5, 110.6, 75.8, 63.9, 58.7, 49.1 and 39.0 (rotamers), 34.8, 30.8, 19.4, 17.4, 17.3; **FTIR** ( $\text{cm}^{-1}$ ) (neat): 2955, 2922, 2872, 2824, 1641, 1623, 1560, 1491, 1445, 1387; **HRMS** (ESI, Pos): calcd for  $\text{C}_{22}\text{H}_{32}\text{N}_3\text{O}_2$  [ $\text{M}+\text{H}$ ]<sup>+</sup>: 370.2495  $m/z$ , found: 370.2497  $m/z$ .



**(*S,E*)-*N*-(((*R*)-6-chloro-2-methylpyridin-1(*2H*)-yl)(phenyl)methylene)-1-methoxy-3-methylbutan-2-amine (**74**):** To a flame-dried 5 mL microwave glass reactor (Biotage ® 2-5 mL vials) equipped with a magnetic stir bar was added (*E*)-*N*-[(*2S*)-1-methoxy-3-methylbutan-2-yl]-1-[(*2R*)-2-methylpyridin-1(*2H*)-yl]-1-phenylmethanimine<sup>6</sup> (**51**) (298.2 mg, 1.0 mmol, 1.0 equiv) and the vial was capped with a 14 mm rubber septum. Then, the vial was purged with argon (10 min) and the dihydropyridine was diluted with anhydrous THF (4.0 mL, 0.25 M). The reaction flask was then cooled to  $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$  using an acetone/dry ice cooling bath and a solution of *n*-BuLi in hexanes (1.2 mmol, 1.2 equiv) was added dropwise to the reaction. The reaction was stirred from  $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$  to  $0\text{ }^{\circ}\text{C}$  over the course of 1 hour. The reaction turned gradually from a yellow solution to a red/brown solution over the course of the reaction. The reaction was then cooled again to  $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ . In a separate 10 mL flame-dried round bottom flask equipped with a magnetic stirbar was added NCS (200.0 mg, 1.5 mmol, 1.5 equiv). NCS was diluted with anhydrous THF (1.0 mL, 1.0 M) and the

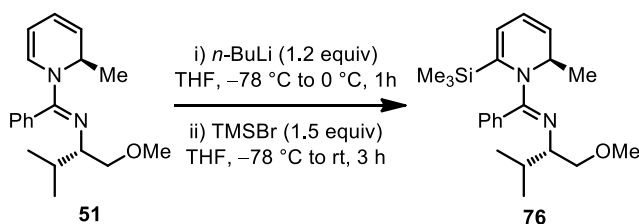


solution was transferred to the reaction dropwise at  $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ . The reaction was slowly heated to room temperature over the course of 3 hours. The reaction was then quenched by addition of a saturated solution of sodium bicarbonate ( $\text{NaHCO}_3$ ) (1.0 mL). The biphasic solution was transferred to a 30 mL extraction funnel and DCM was added ( $\sim 15$  mL). The layers were separated and the aqueous layer was extracted with DCM (3x). The organic layers were combined, dried over  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , filtered over a sintered funnel, and evaporated to dryness. The oily residue was then directly flashed using a gradient of 100% Hexanes to 70% EtOAc in hexanes over a 24 g Isco Gold column using 35 mL/min flow, and injecting the crude on a silica gel precolumn pad. The column was pre-equilibrated with 100% Hexanes. The fractions containing pure product were combined and concentrated. The product (**74**) was recuperated as a yellow oil (210 mg, 64% Yield). **R<sub>f</sub>**: 0.70 (10% EtOAc in Hexanes); **<sup>1</sup>H NMR** ( $\text{CDCl}_3$ , 400 MHz):  $\delta$  7.43-7.30 (m, 5H), 5.93 (dd,  $J = 5.0, 9.0$  Hz, 1H), 5.70 (d,  $J = 5.0$  Hz, 1H), 5.63 (dd,  $J = 5.5, 9.0$  Hz, 1H), 4.75 (app qn,  $J = 7.0$  Hz, 1H), 3.63 (dd,  $J = 5.0, 9.5$  Hz, 1H), 3.54 (dd,  $J = 7.5, 9.5$  Hz, 1H), 3.40 (s, 3H), 3.33-3.29 (m, 1H), 1.76-1.64 (m, 1H), 1.13 (d,  $J = 7.0$  Hz, 3H), 0.84 (d,  $J = 7.0$  Hz, 3H), 0.66 (d,  $J = 7.0$  Hz, 3H); **<sup>13</sup>C NMR** ( $\text{CDCl}_3$ , 75 MHz):  $\delta$  158.0, 133.2, 129.7, 129.4, 128.9, 128.1, 124.3, 121.8, 111.2, 76.0, 64.3, 59.2, 52.5, 31.6, 19.9, 17.5, 17.4; **FTIR** ( $\text{cm}^{-1}$ ) (neat): 2959, 2890, 1625, 1600, 1554, 1491, 1446, 1380;



***N*-[(*R*)-2-methyl-2*H*-pyridin-1-yl]-*N*-[(*S*)-2-(1-methoxy-3-methylbutyl)]-benzamide-6-deuteride (**75**):** To a flame-dried 5 mL microwave glass reactor (Biotage <sup>®</sup> 2-5 mL vials) equipped with a magnetic stir bar was added (*E*)-*N*-[(2*S*)-1-methoxy-3-methylbutan-2-yl]-1-[(2*R*)-2-methylpyridin-1(2*H*)-yl]-1-phenylmethanimine<sup>6</sup> (**51**) (298.2 mg, 1.0 mmol, 1.0 equiv) and the vial was capped with a 14 mm rubber septum. Then, the vial was purged with argon (10 min) and the dihydropyridine was diluted with anhydrous THF (4.0 mL, 0.25 M). The reaction flask was then cooled to  $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$  using an acetone/dry ice cooling bath and a solution of *n*-BuLi in hexanes (1.2 mmol, 1.2 equiv) was added dropwise to the reaction. The reaction was stirred from  $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$  to  $0\text{ }^{\circ}\text{C}$  over the course of 1 hour. The reaction turned gradually from a yellow solution to a red/brown solution over the course of the reaction. The reaction was then cooled again to  $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ . In a separate 10 mL flame-dried round bottom flask equipped with a magnetic stirbar was added  $\text{D}_2\text{O}$  (30.0 mg, 30  $\mu\text{L}$ , 1.5 mmol, 1.5 equiv).  $\text{D}_2\text{O}$  was diluted with anhydrous THF (1.0 mL, 1.0 M) and the solution was transferred to the reaction dropwise at  $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ . The reaction was slowly heated to room temperature over the course of 3 hours. The reaction was then quenched by addition of a saturated solution of sodium bicarbonate ( $\text{NaHCO}_3$ ) (1.0 mL). The biphasic

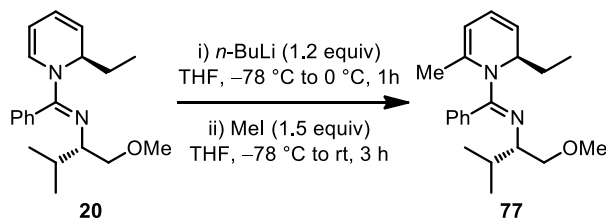
solution was transferred to a 30 mL extraction funnel and DCM was added (~15 mL). The layers were separated and the aqueous layer was extracted with DCM (3x). The organic layers were combined, dried over Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, filtered over a sintered funnel, and evaporated to dryness. The oily residue was then directly flashed using a gradient of 100% Hexanes to 70% EtOAc in hexanes over a 24 g Isco Gold column using 35 mL/min flow, and injecting the crude on a silica gel precolumn pad. The column was pre-equilibrated with 100% Hexanes. The fractions containing pure product were combined and concentrated. The product (**75**) was recuperated as a yellow oil (288 mg, 96% Yield, >95% D incorporation). **R<sub>f</sub>**: 0.80 (30% EtOAc in Hexanes); [ $\alpha$ ]<sub>D</sub><sup>25</sup>: -495.3 (*c* = 0.75, CDCl<sub>3</sub>); **<sup>1</sup>H NMR** (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz): δ 7.46-7.36 (m, 3H), 7.33-7.27 (m, 1H), 7.17-7.09 (m, 1H), 5.88 (dd, *J* = 5.0, 9.0 Hz, 1H), 5.48 (ddd, *J* = 1.0, 5.5, 9.0 Hz, 1H), 5.43-5.32 (br m, 1H), 4.85 (d, *J* = 5.0 Hz, 1H), 3.50 (dd, *J* = 5.0, 9.5 Hz, 1H), 3.35 (dd, *J* = 7.5, 9.5 Hz, 1H), 3.31 (s, 3H), 3.00-2.95 (m, 1H), 1.72-1.64 (m, 1H), 1.20 (d, *J* = 6.5 Hz, 3H), 0.84 (d, *J* = 7.0 Hz, 3H), 0.72 (d, *J* = 7.0 Hz, 3H); **<sup>13</sup>C NMR** (CDCl<sub>3</sub>, 75 MHz): δ 156.8, 133.2, 129.0, 128.5, 128.4, 121.7, 121.2, 100.4, 76.0, 63.6, 59.0, 48.2, 30.8, 20.0, 17.8, 17.7; **FTIR** (cm<sup>-1</sup>) (neat): 2959, 2923, 2886, 1625, 1555, 1410, 1386; **HRMS** (ESI, Pos): calcd for C<sub>19</sub>H<sub>26</sub>N<sub>2</sub>OD [M+H]<sup>+</sup>: 300.2185 *m/z*, found: 300.2185 *m/z*.



**(*S,E*)-1-Methoxy-3-methyl-*N*-(((*R*)-2-methyl-6(trimethylsilyl)pyridin-1(*2H*)-yl)(phenyl)methylene)butan-2-amine (**76**):**

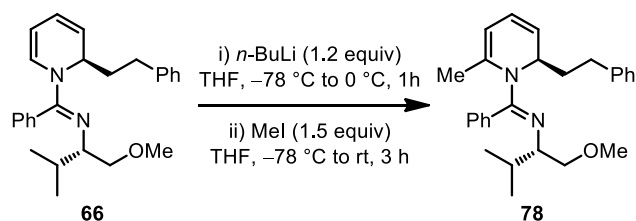
To a flame-dried 5 mL microwave glass reactor (Biotage ® 2-5 mL vials) equipped with a magnetic stir bar was added (*E*)-*N*-[(2*S*)-1-methoxy-3-methylbutan-2-yl]-1-[(2*R*)-2-methylpyridin-1(*2H*)-yl]-1-phenylmethanimine<sup>6</sup> (**51**) (298.2 mg, 1.0 mmol, 1.0 equiv) and the vial was capped with a 14 mm rubber septum. Then, the vial was purged with argon (10 min) and the dihydropyridine was diluted with anhydrous THF (4.0 mL, 0.25 M). The reaction flask was then cooled to -78 °C using an acetone/dry ice cooling bath and a solution of *n*-BuLi in hexanes (1.2 mmol, 1.2 equiv) was added dropwise to the reaction. The reaction was stirred from -78 °C to 0 °C over the course of 1 hour. The reaction turned gradually from a yellow solution to a red/brown solution over the course of the reaction. The reaction was then cooled again to -78 °C. In a separate 10 mL flame-dried round bottom flask equipped with a magnetic stirbar was added TMSBr (229.6 mg, 200 μL, 1.5 mmol, 1.5 equiv). TMSBr was diluted with anhydrous THF (1.0 mL, 1.0 M) and the solution was transferred to the reaction dropwise at -78 °C. The reaction was slowly heated to room temperature over the course of 3 hours. The reaction was then quenched by addition of a saturated solution of sodium bicarbonate (NaHCO<sub>3</sub>) (1.0 mL). The biphasic solution was transferred to a 30 mL extraction funnel and DCM was

added (~15 mL). The layers were separated and the aqueous layer was extracted with DCM (3x). The organic layers were combined, dried over Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, filtered over a sintered funnel, and evaporated to dryness. The oily residue was then directly flashed using a gradient of 100% Hexanes to 70% EtOAc in hexanes over a 24 g Isco Gold column using 35 mL/min flow, and injecting the crude on a silica gel precolumn pad. The column was pre-equilibrated with 100% Hexanes. The fractions containing pure product were combined and concentrated. The product (**76**) was recuperated as a yellow oil (260.9 mg, 71% Yield). **R<sub>f</sub>**: 0.60 (30% EtOAc in Hexanes); [ $\alpha$ ]<sub>D</sub><sup>25</sup>: -940.7 (*c* = 0.533, CDCl<sub>3</sub>); **<sup>1</sup>H NMR** (CDCl<sub>3</sub>, 300 MHz):  $\delta$  7.43-7.26 (m, 5H), 5.97 (dd, *J* = 4.0, 7.0 Hz, 1H), 5.85 (dd, *J* = 0.5, 3.5 Hz, 1H), 5.69 (dd, *J* = 4.0, 6.5 Hz, 1H), 4.84-4.74 (br m, 1H), 3.65 (dd, *J* = 4.0, 7.5 Hz, 1H), 3.45 (dd, *J* = 5.5, 7.5 Hz, 1H), 3.37 (s, 3H), 3.20-3.16 (m, 1H), 1.68-1.60 (m, 1H), 1.01 (d, *J* = 5.5 Hz, 3H), 0.75 (d, *J* = 5.5 Hz, 3H), 0.64 (d, *J* = 5.5 Hz, 3H); **<sup>13</sup>C NMR** (CDCl<sub>3</sub>, 75 MHz):  $\delta$  160.2, 144.0, 133.6, 130.8, 129.1, 128.3, 126.2, 121.4, 121.3, 76.5, 64.6, 59.5, 49.9, 31.9, 19.7, 19.0, 16.6, 0.0; **FTIR** (cm<sup>-1</sup>) (neat): 2957, 2921, 2892, 1611, 1596, 1523, 1491, 1467, 1382; **HRMS** (ESI, Pos): calcd for C<sub>22</sub>H<sub>35</sub>N<sub>2</sub>OSi [M+H]<sup>+</sup>: 371.2513 *m/z*, found: 371.2519 *m/z*.



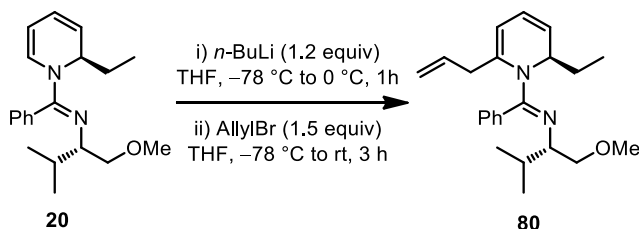
**(*S,E*)-*N*-(((*R*)-2-ethyl-6-methylpyridin-1(2*H*)-yl)(phenyl)methylene)-1-methoxy-3-methylbutan-2-amine (**77**):** To a flame-dried 5 mL microwave glass reactor (Biotage ® 2-5 mL vials) equipped with a magnetic stir bar was added (*E*)-*N*-[(2*S*)-1-methoxy-3-methylbutan-2-yl]-1-[(2*R*)-2-ethylpyridin-1(2*H*)-yl]-1-phenylmethanimine<sup>7</sup> (**20**) (312.2 mg, 1.0 mmol, 1.0 equiv) and the vial was capped with a 14 mm rubber septum. Then, the vial was purged with argon (10 min) and the dihydropyridine was diluted with anhydrous THF (4.0 mL, 0.25 M). The reaction flask was then cooled to -78 °C using an acetone/dry ice cooling bath and a solution of *n*-BuLi in hexanes (1.2 mmol, 1.2 equiv) was added dropwise to the reaction. The reaction was stirred from -78 °C to 0 °C over the course of 1 hour. The reaction turned gradually from a yellow solution to a red/brown solution over the course of the reaction. The reaction was then cooled again to -78 °C. In a separate 10 mL flame-dried round bottom flask equipped with a magnetic stirbar was added iodomethane (212.9 mg, 94  $\mu$ L, 1.5 mmol, 1.5 equiv). The iodide was diluted with anhydrous THF (1.0 mL, 1.0 M) and the solution was transferred to the reaction dropwise at -78 °C. The reaction was slowly heated to room temperature over the course of 3 hours. The reaction was then quenched by addition of a saturated solution of sodium bicarbonate (NaHCO<sub>3</sub>) (1.0 mL). The biphasic solution was transferred to a 30 mL extraction funnel and DCM was added (~15 mL). The layers were separated and the aqueous layer was extracted with DCM (3x). The organic layers were combined, dried over Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, filtered over a sintered funnel,

and evaporated to dryness. The oily residue was then directly flashed using a gradient of 100% Hexanes to 70% EtOAc in hexanes over a 24 g Isco Gold column using 35 mL/min flow, and injecting the crude on a silica gel precolumn pad. The column was pre-equilibrated with 100% Hexanes. The fractions containing pure product were combined and concentrated. The product (**77**) was recuperated as a yellow oil (278.2 mg, 86% Yield). **Rf**: 0.60 (30% EtOAc in Hexanes); [ $\alpha$ ]<sub>D</sub><sup>25</sup>: -880 ( $c = 0.55$ , CDCl<sub>3</sub>); **<sup>1</sup>H NMR** (CDCl<sub>3</sub>, 300 MHz):  $\delta$  7.40-7.34 (m, 3H), 7.31-7.24 (br m, 2H), 5.94 (dd,  $J = 4.0, 7.0$  Hz, 1H), 5.60 (dd,  $J = 4.5, 7.0$  Hz, 1H), 5.27 (d,  $J = 4.0$  Hz, 1H), 4.73 (q,  $J = 5.5$  Hz, 1H), 3.62 (dd,  $J = 4.0, 7.0$  Hz, 1H), 3.48 (dd,  $J = 5.5, 7.0$  Hz, 1H), 3.40 (s, 3H), 3.25 (dt,  $J = 4.0, 5.5$  Hz, 1H), 1.71-1.62 (m, 1H), 1.58-1.47 (m, 2H), 1.49 (s, 3H), 0.87 (t,  $J = 5.5$  Hz, 3H), 0.83 (d,  $J = 5.0$  Hz, 3H), 0.62 (d,  $J = 5.0$  Hz, 3H); **<sup>13</sup>C NMR** (CDCl<sub>3</sub>, 75 MHz):  $\delta$  159.2, 137.1, 134.5, 129.4, 128.5, 128.1, 122.3, 121.1, 109.1, 76.2, 63.5, 59.2, 55.9, 31.4, 25.2, 22.5, 20.0, 17.2, 9.7; **FTIR** (cm<sup>-1</sup>) (neat): 2959, 2926, 2889, 2872, 2822, 2808, 1617, 1568, 1458, 1446, 1383; **HRMS** (ESI, Pos): calcd for C<sub>21</sub>H<sub>31</sub>N<sub>2</sub>O [M+H]<sup>+</sup>: 327.2430  $m/z$ , found: 327.2436  $m/z$ .



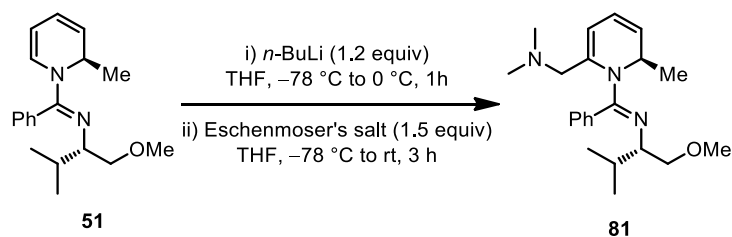
**(*S,E*)-1-Methoxy-3-methyl-*N*-(((*R*)-6-methyl-2-phenethylpyridin-1(*2H*)-yl)(phenyl)methylene)butan-2-amine (**78**):** To a flame-dried 5 mL microwave glass reactor (Biotage ® 2-5 mL vials) equipped with a magnetic stir bar was added *N*-[(*R*)-2-phenethyl-2*H*-pyridin-1-yl]-*N*-[(*S*)-2-(1-methoxy-3-methylbutyl)]-benzamidine (**66**) (388.3 mg, 1.0 mmol, 1.0 equiv) and the vial was capped with a 14 mm rubber septum. Then, the vial was purged with argon (10 min) and the dihydropyridine was diluted with anhydrous THF (4.0 mL, 0.25 M). The reaction flask was then cooled to -78 °C using an acetone/dry ice cooling bath and a solution of *n*-BuLi in hexanes (1.2 mmol, 1.2 equiv) was added dropwise to the reaction. The reaction was stirred from -78 °C to 0 °C over the course of 1 hour. The reaction turned gradually from a yellow solution to a red/brown solution over the course of the reaction. The reaction was then cooled again to -78 °C. In a separate 10 mL flame-dried round bottom flask equipped with a magnetic stirbar was added iodomethane (212.9 mg, 94  $\mu$ L, 1.5 mmol, 1.5 equiv). The iodide was diluted with anhydrous THF (1.0 mL, 1.0 M) and the solution was transferred to the reaction dropwise at -78 °C. The reaction was slowly heated to room temperature over the course of 3 hours. The reaction was then quenched by addition of a saturated solution of sodium bicarbonate (NaHCO<sub>3</sub>) (1.0 mL). The biphasic solution was transferred to a 30 mL extraction funnel and DCM was added (~15 mL). The layers were separated and the aqueous layer was extracted with DCM (3x). The organic layers were combined, dried over Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, filtered over a sintered funnel, and evaporated to dryness. The oily residue was then directly flashed using a gradient of 100%

Hexanes to 70% EtOAc in hexanes over a 24 g Isco Gold column using 35 mL/min flow, and injecting the crude on a silica gel precolumn pad. The column was pre-equilibrated with 100% Hexanes. The fractions containing pure product were combined and concentrated. The product (**78**) was recuperated as a yellow oil (324 mg, 81% Yield). **Rf**: 0.80 (30% EtOAc in Hexanes); [ $\alpha$ ]<sub>D</sub><sup>25</sup>: -567 ( $c = 0.667$ , CDCl<sub>3</sub>); **<sup>1</sup>H NMR** (CDCl<sub>3</sub>, 300 MHz):  $\delta$  7.37-7.35 (m, 3H), 7.28-7.15 (m, 7H), 5.95 (dd,  $J = 5.0, 7.0$  Hz, 1H), 5.65-5.58 (m, 1H), 5.27 (dt,  $J = 1.0, 5.0$  Hz, 1H), 4.98 (app q,  $J = 6.5$  Hz, 1H), 3.62 (dd,  $J = 4.0, 9.5$  Hz, 1H), 3.49 (dd,  $J = 7.5, 9.5$  Hz, 1H), 3.40 (s, 3H), 3.27-3.25 (m, 1H), 2.67 (dt,  $J = 6.5, 9.0$  Hz, 2H), 1.84 (app q,  $J = 7.0$  Hz, 2H), 1.71-1.59 (m, 1H), 1.40 (s, 3H), 0.79 (d,  $J = 7.0$  Hz, 3H), 0.60 (d,  $J = 7.0$  Hz, 3H); **<sup>13</sup>C NMR** (CDCl<sub>3</sub>, 75 MHz):  $\delta$  159.0, 143.1, 137.0, 134.4, 129.4, 128.6, 128.4, 128.2, 128.1, 125.4, 122.5, 120.9, 109.1, 76.4, 63.5, 59.2, 54.3, 33.6, 31.6, 31.5, 22.5, 20.0, 17.4; **FTIR** (cm<sup>-1</sup>) (neat): 2955, 2923, 2889, 1617, 1598, 1568, 1366; **HRMS** (ESI, Pos): calcd for C<sub>25</sub>H<sub>35</sub>N<sub>2</sub>O [M+H]<sup>+</sup>: 403.2744  $m/z$ , found: 403.2752  $m/z$ .



**(*S,E*)-*N*-(((*R*)-6-allyl-2-ethylpyridin-1(2*H*)-yl)(phenyl)methylene)-1-methoxy-3-methylbutan-2-amine (**80**):** To a flame-dried 5 mL microwave glass reactor (Biotage ® 2-5 mL vials) equipped with a magnetic stir bar was added (*E*)-*N*-[(2*S*)-1-methoxy-3-methylbutan-2-yl]-1-[(2*R*)-2-ethylpyridin-1(2*H*)-yl]-1-phenylmethanimine<sup>7</sup> (**20**) (312.2 mg, 1.0 mmol, 1.0 equiv) and the vial was capped with a 14 mm rubber septum. Then, the vial was purged with argon (10 min) and the dihydropyridine was diluted with anhydrous THF (4.0 mL, 0.25 M). The reaction flask was then cooled to -78 °C using an acetone/dry ice cooling bath and a solution of *n*-BuLi in hexanes (1.2 mmol, 1.2 equiv) was added dropwise to the reaction. The reaction was stirred from -78 °C to 0 °C over the course of 1 hour. The reaction turned gradually from a yellow solution to a red/brown solution over the course of the reaction. The reaction was then cooled again to -78 °C. In a separate 10 mL flame-dried round bottom flask equipped with a magnetic stirbar was added distilled allylbromide (181.2 mg, 130  $\mu$ L, 1.5 mmol, 1.5 equiv). The bromide was diluted with anhydrous THF (1.0 mL, 1.0 M) and the solution was transferred to the reaction dropwise at -78 °C. The reaction was slowly heated to room temperature over the course of 3 hours. The reaction was then quenched by addition of a saturated solution of sodium bicarbonate (NaHCO<sub>3</sub>) (1.0 mL). The biphasic solution was transferred to a 30 mL extraction funnel and DCM was added (~15 mL). The layers were separated and the aqueous layer was extracted with DCM (3x). The organic layers were combined, dried over Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, filtered over a sintered funnel, and evaporated to dryness. The oily residue was then directly flashed

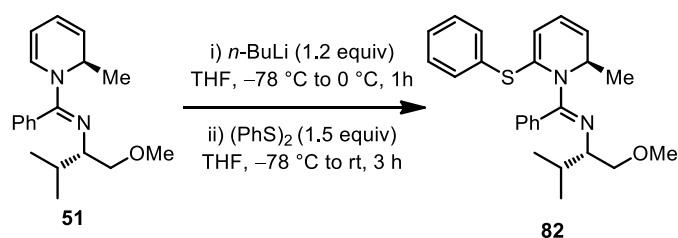
using a gradient of 100% Hexanes to 70% EtOAc in hexanes over a 24 g Isco Gold column using 35 mL/min flow, and injecting the crude on a silica gel precolumn pad. The column was pre-equilibrated with 100% Hexanes. The fractions containing pure product were combined and concentrated. The product (**80**) was recuperated as a clear oil (301 mg, 85% Yield). **R<sub>f</sub>**: 0.70 (30% EtOAc in Hexanes); [ $\alpha$ ]<sub>D</sub><sup>25</sup>: -712.1 ( $c = 0.87$ , CDCl<sub>3</sub>); **<sup>1</sup>H NMR** (CDCl<sub>3</sub>, 300 MHz):  $\delta$  7.41-7.34 (m, 3H), 7.32-7.24 (br m, 2H), 5.97 (dd,  $J = 4.0, 7.0$  Hz, 1H), 5.67-5.57 (m, 2H), 5.39 (d,  $J = 4.0$  Hz, 1H), 4.98-4.88 (m, 2H), 4.60 (q,  $J = 5.0$  Hz, 1H), 3.63 (dd,  $J = 4.0, 7.0$  Hz, 1H), 3.45 (dd,  $J = 5.5, 7.0$  Hz, 1H), 3.39 (s, 3H), 3.27-3.22 (m, 1H), 2.69-2.52 (m, 2H), 1.70-1.62 (m, 1H), 1.47 (qn,  $J = 5.5$  Hz, 2H), 0.85 (t,  $J = 5.5$  Hz, 3H), 0.82 (d,  $J = 5.0$  Hz, 3H), 0.63 (d,  $J = 5.0$  Hz, 3H); **<sup>13</sup>C NMR** (CDCl<sub>3</sub>, 75 MHz):  $\delta$  159.4, 139.6, 135.8, 134.1, 129.3, 128.6, 128.1, 122.2, 122.1, 116.0, 110.1, 76.2, 63.7, 59.2, 56.0, 39.7, 31.4, 25.0, 20.0, 17.3, 9.8; **FTIR** (cm<sup>-1</sup>) (neat): 2967, 1613, 1598, 1549, 1452; **HRMS** (ESI, Pos): calcd for C<sub>23</sub>H<sub>33</sub>N<sub>2</sub>O [M+H]<sup>+</sup>: 353.2593  $m/z$ , found: 353.2599  $m/z$ .



**(*S,E*)-*N*-(((*R*)-6-((dimethylamino)methyl)-2-methylpyridin-1(*2H*)-yl)(phenyl)**

**methylene)-1-methoxy-3-methylbutan-2-amine (**84**):** To a flame-dried 5 mL microwave glass reactor (Biotage ® 2-5 mL vials) equipped with a magnetic stir bar was added (*E*)-*N*-[(*2S*)-1-methoxy-3-methylbutan-2-yl]-1-[(*2R*)-2-methylpyridin-1(*2H*)-yl]-1-phenylmethanimine<sup>6</sup> (**51**) (298.2 mg, 1.0 mmol, 1.0 equiv) and the vial was capped with a 14 mm rubber septum. Then, the vial was purged with argon (10 min) and the dihydropyridine was diluted with anhydrous THF (4.0 mL, 0.25 M). The reaction flask was then cooled to -78 °C using an acetone/dry ice cooling bath and a solution of *n*-BuLi in hexanes (1.2 mmol, 1.2 equiv) was added dropwise to the reaction. The reaction was stirred from -78 °C to 0 °C over the course of 1 hour. The reaction turned gradually from a yellow solution to a red/brown solution over the course of the reaction. Then, solid dimethylmethyleneammonium iodide (Eschenmoser's salt) (277.5 mg, 1.5 mmol, 1.5 equiv) was transferred directly to the reaction at -78 °C. The reaction was slowly heated to room temperature over the course of 3 hours. The reaction was then quenched by addition of a saturated solution of sodium carbonate (Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>) (1.0 mL). The biphasic solution was transferred to a 30 mL extraction funnel and DCM was added (~15 mL). The layers were separated and the aqueous layer was extracted with DCM (3x). The organic layers were combined, dried over Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, filtered over a sintered funnel, and evaporated to dryness. The oily residue was then directly flashed using a gradient of 30% Hexanes to 100% EtOAc in hexanes over a 30 g *Isco Amino Gold column* using 45 mL/min flow, and injecting the crude on a celite precolumn pad. The column was pre-equilibrated with 30%

EtOAc in hexanes. The fractions containing pure product were combined and concentrated. The product (**81**) was recuperated as a translucent oil (283.6 mg, 80% Yield). **R<sub>f</sub>**: 0.20 (10% MeOH in EtOAc); [ $\alpha$ ]<sub>D</sub><sup>25</sup>: -473.5 ( $c = 0.958$ , CDCl<sub>3</sub>); **<sup>1</sup>H NMR** (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz):  $\delta$  7.45-7.22 (m, 5H), 5.95 (br dd,  $J = 5.5, 9.0$  Hz, 1H), 5.62-5.55 (br m, 1H), 5.51-5.45 (br m, 1H), 4.87-4.78 (br m, 1H), 3.70-3.63 (br m, 1H), 3.48 (dd,  $J = 7.0, 10$  Hz, 1H), 3.42 (s, 3H), 3.31-3.24 (br m, 1H), 2.60-2.40 (m, 2H), 2.07 (s, 6H), 1.72-1.60 (br m, 1H), 1.10 (d,  $J = 7.0$  Hz, 3H), 0.80 (d,  $J = 7.0$  Hz, 3H), 0.63 (d,  $J = 7.0$  Hz, 3H); **<sup>13</sup>C NMR** (CDCl<sub>3</sub>, 100 MHz):  $\delta$  159.3, 138.1, 134.2, 129.6, 128.5, 127.9, 123.2, 121.5, 108.9, 76.1, 63.9, 62.9, 59.3, 51.5, 44.9, 31.4, 19.9, 18.4, 17.5; **FTIR** (cm<sup>-1</sup>) (neat): 2959, 2872, 2913, 2767, 1618, 1567, 1490, 1446, ; **HRMS** (ESI, Pos): calcd for C<sub>22</sub>H<sub>34</sub>N<sub>3</sub>O [M+H]<sup>+</sup>: 356.2702  $m/z$ , found: 356.2705  $m/z$ .

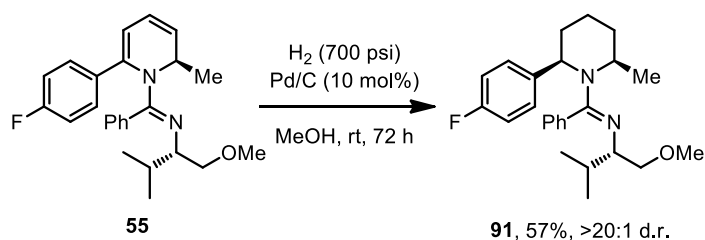


**(*S,E*)-1-Methoxy-3-methyl-*N*-(((*R*)-2-methyl-6-(phenylthio)pyridin-1(*2H*)-yl)(phenyl)methylene)butan-2-amine (**82**):**

To a flame-dried 5 mL microwave glass reactor (Biotage ® 2-5 mL vials) equipped with a magnetic stir bar was added (*E*)-*N*-[(2*S*)-1-methoxy-3-methylbutan-2-yl]-1-[(2*R*)-2-methylpyridin-1(*2H*)-yl]-1-phenylmethanimine<sup>6</sup> (**51**) (298.2 mg, 1.0 mmol, 1.0 equiv) and the vial was capped with a 14 mm rubber septum. Then, the vial was purged with argon (10 min) and the dihydropyridine was diluted with anhydrous THF (4.0 mL, 0.25 M). The reaction flask was then cooled to -78 °C using an acetone/dry ice cooling bath and a solution of *n*-BuLi in hexanes (1.2 mmol, 1.2 equiv) was added dropwise to the reaction. The reaction was stirred from -78 °C to 0 °C over the course of 1 hour. The reaction turned gradually from a yellow solution to a red/brown solution over the course of the reaction. In a separate 10 mL flame-dried round bottom flask equipped with a magnetic stirbar was added diphenyl disulfide (327.5 mg, 1.5 mmol, 1.5 equiv). The disulfide was diluted with anhydrous THF (1.0 mL, 1.0 M) and the solution was transferred to the reaction dropwise at -78 °C. The flask was rinsed with anhydrous THF (0.5 mL, 2.0 M) and the solvent was transferred to the reaction. The reaction was slowly heated to room temperature over the course of 3 hours. The reaction was then quenched by addition of a saturated solution of sodium bicarbonate (NaHCO<sub>3</sub>) (1.0 mL). The biphasic solution was transferred to a 30 mL extraction funnel and DCM was added (~15 mL). The layers were separated and the aqueous layer was extracted with DCM (3x). The organic layers were combined, dried over Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, filtered over a sintered funnel, and evaporated to dryness. The oily residue was then directly flashed using a gradient of 100% Hexanes to 80% EtOAc in hexanes over a 40 g Isco Gold column using 45 mL/min flow, and injecting the crude on a silica gel precolumn pad. The column was pre-equilibrated

with 100% Hexanes. The fractions containing pure product were combined and concentrated. The product (**82**) was recuperated as a red oil (347 mg, 86% Yield). **R<sub>f</sub>**: 0.75 (20% EtOAc in Hexanes);  $[\alpha]_D^{25}$ :  $-353.0$  ( $c = 0.475$ ,  $\text{CDCl}_3$ ); **<sup>1</sup>H NMR** ( $\text{CDCl}_3$ , 400 MHz):  $\delta$  7.43-7.21 (m, 10H), 5.97 (dd,  $J = 5.0, 9.0$  Hz, 1H), 5.81 (d,  $J = 5.0$  Hz, 1H), 5.62 (dd,  $J = 6.5, 9.0$  Hz, 1H), 4.69 (app qn,  $J = 8.5$  Hz, 1H), 3.59 (dd,  $J = 5.0, 9.5$  Hz, 1H), 3.41 (dd,  $J = 7.0, 9.5$  Hz, 1H), 3.33 (s, 3H), 3.28 (dt,  $J = 5.0, 7.0$  Hz, 1H), 1.73-1.64 (m, 1H), 1.82-1.74 (m, 1H), 0.97 (d,  $J = 6.5$  Hz, 3H), 0.83 (d,  $J = 7.0$  Hz, 3H), 0.67 (d,  $J = 7.0$  Hz, 3H); **<sup>13</sup>C NMR** ( $\text{CDCl}_3$ , 75 MHz):  $\delta$  159.2, 135.2, 133.8, 132.0, 131.5, 129.4, 128.7, 128.6, 127.9, 127.2, 124.3, 122.1, 116.5, 76.0, 64.3, 59.2, 52.0, 31.5, 19.9, 18.1, 17.8; **FTIR** ( $\text{cm}^{-1}$ ) (neat): 3059, 2959, 2923, 2890, 1624, 1533, 1475, 1445; **HRMS** (ESI, Pos): calcd for  $\text{C}_{25}\text{H}_{31}\text{N}_2\text{S}$   $[\text{M}+\text{H}]^+$ : 407.2152  $m/z$ , found: 407.2162  $m/z$ .

### Diastereoselective hydrogenation of compound **55** to saturated piperidine **91**

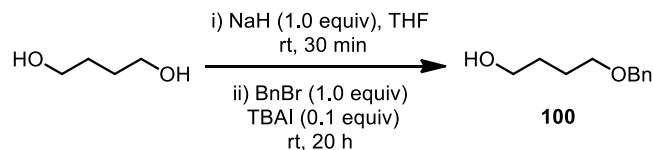


**(2R)-N-[(1E)-[(6R)-2-(4-Fluorophenyl)-6-methylpiperidin-1-yl](phenyl)methylene]-1-methoxy-3-methylbutan-2-amine (91)**: To a 25 mL round bottom flask was added the dihydropyridine **55** (100.0 mg, 0.254 mmol, 1.0 equiv). It was dissolved in anhydrous MeOH (1.0 mL, 0.25 M) and anhydrous Pd/C 10%wt was added to the solution (27 mg, 0.025 mmol, 0.1 equiv). The black suspension was stirred for 2 minutes at rt then transferred to a metal autoclave and the flask was capped with a septa pierced with a needle. The autoclave was sealed and pressurized at 700 psi of hydrogen (with 2 purges). The hydrogenation was stirred at rt for 3 days. The hydrogen pressure was slowly lowered to ambient pressure and the autoclave was opened to air. The black suspension was then filtered on a Celite® plug and the cake was washed with EtOAc thoroughly (~50 mL). The solvent was evaporated to dryness under vacuum and the crude mixture was analyzed by <sup>1</sup>H NMR showing only one diastereoisomer. The crude mixture was then flashed on silica gel using a gradient of 80% EtOAc in hexanes to 10% MeOH in EtOAc and the piperidine **91** was recuperated as a translucent oil (59 mg, 57% Yield). **R<sub>f</sub>** = 0.40 (15% MeOH/EtOAc);  $[\alpha]_D^{25}$ :  $+26.1$  ( $c = 1.28$ ,  $\text{CDCl}_3$ ); **<sup>1</sup>H NMR** ( $\text{CDCl}_3$ , 400 MHz):  $\delta$  7.49-7.44 (m, 2H), 7.42-7.32 (m, 3H), 7.27-7.23 (m, 2H), 7.01 (app t,  $J = 7.5$  Hz, 2H), 5.75 (br s, 1H), 3.95-3.88 (m, 1H), 3.44 (dd,  $J = 5.5, 9.5$  Hz, 1H), 3.31 (s, 1H), 3.23 (dd,  $J = 7.5, 9.5$  Hz, 1H), 2.89-2.85 (m, 1H), 2.41-2.32 (m, 1H), 1.90-1.79 (m, 2H), 1.72-1.59 (m, 3H), 1.42-1.34 (m, 1H), 0.79 (d,  $J = 6.5$  Hz, 3H), 0.74 (d,  $J = 6.5$  Hz, 3H), 0.72 (d,  $J = 6.5$  Hz, 3H); **<sup>13</sup>C NMR** ( $\text{CDCl}_3$ , 100 MHz):  $\delta$  160.9, 160.8 (d,  $J = 241.5$  Hz,  $J_{\text{C-F}}$ ), 140.1 (d,  $J = 3.0$  Hz,  $J_{\text{C-F}}$ ), 135.1, 128.1 (d,  $J = 7.5$  Hz,  $J_{\text{C-F}}$ ), 127.8, 127.5 (2), 114.0 (d,  $J = 21.0$  Hz,  $J_{\text{C-F}}$ ), 76.1, 62.6, 58.6, 49.5, 48.1, 30.4 (2), 26.3, 20.3, 19.8, 17.1, 15.4; **<sup>19</sup>F NMR** (375.5 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )

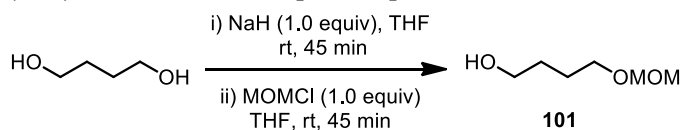


$\delta$  -118.7; **FTIR** ( $\text{cm}^{-1}$ ) (neat): 2933, 2870, 1609, 1593, 1508, 1408, 1341; **HRMS** (ESI, Pos): calcd for  $\text{C}_{25}\text{H}_{34}\text{N}_2\text{O}_2\text{F}$   $[\text{M}+\text{H}]^+$ : 397.2650  $m/z$ , found: 397.2657  $m/z$ .

#### Protecting group choice:



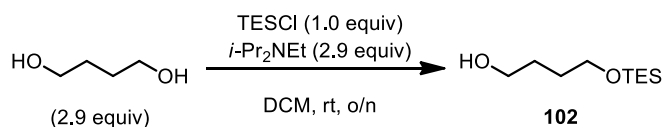
**4-(Benzyloxy)butan-1-ol (100):**<sup>13</sup> Butan-1,4-diol (14.8 mL, 0.166 mol, 1.0 equiv) was diluted in tetrahydrofuran (275 mL) and sodium hydride 60% in oil (6.64 g, 0.166 mol, 1.0 equiv) was added by portions. The mixture was stirred for 30 minutes. Then benzyl bromide (19.74 mL, 0.166 mol, 1.0 equiv) was added dropwise over 15 minutes followed by TBAI (6.1 g, 0.017 mol, 0.1 equiv). The mixture was stirred at room temperature for 20 hours. The reaction was worked up by addition of a saturated solution of ammonium chloride (50 mL) and extracted with EtOAc (3 x 50 mL). The combined organic layers were washed with brine, dried on  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , filtered then evaporated under reduced pressure. Purification by flash chromatography (25% to 100% EtOAc/hexane) gave alcohol (**100**) as a light yellow oil (24.83 g, 85%).  $R_f$  = 0.25 (30% EtOAc/hexane);  **$^1\text{H NMR}$**  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  7.36-7.31 (m, 5H), 4.53 (s, 2H), 3.65 (t,  $J$  = 5.5 Hz, 2H), 3.53 (t,  $J$  = 6.0 Hz, 2H), 2.33 (s, 1H), 1.75-1.66 (m, 4H);  **$^{13}\text{C NMR}$**  (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  138.1, 128.4, 127.7, 127.6, 73.1, 70.3, 62.7, 30.1, 26.7; **FTIR** (neat) ( $\text{cm}^{-1}$ ) 3367, 3031, 2937, 2859, 1495, 1361, 1093, 1058, 697; **HRMS** (ESI) for  $\text{C}_{11}\text{H}_{16}\text{NaO}_2$   $[\text{M}+\text{Na}]^+$ : Calc. 203.10425; Found: 203.10526.



**4-(Methoxymethoxy)butan-1-ol (101):**<sup>14</sup> To a mixture of NaH (60% in oil, 6.65 g, 0.1664 mol, 1.0 equiv) in THF (1L) was added a solution of 1,4-butanediol (14.8 mL, 0.166 mol, 1.0 equiv) in THF (160 mL). After stirred for 45 min, a solution of MOMCl (12.6 mL, 0.166 mol, 1.0 equiv) in THF (160 mL) was added to the mixture. The reaction was stirred for 45 min and then quenched with saturated aqueous  $\text{NaHCO}_3$  (300 mL). The organic layer was removed and the aqueous layer was extracted with ethyl ether (3x). The combined organic layer was dried over anhydrous  $\text{MgSO}_4$  and concentrated. Purification by flash chromatography (5% to 75% EtOAc/hexane) gave alcohol (**101**) as a colorless oil (10.8 g, 48%).  **$^1\text{H NMR}$**  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  4.59 (s, 2H), 3.64-3.51 (m, 4H), 3.33 (s, 3H), 2.45 (s, 1H), 1.65-1.61 (m, 4H). Characterization data corresponds to the literature data.<sup>14</sup>

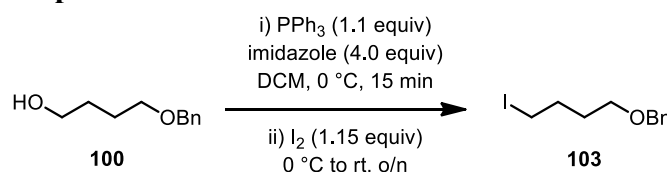
<sup>13</sup> (a) For characterization data, see: Charette, A. B.; Moreau, B.; Ginisty, M.; Alberico, D., *J. Org. Chem.*, **2007**, 72, 1235-1240.

<sup>14</sup> (a) For procedure, see: Yoshida, T.; Murai, M.; Abe, M.; Ichimaru, N.; Harada, T.; Nishioka, T.; Miyoshi, H. *Biochemistry*, **2007**, 46, No.36, 10365-10372.

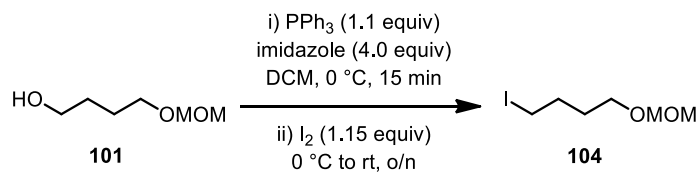


**4-((Triethylsilyloxy)butan-1-ol (102):**<sup>15</sup> To a solution of 1,4-butanediol (14.9 g, 14.7 mL, 0.166 mol, 2.9 equiv) in anhydrous DCM (30 mL) was added at room temperature *i*-Pr<sub>2</sub>NEt (21.5 g, 28.9 mL, 0.166 mol, 2.9 equiv). Subsequently, Et<sub>3</sub>SiCl (8.6 g, 9.6 mL, 0.057 mol, 1.0 equiv) was introduced dropwise and the reaction mixture was stirred overnight. The reaction was quenched with a saturated aqueous solution of NH<sub>4</sub>Cl (100 mL) and the separated aqueous layer was extracted with DCM. The combined organic layers were dried over Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, filtered and concentrated under reduced pressure. Purification by flash chromatography (0% to 50% EtOAc/hexane) gave alcohol (**102**) as an oil (1.99 g, 17%). <sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 3.70-3.65 (m, 4H), 2.62-2.59 (m, 1H), 1.69-1.59 (m, 4H), 1.01-0.96 (m, 9H), 0.65-0.61 (m, 6H). Characterization data corresponds to the literature data.<sup>15</sup>

#### Halogenation of monoprotected alcohols

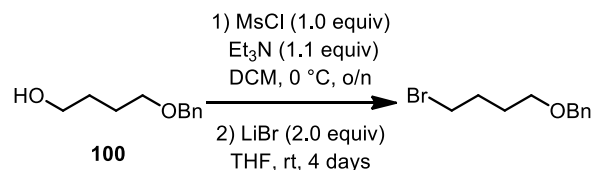


**[(4-Iodobutoxy)methyl]benzene (103):**<sup>9</sup> The alcohol (**100**) (5.20 g, 28.85 mmol, 1.0 equiv) was diluted in CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (96 mL, (0.3 M)). Imidazole (7.86 g, 115.40 mmol, 4.0 equiv) was added to the solution followed by triphenylphosphine (8.32 g, 31.74 mmol, 1.1 equiv). The mixture was stirred at 0 °C and iodine flakes (8.42 g, 33.18 mmol, 1.15 equiv) were added. After 15 minutes, the ice bath was removed and the reaction was stirred for 20 hours. The mixture was worked up by addition of a saturated solution of sodium bicarbonate (50 mL) and extracted with CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (3 x 50mL). The organic layer was washed with saturated sodium sulfate (50 mL). The combined organic layers was dried (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>), filtered and the solvent removed under reduced pressure. Purification by flash chromatography (10% to 30% EtOAc/hexane) gave iodide (**103**) as a colorless oil (6.26 g, 75%). *R*<sub>f</sub> = 0.65 (10% EtOAc/hexane); <sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 7.38-7.33 (m, 5H), 4.53 (s, 2H), 3.52 (t, *J* = 6.0 Hz, 2H), 3.23 (t, *J* = 7.0 Hz, 2H), 2.02-1.92 (m, 2H), 1.79-1.70 (m, 2H); <sup>13</sup>C NMR (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 138.4, 128.4, 127.6, 73.0, 69.0, 30.7, 30.4, 6.9; FTIR (neat) (cm<sup>-1</sup>) 3028, 2934, 2853, 1494, 1360, 1099, 733, 696; HRMS (ESI) for C<sub>11</sub>H<sub>15</sub>INaO [M+Na]<sup>+</sup>: Calc. 313.0060; Found: 313.0060.

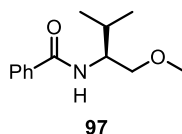


<sup>15</sup> (a) For characterization data, see: F. Freeman, D. S. H. L. Kim, E. Rodriguez *J. Org. Chem.* **1992**, *57*, 6, 1722-1727.

**[(4-Iodobutoxy)methyl]benzene (104):**<sup>16</sup> The alcohol (**101**) (5.0 g, 37.3 mmol, 1.0 equiv) was diluted in CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (125 mL, (0.3 M)). Imidazole (10.2 g, 149.3 mmol, 4.0 equiv) was added to the solution followed by triphenylphosphine (10.5 g, 40.0 mmol, 1.1 equiv). The mixture was stirred at 0 °C and iodine flakes (10.9 g, 42.3 mmol, 1.15 equiv) were added. After 15 minutes, the ice bath was removed and the reaction was stirred for 20 hours. The mixture was worked up by addition of a saturated solution of sodium bicarbonate (50 mL) and extracted with CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (3 x 50mL). The organic layer was washed with saturated sodium sulfate (50 mL). The combined organic layers was dried (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>), filtered and the solvent removed under reduced pressure. Purification by flash chromatography (10% to 30% EtOAc/hexane) gave iodide (**104**) as a colorless oil (5.41 g, 59%). **R<sub>f</sub>** = 0.45 (10% EtOAc/hexane); **<sup>1</sup>H NMR** (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 4.61 (s, 2H), 3.54 (t, *J* = 6.5 Hz, 2H), 3.35 (s, 3H), 3.22 (t, *J* = 7.0 Hz, 2H), 1.98-1.89 (m, 2H), 1.75-1.65 (m, 2H); **<sup>13</sup>C NMR** (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 96.6, 66.6, 55.3, 30.8, 30.5, 6.7; **FTIR** (neat) (cm<sup>-1</sup>) 2931, 2880, 2821, 1441, 1384, 1226. Characterization data corresponds to the literature data.<sup>16</sup>



**[(4-bromobutoxy)methyl]benzene:**<sup>17</sup> The alcohol (**100**) (3.0 g, 0.0166 mol, 1.0 equiv) was diluted in DCM (80 mL) and Et<sub>3</sub>N (2.6 mL, 0.0183 mol, 1.1 equiv) was added. The mixture was stirred 5 min, then MsCl (1.3 mL, 0.0166 mol, 1.0 equiv) was added. The mixture was stirred at 0 °C overnight. The reaction was worked up by addition of a saturated solution of ammonium chloride (50 mL) and extracted with DCM. The solvent was reduced under reduced pressure and then THF (80 mL) was added followed by LiBr (2.9 g, 0.0332 mol, 2.0 equiv). The mixture was stirred at 0 °C for 4 days. The reaction was worked up by addition of a saturated solution of ammonium chloride (50 mL) and extracted with EtOAc, dried (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>), filtered and the solvent removed under reduced pressure. Purification by flash chromatography (0% to 30% EtOAc/hexane) gave the bromide as an oil (3.50 g, 87%). **<sup>1</sup>H NMR** (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 7.39-7.28 (m, 5 H), 4.52 (s, 2 H), 3.52 (t, *J* = 7.0 Hz, 2 H), 3.45 (t, *J* = 7.5 Hz, 2 H), 2.05-1.95 (m, 2 H), 1.83-1.74 (m, 2 H). Characterization data corresponds to the literature data.<sup>17</sup>



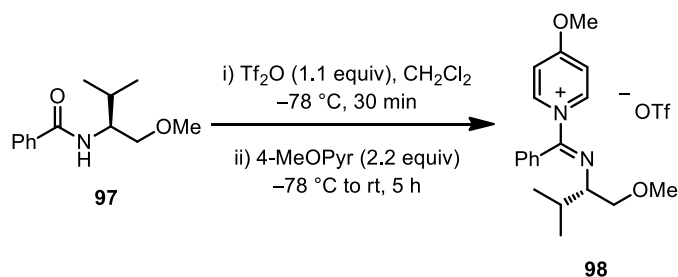
**N-[(1S)-1-(Methoxymethyl)-2-methylpropyl]benzamide (97):**<sup>6</sup> Following procedure in reference 6, the amide **97** was purified by recrystallization over EtOAc/pentanes which gave the amide as colorless needles (76.78g, 45% Yield). **mp**: 64-65 °C, litt.<sup>6</sup> 67-69 °C; **R<sub>f</sub>**:

<sup>16</sup> (a) For characterization data, see: Schlosser, M.; Gorecka, J.; Castagnetti, E. *Eur. J. Org. Chem.* **2003**, 452-462.

<sup>17</sup> (a) For procedure, see: Gresser, M. J.; Keller, P. A.; Wales, S. M. *Tetrahedron Lett.* **2009**, 50, 4899-4902.

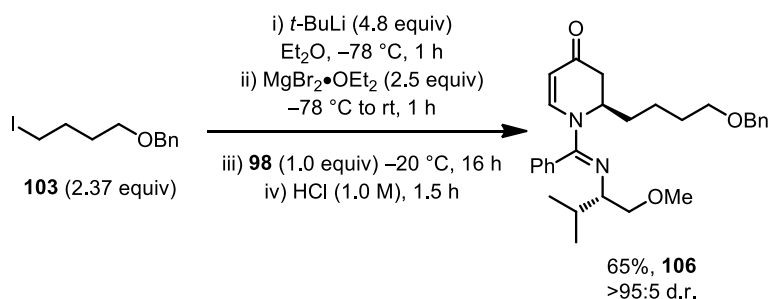
0.60 (50% EtOAc/Hexanes);  $[\alpha]_D^{20}$ :  $-40.9$  ( $c = 1.09$ ,  $\text{CHCl}_3$ ), litt.<sup>6</sup>  $-42.9$  ( $c = 1.33$ ,  $\text{CHCl}_3$ );  $^1\text{H NMR}$  ( $\text{CHCl}_3$ , 400 MHz):  $\delta$  7.80 (d,  $J = 8.0$  Hz, 2H), 7.53-7.43 (m, 3H), 6.42 (br d,  $J = 7.5$  Hz, 1H), 4.09-4.03 (m, 1H), 3.63 (dd,  $J = 3.5, 9.5$  Hz, 1H), 3.46 (dd,  $J = 3.5, 9.5$  Hz, 1H), 3.37 (s, 3H), 2.07-1.95 (m, 1H), 1.03 (d,  $J = 6.0$  Hz, 3H), 1.01 (d,  $J = 6.0$  Hz, 3H);  $^{13}\text{C NMR}$  ( $\text{CHCl}_3$ , 100 MHz):  $\delta$  167.6, 135.3, 131.8, 129.0, 127.4, 73.0, 59.6, 54.9, 30.2, 20.0, 19.6; FTIR ( $\text{cm}^{-1}$ ) (neat): 3296, 2964, 2873, 1632, 1537, 1490, 1318, 1110; HRMS (ESI, Pos): calcd for  $\text{C}_{13}\text{H}_{20}\text{NO}_2$   $[\text{M}+\text{H}]^+$ : 222.1494  $m/z$ , found: 222.1492  $m/z$ .

#### 4-Methoxypyridinium salt **98** preparation



**(*S,E*)-4-methoxy-1-(((1-methoxy-3-methylbutan-2-yl)imino)(phenyl)methyl)pyridin-1-ium (**98**)**:<sup>18</sup> A solution of (*S*)-*N*-(1-methoxy-3-methylbutan-2-yl)benzamide (**97**) (1.51 g, 6.84 mmol, 1.0 equiv) in  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (34 mL) was treated with triflic anhydride (1.26 mL, 7.52 mmol, 1.1 equiv) at  $-78$  °C. After 30 minutes of stirring at  $-78$  °C, 4-methoxypyridine (1.64 g, 15.04 mmol, 2.2 equiv) was added and stirred at room temperature for 5 h. During this time, an intense yellow color appeared.

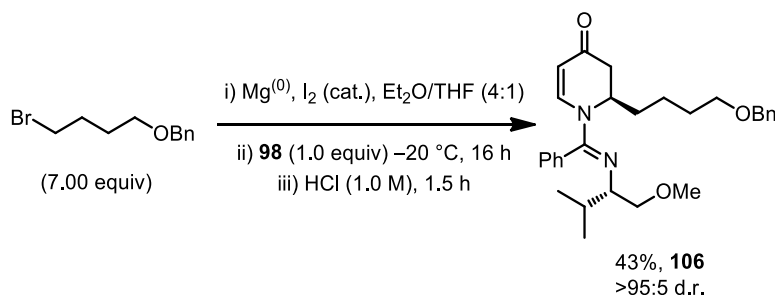
#### Choice of protecting group, Grignard reagent and stereoselective formation of piperid-4-ones



**(*R*)-2-(4-(benzyloxy)butyl)-1-((*E*)-(((*S*)-1-methoxy-3-methylbutan-2-yl)imino)(phenyl)methyl)-2,3-dihydropyridin-4(*H*)-one (**106**)**: The solution containing the pyridinium salt (**98**) (prepared from 1.51 g of amide (6.84 mmol, 1.0 equiv), 1.53 mL of 4-methoxypyridine (15.04 mmol, 2.2 equiv) and 1.26 mL of triflic anhydride (7.52 mmol, 1.1 equiv) in  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (34 mL)) was cooled to  $-20$  °C with a cryostat. The iodide **103** (4.7 g, 16.20 mmol, 2.37 equiv) was diluted with anhydrous diethyl ether (29 mL) in a separate 50 mL flame dried round bottom flask and was added dropwise to *tert*-butyllithium (26.3 mL of a 1.25 M in pentane, 32.81 mmol, 4.8 equiv) at  $-78$  °C. The mixture was stirred for 1 h, and then,

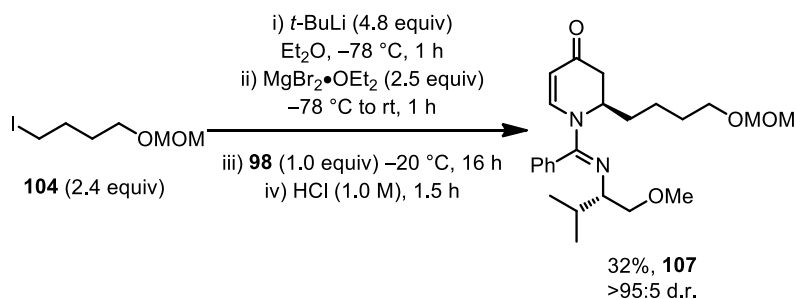
<sup>18</sup> (a) For procedure, see: Charette, A. B.; Focken, T., *Org. Lett.* **2006**, *8*, 2985-2988.

magnesium bromide diethyl etherate (4.39 g, 17.02 mmol, 2.49 equiv) was added. The mixture was stirred for 1 h at room temperature and it was transferred by cannula to the solution containing the pyridinium salt. The mixture was stirred at  $-20\text{ }^{\circ}\text{C}$  overnight and subsequently quenched by addition of 1M hydrochloric acid. The biphasic system was warmed to room temperature and stirred for 1 h 30 mins, neutralized by a saturated solution of sodium bicarbonate (50 mL) and extracted with EtOAc. The combined organic layers was dried ( $\text{Na}_2\text{SO}_4$ ), filtered and the solvent removed under reduced pressure. Purification by flash chromatography (5% to 70% EtOAc/hexane) gave tetrahydropyridinone (**106**) as a yellow oil (2.06 g, 65%, >95:5 d.r.).  $[\alpha]_{\text{D}}^{25} = -123.2$  ( $c = 1.2$ ,  $\text{CHCl}_3$ ).  $R_f = 0.42$  (30% EtOAc/hexane);  $^1\text{H NMR}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  7.46-7.27 (m, 10H), 6.90 (d,  $J = 6.0$  Hz, 1H), 5.10 (dd,  $J = 4.5, 9.5$  Hz, 1H), 4.96 (d,  $J = 5.5$  Hz, 1H), 4.52 (s, 2H), 3.49 (t,  $J = 5.0$  Hz, 2H), 3.43 (dd,  $J = 4.0, 9.0$  Hz, 1H), 3.27 (dd,  $J = 7.5, 9.0$  Hz, 1H), 3.24 (s, 3H), 3.04-3.98 (m, 1H), 2.84 (dd,  $J = 5.0$  Hz, 12.5 Hz, 1H), 2.51 (d,  $J = 12.5$  Hz, 1H), 1.81-1.36 (m, 7H), 0.86 (d,  $J = 7.0$  Hz, 3H), 0.77 (d,  $J = 7.0$  Hz, 3H);  $^{13}\text{C NMR}$  (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  193.6, 155.7, 145.7, 138.6, 131.4, 129.4, 128.8, 128.4, 127.6, 127.5, 101.8, 75.5, 72.9, 70.2, 64.3, 58.9, 52.2, 39.2, 30.8, 29.6, 28.9, 22.4, 19.9, 18.0; **IR** (neat) ( $\text{cm}^{-1}$ ) 3062, 2950, 2923, 2869, 1645, 1578, 1198, 1110, 730, 697; **HRMS** (ESI) for  $\text{C}_{29}\text{H}_{38}\text{N}_2\text{NaO}_3$   $[\text{M}+\text{Na}]^+$ : Calc. 485.2758; Found: 485.2775



**(R)-2-(4-(benzyloxy)butyl)-1-((E)-((S)-1-methoxy-3-methylbutan-2-yl)imino)(phenyl)methyl)-2,3-dihydropyridin-4(1H)-one (**106**):** The solution containing the pyridinium salt (**98**) (prepared from 0.22 g of amide (1.0 mmol, 1.0 equiv), 0.22 mL of 4-methoxypyridine (2.2 mmol, 2.2 equiv) and 0.19 mL of triflic anhydride (1.1 mmol, 1.1 equiv) in  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (5 mL)) was cooled to  $-20\text{ }^{\circ}\text{C}$  with a cryostat. To a separate 100 mL three-neck flask equipped with a reflux condenser and a magnetic stir bar was added  $\text{Mg}^{(0)}$  (in excess) with  $\text{I}_2$  as a catalyst (~5-10 mg). In a separate flask, the bromide (1.7 g, 7.0 mmol, 7.0 equiv) was diluted with diethyl ether/THF (24:6 mL) and it was added to the  $\text{Mg}^{(0)}$  turnings while keeping a constant reflux. The mixture was stirred for 3 h at room temperature. The preformed Grignard reagent was added dropwise to the solution containing the pyridinium salt (**98**). The mixture was stirred at  $-20\text{ }^{\circ}\text{C}$  overnight and subsequently quenched by addition of 1M hydrochloric acid. The biphasic system was warmed to room temperature and stirred for 1.5 h, neutralized by a saturated solution of sodium bicarbonate (50 mL) and extracted with DCM. The combined organic layers was dried ( $\text{Na}_2\text{SO}_4$ ), filtered and the solvent removed under reduced pressure. Purification by flash chromatography (5% to 60%

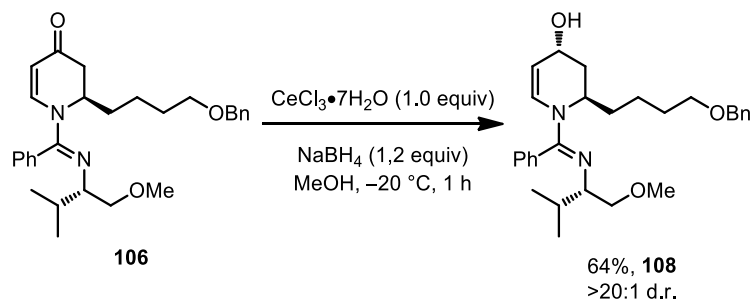
EtOAc/hexane) gave tétrahydropyridine-4-one (**106**) as yellow oil (0.20 g, 43%, >95:5 d.r.). **Note:** The characterization data of **106** is reported in the previous reaction.



**(*R*)-1-((*E*)-((*S*)-1-Methoxy-3-methylbutan-2-yl)imino)(phenyl)methyl)-2-(3-**

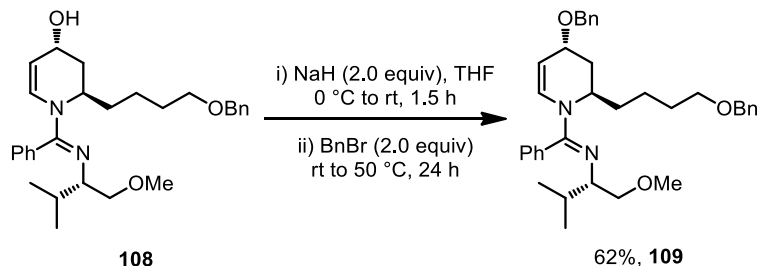
**(methoxymethoxy)propyl)-2,3-dihydropyridin-4(1*H*)-one (**107**):** The solution containing the pyridinium salt (**98**) (prepared from 221 mg of amide **97** (1.0 mmol, 1.0 equiv), 225  $\mu$ L of 4-methoxypyridine (240.0 mg, 2.2 mmol, 2.2 equiv) and 185  $\mu$ L of triflic anhydride (310.1 mg, 1.1 mmol, 1.1 equiv) in CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (5 mL)) was cooled to -20 °C with a cryostat. The iodide **104** (586 mg, 2.40 mmol, 2.40 equiv) was diluted with anhydrous diethyl ether (4.5 mL) in a separate 25 mL flame dried round bottom flask and was added dropwise to *tert*-butyllithium (3.85 mL of a 1.25 M in pentane, 4.8 mmol, 4.8 equiv) at -78 °C. The mixture was stirred for 1 h, and then, magnesium bromide diethyl etherate (645.0 mg, 2.50 mmol, 2.5 equiv) was added. The mixture was stirred for 1 h at room temperature and it was transferred by cannula to the solution containing the pyridinium salt. The mixture was stirred at -20 °C overnight and subsequently quenched by addition of 1M hydrochloric acid. The biphasic system was warmed to room temperature and stirred for 1 h 30 mins, neutralized by a saturated solution of sodium bicarbonate (50 mL) and extracted with EtOAc. The combined organic layers was dried (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>), filtered and the solvent removed under reduced pressure. Purification by flash chromatography (5% to 80% EtOAc/hexane) gave tetrahydropyridine-4-one (**107**) as a yellow oil (132 mg, 32%, >95:5 d.r.).  $[\alpha]_D^{25} = -115.2$  ( $c = 1.0$ , CHCl<sub>3</sub>).  $R_f = 0.60$  (60% EtOAc/hexane); <sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  7.51-7.30 (br m, 3H), 7.18 (br s, 2H), 6.86 (d,  $J = 8.0$  Hz, 1H), 5.10-5.02 (br m, 1H), 4.92 (d,  $J = 8.0$  Hz, 1H), 4.59 (s, 2H), 3.50 (t,  $J = 6.5$  Hz, 2H), 3.43 (dd,  $J = 5.0, 9.0$  Hz, 1H), 3.33 (s, 3H), 3.23 (s, 3H), 3.00-2.95 (m, 1H), 2.82 (dd,  $J = 7.5, 10.0$  Hz, 1H), 2.48 (d,  $J = 14.5$  Hz, 1H), 1.81-1.32 (m, 8H), 0.82 (d,  $J = 6.5$  Hz, 3H), 0.73 (d,  $J = 6.5$  Hz, 3H); <sup>13</sup>C NMR (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  193.5, 155.7, 145.6, 131.3, 129.4, 128.8, 101.8, 96.4, 75.5, 67.5, 64.3, 58.8, 55.1, 52.1, 39.1, 30.8, 29.5, 28.7, 22.3, 19.8, 18.0; FTIR (neat) (cm<sup>-1</sup>): 2927, 2871, 2822, 1646, 1579, 1440, 1268; HRMS (ESI) for C<sub>24</sub>H<sub>37</sub>N<sub>2</sub>O<sub>4</sub> [M+H]<sup>+</sup>: Calc. 417.2748; Found: 417.2757

### Luche reduction on 106



**(2R,4R)-2-(4-(benzyloxy)butyl)-1-((E)-(((S)-1-methoxy-3-methylbutan-2-yl)imino)(phenyl)methyl)-1,2,3,4-tetrahydropyridin-4-ol (108)**:<sup>19</sup> To a stirred solution of tetrahydropyridinone (**106**) (1.49 g, 3.22 mmol, 1.0 equiv) in methanol (32 mL) was added cerium trichloride heptahydrate (1.20 g, 3.22 mmol, 1.0 equiv) at  $-20^\circ\text{C}$ . Then, sodium borohydride (0.15 g, 3.86 mmol, 1.2 equiv) was added in small portions. The mixture was stirred for 1 hour at  $-20^\circ\text{C}$ . The reaction was worked up quickly by addition of a saturated solution of sodium chloride (15 mL) and extracted with ethyl ether (2 x 25 mL). The organic layer was washed with a saturated solution of sodium chloride (25 mL). The combined organic layers was dried ( $\text{Na}_2\text{SO}_4$ ), filtered and the solvent removed under reduced pressure. Purification by flash chromatography (20% to 100% EtOAc/hexanes) gave the alcohol **108** as yellow oil (0.947 g, 64%).  $R_f = 0.1$  (100% EtOAc);  $^1\text{H NMR}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  7.40-7.14 (m, 10H), 5.98 (d,  $J = 8.0$  Hz, 1H), 4.73 (s, 1H), 4.54-4.41 (m, 4H), 3.52 (t,  $J = 6.5$  Hz, 2H), 3.39 (dd,  $J = 5.0, 9.5$  Hz, 1H), 3.22-3.17 (m, 4H), 2.93-2.87 (m, 1H), 2.34-2.27 (m, 1H), 1.82-1.27 (m, 8H), 0.86 (d,  $J = 6.5$  Hz, 3H), 0.74 (d,  $J = 6.5$  Hz, 3H);  $^{13}\text{C NMR}$  (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  156.4, 138.7, 133.7, 128.7, 128.6, 128.4, 128.3, 127.6, 127.5, 103.6, 75.9, 72.9, 70.4, 63.2, 62.9, 58.8, 50.3, 34.0, 30.6, 29.7, 29.6, 22.6, 20.0, 17.7; **FTIR** (neat) ( $\text{cm}^{-1}$ ) 2956, 2929, 2867, 1615, 1340, 1109, 909, 730, 700; **HRMS** (ESI) for  $\text{C}_{29}\text{H}_{40}\text{N}_2\text{NaO}_3$   $[\text{M}+\text{Na}]^+$ : Calc. 487.2941; Found: 487.2931.

### Alcohol protection via benzylation



**(S,E)-N-(((2R,4R)-4-(benzyloxy)-2-(4-(benzyloxy)butyl)-3,4-dihydropyridin-1(2H)-yl)(phenyl)methylene)-1-methoxy-3-methylbutan-2-amine (109)**: To a stirred solution of **108** (0.947 g, 2.04 mmol, 1.0 equiv) in anhydrous tetrahydrofuran (20 mL) was added

<sup>19</sup> (a) For literature procedure, see: Kozikowski, A. P., Park, P. *J. Org. Chem.* **1990**, *55*, 4668-4682.

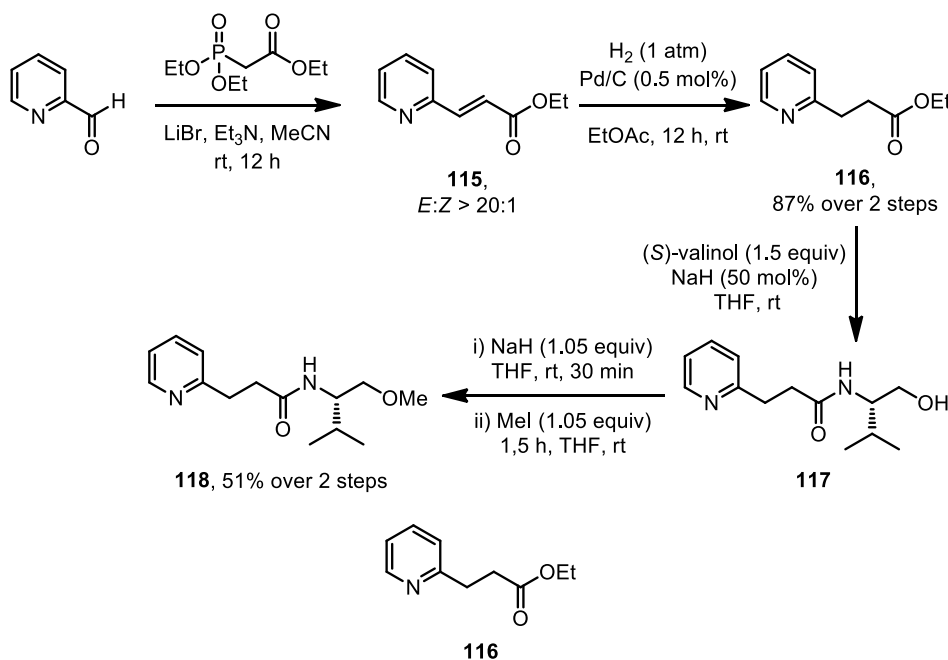
sodium hydride 60% in oil (0.16 g, 4.08 mmol, 2.0 equiv) by portions at 0 °C. The mixture was stirred for 1.5 hours at room temperature. Then, benzyl bromide (0.49 mL, 4.08 mmol, 2.0 equiv) was added dropwise. The mixture was stirred overnight at 50 °C. The reaction was worked up by addition of a saturated solution of sodium chloride (25 mL) and extracted with ethyl ether (2 x 25 mL). The organic layer was washed with a saturated solution of sodium chloride (25 mL). The combined organic layers was dried (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>), filtered and the solvent removed under reduced pressure. Purification by flash chromatography (0% to 50% EtOAc/hexane) gave the protected alcohol **109** as a yellow oil (0.70 g, 62%).  $[\alpha]_D^{25} = -37.2$  ( $c = 0.75$ , CHCl<sub>3</sub>).  $R_f = 0.3$  (30% EtOAc/hexane); **<sup>1</sup>H NMR** (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 7.40-7.15 (m, 15 H), 6.0 (d,  $J = 8.5$  Hz, 1 H), 4.82 (s, 1 H), 4.58-4.53 (m, 5 H), 4.32-4.26 (m, 1 H), 3.53 (t,  $J = 6.5$  Hz, 2 H), 3.4 (dd,  $J = 5.0$  Hz, 9.5 Hz, 1 H), 3.22-3.13 (m, 4 H), 2.94-2.88 (m, 1 H), 2.35-2.29 (m, 1 H), 1.90-1.48 (m, 8 H), 0.86 (d,  $J = 7.0$  Hz, 3 H), 0.75 (d,  $J = 7.0$  Hz, 3 H); **<sup>13</sup>C NMR** (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 156.4, 138.9, 138.7, 133.3, 128.9, 128.7, 128.4, 128.3, 127.7, 127.6, 127.5, 127.4, 100.9, 76.0, 72.9, 70.4, 70.2, 69.7, 63.2, 58.9, 50.0, 30.7, 30.3, 29.8, 29.7, 22.6, 20.0, 17.7; **FTIR** (neat) (cm<sup>-1</sup>): 3061, 3030, 2932, 2865, 1615, 1598, 1341, 1111, 1072, 698; **HRMS** for C<sub>36</sub>H<sub>47</sub>N<sub>2</sub>NaO<sub>3</sub> [M+Na]<sup>+</sup>: Calc. 555.3585; Found: 555.3582.



## Experimental section of chapter 4

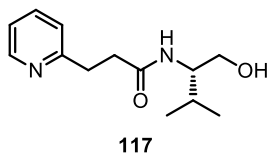
**Reagents :** Unless otherwise stated, anhydrous commercial reagents were used without purification. Trifluoromethanesulfonic (triflic) anhydride was distilled over a small amount of phosphorous pentoxide and was stored for no more than five days before redistilling. Sodium acetate was pre-dried to a white solid before use. DMAc was distilled over BaO before use. All Grignard reagents were titrated prior to their use as reagents according to literature procedures.<sup>11</sup> Ethyl 4-iodobutyrate was synthesized according to literature procedures.<sup>21</sup> 2-Furylmagnesium bromide, 1-hexynylmagnesium bromide, 2-thiophenylmagnesium bromide and *N*-methyl-2-indolylmagnesium bromide solutions in Et<sub>2</sub>O were prepared according to literature procedures.<sup>22</sup> 2-Pyridinecarboxaldehyde and 6-methyl-2-pyridinecarboxaldehyde were purchased from Aldrich and Alfa Aesar respectively. 5-Methyl-2-pyridinecarboxaldehyde (**148**) and 3-methyl-2-pyridinecarboxaldehyde (**149**) were synthesized according to literature procedures.<sup>23</sup>

### Optimized sequence toward the synthesis of amide **118** from 2-pyridinecarboxaldehyde

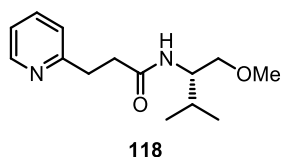


**Ethyl 3-pyridin-2-ylpropanoate (116):** To a suspension of lithium bromide (4.82 g, 56.04 mmol, 1.2 equiv) in MeCN (117 mL, 0.4 M) was added triethylamine (5.20 g, 7.16 mL, 51.37 mmol, 1.1 equiv) and triethyl phosphonoacetate (10.47g, 9.27 mL, 46.7 mmol, 1.0 equiv) successively at room temperature. To this mostly homogenous solution was added the 2-pyridinecarboxaldehyde (5.00 g, 4.44 mL, 46.7 mmol, 1.0 equiv), leading to an exothermic reaction that cools back to room temperature within 10-20 minutes. The pinkish heterogenous reaction mixture was stirred at room temperature for 24 h, quenched with brine and extracted with EtOAc. The organic layer was dried with Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, filtered and concentrated under reduced pressure. Flash chromatography of the orange oily residue with

EtOAc/hexane (50%/50%) afforded the  $\alpha,\beta$ -unsaturated esters as a pale orange oil consisting of mixtures of alkene stereoisomers favoring the *E* isomer (the ratio of which was dependent upon the intensity of the exothermy at the beginning of the reaction, itself dependant on the scale of the reaction (usually *E*:*Z* = >95:5). The mixture was dissolved in EtOAc (117 mL, 0.4 M) and then 10 % Pd(OH)<sub>2</sub>/C with 50 % moisture (989 mg, 0.467 mmol, 0.01 equiv) was added. The reaction mixture was purged with hydrogen and stirred at room temperature under a hydrogen atmosphere for 24 h. The solution was then filtered through celite (washing with EtOAc) and concentrated under reduced pressure. Flash chromatography of the orange oily residue with EtOAc/hexane (50%/50%) afforded the saturated ester **116** as a colorless oil (7.27g, 87% yield). **R<sub>f</sub>**: 0.17 (50% EtOAc/Hex); **<sup>1</sup>H NMR** (CHCl<sub>3</sub>, 400 MHz)  $\delta$  8.51 (d, *J* = 4.8 Hz, 1H), 7.57 (td, *J* = 8.0, 2.0 Hz, 1H), 7.17 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 7.10 (dd, *J* = 7.2, 4.8 Hz, 1H), 4.11 (q, *J* = 6.8 Hz, 2H), 3.10 (t, *J* = 7.6 Hz, 2H), 2.78 (t, *J* = 7.2 Hz, 2H), 1.21 (t, *J* = 6.8 Hz, 3H). The characterization corresponds to the data reported in the literature.<sup>20</sup>



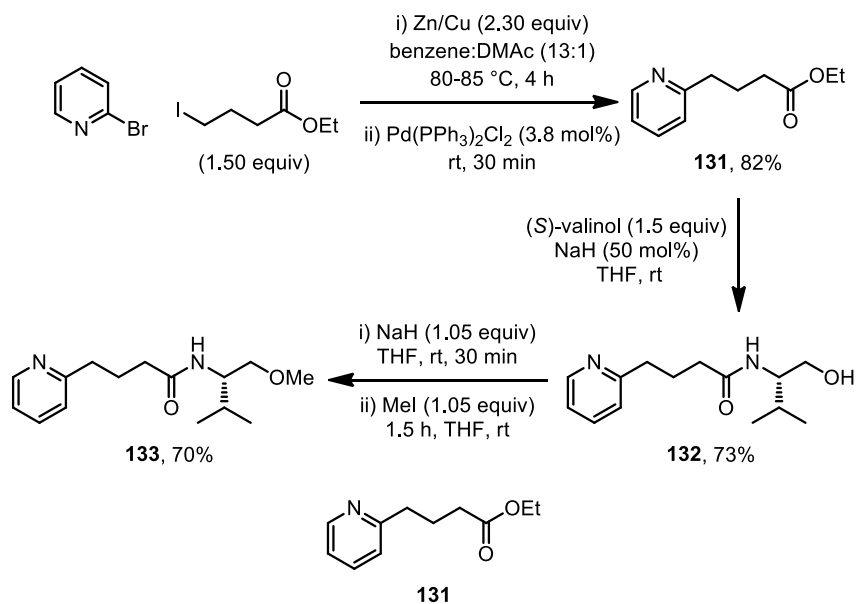
***N*-[(1*S*)-1-(hydroxymethyl)-2-methylpropyl]-3-pyridin-2-ylpropanamide (117)**: To a solution of the saturated ester **116** (7.27g, 40.43 mmol, 1.0 equiv) and L-valinol (6.25 g, 60.65 mmol, 1.5 equiv) in THF (202 mL, 0.2 M) was added sodium hydride (60 % in oil, 809 mg, 20.22 mmol, 0.5 equiv). The cloudy reaction mixture was stirred at room temperature for 24 h, quenched with brine and the THF was evaporated under reduced pressure. The aqueous residue was extracted with DCM (5 x 30 mL), the organic layers were combined and dried with Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, filtered and concentrated under reduced pressure. Trituration of the resulting solids with hexane followed by filtration afforded the secondary amide **117** as a white solid (7.92 g, 83% yield). **R<sub>f</sub>** = 0.10 (10% MeOH/EtOAc) **mp**: 104-106 °C; **[ $\alpha$ ]<sub>D</sub><sup>25</sup>** = -41.2 (*c* = 1.01, CHCl<sub>3</sub>); **<sup>1</sup>H NMR** (CHCl<sub>3</sub>, 400 MHz)  $\delta$  8.48 (d, *J* = 5.2 Hz, 1H), 7.62 (td, *J* = 8.0, 1.2 Hz, 1H), 7.21 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 7.18-7.13 (m, 1H), 6.78 (br d, *J* = 8.0 Hz, 1H, NH), 3.92-3.85 (m, 1H), 3.77-3.56 (m, 3H), 3.21-3.08 (m, 2H), 2.76-2.64 (m, 2H), 1.91-1.81 (m, 1H), 0.91 (d, *J* = 7.2 Hz, 3H), 0.87 (d, *J* = 6.8 Hz, 3H); **<sup>13</sup>C NMR** (CHCl<sub>3</sub>, 100 MHz)  $\delta$  172.7, 159.9, 148.3, 136.4, 123.1, 121.1, 62.5, 56.4, 35.5, 33.2, 28.3, 19.1, 18.2; **FTIR** (cm<sup>-1</sup>) (neat) 3284, 3062, 2960, 2929, 2874, 1644, 1593, 1542; **HRMS** (ESI, Pos) calcd for C<sub>13</sub>H<sub>21</sub>N<sub>2</sub>O<sub>2</sub> [M+H]<sup>+</sup>: 237.1598 *m/z*, found 237.1608 *m/z*.



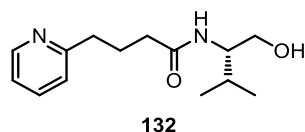
<sup>20</sup> (a) Sakamoto, T., Nishimura, S., Kondo, Y., Yamanaka, H. *Synthesis* **1988**, 485.

***N*-[(1*S*)-1-(methoxymethyl)-2-methylpropyl]-3-pyridin-2-ylpropanamide (**118**):** To a homogenous solution (if not at first, made so by gentle heat gun warming) of primary alcohol **117** (7.87 g, 33.3 mmol, 1.0 equiv) in THF (167 mL, 0.2 M) was added sodium hydride (60 % in oil, 1.40 g, 35.0 mmol, 1.05 equiv) at room temperature. The cloudy reaction mixture was stirred at room temperature for 1 h followed by the addition of iodomethane (4.97 g, 2.18 mL, 35.0 mmol, 1.05 equiv). The cloudy yellowish reaction mixture was stirred at room temperature for 3 h, quenched with brine and the THF was evaporated under reduced pressure. The aqueous residue was extracted with DCM (3 x 30 mL), the organic layers were combined and dried with Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, filtered and concentrated under reduced pressure. The crude yellow solids were purified by flash chromatography using 10% MeOH/EtOAc. The concentrated fractions containing the desired products were further purified by subsequent trituration of the resulting solids with hexane followed by filtration to afford **118** as a white solid (4.67g, 56% yield). **mp**: 62-65 °C; **R<sub>f</sub>**: 0.24 (10% MeOH/EtOAc); **[α]<sub>D</sub><sup>25</sup>** = -36.4 (*c* = 1.02 CHCl<sub>3</sub>); **<sup>1</sup>H NMR** (CHCl<sub>3</sub>, 400 MHz) δ 8.52 (d, *J* = 4.4 Hz, 1H), 7.59 (td, *J* = 8.0, 2.0 Hz, 1H), 7.20 (d, *J* = 7.2 Hz, 1H), 7.14-7.11 (m, 1H), 6.28 (br d, *J* = 9.2 Hz, 1H, NH), 3.84-3.78 (m, 1H), 3.43 (dd, *J* = 9.6, 4.0 Hz, 1H), 3.27 (s, 3H), 3.24 (dd, *J* = 10.0, 4.4 Hz, 1H), 3.16-3.12 (m, 2H), 2.72-2.68 (m, 2H), 1.85-1.76 (m, 1H), 0.86 (d, *J* = 6.8 Hz, 3H), 0.81 (t, *J* = 7.2 Hz, 3H); **<sup>13</sup>C NMR** (CHCl<sub>3</sub>, 100 MHz) δ 171.6, 160.0, 148.6, 136.1, 123.0, 120.9, 72.2, 58.5, 53.3, 35.4, 33.3, 28.7, 19.0, 18.2; **FTIR** (cm<sup>-1</sup>) (neat) 3284, 3062, 2960, 2929, 2874, 1643, 1593, 1542; **HRMS** (ESI, Pos) calcd for C<sub>14</sub>H<sub>23</sub>N<sub>2</sub>O<sub>2</sub> [M+H]<sup>+</sup>: 251.1754 found 251.1754.

#### Optimized sequence toward the synthesis of amide **133** from 2-bromopyridine

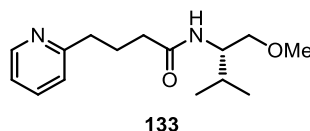


**Ethyl 4-pyridin-2-ylbutanoate (131):** A solution of zinc-copper couple (8.63 g, 132.0 mmol, 2.3 equiv) and ethyl 4-iodobutyrate<sup>21</sup> (20.9 g, 86.0 mmol, 1.5 equiv) in benzene (150 mL) and DMAc (11.5 mL) was heated to reflux (80-85°C) and stirred for 4 h. The mixture was then cooled to room temperature and Pd(PPh<sub>3</sub>)<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (1.5 g, 2.2 mmol, 0.038 equiv) and 2-bromopyridine (2.5 M in benzene (23 mL), 9.02 g, 57.5 mmol, 1.0 equiv.) were added. The reaction mixture was stirred at room temperature for 30 minutes, quenched with brine and was diluted with EtOAc. The mixture was transferred into a separation funnel and the layers were separated. The aqueous layer was extracted with EtOAc (2 x 50 mL) and the combined organic layers were washed with brine, dried with Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, filtered and concentrated under reduced pressure. Flash chromatography of the black oily residue with EtOAc/hexane (30%/70%) afforded a red oil that was further purified by bulb-to-bulb distillation affording ethyl 4-pyridin-2-ylbutanoate (9.06 g, 82%) as a colorless oil. **R<sub>f</sub>**: 0.19 (50% EtOAc/Hexanes); **<sup>1</sup>H NMR** (CHCl<sub>3</sub>, 400 MHz) δ 8.55 (ddd, *J* = 5.2, 2.0, 0.8 Hz, 1H), 7.61 (td, *J* = 7.6, 2.0 Hz, 1H), 7.17 (d, *J* = 7.6 Hz, 1H), 7.13 (ddd, *J* = 7.2, 4.8, 0.8 Hz, 1H), 4.14 (q, *J* = 7.2 Hz, 2H), 2.85 (t, *J* = 7.6 Hz, 2H), 2.38 (t, *J* = 7.2 Hz, 2H), 2.10 (qn, *J* = 7.6 Hz, 2H), 1.27 (t, *J* = 7.2 Hz, 3H). The characterization corresponds to the data reported in the literature.<sup>20</sup>



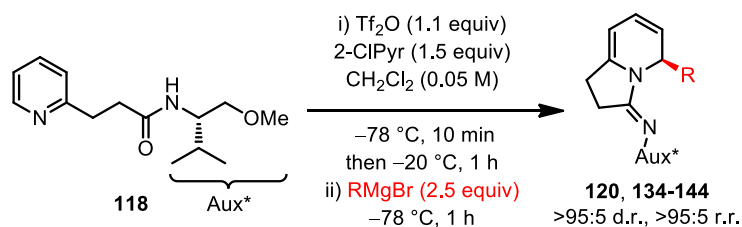
**N-[(1S)-1-(hydroxymethyl)-2-methylpropyl]-3-pyridin-2-ylpropanamide (132):** To a solution of the saturated ester **131** (9.02 g, 46.7 mmol, 1.0 equiv) and L-valinol (7.22 g, 70.05 mmol, 1.5 equiv) in THF (234 mL, 0.2 M) was added sodium hydride (60 % in oil, 934 mg, 23.35 mmol, 0.5 equiv). The cloudy reaction mixture was stirred at room temperature for 24 h, quenched with brine and the THF was evaporated under reduced pressure. The aqueous residue was extracted with DCM (5 x 30 mL), the organic layers were combined and dried with Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, filtered and concentrated under reduced pressure. Trituration of the resulting solids with hexane followed by filtration afforded the secondary amide **132** as a white solid (8.53g, 73% yield). **R<sub>f</sub>** = 0.10 (10% MeOH/EtOAc); **mp**: 81-82 °C; **[α]<sub>D</sub><sup>25</sup>** = -24.0 (*c* = 0.875, CHCl<sub>3</sub>); **<sup>1</sup>H NMR** (CHCl<sub>3</sub>, 400 MHz) δ 8.39 (d, *J* = 6.4 Hz, 1H), 7.57 (td, *J* = 10.4, 2.4 Hz, 1H), 7.13 (d, *J* = 10.4 Hz, 1H), 7.07 (dd, *J* = 10.0, 6.4 Hz, 1H), 6.59 (d, *J* = 11.2 Hz, 1H, NH), 4.57 (br s, 1H, OH), 3.76-3.55 (m, 3H), 2.86-2.68 (m, 2H), 2.27-1.77 (m, 5H), 0.89 (t, *J* = 9.2 Hz, 6H); **<sup>13</sup>C NMR** (CHCl<sub>3</sub>, 100 MHz) δ 173.4, 161.1, 148.5, 136.9, 123.1, 121.3, 63.2, 57.0, 36.2, 35.2, 28.8, 26.1, 19.4, 18.8; **FTIR** (cm<sup>-1</sup>) (neat) 3306, 3193, 3064, 2952, 2930, 2869, 1633, 1595, 1569, 1539; **HRMS** (ESI, Pos) calcd for C<sub>14</sub>H<sub>23</sub>N<sub>2</sub>O<sub>2</sub> [M+H]<sup>+</sup>: 251.1754 *m/z*, found 251.1762 *m/z*.

<sup>21</sup> (a) Ethyl 4-iodobutyrate was synthesized according to literature procedures: Spark, S. M.; Chow, C. P.; Zhu, L.; Shea, K. J. *J. Org. Chem.* **2004**, *69*, 3025-3035.



***N*-[(1*S*)-1-(methoxymethyl)-2-methylpropyl]-4-pyridin-2-ylbutanamide (133):** To a homogenous solution (if not at first, made so by gentle heat gun warming) of primary alcohol **132** (8.38 g, 33.5 mmol, 1.0 equiv) in THF (168 mL, 0.2 M) was added sodium hydride (60 % in oil, 1.41 g, 35.2 mmol, 1.05 equiv) at room temperature. The cloudy reaction mixture was stirred at room temperature for 1 h followed by the addition of iodomethane (4.99 g, 2.19 mL, 35.2 mmol, 1.05 equiv). The cloudy yellowish reaction mixture was stirred at room temperature for 3 h, quenched with brine and the THF was evaporated under reduced pressure. The aqueous residue was extracted with DCM (3 x 30 mL), the organic layers were combined and dried with Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, filtered and concentrated under reduced pressure. The crude yellow solids were purified by flash chromatography using 10% MeOH/EtOAc. The concentrated fractions containing the desired products were further purified by subsequent trituration of the resulting solids with hexane followed by filtration to afford **133** as a white solid (6.20 g, 70% yield). **mp**: 35-38 °C; **R<sub>f</sub>**: 0.40 (10% MeOH/EtOAc); **[α]<sub>D</sub><sup>25</sup>** = -28.2 (*c* = 1.03 CHCl<sub>3</sub>); **<sup>1</sup>H NMR** (CHCl<sub>3</sub>, 400 MHz) δ 8.52 (d, *J* = 4.8 Hz, 1H), 7.61 (t, *J* = 7.6 Hz, 1H), 7.19-7.11 (m, 2H), 6.26 (br d, *J* = 10.0 Hz, 1H, NH), 3.92-3.85 (m, 1H), 3.50 (dd, *J* = 9.6, 3.6 Hz, 1H), 3.37-3.31 (m, 4H), 2.90-2.83 (m, 2H), 2.26-2.22 (m, 2H), 2.12-2.05 (m, 2H), 1.93-1.84 (m, 1H), 0.96-0.93 (m, 6H); **<sup>13</sup>C NMR** (CHCl<sub>3</sub>, 100 MHz) δ 172.3, 161.2, 148.9, 136.3, 122.9, 121.0, 72.5, 58.8, 53.6, 36.7, 35.6, 29.1, 25.8, 19.4, 18.7; **FTIR** (cm<sup>-1</sup>) (neat) 3287, 3065, 2959, 2928, 2873, 1641, 1591, 1542; **HRMS** (ESI, Pos) calcd for C<sub>15</sub>H<sub>25</sub>N<sub>2</sub>O<sub>2</sub> [M+H]<sup>+</sup>: 265.1911 found 265.1918.

**General procedure for the synthesis of dihydropyridines 120, 134-144 in the indolizidine series**

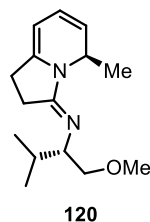


**General procedure at -78 °C (Schéma 114; product 120, 134-136, 138, 140-144).** *All reactions were performed on a 1.0 mmol scale of the corresponding amides.* To a solution of amide **118** (250.2 mg, 1.0 mmol, 1.0 equiv) and 2-chloropyridine (170.3 mg, 142 μL, 1.5 mmol, 1.5 equiv) in DCM (20 mL, 0.05 M) at -78 °C was added Tf<sub>2</sub>O (310.1 mg, 185 μL, 1.1 mmol, 1.1 equiv) and the reaction mixture was stirred for 5 minutes. The solution was warmed to -20 °C, stirred for 1 h and cooled again to -78 °C. The Grignard reagent<sup>22</sup> (2.5

<sup>22</sup> (a) 2-Furylmagnesium bromide and 1-Hexynylmagnesium bromide solutions in Et<sub>2</sub>O were prepared according to literature procedures: Charette, A. B.; Grenon, M.; Lemire, A.; Pourashraf, M. *J. Am.*

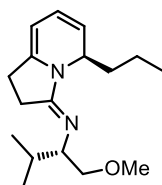
mmol, 2.5 equiv) was then added and the reaction mixture was stirred at  $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$  for 1 h. The reaction was quenched by the addition of saturated aqueous  $\text{NH}_4\text{Cl}$  and the mixture was extracted with EtOAc. The organic layer was washed with saturated aqueous  $\text{NaHCO}_3$ , dried with  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , filtered and concentrated under reduced pressure. Flash chromatography of the orange oily residues with EtOAc/hexane (10%/90%) using pre-treated silica gel with 5%  $\text{Et}_3\text{N}$ /hexanes afforded the unsaturated indolizidines as yellow oils.

**General procedure at  $-20\text{ }^{\circ}\text{C}$  (Schéma 114; product 137 and 139).** *All reactions were performed on a 1.0 mmol scale of the corresponding amides.* To a solution of amide **118** (250.2 mg, 1.0 mmol, 1.0 equiv) and 2-chloropyridine (170.3 mg, 142  $\mu\text{L}$ , 1.5 mmol, 1.5 equiv) in DCM (20 mL, 0.05 M) at  $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$  was added  $\text{Tf}_2\text{O}$  (310.1 mg, 185  $\mu\text{L}$ , 1.1 mmol, 1.1 equiv) and the reaction mixture was stirred for 5 minutes. The solution was warmed to  $-20\text{ }^{\circ}\text{C}$  and stirred for 1 h. The Grignard reagent<sup>22</sup> (2.5 mmol, 2.5 equiv) was then added and the reaction mixture was stirred at  $-20\text{ }^{\circ}\text{C}$  for 1 h. The reaction was quenched by the addition of saturated aqueous  $\text{NH}_4\text{Cl}$  and the mixture was extracted with EtOAc. The organic layer was washed with saturated aqueous  $\text{NaHCO}_3$ , dried with  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , filtered and concentrated under reduced pressure. Flash chromatography of the orange oily residues with EtOAc/hexane (10%/90%) using pre-treated silica gel with 5%  $\text{Et}_3\text{N}$ /hexanes afforded the unsaturated indolizidines as yellow oils.



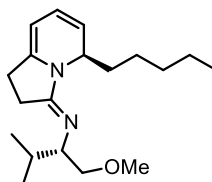
***N*-[(1*S*)-1-(methoxymethyl)-2-methylpropyl]-*N*-[(3*E*,5*R*)-5-methyl-1,5-dihydroindolizin-3(2*H*)-ylidene]amine (120):** (233 mg, 94% yield). **R<sub>f</sub>**: 0.80 (10% MeOH/EtOAc); **[ $\alpha$ ]<sub>D</sub><sup>20</sup>** =  $-561$  ( $c = 1.27$ ,  $\text{CHCl}_3$ ); **<sup>1</sup>H NMR** ( $\text{CHCl}_3$ , 400 MHz)  $\delta$  5.80 (dd,  $J = 5.6, 9.6$  Hz, 1H), 5.14 (dd,  $J = 4.8, 9.6$  Hz, 1H), 5.00-4.94 (m, 1H), 4.67 (d,  $J = 8.0$  Hz, 1H), 3.54 (dd,  $J = 4.4, 9.2$  Hz, 1H), 3.30 (s, 3H), 3.28-3.24 (m, 1H), 3.10-3.06 (m, 1H), 2.68-2.49 (m, 3H), 2.36-2.28 (m, 1H), 1.77-1.67 (m, 1H), 1.15 (d,  $J = 6.4$  Hz, 3H), 0.85 (d,  $J = 7.2$  Hz, 3H), 0.83 (d,  $J = 7.2$  Hz, 3H); **<sup>13</sup>C NMR** ( $\text{CHCl}_3$ , 100 MHz)  $\delta$  159.4, 142.8, 121.4, 117.2, 90.2, 76.0, 65.0, 58.6, 47.9, 30.6, 24.3, 23.2, 19.6, 19.3, 17.8; **FTIR** ( $\text{cm}^{-1}$ ) (neat) 2959, 2924, 2871, 1679, 1649, 1582; **HRMS** (ESI, Pos) calcd for  $\text{C}_{15}\text{H}_{25}\text{N}_2\text{O}$  [ $\text{M}+\text{H}$ ]<sup>+</sup>: 249.1969  $m/z$ , found 249.1965  $m/z$ .

*Chem. Soc.* **2001**, 123, 11829-11830. (b) 2-Thiophenylmagnesium bromide solution in  $\text{Et}_2\text{O}$  was prepared according to literature procedures: Organ, M. G.; Abdel-Hadi, M.; Avola, S.; Hadei, M.; Nasielski, J.; O'Brien, C. J.; Valente, C. *Chem.-Eur. J.* **2007**, 13, 150-157. (c) *N*-Methyl-2-indolylmagnesium bromide solution in  $\text{Et}_2\text{O}$  was prepared according to literature procedures: Kuethe., J. T.; Comins, D. L. *J. Org. Chem.* **2004**, 69, 2863-2866.



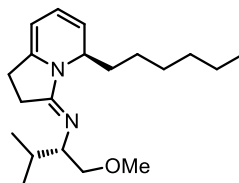
134

***N*-[(1*S*)-1-(methoxymethyl)-2-methylpropyl]-*N*-[(3*E*,5*R*)-5-propyl-1,5-dihydroindolizin-3(2*H*)-ylidene]amine (134):** (261 mg, 95% yield). **R<sub>f</sub>**: 0.90 (10% MeOH/EtOAc); **[α]<sub>D</sub><sup>20</sup>** = −645 (*c* = 1.02, CHCl<sub>3</sub>); **<sup>1</sup>H NMR** (CHCl<sub>3</sub>, 300 MHz) δ 5.84 (d, *J* = 5.7, 9.3 Hz, 1H), 5.16-5.11 (m, 1H), 4.94-4.89 (m, 1H), 4.66-4.63 (m, 1H), 3.52 (dd, *J* = 3.9, 9.0 Hz, 1H), 3.27 (s, 3H), 3.23-3.17 (m, 1H), 3.10-3.04 (m, 1H), 2.68-2.47 (m, 3H), 2.34-2.24 (m, 1H), 1.78-1.63 (m, 2H), 1.44-1.21 (m, 3H), 0.87-0.79 (m, 9H); **<sup>13</sup>C NMR** (CHCl<sub>3</sub>, 75 MHz) δ 160.0, 144.3, 122.7, 116.3, 91.0, 76.5, 65.4, 59.1, 52.1, 36.7, 31.0, 24.8, 23.6, 20.2, 18.1, 17.1, 14.4; **FTIR** (cm<sup>−1</sup>) (neat) 3041, 2955, 2927, 2871, 1680, 1645, 1582; **HRMS** (ESI, Pos) calcd for C<sub>17</sub>H<sub>29</sub>N<sub>2</sub>O [M+H]<sup>+</sup>: 277.2280 *m/z*, found 277.2282 *m/z*.



135

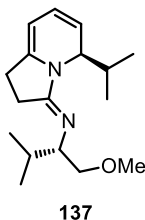
***N*-[(1*S*)-1-(methoxymethyl)-2-methylpropyl]-*N*-[(3*E*,5*R*)-5-pentyl-1,5-dihydroindolizin-3(2*H*)-ylidene]amine (135):** (276 mg 91% yield). **R<sub>f</sub>**: 0.60 (5% MeOH/EtOAc); **[α]<sub>D</sub><sup>20</sup>** = −615 (*c* = 1.19, CHCl<sub>3</sub>); **<sup>1</sup>H NMR** (CHCl<sub>3</sub>, 400 MHz) δ 5.88 (dd, *J* = 6.0, 10.0 Hz, 1H), 5.18 (dd, *J* = 5.2, 10 Hz, 1H), 4.96-4.92 (m, 1H), 4.68 (d, *J* = 7.7 Hz, 1H), 3.55 (dd, *J* = 5.0, 9.6 Hz, 1H), 3.31 (s, 3H), 3.27-3.22 (m, 1H), 3.14-3.09 (m, 1H), 2.71-2.53 (m, 3H), 2.37-2.29 (m, 1H), 1.83-1.69 (m, 2H), 1.49-1.21 (m, 7 H), 0.89-0.84 (m, 9H); **<sup>13</sup>C NMR** (CHCl<sub>3</sub>, 100 MHz) δ 159.9, 144.3, 122.7, 116.3, 91.0, 76.6, 65.3, 59.1, 52.3, 34.1, 32.1, 31.1, 24.8, 23.6, 23.3, 22.6, 20.2, 18.1, 14.2; **FTIR** (cm<sup>−1</sup>) (neat) 2954, 2923, 2871, 1680, 1645, 1581; **HRMS** (ESI, Pos) calcd for C<sub>19</sub>H<sub>33</sub>N<sub>2</sub>O [M+H]<sup>+</sup>: 305.2593 *m/z*, found 305.2589 *m/z*.



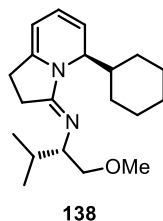
136

***N*-[(1*S*)-1-(methoxymethyl)-2-methylpropyl]-*N*-[(3*E*,5*R*)-5-hexyl-1,5-dihydroindolizin-3(2*H*)-ylidene]amine (136):** (286 mg, 90% yield). **R<sub>f</sub>**: 0.90 (10% MeOH/EtOAc); **[α]<sub>D</sub><sup>20</sup>** = −653 (*c* = 1.09, CHCl<sub>3</sub>); **<sup>1</sup>H NMR** (CHCl<sub>3</sub>, 400 MHz) δ 5.90-5.86 (m, 1H), 5.20-5.16 (m, 1H), 4.97-4.93 (m, 1H), 4.68 (d, *J* = 6.0 Hz, 1H), 3.58-3.55 (m, 1H), 3.32 (s, 3H),

3.27-3.23 (m, 1H), 3.15-3.10 (m, 1H), 2.72-2.52 (m, 3H), 2.38-2.30 (m, 1H), 1.84-1.70 (m, 1H), 1.50-1.24 (m, 10H), 0.92-0.83 (m, 9H);  $^{13}\text{C}$  NMR ( $\text{CHCl}_3$ , 100 MHz)  $\delta$  159.4, 143.8, 122.2, 115.8, 90.5, 76.1, 64.8, 58.6, 51.9, 33.7, 31.4, 30.5, 29.0, 24.3, 23.1 (2), 22.3, 19.6, 17.5, 13.7; FTIR ( $\text{cm}^{-1}$ ) (neat) 3041, 2954, 2923, 2855, 1680, 1646, 1582; HRMS (ESI, Pos) calcd for  $\text{C}_{20}\text{H}_{35}\text{N}_2\text{O}$   $[\text{M}+\text{H}]^+$ : 319.2749  $m/z$ , found 319.2744  $m/z$ .

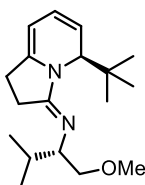


***N*-[(3*E*,5*R*)-5-isopropyl-1,5-dihydroindolizin-3(2*H*)-ylidene]-*N*-[(1*S*)-1-(methoxy methyl)-2-methylpropyl]amine (137)**: (245 mg, 89% yield). R<sub>f</sub>: 0.50 (5% MeOH/EtOAc);  $[\alpha]_{\text{D}}^{20} = -765$  ( $c = 1.10$ ,  $\text{CHCl}_3$ );  $^1\text{H}$  NMR ( $\text{CHCl}_3$ , 300 MHz)  $\delta$  5.93 (dd,  $J = 5.7, 9.6$  Hz, 1H), 5.08 (dd,  $J = 5.1, 9.6$  Hz, 1H), 4.83-4.80 (m, 1H), 4.64 (d,  $J = 5.7$  Hz, 1H), 3.50 (dd,  $J = 4.2, 9.0$  Hz, 1H), 3.26 (s, 3H), 3.21-3.16 (m, 1H), 3.11-3.06 (m, 1H), 2.70-2.44 (m, 3H), 2.34-2.14 (m, 2H), 1.75-1.64 (m, 1H), 0.84-0.77 (m, 12H);  $^{13}\text{C}$  NMR ( $\text{CHCl}_3$ , 75 MHz)  $\delta$  159.8, 144.6, 123.8, 112.6, 91.1, 76.2, 64.8, 58.8, 57.2, 31.6, 30.7, 24.5, 23.3, 19.9, 17.6, 17.2, 16.1; FTIR ( $\text{cm}^{-1}$ ) (neat) 2956, 2926, 2870, 1681, 1647, 1585; HRMS (ESI, Pos) calcd for  $\text{C}_{17}\text{H}_{29}\text{N}_2\text{O}$   $[\text{M}+\text{H}]^+$ : 277.2280  $m/z$ , found 277.2287  $m/z$ .



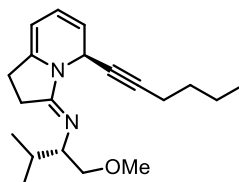
***N*-[(3*E*,5*R*)-5-cyclohexyl-1,5-dihydroindolizin-3(2*H*)-ylidene]-*N*-[(1*S*)-1-(methoxy methyl)-2-methylpropyl]amine (138)**: (270 mg, 89% yield). R<sub>f</sub>: 0.80 (5% MeOH/EtOAc);  $[\alpha]_{\text{D}}^{20} = -627$  ( $c = 1.13$ ,  $\text{CHCl}_3$ );  $^1\text{H}$  NMR ( $\text{CHCl}_3$ , 300 MHz)  $\delta$  5.90 (dd,  $J = 5.7, 9.6$  Hz, 1H), 5.11 (dd,  $J = 5.1, 9.6$  Hz, 1H), 4.82-4.78 (m, 1H), 4.64 (d,  $J = 5.4$  Hz, 1H), 3.53 (dd,  $J = 3.9, 9.0$  Hz, 1H), 3.28 (s, 3H), 3.22-3.16 (m, 1H), 3.09-3.04 (m, 1H), 2.71-2.44 (m, 3H), 2.33-2.22 (m, 1H), 1.89-1.49 (m, 7H), 1.26-1.02 (m, 6H), 0.82 (d,  $J = 6.8$  Hz, 6H);  $^{13}\text{C}$  NMR ( $\text{CHCl}_3$ , 75 MHz)  $\delta$  160.0, 144.9, 123.5, 113.9, 91.5, 76.5, 65.3, 59.1, 56.7, 42.5, 31.0, 27.6, 27.1, 26.7, 26.4, 24.7, 23.5, 20.1, 18.1; FTIR ( $\text{cm}^{-1}$ ) (neat) 3041, 2922, 2849, 1680, 1646, 1584; HRMS (ESI, Pos) calcd for  $\text{C}_{20}\text{H}_{33}\text{N}_2\text{O}$   $[\text{M}+\text{H}]^+$ : 317.2593  $m/z$ , found 317.2589  $m/z$ .





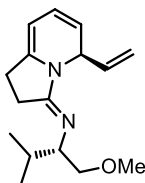
139

***N*-[(3*E*,5*R*)-5-cyclohexyl-1,5-dihydroindolizin-3(2*H*)-ylidene]-*N*-[(1*S*)-1-(methoxymethyl)-2-methylpropyl]amine (139):** (240 mg, 83% yield). **R<sub>f</sub>**: 0.70 (3% MeOH/EtOAc); **[α]<sub>D</sub><sup>20</sup>** = −881 (*c* = 1.18, CHCl<sub>3</sub>); **<sup>1</sup>H NMR** (CHCl<sub>3</sub>, 400 MHz) δ 6.03 (dd, *J* = 5.6, 9.6 Hz, 1H), 5.21-5.17 (m, 1H), 4.83-4.81 (m, 2H), 3.53 (dd, *J* = 3.9, 9.0 Hz, 1H), 3.28 (s, 3H), 3.23-3.19 (m, 1H), 3.16-3.12 (m, 1H), 2.81-2.70 (m, 1H), 2.58-2.47 (m, 2H), 2.34-2.25 (m, 1H), 1.78-1.66 (m, 1H), 0.87-0.84 (m, 15H); **<sup>13</sup>C NMR** (CHCl<sub>3</sub>, 100 MHz) δ 160.9, 145.3, 124.1, 113.7, 93.7, 76.4, 64.8, 58.8, 58.7, 40.8, 30.9, 25.8, 25.0, 23.6, 20.1, 18.1; **FTIR** (cm<sup>−1</sup>) (neat) 3041, 2955, 2928, 2886, 2869, 1680, 1644, 1581; **HRMS** (ESI, Pos) calcd for C<sub>18</sub>H<sub>31</sub>N<sub>2</sub>O [M+H]<sup>+</sup>: 291.2436 *m/z*, found 291.2436 *m/z*.



140

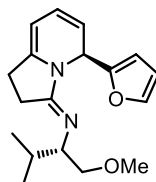
***N*-[(3*E*,5*S*)-5-hex-1-ynyl-1,5-dihydroindolizin-3(2*H*)-ylidene]-*N*-[(1*S*)-1-(methoxymethyl)-2-methylpropyl]amine (140):** (266 mg, 85% yield). **R<sub>f</sub>**: 0.90 (5% MeOH/EtOAc); **[α]<sub>D</sub><sup>20</sup>** = −712 (*c* = 0.97, CHCl<sub>3</sub>); **<sup>1</sup>H NMR** (CHCl<sub>3</sub>, 400 MHz) δ 5.93 (dd, *J* = 6.0, 10.0 Hz, 1H), 5.62 (d, *J* = 4.8 Hz, 1H), 5.24 (dd, *J* = 5.6, 10.0 Hz, 1H), 4.81 (d, *J* = 5.6 Hz, 1H), 3.62 (dd, *J* = 4.4, 9.2 Hz, 1H), 3.35 (s, 3H), 3.31-3.27 (m, 1H), 3.16-3.11 (m, 1H), 2.76-2.54 (m, 3H), 2.41-2.32 (m, 1H), 2.16-2.12 (m, 2H), 1.84-1.76 (m, 1H), 1.48-1.32 (m, 4H), 0.90-0.86 (m, 9H); **<sup>13</sup>C NMR** (CHCl<sub>3</sub>, 100 MHz) δ 158.7, 142.8, 122.5, 112.9, 90.4, 82.0, 79.3, 75.9, 65.5, 58.9, 43.0, 30.5, 30.4, 24.5, 23.0, 21.5, 19.7, 18.2, 17.8, 13.3; **FTIR** (cm<sup>−1</sup>) (neat) 3045, 2955, 2928, 2871, 2224, 1683, 1649, 1582; **HRMS** (ESI, Pos) calcd for C<sub>20</sub>H<sub>31</sub>N<sub>2</sub>O [M+H]<sup>+</sup>: 315.2436 *m/z*, found 315.2426 *m/z*.



141

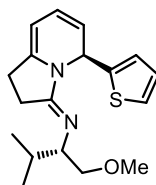
***N*-[(1*S*)-1-(methoxymethyl)-2-methylpropyl]-*N*-[(3*E*,5*R*)-5-vinyl-1,5-dihydroindolizin-3(2*H*)-ylidene]amine (141):** (220 mg, 85% yield). **R<sub>f</sub>**: 0.70 (10% MeOH/EtOAc); **[α]<sub>D</sub><sup>20</sup>** = −692 (*c* = 1.38, CHCl<sub>3</sub>); **<sup>1</sup>H NMR** (CHCl<sub>3</sub>, 400 MHz) δ 5.98 (dd, *J* = 6.0, 9.2 Hz, 1H),

5.91-5.83 (m, 1H), 5.46-5.43 (m, 1H), 5.22-5.18 (m, 1H), 5.11-5.01 (m, 2H), 4.78 (d,  $J = 8.8$  Hz, 1H), 3.56 (dd,  $J = 4.8, 9.2$  Hz, 1H), 3.30 (s, 3H), 3.24-3.21 (m, 1H), 3.14-3.10 (m, 1H), 2.76-2.59 (m, 2H), 2.42-2.34 (m, 1H), 1.79-1.71 (m, 1H), 0.86 (d,  $J = 8.0$  Hz, 6H);  $^{13}\text{C}$  NMR ( $\text{CHCl}_3$ , 100 MHz)  $\delta$  159.3, 143.0, 135.4, 122.9, 113.7, 113.2, 90.7, 75.9, 65.0, 58.6, 52.7, 30.5, 24.4, 23.0, 19.6, 17.7; FTIR ( $\text{cm}^{-1}$ ) (neat) 3042, 2956, 2926, 2872, 1679, 1646, 1579; HRMS (ESI, Pos) calcd for  $\text{C}_{16}\text{H}_{25}\text{N}_2\text{O}$   $[\text{M}+\text{H}]^+$ : 261.1967  $m/z$ , found 261.1962  $m/z$ .



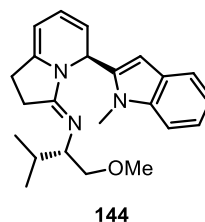
142

***N*-[(3*E*,5*R*)-5-(2-furyl)-1,5-dihydroindolizin-3(2*H*)-ylidene]-*N*-[(1*S*)-1-(methoxymethyl)-2-methylpropyl]amine (142)**: (252 mg, 84% yield). R<sub>r</sub>: 0.30 (5% MeOH/EtOAc);  $[\alpha]_{\text{D}}^{20} = -656$  ( $c = 1.14$ ,  $\text{CHCl}_3$ );  $^1\text{H}$  NMR ( $\text{CHCl}_3$ , 400 MHz)  $\delta$  6.27-6.26 (m, 1H), 6.20-6.19 (m, 1H), 6.11-6.05 (m, 2H), 5.32-5.28 (m, 1H), 4.86-4.84 (m, 1H), 3.55-3.49 (m, 1H), 3.19-3.08 (m, 2H), 3.15 (s, 3H), 2.71-2.60 (m, 3H), 2.45-2.32 (m, 1H), 1.83-1.73 (m, 1H), 0.91-0.87 (m, 6H);  $^{13}\text{C}$  NMR ( $\text{CHCl}_3$ , 100 MHz)  $\delta$  154.2, 154.9, 143.4, 141.2, 123.6, 112.7, 109.9, 106.4, 90.7, 76.2, 65.3, 58.9, 49.5, 30.8, 24.7, 23.2, 20.0, 17.8; FTIR ( $\text{cm}^{-1}$ ) (neat) 3044, 2956, 2926, 2871, 1683, 1649, 1581; HRMS (ESI, Pos) calcd for  $\text{C}_{18}\text{H}_{25}\text{N}_2\text{O}_2$   $[\text{M}+\text{H}]^+$ : 301.1916  $m/z$ , found 301.1900  $m/z$ .



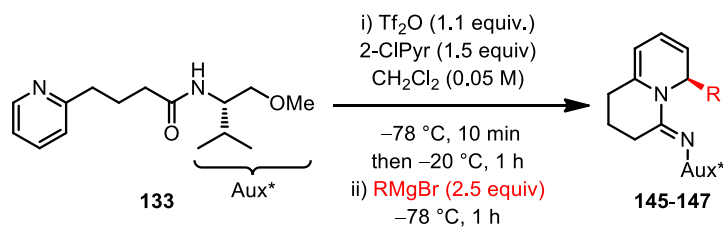
143

***N*-[(1*S*)-1-(methoxymethyl)-2-methylpropyl]-*N*-[(3*E*,5*S*)-5-thien-2-yl-1,5-dihydroindolizin-3(2*H*)-ylidene]amine (143)**: (271 mg, 86% yield). R<sub>r</sub>: 0.70 (5% MeOH/EtOAc);  $[\alpha]_{\text{D}}^{20} = -557$  ( $c = 1.10$ ,  $\text{CHCl}_3$ );  $^1\text{H}$  NMR ( $\text{CHCl}_3$ , 400 MHz)  $\delta$  7.21 (d,  $J = 5.2$  Hz, 1H), 7.15 (d,  $J = 3.6$  Hz, 1H), 6.96-6.94 (m, 1H), 6.34 (d,  $J = 5.2$  Hz, 1H), 6.19 (dd,  $J = 6.0, 9.6$  Hz, 1H), 5.44 (dd,  $J = 5.2, 9.6$  Hz, 1H), 4.93 (d,  $J = 6.0$  Hz, 1H), 3.63 (dd,  $J = 4.8, 9.2$  Hz, 1H), 3.37-3.33 (m, 1H), 3.28 (s, 3H), 3.27-3.22 (m, 1H), 2.73-2.57 (m, 3H), 2.45-2.37 (m, 1H), 1.90-1.86 (m, 1H), 0.99 (d,  $J = 6.8$  Hz, 3H), 0.93 (d,  $J = 6.8$  Hz, 3H);  $^{13}\text{C}$  NMR ( $\text{CHCl}_3$ , 100 MHz)  $\delta$  159.5, 146.1, 143.1, 126.0, 125.9, 125.2, 123.8, 114.2, 91.3, 76.2, 65.3, 58.9, 49.6, 30.9, 24.9, 23.4, 20.2, 17.7; FTIR ( $\text{cm}^{-1}$ ) (neat) 3042, 2955, 2924, 2870, 1681, 1645, 1577; HRMS (ESI, Pos) calcd for  $\text{C}_{18}\text{H}_{25}\text{N}_2\text{OS}$   $[\text{M}+\text{H}]^+$ : 317.1688  $m/z$ , found 317.1682  $m/z$ .

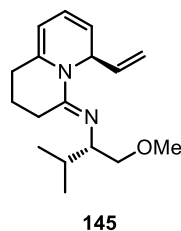


***N*-[(1*S*)-1-(methoxymethyl)-2-methylpropyl]-*N*-[(3*E*,5*S*)-5-(1-methyl-1*H*-indol-2-yl)-1,5-dihydroindolizin-3(2*H*)-ylidene]amine (144):** (304 mg, 84% yield). **R<sub>f</sub>**: 0.20 (5% MeOH/EtOAc); **[α]<sub>D</sub><sup>20</sup>** = -641 (*c* = 1.17, CHCl<sub>3</sub>); **<sup>1</sup>H NMR** (CHCl<sub>3</sub>, 400 MHz) δ 7.58-7.56 (m, 1H), 7.35-7.33 (m, 1H), 7.22-7.18 (m, 1H), 7.11-7.07 (m, 1H), 6.57 (s, 1H), 6.22 (d, *J* = 5.0 Hz, 1H), 6.08 (dd, *J* = 6.2, 9.6 Hz, 1H), 5.39 (dd, *J* = 5.0, 9.6 Hz, 1H), 4.97 (d, *J* = 6.2 Hz, 1H), 3.98 (s, 3H), 3.41 (dd, *J* = 4.4, 9.2 Hz, 1H), 3.16-3.11 (m, 1H), 2.91-2.87 (m, 1H), 2.88 (s, 3H), 2.73-2.61 (m, 3H), 2.49-2.41 (m, 1H), 1.86-1.78 (m, 1H), 0.95 (d, *J* = 6.4 Hz, 3H), 0.91 (d, *J* = 6.4 Hz, 3H); **<sup>13</sup>C NMR** (CHCl<sub>3</sub>, 100 MHz) δ 159.8, 143.2, 142.8, 137.2, 128.0, 122.3, 121.0, 120.5, 119.3, 115.4, 109.4, 101.0, 91.1, 76.1, 65.5, 58.9, 49.0, 31.1, 30.5, 25.2, 23.4, 20.3, 18.0; **FTIR** (cm<sup>-1</sup>) 3054, 2952, 2922, 2891, 2880, 1680, 1645, 1580 (neat); **HRMS** (ESI, Pos) calcd for C<sub>23</sub>H<sub>30</sub>N<sub>3</sub>O [M+H]<sup>+</sup>: 364.2389 *m/z*, found 364.2386 *m/z*.

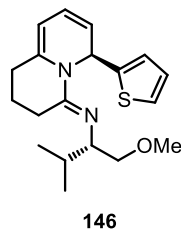
#### General procedure for the synthesis of dihydropyridines 145-149 in the quinolizidine series



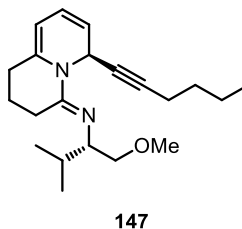
**General procedure at -78 °C (Schéma 115; product 145-147).** All reactions were performed on a 1.0 mmol scale of the corresponding amides. To a solution of amide **133** (264.2 mg, 1.0 mmol, 1.0 equiv) and 2-chloropyridine (170.3 mg, 142 μL, 1.5 mmol, 1.5 equiv) in DCM (20 mL, 0.05 M) at -78 °C was added Tf<sub>2</sub>O (310.1 mg, 185 μL, 1.1 mmol, 1.1 equiv) and the reaction mixture was stirred for 5 minutes. The solution was warmed to -20 °C, stirred for 1 h and cooled again to -78 °C. The Grignard reagent<sup>22</sup> (2.5 mmol, 2.5 equiv) was then added and the reaction mixture was stirred at -78 °C for 1 h. The reaction was quenched by the addition of saturated aqueous NH<sub>4</sub>Cl and the mixture was extracted with EtOAc. The organic layer was washed with saturated aqueous NaHCO<sub>3</sub>, dried with Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, filtered and concentrated under reduced pressure. Flash chromatography of the orange oily residues with EtOAc/hexane (10%/90%) using pre-treated silica gel with 5% Et<sub>3</sub>N/hexanes afforded the unsaturated quinolizidines as yellow oils.



**(2S)-1-methoxy-3-methyl-N-[(4E,6R)-6-vinyl-1,2,3,6-tetrahydro-4H-quinolizin-4-ylidene]butan-2-amine (145):** (227 mg, 83% yield). **R<sub>f</sub>**: 0.90 (2.5% MeOH/EtOAc); **[α]<sub>D</sub><sup>20</sup>** = -657 (*c* = 1.52, CHCl<sub>3</sub>); **<sup>1</sup>H NMR** (CHCl<sub>3</sub>, 400 MHz) δ 6.09-6.07 (m, 1H), 5.95 (dd, *J* = 5.6, 9.2 Hz, 1H), 5.84-5.76 (m, 1H), 5.35 (dd, *J* = 6.4, 8.8 Hz, 1H), 5.08-5.01 (m, 2H), 4.82 (d, *J* = 6.4 Hz, 1H), 3.52 (dd, *J* = 4.8, 8.8 Hz, 1H), 3.40-3.36 (m, 1H), 3.30 (s, 3H), 3.21-3.17 (m, 1H), 2.71-2.63 (m, 1H), 2.58-2.51 (m, 1H), 2.39-2.36 (m, 2H), 1.81-1.64 (m, 3H), 0.88 (d, *J* = 6.4 Hz, 3H), 0.84 (d, *J* = 6.4 Hz, 3H); **<sup>13</sup>C NMR** (CHCl<sub>3</sub>, 100 MHz) δ 152.2, 138.7, 13.6, 123.0, 116.3, 113.7, 97.9, 76.2, 62.0, 59.1, 51.6, 31.0, 30.1, 25.8, 20.0, 19.4, 17.7; **FTIR** (cm<sup>-1</sup>) (neat) 3043, 2953, 2871, 1628, 1575; **HRMS** (ESI, Pos) calcd for C<sub>17</sub>H<sub>27</sub>N<sub>2</sub>O [M+H]<sup>+</sup>: 275.2123 *m/z*, found 275.2119 *m/z*.



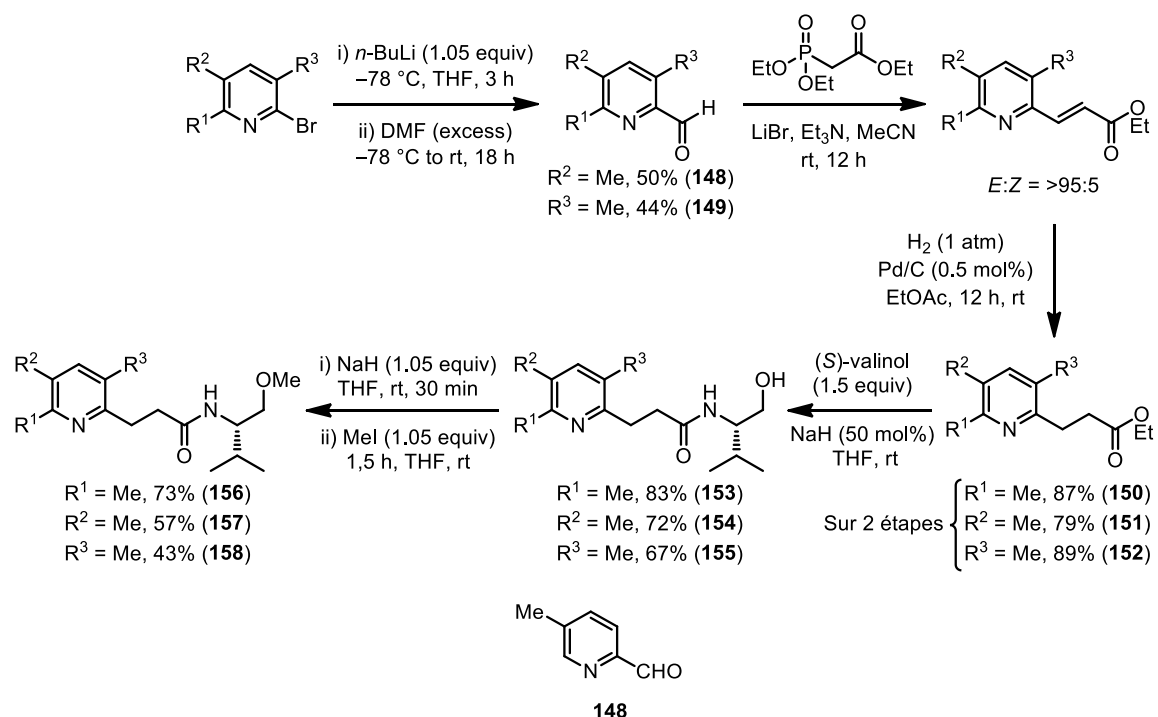
**(2S)-1-methoxy-3-methyl-N-[(4E,6R)-6-(2-furyl)-1,2,3,6-tetrahydro-4H-quinolizin-4-ylidene]butan-2-amine (146):** (283 mg, 86% yield). **R<sub>f</sub>**: 0.60 (5% MeOH/EtOAc); **[α]<sub>D</sub><sup>20</sup>** = -740 (*c* = 1.14, CHCl<sub>3</sub>); **<sup>1</sup>H NMR** (CHCl<sub>3</sub>, 300 MHz) δ 7.15 (dd, *J* = 1.2, 5.1 Hz, 1H), 7.03 (d, *J* = 5.1 Hz, 1H), 6.92-6.85 (m, 2H), 6.09 (dd, *J* = 5.4, 9.3 Hz, 1H), 5.59-5.53 (m, 1H), 4.92 (d, *J* = 9.3 Hz, 1H), 3.58 (dd, *J* = 4.8, 8.7 Hz, 1H), 3.48-3.43 (m, 1H), 3.33 (dd, *J* = 7.2, 8.4 Hz, 1H), 3.28 (s, 3H), 2.70-2.51 (m, 2H), 2.39-2.22 (m, 2H), 1.88-1.59 (m, 3H), 0.93 (d, *J* = 6.9 Hz, 3H), 0.85 (d, *J* = 6.9 Hz, 3H); **<sup>13</sup>C NMR** (CHCl<sub>3</sub>, 75 MHz) δ 152.4, 145.7, 138.3, 125.6, 125.4, 125.0, 123.2, 116.9, 98.2, 75.8, 62.1, 58.8, 47.8, 30.9, 29.9, 25.6, 20.0, 19.1, 17.5; **FTIR** (cm<sup>-1</sup>) (neat) 3044, 2953, 2870, 1629, 1576; **HRMS** (ESI, Pos) calcd for C<sub>19</sub>H<sub>27</sub>N<sub>2</sub>OS [M+H]<sup>+</sup>: 331.1844 *m/z*, found 331.1847 *m/z*.



**(2S)-N-[(4E,6S)-6-hex-1-yn-1-yl-1,2,3,6-tetrahydro-4H-quinolizin-4-ylidene]-1-methoxy-3-methylbutan-2-amine (147):** (288 mg, 88% yield). **R<sub>f</sub>**: 0.90 (2.5% MeOH/EtOAc);

$[\alpha]_D^{20} = -627$  ( $c = 1.04$ ,  $\text{CHCl}_3$ );  $^1\text{H NMR}$  ( $\text{CHCl}_3$ , 300 MHz)  $\delta$  6.27 (d,  $J = 7.5$  Hz, 1H), 5.92 (dd,  $J = 3.9, 6.6$  Hz, 1H), 5.46-5.42 (m, 1H), 4.90 (d,  $J = 6.6$  Hz, 1H), 3.61 (dd,  $J = 3.6, 6.6$  Hz, 1H), 3.43-3.38 (m, 1H), 3.35 (s, 3H), 3.28-3.24 (m, 1H), 2.74-2.66 (m, 1H), 2.57-2.36 (m, 2H), 2.16-2.12 (m, 2H), 1.85-1.63 (m, 3H), 1.48-1.33 (m, 4H), 0.91-0.84 (m, 9H);  $^{13}\text{C NMR}$  ( $\text{CHCl}_3$ , 75 MHz)  $\delta$  151.4, 138.3, 122.1, 115.4, 97.4, 80.9, 779.8, 75.7, 61.9, 58.8, 42.1, 30.5 (2), 29.7, 25.5, 21.4, 19.6, 18.9, 18.2, 17.2, 13.2; **FTIR** ( $\text{cm}^{-1}$ ) (neat) 3047, 2955, 2930, 2871, 2241, 1633, 1578; **HRMS** (ESI, Pos) calcd for  $\text{C}_{21}\text{H}_{33}\text{N}_2\text{O}$   $[\text{M}+\text{H}]^+$ : 329.2593  $m/z$ , found 329.2599  $m/z$ .

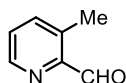
### Synthesis of substituted pyridylamides 156-158



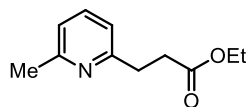
**5-Methyl-pyridine-2-carboxaldehyde (148):** This procedure was adapted from literature procedures.<sup>23</sup> To a 250 mL was charged with  $\text{Et}_2\text{O}$  (93 mL, 0.5 M) and 2-bromo-5-methylpyridine (7.90 g, 46.3 mmol, 1.0 equiv) and cooled at  $-78^\circ\text{C}$  in a dry ice acetone bath.  $n\text{-BuLi}$  (2.56 M in hexanes, 18 mL, 43.6 mmol, 1.05 equiv) was added dropwise and the resulting deep red-brown solution allowed to stir for 3 hours. Then,  $N,N$ -dimethylformamide (8.0 mL) was injected. The reaction solution was slowly warmed to room temperature and stirred for 18 hours. The solution was quenched by addition of sat. aq.  $\text{NaHCO}_3$  (30 mL) and the biphasic mixture was poured into a separatory funnel with diethyl ether (200 mL). The aqueous was extracted with  $\text{Et}_2\text{O}$  (2 x 30 mL) and the combined organic layers were washed with brine (30 mL). The organic layer was then dried

<sup>23</sup> (a) 2-Pyridinecarboxaldehyde and 6-methyl-2-pyridinecarboxaldehyde were purchased from Aldrich and Alfa Aesar respectively. 3-Methyl-2-pyridinecarboxaldehyde and 5-Methyl-2-pyridinecarboxaldehyde were synthesized according to literature procedures: Ma, D.; Lu, F.; Overstreet, T.; Milenic, D. E.; Brechbiel, M. W. *Nucl. Med. Biol.* **2002**, 29, 91-105.

over Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, filtered over a sintered funnel, and evaporated to dryness. The crude aldehyde **148** was isolated as a dark brown oil. The aldehyde was then purified by flash chromatography over silica gel using a gradient of 5% EtOAc in hexanes to 50% EtOAc in hexanes. The fractions containing the aldehyde were combined and the aldehyde was further purified by fractional distillation (bp ~ 90–95 °C, 2.0 mmHg) and it was recuperated as an orange oil (2.80 g, 50% yield). <sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz): δ 10.1 (s, 1H), 8.60 (s, 1H), 7.90 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 7.68 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 2.45 (s, 3H). The characterization corresponds to the data reported in the literature.<sup>23</sup>

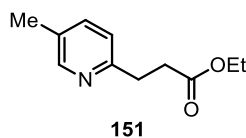
**149**

**3-Methyl-pyridine-2-carboxaldehyde (149):** This procedure was adapted from literature procedures.<sup>23</sup> To a 250 mL was charged with Et<sub>2</sub>O (83 mL, 0.5 M) and 2-bromo-3-methylpyridine (6.45 g, 37.8 mmol, 1.0 equiv) and cooled at –78 °C in a dry ice acetone bath. *n*-BuLi (2.56 M in hexanes, 14.8 mL, 39.7 mmol, 1.05 equiv) was added dropwise and the resulting deep red-brown solution allowed to stir for 3 hours. Then, *N,N*-dimethylformamide (6.5 mL) was injected. The reaction solution was slowly warmed to room temperature and stirred for 18 hours. The solution was quenched by addition of sat. aq. NaHCO<sub>3</sub> (30 mL) and the biphasic mixture was poured into a separatory funnel with diethyl ether (200 mL). The aqueous was extracted with Et<sub>2</sub>O (2 x 30 mL) and the combined organic layers were washed with brine (30 mL). The organic layer was then dried over Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, filtered over a sintered funnel, and evaporated to dryness. The crude aldehyde **149** was isolated as a dark brown oil. The aldehyde was then purified by flash chromatography over silica gel using a gradient of 5% EtOAc in hexanes to 50% EtOAc in hexanes. The fractions containing the aldehyde were combined and the aldehyde was further purified by fractional distillation (bp ~ 90–95 °C, 2.0 mmHg) and it was recuperated as an orange oil (2.01 g, 44% yield). <sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz): δ 10.2 (s, 1H), 8.68 (d, *J* = 3.6 Hz, 1H), 7.64 (d, *J* = 7.8 Hz, 1H), 7.40 (dd, *J* = 4.5, 7.8 Hz, 1H), 2.68 (s, 3H). The characterization corresponds to the data reported in the literature.<sup>23</sup>

**150**

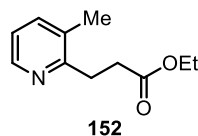
**Ethyl 3-(6-methylpyridin-2-yl)propanoate (150):** To a suspension of lithium bromide (3.34 g, 38.4 mmol, 1.2 equiv) in MeCN (80 mL, 0.4 M) was added triethylamine (3.56 g, 4.92 mL, 35.2 mmol, 1.1 equiv) and triethyl phosphonoacetate (7.18 g, 6.35 mL, 32.0 mmol, 1.0 equiv) successively at room temperature. To this mostly homogenous solution was added the 6-methyl-2-pyridinecarboxaldehyde (3.87 g, 32.0 mmol, 1.0 equiv), leading to an exothermic reaction that cools back to room temperature within 10–20 minutes. The pinkish heterogenous reaction mixture was stirred at room temperature for 24 h, quenched

with brine and extracted with EtOAc. The organic layer was dried with Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, filtered and concentrated under reduced pressure. Flash chromatography of the orange oily residue with EtOAc/hexane (50%/50%) afforded the  $\alpha,\beta$ -unsaturated esters as a pale orange oil consisting of mixtures of alkene stereoisomers favoring the *E* isomer (the ratio of which was dependent upon the intensity of the exothermy at the beginning of the reaction, itself dependant on the scale of the reaction (usually *E*:*Z* = >95:5). The mixture was dissolved in EtOAc (80 mL, 0.4 M) and then 10 % Pd(OH)<sub>2</sub>/C with 50 % moisture (678 mg, 0,320 mmol, 0.01 equiv) was added. The reaction mixture was purged with hydrogen and stirred at room temperature under a hydrogen atmosphere for 24 h. The solution was then filtered through celite (washing with EtOAc) and concentrated under reduced pressure. Flash chromatography of the orange oily residue with EtOAc/hexane (50%/50%) afforded the saturated ester **150** as a colorless oil (5.37 g, 87% yield). **R<sub>f</sub>**: 0.19 (50% EtOAc/Hex); **<sup>1</sup>H NMR** (CHCl<sub>3</sub>, 400 MHz)  $\delta$  7.41 (t, *J* = 7.6 Hz, 1H), 6.93-6.90 (m, 2H), 4.08 (q, *J* = 7.2 Hz, 2H), 3.02 (t, *J* = 7.6 Hz, 2H), 2.71 (t, *J* = 7.6 Hz, 2H), 2.46 (s, 3H), 1.18 (t, *J* = 7.2 Hz, 3H); **<sup>13</sup>C NMR** (CHCl<sub>3</sub>, 100 MHz)  $\delta$  172.7, 159.1, 157.5, 136.1, 120.4, 119.3, 59.9, 33.5, 32.7, 24.1, 13.8; **FTIR** (cm<sup>-1</sup>) (neat) 3051, 2980, 2937, 2857, 1729, 1686, 1592, 1569, 1475; **HRMS** (ESI, Pos) calcd for C<sub>11</sub>H<sub>16</sub>NO<sub>2</sub> [M+H]<sup>+</sup>: 194.1176 *m/z*, found 194.1179 *m/z*.

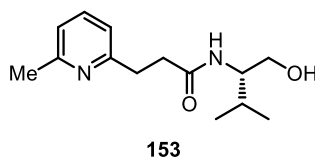


**Ethyl 3-(5-methylpyridin-2-yl)propanoate (151):** To a suspension of lithium bromide (2.35 g, 27.1 mmol, 1.2 equiv) in MeCN (57 mL, 0.4 M) was added triethylamine (2.52 g, 3.50 mL, 24.9 mmol, 1.1 equiv) and triethyl phosphonoacetate (5.07 g, 4.48 mL, 22.6 mmol, 1.0 equiv) successively at room temperature. To this mostly homogenous solution was added the 5-methyl-2-pyridinecarboxaldehyde (**148**) (2.74 g, 22.6 mmol, 1.0 equiv), leading to an exothermic reaction that cools back to room temperature within 10-20 minutes. The pinkish heterogenous reaction mixture was stirred at room temperature for 24 h, quenched with brine and extracted with EtOAc. The organic layer was dried with Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, filtered and concentrated under reduced pressure. Flash chromatography of the orange oily residue with EtOAc/hexane (50%/50%) afforded the  $\alpha,\beta$ -unsaturated esters as a pale orange oil consisting of mixtures of alkene stereoisomers favoring the *E* isomer (the ratio of which was dependent upon the intensity of the exothermy at the beginning of the reaction, itself dependant on the scale of the reaction (usually *E*:*Z* = >95:5). The mixture was dissolved in EtOAc (57 mL, 0.4 M) and then 10 % Pd(OH)<sub>2</sub>/C with 50 % moisture (478 mg, 0,226 mmol, 0.01 equiv) was added. The reaction mixture was purged with hydrogen and stirred at room temperature under a hydrogen atmosphere for 24 h. The solution was then filtered through celite (washing with EtOAc) and concentrated under reduced pressure. Flash chromatography of the orange oily residue with EtOAc/hexane (50%/50%) afforded the saturated ester **151** as a colorless oil (3.45 g, 79% yield). **R<sub>f</sub>**: 0.19 (50% EtOAc/Hex); **<sup>1</sup>H NMR** (CHCl<sub>3</sub>, 400 MHz)  $\delta$  8.36 (s, 1H), 7.41 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H),

7.10 (d,  $J = 8.0$  Hz, 1H), 4.13 (q,  $J = 6.8$  Hz, 2H), 3.08 (t,  $J = 7.2$  Hz, 2H), 2.78 (t,  $J = 7.6$  Hz, 2H), 2.31 (s, 3H), 1.24 (t,  $J = 7.2$  Hz, 3H);  $^{13}\text{C}$  NMR ( $\text{CHCl}_3$ , 100 MHz)  $\delta$  172.3, 156.5, 149.0, 136.2, 129.8, 121.8, 59.6, 33.0, 31.9, 17.6, 13.6; FTIR ( $\text{cm}^{-1}$ ) (neat) 2980, 2928, 1731, 1602, 1570, 1488; HRMS (ESI, Pos) calcd for  $\text{C}_{11}\text{H}_{16}\text{NO}_2\text{Na}$   $[\text{M}+\text{Na}]^+$ : 216.0995  $m/z$ , found 216.0992  $m/z$ .



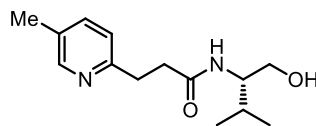
**Ethyl 3-(3-methylpyridin-2-yl)propanoate (152):** To a suspension of lithium bromide (1.64 g, 19.1 mmol, 1.2 equiv) in MeCN (40 mL, 0.4 M) was added triethylamine (1.77 g, 2.44 mL, 17.5 mmol, 1.1 equiv) and triethyl phosphonoacetate (3.56 g, 3.15 mL, 15.9 mmol, 1.0 equiv) successively at room temperature. To this mostly homogenous solution was added the 5-methyl-2-pyridinecarboxaldehyde (**149**) (1.93 g, 15.9 mmol, 1.0 equiv), leading to an exothermic reaction that cools back to room temperature within 10-20 minutes. The pinkish heterogenous reaction mixture was stirred at room temperature for 24 h, quenched with brine and extracted with EtOAc. The organic layer was dried with  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , filtered and concentrated under reduced pressure. Flash chromatography of the orange oily residue with EtOAc/hexane (50%/50%) afforded the  $\alpha,\beta$ -unsaturated esters as a pale orange oil consisting of mixtures of alkene stereoisomers favoring the *E* isomer (the ratio of which was dependent upon the intensity of the exothermy at the beginning of the reaction, itself dependant on the scale of the reaction (usually  $E:Z = >95:5$ ). The mixture was dissolved in EtOAc (40 mL, 0.4 M) and then 10 % Pd(OH) $_2$ /C with 50 % moisture (337 mg, 0,159 mmol, 0.01 equiv) was added. The reaction mixture was purged with hydrogen and stirred at room temperature under a hydrogen atmosphere for 24 h. The solution was then filtered through celite (washing with EtOAc) and concentrated under reduced pressure. Flash chromatography of the orange oily residue with EtOAc/hexane (50%/50%) afforded the saturated ester **152** as a colorless oil (2.73 g, 89% yield). **R<sub>f</sub>**: 0.19 (50% EtOAc/Hex);  $^1\text{H}$  NMR ( $\text{CHCl}_3$ , 400 MHz)  $\delta$  8.27-8.23 (m, 1H), 7.30 (d,  $J = 7.2$  Hz, 1H), 6.93 (dd,  $J = 7.6, 4.8$  Hz, 1H), 4.06 (q,  $J = 7.2$  Hz, 2H), 3.00 (t,  $J = 7.2$  Hz, 2H), 2.75 (t,  $J = 7.6$  Hz, 2H), 2.34 (s, 3H), 1.16 (t,  $J = 7.2$  Hz, 3H);  $^{13}\text{C}$  NMR ( $\text{CHCl}_3$ , 100 MHz)  $\delta$  173.0, 157.5, 146.0, 136.8, 130.6, 120.8, 59.8, 31.6, 29.1, 18.2, 13.7; FTIR ( $\text{cm}^{-1}$ ) (neat) 3051, 2980, 2932, 1733, 1588, 1574; HRMS (ESI, Pos) calcd for  $\text{C}_{11}\text{H}_{16}\text{NO}_2$   $[\text{M}+\text{H}]^+$ : 194.1176  $m/z$ , found 194.1174  $m/z$ .



**N-[(1S)-1-(hydroxymethyl)-2-methylpropyl]-3-(6-methylpyridin-2-yl)propanamide (153):** To a solution of the saturated ester **150** (5.37 g, 27.8 mmol, 1.0 equiv) and L-valinol



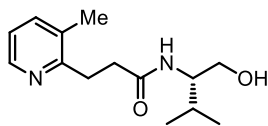
(4.30 g, 41.7 mmol, 1.5 equiv) in THF (139 mL, 0.2 M) was added sodium hydride (60 % in oil, 556 mg, 13.9 mmol, 0.5 equiv). The cloudy reaction mixture was stirred at room temperature for 24 h, quenched with brine and the THF was evaporated under reduced pressure. The aqueous residue was extracted with DCM (5 x 20 mL), the organic layers were combined and dried with Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, filtered and concentrated under reduced pressure. Trituration of the resulting solids with hexane followed by filtration afforded the secondary amide **153** as a white solid (5.78 g, 83% yield). **mp**: 124-126 °C;  $[\alpha]_D^{25} = -39.6$  ( $c = 1.60$ , CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>); **<sup>1</sup>H NMR** (CHCl<sub>3</sub>, 400 MHz)  $\delta$  7.43 (t,  $J = 8.0$  Hz, 1H), 7.03 (d,  $J = 8.4$  Hz, 1H, NH), 6.92 (d,  $J = 7.6$  Hz, 2H), 4.54 (br s, 1H, OH), 3.69-3.56 (m, 3H), 3.00 (t,  $J = 7.6$  Hz, 2H), 2.64-2.54 (m, 2H), 2.44 (s, 3H), 1.87-1.77 (m, 1H), 0.84 (d,  $J = 6.8$  Hz, 3H), 0.79 (d,  $J = 6.8$  Hz, 3H); **<sup>13</sup>C NMR** (CHCl<sub>3</sub>, 100 MHz)  $\delta$  172.9, 159.3, 157.2, 136.7, 120.7, 119.9, 62.5, 56.4, 36.0, 33.5, 28.4, 23.8, 19.1, 18.4; **FTIR** (cm<sup>-1</sup>) (neat) 3295, 3070, 2962, 2923, 2870, 1628, 1596, 1577, 1547, 1481; **HRMS** (ESI, Pos) calcd for C<sub>14</sub>H<sub>23</sub>N<sub>2</sub>O<sub>2</sub> [M+H]<sup>+</sup>: 251.1754  $m/z$ , found 251.1756  $m/z$ .



154

**N-[(1S)-1-(hydroxymethyl)-2-methylpropyl]-3-(5-methylpyridin-2-yl)propanamide**

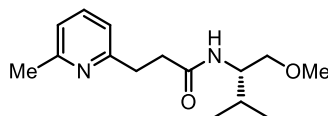
**(154)**: To a solution of the saturated ester **151** (3.44 g, 17.8 mmol, 1.0 equiv) and L-valinol (2.75 g, 26.7 mmol, 1.5 equiv) in THF (89 mL, 0.2 M) was added sodium hydride (60 % in oil, 356 mg, 8.9 mmol, 0.5 equiv). The cloudy reaction mixture was stirred at room temperature for 24 h, quenched with brine and the THF was evaporated under reduced pressure. The aqueous residue was extracted with DCM (5 x 20 mL), the organic layers were combined and dried with Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, filtered and concentrated under reduced pressure. Trituration of the resulting solids with hexane followed by filtration afforded the secondary amide **154** as a white solid (3.21 g, 72% yield). **mp**: 76-77 °C; **R<sub>f</sub>**: 0.24 (10% MeOH/EtOAc);  $[\alpha]_D^{25} = -29.3$  ( $c = 1.64$ , CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>); **<sup>1</sup>H NMR** (CHCl<sub>3</sub>, 400 MHz)  $\delta$  8.27 (s, 1H), 7.33 (d,  $J = 8.0$  Hz, 1H), 7.02 (d,  $J = 8.0$  Hz, 1H), 6.42 (d,  $J = 8.8$  Hz, 1H, NH), 3.80-3.72 (m, 1H), 3.36 (dd,  $J = 9.6, 4.0$  Hz, 1H), 3.22-3.16 (m, 4H), 3.03 (t,  $J = 7.2$  Hz, 2H), 2.61 (t,  $J = 7.2$  Hz, 2H), 2.23 (s, 3H), 1.80-1.70 (m, 1H), 0.81 (d,  $J = 6.8$  Hz, 3H), 0.76 (d,  $J = 6.8$  Hz, 3H); **<sup>13</sup>C NMR** (CHCl<sub>3</sub>, 100 MHz)  $\delta$  171.8, 157.1, 148.9, 136.7, 130.1, 122.4, 72.2, 58.4, 53.3, 35.7, 32.8, 28.7, 19.0, 18.2, 17.6; **FTIR** (cm<sup>-1</sup>) (neat) 3289, 3068, 3004, 2972, 2965, 2926, 2890, 2869, 2828, 2811, 1632, 1604, 1569, 1542, 1488; **HRMS** (ESI, Pos) calcd for C<sub>15</sub>H<sub>24</sub>N<sub>2</sub>O<sub>2</sub>Na [M+Na]<sup>+</sup>: 287.1730  $m/z$ , found 287.1727  $m/z$ .



155

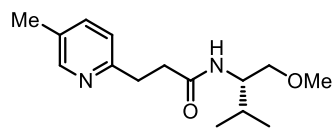
***N*-[(1*S*)-1-(hydroxymethyl)-2-methylpropyl]-3-(3-methylpyridin-2-yl)propanamide**

**(155):** To a solution of the saturated ester **152** (2.71 g, 14.0 mmol, 1.0 equiv) and L-valinol (2.17 g, 21.0 mmol, 1.5 equiv) in THF (70 mL, 0.2 M) was added sodium hydride (60 % in oil, 280 mg, 7.0 mmol, 0.5 equiv). The cloudy reaction mixture was stirred at room temperature for 24 h, quenched with brine and the THF was evaporated under reduced pressure. The aqueous residue was extracted with DCM (5 x 20 mL), the organic layers were combined and dried with Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, filtered and concentrated under reduced pressure. Trituration of the resulting solids with hexane followed by filtration afforded the secondary amide **154** as a white solid (2.35 g, 67% yield). **mp**: 122-123 °C;  $[\alpha]_D^{25} = -36.1$  ( $c = 1.38$ , CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>); <sup>1</sup>H NMR (CHCl<sub>3</sub>, 400 MHz) δ 8.24 (d,  $J = 4.8$  Hz, 1H), 7.37 (d,  $J = 8.0$  Hz, 1H), 7.05 (d,  $J = 9.2$  Hz, 1H, NH), 7.00 (dd,  $J = 7.2, 4.8$  Hz, 1H), 4.58 (br s, 1H, OH), 3.72-3.64 (m, 1H), 3.63-3.54 (m, 2H), 3.04 (t,  $J = 6.8$  Hz, 2H), 2.73-2.59 (m, 2H), 2.25 (s, 3H), 1.87-1.77 (m, 1H), 0.85 (d,  $J = 6.8$  Hz, 3H), 0.82 (d,  $J = 6.8$  Hz, 3H); <sup>13</sup>C NMR (CHCl<sub>3</sub>, 100 MHz) δ 173.4, 158.0, 146.0, 137.5, 131.3, 121.2, 62.9, 56.6, 34.0, 30.0, 28.4, 19.1, 18.3, 18.2; **FTIR** (cm<sup>-1</sup>) (neat) 3292, 3199, 2953, 2908, 2867, 1629, 1579, 1547; **HRMS** (ESI, Pos) calcd for C<sub>14</sub>H<sub>23</sub>N<sub>2</sub>O<sub>2</sub> [M+H]<sup>+</sup>: 251.1754 *m/z*, found 251.1754 *m/z*.

**156*****N*-[(1*S*)-1-(methoxymethyl)-2-methylpropyl]-3-(6-methylpyridin-2-yl)propanamide**

**(156):** To a homogenous solution (if not at first, made so by gentle heat gun warming) of primary alcohol **153** (5.77 g, 23.1 mmol, 1.0 equiv) in THF (115 mL, 0.2 M) was added sodium hydride (60 % in oil, 970 mg, 24.3 mmol, 1.05 equiv) at room temperature. The cloudy reaction mixture was stirred at room temperature for 1 h followed by the addition of iodomethane (3.50 g, 1.51 mL, 24.3 mmol, 1.05 equiv). The cloudy yellowish reaction mixture was stirred at room temperature for 3 h, quenched with brine and the THF was evaporated under reduced pressure. The aqueous residue was extracted with DCM (3 x 20 mL), the organic layers were combined and dried with Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, filtered and concentrated under reduced pressure. The crude yellow solids were purified by flash chromatography using 10% MeOH/EtOAc. The concentrated fractions containing the desired products were further purified by subsequent trituration of the resulting solids with hexane followed by filtration to afford **156** as a white solid (4.45 g, 73% yield). **mp**: 90-92 °C; **R<sub>f</sub>**: 0.24 (10% MeOH/EtOAc);  $[\alpha]_D^{25} = -38.5$  ( $c = 1.14$ , CHCl<sub>3</sub>); <sup>1</sup>H NMR (CHCl<sub>3</sub>, 400 MHz) δ 7.50-7.46 (m, 1H), 7.00-6.97 (m, 2H), 6.54 (d,  $J = 9.2$  Hz, 1H, NH), 3.84-3.78 (m, 1H), 3.44 (dd,  $J = 10.0, 4.4$  Hz, 1H), 3.27-3.24 (m, 4H), 3.11-3.07 (m, 2H), 2.70-2.66 (m, 2H), 2.53 (s, 3H), 1.85-1.77 (m, 1H), 0.87 (d,  $J = 6.4$  Hz, 3H), 0.81 (d,  $J = 6.4$  Hz, 3H); <sup>13</sup>C NMR (CHCl<sub>3</sub>, 100 MHz) δ 172.1, 159.6, 157.5, 136.6, 120.7, 120.0, 72.5, 58.7, 53.6, 36.0, 33.6, 29.1, 24.2, 19.3, 18.6; **FTIR** (cm<sup>-1</sup>) (neat) 3277, 3065, 2962, 2925, 2872, 1634, 1592, 1576,

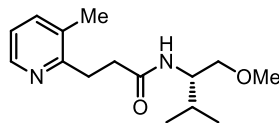
1540, 1455; **HRMS** (ESI, Pos) calcd for  $C_{15}H_{25}N_2O_2$   $[M+H]^+$ : 265.1911  $m/z$ , found 265.1908  $m/z$ .



157

***N*-[(1*S*)-1-(methoxymethyl)-2-methylpropyl]-3-(5-methylpyridin-2-yl)propanamide**

**(157):** To a homogenous solution (if not at first, made so by gentle heat gun warming) of primary alcohol **154** (3.14 g, 12.6 mmol, 1.0 equiv) in THF (63 mL, 0.2 M) was added sodium hydride (60 % in oil, 529 mg, 13.2 mmol, 1.05 equiv) at room temperature. The cloudy reaction mixture was stirred at room temperature for 1 h followed by the addition of iodomethane (1.87 g, 0.82 mL, 13.2 mmol, 1.05 equiv). The cloudy yellowish reaction mixture was stirred at room temperature for 3 h, quenched with brine and the THF was evaporated under reduced pressure. The aqueous residue was extracted with DCM (3 x 20 mL), the organic layers were combined and dried with  $Na_2SO_4$ , filtered and concentrated under reduced pressure. The crude yellow solids were purified by flash chromatography using 10% MeOH/EtOAc. The concentrated fractions containing the desired products were further purified by subsequent trituration of the resulting solids with hexane followed by filtration to afford **157** as a white solid (1.89 g, 57% yield). **mp**: 76-77 °C; **R<sub>f</sub>**: 0.24 (10% MeOH/EtOAc);  $[\alpha]_D^{25} = -29.3$  ( $c = 1.64$ ,  $CH_2Cl_2$ ); **<sup>1</sup>H NMR** ( $CHCl_3$ , 400 MHz)  $\delta$  8.27 (s, 1H), 7.33 (d,  $J = 8.0$  Hz, 1H), 7.02 (d,  $J = 8.0$  Hz, 1H), 6.42 (d,  $J = 8.8$  Hz, 1H, NH), 3.80-3.72 (m, 1H), 3.36 (dd,  $J = 9.6, 4.0$  Hz, 1H), 3.22-3.16 (m, 4H), 3.03 (t,  $J = 7.2$  Hz, 2H), 2.61 (t,  $J = 7.2$  Hz, 2H), 2.23 (s, 3H), 1.80-1.70 (m, 1H), 0.81 (d,  $J = 6.8$  Hz, 3H), 0.76 (d,  $J = 6.8$  Hz, 3H); **<sup>13</sup>C NMR** ( $CHCl_3$ , 100 MHz)  $\delta$  171.8, 157.1, 148.9, 136.7, 130.1, 122.4, 72.2, 58.4, 53.3, 35.7, 32.8, 28.7, 19.0, 18.2, 17.6; **FTIR** ( $cm^{-1}$ ) (neat) 3289, 3068, 3004, 2972, 2965, 2926, 2890, 2869, 2828, 2811, 1632, 1604, 1569, 1542, 1488; **HRMS** (ESI, Pos) calcd for  $C_{15}H_{24}N_2O_2Na$   $[M+Na]^+$ : 287.1730  $m/z$ , found 287.1727  $m/z$ .



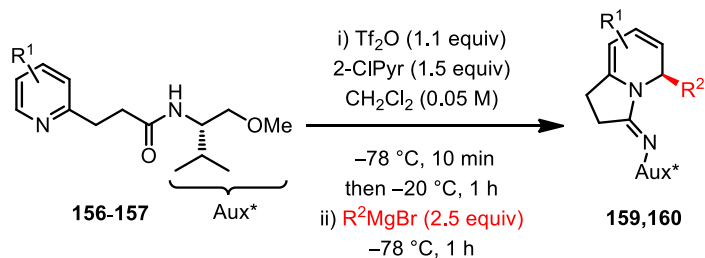
158

***N*-[(1*S*)-1-(methoxymethyl)-2-methylpropyl]-3-(3-methylpyridin-2-yl)propanamide**

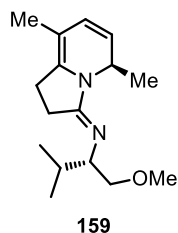
**(158):** To a homogenous solution (if not at first, made so by gentle heat gun warming) of primary alcohol **155** (2.16 g, 8.63 mmol, 1.0 equiv) in THF (43 mL, 0.2 M) was added sodium hydride (60 % in oil, 362 mg, 9.06 mmol, 1.05 equiv) at room temperature. The cloudy reaction mixture was stirred at room temperature for 1 h followed by the addition of iodomethane (1.29 g, 0.564 mL, 9.06 mmol, 1.05 equiv). The cloudy yellowish reaction mixture was stirred at room temperature for 3 h, quenched with brine and the THF was evaporated under reduced pressure. The aqueous residue was extracted with DCM (3 x 15

mL), the organic layers were combined and dried with Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, filtered and concentrated under reduced pressure. The crude yellow solids were purified by flash chromatography using 10% MeOH/EtOAc. The concentrated fractions containing the desired products were further purified by subsequent trituration of the resulting solids with hexane followed by filtration to afford **158** as a white solid (0.98 g, 43% yield). **mp**: 85-86 °C; **R<sub>f</sub>**: 0.24 (10% MeOH/EtOAc); **[α]<sub>D</sub><sup>25</sup>** = -28.2 (*c* = 1.65, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>); **<sup>1</sup>H NMR** (CHCl<sub>3</sub>, 400 MHz) δ 8.30 (d, *J* = 4.8 Hz, 1H), 7.37 (d, *J* = 7.6 Hz, 1H), 7.00 (dd, *J* = 7.6, 4.8 Hz, 1H), 6.53 (d, *J* = 8.8 Hz, 1H, NH), 3.83-3.75 (m, 1H), 3.39 (dd, *J* = 9.6, 4.4 Hz, 1H), 3.25-3.20 (m, 4H), 3.07 (td, *J* = 7.2, 3.2 Hz, 2H), 2.78-2.65 (m, 2H), 2.28 (s, 3H), 1.84-1.74 (m, 1H), 0.84 (d, *J* = 6.8 Hz, 3H), 0.79 (d, *J* = 6.8 Hz, 3H); **<sup>13</sup>C NMR** (CHCl<sub>3</sub>, 100 MHz) δ 172.3, 158.1, 145.8, 137.1, 131.1, 120.9, 72.3, 58.5, 53.3, 33.9, 30.0, 28.8, 19.1, 18.3, 18.1; **FTIR** (cm<sup>-1</sup>) (neat) 3308, 3055, 2974, 2960, 2926, 2871, 2824, 2803, 1634, 1574, 1543; **HRMS** (ESI, Pos) calcd for C<sub>15</sub>H<sub>25</sub>N<sub>2</sub>O<sub>2</sub> [M+H]<sup>+</sup>: 265.1911 *m/z*, found 265.1915 *m/z*.

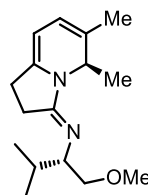
### General procedure for the synthesis of dihydropyridines **159**, **160** in the quinolizidine series



**General procedure at -78 °C (Schéma 115; products 159-160).** All reactions were performed on a 1.0 mmol scale of the corresponding amides. To a solution of amide **156** or **157** (264.2 mg, 1.0 mmol, 1.0 equiv) and 2-chloropyridine (170.3 mg, 142 μL, 1.5 mmol, 1.5 equiv) in DCM (20 mL, 0.05 M) at -78 °C was added Tf<sub>2</sub>O (310.1 mg, 185 μL, 1.1 mmol, 1.1 equiv) and the reaction mixture was stirred for 5 minutes. The solution was warmed to -20 °C and stirred for 1 h. The Grignard reagent<sup>22</sup> (2.5 mmol, 2.5 equiv) was then added and the reaction mixture was stirred at -20 °C for 1 h. The reaction was quenched by the addition of saturated aqueous NH<sub>4</sub>Cl and the mixture was extracted with EtOAc. The organic layer was washed with saturated aqueous NaHCO<sub>3</sub>, dried with Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, filtered and concentrated under reduced pressure. Flash chromatography of the orange oily residues with EtOAc/hexane (10%/90%) using pre-treated silica gel with 5% Et<sub>3</sub>N/hexanes afforded the unsaturated indolizidines as yellow oils.



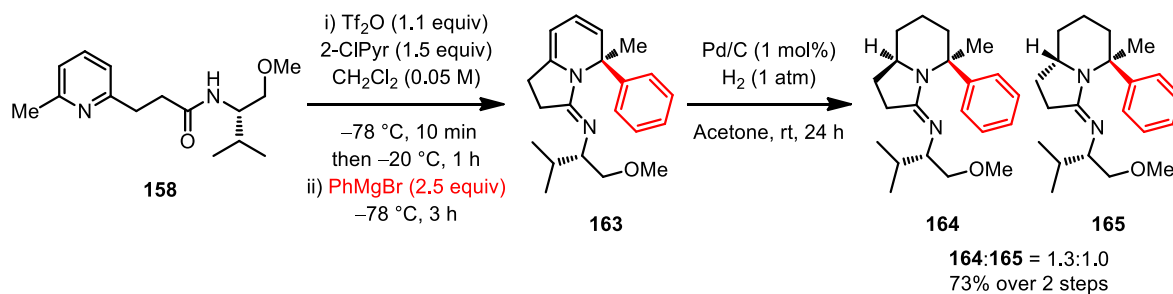
**(2S)-N-[(3E,5R)-5,8-dimethyl-1,5-dihydroindolizin-3(2H)-ylidene]-1-methoxy-3-methylbutan-2-amine (159):** (226 mg, 87% yield). R<sub>f</sub>: 0.50 (10% MeOH/EtOAc); [ $\alpha$ ]<sub>D</sub><sup>20</sup> = -590 (*c* = 1.38, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>); <sup>1</sup>H NMR (CHCl<sub>3</sub>, 400 MHz)  $\delta$  5.71 (d, *J* = 9.6 Hz, 1H), 5.23 (dd, *J* = 5.2 Hz, 1H), 4.99-4.93 (m, 1H), 3.57 (dd, *J* = 4.0, 8.8 Hz, 1H), 3.33 (s, 3H), 3.30-3.26 (m, 1H), 3.11-3.07 (m, 1H), 2.72-2.33 (m, 4H), 1.77-1.69 (m, 1H), 1.65 (s, 3H), 1.15 (d, *J* = 6.8 Hz, 3H), 0.87-0.84 (m, 6H); <sup>13</sup>C NMR (CHCl<sub>3</sub>, 100 MHz)  $\delta$  159.6, 136.9, 125.7, 118.2, 97.3, 76.2, 65.0, 58.7, 47.5, 30.7, 23.5, 22.7, 19.7, 19.3, 18.0, 14.6; FTIR (cm<sup>-1</sup>) (neat) 2959, 2922, 2872, 1657, 1590; HRMS (ESI, Pos) calcd for C<sub>15</sub>H<sub>25</sub>N<sub>2</sub>O [M+H]<sup>+</sup>: 263.2123 *m/z*, found 263.2125 *m/z*.



160

**(2S)-N-[(3E,5R)-5,6-dimethyl-1,5-dihydroindolizin-3(2H)-ylidene]-1-methoxy-3-methylbutan-2-amine (160):** (244 mg, 93% yield). R<sub>f</sub>: 0.50 (10% MeOH/EtOAc); [ $\alpha$ ]<sub>D</sub><sup>20</sup> = -470 (*c* = 1.24, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>); <sup>1</sup>H NMR (CHCl<sub>3</sub>, 400 MHz)  $\delta$  5.58 (d, *J* = 6.0 Hz, 1H), 4.82 (q, *J* = 6.4 Hz, 1H), 4.71 (d, *J* = 6.0 Hz, 1H), 3.58 (dd, *J* = 4.4, 9.2 Hz, 1H), 3.33 (s, 3H), 3.32-3.27 (m, 1H), 3.12-3.06 (m, 1H), 2.74-2.65 (m, 1H), 2.59-2.55 (m, 4H), 2.40-2.29 (m, 1H), 1.80-1.70 (m, 1H), 1.76 (s, 3H), 1.17 (d, *J* = 6.0 Hz, 3H), 0.88 (d, *J* = 7.2 Hz, 3H), 0.86 (d, *J* = 7.2 Hz, 3H); <sup>13</sup>C NMR (CHCl<sub>3</sub>, 100 MHz)  $\delta$  159.5, 140.1, 125.3, 117.2, 90.8, 76.1, 65.2, 58.7, 51.5, 30.7, 24.0, 23.8, 19.8, 19.7, 18.2, 15.6; FTIR (cm<sup>-1</sup>) (neat) 2962, 2926, 2874, 1682, 1658, 1607; HRMS (ESI, Pos) calcd for C<sub>15</sub>H<sub>25</sub>N<sub>2</sub>O [M+H]<sup>+</sup>: 263.2123 *m/z*, found 263.2123 *m/z*.

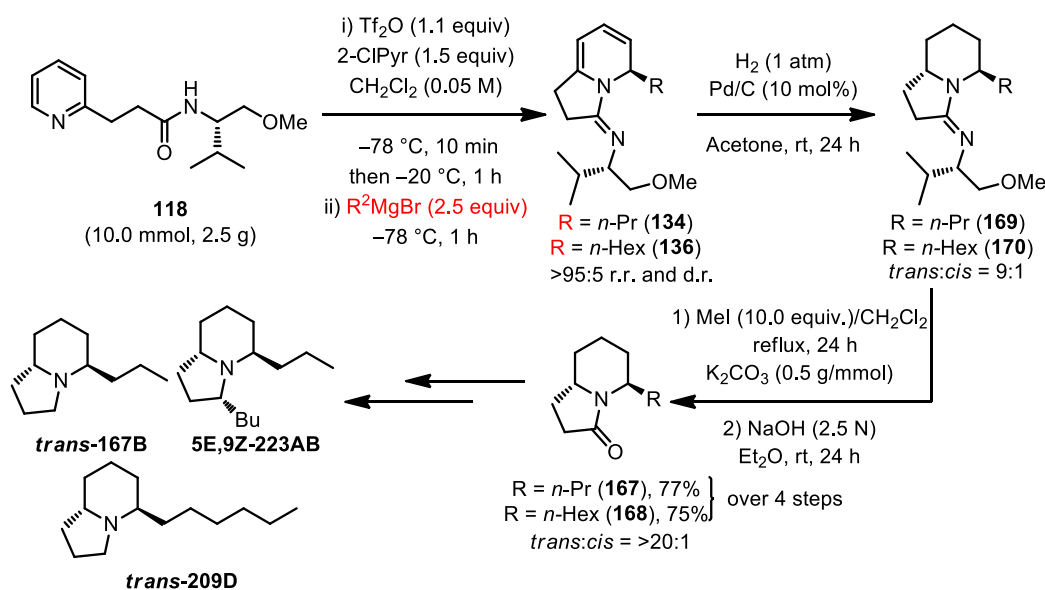
**Addition of PhMgBr to the activated amide 158 following by the in situ hydrogenation of the resulting dihydropyridine 163**



**(2S)-1-Methoxy-3-methyl-N-[(3E,5R)-5-methyl-5-phenyl-1,5-dihydroindolizin-3(2H)-ylidene]butan-2-amine A and (2S)-1-Methoxy-3-methyl-N-[(3E,5S)-5-methyl-5-phenyl-1,5-dihydroindolizin-3(2H)-ylidene]butan-2-amine B (164 and 165):** To a solution of amide **158** (264 mg, 1.00 mmol, 1.0 equiv) and 2-chloropyridine (170.3 mg, 142

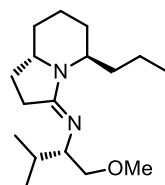
$\mu\text{L}$ , 1.5 mmol, 1.5 equiv) in DCM (20.0 mL, 0.05 M) at  $-78\text{ }^\circ\text{C}$  was added  $\text{Tf}_2\text{O}$  (310.1 mg, 0.185 mL, 1.10 mmol) and the reaction mixture was stirred for 5 minutes. The solution was warmed to  $-20\text{ }^\circ\text{C}$  and stirred for 1 h.  $\text{PhMgBr}$  (3.0 M /  $\text{Et}_2\text{O}$ , 0.83 mL, 2.50 mmol) was then added and the reaction mixture was stirred at  $-20\text{ }^\circ\text{C}$  for 1 h. The reaction was quenched by the addition of saturated aqueous  $\text{NH}_4\text{Cl}$  and the mixture was extracted with  $\text{EtOAc}$ . The organic layer was washed with saturated aqueous  $\text{NaHCO}_3$ , dried with  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , filtered and concentrated under reduced pressure. Flash chromatography of the orange oily residue with hexane using pre-treated silica gel with triethylamine afforded the unsaturated indolizidine as a yellow oil (>95:5 d.r. and r.r.). To a solution of previous indolizidine in acetone (5.0 mL) at room temperature was added Pd/C (106.2 mg, 10 % Pd/C with 50 % moisture, 0.05 mmol, 0.05 equiv). The reaction mixture was purged with hydrogen and stirred at room temperature under a hydrogen atmosphere for 24 h. The flask was then purged with argon and aqueous  $\text{NaOH}$  2N (5 mL) was added to the reaction mixture. The heterogeneous solution was vigorously stirred for 30 minutes and was then filtered through celite (washing with DCM) and concentrated under reduced pressure. Flash chromatography of the orange oily residue with  $\text{MeOH/EtOAc/NH}_4\text{OH}$  (5%/95%/1%) afforded 237 mg of a mixture (1.3 : 1 for **A** : **B** ratio) of diastereoisomer **164** and **165** (73% over 2 steps) as a pale yellow oil. The diastereoisomeric ratio was determined according to the trifluoroacetic acid-derived salt. **Rf**: 0.25 and 0.15 (5%  $\text{MeOH/EtOAc}$  + 1%  $\text{NH}_4\text{OH}$ );  $[\alpha]_{\text{D}}^{20} = -72.4$  ( $c = 1.40$ ,  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ );  **$^1\text{H NMR}$**  ( $\text{CHCl}_3$ , 400 MHz)  $\delta$  7.39 (d,  $J = 7.6$  Hz, 2H, Ph), 7.35-7.28 (m, 4H, Ph), 7.25-7.17 (m, 3H, Ph), 7.1 (t,  $J = 7.2$  Hz, 1H, Ph), 3.44 (dd,  $J = 8.4, 4.0$  Hz, 1H-B), 3.36-3.27 (m, 4H-B), 3.22-3.14 (m, 4H-A, 1H-B), 3.13-3.08 (m, 1H-B), 2.93-2.84 (m, 2H-A), 2.64 (dd,  $J = 16.4, 9.6$  Hz, 1H-B), 2.51-2.37 (m, 2H-A, 1H-B), 2.33-2.25 (m, 1H-B), 2.12-1.93 (m, 3H-A, 4H-B), 1.84-1.17 (m, 10H-A, 7H-B), 0.88 (d,  $J = 6.8$  Hz, 3H-B), 0.85 (d,  $J = 6.8$  Hz, 3H-B), 0.70 (d,  $J = 7.2$  Hz, 3H-A), 0.55 (d,  $J = 6.8$  Hz, 3H-A);  **$^{13}\text{C NMR}$**  ( $\text{CHCl}_3$ , 100 MHz)  $\delta$  162.8, 158.6, 150.3, 144.8, 127.5, 126.8, 126.6, 125.1, 124.7, 124.0, 75.7, 64.8, 63.4, 61.1, 58.8, 58.3, 57.8, 56.2, 55.4, 43.4, 40.6, 33.2, 32.4, 32.3, 30.9, 27.9, 27.9, 25.3, 24.4, 21.1, 20.2, 20.1, 19.9, 17.4, 16.0, 14.4; **FTIR** ( $\text{cm}^{-1}$ ) (neat) 3058, 3023, 2929, 2867, 1660, 1601, 1493; **HRMS** (ESI, Pos) calcd for  $\text{C}_{21}\text{H}_{33}\text{N}_2\text{O}$   $[\text{M}+\text{H}]^+$ : 329.2587  $m/z$ , found 329.2589  $m/z$ . **TFA Salt**: Mixture of 1.3:1 of two diastereoisomers;  **$^1\text{H NMR}$**  ( $\text{CHCl}_3$ , 400 MHz)  $\delta$  7.55-7.31 (m, 10H, Ph), 5.34 (d,  $J = 10.4$  Hz, NH-B), 5.20 (d,  $J = 10.0$  Hz, NH-A), 4.58-4.45 (m, 1H-B), 4.04-3.94 (m, 1H-A), 3.24-2.85 (m, 6H-A, 7H-B), 2.78-2.65 (m, 1H-A, 1H-B), 2.58 (t,  $J = 8.0$  Hz, 1H-A), 2.55-2.45 (m, 1H-B), 2.44-2.35 (m, 1H-A), 2.30-2.17 (m, 1H-A, 1H-B), 1.98-1.63 (m, 8H-A, 10H-B), 1.60-1.47 (m, 2H-A), 0.81 (d,  $J = 6.8$  Hz, 3H-B), 0.74 (d,  $J = 7.2$  Hz, 3H-B), 0.72 (d,  $J = 6.4$  Hz, 3H-A), 0.58 (d,  $J = 6.8$  Hz, 3H-A).

**Formal synthesis of indolizidines *trans*-167B, 5E,9Z-223AB, *trans*-209D on 10 mmol of 118**



To a solution of amide **118** (2.5 g, 10 mmol, 1.0 equiv) and 2-chloropyridine (1.7 g, 1.51 mL, 15 mmol, 1.5 equiv.) in DCM (200 mL, 0.05 M) at  $-78^\circ\text{C}$  was added  $\text{Tf}_2\text{O}$  (3.1 g, 1.85 mL, 11 mmol, 1.1 equiv) and the reaction mixture was stirred for 5 minutes. The solution was warmed to  $-20^\circ\text{C}$ , stirred for 1 h and cooled to  $-78^\circ\text{C}$ .  $n\text{-PrMgCl}$  (2 M /  $\text{Et}_2\text{O}$ , 12.5 mL, 25 mmol, 2.5 equiv) or  $n\text{-HexMgBr}$  (2 M /  $\text{Et}_2\text{O}$ , 12.5 mL, 25 mmol, 2.5 equiv) was then added and the reaction mixture was stirred at  $-78^\circ\text{C}$  for 1 h. The reaction was quenched by the addition of saturated aqueous  $\text{NH}_4\text{Cl}$  and the mixture was extracted with  $\text{EtOAc}$ . The organic layer was washed with saturated aqueous  $\text{NaHCO}_3$ , dried with  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , filtered and concentrated under reduced pressure. Flash chromatography of the orange oily residues with  $\text{EtOAc}/\text{hexane}$  (10%/90%) using pre-treated silica gel with 5%  $\text{Et}_3\text{N}/\text{hexanes}$  afforded the unsaturated indolizidines and quinolizidines **134** (2.76 g) and **136** (3.18 g) as yellow oils.

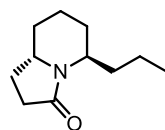
To a solution of indolizidine **134** (2.76 g) or **136** (3.18 g) in acetone (50 mL, 0.5 M) at room temperature was added 10 %  $\text{Pd}(\text{OH})_2/\text{C}$  with 50 % moisture (1.06 g, 0.50 mmol, 0.05 equiv). The reaction mixture was purged with hydrogen and stirred at room temperature under a hydrogen atmosphere for 24 h. The flask was then purged with argon and aqueous NaOH 2 N (10 mL) was added to the reaction mixture. The heterogeneous solution was vigorously stirred for 30 minutes and was then filtered through celite (washing with acetone) and concentrated under reduced pressure. The resulting biphasic aqueous oily residue was diluted with brine and extracted with DCM (3 x 40 mL). The combined organic layers were dried with  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , filtered and concentrated under reduced pressure. Flash chromatography of the yellow oily residues with 5%  $\text{MeOH}/\text{EtOAc}$  with 1%  $\text{NH}_4\text{OH}$  (with silica gel which was pretreated with 5%  $\text{MeOH}/\text{EtOAc}$  with 1%  $\text{NH}_4\text{OH}$ ) afforded hexahydropyridines as pale yellow oils.



169

***N*-[(1*S*)-1-(methoxymethyl)-2-methylpropyl]-*N*-[(3*E*,5*R*,8*aR*)-5-propylhexahydroindolizin-3(2*H*)-ylidene]amine (169):** *R*<sub>f</sub>: 0.15 (5% MeOH/EtOAc + 1% NH<sub>4</sub>OH); [ $\alpha$ ]<sub>D</sub><sup>20</sup> = -63.8 (*c* = 1.41, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>); <sup>1</sup>H NMR (CHCl<sub>3</sub>, 400 MHz)  $\delta$  4.29-4.24 (m, 1H), 3.52 (dd, *J* = 5.2, 9.6 Hz, 1H), 3.39-3.32 (m, 1H), 3.32 (s, 3H), 3.20 (dd, *J* = 6.8, 9.6 Hz, 1H), 3.05-3.01 (m, 1H), 2.46-2.38 (m, 1H), 2.34-2.26 (m, 1H), 2.05-1.97 (m, 1H), 1.78-1.23 (m, 12H), 1.11-1.01 (m, 1H), 0.94-0.86 (m, 9H); <sup>13</sup>C NMR (CHCl<sub>3</sub>, 100 MHz)  $\delta$  160.8, 76.6, 64.9, 58.5, 53.2, 47.6, 32.4, 30.9, 30.6, 26.8, 26.3, 25.3, 19.6, 19.4, 19.2, 18.1, 13.9; FTIR (cm<sup>-1</sup>) (neat) 3011, 2929, 2868, 1652; HRMS (ESI, Pos) calcd for C<sub>17</sub>H<sub>33</sub>N<sub>2</sub>O [M+H]<sup>+</sup>: 281.2593 *m/z*, found 281.2592 *m/z*.

To a solution of hexahydropyridine in DCM (50 mL, 0.5 M) at room temperature was added K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (5.0 g, 500 mg/mmol) and MeI (14.14 g, 6.2 mL, 100 mmol, 10 equiv). The reaction mixture was heated to reflux for 24 h and then concentrated under reduced pressure. The insoluble oily residue was diluted with aqueous NaOH 2 N (50 mL) and Et<sub>2</sub>O (50 mL) and the biphasic mixture was stirred at room temperature for 8 h. The clear solution was diluted with water and extracted with DCM (3 x 40 mL). The combined organic layers were dried with Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, filtered and concentrated under reduced pressure. Flash chromatography of the orange oily residues with EtOAc/hexane (50%/50%) afforded 1.4 g of **167** (77 % over the 4 steps) and 1.4 g of **168** (63 %) as colorless oils. A second flash chromatography of the mixed fractions containing **168** with EtOAc/hexane (50%/50%) afforded an extra 257 mg of **168** (12 %) as a colorless oil (75 % total over the 4 steps).

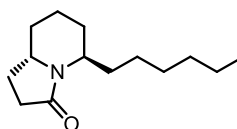


167

**(5*R*,8*aS*)-5-propylhexahydroindolizin-3(2*H*)-one (167):** *R*<sub>f</sub>: 0.30 (60% EtOAc/hexanes); [ $\alpha$ ]<sub>D</sub><sup>20</sup> = -48.5 (*c* = 1.39, CHCl<sub>3</sub>), litt [ $\alpha$ ]<sub>D</sub><sup>20</sup>: -47.7 (*c* = 2.06, CHCl<sub>3</sub>); <sup>1</sup>H NMR (CHCl<sub>3</sub>, 400 MHz)  $\delta$  4.26-4.21 (m, 1H), 3.61-3.54 (m, 1H), 2.39-2.34 (m, 2H), 2.23-2.14 (m, 1H), 1.88-1.83 (m, 1H), 1.66-1.10 (m, 10H), 0.93 (t, *J* = 6.8 Hz, 3H); HRMS (ESI, Pos) calcd for C<sub>11</sub>H<sub>20</sub>NO [M+H]<sup>+</sup>: 182.1545 *m/z*, found 182.1540 *m/z*. The characterization corresponds to the data reported in the literature.<sup>24</sup>

<sup>24</sup> (a) Toyooka, N.; Nemoto, H. *Heterocycles* **2005**, *66*, 549.





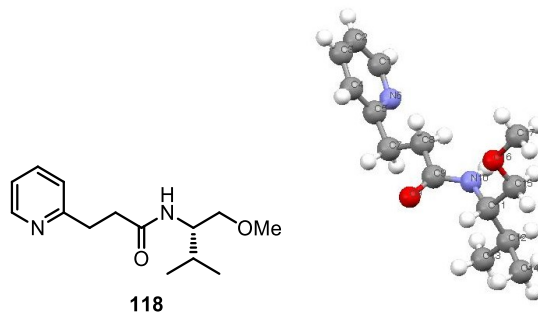
168

**(5R,8aS)-5-hexylhexahydroindolizin-3(2H)-one (168):** *R<sub>f</sub>*: 0.30 (60% EtOAc/hexanes);  $[\alpha]_D^{20} = -42.7$  ( $c = 1.39$ , CHCl<sub>3</sub>), litt  $[\alpha]_D^{20} = -42.2$  ( $c = 1.0$ , CHCl<sub>3</sub>); **<sup>1</sup>H NMR** (CHCl<sub>3</sub>, 400 MHz)  $\delta$  4.15 (q,  $J = 7.2$  Hz, 1H), 3.56-3.49 (m, 1H), 2.34-2.30 (m, 2H), 2.18-2.10 (m, 1H), 1.84-1.78 (m, 1H), 1.61-1.05 (m, 15H), 0.83 (t,  $J = 6.4$  Hz, 3H); **HRMS** (ESI, Pos) calcd for C<sub>14</sub>H<sub>26</sub>NO  $[M+H]^+$ : 224.2014 *m/z*, found 224.2011 *m/z*. The characterization corresponds to the data reported in the literature.<sup>25</sup>

<sup>25</sup> (a) Alegret, C.; Riera, A. *J. Org. Chem.* **2008**, *73*, 8661.

**X-Ray Data of 118**

Crystals suitable for X-Ray diffraction analysis were grown by slow diffusion of hexane in a solution of 118 in EtOAc, affording crystalline white needles



Crystal data and structure refinement for C<sub>14</sub>H<sub>22</sub>N<sub>2</sub>O<sub>2</sub>.

Identification code	cha185
Empirical formula	C <sub>14</sub> H <sub>22</sub> N <sub>2</sub> O <sub>2</sub>
Formula weight	250.34
Temperature	150K
Wavelength	1.54178 Å
Crystal system	Orthorhombic
Space group	P212121
Unit cell dimensions	a = 4.8833(7) Å    □ = 90°
	b = 15.418(2) Å    □ = 90°
	c = 19.179(2) Å    □ = 90°
Volume	1443.9(3) Å <sup>3</sup>
Z	4
Density (calculated)	1.152 g/cm <sup>3</sup>
Absorption coefficient	0.617 mm <sup>-1</sup>
F(000)	544
Crystal size	0.26 x 0.16 x 0.08 mm
Theta range for data collection	3.68 to 72.39°
Index ranges	-6 ≤ h ≤ 5, -19 ≤ k ≤ 18, -23 ≤ l ≤ 23
Reflections collected	18679
Independent reflections	2819 [R <sub>int</sub> = 0.061]
Absorption correction	Semi-empirical from equivalents
Max. and min. transmission	0.9518 and 0.8527
Refinement method	Full-matrix least-squares on F <sup>2</sup>
Data / restraints / parameters	2819 / 157 / 190
Goodness-of-fit on F <sup>2</sup>	1.011
Final R indices [I > 2σ(I)]	R <sub>1</sub> = 0.0567, wR <sub>2</sub> = 0.1459
R indices (all data)	R <sub>1</sub> = 0.0849, wR <sub>2</sub> = 0.1596
Absolute structure parameter	-0.1(5)
Extinction coefficient	0.0117(13)
Largest diff. peak and hole	0.276 and -0.188 e/Å <sup>3</sup>

## Experimental section of chapter 5

**Reagents :** Unless otherwise stated, commercial reagents were used without purification. Trifluoromethanesulfonic (triflic) anhydride was distilled over phosphorous pentoxide and was stored for no more than five days before redistilling. Triethylsilane, 2-bromopyridine, 2-chloropyridine and 2-fluoropyridine were distilled over 4Å Molecular sieves before use and kept under argon. Triethylamine (Et<sub>3</sub>N), Diisopropylethylamine (DIPEA), dichloroethane (DCE), 1,2-dimethoxyethane (DME) and pyridine were distilled over sodium and kept under argon before use. Methyl *tert*-butylether (MTBE) was distilled over 4Å molecular sieves and kept under argon before use. 2-Butanol was distilled over CaCl<sub>2</sub> and kept under argon before use.

4-Azidobenzoic acid (used in the synthesis of amide **179**) was synthesized according to literature procedures.<sup>26</sup> 4-(Diethylphosphoryl)-benzoic acid (used in the synthesis of amide **183**) was synthesized according to literature procedures.<sup>27</sup> 4-Ethynylbenzoic acid (used in the synthesis of amide **181**) was synthesized according to literature procedures.<sup>28</sup> (2*R*)-3-[[1,1-dimethylethyl)diphenylsilyl]oxy]-2-methylpropanoic acid (used in the synthesis of amide **213**) was made according to literature procedures.<sup>29</sup> Amide **97** was synthesized according to literature procedures.<sup>6</sup> (*S*)-(+)-1-Methoxy-2-amino-3-methylbutane hydrochloride (used in the synthesis of amide (**258**)) was made according to literature procedures.<sup>30</sup> Hantzsch ester hydride (HEH) was synthesized according to literature procedures.<sup>31</sup> 1,4-Dihydro-1-(phenylmethyl)-3-pyridinecarboxamide (*N*-Bn-1,4-Dihydropyridine) was synthesized according to literature procedures.<sup>32</sup> 2,3-Dihydro-2-phenyl-benzothiazole (Benzothiazoline) was synthesized according to literature procedures.<sup>33</sup> Et<sub>2</sub>CuMgBr solution in Et<sub>2</sub>O was synthesized according to literature procedures.<sup>34</sup> Ethylzinc iodide solution in DCM/Et<sub>2</sub>O was synthesized according to literature procedures.<sup>35</sup> Triethylindium solution in THF was synthesized according to literature procedures.<sup>36</sup> Dichloroethylcerium solution in THF was synthesized according to literature procedures.<sup>37</sup> All Grignard, zinc, and lithium solutions were titrated prior to addition following procedures described in the following section.

<sup>26</sup> (a) Liu, Q.; Tor, Y. *Org. Lett.* **2005**, *7*, 2571-2572.

<sup>27</sup> (a) Beletskaya, I. P.; Kabachnik, M. M.; Solntseva, M. D. *Russ. J. Org. Chem.* **1999**, *35*, 71-73.

<sup>28</sup> (a) Wright, A. T.; Song, J. D.; Cravatt, B. F. *J. Am. Chem. Soc.* **2009**, *131*, 10692-10700.

<sup>29</sup> (a) Parkkari, T.; Savinainen, J. R.; Rauhalala, A. L.; Tolonen, T. L.; Nevalainen, T.; Laitinen, J. T.; Gynther, J.; Jarvinen, T. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2004**, *14*, 3231-3234.

<sup>30</sup> (a) Meyers, A. I.; Poindexter, G. S.; Brich, Z. *J. Org. Chem.* **1978**, *43*, 892-898.

<sup>31</sup> (a) Barbe, G.; Charette, A. B. *J. Am. Chem. Soc.* **2008**, *130*, 18-19.

<sup>32</sup> (a) Zhu, X.-Q.; Zhang, J.-Y.; Cheng, J.-P. *J. Org. Chem.* **2006**, *71*, 7007-7015.

<sup>33</sup> (a) Zhu, C.; Akiyama, T. *Org. Lett.* **2009**, *11*, 4180-4183.

<sup>34</sup> (a) Zapparucha, A.; Danjoux, M.; Chiaroni, A.; Royer, J.; Husson, H.-P. *Tetrahedron Lett.* **1999**, *40*, 3699-3700.

<sup>35</sup> (a) Charette, A. B.; Gagnon, A.; Fournier, J.-F. *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, *124*, 386-387.

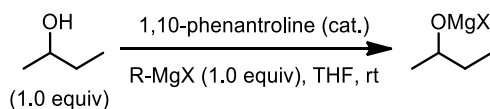
<sup>36</sup> (a) Barbero, M.; Cadamuro, S.; Dughera, S.; Ghigo, G. *Eur. J. Org. Chem.* **2008**, 862-868.

<sup>37</sup> (a) Kita, Y.; Matsuda, S.; Kitagaki, S.; Tsuzuki, Y.; Akai, S. *Synlett* **1991**, 401-402.

The following Grignard, lithium and zinc reagents were commercially available in solution (THF, Et<sub>2</sub>O, or Benzene:Cyclohexane) or neat from Aldrich, StremChem, FMC Lithium or AkzoNobel: Ethylmagnesium bromide 3.0 M in Et<sub>2</sub>O (Aldrich or StremChem), Ethyllithium 0.5 M in Benzene:Cyclohexane (9:1) (Aldrich), Ethylmagnesium chloride 2.0 M in Et<sub>2</sub>O (Aldrich), *n*-Butyllithium 2.5 M in Hexanes (FMC Lithium), Diethylzinc neat (AkzoNobel), *n*-Decylmagnesium bromide 1.0 M in Et<sub>2</sub>O (Aldrich), Benzylmagnesium chloride 1.0 M in Et<sub>2</sub>O (Aldrich), Isobutylmagnesium chloride 2.0 M in Et<sub>2</sub>O (Aldrich), 3-Butenylmagnesium bromide 0.5 M in THF (Aldrich), Isoprenylmagnesium bromide 0.5 M in THF (Aldrich), 4-Methoxyphenylmagnesium bromide 0.5 M in THF (Aldrich), 4-Fluorophenylmagnesium bromide 1.0 M in THF (Aldrich), 2-Chlorophenylmagnesium bromide 1.0 M in THF (Aldrich), *p*-Tolylmagnesium bromide 0.5 M in Et<sub>2</sub>O (Aldrich), Isopropylmagnesium chloride 2.0 M in THF (Aldrich), Cyclohexylmagnesium chloride 2.0 M in Et<sub>2</sub>O (Aldrich), Phenylmagnesium bromide 3.0 M in Et<sub>2</sub>O (StremChem), Isopropylmagnesium chloride LiCl complex 1.3 M in THF (Aldrich), Methyllithium LiBr complex 1.5 M in Et<sub>2</sub>O (Aldrich), 3-Methoxyphenylmagnesium bromide 1.0 M in THF (Aldrich).

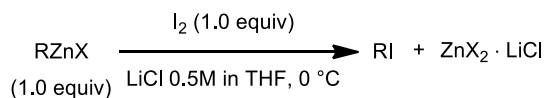
## Titration procedures

### Titration of Grignard and lithium reagents<sup>38</sup>



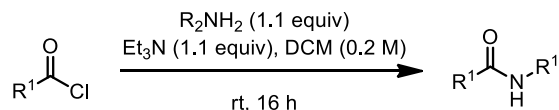
To an argon-flushed and flame-dried 10 mL round-bottom flask equipped with a teflon septum and a stirbar was added catalytic amount of 1,10-phenantroline (2 to 5 mg). Then, it was solubilized with 1.0 mL of THF and stirred at room temperature. An accurately syringed volume of Grignard or lithium reagent was added to the 1,10-phenantroline solution using a gas tight syringe (normally between 0.5 mL to 1.0 mL). A light purple color forms within a 5 minute range indicating the complexation of the 1,10-phenantroline to the Grignard or lithium species. Then, a solution of anhydrous 2-butanol (1M in toluene) was slowly added dropwise *via* a gas tight syringe until the end point is reached indicated by a change in color to a yellow or translucent solution. The molarity of the Grignard or lithium reagent was averaged from a duplicate of the procedure.

### Titration of monoorganozinc reagents (for the EtZnI solution)<sup>39</sup>



To an argon-flushed and flame-dried 10 mL round-bottom flask equipped with a teflon septum and a stirbar was added a 0.5 M solution of LiCl in THF (3.0 mL) and the solution was stirred at room temperature. An accurately weighed amount of I<sub>2</sub> (253.8 mg, 1 mmol, 1.0 equiv) was added to the solution forming a dark purple-brown solution and the solution was cooled to 0 °C. The monoorganozinc reagent (1.0 equiv relative to I<sub>2</sub>) was added dropwise using a syringe to the iodine solution at 0 °C until the end point is reached indicated by a change in color to a yellow or translucent solution. The molarity of the monoorganozinc reagent was averaged from a duplicate of the procedure.

### Synthesis of amides starting from commercially available acyl chlorides according to procedure A:

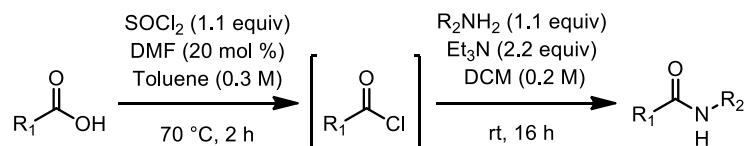


<sup>38</sup> (a) The titration procedure for Grignard and organolithium reagents was reported previously: Watson, S. C.; Eastham, J. F. *J. Organomet. Chem.* **1967**, *9*, 165-168.

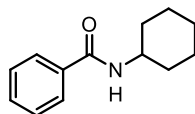
<sup>39</sup> (a) The titration procedure for zinc reagents was reported previously: Krasovskiy, A.; Knochel, P. *Synthesis* **2006**, 890-891.

**Procedure A:** To a flame-dried round-bottom flask equipped with a septum and under argon was added the amine (1.1 equiv). It was solubilized in dichloromethane (0.20 M) and stirred at room temperature. The solution was cooled to 0 °C and triethylamine (1.1 equiv) was added to the reaction flask. Then, the acyl chloride (1.0 equiv) was slowly added *via* a syringe dropwise (or portionwise if solid). Then, the reaction was slowly warmed up to room temperature and stirred for 16 h. The reaction was quenched by addition of a saturated aqueous Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> solution until pH~10-11 and then diluted with dichloromethane. The biphasic mixture was transferred to a separation funnel. The organic layer was separated from the basic aqueous layer. The aqueous layer was extracted with dichloromethane (2x) and the organic layers were combined. The organic layer was washed with 1N HCl and dried over anhydrous sodium sulphate (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>). The organic layer was then filtered over a sintered funnel and evaporated to dryness.

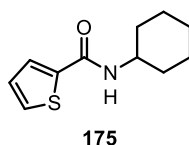
**Synthesis of amides starting from carboxylic acids according to procedure B:**



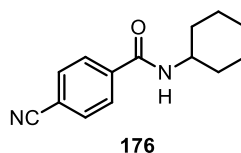
**Procedure B:** To a flame-dried round-bottom flask equipped with a condenser and under argon was added the carboxylic acid (1.0 equiv). The acid was diluted with dry toluene (0.3 M) and 20 mol % dry dimethylformamide (DMF) was added to the reaction flask. Then, the solution was cooled to 0 °C and thionylchloride (1.1 equiv) was added dropwise to the solution *via* a syringe. Upon completion of the addition, the reaction was heated to 70 °C and stirred for 2 h. The reaction was then cooled to 0 °C and was diluted with dry dichloromethane (0.2M). The amine (1.1 equiv) and triethylamine (2.2 equiv) were added to the reaction flask at 0 °C *via* a syringe. The reaction was slowly warmed up to room temperature and stirred for 16 h. It was then quenched by addition of a saturated aqueous Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> solution until pH~10-11 and then diluted with dichloromethane. The biphasic mixture was transferred to a separation funnel. The organic layer was separated from the basic aqueous layer. The aqueous layer was extracted with dichloromethane (2x) and the organic layers were combined. The organic layer was washed with 1N HCl and dried over anhydrous sodium sulphate (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>). The organic layer was then filtered over a sintered funnel and evaporated to dryness.



***N*-Cyclohexylbenzamide (171):**<sup>40</sup> Following **procedure A**, the crude amide was purified by trituration over a mixture of 5% EtOAc/Hexanes for 1-2 h at room temperature. The solids were filtrated over a Buchner funnel and the product (**171**) was isolated as an off-white powder (4.90 g, 96% Yield). **mp**: 164-165 °C, *litt mp*:<sup>40</sup> 154-156 °C; **R<sub>f</sub>**: 0.8 (50% EtOAc/Hexanes); **<sup>1</sup>H NMR** (CHCl<sub>3</sub>, 400 MHz): δ 7.78-7.76 (m, 2H), 7.52-7.49 (m, 1H), 7.46-7.42 (m, 2H), 6.00 (br s, 1H), 4.05-3.96 (m, 1H), 2.07-2.04 (m, 2H), 1.80-1.75 (m, 2H), 1.70-1.66 (m, 1H), 1.51-1.40 (m, 2H), 1.31-1.17 (m, 3H); **<sup>13</sup>C NMR** (CHCl<sub>3</sub>, 100 MHz): δ 167.0, 135.5, 131.6, 128.9, 127.2, 49.1, 33.7, 26.0, 25.3; **FTIR** (cm<sup>-1</sup>) (neat): 3311, 3237, 2928, 2851, 1625, 1535, 1328, 1218; **HRMS** (ESI, Pos): calcd for C<sub>13</sub>H<sub>18</sub>NO [M+H]<sup>+</sup>: 204.1388 *m/z*, found: 204.1390 *m/z*.



***N*-Cyclohexylthiophene-2-carboxamide (175):**<sup>41</sup> Following **procedure A**, the crude amide was purified by trituration over a mixture of 5% EtOAc/Hexanes for 1-2 h at room temperature. Then, the solids were filtrated over a Buchner funnel and the product (**175**) was isolated as a white powder (5.00 g, 85% Yield). **mp**: 133-134 °C, *litt*:<sup>41</sup> 161 °C; **R<sub>f</sub>**: 0.30 (20% EtOAc/Hexanes); **<sup>1</sup>H NMR** (CHCl<sub>3</sub>, 400 MHz): δ 7.50 (dd, *J* = 1.0, 3.5 Hz, 1H), 7.46 (dd, *J* = 1.0, 5.0 Hz, 1H), 7.07 (dd, *J* = 3.5, 5.0 Hz, 1H), 5.92 (br s, 1H), 4.00-3.91 (m, 1H), 2.06-2.02 (m, 2H), 1.79-1.74 (m, 2H), 1.70-1.63 (m, 1H), 1.48-1.37 (m, 2H), 1.30-1.16 (m, 3H); **<sup>13</sup>C NMR** (CHCl<sub>3</sub>, 100 MHz): δ 160.6, 139.2, 129.2, 127.3, 127.1, 48.4, 32.9, 25.1, 24.5; **FTIR** (cm<sup>-1</sup>) (neat): 3298, 3083, 2931, 2853, 1612, 1551, 1516, 1323, 1289, 1245; **HRMS** (ESI, Pos): calcd for C<sub>11</sub>H<sub>16</sub>NOS [M+H]<sup>+</sup>: 210.0953 *m/z*, found: 210.0947 *m/z*.

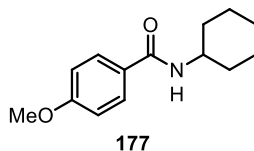


**4-Cyano-*N*-cyclohexylbenzamide (176):** Following **procedure B**, the crude amide was purified by trituration over a mixture of 5% EtOAc/Hexanes for 1-2 h at room temperature. Then, the solids were filtrated over a Buchner funnel and the product was isolated as an off-white powder (4.10 g, 88% Yield). **mp**: 164-165 °C; **R<sub>f</sub>**: 0.85 (50% EtOAc/Hexanes); **<sup>1</sup>H NMR** (CHCl<sub>3</sub>, 400 MHz): δ 7.86 (d, *J* = 8.0 Hz, 2H), 7.73 (d, *J* = 8.0 Hz, 2H), 6.08 (br s, 1H), 4.03-3.94 (m, 1H), 2.07-2.03 (m, 2H), 1.81-1.76 (m, 2H), 1.72-1.66 (m, 1H), 1.50-1.39 (m, 2H), 1.31-1.17 (m, 3H); **<sup>13</sup>C NMR** (CHCl<sub>3</sub>, 100 MHz): δ 164.9, 139.1, 132.5, 127.7, 118.2, 114.9, 49.2, 33.2, 25.5, 24.9; **FTIR** (cm<sup>-1</sup>) (neat): 3288, 2941, 2857, 2230,

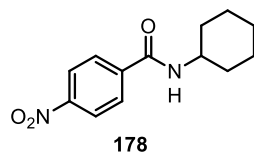
<sup>40</sup> (a) For characterization data, see: Ohshima, T.; Iwasaki, T.; Maegawa, Y.; Yoshiyama, A.; Mashima, K. *J. Am. Chem. Soc.* **2008**, *130*, 2944-2945.

<sup>41</sup> (a) For characterization data, see: Lee, C. K.; Yu, J. S.; Ji, Y. R. *J. Het. Chem.* **2002**, *39*, 1219-1227.

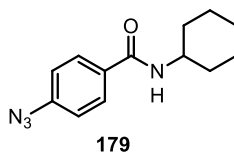
1630, 1541, 1331; **HRMS** (ESI, Pos): calcd for  $C_{14}H_{17}N_2O$   $[M+H]^+$ : 229.1341  $m/z$ , found: 229.1314  $m/z$ .



**N-Cyclohexyl-4-methoxybenzamide (177)**: Following **procedure A**, the crude amide was purified by trituration over a mixture of 5% Et<sub>2</sub>O/Hexanes for 1-2 h at room temperature. Then, the solids were filtrated over a Buchner funnel and **177** was isolated as a white powder (9.10 g, 90% Yield). **mp**: 153-154 °C; **R<sub>f</sub>**: 0.35 (20% EtOAc/Hexanes); **<sup>1</sup>H NMR** (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz): δ 7.73 (d,  $J = 8.5$  Hz, 2H), 6.87 (d,  $J = 8.5$  Hz, 2H), 6.17 (br d,  $J = 8.0$  Hz, 1H), 4.00-3.89 (m, 1H), 3.62 (s, 3H), 2.01-1.97 (m, 2H), 1.76-1.70 (m, 2H), 1.66-1.60 (m, 1H), 1.44-1.33 (m, 2H), 1.27-1.12 (m, 3H); **<sup>13</sup>C NMR** (CDCl<sub>3</sub>, 100 MHz): δ 166.5, 162.3, 129.1, 127.8, 114.0, 55.8, 49.0, 33.7, 26.0, 25.4; **FTIR** (cm<sup>-1</sup>) (neat): 3299, 2932, 2853, 1624, 1607, 1533, 1505, 1333, 1252, 1176; **HRMS** (ESI, Pos): calcd for  $C_{14}H_{20}NO_2$   $[M+H]^+$ : 234.1494  $m/z$ , found: 234.1494  $m/z$ .



**N-Cyclohexyl-4-nitrobenzamide (178)**:<sup>42</sup> Following **procedure A**, the crude amide was purified by trituration over a mixture of 5% EtOAc/Hexanes for 1-2 h at room temperature. Then, the solids were filtrated over a Buchner funnel and the product (**178**) was isolated as a yellow powder (1.50 g, 57% Yield). **mp**: 178-179 °C, litt.<sup>42</sup> 156-157 °C; **R<sub>f</sub>**: 0.40 (20% EtOAc/Hexanes); **<sup>1</sup>H NMR** (CHCl<sub>3</sub>, 400 MHz): δ 8.29 (d,  $J = 7.0$  Hz, 2H), 7.93 (d,  $J = 7.0$  Hz, 2H), 6.09 (br s, 1H), 4.04-3.97 (m, 1H), 2.08-2.06 (m, 2H), 1.81-1.78 (m, 2H), 1.71-1.68 (m, 1H), 1.51-1.41 (m, 2H), 1.32-1.19 (m, 3H); **<sup>13</sup>C NMR** (CHCl<sub>3</sub>, 100 MHz): δ 164.3, 149.1, 140.3, 127.7, 123.4, 48.9, 32.8, 25.1, 24.5; **FTIR** (cm<sup>-1</sup>) (neat): 3317, 2938, 2860, 1631, 1600, 1544, 1519, 1348, 1219; **HRMS** (ESI, Pos) calcd for  $C_{13}H_{17}N_2O_3$   $[M+H]^+$ : 249.1239  $m/z$ , found: 249.1236  $m/z$ .

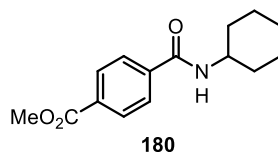


**4-Azido-N-cyclohexylbenzamide (179)**: Following **procedure B**, the crude amide was purified by flash chromatography over silica gel using a gradient of 10% EtOAc/Hexanes to 30% EtOAc/Hexanes and fractions containing **179** were concentrated to dryness. It

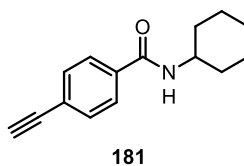
<sup>42</sup> (a) For characterization data, see: Tambade, P. J.; Patil, Y. P.; Bhanushali, M. J.; Bhanage, B. M. *Synthesis* **2008**, 2347-2352.



resulted in a brown, crystalline solid (3.30 g, 68 % Yield). **mp**: 158-159 °C; **R<sub>f</sub>**: 0.50 (20% EtOAc/Hexanes); **<sup>1</sup>H NMR** (CHCl<sub>3</sub>, 400 MHz): δ 7.77 (d, *J* = 10 Hz, 2H), 7.06 (d, *J* = 10 Hz, 2H), 5.98 (br d, *J* = 9.0 Hz, 1H), 4.03-3.93 (m, 1H), 2.07-2.02 (m, 2H), 1.81-1.74 (m, 2H), 1.71-1.64 (m, 1H), 1.49-1.39 (m, 2H), 1.30-1.19 (m, 3H); **<sup>13</sup>C NMR** (CHCl<sub>3</sub>, 100 MHz): δ 165.2, 142.7, 131.2, 128.3, 118.6, 48.4, 32.9, 25.2, 24.5; **FTIR** (cm<sup>-1</sup>) (neat): 3323, 2935, 2853, 2135, 1628, 1604, 1532, 1500, 1329, 1291; **HRMS** (ESI, Pos): calcd for C<sub>13</sub>H<sub>17</sub>N<sub>4</sub>O [M+H]<sup>+</sup>: 245.1402 *m/z*, found: 245.1387 *m/z*.

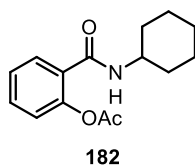


***N*-Cyclohexyl-4-(methoxycarbonyl)benzamide (180):**<sup>43</sup> Following **procedure A**, the crude amide was purified by trituration over a mixture of 5% EtOAc/Hexanes for 1-2 h at room temperature. Then, the solids were filtrated over a Buchner funnel and the product (**180**) was isolated as a yellow powder (5.80 g, 89% Yield). **mp**: 185-186 °C, litt.<sup>43</sup> 336-337 K; **R<sub>f</sub>**: 0.30 (20% EtOAc/Hexanes); **<sup>1</sup>H NMR** (CHCl<sub>3</sub>, 400 MHz): δ 8.05 (d, *J* = 9.0 Hz, 2H), 7.80 (d, *J* = 9.0 Hz, 2H), 6.24 (br d, *J* = 7.0 Hz, 1H), 4.02-3.91 (m, 1H), 3.91 (s, 3H), 2.05-2.01 (m, 2H), 1.79-1.74 (m, 2H), 1.68-1.63 (m, 1H), 1.47-1.36 (m, 2H), 1.31-1.15 (m, 3H); **<sup>13</sup>C NMR** (CHCl<sub>3</sub>, 100 MHz): δ 166.0, 165.4, 138.7, 132.0, 129.3, 126.6, 52.0, 48.6, 32.7, 25.1, 24.6; **FTIR** (cm<sup>-1</sup>) (neat): 3305, 2940, 2854, 1720, 1631, 1541, 1435, 1227, 1107; **HRMS** (ESI, Pos): calcd for C<sub>15</sub>H<sub>20</sub>NO<sub>3</sub> [M+H]<sup>+</sup>: 262.1443 *m/z*, found: 262.1432 *m/z*.

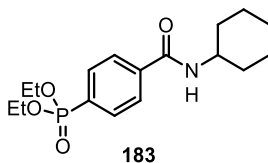


***N*-Cyclohexyl-4-ethynylbenzamide (181):** Following **procedure B**, the crude amide was purified by flash chromatography over silica gel using a gradient of 15% EtOAc/Hexanes to 50% EtOAc/Hexanes and fractions containing **181** were concentrated to dryness. It resulted in a yellow powder (4.00 g, 63% Yield). **mp**: 205-206 °C (dec.); **R<sub>f</sub>**: 0.45 (20% EtOAc/Hexanes); **<sup>1</sup>H NMR** (CHCl<sub>3</sub>, 400 MHz): δ 7.72 (d, *J* = 8.5 Hz, 2H), 7.55 (d, *J* = 8.5 Hz, 2H), 6.00 (br d, *J* = 7.0 Hz, 1H), 4.03-3.94 (m, 1H), 3.21 (s, 1H), 2.06-2.02 (m, 2H), 1.80-1.75 (m, 2H), 1.70-1.65 (m, 1H), 1.50-1.39 (m, 2H), 1.30-1.17 (m, 3H); **<sup>13</sup>C NMR** (CHCl<sub>3</sub>, 100 MHz): δ 165.4, 134.7, 131.9, 126.5, 124.7, 82.4, 78.9, 48.4, 32.8, 25.2, 24.6; **FTIR** (cm<sup>-1</sup>) (neat) 3315, 3241, 2925, 2851, 2201, 1621, 1537, 1332; **HRMS** (ESI, Pos): calcd for C<sub>15</sub>H<sub>18</sub>NO [M+H]<sup>+</sup>: 228.1388 *m/z*, found: 228.1380 *m/z*.

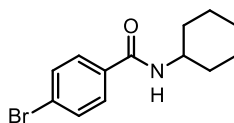
<sup>43</sup> (a) For characterization data, see: Jones, P. G.; Kus, P. *Acta. Cryst.* **2004**, *E60*, o1299-o1300.



**2-[(Cyclohexylamino)carbonyl]phenyl acetate (182):** Following **procedure B**, the crude amide was purified by trituration over a mixture of 5% EtOAc/Hexanes for 1-2 h at room temperature. Then, the solids were filtrated over a Buchner funnel and the product (**182**) was isolated as a white powder (18.50 g, 85% Yield). **mp**: 61-62 °C; **R<sub>f</sub>**: 0.15 (20% EtOAc/Hexanes); **<sup>1</sup>H NMR** (CHCl<sub>3</sub>, 400 MHz): δ 7.73 (dd, *J* = 1.5, 7.5, 1H), 7.48-7.43 (m, 1H), 7.33-7.29 (m, 1H), 7.11-7.09 (m, 1H), 6.13 (br d, *J* = 7.5 Hz, 1H), 4.00-3.91 (m, 1H), 2.34 (s, 3H), 2.04-2.00 (m, 2H), 1.78-1.73 (m, 2H), 1.68-1.63 (m, 1H), 1.48-1.38 (m, 2H), 1.26-1.15 (m, 3H); **<sup>13</sup>C NMR** (CHCl<sub>3</sub>, 100 MHz): δ 169.6, 165.2, 148.1, 131.9, 130.1, 129.6, 126.8, 123.5, 48.9, 33.6, 25.9, 25.3, 21.5; **FTIR** (cm<sup>-1</sup>) (neat): 3284, 2932, 2853, 1765, 1630, 1535, 1194; **HRMS** (ESI, Pos): calcd for C<sub>15</sub>H<sub>20</sub>NO<sub>3</sub> [M+H]<sup>+</sup>: 262.1443 *m/z*, found 262.1444 *m/z*.



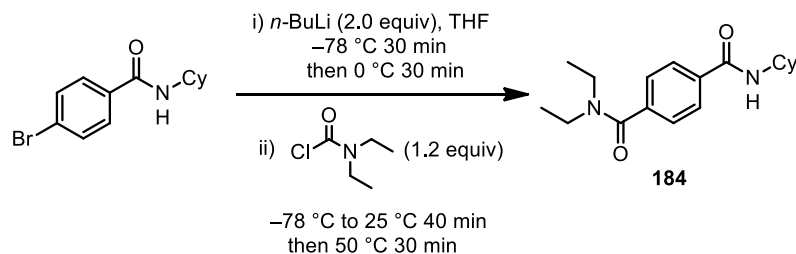
**Diethyl-4-[(cyclohexylamino)carbonyl]-phenyl-phosphonate (183):** Following **procedure B**, the crude amide was purified by flash chromatography over silica gel using a gradient of 80% EtOAc/Hexanes to 10% MeOH/EtOAc and fractions containing **183** were concentrated to dryness. It resulted in a light beige solid (4.00 g, 85% Yield). **mp**: 131-132 °C; **R<sub>f</sub>**: 0.70 (5 % MeOH/EtOAc); **<sup>1</sup>H NMR** (CHCl<sub>3</sub>, 400 MHz): δ 7.87-7.78 (m, 4H), 6.52 (br d, *J* = 5.0 Hz, 1H), 4.17-3.92 (m, 5H), 2.03-1.99 (m, 2H), 1.78-1.73 (m, 2H), 1.67-1.63 (m, 1H), 1.46-1.13 (m, 5H), 1.30 (t, *J* = 7.0 Hz, 6H); **<sup>13</sup>C NMR** (CHCl<sub>3</sub>, 100 MHz): δ 165.8, 138.8 (d, *J<sub>P-C</sub>* = 3.1 Hz), 131.9 (d, *J<sub>P-C</sub>* = 10 Hz), 131.2 (d, *J<sub>P-C</sub>* = 184.1 Hz), 127.0 (d, *J<sub>P-C</sub>* = 15 Hz), 62.3 (d, *J<sub>P-C</sub>* = 5.5 Hz), 49.0, 33.1, 25.5, 25.0, 16.3 (d, *J<sub>P-C</sub>* = 6.5 Hz); **<sup>31</sup>P NMR** (CHCl<sub>3</sub>, 161.9 MHz): δ 17.6 **FTIR** (cm<sup>-1</sup>) (neat): 2935, 1654, 1519, 1239, 1026; **HRMS** (ESI, Pos): calcd for C<sub>17</sub>H<sub>27</sub>NO<sub>4</sub>P [M+H]<sup>+</sup>: 340.1678 *m/z*, found: 340.1666 *m/z*.



**4-Bromo-N-cyclohexylbenzamide:** Following **procedure B**, the crude amide was purified by trituration over a mixture of 5% Et<sub>2</sub>O/Hexanes for 1-2 h at room temperature. Then, the solids were filtrated over a Buchner funnel and the product was isolated as a white powder (4.60 g, 82% Yield). **mp**: 180-181 °C; **R<sub>f</sub>**: 0.75 (20% EtOAc/Hexanes); **<sup>1</sup>H NMR** (CHCl<sub>3</sub>, 400 MHz): δ 7.64 (d, *J* = 9.5 Hz, 2H), 7.57 (d, *J* = 9.5 Hz, 2H), 5.97 (br d, *J* = 7.5 Hz, 1H),

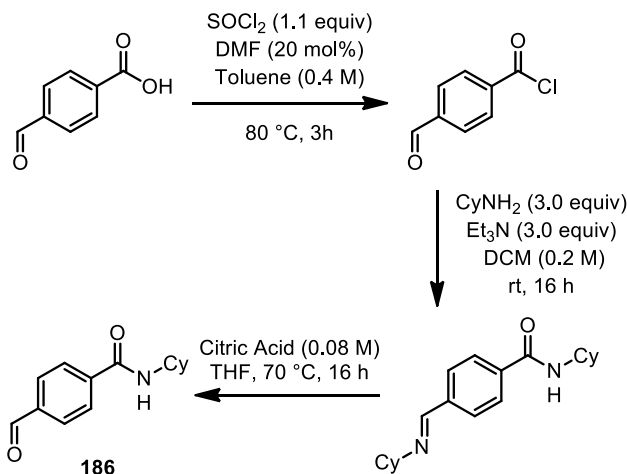
4.02-3.93 (m, 1H), 2.07-2.01 (m, 2H), 1.81-1.74 (m, 2H), 1.71-1.64 (m, 1H) 1.50-1.39 (m, 2H), 1.30-1.17 (m, 3H);  $^{13}\text{C}$  NMR ( $\text{CHCl}_3$ , 100 MHz):  $\delta$  165.3, 133.6, 131.3, 128.2, 125.4, 48.5, 32.8, 25.2, 24.6; FTIR ( $\text{cm}^{-1}$ ) (neat) 3285, 2930, 2853, 1630, 1590, 1540, 1333; HRMS (ESI, Pos): calcd for  $\text{C}_{13}\text{H}_{17}\text{NOBr}$   $[\text{M}+\text{H}]^+$ : 282.0494 and 284.0473  $m/z$ , found: 282.0493 and 284.0472  $m/z$ .

**Synthesis of amide **184** from 4-Bromo-*N*-cyclohexylbenzamide using a metal-halogen exchange reaction.**



***N'*-Cyclohexyl-*N,N*-diethylterephthalamide (**184**):** To a flame-dried 250 mL round-bottom flask equipped with a septum was added 4-Bromo-*N*-cyclohexylbenzamide (5.00 g, 20 mmol, 1.0 equiv). The solid was diluted with anhydrous THF (167 mL, (0.12 M) and the solution was cooled at  $-78\text{ }^\circ\text{C}$  using a dry ice/acetone cooling bath. Then, a *n*-BuLi solution in hexanes (3.38 M) (11.83 mL, 40 mmol, 2.0 equiv) was added dropwise *via* a syringe over 20 min. The reaction was stirred for 30 min at  $-78\text{ }^\circ\text{C}$  and then heated to  $0\text{ }^\circ\text{C}$  and stirred for an extra 30 min. The solution was cooled to  $-78\text{ }^\circ\text{C}$  again and *N,N*-diethylcarbamoyl chloride (3.25 g, 3.04 mL, 24.0 mmol, 1.2 equiv) was added dropwise over 10 min. The reaction was slowly heated to room temperature (over 30 min) and stirred at room temperature for 40 min. The reaction was then heated to  $50\text{ }^\circ\text{C}$  using an oil bath and stirred for 30 min. The reaction was put to room temperature again and quenched by addition of 100 mL of an aqueous solution of HCl (1 N). It was diluted with 150 mL of EtOAc and the biphasic mixture was then transferred to a separation funnel. The layers were separated and the acidic aqueous layer was extracted with EtOAc (3x). The organic layers were combined and dried over anhydrous sodium sulphate ( $\text{Na}_2\text{SO}_4$ ). The organic layer was then filtered over a sintered funnel and evaporated to dryness. The crude diamide was then purified by flash chromatography using a gradient of 30% EtOAc/Hexanes to 90% EtOAc/Hexanes and fractions containing **184** were concentrated to dryness. It resulted in a white powder (3.00 g, 49% Yield). **mp**:  $75\text{--}76\text{ }^\circ\text{C}$ ; **R<sub>f</sub>**: 0.40 (90% EtOAc/Hexanes);  $^1\text{H}$  NMR ( $\text{CHCl}_3$ , 400 MHz):  $\delta$  7.77 (d,  $J = 8.0$  Hz, 2H), 7.36 (d,  $J = 8.0$  Hz, 2H), 6.34 (br d,  $J = 7.0$  Hz, 1H), 4.02-3.93 (m, 1H), 3.55 (br q,  $J = 7.5$  Hz, 2H), 3.20 (d,  $J = 7.5$  Hz, 2H), 2.05-2.01 (m, 2H), 1.80-1.75 (m, 2H), 1.69-1.65 (m, 1H), 1.48-1.37 (m, 2H), 1.31-1.07 (m, 9H);  $^{13}\text{C}$  NMR ( $\text{CHCl}_3$ , 100 MHz):  $\delta$  170.6, 166.2, 139.8, 135.9, 127.3, 126.5, 48.9, 43.3, 39.4, 33.3, 25.7, 25.1; FTIR ( $\text{cm}^{-1}$ ) (neat): 3312, 2932, 2855, 2241, 1619, 1541, 1450, 1323, 1288, 1098, 905; HRMS (ESI, Pos): calcd for  $\text{C}_{18}\text{H}_{27}\text{N}_2\text{O}_2$   $[\text{M}+\text{H}]^+$ : 303.2073  $m/z$ , found: 303.2069  $m/z$ .

### Synthesis of amide 186 from 4-formylbenzoic acid:

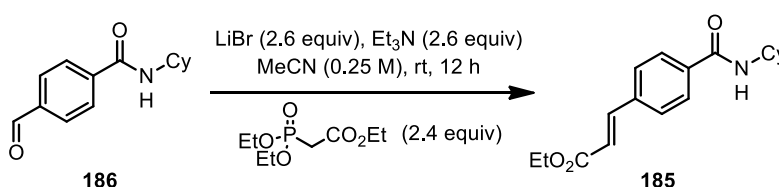


***N*-Cyclohexyl-4-formylbenzamide (186):** To a flame-dried 500 mL round-bottom flask equipped with a condenser and under argon was added 4-formylbenzoic acid (4.70 g, 31.3 mmols, 1.0 equiv). The acid was diluted with 78.3 mL of dry toluene (0.4 M) and 484  $\mu\text{L}$  of dry dimethylformamide (DMF) (457 mg, 6.26 mmols, 0.2 equiv) was added to the reaction flask. Then, the solution was cooled to  $0\text{ }^\circ\text{C}$  and thionylchloride (4.10 g, 34.4 mmol, 1.1 equiv) was added dropwise to the solution *via* a syringe. Upon completion of the addition, the reaction was heated to  $70\text{ }^\circ\text{C}$  and stirred for 2 h (during which time the acid was completely solubilized). The reaction was then cooled to  $0\text{ }^\circ\text{C}$  and was diluted with 156 mL of dry dichloromethane (0.2 M). Cyclohexylamine (9.31 g, 10.74 mL, 93.9 mmol, 3.0 equiv) and triethylamine (9.50 g, 13.09 mL, 93.9 mmol, 3.0 equiv) were added dropwise to the reaction flask at  $0\text{ }^\circ\text{C}$  *via* a syringe. The reaction was slowly heated to room temperature and stirred for 16 h (if the suspension is too thick, 30-40 mL of DCM can be added to the reaction mixture to help the stirring). It was then quenched by addition of a saturated aqueous  $\text{Na}_2\text{CO}_3$  solution until pH~10-11 and then diluted with dichloromethane. The biphasic mixture was transferred to a separation funnel. The organic layer was separated from the basic aqueous layer. The aqueous layer was extracted with dichloromethane (3x) and the organic layers were combined. The organic layer was dried over anhydrous sodium sulphate ( $\text{Na}_2\text{SO}_4$ ). The organic layer was then filtered over a sintered funnel and evaporated to dryness.

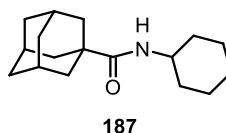
The crude imine was then hydrolyzed by diluting it with 312 mL of a mixture (1:1) of an aqueous solution of citric acid (0.08 M) and THF. The suspension was heated at  $70\text{ }^\circ\text{C}$  over 16 h to ensure complete conversion of the imine to the corresponding aldehyde (which is soluble in THF). The reaction was then cooled to room temperature and transferred to a 1-L extraction funnel. It was diluted with 100 mL of EtOAc and 100 mL of water and the aqueous layer was extracted with EtOAc (3x). The organic layers were combined and dried over anhydrous sodium sulphate ( $\text{Na}_2\text{SO}_4$ ). The organic layer was then filtered over a sintered funnel and evaporated to dryness. The crude aldehyde was then purified by flash

chromatography using a gradient of 20% EtOAc/Hexanes to 50% EtOAc/Hexanes and fractions containing **186** were concentrated to dryness. It resulted in a white powder (6.44 g, 89% Yield). **mp**: 143-144 °C; **R<sub>f</sub>**: 0.20 (40% EtOAc/Hexanes); **<sup>1</sup>H NMR** (CHCl<sub>3</sub>, 300 MHz): δ 10.05 (s, 1H), 7.90 (s, 4H), 6.30 (br d, *J* = 7.0 Hz, 1H), 4.03-3.91 (m, 1H), 2.05-2.00 (m, 2H), 1.80-1.63 (m, 3H), 1.48-1.12 (m, 5H); **<sup>13</sup>C NMR** (CHCl<sub>3</sub>, 75 MHz): δ 192.5, 166.4, 141.2, 138.8, 130.6, 128.5, 49.9, 33.9, 26.3, 25.8; **FTIR** (cm<sup>-1</sup>) (neat): 3317, 2930, 2850, 1704, 1626, 1528, 1328, 1204; **HRMS** (ESI, Pos): calcd for C<sub>14</sub>H<sub>18</sub>NO<sub>2</sub> [M+H]<sup>+</sup>: 232.1338 *m/z*, found: 232.1335 *m/z*.

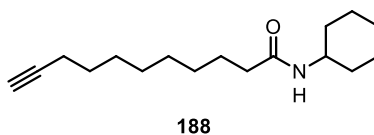
**Synthesis of amide **185** from *N*-Cyclohexyl-4-formylbenzamide (**186**) using a Horner-Wadsworth-Emmons olefination reaction.**



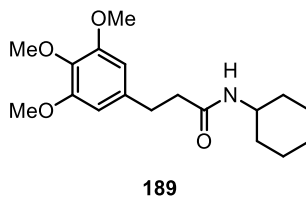
**Ethyl (2*E*)-3-[(cyclohexylamino)carbonyl]phenylacrylate (**185**):** To a flame-dried 250-mL round-bottom flask equipped with a septum and under argon was added successively LiBr (2.92 g, 33.8 mmol, 2.6 equiv), MeCN (65.0 mL, (0.20 M)), Et<sub>3</sub>N (3.42 g, 4.70 mL, 33.8 mmol, 2.6 equiv) and triethylphosphonoacetate (6.98 g, 6.18 mL, 31.2 mmols, 2.4 equiv). The solution was stirred at room temperature for 5 min and *N*-cyclohexyl-4-formylbenzamide (**186**) (3.00g, 13.0 mmol, 1.0 equiv) was added portion wise at room temperature. The reaction was stirred at room temperature for 16 h. The reaction was quenched by addition of 30 mL of an aqueous saturated sodium carbonate (Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>) and was diluted with 30 mL of EtOAc. The biphasic mixture was transferred to a 250 mL extraction funnel and the layers were separated. The aqueous layer was extracted with EtOAc (2x) and the organic layers were combined and dried over anhydrous sodium sulphate (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>). The organic layer was then filtered over a sintered funnel and evaporated to dryness. The crude amide (*E* : *Z* ratio is > 20 : 1) was then purified by flash chromatography using a gradient of 20% EtOAc/Hexanes to 60% EtOAc/Hexanes and fractions containing **185** were concentrated to dryness. It resulted in a white powder (3.30 g, 84% Yield). **mp**: 175-176 °C; **R<sub>f</sub>**: 0.65 (60% EtOAc/Hexanes); **<sup>1</sup>H NMR** (CHCl<sub>3</sub>, 400 MHz): δ 7.79 (d, *J* = 8.5 Hz, 2H), 7.70 (d, *J* = 16.5 Hz, 1H), 7.58 (d, *J* = 8.5 Hz, 2H), 6.50 (d, *J* = 16.5 Hz, 1H), 6.02 (br d, *J* = 7.5 Hz, 1H), 4.29 (q, *J* = 7.0 Hz, 2H), 4.04-3.95 (m, 1H), 2.07-2.03 (m, 2H), 1.81-1.75 (m, 2H), 1.71-1.65 (m, 1H), 1.50-1.18 (m, 5H), 1.36 (t, *J* = 7.0 Hz, 3H); **<sup>13</sup>C NMR** (CHCl<sub>3</sub>, 100 MHz): δ 166.8, 165.9, 143.4, 137.2, 136.5, 128.2, 127.6, 120.1, 60.8, 49.0, 33.3, 25.7, 25.1, 14.4; **FTIR** (cm<sup>-1</sup>) (neat): 3285, 2937, 2855, 1712, 1627, 1541, 1309, 1174; **HRMS** (ESI, Pos): calcd for C<sub>18</sub>H<sub>24</sub>NO<sub>3</sub> [M+H]<sup>+</sup>: 302.1756 *m/z*, found: 302.1753 *m/z*.



**N-Cyclohexyladamantane-1-carboxamide (187):** Following **procedure B**, the crude amide was purified by trituration over a mixture of 5% Et<sub>2</sub>O/Hexanes for 1-2 h at room temperature. Then, the solids were filtrated over a Buchner funnel and the product (**187**) was isolated as a white powder (4.10 g, 76% Yield). **mp**: 195-196 °C; **R<sub>f</sub>**: 0.70 (30% EtOAc/Hexanes); **<sup>1</sup>H NMR** (CHCl<sub>3</sub>, 400 MHz): δ 5.42 (br d, *J* = 5.5 Hz, 1H), 3.83-3.73 (m, 1H), 2.06 (s, 3H), 1.93-1.85 (m, 8H), 1.78-1.59 (m, 9H), 1.45-1.33 (m, 2H), 1.24-1.07 (m, 3H); **<sup>13</sup>C NMR** (CHCl<sub>3</sub>, 100 MHz): δ 176.6, 47.2, 40.1, 38.9, 36.2, 32.8, 27.8, 25.3, 24.5; **FTIR** (cm<sup>-1</sup>) (neat): 3302, 2901, 2851, 1745, 1701, 1625, 1535, 1217; **HRMS** (ESI, Pos): calcd for C<sub>17</sub>H<sub>28</sub>NO [M+H]<sup>+</sup>: 262.2171 *m/z*, found: 262.2162 *m/z*.



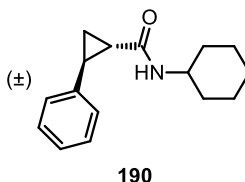
**N-Cyclohexylundec-10-ynamide (188):** Following **procedure B**, the crude amide was purified by flash chromatography over silica gel using a gradient of 10% EtOAc/Hexanes to 50% EtOAc/Hexanes and fractions containing **188** were concentrated to dryness. It resulted in a beige powder (2.81 g, 71% Yield). **mp**: 34-35 °C; **R<sub>f</sub>**: 0.40 (20% EtOAc/Hexanes); **<sup>1</sup>H NMR** (CHCl<sub>3</sub>, 400 MHz): δ 5.87 (br s, 1H), 3.81-3.69 (m, 1H), 2.20-2.14 (m, 4H), 1.94-1.86 (m, 3H), 1.74-1.21 (m, 17H), 1.21-1.07 (m, 3H); **<sup>13</sup>C NMR** (CHCl<sub>3</sub>, 100 MHz): δ 172.1, 84.3, 67.7, 47.9, 36.4, 32.8, 28.8 (2), 28.6, 28.3, 28.0, 25.6, 25.1, 24.5; **FTIR** (cm<sup>-1</sup>) (neat): 3308, 2929, 2855, 2237, 1631, 1544, 1450, 1251; **HRMS** (ESI, Pos): calcd for C<sub>17</sub>H<sub>30</sub>NO [M+H]<sup>+</sup>: 264.2327 *m/z*, found: 264.2324 *m/z*.



**N-Cyclohexyl-3-(3,4,5-trimethoxyphenyl)propionamide (189):**<sup>44</sup> Following **procedure B**, the crude amide was purified by flash chromatography over silica gel using a gradient of 30% EtOAc/Hexanes to 80% EtOAc/Hexanes and fractions containing **189** were concentrated to dryness. It resulted in a white powder (4.30 g, 67% Yield). **mp**: 163-164 °C; **R<sub>f</sub>**: 0.70 (90% EtOAc/Hexanes); **<sup>1</sup>H NMR** (CHCl<sub>3</sub>, 400 MHz): δ 6.43 (s, 2H), 5.25 (br s, 1H), 3.85 (s, 6H), 3.83 (s, 3H), 3.81-3.71 (m, 1H), 2.91 (t, *J* = 7.0 Hz, 2H), 2.43 (d, *J* = 7.0 Hz, 2H), 1.89-1.83 (m, 2H), 1.70-1.56 (m, 3H), 1.41 (m, 2H), 1.19-1.00 (m, 3H); **<sup>13</sup>C**

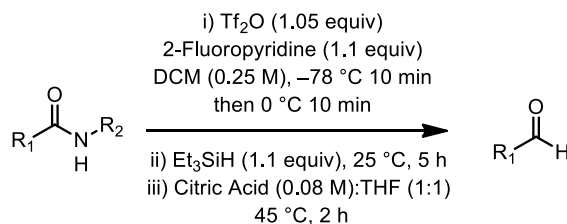
<sup>44</sup> (a) For characterization data, see: Backes, B. J.; Virgilio, A. A.; Ellman, J. A. *J. Am. Chem. Soc.* **1996**, *118*, 3055-3057.

**NMR** (CHCl<sub>3</sub>, 100 MHz):  $\delta$  170.6, 152.8, 136.4, 136.0, 104.9, 60.4, 55.7, 47.7, 38.6, 32.8, 31.9, 25.1, 24.3; **FTIR** (cm<sup>-1</sup>) (neat): 3290, 2930, 2853, 1639, 1589, 1541, 1508, 1454, 1420, 1237, 1126; **HRMS** (ESI, Pos): calcd for C<sub>18</sub>H<sub>28</sub>NO<sub>4</sub> [M+H]<sup>+</sup>: 322.2018 *m/z*, found: 322.2011 *m/z*.

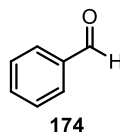


***trans*-N-Cyclohexyl-2-phenylcyclopropanecarboxamide (190)**: Following **procedure B**, the crude amide was purified by trituration over a mixture of 5% Et<sub>2</sub>O/Hexanes for 1-2 h at room temperature. Then, the solids were filtrated over a Buchner funnel and the product (**190**) was isolated as a white powder (1.10 g, 63% Yield). **mp**: 95-96 °C; **R<sub>f</sub>**: 0.65 (50% EtOAc/Hexanes); **<sup>1</sup>H NMR** (CHCl<sub>3</sub>, 400 MHz):  $\delta$  7.31-7.27 (m, 2H), 7.23-7.18 (m, 1H), 7.12-7.09 (m, 2H), 5.55 (br d, *J* = 7.0 Hz, 1H), 3.87-3.78 (m, 1H), 2.52-2.47 (m, 1H), 1.99-1.92 (m, 2H), 1.76-1.70 (m, 2H), 1.67-1.55 (m, 3H), 1.44-1.33 (m, 2H), 1.25-1.09 (m, 4H); **<sup>13</sup>C NMR** (CHCl<sub>3</sub>, 100 MHz):  $\delta$  170.3, 140.7, 128.1, 125.8, 125.6, 48.1, 33.0, 32.9, 26.7, 25.2, 24.5. (2), 15.6; **FTIR** (cm<sup>-1</sup>) (neat): 3282, 3064, 2930, 2854, 2634, 1547, 1450, 1349, 1230; **HRMS** (ESI, Pos): calcd for C<sub>16</sub>H<sub>22</sub>NO [M+H]<sup>+</sup>: 244.1701 *m/z*, found: 244.1685 *m/z*.

**Synthesis of aldehydes 174-197, 200, 202, 205-207 according to procedure C:**



**Procedure C:** To a flame-dried 50-mL round-bottom flask equipped with a septum was added the amide (2.0 mmol, 1.0 equiv). The amide was diluted with 8 mL of anhydrous dichloromethane (0.25 M) and 2-fluoropyridine (213.5 mg, 190  $\mu\text{L}$ , 2.2 mmol, 1.1 equiv) was added to the solution. The solution was then cooled to  $-78\text{ }^\circ\text{C}$  using an acetone/dry ice cooling bath and stirred for 5 min. Trifluoromethanesulfonic (triflic) anhydride ( $\text{Tf}_2\text{O}$ ) (592.0 mg, 353  $\mu\text{L}$ , 2.1 mmol, 1.05 equiv) was added dropwise *via* a syringe at  $-78\text{ }^\circ\text{C}$  and the reaction was stirred for 10 min. The solution was heated at  $0\text{ }^\circ\text{C}$  using a water/ice bath and the reaction was stirred for 10 min. Triethylsilane ( $\text{Et}_3\text{SiH}$ ) (255.8 mg, 352  $\mu\text{L}$ , 2.2 mmol, 1.1 equiv) was added dropwise at  $0\text{ }^\circ\text{C}$  and the reaction was stirred for 10 min. The solution was heated to room temperature and stirred for 5 h. Then, the septum was removed and 8 mL of an aqueous solution of citric acid (0.08 M) and 8 mL of THF were added to the flask. A reflux condenser was installed on the flask and the reaction was then heated to  $45\text{ }^\circ\text{C}$  and stirred for 2 h. The biphasic mixture was transferred to a separation funnel and the layers were separated. The aqueous layer was extracted with dichloromethane (2x) and the organic layers were combined. The organic layer was dried over anhydrous sodium sulphate ( $\text{Na}_2\text{SO}_4$ ), filtered over a sintered funnel and evaporated to dryness. **Note:** *Some synthesized aldehydes were found usually unstable when stored at room temperature on the bench over 1 or 2 days and showed decomposition by  $^1\text{H}$  NMR if no special storage precautions were taken. They should be kept under argon in the freezer ( $-20\text{ }^\circ\text{C}$ ) or use directly in a further reaction.*

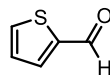


**Benzaldehyde (174):**<sup>45</sup> Following the **procedure C**, the crude aldehyde was purified by flash chromatography over silica gel using a gradient of 100% Hexanes to 15% EtOAc/Hexanes and fractions containing **174** were concentrated to dryness. It resulted in a translucent liquid (187.3 mg, 89% Yield). **Rr:** 0.65 (10% EtOAc/Hexanes);  **$^1\text{H}$  NMR** ( $\text{CHCl}_3$ , 400 MHz):  $\delta$  10.05 (s, 1H), 7.92-7.89 (m, 2H), 7.69-7.63 (m, 1H), 7.58-7.53 (m, 2H);  **$^{13}\text{C}$  NMR** ( $\text{CHCl}_3$ , 100 MHz):  $\delta$  193.2, 137.3, 135.3, 130.6, 129.8; **FTIR** ( $\text{cm}^{-1}$ )

<sup>45</sup> (a) For characterization data, see: Rezaeifard, A.; Jafarpour, M.; Kardan, G.; Amini, J. *Bioorg. Med. Chem.* **2007**, *15*, 3097-3101.

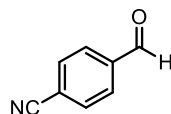


(neat): 3064, 2820, 2737, 1700, 1597, 1311, 1203; **HRMS** (ESI, Pos): calcd for  $C_7H_7O$   $[M+H]^+$ : 107.0497  $m/z$ , found 107.0493  $m/z$ .



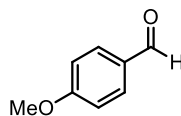
191

**Thiophene 2-carbaldehyde (191):**<sup>46</sup> Following the **procedure C**, the crude aldehyde was purified by flash chromatography over silica gel using a gradient of 100% Hexanes to 20% EtOAc/Hexanes and fractions containing **191** were concentrated to dryness. It resulted in a translucent oil (178.7 mg, 80% Yield). **R<sub>f</sub>**: 0.65 (20% EtOAc/Hexanes); **<sup>1</sup>H NMR** ( $CHCl_3$ , 400 MHz):  $\delta$  9.90 (s, 1H), 7.77-7.73 (m, 2H), 7.18 (dd,  $J = 4.0, 5.0$  Hz, 1H); **<sup>13</sup>C NMR** ( $CHCl_3$ , 100 MHz):  $\delta$  183.5, 144.4, 136.9, 135.6, 128.8; **FTIR** ( $cm^{-1}$ ) (neat): 3089, 2820, 1655, 1417, 1211; **HRMS** (ESI, Pos): calcd for  $C_5H_5OS$   $[M+H]^+$ : 113.0061  $m/z$ , found: 113.0059  $m/z$ .



192

**4-Formylbenzonitrile (192):**<sup>47</sup> Following the **procedure C**, the crude aldehyde was purified by flash chromatography over silica gel using a gradient of 100% Hexanes to 15% EtOAc/Hexanes and fractions containing **192** were concentrated to dryness. It resulted in a yellow solid (232.9 mg, 89% Yield). **mp**: 89-90 °C, litt:<sup>47</sup> 97-100 °C **R<sub>f</sub>**: 0.60 (10% EtOAc/Hexanes); **<sup>1</sup>H NMR** ( $CHCl_3$ , 400 MHz):  $\delta$  10.11 (s, 1H), 8.01 (d,  $J = 8.0$  Hz, 2H), 7.86 (d,  $J = 8.0$  Hz, 2H); **<sup>13</sup>C NMR** ( $CHCl_3$ , 100 MHz):  $\delta$  190.8, 138.8, 133.0, 130.0, 117.8, 117.7; **FTIR** ( $cm^{-1}$ ) (neat): 3094, 3047, 2846, 2745, 2229, 1704, 1608, 1572, 1386, 1296, 1202; **HRMS** (ESI, Pos): calcd for  $C_8H_6NO$   $[M+H]^+$ : 132.0449  $m/z$ , found 132.0449  $m/z$ .



193

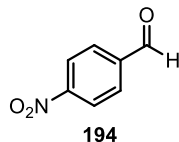
**para-Anisaldehyde (193):**<sup>48</sup> Following the **procedure C**, the crude aldehyde was purified by flash chromatography over silica gel using a gradient of 100% Hexanes to 15% EtOAc/Hexanes and fractions containing **193** were concentrated to dryness. It resulted in a translucent oil (245.0 mg, 90% Yield). **R<sub>f</sub>**: 0.80 (10% EtOAc/Hexanes); **<sup>1</sup>H NMR** ( $CHCl_3$ , 400 MHz):  $\delta$  9.89 (s, 1H), 7.88 (d,  $J = 9.0$  Hz, 2H), 7.84 (d,  $J = 9.0$  Hz, 2H), 3.90 (s, 3H);

<sup>46</sup> (a) For characterization data, see: Xi, B.; Nevalainen, V. *Tetrahedron Lett.* **2006**, *47*, 7133-7135.

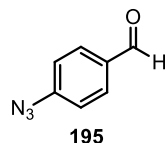
<sup>47</sup> (a) For characterization data, see: Kornblum, N.; Fifolt, M. J. *Tetrahedron* **1989**, *45*, 1311-1322.

<sup>48</sup> (a) For characterization data, see: Tanaka, H.; Chou, J.; Mine, M.; Kuroboshi, M. *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **2004**, *77*, 1745-1755.

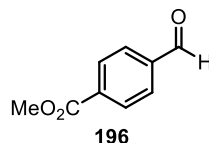
$^{13}\text{C}$  NMR ( $\text{CHCl}_3$ , 100 MHz):  $\delta$  190.5, 164.2, 131.6, 129.5, 114.0, 55.3; FTIR ( $\text{cm}^{-1}$ ) (neat): 3080, 1688, 1604, 1570, 1380, 1299; HRMS (ESI, Pos): calcd for  $\text{C}_8\text{H}_9\text{O}_2$   $[\text{M}+\text{H}]^+$ : 137.0603  $m/z$ , found 137.0600  $m/z$ .



**4-Nitrobenzaldehyde (194):**<sup>49</sup> Following the **procedure C**, the crude aldehyde was purified by flash chromatography over silica gel using a gradient of 100% Hexanes to 15% EtOAc/Hexanes and fractions containing **194** were concentrated to dryness. It resulted in a yellow solid (244.0 mg, 81% Yield). **mp**: 103-104 °C, litt:<sup>49</sup> 106-108 °C **Rf**: 0.30 (10% EtOAc/Hexanes);  $^1\text{H}$  NMR ( $\text{CHCl}_3$ , 400 MHz):  $\delta$  10.19 (s, 1H), 8.42 (d,  $J = 9.5$  Hz, 2H), 8.10 (d,  $J = 9.5$  Hz, 2H);  $^{13}\text{C}$  NMR ( $\text{CHCl}_3$ , 100 MHz):  $\delta$  190.0, 139.7, 130.1, 124.0; FTIR ( $\text{cm}^{-1}$ ) (neat) 3107, 2850, 1706, 1606, 1536, 1346, 1197; HRMS (ESI, Pos): calcd for  $\text{C}_7\text{H}_5\text{NO}_3$   $[\text{M}]^+$ : 151.0269  $m/z$ , found: 151.0277  $m/z$ .



**4-Azidobenzaldehyde (195):**<sup>50</sup> Following the **procedure C**, the crude aldehyde was purified by flash chromatography over silica gel using a gradient of 100% Hexanes to 15% EtOAc/Hexanes and fractions containing **195** were concentrated to dryness. It resulted in a yellow oil (244.0 mg, 89% Yield). **Rf**: 0.50 (10 % EtOAc/Hexanes);  $^1\text{H}$  NMR ( $\text{CHCl}_3$ , 400 MHz):  $\delta$  9.97 (s, 1H), 7.91 (d,  $J = 10.5$  Hz, 2H), 7.18 (d,  $J = 9.0$  Hz, 2H);  $^{13}\text{C}$  NMR ( $\text{CHCl}_3$ , 100 MHz):  $\delta$  191.0, 146.7, 133.6, 132.0, 119.9; FTIR ( $\text{cm}^{-1}$ ) (neat) 3301, 3288, 2117, 1698; HRMS (ESI, Pos): calcd for  $\text{C}_7\text{H}_6\text{N}_3\text{O}$   $[\text{M}+\text{H}]^+$ : 148.0511  $m/z$ , found: 148.0510  $m/z$ .



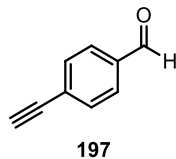
**Methyl 4-formylbenzoate (196):**<sup>51</sup> Following the **procedure C**, the crude aldehyde was purified by flash chromatography over silica gel using a gradient of 100% Hexanes to 20% EtOAc/Hexanes and fractions containing **196** were concentrated to dryness. It resulted in a white solid (294.2 mg, 90% Yield). **mp**: 54-55 °C, litt:<sup>51</sup> 50-51 °C; **Rf**: 0.40 (10%

<sup>49</sup> (a) For characterization data, see: Miao, C.-X.; He, L.-N.; Gao, J. *Synlett* **2009**, 3291-3294.

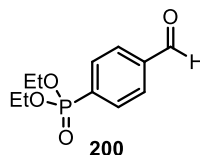
<sup>50</sup> (a) For characterization data, see: Spletstoser, J. T.; Flaherty, P. T.; Himes, R. H.; Georg, G. I. *J. Med. Chem.* **2004**, *47*, 6459-6465.

<sup>51</sup> (a) For characterization data, see: (a) Srogl, J.; Voltrova, S. *Org. Lett.* **2009**, *11*, 843-845. (b) Landesberg, J. M.; Slam, M. A.; Mandel, M. *J. Org. Chem.* **1981**, *46*, 5025-5027.

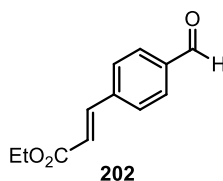
EtOAc/Hexanes);  $^1\text{H NMR}$  ( $\text{CHCl}_3$ , 400 MHz):  $\delta$  10.13 (s, 1H), 8.22 (d,  $J = 9.0$  Hz, 2H), 7.97 (d,  $J = 9.0$  Hz, 2H), 3.98 (s, 3H);  $^{13}\text{C NMR}$  ( $\text{CHCl}_3$ , 100 MHz):  $\delta$  191.3, 165.7, 138.8, 134.7, 129.9, 129.2, 52.2; **FTIR** ( $\text{cm}^{-1}$ ) (neat): 3021, 2963, 2888, 1720, 1683, 1280, 1202, 1106; **HRMS** (ESI, Pos): calcd for  $\text{C}_9\text{H}_9\text{O}_3$   $[\text{M}+\text{H}]^+$ : 165.0552  $m/z$ , found: 165.0544  $m/z$ .



**4-Ethynylbenzaldehyde (197):**<sup>52</sup> Following the **procedure C**, the crude aldehyde was purified by flash chromatography over silica gel using a gradient of 100% Hexanes to 10% EtOAc/Hexanes and fractions containing **197** were concentrated to dryness. It resulted in a yellow solid (243.9 mg, 94% Yield). **mp**: 59-60 °C, litt:<sup>52</sup> 87 °C; **R<sub>f</sub>**: 0.55 (10% EtOAc/Hexanes);  $^1\text{H NMR}$  ( $\text{CHCl}_3$ , 400 MHz):  $\delta$  10.04 (s, 1H), 7.87 (d,  $J = 7.0$  Hz, 2H), 7.65 (d,  $J = 7.0$  Hz, 2H), 3.22 (s, 1H);  $^{13}\text{C NMR}$  ( $\text{CHCl}_3$ , 100 MHz):  $\delta$  191.9, 136.3, 133.1, 129.9, 128.7, 83.1, 81.5; **FTIR** ( $\text{cm}^{-1}$ ) (neat): 3217, 2838, 2741, 2101, 1700, 1684, 1605, 1208; **HRMS** (ESI, Pos): calcd for  $\text{C}_9\text{H}_7\text{O}$   $[\text{M}+\text{H}]^+$ : 131.0497  $m/z$ , found: 131.0488  $m/z$ .



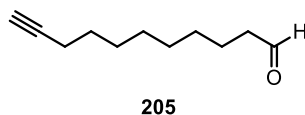
**Diethyl 4-formylbenzophosphonate (200):**<sup>53</sup> Following the **procedure C**, the crude aldehyde was purified by flash chromatography over silica gel using a gradient of 20% Hexanes/EtOAc to 100% EtOAc and fractions containing **200** were concentrated to dryness. It resulted in a translucent oil (307.1 mg, 64% Yield). **R<sub>f</sub>**: 0.40 (100% EtOAc);  $^1\text{H NMR}$  ( $\text{CHCl}_3$ , 400 MHz)  $\delta$  10.06 (s, 1H), 7.99-7.94 (m, 4H), 4.21-4.04 (m, 4H), 1.31 (t,  $J = 7.0$  Hz, 6H);  $^{13}\text{C NMR}$  ( $\text{CHCl}_3$ , 100 MHz)  $\delta$  191.7, 138.7 (d,  $J_{\text{C-P}} = 3.0$  Hz), 134.9 (d,  $J_{\text{C-P}} = 184.5$  Hz), 132.4 (d,  $J_{\text{C-P}} = 11.0$  Hz), 129.4 (d,  $J_{\text{C-P}} = 14.5$  Hz), 62.5 (d,  $J_{\text{C-P}} = 5.5$  Hz), 16.3 (d,  $J_{\text{C-P}} = 6.5$  Hz);  $^{31}\text{P NMR}$  ( $\text{CHCl}_3$ , 161.9 MHz)  $\delta$  16.69 **FTIR** ( $\text{cm}^{-1}$ ) (neat) 2985, 1707, 1242, 1219, 1015; **HRMS** (ESI, Pos) calcd for  $\text{C}_{11}\text{H}_{16}\text{O}_4\text{P}$   $[\text{M}+\text{H}]^+$ : 243.0786  $m/z$ , found 243.0773  $m/z$ .



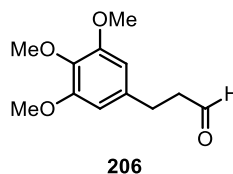
<sup>52</sup> (a) For characterization data, see: Wautelet, P.; Le Moigne, J.; Videva, V.; Turek, P. *J. Org. Chem.* **2003**, *68*, 8025-8036.

<sup>53</sup> (a) For characterization data, see: Morisue, M.; Haruta, N.; Kalita, D.; Kobuke, Y. *Chem. Eur. J.* **2006**, *12*, 8123-8135.

**Ethyl 3-(4-formylphenyl)-(E)-acrylate (202):**<sup>54</sup> Following the **procedure C**, the crude aldehyde was purified by flash chromatography over silica gel using a gradient of 100% Hexanes to 30% EtOAc/Hexanes and fractions containing **202** were concentrated to dryness. It resulted in a yellow oil (390.5 mg, 96% Yield). **R<sub>f</sub>**: 0.60 (25% EtOAc/Hexanes); **<sup>1</sup>H NMR** (CHCl<sub>3</sub>, 400 MHz): δ 10.03 (s, 1H), 7.90 (d, *J* = 8.5 Hz, 2H), 7.73-7.67 (m, 3H), 6.55 (d, *J* = 15.5 Hz, 1H), 4.28 (q, *J* = 7.5 Hz, 2H), 1.35 (t, *J* = 7.5 Hz, 3H); **<sup>13</sup>C NMR** (CHCl<sub>3</sub>, 100 MHz): δ 191.1, 166.0, 142.4, 139.7, 136.7, 129.8, 128.1, 121.1, 60.4, 13.9; **FTIR** (cm<sup>-1</sup>) (neat): 3384, 2981, 2827, 1694, 1637, 1603, 1310, 1201, 1165; **HRMS** (ESI, Pos): calcd for C<sub>12</sub>H<sub>13</sub>O<sub>3</sub> [M+H]<sup>+</sup>: 205.0865 *m/z*, found: 205.0861 *m/z*.



**Undec-10-yn-1-al (205):**<sup>55</sup> Following the **procedure C**, the crude aldehyde was purified by flash chromatography over silica gel using a gradient of 100% Hexanes to 10% EtOAc/Hexanes and fractions containing **205** were concentrated to dryness. It resulted in a translucent oil (238.0 mg, 72% Yield). **R<sub>f</sub>**: 0.70 (10% EtOAc/Hexanes); **<sup>1</sup>H NMR** (CHCl<sub>3</sub>, 400 MHz): δ 9.77 (t, *J* = 1.5 Hz, 1H), 2.43 (dt, *J* = 2.0, 7.5 Hz, 2H), 2.18 (dt, *J* = 3.0, 7.0 Hz, 2H), 1.95 (t, *J* = 2.5 Hz, 1H), 1.67-1.60 (m, 2H), 1.56-1.49 (m, 2H), 1.43-1.29 (m, 9H); **<sup>13</sup>C NMR** (CHCl<sub>3</sub>, 100 MHz): δ 203.3, 85.1, 68.5, 44.3, 29.6, 29.5, 29.3, 29.0, 28.8, 22.4, 18.8; **FTIR** (cm<sup>-1</sup>) (neat): 3294, 2929, 2856, 2720, 2117, 1723, 1463, 910; **HRMS** (ESI, Pos): calcd for C<sub>11</sub>H<sub>19</sub>O [M+H]<sup>+</sup>: 167.1436 *m/z*, found 167.1430 *m/z*.

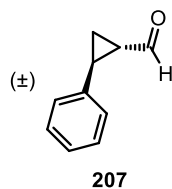


**3-(3,4,5-Trimethoxy-phenyl)-propan-1-al (206):**<sup>56</sup> Following the **procedure C**, the crude aldehyde was purified by flash chromatography over silica gel using a gradient of 100% Hexanes to 85% EtOAc/Hexanes and fractions containing **206** were concentrated to dryness. It resulted in a translucent oil (322.6 mg, 72% Yield). **R<sub>f</sub>**: 0.30 (60% EtOAc/Hexanes); **<sup>1</sup>H NMR** (CHCl<sub>3</sub>, 400 MHz): δ 9.83 (t, *J* = 1.0 Hz, 1H), 6.41 (s, 2H), 3.85 (s, 6H), 3.82 (s, 3H), 2.92-2.89 (m, 2H), 2.81-2.76 (m, 2H); **<sup>13</sup>C NMR** (CHCl<sub>3</sub>, 100 MHz): δ 201.6, 153.4, 136.5, 136.3, 105.3, 61.0, 56.2, 45.6, 28.6; **FTIR** (cm<sup>-1</sup>) (neat): 2937, 2838, 1721, 1588, 1506, 1456, 1420, 1236; **HRMS** (ESI, Pos): calcd for C<sub>12</sub>H<sub>17</sub>O<sub>4</sub> [M+H]<sup>+</sup>: 225.1127 *m/z*, found: 225.1117 *m/z*.

<sup>54</sup> (a) For characterization data, see: Zeitler, K. *Org. Lett.* **2006**, *8*, 637-640.

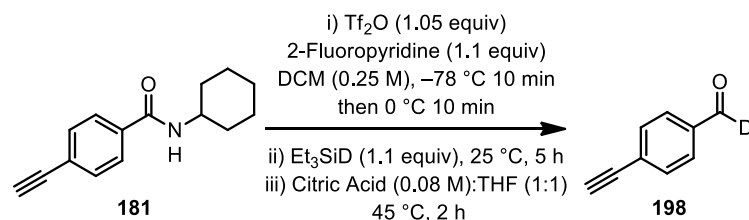
<sup>55</sup> (a) For characterization data, see: Hopf, H.; Krüger, A. *Chem. Eur. J.* **2000**, *7*, 4378-4385.

<sup>56</sup> (a) For characterization data, see: Bordron, J.; Commeiras, L.; Barbier, P.; Bourgarel-Rey, V.; Pasquier, E.; Vanthuyne, N.; Hubaud, J.-C.; Peyrot, V.; Parrain, J.-L. *Bioorg. Med. Chem.* **2004**, *14*, 5540-5548.



***trans*-2-Phenylcyclopropanecarbaldehyde (207):**<sup>57</sup> Following the **procedure C**, the crude aldehyde was purified by flash chromatography over silica gel using a gradient of 100% Hexanes to 10% EtOAc/Hexanes and fractions containing **207** were concentrated to dryness. It resulted in a translucent oil (244.4 mg, 84% Yield). **R<sub>f</sub>**: 0.70 (10% EtOAc/Hexanes); **<sup>1</sup>H NMR** (CHCl<sub>3</sub>, 400 MHz): δ 9.36 (d, *J* = 4.5 Hz, 1H), 7.34-7.24 (m, 3H), 7.16-7.13 (m, 2H), 2.65 (ddd, *J* = 5.0, 7.0, 11.0 Hz, 1H), 2.23-2.18 (m, 1H), 1.77 (dt, *J* = 5.0, 10.0 Hz, 1H), 1.57 (ddd, *J* = 5.0, 7.0, 10.0 Hz, 1H); **<sup>13</sup>C NMR** (CHCl<sub>3</sub>, 100 MHz): δ 200.1, 139.4, 129.1, 127.3, 126.7, 34.3, 27.0, 16.9; **FTIR** (cm<sup>-1</sup>) (neat) 3030, 2830, 2731, 1698, 1497, 1399; **HRMS** (ESI, Pos): calcd for C<sub>10</sub>H<sub>11</sub>O [M+H]<sup>+</sup>: 147.0810 *m/z*, found: 147.0811 *m/z*.

#### Synthesis of deuterated aldehyde **198** by reduction of amide **181** with Et<sub>3</sub>SiD



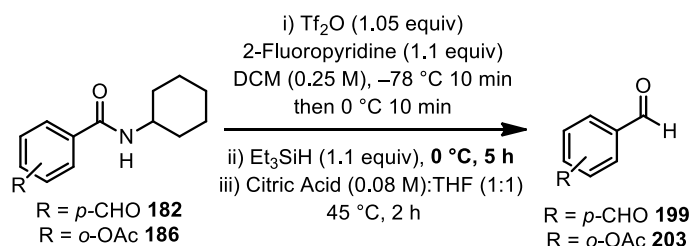
**4-Ethynylbenzaldehyde- $\alpha$ -d<sub>1</sub> (198):** To a flame-dried 50 mL round-bottom flask equipped with a septum was added *N*-Cyclohexyl-4-ethynylbenzamide (**181**) (454.3 mg, 2.0 mmol, 1.0 equiv). The amide was diluted with 8 mL of anhydrous dichloromethane (0.25M) and 2-fluoropyridine (213.5 mg, 190  $\mu$ L, 2.2 mmol, 1.1 equiv) was added to the solution. The solution was then cooled to  $-78$  °C using an acetone/dry ice cooling bath and stirred for 10 min. Trifluoromethanesulfonic (triflic) anhydride (Tf<sub>2</sub>O) (592.0 mg, 353  $\mu$ L, 2.1 mmol, 1.05 equiv) was added dropwise *via* a syringe at  $-78$  °C and the reaction was stirred for 10 min. The solution was heated at 0 °C using a water/ice bath and the reaction was stirred for 10 min. Triethyl(silane-d) (Et<sub>3</sub>SiD)<sup>58</sup> (257.6 mg, 350  $\mu$ L, 2.2 mmol, 1.1 equiv) was added dropwise at 0 °C and the reaction was stirred for 10 min. The solution was heated to room temperature and stirred for 5 h. Then, the septum was removed and 8 mL of an aqueous solution of citric acid (0.08 M) and 8 mL of THF were added to the flask. A reflux condenser was installed on the flask and the reaction was then heated to 45 °C and stirred for 2 h. The biphasic mixture was transferred to a separation funnel and the layers were

<sup>57</sup> (a) For characterization data, see: Cheeseman, M.; Davies, I. R.; Axe, P.; Johnson, A. L.; Bull, S. D. *Org. Biomol. Chem.* **2009**, *7*, 3537-3548.

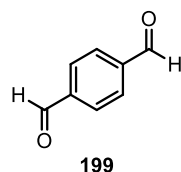
<sup>58</sup> (a) Triethyl(silane-d) was made according to literature procedures : Caseri, W.; Pregosin, P. S. *J. Organomet. Chem.* **1988**, *356*, 259-269.

separated. The aqueous layer was extracted with dichloromethane (2x) and the organic layers were combined. The organic layer was dried over anhydrous sodium sulphate ( $\text{Na}_2\text{SO}_4$ ), filtered over a sintered funnel and evaporated to dryness. The crude aldehyde was purified by flash chromatography over silica gel using a gradient of 100% Hexanes to 10% EtOAc/Hexanes and fractions containing **198** were concentrated to dryness. It resulted in a yellow solid (235.7 mg, 90% Yield). **mp**: 55-56 °C; **Rr**: 0.55 (10% EtOAc/Hexanes);  **$^1\text{H}$  NMR** ( $\text{CHCl}_3$ , 400 MHz):  $\delta$  7.87 (d,  $J = 7.0$  Hz, 2H), 7.65 (d,  $J = 7.0$  Hz, 2H), 3.22 (s, 1H);  **$^{13}\text{C}$  NMR** ( $\text{CHCl}_3$ , 100 MHz):  $\delta$  191.9 (t,  $J = 101.6$  Hz), 136.3 (t,  $J = 15.6$  Hz), 133.1, 129.9, 128.7, 83.1, 81.5; **FTIR** ( $\text{cm}^{-1}$ ) (neat): 3217, 2838, 2741, 2101, 1700, 1684, 1605, 1208; **HRMS** (ESI, Pos): calcd for  $\text{C}_9\text{H}_6\text{OD}$   $[\text{M}+\text{H}]^+$ : 132.0559  $m/z$ , found: 132.0551  $m/z$ .

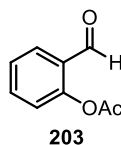
### Synthesis of aldehydes **199** and **203** by reduction of amides **182** and **186** at 0 °C for 5 h



To a flame-dried 50 mL round-bottom flask equipped with a septum was added the amide (2.0 mmol, 1.00 equiv) (**182** or **186**). The amide was diluted with 8 mL of anhydrous dichloromethane ((0.25 M) and 2-fluoropyridine (213.5 mg, 190  $\mu\text{L}$ , 2.2 mmol, 1.1 equiv) was added to the solution. The solution was then cooled to  $-78$  °C using an acetone/dry ice cooling bath and stirred for 10 min. Trifluoromethanesulfonic (triflic) anhydride ( $\text{Tf}_2\text{O}$ ) (592.0 mg, 353  $\mu\text{L}$ , 2.1 mmol, 1.05 equiv) was added dropwise *via* a syringe at  $-78$  °C and the reaction was stirred for 10 min. The solution was heated at  $0$  °C using a water/ice bath and the reaction was stirred for 10 min. Triethylsilane ( $\text{Et}_3\text{SiH}$ ) (255.8 mg, 352  $\mu\text{L}$ , 2.2 mmol, 1.1 equiv) was added dropwise at  $0$  °C and the reaction was stirred for 5 h. Then, the septum was removed and 8 mL of an aqueous solution of citric acid (0.08 M) and 8 mL of THF were added to the flask. A reflux condenser was installed on the flask and the reaction was then heated to  $45$  °C and stirred for 2 h. The biphasic mixture was transferred to a separation funnel and the layers were separated. The aqueous layer was extracted with dichloromethane (2x) and the organic layers were combined. The organic layer was dried over anhydrous sodium sulphate ( $\text{Na}_2\text{SO}_4$ ), filtered over a sintered funnel and evaporated to dryness.

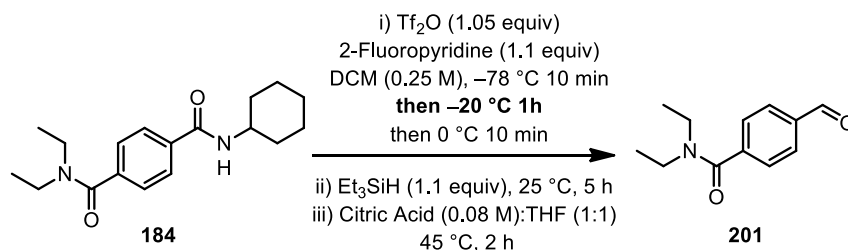


**Benzene 1,4-dicarbaldehyde (199):**<sup>59</sup> The crude aldehyde was purified by flash chromatography over silica gel using a gradient of 100% Hexanes to 15% EtOAc/Hexanes and fractions containing **199** were concentrated to dryness. It resulted in a white solid (225.9 mg, 84% Yield). **mp**: 113-114 °C, *litt.*<sup>59</sup> 114-115 °C **R<sub>f</sub>**: 0.60 (25% EtOAc/Hexanes); **<sup>1</sup>H NMR** (CHCl<sub>3</sub>, 400 MHz): δ 10.16 (s, 2H), 8.08 (s, 4H); **<sup>13</sup>C NMR** (CHCl<sub>3</sub>, 100 MHz): δ 191.1, 139.6, 129.8; **FTIR** (cm<sup>-1</sup>) (neat): 2865, 1685, 1498, 1385, 1300, 1197; **HRMS** (ESI, Pos): calcd for C<sub>12</sub>H<sub>10</sub>O<sub>3</sub> [M+H]<sup>+</sup>: 135.0446 *m/z*, found: 135.0434 *m/z*.



**Methyl 2-formylbenzoate (203):**<sup>60</sup> The crude aldehyde was purified by flash chromatography over silica gel using a gradient of 100% Hexanes to 15% EtOAc/Hexanes and fractions containing **203** were concentrated to dryness. It resulted in a translucent oil (273.5 mg, 84% Yield). **R<sub>f</sub>**: 0.75 (20% EtOAc/Hexanes); **<sup>1</sup>H NMR** (CHCl<sub>3</sub>, 400 MHz): δ 10.14 (s, 1H), 7.91 (dd, *J* = 1.5, 7.5 Hz, 1H), 7.69-7.64 (m, 1H), 7.45-7.41 (m, 1H), 7.21 (d, *J* = 8.5 Hz, 1H), 2.43 (s, 3H); **<sup>13</sup>C NMR** (CHCl<sub>3</sub>, 100 MHz): δ 188.4, 168.9, 151.1, 134.9, 131.0, 127.7, 126.1, 123.2, 20.5; **FTIR** (cm<sup>-1</sup>) (neat): 2859, 1767, 1697, 1604, 1369, 1191; **HRMS** (ESI, Pos) calcd for C<sub>9</sub>H<sub>8</sub>O<sub>3</sub> [M+H]<sup>+</sup>: 165.0552 *m/z*, found: 165.0550 *m/z*.

#### Synthesis of aldehyde **201** by activation of the amide **184** at -20 °C:



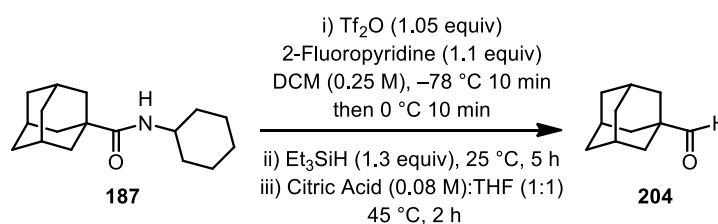
***N,N*-Diethyl-4-formylbenzamide (201):** To a flame-dried 50-mL round-bottom flask equipped with a septum was added *N'*-Cyclohexyl-*N,N*-diethylterephthalamide (**184**) (604.1 mg, 2.0 mmol, 1.0 equiv). The amide was diluted with 8 mL of anhydrous dichloromethane (0.25 M) and 2-fluoropyridine (213.5 mg, 190 μL, 2.2 mmol, 1.1 equiv) was added to the solution. The solution was then cooled to -78 °C using an acetone/dry ice cooling bath and stirred for 10 min. Trifluoromethanesulfonic (triflic) anhydride (Tf<sub>2</sub>O) (592.0 mg, 353 μL, 2.1 mmol, 1.05 equiv) was added dropwise *via* a syringe at -78 °C and the reaction was stirred for 10 min. The solution was slowly heated to -20 °C using an *i*-PrOH:H<sub>2</sub>O

<sup>59</sup> (a) For characterization data, see: Ghaffarzadeh, M.; Bolourtchian, M.; Gholamhosseni, M.; Mohsenzadeh, F. *Appl. Catal. A* **2007**, *333*, 131-135.

<sup>60</sup> (a) For characterization data, see: Briard, E.; Zoghbi, S. S.; Imaizumi, M.; Gourley, J. P.; Shetty, H. U.; Hong, J.; Cropley, V.; Fujita, M.; Innis, R. B.; Pike, V. W. *J. Med. Chem.* **2008**, *51*, 17-30.

(1:1)/dry ice cooling bath and stirred at  $-20\text{ }^{\circ}\text{C}$  for 1 h. The solution was then heated at  $0\text{ }^{\circ}\text{C}$  using a water/ice bath and the reaction was stirred for 10 min. Triethylsilane ( $\text{Et}_3\text{SiH}$ ) (255.8 mg,  $352\text{ }\mu\text{L}$ , 2.2 mmol, 1.1 equiv) was added dropwise at  $0\text{ }^{\circ}\text{C}$  and the reaction was stirred for 10 min. The solution was heated to room temperature and stirred for 5 h. The reaction was quenched by addition of 1 mL of a saturated aqueous solution of sodium bicarbonate ( $\text{NaHCO}_3$ ) and diluted with 8 mL of dichloromethane. The biphasic mixture was transferred to a separation funnel and the layers were separated. The aqueous layer was extracted with dichloromethane (2x) and the organic layers were combined. Then, the septum was removed and 8 mL of an aqueous solution of citric acid (0.08 M) and 8 mL of THF were added to the flask. A reflux condenser was installed on the flask and the reaction was then heated to  $45\text{ }^{\circ}\text{C}$  and stirred for 2 h. The biphasic mixture was transferred to a separation funnel and the layers were separated. The aqueous layer was extracted with dichloromethane (1x) and the organic layers were combined. The organic layer was dried over anhydrous sodium sulphate ( $\text{Na}_2\text{SO}_4$ ), filtered over a sintered funnel and evaporated to dryness. The crude aldehyde was purified by flash chromatography over silica gel using a gradient of 100% Hexanes to 70% EtOAc/Hexanes and fractions containing **201** were concentrated to dryness. It resulted in a translucent oil (388.9 mg, 95% Yield).  $^1\text{H NMR}$  ( $\text{CHCl}_3$ , 400 MHz)  $\delta$  10.07 (s, 1H), 7.94 (d,  $J = 8.0\text{ Hz}$ , 2H), 7.54 (d,  $J = 8.0\text{ Hz}$ , 2H), 3.58 (br q,  $J = 7.0\text{ Hz}$ , 2H), 3.24 (br q,  $J = 6.5\text{ Hz}$ , 2H), 1.29 (br t,  $J = 7.0\text{ Hz}$ , 3H), 1.13 (br t,  $J = 6.5\text{ Hz}$ , 3H);  $^{13}\text{C NMR}$  ( $\text{CHCl}_3$ , 100 MHz)  $\delta$  191.2, 169.4, 142.5, 136.1, 129.4, 126.5, 42.8, 38.9, 13.7, 12.4; **FTIR** ( $\text{cm}^{-1}$ ) (neat) 2974, 2936, 1702, 1627, 1594, 1432, 1287, 1219, 1095; **HRMS** (ESI, Pos) calcd for  $\text{C}_{18}\text{H}_{27}\text{N}_2\text{O}$  [ $\text{M}+\text{H}$ ] $^+$ : 206.1181  $m/z$ , found 206.1176  $m/z$ .

### Synthesis of aldehyde **204** by reduction of amide **181** with 1,3 equiv of $\text{Et}_3\text{SiH}$



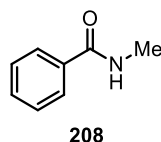
**Adamantane-1-carbaldehyde (3o):**<sup>61</sup> To a flame-dried 50 mL round-bottom flask equipped with a septum was added *N*-Cyclohexyladamantane-1-carboxamide (**187**) (522.4 mg, 2.0 mmol, 1.0 equiv). The amide was diluted with 8 mL of anhydrous dichloromethane (0.25M) and 2-fluoropyridine (213.5 mg,  $190\text{ }\mu\text{L}$ , 2.2 mmol, 1.1 equiv) was added to the solution. The solution was then cooled to  $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$  using an acetone/dry ice cooling bath and stirred for 10 min. Trifluoromethanesulfonic (triflic) anhydride ( $\text{Tf}_2\text{O}$ ) (592.0 mg,  $353\text{ }\mu\text{L}$ , 2.1 mmol, 1.05 equiv) was added dropwise *via* a syringe at  $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$  and the reaction was stirred for 10 min. The solution was heated at  $0\text{ }^{\circ}\text{C}$  using a water/ice bath and the reaction

<sup>61</sup> (a) For characterization data, see: (a) Quintanilla, E.; Dávalos, J. Z.; Abboud, J.-L. M.; Alcamí, M.; Cabildo, M. P.; Claramunt, R. M.; Elguero, J.; Mó, O.; Yáñez, M. *Chem. Eur. J.* **2005**, *11*, 1826-1832. (b) Wright, J. A.; Gaunt, M. J.; Spencer, J. B. *Chem. Eur. J.* **2006**, *12*, 949-955.

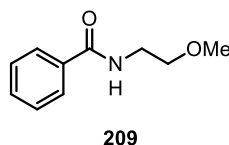


was stirred for 10 min. Triethylsilane (Et<sub>3</sub>SiH) (302.3 mg, 415  $\mu$ L, 2.6 mmol, 1.3 equiv) was added dropwise at 0 °C and the reaction was stirred for 10 min. The solution was heated to room temperature and stirred for 5 h. Then, the septum was removed and 8 mL of an aqueous solution of citric acid (0.08 M) and 8 mL of THF were added to the flask. A reflux condenser was installed on the flask and the reaction was then heated to 45 °C and stirred for 2 h. The biphasic mixture was transferred to a separation funnel and the layers were separated. The aqueous layer was extracted with dichloromethane (2x) and the organic layers were combined. The organic layer was dried over anhydrous sodium sulphate (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>), filtered over a sintered funnel and evaporated to dryness. The crude aldehyde was purified by flash chromatography over silica gel using a gradient of 100% Hexanes to 5% EtOAc/Hexanes and fractions containing **204** were concentrated to dryness. It resulted in a white powder (231.7 mg, 70% Yield). **mp**: 146-148 °C, litt.<sup>61</sup> **R<sub>f</sub>**: 0.65 (5% EtOAc/Hexanes); **<sup>1</sup>H NMR** (CHCl<sub>3</sub>, 400 MHz):  $\delta$  9.28(s, 1H), 2.04-2.00 (m, 3H), 1.77-1.65 (m, 12H); **<sup>13</sup>C NMR** (CHCl<sub>3</sub>, 100 MHz):  $\delta$  205.5, 44.4, 36.2, 35.5, 27.0; **FTIR** (cm<sup>-1</sup>) (neat) 2903, 2850, 2697, 1720, 1451, 1142; **HRMS** (ESI, Pos): calcd for C<sub>11</sub>H<sub>17</sub>O [M+H]<sup>+</sup>: 165.1279 *m/z*, found: 165.1275 *m/z*.

#### Synthesis of amides 208-211 following general procedures A or B (Schéma 140)



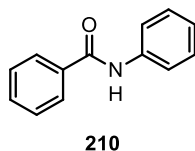
***N*-Methylbenzamide (208)**:<sup>62</sup> Following **procedure A**, the crude amide was purified by trituration over a mixture of 5% Et<sub>2</sub>O/Hexanes for 1-2 h at room temperature. Then, the solids were filtrated over a Buchner funnel and **208** was isolated as a white powder (4.87 g, 71% Yield). **mp**: 79-80 °C, litt mp.<sup>62</sup> 77 °; **R<sub>f</sub>**: 0.20 (50% EtOAc/Hexanes); **<sup>1</sup>H NMR** (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz):  $\delta$  7.81-7.74 (m, 2H), 7.50-7.37 (m, 3H), 6.54 (br. s, 1H), 3.00 (d, *J* = 5.0 Hz, 3H); **<sup>13</sup>C NMR** (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  168.5, 134.8, 131.5, 128.7(2), 127.0(2), 27.0; **FTIR** (neat) (cm<sup>-1</sup>) 3328, 3053, 1635, 1600, 1400, 1308, 1164; **HRMS** (ESI) calcd for C<sub>8</sub>H<sub>10</sub>NO [M+H]<sup>+</sup>: 136.0762, found 136.0760



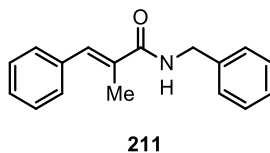
***N*-(2-Methoxyethyl)benzamide (209)**: Following **procedure A**, the crude amide was purified by flash chromatography over silica gel using a gradient of 30% EtOAc/Hexanes to 80% EtOAc/Hexanes and fractions containing **209** were concentrated to dryness. It resulted in a translucent oil which solidified to crystals in the freezer (2.45 g, 72% Yield). **mp**: 35-36 °C; **R<sub>f</sub>**: 0.20 (50% EtOAc/Hexanes); **<sup>1</sup>H NMR** (CHCl<sub>3</sub>, 400 MHz):  $\delta$  7.80-7.78

<sup>62</sup> (a) For characterization data, see: Talukdar, D.; Saika, L.; Thakur, A. J. *Synlett* **2011**, 1597-1601.

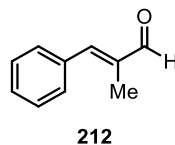
(m, 2H), 7.51-7.48 (m, 1H), 7.45-7.41 (m, 2H), 6.68 (br s, 1H), 3.68-3.64 (m, 2H), 3.58-3.55 (m, 2H), 3.39 (s, 3H);  $^{13}\text{C}$  NMR (CHCl<sub>3</sub>, 100 MHz):  $\delta$  167.2, 134.2, 131.1, 128.1, 126.6, 70.8, 58.4, 39.3; FTIR (cm<sup>-1</sup>) (neat): 3315, 3062, 2929, 2878, 1636, 1535, 1304, 1195, 1117; HRMS (ESI, Pos): calcd for C<sub>10</sub>H<sub>14</sub>NO<sub>2</sub> [M+H]<sup>+</sup>: 180.1025 *m/z*, found: 180.1022 *m/z*.



***N*-Phenylbenzamide (210):**<sup>63</sup> Following **procedure A**, the crude amide was purified by flash chromatography over silica gel using a gradient of 10% EtOAc/Hexanes to 70% EtOAc/Hexanes and fractions containing **210** were concentrated to dryness. It resulted in a white solid (5.12 g, 80% Yield). **mp**: 159-160 °C, litt mp:<sup>63</sup> 162-164 °C; **R<sub>f</sub>**: 0.30 (50% EtOAc/Hexanes);  $^1\text{H}$  NMR (CHCl<sub>3</sub>, 400 MHz):  $\delta$  7.82 (d, *J* = 8.0 Hz, 2H), 7.69 (s, 1H), 7.63 (d, *J* = 8.0 Hz, 2H), 7.49 (t, *J* = 7.0 Hz, 1H), 7.39 (t, *J* = 7.0 Hz, 2H), 7.28 (t, *J* = 8.0 Hz, 2H), 7.10 (t, *J* = 7.0 Hz, 1H). Characterization data corresponds to the literature data.<sup>63</sup>



***N*-Benzyl-2-methyl-3-phenylacrylamide (211):** Following **procedure B**, the crude amide was purified by trituration over a mixture of 5% EtOAc/Hexanes for 1-2 h at room temperature. Then, the solids were filtrated over a Buchner funnel and the product (**211**) was isolated as a white powder (1.85 g, 60% Yield). **mp**: 63-64 °C; **R<sub>f</sub>**: 0.50 (20% EtOAc/Hexanes);  $^1\text{H}$  NMR (CHCl<sub>3</sub>, 400 MHz):  $\delta$  7.42-7.30 (m, 11 H), 6.28 (br s, 1H), 4.61-4.59 (d, *J* = 6.0 Hz, 2H), 2.14 (s, 3H);  $^{13}\text{C}$  NMR (CHCl<sub>3</sub>, 100 MHz):  $\delta$  169.5, 138.4, 136.1, 134.2, 131.9, 129.4, 128.8, 128.4, 128.0, 127.9, 127.6, 44.1, 14.4; FTIR (cm<sup>-1</sup>) (neat): 3334, 3030, 2920, 1654, 1608, 1531, 1283, 1011; HRMS (ESI, Pos): calcd for C<sub>17</sub>H<sub>18</sub>NO [M+H]<sup>+</sup>: 252.1388 *m/z*, found: 252.1386 *m/z*.

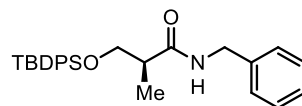


**(*E*)- $\alpha$ -Methyl-cinnamaldehyde (212):**<sup>64</sup> Following the **procedure C**, the crude aldehyde was purified by flash chromatography over silica gel using a gradient of 100% Hexanes to 10% EtOAc/Hexanes and fractions containing **212** were concentrated to dryness. It resulted in a translucent oil (266.7 mg, 92% Yield). **R<sub>f</sub>**: 0.70 (10% EtOAc/Hexanes);  $^1\text{H}$  NMR

<sup>63</sup> (a) For characterization data, see: Han, K.-J.; Tae, B. S.; Kim, M. *Org. Prep. Proc. Int.* **2005**, *37*, 198-203.

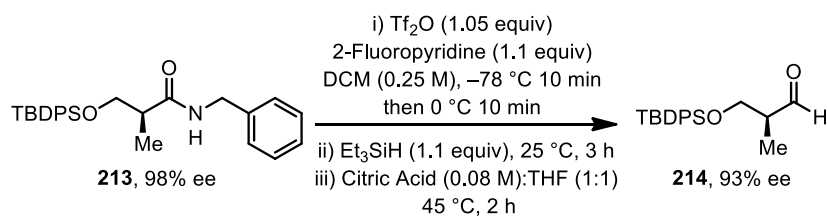
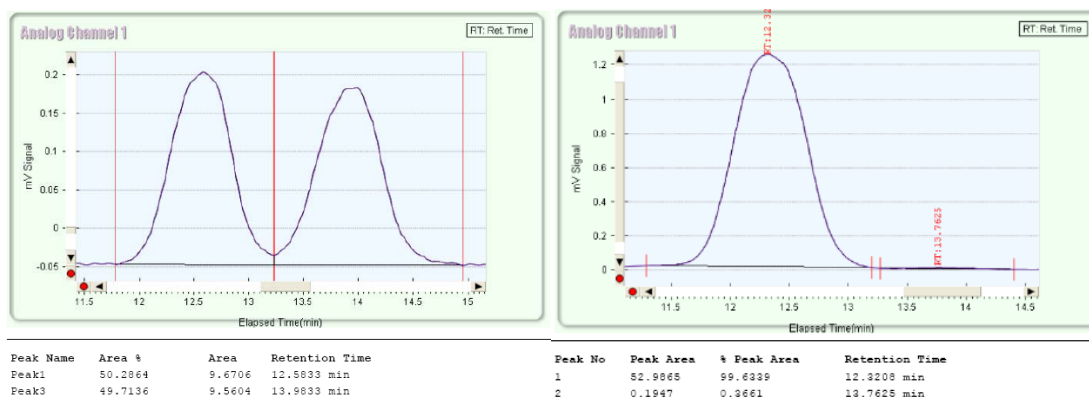
<sup>64</sup> (a) For characterization data, see: Yamada, T.; Sakaguchi, S.; Ishii, Y. *J. Org. Chem.* **2005**, *70*, 5471-5474.

(CHCl<sub>3</sub>, 400 MHz):  $\delta$  9.62 (s, 1H), 7.58-7.56 (m, 2H), 7.50-7.41 (m, 3H), 7.30 (s, 1H), 2.11 (s, 3H); <sup>13</sup>C NMR (CHCl<sub>3</sub>, 100 MHz):  $\delta$  195.2, 149.5, 138.0, 134.8, 129.7, 129.2, 128.4, 10.6; FTIR (cm<sup>-1</sup>) (neat): 3335, 3055, 2714, 1677, 1621, 1449, 1187; HRMS (ESI, Pos): calcd for C<sub>10</sub>H<sub>11</sub>O [M+H]<sup>+</sup>: 147.0810 *m/z*, found: 147.0801 *m/z*.



**217**, 98% ee

**(2S)-N-Benzyl-3-[[*tert*-butyl(diphenyl)silyl]oxy]-2-methylpropanamide (213):** Following **procedure B**, the crude amide was purified by flash chromatography over silica gel using a gradient of 10% EtOAc/Hexanes to 50% EtOAc/Hexanes and fractions containing **213** were concentrated to dryness. It resulted in a white powder (7.40 g, 68% Yield). **mp**: 45-46 °C; SFC analysis of the product on a chiral stationary phase (Chiralpak ADH 10 cm, 7% MeOH, 20 min, 3 mL/min, 150 bar, 40 °C isotherm) (*S*)-**213** tr = 12.5 min, (*R*)-**213** tr = 13.9 min;  $[\alpha]_D^{20}$ : +14.1 (*c* 1.37, CHCl<sub>3</sub>), **R<sub>f</sub>**: 0.70 (20 % EtOAc/Hexanes); <sup>1</sup>H NMR (CHCl<sub>3</sub>, 400 MHz):  $\delta$  7.64-7.60 (m, 4H), 7.48-7.28 (m, 11H), 6.68 (br s, 1H), 4.56-4.45 (m, 2H), 3.81-3.73 (m, 2H), 2.56-2.48 (m, 1H), 1.15 (dd, *J* = 2.0, 7.0 Hz, 3H), 1.00 (s, 9H); <sup>13</sup>C NMR (CHCl<sub>3</sub>, 100 MHz):  $\delta$  175.1, 138.8, 136.0, 135.9, 133.3, 133.2, 130.3, 129.1, 128.4, 128.2, 127.8, 66.6, 44.0, 43.5, 27.2, 19.5, 14.1; FTIR (cm<sup>-1</sup>) (neat): 3301, 2910, 2835, 1656, 1540, 1221; HRMS (ESI, Pos): calcd for C<sub>26</sub>H<sub>38</sub>NO<sub>2</sub>Si [M+H]<sup>+</sup>: 432.2359 *m/z*, found: 432.2363 *m/z*.

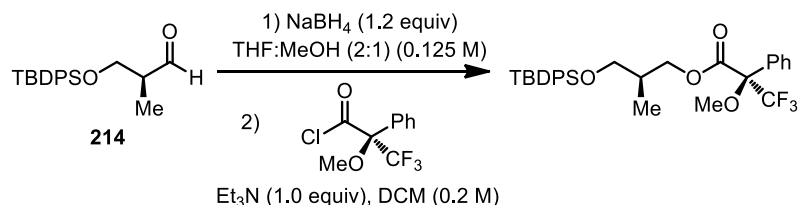


**(2S)-3-[[*tert*-butyl(diphenyl)silyl]oxy]-2-methylpropanal (214):**<sup>65</sup> To a flame-dried 50-mL round-bottom flask equipped with a septum was added (*S*)-*N*-Benzyl-3-[[*tert*-

<sup>65</sup> (a) For characterization data, see: Wipf, P.; Xiao, J. *Org. Lett.* **2005**, *7*, 103-106.

butyl(diphenyl)silyl]oxy}-2-methylpropanamide (**213**) (862.3 mg, 2.0 mmol, 1.0 equiv). The amide was diluted with 8 mL of anhydrous dichloromethane (0.25 M) and 2-fluoropyridine (213.5 mg, 190  $\mu$ L, 2.2 mmol, 1.1 equiv) was added to the solution. The solution was then cooled to  $-78$  °C using an acetone/dry ice cooling bath and stirred for 10 min. Trifluoromethanesulfonic (triflic) anhydride (Tf<sub>2</sub>O) (592.0 mg, 353  $\mu$ L, 2.1 mmols, 1.05 equiv) was added dropwise *via* a syringe at  $-78$  °C and the reaction was stirred for 10 min. The solution was heated at 0 °C using a water/ice bath and the reaction was stirred for 10 min. Triethylsilane (Et<sub>3</sub>SiH) (255.8 mg, 352  $\mu$ L, 2.2 mmol, 1.1 equiv) was added dropwise at 0 °C and the reaction was stirred for 10 min. The solution was heated to room temperature and stirred for 3 h. Then, 8 mL of an aqueous solution of citric acid (0.08 M) was added to the solution and the reaction was stirred for 10 min. The biphasic mixture was transferred to a separation funnel and the layers were separated. The aqueous layer was extracted with dichloromethane (2x) and the organic layers were combined. The organic layer was dried over anhydrous sodium sulphate (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>), filtered over a sintered funnel and evaporated to dryness. The crude aldehyde was purified by flash chromatography over silica gel using an isocratic mixture of 3% EtOAc/Hexanes and fractions containing **214** were concentrated to dryness. It resulted in a translucent oil (450.2 mg, 70% Yield). **R<sub>f</sub>**: 0.75 (10% EtOAc/Hexanes); [ $\alpha$ ]<sub>D</sub><sup>25</sup>: +22.2 (*c* 3.74, CHCl<sub>3</sub>), litt.<sup>65</sup> +24.4 (*c* 1.28, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>), litt.<sup>66</sup> +20.0 (*c* 2.42, CHCl<sub>3</sub>); <sup>1</sup>H NMR (CHCl<sub>3</sub>, 400 MHz):  $\delta$  9.80 (d, *J* = 2.0 Hz, 1H), 7.69-7.67 (m, 4H), 7.50-7.40 (m, 6H), 3.96-3.86 (m, 2H), 2.64-2.56 (m, 1H), 1.13 (d, *J* = 7.0 Hz, 3H), 1.07 (s, 9H); <sup>13</sup>C NMR (CHCl<sub>3</sub>, 100 MHz):  $\delta$  204.1, 135.2, 132.8, 129.5, 127.0, 63.8, 48.5, 26.4, 18.9, 10.0; FTIR (cm<sup>-1</sup>) (neat): 2931, 2857, 1736, 1472, 1427, 1110; HRMS (ESI, Pos): calcd for C<sub>20</sub>H<sub>27</sub>O<sub>2</sub>SiNa [M+Na]<sup>+</sup>: 349.1600 *m/z*, found 349.1587 *m/z*.

#### Enantiomeric excess determination *via* reduction of **214** and Mosher ester formation:



**Note:** The following reactions were performed on the racemic and enantioenriched aldehyde **214**.

To a flame-dried 100 mL round-bottom flask equipped with a septum was added (2*S*)-3-{{*tert*-butyl(diphenyl)silyl]oxy}-2-methylpropanal (**214**) (557 mg, 1.71 mmol, 1.0 equiv). The aldehyde was diluted with a (0.125M) 2:1 mixture of THF (6.83 mL, 0.25 M) and MeOH (3.41 mL, 0.50 M) and was cooled to 0 °C. Then, NaBH<sub>4</sub> (77.5 mg, 2.05 mmol, 1.2 equiv) was added portionwise at 0 °C and the resulting solution was stirred at 0 °C for 1 h and heated to room temperature over 12 h. The mixture was then quenched by addition of

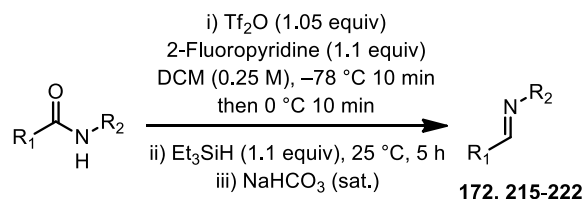
<sup>66</sup> (a) For characterization data, see: Ferrié, L.; Reymond, S.; Capdevielle, P.; Cossy, J. *Org. Lett.* **2006**, *8*, 3441-3443.

a saturated aqueous solution of  $\text{NH}_4\text{Cl}$  and the mixture was diluted with DCM (50 mL). The mixture was transferred to a 125 mL extraction funnel and the layers were separated. The aqueous layer was extracted with dichloromethane (2x) and the organic layers were combined. The organic layer was dried over anhydrous sodium sulphate ( $\text{Na}_2\text{SO}_4$ ), filtered over a sintered funnel and evaporated to dryness. It resulted in a translucent oil (443.1 mg, 77% Yield). **R<sub>r</sub>**: 0.40 (10% EtOAc/Hexanes);  $[\alpha]_{\text{D}}^{20}$ : +6.1 ( $c = 0.933$ ,  $\text{CHCl}_3$ ), litt:<sup>67</sup> +5.8 ( $c = 1.25$ ,  $\text{CHCl}_3$ ), litt:<sup>68</sup> (*ent*)-Alcohol at 94 %ee : -6.0 ( $c = 1.50$ ,  $\text{CHCl}_3$ ); **<sup>1</sup>H NMR** ( $\text{CHCl}_3$ , 400 MHz):  $\delta$  7.70 (d,  $J = 9.5$  Hz, 4.0 H), 7.50-7.40 (m, 6H), 3.75 (dd,  $J = 4.5, 10.0$  Hz, 1H), 3.70 (d,  $J = 5.5$  Hz, 2H), 3.62 (dd,  $J = 7.5, 10$  Hz, 1H), 2.45 (br s, 1H), 2.08-1.97 (m, 1H), 1.08 (s, 9H), 0.85 (d,  $J = 7.5$  Hz, 3H); **<sup>13</sup>C NMR** ( $\text{CHCl}_3$ , 100 MHz):  $\delta$  135.3 (2), 132.9 (2), 129.5, 127.5, 68.2, 67.1, 37.1, 26.6, 18.9, 12.9; **FTIR** ( $\text{cm}^{-1}$ ) (neat): 3385, 2930, 2858, 1472, 1427, 1111, 1039; **HRMS** (ESI, Pos): calcd for  $\text{C}_{20}\text{H}_{29}\text{O}_2\text{Si}$   $[\text{M}+\text{H}]^+$ : 329.1937  $m/z$ , found 329.1928  $m/z$ .

To a flame-dried 10 mL round-bottom flask equipped with a septum was added the alcohol (50 mg, 0.152 mmol, 1.0 equiv). The alcohol was diluted with DCM (761  $\mu\text{L}$ , 0.2 M) and  $\text{Et}_3\text{N}$  (15.40 mg, 21.2  $\mu\text{L}$ , 0.152 mmol, 1.0 equiv) was added to the flask. Then, (2*S*)-3,3,3-trifluoro-2-methoxy-2-phenylpropanoyl chloride (38.39 mg, 0.152 mmol, 1.0 equiv) was added to the solution and the reaction was stirred at room temperature for 1 h. The solution was then quenched by addition of an aqueous saturated solution of  $\text{Na}_2\text{CO}_3$  and was diluted with DCM (5 mL). The mixture was transferred to a 60 mL extraction funnel and the layers were separated. The aqueous layer was extracted with dichloromethane (2x) and the organic layers were combined. The organic layer was washed with aqueous HCl 1N and dried over anhydrous sodium sulphate ( $\text{Na}_2\text{SO}_4$ ), filtered over a sintered funnel and evaporated to dryness. It resulted in a translucent oil. The diastereoisomeric mixture of the racemic and enantioenriched Mosher ester were analyzed by <sup>1</sup>H NMR and revealed a 93 %ee for the titled compound (%ee were determined using the diastereotopic protons  $\alpha$  to O-C(=O)-R).

## Imine and iminium synthesis

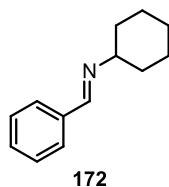
### Synthesis of imines 172, 214-222 according to procedure D:



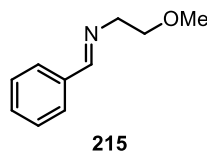
<sup>67</sup> (a) For characterization data, see: Guan, Y.; Wu, J.; Sun, L.; Dai, W.-M. *J. Org. Chem.* **2007**, *72*, 4953-4960.

<sup>68</sup> (a) (*ent*)-Alcohol : Van Zijl, A. W.; López, F.; Minnaard, A. J.; Feringa, B. L. *J. Org. Chem.* **2007**, *72*, 2558-2563.

**Procedure D:** To a flame-dried 50-mL round-bottom flask equipped with a septum was added the amide (2.0 mmol, 1.0 equiv). The amide was diluted with 8 mL of anhydrous dichloromethane (0.25M) and 2-fluoropyridine (213.5 mg, 190  $\mu$ L, 2.2 mmols, 1.1 equiv) was added to the solution. The solution was then cooled to  $-78$   $^{\circ}$ C using an acetone/dry ice cooling bath and stirred for 10 min. Trifluoromethanesulfonic (triflic) anhydride ( $\text{Tf}_2\text{O}$ ) (592.0 mg, 353  $\mu$ L, 2.1 mmol, 1.05 equiv) was added dropwise *via* a syringe at  $-78$   $^{\circ}$ C and the reaction was stirred for 10 min. The solution was heated at  $0$   $^{\circ}$ C using a water/ice bath and the reaction was stirred for 10 min. Triethylsilane ( $\text{Et}_3\text{SiH}$ ) (255.8 mg, 352  $\mu$ L, 2.2 mmol, 1.1 equiv) was added dropwise at  $0$   $^{\circ}$ C and the reaction was stirred for 10 min. The solution was heated to room temperature and stirred for 5 h. The reaction was quenched by addition of 1 mL of a saturated aqueous solution of sodium bicarbonate ( $\text{NaHCO}_3$ ) and diluted with 8 mL of dichloromethane. The biphasic mixture was transferred to a separation funnel and the layers were separated. The aqueous layer was extracted with dichloromethane (2x) and the organic layers were combined. The organic layer was dried over anhydrous sodium sulphate ( $\text{Na}_2\text{SO}_4$ ), filtered over a sintered funnel and evaporated to dryness. The crude imine was purified by evaporation of the 2-fluoropyridine and silane residues in a vacuum oven (1-5 mmHg) at  $50$   $^{\circ}$ C for 4 h. **Note:** *The pure imines were then stored in the freezer ( $-20$   $^{\circ}$ C) under argon.*



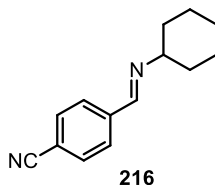
**Benzylidenecyclohexylamine (172):**<sup>69</sup> Following the **procedure D**, the imine **172** was isolated as a yellow oil (301.7 mg, 81% Yield).  $^1\text{H NMR}$  ( $\text{CHCl}_3$ , 400 MHz):  $\delta$  8.34 (s, 1H), 7.78-7.76 (m, 2H), 7.44-7.42 (m, 3H), 3.27-3.20 (m, 1H), 1.89-1.84 (m, 2H), 1.79-1.58 (m, 5H), 1.45-1.26 (m, 3H);  $^{13}\text{C NMR}$  ( $\text{CHCl}_3$ , 100 MHz):  $\delta$  159.2, 130.9, 129.0, 128.6, 70.3, 34.7, 26.0, 25.2; **FTIR** ( $\text{cm}^{-1}$ ) (neat): 2926, 2852, 1642, 1449, 1217, 964; **HRMS** (ESI, Pos): calcd for  $\text{C}_{13}\text{H}_{18}\text{N}$  [ $\text{M}+\text{H}$ ] $^+$ : 188.1439  $m/z$ , found: 188.1431  $m/z$



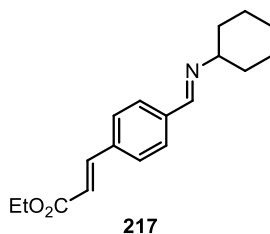
**Benzylidene-(2-methoxyethyl)amine (215):** Following the **procedure D**, the imine **215** was isolated as a yellow oil (250.1 mg, 78% Yield).  $^1\text{H NMR}$  ( $\text{CHCl}_3$ , 400 MHz):  $\delta$  8.34 (s, 1H), 7.78-7.76 (m, 2H), 7.45-7.42 (m, 3H), 3.83 (t,  $J = 5.5$  Hz, 2H), 3.73 (t,  $J = 5.5$  Hz, 2H), 3.41 (s, 3H);  $^{13}\text{C NMR}$  ( $\text{CHCl}_3$ , 100 MHz):  $\delta$  163.2, 136.5, 131.1, 129.0, 128.6, 72.6,

<sup>69</sup> (a) For characterization data, see: Naeimi, H.; Salimi, F.; Rabiei, K. *J. Mol. Catal. A* **2006**, *260*, 100-104.

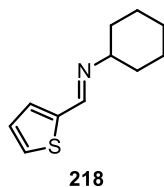
61.6, 59.4; **FTIR** ( $\text{cm}^{-1}$ ) (neat) 2887, 1647, 1450, 1121; **HRMS** (ESI, Pos): calcd for  $\text{C}_{10}\text{H}_{14}\text{NO}$   $[\text{M}+\text{H}]^+$ : 164.1075  $m/z$ , found: 164.1065  $m/z$ .



**4-[(E)-((Cyclohexylimino)methyl)benzonitrile (216):** Following the **procedure D**, the imine **216** was isolated as an orange oil (374.0 mg, 88% Yield).  **$^1\text{H}$  NMR** ( $\text{CHCl}_3$ , 400 MHz):  $\delta$  8.35 (s, 1H), 7.86 (br d,  $J = 7.5$  Hz, 2H), 7.71 (d,  $J = 8.5$  Hz, 2H), 3.33-3.26 (m, 1H), 1.91-1.85 (m, 2H), 1.78-1.57 (m, 5H), 1.45-1.24 (m, 3H);  **$^{13}\text{C}$  NMR** ( $\text{CHCl}_3$ , 100 MHz):  $\delta$  156.8, 140.7, 132.5, 128.6, 118.8, 113.7, 70.2, 34.3, 25.7, 24.7; **FTIR** ( $\text{cm}^{-1}$ ) (neat): 2928, 2854, 2227, 1642, 1449, 1299, 833; **HRMS** (ESI, Pos): calcd for  $\text{C}_{14}\text{H}_{17}\text{N}_2$   $[\text{M}+\text{H}]^+$ : 213.1392  $m/z$ , found: 213.1390  $m/z$ .



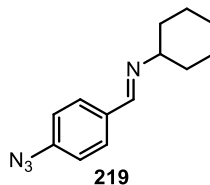
**(E)-Ethyl 3-{4-[(E)-(cyclohexylimino)methyl]phenyl}acrylate (217):** Following the **procedure D**, the imine **217** was isolated as a yellow solid (545.0 mg, 96% Yield). **mp**: 37-38  $^{\circ}\text{C}$ ;  **$^1\text{H}$  NMR** ( $\text{CHCl}_3$ , 400 MHz):  $\delta$  8.33 (s, 1H), 7.76 (d,  $J = 8.5$  Hz, 2H), 7.70 (d,  $J = 16.5$  Hz, 1H), 7.57 (d,  $J = 8.5$  Hz, 2H), 6.49 (d,  $J = 16.5$  Hz, 1H), 4.29 (q,  $J = 7.0$  Hz, 2H), 3.27-3.20 (m, 1H), 1.88-1.56 (m, 7H), 1.45-1.26 (m, 3H), 1.36 (t,  $J = 7.0$  Hz, 3H);  **$^{13}\text{C}$  NMR** ( $\text{CHCl}_3$ , 100 MHz):  $\delta$  167.3, 158.2, 144.2, 138.6, 136.7, 128.9, 128.6, 119.5, 70.5, 61.0, 34.7, 26.0, 25.2, 14.7; **FTIR** ( $\text{cm}^{-1}$ ) (neat): 3130, 2984, 2928, 1712, 1637, 1309, 1174; **HRMS** (ESI, Pos): calcd for  $\text{C}_{18}\text{H}_{24}\text{NO}_2$   $[\text{M}+\text{H}]^+$ : 286.1806  $m/z$ , found 286.1789  $m/z$ .



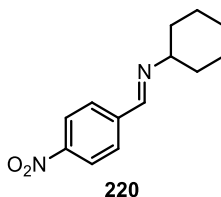
**(E)-N-(Thiophen-2-ylmethylene)cyclohexanamide (218):**<sup>70</sup> Following the **procedure D**, the imine **218** was isolated as a yellow oil (329.4 mg, 85% Yield).  **$^1\text{H}$  NMR** ( $\text{CHCl}_3$ , 400 MHz):  $\delta$  8.42 (s, 1H), 7.39 (d,  $J = 5.0$  Hz, 1H), 7.30-7.29 (m, 1H), 7.07 (dd,  $J = 3.5, 5.0$  Hz, 1H), 3.22-3.14 (m, 1H), 1.87-1.54 (m, 7H), 1.42-1.23 (m, 3H);  **$^{13}\text{C}$  NMR** ( $\text{CHCl}_3$ , 100

<sup>70</sup> (a) For characterization data, see: Adrio, L. A.; Antelo, J. M.; Fernández, A.; Pereira, M. T.; Tato, M.; Vila, J. M. *Z. Anorg. Allg. Chem.* **2007**, 633, 734-740.

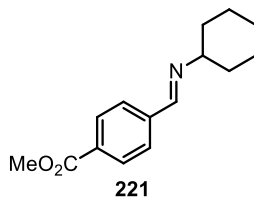
MHz):  $\delta$  151.9, 143.1, 130.1, 128.5, 127.4, 69.8, 34.5, 25.8, 25.0; **FTIR** ( $\text{cm}^{-1}$ ) (neat): 2927, 2853, 1632, 1449, 1432, 1215, 1074; **HRMS** (ESI, Pos): calcd for  $\text{C}_{11}\text{H}_{16}\text{NS}$   $[\text{M}+\text{H}]^+$ : 194.1003  $m/z$ , found 194.0992  $m/z$ .



***N*-[(1*E*)-(4-Azidophenyl)methylene]cyclohexanamide (219)**: Following the **procedure D**, the imine **219** was isolated as a red oil (400.1 mg, 88% Yield). **<sup>1</sup>H NMR** ( $\text{CHCl}_3$ , 400 MHz):  $\delta$  8.29 (s, 1H), 7.74 (d,  $J = 8.5$  Hz, 2H), 7.06 (d,  $J = 8.5$  Hz, 2H), 3.24-3.17 (m, 1H), 1.88-1.83 (m, 2H), 1.77-1.68 (m, 3H), 1.64-1.55 (m, 2H), 1.44-1.25 (m, 3H); **<sup>13</sup>C NMR** ( $\text{CHCl}_3$ , 75 MHz):  $\delta$  157.6, 142.2, 134.0, 130.0, 119.4, 70.3, 34.8, 26.1, 25.2; **FTIR** ( $\text{cm}^{-1}$ ) (neat): 2926, 2852, 2115, 1638, 1602, 1504, 1281, 828; **HRMS** (ESI, Pos): calcd for  $\text{C}_{13}\text{H}_{17}\text{N}_4$   $[\text{M}+\text{H}]^+$ : 229.1453  $m/z$ , found: 229.1439  $m/z$ .

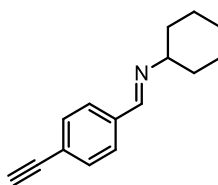


***N*-[(1*E*)-(4-Nitrophenyl)methylene]cyclohexanamide (220)**: Following the **procedure D**, the imine **220** was isolated as an orange solid (386.0 mg, 84% Yield). **mp**: 38-39 °C; **<sup>1</sup>H NMR** ( $\text{CHCl}_3$ , 400 MHz):  $\delta$  8.41(s, 1H), 8.28 (d,  $J = 12.5$  Hz, 2H), 7.91 (d,  $J = 12.5$  Hz, 2H), 3.35-3.26 (m, 1H), 1.91-1.84 (m, 2H), 1.80-1.69 (m, 3H), 1.67-1.58 (m, 2H), 1.46-1.29 (m, 3H); **<sup>13</sup>C NMR** ( $\text{CHCl}_3$ , 75 MHz):  $\delta$  157.1, 149.6, 143.0, 129.5, 124.6, 70.9, 35.0, 26.4, 25.4; **FTIR** ( $\text{cm}^{-1}$ ) (neat): 2927, 2853, 1641, 1599, 1517, 1339, 1107; **HRMS** (ESI, Pos): calcd for  $\text{C}_{13}\text{H}_{17}\text{N}_2\text{O}_2$   $[\text{M}+\text{H}]^+$ : 233.1290  $m/z$ , found: 233.1285  $m/z$ .



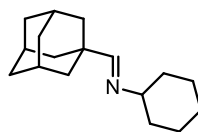
**Methyl 4-[(*E*)-(cyclohexylimino)methyl]benzoate (221)**: Following the **procedure D**, the imine **221** was isolated as a yellow solid (462.3 mg, 95% Yield). **mp**: 49-50 °C; **<sup>1</sup>H NMR** ( $\text{CHCl}_3$ , 400 MHz):  $\delta$  8.38 (s, 1H), 8.08 (d,  $J = 8.5$  Hz, 2H), 7.81 (d,  $J = 8.5$  Hz, 2H), 3.95 (s, 3H), 3.29-3.22 (m, 1H), 1.89-1.84 (m, 2H), 1.78-1.57 (m, 5H), 1.45-1.27 (m, 3H); **<sup>13</sup>C NMR** ( $\text{CHCl}_3$ , 100 MHz):  $\delta$  166.4, 157.3, 140.2, 131.1, 129.4, 127.6, 69.7, 51.8, 33.9, 25.3, 24.3; **FTIR** ( $\text{cm}^{-1}$ ) (neat): 2927, 2853, 1720, 1639, 1435, 1274, 1109; **HRMS** (ESI, Pos): calcd for  $\text{C}_{15}\text{H}_{20}\text{NO}_2$   $[\text{M}+\text{H}]^+$ : 246.1494  $m/z$ , found: 246.1492  $m/z$ .





222

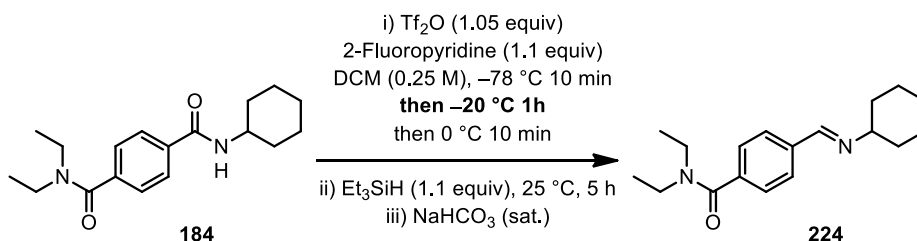
***N*-[(1*E*)-(4-Ethynylphenyl)methylene]cyclohexanamide (222):** Following the **procedure D**, the imine **222** was isolated as a brown solid (399.6 mg, 95% Yield). **mp**: 28-29 °C; **<sup>1</sup>H NMR** (CHCl<sub>3</sub>, 400 MHz): δ 8.32 (s, 1H), 7.70 (d, *J* = 8.0 Hz, 2H), 7.53 (d, *J* = 8.0 Hz, 2H), 3.27-3.19 (m, 1H), 3.18 (s, 1H), 1.88-1.84 (m, 2H), 1.77-1.68 (m, 3H), 1.65-1.56 (m, 2H), 1.45-1.26 (m, 3H); **<sup>13</sup>C NMR** (CHCl<sub>3</sub>, 100 MHz): δ 157.3, 136.5, 131.2, 127.5, 123.5, 83.1, 78.4, 69.6, 34.0, 25.3, 24.4; **FTIR** (cm<sup>-1</sup>) (neat) 3293, 2926, 2852, 2107, 1923, 1640, 1448, 1070; **HRMS** (ESI, Pos): calcd for C<sub>15</sub>H<sub>18</sub>N [M+H]<sup>+</sup>: 212.1439 *m/z*, found: 212.1433 *m/z*.



223

***N*-[(1*E*)-1-Adamantylmethylene]cyclohexanamide (223):** Following the **procedure D** with 1.3 equivalent of Et<sub>3</sub>SiH instead of 1.1 equiv, the imine **223** was isolated as a beige gum (381.7 mg, 78% Yield). **<sup>1</sup>H NMR** (CHCl<sub>3</sub>, 400 MHz): δ 7.38 (s, 1H), 2.91-2.84 (m, 1H), 2.03 (s, 3H), 1.86-1.58 (m, 17H), 1.54-1.44 (m, 2H), 1.37-1.18 (m, 3H); **<sup>13</sup>C NMR** (CHCl<sub>3</sub>, 100 MHz): δ 169.0, 69.6, 39.3, 37.2, 36.5, 34.0, 27.7, 25.2, 24.6; **FTIR** (cm<sup>-1</sup>) (neat) 2901, 2848, 1666, 1450, 1343; **HRMS** (ESI, Pos): calcd for C<sub>17</sub>H<sub>28</sub>N [M+H]<sup>+</sup>: 246.2222 *m/z*, found: 246.2212 *m/z*.

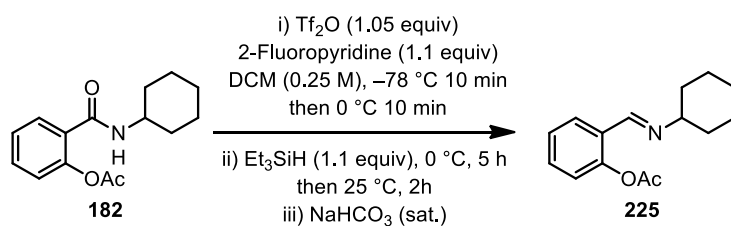
#### Synthesis of imine **224** by activation of the amide **184** at -20 °C



**4-[(*E*)-(Cyclohexylimino)methyl]-*N,N*-diethylbenzamide (224):** To a flame-dried 50-mL round-bottom flask equipped with a septum was added *N*'-Cyclohexyl-*N,N*-diethylterephthalamide (**184**) (604.1 mg, 2.0 mmol, 1.0 equiv). The amide was diluted with 8 mL of anhydrous dichloromethane (0.25M) and 2-fluoropyridine (213.5 mg, 190 μL, 2.2 mmol, 1.1 equiv) was added to the solution. The solution was then cooled to -78 °C using an acetone/dry ice cooling bath and stirred for 5 min. Trifluoromethanesulfonic (triflic) anhydride (Tf<sub>2</sub>O) (592.0 mg, 353 μL, 2.1 mmol, 1.05 equiv) was added dropwise *via* a syringe at -78 °C and the reaction was stirred for 10 min. The solution was slowly heated

to  $-20\text{ }^{\circ}\text{C}$  using an *i*-PrOH:H<sub>2</sub>O (1:1)/dry ice cooling bath and stirred at  $-20\text{ }^{\circ}\text{C}$  for 1 h. The solution was heated at  $0\text{ }^{\circ}\text{C}$  using a water/ice bath and the reaction was stirred for 10 min. Triethylsilane (Et<sub>3</sub>SiH) (255.8 mg, 352  $\mu\text{L}$ , 2.2 mmol, 1.1 equiv) was added dropwise at  $0\text{ }^{\circ}\text{C}$  and the reaction was stirred for 10 min. The solution was heated to room temperature and stirred for 5 h. The reaction was quenched by addition of 1 mL of a saturated aqueous solution of sodium bicarbonate (NaHCO<sub>3</sub>) and diluted with 8 mL of dichloromethane. The biphasic mixture was transferred to a separation funnel and the layers were separated. The aqueous layer was extracted with dichloromethane (2x) and the organic layers were combined. The organic layer was dried over anhydrous sodium sulphate (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>), filtered over a sintered funnel and evaporated to dryness. The crude imine was purified by evaporation of the 2-fluoropyridine and silane residues in a vacuum oven (1-5 mmHg) at  $50\text{ }^{\circ}\text{C}$  for 4 h. It resulted in a yellow oil (**224**) (564.3 mg, 99% Yield). <sup>1</sup>H NMR (CHCl<sub>3</sub>, 400 MHz):  $\delta$  8.35 (s, 1H), 7.76 (d, *J* = 11.0 Hz, 2H), 7.41 (d, *J* = 11.0 Hz, 2H), 3.56 (br s, 2H), 3.28-3.18 (m, 3H), 1.90-1.54 (m, 7H), 1.46-1.07 (m, 9H); <sup>13</sup>C NMR (CHCl<sub>3</sub>, 100 MHz):  $\delta$  170.4, 157.5, 138.6, 136.9, 127.7, 126.2, 69.6, 42.9, 38.9, 34.0, 25.2, 24.4, 13.8, 12.5; FTIR (cm<sup>-1</sup>) (neat): 3376, 2929, 2854, 1631, 1427, 1287, 1094; HRMS (ESI, Pos): calcd for C<sub>18</sub>H<sub>27</sub>N<sub>2</sub>O [M+H]<sup>+</sup>: 287.2123 *m/z*, found: 287.2114 *m/z*.

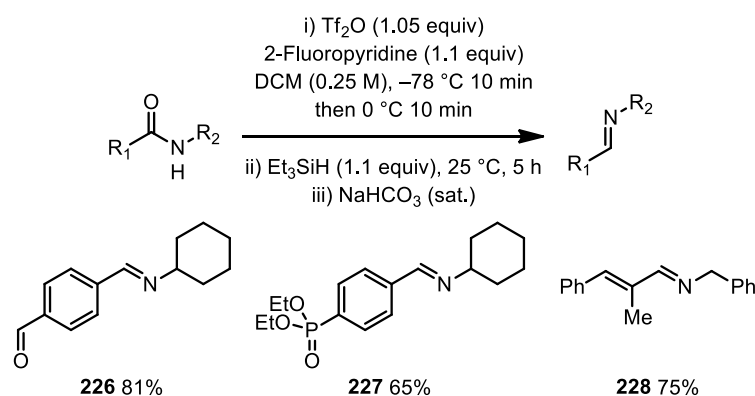
#### Synthesis of imine **225** by reducing the activated amide **182** at $0\text{ }^{\circ}\text{C}$ for 5 h.



**2-[(*E*)-(Cyclohexylimino)methyl]phenyl acetate (**225**):** To a flame-dried 50-mL round-bottom flask equipped with a septum was added 2-[(Cyclohexylamino)carbonyl]phenyl acetate (**182**) (522.3 mg, 2.0 mmol, 1.0 equiv). The amide was diluted with 8 mL of anhydrous dichloromethane (0.25M) and 2-fluoropyridine (213.5 mg, 190  $\mu\text{L}$ , 2.2 mmol, 1.1 equiv) was added to the solution. The solution was then cooled to  $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$  using an acetone/dry ice cooling bath and stirred for 5 min. Trifluoromethanesulfonic (triflic) anhydride (Tf<sub>2</sub>O) (592.0 mg, 353  $\mu\text{L}$ , 2.1 mmol, 1.05 equiv) was added dropwise *via* a syringe at  $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$  and the reaction was stirred for 10 min. The solution was heated at  $0\text{ }^{\circ}\text{C}$  using a water/ice bath and the reaction was stirred for 10 min. Triethylsilane (Et<sub>3</sub>SiH) (255.8 mg, 352  $\mu\text{L}$ , 2.2 mmol, 1.1 equiv) was added dropwise at  $0\text{ }^{\circ}\text{C}$  and the reaction was stirred for 5 h. The solution was heated to room temperature and stirred for an extra 2 h. The reaction was quenched by addition of 1 mL of a saturated aqueous solution of sodium bicarbonate (NaHCO<sub>3</sub>) and diluted with 8 mL of dichloromethane. The biphasic mixture was transferred to a separation funnel and the layers were separated. The aqueous layer was extracted with dichloromethane (2x) and the organic layers were combined. The organic layer was dried over anhydrous sodium sulphate (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>), filtered over a sintered funnel

and evaporated to dryness. The crude imine was purified by evaporation of the 2-fluoropyridine and silane residues in a vacuum oven (1-5 mmHg) at 50 °C for 4 h. It resulted in a yellow oil (**225**) (419.1 mg, 86% Yield).  $^1\text{H NMR}$  ( $\text{CHCl}_3$ , 400 MHz):  $\delta$  8.38 (s, 1H), 7.90 (dd,  $J = 1.5, 7.5$  Hz, 1H), 7.44-7.40 (m, 1H), 7.31-7.26 (m, 1H), 7.10 (d,  $J = 9.0$  Hz, 1H), 3.22-3.14 (m, 1H), 2.37 (s, 3H), 1.88-1.82 (m, 2H), 1.78-1.67 (m, 3H), 1.64-1.54 (m, 2H), 1.44-1.25 (m, 3H);  $^{13}\text{C NMR}$  ( $\text{CHCl}_3$ , 100 MHz):  $\delta$  168.8, 153.3, 149.4, 130.6, 128.8, 128.1, 125.7, 122.4, 70.1, 34.1, 25.3, 24.3, 20.6; **FTIR** ( $\text{cm}^{-1}$ ) (neat): 2927, 2853, 1766, 1634, 1449., 1367, 1194, 1173; **HRMS** (ESI, Pos): calcd for  $\text{C}_{15}\text{H}_{20}\text{NO}_2$   $[\text{M}+\text{H}]^+$ : 246.1494  $m/z$ , found: 246.1489  $m/z$ .

### Synthesis of imines **226**, **227** and **228**: Procedure for $^1\text{H NMR}$ analysis of non-isolable imines

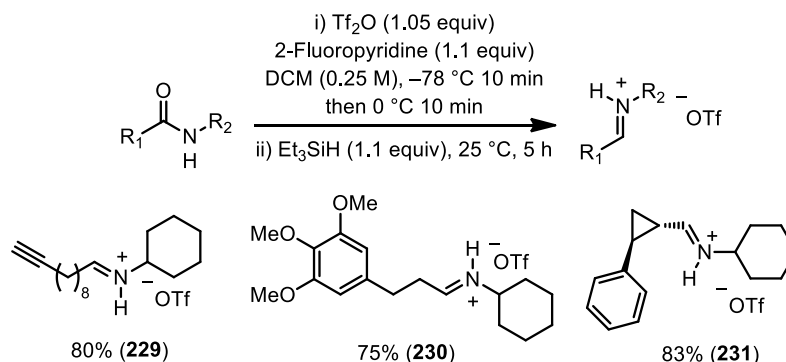


To a flame-dried 50-mL round-bottom flask equipped with a septum was added the corresponding amide (**186**, **183** or **211**) (2.0 mmol, 1.0 equiv). The amide was diluted with 8 mL of anhydrous dichloromethane (0.25M) and 2-fluoropyridine (213.5 mg, 190  $\mu\text{L}$ , 2.2 mmol, 1.1 equiv) was added to the solution. The solution was then cooled to  $-78^\circ\text{C}$  using an acetone/dry ice cooling bath and stirred for 5 min. Trifluoromethanesulfonic (triflic) anhydride ( $\text{Tf}_2\text{O}$ ) (592.0 mg, 353  $\mu\text{L}$ , 2.1 mmol, 1.05 equiv) was added dropwise *via* a syringe at  $-78^\circ\text{C}$  and the reaction was stirred for 10 min. The solution was heated at  $0^\circ\text{C}$  using a water/ice bath and the reaction was stirred for 10 min. Triethylsilane ( $\text{Et}_3\text{SiH}$ ) (255.8 mg, 352  $\mu\text{L}$ , 2.2 mmol, 1.1 equiv) was added dropwise at  $0^\circ\text{C}$  and the reaction was stirred for 10 min.\* The solution was heated to room temperature and stirred for 5 h. Then, triphenylmethane (internal standard) (492.3 mg, 2.0 mmol, 1.0 equiv) was added in the reaction mixture and the reaction was quenched by addition of 1 mL of a saturated aqueous solution of sodium bicarbonate ( $\text{NaHCO}_3$ ) and diluted with 8 mL of dichloromethane. The biphasic mixture was transferred to a separation funnel and the layers were separated. The aqueous layer was extracted with dichloromethane (2x) and the organic layers were combined. The organic layer was dried over anhydrous sodium sulphate ( $\text{Na}_2\text{SO}_4$ ), filtered over a sintered funnel and evaporated to dryness. The crude imines were analyzed by  $^1\text{H NMR}$  spectroscopy in  $\text{CDCl}_3$  and the yields were calculated by integration of the imine R-

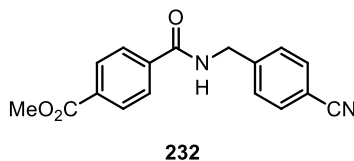
$C(H)=N-R'$  signal versus the singlet at 5.56 ppm corresponding to  $(Ph)_3C-H$  of the internal standard.

**\*Note:** The reduction of amide **186** was performed at 0 °C for 5 h instead of 5 h at 25 °C.

### Synthesis of iminiums 229-231: Procedure for $^1H$ NMR analysis of non-isolable iminiums

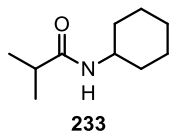


To a flame-dried 50-mL round-bottom flask equipped with a septum was added the corresponding amide (**188**, **189** or **190**) (2.0 mmol, 1.0 equiv). The amide was diluted with 8 mL of anhydrous dichloromethane (0.25M) and 2-fluoropyridine (213.5 mg, 190  $\mu\text{L}$ , 2.2 mmol, 1.1 equiv) was added to the solution. The solution was then cooled to  $-78\text{ }^\circ\text{C}$  using an acetone/dry ice cooling bath and stirred for 5 min. Trifluoromethanesulfonic (triflic) anhydride ( $Tf_2O$ ) (592.0 mg, 353  $\mu\text{L}$ , 2.1 mmol, 1.05 equiv) was added dropwise *via* a syringe at  $-78\text{ }^\circ\text{C}$  and the reaction was stirred for 10 min. The solution was heated at  $0\text{ }^\circ\text{C}$  using a water/ice bath and the reaction was stirred for 10 min. Triethylsilane ( $Et_3SiH$ ) (255.8 mg, 352  $\mu\text{L}$ , 2.2 mmols, 1.1 equiv) was added dropwise at  $0\text{ }^\circ\text{C}$  and the reaction was stirred for 10 min. The solution was heated to room temperature and stirred for 5 h. Then, triphenylmethane (internal standard) (492.3 mg, 2.0 mmol, 1.0 equiv) was added in the reaction mixture and the reaction was evaporated to dryness. The crude iminiums were analyzed by  $^1H$  NMR spectroscopy in  $CDCl_3$  and the yields were calculated by integration of the iminium  $R-C(H)=NH^+-R'$  signal versus the singlet at 5.56 ppm corresponding to  $(Ph)_3C-H$  of the internal standard.

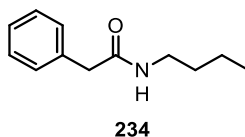


**Methyl 4-((4-cyanobenzyl)amino)benzoate (232):** Following **procedure A**, the crude amide was purified by trituration over a mixture of 5%  $Et_2O$ /Hexanes for 1-2 h at room temperature. Then, the solids were filtrated over a Buchner funnel and the product (**232**) was isolated as a yellow powder (2.60 g, 80% Yield). **mp:**  $124-125\text{ }^\circ\text{C}$ ; **R<sub>f</sub>:** 0.35 (20%  $EtOAc$ /Hexanes);  **$^1H$  NMR** ( $CHCl_3$ , 400 MHz):  $\delta$  8.09 (d,  $J = 8.5$  Hz, 2H), 7.87 (d,  $J = 8.5$  Hz, 2H), 7.62 (d,  $J = 8.5$  Hz, 2H), 7.46 (d,  $J = 8.5$  Hz), 6.91 (br s, 1H), 4.70 (d,  $J = 6.5$  Hz,

2H), 3.96 (s, 3H);  $^{13}\text{C}$  NMR ( $\text{CHCl}_3$ , 100 MHz):  $\delta$  166.4, 165.8, 143.2, 137.3, 132.7, 132.1, 129.5, 127.9, 126.7, 118.3, 111.0, 52.1, 43.3; FTIR ( $\text{cm}^{-1}$ ) (neat): 3314, 2952, 2228, 1777, 1720, 1645, 1536, 1321, 1279, 1109; HRMS (ESI, Pos): calcd for  $\text{C}_{17}\text{H}_{15}\text{N}_2\text{O}_3$   $[\text{M}+\text{H}]^+$ : 295.1083  $m/z$ , found: 295.1079  $m/z$ .



**N-Cyclohexylisobutyramide (233):**<sup>71</sup> Following **procedure A**, the crude amide was purified by trituration over a mixture of 5%  $\text{Et}_2\text{O}$ /Hexanes for 1-2 h at room temperature. Then, the solids were filtrated over a Buchner funnel and the product (**233**) was isolated as a white powder (4.78 g, 78% Yield). **mp**: 75-76 °C; **Rf**: 0.70 (50%  $\text{EtOAc}$ /Hexanes);  $^1\text{H}$  NMR ( $\text{CHCl}_3$ , 400 MHz):  $\delta$  5.46 (br s, 1H), 3.80-3.67 (m, 1H), 2.29 (h,  $J = 9.0$  Hz, 1H), 1.92-1.85 (m, 2H), 1.74-1.55 (m, 3H), 1.42-1.27 (m, 2H), 1.27-1.04 (m, 3H), 1.12 (d,  $J = 9.0$  Hz, 6H);  $^{13}\text{C}$  NMR ( $\text{CHCl}_3$ , 100 MHz):  $\delta$  176.9, 48.8, 36.5, 34.1, 26.4, 25.7, 20.5; FTIR ( $\text{cm}^{-1}$ ) (neat): 3287, 1964, 2930, 2854, 1638, 1545, 1446, 1246, 1232; HRMS (ESI, Pos): calcd for  $\text{C}_{10}\text{H}_{20}\text{NO}$   $[\text{M}+\text{H}]^+$ : 170.1545  $m/z$ , found: 170.1536  $m/z$ .



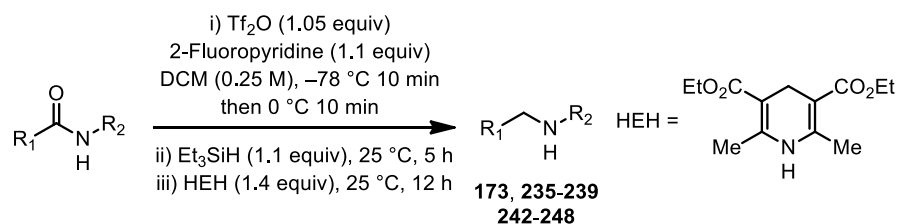
**N-Butyl-2-phenylacetamide (234):**<sup>72</sup> Following **procedure A**, the crude amide was purified by trituration over a mixture of 5%  $\text{Et}_2\text{O}$ /Hexanes for 1-2 h at room temperature. Then, the solids were filtrated over a Buchner funnel and the product (**234**) was isolated as a white powder (1.00 g, 70% Yield). **mp**: 37-38 °C, litt.<sup>72</sup> 43-45 °C; **Rf**: 0.80 (50%  $\text{EtOAc}$ /Hexanes);  $^1\text{H}$  NMR ( $\text{CHCl}_3$ , 400 MHz):  $\delta$  7.39-7.26 (m, 5H), 5.48 (br s, 1H), 3.58 (s, 2H), 3.21 (q,  $J = 7.5$  Hz, 2H), 1.45-1.38 (m, 2H), 1.31-1.22 (m, 2H), 0.89 (t,  $J = 8.0$  Hz, 3H);  $^{13}\text{C}$  NMR ( $\text{CHCl}_3$ , 100 MHz):  $\delta$  170.5, 134.7, 129.1, 128.6, 126.9, 43.5, 39.0, 31.2, 19.6, 13.3; FTIR ( $\text{cm}^{-1}$ ) (neat): 3296, 2964, 2873, 1632, 1537, 1490, 1318, 1110; HRMS (ESI, Pos): calcd for  $\text{C}_{12}\text{H}_{18}\text{NO}$   $[\text{M}+\text{H}]^+$ : 192.1388  $m/z$ , found: 192.1388  $m/z$ .

## Amine synthesis

**Synthesis of amines 173, 235-239, 242-248 the procedure E was followed:**

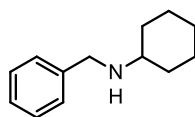
<sup>71</sup> (a) For characterization data, see: Maran, F.; Vianello, E.; D'Angeli, F.; Cavicchioni, G.; Vecchiati, G. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 2* **1987**, 33-38.

<sup>72</sup> (a) Katritzky, A. R.; Jiang, R.; Sommen, G. L.; Singh, S. K. *ARKIVOC* **2004**, 9, 44-51.

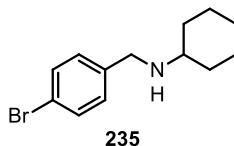


**Procedure E:** To a flame-dried 50 mL round-bottom flask equipped with a septum was added the amide (2.0 mmol, 1.0 equiv). The amide was diluted with 8 mL of anhydrous dichloromethane (0.25 M) and 2-fluoropyridine (213.5 mg, 190  $\mu\text{L}$ , 2.2 mmol, 1.1 equiv) was added to the solution. The solution was then cooled to  $-78\text{ }^\circ\text{C}$  using an acetone/dry ice cooling bath and stirred for 10 min. Trifluoromethanesulfonic (triflic) anhydride ( $\text{Tf}_2\text{O}$ ) (592.0 mg, 353  $\mu\text{L}$ , 2.1 mmol, 1.05 equiv) was added dropwise *via* a syringe at  $-78\text{ }^\circ\text{C}$  and the reaction was stirred for 10 min. The solution was heated at  $0\text{ }^\circ\text{C}$  using a water/ice bath and the reaction was stirred for 10 min. Triethylsilane ( $\text{Et}_3\text{SiH}$ ) (255.8 mg, 352  $\mu\text{L}$ , 2.2 mmol, 1.1 equiv) was added dropwise at  $0\text{ }^\circ\text{C}$  and the reaction was stirred for 10 min. The solution was heated to room temperature and stirred for 5 h. Then, diethyl 1,4-dihydro-2,6-dimethyl-3,5-pyridinedicarboxylate (Hantzch Ester Hydride (HEH)) (708.8 mg, 2.8 mmols, 1.4 equiv) was added to the reaction mixture and the yellow suspension was stirred for 12 h at room temperature. The reaction was quenched by addition of 8 mL of  $\text{Na}_2\text{CO}_3$  and 20 mL of dichloromethane and the biphasic mixture was stirred for 15 min at room temperature. It was transferred to a 125 mL extraction funnel and the layers were separated. The water layer was extracted with dichloromethane (2x) and the organic layers were combined and dried over anhydrous sodium sulfate ( $\text{Na}_2\text{SO}_4$ ), filtered over a sintered funnel and evaporated to dryness.

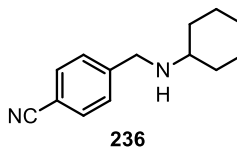
The crude amine was further purified by acid/base extraction. The residue was diluted with 20 mL of EtOAc and 20 mL of aqueous citric acid (0.08 M) and transferred to a 250 mL extraction funnel. The layers were separated and the EtOAc layer was extracted with 4x15 mL of citric acid (0.08 M). The aqueous citric acid layers were combined and washed with 3x15 mL of EtOAc. The last 3 fractions of EtOAc were combined and washed with citric acid (0.08 M) 1x15mL. All of the citric acid layers were combined and dichloromethane (30 mL) was added to the citric acid layer which was then made basic (pH  $\sim 11$ -12) by addition of a saturated solution of  $\text{Na}_2\text{CO}_3$  (or  $\text{NaOH}$  2M), shaken and let stand for 1 min. The layers were separated, and the now basic aqueous solution was extracted with 4x20mL dichloromethane (*let stand biphasic layers between each extraction*). The dichloromethane layers were combined, dried over anhydrous sodium sulfate ( $\text{Na}_2\text{SO}_4$ ), filtered over a sintered funnel and evaporated to dryness to afford the pure amines.



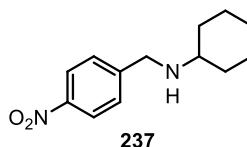
***N*-Benzylcyclohexanamine (173):**<sup>73</sup> The **procedure E** was followed affording the amine **173** as a yellow oil (340.2 mg, 90% Yield). **R<sub>f</sub>**: 0.50 (70% EtOAc/Hexanes); **<sup>1</sup>H NMR** (CHCl<sub>3</sub>, 400 MHz): δ 7.35-7.34 (m, 4H), 7.29-7.24 (m, 1H), 3.84 (s, 2H), 2.55-2.48 (m, 2H), 1.97-1.92 (m, 2H), 1.79-1.73 (m, 1H), 1.41 (br s, 1H), 1.33-1.11 (m, 5H); **<sup>13</sup>C NMR** (CHCl<sub>3</sub>, 100 MHz): δ 140.6, 128.0, 127.8, 126.4, 55.8, 50.7, 33.2, 25.8, 24.7; **FTIR** (cm<sup>-1</sup>) (neat): 2930, 2850, 2110, 1480, 1439; **HRMS** (ESI, Pos): calcd for C<sub>13</sub>H<sub>20</sub>N [M+H]<sup>+</sup>: 190.1596 *m/z*, found: 190.1599 *m/z*.



***N*-(4-Bromobenzyl)cyclohexanamine (235):** The **procedure E** was followed affording the amine **235** as a yellow oil (458.3 mg, 86% Yield). **R<sub>f</sub>**: 0.50 (70% EtOAc/Hexanes); **<sup>1</sup>H NMR** (CHCl<sub>3</sub>, 400 MHz): δ 7.45 (d, *J* = 9.0 Hz, 2H), 7.23 (d, *J* = 7.0 Hz, 2H), 3.79 (s, 2H), 2.51-2.44 (m, 1H), 1.94-1.90 (m, 2H), 1.78-1.73 (m, 2H), 1.65-1.61 (m, 1H), 1.32-1.08 (m, 6H); **<sup>13</sup>C NMR** (CHCl<sub>3</sub>, 100 MHz): δ 139.4, 131.1, 129.5, 120.2, 55.7, 49.8, 33.1, 25.7, 24.6; **FTIR** (cm<sup>-1</sup>) (neat): 2927, 2853, 2117, 1486, 1449; **HRMS** (ESI, Pos): calcd for C<sub>13</sub>H<sub>19</sub>BrN [M+H]<sup>+</sup>: 268.0701 and 270.0680 *m/z*, found: 268.0683 and 270.0665 *m/z*.



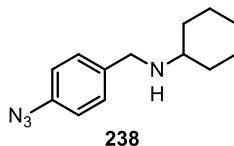
***N*-[(Cyclohexylamino)methyl]benzonitrile (236):** The **procedure E** was followed affording the amine **236** as a yellow solid (374.4 mg, 87% Yield). **mp**: 28-29 °C; **R<sub>f</sub>**: 0.30 (70% EtOAc/Hexanes); **<sup>1</sup>H NMR** (CHCl<sub>3</sub>, 400 MHz): δ 7.61 (d, *J* = 8.0 Hz, 2H), 7.47 (d, *J* = 8.5 Hz, 2H), 3.89 (s, 2H), 2.50-2.43 (m, 1H), 1.94-1.90 (m, 2H), 1.78-1.73 (m, 2H), 1.65-1.61 (m, 1H), 1.45 (br s, 1H), 1.32-1.07 (m, 5H); **<sup>13</sup>C NMR** (CHCl<sub>3</sub>, 100 MHz): δ 147.4, 132.4, 128.9, 119.3, 110.7, 56.6, 50.9, 34.0, 26.5, 25.3; **FTIR** (cm<sup>-1</sup>) (neat): 2926, 2852, 2227, 2112, 1725, 1608, 1449; **HRMS** (ESI, Pos): calcd for C<sub>14</sub>H<sub>19</sub>N<sub>2</sub> [M+H]<sup>+</sup>: 215.1548 *m/z*, found: 215.1536 *m/z*.



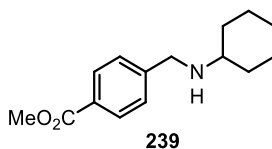
***N*-(4-Nitrobenzyl)cyclohexanamide (237):** The **procedure E** was followed affording the amine **237** as an orange oil (420.4 mg, 90% Yield). **R<sub>f</sub>**: 0.45 (70% EtOAc/Hexanes); **<sup>1</sup>H NMR** (CHCl<sub>3</sub>, 400 MHz): δ 8.19 (d, *J* = 9.0 Hz, 2H), 7.54 (d, *J* = 9.0 Hz, 2H), 3.96 (s, 2H), 2.53-2.46 (m, 1H), 1.95-1.91 (m, 2H), 1.80-1.74 (m, 2H), 1.66-1.61 (m, 1H), 1.32-1.10 (m,

<sup>73</sup> (a) For characterization data, see: Lee, O.-Y.; Law, K.-L.; Yang, D. *Org. Lett.* **2009**, *11*, 3302-3305.

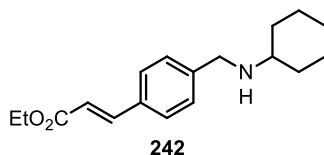
6H);  $^{13}\text{C}$  NMR ( $\text{CHCl}_3$ , 100 MHz):  $\delta$  148.8, 146.4, 128.1, 123.0, 55.9, 49.8, 33.2, 25.7, 24.5; FTIR ( $\text{cm}^{-1}$ ) (neat): 2925, 2851, 2117, 1723, 1600, 1515, 1340; HRMS (ESI, Pos): calcd for  $\text{C}_{13}\text{H}_{19}\text{N}_2\text{O}_2$   $[\text{M}+\text{H}]^+$ : 235.1447  $m/z$ , found: 235.1433  $m/z$ .



***N*-(4-Azidobenzyl)cyclohexanamide (238)**: The procedure E was followed affording the amine **238** as a red oil (410.0 mg, 89% Yield). R<sub>f</sub>: 0.35 (70% EtOAc/Hexanes);  $^1\text{H}$  NMR ( $\text{CHCl}_3$ , 400 MHz):  $\delta$  7.31 (d,  $J = 12.0$  Hz, 2H), 6.98 (d,  $J = 12.0$  Hz, 2H), 3.80 (s, 2H), 2.51-2.44 (m, 1H), 1.94-1.89 (m, 2H), 1.78-1.72 (m, 2H), 1.65-1.60 (m, 1H), 1.48 (br s, 1H), 1.32-1.08 (m, 5H);  $^{13}\text{C}$  NMR ( $\text{CHCl}_3$ , 100 MHz):  $\delta$  138.9, 138.2, 129.9, 119.4, 56.6, 50.8, 33.9, 26.6, 25.4; FTIR ( $\text{cm}^{-1}$ ) (neat): 2924, 2851, 2103, 1606, 1504, 1283; HRMS (ESI, Pos): calcd for  $\text{C}_{13}\text{H}_{19}\text{N}_4$   $[\text{M}+\text{H}]^+$ : 231.1610  $m/z$ , found 231.1606  $m/z$ .

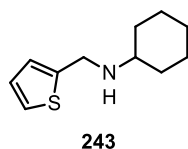


**Methyl 4-((cyclohexylamino)methyl)benzoate (239)**: The procedure E was followed affording the amine **239** as a beige solid (445.8 mg, 90% Yield). mp: 30-31 °C; R<sub>f</sub>: 0.25 (70% EtOAc/Hexanes);  $^1\text{H}$  NMR ( $\text{CHCl}_3$ , 400 MHz):  $\delta$  8.01 (d,  $J = 8.5$  Hz, 2H), 7.43 (dd,  $J = 3.0, 8.5$  Hz, 2H), 3.93 (s, 3H), 3.90 (s, 2H), 2.53-2.46 (m, 1H), 1.95-1.92 (m, 2H), 1.78-1.74 (m, 2H), 1.65-1.61 (m, 1H), 1.32-1.11 (m, 6H);  $^{13}\text{C}$  NMR ( $\text{CHCl}_3$ , 100 MHz):  $\delta$  146.1, 129.2, 128.2, 127.4, 55.8, 51.5, 50.2, 33.1, 25.7, 24.5; FTIR ( $\text{cm}^{-1}$ ) (neat) 2927, 2852, 2115, 1720, 1611, 1449, 1277; HRMS (ESI, Pos): calcd for  $\text{C}_{15}\text{H}_{22}\text{NO}_2$   $[\text{M}+\text{H}]^+$ : 248.1651  $m/z$ , found: 248.1642  $m/z$ .

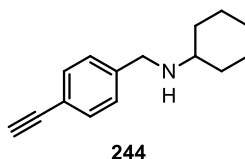


**Ethyl (2*E*)-3-((cyclohexylamino)carbonyl)phenylacrylate (242)**: The procedure E was followed affording the amine **242** as an orange oil (406.8 mg, 71% Yield). R<sub>f</sub>: 0.20 (70% EtOAc/Hexanes);  $^1\text{H}$  NMR ( $\text{CHCl}_3$ , 400 MHz):  $\delta$  7.69 (d,  $J = 16.0$  Hz, 1H), 7.50 (d,  $J = 8.5$  Hz, 2H), 7.36 (d,  $J = 8.0$  Hz, 2H), 6.43 (d,  $J = 16.0$  Hz, 1H), 4.28 (q,  $J = 7.0$  Hz, 2H), 3.85 (s, 2H), 2.53-2.46 (m, 1H), 1.95-1.90 (m, 2H), 1.77-1.73 (m, 2H), 1.65-1.61 (m, 1H), 1.36 (t,  $J = 7.0$  Hz, 3H), 1.37-1.09 (m, 6H);  $^{13}\text{C}$  NMR ( $\text{CHCl}_3$ , 100 MHz):  $\delta$  167.5, 144.8, 144.1, 133.4, 129.0, 128.6, 118.1, 68.9, 56.6, 51.1, 34.0, 26.6, 25.4, 14.8; FTIR ( $\text{cm}^{-1}$ ) (neat): 2924, 2851, 1708, 1635, 1308, 1201, 1163; HRMS (ESI, Pos): calcd for  $\text{C}_{18}\text{H}_{26}\text{NO}_2$   $[\text{M}+\text{H}]^+$ : 288.1964  $m/z$ , found: 288.1956  $m/z$ .

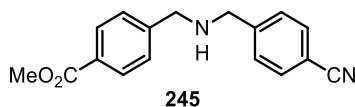




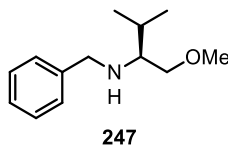
**N-Cyclohexylthiophen-2-ylmethylamine (243):** The **procedure E** was followed affording the amine **243** as a translucent oil (335.1 mg, 86% Yield). **R<sub>f</sub>**: 0.70 (70% EtOAc/Hexanes); **<sup>1</sup>H NMR** (CHCl<sub>3</sub>, 400 MHz): δ 7.21-7.19 (m, 1H), 6.97-6.92 (m, 2H), 4.03 (s, 2H), 2.58-2.51 (m, 1H), 1.94-1.90 (m, 2H), 1.78-1.73 (m, 2H), 1.66-1.60 (m, 1H), 1.33-1.08 (m, 6H); **<sup>13</sup>C NMR** (CHCl<sub>3</sub>, 100 MHz): δ 144.5, 126.2, 124.1, 123.7, 55.4, 45.1, 33.1, 25.8, 24.6; **FTIR** (cm<sup>-1</sup>) (neat): 2925, 2851, 1723, 1661, 1448; **HRMS** (ESI, Pos): calcd for C<sub>11</sub>H<sub>18</sub>NS [M+H]<sup>+</sup>: 196.1160 *m/z*, found: 196.1151 *m/z*.



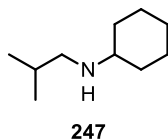
**N-Cyclohexyl(4-ethynylbenzyl)-amine (244):** The **procedure E** was followed affording the amine **244** as a yellow oil (382.2 mg, 90% Yield). **R<sub>f</sub>**: 0.65 (70% EtOAc/Hexanes); **<sup>1</sup>H NMR** (CHCl<sub>3</sub>, 400 MHz): δ 7.46 (d, *J* = 8.5 Hz, 2H), 7.29 (d, *J* = 8.5 Hz, 2H), 3.82 (s, 2H), 3.07 (s, 1H), 2.51-3.44 (m, 1H), 1.94-1.89 (m, 2H), 1.78-1.72 (m, 2H), 1.65-1.60 (m, 1H), 1.32-1.08 (m, 6H); **<sup>13</sup>C NMR** (CHCl<sub>3</sub>, 100 MHz): δ 141.7, 131.8, 127.6, 120.1, 83.4, 76.5, 55.8, 50.3, 33.2, 25.8, 24.6; **FTIR** (cm<sup>-1</sup>) (neat): 3291, 2924, 2851, 1724, 1505, 1448, 1118; **HRMS** (ESI, Pos): calcd for C<sub>15</sub>H<sub>20</sub>N [M+H]<sup>+</sup>: 214.1596 *m/z*, found: 214.1599 *m/z*.



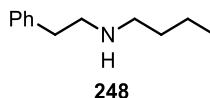
**Methyl 4-[[4-(4-cyanobenzyl)amino]methyl]benzoate (245):** The **procedure E** was followed affording the amine **245** as a yellow solid (430.1 mg, 77% Yield). **mp**: 35-36 °C; **R<sub>f</sub>**: 0.80 (70% EtOAc/Hexanes); **<sup>1</sup>H NMR** (CHCl<sub>3</sub>, 400 MHz): δ 8.03 (d, *J* = 8.0 Hz, 2H), 7.64 (d, *J* = 8.0 Hz, 2H), 7.49 (d, *J* = 8.0 Hz, 2H), 7.43 (d, *J* = 8.5 Hz, 2H), 3.94 (s, 3H), 3.89 (d, 4H); **<sup>13</sup>C NMR** (CHCl<sub>3</sub>, 100 MHz): δ 166.6, 145.4, 144.8, 131.9, 129.5, 128.8, 128.3, 127.6, 118.6, 110.5, 52.5, 52.3, 51.7; **FTIR** (cm<sup>-1</sup>) (neat): 3342, 2950, 2835, 2226, 1714, 1607, 1434, 1275, 1106; **HRMS** (ESI, Pos): calcd for C<sub>15</sub>H<sub>20</sub>N [M+H]<sup>+</sup>: 281.1290 *m/z*, found: 281.1282 *m/z*.



**(S)-N-Benzyl-1-methoxy-3-methylbutan-2-amine (246):**<sup>74</sup> The procedure E was followed affording the amine **246** as a yellow oil (369.1 mg, 89% Yield). R<sub>f</sub>: 0.10 (70% EtOAc/Hexanes); [α]<sub>D</sub><sup>20</sup>: -6.6 (*c* = 1.73, CHCl<sub>3</sub>); <sup>1</sup>H NMR (CHCl<sub>3</sub>, 400 MHz): δ 7.40-7.32 (m, 4H), 7.28-7.24 (m, 1H), 3.84 (s, 2H), 3.47 (dd, *J* = 3.5, 9.5 Hz, 1H), 3.35 (dd, *J* = 7.5, 9.5 Hz, 1H), 3.35 (s, 3H), 2.63-2.59 (m, 1H), 1.99 (br s, 1H), 1.96-1.88 (m, 1H), 0.97 (d, *J* = 7.0 Hz, 3H), 0.94 (d, *J* = 7.0 Hz, 3H); <sup>13</sup>C NMR (CHCl<sub>3</sub>, 100 MHz): δ 141.4, 128.7, 128.6, 127.2, 73.1, 62.3, 59.3, 52.5, 29.3, 19.4, 18.6; FTIR (cm<sup>-1</sup>) (neat): 2956, 2928, 2872, 2115, 1728, 1452, 1110; HRMS (ESI, Pos): calcd for C<sub>13</sub>H<sub>22</sub>NO [M+H]<sup>+</sup>: 208.1701 *m/z*, found: 208.1693 *m/z*.



**N-Isobutylcyclohexanamide (247):**<sup>75</sup> The procedure E was followed affording the amine **247** as a yellow oil (265.2 mg, 85% Yield). R<sub>f</sub>: 0.10 (70% EtOAc/Hexanes); <sup>1</sup>H NMR (CHCl<sub>3</sub>, 400 MHz): δ 2.44 (d, *J* = 7.0 Hz, 1H), 2.43-2.37 (m, 1H), 1.93-1.86 (m, 2H), 1.77-1.70 (m, 3H), 1.65-1.60 (m, 1H), 1.32-1.03 (m, 6H), 0.91 (d, *J* = 6.0 Hz, 6H); <sup>13</sup>C NMR (CHCl<sub>3</sub>, 100 MHz): δ 57.3, 55.4, 34.0, 28.9, 26.6, 25.5, 21.1; FTIR (cm<sup>-1</sup>) (neat): 2926, 2853, 2116, 1731, 1464, 1449, 1132; HRMS (ESI, Pos): calcd for C<sub>10</sub>H<sub>22</sub>N [M+H]<sup>+</sup>: 156.1752 *m/z*, found: 156.1741 *m/z*.



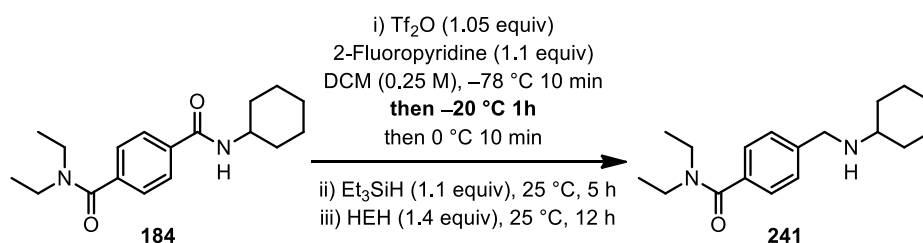
**N-Butylphenethylamine (248):**<sup>76</sup> The procedure E was followed affording the amine **248** as a yellow oil (265.0 mg, 75% Yield). R<sub>f</sub>: 0.30 (70% EtOAc/Hexanes); <sup>1</sup>H NMR (CHCl<sub>3</sub>, 400 MHz): δ 7.37-7.19 (m, 5H), 2.92-2.89 (m, 2H), 2.85-2.80 (m, 2H), 2.64 (t, *J* = 7.5 Hz, 2H), 1.51-1.44 (m, 2H), 1.38-1.24 (m, 3H), 0.92 (t, *J* = 7.5 Hz, 3H); <sup>13</sup>C NMR (CHCl<sub>3</sub>, 100 MHz): δ 139.9, 128.3, 128.1, 125.7, 51.0, 49.3, 36.1, 31.9, 20.2, 13.7; FTIR (cm<sup>-1</sup>) (neat): 2926, 2853, 2116, 1731, 1464, 1449, 1132; HRMS (ESI, Pos): calcd for C<sub>12</sub>H<sub>20</sub>N [M+H]<sup>+</sup>: 178.1593 *m/z*, found: 178.1593 *m/z*.

**Synthesis of amine 241 by activation of the amide 184 at -20 °C.**

<sup>74</sup> (a) For characterization data, see: Ando, A.; Shioiri, T. *Tetrahedron* **1989**, *45*, 4969-4988.

<sup>75</sup> (a) For characterization data, see: Kangasmetsa, J. J.; Johnson, T. *Org. Lett.* **2005**, *7*, 5653-5655.

<sup>76</sup> (a) For characterization data, see: Das, A. R. *J. Ind. Chem. Soc.* **2009**, *86*, 841-848

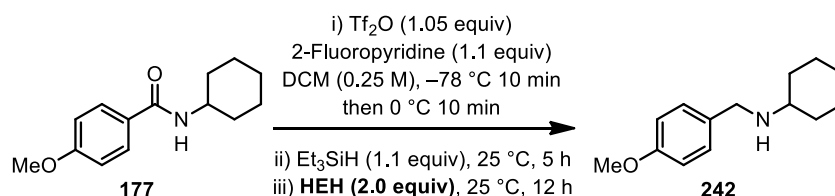


**4-((Cyclohexylamino)methyl)-*N,N*-diethylbenzamide (241)**: To a flame-dried 50-mL round-bottom flask equipped with a septum was added *N'*-Cyclohexyl-*N,N*-diethylterephthalamide (**184**) (604.1 mg, 2.0 mmol, 1.0 equiv). The amide was diluted with 8 mL of anhydrous dichloromethane (0.25 M) and 2-fluoropyridine (213.5 mg, 190  $\mu\text{L}$ , 2.2 mmol, 1.1 equiv) was added to the solution. The solution was then cooled to  $-78\text{ }^\circ\text{C}$  using an acetone/dry ice cooling bath and stirred for 10 min. Trifluoromethanesulfonic (triflic) anhydride ( $\text{Tf}_2\text{O}$ ) (592.0 mg, 353  $\mu\text{L}$ , 2.1 mmol, 1.05 equiv) was added dropwise *via* a syringe at  $-78\text{ }^\circ\text{C}$  and the reaction was stirred for 10 min. The solution was slowly heated to  $-20\text{ }^\circ\text{C}$  using an *i*-PrOH: $\text{H}_2\text{O}$  (1:1)/dry ice cooling bath and stirred at  $-20\text{ }^\circ\text{C}$  for 1 h. The solution was heated at  $0\text{ }^\circ\text{C}$  using a water/ice bath and the reaction was stirred for 10 min. Triethylsilane ( $\text{Et}_3\text{SiH}$ ) (255.8 mg, 352  $\mu\text{L}$ , 2.2 mmol, 1.1 equiv) was added dropwise at  $0\text{ }^\circ\text{C}$  and the reaction was stirred for 10 min. The solution was heated to room temperature and stirred for 5 h. Then, diethyl 1,4-dihydro-2,6-dimethyl-3,5-pyridinedicarboxylate (Hantzch Ester Hydride (HEH)) (708.8 mg, 2.8 mmol, 1.4 equiv) was added to the reaction mixture and the yellow suspension was stirred for 12 h at room temperature. The reaction was quenched by addition of 8 mL of  $\text{Na}_2\text{CO}_3$  and 20 mL of dichloromethane and the biphasic mixture was stirred for 15 min at room temperature. It was transferred to a 125 mL extraction funnel and the layers were separated. The water layer was extracted with dichloromethane (2x) and the organic layers were combined and dried over anhydrous sodium sulfate ( $\text{Na}_2\text{SO}_4$ ), filtered over a sintered funnel and evaporated to dryness.

The crude amine was further purified by acid/base extraction. The residue was diluted with 20 mL of EtOAc and 20 mL of aqueous citric acid (0.08 M) and transferred to a 250 mL extraction funnel. The layers were separated and the EtOAc layer was extracted with 4x15 mL of citric acid (0.08 M). The aqueous citric acid layers were combined and washed with 3x15 mL of EtOAc. The last 3 fractions of EtOAc were combined and washed with citric acid (0.08 M) 1x15mL. All of the citric acid layers were combined and dichloromethane (30 mL) was added to the citric acid layer which was then made basic (pH  $\sim$ 11-12) by addition of a saturated solution of  $\text{Na}_2\text{CO}_3$  (or NaOH 2M), shaken and let stand for 1 min. The layers were separated, and the now basic aqueous solution was extracted with 4x20mL dichloromethane (*let stand the biphasic layers between each extraction*). The dichloromethane layers were combined, dried over anhydrous sodium sulfate ( $\text{Na}_2\text{SO}_4$ ), filtered over a sintered funnel and evaporated to dryness to afford the amine **241** as a yellow oil (518.8 mg, 90% Yield). **Rr**: 0.05 (70% EtOAc/Hexanes);  **$^1\text{H NMR}$**  ( $\text{CHCl}_3$ , 400 MHz):  $\delta$  7.42-7.32 (m, 4H), 3.86 (s, 2H), 3.56 (br s, 2H), 3.28 (br s, 2H), 2.55-2.48 (m,

1H), 1.96-1.92 (m, 2H), 1.79-1.73 (m, 2H), 1.66-1.61 (m, 1H), 1.32-1.08 (m, 12H);  $^{13}\text{C}$  NMR ( $\text{CHCl}_3$ , 100 MHz):  $\delta$  170.9, 141.7, 135.4, 127.6, 126.1, 55.8, 50.3, 42.9, 38.8, 33.1, 25.8, 24.6, 13.8, 12.5; FTIR ( $\text{cm}^{-1}$ ) (neat): 2926, 2852, 2116, 1626, 1450, 1425, 1286, 1094; HRMS (ESI, Pos): calcd for  $\text{C}_{18}\text{H}_{29}\text{N}_2\text{O}$   $[\text{M}+\text{H}]^+$ : 289.2280  $m/z$ , found: 289.2262  $m/z$ .

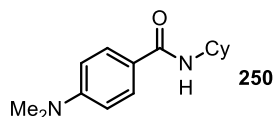
### Synthesis of amine 242 by reduction with 2.0 equivalents of HEH.



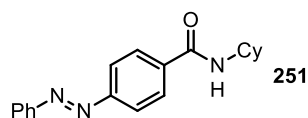
***N*-(4-Methoxybenzyl)cyclohexanamide (242)**: To a flame-dried 50-mL round-bottom flask equipped with a septum was added *N*-cyclohexyl-4-methoxybenzamide (**177**) (466.3 mg, 2.0 mmol, 1.0 equiv). The amide was diluted with 8 mL of anhydrous dichloromethane (0.25 M) and 2-fluoropyridine (213.5 mg, 190  $\mu\text{L}$ , 2.2 mmol, 1.1 equiv) was added to the solution. The solution was then cooled to  $-78\text{ }^\circ\text{C}$  using an acetone/dry ice cooling bath and stirred for 10 min. Trifluoromethanesulfonic (triflic) anhydride ( $\text{Tf}_2\text{O}$ ) (592.0 mg, 353  $\mu\text{L}$ , 2.1 mmol, 1.05 equiv) was added dropwise *via* a syringe at  $-78\text{ }^\circ\text{C}$  and the reaction was stirred for 10 min. The solution was heated at  $0\text{ }^\circ\text{C}$  using a water/ice bath and the reaction was stirred for 10 min. Triethylsilane ( $\text{Et}_3\text{SiH}$ ) (255.8 mg, 352  $\mu\text{L}$ , 2.2 mmol, 1.1 equiv) was added dropwise at  $0\text{ }^\circ\text{C}$  and the reaction was stirred for 10 min. The solution was heated to room temperature and stirred for 5 h. Then, diethyl 1,4-dihydro-2,6-dimethyl-3,5-pyridinedicarboxylate (Hantzsch Ester Hydride (HEH)) (1.012 g, 4.0 mmol, 2.0 equiv) was added to the reaction mixture and the yellow suspension was stirred for 12 h at room temperature. The reaction was quenched by addition of 8 mL of  $\text{Na}_2\text{CO}_3$  and 20 mL of dichloromethane and the biphasic mixture was stirred for 15 min at room temperature. It was transferred to a 125 mL extraction funnel and the layers were separated. The water layer was extracted with dichloromethane (2x) and the organic layers were combined and dried over anhydrous sodium sulfate ( $\text{Na}_2\text{SO}_4$ ), filtered over a sintered funnel and evaporated to dryness.

The crude amine was further purified by acid/base extraction. The residue was diluted with 20 mL of EtOAc and 20 mL of aqueous citric acid (0.08 M) and transferred to a 250 mL extraction funnel. The layers were separated and the EtOAc layer was extracted with 4x15 mL of citric acid (0.08 M). The aqueous citric acid layers were combined and washed with 3x15 mL of EtOAc. The last 3 fractions of EtOAc were combined and washed with citric acid (0.08 M) 1x15mL. All of the citric acid layers were combined and dichloromethane (30 mL) was added to the citric acid layer which was then made basic (pH  $\sim$ 11-12) by addition of a saturated solution of  $\text{Na}_2\text{CO}_3$  (or NaOH 2M), shaken and let stand for 1 min. The layers were separated, and the now basic aqueous solution was extracted with 4x20mL

dichloromethane (*let stand the biphasic layers between each extraction*). The dichloromethane layers were combined, dried over anhydrous sodium sulfate ( $\text{Na}_2\text{SO}_4$ ), filtered over a sintered funnel and evaporated to dryness to afford the amine **242** as a yellow oil (352.7 mg, 81% Yield). **Rr**: 0.20 (70% EtOAc/Hexanes);  **$^1\text{H}$  NMR** ( $\text{CHCl}_3$ , 400 MHz):  $\delta$  7.25 (d,  $J = 8.5$  Hz, 2H), 6.87 (d,  $J = 8.5$  Hz, 2H), 3.81 (s, 3H), 3.77 (s, 2H), 2.53-2.46 (m, 1H), 1.94-1.91 (m, 2H), 1.77-1.73 (m, 2H), 1.65-1.61 (m, 1H), 1.33-1.09 (m, 6H);  **$^{13}\text{C}$  NMR** ( $\text{CHCl}_3$ , 100 MHz):  $\delta$  158.9, 133.6, 129.7, 114.2, 56.5, 55.7, 50.9, 34.0, 26.6, 25.4; **FTIR** ( $\text{cm}^{-1}$ ) (neat): 2923, 2850, 1725, 1610, 1509, 1448, 1242; **HRMS** (ESI, Pos): calcd for  $\text{C}_{14}\text{H}_{22}\text{NO}$   $[\text{M}+\text{H}]^+$ : 220.1701  $m/z$ , found: 220.1701  $m/z$ .



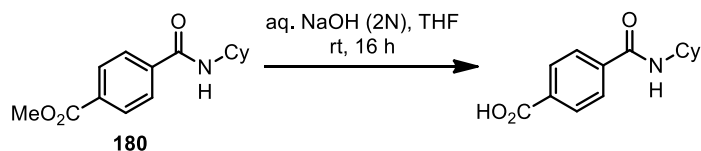
***N*-Cyclohexyl-4-(dimethylamino)-benzamide (250)**: Following **procedure A**, the crude amide was purified by trituration over a mixture of 5% EtOAc/Hexanes for 1-2 h at room temperature. Then, the solids were filtrated over a Buchner funnel and **250** was isolated as a yellow powder (1.00 g, 62% Yield). **mp**: 160-161 °C; **Rr**: 0.30 (40% EtOAc/Hexanes);  **$^1\text{H}$  NMR** ( $\text{CDCl}_3$ , 400 MHz):  $\delta$  7.70-7.66 (m, 2H), 6.70-6.66 (m, 2H), 5.87 (br d,  $J = 7.0$  Hz, 1H), 4.03-3.94 (m, 1H), 3.03 (s, 6H), 2.07-2.01 (m, 2H), 1.80-1.73 (m, 2H), 1.70-1.63 (m, 1H), 1.50-1.39 (m, 2H), 1.29-1.16 (m, 3H);  **$^{13}\text{C}$  NMR** ( $\text{CDCl}_3$ , 100 MHz):  $\delta$  166.1, 152.0, 127.9, 121.6, 110.7, 47.9, 39.8, 33.1, 25.3, 24.6; **FTIR** ( $\text{cm}^{-1}$ ) (neat): 3294, 2930, 2850, 1610, 1510, 1325, 1195, 1078; **HRMS** (ESI, Pos): calc. for  $\text{C}_{15}\text{H}_{23}\text{N}_2\text{O}$   $[\text{M}+\text{H}]^+$ : 247.1810  $m/z$ , found: 247.1805  $m/z$ .



***N*-Cyclohexyl-4-(2-phenyldiazenyl)-benzamide (251)**<sup>77</sup> Following **procedure B**, the crude amide was purified by trituration over a mixture of 5% EtOAc/Hexanes for 1-2 h at room temperature. Then, the solids were filtrated over a Buchner funnel and **251** was isolated as red needles (1.01 g, 73% Yield). **mp**: 211-212°C, litt: 228-229 °C; **Rr**: 0.65 (40% EtOAc/Hexanes);  **$^1\text{H}$  NMR** ( $\text{CDCl}_3$ , 400 MHz):  $\delta$  7.97-7.88 (m, 6H), 7.56-7.48 (m, 3H), 6.02 (br d,  $J = 8.5$  Hz, 1H), 4.06-3.97 (m, 1H), 2.10-2.04 (m, 2H), 1.82-1.75 (m, 2H), 1.71-1.64 (m, 1H), 1.51-1.40 (m, 2H), 1.32-1.20 (m, 3H);  **$^{13}\text{C}$  NMR** ( $\text{CDCl}_3$ , 100 MHz):  $\delta$  165.5, 153.8, 152.2, 136.5, 131.2, 128.8, 127.5, 122.7, 122.5, 48.5, 32.9, 25.2, 24.6; **FTIR** ( $\text{cm}^{-1}$ ) (neat): 3332, 2938, 2844, 1627, 1526, 1324, 1259; **HRMS** (ESI, Pos): calc. for  $\text{C}_{19}\text{H}_{22}\text{N}_3\text{O}$   $[\text{M}+\text{H}]^+$ : 308.1763  $m/z$ , found: 308.1759  $m/z$ .

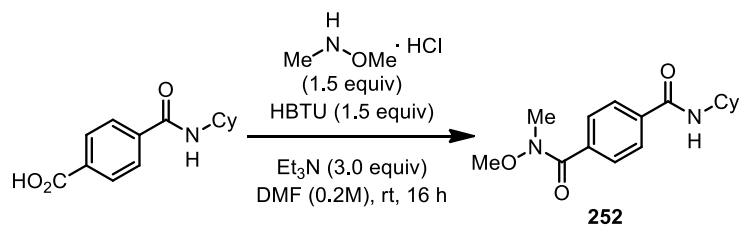
#### Synthesis of 4-(methoxycarbonyl)benzoic acid from saponification of *N*-cyclohexyl-4-(methoxycarbonyl)benzamide

<sup>77</sup> (a) For characterization data, see: Woolfolk, E. O.; Roberts, E. H. *J. Org. Chem.* **1956**, *21*, 436-438.



**4-(Methoxycarbonyl)benzoic acid:**<sup>78</sup> To a 250 mL round-bottom flask equipped with a stir-bar and a septum was added *N*-cyclohexyl-4-(methoxycarbonyl)benzamide (**180**) (4.0 g, 15.31 mmol, 1.0 equiv). The amide was diluted with THF (38.3 mL, 0.4M). Then, an aqueous solution of NaOH (2N) (38.3 mL, (0.4M)) was added to the organic layer. The biphasic solution was then stirred at room temperature for 16 hours ensuring complete saponification of the ester moiety. Et<sub>2</sub>O (40 mL) was then added to the reaction and the mixture was transferred to a 250 mL separatory funnel. The layers were separated and the basic aqueous layer was washed with Et<sub>2</sub>O (2x). The basic aqueous layer was transferred to a 250 mL erlenmeyer equipped with a stir-bar and made acidic by adding an aqueous solution of HCl (2N) until pH ~ 2-3. The acidic aqueous solution was transferred to a 250 mL separatory funnel and was extracted with DCM (5x). The chlorinated organic layers were combined, dried over anhydrous sodium sulphate (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>), filtered over a sintered funnel, and evaporated to dryness. The acid was isolated as a white powder (3.49 g, 94% Yield). **mp**: 288-289 °C; **R<sub>f</sub>**: 0.55 (80% EtOAc/Hexanes); **<sup>1</sup>H NMR** (DMSO-*d*<sub>6</sub>, 400 MHz): δ 11.05 (br s, 1H), 8.37 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 7.99 (d, *J* = 8.5 Hz, 2H), 7.93 (d, *J* = 8.5 Hz, 2H), 3.81-3.72 (m, 1H), 1.87-1.68 (m, 4H), 1.64-1.56 (m, 1H), 1.37-1.25 (m, 4H), 1.18-1.06 (m, 1H); **<sup>13</sup>C NMR** (DMSO-*d*<sub>6</sub>, 100 MHz): δ 167.7, 165.5, 139.5, 133.6, 130.0, 128.4, 49.4, 33.2, 26.1, 25.8; **FTIR** (cm<sup>-1</sup>) (neat): 3318, 2938, 2862, 1684, 1632, 1536, 1424, 1259; **HRMS** (ESI, Pos): calcd for C<sub>14</sub>H<sub>18</sub>NO<sub>3</sub> [M+H]<sup>+</sup>: 248.1287 *m/z*, found: 248.1283 *m/z*.

#### Synthesis of *N'*-Cyclohexyl-*N*-methoxy-*N*-methylterephthalamide (**252**) from 4-(methoxycarbonyl)benzoic acid (Amine Coupling Reaction)

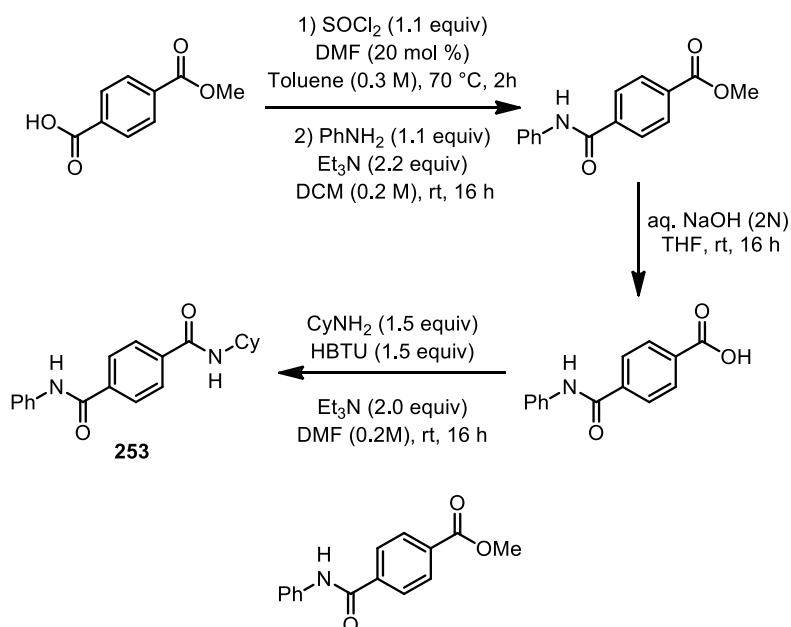


***N'*-Cyclohexyl-*N*-methoxy-*N*-methylterephthalamide (**252**):** To a flame-dried and argon-flushed 100 mL round-bottom flask equipped with a stir-bar and a septum was added 4-(methoxycarbonyl)benzoic acid (1.50 g, 6.1 mmol, 1.0 equiv). The acid was dissolved in anhydrous DMF (30.3 mL, 0.2M) and cooled to 0°C. Then, *N,O*-dimethylhydroxylamine hydrochloride (0.888 g, 9.1 mmol, 1.5 equiv), Et<sub>3</sub>N (1.841 g, 2.54 mL, 18.2 mmol, 3.0

<sup>78</sup> (a) For characterization data, see : Csajági, C.; Borcsek, B.; Niesz, K.; Kovács, I.; Székelyhidi, Z.; Bajkó, Z.; Üрге, L.; Darvas, F. *Org. Lett.* **2008**, *10*, 1589-1592.

equiv), and HBTU (3.45 g, 9.1 mmol, 1.5 equiv) were added successively to the solution and the reaction was slowly warmed to room temperature over 16 hours. The reaction was then quenched by addition of 30 mL of a saturated aqueous solution of  $\text{NaHCO}_3$ . The reaction mixture was transferred to a 250 mL separatory funnel. 50 mL of EtOAc were added to the mixture and the aqueous layer was extracted with EtOAc (3x). The organic layers were combined and washed with brine (3x), dried over anhydrous sodium sulphate ( $\text{Na}_2\text{SO}_4$ ), filtered over a sintered funnel, and evaporated to dryness. The crude Weinreb amide was purified by flash chromatography over silica gel using a gradient of 50% EtOAc/Hexanes to 100% EtOAc and fractions containing **252** were concentrated to dryness. It resulted in a white powder (1.40 g, 74 % Yield). **mp**: 121-122 °C; **R<sub>f</sub>**: 0.40 (80 % EtOAc/Hexanes); **<sup>1</sup>H NMR** ( $\text{CDCl}_3$ , 400 MHz):  $\delta$  7.80-7.77 (m, 2H), 7.22-7.69 (m, 2H), 6.18 (d,  $J = 7.0$  Hz, 1H), 4.04-3.94 (m, 1H), 3.53 (s, 3H), 3.37 (s, 3H), 2.07-2.01 (m, 2H), 1.81-1.74 (m, 2H), 1.71-1.64 (m, 1H), 1.49-1.38 (m, 2H), 1.32-1.16 (m, 3H); **<sup>13</sup>C NMR** ( $\text{CDCl}_3$ , 100 MHz):  $\delta$  168.6, 165.6, 136.6, 136.3, 128.0, 126.2, 60.8, 48.5, 33.1, 32.8, 25.2, 24.6; **FTIR** ( $\text{cm}^{-1}$ ) (neat): 3924, 2935, 1722, 1630, 1542; **HRMS** (ESI, Pos): calcd for  $\text{C}_{16}\text{H}_{23}\text{N}_2\text{O}_3$   $[\text{M}+\text{H}]^+$ : 291.1709  $m/z$ , found: 291.1703  $m/z$ .

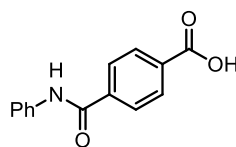
**Synthesis of *N*-cyclohexyl-*N'*-phenylterephthalamide (**253**) from 4-(methoxycarbonyl)benzoic acid**



**Methyl 4-(anilinocarbonyl)benzoate:**<sup>79</sup> To a flame-dried and argon-flushed 100 round-bottom flask equipped with a stir-bar and a condenser was added 4-(methoxycarbonyl)benzoic acid (2.00 g, 11.1 mmol, 1.0 equiv). The acid was diluted with dry toluene (37.1 mL, (0.3 M)) and dry dimethylformamide (DMF) (162.3 mg, 172  $\mu\text{L}$ , 2.22 mmol, 0.2 equiv) was added to the reaction flask. Then, the solution was cooled to 0

<sup>79</sup> (a) For characterization data, see : Perry, R. J.; Wilson, D. B. *J. Org. Chem.* **1996**, *61*, 7482-7485.

°C and thionylchloride (1.585 g, 972  $\mu$ L, 13.3 mmol, 1.2 equiv) was added dropwise to the solution *via* a syringe. Upon completion of the addition, the reaction was warmed to 70 °C and stirred for 2 h. The reaction was then cooled to 0 °C and was diluted with dry DCM (37.04 mL, (0.2M)). Aniline (2.27 g, 2.23 mL, 24.4 mmol, 2.2 equiv) and triethylamine (2.696 g, 3.72 mL, 26.6 mmol, 2.4 equiv) were added to the reaction flask at 0 °C *via* a syringe. The reaction was slowly warmed up to room temperature and stirred for 16 h. It was then quenched by addition of a saturated aqueous Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> solution until pH~10-11. The biphasic mixture was transferred to a separatory funnel and then diluted with DCM (40 mL). The organic layer was separated from the basic aqueous layer. The aqueous layer was extracted with DCM (2x) and the organic layers were combined. The organic layer was washed with 1N HCl (2x) and dried over anhydrous sodium sulphate (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>). The organic layer was then filtered over a sintered funnel and evaporated to dryness. The crude amide was purified by trituration over a mixture of 5% EtOAc/Hexanes for 1-2 h at room temperature. Then, the solids were filtrated over a Buchner funnel and the product was isolated as a beige powder (2.10 g, 74% Yield). **mp**: 182-183 °C; **R<sub>f</sub>**: 0.60 (40% EtOAc/Hexanes); **<sup>1</sup>H NMR** (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz):  $\delta$  10.56 (br s, 1H), 8.17-8.14 (m, 2H), 7.95-7.92 (m, 2H), 7.87 (br s, 1H), 7.66 (d,  $J$  = 10.0 Hz, 2H), 7.43-7.37 (m, 2H), 7.23-7.16 (m, 1H), 3.97 (s, 3H); **<sup>13</sup>C NMR** (CDCl<sub>3</sub>, 100 MHz):  $\delta$  166.6, 165.2, 139.3, 138.0, 133.4, 130.4, 129.6, 127.5, 125.3, 120.7, 52.9; **FTIR** (cm<sup>-1</sup>) (neat): 3363, 2949, 1714, 1656, 1599, 1531, 1437, 1277, 1116, 1105; **HRMS** (ESI, Pos): calc. for C<sub>15</sub>H<sub>14</sub>NO<sub>3</sub> [M+H]<sup>+</sup>: 256.0974 *m/z*, found: 256.0969 *m/z*.

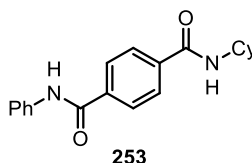


**4-(Anilinocarbonyl)benzoic acid:**<sup>80</sup> To a 100 mL round-bottom flask equipped with a stir-bar and a septum was added methyl 4-(anilinocarbonyl)benzoate (1.500 g, 5.9 mmols, 1.0 equiv). The amide was diluted with THF (14.8 mL, 0.4M). Then, an aqueous solution of NaOH (2N) (14.8 mL, 0.4M) was added to the organic layer. The biphasic solution was then stirred at room temperature for 16 hours ensuring complete saponification of the ester moiety. Et<sub>2</sub>O (20 mL) was then added to the reaction and the mixture was transferred to a 125 mL separatory funnel. The layers were separated and the basic aqueous layer was washed with Et<sub>2</sub>O (2x). The basic aqueous layer was transferred to a 250 mL erlenmeyer equipped with a stir-bar and made acidic by adding an aqueous solution of HCl (2N) until pH ~ 2-3. The acidic aqueous solution was transferred to a 250 mL separatory funnel and was extracted with DCM (5x). The chlorinated organic layers were combined, dried over anhydrous sodium sulphate (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>), filtered over a sintered funnel, and evaporated to dryness. The acid was isolated as a white powder (1.31 g, 92% Yield). **mp**: 325-326 °C;

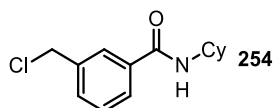
<sup>80</sup> (a) For characterization data, see : Kagechika, H.; Kawachi, E.; Hashimoto, Y.; Himi, T.; Shudo, K. *J. Med. Chem.* **1988**, *31*, 2812-2892.



litt:80 >300 °C **Rf**: 0.25 (10% MeOH/DCM); **<sup>1</sup>H NMR** (CD<sub>3</sub>OD, 400 MHz): δ 8.19-8.16 (m, 2H), 8.05-8.01 (m, 2H), 7.74-7.70 (m, 2H), 7.42-7.37 (m, 2H), 7.21-7.17 (m, 1H); **<sup>13</sup>C NMR** (DMSO-*d*<sub>6</sub>, 100 MHz): δ 167.6, 165.7, 139.8, 139.6, 134.1, 130.1, 129.5, 128.8, 124.8, 121.3; **FTIR** (cm<sup>-1</sup>) (neat): 3338, 2967, 2963, 2870, 2843, 1679, 1658, 1523, 1436, 1056, 1032; **HRMS** (ESI, Pos): calcd for C<sub>14</sub>H<sub>12</sub>NO<sub>3</sub> [M+H]<sup>+</sup>: 242.0817 *m/z*, found: 242.0816 *m/z*.

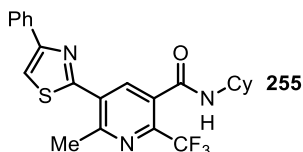


***N*-Cyclohexyl-*N'*-phenylterephthalamide (253)**: To a flame-dried and argon-flushed 100 mL round-bottom flask equipped with a stir-bar and a septum was added 4-(anilinoacetyl)benzoic acid (1.30 g, 5.3 mmol, 1.0 equiv). The acid was dissolved in anhydrous DMF (26.3 mL, (0.2M)) and cooled to 0°C. Then, cyclohexylamine (0.782 g, 902 μL, 7.9 mmol, 1.5 equiv), Et<sub>3</sub>N (1.596 g, 2.20 mL, 15.8 mmol, 3.0 equiv), and HBTU (2.99 g, 7.9 mmol, 1.5 equiv) were added successively to the solution and the reaction was slowly warmed to room temperature over 16 hours. The reaction was then quenched by addition of 30 mL of a saturated aqueous solution of NaHCO<sub>3</sub>. The reaction mixture was transferred to a 250 mL separatory funnel. 50 mL of EtOAc were added to the mixture and the aqueous layer was extracted with EtOAc (3x). The organic layers were combined and washed with brine (3x), dried over anhydrous sodium sulphate (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>), filtered over a sintered funnel, and evaporated to dryness. The crude diamide was purified trituration over a mixture of 60% EtOAc/Hexanes for 1-2 h at room temperature. Then, the solids were filtrated over a Buchner funnel and **253** was isolated as a white powder (1.11 g, 74 % Yield). **mp**: 286-288 °C; **Rf**: 0.50 (10% MeOH/DCM); **<sup>1</sup>H NMR** (DMSO-*d*<sub>6</sub>, 400 MHz): δ 10.39 (br s, 1H), 8.37 (d, *J* = 7.5 Hz, 1H), 8.03 (d, *J* = 8.5 Hz, 2H), 7.97 (d, *J* = 8.5 Hz, 2H), 7.79 (d, *J* = 8.0 Hz, 2H), 7.37 (t, *J* = 7.5 Hz, 2H), 7.12 (t, *J* = 7.5 Hz, 1H), 3.84-3.74 (m, 1H), 1.89-1.72 (m, 4H), 1.66-1.59 (m, 1H), 1.40-1.26 (m, 4H), 1.20-1.10 (m, 1H); **<sup>13</sup>C NMR** (CDCl<sub>3</sub>, 175 MHz): δ 165.4, 165.1, 139.4, 137.9, 137.3, 129.1, 128.0, 127.8, 124.3, 121.0, 50.0, 32.9, 31.2, 25.4; **FTIR** (cm<sup>-1</sup>) (neat): 3318, 2938, 2926, 2845, 1649, 1627, 1598, 1526, 1499, 1440, 1323, 1288; **HRMS** (ESI, Pos): calcd for C<sub>20</sub>H<sub>23</sub>N<sub>2</sub>O<sub>2</sub> [M+H]<sup>+</sup> : 323.1760 *m/z*, found: 323.1764 *m/z*.

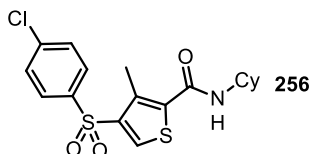


**3-(Chloromethyl)-*N*-cyclohexylbenzamide (254)**: Following **procedure A**, the crude amide was purified by trituration over a mixture of 5% EtOAc/Hexanes for 1-2 h at room temperature. The solids were filtrated over a Buchner funnel and **254** was isolated as a white powder (0.870 g, 65% Yield). **mp**: 150-151 °C; **Rf**: 0.50 (40% EtOAc/Hexanes); **<sup>1</sup>H**

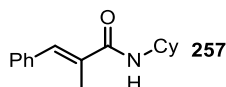
**NMR** (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz):  $\delta$  7.79 (t,  $J$  = 1.5 Hz, 1H), 7.71 (dt,  $J$  = 1.5, 8.0 Hz, 1H), 7.54 (dt,  $J$  = 1.5, 8.0 Hz, 1H), 7.45 (t,  $J$  = 8.0 Hz, 1H), 6.00 (br d,  $J$  = 7.0 Hz, 1H), 4.64 (s, 2H), 4.05-3.96 (m, 1H), 2.10-2.03 (m, 2H), 1.83-1.75 (m, 2H), 1.72-1.65 (m, 1H), 1.52-1.41 (m, 2H), 1.32-1.18 (m, 3H); **<sup>13</sup>C NMR** (CDCl<sub>3</sub>, 100 MHz):  $\delta$  166.5, 138.3, 136.1, 131.7, 129.3, 127.6, 127.2, 49.2, 46.1, 33.6, 25.9, 25.4; **FTIR** (cm<sup>-1</sup>) (neat): 3272, 2937, 2863, 1628, 1534, 1336; **HRMS** (ESI, Pos): calcd for C<sub>14</sub>H<sub>19</sub>ClNO [M+H]<sup>+</sup>: 252.1155  $m/z$ , found: 252.1151  $m/z$ .



**N-Cyclohexyl-6-methyl-5(4-phenyl-1,3-thiazol-2-yl)-2-(trifluoromethyl)nicotinamide (255)**: Following **procedure B**, the crude amide was purified by trituration over a mixture of 5% EtOAc/Hexanes for 1-2 h at room temperature. Then, the solids were filtrated over a Buchner funnel and **255** was isolated as a white powder (0.910 g, 74% Yield). **mp**: 195-196 °C; **R<sub>f</sub>**: 0.50 (40% EtOAc/Hexanes); **<sup>1</sup>H NMR** (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz):  $\delta$  8.38 (s, 1H), 7.99 (d,  $J$  = 7.5 Hz, 2H), 7.70 (s, 1H), 7.53-7.38 (m, 3H), 5.78 (br d,  $J$  = 7.5 Hz, 1H), 4.08-3.98 (m, 1H), 3.03 (s, 3H), 2.13-2.03 (m, 2H), 1.84-1.64 (m, 3H), 1.51-1.40 (m, 2H), 1.33-1.19 (m, 3H); **<sup>13</sup>C NMR** (CDCl<sub>3</sub>, 100 MHz):  $\delta$  165.0, 163.1, 157.7, 157.2, 143.0 (q,  $J$  = 33.8 Hz,  $J_{C-F}$ ), 138.4, 134.2, 131.6, 130.3, 129.3, 129.1, 126.9, 121.7 (q,  $J$  = 271.5 Hz,  $J_{C-F}$ ), 115.3, 49.7, 33.1, 25.8, 25.3, 25.1; **<sup>19</sup>F NMR** (CDCl<sub>3</sub>, 375.5 MHz):  $\delta$  -64.8; **FTIR** (cm<sup>-1</sup>) (neat): 3293, 2935, 2915, 1641, 1550, 1535, 1445, 1178, 1163, 1136, 1041; **HRMS** (ESI, Pos): calcd for C<sub>23</sub>H<sub>23</sub>F<sub>3</sub>N<sub>3</sub>OS [M+H]<sup>+</sup>: 446.1514  $m/z$ , found: 446.1520  $m/z$ .

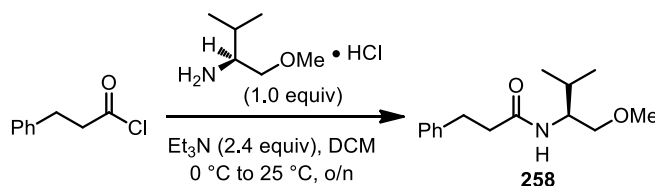


**4-[(4-Chlorophenyl)sulfonyl]-N-cyclohexyl-3-methylthiophene-2-carboxamide (256)**: Following **procedure B**, the crude amide was purified by trituration over a mixture of 5% EtOAc/Hexanes for 1-2 h at room temperature. Then, the solids were filtrated over a Buchner funnel and **256** was isolated as a white powder (1.10 g, 92% Yield). **mp**: 154-155 °C; **R<sub>f</sub>**: 0.50 (40% EtOAc/Hexanes); **<sup>1</sup>H NMR** (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz):  $\delta$  8.29 (s, 1H), 7.86 (dt,  $J$  = 2.5, 9.0 Hz, 2H), 7.53 (dt,  $J$  = 2.5, 9.0 Hz, 2H), 5.65-5.63 (br d,  $J$  = 7.0 Hz, 1H), 3.96-3.87 (m, 1H), 2.47 (s, 3H), 2.04-1.98 (m, 2H), 1.79-1.72 (m, 2H), 1.69-1.63 (m, 1H), 1.48-1.37 (m, 2H), 1.28-1.17 (m, 3H); **<sup>13</sup>C NMR** (CDCl<sub>3</sub>, 100 MHz):  $\delta$  161.2, 141.2, 140.7, 139.4, 137.0, 136.6, 134.2, 130.0, 129.6, 49.6, 33.4, 25.8, 25.1, 14.0; **FTIR** (cm<sup>-1</sup>) (neat): 3295, 2935, 2855, 1613, 1540, 1319, 1154, 1090; **HRMS** (ESI, Pos): calcd for C<sub>18</sub>H<sub>21</sub>ClNO<sub>3</sub>S<sub>2</sub> [M+H]<sup>+</sup>: 398.0651  $m/z$ , found: 398.0646  $m/z$ .



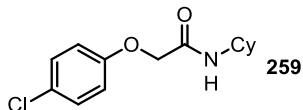
**(2E)-N-Cyclohexyl-2-methyl-3-phenylacrylamide (257):** Following **procedure B**, the crude amide was purified by trituration over a mixture of 5% EtOAc/Hexanes for 1-2 h at room temperature. Then, the solids were filtrated over a Buchner funnel and **257** was isolated as a white powder (2.67 g, 85% Yield). **mp**: 95-96 °C; **R<sub>f</sub>**: 0.65 (40% EtOAc/Hexanes); **<sup>1</sup>H NMR** (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz): δ 7.42-7.29 (m, 6H), 5.75 (br d, *J* = 5.5 Hz, 1H), 3.96-3.87 (m, 1H), 2.11 (d, *J* = 1.5 Hz, 3H), 2.06-1.99 (m, 2H), 1.80-1.73 (m, 2H), 1.71-1.64 (m, 1H), 1.50-1.39 (m, 2H), 1.28-1.17 (m, 3H); **<sup>13</sup>C NMR** (CDCl<sub>3</sub>, 100 MHz): δ 168.3, 135.9, 133.0, 132.2, 128.9, 127.9, 127.3, 48.1, 32.8, 25.2, 24.5, 14.0; **FTIR** (cm<sup>-1</sup>) (neat): 3287, 2934, 2854, 1631, 1608, 1534, 1447, 1292; **HRMS** (ESI, Pos): calcd for C<sub>16</sub>H<sub>22</sub>NO [M+H]<sup>+</sup>: 244.1701 *m/z*, found: 244.1703 *m/z*.

**Synthesis of N-[(1S)-1-(metoxymethyl)-2-methylpropyl]-3-phenylpropanamide (258) from (S)-(+)-1-methoxy-2-amino-3-methylbutane hydrochloride**

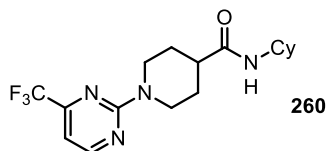


**N-[(1S)-1-(Metoxymethyl)-2-methylpropyl]-3-phenylpropanamide (258):** To a flame-dried and argon-flushed 250 mL round-bottom flask equipped with a stir-bar and a septum was added (S)-(+)-1-methoxy-2-amino-3-methylbutane hydrochloride<sup>30</sup> (1.531 g, 10 mmol, 1.0 equiv) and the solid was dissolved in anhydrous DCM (50 mL, (0.2M)). The reaction was cooled to 0 °C using an ice/water cooling bath and Et<sub>3</sub>N (2.428 g, 3.24 mL, 24.0 mmol, 2.4 equiv) was added to the solution. Then, hydrocinnamoyl chloride (1.686 g, 1.483 mL, 10 mmol, 1.0 equiv) was added dropwise via a syringe and the reaction was stirred from 0 °C to room temperature over night. EtOAc (50 mL) was added to the reaction and it was quenched with an aqueous solution of HCl (1N) (40 mL). The biphasic mixture was transferred into a 250 mL extraction funnel. The layers were separated and the aqueous layer was extracted with EtOAc (2x). The organic layers were combined and washed with a saturated solution of Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (2x), brine (2x), dried over anhydrous sodium sulphate (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>), filtered over a sintered funnel, and evaporated to dryness. The crude chiral amide was purified by flash chromatography over silica gel using a gradient of 10% EtOAc/Hexanes to 60% EtOAc and fractions containing **258** were concentrated to dryness. It resulted in a white powder (1.644 g, 66 % Yield). **mp**: 80-81 °C; [**α**]<sub>D</sub><sup>20</sup>: -38.5 (*c* 1.36, CHCl<sub>3</sub>); **R<sub>f</sub>**: 0.45 (40 % EtOAc/Hexanes); **<sup>1</sup>H NMR** (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz): δ 7.32-7.19 (m, 5H), 5.56 (br d, *J* = 8.5 Hz, 1H), 3.85-3.79 (m, 1H), 3.47 (dd, *J* = 3.5, 9.5 Hz, 1H), 3.29 (s, 3H), 3.25 (dd, *J* = 3.5, 9.5 Hz, 1H), 3.00 (t, *J* = 7.0 Hz, 2H), 2.52 (t, *J* = 7.0 Hz, 2H), 1.85-1.77 (m, 1H), 0.89 (d, *J* = 7.0 Hz, 3H), 0.84 (d, *J* = 7.0 Hz, 3H); **<sup>13</sup>C NMR** (CDCl<sub>3</sub>, 100

MHz):  $\delta$  172.0, 142.3, 128.9, 128.8, 126.6, 72.9, 59.4, 54.3, 39.0, 32.2, 29.7, 19.8, 19.4; **FTIR** ( $\text{cm}^{-1}$ ) (neat): 3296, 2973, 2844, 1634, 1541, 1454, 1108; **HRMS** (ESI, Pos): calcd for  $\text{C}_{15}\text{H}_{24}\text{NO}_2$   $[\text{M}+\text{H}]^+$ : 250.1807  $m/z$ , found: 250.1804  $m/z$ .



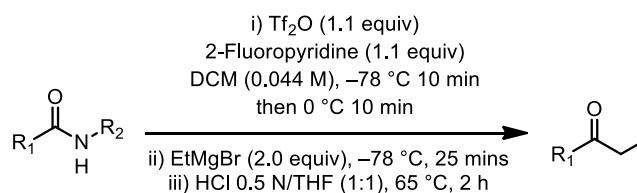
**2-(4-Chlorophenoxy)-N-cyclohexylacetamide (259)**: Following **procedure A**, the crude amide was purified by trituration over a mixture of 5% EtOAc/Hexanes for 1-2 h at room temperature. Then, the solids were filtrated over a Buchner funnel and **259** was isolated as a white powder (6.40 g, 96% Yield). **mp**: 121-122 °C; **Rf**: 0.50 (40% EtOAc/Hexanes);  **$^1\text{H}$  NMR** ( $\text{CDCl}_3$ , 400 MHz):  $\delta$  7.27 (d,  $J = 9.0$  Hz, 2H), 6.86 (d,  $J = 9.0$  Hz, 2H), 6.37 (br d,  $J = 7.0$  Hz, 1H), 4.44 (s, 2H), 3.92-3.83 (m, 1H), 1.96-1.90 (m, 2H), 1.75-1.69 (m, 2H), 1.67-1.60 (m, 1H), 1.44-1.33 (m, 2H), 1.24-1.13 (m, 3H);  **$^{13}\text{C}$  NMR** ( $\text{CDCl}_3$ , 100 MHz):  $\delta$  167.1, 156.2, 130.1, 127.5, 116.4, 68.1, 48.3, 33.4, 25.8, 25.2; **FTIR** ( $\text{cm}^{-1}$ ) (neat): 3270, 2921, 2858, 1655, 1560, 1488, 1230; **HRMS** (ESI, Pos): calc. for  $\text{C}_{14}\text{H}_{19}\text{ClNO}_2$   $[\text{M}+\text{H}]^+$ : 268.1104  $m/z$ , found: 268.1101  $m/z$ .



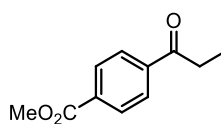
**N-Cyclohexyl-1-[4-(trifluoromethyl)pyrimidin-2-yl]piperidine-4-carboxamide (260)**: Following **procedure B**, the crude amide was purified by trituration over a mixture of 5% EtOAc/Hexanes for 1-2 h at room temperature. Then, the solids were filtrated over a Buchner funnel and **260** was isolated as a white powder (0.845 g, 82% Yield). **mp**: 200-201 °C; **Rf**: 0.25 (40% EtOAc/Hexanes);  **$^1\text{H}$  NMR** ( $\text{CDCl}_3$ , 400 MHz):  $\delta$  8.49 (d,  $J = 5.0$  Hz, 1H), 6.75 (d,  $J = 5.0$  Hz, 1H), 5.35 (br d,  $J = 7.0$  Hz, 1H), 4.85 (dt,  $J = 3.0, 13.0$  Hz, 2H), 3.84-3.74 (m, 1H), 2.99 (dt,  $J = 3.0, 13.0$  Hz, 2H), 2.35 (tt,  $J = 3.5, 12.0$  Hz, 1H), 1.97-1.90 (m, 4H), 1.78-1.61 (m, 5H), 1.44-1.33 (m, 2H), 1.23-1.08 (m, 3H);  **$^{13}\text{C}$  NMR** ( $\text{CDCl}_3$ , 100 MHz):  $\delta$  172.9, 161.0, 159.7, 155.9 (q,  $J = 35.4$  Hz,  $J_{\text{C-F}}$ ), 120.2 (q,  $J = 273.7$  Hz,  $J_{\text{C-F}}$ ), 103.9 (q,  $J = 2.7$  Hz,  $J_{\text{C-F}}$ ), 47.6, 43.4, 43.0, 32.8, 28.2, 25.1, 24.5;  **$^{19}\text{F}$  NMR** ( $\text{CDCl}_3$ , 375.5 MHz):  $\delta$  -72.3; **FTIR** ( $\text{cm}^{-1}$ ) (neat): 3293, 2939, 2862, 1633, 1593, 1549, 1522, 1331, 1132, 1116; **HRMS** (ESI, Pos): calc. for  $\text{C}_{17}\text{H}_{24}\text{F}_3\text{N}_4\text{O}$   $[\text{M}+\text{H}]^+$ : 357.1902  $m/z$ , found: 357.1902  $m/z$ .

## Ketone synthesis

**Synthesis of ketones 3a-3c, 3e-3j, 3n-3o, 3q-3v according to procedure F:**



**Procedure F:** To a flame-dried and argon-flushed 50 mL round-bottom flask equipped with a stir-bar and a septum was added the amide (1.0 mmol, 1.0 equiv). The amide was diluted with anhydrous DCM (22.5 mL, (0.044 M)) and 2-fluoropyridine (107.0 mg, 95  $\mu\text{L}$ , 1.1 mmol, 1.1 equiv) was added to the solution. The solution was then cooled to  $-78\text{ }^\circ\text{C}$  using an acetone/dry ice cooling bath and stirred for 2 min. Trifluoromethanesulfonic anhydride ( $\text{Tf}_2\text{O}$ ) (310.1 mg, 185  $\mu\text{L}$ , 1.1 mmol, 1.1 equiv) was added dropwise *via* a syringe at  $-78\text{ }^\circ\text{C}$  and the reaction was stirred for 10 min. The solution was warmed to  $0\text{ }^\circ\text{C}$  using a water/ice bath and the reaction was stirred for 10 min. The reaction was then cooled to  $-78\text{ }^\circ\text{C}$  again using an acetone/dry ice cooling bath and stirred for 2 min. A solution of  $\text{EtMgBr}$  in  $\text{Et}_2\text{O}$  (Aldrich Sure-Sealed (3 M) solution) (670  $\mu\text{L}$ , 2.0 mmol, 2.0 equiv) was added rapidly in one portion to the reaction at  $-78\text{ }^\circ\text{C}$  and the reaction was stirred for 25 min at  $-78\text{ }^\circ\text{C}$ . The reaction was quenched by addition of 8 mL of an aqueous solution of  $\text{HCl}$  (0.5 N) and 8 mL of THF. The biphasic mixture was gently warmed to  $65\text{ }^\circ\text{C}$  (keeping the flask ventilated for DCM evaporation) for 2 hours to ensure complete hydrolysis to the ketone. The biphasic mixture was then transferred to a 60 mL separation funnel using DCM and the layers were separated. The aqueous layer was extracted with DCM (2x) and the organic layers were combined. The organic layer was dried over anhydrous sodium sulphate ( $\text{Na}_2\text{SO}_4$ ), filtered over a sintered funnel and evaporated to dryness. *Note: The resulting ketones were found to be stable on the bench over several weeks at room temperature and could be stored without special precautions.*

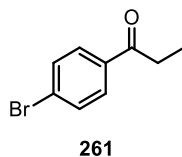


249

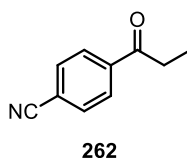
**Methyl 4-propanoylbenzoate (249):**<sup>81</sup> Following **procedure F**, the crude ketone was purified by flash chromatography over silica gel (RediSep<sup>®</sup> Rf Gold 24g) using a gradient of 5% to 60%  $\text{EtOAc}$ /Hexanes and fractions containing **249** were concentrated to dryness. The product was isolated as a white solid (185.2 mg, 96% Yield). **mp**:  $75\text{-}76\text{ }^\circ\text{C}$ , litt:<sup>81</sup>  $80\text{-}81.5\text{ }^\circ\text{C}$ ; **R<sub>f</sub>**: 0.55 (20%  $\text{EtOAc}$ /Hexanes); **<sup>1</sup>H NMR** ( $\text{CDCl}_3$ , 400 MHz):  $\delta$  8.12-8.09 (m, 2H), 8.01-7.98 (m, 2H), 3.94 (s, 3H), 3.02 (q,  $J = 7.0$ , 2H), 1.23 (t,  $J = 7.0$  Hz, 3H); **<sup>13</sup>C NMR** ( $\text{CDCl}_3$ , 100 MHz):  $\delta$  199.8, 165.8, 139.7, 133.3, 129.4, 127.5, 52.0, 31.8, 7.7; **FTIR**

<sup>81</sup> (a) For characterization data, see : (a) Liu, M.; Hyder, Z.; Sun, Y.; Tang, W.; Xu, L.; Xiao, J. *Org. Biomol. Chem.* **2010**, *8*, 2012-2015. (b) Gangjee, A.; Zeng, Y.; McGuire, J. J.; Kisliuk, R. L. *J. Med. Chem.* **2002**, *45*, 1942-1948.

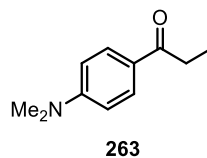
( $\text{cm}^{-1}$ ) (neat): 2937, 2844, 1719, 1677, 1434, 1278, 1219, 1194, 1109; **HRMS** (ESI, Pos): calc. for  $\text{C}_{11}\text{H}_{13}\text{O}_3$   $[\text{M}+\text{H}]^+$ : 193.0865, found: 193.0859  $m/z$ .



**1-[4-Bromophenyl]propan-1-one (261):**<sup>82</sup> Following **procedure F**, the crude ketone was purified by flash chromatography over silica gel (RediSep<sup>®</sup> Rf Gold 24g) using a gradient of 5% to 70% EtOAc/Hexanes and fractions containing **261** were concentrated to dryness. The product was isolated as crystalline white needles (155.4 mg, 74% Yield). **mp**: 43-44 °C, litt:<sup>82</sup> 47-48 °C; **R<sub>f</sub>**: 0.80 (20% EtOAc/Hexanes); **<sup>1</sup>H NMR** ( $\text{CDCl}_3$ , 400 MHz):  $\delta$  7.86-7.83 (m, 2H), 7.63-7.60 (m, 2H), 2.99 (q,  $J = 7.0$  Hz, 2H), 1.22 (t,  $J = 7.0$  Hz, 3H); **<sup>13</sup>C NMR** ( $\text{CDCl}_3$ , 100 MHz):  $\delta$  200.1, 136.0, 132.3, 129.9, 128.4, 32.2, 8.5; **FTIR** ( $\text{cm}^{-1}$ ) (neat): 2963, 2931, 1725, 1686, 1585, 1352, 1268, 1215, 1068, 788; **HRMS** (ESI, Pos): calc. for  $\text{C}_9\text{H}_9\text{OBr}$   $[\text{M}+\text{H}]^+$ : 212.9915 and 214.9894  $m/z$ , found: 212.9901 and 214.9890  $m/z$ .



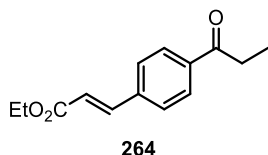
**4-Propanoylbenzonitrile (262):**<sup>83</sup> Following **procedure F**, the crude ketone was purified by flash chromatography over silica gel (RediSep<sup>®</sup> Rf Gold 24g) using a gradient of 5% to 80% EtOAc/Hexanes and fractions containing **262** were concentrated to dryness. The product was isolated as a beige solid (147.2 mg, 92% Yield). **mp**: 56-57 °C; **R<sub>f</sub>**: 0.45 (20% EtOAc/Hexanes); **<sup>1</sup>H NMR** ( $\text{CDCl}_3$ , 400 MHz):  $\delta$  8.08-8.04 (m, 2H), 7.80-7.76 (m, 2H), 3.04 (q,  $J = 7.5$  Hz, 2H), 1.26 (t,  $J = 7.5$  Hz, 3H); **<sup>13</sup>C NMR** ( $\text{CDCl}_3$ , 100 MHz):  $\delta$  198.9, 139.4, 132.1, 128.0, 117.6, 115.8, 31.8, 7.6; **FTIR** ( $\text{cm}^{-1}$ ) (neat): 2982, 2227, 1687, 1458, 1400, 1379, 1215, 1081; **HRMS** (ESI, Pos): calc. for  $\text{C}_{10}\text{H}_{10}\text{ON}$   $[\text{M}+\text{H}]^+$ : 160.0762, found: 160.0752  $m/z$ .



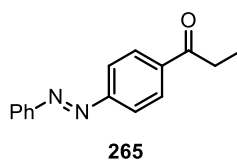
<sup>82</sup> (a) For characterization data, see : Scheiper, B.; Bonnekessel, Krause, H.; Fürstner, A. *J. Org. Chem.* **2004**, *69*, 3943-3949.

<sup>83</sup> (a) For characterization data, see : Zimbron, J. M.; Seeger-Weibel, M.; Hirt, H.; Gallou, F. *Synthesis* **2008**, 1221-1226.

**1-[4-(Dimethylamino)phenyl]propan-1-one (263):**<sup>84</sup> Following **procedure F**, the crude ketone was purified by flash chromatography over silica gel (RediSep<sup>®</sup> Rf Gold 24g) using a gradient of 5% to 70% EtOAc/Hexanes and fractions containing **263** were concentrated to dryness. The product was isolated as a yellow solid (127.6 mg, 72% Yield). **mp**: 90-92 °C; **lit.**<sup>84</sup> 94-95 °C; **Rf**: 0.50 (20% EtOAc/Hexanes); **<sup>1</sup>H NMR** (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz): δ 7.93-7.89 (m, 2H), 6.70-6.65 (m, 2H), 3.08 (s, 6H), 2.93 (q, *J* = 7.5 Hz, 2H), 1.22 (t, *J* = 7.5 Hz, 3H); **<sup>13</sup>C NMR** (CDCl<sub>3</sub>, 100 MHz): δ 198.8, 152.9, 129.8, 124.6, 110.3, 39.7, 30.6, 8.5; **FTIR** (cm<sup>-1</sup>) (neat): 2923, 1656, 1594, 1522, 1411, 1231, 1186; **HRMS** (ESI, Pos): calc. for C<sub>11</sub>H<sub>16</sub>ON [M+H]<sup>+</sup>: 178.1232, found: 178.1220 *m/z*.

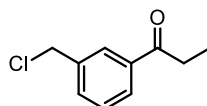


**Ethyl (2E)-3-(4-propanoylphenyl)prop-2-enoate (264):** Following **procedure F**, the crude ketone was purified by flash chromatography over silica gel (RediSep<sup>®</sup> Rf Gold 24g) using a gradient of 5% to 70% EtOAc/Hexanes and fractions containing **264** were concentrated to dryness. The product was isolated as an off-white solid (195.1 mg, 84% Yield). **mp**: 85-86 °C; **Rf**: 0.55 (20% EtOAc/Hexanes); **<sup>1</sup>H NMR** (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz): δ 7.96 (d, *J* = 7.5 Hz, 2H), 7.68 (d, *J* = 16.5 Hz, 1H), 7.59 (d, *J* = 7.5 Hz, 2H), 6.50 (dd, *J* = 1.5 Hz, 16.5 Hz, 1H), 4.26 (q, *J* = 7.0 Hz, 2H), 2.99 (q, 7.0 Hz, 2H), 1.34 (t, *J* = 7.0 Hz, 3H), 1.22 (t, *J* = 7.0 Hz, 3H); **<sup>13</sup>C NMR** (CDCl<sub>3</sub>, 100 MHz): δ 200.3, 166.9, 143.4, 139.0, 138.2, 128.9, 128.5, 121.1, 61.1, 32.3, 14.7, 8.5; **FTIR** (cm<sup>-1</sup>) (neat): 2980, 1702, 1678, 1631, 1315, 1221, 1174; **HRMS** (ESI, Pos): calc. for C<sub>15</sub>H<sub>15</sub>ON<sub>2</sub> [M+H]<sup>+</sup>: 233.1178, found: 233.1174 *m/z*.



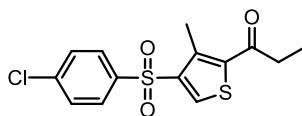
**1-(4-Azidophenyl)propan-1-one (265):** Following **procedure F**, the crude ketone was purified by flash chromatography over silica gel (RediSep<sup>®</sup> Rf Gold 24g) using a gradient of 5% to 60% EtOAc/Hexanes and fractions containing **265** were concentrated to dryness. The product was isolated as a red solid (152.7 mg, 65% Yield). **mp**: 76-77 °C; **Rf**: 0.70 (20% EtOAc/Hexanes); **<sup>1</sup>H NMR** (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz): δ 8.16-8.12 (m, 2H), 8.01-7.96 (m, 4H), 7.59-7.52 (m, 3H), 3.12-3.05 (m, 2H), 1.31-1.27 (m, 3H); **<sup>13</sup>C NMR** (CDCl<sub>3</sub>, 100 MHz): δ 199.8, 154.6, 152.2, 137.9, 131.4, 128.8, 128.7, 122.8, 122.5, 31.7, 7.9; **FTIR** (cm<sup>-1</sup>) (neat): 2974, 2931, 1685, 1405, 1211; **HRMS** (ESI, Pos): calc. for C<sub>15</sub>H<sub>15</sub>ON<sub>2</sub> [M+H]<sup>+</sup>: 239.1184, found: 239.1182 *m/z*.

<sup>84</sup> (a) For characterization data, see: Cosner, C. C.; Cabrera, P. J.; Byrd, K. M.; Thomas, A. M. A.; Helquist, P. *Org. Lett.* **2011**, *13*, 2071-2073.



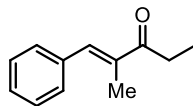
269

**1-[3-(Chloromethyl)phenyl]propan-1-one (269):**<sup>85</sup> Following **procedure F**, the crude ketone was purified by flash chromatography over silica gel (RediSep<sup>®</sup> Rf Gold 24g) using a gradient of 5% to 70% EtOAc/Hexanes and fractions containing **269** were concentrated to dryness. The product was isolated as a translucent liquid (148.1 mg, 82% Yield). **R<sub>f</sub>**: 0.70 (20% EtOAc/Hexanes); **<sup>1</sup>H NMR** (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz): δ 7.97 (s, 1H), 7.90 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 7.57 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 7.45 (t, *J* = 8.0 Hz, 1H), 4.62 (s, 2H), 3.00 (q, *J* = 7.0 Hz, 2H), 1.22 (t, *J* = 7.0 Hz, 3H); **<sup>13</sup>C NMR** (CDCl<sub>3</sub>, 100 MHz): δ 200.7, 138.4, 137.8, 133.3, 129.5, 128.4, 128.4, 46.0, 32.3, 8.6; **FTIR** (cm<sup>-1</sup>) (neat): 2978, 1683, 1445, 1242, 1165, 786; **HRMS** (ESI, Pos): calc. for C<sub>10</sub>H<sub>14</sub>OCl [M+H]<sup>+</sup>: 183.0577 *m/z*, found: 183.0566 *m/z*.



271

**1-{4-[(4-Chlorophenyl)sulfonyl]-3-methylthiophen-2-yl}propan-1-one (271):** Following **procedure F**, the crude ketone was purified by flash chromatography over silica gel (RediSep<sup>®</sup> Rf Gold 24g) using a gradient of 5% to 70% EtOAc/Hexanes and fractions containing **271** were concentrated to dryness. The product was isolated as a white solid (320.0 mg, 98% Yield). **mp**: 135-136 °C; **R<sub>f</sub>**: 0.50 (20% EtOAc/Hexanes); **<sup>1</sup>H NMR** (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz): δ 8.38 (s, 1H), 7.87-7.83 (m, 2H), 7.52-7.49 (m, 2H), 2.84 (q, *J* = 7.0 Hz, 2H), 2.56 (s, 3H), 1.81 (t, *J* = 7.0 Hz, 2H); **<sup>13</sup>C NMR** (CDCl<sub>3</sub>, 100 MHz): δ 194.3, 142.2, 141.4, 140.7, 139.8, 139.4, 136.2, 130.1, 129.6, 35.9, 14.7, 8.5; **FTIR** (cm<sup>-1</sup>) (neat): 2973, 2844, 1671, 1318, 1150; **HRMS** (ESI, Pos): calc. for C<sub>14</sub>H<sub>14</sub>O<sub>3</sub>S<sub>2</sub>Cl [M+H]<sup>+</sup>: 329.0073, found: 329.0074 *m/z*.



272

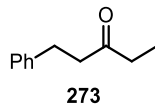
**(4E)-4-Methylhex-4-en-3-one (272):**<sup>86</sup> Following **procedure F**, the crude ketone was purified by flash chromatography over silica gel (RediSep<sup>®</sup> Rf Gold 40g) using a gradient of 5% to 40% EtOAc/Hexanes and fractions containing **272** were concentrated to dryness. The product was isolated as a translucent liquid (165.0 mg, 95% Yield). **R<sub>f</sub>**: 0.85 (20% EtOAc/Hexanes); **<sup>1</sup>H NMR** (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz): δ 7.55 (s, 1H), 7.49-7.32 (m, 5H), 2.86 (q, *J* = 7.0 Hz, 2H), 2.09 (s, 3H), 1.20 (t, *J* = 7.0 Hz, 3H); **<sup>13</sup>C NMR** (CDCl<sub>3</sub>, 100 MHz): δ

<sup>85</sup> (a) For characterization data, see : Metzger, A.; Schade, M. A.; Knochel, P. *Org. Lett.* **2008**, *10*, 1107-1110.

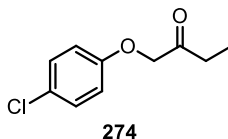
<sup>86</sup> (a) For characterization data, see: Maji, T.; Karma, A.; Reiser, O. *J. Org. Chem.* **2011**, *76*, 736-739.



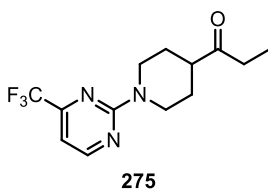
202.6, 137.8, 136.8, 135.7, 129.3, 128.1, 128.0, 30.4, 12.8, 8.5; **FTIR** ( $\text{cm}^{-1}$ ) (neat): 2973, 1665, 1625, 1491, 1363, 1206; **HRMS** (ESI, Pos): calc. for  $\text{C}_{12}\text{H}_{15}\text{O}$   $[\text{M}+\text{H}]^+$ : 175.1123, found: 175.1116  $m/z$ .



**1-phenylpentan-3-one (273):**<sup>87</sup> Following **procedure F**, the crude ketone was purified by flash chromatography over silica gel (RediSep<sup>®</sup> Rf Gold 24g) using a gradient of 5% to 60% EtOAc/Hexanes and fractions containing **273** were concentrated to dryness. The product was isolated as a translucent liquid (136.0 mg, 84% Yield). **R<sub>f</sub>**: 0.80 (20% EtOAc/Hexanes); **<sup>1</sup>H NMR** ( $\text{CDCl}_3$ , 400 MHz):  $\delta$  7.32-7.28 (m, 2H), 7.24-7.19 (m, 3H), 2.93 (t,  $J = 7.5$  Hz, 2H), 2.75 (t,  $J = 7.5$  Hz, 2H), 2.43 (q,  $J = 7.0$  Hz, 2H), 1.07 (t,  $J = 7.0$  Hz, 2H); **<sup>13</sup>C NMR** ( $\text{CDCl}_3$ , 100 MHz):  $\delta$  210.3, 140.8, 128.1, 127.9, 125.7, 43.5, 35.8, 29.5, 7.4; **FTIR** ( $\text{cm}^{-1}$ ) (neat): 2978, 1683, 1444, 1351, 1242, 1165; **HRMS** (ESI, Pos): calc. for  $\text{C}_{11}\text{H}_{15}\text{O}$   $[\text{M}+\text{H}]^+$ : 163.1123, found: 163.1113  $m/z$ .



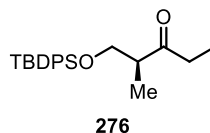
**1-(4-Chlorophenoxy)butan-2-one (274):** Following **procedure F**, the crude ketone was purified by flash chromatography over silica gel (RediSep<sup>®</sup> Rf Gold 24g) using a gradient of 5% to 60% EtOAc/Hexanes and fractions containing **274** were concentrated to dryness. The product was isolated as a translucent liquid (172.7 mg, 87% Yield). **R<sub>f</sub>**: 0.50 (20% EtOAc/Hexanes); **<sup>1</sup>H NMR** ( $\text{CDCl}_3$ , 400 MHz):  $\delta$  7.28-7.24 (m, 2H), 6.85-6.80 (m, 2H), 4.55 (s, 2H), 2.62 (q,  $J = 7.5$  Hz, 2H), 1.12 (t,  $J = 7.5$  Hz, 3H); **<sup>13</sup>C NMR** ( $\text{CDCl}_3$ , 100 MHz):  $\delta$  208.1, 156.9, 130.0, 127.0, 116.3, 73.2, 32.8, 7.5; **FTIR** ( $\text{cm}^{-1}$ ) (neat): 2938, 1719, 1490, 1288, 1244, 823; **HRMS** (ESI, Pos): calc. for  $\text{C}_{10}\text{H}_{12}\text{OCl}$   $[\text{M}+\text{H}]^+$ : 199.0526, found: 199.0517  $m/z$ .



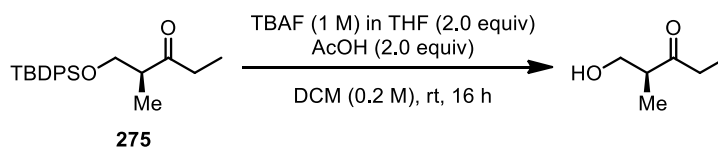
**1-{1-[4-(Trifluoromethyl)pyrimidin-2-yl]piperidin-4-yl}propan-1-one (275):** Following **procedure F**, the crude ketone was purified by flash chromatography over silica gel (RediSep<sup>®</sup> Rf Gold 24g) using a gradient of 10% EtOAc/Hexanes to 100% EtOAc and fractions containing **275** were concentrated to dryness. The product was isolated as a white powder (275.0 mg, 96% Yield). **mp**: 57-59 °C; **R<sub>f</sub>**: 0.45 (20% EtOAc/Hexanes); **<sup>1</sup>H NMR**

<sup>87</sup> (a) For characterization data, see: Kakusawa, N.; Yasuike, S.; Kurita, J. *Heterocycles* **2009**, *77*, 1269-1283.

(CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz):  $\delta$  8.49 (d,  $J$  = 5.0 Hz, 1H), 6.75 (d,  $J$  = 5.0 Hz, 1H), 4.81 (dt,  $J$  = 3.0, 13.0 Hz, 2H), 3.03 (ddd,  $J$  = 3.0, 12.5, 13.5 Hz, 2H), 2.65 (tt,  $J$  = 3.5, 11.0 Hz, 1H), 2.53 (q,  $J$  = 7.5 Hz, 2H), 1.97-1.91 (m, 2H), 1.69-1.59 (m, 2H), 1.09 (t,  $J$  = 7.5 Hz, 3H); <sup>13</sup>C NMR (CDCl<sub>3</sub>, 100 MHz):  $\delta$  212.4, 161.0, 159.7, 155.9 (q,  $J$  = 35.1 Hz,  $J_{C-F}$ ), 120.2 (q,  $J$  = 284.9 Hz,  $J_{C-F}$ ), 104.0 (q,  $J$  = 2.7 Hz,  $J_{C-F}$ ), 48.1, 43.0, 33.4, 27.1, 7.3; <sup>19</sup>F NMR (CDCl<sub>3</sub>, 375.5 MHz):  $\delta$  -71.3; FTIR (cm<sup>-1</sup>) (neat): 2939, 1702, 1590, 1439, 1325, 1131; HRMS (ESI, Pos): calc. for C<sub>13</sub>H<sub>17</sub>OF<sub>3</sub>N<sub>3</sub> [M+H]<sup>+</sup>: 288.1324, found: 288.1319  $m/z$ .



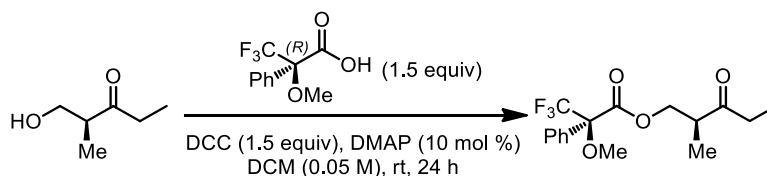
**(2S)-1-((tert-Butyl(diphenyl)silyl)oxy)-2-methylpentan-3-one (276):** Following procedure F, the crude ketone was purified by flash chromatography over silica gel (RediSep<sup>®</sup> Rf Gold 40g) using a gradient of 0% to 50% EtOAc/Hexanes and fractions containing **276** were concentrated to dryness. The product was isolated as a translucent liquid (352.1 mg, 94% Yield). SFC analysis of the product on a chiral stationary phase did not resolve the enantiomers in two clear and separated peaks;  $[\alpha]_D^{25}$ : +27.8 ( $c$  = 1.43, CHCl<sub>3</sub>), **R<sub>r</sub>**: 0.80 (20 % EtOAc/Hexanes); <sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz):  $\delta$  7.72-7.69 (m, 4H), 7.50-7.41 (m, 6H), 3.87 (dd,  $J$  = 7.5, 9.5 Hz, 1H), 3.71 (dd,  $J$  = 5.5 Hz, 9.5 Hz, 1H), 2.93-2.85 (m, 1H), 2.68-2.50 (m, 2H), 1.13-1.06 (m, 15H); <sup>13</sup>C NMR (CDCl<sub>3</sub>, 100 MHz):  $\delta$  215.1, 136.0, 135.9, 133.9, 133.7, 130.2 (2), 128.2 (2), 66.8, 48.7, 36.2, 27.2, 19.6, 13.5, 8.0; FTIR (cm<sup>-1</sup>) (neat): 2936, 2860, 1714, 1472, 1427, 1388, 1110; HRMS (ESI, Pos): calcd for C<sub>22</sub>H<sub>30</sub>NaO<sub>2</sub>Si [M+Na]<sup>+</sup>: 377.1913  $m/z$ , found: 377.1914  $m/z$ .



**(2S)-1-hydroxy-2-methylpentan-3-one:**<sup>88</sup> To a flame-dried 50 mL round bottom flask was added (2S)-1-((tert-butyl(diphenyl)silyl)oxy)-2-methylpentan-3-one (225 mg, 0.635 mmol, 1.0 equiv). The ketone was dissolved in anhydrous DCM (3.17 mL, 0.2 M) and the solution was cooled to 0 °C. AcOH (76.2 mg, 73  $\mu$ L, 1.270 mmol, 2.0 equiv) and TBAF 1.0 M in THF (1.27 mL, 1.270 mmol, 2.0 equiv) were added successively to the reaction and the reaction was warmed to rt over 16 hours. The reaction was quenched by addition of 8 mL of a saturated aqueous solution of NaHCO<sub>3</sub> and transferred to a 125 mL separatory funnel. The layers were separated and the aqueous extracted with DCM (3x). The organic layers were combined and washed with brine (1x), dried over Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, filtered and evaporated to dryness. The crude oil was purified by flash chromatography over silica gel (RediSep<sup>®</sup> Rf Gold 24g) using a gradient of 0% to 90% EtOAc/Hexanes and fractions containing the pure

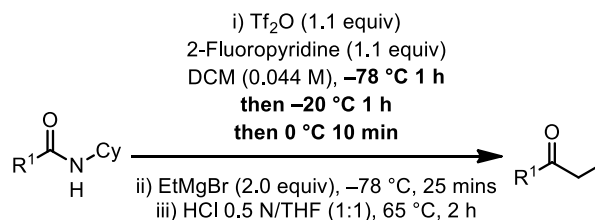
<sup>88</sup> (a) For characterization data, see: Calter, M. A. *J. Org. Chem.* **1996**, *61*, 8006-8007.

alcohol were concentrated to dryness. The product was isolated as a yellow liquid (51 mg, 70% Yield).  $[\alpha]_D^{20}$ :  $-20.3$  ( $c = 1.36$ ,  $\text{CHCl}_3$ ), litt (for alcohol at 98% ee):<sup>88</sup>  $[\alpha]_D^{25}$ :  $-19.3$  ( $c = 0.85$ ,  $\text{CHCl}_3$ ) and  $-22$  ( $c = 0.85$ ,  $\text{CHCl}_3$ ); **R<sub>r</sub>**: 0.20 (30 % EtOAc/Hexanes); **<sup>1</sup>H NMR** ( $\text{CDCl}_3$ , 400 MHz):  $\delta$  3.74 (dd,  $J = 7.0, 11.0$  Hz, 1H), 3.64 (dd,  $J = 4.0, 11.0$  Hz, 1H), 2.80-2.72 (m, 1H), 2.62-2.43 (m, 3H), 1.10 (d,  $J = 7.0$  Hz, 3H), 1.04 (t,  $J = 7.0$  Hz, 3H); **<sup>13</sup>C NMR** ( $\text{CDCl}_3$ , 100 MHz):  $\delta$  216.0, 64.8, 48.2, 35.2, 13.7, 7.9; **FTIR** ( $\text{cm}^{-1}$ ) (neat): 3440, 1710, 1605, 1445, 1309; **HRMS** (ESI, Pos): calcd for  $\text{C}_6\text{H}_{13}\text{O}_2$   $[\text{M}+\text{Na}]^+$  : 117.0916  $m/z$ , found: 117.0911  $m/z$ .



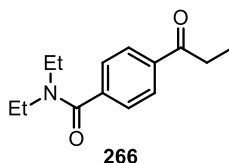
**(2S)-2-methyl-3-oxopentyl-(2R)-3,3,3-trifluoro-2-methoxy-2-phenylpropanoate:** To a 20 mL glass vial equipped with a plastic stopper and a small stir bar was added (2S)-1-hydroxy-2-methylpentan-3-one (40 mg, 0.344 mmol, 1.0 equiv). The oil was dissolved in anhydrous DCM (6.8 mL, (0.05 M)). Then, (R)-(+)- $\alpha$ -methoxy- $\alpha$ -trifluoromethylphenylacetic acid (99%+) (120.8 mg, 0.516 mmol, 1.5 equiv), DCC (106.4 mg, 0.516 mmol, 1.5 equiv), and DMAP (4.1 mg, 0.034 mmol, 0.1 equiv) were added successively to the reaction at room temperature. The reaction was then stirred for 24 hours at room temperature. The reaction was worked up by evaporating the DCM under reduced pressure and by adding  $\text{Et}_2\text{O}$  to the residue. The suspension was then filtered on a pad of silica gel with  $\text{Et}_2\text{O}$  and the filtrate was evaporated to dryness. The analysis of the crude Mosher's ester by  $^1\text{H}$  NMR and by  $^{19}\text{F}$  NMR permitted to calculate a ee% value of >93 %ee.

### Synthesis of ketones 266, 267, 270 by chemoselective and slow activation of amides 184, 252, 255 at $-20$ °C (Procedure G)

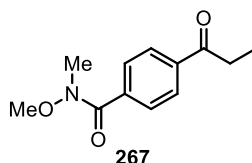


**Procedure G:** To a flame-dried and argon-flushed 50 mL round-bottom flask equipped with a stir-bar and a septum was added the amide (1.0 mmol, 1.0 equiv). The amide was diluted with anhydrous DCM (22.5 mL, 0.044 M) and 2-fluoropyridine (107.0 mg, 95  $\mu\text{L}$ , 1.1 mmols, 1.1 equiv) was added to the solution. The solution was then cooled to  $-78$  °C using an acetone/dry ice cooling bath and stirred for 2 min. Trifluoromethanesulfonic anhydride ( $\text{Tf}_2\text{O}$ ) (310.1 mg, 185  $\mu\text{L}$ , 1.1 mmol, 1.1 equiv) was added dropwise *via* a syringe at  $-78$  °C and the reaction was stirred for 1 hour. The solution was slowly warmed to  $-20$  °C using an *i*-PrOH: $\text{H}_2\text{O}$  (1:1)/dry ice cooling bath and stirred to  $-20$  °C for 1 hour.

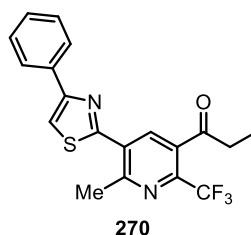
Then, the solution was warmed to 0 °C using a water/ice bath and the reaction was stirred for 10 min. The reaction was then cooled to -78 °C again using an acetone/dry ice cooling bath and stirred for 2 min. A solution of EtMgBr in Et<sub>2</sub>O (Aldrich Sure-Sealed (3 M) solution) (670 μL, 2.0 mmol, 2.0 equiv) was added rapidly in one portion to the reaction at -78 °C and the reaction was stirred for 25 min at -78 °C. The reaction was quenched by addition of 8 mL of an aqueous solution of HCl (0.5 N) and 8 mL of THF. The biphasic mixture was gently warmed to 65 °C (keeping the flask ventilated for DCM evaporation) for 2 hours to ensure complete hydrolysis to the ketone. The biphasic mixture was then transferred to a 60 mL separation funnel using DCM and the layers were separated. The aqueous layer was extracted with DCM (2x) and the organic layers were combined. The organic layer was dried over anhydrous sodium sulphate (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>), filtered over a sintered funnel and evaporated to dryness.



***N,N*-Diethyl-4-propanoylbenzamide (266)** : Following **procedure G**, the crude ketone was purified by flash chromatography over silica gel (RediSep<sup>®</sup> Rf Gold 24g) using a gradient of 30% EtOAc/Hexanes to 100% EtOAc and fractions containing **266** were concentrated to dryness. The product was isolated as a crystalline white solid (219.0 mg, 94% Yield). **mp**: 82-83 °C; **R<sub>f</sub>**: 0.10 (20% EtOAc/Hexanes); **<sup>1</sup>H NMR** (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz): δ 7.99 (d, *J* = 8.0 Hz, 2H), 7.45 (d, *J* = 8.0 Hz, 2H), 3.56 (br q, *J* = 5.5 Hz, 2H), 3.22 (br q, *J* = 5.5 Hz, 2H), 3.01 (q, *J* = 7.0 Hz, 2H), 1.31-1.06 (m, 9H); **<sup>13</sup>C NMR** (CDCl<sub>3</sub>, 100 MHz): δ 200.6, 170.6, 141.9, 137.6, 128.6, 126.9, 43.6, 39.7, 32.3, 14.6, 13.3, 8.6; **FTIR** (cm<sup>-1</sup>) (neat): 2972, 1681, 1622, 1405, 1345, 1283, 1223; **HRMS** (ESI, Pos): calc. for C<sub>14</sub>H<sub>20</sub>O<sub>2</sub>N [M+H]<sup>+</sup>: 234.1494, found: 234.1488 *m/z*.

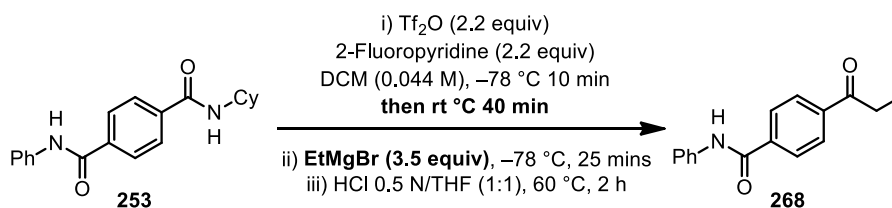


***N,N*-Dimethyl-4-propanoylbenzamide (267)** : Following **procedure G**, the crude ketone was purified by flash chromatography over silica gel (RediSep<sup>®</sup> Rf Gold 24g) using a gradient of 20% EtOAc/Hexanes to 100% EtOAc and fractions containing **267** were concentrated to dryness. The product was isolated as a white powder (191.7 mg, 87% Yield). **mp**: 77-78 °C; **R<sub>f</sub>**: 0.15 (20% EtOAc/Hexanes); **<sup>1</sup>H NMR** (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz): δ 8.01 (d, *J* = 8.5 Hz, 2H), 7.76 (d, *J* = 8.5 Hz, 2H), 3.56 (s, 3H), 3.40 (s, 3H), 3.05 (q, *J* = 7.0 Hz, 2H), 1.27 (t, *J* = 7.0 Hz, 2H); **<sup>13</sup>C NMR** (CDCl<sub>3</sub>, 100 MHz): δ 200.7, 169.4, 138.6, 128.7, 128.0, 61.6, 33.8, 32.4, 8.5; **FTIR** (cm<sup>-1</sup>) (neat): 2975, 1686, 1653, 1362, 1216, 1110; **HRMS** (ESI, Pos): calc. for C<sub>12</sub>H<sub>16</sub>O<sub>3</sub>N [M+H]<sup>+</sup>: 222.1130, found: 222.1125 *m/z*.



**1-[6-methyl-5-(4-phenyl-1,3-thiazol-2-yl)-2-(trifluoromethyl)pyridin-3-yl]propan-1-one (270):** Following **procedure G**, the crude ketone was purified by flash chromatography over silica gel (RediSep® Rf Gold 40g) using a gradient of 5% to 50% EtOAc/Hexanes and fractions containing **270** were concentrated to dryness. The product was isolated as a white solid (368.9 mg, 99% Yield). **mp**: 127-128 °C; **R<sub>f</sub>**: 0.60 (20% EtOAc/Hexanes); **<sup>1</sup>H NMR** (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz): δ 8.27 (s, 1H), 8.01-7.98 (m, 2H), 7.72 (s, 1H), 7.52-7.47 (m, 2H), 7.44-7.39 (m, 1H), 3.04 (s, 3H), 2.94 (q, *J* = 7.0 Hz, 2H), 1.28 (t, *J* = 7.0 Hz, 3H); **<sup>13</sup>C NMR** (CDCl<sub>3</sub>, 100 MHz): δ 203.2, 162.9, 157.8, 157.2, 142.9 (q, *J* = 35.1 Hz, *J*<sub>C-F</sub>), 136.5, 134.5, 134.1, 131.4, 129.3, 129.2, 121.6 (q, *J* = 274.1 Hz, *J*<sub>C-F</sub>), 115.4, 37.4, 25.3, 8.2; **<sup>19</sup>F NMR** (CDCl<sub>3</sub>, 375.5 MHz): δ -63.8; **FTIR** (cm<sup>-1</sup>) (neat): 3109, 2987, 1701, 1681, 1650, 1523, 1440, 1386, 1316, 1262, 1223, 1177; **HRMS** (ESI, Pos): calc. for C<sub>19</sub>H<sub>16</sub>F<sub>3</sub>ON<sub>2</sub>S [M+H]<sup>+</sup>: 377.0935, found: 377.0942 *m/z*.

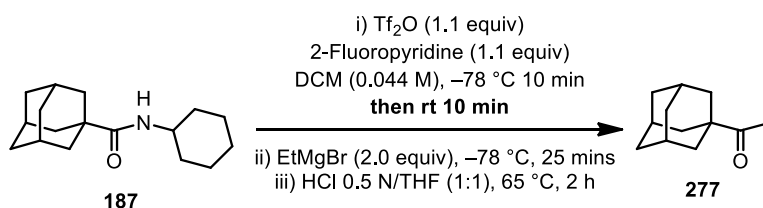
#### Synthesis of ketone 268 by double activation of amide 253 and addition of 3.5 equivalents of EtMgBr



***N*-Phenyl-4-propanoylbenzamide (268):** To a flame-dried and argon-flushed 50 mL round-bottom flask equipped with a stir-bar and a septum was added *N*-Cyclohexyl-*N*'-phenylterephthalamide (**253**) (322.4 mg, 1.0 mmol, 1.0 equiv). The amide was diluted with anhydrous DCM (22.5 mL, 0.044 M) and 2-fluoropyridine (213.5 mg, 190 μL, 2.2 mmol, 2.2 equiv) was added to the solution. The solution was then cooled to -78 °C using an acetone/dry ice cooling bath and stirred for 2 min. Trifluoromethanesulfonic anhydride (Tf<sub>2</sub>O) (620.2 mg, 370 μL, 2.2 mmol, 2.2 equiv) was added dropwise *via* a syringe at -78 °C and the reaction was stirred for 10 min. The solution was warmed to rt and the reaction was stirred for 40 min. The reaction was then cooled to -78 °C again using an acetone/dry ice cooling bath and stirred for 2 min. A solution of EtMgBr in Et<sub>2</sub>O (Aldrich Sure-Sealed (3 M) solution) (1.17 mL, 3.5 mmol, 3.5 equiv) was added rapidly in one portion to the reaction at -78 °C and the reaction was stirred for 25 min at -78 °C. The reaction was quenched by addition of 8 mL of an aqueous solution of HCl (0.5 N) and 8 mL of THF. The biphasic mixture was gently warmed to 65 °C (keeping the flask ventilated for DCM

evaporation) for 2 hours to ensure complete hydrolysis to the ketone **268**. The biphasic mixture was then transferred to a 60 mL separation funnel using DCM and the layers were separated. The aqueous layer was extracted with DCM (2x) and the organic layers were combined. The organic layer was dried over anhydrous sodium sulphate ( $\text{Na}_2\text{SO}_4$ ), filtered over a sintered funnel and evaporated to dryness. The crude ketone was purified by flash chromatography over silica gel (RediSep<sup>®</sup> Rf Gold 40g) using a gradient of 5% to 90% EtOAc/Hexanes and fractions containing **268** were concentrated to dryness. The product was isolated as a yellow solid (153.0 mg, 60% Yield). **mp**: 166-168 °C; **R<sub>f</sub>**: 0.30 (20% EtOAc/Hexanes); **<sup>1</sup>H NMR** ( $\text{CDCl}_3$ , 400 MHz):  $\delta$  8.12-8.08 (m, 2H), 8.00-7.97 (m, 2H), 7.83 (s, 1H), 7.67 (d,  $J = 7.5$  Hz, 2H), 7.45-7.40 (m, 2H), 7.21 (tt,  $J = 1.0, 7.5$  Hz, 2H); **<sup>13</sup>C NMR** ( $\text{CDCl}_3$ , 100 MHz):  $\delta$  200.5, 165.2, 139.7, 139.1, 138.0, 129.6, 128.8, 127.8, 125.3, 120.7, 32.6, 8.5; **FTIR** ( $\text{cm}^{-1}$ ) (neat): 3340, 2935, 1681, 1650, 1599, 1523, 1438, 1354, 1321, 1309, 1251; **HRMS** (ESI, Pos): calc. for  $\text{C}_{16}\text{H}_{15}\text{O}_2\text{N}$   $[\text{M}+\text{H}]^+$ : 254.1181, found: 254.1180  $m/z$ .

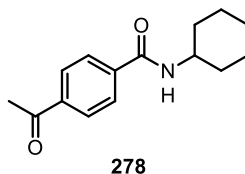
#### Synthesis of ketone **277** from amide **187** with $\text{Tf}_2\text{O}$ activation at a higher temperature:



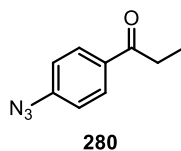
**1-(Tricyclo[3.3.1.1<sup>3,7</sup>]dec-1-yl)propan-1-one (277):**<sup>89</sup> To a flame-dried and argon-flushed 50 mL round-bottom flask equipped with a stir-bar and a septum was added **187** (261.2 mg, 1.0 mmol, 1.0 equiv). The amide was diluted with anhydrous DCM (22.5 mL, 0.044 M) and 2-fluoropyridine (107.0 mg, 95  $\mu\text{L}$ , 1.1 mmol, 1.1 equiv) was added to the solution. The solution was then cooled to  $-78\text{ }^\circ\text{C}$  using an acetone/dry ice cooling bath and stirred for 2 min. Trifluoromethanesulfonic anhydride ( $\text{Tf}_2\text{O}$ ) (310.1 mg, 185  $\mu\text{L}$ , 1.1 mmol, 1.1 equiv) was added dropwise *via* a syringe at  $-78\text{ }^\circ\text{C}$  and the reaction was stirred for 10 min. The solution was warmed to room temperature and the reaction was stirred for 10 min. The reaction was then cooled to  $-78\text{ }^\circ\text{C}$  again using an acetone/dry ice cooling bath and stirred for 2 min. A solution of EtMgBr in Et<sub>2</sub>O (Aldrich Sure-Sealed (3 M) solution) (670  $\mu\text{L}$ , 2.0 mmol, 2.0 equiv) was added rapidly in one portion to the reaction at  $-78\text{ }^\circ\text{C}$  and the reaction was stirred for 25 min at  $-78\text{ }^\circ\text{C}$ . The reaction was quenched by addition of 8 mL of an aqueous solution of HCl (0.5 N) and 8 mL of THF. The biphasic mixture was gently warmed to  $65\text{ }^\circ\text{C}$  (keeping the flask ventilated for DCM evaporation) for 2 hours to ensure complete hydrolysis to the ketone. The biphasic mixture was then transferred to a 60 mL separation funnel using DCM and the layers were separated. The aqueous layer was extracted with DCM (2x) and the organic layers were combined. The organic layer was

<sup>89</sup> (a) For characterization data, see: Qin, X.-R.; Ishizuka, Y.; Lomas, J. S.; Tezuka, T.; Nakanishi, H. *Magn. Reson. Chem.* **2002**, *40*, 595-598.

dried over anhydrous sodium sulphate (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>), filtered over a sintered funnel and evaporated to dryness. The crude ketone was purified by flash chromatography over silica gel (RediSep<sup>®</sup> Rf Gold 40g) using a gradient of 5% to 20% EtOAc/Hexanes and fractions containing **277** were concentrated to dryness. The product was isolated as a translucent liquid (143.2 g, 75% Yield). **R<sub>f</sub>**: 0.90 (20% EtOAc/Hexanes); **<sup>1</sup>H NMR** (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz): δ 2.46 (q, *J* = 7.0 Hz, 2H), 2.06-2.00 (m, 3H), 1.83-1.65 (m, 12H), 0.99 (t, *J* = 7.0 Hz, 3H); **<sup>13</sup>C NMR** (CDCl<sub>3</sub>, 100 MHz): δ 215.9, 46.6, 38.7, 37.0, 29.5, 28.4, 8.3; **FTIR** (cm<sup>-1</sup>) (neat): 2903, 2850, 1701, 1452, 1378, 1346, 1169; **HRMS** (ESI, Pos): calc. for C<sub>13</sub>H<sub>21</sub>O [M+H]<sup>+</sup>: 193.1592, found: 193.1582 *m/z*.

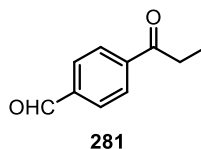


**4-Acetyl-N-cyclohexylbenzamide (278):**<sup>90</sup> Following **procedure B**, the crude amide was purified by flash chromatography over silica gel using a gradient of 10% to 50% EtOAc/Hexanes and fractions containing **278** were concentrated to dryness. The product was isolated as a white powder (10.01 g, 96% Yield). **mp**: 197-198 °C, litt.<sup>90</sup> 209-210 °C; **R<sub>f</sub>**: 0.30 (40% EtOAc/Hexanes); **<sup>1</sup>H NMR** (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz): δ 8.01 (d, *J* = 8.5 Hz, 2H), 7.85 (d, *J* = 8.5 Hz, 2H), 6.05 (br d, *J* = 6.5 Hz, 1H), 4.05-3.96 (m, 1H), 2.65 (s, 3H), 2.10-2.04 (m, 2H), 1.82-1.76 (m, 2H), 1.72-1.65 (m, 1H), 1.51-1.40 (m, 2H), 1.32-1.18 (m, 3H); **<sup>13</sup>C NMR** (CDCl<sub>3</sub>, 100 MHz): δ 197.9, 166.0, 139.4, 128.9, 127.6, 49.4, 33.6, 27.2, 25.9, 25.3; **FTIR** (cm<sup>-1</sup>) (neat): 3311, 2938, 2858, 1682, 1629, 1536, 1265; **HRMS** (ESI, Pos): calc. for C<sub>15</sub>H<sub>20</sub>NO<sub>2</sub> [M+H]<sup>+</sup>: 246.1494 *m/z*, found: 246.1482 *m/z*.

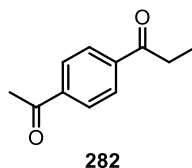


**1-(4-Azidophenyl)propan-1-one (280):** Following **procedure F**, the crude ketone was purified by flash chromatography over silica gel (RediSep<sup>®</sup> Rf Gold 24g) using a gradient of 5% to 80% EtOAc/Hexanes and fractions containing **280** were concentrated to dryness. The product was isolated as a gummy orange solid (124.9 mg, 72% Yield). **mp**: 30-31 °C; **R<sub>f</sub>**: 0.70 (20% EtOAc/Hexanes); **<sup>1</sup>H NMR** (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz): δ 8.01-7.98 (m, 2H), 7.13-7.09 (m, 2H), 2.99 (q, *J* = 7.0 Hz, 2H), 1.26 (t, *J* = 7.0 Hz, 3H); **<sup>13</sup>C NMR** (CDCl<sub>3</sub>, 100 MHz): δ 199.6, 145.1, 134.0, 130.3, 119.4, 32.1, 8.6; **FTIR** (cm<sup>-1</sup>) (neat): 2933, 2091, 1678, 1597, 1281, 1220, 1177; **HRMS** (APCI, Pos): calc. for C<sub>9</sub>H<sub>10</sub>ON<sub>3</sub> [M+H]<sup>+</sup>: 176.0824, found: 176.0821 *m/z*.

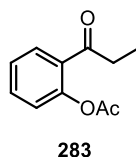
<sup>90</sup> (a) For characterization data, see: Sigman, M. E.; Autrey, T.; Schuster, G. B. *J. Am. Chem. Soc.* **1988**, *110*, 4297-4305.



**4-Propanoylbenzaldehyde (281):** Following **procedure F**, the crude ketone was purified by flash chromatography over silica gel (RediSep<sup>®</sup> Rf Gold 24g) using a gradient of 5% to 80% EtOAc/Hexanes and fractions containing **281** were concentrated to dryness. The product was isolated as a yellow solid (10.0 mg, 6% Yield). **mp**: 62-63 °C; **R<sub>f</sub>**: 0.50 (20% EtOAc/Hexanes); **<sup>1</sup>H NMR** (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz): δ 10.02 (s, 1H), 8.03-8.01 (m, 2H), 7.90-7.88 (m, 2H), 2.98 (q, *J* = 7.0 Hz, 2H), 1.16 (t, *J* = 7.0 Hz, 3H); **<sup>13</sup>C NMR** (CDCl<sub>3</sub>, 100 MHz): δ 200.4, 191.2, 141.4, 139.3, 130.1, 128.8, 32.6, 8.3; **FTIR** (cm<sup>-1</sup>) (neat): 2979, 2844, 1681, 1373, 1355, 1307, 1215, 1201; **HRMS** (ESI, Pos): calc. for C<sub>10</sub>H<sub>11</sub>O<sub>2</sub> [M+H]<sup>+</sup>: 163.0759, found: 163.0747 *m/z*.



**1-(4-Acetylphenyl)propan-1-one (282):**<sup>91</sup> Following **procedure F**, the crude ketone was purified by flash chromatography over silica gel (RediSep<sup>®</sup> Rf Gold 24g) using a gradient of 5% to 80% EtOAc/Hexanes and fractions containing **282** were concentrated to dryness. The product was isolated as a white solid (107.2 mg, 61% Yield). **mp**: 67-68 °C, litt.<sup>91</sup> 71-72 °C; **R<sub>f</sub>**: 0.40 (20% EtOAc/Hexanes); **<sup>1</sup>H NMR** (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz): δ 8.04 (s, 4H), 3.05 (q, *J* = 7.0 Hz, 2H), 2.66 (s, 3H), 1.26 (t, *J* = 7.0 Hz, 3H); **<sup>13</sup>C NMR** (CDCl<sub>3</sub>, 100 MHz): δ 199.8, 197.1, 139.7, 139.6, 128.1, 127.8, 31.9, 26.5, 7.7; **FTIR** (cm<sup>-1</sup>) (neat): 2972, 1672, 1459, 1405, 1263, 1218; **HRMS** (ESI, Pos): calc. for C<sub>11</sub>H<sub>13</sub>O<sub>2</sub> [M+H]<sup>+</sup>: 177.0916, found: 177.0907 *m/z*.



**2-Propanoylphenyl acetate (283):**<sup>92</sup> Following **procedure F**, the crude ketone was purified by flash chromatography over silica gel (RediSep<sup>®</sup> Rf Gold 40g) using a gradient of 5% to 50% EtOAc/Hexanes and fractions containing **283** were concentrated to dryness. The product was isolated as translucent oil (107.0 mg, 55% Yield). **R<sub>f</sub>**: 0.50 (20% EtOAc/Hexanes); **<sup>1</sup>H NMR** (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz): δ 7.78 (dd, *J* = 1.5, 8.0 Hz, 1H), 7.51 (dt, *J*

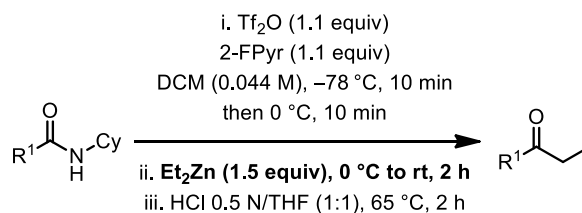
<sup>91</sup> (a) For characterization data, see: Sato, N.; Narita, N. *Synthesis* **2001**, 1551-1555.

<sup>92</sup> (a) For characterization data, see: Wang, W.-J.; Zhang, L.; Sun, X.; Xu, Y.; Krishnamurthy, D.; Senanayake, C. H. *Org. Lett.* **2005**, 7, 5593-5595.

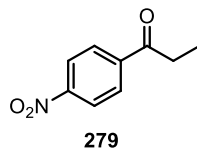


= 1.5, 8.0 Hz, 1H), 7.03 (dt,  $J = 1.0, 8.0$  Hz, 1H), 7.11 (dd,  $J = 1.0, 8.0$  Hz, 1H), 2.90 (q,  $J = 7.0$  Hz, 2H), 2.34 (s, 3H), 1.17 (t,  $J = 7.0$  Hz, 3H);  $^{13}\text{C}$  NMR (CDCl<sub>3</sub>, 100 MHz):  $\delta$  201.1, 169.9, 149.2, 133.4, 131.2, 130.1, 126.4, 124.2, 34.9, 21.5, 8.5; FTIR (cm<sup>-1</sup>) (neat): 2980, 1760, 1687, 1603, 1447, 1367, 1181; HRMS (ESI, Pos): calc. for C<sub>11</sub>H<sub>12</sub>O<sub>3</sub>Na [M+Na]<sup>+</sup>: 215.0684, found: 215.0682  $m/z$ .

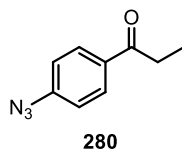
### Synthesis of ketones 279-283 according to procedure H



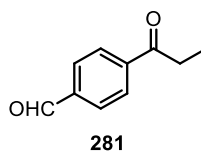
**Procedure H:** To a flame-dried and argon-flushed 50 mL round-bottom flask equipped with a stir-bar and a septum was added the amide (1.0 mmol, 1.0 equiv). The amide was diluted with anhydrous DCM (22.5 mL, 0.044 M) and 2-fluoropyridine (107.0 mg, 95  $\mu\text{L}$ , 1.1 mmol, 1.1 equiv) was added to the solution. The solution was then cooled to -78 °C using an acetone/dry ice cooling bath and stirred for 2 min. Trifluoromethanesulfonic anhydride (Tf<sub>2</sub>O) (310.1 mg, 185  $\mu\text{L}$ , 1.1 mmol, 1.1 equiv) was added dropwise *via* a syringe at -78 °C and the reaction was stirred for 10 min. The solution was warmed to 0 °C using a water/ice bath and the reaction was stirred for 10 min. Neat Et<sub>2</sub>Zn (AkzoNobel) (185.3 mg, 154  $\mu\text{L}$ , 1.5 mmol, 1.5 equiv) was added rapidly in one portion to the reaction at 0 °C using a gaz tight syringe. The reaction was warmed to room temperature and the reaction was stirred for 2 hours at room temperature. The reaction was quenched by addition of 8 mL of an aqueous solution of HCl (0.5 N) and 8 mL of THF. The biphasic mixture was gently warmed to 65 °C (keeping the flask ventilated for DCM evaporation) for 2 hours to ensure complete hydrolysis to the ketone. The biphasic mixture was then transferred to a 60 mL separation funnel using DCM and the layers were separated. The aqueous layer was extracted with DCM (2x) and the organic layers were combined. The organic layer was dried over anhydrous sodium sulphate (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>), filtered over a sintered funnel and evaporated to dryness. **Note:** *Caution: Manipulation of neat Et<sub>2</sub>Zn should be performed with careful attention and exclusion of moisture and air in flasks, syringes and needles. Neat Et<sub>2</sub>Zn is extremely pyrophoric under air and moisture.*



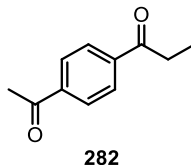
**1-(4-Nitrophenyl)propan-1-one (279):**<sup>93</sup> Following **procedure H**, the crude ketone was purified by flash chromatography over silica gel (RediSep<sup>®</sup> Rf Gold 24g) using a gradient of 5% to 80% EtOAc/Hexanes and fractions containing **279** were concentrated to dryness. The product was isolated as an off-white solid (111.0 mg, 62% Yield). **mp**: 81-82 °C, *lit.*:<sup>93</sup> 86 °C; *R<sub>f</sub>*: 0.60 (20% EtOAc/Hexanes); **<sup>1</sup>H NMR** (CDCl<sub>3</sub>, 300 MHz): δ 8.35-8.30 (m, 2H), 8.15-8.10 (m, 2H), 3.07 (q, *J* = 7.5 Hz, 2H), 1.27 (t, *J* = 7.5 Hz, 3H); **<sup>13</sup>C NMR** (CDCl<sub>3</sub>, 75 MHz): δ 198.9, 151.1, 142.2, 129.8, 124.7, 33.3, 8.7; **FTIR** (cm<sup>-1</sup>) (neat): 2918, 2855, 1685, 1600, 1518, 1339, 1318, 1209; **HRMS** (ESI, Pos): calc. for C<sub>9</sub>H<sub>10</sub>O<sub>3</sub>N [M+H]<sup>+</sup>: 180.0661, found: 180.0662 *m/z*.



**1-(4-Azidophenyl)propan-1-one (280):** Following **procedure H**, the crude ketone was purified by flash chromatography over silica gel (RediSep<sup>®</sup> Rf Gold 24g) using a gradient of 5% to 80% EtOAc/Hexanes and fractions containing **280** were concentrated to dryness. The product was isolated as a gummy orange solid (139.8 mg, 80% Yield). **Note:** See *procedure F (vide supra)* for characterization data of compound **280**.

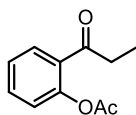


**4-Propanoylbenzaldehyde (281):** Following **procedure H**, the crude ketone was purified by flash chromatography over silica gel (RediSep<sup>®</sup> Rf Gold 24g) using a gradient of 5% to 80% EtOAc/Hexanes and fractions containing **281** were concentrated to dryness. The product was isolated as a yellow solid (130.0 mg, 80% Yield). **Note:** See *procedure F (vide supra)* for characterization data of compound **281**.



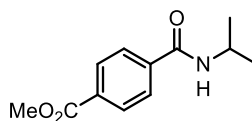
**1-(4-Acetylphenyl)propan-1-one (282):**<sup>91</sup> Following **procedure H**, the crude ketone was purified by flash chromatography over silica gel (RediSep<sup>®</sup> Rf Gold 24g) using a gradient of 5% to 80% EtOAc/Hexanes and fractions containing **282** were concentrated to dryness. The product was isolated as a white solid (140.1 mg, 79% Yield). **Note:** See *procedure F (vide supra)* for characterization data of compound **282**.

<sup>93</sup> (a) For characterization data, see: Jean, M.; Renault, J.; Uriac, P.; Capet, M.; van de Weghe, P. *Org. Lett.* **2007**, *9*, 3623-3625.



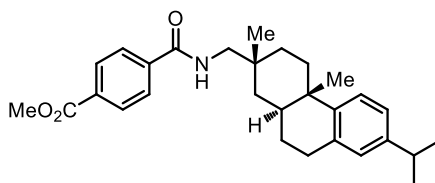
283

**2-Propanoylphenyl acetate (283):**<sup>92</sup> Following **procedure H**, the crude ketone was purified by flash chromatography over silica gel (RediSep<sup>®</sup> Rf Gold 40g) using a gradient of 5% to 50% EtOAc/Hexanes and fractions containing **283** were concentrated to dryness. The product was isolated as translucent oil (144.9 mg, 75% Yield). **Note:** See *procedure F (vide supra)* for characterization data of compound **283**.



286

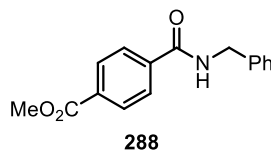
**Methyl 4-[(isopropylamino)carbonyl]benzoate (286):** Following **procedure B**, the crude amide was purified by trituration over a mixture of 5% EtOAc/Hexanes for 1-2 h at room temperature. Then, the solids were filtrated over a Buchner funnel and **286** was isolated as a white powder (1.79 g, 73% Yield). **mp:** 126-127 °C, **R<sub>f</sub>:** 0.25 (40% EtOAc/Hexanes); **<sup>1</sup>H NMR** (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz): δ 8.08 (d, *J* = 9.0 Hz, 2H), 7.81 (d, *J* = 9.0 Hz, 2H), 6.08 (br d, *J* = 5.5 Hz, 1H), 4.31 (h, *J* = 7.0 Hz, 1H), 3.95 (s, 3H), 1.29 (d, *J* = 7.0 Hz, 6H); **<sup>13</sup>C NMR** (CDCl<sub>3</sub>, 100 MHz): δ 166.7, 166.2, 139.3, 132.9, 130.2, 127.3, 52.8, 42.6, 23.2; **FTIR** (cm<sup>-1</sup>) (neat): 3296, 2959, 2844, 1717, 1629, 1534, 1431, 1273; **HRMS** (ESI, Pos): calcd for C<sub>12</sub>H<sub>16</sub>NO<sub>3</sub> [M+H]<sup>+</sup>: 222.1130 *m/z*, found: 222.1127 *m/z*.



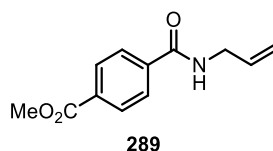
287

**Methyl 4-[(2R,4aS,10aS)-7-isopropyl-2,4a-dimethyl-1,2,3,4,4a,9,10,10a-octahydrophenanthren-2-yl]methylamino)carbonyl]benzoate (287):** Following **procedure B**, the crude amide was purified by trituration over a mixture of 5% EtOAc/Hexanes for 1-2 h at room temperature. Then, the solids were filtrated over a Buchner funnel and **287** was isolated as a white powder (2.00 g, 40% Yield). **mp:** 178-179 °C (dec.), **[α]<sub>D</sub><sup>20</sup>:** -6.8 (*c* 1.25, CHCl<sub>3</sub>), **R<sub>f</sub>:** 0.65 (40% EtOAc/Hexanes); **<sup>1</sup>H NMR** (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz): δ 8.08 (d, *J* = 8.0 Hz, 2H), 7.80 (d, *J* = 8.0 Hz, 2H), 7.19 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 7.02 (dd, *J* = 1.5, 8.0 Hz, 1H), 6.91 (s, 1H), 6.29-6.21 (m, 1H), 3.95 (s, 3H), 3.46 (dd, *J* = 6.5, 13.5 Hz, 1H), 3.36 (dd, *J* = 6.5, 13.5 Hz, 1H), 2.96 (dd, *J* = 6.0, 16.0 Hz, 1H), 2.90-2.81 (m, 2H), 2.36-2.31 (m, 1H), 2.03-1.98 (m, 1H), 1.86-1.69 (m, 3H), 1.59-1.50 (m, 2H), 1.46-1.35 (m, 2H), 1.28-1.23 (m, 9H), 1.04 (s, 3H); **<sup>13</sup>C NMR** (CDCl<sub>3</sub>, 100 MHz): δ 167.3, 166.7, 147.4, 146.1, 139.2, 135.1, 133.0, 130.3, 127.4, 127.3, 124.6, 124.3, 52.8, 50.9, 46.3,

38.8, 38.2, 38.0, 36.9, 33.8, 30.8, 25.8, 24.4, 19.5, 19.2, 19.0; **FTIR** (cm<sup>-1</sup>) (neat): 2927, 1724, 1654, 1537, 1435, 1274, 1107; **HRMS** (ESI, Pos): calcd for C<sub>29</sub>H<sub>38</sub>NO<sub>3</sub> [M+H]<sup>+</sup>: 448.2852 *m/z*, found: 448.2852 *m/z*.



**Methyl 4-[(benzylamino)carbonyl]benzoate (288):**<sup>94</sup> Following **procedure B**, the crude amide was purified by trituration over a mixture of 5% EtOAc/Hexanes for 1-2 h at room temperature. Then, the solids were filtrated over a Buchner funnel and **288** was isolated as an off-white powder (2.51 g, 84% Yield). **mp**: 150-151 °C; **Rf**: 0.40 (40% EtOAc/Hexanes); **<sup>1</sup>H NMR** (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz): δ 8.14-8.11 (m, 2H), 7.89-7.86 (m, 2H), 7.40-7.32 (m, 5H), 6.43 (br t, *J* = 5.0 Hz, 1H), 4.69 (d, *J* = 5.0 Hz, 2H), 3.97 (s, 3H); **<sup>13</sup>C NMR** (CDCl<sub>3</sub>, 100 MHz): δ 166.9, 166.7, 138.7, 138.3, 133.2, 130.2, 129.2, 128.4, 128.2, 127.5, 52.8, 44.7; **FTIR** (cm<sup>-1</sup>) (neat): 3298, 2950, 2844, 1713, 1639, 1553, 1280; **HRMS** (ESI, Pos): calc. for C<sub>16</sub>H<sub>15</sub>NO<sub>3</sub> [M+H]<sup>+</sup>: 270.1130 *m/z*, found: 270.1125 *m/z*.

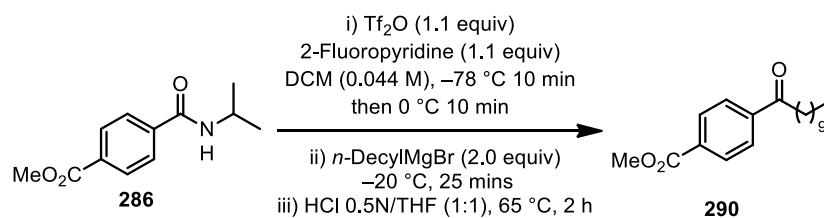


**Methyl 4-[(allylamino)carbonyl]benzoate (289):**<sup>95</sup> Following **procedure B**, the crude amide was purified by trituration over a mixture of 5% EtOAc/Hexanes for 1-2 h at room temperature. Then, the solids were filtrated over a Buchner funnel and **289** was isolated as an off-white powder (1.82 g, 75% Yield). **mp**: 105-106 °C; **Rf**: 0.55 (40% EtOAc/Hexanes); **<sup>1</sup>H NMR** (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz): δ 8.13-8.10 (m, 2H), 7.87-7.84 (m, 2H), 6.34 (br s, 1H), 6.01-5.91 (m, 1H), 5.32-5.21 (m, 2H), 4.14-4.10 (m, 2H), 3.96 (s, 3H); **<sup>13</sup>C NMR** (CDCl<sub>3</sub>, 100 MHz): δ 166.9, 166.7, 138.8, 134.2, 133.2, 130.3, 127.4, 117.5, 52.8, 43.0; **FTIR** (cm<sup>-1</sup>) (neat): 3271, 2952, 1719, 1637, 1541, 1434, 1277, 1107; **HRMS** (ESI, Pos): calc. for C<sub>12</sub>H<sub>14</sub>NO<sub>3</sub> [M+H]<sup>+</sup>: 220.0974 *m/z*, found: 220.0969 *m/z*.

**Synthesis of methyl 4-undecanoylbenzoate (290) by addition of n-decylmagnesium bromide solution to activated methyl 4-[(isopropylamino)carbonyl]benzoate (286)**

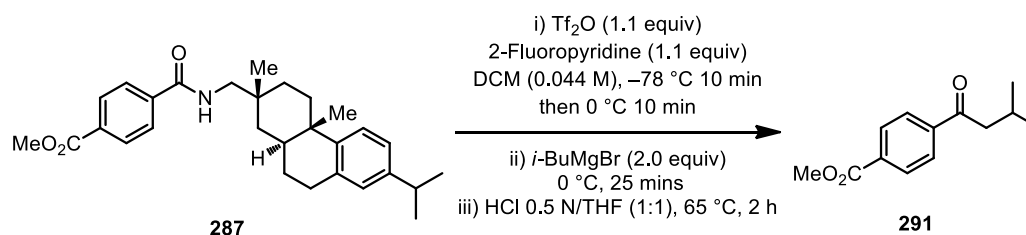
<sup>94</sup> (a) For characterization data, see: De Sarkar, S.; Studer, A. *Org. Lett.* **2010**, *12*, 1992-1995.

<sup>95</sup> (a) For characterization data, see: Appukkuttan, P.; Axelsson, L.; Van der Eycken, E.; Larhed, M. *Tetrahedron Lett.* **2008**, *49*, 5625-5628.



**Methyl 4-undecanoylbenzoate (290):** To a flame-dried and argon-flushed 50 mL round-bottom flask equipped with a stir-bar and a septum was added methyl 4-[(isopropylamino)carbonyl]benzoate (**286**) (221.1 mg, 1.0 mmol, 1.0 equiv). The amide was diluted with anhydrous DCM (22.5 mL, 0.044 M) and 2-fluoropyridine (107.0 mg, 95  $\mu\text{L}$ , 1.1 mmol, 1.1 equiv) was added to the solution. The solution was then cooled to  $-78\text{ }^\circ\text{C}$  using an acetone/dry ice cooling bath and stirred for 2 min. Trifluoromethanesulfonic anhydride ( $\text{Tf}_2\text{O}$ ) (310.1 mg, 185  $\mu\text{L}$ , 1.1 mmol, 1.1 equiv) was added dropwise *via* a syringe at  $-78\text{ }^\circ\text{C}$  and the reaction was stirred for 10 min. The solution was warmed to  $0\text{ }^\circ\text{C}$  using a water/ice bath and the reaction was stirred for 10 min. The reaction was then cooled to  $-20\text{ }^\circ\text{C}$  using *i*-PrOH:H<sub>2</sub>O (1:1)/dry ice cooling bath and stirred for 2 min. A solution of *n*-DecylMgBr in Et<sub>2</sub>O (solution titrated at 0.80 M) (2.5 mL, 2.0 mmol, 2.0 equiv) was added rapidly in one portion to the reaction at  $-20\text{ }^\circ\text{C}$  and the reaction was stirred for 25 min at  $-20\text{ }^\circ\text{C}$ . The reaction was quenched by addition of 8 mL of an aqueous solution of HCl (0.5 N) and 8 mL of THF. The biphasic mixture was warmed to  $50\text{ }^\circ\text{C}$  for 2 hours to ensure complete hydrolysis to the ketone. The biphasic mixture was then transferred to a 60 mL separation funnel using DCM and the layers were separated. The aqueous layer was extracted with DCM (2x) and the organic layers were combined. The organic layer was dried over anhydrous sodium sulphate ( $\text{Na}_2\text{SO}_4$ ), filtered over a sintered funnel and evaporated to dryness. The crude ketone was purified by flash chromatography over silica gel (RediSep<sup>®</sup> Rf Gold 40g) using a gradient of 0% to 60% EtOAc/Hexanes and fractions containing **290** were concentrated to dryness. The product was isolated as a white solid (261.0 mg, 86% Yield). **mp**:  $93\text{--}94\text{ }^\circ\text{C}$ ; **R<sub>f</sub>**: 0.65 (20% EtOAc/Hexanes); **<sup>1</sup>H NMR** ( $\text{CDCl}_3$ , 400 MHz):  $\delta$  8.15–8.12 (m, 2H), 8.03–8.00 (m, 2H), 3.97 (s, 3H), 3.00 (t,  $J = 7.5\text{ Hz}$ , 2H), 1.76 (qn,  $J = 7.5\text{ Hz}$ , 2H), 1.42–1.21 (m, 14H), 0.90 (t,  $J = 6.5\text{ Hz}$ , 3H); **<sup>13</sup>C NMR** ( $\text{CDCl}_3$ , 100 MHz):  $\delta$  200.5, 166.7, 140.7, 134.7, 134.1, 130.2., 128.3, 52.8, 39.4, 32.3, 30.0, 29.9 (2), 29.7 (2), 24.6, 23.1, 14.5; **FTIR** ( $\text{cm}^{-1}$ ) (neat): 2916, 2847, 1721, 1679, 1463, 1281, 1111; **HRMS** (ESI, Pos): calc. for  $\text{C}_{19}\text{H}_{29}\text{O}_3$   $[\text{M}+\text{H}]^+$ : 305.2119, found: 305.2113 *m/z*.

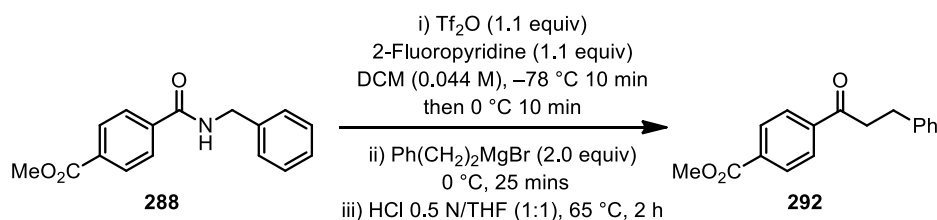
**Synthesis of methyl 4-(3-methylbutanoyl)benzoate (291) by addition of isobutylmagnesium chloride solution to activated 287**



**Methyl 4-(3-methylbutanoyl)benzoate (291):**<sup>96</sup> To a flame-dried and argon-flushed 50 mL round-bottom flask equipped with a stir-bar and a septum was added amide **287** (447.3 mg, 1.0 mmol, 1.0 equiv). The amide was diluted with anhydrous DCM (22.5 mL, 0.044 M) and 2-fluoropyridine (107.0 mg, 95  $\mu\text{L}$ , 1.1 mmol, 1.1 equiv) was added to the solution. The solution was then cooled to  $-78\text{ }^\circ\text{C}$  using an acetone/dry ice cooling bath and stirred for 2 min. Trifluoromethanesulfonic anhydride ( $\text{Tf}_2\text{O}$ ) (310.1 mg, 185  $\mu\text{L}$ , 1.1 mmol, 1.1 equiv) was added dropwise *via* a syringe at  $-78\text{ }^\circ\text{C}$  and the reaction was stirred for 10 min. The solution was warmed to  $0\text{ }^\circ\text{C}$  using a water/ice bath and the reaction was stirred for 10 min. A solution of *i*-BuMgCl in  $\text{Et}_2\text{O}$  (solution titrated at 2.31M) (866  $\mu\text{L}$ , 2.0 mmol, 2.0 equiv) was added rapidly in one portion to the reaction at  $0\text{ }^\circ\text{C}$  and the reaction was stirred for 25 min at  $0\text{ }^\circ\text{C}$ . The reaction was quenched by addition of 8 mL of an aqueous solution of HCl (0.5 N) and 8 mL of THF. The biphasic mixture was gently warmed to  $65\text{ }^\circ\text{C}$  (keeping the flask ventilated for DCM evaporation) for 2 hours to ensure complete hydrolysis to the ketone. The biphasic mixture was then transferred to a 60 mL separation funnel using DCM and the layers were separated. The aqueous layer was extracted with DCM (2x) and the organic layers were combined. The organic layer was dried over anhydrous sodium sulphate ( $\text{Na}_2\text{SO}_4$ ), filtered over a sintered funnel and evaporated to dryness. The crude ketone was purified by flash chromatography over silica gel (RediSep<sup>®</sup> Rf Gold 40g) using a gradient of 5% to 80% EtOAc/Hexanes and fractions containing **291** were concentrated to dryness. The product was isolated as a off-white crystalline solid (205.5 mg, 94% Yield). **mp**:  $37\text{--}38\text{ }^\circ\text{C}$ ; **R<sub>f</sub>**: 0.60 (20% EtOAc/Hexanes); **<sup>1</sup>H NMR** ( $\text{CDCl}_3$ , 400 MHz):  $\delta$  8.15–8.11 (m, 2H), 8.03–7.99 (m, 2H), 3.97 (s, 3H), 2.87 (d,  $J = 7.0\text{ Hz}$ , 2H), 2.32 (app h,  $J = 7.0\text{ Hz}$ , 1H), 1.02 (d,  $J = 6.5\text{ Hz}$ , 6H); **<sup>13</sup>C NMR** ( $\text{CDCl}_3$ , 100 MHz):  $\delta$  200.1, 166.7, 141.0, 134.1, 130.2, 128.4, 52.8, 48.2, 25.4, 23.1; **FTIR** ( $\text{cm}^{-1}$ ) (neat): 2954, 1721, 1682, 1465, 1406, 1364, 1274, 1209, 1106; **HRMS** (ESI, Pos): calc. for  $\text{C}_{13}\text{H}_{17}\text{O}_3$  [ $\text{M}+\text{H}$ ]<sup>+</sup>: 221.1178, found: 221.1171 *m/z*.

**Synthesis of methyl 4-(3-phenylpropanoyl)benzoate (288) by addition of phenethylmagnesium bromide solution to activated methyl 4-[(benzylamino)carbonyl]benzoate (292)**

<sup>96</sup> (a) For characterization data, see: Sumida, Y.; Takada, Y.; Hayashi, S.; Hirano, K.; Yorimitsu, H.; Oshima, K. *Chem. Asian J.* **2008**, *3*, 119–125.



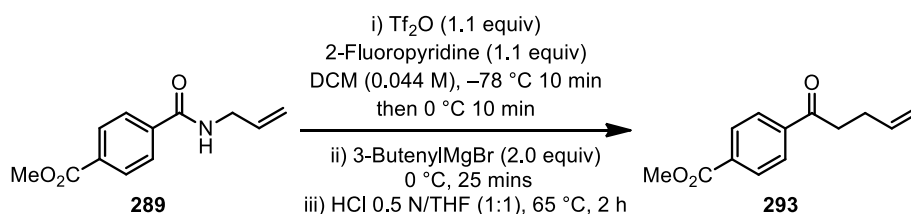
**Methyl 4-(3-phenylpropanoyl)benzoate (292):**<sup>97</sup> To a flame-dried and argon-flushed 50 mL round-bottom flask equipped with a stir-bar and a septum was added amide **288** (269.1 mg, 1.0 mmol, 1.0 equiv). The amide was diluted with anhydrous DCM (22.5 mL, 0.044 M) and 2-fluoropyridine (107.0 mg, 95  $\mu\text{L}$ , 1.1 mmol, 1.1 equiv) was added to the solution. The solution was then cooled to  $-78\text{ }^\circ\text{C}$  using an acetone/dry ice cooling bath and stirred for 2 min. Trifluoromethanesulfonic anhydride ( $\text{Tf}_2\text{O}$ ) (310.1 mg, 185  $\mu\text{L}$ , 1.1 mmol, 1.1 equiv) was added dropwise *via* a syringe at  $-78\text{ }^\circ\text{C}$  and the reaction was stirred for 10 min. The solution was warmed to  $0\text{ }^\circ\text{C}$  using a water/ice bath and the reaction was stirred for 10 min. A solution of  $\text{Ph}(\text{CH}_2)_2\text{MgCl}$  in  $\text{Et}_2\text{O}$  (solution titrated at 1.57M)<sup>98,99</sup> (1.27 mL, 2.0 mmol, 2.0 equiv) was added rapidly in one portion to the reaction at  $0\text{ }^\circ\text{C}$  and the reaction was stirred for 25 min at  $0\text{ }^\circ\text{C}$ . The reaction was quenched by addition of 8 mL of an aqueous solution of  $\text{HCl}$  (0.5 N) and 8 mL of THF. The biphasic mixture was gently warmed to  $65\text{ }^\circ\text{C}$  (keeping the flask ventilated for DCM evaporation) for 2 hours to ensure complete hydrolysis to the ketone. The biphasic mixture was then transferred to a 60 mL separation funnel using DCM and the layers were separated. The aqueous layer was extracted with DCM (2x) and the organic layers were combined. The organic layer was dried over anhydrous sodium sulphate ( $\text{Na}_2\text{SO}_4$ ), filtered over a sintered funnel and evaporated to dryness. The crude ketone was purified by flash chromatography over silica gel (RediSep<sup>®</sup> Rf Gold 40g) using a gradient of 0% to 60%  $\text{EtOAc}$ /Hexanes and fractions containing **292** were concentrated to dryness. The product was isolated as off-white to yellow solid (240.1 mg, 90% Yield). **mp**:  $79\text{--}81\text{ }^\circ\text{C}$ ; **Rf**: 0.50 (20%  $\text{EtOAc}$ /Hexanes); **<sup>1</sup>H NMR** ( $\text{CDCl}_3$ , 400 MHz):  $\delta$  8.14–8.11 (m, 2H), 8.02–8.00 (m, 2H), 7.34–7.21 (m, 5H), 3.96 (s, 3H), 3.35 (t,  $J = 7.0\text{ Hz}$ , 2H), 3.10 (t,  $J = 7.5\text{ Hz}$ , 2H); **<sup>13</sup>C NMR** ( $\text{CDCl}_3$ , 100 MHz):  $\delta$  199.1, 166.6, 141.4, 140.4, 134.3, 130.3, 130.0, 129.0, 128.8, 128.4, 126.7, 52.9, 41.2, 30.4; **FTIR** ( $\text{cm}^{-1}$ ) (neat): 2957, 1719, 1673, 1570, 1434, 1406, 1277, 1108; **HRMS** (ESI, Pos): calc. for  $\text{C}_{17}\text{H}_{17}\text{O}_3$   $[\text{M}+\text{H}]^+$ : 269.1178, found: 269.1175  $m/z$ .

#### Synthesis of methyl 4-(pent-4-enoyl)benzoate (293) by addition of 3-butenylmagnesium bromide solution to activated methyl 4-[(allylamino)carbonyl]benzoate (289)

<sup>97</sup> (a) For characterization data, see: Tatamidani, H.; Yokota, K.; Kakiuchi, F.; Chatani, N. *J. Org. Chem.* **2004**, *69*, 5615–5621.

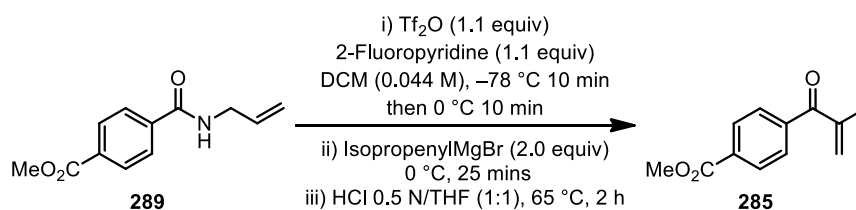
<sup>98</sup> (a)  $\text{Ph}(\text{CH}_2)_2\text{MgCl}$  was made according to literature procedures with  $\text{Ph}(\text{CH}_2)_2\text{Cl}$  and  $\text{Mg}^{(0)}$  in  $\text{Et}_2\text{O}$ : Shibata, K.; Mitsunobu, O. *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **1992**, *65*, 3163–3173.

<sup>99</sup> (a) The reaction performed with commercially available  $\text{Ph}(\text{CH}_2)_2\text{MgCl}$  1M solution in THF (Aldrich) gave much lower conversion to the desired ketone ( $\sim 50\%$  by <sup>1</sup>H NMR) than freshly prepared Grignard reagent.



**Methyl 4-(pent-4-enoyl)benzoate (293):** To a flame-dried and argon-flushed 50 mL round-bottom flask equipped with a stir-bar and a septum was added amide 285 (219.1 mg, 1.0 mmol, 1.0 equiv). The amide was diluted with anhydrous DCM (22.5 mL, 0.044 M) and 2-fluoropyridine (107.0 mg, 95  $\mu\text{L}$ , 1.1 mmol, 1.1 equiv) was added to the solution. The solution was then cooled to  $-78\text{ }^\circ\text{C}$  using an acetone/dry ice cooling bath and stirred for 2 min. Trifluoromethanesulfonic anhydride ( $\text{Tf}_2\text{O}$ ) (310.1 mg, 185  $\mu\text{L}$ , 1.1 mmol, 1.1 equiv) was added dropwise *via* a syringe at  $-78\text{ }^\circ\text{C}$  and the reaction was stirred for 10 min. The solution was warmed to  $0\text{ }^\circ\text{C}$  using a water/ice bath and the reaction was stirred for 10 min. A solution of 3-ButenylMgBr in THF (solution titrated at 0.3 M) (6.67 mL, 2.0 mmol, 2.0 equiv) was added rapidly in one portion to the reaction at  $0\text{ }^\circ\text{C}$  and the reaction was stirred for 25 min at  $0\text{ }^\circ\text{C}$ . The reaction was quenched by addition of 8 mL of an aqueous solution of HCl (0.5 N) and 8 mL of THF. The biphasic mixture was gently warmed to  $65\text{ }^\circ\text{C}$  (keeping the flask ventilated for DCM evaporation) for 2 hours to ensure complete hydrolysis to the ketone. The biphasic mixture was then transferred to a 60 mL separation funnel using DCM and the layers were separated. The aqueous layer was extracted with DCM (2x) and the organic layers were combined. The organic layer was dried over anhydrous sodium sulphate ( $\text{Na}_2\text{SO}_4$ ), filtered over a sintered funnel and evaporated to dryness. The crude ketone was purified by flash chromatography over silica gel (RediSep<sup>®</sup> Rf Gold 40g) using a gradient of 0% to 50% EtOAc/Hexanes and fractions containing **293** were concentrated to dryness. The product was isolated as a white solid (195.8 mg, 90% Yield). **mp**:  $73\text{--}74\text{ }^\circ\text{C}$ ; **R<sub>f</sub>**: 0.45 (20% EtOAc/Hexanes); **<sup>1</sup>H NMR** ( $\text{CDCl}_3$ , 400 MHz):  $\delta$  8.13–8.10 (m, 2H), 8.02–7.99 (m, 2H), 5.95–5.85 (m, 1H), 5.12–5.00 (m, 2H), 3.94 (s, 3H), 3.10 (t,  $J = 7.0\text{ Hz}$ , 2H), 2.53–2.48 (m, 2H); **<sup>13</sup>C NMR** ( $\text{CDCl}_3$ , 100 MHz):  $\delta$  199.3, 166.6, 140.5, 137.4, 134.2, 130.2, 128.3, 115.9, 52.8, 38.5, 28.4; **FTIR** ( $\text{cm}^{-1}$ ) (neat): 2959, 1719, 1675, 1642, 1503, 1278, 1193, 1108; **HRMS** (ESI, Pos): calc. for  $\text{C}_{13}\text{H}_{15}\text{O}_3$   $[\text{M}+\text{H}]^+$ : 219.1021, found: 219.1016  $m/z$ .

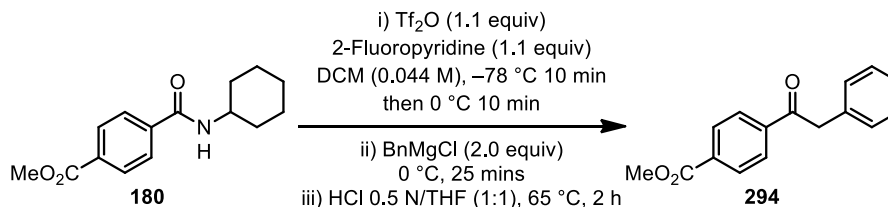
**Synthesis of methyl 4-(2-methylacryloyl)benzoate (285) by addition of isopropenylmagnesium bromide solution to activated methyl 4-[(allylamino)carbonyl]benzoate (289)**





**Methyl 4-(2-methylacryloyl)benzoate (285):**<sup>100</sup> To a flame-dried and argon-flushed 50 mL round-bottom flask equipped with a stir-bar and a septum was added amide **289** (219.1 mg, 1.0 mmol, 1.0 equiv). The amide was diluted with anhydrous DCM (22.5 mL, 0.044 M) and 2-fluoropyridine (107.0 mg, 95  $\mu$ L, 1.1 mmol, 1.1 equiv) was added to the solution. The solution was then cooled to  $-78$   $^{\circ}$ C using an acetone/dry ice cooling bath and stirred for 2 min. Trifluoromethanesulfonic anhydride ( $\text{ Tf}_2\text{O}$ ) (310.1 mg, 185  $\mu$ L, 1.1 mmol, 1.1 equiv) was added dropwise *via* a syringe at  $-78$   $^{\circ}$ C and the reaction was stirred for 10 min. The solution was warmed to  $0$   $^{\circ}$ C using a water/ice bath and the reaction was stirred for 10 min. A solution of IsopropenylMgBr in THF (solution titrated at 0.39M) (5.12 mL, 2.0 mmol, 2.0 equiv) was added rapidly in one portion to the reaction at  $0$   $^{\circ}$ C and the reaction was stirred for 25 min at  $0$   $^{\circ}$ C. The reaction was quenched by addition of 8 mL of an aqueous solution of HCl (0.5 N) and 8 mL of THF. The biphasic mixture was gently warmed to  $65$   $^{\circ}$ C (keeping the flask ventilated for DCM evaporation) for 2 hours to ensure complete hydrolysis to the ketone. The biphasic mixture was then transferred to a 60 mL separation funnel using DCM and the layers were separated. The aqueous layer was extracted with DCM (2x) and the organic layers were combined. The organic layer was dried over anhydrous sodium sulphate ( $\text{Na}_2\text{SO}_4$ ), filtered over a sintered funnel and evaporated to dryness. The crude ketone was purified by flash chromatography over silica gel (RediSep<sup>®</sup> Rf Gold 40g) using a gradient of 0% to 50% EtOAc/Hexanes and fractions containing **285** were concentrated to dryness. The product was isolated as a white solid (177.9 mg, 87% Yield). **mp**:  $51$ - $52$   $^{\circ}$ C, *litt.*<sup>100</sup>  $44.5$ - $50$   $^{\circ}$ C; **R<sub>f</sub>**: 0.45 (20% EtOAc/Hexanes); **<sup>1</sup>H NMR** ( $\text{CDCl}_3$ , 400 MHz):  $\delta$  8.05 (d,  $J$  = 8.0 Hz, 2H), 7.71 (d,  $J$  = 8.0 Hz, 2H), 5.95 (d,  $J$  = 5.0 Hz, 1H), 5.60 (d,  $J$  = 3.0 Hz, 1H), 3.91 (s, 3H), 2.04 (s, 3H); **<sup>13</sup>C NMR** ( $\text{CDCl}_3$ , 100 MHz):  $\delta$  197.9, 166.7, 144.0, 142.0, 133.2, 129.7, 129.5, 128.8, 52.7, 18.7; **FTIR** ( $\text{cm}^{-1}$ ) (neat): 2957, 1720, 1641, 1433, 1276, 1192, 1106; **HRMS** (ESI, Pos): calc. for  $\text{C}_{12}\text{H}_{13}\text{O}_3$  [ $\text{M}+\text{H}$ ]<sup>+</sup>: 205.0865, found: 205.0858 *m/z*.

**Synthesis of methyl 4-(phenylacetyl)benzoate (294) by addition of benzylmagnesium chloride solution to activated *N*-cyclohexyl-4-(methoxycarbonyl)benzamide (180)**

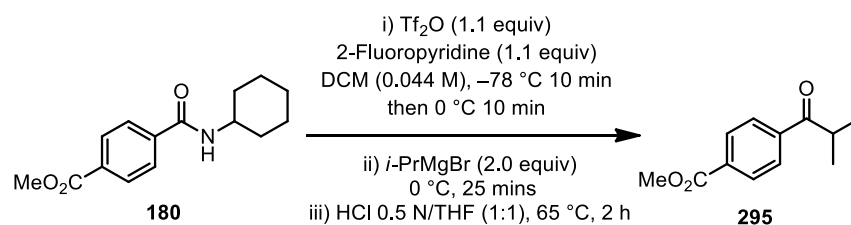


**Methyl 4-(phenylacetyl)benzoate (294):** To a flame-dried and argon-flushed 50 mL round-bottom flask equipped with a stir-bar and a septum was added *N*-cyclohexyl-4-(methoxycarbonyl)benzamide (**180**) (261.1 mg, 1.0 mmol, 1.0 equiv). The amide was diluted with anhydrous DCM (22.5 mL, 0.044 M) and 2-fluoropyridine (107.0 mg, 95  $\mu$ L,

<sup>100</sup> (a) For characterization data, see: Takeuchi, Y.; Guillet, J. E.; Sugita, K.; Ueno, N.; Harada, K.; Suzuki, Y. *J. Polym. Sci., Part A: Polym. Chem.* **1996**, *34*, 789-799.

1.1 mmol, 1.1 equiv) was added to the solution. The solution was then cooled to  $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$  using an acetone/dry ice cooling bath and stirred for 2 min. Trifluoromethanesulfonic anhydride ( $\text{Tf}_2\text{O}$ ) (310.1 mg, 185  $\mu\text{L}$ , 1.1 mmol, 1.1 equiv) was added dropwise *via* a syringe at  $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$  and the reaction was stirred for 10 min. The solution was warmed to  $0\text{ }^{\circ}\text{C}$  using a water/ice bath and the reaction was stirred for 10 min. A solution of  $\text{BnMgCl}$  in  $\text{Et}_2\text{O}$  (solution titrated at 0.83 M) (2.4 mL, 2.0 mmol, 2.0 equiv) was added rapidly in one portion to the reaction at  $0\text{ }^{\circ}\text{C}$  and the reaction was stirred for 25 min at  $0\text{ }^{\circ}\text{C}$ . The reaction was quenched by addition of 8 mL of an aqueous solution of  $\text{HCl}$  (0.5 N) and 8 mL of THF. The biphasic mixture was gently warmed to  $65\text{ }^{\circ}\text{C}$  (keeping the flask ventilated for DCM evaporation) for 2 hours to ensure complete hydrolysis to the ketone. The biphasic mixture was then transferred to a 60 mL separation funnel using DCM and the layers were separated. The aqueous layer was extracted with DCM (2x) and the organic layers were combined. The organic layer was dried over anhydrous sodium sulphate ( $\text{Na}_2\text{SO}_4$ ), filtered over a sintered funnel and evaporated to dryness. The crude ketone was purified by flash chromatography over silica gel (RediSep<sup>®</sup> Rf Gold 40g) using a gradient of 5% to 80%  $\text{EtOAc/Hexanes}$  and fractions containing **294** were concentrated to dryness. The product was isolated as a white solid (232.4 mg, 92% Yield). **mp**:  $109\text{--}110\text{ }^{\circ}\text{C}$ ; **R<sub>f</sub>**: 0.60 (20%  $\text{EtOAc/Hexanes}$ ); **<sup>1</sup>H NMR** ( $\text{CDCl}_3$ , 400 MHz):  $\delta$  8.16–8.05 (m, 4H), 7.38–7.26 (m, 5H), 4.33 (s, 2H), 3.96 (s, 3H); **<sup>13</sup>C NMR** ( $\text{CDCl}_3$ , 100 MHz):  $\delta$  197.5, 166.6, 140.2, 134.4, 134.3, 130.3, 129.8, 129.2, 128.9, 127.5, 52.9, 46.3; **FTIR** ( $\text{cm}^{-1}$ ) (neat): 2950, 1716, 1686, 1440, 1404, 1277, 1033; **HRMS** (ESI, Pos): calc. for  $\text{C}_{16}\text{H}_{15}\text{O}_3$   $[\text{M}+\text{H}]^+$ : 255.1021, found: 255.1015 *m/z*.

**Synthesis of methyl 4-(2-methylpropanoyl)benzoate (295) by addition of isopropylmagnesium bromide solution to activated *N*-cyclohexyl-4-(methoxycarbonyl)benzamide (180)**

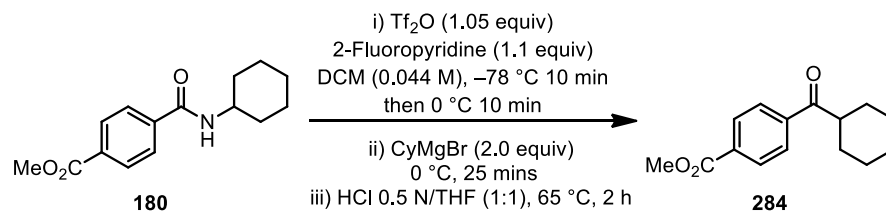


**Methyl 4-(2-methylpropanoyl)benzoate (295):**<sup>101</sup> To a flame-dried and argon-flushed 50 mL round-bottom flask equipped with a stir-bar and a septum was added amide **180** (261.1 mg, 1.0 mmol, 1.0 equiv). The amide was diluted with anhydrous DCM (22.5 mL, 0.044 M) and 2-fluoropyridine (107.0 mg, 95  $\mu\text{L}$ , 1.1 mmol, 1.1 equiv) was added to the solution. The solution was then cooled to  $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$  using an acetone/dry ice cooling bath and stirred for 2 min. Trifluoromethanesulfonic anhydride ( $\text{Tf}_2\text{O}$ ) (310.1 mg, 185  $\mu\text{L}$ , 1.1 mmol, 1.1 equiv) was added dropwise *via* a syringe at  $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$  and the reaction was stirred for 10 min.

<sup>101</sup> (a) For characterization data, see: Jean, M.; Renault, J.; van de Weghe, P. *Tetrahedron Lett.* **2009**, *50*, 6546–6548.

The solution was warmed to 0 °C using a water/ice bath and the reaction was stirred for 10 min. A solution of *i*PrMgCl in THF (solution titrated at 1.90 M) (1.05 mL, 2.0 mmol, 2.0 equiv) was added rapidly in one portion to the reaction at 0 °C and the reaction was stirred for 25 min at 0 °C. The reaction was quenched by addition of 8 mL of an aqueous solution of HCl (0.5 N) and 8 mL of THF. The biphasic mixture was gently warmed to 65 °C (keeping the flask ventilated for DCM evaporation) for 2 hours to ensure complete hydrolysis to the ketone. The biphasic mixture was then transferred to a 60 mL separation funnel using DCM and the layers were separated. The aqueous layer was extracted with DCM (2x) and the organic layers were combined. The organic layer was dried over anhydrous sodium sulphate (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>), filtered over a sintered funnel and evaporated to dryness. The crude ketone was purified by flash chromatography over silica gel (RediSep<sup>®</sup> Rf Gold 20g) using a gradient of 0% EtOAc/Hexanes to 70% EtOAc/Hexanes and fractions containing **295** were concentrated to dryness. The product was isolated as a translucent oil (189.0 mg, 92% Yield). **R<sub>f</sub>**: 0.55 (20% EtOAc/Hexanes); **<sup>1</sup>H NMR** (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz): δ 8.11-8.09 (m, 2H), 7.99-7.96 (m, 2H), 3.93 (s, 3H), 3.54 (h, *J* = 7.0 Hz, 1H), 1.20 (d, *J* = 7.0 Hz, 6H); **<sup>13</sup>C NMR** (CDCl<sub>3</sub>, 100 MHz): δ 204.3, 166.6, 140.0, 134.0, 130.2, 128.6, 52.8, 36.2, 19.3; **FTIR** (cm<sup>-1</sup>) (neat): 2972, 1722, 1685, 1436, 1406, 1384, 1273, 1218, 1105, 1018; **HRMS** (ESI, Pos): calc. for C<sub>12</sub>H<sub>15</sub>O<sub>3</sub> [M+H]<sup>+</sup>: 207.1021, found: 207.1006 *m/z*.

**Synthesis of methyl 4-(cyclohexylcarbonyl)benzoate (284) by addition of isopropylmagnesium bromide solution to activated *N*-cyclohexyl-4-(methoxycarbonyl)benzamide (180)**

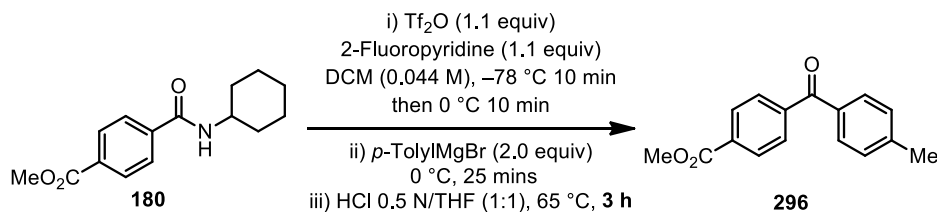


**Methyl 4-(cyclohexylcarbonyl)benzoate (284):** To a flame-dried and argon-flushed 50 mL round-bottom flask equipped with a stir-bar and a septum was added amide **180** (261.1 mg, 1.0 mmol, 1.0 equiv). The amide was diluted with anhydrous DCM (22.5 mL, 0.044 M) and 2-fluoropyridine (107.0 mg, 95 μL, 1.1 mmol, 1.1 equiv) was added to the solution. The solution was then cooled to -78 °C using an acetone/dry ice cooling bath and stirred for 10 min. Trifluoromethanesulfonic anhydride (Tf<sub>2</sub>O) (310.1 mg, 185 μL, 1.1 mmol, 1.1 equiv) was added dropwise *via* a syringe at -78 °C and the reaction was stirred for 10 min. The solution was warmed to 0 °C using a water/ice bath and the reaction was stirred for 2 min. A solution of CyMgBr in Et<sub>2</sub>O (solution titrated at 2.00M)<sup>102,103</sup> (1.00 mL, 2.0 mmol,

<sup>102</sup> (a) CyMgBr was made according to literature procedures with Cyclohexylbromide, I<sub>2</sub> (cat.), and Mg<sup>(0)</sup> in Et<sub>2</sub>O: Conejo-García, A.; Pisani, L.; del Carmen, N. M.; Catto, M.; Nicolotti, O.; Leonetti, F.; Campos, J. M.; Gallo, M. A.; Espinosa, A.; Carotti, A. *J. Med. Chem.* **2011**, *54*, 2627-2645.

2.0 equiv) was added rapidly in one portion to the reaction at 0 °C and the reaction was stirred for 25 min at 0 °C. The reaction was quenched by addition of 8 mL of an aqueous solution of HCl (0.5 N) and 8 mL of THF. The biphasic mixture was gently warmed to 65 °C (keeping the flask ventilated for DCM evaporation) for 2 hours to ensure complete hydrolysis to the ketone. The biphasic mixture was then transferred to a 60 mL separation funnel using DCM and the layers were separated. The aqueous layer was extracted with DCM (2x) and the organic layers were combined. The organic layer was dried over anhydrous sodium sulphate (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>), filtered over a sintered funnel and evaporated to dryness. The crude ketone was purified by flash chromatography over silica gel (RediSep<sup>®</sup> Rf Gold 20g) using a gradient of 0% EtOAc/Hexanes to 70% EtOAc/Hexanes and fractions containing **284** were concentrated to dryness. The product was isolated as a yellow powder (184.2 mg, 75% Yield). **R<sub>f</sub>**: 0.60 (20% EtOAc/Hexanes); **<sup>1</sup>H NMR** (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz): δ 8.12 (d, *J* = 8.0 Hz, 2H), 7.98 (d, *J* = 8.0 Hz, 2H), 3.96 (s, 3H), 3.27 (tt, *J* = 3.0, 11.5 Hz, 1H), 1.94-1.83 (m, 4H), 1.79-1.73 (m, 1H), 1.56-1.23 (m, 5H); **<sup>13</sup>C NMR** (CDCl<sub>3</sub>, 100 MHz): δ 203.8, 166.7, 140.1, 133.9, 130.2, 128.5, 52.8, 46.4, 29.7, 26.3, 26.2; **FTIR** (cm<sup>-1</sup>) (neat): 2923, 2857, 1720, 1673, 1572, 1439, 1409, 1280, 1252, 1198, 1105; **HRMS** (ESI, Pos): calc. for C<sub>15</sub>H<sub>19</sub>O<sub>3</sub> [M+H]<sup>+</sup>: 247.1334, found: 247.1324 *m/z*.

**Synthesis of methyl 4-(4-methylbenzoyl)benzoate (296) by addition of *p*-tolylmagnesium bromide solution to activated *N*-cyclohexyl-4-(methoxycarbonyl)benzamide (180)**



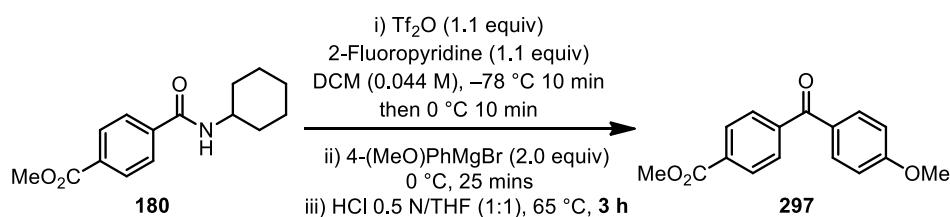
**Methyl 4-(4-methylbenzoyl)benzoate (296):**<sup>104</sup> To a flame-dried and argon-flushed 50 mL round-bottom flask equipped with a stir-bar and a septum was added amide **180** (261.1 mg, 1.0 mmol, 1.0 equiv). The amide was diluted with anhydrous DCM (22.5 mL, 0.044 M) and 2-fluoropyridine (107.0 mg, 95 μL, 1.1 mmol, 1.1 equiv) was added to the solution. The solution was then cooled to -78 °C using an acetone/dry ice cooling bath and stirred for 2 min. Trifluoromethanesulfonic anhydride (Tf<sub>2</sub>O) (310.1 mg, 185 μL, 1.1 mmol, 1.1 equiv) was added dropwise *via* a syringe at -78 °C and the reaction was stirred for 10 min. The solution was warmed to 0 °C using a water/ice bath and the reaction was stirred for 10 min. A solution of *p*-TolylMgBr in Et<sub>2</sub>O (solution titrated at 0.60M) (3.33 mL, 2.0 mmol, 2.0 equiv) was added rapidly in one portion to the reaction at 0 °C and the reaction was stirred for 25 min at 0 °C. The reaction was quenched by addition of 8 mL of an aqueous

<sup>103</sup> (a) The reaction performed with commercially available CyMgCl 2.0M solution in Et<sub>2</sub>O (Aldrich) gave comparable conversion to the desired ketone than freshly prepared Grignard reagent.

<sup>104</sup> (a) For characterization data, see: Cai, M.; Peng, J.; Hao, W.; Ding, G. *Green Chem.* **2011**, *13*, 190-196.

solution of HCl (0.5 N) and 8 mL of THF. The biphasic mixture was gently warmed to 65 °C (keeping the flask ventilated for DCM evaporation) for **3 hours** to ensure complete hydrolysis to the ketone. The biphasic mixture was then transferred to a 60 mL separation funnel using DCM and the layers were separated. The aqueous layer was extracted with DCM (2x) and the organic layers were combined. The organic layer was dried over anhydrous sodium sulphate (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>), filtered over a sintered funnel and evaporated to dryness. The crude ketone was purified by flash chromatography over silica gel (RediSep<sup>®</sup> Rf Gold 40g) using a gradient of 0% to 90% EtOAc/Hexanes and fractions containing **296** were concentrated to dryness. The product was isolated as a white powder (225.5 mg, 89% Yield). **mp**: 120-121 °C, *litt.*<sup>104</sup> 125-126 °C; **Rf**: 0.50 (20% EtOAc/Hexanes); **<sup>1</sup>H NMR** (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz): δ 8.15 (d, *J* = 8.0 Hz, 2H), 7.82 (d, *J* = 8.0 Hz, 2H), 7.73 (d, *J* = 8.0 Hz, 2H), 7.31 (d, *J* = 8.0 Hz, 2H), 3.98 (s, 3H), 2.46 (s, 3H); **<sup>13</sup>C NMR** (CDCl<sub>3</sub>, 100 MHz): δ 196.1, 166.8, 144.3, 142.1, 134.7, 133.4, 130.7, 130.0, 129.9, 129.8, 129.6, 52.8, 22.1; **FTIR** (cm<sup>-1</sup>) (neat): 2957, 1719, 1645, 1605, 1434, 1405, 1278, 1184, 1106; **HRMS** (ESI, Pos): calc. for C<sub>16</sub>H<sub>15</sub>O<sub>3</sub> [M+H]<sup>+</sup>: 255.1021, found: 255.1018 *m/z*.

**Synthesis of methyl 4-(4-methoxybenzoyl)benzoate (297) by addition of 4-methoxyphenylmagnesium bromide solution to activated *N*-cyclohexyl-4-(methoxycarbonyl)benzamide (180)**



**Methyl 4-(4-methoxybenzoyl)benzoate (297):**<sup>105</sup> To a flame-dried and argon-flushed 50 mL round-bottom flask equipped with a stir-bar and a septum was added amide **180** (261.1 mg, 1.0 mmol, 1.0 equiv). The amide was diluted with anhydrous DCM (22.5 mL, 0.044 M) and 2-fluoropyridine (107.0 mg, 95 μL, 1.1 mmol, 1.1 equiv) was added to the solution. The solution was then cooled to -78 °C using an acetone/dry ice cooling bath and stirred for 2 min. Trifluoromethanesulfonic anhydride (Tf<sub>2</sub>O) (310.1 mg, 185 μL, 1.1 mmol, 1.1 equiv) was added dropwise *via* a syringe at -78 °C and the reaction was stirred for 10 min. The solution was warmed to 0 °C using a water/ice bath and the reaction was stirred for 10 min. A solution of 4-(MeO)PhMgBr in THF/Et<sub>2</sub>O (solution titrated at 0.91M)<sup>106,107</sup> (2.19

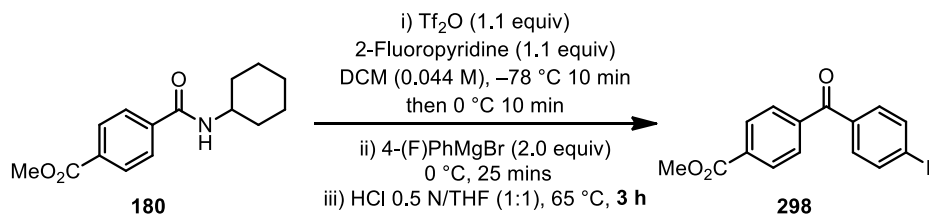
<sup>105</sup> (a) For characterization data, see: Salem, O. I. A.; Frotscher, M.; Scherer, C.; Neugebauer, A.; Biemel, K.; Streiber, M.; Maas, R.; Hartmann, R. W. *J. Med. Chem.* **2006**, *49*, 748-759.

<sup>106</sup> (a) 4-(MeO)PhMgBr was made according to literature procedures with 4-Bromoanisole, I<sub>2</sub> (cat.), and Mg<sup>(0)</sup> in Et<sub>2</sub>O/THF: Organ, M. G.; Abdel-Hadi, M.; Avoda, S.; Hadei, N.; Nasielski, J.; O'Brien, C. J.; Valente, C. *Chem. Eur. J.* **2007**, *13*, 150-157.

<sup>107</sup> (a) The reaction performed with commercially available 4-(MeO)PhMgBr 0.5M solution in THF (Aldrich) and homemade 4-(MeO)PhMgBr in THF/Et<sub>2</sub>O gave similar conversion but considerable amount of biphenyl side-product was obtained in the crude mixture of both reactions. Careful purification of the mixture by flash chromatography is needed in order to have pure **294**.

mL, 2.0 mmol, 2.0 equiv) was added rapidly in one portion to the reaction at 0 °C and the reaction was stirred for 25 min at 0 °C. The reaction was quenched by addition of 8 mL of an aqueous solution of HCl (0.5 N) and 8 mL of THF. The biphasic mixture was gently warmed to 65 °C (keeping the flask ventilated for DCM evaporation) for **3 hours** to ensure complete hydrolysis to the ketone. The biphasic mixture was then transferred to a 60 mL separation funnel using DCM and the layers were separated. The aqueous layer was extracted with DCM (2x) and the organic layers were combined. The organic layer was dried over anhydrous sodium sulphate (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>), filtered over a sintered funnel and evaporated to dryness. The crude ketone was purified by flash chromatography over silica gel (RediSep<sup>®</sup> Rf Gold 40g) using a gradient of 0% to 90% EtOAc/Hexanes and fractions containing **297** were concentrated to dryness. The product was isolated as a crystalline white solid (220.2 mg, 82% Yield). **mp**: 163-164 °C, *lit.*<sup>105</sup> 161-162 °C; **R<sub>f</sub>**: 0.30 (20% EtOAc/Hexanes); **<sup>1</sup>H NMR** (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz): δ 8.18-8.14 (m, 2H), 7.86-7.79 (m, 4H), 7.01-6.98 (m, 2H), 3.99 (s, 3H), 3.92 (s, 3H); **<sup>13</sup>C NMR** (CDCl<sub>3</sub>, 100 MHz): δ 195.2, 166.8, 164.0, 142.6, 133.2, 133.0, 130.0, 129.9 (2), 114.2, 56.0, 52.8; **FTIR** (cm<sup>-1</sup>) (neat): 2937, 1712, 1682, 1638, 1599, 1568, 1498, 1304, 1278, 1174, 1146; **HRMS** (ESI, Pos): calc. for C<sub>16</sub>H<sub>15</sub>O<sub>4</sub> [M+H]<sup>+</sup>: 271.0970, found: 271.0968 *m/z*.

**Synthesis of methyl 4-(4-fluorobenzoyl)benzoate (298) by addition of 4-fluorophenylmagnesium bromide solution to activated N-cyclohexyl-4-(methoxycarbonyl)benzamide (180)**

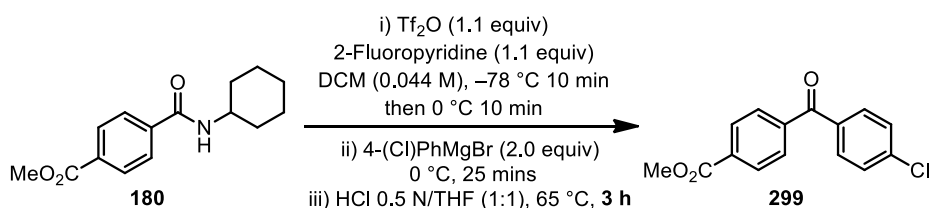


**Methyl 4-(4-fluorobenzoyl)benzoate (298):**<sup>108</sup> To a flame-dried and argon-flushed 50 mL round-bottom flask equipped with a stir-bar and a septum was added amide **180** (261.1 mg, 1.0 mmol, 1.0 equiv). The amide was diluted with anhydrous DCM (22.5 mL, 0.044 M) and 2-fluoropyridine (107.0 mg, 95 μL, 1.1 mmol, 1.1 equiv) was added to the solution. The solution was then cooled to -78 °C using an acetone/dry ice cooling bath and stirred for 2 min. Trifluoromethanesulfonic anhydride (Tf<sub>2</sub>O) (310.1 mg, 185 μL, 1.1 mmol, 1.1 equiv) was added dropwise *via* a syringe at -78 °C and the reaction was stirred for 10 min. The solution was warmed to 0 °C using a water/ice bath and the reaction was stirred for 10 min. A solution of 4-(F)PhMgBr in THF (solution titrated at 0.89 M) (2.25 mL, 2.0 mmol, 2.0 equiv) was added rapidly in one portion to the reaction at 0 °C and the reaction was stirred for 25 min at 0 °C. The reaction was quenched by addition of 8 mL of an aqueous solution of HCl (0.5 N) and 8 mL of THF. The biphasic mixture was gently warmed to 65

<sup>108</sup> (a) For characterization data, see: Ishiyama, T.; Kizaki, H.; Hayashi, T.; Suzuki, A.; Miyaura, N. *J. Org. Chem.* **1998**, *63*, 4726-4731.

°C (keeping the flask ventilated for DCM evaporation) for **3 hours** to ensure complete hydrolysis to the ketone. The biphasic mixture was then transferred to a 60 mL separation funnel using DCM and the layers were separated. The aqueous layer was extracted with DCM (2x) and the organic layers were combined. The organic layer was dried over anhydrous sodium sulphate (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>), filtered over a sintered funnel and evaporated to dryness. The crude ketone was purified by flash chromatography over silica gel (RediSep<sup>®</sup> Rf Gold 40g) using a gradient of 0% to 90% EtOAc/Hexanes and fractions containing **298** were concentrated to dryness. The product was isolated as a crystalline white solid (257.2 mg, 100% Yield). **mp**: 144-145 °C; **R<sub>f</sub>**: 0.45 (20% EtOAc/Hexanes); **<sup>1</sup>H NMR** (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz): δ 8.19-8.16 (m, 2H), 7.89-7.81 (m, 4H), 7.22-7.17 (m, 2H), 3.99 (s, 3H); **<sup>13</sup>C NMR** (CDCl<sub>3</sub>, 100 MHz): δ 194.9, 166.7, 166.1 (d, *J* = 254.1 Hz, *J*<sub>C-F</sub>), 141.6, 133.7, 133.6 (d, *J* = 3.0 Hz, *J*<sub>C-F</sub>), 133.2 (d, *J* = 9.0 Hz, *J*<sub>C-F</sub>), 130.0 (2), 116.1 (d, *J* = 22.0 Hz, *J*<sub>C-F</sub>), 52.9; **<sup>19</sup>F NMR** (CDCl<sub>3</sub>, 375.5 MHz): δ -105.3; **FTIR** (cm<sup>-1</sup>) (neat): 2959, 1715, 1646, 1597, 1499, 1406, 1278, 1191, 1155, 1104; **HRMS** (ESI, Pos): calc. for C<sub>15</sub>H<sub>12</sub>O<sub>3</sub>F [M+H]<sup>+</sup>: 259.0770, found: 259.0768 *m/z*.

**Synthesis of methyl 4-(4-chlorobenzoyl)benzoate (299) by addition of 4-chlorophenylmagnesium bromide solution to activated N-cyclohexyl-4-(methoxycarbonyl)benzamide (180)**

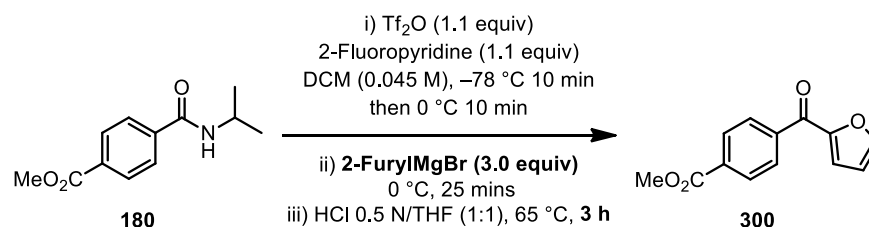


**Methyl 4-(4-methylbenzoyl)benzoate (299):**<sup>109</sup> To a flame-dried and argon-flushed 50 mL round-bottom flask equipped with a stir-bar and a septum was added amide **180** (261.1 mg, 1.0 mmol, 1.0 equiv). The amide was diluted with anhydrous DCM (22.5 mL, 0.044 M) and 2-fluoropyridine (107.0 mg, 95 μL, 1.1 mmol, 1.1 equiv) was added to the solution. The solution was then cooled to -78 °C using an acetone/dry ice cooling bath and stirred for 2 min. Trifluoromethanesulfonic anhydride (Tf<sub>2</sub>O) (310.1 mg, 185 μL, 1.1 mmol, 1.1 equiv) was added dropwise *via* a syringe at -78 °C and the reaction was stirred for 10 min. The solution was warmed to 0 °C using a water/ice bath and the reaction was stirred for 10 min. A solution of 4-(Cl)PhMgBr in THF (solution titrated at 1.10M) (1.81 mL, 2.0 mmol, 2.0 equiv) was added rapidly in one portion to the reaction at 0 °C and the reaction was stirred for 25 min at 0 °C. The reaction was quenched by addition of 8 mL of an aqueous solution of HCl (0.5 N) and 8 mL of THF. The biphasic mixture was gently warmed to 65 °C (keeping the flask ventilated for DCM evaporation) for **3 hours** to ensure complete hydrolysis to the ketone. The biphasic mixture was then transferred to a 60 mL separation

<sup>109</sup> (a) For characterization data, see: Cai, M.; Zheng, G.; Zha, L.; Peng, J. *Eur. J. Org. Chem.* **2009**, 1585-1591.

funnel using DCM and the layers were separated. The aqueous layer was extracted with DCM (2x) and the organic layers were combined. The organic layer was dried over anhydrous sodium sulphate ( $\text{Na}_2\text{SO}_4$ ), filtered over a sintered funnel and evaporated to dryness. The crude ketone was purified by flash chromatography over silica gel (RediSep<sup>®</sup> Rf Gold 40g) using a gradient of 0% to 90% EtOAc/Hexanes and fractions containing **299** were concentrated to dryness. The product was isolated as a white powder (267.9 mg, 98% Yield). **mp**: 159-160 °C, *litt.*<sup>109</sup> 168-169 °C; **Rf**: 0.55 (20% EtOAc/Hexanes); **<sup>1</sup>H NMR** ( $\text{CDCl}_3$ , 400 MHz):  $\delta$  8.17 (d,  $J = 8.5$  Hz, 2H), 7.83 (d,  $J = 8.5$  Hz, 2H), 7.77 (d,  $J = 8.5$  Hz, 2H), 7.50 (d,  $J = 8.5$  Hz, 2H), 3.99 (s, 3H); **<sup>13</sup>C NMR** ( $\text{CDCl}_3$ , 100 MHz):  $\delta$  195.2, 166.6, 141.3, 139.9, 135.6, 133.8, 131.9, 130.1, 130.0, 129.3, 52.9; **FTIR** ( $\text{cm}^{-1}$ ) (neat): 2938, 1728, 1650, 1586, 1527, 1440, 1400, 1260; **HRMS** (ESI, Pos): calc. for  $\text{C}_{15}\text{H}_{12}\text{O}_3\text{F}$   $[\text{M}+\text{H}]^+$ : 275.0475, found: 275.0470  $m/z$ .

**Synthesis of methyl 4-(furan-2-ylcarbonyl)benzoate (300) by addition of 2-furylmagnesium bromide solution to activated methyl 4-[(isopropylamino)carbonyl]benzoate (180)**



**Methyl 4-(furan-2-ylcarbonyl)benzoate (300):**<sup>110</sup> To a flame-dried and argon-flushed 50 mL round-bottom flask equipped with a stir-bar and a septum was added amide **180** (221.1 mg, 1.0 mmol, 1.0 equiv). The amide was diluted with anhydrous DCM (22.5 mL, 0.044 M) and 2-fluoropyridine (107.0 mg, 95  $\mu\text{L}$ , 1.1 mmol, 1.1 equiv) was added to the solution. The solution was then cooled to  $-78$  °C using an acetone/dry ice cooling bath and stirred for 2 min. Trifluoromethanesulfonic anhydride ( $\text{Tf}_2\text{O}$ ) (310.1 mg, 185  $\mu\text{L}$ , 1.1 mmol, 1.1 equiv) was added dropwise *via* a syringe at  $-78$  °C and the reaction was stirred for 10 min. The solution was warmed to  $0$  °C using a water/ice bath and the reaction was stirred for 10 min. A solution of 2-FurylMgBr 0.70M in THF/Hexanes<sup>111</sup> (4.30 mL, 3.0 mmol, 3.0 equiv) was added rapidly in one portion to the reaction at  $0$  °C and the reaction was stirred for 25 min at  $0$  °C. The reaction was quenched by addition of 8 mL of an aqueous solution of HCl (0.5 N) and 8 mL of THF. The biphasic mixture was gently warmed to  $65$  °C (keeping the flask ventilated for DCM evaporation) for **3 hours** to ensure complete hydrolysis to the ketone. The biphasic mixture was then transferred to a 60 mL separation funnel using DCM and the layers were separated. The aqueous layer was extracted with DCM (2x) and the

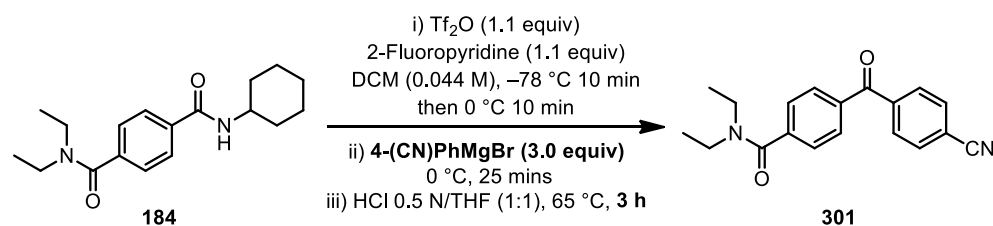
<sup>110</sup> (a) For characterization data, see: Li, H.; Yang, M.; Qi, Y.; Xue, J. *Eur. J. Org. Chem.* **2011**, 2662-2667.

<sup>111</sup> (a) 2-FurylMgBr was made according to literature procedures with furan (the Grignard reagent was prepared in THF with commercially available *n*-BuLi in Hexanes and  $\text{MgBr}_2 \cdot \text{OEt}_2$ ): Charette, A. B.; Grenon, M.; Lemire, A.; Pourashraf, M.; Martel, J. *J. Am. Chem. Soc.* **2001**, 123, 11829-11830.



organic layers were combined. The organic layer was dried over anhydrous sodium sulphate ( $\text{Na}_2\text{SO}_4$ ), filtered over a sintered funnel and evaporated to dryness. The crude ketone was purified by flash chromatography over silica gel (RediSep<sup>®</sup> Rf Gold 40g) using a gradient of 5% EtOAc/Hexanes to 100% EtOAc and fractions containing **300** were concentrated to dryness. The product was isolated as a yellow powder (156.4 mg, 68% Yield). **mp**: 96-97 °C; **R<sub>f</sub>**: 0.30 (20% EtOAc/Hexanes); **<sup>1</sup>H NMR** ( $\text{CDCl}_3$ , 400 MHz):  $\delta$  8.20-8.17 (m, 2H), 8.06-8.03 (m, 2H), 7.55 (dd,  $J = 1.0, 2.0$  Hz, 1H), 7.29 (dd,  $J = 1.0, 3.5$  Hz, 1H), 6.44 (dd,  $J = 2.0, 3.5$  Hz, 1H), 3.99 (s, 3H); **<sup>13</sup>C NMR** ( $\text{CDCl}_3$ , 100 MHz):  $\delta$  182.1, 166.7, 152.5, 147.9, 141.2, 133.8, 130.0, 129.6, 121.4, 112.9, 52.9; **FTIR** ( $\text{cm}^{-1}$ ) (neat): 2953, 1726, 1681, 1645, 1503, 1392, 1263; **HRMS** (ESI, Pos): calc. for  $\text{C}_{13}\text{H}_{11}\text{O}_4$   $[\text{M}+\text{H}]^+$ : 231.0657, found: 231.0654  $m/z$ .

**Synthesis of 4-(4-cyanobenzoyl)-*N,N*-diethylbenzamide (301) by addition of 4-benzonitrilemagnesium bromide lithium chloride complex solution to activated *N*'-cyclohexyl-*N,N*-diethylterephthalamide (184)**

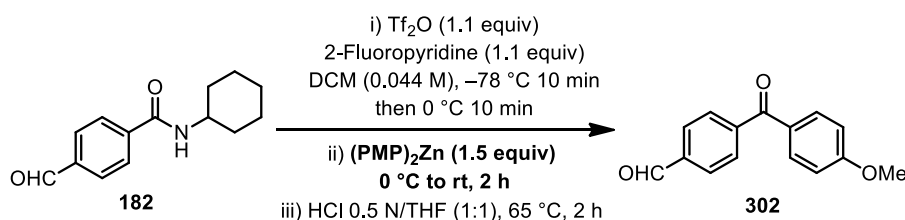


**4-(4-Cyanobenzoyl)-*N,N*-diethylbenzamide (301)**: To a flame-dried and argon-flushed 50 mL round-bottom flask equipped with a stir-bar and a septum was added amide **184** (302.2 mg, 1.0 mmol, 1.0 equiv). The amide was diluted with anhydrous DCM (22.5 mL, 0.044 M) and 2-fluoropyridine (107.0 mg, 95  $\mu\text{L}$ , 1.1 mmol, 1.1 equiv) was added to the solution. The solution was then cooled to  $-78$  °C using an acetone/dry ice cooling bath and stirred for 2 min. Trifluoromethanesulfonic anhydride ( $\text{Tf}_2\text{O}$ ) (310.1 mg, 185  $\mu\text{L}$ , 1.1 mmol, 1.1 equiv) was added dropwise *via* a syringe at  $-78$  °C and the reaction was stirred for 1 hour. The solution was slowly warmed to  $-20$  °C using an *i*-PrOH: $\text{H}_2\text{O}$  (1:1)/dry ice cooling bath and stirred at  $-20$  °C for 1 hour. The solution was warmed to  $0$  °C using a water/ice bath and the reaction was stirred for 10 min. A solution of 4-(CN)PhMgBr $\cdot$ LiCl 0.75M in THF prepared by using Knochel's procedure<sup>112</sup> (4.00 mL, 3.0 mmol, 3.0 equiv) was added rapidly in one portion to the reaction at  $0$  °C and the reaction was stirred for 25 min at  $0$  °C. The reaction was quenched by addition of 8 mL of an aqueous solution of HCl (0.5 N) and 8 mL of THF. The biphasic mixture was gently warmed to  $65$  °C (keeping the flask ventilated for DCM evaporation) for **3 hours** to ensure complete hydrolysis to the ketone. The biphasic mixture was then transferred to a 60 mL separation funnel using DCM and the layers were separated. The aqueous layer was extracted with DCM (2x) and the organic

<sup>112</sup> (a) 4-(CN)PhMgCl $\cdot$ LiCl was made according to literature procedures with 4-bromobenzonitrile (the Grignard reagent was prepared in THF with commercially available *i*-PrMgCl $\cdot$ LiCl): Pillier, F. M.; Appukkuttan, P.; Gavryushin, A.; Helm, M.; Knochel, P. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2008**, *47*, 6802-6806.

layers were combined. The organic layer was dried over anhydrous sodium sulphate ( $\text{Na}_2\text{SO}_4$ ), filtered over a sintered funnel and evaporated to dryness. The crude ketone was purified by flash chromatography over silica gel (RediSep<sup>®</sup> Rf Gold 40g) using a gradient of 15% EtOAc/Hexanes to 100% EtOAc and fractions containing **301** were concentrated to dryness. The product was isolated as a white powder (212.9 mg, 70% Yield). **mp**: 130-132 °C; **R<sub>f</sub>**: 0.30 (40% EtOAc/Hexanes); **<sup>1</sup>H NMR** ( $\text{CDCl}_3$ , 400 MHz):  $\delta$  7.92-7.89 (m, 2H), 7.86-7.82 (m, 4H), 7.55-7.52 (m, 2H), 3.60 (br q,  $J = 7.5$  Hz, 2H), 3.28 (br q,  $J = 7.5$  Hz, 2H), 1.30 (br t,  $J = 7.5$  Hz, 3H), 1.15 (br t,  $J = 7.5$  Hz, 3H); **<sup>13</sup>C NMR** ( $\text{CDCl}_3$ , 100 MHz):  $\delta$  194.8, 170.3, 142.4, 141.2, 137.2, 132.7, 130.7, 130.6, 127.0, 118.3, 116.4, 43.7, 39.8, 14.7, 13.3; **FTIR** ( $\text{cm}^{-1}$ ) (neat): 2989, 2231, 1682, 1651, 1623, 1600, 1524, 1438, 1314, 1289, 1106; **HRMS** (ESI, Pos): calc. for  $\text{C}_{19}\text{H}_{19}\text{O}_3\text{N}_2$   $[\text{M}+\text{H}]^+$ : 307.1447, found: 307.1450  $m/z$ .

### Synthesis of methyl 4-(cyclohexylcarbonyl)benzoate (**302**) by addition of di[(4-methoxy)phenyl]zinc to activated *N*-cyclohexyl-4-formylbenzamide (**182**)



**4-(4-Methoxybenzoyl)benzaldehyde (**302**):**<sup>113</sup> To a flame-dried and argon-flushed 50 mL round-bottom flask equipped with a stir-bar and a septum was added amide **182** (231.2 mg, 1.0 mmol, 1.0 equiv). The amide was diluted with anhydrous DCM (22.5 mL, 0.044 M) and 2-fluoropyridine (107.0 mg, 95  $\mu\text{L}$ , 1.1 mmol, 1.1 equiv) was added to the solution. The solution was then cooled to  $-78$  °C using an acetone/dry ice cooling bath and stirred for 2 min. Trifluoromethanesulfonic anhydride ( $\text{Tf}_2\text{O}$ ) (310.1 mg, 185  $\mu\text{L}$ , 1.1 mmol, 1.1 equiv) was added dropwise *via* a syringe at  $-78$  °C and the reaction was stirred for 10 min. The solution was warmed to  $0$  °C using a water/ice bath and the reaction was stirred for 10 min. Neat  $(\text{PMP})_2\text{Zn}$ <sup>114</sup> (419.5 mg, 1.5 mmol, 1.5 equiv) was added rapidly in one portion to the reaction at  $0$  °C and the reaction was slowly warmed to room temperature over 2 hours. The reaction was quenched by addition of 8 mL of an aqueous solution of HCl (0.5 N) and 8 mL of THF. The biphasic mixture was gently warmed to  $65$  °C (keeping the flask ventilated for DCM evaporation) for 2 hours to ensure complete hydrolysis to the ketone. The biphasic mixture was then transferred to a 60 mL separation funnel using DCM and the layers were separated. The aqueous layer was extracted with DCM (2x) and the organic layers were combined. The organic layer was dried over anhydrous sodium sulphate

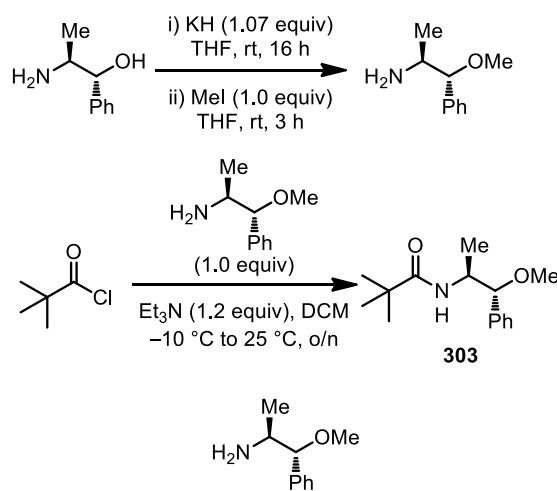
<sup>113</sup> (a) For characterization data, see: Ito, H.; Tamashima, H.; Iwasawa, N.; Kusama, H. *J. Am. Chem. Soc.* **2011**, *133*, 3716-3719.

<sup>114</sup> (a) Neat  $(\text{PMP})_2\text{Zn}$  was synthesized according to literature procedures and was stored in a dry glovebox before use: Lee, K.-S.; Brown, M. K.; Hird, A. W.; Hoveyda, A. H. *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, *128*, 7182-7184.

(Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>), filtered over a sintered funnel and evaporated to dryness. The crude ketone was purified by flash chromatography over silica gel (RediSep<sup>®</sup> Rf Gold 40g) using a gradient of 0% EtOAc/Hexanes to 90% EtOAc/Hexanes and fractions containing **302** were concentrated to dryness. The product was isolated as a white powder (192.3 mg, 80% Yield). **mp**: 104-106 °C; **R<sub>f</sub>**: 0.30 (20% EtOAc/Hexanes); **<sup>1</sup>H NMR** (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz): δ 10.13 (s, 1H), 7.99 (d, *J* = 8.5 Hz, 2H), 7.87 (d, *J* = 8.5 Hz, 2H), 7.83 (d, *J* = 9.0 Hz, 2H), 6.98 (d, *J* = 9.0 Hz, 2H), 3.90 (s, 3H); **<sup>13</sup>C NMR** (CDCl<sub>3</sub>, 100 MHz): δ 194.9, 192.1, 164.2, 143.8, 138.5, 133.0, 130.4, 129.9, 129.8, 114.2, 56.0; **FTIR** (cm<sup>-1</sup>) (neat): 2845, 1698, 1643, 1592, 1509, 1386, 1317, 1258, 1204, 1177, 1143, 1118; **HRMS** (ESI, Pos): calc. for C<sub>15</sub>H<sub>13</sub>O<sub>3</sub> [M+H]<sup>+</sup>: 241.0865, found: 241.0861 *m/z*.

## Imine synthesis

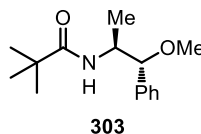
### Synthesis of *N*-[(1*R*,2*S*)-1-methoxy-1-phenylpropan-2-yl]2,2-dimethylpropanamide (**303**) from (-)-norephedrine



**(1*R*,2*S*)-1-Methoxy-1-phenylpropan-2-amine:**<sup>115</sup> To a flame-dried and argon-flushed 250 mL three-neck flask equipped with a stir-bar, an addition funnel, and a septum was added (-)-norephedrine (4.54 g, 30.0 mmol, 1.0 equiv). The aminoalcohol was solubilised with anhydrous THF (62.5 mL, 0.48 M). Powdered dry KH (1.29 g, 32.1 mmol, 1.07 equiv) was carefully added to the addition funnel and it was suspended in dry THF (25 mL, 1.28 M). The KH suspension was added dropwise over 45 min on the aminoalcohol solution. The reaction was stirred for 16 hours at room temperature. Then, to a separate 100 mL flask, MeI (4.26 g, 1.87 mL, 30.0 mmol, 1.0 equiv) was solubilised in dry THF (40 mL, 0.75 M). The MeI solution was canulated dropwise over 30 min at room temperature in the reaction mixture and it was stirred for 3 hours. The reaction was then quenched by addition of 250 mL of a saturated aqueous solution of NaCl. The reaction mixture was transferred to a 500 mL separatory funnel and the layers were separated. The aqueous layer was extracted with

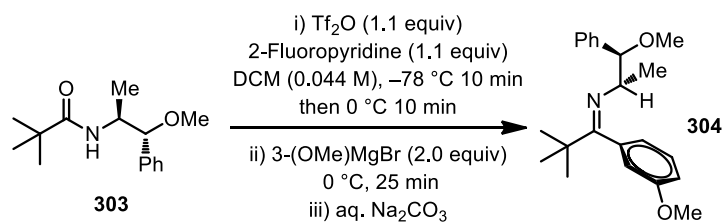
<sup>115</sup> (a) For characterization data, see : Bertz, S. H.; Ogle, C. A.; Rastogi, A. *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, *127*, 1372-1373.

Et<sub>2</sub>O (3x). The organic layers were combined and dried over anhydrous sodium sulphate (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>), filtered over a sintered funnel, and evaporated to dryness. It resulted in a yellow translucent liquid which was directly submitted to the next step without further purification (4.95 g, 100% Yield).  $[\alpha]_D^{20}$ : -82.1 ( $c = 1.04$ , EtOH), *lit.*:<sup>115</sup>  $[\alpha]_D^{20}$ : -88.37 ( $c = 5.43$ , EtOH); **R<sub>f</sub>**: 0.50 (10% MeOH/DCM); **<sup>1</sup>H NMR** (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz): δ 7.39-7.27 (m, 5H), 3.93 (d,  $J = 5.5$  Hz, 1H), 3.25 (s, 3H), 3.13 (app qn,  $J = 6.0$  Hz, 1H), 1.18 (br s, 2H), 1.06 (d,  $J = 7.0$  Hz, 3H); **<sup>13</sup>C NMR** (CDCl<sub>3</sub>, 100 MHz): δ 139.4, 128.6, 128.1, 128.0, 89.4, 57.4, 52.1, 19.7; **FTIR** (cm<sup>-1</sup>) (neat): 3360, 2972, 2823, 1584, 1452, 1373, 1093; **HRMS** (ESI, Pos): calcd for C<sub>10</sub>H<sub>16</sub>NO [M+H]<sup>+</sup> : 166.1232  $m/z$ , found: 166.1225  $m/z$ .



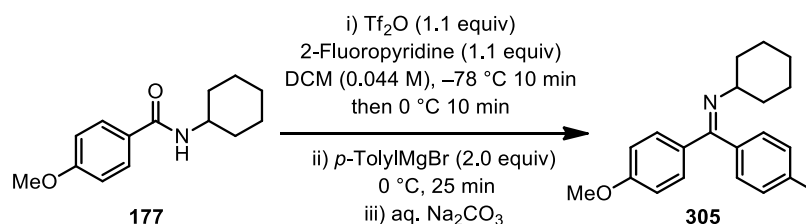
***N*-[(1*R*,2*S*)-1-methoxy-1-phenylpropan-2-yl]2,2-dimethylpropanamide (303):** To a flame-dried and argon-flushed 100 mL round-bottom flask equipped with a stir-bar and a septum was added pivaloyl chloride (1.21 g, 1.23 mL, 10 mmol, 1.0 equiv) and it was dissolved in anhydrous DCM (25 mL, 0.4 M). The reaction was cooled to -10 °C using a acetone/dry ice cooling bath and Et<sub>3</sub>N (1.21 g, 1.67 mL, 12.0 mmol, 1.2 equiv) was added to the solution. Then (1*R*,2*S*)-1-methoxy-1-phenylpropan-2-amine (1.65 g, 10 mmol, 1.0 equiv) was added dropwise *via* a syringe and the reaction was stirred from -10 °C to room temperature over night. The reaction was worked-up by evaporating the DCM on a rotavap and dissolving the residue with EtOAc (50 mL) and HCl 10% (20 mL). The biphasic mixture was transferred into a 250 mL extraction funnel. The layers were separated and the aqueous layer was extracted with EtOAc (1x). The organic layers were combined and washed with a saturated solution of NaHCO<sub>3</sub> (1x), brine (1x), dried over anhydrous magnesium sulphate (MgSO<sub>4</sub>), filtered over a sintered funnel, and evaporated to dryness. The crude chiral amide was purified by flash chromatography over silica gel using a gradient of 100% Hexanes to 20% EtOAc and fractions containing **303** were concentrated to dryness. It resulted in a crystalline solid (2.11 g, 85 % Yield). **mp**: 54-55 °C;  $[\alpha]_D^{20}$ : -69.1 ( $c = 1.25$ , CHCl<sub>3</sub>); **R<sub>f</sub>**: 0.35 (20 % EtOAc/Hexanes); **<sup>1</sup>H NMR** (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz): δ 7.40-7.28 (m, 5H), 5.95 (br d,  $J = 8.0$  Hz, 1H), 4.33 (d,  $J = 3.5$  Hz, 1H), 4.24-4.15 (m, 1H), 3.34 (s, 3H), 1.21 (s, 9H), 0.98 (d,  $J = 7.0$  Hz, 3H); **<sup>13</sup>C NMR** (CDCl<sub>3</sub>, 100 MHz): δ 178.0, 139.1, 128.8, 128.0, 127.1, 85.7, 58.2, 50.1, 39.0, 28.0, 14.2; **FTIR** (cm<sup>-1</sup>) (neat): 3338, 2966, 2872, 2824, 1631, 1535, 1452, 1203, 1123, 1094, 1068; **HRMS** (ESI, Pos): calcd for C<sub>15</sub>H<sub>24</sub>NO<sub>2</sub> [M+H]<sup>+</sup> : 250.1807  $m/z$ , found: 250.1803  $m/z$ .

**Synthesis of 300 by addition of 3-methoxyphenylmagnesium bromide to activated *N*-[(1*R*,2*S*)-1-methoxy-1-phenylpropan-2-yl]-2,2-dimethylpropanamide 303**



**(1*R*,2*S*)-1-Methoxy-*N*-[1-(3-methoxyphenyl)-2,2-dimethylpropylidene]1-phenylpropan-2-amine (304):** To a flame-dried and argon-flushed 50 mL round-bottom flask equipped with a stir-bar and a septum was added the amide **303** (249.2 mg, 1.0 mmol, 1.0 equiv). The amide was diluted with anhydrous DCM (22.5 mL, 0.044 M) and 2-fluoropyridine (107.0 mg, 95  $\mu\text{L}$ , 1.1 mmol, 1.1 equiv) was added to the solution. The solution was then cooled to  $-78\text{ }^\circ\text{C}$  using an acetone/dry ice cooling bath and stirred for 2 min. Trifluoromethanesulfonic anhydride ( $\text{Tf}_2\text{O}$ ) (310.1 mg, 185  $\mu\text{L}$ , 1.1 mmol, 1.1 equiv) was added dropwise *via* a syringe at  $-78\text{ }^\circ\text{C}$  and the reaction was stirred for 10 min. The solution was warmed to  $0\text{ }^\circ\text{C}$  using a water/ice bath and the reaction was stirred for 10 min. Then, 3-(MeO)PhMgBr solution in THF (solution was titrated at 0.9 M) (2.22 mL, 2.0 mmol, 2.0 equiv) was added rapidly in one portion to the reaction at  $0\text{ }^\circ\text{C}$  and the reaction was stirred for 25 min at  $0\text{ }^\circ\text{C}$ . The reaction was quenched by addition of 8 mL of a saturated solution of  $\text{Na}_2\text{CO}_3$  and rapidly transferred to a 60 mL separation funnel using DCM and the layers were separated. The aqueous layer was extracted with DCM (2x) and the organic layers were combined. The organic layer was dried over anhydrous sodium sulphate ( $\text{Na}_2\text{SO}_4$ ), filtered over a sintered funnel and evaporated to dryness. The crude imine was purified by flash chromatography over basic alumina (Merck Type E (60 PF<sub>254</sub>, pH at 10-11)) using a gradient of 0% EtOAc/Hexanes to 15% EtOAc/Hexanes and fractions containing **304** were concentrated to dryness. The imine was isolated as a yellow oil (277 mg, 82% Yield).  $[\alpha]_{\text{D}}^{20}$ :  $-106.7$  ( $c = 1.13$ ,  $\text{CDCl}_3$ ),  $R_f$ : 0.80 (10% EtOAc/Hexanes);  $^1\text{H NMR}$  ( $\text{CD}_3\text{OD}$ , 400 MHz): (Mixture of rotamers)  $\delta$  7.37-7.29 (m, 3H), 7.26-7.21 and 7.14-7.10 (t,  $J = 8.0$  Hz, 1H), 7.20-7.14 (m, 2H), 6.87-6.83 (m, 1H), 6.46-6.44 and 5.51-5.49 (d,  $J = 7.0$  Hz, 1H), 6.38 and 5.53 (s, 1H), 4.16-4.15 and 4.14-4.12 (d,  $J = 5.0$  Hz, 1H), 3.78 and 3.73 (s, 3H), 3.19 (s, 3H), 3.14-3.05 (m, 1H), 1.16-1.14 and 1.14-1.12 (d,  $J = 7.5$  Hz, 3H), 0.93 (s, 9H);  $^{13}\text{C NMR}$  ( $\text{CD}_3\text{OD}$ , 100 MHz):  $\delta$  177.9 and 177.8, 159.5, 141.0 and 140.9, 138.8, 128.9 and 128.7, 128.3 and 128.2, 127.9 and 127.8, 127.6, 119.7 and 119.3, 113.1 and 112.9, 113.0 and 112.4, 88.2 and 88.2, 63.0, 56.2, 54.8 and 54.7, 39.5, 27.9, 18.5; FTIR ( $\text{cm}^{-1}$ ) (neat): 2965, 1643, 1576, 1478, 1454, 1287, 1239, 1162, 1113; HRMS (ESI, Pos): calc. for  $\text{C}_{22}\text{H}_{30}\text{NO}_2$   $[\text{M}+\text{H}]^+$ : 340.2277, found: 340.2278  $m/z$ .

**Synthesis of *N*-[(1*E*)-(4-methoxyphenyl)(4-methylphenyl)methylene]cyclohexanamide (305) by addition of *p*-tolylmagnesium bromide to activated *N*-cyclohexyl-4-methoxybenzamide (177)**



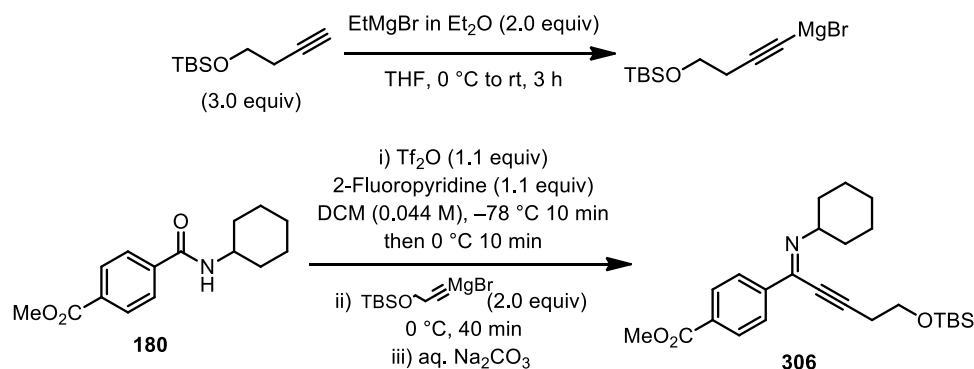
***N*-[(1*E*)-(4-Methoxyphenyl)(4-methylphenyl)methylene]cyclohexanamide (305):** To a flame-dried and argon-flushed 50 mL round-bottom flask equipped with a stir-bar and a septum was added amide **177** (233.1 mg, 1.0 mmol, 1.0 equiv). The amide was diluted with anhydrous DCM (22.5 mL, 0.044 M) and 2-fluoropyridine (107.0 mg, 95  $\mu\text{L}$ , 1.1 mmol, 1.1 equiv) was added to the solution. The solution was then cooled to  $-78\text{ }^\circ\text{C}$  using an acetone/dry ice cooling bath and stirred for 2 min. Trifluoromethanesulfonic anhydride ( $\text{Tf}_2\text{O}$ ) (310.1 mg, 185  $\mu\text{L}$ , 1.1 mmol, 1.1 equiv) was added dropwise *via* a syringe at  $-78\text{ }^\circ\text{C}$  and the reaction was stirred for 10 min. The solution was warmed to  $0\text{ }^\circ\text{C}$  using a water/ice bath and the reaction was stirred for 10 min. Then, *p*-TolylMgBr solution in  $\text{Et}_2\text{O}$  (solution was titrated at 0.6 M) (3.33 mL, 2.0 mmol, 2.0 equiv) was added rapidly in one portion to the reaction at  $0\text{ }^\circ\text{C}$  and the reaction was stirred for 25 min at  $0\text{ }^\circ\text{C}$ . The reaction was quenched by addition of 8 mL of a saturated solution of  $\text{Na}_2\text{CO}_3$  and rapidly transferred to a 60 mL separation funnel using DCM and the layers were separated. The aqueous layer was extracted with DCM (2x) and the organic layers were combined. The organic layer was dried over anhydrous sodium sulphate ( $\text{Na}_2\text{SO}_4$ ), filtered over a sintered funnel and evaporated to dryness. The crude imine was purified by flash chromatography over basic alumina (Merck Type E (60 PF<sub>254</sub>, pH at 10-11)) using a gradient of 0% EtOAc/Hexanes to 20% EtOAc/Hexanes and fractions containing **305** were concentrated to dryness. The imine was isolated as a yellow oil consisting of an inseparable mixture of isomers for the imine (18:1, *E*:*Z* ratio relative to the *p*-OMe substituent)<sup>116</sup> (260 mg, 84% Yield). *For the major isomer:* **R<sub>f</sub>**: 0.75 (20% EtOAc/Hexanes); **<sup>1</sup>H NMR** ( $\text{CD}_2\text{Cl}_2$ , 400 MHz):  $\delta$  7.60-7.56 (m, 2H), 7.31 (d,  $J = 7.5\text{ Hz}$ , 2H), 7.09 (d,  $J = 7.5\text{ Hz}$ , 2H), 6.89-6.86 (m, 2H), 3.84 (s, 3H), 3.30-3.22 (m, 1H), 2.48 (s, 3H), 1.83-1.77 (m, 2H), 1.69-1.57 (m, 5H), 1.38-1.16 (m, 3H); **<sup>13</sup>C NMR** ( $\text{CD}_2\text{Cl}_2$ , 100 MHz):  $\delta$  164.2, 160.5, 137.4, 134.2, 133.1, 129.3, 128.6, 127.2, 112.7, 60.7, 54.9, 33.8, 25.5, 24.1, 20.7; **FTIR** ( $\text{cm}^{-1}$ ) (neat): 2925, 2852, 1600, 1573, 1506, 1447, 1304, 1245, 1174, 1156, 1067, 837, 820; **HRMS** (ESI, Pos): calc. for  $\text{C}_{21}\text{H}_{26}\text{NO}$  [ $\text{M}+\text{H}$ ]<sup>+</sup>: 308.2014, found: 308.2020 *m/z*.

**Note:** Attempts to purify the crude imine **305** with basic alumina (Aldrich), neutral alumina (Aldrich) or neutralized silica gel with  $\text{Et}_3\text{N}$ /Hexanes resulted in isolation of a mixture of isomers (4:1, *E*:*Z* ratio) of the imine. When the crude imine **305** is purified on silica gel without a pre-treatment with  $\text{Et}_3\text{N}$ /Hexanes a mixture of isomers (4:1, *E*:*Z* ratio) for the imine **305** (60% yield) and a significant amount of the corresponding ketone (21% yield) is

<sup>116</sup> (a) For an experimental study on equilibrium distribution of *E* and *Z* ketimine isomers, see: Bjørge, J.; Boyd, D. R.; Watson, C. G.; Jennings, B. W. *J. Chem Soc., Perkin Trans. 2* **1974**, 757-762.

recuperated after the purification suggesting a partial hydrolysis of the imine **305** on the column with these conditions.

**Synthesis of methyl 4-[(1Z)-5-{{tert-butyl(dimethyl)silyl}oxy}-N-cyclohexylpent-2-ynimidoyl]benzoate (**180**) by addition of 4-{{tert-butyl(dimethyl)silyl}oxy}but-1-yn-1-ylmagnesium bromide to activated N-cyclohexyl-4-(methoxycarbonyl)benzamide (**306**)**



**Methyl 4-[(1Z)-5-{{tert-butyl(dimethyl)silyl}oxy}-N-cyclohexylpent-2-ynimidoyl]benzoate (**306**):** To a flame-dried and argon-flushed 10 mL round-bottom flask equipped with a stir-bar and a septum was added 4-{{tert-butyl(dimethyl)silyl}oxy}but-1-yne<sup>117</sup> (552.4 mg, 3.0 mmol, 3.0 equiv). The alkyne was diluted with dry THF (3.0 mL, 1 M) and the solution was cooled to 0 °C using a water/ice bath. Then, a solution of EtMgBr in Et<sub>2</sub>O (Aldrich Sure-Sealed (3 M) solution) (670  $\mu$ L, 2.0 mmol, 2.0 equiv) was added dropwise to the alkyne solution at 0 °C. The reaction was slowly warmed to room temperature and stirred for 3 hours at room temperature ensuring complete formation of 4-{{tert-butyl(dimethyl)silyl}oxy}but-1-yn-1-ylmagnesium bromide.

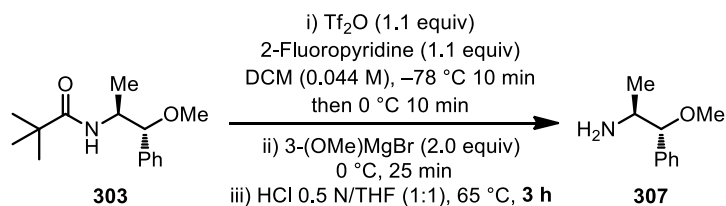
To a separate flame-dried and argon-flushed 50 mL round-bottom flask equipped with a stir-bar and a septum was added amide **180** (261.1 mg, 1.0 mmol, 1.0 equiv). The amide was diluted with anhydrous DCM (22.5 mL, 0.044 M) and 2-fluoropyridine (107.0 mg, 95  $\mu$ L, 1.1 mmol, 1.1 equiv) was added to the solution. The solution was then cooled to -78 °C using an acetone/dry ice cooling bath and stirred for 2 min. Trifluoromethanesulfonic anhydride (Tf<sub>2</sub>O) (310.1 mg, 185  $\mu$ L, 1.1 mmol, 1.1 equiv) was added dropwise *via* a syringe at -78 °C and the reaction was stirred for 10 min. The solution was warmed to 0 °C using a water/ice bath and the reaction was stirred for 10 min. The solution of 4-{{tert-butyl(dimethyl)silyl}oxy}but-1-yn-1-ylmagnesium bromide in THF/Et<sub>2</sub>O previously prepared (2.0 mmol, 2.0 equiv) was added rapidly in one portion to the reaction at 0 °C and the reaction was stirred for 40 min at 0 °C. The reaction was quenched by addition of 8 mL of a saturated solution of Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> and transferred to a 60 mL separation funnel using DCM and the layers were separated. The aqueous layer was extracted with DCM (2x) and the organic layers were combined. The organic layer was dried over anhydrous sodium

<sup>117</sup> (a) 4-{{tert-butyl(dimethyl)silyl}oxy}but-1-yne was made according to literature procedures: Smith, S. M.; Tackas, J. M. *J. Am. Chem. Soc.* **2010**, *132*, 1740-1741.

sulphate (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>), filtered over a sintered funnel and evaporated to dryness. The crude imine was purified by flash chromatography over silica gel (RediSep<sup>®</sup> Rf Gold 40g) using a gradient of 0% EtOAc/Hexanes to 30% EtOAc/Hexanes and fractions containing **306** were concentrated to dryness. The product was isolated as a yellow oil consisting of a single isomer (375.0 mg, 88% Yield). **R<sub>f</sub>**: 0.30 (20% EtOAc/Hexanes); **<sup>1</sup>H NMR** (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz): δ 8.10-8.03 (m, 4H), 3.96-3.89 (m, 1H), 3.94 (s, 3H), 3.86 (t, *J* = 7.0 Hz, 2H), 1.89-1.67 (m, 5H), 1.62-1.28 (m, 5H), 0.93 (s, 9H), 0.12 (s, 6H); **<sup>13</sup>C NMR** (CDCl<sub>3</sub>, 100 MHz): δ 167.3, 148.0, 142.5, 131.5, 129.7, 127.9, 97.7, 74.8, 65.0, 61.8, 52.5, 33.8, 26.3, 26.2, 25.1, 24.3, 18.7, -4.9; **FTIR** (cm<sup>-1</sup>) (neat): 2927, 2857, 1723, 1589, 1435, 1255, 1101; **HRMS** (ESI, Pos): calc. for C<sub>25</sub>H<sub>38</sub>NO<sub>3</sub>Si [M+H]<sup>+</sup>: 428.2621, found: 428.2625 *m/z*.

## Amine synthesis

### Synthesis of (1*R*,2*S*)-1-methoxy-1-phenylpropan-2-amine (**307**) from *N*-[(1*R*,2*S*)-1-methoxy-1-phenylpropan-2-yl]2,2-dimethylpropanamide (**303**)



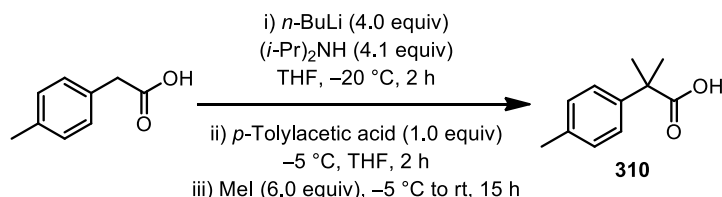
**(1*R*,2*S*)-1-Methoxy-1-phenylpropan-2-amine (**307**):**<sup>115</sup> To a flame-dried and argon-flushed 50 mL round-bottom flask equipped with a stir-bar and a septum was added the amide **303** (249.2 mg, 1.0 mmol, 1.0 equiv). The amide was diluted with anhydrous DCM (22.5 mL, 0.044 M) and 2-fluoropyridine (107.0 mg, 95 μL, 1.1 mmol, 1.1 equiv) was added to the solution. The solution was then cooled to -78 °C using an acetone/dry ice cooling bath and stirred for 2 min. Trifluoromethanesulfonic anhydride (Tf<sub>2</sub>O) (310.1 mg, 185 μL, 1.1 mmol, 1.1 equiv) was added dropwise *via* a syringe at -78 °C and the reaction was stirred for 10 min. The solution was warmed to 0 °C using a water/ice bath and the reaction was stirred for 10 min. Then, 3-(MeO)PhMgBr solution in THF (solution was titrated at 0.9 M) (2.22 mL, 2.0 mmol, 2.0 equiv) was added rapidly in one portion to the reaction at 0 °C and the reaction was stirred for 25 min at 0 °C. The reaction was quenched by addition of 8 mL of an aqueous solution of HCl (0.5 N) and 8 mL of THF. The flask was kept opened to air and the biphasic mixture was warmed to a gentle reflux (65°C) for 3 hours to ensure complete hydrolysis (**Note:** It is important to evaporate the DCM in the process in order to transfer completely the HCl salt of the amine in the aqueous layer). The biphasic mixture was then cooled to room temperature, diluted with EtOAc (20 mL) and transferred to a 250 mL extraction funnel. The amine was purified by acid/base extraction with 0.5 N HCl (4x). The aqueous layers were combined, washed with EtOAc (20 mL), and made basic by addition of an aqueous solution of NaOH 2N until pH~10-11 and then extracted with DCM (5x40 mL). The chlorinated organic layers were combined and dried



over anhydrous sodium sulphate ( $\text{Na}_2\text{SO}_4$ ), filtered over a sintered funnel and evaporated to dryness. The pure amine **307** was isolated as yellow oil (140.1 mg, 85% Yield).

## Targretin (Bexarotene) analogue synthesis

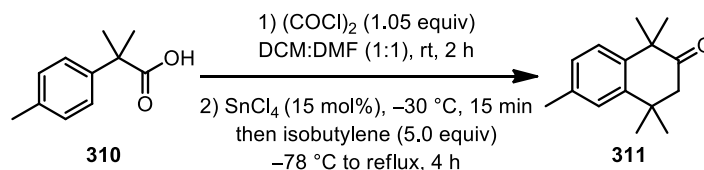
### Synthesis of 2-methyl-2-(4-methylphenyl)propanoic acid (**310**) by double methylation of *p*-tolylacetic acid



**2-Methyl-2-(4-methylphenyl)propanoic acid (**310**):**<sup>118</sup> To a flame-dried and argon-flushed 1L round-bottom flask equipped with a stir-bar and a septum was added diisopropylamine (21.89 g, 30.4 mL, 218 mmol, 4.1 equiv). The amine was dissolved with anhydrous THF (218 mL, 0.24 M) and the reaction was cooled to -20 °C using an *i*-PrOH:H<sub>2</sub>O (1:1)/dry ice cooling bath and stirred for 5 min. A solution of *n*-BuLi in hexanes (solution titrated at 2.48 M) (85.4 mL, 212 mmol, 4.0 equiv) was added dropwise at -20 °C and the reaction was stirred for 2 hours at -20 °C. To a separate flame-dried 100 mL round-bottom flask, *p*-tolylacetic acid (8.00 g, 53 mmol, 1.0 equiv) was dissolved in anhydrous THF (53 mL, 1 M). The *p*-tolylacetic acid solution was then added dropwise via canula in the LDA solution at -20 °C. The reaction was slowly warmed to -5 °C using a brine/ice cooling bath and stirred for 2 hours at -5 °C. Iodomethane (45.1 g, 19.8 mL, 318 mmol, 6.0 equiv) was then added dropwise at -5 °C and the reaction was gradually warmed up to room temperature and stirred for 15 hours at room temperature. The reaction is quenched by adding 100 mL of an aqueous solution of HCl 1N and diluted with Et<sub>2</sub>O (200 mL). The biphasic mixture was then transferred to a 1 L separation funnel using Et<sub>2</sub>O and the layers were separated. The aqueous layer was extracted with Et<sub>2</sub>O (3x) and the organic layers were combined. The organic layer was dried over anhydrous sodium sulphate ( $\text{Na}_2\text{SO}_4$ ), filtered over a sintered funnel and evaporated to dryness. The crude acid was purified by flash chromatography over silica gel (RediSep<sup>®</sup> Rf Gold 80g) using a gradient of 5% EtOAc/Hexanes to 90% EtOAc/Hexanes and fractions containing the acid were concentrated to dryness. The product (**310**) was isolated as a yellow oil which solidified when stored in the freezer (8.51 g, 91% Yield). **mp**: 76-77 °C, *lit.*<sup>118</sup> 78-80 °C; **R<sub>f</sub>**: 0.20 (20% EtOAc/Hexanes); **<sup>1</sup>H NMR** ( $\text{CDCl}_3$ , 400 MHz):  $\delta$  11.83 (br s, 1H), 7.39 (d, *J* = 8.0 Hz, 2H), 7.24 (d, *J* = 8.0 Hz, 2H), 2.42 (s, 3H), 1.68 (s, 6H); **<sup>13</sup>C NMR** ( $\text{CDCl}_3$ , 100 MHz):  $\delta$  184.2, 141.4, 137.1, 129.6, 126.2, 46.4, 26.7, 21.4; **FTIR** ( $\text{cm}^{-1}$ ) (neat): 2973, 1698, 1513, 1455, 1407, 1294, 1274, 1177, 1155; **HRMS** (ESI, Neg): *calc.* for C<sub>11</sub>H<sub>13</sub>O<sub>2</sub> [M-H]<sup>-</sup>: 177.0916, *found*: 177.0920 *m/z*.

<sup>118</sup> (a) For characterization data, see: (a) Coteron, J. M. *et al. J. Med. Chem.* **2010**, *53*, 6129-6152. (b) Buckle, D. R.; Cantello, B. C. C.; Smith, H.; Smith, R. J.; Spicer, B. A. *J. Med. Chem.* **1977**, *20*, 1059-1064.

**Synthesis of 1,1,4,4,6-pentamethyl-3,4-dihydronaphthalen-2(1H)-one (311) by a Friedel-Crafts reaction on 2-methyl-2-(4-methylphenyl)propanoic acid (310)**

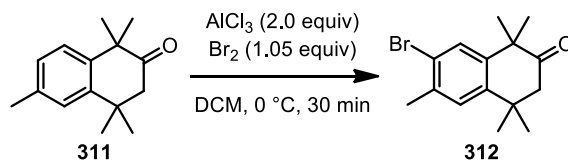


**1,1,4,4,6-Pentamethyl-3,4-dihydronaphthalen-2(1H)-one (311):**<sup>119</sup> To a flame-dried and argon-flushed 500 mL round-bottom flask equipped with a stir-bar and a septum was added 2-methyl-2-(4-methylphenyl)propanoic acid (**310**) (7.1 g, 39 mmol, 1.0 equiv). The acid was dissolved in anhydrous DCM (118 mL, 0.33 M) and anhydrous DMF (13 mL, 3 M). Then, oxalyl chloride (5.21 g, 3.64 mL, 41.0 mmol, 1.05 equiv) was added dropwise to the acid solution and the reaction was stirred at room temperature for 2 hours. The solution was then cooled to  $-30\text{ }^\circ\text{C}$  using a *i*-PrOH:H<sub>2</sub>O (2:1)/dry ice cooling bath and stirred for 2 min at  $-30\text{ }^\circ\text{C}$ . Catalytic amount of anhydrous neat  $\text{SnCl}_4$  (1.523 g, 685  $\mu\text{L}$ , 5.85 mmol, 0.15 equiv) was then added dropwise to the reaction *via* a syringe at  $-30\text{ }^\circ\text{C}$  and the reaction was stirred for 15 min at  $-30\text{ }^\circ\text{C}$ . The solution was cooled to  $-78\text{ }^\circ\text{C}$  using an acetone/dry ice cooling bath and stirred for 2 min.

To a separate flame-dried and argon-flushed tared 3-neck flask equipped with a stir-bar, a cold-finger and a septum was added anhydrous THF (78 mL, 0.5 M). The THF was cooled to  $-78\text{ }^\circ\text{C}$  using an acetone/dry ice cooling bath and isobutylene (10.94 g, 18.61 mL, 195 mmol, 5.0 equiv) was condensed in the 3-neck flask. The isobutylene solution was canulated dropwise into the 500 mL round-bottom flask at  $-78\text{ }^\circ\text{C}$  and the reaction was slowly warmed to room temperature over 1.5 hours. A dry reflux condenser was installed on the 500 mL round-bottom flask in place of the septum and the reaction was warmed to reflux ( $\sim 70\text{--}80\text{ }^\circ\text{C}$ ) and stirred for 2.5 hours. The reaction was quenched by addition of water (100 mL) and the biphasic mixture was transferred into a 1 L separatory funnel and the layers were separated. The organic layer was washed with NaOH (2 N) (1x), dried over anhydrous sodium sulphate ( $\text{Na}_2\text{SO}_4$ ), filtered over a sintered funnel and evaporated to dryness. The crude ketone was purified by flash chromatography over silica gel (RediSep<sup>®</sup> Rf Gold 80g) using a gradient of 5% EtOAc/Hexanes to 90% EtOAc/Hexanes and fractions containing the ketone were concentrated to dryness. The product (**311**) was isolated as an orange solid (5.98 g, 71% Yield). **mp**: 68-69  $^\circ\text{C}$ ; **R<sub>f</sub>**: 0.80 (20% EtOAc/Hexanes); **<sup>1</sup>H NMR** ( $\text{CDCl}_3$ , 400 MHz):  $\delta$  7.26 (d,  $J = 7.0\text{ Hz}$ , 1H), 7.21 (s, 1H), 7.11 (d,  $J = 8.0\text{ Hz}$ , 1H), 2.66 (s, 2H), 2.38 (s, 3H), 1.47 (s, 6H), 1.33 (s, 6H); **<sup>13</sup>C NMR** ( $\text{CDCl}_3$ , 100 MHz):  $\delta$  214.9, 143.9, 140.6, 136.5, 128.3, 127.6, 125.4, 52.0, 48.2, 38.3, 31.0, 28.9, 21.6; **FTIR** ( $\text{cm}^{-1}$ ) (neat): 2966, 2868, 1709, 1457, 1380, 1366, 1312, 1236, 821; **HRMS** (ESI, Pos): calc. for  $\text{C}_{15}\text{H}_{20}\text{ONa}$  [ $\text{M}+\text{Na}$ ]<sup>+</sup>: 239.1412, found: 239.1402  $m/z$ .

<sup>119</sup> (a) For characterization data, see: Faul, M. A.; Ratz, A. M.; Sullivan, K. A.; Trankle, W. G.; Winneroski, L. L. *J. Org. Chem.* **2001**, *66*, 5772-5782.

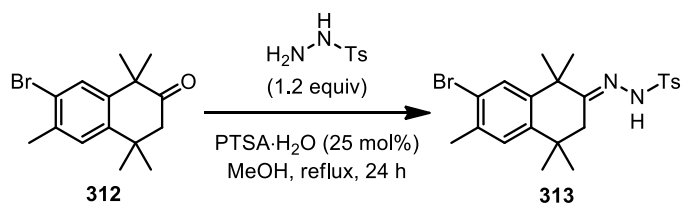
**Synthesis of 4-[(3,5,5,8,8-pentamethyl-7-oxo-5,6,7-trihydronaphthyl)carbonyl]benzoate (312) by an electrophilic bromination reaction on 1,1,4,4,6-pentamethyl-3,4-dihydronaphthalen-2(1H)-one (311)**



**4-[(3,5,5,8,8-Pentamethyl-7-oxo-5,6,7-trihydronaphthyl)carbonyl]benzoate (312):**<sup>119</sup>

To a flame-dried and argon-flushed 250 mL round-bottom flask equipped with a stir-bar and a septum was added 1,1,4,4,6-pentamethyl-3,4-dihydronaphthalen-2(1H)-one (**311**) (5.70 g, 26.4 mmol, 1.0 equiv). The ketone was dissolved in anhydrous DCM (39.4 mL, 0.67 M) and the solution was cooled to 0 °C. The ketone was treated with powdered anhydrous AlCl<sub>3</sub> (7.04 g, 52.8 mmol, 2.0 equiv) at 0 °C and the reaction was stirred at 0 °C for 5 min. In a separate flame-dried and argon-flushed 50 mL round-bottom flask equipped with a stir-bar and a septum was added Br<sub>2</sub> (4.38 g, 1.41 mL, 27.7 mmol, 1.05 equiv). Bromine was then dissolved in anhydrous DCM (19.7 mL, 1.34 M) and the solution was then cannulated dropwise on the ketone solution at 0 °C and the reaction was stirred for 30 min at 0 °C. The reaction was carefully added into a 250 mL beaker containing crushed ice and was diluted with EtOAc (60 mL). The biphasic mixture was then transferred into a 250 mL separatory funnel and the layers were separated. The organic layer was dried over anhydrous sodium sulphate (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>), filtered over a sintered funnel and evaporated to dryness. The crude aryl bromide was purified by recrystallization in MeOH. The product (**312**) was isolated as a pale green solid (4.74 g, 61% Yield). **mp**: 100-102 °C; **R<sub>f</sub>**: 0.75 (20% EtOAc/Hexanes); **<sup>1</sup>H NMR** (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz): δ 7.47 (s, 1H), 7.24 (s, 1H), 2.62 (s, 2H), 2.40 (s, 3H), 1.44 (s, 6H), 1.30 (s, 6H); **<sup>13</sup>C NMR** (CDCl<sub>3</sub>, 100 MHz): δ 213.9, 143.3 (2), 136.4, 131.4, 127.3, 123.7, 51.7, 48.2, 38.0, 30.9, 28.9, 23.0; **FTIR** (cm<sup>-1</sup>) (neat): 2957, 1710, 1481, 1419, 1383, 1307, 1293, 1235, 1079; **HRMS** (ESI, Pos): calc. for C<sub>15</sub>H<sub>20</sub>OBr [M+H]<sup>+</sup>: 295.0698 and 297.0677, found: 295.0695 and 297.0679 *m/z*.

**Synthesis of hydrazone 313 by a condensation reaction with p-toluenesulfonylhydrazide on 4-[(3,5,5,8,8-pentamethyl-7-oxo-5,6,7-trihydronaphthyl)carbonyl]benzoate (312)**



**[Aza(7-bromo-1,1,4,4,6-pentamethyl(2-1,3,4-trihydronaphthylidene))methyl][(4-methylphenyl)-sulfonyl]aniline (313):**<sup>119</sup> To a flame-dried and argon-flushed 250 mL round-bottom flask equipped with a stir-bar, a reflux condenser, and a septum was added 4-

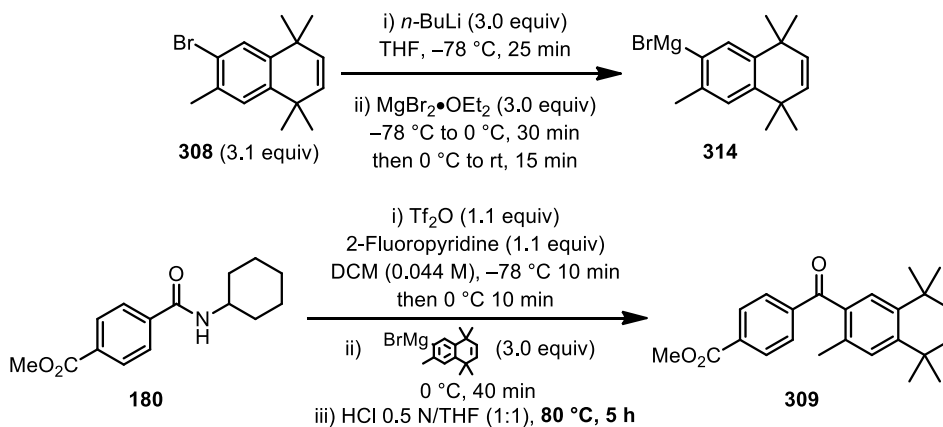
[(3,5,5,8,8-pentamethyl-7-oxo-5,6,7-trihydronaphthyl)carbonyl]benzoate (**312**) (4.70 g, 15.9 mmol, 1.0 equiv). The aryl bromide was dissolved in anhydrous MeOH (94.0 mL, 0.17 M). *p*-Toluenesulfonylhydrazide (3.55 g, 19.1 mmol, 1.2 equiv) and *p*-toluenesulfonic acid monohydrate (757 mg, 3.98 mmol, 0.25 equiv) were added to the aryl bromide solution and the reaction was warmed to reflux (~90 °C) for 24 hours. The reaction was then slowly cooled to room temperature and then the product was crystallized by cooling the flask to 0 °C using a water/ice cooling bath for 1 hour. The solid was then filtered on a Buchner filter and the solid was rinsed with cold MeOH (30 mL). The product (**313**) was isolated as a white solid (5.65 g, 77% Yield). **mp**: 190-192 °C; **R<sub>f</sub>**: 0.35 (20% EtOAc/Hexanes); **<sup>1</sup>H NMR** (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz): δ 8.32 (s, 1H), 7.91 (d, *J* = 8.5 Hz, 2H), 7.45 (s, 1H), 7.31 (d, *J* = 8.0 Hz, 2H), 7.10 (s, 1H), 2.49 (s, 2H), 2.42 (s, 3H), 2.35 (s, 3H), 1.41 (s, 6H), 1.13 (s, 6H); **<sup>13</sup>C NMR** (CDCl<sub>3</sub>, 100 MHz): δ 163.5, 144.4, 143.6, 143.4, 136.0, 135.6, 131.1, 129.8, 128.5, 127.4, 123.4, 43.3, 37.4, 36.7, 30.5, 30.2, 22.9, 22.0; **FTIR** (cm<sup>-1</sup>) (neat): 2972, 1345, 1169, 1055, 1033, 1011; **HRMS** (ESI, Pos): calc. for C<sub>22</sub>H<sub>28</sub>O<sub>2</sub>N<sub>2</sub>SBr [M+H]<sup>+</sup>: 463.1055 and 465.1034, found: 463.1049 and 465.1038 *m/z*.

#### Synthesis of 6-bromo-1,1,4,4,7-pentamethyl-1,4-dihydronaphthalene (**308**) by a Shapiro reaction on the hydrazone **313**



**6-Bromo-1,1,4,4,7-pentamethyl-1,4-dihydronaphthalene (**308**):**<sup>119</sup> To a flame-dried and argon-flushed 250 mL round-bottom flask equipped with a stir-bar and a septum was added [aza(7-bromo-1,1,4,4,6-pentamethyl(2-1,3,4-trihydronaphthylidene))methyl][(4-methyl phenyl)-sulfonyl]aniline (**313**) (5.50 g, 11.9 mmol, 1.0 equiv). The hydrazone was diluted with MTBE (110 mL, 0.11 M) and the suspension was stirred at room temperature. A solution of MeLi·LiBr in Et<sub>2</sub>O (solution titrated at 1.35 M) (26.4 mL, 35.7 mmol, 3.0 equiv) was then added dropwise at room temperature on the hydrazone solution and the reaction was stirred for 1 hour at room temperature. The reaction was then quenched by addition of crushed ice in the reaction mixture and the biphasic mixture was then transferred into a 500 mL separatory funnel. The layers were separated and the aqueous layer was extracted with MTBE (2x). The organic layers were combined, dried over anhydrous sodium sulphate (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>), filtered over a sintered funnel and evaporated to dryness. The product (**308**) was isolated as a white solid (3.31 g, 99% Yield). **mp**: 115-116 °C; **R<sub>f</sub>**: 0.80 (10% EtOAc/Hexanes); **<sup>1</sup>H NMR** (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz): δ 7.52 (s, 1H), 7.24 (s, 1H), 5.52 (s, 2H), 2.41 (s, 3H), 1.35 (s, 12H); **<sup>13</sup>C NMR** (CDCl<sub>3</sub>, 100 MHz): δ 142.8, 142.3, 135.4, 133.2, 133.1, 130.3, 129.0, 122.8, 35.5, 35.4, 33.0, 32.9, 23.0; **FTIR** (cm<sup>-1</sup>) (neat): 2957, 2865, 1482, 1455, 1378, 1109; **HRMS** (ESI, Pos): calc. for C<sub>15</sub>H<sub>20</sub>Br [M+H]<sup>+</sup>: 279.0748 and 281.0728, found: 279.0743 and 281.0720 *m/z*.

**Synthesis of methyl 4-[(3,5,5,8,8-pentamethyl-2-5,8-dihydronaphthyl)carbonyl] benzoate (309) by addition of 310 to activated *N*-cyclohexyl-4-(methoxycarbonyl)benzamide (180)**



**Methyl 4-[(3,5,5,8,8-pentamethyl-2-5,8-dihydronaphthyl)carbonyl] benzoate (309):**<sup>119</sup>

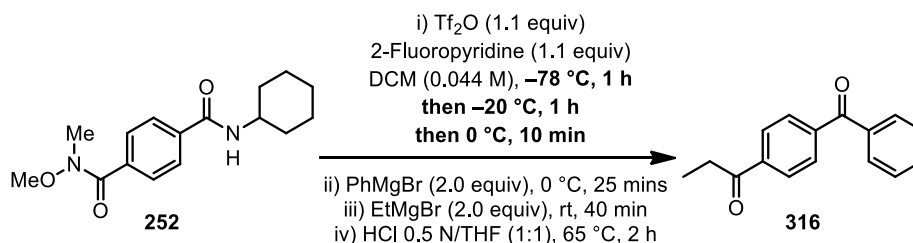
To a flame-dried and argon-flushed 50 mL round-bottom flask equipped with a stir-bar and a septum was added 6-bromo-1,1,4,4,7-pentamethyl-1,4-dihydronaphthalene (**308**) (861.9 mg, 3.1 mmol, 3.1 equiv). The aryl bromide was diluted with anhydrous THF (12.5 mL, 0.25 M) and the solution was cooled to  $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$  using an acetone/dry ice cooling bath and stirred for 2 min. A solution of *n*-BuLi in hexanes (solution titrated at 2.58 M) (1.16 mL, 3.0 mmol, 3.0 equiv) was added dropwise at  $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$  using a syringe. The reaction was then stirred at  $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$  for 30 min. Then,  $\text{MgBr}_2\cdot\text{OEt}_2$  (774.7 mg, 3.0 mmol, 3.0 equiv) was added to the reaction at  $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$  and the reaction was slowly warmed to  $0\text{ }^{\circ}\text{C}$  and stirred for 30 min. The reaction was then warmed to room temperature and stirred for 15 min ( $\text{MgBr}_2\cdot\text{OEt}_2$  was completely dissolved).

To a separate flame-dried and argon-flushed 100 mL round-bottom flask equipped with a stir-bar and a septum was added amide **180** (261.1 mg, 1.0 mmol, 1.0 equiv). The amide was diluted with anhydrous DCM (22.5 mL, 0.044 M) and 2-fluoropyridine (107.0 mg, 95  $\mu\text{L}$ , 1.1 mmol, 1.1 equiv) was added to the solution. The solution was then cooled to  $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$  using an acetone/dry ice cooling bath and stirred for 2 min. Trifluoromethanesulfonic anhydride ( $\text{Tf}_2\text{O}$ ) (310.1 mg, 185  $\mu\text{L}$ , 1.1 mmol, 1.1 equiv) was added dropwise *via* a syringe at  $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$  and the reaction was stirred for 10 min. The solution was warmed to  $0\text{ }^{\circ}\text{C}$  using a water/ice bath and the reaction was stirred for 10 min. The pre-formed Grignard reagent **314** (3.0 mmol, 3.0 equiv) was added rapidly in one portion to the reaction at  $0\text{ }^{\circ}\text{C}$  and the reaction was stirred for 40 min at  $0\text{ }^{\circ}\text{C}$ . The reaction was quenched by addition of 8 mL of an aqueous solution of HCl (0.5 N) and 16 mL of THF. The biphasic mixture was warmed to  $80\text{ }^{\circ}\text{C}$  for 5 hours to ensure complete hydrolysis to the ketone (**Note**: the imine intermediate is particularly stable to hydrolysis compared to other biaryl ketones synthesized previously). The biphasic mixture was then transferred to a 60 mL separation funnel using DCM and the layers were separated. The aqueous layer was extracted with

DCM (2x) and the organic layers were combined. The organic layer was dried over anhydrous sodium sulphate ( $\text{Na}_2\text{SO}_4$ ), filtered over a sintered funnel and evaporated to dryness. The crude ketone was purified by flash chromatography over silica gel (RediSep<sup>®</sup> Rf Gold 40g) using a gradient of 0% EtOAc/Hexanes to 90% EtOAc/Hexanes and fractions containing **309** were concentrated to dryness. The product was isolated as a white powder (343.9 mg, 95% Yield). **mp**: 111-112 °C; **R<sub>f</sub>**: 0.75 (20% EtOAc/Hexanes); **<sup>1</sup>H NMR** ( $\text{CDCl}_3$ , 400 MHz):  $\delta$  8.17-8.13 (m, 2H), 7.92-7.87 (m, 2H), 7.34 (s, 1H), 7.30 (s, 1H), 5.55 (s, 2H), 3.98 (s, 3H), 2.40 (s, 3H), 1.40 (s, 6H), 1.28 (s, 3H); **<sup>13</sup>C NMR** ( $\text{CDCl}_3$ , 100 MHz):  $\delta$  198.1, 166.8, 146.3, 142.3, 140.1, 135.6, 125.3, 134.0, 133.2, 133.1, 130.4, 130.0, 129.5, 128.5, 52.9, 35.7, 35.3, 32.9, 32.8, 20.5; **FTIR** ( $\text{cm}^{-1}$ ) (neat): 2957, 1715, 1670, 1498, 1458, 1437, 1363, 1189; **HRMS** (ESI, Pos): calc. for  $\text{C}_{24}\text{H}_{27}\text{O}$   $[\text{M}+\text{H}]^+$ : 363.1960, found: 363.1961 *m/z*.

## Unsymmetrical diketone synthesis

**Synthesis of 1-(4-benzoylphenyl)propan-1-one (316) by chemoselective activation of N'-cyclohexyl-N-methoxy-N-methylterephthalamide (252) –20 °C followed by successive addition of PhMgBr and EtMgBr**

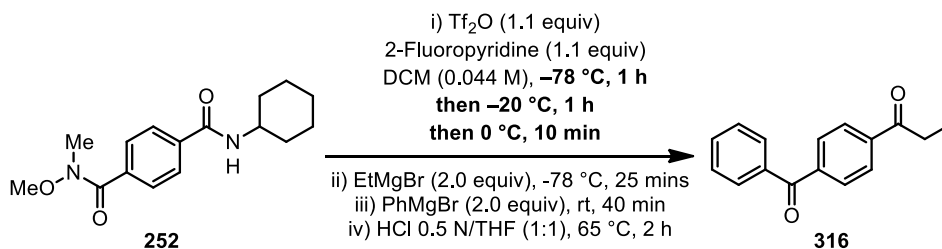


**1-(4-Benzoylphenyl)propan-1-one (316):**<sup>120</sup> To a flame-dried and argon-flushed 50 mL round-bottom flask equipped with a stir-bar and a septum was added *N'*-cyclohexyl-*N*-methoxy-*N*-methylterephthalamide (**252**) (290.2 mg, 1.0 mmol, 1.0 equiv). The amide was diluted with anhydrous DCM (22.5 mL, 0.044 M) and 2-fluoropyridine (107.0 mg, 95  $\mu\text{L}$ , 1.1 mmols, 1.1 equiv) was added to the solution. The solution was then cooled to  $-78\text{ }^\circ\text{C}$  using an acetone/dry ice cooling bath and stirred for 2 min. Trifluoromethanesulfonic anhydride ( $\text{Tf}_2\text{O}$ ) (310.1 mg, 185  $\mu\text{L}$ , 1.1 mmol, 1.1 equiv) was added dropwise *via* a syringe at  $-78\text{ }^\circ\text{C}$  and the reaction was stirred for 1 hour. The solution was slowly warmed to  $-20\text{ }^\circ\text{C}$  using an *i*-PrOH: $\text{H}_2\text{O}$  (1:1)/dry ice cooling bath and stirred at  $-20\text{ }^\circ\text{C}$  for 1 hour. Then, the solution was warmed to  $0\text{ }^\circ\text{C}$  using a water/ice bath and the reaction was stirred for 10 min. A solution of PhMgBr in  $\text{Et}_2\text{O}$  (solution titrated at 2.79 M) (716  $\mu\text{L}$ , 2.0 mmol, 2.0 equiv) was added rapidly in one portion to the reaction at  $0\text{ }^\circ\text{C}$  and the reaction was stirred for 25 min at  $0\text{ }^\circ\text{C}$ . Then, a solution of EtMgBr in  $\text{Et}_2\text{O}$  (Aldrich Sure-Sealed (3 M) solution) (670  $\mu\text{L}$ , 2.0 mmol, 2.0 equiv) was added rapidly in one portion to the reaction at  $0\text{ }^\circ\text{C}$  and the reaction was warmed to room temperature and stirred for 40 min at room

<sup>120</sup> (a) For characterization data, see: Suhana, H.; Srinivasan, P. C. *Synth. Commun.* **2003**, *33*, 3097-3102.

temperature. The reaction was quenched by addition of 8 mL of an aqueous solution of HCl (0.5 N) and 8 mL of THF. The biphasic mixture was gently warmed to 65 °C (keeping the flask ventilated for DCM evaporation) for 2 hours to ensure complete hydrolysis to the ketone. The biphasic mixture was then transferred to a 60 mL separation funnel using DCM and the layers were separated. The aqueous layer was extracted with DCM (2x) and the organic layers were combined. The organic layer was dried over anhydrous sodium sulphate (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>), filtered over a sintered funnel and evaporated to dryness. The crude diketone was purified by flash chromatography over silica gel (RediSep<sup>®</sup> Rf Gold 20g) using a gradient of 5% EtOAc/Hexanes to 90% EtOAc/Hexanes and fractions containing **316** were concentrated to dryness. The product was isolated as a white powder (230.1 mg, 97% Yield). **mp**: 80-81 °C, *lit.*:<sup>120</sup> 86 °C; **R<sub>f</sub>**: 0.60 (20% EtOAc/Hexanes); **<sup>1</sup>H NMR** (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz): δ 8.07 (d, *J* = 8.5 Hz, 2H), 7.86 (d, *J* = 8.5 Hz, 2H), 7.82-7.80 (m, 2H), 7.65-7.61 (m, 1H), 7.53-7.49 (m, 2H), 3.06 (q, *J* = 7.5 Hz, 2H), 1.27 (t, *J* = 7.5 Hz, 3H); **<sup>13</sup>C NMR** (CDCl<sub>3</sub>, 100 MHz): δ 200.6, 196.4, 141.5, 139.9, 137.4, 133.5, 130.5, 130.4, 128.9, 128.2, 32.6, 8.5; **FTIR** (cm<sup>-1</sup>) (neat): 2938, 1687, 1644, 1594, 1279, 1216; **HRMS** (ESI, Pos): calc. for C<sub>16</sub>H<sub>15</sub>O<sub>2</sub> [M+H]<sup>+</sup>: 239.1072, found: 239.1068 *m/z*.

**Synthesis of 1-(4-benzoylphenyl)propan-1-one (316) by chemoselective activation of *N'*-cyclohexyl-*N*-methoxy-*N*-methylterephthalamide (252) –20 °C followed by successive addition of EtMgBr and PhMgBr (inversed addition)**



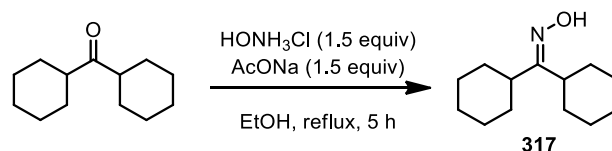
**1-(4-Benzoylphenyl)propan-1-one (316):**<sup>120</sup> To a flame-dried and argon-flushed 50 mL round-bottom flask equipped with a stir-bar and a septum was added *N'*-cyclohexyl-*N*-methoxy-*N*-methylterephthalamide (**252**) (290.2 mg, 1.0 mmol, 1.0 equiv). The amide was diluted with anhydrous DCM (22.5 mL, 0.044 M) and 2-fluoropyridine (107.0 mg, 95 μL, 1.1 mmols, 1.1 equiv) was added to the solution. The solution was then cooled to –78 °C using an acetone/dry ice cooling bath and stirred for 2 min. Trifluoromethanesulfonic anhydride (Tf<sub>2</sub>O) (310.1 mg, 185 μL, 1.1 mmol, 1.1 equiv) was added dropwise *via* a syringe at –78 °C and the reaction was stirred for 1 hour. The solution was slowly warmed to –20 °C using an *i*-PrOH:H<sub>2</sub>O (1:1)/dry ice cooling bath and stirred at –20 °C for 1 hour. Then, the solution was warmed to 0 °C using a water/ice bath and the reaction was stirred for 10 min. The solution was then cooled to –78 °C using an acetone/dry ice cooling bath and stirred for 2 minutes. A solution of EtMgBr in Et<sub>2</sub>O (solution titrated at 3.00 M) (670 μL, 2.0 mmol, 2.0 equiv) was added rapidly in one portion to the reaction at –78 °C and the reaction was stirred for 25 min at –78 °C. Then, a solution of PhMgBr in Et<sub>2</sub>O (solution

titrated at 2.79M) (716  $\mu$ L, 2.0 mmol, 2.0 equiv) was added rapidly in one portion to the reaction at  $-78$   $^{\circ}$ C and the reaction was warmed to room temperature and stirred for 40 min. The reaction was quenched by addition of 8 mL of an aqueous solution of HCl (0.5 N) and 8 mL of THF. The biphasic mixture was gently warmed to 65  $^{\circ}$ C (keeping the flask ventilated for DCM evaporation) for 2 hours to ensure complete hydrolysis to the ketone. The biphasic mixture was then transferred to a 60 mL separation funnel using DCM and the layers were separated. The aqueous layer was extracted with DCM (2x) and the organic layers were combined. The organic layer was dried over anhydrous sodium sulphate ( $\text{Na}_2\text{SO}_4$ ), filtered over a sintered funnel and evaporated to dryness. The crude diketone was purified by flash chromatography over silica gel (RediSep<sup>®</sup> Rf Gold 20g) using a gradient of 5% EtOAc/Hexanes to 90% EtOAc/Hexanes and fractions containing **316** were concentrated to dryness. The product was isolated as a white powder (226.0 mg, 95% Yield).

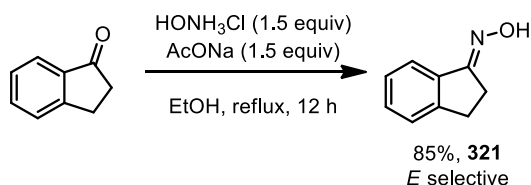


## Experimental section of chapter 6

**Reagents :** Unless otherwise stated, commercial reagents were used without purification. Trifluoromethanesulfonic (triflic) anhydride was distilled over phosphorous pentoxide and was stored for no more than five days before redistilling. Triethylsilane and 2-Fluoropyridine were distilled over 4Å Molecular sieves before use and kept under argon before use.



**Cyclohexylketoxime (317):** This procedure was adapted from a literature procedure.<sup>121</sup> A mixture of dicyclohexyl ketone (9.72 g, 9.85 mL, 50 mmol, 1.0 equiv),  $\text{NH}_2\text{OH}\cdot\text{HCl}$  (5.13 g, 75.0 mmol, 1.5 equiv),  $\text{CH}_3\text{CO}_2\text{Na}$  (10.26 g, 125 mmol, 2.5 equiv), 50 mL EtOH (1.0 M) were placed in a 250 mL round-bottom flask equipped with a reflux condenser. Then the flask was heated to reflux for 5 hours. After the reaction, the contents were poured into a 250 mL beaker and slowly cooled to rt which crystallized the ketone oxime. After cooling, the precipitate was filtered on a Buchner filter and washed thoroughly with cold water, collected in a 100 mL flask and dried under vacuum. The white solid was recrystallized with hot EtOH (60 mL) to obtain crystalline needles. The solids were filtered on a Buchner filter and were further dried under vacuum. The oxime **317** was recuperated as a white solid (9.04 g, 86% yield).  $R_f = 0.70$  (20% EtOAc/Hex), **mp**: 149-150 °C,  $^1\text{H NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 400 MHz):  $\delta$  9.26 (s, 1H), 3.02 (tt,  $J = 3.0, 12.0$  Hz, 1H), 2.24-2.15 (m, 1H), 1.87-1.66 (m, 10H), 1.50 (dq,  $J = 2.5, 12.0$  Hz, 2H), 1.40-1.17 (m, 8H);  $^{13}\text{C NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 100 MHz):  $\delta$  167.1, 40.4, 37.4, 31.5, 28.1, 26.2, 25.9, 25.7, 25.6; **FTIR** ( $\text{cm}^{-1}$ ) (neat): 3229, 2924, 2847, 1448, 1328; **HRMS** (ESI, Pos): calc. for  $\text{C}_{13}\text{H}_{24}\text{O}_2\text{N}$   $[\text{M}+\text{H}]^+$ : 210.1852, found: 210.1859  $m/z$ .



**(E)-1-Indanone oxime (321):** This procedure was adapted from a literature procedure.<sup>122</sup> To a solution of indanone (2.00 g, 15 mmol, 1.0 equiv) in ethanol (15 mL, 1.0 M),  $\text{NH}_2\text{OH}\cdot\text{HCl}$  (1.55 g, 22.5 mmol, 1.5 equiv) and sodium acetate (1.85 g, 22.5 mmol, 1.5 equiv) were added. The mixture was refluxed for 12 hours, cooled, poured on crushed ice, and kept overnight in a refrigerator. The crystals formed were filtered off, washed with cold

<sup>121</sup> (a) Zhang, G.; Wen, X.; Wang, Y.; Mo, W.; Ding, C. *J. Org. Chem.* **2011**, *76*, 4665-4668.

<sup>122</sup> (a) Pakulski, M. M.; Mahato, S. K.; Bosiak, M. J.; Krzeminski, M. P.; Zaidlewicz, M. *Tetrahedron: Asymmetry* **2012**, *23*, 716-721.

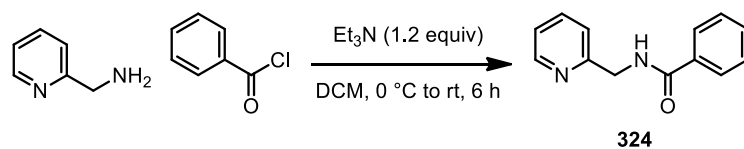
water (2 mL), and dried under vacuum. (1.87 g, 85% yield).  $R_f = 0.50$  (20% EtOAc/Hex);  $^1\text{H NMR}$  (DMSO- $d_6$ , 400 MHz):  $\delta$  10.7 (s, 1H), 7.61 (d,  $J = 7.0$  Hz, 1H), 7.48–7.28 (m, 3H), 3.14–3.11 (m, 2H), 2.80–2.71 (m 2H). Product corresponds to literature characterization data.<sup>122</sup>

## Experimental section of chapter 7

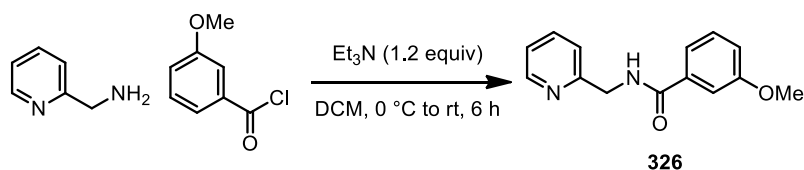
**Reagents :** Unless otherwise stated, commercial reagents were used without purification. Trifluoromethanesulfonic (triflic) anhydride was distilled over phosphorous pentoxide and was stored for no more than five days before redistilling. 2-Chloropyridine (2-ClPyr), 2-Fluoropyridine (2-FPyr), and 2-Methoxypyridine (2-MeOPyr) were distilled over 4Å Molecular sieves before use and kept under argon before use. Triethylamine (Et<sub>3</sub>N), 1,2-dichloroethane (DCE), and diisopropylamine (*i*-Pr<sub>2</sub>NH) were distilled over sodium and kept under argon before use. Pd(PPh<sub>3</sub>)<sub>4</sub>, CuI, Pd<sub>2</sub>(dba)<sub>3</sub>, KOH, HP(*t*-Bu)<sub>3</sub>BF<sub>4</sub> were kept under argon in a glovebox before use. The following pure acyl chlorides, carboxylic acids, 2-picolylamines, and 2-cyanopyridines were commercially available and used as received:

Benzoyl chloride (99%+, Alfa Aesar), 3-Methoxybenzoyl chloride (99%, Fluorochem), 2,4,6-Trifluorobenzoyl chloride (98%, Fluorochem), 4-*tert*-Butylbenzoyl chloride (98%, Alfa Aesar), (*E*)-Cinnamoyl chloride (98%, Aldrich), Cyclopropanecarboxylic acid chloride (98%, Aldrich), 1-Adamantanecarboxylic acid chloride (98%, Aldrich), 1-Decanoylchloride (98%, Aldrich), 3,3-Dimethylbutyryl chloride (99%, Aldrich), Ethyl chlorooxacetate (98%, Alfa Aesar), 5-(2-Furyl)-1*H*-pyrazole-3-carboxylic acid (98%, Maybridge), Cyclohexanecarboxylic acid (98%, Aldrich), Diphenic acid (96%, Alfa Aesar), 5-Bromo-2-furoic acid (99%, Aldrich), 2-Picolylamine (Aldrich, 99%), 3-Fluoro-2-pyridinecarbonitrile (96%, Aldrich), 1-Isoquinolinecarbonitrile (Aldrich, 99%), 2-Quinolinecarbonitrile (97%, Aldrich), 2-Aminomethyl-3-methylpyridine (Fluorochem/Oakwood), (5-Methylpyrazin-2-yl)methanamine (TCI, 98%+).

Dimethylcarbamoil chloride (98%, Aldrich) was distilled prior to its use.



***N*-(2-Pyridinylmethyl)benzamide (324):**<sup>123</sup> To a flame-dried 250 mL round bottom flask equipped with a magnetic stirbar was added 2-picolylamine (3.50 g, 3.35 mL, 32.4 mmol, 1.0 equiv). The amine was then diluted with anhydrous DCM (162 mL, 0.2 M) and then cooled to 0 °C using an ice/water cooling bath. Then, distilled triethylamine (3.93 g, 5.39 mL, 38.8 mmol, 1.2 equiv) was added via syringe followed by benzoyl chloride (5.00 g, 4.14 mL, 35.6 mmol, 1.1 equiv). The reaction turned immediately red when the chloride was added. Then, the reaction was stirred for 6 hours from 0 °C to rt. A TLC of the reaction was taken showing complete conversion to the desired product. The reaction was then quenched by addition of a saturated aqueous solution of Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> and then diluted with DCM (20 mL). The deep red biphasic layers were then transferred to a 250 mL extraction funnel and extracted with DCM (3x). The organic layers were combined and dried over anhydrous Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> and filtered over a sintered funnel. The organic layers were then evaporated to dryness which resulted in a deep red oil. The oily residue was then directly flashed using a gradient of 50% EtOAc in hexanes to 100% EtOAc as the eluent, over a 120 g Grace Reveleris column using 85 mL/min flow, and injecting the crude on a silica gel pre-column pad. The column was pre-equilibrated with 50% EtOAc in Hexanes. The fractions containing pure product were combined and concentrated. The product (**324**) was isolated as a clear oil which solidified to a yellow solid after leaving the oil on the bench for a couple of minutes (seeding the oil with pure solid material fasten the crystallization) (5.81 g, 85% Yield). **mp**: 58-59 °C, *lit.*:<sup>123</sup> 69 °C; **R<sub>f</sub>**: 0.40 (100% EtOAc); **<sup>1</sup>H NMR** (CDCl<sub>3</sub>, 300 MHz): δ 8.60-8.58 (m, 1H), 7.92-7.89 (m, 2H), 7.70 (dt, *J* = 1.5, 7.5 Hz, 1H), 7.65 (br s, 1H), 7.55-7.44 (m, 3H), 7.35 (d, *J* = 6.0 Hz, 1H), 7.26-7.22 (m, 1H), 4.79 (d, *J* = 4.0 Hz, 2H); **<sup>13</sup>C NMR** (CDCl<sub>3</sub>, 75 MHz): δ 167.0, 155.8, 148.6, 136.4, 134.0, 131.1, 128.2, 126.7, 122.1, 121.8, 44.4; **FTIR** (cm<sup>-1</sup>) (neat): 3310, 2970, 2865, 1638, 1538, 1307; **HRMS** (ESI, Pos): calcd for C<sub>13</sub>H<sub>13</sub>N<sub>2</sub>O [M+H]<sup>+</sup>: 213.1028 *m/z*, found: 213.1029 *m/z*.



**3-Methoxy-*N*-(2-pyridinylmethyl)benzamide (326):**<sup>124</sup> To a flame-dried 100 mL round bottom flask equipped with a magnetic stirbar was added 2-picolylamine (1.00 g, 0.962 mL, 9.25 mmol, 1.0 equiv). The amine was then diluted with anhydrous DCM (46 mL, 0.2

<sup>123</sup> (a) For characterization data, see: (a) Cui, X.; Zhang, Y.; Shi, F.; Deng, Y. *Chem.-Eur. J.* **2011**, *17*, 1021-1028. (b) Molander, G. A.; Hiebel, M.-A. *Org. Lett.* **2010**, *12*, 4876-4879.

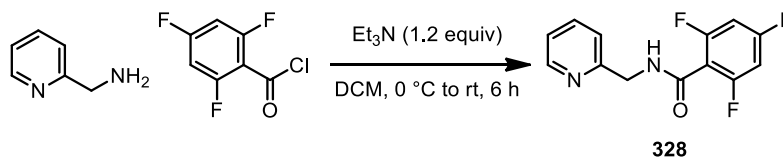
<sup>124</sup> (a) For characterization data, see: Inoue, S.; Shiota, H.; Fukumoto, Y.; Chatani, N. *J. Am. Chem. Soc.* **2009**, *131*, 6898-6899.

M) and then cooled to 0 °C using an ice/water cooling bath. Then, distilled triethylamine (1.12 g, 1.54 mL, 11.1 mmol, 1.2 equiv) was added via syringe followed by 3-methoxybenzoyl chloride (1.74 g, 1.43 mL, 10.17 mmol, 1.1 equiv). The reaction turned immediately red when the chloride was added. Then, the reaction was stirred for 6 hours from 0 °C to rt. A TLC of the reaction was taken showing complete conversion to the desired product. The reaction was then quenched by addition of a saturated aqueous solution of Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> and then diluted with DCM (10 mL). The deep red biphasic layers were then transferred to a 125 mL extraction funnel and extracted with DCM (3x). The organic layers were combined and dried over anhydrous Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> and filtered over a sintered funnel. The organic layers were then evaporated to dryness which resulted in a deep red oil. The oily residue was then directly flashed using a gradient of 50% EtOAc in hexanes to 100% EtOAc eluent, over a 40 g Grace Reveleris column using 45 mL/min flow, and injecting the crude on a silica gel precolumn pad. The column was pre-equilibrated with 50% EtOAc in Hexanes. The fractions containing pure product were combined and concentrated. The product (**326**) was recuperated as a clear oil which solidified to a white solid over 1-2 days in the fridge. (2.01 g, 90% Yield). **mp**: 51-52 °C; **R<sub>f</sub>**: 0.20 (100% EtOAc); **<sup>1</sup>H NMR** (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz): δ 8.58 (d, *J* = 7.5 Hz, 1H), 7.70 (dt, *J* = 1.0, 6.0 Hz, 1H), 7.61 (br, s, 1H), 7.48 (dd, *J* = 1.0, 1.5 Hz, 1H), 7.43 (dt, *J* = 1.0, 7.5 Hz, 1H), 7.39-7.34 (m, 2H), 7.24 (dd, *J* = 5.0, 7.0 Hz, 1H), 7.07 (ddd, *J* = 1.0, 2.5, 7.5 Hz, 1H), 4.78 (d, *J* = 5.0 Hz, 2H), 3.88 (s, 3H); **<sup>13</sup>C NMR** (CDCl<sub>3</sub>, 75 MHz): δ 167.2, 159.8, 156.1, 149.0, 136.8, 135.9, 129.5, 122.4, 122.2, 118.9, 117.7, 112.4, 55.4, 44.8; **FTIR** (cm<sup>-1</sup>) (neat): 3230, 3055, 2965, 1648, 1540, 1480, 1432, 1322; **HRMS** (ESI, Pos): calcd for C<sub>14</sub>H<sub>15</sub>N<sub>2</sub>O<sub>2</sub> [M+H]<sup>+</sup>: 243.1134 *m/z*, found: 243.1134 *m/z*.



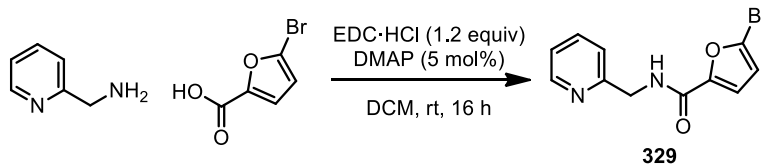
**4-tert-Butyl-N-(2-pyridinylmethyl)benzamide (327)**: To a flame-dried 100 mL round bottom flask equipped with a magnetic stirbar was added 2-picolylamine (1.00 g, 0.962 mL, 9.25 mmol, 1.0 equiv). The amine was then diluted with anhydrous DCM (46 mL, 0.2 M) and then cooled to 0 °C using an ice/water cooling bath. Then, distilled triethylamine (1.12 g, 1.54 mL, 11.1 mmol, 1.2 equiv) was added via syringe followed by 4-tert-butylbenzoyl chloride (2.00 g, 2.00 mL, 10.17 mmol, 1.1 equiv). The reaction turned progressively yellow after 10-15 minutes of reaction. Then, the reaction was stirred for 6 hours from 0 °C to rt. A TLC of the reaction was taken showing complete conversion to the desired product. The reaction was then quenched by addition of a saturated aqueous solution of Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> and then diluted with DCM (10 mL). The biphasic layers were then transferred to a 125 mL extraction funnel and extracted with DCM (3x). The organic layers were combined and dried over anhydrous Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> and filtered over a sintered funnel. The organic layers were then evaporated to dryness which resulted in a yellow oil which

solidifies over the pump. The solid residue was then directly flashed using a gradient of 50% EtOAc in hexanes to 100% EtOAc eluent, over a 80g Grace Reveleris column using 65 mL/min flow, and injecting the crude on a silica gel precolumn pad. The column was pre-equilibrated with 50% EtOAc in Hexanes. The fractions containing pure product were combined and concentrated. The product (**327**) was recuperated as a white solid (2.19 g, 88% Yield). **mp**: 109-110 °C; **R<sub>f</sub>**: 0.60 (100% EtOAc); **<sup>1</sup>H NMR** (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz): δ 8.57 (d, *J* = 5.0 Hz, 1H), 7.85-7.82 (m, 2H), 7.69 (dt, *J* = 1.5, 7.5 Hz, 1H), 7.61 (br s, 1H), 7.49-7.46 (m, 2H), 7.34 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 7.24-7.20 (m, 1H), 4.77 (d, *J* = 5.0 Hz, 2H), 1.35 (s, 9H); **<sup>13</sup>C NMR** (CDCl<sub>3</sub>, 75 MHz): δ 167.3, 156.4, 154.9, 149.0, 136.8, 131.5, 126.9, 125.5, 122.4, 122.2, 44.7, 34.9, 31.2; **FTIR** (cm<sup>-1</sup>) (neat): 3258, 2953, 1634, 1547, 1312, 1050; **HRMS** (ESI, Pos): calcd for C<sub>17</sub>H<sub>21</sub>N<sub>2</sub>O [M+H]<sup>+</sup>: 269.1654 *m/z*, found: 269.1657 *m/z*.

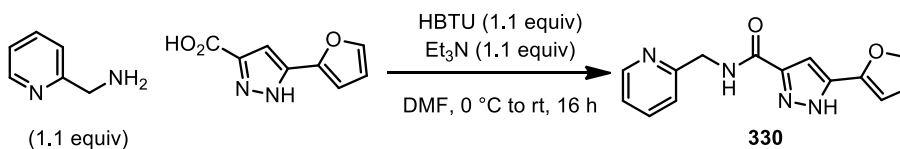


**2,4,6-Trifluoro-N-(2-pyridinylmethyl)benzamide (328)**: To a flame-dried 100 mL round bottom flask equipped with a magnetic stirbar was added 2-picolylamine (1.00 g, 0.962 mL, 9.25 mmol, 1.0 equiv). The amine was then diluted with anhydrous DCM (46 mL, 0.2 M) and then cooled to 0 °C using an ice/water cooling bath. Then, distilled triethylamine (1.12 g, 1.54 mL, 11.1 mmol, 1.2 equiv) was added via syringe followed by 2,4,6-trifluorobenzoyl chloride (1.98 g, 1.33 mL, 10.17 mmol, 1.1 equiv). The reaction turned immediately dark brown when the chloride was added. Then, the reaction was stirred for 6 hours from 0 °C to rt. A TLC of the reaction was taken showing complete conversion to the desired product. The reaction was then quenched by addition of Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> and then diluted with DCM (10 mL). The biphasic layers were then transferred to a 125 mL extraction funnel and extracted with DCM (3x). The organic layers were combined and dried over anhydrous Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> and filtered over a sintered funnel. The organic layers were then evaporated to dryness which resulted in a dark brown crystalline solid. The product was further purified by triturating over a mixture of 20% EtOAc in Hexanes (~50 mL) with stirring at room temperature for 1-2 hours. The liquid layer was brown and the solid is dark grey. The solid was then filtered over a Buchner and dried over a flow of air. The filtrate was passed through the cake 2 times and the cake was washed with cold 20% EtOAc in Hexanes (~20-30 mL) before the solid was transferred to a 20 mL vial. The solid (**328**) was further dried over the individual pump for 16 hours resulting in a pale grey solid (1.43 g, 58% Yield). **mp**: 120-121 °C; **R<sub>f</sub>**: 0.50 (100% EtOAc); **<sup>1</sup>H NMR** (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz): δ 8.53 (d, *J* = 5.0 Hz, 1H), 7.70 (dt, *J* = 1.5, 7.5 Hz, 1H), 7.46 (br s, 1H), 7.33 (d, *J* = 7.5 Hz, 1H), 7.22 (dd, *J* = 5.0, 7.0 Hz, 1H), 6.76-6.70 (m, 2H), 4.77 (d, *J* = 5.0 Hz, 2H); **<sup>13</sup>C NMR** (CDCl<sub>3</sub>, 75 MHz): δ 163.4 (dt, *J* = 15.4, 251.6 Hz, *J*<sub>C-F</sub>), 160.7 (ddd, *J* = 9.8, 15.4, 251.6 Hz, *J*<sub>C-F</sub>), 159.6, 155.3, 149.0, 136.9, 122.5, 122.0, 111.0 (dt, *J* = 4.5, 20.1 Hz, *J*<sub>C-F</sub>), 100.9

(ddd,  $J = 4.5, 25.5, 29.4$  Hz,  $J_{C-F}$ ), 44.7;  $^{19}\text{F}$  NMR (CDCl<sub>3</sub>, 376 MHz):  $\delta$  -104.0, -108.4; FTIR (cm<sup>-1</sup>) (neat): 3257, 3057, 1657, 1641, 1551, 1416, 1121; HRMS (ESI, Pos): calcd for C<sub>13</sub>H<sub>10</sub>N<sub>2</sub>O<sub>2</sub>F<sub>3</sub> [M+H]<sup>+</sup>: 267.0745  $m/z$ , found: 267.0748  $m/z$ .

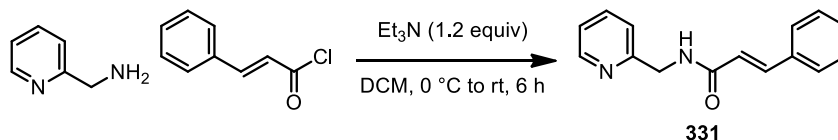


**5-Bromo-*N*-(pyridin-2-ylmethyl)furan-2-carboxamide (329)**: To a flame-dried 250 mL round bottom flask equipped with a magnetic stir bar was added 2-picolylamine (1.297 g, 1.25 mL, 12.0 mmol, 1.2 equiv). The amine was then diluted with anhydrous DCM (100 mL, 0.1 M). Then, 1-ethyl-3-(3-dimethylaminopropyl)carbodiimide hydrochloride (EDC·HCl) (2.30 g, 12.0 mmol, 1.2 equiv) was added followed by *N,N*-dimethylaminopyridine (DMAP) (61.5 mg, 0.5 mmol, 0.05 equiv), and 5-bromo-2-furoic acid (1.91 g, 10.0 mmol, 1.0 equiv). Then, the reaction was stirred overnight at rt. A TLC of the reaction was taken showing complete conversion to the desired product. The reaction was then quenched by addition of a saturated aqueous solution of citric acid (0.08 M) (20 mL) and then diluted with DCM (10 mL). The biphasic layers were then transferred to a 250 mL extraction funnel and the organic layer was washed with citric acid (0.08 M) (3x), saturated aqueous Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (1x), and brine (1x). The organic layer was dried over anhydrous Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> and filtered over a sintered funnel. The organic layer was evaporated to dryness which resulted in an orange solid which corresponded to pure **329** (2.10 g, 75% Yield). **mp**: 99-100 °C; **R<sub>f</sub>**: 0.45 (100% EtOAc);  $^1\text{H}$  NMR (CDCl<sub>3</sub>, 300 MHz):  $\delta$  8.58 (d,  $J = 4.0$  Hz, 1H), 7.68 (dt,  $J = 1.5, 7.5$  Hz, 1H), 7.53 (br s, 1H), 7.31 (d,  $J = 7.5$  Hz, 1H), 7.22 (dd,  $J = 5.0, 6.5$  Hz, 1H), 7.08 (d,  $J = 6.5$  Hz, 1H), 6.42 (d,  $J = 6.5$  Hz, 1H), 4.71 (d,  $J = 5.5$  Hz, 2H);  $^{13}\text{C}$  NMR (CDCl<sub>3</sub>, 75 MHz):  $\delta$  157.3, 156.1, 149.6, 149.2, 136.9, 124.5, 122.5, 122.1, 116.6, 114.1, 44.2; FTIR (cm<sup>-1</sup>) (neat): 3268, 2972, 1646, 1592, 1526, 1471, 1421, 1316, 1054, 1011; HRMS (ESI, Pos): calcd for C<sub>11</sub>H<sub>10</sub>N<sub>2</sub>O<sub>2</sub>Br [M+H]<sup>+</sup>: 280.9926 and 282.9905  $m/z$ , found: 280.9931 and 282.9907  $m/z$ .



**5-(Furan-2-yl)-*N*-(pyridin-2-ylmethyl)-1*H*-pyrazole-3-carboxamide (330)**: To a flame-dried 125 mL round bottom flask equipped with a magnetic stir bar was added 2-picolylamine (477 mg, 0.460 mL, 4.42 mmol, 1.1 equiv). The amine was then diluted with anhydrous DMF (20.1 mL, 0.1 M) and then cooled to 0 °C using an ice/water cooling bath. Then, 1-*O*-benzotriazole-*N,N,N',N'*-tetramethyluronium hexafluorophosphate (HBTU) (1.67 g, 4.42 mmol, 1.1 equiv) was added followed by triethylamine (447 mg, 4.42 mmol, 1.1 equiv), and 5-(furan-2-yl)-2*H*-pyrazole-3-carboxylic acid (715 mg, 4.01 mmol, 1.0

equiv). Then, the reaction was stirred overnight from 0 °C to rt. A TLC of the reaction was taken showing partial conversion to the desired product. The reaction was then quenched by evaporating the mixture to dryness under vacuum at 30 mbar of pressure on the rotovap at 65°C to get rid of DMF. The residue was then diluted with EtOAc/Et<sub>2</sub>O and addition of an aqueous saturated solution of Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (20 mL) quenched the residual HBTU. The brown biphasic layers were then transferred to a 125 mL extraction funnel and extracted with DCM (3x). The organic layers were combined and washed with water (2x) and brine (3x) dried over anhydrous Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> and filtered over a sintered funnel. The organic layer was evaporated to dryness which resulted in a green/yellow oil. Analysis of the yellow oil by NMR showed the presence of the good product and the starting amine in a 5:1 ratio (around 85% conversion). The oily residue was then directly flashed using a gradient of 50% EtOAc in hexanes to 100% EtOAc eluent over a 40g Grace column using 45 ml per min flow and injecting the crude on a silica gel precolumn pad. The fractions containing the product were concentrated. The product (**330**) was recuperated as an insoluble yellow solid (during evaporation of the fractions, the solid crashed partially). (0.75 g, 70% Yield). **mp**: 167-168 °C (dec.); **Rf**: 0.20 (100% EtOAc); **<sup>1</sup>H NMR** (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz): δ 10.0 (br s, 1H), 8.72 (d, *J* = 5.5 Hz, 1H), 7.82-7.75 (m, 2H), 7.49 (d, *J* = 1.5 Hz, 1H), 7.35-7.31 (m, 1H), 7.05 (s, 1H), 6.68 (d, *J* = 5.0 Hz, 1H), 6.52 (dd, *J* = 2.5, 4.5 Hz, 1H), 4.74 (d, *J* = 8.5 Hz, 2H); **<sup>13</sup>C NMR** (CDCl<sub>3</sub>, 75 MHz): δ 162.3, 157.9, 148.4, 147.7, 145.1, 142.3, 138.1, 135.9, 125.2, 123.0, 111.8, 107.1, 102.9, 44.3; **FTIR** (cm<sup>-1</sup>) (neat): 3355, 2945, 1653, 1569, 1542, 1442, 1256, 1011; **HRMS** (ESI, Pos): calcd for C<sub>14</sub>H<sub>13</sub>N<sub>4</sub>O<sub>2</sub> [M+H]<sup>+</sup>: 269.1033 *m/z*, found: 269.1043 *m/z*.



**(*E*)-*N*-(Pyridin-2-ylmethyl)cinnamamide (**331**)**:<sup>125</sup> To a flame-dried 100 mL round bottom flask equipped with a magnetic stirbar was added 2-picolylamine (1.00 g, 0.962 mL, 9.25 mmol, 1.0 equiv). The amine was then diluted with anhydrous DCM (46 mL, 0.2 M) and then cooled to 0 °C using an ice/water cooling bath. Then, distilled triethylamine (1.12 g, 1.54 mL, 11.1 mmol, 1.2 equiv) was added via syringe followed by (*E*)-cinnamoyl chloride (1.70 g, 10.17 mmol, 1.1 equiv). The reaction turned immediately orange after the addition of the chloride. Then, the reaction was stirred for 6 hours from 0 °C to rt. A TLC of the reaction was taken showing complete conversion to the desired product. The reaction was then quenched by addition of a saturated aqueous solution of Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> and then diluted with DCM (10 mL). The orange biphasic layers were then transferred to a 125 mL extraction funnel and extracted with DCM (3x). The organic layers were combined and

<sup>125</sup> (a) For characterization data, see: Zhang, B.; Feng, P.; Cui, Y.; Jiao, N. *Chem. Commun.* **2012**, *48*, 7280-7282. (b) Duran, H.; Duran, E.; Ben Bakkar, M.; Gorrichon, L.; Grand, C. *Bull. Chim. Soc. Fr.* **1987**, *4*, 672-680.

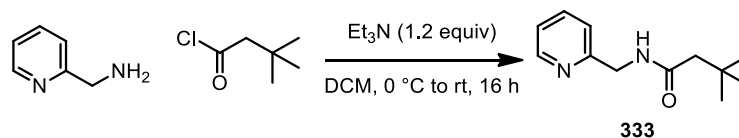


dried over anhydrous Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> and filtered over a sintered funnel. The organic layers were then evaporated to dryness which resulted in a yellow solid. The solid residue was then directly flashed using a gradient of 50% EtOAc in hexanes to 100% EtOAc eluent over a 40g Grace Reveleris column using 45 mL/min flow and injecting the crude on a silica gel precolumn pad. The column was pre-equilibrated with 50% EtOAc in Hexanes. The fractions containing pure product were combined and concentrated. The product (**331**) was recuperated as a slightly pink solid (1.92 g, 87% Yield). **mp**: 100-101 °C, litt:<sup>125</sup> 109 °C ; **R<sub>f</sub>**: 0.70 (100% EtOAc); **<sup>1</sup>H NMR** (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz): δ 8.57 (d, *J* = 5.0 Hz, 1H), 7.69 (d, *J* = 16.0 Hz, 1H), 7.68 (dd, *J* = 7.5, 9.5 Hz, 1H), 7.53-7.50 (m, 2H), 7.40-7.32 (m, 4H), 7.22 (dd, *J* = 5.0, 7.5 Hz, 1H), 7.17 (br s, 1H), 6.56 (d, *J* = 16.0 Hz, 1H), 4.72 (d, *J* = 5.0 Hz, 2H); **<sup>13</sup>C NMR** (CDCl<sub>3</sub>, 75 MHz): δ 165.9, 156.3, 149.0, 141.1, 136.8, 134.9, 129.6, 128.8, 127.8, 122.4, 122.2, 120.6, 44.6; **FTIR** (cm<sup>-1</sup>) (neat): 3239, 3010, 2921, 1652, 1615, 1560, 1344, 1054; **HRMS** (ESI, Pos): calcd for C<sub>15</sub>H<sub>15</sub>N<sub>2</sub>O [M+H]<sup>+</sup>: 239.1180 *m/z*, found: 239.1184 *m/z*.



***N*-(Pyridin-2-ylmethyl)decanamide (332)**: To a flame-dried 100 mL round bottom flask equipped with a magnetic stir bar was added 2-picolylamine (1.00 g, 0.962 mL, 9.25 mmol, 1.0 equiv). The amine was then diluted with anhydrous DCM (46 mL, 0.2 M) and then cooled to 0 °C using an ice/water cooling bath. Then, distilled triethylamine (1.12 g, 1.54 mL, 11.1 mmol, 1.2 equiv) was added via syringe followed by decanoyl chloride (1.94 g, 2.11 mL, 10.17 mmol, 1.1 equiv). The reaction was then slightly yellow after the addition of the acyl chloride. Then, the reaction was stirred overnight from 0 °C to rt. A TLC of the reaction was taken showing complete conversion to the desired product. The reaction was then quenched by addition of a saturated aqueous solution of Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> and then diluted with DCM (10 mL). The biphasic layers were then transferred to a 125 mL extraction funnel and extracted with DCM (3x). The organic layers were combined and dried over anhydrous Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> and filtered over a sintered funnel. The organic layers were then evaporated to dryness which resulted in a white solid. The solid was then directly flashed using a gradient of 50% EtOAc in hexanes to 100% EtOAc eluent over a 40 g Grace column using 45 mL/min flow and injecting the crude on a silica gel precolumn pad. The column was pre-equilibrated with 50% EtOAc in Hexanes. The fractions containing pure product were combined and concentrated. The product (**332**) was recuperated as a white solid (2.21 g, 91% Yield). **mp**: 47-48 °C; **R<sub>f</sub>**: 0.25 (100% EtOAc); **<sup>1</sup>H NMR** (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz): δ 8.56 (d, *J* = 5.0 Hz, 1H), 7.68 (app tt, *J* = 1.5, 7.5 Hz, 1H), 7.28 (d, *J* = 7.5 Hz, 1H), 7.22 (dd, *J* = 5.0, 7.5 Hz, 1H), 6.73 (br s, 1H), 4.58 (d, *J* = 5.0 Hz, 2H), 2.30 (t, *J* = 7.5 Hz, 2H), 1.69 (qn, *J* = 7.5 Hz, 2H), 1.40-1.22 (br m, 12H), 0.89 (t, *J* = 7.0 Hz, 3H); **<sup>13</sup>C NMR** (CDCl<sub>3</sub>, 75 MHz): δ 173.2, 156.5, 149.0, 136.7, 122.3, 122.1, 44.4, 36.7, 31.8, 29.4, 29.3 (2), 29.2,

25.8, 22.6, 14.1; **FTIR** ( $\text{cm}^{-1}$ ) (neat): 3293, 2921, 2864, 1631, 1538, 1455, 768; **HRMS** (ESI, Pos): calcd for  $\text{C}_{16}\text{H}_{27}\text{N}_2\text{O}$   $[\text{M}+\text{H}]^+$ : 263.2128  $m/z$ , found: 263.2128  $m/z$ .

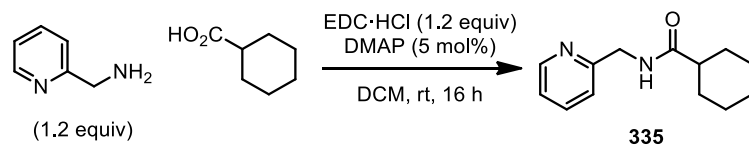


**3,3-Dimethyl-N-(pyridin-2-ylmethyl)butanamide (333)**: To a flame-dried 100 mL round bottom flask equipped with a magnetic stir bar was added 2-picolylamine (1.00 g, 0.962 mL, 9.25 mmol, 1.0 equiv). The amine was then diluted with anhydrous DCM (46 mL, [0.2 M]) and then cooled to 0 °C using an ice/water cooling bath. Then, distilled triethylamine (1.12 g, 1.54 mL, 11.1 mmol, 1.2 equiv) was added via syringe followed by 3,3-dimethylbutyryl chloride (1.37 g, 1.43 mL, 10.17 mmol, 1.1 equiv). The reaction was then slightly yellow after the addition of the acyl chloride. Then, the reaction was stirred overnight from 0 °C to rt. A TLC of the reaction was taken showing complete conversion to the desired product. The reaction was then quenched by addition of a saturated aqueous solution of  $\text{Na}_2\text{CO}_3$  and then diluted with DCM (10 mL). The biphasic layers were then transferred to a 125 mL extraction funnel and extracted with DCM (3x). The organic layers were combined and dried over anhydrous  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  and filtered over a sintered funnel. The organic layers were then evaporated to dryness which resulted in a beige solid. The solid was then directly flashed using a gradient of 50% EtOAc in hexanes to 100% EtOAc eluent over a 40 g Grace column using 45 mL/min flow and injecting the crude on a silica gel precolumn pad. The column was pre-equilibrated with 50% EtOAc in Hexanes. The fractions containing the desired product were combined in a flask and evaporated to dryness. The product (**333**) was recuperated as a beige solid (1.05 g, 55% Yield). **mp**: 55-56 °C; **R<sub>r</sub>**: 0.25 (100% EtOAc); **<sup>1</sup>H NMR** ( $\text{CDCl}_3$ , 400 MHz):  $\delta$  8.54 (d,  $J = 4.5$  Hz, 1H), 7.67 (dt,  $J = 2.0, 7.5$  Hz, 1H), 7.28 (d,  $J = 7.5$  Hz, 1H), 7.20 (dd,  $J = 5.0, 7.5$  Hz, 1H), 6.70 (br s, 1H), 4.57 (d,  $J = 5.0$  Hz, 2H), 2.17 (s, 2H), 1.06 (s, 9H); **<sup>13</sup>C NMR** ( $\text{CDCl}_3$ , 75 MHz):  $\delta$  171.8, 156.6, 149.0, 136.7, 122.3, 122.2, 50.5, 44.4, 30.9, 29.8; **FTIR** ( $\text{cm}^{-1}$ ) (neat): 3290, 2948, 2864, 1637, 1548, 1472, 1433, 1364, 1343, 1266; **HRMS** (ESI, Pos): calcd for  $\text{C}_{12}\text{H}_{19}\text{N}_2\text{O}$   $[\text{M}+\text{H}]^+$ : 207.1492  $m/z$ , found: 207.1502  $m/z$ .



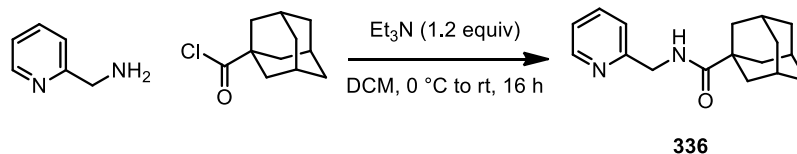
**N-(Pyridinyl-2-methyl)cyclopropanecarboxamide (334)**: To a flame-dried 100 mL round bottom flask equipped with a magnetic stirbar was added 2-picolylamine (735 mg, 0.707 mL, 6.80 mmol, 1.0 equiv). The amine was then diluted with anhydrous DCM (34 mL, 0.2 M) and then cooled to 0 °C using an ice/water cooling bath. Then, distilled triethylamine (825 mg, 1.13 mL, 8.16 mmol, 1.2 equiv) was added via syringe followed by cyclopropylcarboxylic acid chloride (782 mg, 0.680 mL, 7.48 mmol, 1.1 equiv). The

reaction turned gradually yellow after 10-15 minutes of reaction. Then, the reaction was stirred for 6 hours from 0 °C to rt. A TLC of the reaction was taken showing complete conversion to the desired product. The reaction was then quenched by addition of a saturated aqueous solution of Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> and then diluted with DCM (10 mL). The biphasic layers were then transferred to a 125 mL extraction funnel and extracted with DCM (3x). The organic layers were combined and dried over anhydrous Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> and filtered over a sintered funnel. The organic layers were then evaporated to dryness which resulted in a yellow solid. The solid residue was then directly flashed using a gradient of 50% EtOAc in hexanes to 100% EtOAc eluent over a 40g Grace column using 45 mL/min flow and injecting the crude on a silica gel precolumn pad. The column was pre-equilibrated with 50%EtOAc in Hexanes. The fractions containing the desired product were combined in a flask and evaporated to dryness. The product (**334**) was recuperated as a white solid (1.02 g, 83% Yield). **mp**: 58-60 °C; **R<sub>f</sub>**: 0.20 (100% EtOAc); **<sup>1</sup>H NMR** (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz): δ 8.55 (d, *J* = 5.0 Hz, 1H), 7.67 (t, *J* = 7.5 Hz, 1H), 7.27 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 7.20 (dd, *J* = 5.0, 7.0 Hz, 1H), 7.06 (br s, 1H), 4.58 (d, *J* = 7.0 Hz, 2H), 1.54-1.48 (m, 1H), 1.02-0.98 (m, 2H), 0.78-0.74 (m, 2H); **<sup>13</sup>C NMR** (CDCl<sub>3</sub>, 75 MHz): δ 173.6, 156.7, 149.0, 136.8, 122.3, 122.1, 44.7, 14.7, 7.2; **FTIR** (cm<sup>-1</sup>) (neat): 3299, 2967, 2921, 1636, 1548, 1397, 1255; **HRMS** (ESI, Pos): calcd for C<sub>10</sub>H<sub>13</sub>N<sub>2</sub>O [M+H]<sup>+</sup>: 177.1028 *m/z*, found: 177.1026 *m/z*.

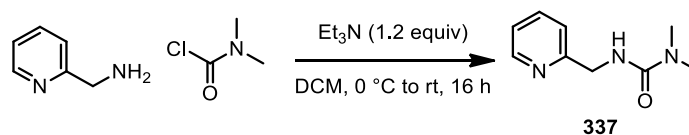


***N*-(2-Pyridinylmethyl)cyclohexanecarboxamide (335)**: To a flame-dried 250 mL round bottom flask equipped with a magnetic stir bar was added 2-picolylamine (1.297 g, 1.24 mL, 12.0 mmol, 1.2 equiv). The amine was then diluted with anhydrous DCM (100 mL, 0.1 M). Then, 1-ethyl-3-(3-dimethylaminopropyl)carbodiimide hydrochloride (EDC·HCl) (2.30 g, 12.0 mmol, 1.2 equiv) was added followed by *N,N*-dimethylaminopyridine (DMAP) (61.5 mg, 0.5 mmol, 0.05 equiv), and cyclohexylcarboxylic acid (1.28 g, 10.0 mmol, 1.0 equiv). Then, the reaction was stirred overnight at rt. A TLC of the reaction was taken showing complete conversion to the desired product. The reaction was then quenched by addition of a saturated aqueous solution of citric acid (0.08 M) (20 mL) and then diluted with DCM (10 mL). The biphasic layers were then transferred to a 250 mL extraction funnel and the organic layer was washed with citric acid (0.08 M) (3x), saturated aqueous Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (1x), and brine (1x). The organic layer was dried over anhydrous Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> and filtered over a sintered funnel. The organic layer was evaporated to dryness which resulted in a beige solid which corresponded to pure **335** (1.97 g, 90% Yield). **mp**: 91-92 °C; **R<sub>f</sub>**: 0.70 (100% EtOAc); **<sup>1</sup>H NMR** (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz): δ 8.55 (d, *J* = 4.5 Hz, 1H), 7.67 (dt, *J* = 1.5, 7.5 Hz, 1H), 7.26 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 7.21 (dd, *J* = 5.0, 7.5 Hz, 1H), 6.79 (br s, 1H), 4.57 (d, *J* = 5.0 Hz, 2H), 2.22 (tt, *J* = 3.0, 11.5 Hz, 1H), 1.98-1.91 (m, 2H), 1.85-1.79 (m, 2H), 1.73-1.67 (m, 1H), 1.55-1.45 (m, 2H), 1.36-1.22 (m, 3H); **<sup>13</sup>C NMR** (CDCl<sub>3</sub>, 75

MHz):  $\delta$  176.1, 156.6, 149.0, 136.7, 122.3, 122.1, 45.5, 44.2, 29.7, 25.8 (2); **FTIR** ( $\text{cm}^{-1}$ ) (neat): 3277, 2925, 2849, 1640, 1549, 1258, 1210, 753; **HRMS** (ESI, Pos): calcd for  $\text{C}_{13}\text{H}_{19}\text{N}_2\text{O}$   $[\text{M}+\text{H}]^+$ : 219.1492  $m/z$ , found: 219.1498  $m/z$ .



***N*-(Pyridine-2-ylmethyl)adamantane-1-carboxamide (336)**:<sup>126</sup> To a flame-dried 100 mL round bottom flask equipped with a magnetic stirbar was added 2-picolylamine (1.00 g, 0.962 mL, 9.25 mmol, 1.0 equiv). The amine was then diluted with anhydrous DCM (46 mL, 0.2 M) and then cooled to 0 °C using an ice/water cooling bath. Then, distilled triethylamine (1.12 g, 1.54 mL, 11.1 mmol, 1.2 equiv) was added via syringe followed by 1-adamantylcarbonyl chloride (2.02 g, 10.17 mmol, 1.1 equiv). The reaction was then slightly yellow after the addition of the acyl chloride. Then, the reaction was stirred overnight from 0 °C to rt. A TLC of the reaction was taken showing complete conversion to the desired product. The reaction was then quenched by addition of a saturated aqueous solution of  $\text{Na}_2\text{CO}_3$  and then diluted with DCM (10 mL). The biphasic layers were then transferred to a 125 mL extraction funnel and extracted with DCM (3x). The organic layers were combined and dried over anhydrous  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  and filtered over a sintered funnel. The organic layers were then evaporated to dryness which resulted in a white solid. The solid was then directly flashed using a gradient of 50% EtOAc in hexanes to 100% EtOAc eluent over a 40 g Grace column using 45 mL/min flow and injecting the crude on a silica gel precolumn pad. The column was pre-equilibrated with 50% EtOAc in Hexanes. The fractions containing the desired product were combined in a flask and evaporated to dryness. The product (**336**) was recuperated as a white solid (2.40 g, 96% Yield). **mp**: 145-146 °C, litt:<sup>126</sup> 91-93.5 °C; **R<sub>f</sub>**: 0.20 (100% EtOAc); **<sup>1</sup>H NMR** ( $\text{CDCl}_3$ , 300 MHz):  $\delta$  8.54 (d,  $J = 5.0$  Hz, 1H), 7.65 (dt,  $J = 1.5, 8.0$  Hz, 1H), 7.24 (d,  $J = 8.0$  Hz, 1H), 7.19 (dd,  $J = 5.0, 7.0$  Hz, 1H), 6.99 (br s, 1H), 4.53 (d,  $J = 5.0$  Hz, 2H), 2.05 (br s, 3H), 1.96-1.89 (br m, 6H), 1.80-1.67 (m, 6H); **<sup>13</sup>C NMR** ( $\text{CDCl}_3$ , 75 MHz):  $\delta$  178.0, 156.8, 148.9, 136.7, 122.2, 122.1, 44.2, 40.7, 39.2, 36.6, 28.2; **FTIR** ( $\text{cm}^{-1}$ ) (neat): 3321, 2901, 2846, 1632, 1533, 1284, 1004; **HRMS** (ESI, Pos): calcd for  $\text{C}_{17}\text{H}_{23}\text{N}_2\text{O}$   $[\text{M}+\text{H}]^+$ : 271.1805  $m/z$ , found: 271.1813  $m/z$ .

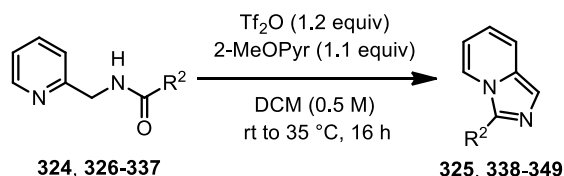


**1,1-Dimethyl-3-(pyridin-2-ylmethyl)urea (337)**: To a flame-dried 100 mL round bottom flask equipped with a magnetic stir bar was added 2-picolylamine (1.00 g, 0.962 mL, 9.25

<sup>126</sup> (a) For characterization data, see: Su, X.; Halem, H. A.; Thomas, M. P.; Moutrille, C.; Culler, M. D.; Vicker, N.; Potter, B. V. L. *Bioorg. Med. Chem.* **2012**, *20*, 6394-6402.

mmol, 1.0 equiv). The amine was then diluted with anhydrous DCM (46 mL, 0.2 M) and then cooled to 0 °C using an ice/water cooling bath. Then, distilled triethylamine (1.12 g, 1.54 mL, 11.1 mmol, 1.2 equiv) was added via syringe followed by distilled dimethylcarbonyl chloride (1.09 g, 0.931 mL, 10.17 mmol, 1.1 equiv). The reaction was then slightly yellow after the addition of the acyl chloride. Then, the reaction was stirred overnight from 0 °C to rt. A TLC of the reaction was taken showing complete conversion to the desired product. The reaction was then quenched by addition of a saturated aqueous solution of Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> and then diluted with DCM (10 mL). The biphasic layers were then transferred to a 125 mL extraction funnel and extracted with DCM (3x). The organic layers were combined and dried over anhydrous Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> and filtered over a sintered funnel. The organic layers were then evaporated to dryness which resulted in a green oil. The oil was then directly flashed using a gradient of 50% EtOAc in hexanes to 100% EtOAc eluent over a 40 g Grace column using 45 mL/min flow and injecting the crude on a silica gel precolumn pad. The column was pre-equilibrated with 50% EtOAc in Hexanes. The fractions containing the desired product were combined in a flask and evaporated to dryness. The product (**337**) was recuperated as a green oil which solidified over time in the freezer (1.56 g, 94% Yield). **mp**: 67-68 °C; **R<sub>f</sub>**: 0.30 (5% MeOH in EtOAc); **<sup>1</sup>H NMR** (CDCl<sub>3</sub>, 300 MHz): δ 8.52 (d, *J* = 5.0 Hz, 1H), 7.64 (dt, *J* = 2.0, 8.0 Hz, 1H), 7.29 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 7.17 (dd, *J* = 5.0, 7.0 Hz, 1H), 5.72 (br s, 1H), 4.53 (d, *J* = 5.0 Hz, 2H), 2.96 (s, 6H); **<sup>13</sup>C NMR** (CDCl<sub>3</sub>, 75 MHz): δ 158.4, 157.8, 148.9, 136.6, 122.1 (2), 45.9, 36.2; **FTIR** (cm<sup>-1</sup>) (neat): 3328, 2922, 1623, 1530, 1475, 1376, 1345, 1210, 755; **HRMS** (ESI, Pos): calcd for C<sub>9</sub>H<sub>14</sub>N<sub>3</sub>O [M+H]<sup>+</sup>: 180.1131 *m/z*, found: 180.1137 *m/z*.

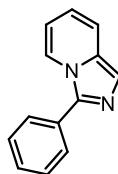
### Synthesis of imidazo[1,5-*a*]azines according to procedure I



**Procedure I:** To a flame-dried and argon-flushed 5 mL glass microwave vial (Biotage ® 2-5 mL) equipped with a magnetic stir bar and a white rubber septa was added the amide (1.0 mmol, 1.0 equiv). The amide was diluted with anhydrous DCM (2.0 mL, 0.50 M). Then, distilled 2-methoxy-pyridine<sup>127</sup> (2-MeOPyr) (120.0 mg, 115 μL, 1.1 mmol, 1.1 equiv) was added via syringe. Then, triflic anhydride (338.3 mg, 201 μL, 1.2 mmol, 1.2 equiv) was added over 2 minutes via syringe at room temperature. The reaction usually changed color (dark purple or dark blue) and was exothermic when the anhydride was added. Then, the reaction was slowly heated to 35 °C using an oil bath and stirred for 16 hours at that temperature. The reaction was cooled to room temperature and stopped by addition of sodium carbonate (3 mL) and then stirred for 5 mins. Then, the reaction was worked up by

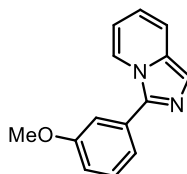
<sup>127</sup> (a) 2-Methoxy-pyridine was distilled over powdered 4Å MS and kept under argon before use.

transferring the mixture to a 60 mL extraction funnel. The mixture was extracted with DCM (2x) and then the organic layers were combined and dried over Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, filtered over a sintered funnel, and evaporated to dryness. **Note:** *The imidazo[1,5-a]pyridines were stable on the bench over several weeks. However, they can discolor over time if stored in chloroform (or any slightly acidic solvent).*



325

**3-Phenylimidazo[1,5-a]pyridine (325):**<sup>128</sup> Following the **procedure I**, the crude imidazo[1,5-a]pyridine was purified by flash chromatography over silica gel using a gradient of 10% EtOAc in Hexanes to 80% EtOAc in Hexanes. The crude was injected using a dry pack of silica gel over a RediSep<sup>®</sup> Rf Gold 40 g column and a flow of 45 mL/min was used. Fractions containing **325** were concentrated to dryness. It resulted in a grey solid (178.1 mg, 91% Yield). **mp:** 101-102 °C, *litt.*<sup>128</sup> 107-109 °C; **R<sub>f</sub>:** 0.70 (100% EtOAc); **<sup>1</sup>H NMR** (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz): δ 8.28 (dd, *J* = 1.0, 7.0 Hz, 1H), 7.82 (d, *J* = 7.0 Hz, 2H), 7.58 (s, 1H), 7.56-7.28 (m, 4H), 6.74 (ddd, *J* = 1.0, 6.5, 9.0 Hz, 1H), 6.57 (app dt, *J* = 1.0, 7.0 Hz, 1H); **<sup>13</sup>C NMR** (CDCl<sub>3</sub>, 75 MHz): δ 138.3, 131.6, 130.5, 129.0, 128.6, 127.9, 121.4, 120.6, 118.8, 118.7, 113.0; **FTIR** (cm<sup>-1</sup>) (neat): 2922, 2864, 1600, 1504, 1459, 1385, 1355, 768; **HRMS** (ESI, Pos): *calcd* for C<sub>13</sub>H<sub>11</sub>N<sub>2</sub> [M+H]<sup>+</sup>: 195.0917 *m/z*, *found* 195.0922 *m/z*.

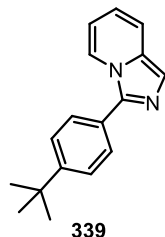


338

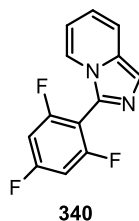
**3-(3-Methoxyphenyl)imidazo[1,5-a]pyridine (338):** Following the **procedure I**, the crude imidazo[1,5-a]pyridine was purified by flash chromatography over silica gel using a gradient of 10% EtOAc in Hexanes to 80% EtOAc in Hexanes. The crude was injected using a dry pack of silica gel over a RediSep<sup>®</sup> Rf Gold 40 g column and a flow of 45 mL/min was used. Fractions containing **338** were concentrated to dryness. It resulted in an orange oil (185.8 mg, 82% Yield). **R<sub>f</sub>:** 0.55 (100% EtOAc); **<sup>1</sup>H NMR** (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz): δ 8.28 (d, *J* = 7.0 Hz, 1H), 7.56 (s, 1H), 7.48-7.36 (m, 4H), 6.98 (dt, *J* = 1.0, 8.0 Hz, 1H), 6.70 (dd, *J* = 6.5, 9.0 Hz, 1H), 6.54 (app t, *J* = 7.0 Hz, 1H), 3.88 (s, 3H); **<sup>13</sup>C NMR**

<sup>128</sup> (a) For literature characterization data, see: (a) Wang, Q.; Zhang, S.; Guo, F.; Zhang, B.; Hu, P.; Wang, Z. *J. Org. Chem.* **2012**, *77*, 11161-11166. (b) Shibahara, F.; Kitagawa, A.; Yamaguchi, E.; Murai, T. *Org. Lett.* **2006**, *8*, 5621-5624.

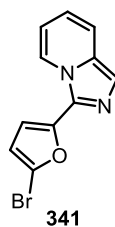
(CDCl<sub>3</sub>, 75 MHz):  $\delta$  160.1, 138.1, 131.7 (2), 129.9, 121.6, 120.6, 119.9, 118.8, 118.7, 114.8, 113.2, 113.1, 55.4; **FTIR** (cm<sup>-1</sup>) (neat): 2937, 2865, 2843, 1600, 1578, 1504, 1462, 1432, 1351, 1317, 1256, 1048, 1004; **HRMS** (ESI, Pos): calcd for C<sub>14</sub>H<sub>13</sub>N<sub>2</sub>O [M+H]<sup>+</sup>: 225.1022 *m/z*, found 225.1031 *m/z*.



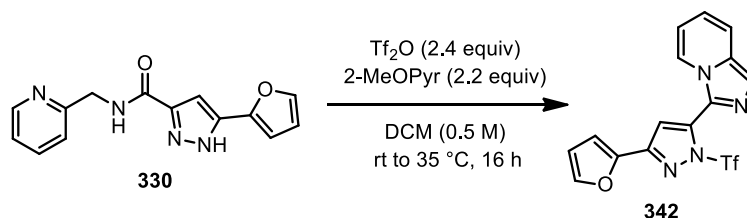
**3-(4-*tert*-Butylphenyl)imidazo[1,5-*a*]pyridine (339)**: Following the **procedure I**, the crude imidazo[1,5-*a*]pyridine was purified by flash chromatography over silica gel using a gradient of 10% EtOAc in Hexanes to 80% EtOAc in Hexanes. The crude was injected using a dry pack of silica gel over a RediSep<sup>®</sup> Rf Gold 40 g column and a flow of 45 mL/min was used. Fractions containing **339** were concentrated to dryness. It resulted in a yellow solid (215.4 mg, 86% Yield). **mp**: 141-142 °C; **R<sub>f</sub>**: 0.68 (100% EtOAc); **<sup>1</sup>H NMR** (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz):  $\delta$  8.25 (d, *J* = 7.0 Hz, 1H), 7.75-7.71 (m, 2H), 7.56-7.51 (m, 3H), 7.47-7.43 (m, 1H), 6.68 (dd, *J* = 6.5, 9.0 Hz, 1H), 6.50 (app t, *J* = 7.0 Hz, 1H), 1.38 (s, 9H); **<sup>13</sup>C NMR** (CDCl<sub>3</sub>, 75 MHz):  $\delta$  151.7, 131.4, 127.6 (2), 125.9, 121.5, 120.5, 118.7, 118.5, 112.8, 34.8, 31.3; **FTIR** (cm<sup>-1</sup>) (neat): 2980, 2964, 2922, 2864, 1526, 1457, 1408, 1356, 1302; **HRMS** (ESI, Pos): calcd for C<sub>17</sub>H<sub>19</sub>N<sub>2</sub> [M+H]<sup>+</sup>: 251.1543 *m/z*, found 251.1550 *m/z*.



**3-(2,4,6-Trifluorophenyl)imidazo[1,5-*a*]pyridine (340)**: Following the **procedure I**, the crude imidazo[1,5-*a*]pyridine was purified by flash chromatography over silica gel using a gradient of 10% EtOAc in Hexanes to 80% EtOAc in Hexanes. The crude was injected using a dry pack of silica gel over a RediSep<sup>®</sup> Rf Gold 40 g column and a flow of 45 mL/min was used. Fractions containing **340** were concentrated to dryness. It resulted in a yellow solid (116.2 mg, 46% Yield). **mp**: 76-77 °C; **R<sub>f</sub>**: 0.70 (100% EtOAc); **<sup>1</sup>H NMR** (CDCl<sub>3</sub>, 300 MHz):  $\delta$  7.65 (s, 1H), 7.60 (d, *J* = 7.0 Hz, 1H), 7.51 (d, *J* = 9.0 Hz, 1H), 6.90-6.81 (m, 2H), 6.78 (dd, *J* = 6.5, 9.0 Hz, 1H), 6.60 (app t, *J* = 6.5 Hz, 1H); **<sup>13</sup>C NMR** (CDCl<sub>3</sub>, 75 MHz):  $\delta$  163.5 (dt, *J* = 15.0, 251.0 Hz; *J*<sub>C-F</sub>), 161.5 (ddd, *J* = 9.0, 15.0, 252.0 Hz, *J*<sub>C-F</sub>), 131.7, 125.9, 121.6, 121.2, 119.3, 118.5, 113.2, 104.7 (dt, *J* = 5.0, 19.0 Hz, *J*<sub>C-F</sub>), 101.1 (dt, *J* = 3.5, 25.5 Hz, *J*<sub>C-F</sub>); **<sup>19</sup>F NMR** (CDCl<sub>3</sub>, 376 MHz):  $\delta$  -104.6, -106.3; **FTIR** (cm<sup>-1</sup>) (neat): 3012, 1970, 1637, 1594, 1445, 1426, 1381, 1359, 1311, 1252; **HRMS** (ESI, Pos): calcd for C<sub>13</sub>H<sub>8</sub>N<sub>2</sub>F<sub>3</sub> [M+H]<sup>+</sup>: 249.0631 *m/z*, found 249.0629 *m/z*.



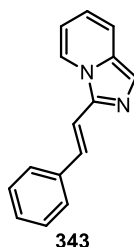
**3-(5-Bromofuranyl)imidazo[1,5-*a*]pyridine (341)**: Following the **procedure I**, the crude imidazo[1,5-*a*]pyridine was purified by flash chromatography over silica gel using a gradient of 10% EtOAc in Hexanes to 80% EtOAc in Hexanes. The crude was injected using a dry pack of silica gel over a RediSep<sup>®</sup> Rf Gold 40 g column and a flow of 45 mL/min was used. Fractions containing **341** were concentrated to dryness. It resulted in a brown solid (111.3 mg, 42% Yield). **mp**: 63-64 °C; **R<sub>f</sub>**: 0.65 (100% EtOAc); **<sup>1</sup>H NMR** (CDCl<sub>3</sub>, 300 MHz): δ 8.54 (d, *J* = 7.5 Hz, 1H), 7.51 (s, 1H), 7.46 (d, *J* = 7.0 Hz, 1H), 6.93 (d, *J* = 3.5 Hz, 1H), 6.76 (dd, *J* = 6.5, 8.5 Hz, 1H), 6.67 (dd, *J* = 1.0, 7.5 Hz, 1H), 6.50 (d, *J* = 3.5 Hz, 1H); **<sup>13</sup>C NMR** (CDCl<sub>3</sub>, 100 MHz): δ 147.9, 131.0, 129.0, 122.4, 120.8, 120.7, 119.0, 118.2, 113.6, 113.2, 109.8; **FTIR** (cm<sup>-1</sup>) (neat): 3124, 2972, 2922, 2864, 1598, 1504, 1454, 1388, 1327, 1194; **HRMS** (ESI, Pos): calcd for C<sub>11</sub>H<sub>8</sub>N<sub>2</sub>BrO [M+H]<sup>+</sup>: 262.9815 *m/z*, found 262.9805 *m/z*.



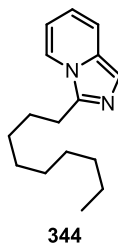
**3-{5-(furan-2-yl)-1-[(trifluoromethyl)sulfonyl]-1*H*-pyrazol-3-yl}imidazo[1,5-*a*]pyridine (342)**: To a flame-dried and argon-flushed 5 mL microwave vial (Biotage<sup>®</sup> 2-5 mL) equipped with a magnetic stir bar and a white rubber septa was added the amide **330** (268.1 mg, 1.0 mmol, 1.0 equiv). The amide was diluted with anhydrous DCM (2.0 mL, 0.50 M). Then, distilled 2-methoxypyridine<sup>127</sup> (2-MeOPyr) (241.0 mg, 230 μL, 2.2 mmol, 2.2 equiv) was added via syringe. Then, triflic anhydride (676.6 mg, 402 μL, 2.4 mmol, 2.4 equiv) was added over 2 minutes via syringe at room temperature. The reaction usually changed color (dark purple or dark blue) and was exothermic when the anhydride was added. Then, the reaction was slowly heated to 35 °C using an oil bath and stirred for 16 hours at that temperature. The reaction was cooled to room temperature and stopped by addition of sodium carbonate (3 mL) and then stirred for 5 mins. Then, the reaction was worked up by transferring the mixture to a 60 mL extraction funnel. The mixture was extracted with DCM (2x) and then the organic layers were combined and dried over Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, filtered over a sintered funnel, and evaporated to dryness. The crude imidazo[1,5-*a*]pyridine was purified by flash chromatography over silica gel using a gradient of 10% EtOAc in Hexanes to 80% EtOAc in Hexanes. The crude was injected using a dry pack of silica gel over a RediSep<sup>®</sup> Rf Gold 40 g column and a flow of 45 mL/min was used. Fractions containing



**342** were concentrated to dryness. It resulted in an orange solid (160.0 mg, 42% Yield). **mp**: 102-103 °C; **Rf**: 0.85 (100% EtOAc); **<sup>1</sup>H NMR** (CDCl<sub>3</sub>, 300 MHz): δ 9.22-9.18 (m, 1H), 7.57 (d, *J* = 0.5 Hz, 1H), 7.55-7.50 (m, 2H), 7.45 (s, 1H), 6.93-6.86 (m, 2H), 6.84-6.78 (m, 1H), 6.47 (dd, *J* = 1.5, 3.5 Hz, 1H); **<sup>13</sup>C NMR** (CDCl<sub>3</sub>, 75 MHz): δ 150.9, 144.8, 140.5, 140.4, 133.2, 128.5, 125.1, 122.1, 121.2, 119.4 (q, *J* = 325 Hz, *J*<sub>C-F</sub>), 118.2, 115.0, 114.3, 112.1, 111.9; **<sup>19</sup>F NMR** (CDCl<sub>3</sub>, 376 MHz): δ -72.9; **FTIR** (cm<sup>-1</sup>) (neat): 2966, 2937, 2922, 2865, 1610, 1569, 1521, 1500, 1459, 1422, 1359, 1317, 1289; **HRMS** (ESI, Pos): calcd for C<sub>15</sub>H<sub>10</sub>N<sub>4</sub>F<sub>3</sub>O<sub>3</sub>S [M+H]<sup>+</sup>: 383.0420 *m/z*, found 383.0411 *m/z*.

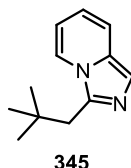


**3-[(E)-2-Phenylethenyl]imidazo[1,5-a]pyridine (343)**: Following the **procedure I**, the crude imidazo[1,5-*a*]pyridine was purified by flash chromatography over silica gel using a gradient of 10% EtOAc in Hexanes to 80% EtOAc in Hexanes. The crude was injected using a dry pack of silica gel over a RediSep<sup>®</sup> Rf Gold 40 g column and a flow of 45 mL/min was used. Fractions containing **343** were concentrated to dryness. It resulted in a yellow solid (211.5 mg, 96% Yield). **mp**: 123-124 °C **Rf**: 0.60 (100% EtOAc); **<sup>1</sup>H NMR** (CDCl<sub>3</sub>, 300 MHz): δ 8.05 (d, *J* = 7.0 Hz, 1H), 7.70 (d, *J* = 16.0 Hz, 1H), 7.60-7.55 (m, 3H), 7.45 (d, *J* = 9.0 Hz, 1H), 7.39 (t, *J* = 7.0 Hz, 2H), 7.31 (d, *J* = 7.5 Hz, 1H), 7.23 (d, *J* = 16.0 Hz, 1H), 6.74 (dd, *J* = 6.5, 9.0 Hz, 1H), 6.66 (app t, *J* = 6.5 Hz, 1H); **<sup>13</sup>C NMR** (CDCl<sub>3</sub>, 75 MHz): δ 136.9, 136.8, 131.4, 130.6, 128.8, 128.0, 126.6, 121.4, 120.7, 118.9, 118.7, 113.3, 112.2; **FTIR** (cm<sup>-1</sup>) (neat): 2972, 2865, 2844, 1593, 1497, 1463, 1355, 1319, 1259, 1234, 1132, 1054; **HRMS** (ESI, Pos): calcd for C<sub>15</sub>H<sub>13</sub>N<sub>2</sub> [M+H]<sup>+</sup>: 221.1073 *m/z*, found 221.1082 *m/z*.

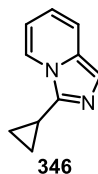


**3-Nonylimidazo[1,5-a]pyridine (344)**: Following the **procedure I**, the crude imidazo[1,5-*a*]pyridine was purified by flash chromatography over silica gel using a gradient of 10% EtOAc in Hexanes to 80% EtOAc in Hexanes. The crude was injected using a dry pack of silica gel over a RediSep<sup>®</sup> Rf Gold 40 g column and a flow of 45 mL/min was used. Fractions containing **344** were concentrated to dryness. It resulted in an orange oil (225.0 mg, 92% Yield). **Rf**: 0.45 (100% EtOAc); **<sup>1</sup>H NMR** (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz): δ 7.73 (d, *J* = 7.0

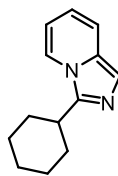
Hz, 1H), 7.41 (d,  $J = 9.0$  Hz, 1H), 7.37 (s, 1H), 6.65 (dd,  $J = 6.5, 9.0$  Hz, 1H), 6.55 (app t,  $J = 6.5$  Hz, 1H), 2.97 (t,  $J = 8.0$  Hz, 2H), 1.87 (qn,  $J = 7.5$  Hz, 2H), 1.48-1.23 (m, 12H), 0.89 (t,  $J = 6.5$  Hz, 3H);  $^{13}\text{C NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 75 MHz):  $\delta$  139.0, 130.3, 120.5, 118.7, 118.3, 117.5, 112.1, 31.9, 29.5 (2), 29.4, 29.3, 26.9, 26.7, 22.7, 14.1; **FTIR** ( $\text{cm}^{-1}$ ) (neat): 2922, 2852, 1464, 1361, 1032; **HRMS** (ESI, Pos): calcd for  $\text{C}_{16}\text{H}_{25}\text{N}_2$   $[\text{M}+\text{H}]^+$ : 245.2012  $m/z$ , found 245.2008  $m/z$ .



**3-(2,2-Dimethylpropyl)imidazo[1,5-*a*]pyridine (345)**: Following the **procedure I**, the crude imidazo[1,5-*a*]pyridine was purified by flash chromatography over silica gel using a gradient of 10% EtOAc in Hexanes to 80% EtOAc in Hexanes. The crude was injected using a dry pack of silica gel over a RediSep<sup>®</sup> Rf Gold 40 g column and a flow of 45 mL/min was used. Fractions containing **345** were concentrated to dryness. It resulted in a red oil (188.1 mg, 99% Yield). **R<sub>f</sub>**: 0.55 (100% EtOAc);  $^1\text{H NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 300 MHz):  $\delta$  7.76 (d,  $J = 7.5$  Hz, 1H), 7.36 (s, 1H), 7.32 (d,  $J = 9.0$  Hz, 1H), 6.55 (dd,  $J = 6.5, 9.0$  Hz, 1H), 6.50 (app t,  $J = 6.5$  Hz, 1H), 2.86 (s, 2H), 0.99 (s, 9H);  $^{13}\text{C NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 75 MHz):  $\delta$  137.7, 130.1, 121.1, 118.7, 118.5, 117.2, 111.9, 39.8, 33.7, 29.7; **FTIR** ( $\text{cm}^{-1}$ ) (neat): 2951, 1865, 1474, 1362, 1326, 1240, 1057, 1020; **HRMS** (ESI, Pos): calcd for  $\text{C}_{12}\text{H}_{17}\text{N}_2$   $[\text{M}+\text{H}]^+$ : 189.1386  $m/z$ , found 189.1391  $m/z$ .

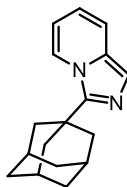


**3-Cyclopropylimidazo[1,5-*a*]pyridine (346)**: Following the **procedure I**, the crude imidazo[1,5-*a*]pyridine was purified by flash chromatography over silica gel using a gradient of 10% EtOAc in Hexanes to 80% EtOAc in Hexanes. The crude was injected using a dry pack of silica gel over a RediSep<sup>®</sup> Rf Gold 40 g column and a flow of 45 mL/min was used. Fractions containing **346** were concentrated to dryness. It resulted in a yellow oil (145.0 mg, 92% Yield). **R<sub>f</sub>**: 0.35 (100% EtOAc);  $^1\text{H NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 300 MHz):  $\delta$  7.92 (d,  $J = 7.0$  Hz, 1H), 7.34 (d,  $J = 9.0$  Hz, 1H), 7.25 (s, 1H), 6.61 (dd,  $J = 6.5, 9.0$  Hz, 1H), 6.50 (app t,  $J = 7.0$  Hz, 1H), 2.03-1.94 (m, 1H), 1.03 (d,  $J = 6.5$  Hz, 4H);  $^{13}\text{C NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 75 MHz):  $\delta$  139.6, 130.5, 120.7, 118.5, 117.9 (2), 112.0, 6.7, 6.0; **FTIR** ( $\text{cm}^{-1}$ ) (neat): 3104, 3007, 2925, 1591, 1509, 1498, 1406, 1365, 1077; **HRMS** (ESI, Pos): calcd for  $\text{C}_{10}\text{H}_{11}\text{N}_2$   $[\text{M}+\text{H}]^+$ : 159.0917  $m/z$ , found 159.0923  $m/z$ .



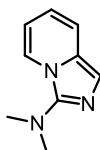
347

**3-Cyclohexylimidazo[1,5-*a*]pyridine (347):** Following the **procedure I**, the crude imidazo[1,5-*a*]pyridine was purified by flash chromatography over silica gel using a gradient of 10% EtOAc in Hexanes to 80% EtOAc in Hexanes. The crude was injected using a dry pack of silica gel over a RediSep<sup>®</sup> Rf Gold 40 g column and a flow of 45 mL/min was used. Fractions containing **347** were concentrated to dryness. It resulted in a red solid (185.0 mg, 93% Yield). **mp:** 90-91 °C; **R<sub>f</sub>:** 0.70 (100% EtOAc); **<sup>1</sup>H NMR** (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz): δ 7.77 (d, *J* = 7.0 Hz, 1H), 7.40 (d, *J* = 9.0 Hz, 1H), 7.36 (s, 1H), 6.63 (dd, *J* = 6.5, 9.0 Hz, 1H), 6.51 (app t, *J* = 6.5 Hz, 1H), 2.97 (tt, *J* = 3.0, 11.5 Hz, 1H), 2.09-2.02 (m, 2H), 1.96-1.90 (m, 2H), 1.84-1.72 (m, 3H), 1.52-1.32 (m, 3H); **<sup>13</sup>C NMR** (CDCl<sub>3</sub>, 75 MHz): δ 142.9, 130.2, 120.5, 118.8, 118.4, 117.5, 111.9, 35.8, 30.8, 26.4, 26.0; **FTIR** (cm<sup>-1</sup>) (neat): 2926, 2848, 1632, 1513, 1474, 1444, 1348, 1329, 1288; **HRMS** (ESI, Pos): calcd for C<sub>13</sub>H<sub>17</sub>N<sub>2</sub> [M+H]<sup>+</sup>: 201.1386 *m/z*, found 201.1384 *m/z*.



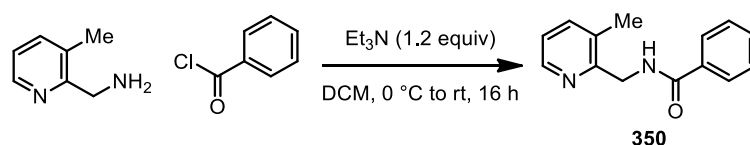
348

**3-(1-Adamantyl)imidazo[1,5-*a*]pyridine (348):** Following the **procedure I**, the crude imidazo[1,5-*a*]pyridine was purified by flash chromatography over silica gel using a gradient of 10% EtOAc in Hexanes to 80% EtOAc in Hexanes. The crude was injected using a dry pack of silica gel over a RediSep<sup>®</sup> Rf Gold 40 g column and a flow of 45 mL/min was used. Fractions containing **348** were concentrated to dryness. It resulted in an orange crystalline solid (175.3 mg, 70% Yield). **mp:** 224-225 °C; **R<sub>f</sub>:** 0.70 (100% EtOAc); **<sup>1</sup>H NMR** (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz): δ 8.20 (d, *J* = 7.0 Hz, 1H), 7.42 (dt, *J* = 1.0, 9.0 Hz, 1H), 7.36 (s, 1H), 6.61 (dd, *J* = 7.0, 9.0 Hz, 1H), 6.47 (dd, *J* = 1.0 Hz, 6.5 Hz, 1H), 2.28 (br d, *J* = 3.0 Hz, 6H), 2.20-2.16 (m, 3H), 1.88-1.86 (m, 6H); **<sup>13</sup>C NMR** (CDCl<sub>3</sub>, 75 MHz): δ 144.9, 131.2, 122.8, 118.8, 117.8, 116.8, 110.9, 39.0, 36.5, 35.6, 28.0; **FTIR** (cm<sup>-1</sup>) (neat): 2972, 2901, 2847, 1452, 1369, 1348, 1310, 1302, 1251, 1032; **HRMS** (ESI, Pos): calcd for C<sub>17</sub>H<sub>21</sub>N<sub>2</sub> [M+H]<sup>+</sup>: 253.1699 *m/z*, found 253.1693 *m/z*.

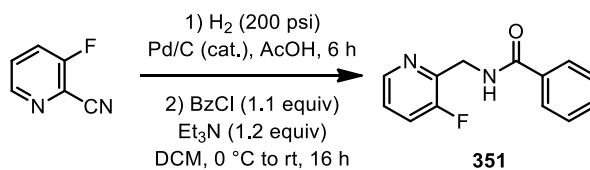


349

***N,N*-Dimethylimidazo[1,5-*a*]pyridin-3-amine (349)**: Following the **procedure I**, the crude imidazo[1,5-*a*]pyridine was purified by flash chromatography over silica gel using a gradient of 30% EtOAc in Hexanes to 100% EtOAc in Hexanes. The crude was injected using a dry pack of silica gel over a RediSep<sup>®</sup> Rf Gold 40 g column and a flow of 45 mL/min was used. Fractions containing **349** were concentrated to dryness. It resulted in a blue oil (111.6 mg, 70% Yield). **R<sub>f</sub>**: 0.50 (100% EtOAc); **<sup>1</sup>H NMR** (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz): δ 7.65 (d, *J* = 7.0 Hz, 1H), 7.25 (d, *J* = 9.0 Hz, 1H), 7.14 (s, 1H), 6.51 (dd, *J* = 6.5, 9.0 Hz, 1H), 6.40 (app t, *J* = 6.5 Hz, 1H), 2.83 (s, 6H); **<sup>13</sup>C NMR** (CDCl<sub>3</sub>, 75 MHz): δ 144.4, 128.1, 120.3, 118.5, 117.3, 115.5, 111.4, 42.3; **FTIR** (cm<sup>-1</sup>) (neat): 3374, 3105, 3040, 2986, 2860, 1630, 1523, 2508, 1441, 1422, 1361, 1318; **HRMS** (ESI, Pos): calcd for C<sub>9</sub>H<sub>12</sub>N<sub>3</sub> [M+H]<sup>+</sup>: 162.1026 *m/z*, found 162.1030 *m/z*.



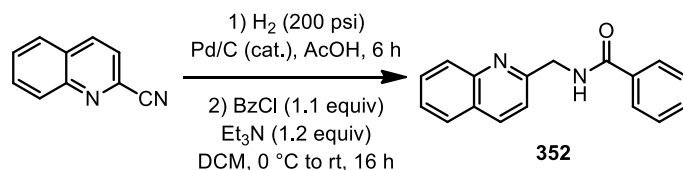
***N*-[(3-Methylpyridin-2-yl)methyl]benzamide (350)**: To a flame-dried 50 mL round bottom flask equipped with a magnetic stir bar was added (3-methyl-2-pyridinyl)methanamine (279 mg, 2.28 mmol, 1.0 equiv). The amine was then diluted with anhydrous DCM (11.4 mL, 0.2 M) and then cooled to 0 °C using an ice/water cooling bath. Then, distilled triethylamine (277 mg, 0.381 mL, 2.74 mmol, 1.2 equiv) was added via syringe followed by benzoyl chloride (353 mg, 0.292 mL, 2.51 mmol, 1.1 equiv). The reaction was then slightly yellow after the addition of the acyl chloride. Then, the reaction was stirred overnight from 0 °C to rt. A TLC of the reaction was taken showing complete conversion to the desired product. The reaction was then quenched by addition of a saturated aqueous solution of Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> and then diluted with DCM (10 mL). The biphasic layers were then transferred to a 125 mL extraction funnel and extracted with DCM (3x). The organic layers were combined and dried over anhydrous Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> and filtered over a sintered funnel. The organic layers were then evaporated to dryness which resulted in a yellow oil. The oil was then directly flashed using a gradient of 50% EtOAc in hexanes to 100% EtOAc eluent over a 24 g Isco Gold column using 35 mL/min flow and injecting the crude on a silica gel precolumn pad. The column was pre-equilibrated with 50% EtOAc in Hexanes. The fractions containing the desired product were combined in a flask and evaporated to dryness. The product (**350**) was recuperated as a beige solid (375 mg, 73% Yield). **mp**: 88-90 °C; **R<sub>f</sub>**: 0.60 (100% EtOAc); **<sup>1</sup>H NMR** (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz): δ 8.44 (d, *J* = 4.0 Hz, 1H), 8.31 (br s, 1H), 7.98-7.94 (m, 2H), 7.56-7.46 (m, 4H), 7.18 (dd, *J* = 5.0, 7.5 Hz, 1H), 4.71 (d, *J* = 4.0 Hz, 2H), 2.37 (s, 3H); **<sup>13</sup>C NMR** (CDCl<sub>3</sub>, 75 MHz): δ 167.3, 153.2, 145.8, 137.8, 134.6, 131.4, 130.8, 128.5, 127.1, 122.3, 42.4, 17.5; **FTIR** (cm<sup>-1</sup>) (neat): 3248, 3066, 2973, 2911, 1650, 1544, 1490, 1403, 1363, 1174, 685; **HRMS** (ESI, Pos): calcd for C<sub>14</sub>H<sub>15</sub>N<sub>2</sub>O [M+H]<sup>+</sup>: 227.1179 *m/z*, found: 227.1184 *m/z*.



***N*-[(3-Fluoropyridin-2-yl)methyl]benzamide (351)**: To a 50 mL round bottom flask equipped with a stirring bar was added 3-fluoro-2-pyridinecarbonitrile (1.027g, 8.33 mmol, 1.0 equiv). The nitrile was dissolved in glacial acetic acid (30 mL) and then palladium on carbon 10%w/w dry (250 mg, 0.23 mmol, 0.028 equiv) was added. The flask was capped with a rubber septum with a needle pierced through. The reaction flask was then deposited in a stainless steel autoclave and made stable with cotton. The autoclave was then sealed and filled with pressurized hydrogen (with 2 purges) at 200 psi. The autoclave was then secured on a stirring plate and the reaction was stirred for 6 hours at rt. The autoclave was then purged with air by depressurizing slowly the container. When the autoclave reached 1 atm, the container was opened and the flask was taken out. The black suspension was then filtered on a pad of Celite<sup>®</sup> and the pad was washed thoroughly with EtOAc. The filtrate was then evaporated to dryness. The residue was then dissolved with EtOAc and was carefully quenched using a saturated aqueous solution of Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> to pH ~ 10-11. The biphasic layers were transferred to a 125 mL extraction funnel and separated. The aqueous layer was extracted with EtOAc (4x). The organic layers were combined, dried over anhydrous Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, and evaporated to dryness. It resulted in a yellow oil which was directly taken to the next step without purification (crude mass = 900 mg).

To a flame-dried 100 mL round bottom flask equipped with a magnetic stir bar was added the amine (900 mg, 7.14 mmol, 1.0 equiv). The amine was then diluted with anhydrous DCM (36 mL, 0.2 M) and then cooled to 0 °C using an ice/water cooling bath. Then, distilled triethylamine (866 mg, 1.19 mL, 8.56 mmol, 1.2 equiv) was added via syringe followed by benzoyl chloride (1.13 g, 0.912 mL, 7.85 mmol, 1.1 equiv). The reaction was then pink-red after the addition of the acyl chloride. Then, the reaction was stirred overnight from 0 °C to rt. A TLC of the reaction was taken showing complete conversion to the desired product. The reaction was then quenched by addition of a saturated aqueous solution of Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> and then diluted with DCM (10 mL). The biphasic layers were then transferred to a 125 mL extraction funnel and extracted with DCM (3x). The organic layers were combined and dried over anhydrous Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> and filtered over a sintered funnel. The organic layers were then evaporated to dryness which resulted in a red oil. The oil was then directly flashed using a gradient of 50% EtOAc in hexanes to 100% EtOAc eluent over a 40 g Grace column using 45 mL/min flow and injecting the crude on a silica gel precolumn pad. The column was pre-equilibrated with 50% EtOAc in Hexanes. The fractions containing the desired product were combined in a flask and evaporated to dryness. The product (**351**) was recuperated as a white solid (456 mg, 24% Yield over 2 steps). **mp**: 96-96 °C; **R<sub>f</sub>**: 0.55 (100% EtOAc); **<sup>1</sup>H NMR** (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz): δ 8.29-8.27 (m, 1H), 7.89 (br s, 1H), 7.85-7.81 (m, 2H), 7.43-7.27 (m, 4H), 7.18-7.13 (m, 1H), 4.75-4.73 (m, *J* = 2H);

$^{13}\text{C}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ , 100 MHz):  $\delta$  167.3, 156.9 (d,  $J = 341.5$  Hz,  $J_{\text{C-F}}$ ), 144.5, 144.4 (d,  $J = 14.0$  Hz,  $J_{\text{C-F}}$ ), 134.2, 131.4, 128.4, 127.1, 123.7 (d,  $J = 5.0$  Hz,  $J_{\text{C-F}}$ ), 122.8 (d,  $J = 24.0$  Hz,  $J_{\text{C-F}}$ ), 39.3;  $^{19}\text{F}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ , 376 MHz):  $\delta$  -125.9; FTIR ( $\text{cm}^{-1}$ ) (neat): 3389, 3298, 2056, 1632, 1536, 1504, 1478, 1392, 1339, 1289, 1234, 1211, 1139; HRMS (ESI, Pos): calcd for  $\text{C}_{13}\text{H}_{12}\text{N}_2\text{O}$   $[\text{M}+\text{H}]^+$ : 231.0928  $m/z$ , found: 231.0935  $m/z$ .

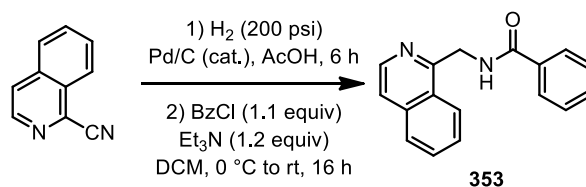


***N*-(Quinolin-2-ylmethyl)benzamide (352)**:<sup>129</sup> To a 50 mL round bottom flask equipped with a stirring bar was added 2-quinolinecarbonitrile (1.53 g, 9.923 mmol, 1.0 equiv). The nitrile was dissolved in glacial acetic acid (30 mL) and then palladium on carbon 10%w/w dry (210 mg, 0.198 mmol, 0.020 equiv) was added. The flask was capped with a rubber septum with a needle pierced through. The reaction flask was then deposited in a stainless steel autoclave and made stable with cotton. The autoclave was then sealed and filled with pressurized hydrogen (with 2 purges) at 200 psi. The autoclave was then secured on a stirring plate and the reaction was stirred for 6 hours at rt. The autoclave was then purged with air by depressurizing slowly the container. When the autoclave reached 1 atm, the container was opened and the flask was taken out. The black suspension was then filtered on a pad of Celite® and the pad was washed thoroughly with EtOAc. The filtrate was then evaporated to dryness. The residue was then dissolved with EtOAc and was carefully quenched using a saturated aqueous solution of  $\text{Na}_2\text{CO}_3$  to pH ~ 10-11. The biphasic layers were transferred to a 125 mL extraction funnel and separated. The aqueous layer was extracted with EtOAc (4x). The organic layers were combined, dried over anhydrous  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , and evaporated to dryness. It resulted in a orange/yellow oil which was pure enough to be taken directly to the next step without purification (724 mg, 46% Yield). **Rf**: 0.20 (10% MeOH in EtOAc);  $^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ , 300 MHz):  $\delta$  8.13 (d,  $J = 6.5$  Hz, 1H), 8.08 (d,  $J = 6.5$  Hz, 1H), 7.82 (dd,  $J = 0.5, 6.0$  Hz, 1H), 7.73 (dd,  $J = 1.0, 5.0$  Hz, 1H), 7.53 (dd,  $J = 1.0, 5.5$  Hz, 1H), 7.42 (d,  $J = 6.5$  Hz, 1H), 4.20 (s, 2H), 1.89 (br s, 2H). Product corresponds to literature characterization data.<sup>128a</sup>

To a flame-dried 100 mL round bottom flask equipped with a magnetic stir bar was added quinolin-2-ylmethanamine (724 mg, 4.58 mmol, 1.0 equiv). The amine was then diluted with anhydrous DCM (22.9 mL, 0.2 M) and then cooled to 0 °C using an ice/water cooling bath. Then, distilled triethylamine (556 mg, 0.763 mL, 5.49 mmol, 1.2 equiv) was added via syringe followed by benzoyl chloride (708 mg, 0.585 mL, 5.03 mmol, 1.1 equiv). The reaction was then orange after the addition of the acyl chloride. Then, the reaction was

<sup>129</sup> (a) For characterization data, see: Comba, P.; Lang, C.; Lopez de Laorden, C.; Muruganantham, A.; Rajaraman, G.; Wadepohl, H.; Zajaczkowski, M. *Chem.-Eur. J.* **2008**, *14*, 5313-5328. (b) Molander, G. A.; Hiebel, M.-A. *Org. Lett.* **2010**, *12*, 4876-4879.

stirred overnight from 0 °C to rt. A TLC of the reaction was taken showing complete conversion to the desired product. The reaction was then quenched by addition of a saturated aqueous solution of Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> and then diluted with DCM (10 mL). The biphasic layers were then transferred to a 125 mL extraction funnel and extracted with DCM (3x). The organic layers were combined and dried over anhydrous Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> and filtered over a sintered funnel. The organic layers were then evaporated to dryness which resulted in a red oil. The oil was then directly flashed using a gradient of 50% EtOAc in hexanes to 100% EtOAc eluent over a 40 g Grace column using 45 mL/min flow and injecting the crude on a silica gel precolumn pad. The column was pre-equilibrated with 50% EtOAc in Hexanes. The fractions containing the desired product were combined in a flask and evaporated to dryness. It resulted in an orange solid which corresponded to pure **352** (1.01 g, 84% Yield). **mp**: 120-121 °C, *litt.*<sup>128b</sup> 123-124 °C; **R<sub>f</sub>**: 0.60 (100% EtOAc); **<sup>1</sup>H NMR** (CDCl<sub>3</sub>, 300 MHz): δ 8.17 (d, *J* = 8.5 Hz, 1H), 8.11 (d, *J* = 8.5 Hz, 1H), 8.04 (br s, 1H), 7.99-7.94 (m, 2H), 7.84 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 7.75 (dd, *J* = 1.5, 7.0 Hz, 1H), 7.59-7.47 (m, 4H), 7.42 (d, *J* = 8.5 Hz, 1H), 4.96 (d, *J* = 4.5 Hz, 2H); **<sup>13</sup>C NMR** (CDCl<sub>3</sub>, 75 MHz): δ 167.4, 156.0, 147.2, 137.0, 134.5, 131.5, 129.8, 128.9, 128.6, 127.7, 127.4, 127.1, 126.5, 120.1, 45.2; **FTIR** (cm<sup>-1</sup>) (neat): 3389, 3298, 2056, 1632, 1536, 1504, 1478, 1392, 1339, 1289, 1234, 1211, 1139; **HRMS** (ESI, Pos): *calcd* for C<sub>17</sub>H<sub>15</sub>N<sub>2</sub>O [M+H]<sup>+</sup>: 263.1179 *m/z*, *found*: 263.1185 *m/z*.

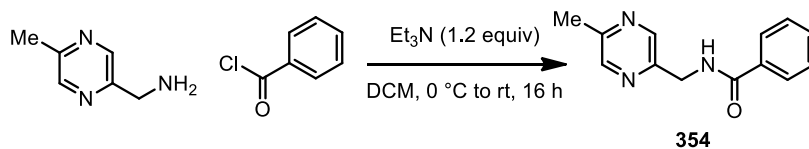


***N*-(Isoquinolin-1-ylmethyl)benzamide (353)**.<sup>130</sup> To a 50 mL round bottom flask equipped with a stirring bar was added 1-isoquinolinecarbonitrile (1.31 g, 8.497 mmol, 1.0 equiv). The nitrile was dissolved in glacial acetic acid (30 mL) and then palladium on carbon 10%w/w dry (206 mg, 0.196 mmol, 0.023 equiv) was added. The flask was capped with a rubber septum with a needle pierced through. The reaction flask was then deposited in a stainless steel autoclave and made stable with cotton. The autoclave was then sealed and filled with pressurized hydrogen (with 2 purges) at 200 psi. The autoclave was then secured on a stirring plate and the reaction was stirred for 6 hours at rt. The autoclave was then purged with air by depressurizing slowly the container. When the autoclave reached 1 atm, the container was opened and the flask was taken out. The black suspension was then filtered on a pad of Celite ® and the pad was washed thoroughly with EtOAc. The filtrate was then evaporated to dryness. The residue was then dissolved with EtOAc and was carefully quenched using a saturated aqueous solution of Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> to pH ~ 10-11. The biphasic layers were transferred to a 125 mL extraction funnel and separated. The aqueous

<sup>130</sup> (a) For characterization data, see: (a) Jordan, B. K.; Stanovnik, B.; Tišler, M. *Heterocycles* **1992**, *33*, 657-671. (b) Mikata, Y.; Kawata, K.; Iwatsuki, S.; Konno, H. *Inorg. Chem.* **2012**, *51*, 1859-1865.

layer was extracted with EtOAc (4x). The organic layers were combined, dried over anhydrous Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, and evaporated to dryness. It resulted in a red/orange oil which was pure enough to be taken directly to the next step without purification (1.15 g, 85% Yield). **Rf**: 0.25 (10% MeOH in EtOAc); **<sup>1</sup>H NMR** (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz): δ 8.46 (d, *J* = 6.0 Hz, 1H), 8.10 (d, *J* = 9.0 Hz, 1H), 7.82 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 7.70-7.65 (m, 1H), 7.63-7.57 (m, 1H), 7.54 (d, *J* = 6.0 Hz, 1H), 4.50 (s, 2H), 2.49 (br s, 1H); **<sup>13</sup>C NMR** (CDCl<sub>3</sub>, 75 MHz): δ 159.9, 141.2, 135.7, 129.7, 127.1, 127.0, 125.7, 123.8, 119.6, 44.6; **FTIR** (cm<sup>-1</sup>) (neat): 3191, 3051, 3010, 2926, 2854, 1663, 1638, 1584, 1556, 1459, 1380, 1341; **HRMS** (ESI, Pos): C<sub>10</sub>H<sub>11</sub>N<sub>2</sub> [M+H]<sup>+</sup>: 159.0917 *m/z*, found: 159.0914 *m/z*.

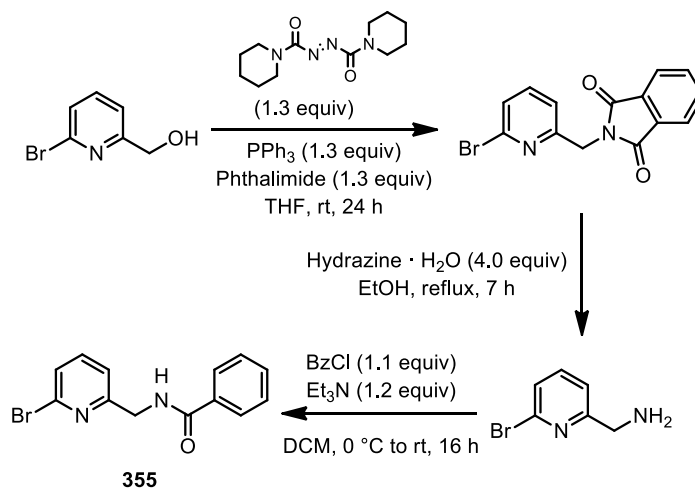
To a flame-dried 125 mL round bottom flask equipped with a magnetic stir bar was added isoquinolin-1-ylmethanamine (875 mg, 5.53 mmol, 1.0 equiv). The amine was then diluted with anhydrous DCM (27.7 mL, 0.2 M) and then cooled to 0 °C using an ice/water cooling bath. Then, distilled triethylamine (672 mg, 0.922 mL, 6.64 mmol, 1.2 equiv) was added via syringe followed by benzoyl chloride (855 mg, 0.707 mL, 6.08 mmol, 1.1 equiv). The reaction was then red/brown after the addition of the acyl chloride. Then, the reaction was stirred overnight from 0 °C to rt. A TLC of the reaction was taken showing complete conversion to the desired product. The reaction was then quenched by addition of a saturated aqueous solution of Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> and then diluted with DCM (10 mL). The biphasic layers were then transferred to a 125 mL extraction funnel and extracted with DCM (3x). The organic layers were combined and dried over anhydrous Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> and filtered over a sintered funnel. The organic layers were then evaporated to dryness which resulted in a red oil. The oil was then directly flashed using a gradient of 50% EtOAc in hexanes to 100% EtOAc eluent over a 40 g Grace column using 45 mL/min flow and injecting the crude on a silica gel precolumn pad. The column was pre-equilibrated with 50% EtOAc in Hexanes. The fractions containing the desired product were combined in a flask and evaporated to dryness. It resulted in a red solid which corresponded to pure **353** (696 mg, 48% Yield). **mp**: 115-116 °C, litt.<sup>130</sup> 121-123 °C; **Rf**: 0.60 (100% EtOAc); **<sup>1</sup>H NMR** (CDCl<sub>3</sub>, 300 MHz): δ 8.47 (d, *J* = 6.0 Hz, 1H), 8.43 (br s, 1H), 8.18 (d, *J* = 8.5 Hz, 1H), 8.02-7.98 (m, 2H), 7.88 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 7.77-7.65 (m, 2H), 7.63 (d, *J* = 6.0 Hz, 1H), 7.57-7.47 (m, 3H), 5.27 (d, *J* = 4.0 Hz, 2H); **<sup>13</sup>C NMR** (CDCl<sub>3</sub>, 75 MHz): δ 167.3, 154.3, 140.9, 136.0, 34.6, 131.4, 130.5, 128.6, 127.9, 127.4, 127.2, 125.9, 123.8, 120.5, 42.4; **FTIR** (cm<sup>-1</sup>) (neat): 3389, 3057, 1647, 1510, 1477, 1392, 1366, 827; **HRMS** (ESI, Pos): calcd for C<sub>17</sub>H<sub>15</sub>N<sub>2</sub>O [M+H]<sup>+</sup>: 263.1179 *m/z*, found: 263.1187 *m/z*.



**N-[(5-Methylpyrazin-2-yl)methyl]benzamide (354)**: To a flame-dried 50 mL round bottom flask equipped with a magnetic stir bar was added (5-methylpyrazin-2-yl)methanamine (627 mg, 5.09 mmol, 1.0 equiv). The amine was then diluted with



anhydrous DCM (25 mL, 0.2 M) and then cooled to 0 °C using an ice/water cooling bath. Then, distilled triethylamine (618 mg, 0.850 mL, 6.11 mmol, 1.2 equiv) was added via syringe followed by benzoyl chloride (787 mg, 0.650 mL, 5.60 mmol, 1.1 equiv). The reaction was then slightly red after the addition of the acyl chloride. Then, the reaction was stirred overnight from 0 °C to rt. A TLC of the reaction was taken showing complete conversion to the desired product. The reaction was then quenched by addition of a saturated aqueous solution of Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> and then diluted with DCM (10 mL). The biphasic layers were then transferred to a 125 mL extraction funnel and extracted with DCM (3x). The organic layers were combined and dried over anhydrous Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> and filtered over a sintered funnel. The organic layers were then evaporated to dryness which resulted in a red solid. The solid was then directly flashed using a gradient of 50% EtOAc in hexanes to 100% EtOAc eluent over a 40 g Grace column using 45 mL/min flow and injecting the crude on a silica gel precolumn pad. The column was pre-equilibrated with 50% EtOAc in Hexanes. The fractions containing the desired product were combined in a flask and evaporated to dryness. The product (**354**) was recuperated as a yellow solid (0.970 g, 84% Yield). **mp**: 100-101 °C; **R<sub>f</sub>**: 0.60 (100% EtOAc); **<sup>1</sup>H NMR** (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz): δ 8.58 (s, 1H), 8.42 (s, 1H), 7.86 (d, *J* = 8.0 Hz, 2H), 7.54-7.45 (m, 3H), 7.27 (br s, 1H), 4.79 (d, *J* = 5.0 Hz, 2H), 2.59 (s, 3H); **<sup>13</sup>C NMR** (CDCl<sub>3</sub>, 75 MHz): δ 167.5, 152.7, 148.9, 143.4, 142.9, 134.1, 131.7, 128.6, 127.0, 42.4, 21.3; **FTIR** (cm<sup>-1</sup>) (neat): 3263, 3058, 2938, 1655, 1538, 1486, 1303, 1286; **HRMS** (ESI, Pos): calcd for C<sub>13</sub>H<sub>14</sub>N<sub>3</sub>O [M+H]<sup>+</sup>: 228.1131 *m/z*, found: 228.1139 *m/z*.



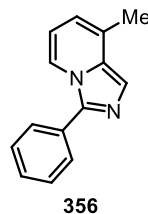
***N*-[(6-Bromopyridin-2-yl)methyl]benzamide (355)**.<sup>131</sup> To a flame-dried 125 mL round bottom flask equipped with a magnetic stirbar and a rubber septum was added 2-bromo-6-hydroxymethylpyridine (2.30 g, 12.23 mmol, 1.0 equiv). The alcohol was diluted with anhydrous THF (122.3 mL, 0.1 M) and then 1,1'-(azodicarbonyl)dipiperidine (4.012 g,

<sup>131</sup> (a) For literature characterization data and procedures, see: Pitts, W. J.; Kempson, J.; Guo, J.; Das, J.; Langevine, C. M.; Spergel, S. H.; Watterson, S. H. U.S. 7737279, 2010. (b) Liang, J.; Zhang, J.; Zhu, L.; Durandin, A.; Young, V. G., Jr.; Geacintov, N.; Canary, J. W. *Inorg. Chem.* **2009**, *23*, 11196-11208.

15.90 mmol, 1.3 equiv) was added. The orange solution was then stirred at rt for 2 minutes. Then, triphenylphosphine (4.17 g, 1590 mmol, 1.3 equiv) and phthalimide (2.34 g, 15.90 mmol, 1.3 equiv) were added successively. The reaction was then stirred for 24 hours at rt (the solution was clear and orange). The reaction was then cooled to 0 °C and a solid precipitate was formed. The cooled suspension was then filtrated on a Buchner filter and the cake was washed thoroughly with cold THF. The filtrate was then evaporated to dryness on a rotavap. The residue was then quenched by addition of a saturated solution of NaHCO<sub>3</sub> (30 mL) and the residue was diluted with EtOAc (100 mL). The biphasic layers were then transferred to a 250 mL extraction funnel and the aqueous layer was then extracted with EtOAc (3x). The organic layers were combined and dried over anhydrous Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, filtered over sintered funnel and evaporated to dryness. The residue was then flashed using a gradient of 30% EtOAc to 100% EtOAc using a 120 g Reveleris Grace column while using a drypack to inject the crude mixture. The fractions containing the pure product were combined and evaporated to dryness. 2-[(6-Bromopyridin-2-yl)methyl]-2,3-dihydro-1H-isoindole-1,3-dione was recuperated as a crystalline white solid (3.24 g, 84% Yield). **mp**: 118-119 °C; **R<sub>f</sub>**: 0.60 (60% EtOAc in Hexanes); **<sup>1</sup>H NMR** (CDCl<sub>3</sub>, 500 MHz): δ 7.92-7.91 (m, 2H), 7.78-7.76 (m, 2H), 7.50 (t, *J* = 7.5 Hz, 1H), 7.38 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 7.18 (d, *J* = 7.5 Hz, 1H), 5.01 (s, 2H); **<sup>13</sup>C NMR** (CDCl<sub>3</sub>, 125 MHz): δ 167.9, 156.9, 141.9, 139.0, 134.2, 132.1, 127.0, 123.6, 119.9, 42.5; **FTIR** (cm<sup>-1</sup>) (neat): 2972, 2922, 2865, 2843, 1700, 1585, 1557, 1470, 1438, 1422, 1388, 1346; **HRMS** (ESI, Pos): calcd for C<sub>14</sub>H<sub>10</sub>N<sub>2</sub>O<sub>2</sub>Br [M+H]<sup>+</sup>: 316.9926 *m/z*, found 316.9910 *m/z*.

A suspension of 2-[(6-bromopyridin-2-yl)methyl]-2,3-dihydro-1H-isoindole-1,3-dione (2.5 g, 7.88 mmol, 1.0 equiv) in absolute ethanol (78 mL, 0.1 M) was charged in a 250 mL round bottom flask equipped with a magnetic stirbar and a condenser and heated to reflux until complete dissolution (around 15 min). To the homogeneous solution was added hydrazine monohydrate (1.58 g, 1.53 mL, 31.53 mmol, 4.0 equiv). Within a minute, the reaction mixture became yellow. The reaction mixture was heated for 3 hours during which time the mixture solidified into a white thick suspension. An additional 50 mL of ethanol was added, and the mixture was kept stirring for an extra 2 hours. The reaction was cooled down to rt and then to 0 °C to precipitate the hydrazine/phthalimide adduct which crashed in solution. The precipitate was filtered on a Buchner. The precipitate was washed well with absolute ethanol, and the filtrate was partially concentrated. There were still some solids in suspension and it was filtrated again with cold EtOH. The filtrated was concentrated to dryness which resulted in a yellow gummy solid. By NMR, the product was clean and 6-bromopyridin-2-yl)methanamine could be carried over the next step without further purification (1.30 g, 88% Yield). **R<sub>f</sub>**: 0.25 (3% MeOH in EtOAc); **<sup>1</sup>H NMR** (CDCl<sub>3</sub>, 500 MHz): δ 7.57-7.50 (m, 1H), 7.40-7.35 (m, 1H), 7.31-7.27 (m, 1H), 3.98 (br s, 2H), 1.73 (br s, 2H); **<sup>13</sup>C NMR** (CDCl<sub>3</sub>, 75 MHz): δ 163.8, 141.8, 138.9, 126.2, 120.0, 47.4; **FTIR** (cm<sup>-1</sup>) (neat): 3367, 3297, 2921, 2865, 1582, 1554, 1434, 1407, 1161, 1117; **HRMS** (ESI, Pos): calcd for C<sub>6</sub>H<sub>8</sub>N<sub>2</sub>Br [M+H]<sup>+</sup>: 186.9871 *m/z*, found: 186.9861 *m/z*.

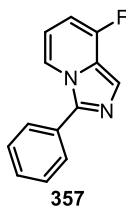
To a flame-dried 100 mL round bottom flask equipped with a magnetic stir bar was added (6-bromopyridin-2-yl)methanamine (1.3 g, 6.95 mmol, 1.0 equiv). The amine was then diluted with anhydrous DCM (34.8 mL, 0.2 M) and then cooled to 0 °C using an ice/water cooling bath. Then, distilled triethylamine (844 mg, 1.16 mL, 8.34 mmol, 1.2 equiv) was added via syringe followed by benzoyl chloride (1.08 g, 0.89 mL, 7.65 mmol, 1.1 equiv). The reaction was then green/brown after the addition of the acyl chloride. Then, the reaction was stirred overnight from 0 °C to rt. A TLC of the reaction was taken showing complete conversion to the desired product. The reaction was then quenched by addition of a saturated aqueous solution of Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> and then diluted with DCM (10 mL). The biphasic layers were then transferred to a 125 mL extraction funnel and extracted with DCM (3x). The organic layers were combined and dried over anhydrous Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> and filtered over a sintered funnel. The organic layers were then evaporated to dryness which resulted in a brown oil. The oil was then directly flashed using a gradient of 50% EtOAc in hexanes to 100% EtOAc eluent over a 40 g Grace column using 45 mL/min flow and injecting the crude on a silica gel precolumn pad. The column was pre-equilibrated with 50% EtOAc in Hexanes. The fractions containing the desired product were combined in a flask and evaporated to dryness. It resulted in a white crystalline solid which corresponded to pure **355** (1.88 g, 93% Yield). **mp**: 130-131 °C; **R<sub>f</sub>**: 0.80 (100% EtOAc); **<sup>1</sup>H NMR** (CDCl<sub>3</sub>, 300 MHz): δ 7.87-7.81 (m, 2H), 7.55-7.29 (m, 7H), 4.71 (d, *J* = 5.5 Hz, 2H); **<sup>13</sup>C NMR** (CDCl<sub>3</sub>, 75 MHz): δ 167.5, 158.4, 141.6, 139.2, 134.0, 131.7, 128.6, 127.1, 126.8, 121.1, 44.5; **FTIR** (cm<sup>-1</sup>) (neat): 3283, 2935, 1637, 1577, 1537, 1400, 1344, 1307, 1269; **HRMS** (ESI, Pos): calcd for C<sub>13</sub>H<sub>12</sub>N<sub>2</sub>BrO [M+H]<sup>+</sup>: 291.0128 *m/z*, found: 291.0136 *m/z*.



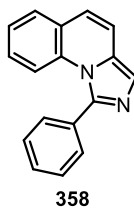
**8-Methyl-3-phenylimidazo[1,5-*a*]pyridine (356)**:<sup>132</sup> Following the **procedure I**, the crude imidazo[1,5-*a*]pyridine was purified by flash chromatography over silica gel using a gradient of 10% EtOAc in Hexanes to 80% EtOAc in Hexanes. The crude was injected using a dry pack of silica gel over a RediSep<sup>®</sup> Rf Gold 40 g column and a flow of 45 mL/min was used. Fractions containing **356** were concentrated to dryness. It resulted in a beige solid (172.0 mg, 83% Yield). **mp**: 85-86 °C, litt.<sup>132</sup> 92-94 °C **R<sub>f</sub>**: 0.65 (100% EtOAc); **<sup>1</sup>H NMR** (CDCl<sub>3</sub>, 300 MHz): δ 8.09-8.04 (m, 1H), 7.75-7.69 (m, 2H), 7.46-7.41 (m, 3H), 7.37-7.31 (m, 1H), 6.46-6.40 (m, 2H), 2.38 (s, 3H); **<sup>13</sup>C NMR** (CDCl<sub>3</sub>, 75 MHz): δ 138.8, 132.9, 130.7, 128.9, 128.7, 128.5, 128.0, 119.4, 119.3, 117.7, 113.2, 17.8; **FTIR** (cm<sup>-1</sup>)

<sup>132</sup> (a) For literature characterization data, see: Egner, U.; Gerbling, K. P.; Hoyer, G.-A.; Krüger, G.; Wegner, P. *Pestic. Sci.* **1996**, *47*, 145-158.

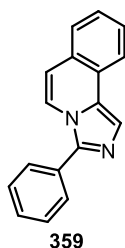
(neat): 3053, 2982, 2920, 2863, 1602, 1583, 1512, 1454, 1440, 1382, 1309, 1279, 1204;  
**HRMS** (ESI, Pos): calcd for  $C_{14}H_{13}N_2$   $[M+H]^+$ : 209.1073  $m/z$ , found 209.1080  $m/z$ .



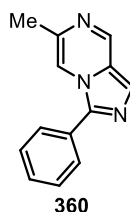
**8-Fluoro-3-phenylimidazo[1,5-*a*]pyridine (357)**: Following the **procedure I**, the crude imidazo[1,5-*a*]pyridine was purified by flash chromatography over silica gel using a gradient of 10% EtOAc in Hexanes to 80% EtOAc in Hexanes. The crude was injected using a dry pack of silica gel over a RediSep<sup>®</sup> Rf Gold 40 g column and a flow of 45 mL/min was used. Fractions containing **357** were concentrated to dryness. It resulted in a pink solid (180.0 mg, 85% Yield). **mp**: 93-94 °C; **R<sub>f</sub>**: 0.70 (100% EtOAc); **<sup>1</sup>H NMR** (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz): δ 8.08 (d,  $J = 7.0$  Hz, 1H), 7.83-7.79 (m, 2H), 7.72 (s, 1H), 7.58-7.53 (m, 2H), 7.50-7.46 (m, 1H), 6.55-6.50 (m, 1H), 6.42 (dd,  $J = 7.0, 10.0$  Hz, 1H); **<sup>13</sup>C NMR** (CDCl<sub>3</sub>, 100 MHz): δ 153.6 (d,  $J = 250$  Hz,  $J_{C-F}$ ), 139.7, 129.7, 128.7 (2), 127.7, 124.5 (d,  $J = 15.0$  Hz,  $J_{C-F}$ ), 118.4 (d,  $J = 4.0$  Hz,  $J_{C-F}$ ), 117.5 (d,  $J = 4.5$  Hz,  $J_{C-F}$ ), 112.0 (d,  $J = 7.0$  Hz,  $J_{C-F}$ ), 100.4 (d,  $J = 17.1$  Hz,  $J_{C-F}$ ); **<sup>19</sup>F NMR** (CDCl<sub>3</sub>, 376 MHz): δ -123.3; **FTIR** (cm<sup>-1</sup>) (neat): 3083, 3052, 2935, 1557, 1511, 1457, 1444, 1377, 1364, 1315, 1298, 1242, 1184; **HRMS** (ESI, Pos): calcd for  $C_{13}H_{10}N_2F$   $[M+H]^+$ : 213.0823  $m/z$ , found 213.0827  $m/z$ .



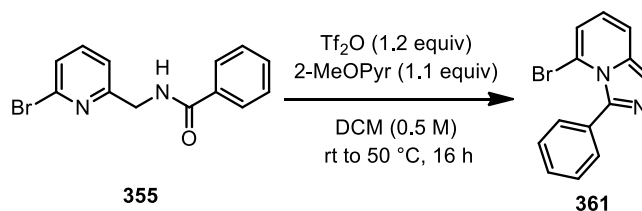
**1-Phenylimidazo[1,5-*a*]quinoline (358)**:<sup>128</sup> Following the **procedure I**, the crude imidazo[1,5-*a*]quinoline was purified by flash chromatography over silica gel using a gradient of 10% EtOAc in Hexanes to 80% EtOAc in Hexanes. The crude was injected using a dry pack of silica gel over a RediSep<sup>®</sup> Rf Gold 40 g column and a flow of 45 mL/min was used. Fractions containing **358** were concentrated to dryness. It resulted in an orange solid (187.2 mg, 77% Yield). **mp**: 104-105 °C, litt:<sup>128</sup> 112-113 °C; **R<sub>f</sub>**: 0.65 (100% EtOAc); **<sup>1</sup>H NMR** (CDCl<sub>3</sub>, 300 MHz): δ 7.70-7.59 (m, 3H), 7.57-7.49 (m, 5H), 7.34-7.26 (m, 2H), 7.20-7.14 (m, 1H), 7.01 (d,  $J = 9.5$  Hz, 1H); **<sup>13</sup>C NMR** (CDCl<sub>3</sub>, 75 MHz): δ 142.4, 133.9, 132.4, 130.6, 129.6, 129.3, 128.8, 128.6, 127.3, 125.6, 125.1, 122.5, 121.4, 117.4, 117.2; **FTIR** (cm<sup>-1</sup>) (neat): 3074, 3046, 2922, 2865, 1746, 1682, 1553, 1507, 1455, 1446, 1372, 1304, 1254; **HRMS** (ESI, Pos): calcd for  $C_{17}H_{13}N_2$   $[M+H]^+$ : 245.1073  $m/z$ , found 245.1076  $m/z$ .



**3-Phenylimidazo[1,5-*a*]isoquinoline (359):**<sup>128</sup> Following the **procedure I**, the crude imidazo[1,5-*a*]isoquinoline was purified by flash chromatography over silica gel using a gradient of 10% EtOAc in Hexanes to 80% EtOAc in Hexanes. The crude was injected using a dry pack of silica gel over a RediSep<sup>®</sup> Rf Gold 40 g column and a flow of 45 mL/min was used. Fractions containing **359** were concentrated to dryness. It resulted in an orange solid (184.4 mg, 76% Yield). **mp**: 162-163 °C, *litt.*<sup>128</sup> 137-139 °C; **R<sub>f</sub>**: 0.65 (100% EtOAc); **<sup>1</sup>H NMR** (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz): δ 8.08 (d, *J* = 7.5 Hz, 1H), 8.05 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 7.97 (s, 1H), 7.85-7.80 (m, 2H), 7.62-7.53 (m, 4H), 7.52-7.43 (m, 2H), 6.82 (d, *J* = 7.5 Hz, 1H); **<sup>13</sup>C NMR** (CDCl<sub>3</sub>, 75 MHz): δ 141.1, 130.2, 129.4, 129.0, 128.9, 128.4 (2), 127.0 (3), 125.1, 122.5, 120.8, 120.7, 113.9; **FTIR** (cm<sup>-1</sup>) (neat): 2972, 2865, 2844, 1461, 1449, 1368, 1279, 1133, 1055; **HRMS** (ESI, Pos): calcd for C<sub>17</sub>H<sub>13</sub>N<sub>2</sub> [M+H]<sup>+</sup>: 245.1073 *m/z*, found 245.1081 *m/z*.

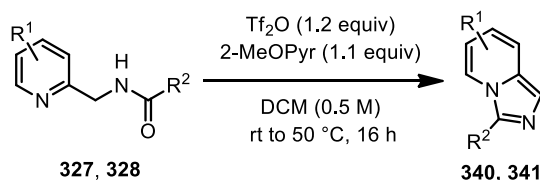


**6-Methyl-3-phenylimidazo[1,5-*a*]pyrazine (360):** Following the **procedure I**, the crude imidazo[1,5-*a*]pyrazine was purified by flash chromatography over silica gel using a gradient of 10% EtOAc in Hexanes to 80% EtOAc in Hexanes. The crude was injected using a dry pack of silica gel over a RediSep<sup>®</sup> Rf Gold 40 g column and a flow of 45 mL/min was used. Fractions containing **360** were concentrated to dryness. It resulted in a beige oil (180.0 mg, 86% Yield). **R<sub>f</sub>**: 0.20 (100% EtOAc); **<sup>1</sup>H NMR** (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz): δ 8.97 (d, *J* = 1.0 Hz, 1H), 7.94 (s, 1H), 7.90 (d, *J* = 1.0 Hz, 1H), 7.61-7.45 (m, 3H), 2.45 (s, 3H); **<sup>13</sup>C NMR** (CDCl<sub>3</sub>, 100 MHz): δ 145.5, 137.8, 129.3, 129.1, 128.5, 127.9, 127.1, 126.4, 125.3, 110.3, 21.0; **FTIR** (cm<sup>-1</sup>) (neat): 3074, 3046, 2922, 2865, 1746, 1682, 1553, 1507, 1455, 1446, 1372, 1304, 1254; **HRMS** (ESI, Pos): calcd for C<sub>13</sub>H<sub>12</sub>N<sub>3</sub> [M+H]<sup>+</sup>: 210.1026 *m/z*, found 210.1032 *m/z*.



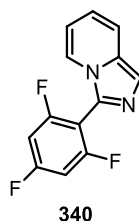
**5-Bromo-3-phenylimidazo[1,5-*a*]pyridine (361):** To a flame-dried 5 mL microwave vial (Biotage ® 2-5 mL) equipped with a magnetic stir bar was added *N*-[(6-bromopyridin-2-yl)methyl]benzamide **355** (290.0 mg, 1.0 mmol, 1.0 equiv). The vial was capped with a Teflon microwave cap (Biotage ® with aluminum o-ring). The amide was diluted with anhydrous DCM (2.0 mL, 0.50 M). Then, distilled 2-methoxypyridine<sup>127</sup> (2-MeOPyr) (120 mg, 115  $\mu$ L, 1.1 mmol, 1.1 equiv) was added via syringe. Then, triflic anhydride (338.3 mg, 200  $\mu$ L, 1.2 mmol, 1.2 equiv) was added over 2 minutes via syringe at room temperature. The reaction turned red and was exothermic when the anhydride was added. Then, the reaction was slowly heated to 50 °C using an oil bath and stirred for 16 hours at that temperature. The reaction was cooled to room temperature, decapped, and stopped by addition of sodium bicarbonate (3 mL) and then stirred for 5 mins. Then, the reaction was worked up by transferring the mixture to a 60 mL extraction funnel. The mixture was extracted with DCM (2x) and then the organic layers were combined and dried over Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, filtered over a sintered funnel, and evaporated to dryness. The crude imidazo[1,5-*a*]pyridine (**361**) was purified by flash chromatography over silica gel using a gradient of 10% EtOAc in Hexanes to 80% EtOAc in Hexanes. The crude was injected using a dry pack of silica gel over a RediSep® Rf Gold 40 g column and a flow of 45 mL/min was used. Fractions containing **357** were concentrated to dryness. It resulted in a green solid (249 mg, 92% Yield). **mp**: 80-81°C; **R<sub>f</sub>**: 0.80 (100% EtOAc); **<sup>1</sup>H NMR** (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz):  $\delta$  7.66 (s, 1H), 7.57-7.52 (m, 3H), 7.50-7.41 (m, 3H), 6.85 (app dt, *J* = 1.0, 7.0 Hz, 1H), 6.61 (dd, *J* = 7.0, 9.0 Hz, 1H); **<sup>13</sup>C NMR** (CDCl<sub>3</sub>, 100 MHz):  $\delta$  140.1, 133.3, 132.1, 131.1, 128.5, 126.7, 120.7, 119.1, 118.5, 117.6, 111.3; **FTIR** (cm<sup>-1</sup>) (neat): 3064, 2922, 1623, 1565, 1537, 1492, 1456, 1444, 1408, 1360, 1320, 803, 760; **HRMS** (ESI, Pos): calcd for C<sub>13</sub>H<sub>10</sub>N<sub>2</sub>Br [M+H]<sup>+</sup>: 273.0022 *m/z*, found 273.0014 *m/z*.

**Synthesis of imidazo[1,5-*a*]pyridines 327 and 328 according to modified procedure J:**

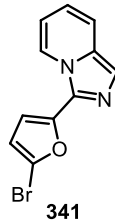


**Procedure J:** To a flame-dried and argon-flushed 5 mL microwave vial (Biotage ® 2-5 mL) equipped with a magnetic stir bar was added the amide **327** or **328** (1.0 mmol, 1.0 equiv). The vial was capped with a Teflon microwave cap (Biotage ® with aluminum o-ring). The amide was diluted with anhydrous DCM (2.0 mL, 0.50 M). Then, distilled 2-methoxypyridine<sup>127</sup> (2-MeOPyr) (120 mg, 115  $\mu$ L, 1.1 mmol, 1.1 equiv) was added via syringe. Then, triflic anhydride (338.3 mg, 200  $\mu$ L, 1.2 mmol, 1.2 equiv) was added over 2 minutes via syringe at room temperature. The reaction usually changed color (dark purple or dark blue) and was exothermic when the anhydride was added. Then, the reaction was slowly heated to 50 °C using an oil bath and stirred for 16 hours at that temperature (DCM was refluxing on the side of the vial even though the cap is sealed. However, the pressure

built in the reaction was not enough to be dangerous at a 1.0 mmol scale). The reaction was cooled to room temperature, decapped carefully, stopped by addition of sodium carbonate (3 mL), and then stirred for 5 mins. Then, the reaction was worked up by transferring the mixture to a 60 mL extraction funnel. The mixture was extracted with DCM (2x) and then the organic layers were combined and dried over Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, filtered over a sintered funnel, and evaporated to dryness.

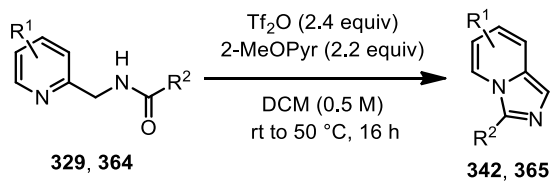


**3-(2,4,6-Trifluorophenyl)imidazo[1,5-*a*]pyridine (340):** Following the modified **procedure J**, the crude imidazo[1,5-*a*]pyridine was purified by flash chromatography over silica gel using a gradient of 10% EtOAc in Hexanes to 80% EtOAc in Hexanes. The crude was injected using a dry pack of silica gel over a RediSep<sup>®</sup> Rf Gold 40 g column and a flow of 45 mL/min was used. Fractions containing **340** were concentrated to dryness. It resulted in a yellow solid (136.9 mg, 55% Yield). **Note:** *the product 340 was already characterized after performing the reaction with procedure I.*

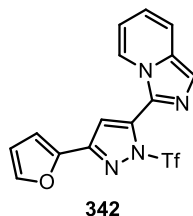


**3-(5-Bromofuranyl)imidazo[1,5-*a*]pyridine (341):** Following the modified **procedure J**, the crude imidazo[1,5-*a*]pyridine was purified by flash chromatography over silica gel using a gradient of 10% EtOAc in Hexanes to 80% EtOAc in Hexanes. The crude was injected using a dry pack of silica gel over a RediSep<sup>®</sup> Rf Gold 40 g column and a flow of 45 mL/min was used. Fractions containing **341** were concentrated to dryness. It resulted in a brown solid (131.7 mg, 51% Yield). **Note:** *the product 337 was already characterized after performing the reaction with procedure I.*

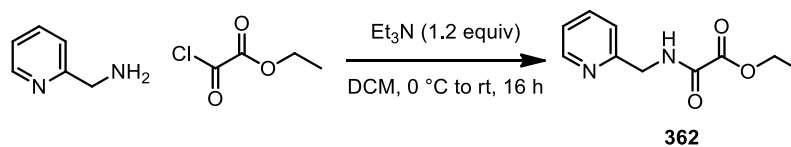
**Synthesis of imidazo[1,5-*a*]pyridines 338 and 361 according to modified procedure K:**



**Procedure K:** To a flame-dried and argon-flushed 5 mL microwave vial (Biotage ® 2-5 mL) equipped with a magnetic stir bar was added the amide **329** or **364** (1.0 mmol, 1.0 equiv). The vial was capped with a Teflon microwave cap (Biotage ® with aluminum o-ring). The amide was diluted with anhydrous DCM (2.0 mL, 0.50 M). Then, distilled 2-methoxypyridine<sup>127</sup> (2-MeOPyr) (241.0 mg, 230 µL, 2.2 mmol, 2.2 equiv) was added via syringe. Then, triflic anhydride (676.6 mg, 402 µL, 2.4 mmol, 2.4 equiv) was added over 2 minutes via syringe at room temperature. The reaction usually changed color (dark purple or dark blue) and was exothermic when the anhydride was added. Then, the reaction was slowly heated to 50 °C using an oil bath and stirred for 16 hours at that temperature (DCM was refluxing on the side of the vial even though the cap is sealed. However, the pressure built in the reaction was not enough to be dangerous at a 1.0 mmol scale). The reaction was cooled to room temperature, decapped carefully, stopped by addition of sodium carbonate (3 mL), and then stirred for 5 mins. Then, the reaction was worked up by transferring the mixture to a 60 mL extraction funnel. The mixture was extracted with DCM (2x) and then the organic layers were combined and dried over Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, filtered over a sintered funnel, and evaporated to dryness.



**3-{5-(furan-2-yl)-1-[(trifluoromethyl)sulfonyl]-1H-pyrazol-3-yl}imidazo[1,5-a]pyridine (342):** Following the modified **procedure K**, the crude imidazo[1,5-a]pyridine was purified by flash chromatography over silica gel using a gradient of 10% EtOAc in Hexanes to 80% EtOAc in Hexanes. The crude was injected using a dry pack of silica gel over a RediSep<sup>®</sup> Rf Gold 40 g column and a flow of 45 mL/min was used. Fractions containing **342** were concentrated to dryness. It resulted in an orange solid (231.9 mg, 61% Yield). *Note: the product 342 was already characterized.*

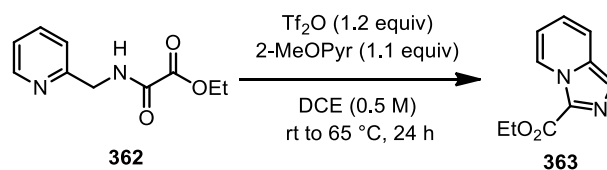


**Ethyl oxo[(pyridin-2-ylmethyl)amino]acetate (362):**<sup>133</sup> To a flame-dried 100 mL round bottom flask equipped with a magnetic stir bar was added 2-picolylamine (1.07 g, 1.02 mL, 9.90 mmol, 1.0 equiv). The amine was then diluted with anhydrous DCM (50 mL, 0.2 M) and then cooled to 0 °C using an ice/water cooling bath. Then, distilled triethylamine (1.20 g, 1.65 mL, 11.9 mmol, 1.2 equiv) was added via syringe followed by ethyl

<sup>133</sup> (a) For characterization data, see: Winterfeld, K.; Lampke, H.; Franzke, H. *Justus Liebigs Ann. Chem.* **1965**, 685, 181-186.



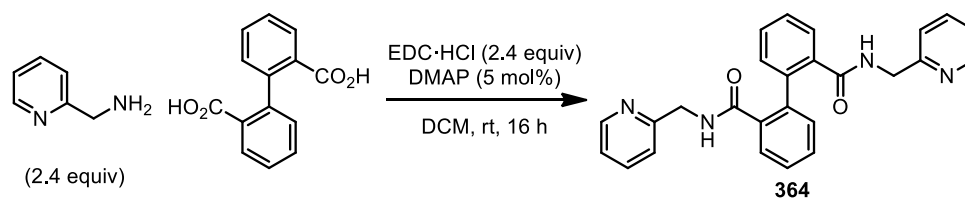
chlorooxoacetate (1.486 g, 1.22 mL, 10.88 mmol, 1.1 equiv). The reaction was then slightly yellow after the addition of the acyl chloride. Then, the reaction was stirred overnight from 0 °C to rt. A TLC of the reaction was taken showing complete conversion to the desired product. The reaction was then quenched by addition of a saturated aqueous solution of Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> and then diluted with DCM (10 mL). The biphasic layers were then transferred to a 125 mL extraction funnel and extracted with DCM (3x). The organic layers were combined and dried over anhydrous Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> and filtered over a sintered funnel. The organic layers were then evaporated to dryness which resulted in a white solid. The solid was then directly flashed using a gradient of 50% EtOAc in hexanes to 100% EtOAc eluent over a 40 g Grace column using 45 mL/min flow and injecting the crude on a silica gel precolumn pad. The column was pre-equilibrated with 50% EtOAc in Hexanes. The fractions containing the desired product were combined in a flask and evaporated to dryness. The product (**362**) was recuperated as a white solid (2.00 g, 97% Yield). **mp**: 57-58 °C, *litt.*<sup>133</sup> 62-63.5 °C; **R<sub>f</sub>**: 0.50 (100% EtOAc); **<sup>1</sup>H NMR** (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz): δ 8.61-8.58 (m, 1H), 8.28 (br s, 1H), 7.70 (dt, *J* = 2.0, 7.5 Hz, 1H), 7.29 (d, *J* = 7.5 Hz, 1H), 7.25 (dd, *J* = 5.0, 7.0 Hz, 1H), 4.67 (d, *J* = 5.0, 2H), 4.40 (q, *J* = 7.0 Hz, 2H), 1.42 (t, *J* = 7.0 Hz, 3H); **<sup>13</sup>C NMR** (CDCl<sub>3</sub>, 75 MHz): δ 160.4, 156.7, 154.9, 149.3, 136.9, 122.7, 122.1, 63.2, 44.6, 14.0; **FTIR** (cm<sup>-1</sup>) (neat): 3193, 2972, 2939, 1750, 1694, 1517, 1476, 1222, 1193; **HRMS** (ESI, Pos): calcd for C<sub>10</sub>H<sub>13</sub>N<sub>2</sub>O<sub>3</sub> [M+H]<sup>+</sup>: 209.0921 *m/z*, found: 209.0927 *m/z*.



**Ethyl imidazo[1,5-*a*]pyridine-3-carboxylate (**363**)**:<sup>134</sup> To a flame-dried and argon-flushed 5 mL microwave vial (Biotage ® 2-5 mL) equipped with a magnetic stir bar and a white rubber septa was added the amide **362** (208.1 mg, 1.0 mmol, 1.0 equiv). The amide was diluted with anhydrous DCE (2.0 mL, 0.50 M). Then, distilled 2-methoxypyridine<sup>127</sup> (2-MeOPyr) (120 mg, 115 μL, 1.1 mmol, 1.1 equiv) was added via syringe. Then, triflic anhydride (338.3 mg, 200 μL, 1.2 mmol, 1.2 equiv) was added over 2 minutes via syringe at room temperature. The reaction turned dark brown and was exothermic when the anhydride was added. Then, the reaction was slowly heated to 65 °C using an oil bath and stirred for 24 hours at that temperature. The reaction was cooled to room temperature and stopped by addition of sodium bicarbonate (3 mL) and then stirred for 5 mins. Then, the reaction was worked up by transferring the mixture to a 60 mL extraction funnel. The mixture was extracted with DCM (2x) and then the organic layers were combined and dried over Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, filtered over a sintered funnel, and evaporated to dryness. The crude imidazo[1,5-*a*]pyridine (**363**) was purified by flash chromatography over silica gel using a

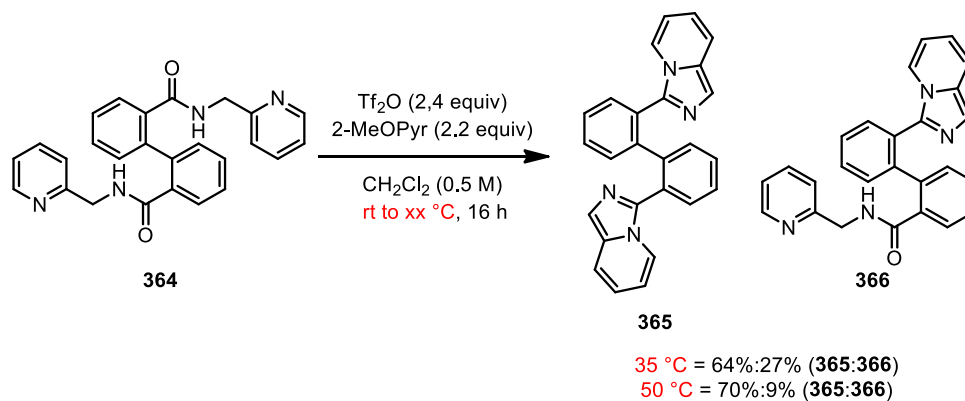
<sup>134</sup> (a) For literature characterization data, see: Hickey, D. M. B.; Moody, C. J.; Rees, C. W. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1* **1986**, 1119-1122.

gradient of 30% EtOAc in Hexanes to 100% EtOAc in Hexanes. The crude was injected using a dry pack of silica gel over a RediSep® Rf Gold 40 g column and a flow of 45 mL/min was used. Fractions containing **363** were concentrated to dryness (product is considerably less UV-active as compared to other imidazo[1,5-*a*]pyridines synthesized previously). It resulted in a yellow solid (54.4 mg, 29% Yield). **mp**: 75-76 °C, litt.<sup>134</sup> 80 °C; **Rf**: 0.55 (100% EtOAc); **<sup>1</sup>H NMR** (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz): δ 9.33 (d, *J* = 7.0 Hz, 1H), 7.65-7.62 (m, 2H), 7.06 (dd, *J* = 6.5, 8.5 Hz, 1H), 6.93-6.90 (m, 1H), 4.50 (q, *J* = 7.0 Hz, 2H), 1.48 (t, *J* = 7.0 Hz, 3H); **<sup>13</sup>C NMR** (CDCl<sub>3</sub>, 75 MHz): δ 159.3, 133.9, 127.0, 125.2, 122.3, 122.2, 117.8, 114.9, 60.8, 14.1; **FTIR** (cm<sup>-1</sup>) (neat): 2980, 2867, 2844, 1683, 1631, 1504, 1452, 1431, 1376, 1353, 1307; **HRMS** (ESI, Pos): calcd for C<sub>10</sub>H<sub>11</sub>N<sub>2</sub>O<sub>2</sub> [M+H]<sup>+</sup>: 191.0815 *m/z*, found 191.0819 *m/z*.

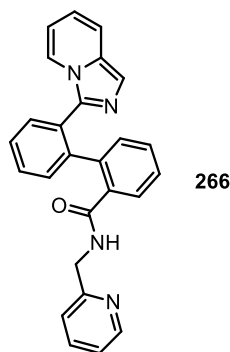


***N,N'*-Bis(2-pyridinylmethyl)[1,1'-Biphenyl]-2,2'-dicarboxamide (364)**: To a flame-dried 250 mL round bottom flask equipped with a magnetic stir bar was added 2-picolylamine (2.594 g, 2.48 mL, 24.0 mmol, 2.4 equiv). The amine was then diluted with anhydrous DCM (100 mL, 0.1 M). Then, 1-ethyl-3-(3-dimethyl aminopropyl)carbodiimide hydrochloride (EDC·HCl) (4.60 g, 24.0 mmol, 2.4 equiv) was added followed by *N,N*-dimethylaminopyridine (DMAP) (61.5 mg, 0.5 mmol, 0.05 equiv), and diphenic acid (2.48 g, 10.0 mmol, 1.0 equiv). Then, the reaction was stirred overnight at rt. A TLC of the reaction was taken showing complete conversion to the desired product. The reaction was then quenched by addition of a saturated aqueous solution of citric acid (0.08 M) (20 mL) and then diluted with DCM (10 mL). The biphasic layers were then transferred to a 250 mL extraction funnel and the organic layer was washed with citric acid (0.08 M) (3x), saturated aqueous Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (1x), and brine (1x). The organic layer was dried over anhydrous Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> and filtered over a sintered funnel. The organic layer was evaporated to dryness which resulted in an orange solid. The solid was further purified by flash chromatography using a gradient of 50% EtOAc in hexanes to 100% EtOAc to 10% MeOH in EtOAc eluent over a 80 g Grace column using 65 mL/min flow and injecting the crude on a silica gel precolumn pad. The column was pre-equilibrated with 50% EtOAc in Hexanes. The fractions containing the desired product were combined in a flask and evaporated to dryness. The product **364** was isolated as an orange solid (2.68 g, 63% Yield). **mp**: 148-150 °C; **Rf**: 0.35 (10% MeOH in EtOAc); **<sup>1</sup>H NMR** (CDCl<sub>3</sub>, 300 MHz): δ 8.45-8.41 (m, 2H), 8.28 (br t, *J* = 4.5 Hz, 2H), 7.62-7.58 (m, 2H), 7.51 (dt, *J* = 1.5, 7.5 Hz, 2H), 7.40-7.32 (m, 4H), 7.20-7.16 (m, 2H), 7.15-7.10 (m, 2H), 6.82 (d, *J* = 6.5 Hz, 2H), 4.68-4.37 (m, 4H); **<sup>13</sup>C NMR** (CDCl<sub>3</sub>, 75 MHz): δ 170.0, 156.9, 148.8, 138.9, 136.6, 136.2, 129.9, 129.4, 127.7, 127.2,

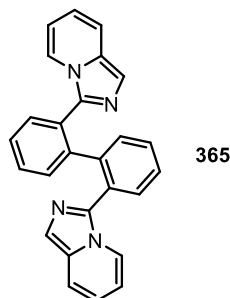
122.0, 121.5, 44.7; **FTIR** ( $\text{cm}^{-1}$ ) (neat): 3197, 2970, 2937, 2865, 1659, 1633, 1550, 1424; **HRMS** (ESI, Pos): calcd for  $\text{C}_{26}\text{H}_{23}\text{N}_4\text{O}_2$   $[\text{M}+\text{H}]^+$ : 423.1816  $m/z$ , found: 423.1835  $m/z$ .



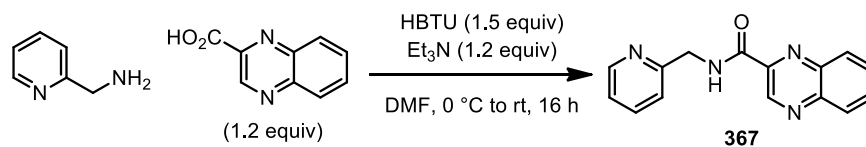
**3,3'-Biphenyl-2,2'-diylbis(imidazo[1,5-*a*]pyridine) (365)**: To a flame-dried and argon-flushed 5 mL microwave vial (Biotage® 2-5 mL) equipped with a magnetic stir bar and a white rubber septa was added the amide **364** (422.2 mg, 1.0 mmol, 1.0 equiv). The amide was diluted with anhydrous DCM (2.0 mL, 0.50 M). Then, distilled 2-methoxypyridine<sup>127</sup> (2-MeOPyr) (241.0 mg, 230  $\mu\text{L}$ , 2.2 mmol, 2.2 equiv) was added via syringe. Then, triflic anhydride (676.6 mg, 402  $\mu\text{L}$ , 2.4 mmol, 2.4 equiv) was added over 2 minutes via syringe at room temperature. The reaction usually changed color (dark purple or dark blue) and was exothermic when the anhydride was added. Then, the reaction was slowly heated to 35 °C using an oil bath and stirred for 16 hours at that temperature. The reaction was cooled to room temperature and stopped by addition of sodium carbonate (3 mL) and then stirred for 5 mins. Then, the reaction was worked up by transferring the mixture to a 60 mL extraction funnel. The mixture was extracted with DCM (2x) and then the organic layers were combined and dried over  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , filtered over a sintered funnel, and evaporated to dryness. The crude imidazo[1,5-*a*]pyridine was purified by flash chromatography over silica gel using a gradient of 10% EtOAc in Hexanes to 80% EtOAc in Hexanes. The crude was injected using a dry pack of silica gel over a RediSep® Rf Gold 40 g column and a flow of 45 mL/min was used. Fractions containing **365** were concentrated to dryness. It resulted in an orange solid (246.7 mg, 64% Yield). **mp**: 201-202 °C; **R<sub>f</sub>**: 0.35 (5% MeOH in EtOAc); **<sup>1</sup>H NMR** ( $\text{CDCl}_3$ , 400 MHz):  $\delta$  7.80 (d,  $J$  = 7.5 Hz, 2H), 7.47 (dd,  $J$  = 1.0, 7.5 Hz, 2H), 7.38-7.28 (m, 8H), 7.18 (d,  $J$  = 7.5 Hz, 2H), 6.57 (dd,  $J$  = 6.5, 9.0 Hz, 2H), 6.23 (app t,  $J$  = 6.5 Hz, 2H); **<sup>13</sup>C NMR** ( $\text{CDCl}_3$ , 75 MHz):  $\delta$  140.8, 136.5, 130.8, 130.2, 129.8, 128.6, 128.1, 127.1, 121.3, 119.6, 118.2, 117.5, 111.7; **FTIR** ( $\text{cm}^{-1}$ ) (neat): 3079, 1529, 1506, 1451, 1418, 1384, 1353, 1308, 1267, 1193; **HRMS** (ESI, Pos): calcd for  $\text{C}_{26}\text{H}_{20}\text{N}_4$   $[\text{M}+\text{H}]^+$ : 387.1604  $m/z$ , found 387.1600  $m/z$ .



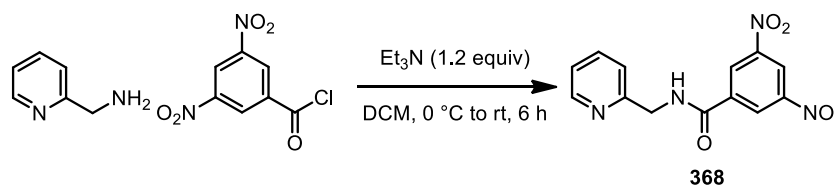
**2'-(Imidazo[1,5-*a*]pyridine-3-yl)-*N*-(pyridin-2-ylmethyl)-[1,1'-biphenyl]2-carboxamide (366):** The minor contaminant mono cyclised imidazo[1,5-*a*]pyridine **366** was also isolated as an orange solid while performing the modified **procedure I** for the synthesis of **365**. (110.1 mg, 27% Yield). **mp**: 68-69 °C; **R<sub>f</sub>**: 0.15 (100% EtOAc); **<sup>1</sup>H NMR** (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz): δ 9.51 (br s, 1H), 8.42-8.39 (m, 1H), 8.14-8.11 (m, 1H), 7.65-7.58 (m, 2H), 7.55-7.47 (m, 3H), 7.41-7.33 (m, 2H), 7.28 (dt, *J* = 1.0, 9.0 Hz, 1H), 7.22 (s, 1H), 7.11-7.03 (m, 2H), 6.73-6.67 (m, 2H), 6.56-6.52 (m, 2H), 4.81-4.76 (m, 1H), 4.42-4.36 (m, 1H); **<sup>13</sup>C NMR** (CDCl<sub>3</sub>, 75 MHz): δ 170.2, 158.2, 148.8, 142.4, 138.6, 137.3, 136.9, 136.5, 131.2, 130.3, 129.1, 129.0, 128.8 (2), 128.6, 127.7 (2), 127.4, 121.6, 121.2, 120.9, 119.6, 118.8, 118.5, 113.1, 45.0; **FTIR** (cm<sup>-1</sup>) (neat): 3190, 2981, 1865, 1649, 1543, 1508, 1473, 1388, 1309; **HRMS** (ESI, Pos): calcd for C<sub>26</sub>H<sub>21</sub>N<sub>4</sub>O [M+H]<sup>+</sup>: 405.1710 *m/z*, found 405.1700 *m/z*.



**3,3'-Biphenyl-2,2'-diylbis(imidazo[1,5-*a*]pyridine) (365):** Following the modified **procedure K**, the crude imidazo[1,5-*a*]pyridine was purified by flash chromatography over silica gel using a gradient of 10% EtOAc in Hexanes to 80% EtOAc in Hexanes. The crude was injected using a dry pack of silica gel over a RediSep<sup>®</sup> Rf Gold 40 g column and a flow of 45 mL/min was used. Fractions containing **365** were concentrated to dryness. It resulted in an orange solid (268.9 mg, 70% Yield). *Note: the product 365 was already characterized.*

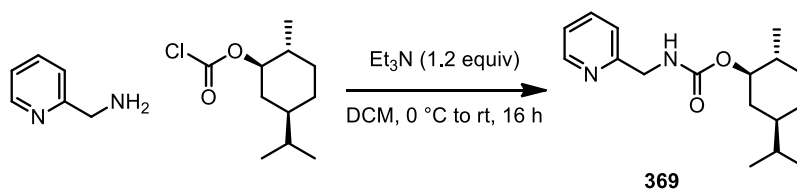


***N*-(Pyridin-2-ylmethyl)quinoxaline-2-carboxamide (367)**: To a flame-dried 125 mL round bottom flask equipped with a magnetic stir bar was added 2-picolylamine (0.604 g, 0.581 mL, 5.59 mmol, 1.0 equiv). The amine was then diluted with anhydrous DMF (28 mL, 0.2 M) and then cooled to 0 °C using an ice/water cooling bath. Then, HBTU (2.33 g, 6.14 mmol, 1.1 equiv) was added followed by triethylamine (0.622 g, 0.854 mL, 6.14 mmol, 1.1 equiv), and 2-quinoxalinecarboxylic acid (1.07 g, 6.14 mmol, 1.0 equiv). Then, the reaction was stirred overnight from 0 °C to rt. A TLC of the reaction was taken showing complete conversion to the desired product. The reaction was then quenched by evaporation of DMF under vacuum at 30 mbar of pressure on the rotovap at 65 °C to get rid of DMF. The residue was then diluted with DCM and addition of Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> quenched the residual HBTU. The slightly yellow biphasic layers were then transferred to a 125 mL extraction funnel and extracted with DCM (3x). The organic layers were combined and washed with water (2x) and brine (1x) dried over anhydrous Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> and filtered over a sintered funnel. The organic layers were then evaporated to dryness which resulted in a yellow solid. Analysis of the yellow solid by NMR showed the presence of the good product and the starting amine in a 2:1 ratio (around 66% conversion). The solid residue was then directly flashed using a gradient of 50% EtOAc in hexanes to 100% EtOAc eluent over a 40g Grace column using 45 ml per min flow and injecting the crude on a silica gel precolumn pad. The product was recuperated as a white solid. The solid was then dried over the rotovap at 10 mbar at 65-70 °C for 30-40 minutes before putting it over the individual pump for overnight. Another NMR of the dried product was taken in CDCl<sub>3</sub> showing no more of the urea (**367**) (0.856 g, 56% Yield). **mp**: 122-123 °C; **R<sub>f</sub>**: 0.25 (100% EtOAc); **<sup>1</sup>H NMR** (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz): δ 9.73 (s, 1H), 8.96 (br s, 1H), 8.66 (d, *J* = 4.5 Hz, 1H), 8.23-8.18 (m, 2H), 7.92-7.85 (m, 3H), 7.72 (dt, *J* = 1.5, 7.5 Hz, 1H), 7.41 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 7.26 (dd, *J* = 5.0, 7.5 Hz, 1H), 4.89 (d, *J* = 5.5 Hz, 2H); **<sup>13</sup>C NMR** (CDCl<sub>3</sub>, 75 MHz): δ 163.5, 156.5, 149.5, 143.9 (2), 143.5, 140.4, 136.9, 131.6, 130.8, 129.8, 129.5, 122.5, 122.1, 44.8; **FTIR** (cm<sup>-1</sup>) (neat): 3292, 2972, 2864, 1666, 1591, 1568, 1519, 1477, 1419, 1366, 1251; **HRMS** (ESI, Pos): calcd for C<sub>15</sub>H<sub>13</sub>N<sub>4</sub>O [M+H]<sup>+</sup>: 265.1084 *m/z*, found: 265.1094 *m/z*.



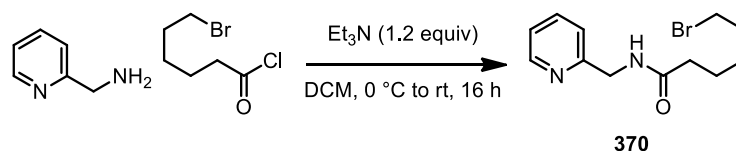
**3,5-Dinitro-(2-pyridinylmethyl)benzamide (368)**: To a flame-dried 100 mL round bottom flask equipped with a magnetic stirbar was added 2-picolylamine (1.00 g, 0.962 mL, 9.25 mmol, 1.0 equiv). The amine was then diluted with anhydrous DCM (46 mL, 0.2 M) and then cooled to 0 °C using an ice/water cooling bath. Then, distilled triethylamine (1.12 g, 1.54 mL, 11.1 mmol, 1.2 equiv) was added via syringe followed by 3,5-dinitrobenzoyl chloride (2.34 g, 10.17 mmol, 1.1 equiv). The reaction turned immediately brown when the

chloride was added, then a precipitate was formed. Then, the reaction was stirred for 6 hours from 0 °C to rt. A TLC of the reaction was taken showing complete conversion to the desired product. The reaction was then quenched by addition of Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> and then diluted with DCM (10 mL). The biphasic layers were then transferred to a 125 mL extraction funnel and extracted with DCM (3x). The organic layers were combined and dried over anhydrous Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> and filtered over a sintered funnel. The organic layers were then evaporated to dryness which resulted in an orange-brown crystalline solid. The product was further purified by triturating over a mixture of 50% EtOAc in DCM (~30 mL) with stirring at room temperature for 1-2 hours. The solid was then filtered over a Buchner and dried over a flow of air with water vacuum. The filtrate was passed through the cake 2 times and the cake was washed with cold 50% EtOAc in Hexanes (~20-30 mL) before the solid was transferred to a 20 mL vial. The solid (**368**) was further dried over the individual pump for 16 hours resulting in slightly yellow solid (1.67 g, 59% Yield). **mp**: 135-136 °C; **R<sub>f</sub>**: 0.50 (100% EtOAc); **<sup>1</sup>H NMR** (CDCl<sub>3</sub>, 300 MHz): δ 9.21 (s, 1H), 9.09 (s, 2H), 8.62 (d, *J* = 3.0 Hz, 1H), 8.19 (br s, 1H), 7.77 (t, *J* = 5.5 Hz, 1H), 7.38 (d, *J* = 6.0 Hz, 1H), 7.31 (t, *J* = 5.0 Hz, 1H), 4.84 (d, *J* = 3.0 Hz, 2H); **<sup>13</sup>C NMR** (CDCl<sub>3</sub>, 75 MHz): δ 162.6, 154.4, 149.0, 148.7, 137.9, 137.2, 127.3, 122.9, 122.3, 121.1, 44.7; **FTIR** (cm<sup>-1</sup>) (neat): 3224, 3060, 2937, 1668, 1536, 1343, 1055; **HRMS** (ESI, Pos): calcd for C<sub>13</sub>H<sub>11</sub>N<sub>4</sub>O<sub>5</sub> [M+H]<sup>+</sup>: 303.0724 *m/z*, found: 303.0728 *m/z*.

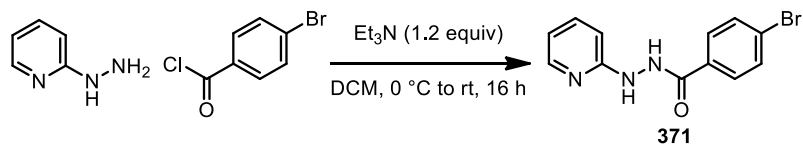


**(1R,2R,4S)-2-methyl-4-(propan-2-yl)cyclohexyl(pyridin-2-ylmethyl)carbamate (369)**: To a flame-dried 100 mL round bottom flask equipped with a magnetic stir bar was added 2-picolylamine (1.00 g, 0.962 mL, 9.25 mmol, 1.0 equiv). The amine was then diluted with anhydrous DCM (46 mL, 0.2 M) and then cooled to 0 °C using an ice/water cooling bath. Then, distilled triethylamine (1.12 g, 1.54 mL, 11.1 mmol, 1.2 equiv) was added via syringe followed by dimethylcarbamoyl chloride (2.02 g, 10.17 mmol, 1.1 equiv). The reaction was then slightly yellow after the addition of the acyl chloride. Then, the reaction was stirred overnight from 0 °C to rt. A TLC of the reaction was taken showing complete conversion to the desired product. The reaction was then quenched by addition of a saturated aqueous solution of Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> and then diluted with DCM (10 mL). The biphasic layers were then transferred to a 125 mL extraction funnel and extracted with DCM (3x). The organic layers were combined and dried over anhydrous Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> and filtered over a sintered funnel. The organic layers were then evaporated to dryness which resulted in a white solid. The solid was then directly flashed using a gradient of 50% EtOAc in hexanes to 100% EtOAc eluent over a 40 g Grace column using 45 mL/min flow and injecting the crude on a silica gel precolumn pad. The column was pre-equilibrated with 50% EtOAc in

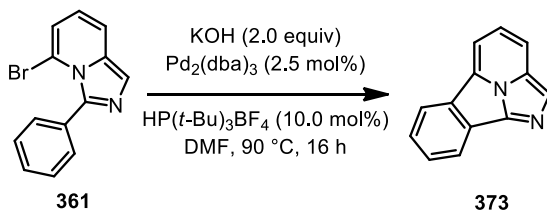
Hexanes. The fractions containing the desired product were combined in a flask and evaporated to dryness. The product (**369**) was recuperated as a white solid (2.33 g, 87% Yield). **mp**: 62-63 °C; **R<sub>f</sub>**: 0.85 (70% EtOAc/Hex); **<sup>1</sup>H NMR** (CDCl<sub>3</sub>, 300 MHz): δ 8.53 (d, *J* = 4.5 Hz, 1H), 7.64 (dt, *J* = 2.0, 8.0 Hz, 1H), 7.27 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 7.17 (dd, *J* = 5.0, 7.0 Hz, 1H), 5.73 (br s, 1H), 4.59 (dt, *J* = 4.5, 10.8 Hz, 1H), 4.49 (br d, *J* = 4.0, 2H), 2.11-1.87 (m, 2H), 1.72-1.60 (m, 2H), 1.57-1.41 (m, 1H), 1.37-1.28 (m, 1H), 1.14-0.94 (m, 3H), 0.89 (d, *J* = 6.5 Hz, 6H), 0.79 (d, *J* = 6.5 Hz, 3H); **<sup>13</sup>C NMR** (CDCl<sub>3</sub>, 75 MHz): δ 157.2, 156.6, 149.1, 136.6, 122.2, 121.7, 74.7, 47.4, 46.0, 41.5, 34.3, 31.4, 26.2, 23.5, 22.0, 20.8, 16.4; **FTIR** (cm<sup>-1</sup>) (neat): 3308, 2952, 2922, 2868, 1680, 1545, 1260; **HRMS** (ESI, Pos): calcd for C<sub>17</sub>H<sub>27</sub>N<sub>2</sub>O<sub>2</sub> [M+H]<sup>+</sup>: 291.2067 *m/z*, found: 291.2079 *m/z*.



**6-Bromo-N-(pyridin-2-ylmethyl)hexanamide (370)**: To a flame-dried 100 mL round bottom flask equipped with a magnetic stirbar was added 2-picolylamine (1.00 g, 0.962 mL, 9.25 mmol, 1.0 equiv). The amine was then diluted with anhydrous DCM (46 mL, 0.2 M) and then cooled to 0 °C using an ice/water cooling bath. Then, distilled triethylamine (1.12 g, 1.54 mL, 11.1 mmol, 1.2 equiv) was added via syringe followed by 6-bromohexanoyl (2.17 g, 1.56 mL, 10.17 mmol, 1.1 equiv). The reaction was then slightly yellow after the addition of the acyl chloride. Then, the reaction was stirred overnight from 0 °C to rt. A TLC of the reaction was taken showing complete conversion to the desired product. The reaction was then quenched by addition of a saturated aqueous solution of Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> and then diluted with DCM (10 mL). The biphasic layers were then transferred to a 125 mL extraction funnel and extracted with DCM (3x). The organic layers were combined and dried over anhydrous Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> and filtered over a sintered funnel. The organic layers were then evaporated to dryness which resulted in a yellow oil. The oil was then directly flashed using a gradient of 50%EtOAc in hexanes to 100% EtOAc eluent over a 40g Grace column using 45 mL/min flow and injecting the crude on a silica gel precolumn pad. The column was pre-equilibrated with 50% EtOAc in Hexanes. The product (**370**) was recuperated as a yellow oil (2.18 g, 81% Yield). **R<sub>f</sub>**: 0.15 (100% EtOAc); **<sup>1</sup>H NMR** (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz): δ 8.56 (d, *J* = 4.5 Hz, 1H), 7.68 (dt, *J* = 1.5, 7.5 Hz, 1H), 7.28 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 7.22 (dd, *J* = 5.0, 7.5 Hz, 1H), 6.78 (br s, 1H), 4.58 (d, *J* = 5.0 Hz, 2H), 3.42 (t, *J* = 7.0 Hz, 2H), 2.32 (t, *J* = 7.0 Hz, 2H), 1.90 (app qn, *J* = 7.0 Hz, 2H), 1.72 (app qn, *J* = 8.0 Hz, 2H), 1.55-1.48 (m, 2H); **<sup>13</sup>C NMR** (CDCl<sub>3</sub>, 75 MHz): δ 172.7, 156.3, 149.0, 136.8, 122.4, 122.2, 44.4, 36.4, 33.6, 32.5, 27.8, 24.8; **FTIR** (cm<sup>-1</sup>) (neat): 3291, 2937, 2863, 1644, 1543, 1435, 1260, 750; **HRMS** (ESI, Pos): calcd for C<sub>12</sub>H<sub>18</sub>N<sub>2</sub>OBr [M+H]<sup>+</sup>: 285.0597 and 287.0582 *m/z*, found: 285.0600 and 287.0580 *m/z*.



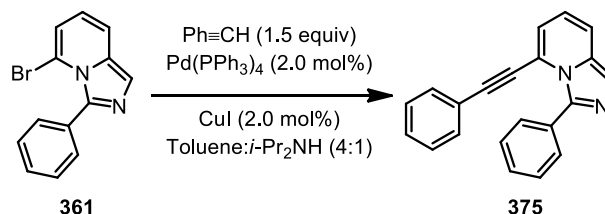
**4-Bromo-*N*<sup>2</sup>-(pyridin-2-yl)benzohydrazide (371)**: To a flame-dried 50 mL round bottom flask equipped with a magnetic stir bar was added 2-hydrazinopyridine (0.52 g, 4.78 mmol, 1.0 equiv). The hydrazine was then diluted with anhydrous DCM (24 mL, (0.2 M)) and then cooled to 0 °C using an ice/water cooling bath. Then, distilled triethylamine (0.579 g, 0.795 mL, 5.718 mmol, 1.2 equiv) was added via syringe followed by 4-bromobenzoyl chloride (1.15 g, 5.24 mmol, 1.1 equiv). The reaction was then slightly yellow after the addition of the benzoyl chloride. Then, the reaction was stirred overnight from 0 °C to rt. A TLC of the reaction was taken showing complete conversion to the desired product. The reaction was then quenched by addition of a saturated aqueous solution of Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> and then diluted with DCM (10 mL). The biphasic layers were then transferred to a 125 mL extraction funnel and extracted with DCM (3x). The organic layers were combined and dried over anhydrous Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> and filtered over a sintered funnel. The organic layers were then evaporated to dryness which resulted in a white solid. The solid was then directly flashed using a gradient of 50% EtOAc in hexanes to 100% EtOAc eluent over a 40 g Grace column using 45 mL/min flow and injecting the crude on a silica gel precolumn pad. The column was pre-equilibrated with 50% EtOAc in Hexanes. The fractions containing the desired product were combined in a flask and evaporated to dryness. The product (**371**) was recuperated as a white solid (1.17 g, 84% Yield). **mp**: 155-156 °C; **R<sub>f</sub>**: 0.35 (100% EtOAc); **<sup>1</sup>H NMR** (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz): δ 9.62 (br s, 1H), 8.18-8.15 (m, 1H), 7.76 (d, *J* = 6.5 Hz, 2H), 7.56-7.51 (m, 3H), 7.36 (br s, 1H), 6.82 (ddd, *J* = 1.0, 5.0, 7.0 Hz, 1H), 6.77 (d, *J* = 8.5 Hz, 1H); **<sup>13</sup>C NMR** (CDCl<sub>3</sub>, 75 MHz): δ 165.5, 158.3, 147.5, 138.1, 131.9, 130.9, 128.8, 126.9, 116.6, 108.5; **FTIR** (cm<sup>-1</sup>) (neat): 3217, 2981, 2942, 1657, 1599, 1589, 1453, 1437, 1298; **HRMS** (ESI, Pos): calcd for C<sub>12</sub>H<sub>11</sub>N<sub>3</sub>OBr [M+H]<sup>+</sup>: 292.0085 and 294.0065 *m/z*, found: 292.0084 and 294.0061 *m/z*.



**Benzo[*a*]imidazo[2,1,5-*c,d*]indolizine (373)**: To a flame-dried 5 mL microwave vial (Biotage ® 2-5 mL) equipped with a magnetic stir bar was added 5-bromo-3-phenylimidazo[1,5-*a*]pyridine **361** (136.0 mg, 0.5 mmol, 1.0 equiv). The vial was then purged (2x 10 minutes) with argon and transferred in a glovebox. Then, Pd<sub>2</sub>(dba)<sub>3</sub> (11.4 mg, 0.0125 mmol, 0.025 equiv), HPd(*t*-Bu)<sub>3</sub>BF<sub>4</sub> (14.5 mg, 0.05 mmol, 0.10 equiv), and KOH (56.4 mg, 1.0 mmol, 2.0 equiv) were added to the vial under argon. The vial was capped with a Teflon microwave cap (Biotage ® with aluminum o-ring) and taken out of



the glovebox. The solids were dissolved with anhydrous DMF (2.5 mL, [0.20M]). The reaction was slowly heated to 90 °C using an oil bath and the reaction was stirred for 16 hours. The reaction was slowly cooled to rt and decapped. The crude mixture was dissolved with DCM (1 mL) and transferred to a 30 mL extraction funnel. The reaction was then quenched by addition of a saturated aqueous solution of brine. The layers were separated and the aqueous layer was extracted with DCM (2x). The organic layers were combined and dried over anhydrous Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, filtered over a sintered funnel, and evaporated to dryness. The crude benzo[*a*]imidazo[2,1,5-*c,d*]indolizine (**373**) was purified by flash chromatography over silica gel using a gradient of 10% EtOAc in Hexanes to 100% EtOAc. The crude was injected using a dry pack of silica gel over a RediSep<sup>®</sup> Rf Gold 40 g column and a flow of 45 mL/min was used. Fractions containing **373** were concentrated to dryness. It resulted in a bright yellow solid (73 mg, 80% Yield). *Note: The product was found to be very UV-active and possess a characteristic fluorescent color. Benzo[*a*]imidazo[5,1,2-*c,d*]indolizines were found to be fluorescent molecules as described by Aginagalde et al.<sup>135</sup>* **mp**: 98-100 °C; **R<sub>f</sub>**: 0.40 (100% EtOAc); **<sup>1</sup>H NMR** (CDCl<sub>3</sub>, 500 MHz): δ 8.44-8.41 (m, 2H), 8.25 (s, 1H), 8.15 (d, *J* = 8.5 Hz, 1H), 8.04 (d, *J* = 7.0 Hz, 1H), 7.80 (t, *J* = 7.0 Hz, 1H), 7.69 (dd, *J* = 7.0, 8.5 Hz, 1H), 7.63 (t, *J* = 7.5 Hz, 1H); **<sup>13</sup>C NMR** (CDCl<sub>3</sub>, 125 MHz): δ 137.6, 131.1, 129.2, 128.2, 127.4, 126.5, 125.7, 124.8, 123.1, 121.7, 119.9, 116.7, 110.3; **FTIR** (cm<sup>-1</sup>) (neat): 3057, 2923, 1561, 1528, 1499, 1455, 1426, 1335, 1296; **HRMS** (ESI, Pos): calcd for C<sub>13</sub>H<sub>9</sub>N<sub>2</sub> [M+H]<sup>+</sup>: 193.0766 *m/z*, found 193.0759 *m/z*.

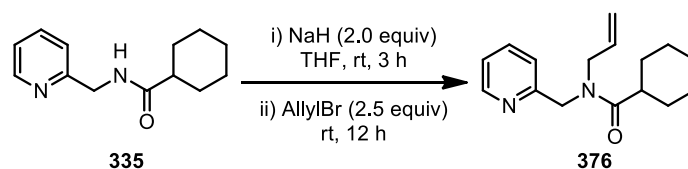


**3-Phenyl-5-(phenylethynyl)imidazo[1,5-*a*]pyridine (375)**: To a flame-dried 5 mL microwave vial (Biotage ® 2-5 mL) equipped with a magnetic stir bar was added 5-bromo-3-phenylimidazo[1,5-*a*]pyridine **361** (136.0 mg, 0.5 mmol, 1.0 equiv). The vial was then purged (2x10 minutes) with argon and transferred in a glovebox. Then, CuI (1.9 mg, 0.01 mmol, 0.02 equiv) and Pd(PPh<sub>3</sub>)<sub>4</sub> (11.5 mg, 0.01 mmol, 0.02 equiv) were added to the vial under argon. The vial was capped with a Teflon microwave cap (Biotage ® with aluminum o-ring) and taken out of the glovebox. The solids were dissolved with a mixture of toluene (2.0 mL, [0.25M]) and distilled diisopropylamine (0.5 ml, 1.0 M). The mixture was stirred for 30 seconds and phenylacetylene (76.7 mg, 82.5 μL, 0.75 mmol, 1.5 equiv) was added. The reaction was slowly heated to 80 °C using an oil bath and the reaction was stirred for 4 hours. The reaction was slowly cooled to rt and decapped. The crude mixture was dissolved with DCM (1 mL) and transferred to a 30 mL extraction funnel. The reaction was then

<sup>135</sup> (a) For a literature discussion and research on benzo[*a*]imidazo[5,1,2-*c,d*]indolizines, see: Aginagalde, M.; Vara, Y.; Arrieta, A.; Zanagi, R.; Cebolla, V. L.; Delgado-Camón, A.; Cossío, F. P. *J. Org. Chem.* **2010**, *75*, 2776.

quenched by addition of a saturated aqueous solution of  $\text{Na}_2\text{CO}_3$ . The layers were separated and the aqueous layer was extracted with DCM (2x). The organic layers were combined and dried over anhydrous  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , filtered over a sintered funnel, and evaporated to dryness. The crude imidazo[1,5-*a*]pyridine (**375**) was purified by flash chromatography over silica gel using a gradient of 10% EtOAc in Hexanes to 80% EtOAc in Hexanes. The crude was injected using a dry pack of silica gel over a RediSep<sup>®</sup> Rf Gold 40 g column and a flow of 45 mL/min was used. Fractions containing **375** were concentrated to dryness. It resulted in a brown oil (131 mg, 90% Yield). **Rf**: 0.70 (100% EtOAc); **<sup>1</sup>H NMR** ( $\text{CDCl}_3$ , 400 MHz):  $\delta$  7.72 (br s, 1H), 7.70 (br s, 2H), 7.55 (d,  $J = 9.0$  Hz, 1H), 7.41 (br s, 3H), 7.31-7.21 (m, 3H), 6.99 (d,  $J = 7.0$  Hz, 1H), 6.86 (d,  $J = 8.0$  Hz, 2H), 6.76 (dd,  $J = 7.0, 9.0$  Hz, 1H); **<sup>13</sup>C NMR** ( $\text{CDCl}_3$ , 125 MHz):  $\delta$  132.4, 132.1, 131.5, 130.3, 128.9, 128.6, 128.0 (2), 127.3, 122.1, 121.6 (2), 119.3, 118.4, 117.7, 101.8, 83.3; **FTIR** ( $\text{cm}^{-1}$ ) (neat): 2972, 2211, 1751, 1618, 1505, 1483, 1454, 1441, 1372; **HRMS** (ESI, Pos): calcd for  $\text{C}_{21}\text{H}_{15}\text{N}_2$  [ $\text{M}+\text{H}$ ]<sup>+</sup>: 295.1235 *m/z*, found 295.1221 *m/z*.

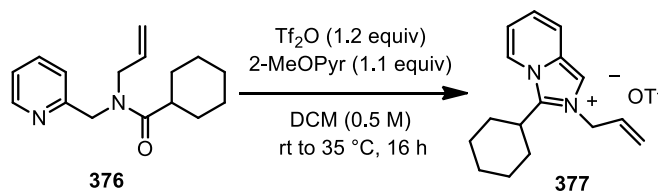
### Synthesis of a imidazo[1,5-*a*]pyridinium triflate (**373**)



***N*-(Prop-2-en-1-yl)-*N*-(pyridin-2-ylmethyl)cyclohexanecarboxamide (**376**)**: To a flame-dried 100 mL round bottom flask equipped with a magnetic stirbar and a rubber septum was added *N*-(2-pyridinylmethyl)cyclohexanecarboxamide (**335**) (1.28 g, 5.87 mmol, 1.0 equiv). Then, the solid was dissolved with anhydrous THF (30 mL, 0.2 M). Sodium hydride 60%w/w in oil (470 mg, 11.74 mmol, 2.0 equiv) was then added portionwise at room temperature. The pink suspension was stirred for 3 hours at room temperature. Then, distilled allyl bromide<sup>136</sup> (1.78 g, 1.27 mL, 14.68 mmol, 2.5 equiv) was added dropwise to the suspension at room temperature. The reaction was subsequently stirred for 12 hours. The reaction was then quenched by carefully adding dropwise 30 mL of an aqueous saturated solution of  $\text{Na}_2\text{CO}_3$  to the reaction. THF was then evaporated to dryness under vacuum. EtOAc (60 mL) was added to the aqueous residue and the yellow biphasic layers were then transferred to a 125 mL extraction funnel. The layers were separated and the aqueous layer was extracted with EtOAc (2x). The organic layers were combined and dried over anhydrous  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , filtered over a sintered funnel, and evaporated to dryness. The crude tertiary amide was purified by flash chromatography over silica gel using a gradient of 10% EtOAc in Hexanes to 100% EtOAc. The crude was injected using a dry pack of silica gel over a RediSep<sup>®</sup> Rf Gold 120 g column and a flow of 85 mL/min was used. Fractions containing **376** were concentrated to dryness. It resulted in a slightly yellow oil (1.512 g, 99% Yield). **Rf**: 0.75 (100% EtOAc); **<sup>1</sup>H NMR** ( $\text{CDCl}_3$ , 300 MHz) (mixture of

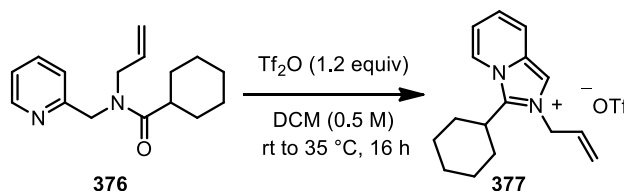
<sup>136</sup> (a) Allylbromide was distilled under argon prior to its use.

rotamers, 2:1 ratio):  $\delta$  8.59 (d,  $J = 4.5$  Hz, minor), 8.51 (d,  $J = 4.5$  Hz, 1H, major), 7.70 (dt,  $J = 1.5, 7.5$  Hz, minor), 7.63 (dt,  $J = 1.5, 7.5$  Hz, 1H, major), 7.26-7.14 (m, 2H, major and minor), 5.87-5.72 (m, 1H, major and minor), 5.23-5.07 (m, 2H, major and minor), 4.68 (s, 2H, major), 4.64 (s, minor), 4.07-3.99 (m, 2H, major and minor), 2.53-2.4 (m, 1H, major and minor), 1.85-1.51 (m, 7H, major and minor), 1.34-1.08 (m, 3H, major and minor);  $^{13}\text{C}$  NMR (CDCl<sub>3</sub>, 75 MHz) (mixture of rotamers, 2:1 ratio):  $\delta$  176.8, 158.1 and 157.8 (major and minor), 149.8 and 149.0 (minor and major), 137.0, 136.7 (minor and major), 133.2 and 133.1 (major and minor), 122.4 and 122.1 (minor and major), 122.1 and 120.2 (major and minor), 117.3 and 116.6 (minor and major), 52.1 and 50.7 (minor and major), 50.0 and 48.5 (major and minor), 41.0 and 40.7 (minor and major), 29.63 and 29.58 (major and minor), 25.8, 25.7; FTIR (cm<sup>-1</sup>) (neat): 2925, 2853, 1636, 1590, 1433, 1348, 1245, 1202; HRMS (ESI, Pos): calcd for C<sub>16</sub>H<sub>23</sub>N<sub>2</sub>O [M+H]<sup>+</sup>: 259.1805  $m/z$ , found 259.1797  $m/z$ .



**3-Cyclohexylimidazo[1,5-*a*]pyridinium triflate (377):** To a flame-dried 5 mL microwave vial (Biotage ® 2-5 mL) equipped with a magnetic stir bar was added *N*-(prop-2-en-1-yl)-*N*-(pyridin-2-ylmethyl)cyclohexanecarboxamide **376** (258.0 mg, 1.0 mmol, 1.0 equiv). The amide was diluted with anhydrous DCM (2.0 mL, 0.50 M). Then, distilled 2-methoxypyridine<sup>127</sup> (2-MeOPyr) (120 mg, 115  $\mu\text{L}$ , 1.1 mmol, 1.1 equiv) was added via syringe. Then, triflic anhydride (338.3 mg, 200  $\mu\text{L}$ , 1.2 mmol, 1.2 equiv) was added over 2 minutes via syringe at room temperature. The reaction turned green/grey and was exothermic when the anhydride was added. Then, the reaction was slowly heated to 35 °C using an oil bath and stirred for 16 hours at that temperature. The reaction was cooled to room temperature and stopped by addition of water (3 mL) and then stirred for 5 mins. Then, the reaction was worked up by transferring the mixture to a 60 mL extraction funnel. The mixture was extracted with DCM (2x) and then the organic layers were combined and dried over Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, filtered over a sintered funnel, and evaporated to dryness. The crude imidazo[1,5-*a*]pyridinium salt (**377**) was purified by evaporating the 2-MeOPyr on a vacuum pump at 10 mmHg at room temperature for 24 hours. Deuterated chloroform (CDCl<sub>3</sub>) was added periodically to the residue and evaporated to dryness on the rotovap to ensure complete evaporation of 2-MeOPyr. The salt **377** was recuperated as a brown solid (347 mg, 89% Yield). **mp**: 88-89 °C; **R<sub>f</sub>**: 0.15 (2% MeOH in EtOAc);  $^1\text{H}$  NMR (CDCl<sub>3</sub>, 500 MHz):  $\delta$  8.39 (d,  $J = 7.0$  Hz, 1H), 8.04 (s, 1H), 7.73-7.69 (m, 1H), 7.16-7.11 (m, 1H), 6.10-6.02 (m, 1H), 5.44 (d,  $J = 10.5$  Hz, 1H), 5.27 (d,  $J = 16.0$  Hz, 1H), 5.21 (d,  $J = 5.5$  Hz, 2H), 3.54-3.46 (m, 1H), 2.05-1.81 (m, 7H), 1.57-1.37 (m, 3H);  $^{13}\text{C}$  NMR (CDCl<sub>3</sub>, 125 MHz):  $\delta$  138.5, 130.6, 129.4, 123.9, 122.4, 120.8, 120.8 (q,  $J = 318.5$  Hz,  $J_{\text{C-F}}$ ), 119.4, 118.1, 114.2, 52.4, 35.6, 27.9, 25.9, 25.0;  $^{19}\text{F}$  NMR (CDCl<sub>3</sub>, 470.3 MHz):  $\delta$  -78.3; FTIR

( $\text{cm}^{-1}$ ) (neat): 2934, 2861, 1453, 1255, 1223, 1145, 1055, 1031; **HRMS** (ESI, Pos): calcd for  $\text{C}_{16}\text{H}_{21}\text{N}_2$  [ $\text{M}^*$ ] $^+$ : 241.1699  $m/z$ , found 241.1694  $m/z$ .



**Alternative procedure without 2-MeOPyr:** To a flame-dried 5 mL microwave vial (Biotage ® 2-5 mL) equipped with a magnetic stir bar was added *N*-(prop-2-en-1-yl)-*N*-(pyridin-2-ylmethyl)cyclohexanecarboxamide **376** (258.0 mg, 1.0 mmol, 1.0 equiv). The amide was diluted with anhydrous DCM (2.0 mL, 0.50 M). Then, distilled 2-methoxypyridine<sup>127</sup>(2-MeOPyr) (120 mg, 115  $\mu\text{L}$ , 1.1 mmol, 1.1 equiv) was added via syringe. Then, triflic anhydride (338.3 mg, 200  $\mu\text{L}$ , 1.2 mmol, 1.2 equiv) was added over 2 minutes via syringe at room temperature. The reaction turned green/grey and was exothermic when the anhydride was added. Then, the reaction was slowly heated to 35 °C using an oil bath and stirred for 16 hours at that temperature. The reaction was cooled to room temperature and stopped by addition of water (3 mL) and then stirred for 5 mins. Then, the reaction was worked up by transferring the mixture to a 60 mL extraction funnel. The mixture was extracted with DCM (2x) and then the organic layers were combined and dried over  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , filtered over a sintered funnel, and evaporated to dryness. The crude salt was purified by flash chromatography over silica gel using a gradient of 50% EtOAc in Hexanes to 100% EtOAc to 20% MeOH in EtOAc. The crude was injected using a dry pack of silica gel over a RediSep® Rf Gold 40 g column and a flow of 45 mL/min was used. Fractions containing **377** were concentrated to dryness. The salt **373** was recuperated as a beige solid (270 mg, 70% Yield). **Note:** *Characterization data is described in the previous experiment.*

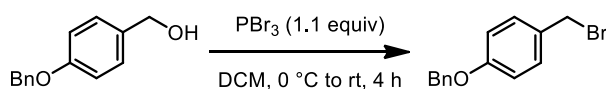
## Experimental section of chapter 8

**Reagents :** Unless otherwise stated, commercial reagents were used without purification. Solid sodium bis(trimethylsilyl)amide was purchased from Alfa Aesar (98%) (or was purchased from Aldrich (95%)) and used as received.<sup>137</sup> Solid iodoform was purchased from Aldrich (99%) and used as received. Solid KO*t*-Bu was purchased from Aldrich or Alfa Aesar (97%) and used as received. Some of the alkynyl iodides underwent decomposition upon prolonged exposure to light or to air. If stored for prolonged periods, the alkynyl iodides should be dissolved in anhydrous benzene and stored under argon at – 20 °C. Freshly bought benzyl or allyl bromides gave full conversions to their corresponding 1- iodoalkynes. It is important to have clean, anhydrous reagents before proceeding to the iodoalkynylation. If discoloured or partially decomposed, the bromide was purified by distillation or flash chromatography before use. The following pure bromides were commercially available and used as received:

2-Chlorobenzyl bromide (96%, Alfa Aesar), 2-(Bromomethyl)naphthalene (96%, Aldrich), 4-(Trifluoromethyl)benzyl bromide (98%, Alfa Aesar), 2-Methylbenzyl bromide (98%, Aldrich), 4-Methylbenzyl bromide (98%, Alfa Aesar), Benzyl bromide (99%, Alfa Aesar), 3-Methoxybenzyl bromide (98%, Aldrich), 2-(Trifluoromethyl)benzyl bromide (97%+, Alfa Aesar), 2-Phenylbenzyl bromide (97%, Aldrich), 5-Fluoro-2-methoxybenzyl bromide (98%+, Alfa Aesar), 4-*tert*-Butylbenzyl bromide (97%, Aldrich), 3,5-Dimethoxybenzyl bromide (95%, Aldrich), 3-(Bromomethyl)-5-chlorobenzo[*b*]thiophene (97%, Maybridge), 3-Bromo-1-phenyl-1-propene (97%, Aldrich), 3,3-Dimethylallyl bromide (95%, Aldrich), Geranyl bromide (95%, Aldrich), 4-Fluorobenzyl bromide (97%, Aldrich), benzhydryl bromide (bromodiphenylmethane) (95%, Alfa Aesar or Aldrich).

**Characterization :** Despite use of state-of-the-art HRMS techniques, we were unable to detect unknown compounds **386**, **395**, **398**, **399**, **402**, **403**, and **415** to obtain HRMS data to complete characterization of these materials. Also, we were unable to detect by HRMS the known compounds **379**, **380**, **381**, **384**, **388**, **393**, **396**, and **397**.

**The following bromides were synthesized from their corresponding alcohol using literature procedures:**

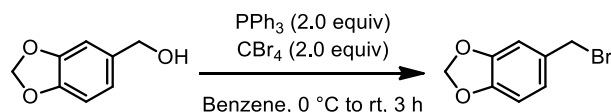


**1-(Benzyloxy)-4-(bromomethyl)benzene:**<sup>138</sup> To a flame-dried 250 mL round-bottom flask equipped with a septum and a magnetic stir bar was added 4-benzyloxybenzyl alcohol (2.14 g, 10.0 mmol, 1.0 equiv). The alcohol was diluted with anhydrous DCM (45 mL) and the

<sup>137</sup> (a) High quality solid NaHMDS is mandatory to have full conversion to the corresponding alkynes or alkenes. When purchased, solid NaHMDS was directly stored in a dry glovebox before use.

<sup>138</sup> (a) For characterization data, see: Albert, S.; Soret, A.; Blanco, L.; Deloisy, S. *Tetrahedron* **2007**, *63*, 2888-2900. (b) Brun, K. A.; Linden, A.; Heimgartner, H. *Helv. Chim. Acta* **2002**, *85*, 3422-3443.

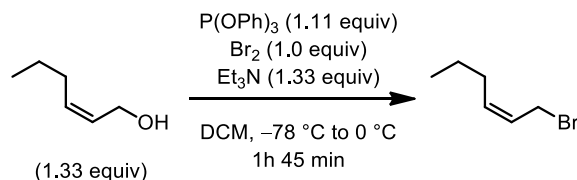
solution was cooled to 0 °C using an ice/water bath. Then, PBr<sub>3</sub> (2.97 g, 1.04 mL, 11.0 mmol, 1.1 equiv) was added dropwise to the solution using a syringe and the reaction was stirred for 2 hours at 0 °C. The reaction was warmed to room temperature and stirred for 2 hours. The reaction was quenched by addition of crushed ice and the biphasic mixture was transferred to a 250 mL extraction funnel. The layers were separated and the aqueous layer was extracted with Et<sub>2</sub>O (3 x 50 mL). The organic layers were combined and dried over Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, filtered over a sintered funnel and evaporated to dryness. The benzyl bromide was then purified by flash chromatography using a gradient of 15% EtOAc/Hexanes to 30% EtOAc/Hexanes. The fractions containing the benzyl bromide were combined and evaporated to dryness to result a white solid (1.93 g, 71% Yield). **Note:** *The product is unstable to storage and should be used shortly after being synthesized. Moreover, the compound is a known allergenic agent (by contact and inhalation) and should be handled with care.* **mp:** 74-75 °C, *litt.*<sup>138</sup> 85-86 °C; **Rf:** 0.20 (20% EtOAc/Hexanes); **<sup>1</sup>H NMR** (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz): δ 7.42-7.34 (m, 7H), 6.94 (d, *J* = 8.5 Hz, 2H), 5.09 (s, 2H), 4.50 (s, 2H); **<sup>13</sup>C NMR** (CDCl<sub>3</sub>, 100 MHz): δ 158.8, 136.7, 130.4, 130.2, 128.6, 128.0, 127.4, 115.1, 70.0, 33.9; **FTIR** (cm<sup>-1</sup>) (neat): 3311, 3237, 2928, 2851, 1625, 1535, 1328, 1218.



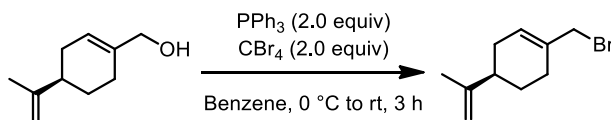
**3,4-Methylenedioxybenzyl bromide:**<sup>139</sup> To a flame-dried 250 mL round-bottom flask equipped with a septum and a magnetic stir bar was added 3,4-methylenedioxybenzyl alcohol (1.52 g, 10.0 mmol, 1.0 equiv). The alcohol was diluted with anhydrous benzene (70 mL) and the solution was cooled to 0 °C using an ice/water bath. Then, PPh<sub>3</sub> (5.24 g, 20.0 mmol, 2.0 equiv) and anhydrous CBr<sub>4</sub> (6.55 g, 20.0 mmol, 2.0 equiv) were added successively to the solution. The reaction was warmed to room temperature and stirred for 3 hours. The reaction was quenched by addition of hexanes (100 mL) in order to precipitate triphenylphosphine oxide. The suspension was filtered over a Buchner filter and the filtrate was evaporated to dryness. The crude benzyl bromide was then purified by flash chromatography using a gradient of 15% EtOAc/Hexanes to 50% EtOAc/Hexanes using a 120 g Isco Gold silica gel column. The fractions containing the benzyl bromide were combined and evaporated to dryness to result a white solid (1.93 g, 82% Yield). **Note:** *The product is unstable to storage at room temperature (discoloration to a dark purple solid was notice if stored on the bench for a long period) and should be used shortly after being synthesized or stored in a freezer at -20 °C.* **mp:** 43-44 °C, *litt.*<sup>139</sup> 45-47 °C; **Rf:** 0.20 (20% EtOAc/Hexanes); **<sup>1</sup>H NMR** (CDCl<sub>3</sub>, 300 MHz): δ 6.89 (s, 1H), 6.88 (d, *J* = 10.0 Hz, 1H), 6.76 (d, *J* = 10.0 Hz, 2H), 5.98 (s, 2H), 4.47 (s, 2H); **<sup>13</sup>C NMR** (CDCl<sub>3</sub>, 100 MHz): δ 147.9,

<sup>139</sup> (a) For characterization data, see: Aslam, S. N.; Stevenson, P. C.; Phythian, S. J.; Veitch, N. C.; Hall, D. R. *Tetrahedron* **2006**, *62*, 4214-4226 For the reported procedure, see: (b) Barrero, A. F.; Herrador, M. M.; Quilez del Moral, J. F.; Arteaga, P.; Arteaga, J. F.; Dieguez, H. R.; Sanchez, E. M. *J. Org. Chem.* **2007**, *72*, 2988-2995.

147.8, 131.5, 122.8, 109.5, 108.3, 101.3, 34.2; **FTIR** ( $\text{cm}^{-1}$ ) (neat): 2939, 2906, 1496, 1483, 1441, 1359, 1298, 1277, 1209, 1033.



**(2Z)-1-Bromo-2-hexene (2r):**<sup>140</sup> To a flame-dried 250 mL round-bottom flask equipped with a septum and a magnetic stir bar was added triphenylphosphite (10.15 g, 8.58 mL, 32.7 mmol, 1.11 equiv). The phosphite was diluted with anhydrous DCM (120 mL) and the solution was cooled to  $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$  using a dry ice/acetone cooling bath. To another flame-dried 125 mL round-bottom flask was added *cis*-2-hexen-1-ol (4.24 g, 5.0 mL, 39.18 mmol, 1.33 equiv). The alcohol was diluted with anhydrous DCM (50 mL). Then, bromine (4.83 g, 1.55 mL, 29.5 mmol, 1.0 equiv), triethylamine (4.08 g, 5.62 mL, 39.18 mmol, 1.33 equiv), and the alcohol solution were added successively via syringe to the phosphite solution at  $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$  and the reaction was stirred at  $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$  for 1 hour. Then, the reaction was slowly warmed to  $0\text{ }^{\circ}\text{C}$  using a water/ice bath and the reaction was stirred at  $0\text{ }^{\circ}\text{C}$  for an extra 45 minutes. The reaction was quenched by careful addition of a saturated aqueous solution of  $\text{NH}_4\text{Cl}$  and the biphasic solution was warmed to room temperature. The biphasic solution was then transferred to a 250 mL extraction funnel and the layers were separated. The organic layer was dried over  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , filtered over a sintered funnel and evaporated to dryness. The product was then purified by flash chromatography using a gradient of 100% Hexanes to 30% EtOAc/Hexanes using a 120 gram Isco Gold silica gel column. The fractions containing the allyl bromide were combined and evaporated to dryness to result a translucent oil (1.45 g, 31% Yield). **Rf**: 0.65 (100% Hexanes);  **$^1\text{H NMR}$**  ( $\text{CDCl}_3$ , 400 MHz):  $\delta$  6.00-5.74 (m, 1H), 5.63-5.59 (m, 1H), 4.03 (d,  $J = 8.0\text{ Hz}$ , 2H), 2.14 (dt,  $J = 1.5, 7.5\text{ Hz}$ , 2H), 1.51-1.41 (m, 2H), 0.96 (t,  $J = 7.5\text{ Hz}$ , 3H);  **$^{13}\text{C NMR}$**  ( $\text{CDCl}_3$ , 75 MHz):  $\delta$  135.8, 125.4, 28.9, 27.4, 22.3, 13.7; **FTIR** ( $\text{cm}^{-1}$ ) (neat): 2959, 2932, 2870, 1647, 1455, 1203, 1054, 1032, 1013, 751.

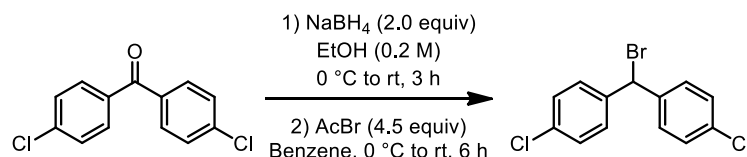


**(S)-Perillyl bromide:**<sup>141</sup> To a flame-dried 250 mL round-bottom flask equipped with a septum and a magnetic stir bar was added perillyl alcohol (1.52 g, 10.0 mmol, 1.0 equiv). The alcohol was diluted with anhydrous benzene (70 mL) and the solution was cooled to  $0\text{ }^{\circ}\text{C}$  using a ice/water bath. Then,  $\text{PPh}_3$  (5.24 g, 20.0 mmol, 2.0 equiv) and anhydrous  $\text{CBr}_4$

<sup>140</sup> (a) For characterization data, see: Morandi, S.; Pellati, F.; Ori, C.; Adinolfi, B.; Nieri, P.; Benvenuti, S.; Prati, F. *Org. Biomol. Chem.* **2008**, *6*, 4333-4339.

<sup>141</sup> (a) For characterization data, see: Barrero, A. F.; Herrador, M. M.; Quilez del Moral, J. F.; Arteaga, P.; Arteaga, J. F.; Dieguez, H. R.; Sanchez, E. M. *J. Org. Chem.* **2007**, *72*, 2988-2995.

(6.55 g, 20.0 mmol, 2.0 equiv) were added successively to the solution. The reaction was warmed to room temperature and stirred for 3 hours. The reaction was quenched by addition of hexanes (100 mL) in order to precipitate triphenylphosphine oxide. The suspension was filtered over a Buchner filter and the filtrate was evaporated to dryness. The crude benzyl bromide was then purified by flash chromatography using a gradient of 100% Hexanes to 30% EtOAc/Hexanes using a 120 gram Isco Gold silica gel column. The fractions containing the allyl bromide were combined and evaporated to dryness to result a yellow oil (1.50 g, 70% Yield). **R<sub>f</sub>**: 0.55 (100% Hexanes); [ $\alpha$ ]<sub>D</sub><sup>25</sup>: -31.2 ( $c = 1.43$ , CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>), litt:<sup>141</sup> (for (*R*)-Perillyl bromide) +33.5 ( $c = 1.2$ , CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>); **<sup>1</sup>H NMR** (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz):  $\delta$  5.91 (br s, 1H), 4.77 (s, 1H), 4.73 (s, 1H), 3.98 (s, 2H), 2.29-2.13 (m, 4H), 2.05-1.87 (m, 2H), 1.76 (s, 3H), 1.60-1.49 (m, 1H); **<sup>13</sup>C NMR** (CDCl<sub>3</sub>, 75 MHz):  $\delta$  149.3, 134.4, 127.6, 108.9, 40.65, 39.2, 30.8, 27.3, 26.8, 20.7; **FTIR** (cm<sup>-1</sup>) (neat): 3078, 2922, 1662, 1640, 1433, 1160, 890, 649.



**4,4'-(Bromomethylene)bis(chlorobenzene) (6b):**<sup>142</sup> To a 100 mL round-bottom flask equipped with a magnetic stir bar was added 4,4'-dichlorobenzophenone (2.513 g, 10.0 mmol, 1.0 equiv). The ketone was solubilised in anhydrous EtOH (50 mL, 0.2 M) and the solution was cooled to 0 °C using an ice/water cooling bath. Then, sodium borohydride (0.764g, 20.0 mmol, 2.0 equiv) was carefully added portionwise to the solution at 0 °C (*caution*: violent hydrogen evolution was observed when NaBH<sub>4</sub> was added) and the reaction was slowly warmed to room temperature over the course of 3 hours. The reaction was quenched by addition of water (~15 mL). The ethanol was then evaporated to dryness using a rotavap and the aqueous residue was dissolved with EtOAc (60 mL). The biphasic solution was transferred to a 125 mL extraction funnel and the layers were separated. The aqueous layer was extracted with EtOAc (2x) and the organic layers were combined. The organic layer was washed with brine (1x), dried over Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, filtered using a sintered funnel, and evaporated to dryness to yield a white solid (2.13 g, 85% yield). The product was pure enough to proceed to the next step without purification. **mp**: 89-90 °C, litt:<sup>142(c)</sup> 100-102 °C; **R<sub>f</sub>**: 0.30 (10% EtOAc/Hexanes); **<sup>1</sup>H NMR** (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz):  $\delta$  7.33-7.28 (m, 8H), 5.81 (d,  $J = 3.5$  Hz, 1H), 2.27 (d,  $J = 3.5$  Hz, 1H); **<sup>13</sup>C NMR** (CDCl<sub>3</sub>, 75 MHz):  $\delta$  141.8, 133.6, 128.8, 127.9, 75.1; **FTIR** (cm<sup>-1</sup>) (neat): 3344, 2922, 1486, 1399, 1330, 1189, 944; **HRMS** (ESI, Pos): calcd for C<sub>13</sub>H<sub>11</sub>Cl<sub>2</sub>OAg [M+Ag]<sup>+</sup>: 358.9154  $m/z$ , found 358.9152  $m/z$ .

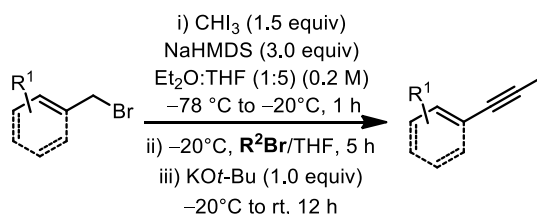
<sup>142</sup> (a) For literature characterization data and procedure, see: Padmanaban, M.; Biju, A. T.; Glorius, F. *Org. Lett.* **2011**, *11*, 98-101. (b) Brown, A. R.; Kuo, W.-H.; Jacobsen, E. N. *J. Am. Chem. Soc.* **2010**, *132*, 9286-9288. (c) Kharul, R. K.; Goswami, A.; Gite, A.; Godha, A. K.; Jain, M.; Patel, P. R. *Synth. Commun.* **2008**, *38*, 1703-1717.



To a flame-dried and argon-flushed 50 mL round-bottom flask equipped with a septum and a magnetic stir bar was added 4,4'-dichlorobenzhydrol (2.00 g, 7.90 mmol, 1.0 equiv). The alcohol was solubilised in anhydrous benzene (24 mL, 0.33 M) and acetyl bromide (4.37 g, 2.63 mL, 35.6 mmol, 4.5 equiv) was added dropwise to the solution at room temperature. The reaction was then stirred for 6 hours at room temperature. The reaction mixture was then evaporated to dryness under reduced pressure. The dark orange residue was purified by recrystallization using hexanes. The product was isolated as a slightly pink solid (1.476 g, 60% Yield). **mp**: 60-62 °C; **R<sub>f</sub>**: 0.80 (20% EtOAc/Hexanes); **<sup>1</sup>H NMR** (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz): δ 7.39-7.31 (m, 8H), 6.21 (s, 1H); **<sup>13</sup>C NMR** (CDCl<sub>3</sub>, 75 MHz): δ 139.2, 134.2, 129.7, 128.9, 53.1; **FTIR** (cm<sup>-1</sup>) (neat): 3051, 2366, 1587, 1487, 1449, 1191, 1110, 1011, 812.

## 1-Iodoalkyne synthesis

**Synthesis of 1-iodoalkynes 379-381 and 384-400 according to procedure L:**



**Procedure L:** To a flame-dried and argon-flushed 25 mL round-bottom flask equipped with a septum and a magnetic stir bar was added solid NaHMDS (550.1 mg, 3.0 mmol, 3.0 equiv).<sup>143</sup> The flask was covered with aluminum foil and NaHMDS was solubilised with 2.2 mL of anhydrous THF and 1.0 mL of anhydrous Et<sub>2</sub>O.<sup>144</sup> The flask was then cooled at -78 °C using an acetone/dry ice cooling bath and stirred for 2 minutes. To another separate flame-dried and argon-flushed 10 mL round-bottom flask equipped with a septum and a magnetic stir bar was added iodoform (590.5 mg, 1.5 mmol, 1.5 equiv) and it was solubilised in 1.0 mL of anhydrous THF. The yellow solution was then added dropwise via syringe to the cooled solution of NaHMDS (upon addition of a few drops of the iodoform solution, the reaction solution changed drastically from a slightly yellow solution to a black suspension).<sup>145</sup> Upon completion of the addition, the iodoform flask was rinsed with THF (200 μL) and the solution was transferred to the reaction. The reaction was then slowly warmed to -20 °C using a 1:1 *i*-PrOH:H<sub>2</sub>O/dry ice cooling bath and stirred for 1 hour at -20 °C. To another separate flame-dried and argon-flushed 10 mL round-bottom flask equipped with a septum and a magnetic stir bar was added the benzyl or allyl bromide (1.0 mmol, 1.0 equiv). The bromide was solubilised in 1.0 mL of anhydrous THF and stirred at

<sup>143</sup> (a) Solid NaHMDS was stored in a dry glovebox before use.

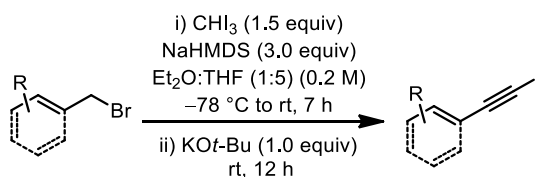
<sup>144</sup> (a) The reaction flask (and dewar flask) are covered with a sheet of aluminum foil during the reaction time due to the potential sensitivity to light of the title compound and any intermediates.

<sup>145</sup> (a) Throughout the reaction, the mixture should be well stirred to ensure good mixing and cooling. However, over-vigorous stirring, causing splashing of the reaction mixture, should be avoided.

room temperature for 2 minutes. The solution of bromide was added dropwise to the reaction using a syringe. Upon completion of the addition, the bromide flask was rinsed with THF (~200  $\mu$ L) and the solution was transferred to the reaction. The reaction was stirred at  $-20$   $^{\circ}$ C for 5 hours. Then, KO $t$ -Bu (112.2 mg, 1.0 mmol, 1.0 equiv) was added to the reaction and the reaction was stirred from  $-20$   $^{\circ}$ C to room temperature over night.<sup>146</sup> The reaction was diluted with 8 mL of a 1:1 mixture of Et<sub>2</sub>O:Hexanes and the black/brown suspension was filtered on a pad of Celite <sup>®</sup> with a sintered funnel under water mediated vacuum. The pad was rinsed with another 16 mL of a 1:1 mixture of Et<sub>2</sub>O:Hexanes. The crude filtrate was then evaporated to dryness under reduced pressure. **Note:** *The synthesized 1-iodoalkynes were found usually unstable to light exposure and trace of iodine is observed when the product is solubilised or purified by flash chromatography (a pink color gradually appears when flashed or stored on the bench at room temperature). They should be kept under argon in the freezer ( $-20$   $^{\circ}$ C) or use directly in a further reaction.*

**\*Note:** An alternative procedure to **procedure L** was found to give comparable results for the synthesis of several 1-iodoalkynes from benzyl bromides.\*

#### Synthesis of 1-iodoalkynes using a modified procedure M:

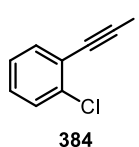


**Procedure M:** To a flame-dried and argon-flushed 25 mL round-bottom flask equipped with a septum and a magnetic stir bar was added solid NaHMDS (550.1 mg, 3.0 mmol, 3.0 equiv).<sup>143</sup> The flask was covered with aluminum foil and NaHMDS was solubilised with 3.2 mL of anhydrous THF and 1.0 mL of anhydrous Et<sub>2</sub>O.<sup>144</sup> The flask was then cooled at  $-78$   $^{\circ}$ C using an acetone/dry ice cooling bath and stirred for 2 minutes. To another separate flame-dried and argon-flushed 10 mL round-bottom flask equipped with a septum and a magnetic stir bar were added iodoform (590.5 mg, 1.5 mmol, 1.5 equiv) **and** the benzyl or allyl bromide (1.0 mmol, 1.0 equiv). The mixture was solubilised in 1.0 mL of anhydrous THF and stirred at room temperature for 2 minutes to ensure complete dissolution of the reactants. The yellow solution was then added dropwise via syringe to the cooled solution of NaHMDS (upon addition of a few drops of the mixture, the reaction solution changed drastically from a slightly yellow solution to a black suspension).<sup>145</sup> Upon completion of the addition, the iodoform flask was rinsed with THF (200  $\mu$ L) and the solution was transferred to the reaction. The reaction was then slowly warmed from  $-78$   $^{\circ}$ C to room temperature over the course of 7 hours.<sup>147</sup> Then, KO $t$ -Bu (112.2 mg, 1.0 mmol, 1.0 equiv)

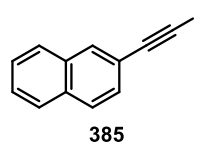
<sup>146</sup> (a) The reaction flask was left in the 1:1 *i*-PrOH:H<sub>2</sub>O/dry ice cooling bath overnight, without subsequent addition of dry ice and had in general reached room temperature by morning.

<sup>147</sup> (a) The reaction flask was left in the acetone/dry ice cooling bath overnight, without subsequent addition of dry ice and had in general reached room temperature after 7 hours.

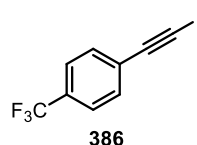
was added to the reaction and the reaction was stirred at room temperature over night. The reaction was diluted with 8 mL of a 1:1 mixture of Et<sub>2</sub>O:Hexanes and the black/brown suspension was filtered on a pad of Celite® with a sintered funnel under water mediated vacuum. The pad was rinsed with another 16 mL of a 1:1 mixture of Et<sub>2</sub>O:Hexanes. The crude filtrate was then evaporated to dryness under reduced pressure.



**1-Chloro-2-(iodoethynyl)benzene (384):**<sup>148</sup> Following the **procedure L**, the crude 1-iodoalkyne was purified by flash chromatography over silica gel (the crude was injected using a dry pack of silica gel over a RediSep® Rf Gold 40 g column) using 100% Hexanes and fractions containing **384** were concentrated to dryness. It resulted in a yellow solid (180.0 mg, 69% Yield). **mp**: 100-102 °C, *litt.*<sup>128</sup> 106 °C; **R<sub>f</sub>**: 0.44 (100% Hexanes); **<sup>1</sup>H NMR** (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz): δ 7.49 (dd, *J* = 2.0, 7.5 Hz, 1H), 7.41 (dd, *J* = 2.0, 7.5 Hz, 2H), 7.30-7.21 (m, 2H); **<sup>13</sup>C NMR** (CDCl<sub>3</sub>, 100 MHz): δ 137.5, 135.0, 130.6, 130.0, 127.2, 124.1, 91.7, 13.1; **FTIR** (cm<sup>-1</sup>) (neat): 2922, 2173, 1591, 1557, 1472, 1404, 1077, 877.



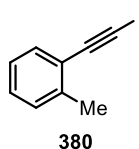
**2-(iodoethynyl)naphthalene (385):**<sup>149</sup> Following the **procedure L**, the crude 1-iodoalkyne was purified by flash chromatography over silica gel (the crude was injected using a dry pack of silica gel over a RediSep® Rf Gold 40 g column) using 100% Hexanes and fractions containing **385** were concentrated to dryness. It resulted in a yellow oil (204.0 mg, 74% Yield). **R<sub>f</sub>**: 0.65 (100% Hexanes); **<sup>1</sup>H NMR** (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz): δ 8.01 (s, 1H), 7.86-7.80 (m, 3H), 7.56-7.51 (m, 3H); **<sup>13</sup>C NMR** (CDCl<sub>3</sub>, 125 MHz): δ 133.0, 132.7, 132.6, 128.7, 128.0, 127.8, 127.7, 127.0, 126.6, 120.7, 94.5, 6.4; **FTIR** (cm<sup>-1</sup>) (neat): 3053, 2922, 2172, 1908, 1625, 1498, 957, 891; **HRMS** (APPI, Pos): calcd for C<sub>12</sub>H<sub>7</sub>I [M]<sup>+</sup>: 277.9592 *m/z*, found 277.9585 *m/z*.



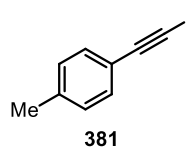
<sup>148</sup> (a) For literature characterization data, see: Wilson, C. J.; Wenzke, H. H. *J. Am. Chem. Soc.* **1934**, *56*, 2025-2027.

<sup>149</sup> (a) For literature characterization data, see: Dikumar, E. A.; Potkin, V. I.; Vashkevich, E. V.; Kozlov, N. G.; Kaberdin, R. V. *Russ. J. Gen. Chem.* **2004**, *74*, 578-581.

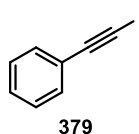
**1-(Iodoethynyl)-4-(trifluoromethyl)benzene (386):** Following the **procedure L**, the crude 1-iodoalkyne was purified by flash chromatography over silica gel (the crude was injected using a dry pack of silica gel over a RediSep<sup>®</sup> Rf Gold 40 g column) using 100% Hexanes and fractions containing **386** were concentrated to dryness. It resulted in a white crystalline solid (197.2 mg, 67% Yield). **mp**: 121-122 °C; **R<sub>f</sub>**: 0.75 (100% Hexanes); **<sup>1</sup>H NMR** (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz): δ 7.60-7.55 (m, 4H); **<sup>13</sup>C NMR** (CDCl<sub>3</sub>, 100 MHz): δ 132.6, 132.0, 130.7 (q, *J*<sub>C-F</sub> = 15.0 Hz), 129.5 (q, *J*<sub>C-F</sub> = 345.6 Hz), 125.2 (q, *J*<sub>C-F</sub> = 2.8 Hz), 92.8, 10.2; **<sup>19</sup>F NMR** (CDCl<sub>3</sub>, 376 MHz): δ -62.9; **FTIR** (cm<sup>-1</sup>) (neat): 2922, 2174, 1613, 1402, 1319, 1164, 1122, 1065, 838.



**1-(Iodoethynyl)-2-methylbenzene (380):**<sup>150</sup> Following the **procedure L**, the crude 1-iodoalkyne was purified by flash chromatography over silica gel (using a dry pack of silica gel) using 100% Hexanes and fractions containing **380** were concentrated to dryness. It resulted in a translucent oil (222.0 mg, 92% Yield). **R<sub>f</sub>**: 0.60 (100% Hexanes); **<sup>1</sup>H NMR** (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz): δ 7.42 (d, *J* = 9.5 Hz, 1H), 7.24-7.11 (m, 3H), 2.46 (s, 3H); **<sup>13</sup>C NMR** (CDCl<sub>3</sub>, 100 MHz): δ 142.1, 133.5, 130.2, 129.6, 126.3, 124.1, 94.1, 21.4, 9.8; **FTIR** (cm<sup>-1</sup>) (neat): 3055, 2945, 2162, 1480, 1453, 1105.



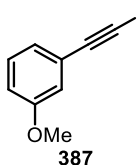
**1-(Iodoethynyl)-4-methylbenzene (381):**<sup>151</sup> Following the **procedure L**, the crude 1-iodoalkyne was purified by flash chromatography over silica gel (using a dry pack of silica gel) using 100% Hexanes and fractions containing **381** were concentrated to dryness. It resulted in a translucent oil (230.0 mg, 95% Yield). **R<sub>f</sub>**: 0.60 (100% Hexanes); **<sup>1</sup>H NMR** (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz): δ 7.35 (d, *J* = 8.5 Hz, 2H), 7.14 (d, *J* = 8.5 Hz, 2H), 2.37 (s, 3H); **<sup>13</sup>C NMR** (CDCl<sub>3</sub>, 100 MHz): δ 138.7, 131.9, 128.7, 120.0, 93.9, 21.2, 4.8; **FTIR** (cm<sup>-1</sup>) (neat): 2918, 2161, 1505, 1440, 1104, 1054, 811.



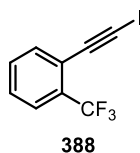
<sup>150</sup> (a) For literature characterization data, see: Chen, S.-N.; Hung, T.-T.; Lin, T.-C.; Tsai, F.-Y. *J. Chin. Chem. Soc. (Taipei, Taiwan)*, **2009**, *56*, 1078-1081.

<sup>151</sup> (a) For literature characterization data, see: Yan, J.; Li, J.; Chen, D. *Synlett*, **2007**, 2442-2444.

**(Iodoethynyl)benzene (379):**<sup>152</sup> Following the **procedure L**, the crude 1-iodoalkyne was purified by flash chromatography over silica gel (the crude was injected using a dry pack of silica gel over a RediSep<sup>®</sup> Rf Gold 40 g column) using 100% Hexanes and fractions containing **379** were concentrated to dryness. It resulted in a translucent oil (197.0 mg, 87% Yield). **Rf**: 0.70 (100% Hexanes); **<sup>1</sup>H NMR** (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz): δ 7.49-7.45 (m, 2H), 7.37-7.32 (m, 3H); **<sup>13</sup>C NMR** (CDCl<sub>3</sub>, 100 MHz): δ 132.0, 128.5, 127.9, 123.0, 93.8, 6.0; **FTIR** (cm<sup>-1</sup>) (neat): 3055, 2170, 1671, 1596, 1487, 1441, 1329, 751.

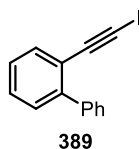


**1-(Iodoethynyl)-3-methoxybenzene (387):** Following the **procedure L**, the crude 1-iodoalkyne was purified by flash chromatography over silica gel (the crude was injected using a dry pack of silica gel over a RediSep<sup>®</sup> Rf Gold 40 g column) using a gradient of 100% Hexanes to 5% EtOAc/Hexanes and fractions containing **387** were concentrated to dryness. It resulted in a translucent oil that solidified when stored in the freezer (231.4 mg, 90% Yield). **mp**: 41-42 °C; **Rf**: 0.15 (100% Hexanes); **<sup>1</sup>H NMR** (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz): δ 7.24 (t, *J* = 7.5 Hz, 1H), 7.06 (d, *J* = 7.5 Hz, 1H), 7.00-6.98 (br s, 1H), 6.93-6.89 (m, 1H), 3.82 (s, 3H); **<sup>13</sup>C NMR** (CDCl<sub>3</sub>, 100 MHz): δ 160.0, 130.1, 125.7, 125.2, 117.9, 116.4, 94.9, 56.1, 7.0; **FTIR** (cm<sup>-1</sup>) (neat): 2962, 2863, 1911, 1501, 1458, 1406, 1361, 1033, 831; **HRMS** (APPI, Pos): calcd for C<sub>9</sub>H<sub>7</sub>OI [M]<sup>+</sup>: 257.9542 *m/z*, found 257.9535 *m/z*.

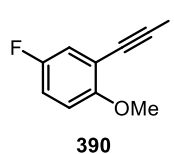


**1-(Iodoethynyl)-2-(trifluoromethyl)benzene (388):**<sup>151</sup> Following the **procedure L**, the crude 1-iodoalkyne was purified by flash chromatography over silica gel (the crude was injected using a dry pack of silica gel over a Grace Reveleris<sup>®</sup> 80 g column) using 100% Hexanes and fractions containing **388** were concentrated to dryness. It resulted in a white crystalline solid (205.9 mg, 70% Yield). **mp**: 50-51 °C, litt.<sup>151</sup> 64-65 °C; **Rf**: 0.65 (100% Hexanes); **<sup>1</sup>H NMR** (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz): δ 7.66 (d, *J* = 8.5 Hz, 1H), 7.60 (d, *J* = 7.5 Hz, 1H), 7.51 (dd, *J* = 7.0, 7.5 Hz, 1H), 7.44 (dd, *J* = 7.5, 8.5 Hz, 1H); **<sup>13</sup>C NMR** (CDCl<sub>3</sub>, 75 MHz): δ 134.9, 132.4 (q, *J*<sub>C-F</sub> = 30.2 Hz), 131.3, 128.5, 125.8 (q, *J*<sub>C-F</sub> = 4.9 Hz), 123.3 (q, *J*<sub>C-F</sub> = 271.2 Hz), 121.4 (q, *J* = 2.3 Hz), 89.9, 13.2 (q, *J*<sub>C-F</sub> = 1.4 Hz); **<sup>19</sup>F NMR** (CDCl<sub>3</sub>, 282 MHz): δ -62.3; **FTIR** (cm<sup>-1</sup>) (neat): 2922, 2168, 1640, 1600, 1486, 1449, 1355, 1313, 1157, 760.

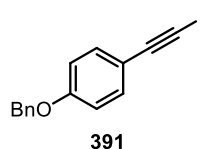
<sup>152</sup> (a) For literature characterization data, see: Hein, J. E.; Tripp, J. C.; Krasnova, L. B.; Sharpless, K. B.; Fokin, V. V. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2009**, *48*, 8018-8021.



**2-(Iodoethynyl)biphenyl (389):** Following the **procedure L**, the crude 1-iodoalkyne was purified by flash chromatography over silica gel (using a dry pack of silica gel) using a gradient of 100% Hexanes to 5% EtOAc/Hexanes and fractions containing **389** were concentrated to dryness. It resulted in a beige solid (232.6 mg, 77% Yield). **mp:** 60-61 °C; **R<sub>f</sub>:** 0.60 (100% Hexanes); **<sup>1</sup>H NMR** (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz): δ 7.62-7.57 (m, 2H), 7.48-7.38 (m, 6H), 7.34-7.28 (m, 1H); **<sup>13</sup>C NMR** (CDCl<sub>3</sub>, 100 MHz): δ 144.3, 139.6, 133.7, 129.1, 128.8, 128.6, 127.7, 127.2, 126.6, 121.3, 93.3, 8.5; **FTIR** (cm<sup>-1</sup>) (neat): 2972, 2865, 2165, 1497, 1471, 1447, 1054, 1032, 1007; **HRMS** (APPI, Pos): calcd for C<sub>14</sub>H<sub>9</sub>I [M]<sup>+</sup>: 304.9822 *m/z*, found 304.9814 *m/z*.

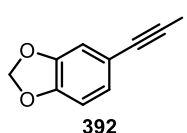


**4-Fluoro-2-(iodoethynyl)-1-methoxybenzene (390):** Following the **procedure L**, the crude 1-iodoalkyne was purified by flash chromatography over silica gel (using a dry pack of silica gel) using 100% Hexanes and fractions containing **390** were concentrated to dryness. It resulted in a beige oil (219.2 mg, 80% Yield). **R<sub>f</sub>:** 0.15 (100% Hexanes); **<sup>1</sup>H NMR** (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz): δ 7.12 (dd, *J* = 3.0, 8.5 Hz, 1H), 7.00 (ddd, *J* = 3.0, 8.5, 9.0 Hz, 1H), 6.81 (dd, *J* = 4.5, 9.0 Hz, 1H), 3.88 (s, 3H); **<sup>13</sup>C NMR** (CDCl<sub>3</sub>, 100 MHz): δ 157.7, 156.6 (d, *J*<sub>C-F</sub> = 257.0 Hz), 121.0 (d, *J*<sub>C-F</sub> = 24.0 Hz), 117.1 (d, *J*<sub>C-F</sub> = 23.0 Hz), 113.9 (d, *J*<sub>C-F</sub> = 9.5 Hz), 112.0 (d, *J*<sub>C-F</sub> = 8.5 Hz), 89.7 (d, *J*<sub>C-F</sub> = 2.5 Hz), 56.8, 11.6; **<sup>19</sup>F NMR** (CDCl<sub>3</sub>, 282 MHz): δ -123.7; **FTIR** (cm<sup>-1</sup>) (neat): 2942, 2836, 2168, 1608, 1491, 1460, 1413, 1260, 1221, 1056, 805, 725; **HRMS** (APPI, Pos): calcd for C<sub>9</sub>H<sub>6</sub>FOI [M]<sup>+</sup>: 275.9447 *m/z*, found 275.9443 *m/z*.

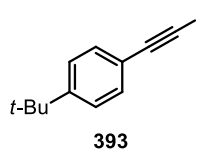


**Benzyl 4-(iodoethynyl)phenyl ether (391):** Following the **procedure L**, the crude 1-iodoalkyne was purified by flash chromatography over silica gel (the crude was injected using a dry pack of silica gel over a RediSep<sup>®</sup> Rf Gold 40 g column) using a gradient of 100% Hexanes to 30% EtOAc/Hexanes and fractions containing **391** were concentrated to dryness. It resulted in an orange solid (146.9 mg, 44% Yield). **mp:** 70-71 °C; **R<sub>f</sub>:** 0.25 (100% Hexanes); **<sup>1</sup>H NMR** (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz): δ 7.47-7.36 (m, 7H), 6.98-6.92 (m, 2H), 5.09 (s, 2H); **<sup>13</sup>C NMR** (CDCl<sub>3</sub>, 100 MHz): δ 133.4, 128.7, 128.3 (2), 127.8, 127.2, 127.1,

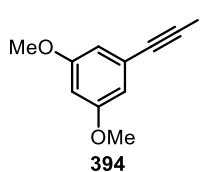
114.4, 93.6, 69.7, 3.5; **FTIR** ( $\text{cm}^{-1}$ ) (neat): 3031, 2922, 2862, 2154, 1600, 1503, 1452, 1240, 1170, 828; **HRMS** (ESI, Pos): calcd for  $\text{C}_{15}\text{H}_{12}\text{OI}$   $[\text{M}+\text{H}]^+$ : 334.9933  $m/z$ , found 334.9921  $m/z$ .



**1-Iodo-2-(3,4-methylenedioxyphenyl)acetylene (392):**<sup>153</sup> Following the **procedure L**, the crude 1-iodoalkyne was purified by flash chromatography over silica gel (the crude was injected using a dry pack of silica gel over a RediSep<sup>®</sup> Rf Gold 40 g column) using a gradient of 100% Hexanes to 30% EtOAc/Hexanes and fractions containing **392** were concentrated to dryness. It resulted in a beige crystalline solid (170.9 mg, 63% Yield). **mp**: 81-82 °C, litt.<sup>153</sup> 90-92 °C; **R<sub>f</sub>**: 0.30 (100% Hexanes); **<sup>1</sup>H NMR** ( $\text{CDCl}_3$ , 400 MHz):  $\delta$  6.94 (d,  $J = 9.0$  Hz, 1H), 6.85 (s, 1H), 6.73 (d,  $J = 9.0$  Hz, 1H), 5.98 (s, 2H); **<sup>13</sup>C NMR** ( $\text{CDCl}_3$ , 100 MHz):  $\delta$  160.0, 130.1, 125.7, 125.2, 117.9, 116.4, 94.9, 56.1, 7.0; **FTIR** ( $\text{cm}^{-1}$ ) (neat): 2972, 2893, 2163, 1653, 1500, 1484, 1436, 1242, 1195, 1034; **HRMS** (APPI, Pos): calcd for  $\text{C}_9\text{H}_5\text{O}_2\text{I}$   $[\text{M}]^+$ : 271.9329  $m/z$ , found 271.9342  $m/z$ .



**1-Iodo-2-(3,4-methylenedioxyphenyl)acetylene (393):**<sup>154</sup> Following the **procedure L**, the crude 1-iodoalkyne was purified by flash chromatography over silica gel (using a dry pack of silica gel) using a gradient of 100% Hexanes to 10% EtOAc/Hexanes and fractions containing **393** were concentrated to dryness. It resulted in a yellow solid (198.0 mg, 70% Yield). **mp**: 88-90 °C, litt.<sup>154</sup> 88 °C; **R<sub>f</sub>**: 0.70 (100% Hexanes); **<sup>1</sup>H NMR** ( $\text{CDCl}_3$ , 400 MHz):  $\delta$  7.40-7.34 (app q,  $J = 6.5$  Hz, 4H), 1.33 (s, 9H); **<sup>13</sup>C NMR** ( $\text{CDCl}_3$ , 100 MHz):  $\delta$  152.1, 132.0, 125.2, 120.5, 94.2, 34.8, 31.1, 4.8; **FTIR** ( $\text{cm}^{-1}$ ) (neat): 2961, 2899, 1911, 1515, 1457, 1361, 1266, 1106, 830.

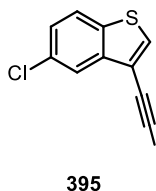


**1-(Iodoethynyl)-3,5-dimethoxybenzene (394):** Following the **procedure L**, the crude 1-iodoalkyne was purified by flash chromatography over silica gel (the crude was injected using a dry pack of silica gel over a Grace Reveleris<sup>®</sup> 80 g column) using a gradient of

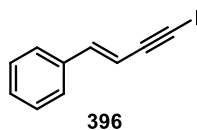
<sup>153</sup> (a) For literature characterization data, see: Naskar, D.; Roy, S. *J. Org. Chem.* **1999**, *64*, 6896-6897.

<sup>154</sup> (a) For literature characterization data, see: Kilah, N. L.; Wise, M. D.; Serpell, C. J.; Thompson, A. L.; White, N. G.; Christensen, K. E.; Beer, P. D. *J. Am. Chem. Soc.* **2010**, *132*, 11893-11895.

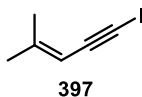
100% Hexanes to 30% EtOAc/Hexanes and fractions containing **394** were concentrated to dryness. It resulted in a yellow solid (160.1 mg, 55% Yield). **mp**: 75-76 °C; **R<sub>f</sub>**: 0.15 (100% Hexanes); **<sup>1</sup>H NMR** (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz): δ 6.60 (d, *J* = 2.5 Hz, 2H), 6.47 (t, *J* = 2.5 Hz, 1H), 3.79 (s, 6H); **<sup>13</sup>C NMR** (CDCl<sub>3</sub>, 75 MHz): δ 160.4, 124.6, 110.1, 102.5, 94.1, 55.4, 5.9; **FTIR** (cm<sup>-1</sup>) (neat): 3002, 2933, 2112, 1584, 1449, 1420, 1343, 1296, 1202, 1151; **HRMS** (ESI, Pos): calcd for C<sub>10</sub>H<sub>10</sub>O<sub>2</sub>I [M+H]<sup>+</sup>: 288.9725 *m/z*, found 288.9713 *m/z*.



**5-Chloro-3-(iodoethynyl)-1-benzothiophene (395)**: Following the **procedure L**, the crude 1-iodoalkyne was purified by flash chromatography over silica gel (the crude was injected using a dry pack of silica gel over a RediSep<sup>®</sup> Rf Gold 40 g column) using a gradient of 100% Hexanes to 5% EtOAc/Hexanes and fractions containing **395** were concentrated to dryness. It resulted in an orange solid (217.0 mg, 69% Yield). **mp**: 113-114 °C; **R<sub>f</sub>**: 0.60 (100% Hexanes); **<sup>1</sup>H NMR** (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz): δ 7.93 (d, *J* = 1.5 Hz, 1H), 7.75 (d, *J* = 8.5 Hz, 1H), 7.69 (s, 1H), 7.37 (dd, *J* = 1.5, 8.5 Hz, 1H); **<sup>13</sup>C NMR** (CDCl<sub>3</sub>, 75 MHz): δ 140.5, 136.6, 133.3, 131.5, 125.8, 123.7, 122.6, 118.1, 87.2, 9.7; **FTIR** (cm<sup>-1</sup>) (neat): 3090, 1988, 1548, 1392, 1323, 1283, 876, 812.



**1-Iodo-2-styrylacetylene (396)**:<sup>153</sup> Following the **procedure L**, the crude 1-iodoalkyne was purified by flash chromatography over silica gel (the crude was injected using a dry pack of silica gel over a RediSep<sup>®</sup> Rf Gold 120 g column) using 100% Hexanes and fractions containing **396** were concentrated to dryness. It resulted in a yellow oil (201.9 mg, 80% Yield). **R<sub>f</sub>**: 0.80 (100% Hexanes); **<sup>1</sup>H NMR** (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz): δ 7.33-7.18 (m, 5H), 6.93 (d, *J* = 16.0 Hz, 1H), 6.19 (d, *J* = 16.0 Hz, 1H); **<sup>13</sup>C NMR** (CDCl<sub>3</sub>, 100 MHz): δ 143.6, 135.6, 129.1, 128.8, 126.4, 108.2, 93.5, 7.8; **FTIR** (cm<sup>-1</sup>) (neat): 3025, 1944, 1488, 1446, 950.

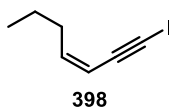


**1-Iodo-4-methylpent-3-en-1-yne (397)**:<sup>155</sup> Following the **procedure L**, the crude 1-iodoalkyne was purified by flash chromatography over silica gel (the crude was injected

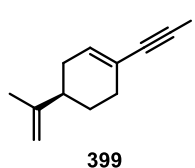
<sup>155</sup> (a) For literature characterization data, see: Hollingworth, G. J.; Richecoeur, A. M. E.; Sweeney, J. J. *Chem. Soc., Perkin Trans. 1* **1996**, 2833-2836.



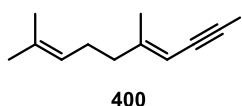
using a dry pack of silica gel over a RediSep<sup>®</sup> Rf Gold 120 g column) using 100% Hexanes and fractions containing **397** were concentrated to dryness. It resulted in a yellow oil (138.0 mg, 67% Yield). **Rf**: 0.80 (100% Hexanes); **<sup>1</sup>H NMR** (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz): δ 5.38 (br s, 1H), 1.94 (s, 3H), 1.83 (s, 3H); **<sup>13</sup>C NMR** (CDCl<sub>3</sub>, 75 MHz): δ 151.7, 105.6, 92.5, 24.5, 21.1, 5.4; **FTIR** (cm<sup>-1</sup>) (neat): 2971, 1932, 1908, 2159, 1759, 1624, 1438, 1377, 1332, 1198, 1106, 814.



**1-Iodo-4-methylpent-3-en-1-yne (398)**: Following the **procedure L**, the crude 1-iodoalkyne was purified by flash chromatography over silica gel (the crude was injected using a dry pack of silica gel over a RediSep<sup>®</sup> Rf Gold 120 g column) using 100% Hexanes and fractions containing **398** were concentrated to dryness. It resulted in a yellow oil (141.9 mg, 65% Yield). **Note**: *Product is volatile under reduced pressure.* **Rf**: 0.85 (100% Hexanes); **<sup>1</sup>H NMR** (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz): δ 5.92 (dt, *J* = 7.5, 10.5 Hz, 1H), 5.60 (dt, *J* = 1.5, 10.5 Hz, 1H), 2.33 (dt, *J* = 1.5, 7.5 Hz, 2H), 1.51-1.40 (m, 2H), 0.96 (t, *J* = 7.5 Hz, 3H); **<sup>13</sup>C NMR** (CDCl<sub>3</sub>, 75 MHz): δ 146.7, 109.4, 91.4, 32.3, 22.1, 13.6, 8.3; **FTIR** (cm<sup>-1</sup>) (neat): 3020, 2958, 2928, 2870, 1686, 1613, 1457, 1336, 954.



**1-Iodo-4-methylpent-3-en-1-yne (399)**: Following the **procedure L**, the crude 1-iodoalkyne was purified by flash chromatography over silica gel (the crude was injected using a dry pack of silica gel over a RediSep<sup>®</sup> Rf Gold 120 g column) using 100% Hexanes and fractions containing **399** were concentrated to dryness. It resulted in a translucent oil (180.2 mg, 66% Yield). **Rf**: 0.85 (100% Hexanes); **[α]<sub>D</sub><sup>25</sup>**: +19.3 (*c* 1.51, CDCl<sub>3</sub>); **<sup>1</sup>H NMR** (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz): δ 5.86 (br s, 1H), 4.78 (s, 1H), 4.76 (s, 1H), 2.37-2.16 (m, 4H), 1.96-1.86 (m, 2H), 1.77 (s, 3H), 1.65-1.55 (m, 1H); **<sup>13</sup>C NMR** (CDCl<sub>3</sub>, 100 MHz): δ 149.0, 145.1, 128.4, 117.1, 109.2, 40.1, 30.6, 27.1, 27.0, 20.8, 20.6; **FTIR** (cm<sup>-1</sup>) (neat): 2966, 2921, 2866, 2075, 1642, 1430, 1373, 1055, 1032, 1013, 889.



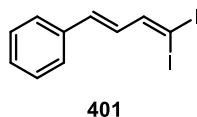
**1-Iodo-4-methylpent-3-en-1-yne (400)**: Following the **procedure L**, the crude 1-iodoalkyne was purified by flash chromatography over silica gel (the crude was injected using a dry pack of silica gel over a RediSep<sup>®</sup> Rf Gold 120 g column) using 100% Hexanes and fractions containing **400** were concentrated to dryness. It resulted in a yellow oil (190.9

mg, 70% Yield). **R<sub>f</sub>**: 0.80 (100% Hexanes); **<sup>1</sup>H NMR** (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz): δ 5.41, (br s, 1H), 5.08 (br s, 1H), 2.14-2.11 (m, 4H), 1.94 (s, 3H), 1.70 (s, 3H), 1.62 (s, 3H); **<sup>13</sup>C NMR** (CDCl<sub>3</sub>, 100 MHz): δ 155.1, 132.3, 123.3, 105.3, 92.5, 38.4, 26.2, 25.7, 19.4, 17.7, 5.9; **FTIR** (cm<sup>-1</sup>) (neat): 2967, 2911, 2852, 2158, 1671, 1624, 1438, 1377, 1432, 829, 811; **HRMS** (APPI, Pos): calcd for C<sub>11</sub>H<sub>16</sub>I [M+H]<sup>+</sup>: 275.0297 *m/z*, found 275.0282 *m/z*.

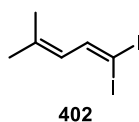
### **Gem-1,1-diiodoalkene synthesis**

During the optimization of the iodoalkynylation with benzyl bromides we observed the formation of the corresponding *gem*-diiodoalkene **378** compound by analysis of the crude <sup>1</sup>H NMR but were unable to purify it (the starting bromide, 1-iodoalkyne, and 1,1-diiodoalkene have the same R<sub>f</sub> in 100% Hexanes). We also tried without success to modify the reaction conditions in order to selectively form the *gem*-diiodoalkene **378** compound.

When the optimized **procedure L** or the modified **procedure M** were performed with benzyl bromides, no significant amount of the corresponding *gem*-diiodoalkene was isolated or observed by analysis of the crude <sup>1</sup>H NMR of the reaction. However, when the reaction is performed with some allyl bromides, small quantities of the corresponding *gem*-diiodoalkenes **401-403** were separated from the desired 1-iodoalkyne:



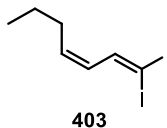
**[(*E*)-4,4-diiodobuta-1,3-dien-1-yl]benzene (401)**:<sup>156</sup> Following the **procedure L**, the crude mixture was purified by flash chromatography over silica gel (the crude was injected using a dry pack of silica gel over a RediSep<sup>®</sup> Rf Gold 120 g column) using 100% Hexanes and **401** was isolated as an orange solid (31.4 mg, 8% Yield) followed by **396**. **mp**: 64-65 °C, litt:<sup>156</sup> 65-66 °C; **R<sub>f</sub>**: 0.90 (100% Hexanes); **<sup>1</sup>H NMR** (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz): δ 7.67 (d, *J* = 10.0 Hz, 1H), 7.51-7.48 (m, 2H), 7.39-7.33 (m, 3H), 6.80 (d, *J* = 15.5 Hz, 1H), 6.57 (dd, *J* = 10.0, 15.5 Hz, 1H); **<sup>13</sup>C NMR** (CDCl<sub>3</sub>, 100 MHz): δ 150.2, 136.2, 135.9, 130.7, 128.9, 128.8, 127.0, 14.2; **FTIR** (cm<sup>-1</sup>) (neat): 3023, 2981, 2864, 2844, 1610, 1574, 1487, 1445, 1321, 1304, 1131, 958; **HRMS** (APPI, Pos): calcd for C<sub>10</sub>H<sub>8</sub>I<sub>2</sub> [M]<sup>+</sup>: 381.8710 *m/z*, found 381.8694 *m/z*.



**1,1-Diiodo-4-methylpenta-1,3-diene (402)**: Following the **procedure L**, the crude mixture was purified by flash chromatography over silica gel (the crude was injected using a dry pack of silica gel over a RediSep<sup>®</sup> Rf Gold 120 g column) using 100% Hexanes and **402**

<sup>156</sup> (a) For literature characterization data, see: Gaviña, F.; Luis, S. V.; Ferrer, P.; Costero, A. M.; Marco, J. A. *J. Chem. Res., Synop.* **1986**, 330-331.

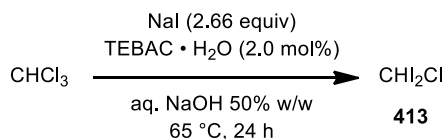
was isolated as a yellow oil (29.5 mg, 9% Yield) followed by **397**. **R<sub>f</sub>**: 0.90 (100% Hexanes); **<sup>1</sup>H NMR** (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz): δ 7.64 (d, *J* = 10.0 Hz, 1H), 5.60 (d, *J* = 10.0 Hz, 1H), 1.81 (s, 3H), 1.79 (s, 3H); **<sup>13</sup>C NMR** (CDCl<sub>3</sub>, 75 MHz): δ 146.8, 141.2, 128.0, 26.2, 20.0, 10.9; **FTIR** (cm<sup>-1</sup>) (neat): 2968, 2906, 1631, 1437, 1375, 1346, 1261, 840, 721.



**(3Z)-1,1-Diiodohepta-1,3-diene (403)**: Following the **procedure L**, the crude mixture was purified by flash chromatography over silica gel (the crude was injected using a dry pack of silica gel over a RediSep<sup>®</sup> Rf Gold 120 g column) using 100% Hexanes and **403** was isolated as a yellow oil (33.0 mg, 10% Yield) followed by **398**. **R<sub>f</sub>**: 0.90 (100% Hexanes); **<sup>1</sup>H NMR** (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz): δ 7.46 (d, *J* = 9.5 Hz, 1H), 6.00 (dt, *J* = 6.5, 15.0 Hz, 1H), 5.87 (dd, *J* = 9.5, 15.0 Hz, 1H), 2.12-2.06 (m, 2H), 1.51-1.43 (m, 2H), 0.94 (t, *J* = 7.5 Hz, 3H); **<sup>13</sup>C NMR** (CDCl<sub>3</sub>, 75 MHz): δ 150.3, 139.8, 132.9, 34.9, 21.9, 13.7, 10.4; **FTIR** (cm<sup>-1</sup>) (neat): 2955, 2924, 2867, 1631, 1455, 1377, 1329, 1151, 1042, 961, 861.

## Synthesis of (*Z*)-chloro-(*E*)-iodoalkene

**Synthesis of chlorodiiodomethane (413) according to a modified literature procedure:**

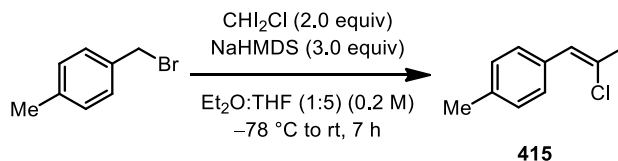


**Chlorodiiodomethane (413)**:<sup>157</sup> To a 250 mL round-bottom flask equipped with a magnetic stir bar and a septum was added chloroform (29.66 g, 20.0 ml, 248.5 mmol, 1.0 equiv). Then, triethylbenzylammonium chloride monohydrate (1.22 g, 4.97 mmol, 0.02 equiv), a caustic aqueous solution of NaOH 50% w/w (20 mL), and a solution of sodium iodide (99.0 g, 661.0 mmol, 2.66 equiv) in water (50 mL) were added successively to the chloroform. The round-bottom flask was covered with aluminum foil. The emulsion was then heated to 65 °C and stirred for 24 hours (the reaction turned gradually to a slightly yellow suspension to a dark orange suspension). The reaction was then quenched by addition of crushed ice (50 g) and diluted with DCM (50 mL). The biphasic layer was transferred to a 500 mL extraction funnel. The layers were separated and the aqueous layer was extracted with DCM (3x). The organic layers were combined and washed with a saturated solution of NaHSO<sub>3</sub> (1x), and brine (1x). It was then dried over Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, filtered over a sintered funnel, and evaporated to dryness. The dark purple residue was then purified by fractional distillation using a vacuum pump (KNF SC920 model) set at a constant pressure (30 mmHg) by heating the crude mixture at 65-75 °C to distill CHCl<sub>2</sub>I (8.9 g, 17%

<sup>157</sup> (a) For literature procedure and characterization data, see: Li, D. B.; Ng, S.-C.; Novak, I. *Tetrahedron* **2002**, *58*, 5923-5926.

Yield) and then 130 °C to distill CH<sub>2</sub>Cl. Fractions containing chlorodiodomethane (CH<sub>2</sub>I) were then redistilled at 115 °C in order to isolate the pure desired product as a dark purple and light sensitive liquid (14.5 g, 19% Yield). **bp**: 110 °C at 30 mmHg, *lit.*<sup>157</sup> 106-108 °C at 30 mmHg; <sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz): δ 6.17 (s, 1H); <sup>13</sup>C NMR (CDCl<sub>3</sub>, 75 MHz): δ -67.8; **FTIR** (cm<sup>-1</sup>) (neat): 1164, 1121, 1105, 1069, 720.

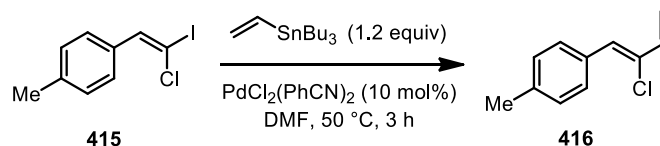
**Synthesis of 1-[(Z)-2-chloro-(E)-2-iodoethenyl]-4-methylbenzene (415) from CH<sub>2</sub>I (413)**



**1-[(Z)-2-Chloro-(E)-2-iodoethenyl]-4-methylbenzene (415)**: To a flame-dried and argon-flushed 25 mL round-bottom flask equipped with a septum and a magnetic stir bar was added solid NaHMDS (550.1 mg, 3.0 mmol, 3.0 equiv). The flask was covered with aluminum foil and NaHMDS was solubilized with 3.2 mL of anhydrous THF and 1.0 mL of anhydrous Et<sub>2</sub>O. The flask was then cooled at -78 °C using an acetone/dry ice cooling bath and stirred for 2 minutes. To another separate flame-dried and argon-flushed 10 mL round-bottom flask equipped with a septum and a magnetic stir bar was added chlorodiodomethane (CH<sub>2</sub>I, **413**) (603.6 mg, 2.0 mmol, 2.0 equiv) and 4-methylbenzyl bromide (185.0 mg, 1.0 mmol, 1.0 equiv). The mixture was solubilized in 1.0 mL of anhydrous THF and stirred at room temperature for 2 minutes to ensure complete dissolution of the reactants. The purple solution was then added dropwise via syringe to the cooled solution of NaHMDS (upon addition of a few drops of the mixture, the reaction solution changed drastically from a slightly yellow solution to a dark red suspension). Upon completion of the addition, the CH<sub>2</sub>I flask was rinsed with THF (200 μL) and the solution was transferred to the reaction. The reaction was then slowly warmed from -78 °C to room temperature over the course of 7 hours. The reaction was diluted with 8 mL of a 1:1 mixture of Et<sub>2</sub>O:Hexanes and the brown suspension was filtered on a pad of Celite ® with a sintered funnel under water mediated vacuum. The pad was rinsed with another 16 mL of a 1:1 mixture of Et<sub>2</sub>O:Hexanes. The crude filtrate was then evaporated to dryness under reduced pressure. Analysis of the crude mixture of product by <sup>1</sup>H NMR revealed a stereoisomeric ratio of 83:17 (*E*:*Z* ratio for the iodide) for the chloro-iodoalkene. The crude alkene was purified by flash chromatography over silica gel (the crude was injected using a dry pack of silica gel over a RediSep® Rf Gold 120 g column) using 100% Hexanes and fractions containing **415** were concentrated to dryness. It resulted in a red liquid which was further purified by evaporation of the contaminating CH<sub>2</sub>I using a vacuum pump (<10 mmHg) at room temperature. It resulted in a yellow liquid which consisted of an inseparable mixture of isomer (83:17 ratio after purification) (201.2 mg, 73% Yield). **R<sub>r</sub>**: 0.70 (100% Hexanes); <sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz): δ (*Z*-chloro-*E*-iodo, major) 7.49-7.45

(m, 2H), 7.39 (s, 1H), 7.21-7.17 (m, 2H), 2.36 (s, 3H), (*E*-chloro-*Z*-iodo, minor) 7.39-7.37 (m, 2H), 7.26 (s, 1H), 7.21-7.18 (m, 2H), 2.38 (s, 3H);  $^{13}\text{C}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ , 75 MHz):  $\delta$  (*Z*-chloro-*E*-iodo, major) 141.5, 138.7, 133.0, 129.1, 128.6, 67.4, 21.4, (*E*-chloro-*Z*-iodo, minor) 139.4, 138.6, 133.3, 129.1, 128.1, 72.4, 30.9; FTIR ( $\text{cm}^{-1}$ ) (neat): 3022, 2917, 1609, 1508, 1446, 1264, 1183, 1123, 945, 873; HRMS (ESI, Pos): calcd for  $\text{C}_9\text{H}_8\text{ClI}$   $[\text{M}]^+$ : 277.9354  $m/z$ , found 277.9352  $m/z$ .

### Regioselective Stille cross-coupling on **415** using a modified literature procedure<sup>158</sup>



**1-[(*Z*)-2-Chlorobuta-1,3-dien-1-yl]-4-methylbenzene (416):** To a flame-dried 5 mL microwave vessel equipped with a magnetic stir bar and a septum was added 1-[(*Z*)-2-chloro-(*E*)-2-iodoethenyl]-4-methylbenzene (**415**, as a 83:17 mixture of stereoisomers) (50 mg, 0.18 mmol, 1.0 equiv). The alkene was dissolved in anhydrous DMF (1.0 mL, [0.2 M]) and stirred at room temperature for 2 minutes. Then,  $\text{PdCl}_2(\text{PhCN})_2$  (6.3 mg, 0.018 mmol, 0.10 equiv) and tributyl(vinyl)stannane (68.5 mg, 63  $\mu\text{L}$ , 0.215 mmol, 1.2 equiv) were added successively to the reaction and the reaction was stirred at room temperature for 1 hour (a deep black solution is formed by the addition of a few drops of the vinyltributylstannane reactant). The reaction was then quenched by addition of a saturated solution of  $\text{NH}_4\text{Cl}$ , transferred to a 60 mL extraction funnel and diluted with  $\text{Et}_2\text{O}$  (20 mL). The layers were separated and the aqueous layer was extracted with  $\text{Et}_2\text{O}$  (2x). The organic layers were combined and washed with brine (2x), dried over  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , filtered over a sintered funnel and evaporated to dryness under reduced pressure. Analysis of the crude mixture by  $^1\text{H}$  NMR showed the presence of both stereoisomers of the diene with a ratio of 83:17 *Z*-chloro:*E*-chloro and complete consumption of the starting alkene. The crude mixture was further purified by flash chromatography (the crude was injected using a dry pack of silica gel over a Grace Reveleris  $\text{\textcircled{R}}$  80 g column) using 100% Hexanes and fractions containing the diene were concentrated to dryness. It resulted in crystalline needles which consist of the *Z*-chloro isomer only (**416**) (21.1 mg, 67% Yield). \*Note: The diene was found to be very unstable to light and traces of acid in the  $\text{CDCl}_3$ . The product decomposed/isomerized rapidly when stored on the bench for a few hours. This light mediated isomerization was known in the literature for similar substrates.<sup>159</sup> **mp**: 70-71  $^\circ\text{C}$ ; **R<sub>f</sub>**: 0.60 (100% Hexanes);  $^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ , 400 MHz):  $\delta$  (*Z*-chloro-*E*-vinyl, major) 7.64 (d,  $J = 8.0$  Hz, 2H), 7.21 (d,  $J = 8.0$  Hz, 2H), 6.67 (s, 1H), 6.55 (dd,  $J = 10.5, 16.0$  Hz, 1H), 5.75 (d,  $J = 16.0$  Hz, 1H), 5.31 (d,  $J = 10.5$  Hz, 1H);  $^{13}\text{C}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ , 100 MHz):  $\delta$  (*Z*-chloro-*E*-vinyl, major) 138.3, 136.0, 131.9, 130.6, 129.6, 129.1, 129.0, 116.4, 21.4;

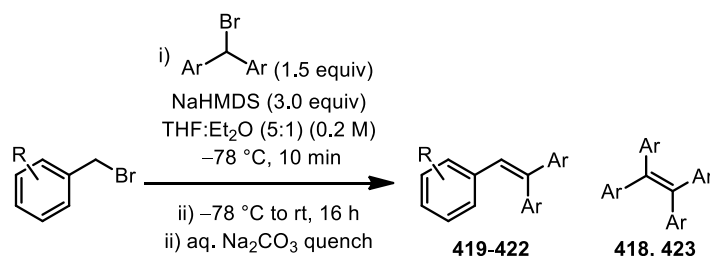
<sup>158</sup> (a) For literature procedure, see: Pratap, R.; Kazmaier, U. *Synlett* **2010**, 3073-3077.

<sup>159</sup> (a) For a discussion on the photochemical isomerization of halodienes, see: Krijnen, E. S.; Zuilhof, H.; Lodder, G. *J. Org. Chem.* **1994**, *59*, 8139-8150.

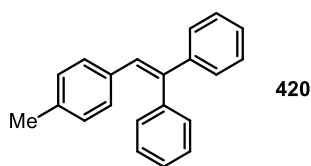
**FTIR** ( $\text{cm}^{-1}$ ) (neat): 3022, 2921, 1691, 1658, 1548, 1426, 1378, 1274, 1184, 972. A selective nOe experiment was performed on the pure *Z*-chloro diene in order to prove the stereochemistry of the product (and starting major *Z*-chloro-*E*-iodo alkene). The vinylic proton at 6.67 ppm was irradiated selectively and it shows correlation with the alkene proton (doublet of doublet at 6.56 ppm) installed via the Stille coupling and the aryl protons (doublet at 7.64 ppm).

## Synthesis of trisubstituted alkenes

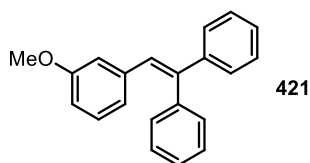
### Synthesis of trisubstituted alkenes using the general procedure N:



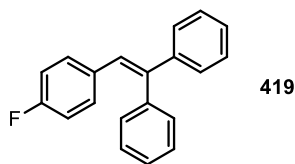
**Procedure N:** To a flame-dried and argon-flushed 25 mL round-bottom flask equipped with a septum and a magnetic stir bar was added solid NaHMDS (550.0 mg, 3.0 mmol, 3.0 equiv). The base was solubilized with 3.2 mL of anhydrous THF and 1.0 mL of anhydrous Et<sub>2</sub>O. The flask was then cooled at  $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$  using an acetone/dry ice cooling bath and stirred for 2 minutes. To another separate flame-dried and argon-flushed 10 mL round-bottom flask equipped with a septum and a magnetic stir bar was added the benzyl (or allyl) bromide (1.0 mmol, 1.0 equiv) and the benzhydryl bromide (1.5 mmol, 1.5 equiv). The bromides were solubilized in 1.0 mL of anhydrous THF. The bromide solution was then added dropwise via syringe to the cooled solution of NaHMDS at  $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ . Upon completion of the addition, the bromide flask was rinsed with THF ( $\sim 200\text{ }\mu\text{L}$ ) and the solution was transferred to the reaction. The reaction was then stirred at  $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$  for 10 minutes and the cooling bath was taken off the flask. The reaction was warmed at room temperature and stirred for 16 hours. The reaction was quenched by addition of a saturated aqueous solution of Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> and diluted with Et<sub>2</sub>O ( $\sim 10\text{ mL}$ ). The biphasic solution was transferred to a 60 mL extraction funnel and the layers were separated. The aqueous layer was extracted with DCM (1 x 20 mL). The organic layers were combined, dried over Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, filtrated over a sintered funnel, and evaporated to dryness under reduced pressure.



**1-(2,2-Diphenylethenyl)-4-methylbenzene (420):**<sup>160</sup> Following the **procedure N**, the crude mixture was further purified by flash chromatography over silica gel (the crude was injected using a dry pack of silica gel over a RediSep<sup>®</sup> Rf Gold 40 g column) using a gradient of 100 % Hexanes to 15 % EtOAc/Hexanes and fractions containing **420** were concentrated to dryness. It resulted in a translucent oil (194.9 mg, 72% Yield). **R<sub>f</sub>**: 0.60 (100% Hexanes); **<sup>1</sup>H NMR** (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz): δ 7.37-7.22 (m, 10 H), 6.98-6.92 (m, 5H), 2.29 (s, 3H); **<sup>13</sup>C NMR** (CDCl<sub>3</sub>, 100 MHz): δ 143.5, 141.7, 140.6, 136.6, 134.5, 130.4, 129.5, 128.7, 128.6, 128.2, 128.1, 127.5, 127.3 (2), 21.2; **FTIR** (cm<sup>-1</sup>) (neat): 3020, 2966, 2920, 1596, 1574, 1509, 1491, 1374, 1155, 1110, 1018; **HRMS** (APPI, Pos): calcd for C<sub>21</sub>H<sub>18</sub> [M]<sup>+</sup>: 270.1481 *m/z*, found 270.1485 *m/z*.



**1-(2,2-Diphenylethenyl)-3-methoxybenzene (421):** Following the **procedure N**, the crude mixture was further purified by flash chromatography over silica gel (the crude was injected using a dry pack of silica gel over a RediSep<sup>®</sup> Rf Gold 40 g column) using a gradient of 100 % Hexanes to 30 % EtOAc/Hexanes and fractions containing **421** were concentrated to dryness. It resulted in a translucent oil (228.0 mg, 80% Yield). **R<sub>f</sub>**: 0.25 (100% Hexanes); **<sup>1</sup>H NMR** (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz): δ 7.42-7.27 (m, 10H), 7.11 (t, *J* = 8.0 Hz, 1H), 7.01 (s, 1H), 6.75-6.70 (m, 2H), 6.57 (t, *J* = 2.0 Hz, 1H); **<sup>13</sup>C NMR** (CDCl<sub>3</sub>, 100 MHz): δ 159.1, 143.3, 142.8, 140.5, 138.7, 130.4, 130.0, 128.8, 128.3, 128.1, 127.6, 127.5, 122.6, 113.8, 113.6, 54.8; **FTIR** (cm<sup>-1</sup>) (neat): 2981, 2937, 1653, 1596, 1542, 1506, 1490, 1345, 1266, 1171, 1000, 972; **HRMS** (APPI, Pos): calcd for C<sub>21</sub>H<sub>18</sub>O [M]<sup>+</sup>: 287.1440 *m/z*, found 287.1430 *m/z*.

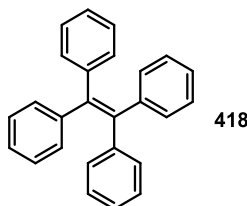


**1-(2,2-Diphenylethenyl)-4-fluorobenzene (419):**<sup>161</sup> Following the **procedure N**, the crude mixture was further purified by flash chromatography over silica gel (the crude was injected using a dry pack of silica gel over a RediSep<sup>®</sup> Rf Gold 40 g column) using a gradient of 100 % Hexanes to 10 % EtOAc/Hexanes and fractions containing **419** were concentrated to dryness. It resulted in a white solid (212.0 mg, 78% Yield). **R<sub>f</sub>**: 0.60 (100% Hexanes); **mp**: 50-51 °C; **<sup>1</sup>H NMR** (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz): δ 7.38-7.27 (m, 7H), 7.22-7.19 (m,

<sup>160</sup> (a) For literature characterization data, see: Shimasaki, T.; Konno, Y.; Tobisu, M.; Chatani, N. *Org. Lett.* **2009**, *11*, 4890-4892. (b) Córscico, E. F.; Rossi, R. A. *J. Org. Chem.* **2004**, *69*, 6427-6432.

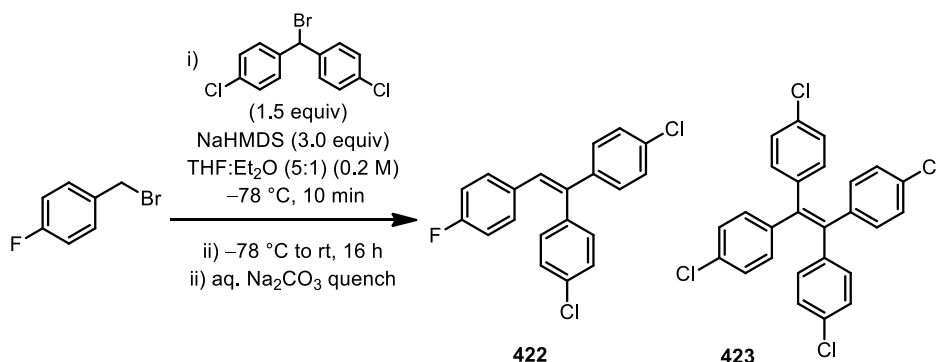
<sup>161</sup> (a) For literature characterization data, see: Sun, C.-L.; Gu, Y.-F.; Wang, B.; Shi, Z.-J. *Chem. Eur. J.* **2011**, *17*, 10844-10847

2H), 7.02-6.98 (m, 2H), 6.94 (s, 1H), 6.86-6.81 (m, 2H);  $^{13}\text{C}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ , 75 MHz):  $\delta$  161.5 (d,  $J_{\text{C-F}} = 245.5$  Hz), 143.2, 142.4, 140.1 133.5 (d,  $J_{\text{C-F}} = 3.5$  Hz), 131.1 (d,  $J_{\text{C-F}} = 8.0$  Hz), 130.4, 128.7, 128.2, 127.6, 127.5 (2), 126.9, 114.8 (d,  $J_{\text{C-F}} = 21.0$  Hz);  $^{19}\text{F}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ , 376 MHz):  $\delta$  -114.8; FTIR ( $\text{cm}^{-1}$ ) (neat): 3078, 3029, 2980, 2950, 2864, 1596, 1504, 1493, 1442, 1407, 1332, 1219; HRMS (APPI, Pos): calcd for  $\text{C}_{20}\text{H}_{15}\text{F}$   $[\text{M}]^+$ : 274.1158  $m/z$ , found 274.1154  $m/z$ .



**1,1,2,2-Tetraphenylethylene (418):**<sup>162</sup> The product purified by flash chromatography over silica gel (the crude was injected using a dry pack of silica gel over a RediSep<sup>®</sup> Rf Gold 40 g column) using a gradient of 100 % Hexanes to 10 % EtOAc/Hexanes and fractions containing **418** were concentrated to dryness. It resulted in a white solid. **R<sub>f</sub>**: 0.50 (100% Hexanes); **mp**: 213-214 °C, litt.<sup>162b</sup> 219-221 °C;  $^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ , 400 MHz):  $\delta$  7.10-7.00 (m, 20H);  $^{13}\text{C}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ , 75 MHz):  $\delta$  143.7, 140.9, 131.3, 127.6, 126.4; FTIR ( $\text{cm}^{-1}$ ) (neat): 3061, 3040, 2922, 1599, 1505, 1420, 1190, 1074; HRMS (APPI, Pos): calcd for  $\text{C}_{26}\text{H}_{20}$   $[\text{M}]^+$ : 332.1560  $m/z$ , found 332.1549  $m/z$ .

**Synthesis of trisubstituted alkene 422 using the general procedure N (with a different purification procedure):**

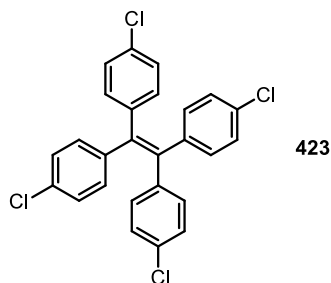


**1,1'-[2-(4-Fluorophenyl)ethene-1,1-diyl]bis(4-chlorobenzene) (422):** To a flame-dried and argon-flushed 25 mL round-bottom flask equipped with a septum and a magnetic stir bar was added solid NaHMDS (550.0 mg, 3.0 mmol, 3.0 equiv). The base was solubilized with 3.2 mL of anhydrous THF and 1.0 mL of anhydrous  $\text{Et}_2\text{O}$ . The flask was then cooled at  $-78$  °C using an acetone/dry ice cooling bath and stirred for 2 minutes. To another separate flame-dried and argon-flushed 10 mL round-bottom flask equipped with a septum

<sup>162</sup> (a) For literature characterization data, see: (a) Hua, G.; Li, Y.; Slawin, A. M. Z.; Woolins, J. D. *Dalton Trans.* **2007**, 1477-1480. (b) Rele, S. M.; Nayak, S. K.; Chattopadhyay, S. *Tetrahedron* **2008**, *64*, 7225-7233.



and a magnetic stir bar was added 4-fluorobenzyl bromide (189.0 mg, 125.0  $\mu\text{L}$ , 1.0 mmol, 1.0 equiv) and 4,4'-(bromomethylene)bis(chlorobenzene) (470.9 mg, 1.5 mmol, 1.5 equiv). The bromides were solubilized in 1.0 mL of anhydrous THF. The bromide solution was then added dropwise via syringe to the cooled solution of NaHMDS at  $-78\text{ }^\circ\text{C}$ . Upon completion of the addition, the bromide flask was rinsed with THF ( $\sim 200\text{ }\mu\text{L}$ ) and the solution was transferred to the reaction. The reaction was then stirred at  $-78\text{ }^\circ\text{C}$  for 10 minutes and the cooling bath was taken off the flask. The reaction was warmed at room temperature and stirred for 16 hours. The reaction was quenched by addition of a saturated aqueous solution of  $\text{Na}_2\text{CO}_3$  and diluted with  $\text{Et}_2\text{O}$  ( $\sim 10\text{ mL}$ ). The biphasic solution was transferred to a 60 mL extraction funnel and the layers were separated. The aqueous layer was extracted with DCM (1 x 20 mL). The organic layers were combined, dried over  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , filtrated over a sintered funnel, and evaporated to dryness under reduced pressure. The crude mixture was further purified by flash chromatography over silica gel (the crude was injected using a dry pack of silica gel over a RediSep<sup>®</sup> Rf Gold 40 g column) using 100 % Hexanes and fractions containing **422** were concentrated to dryness as well as fractions containing pure **423**. The first set of fractions resulted in a white solid which was contaminated with **423** by  $^1\text{H}$  NMR. The contaminated product was flashed a second time using chromatography over silica gel (the crude was injected using a dry pack of silica gel over a RediSep<sup>®</sup> Rf Gold 120 g column) using 100 % Hexanes and pure fractions containing **422** were concentrated to dryness as well as pure **423**. Evaporation of fractions containing **422** resulted in a white solid (171.9 mg, 50% Yield). **R<sub>f</sub>**: 0.70 (100% Hexanes); **mp**: 99-100  $^\circ\text{C}$ ;  **$^1\text{H}$  NMR** ( $\text{CDCl}_3$ , 400 MHz):  $\delta$  7.36-7.30 (m, 4H), 7.26-7.22 (m, 2H), 7.15-7.19 (m, 2H), 7.06-7.01 (m, 2H), 6.93 (s, 1H), 6.91-6.86 (m, 2H);  **$^{13}\text{C}$  NMR** ( $\text{CDCl}_3$ , 100 MHz):  $\delta$  161.7 (d,  $J_{\text{C-F}} = 246.5\text{ Hz}$ ), 141.3, 140.1, 138.1, 133.7 (d,  $J_{\text{C-F}} = 3.0\text{ Hz}$ ), 132.9 (2), 131.8, 131.2 (d,  $J_{\text{C-F}} = 8.0\text{ Hz}$ ), 129.2, 128.8, 128.5, 127.9, 115.2 (d,  $J_{\text{C-F}} = 21.0\text{ Hz}$ );  **$^{19}\text{F}$  NMR** ( $\text{CDCl}_3$ , 376 MHz):  $\delta$   $-113.8$ ; **FTIR** ( $\text{cm}^{-1}$ ) (neat): 2972, 2922, 2865, 2844, 1591, 1506, 1489, 1398, 1224, 1177, 1085, 1055, 1011, 951; **HRMS** (APPI, Pos): calcd for  $\text{C}_{20}\text{H}_{13}\text{FCl}_2$   $[\text{M}]^+$ : 342.0373  $m/z$ , found 342.0375  $m/z$ .



**Tetrakis(*p*-chlorophenyl)ethylene (423):**<sup>163</sup> After following the previous procedure, the dimer was isolated as well after two successive purifications on silica gel using 100% Hexanes. It resulted in a white solid (134 mg, 38% Yield (relative to a theoretical yield of

<sup>163</sup> (a) For literature characterization data, see: Horigushi, H.; Tsurugi, H.; Satoh, T.; Miura, M. *Adv. Synth. Catal.* **2008**, *350*, 509-514.

0.75 mmol)). **Rr**: 0.65 (100% Hexanes); **mp**: 206-207 °C, litt:<sup>163</sup> 215-215.5 °C ; **<sup>1</sup>H NMR** (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz): δ 7.04 (d, *J* = 8.5 Hz, 8H), 6.83 (d, *J* = 8.5 Hz, 8H); **<sup>13</sup>C NMR** (CDCl<sub>3</sub>, 100 MHz): δ 141.1, 139.6, 133.0, 132.5, 128.3; **FTIR** (cm<sup>-1</sup>) (neat): 2921, 1487, 1396, 1178, 1087, 823; **HRMS** (APPI, Pos): calcd for C<sub>26</sub>H<sub>16</sub>Cl<sub>4</sub> [M]<sup>+</sup>: 467.9994 *m/z*, found 468.0001 *m/z*.