

Université de Montréal

*Partie 1: SYNTHÈSE DIASTÉROSÉLECTIVE DE CYCLOPROPYL  
TRIFLUOROBORATES DE POTASSIUM 1,2,3-SUBSTITUÉS*

*Partie 2: SYNTHÈSE DIASTÉROSÉLECTIVE DU PRODUIT NATUREL (±)-  
TÉTRAPONÉRINE T4*

par

Simon Mathieu

Département de chimie

Faculté des arts et sciences

Mémoire présenté à la Faculté des études supérieures

en vue de l'obtention du grade

Maître ès Sciences (M.Sc.)

en chimie

Septembre 2005

©Simon Mathieu 2005



Q1

3

U54

200p

V.006

**Direction des bibliothèques**

**AVIS**

L'auteur a autorisé l'Université de Montréal à reproduire et diffuser, en totalité ou en partie, par quelque moyen que ce soit et sur quelque support que ce soit, et exclusivement à des fins non lucratives d'enseignement et de recherche, des copies de ce mémoire ou de cette thèse.

L'auteur et les coauteurs le cas échéant conservent la propriété du droit d'auteur et des droits moraux qui protègent ce document. Ni la thèse ou le mémoire, ni des extraits substantiels de ce document, ne doivent être imprimés ou autrement reproduits sans l'autorisation de l'auteur.

Afin de se conformer à la Loi canadienne sur la protection des renseignements personnels, quelques formulaires secondaires, coordonnées ou signatures intégrées au texte ont pu être enlevés de ce document. Bien que cela ait pu affecter la pagination, il n'y a aucun contenu manquant.

**NOTICE**

The author of this thesis or dissertation has granted a nonexclusive license allowing Université de Montréal to reproduce and publish the document, in part or in whole, and in any format, solely for noncommercial educational and research purposes.

The author and co-authors if applicable retain copyright ownership and moral rights in this document. Neither the whole thesis or dissertation, nor substantial extracts from it, may be printed or otherwise reproduced without the author's permission.

In compliance with the Canadian Privacy Act some supporting forms, contact information or signatures may have been removed from the document. While this may affect the document page count, it does not represent any loss of content from the document.

## IDENTIFICATION DU JURY

Université de Montréal

Faculté des arts et sciences

Ce mémoire intitulé:

*Partie 1: SYNTHÈSE DIASTÉRÉOSÉLECTIVE DE CYCLOPROPYL  
TRIFLUOROBORATES DE POTASSIUM 1,2,3-SUBSTITUÉS*

*Partie 2: SYNTHÈSE DIASTÉRÉOSÉLECTIVE DU PRODUIT NATUREL (±)-  
TÉTRAPONÉRINE T4*

Présenté par:

Simon Mathieu

a été évalué par le jury composé des personnes suivantes:

Président rapporteur:	Jeffrey W. Keillor	F.A.S Chimie
Directeur de recherche:	André B. Charette	F.A.S Chimie
Membre du jury:	Shawn K. Collins	F.A.S Chimie

Mémoire accepté le : \_\_\_\_\_

*À mes parents,*  
qui m'ont toujours supporté





## Table des matières

Sommaire .....	I
Summary .....	II
Table des matières.....	III
Liste des figures .....	VI
Liste des schémas/schemes.....	VII
Liste des tableaux/tables .....	IX
Liste des abréviations.....	X
Remerciements.....	XV
CHAPITRE 1. Introduction: cyclopropanes 1,2,3-substitués, cyclopropylbores et composés organotrifluoroborates .....	1
1.1. Cyclopropanes 1,2,3-substitués .....	1
1.1.1 Synthèse de cyclopropanes 1,2,3-substitués .....	2
1.1.1.1 Cyclisation <i>via</i> addition/élimination .....	2
1.1.1.2 Décomposition de composés diazotés.....	5
1.1.1.3 Réaction de Simmons-Smith .....	6
1.2 Synthèses de cyclopropylbore .....	10
1.2.1 Échange halogène-métal d'halogénocyclopropanes.....	10
1.2.2 Métallation directe de cyclopropanes.....	11
1.2.3 Carbo- et hydroboration de cyclopropènes .....	12
1.2.4 Cyclopropanation de vinylboronates.....	12
1.3 Composés organotrifluoroborates : Synthèse et application .....	15
1.3.1 Méthodes de synthèse des organotrifluoroborates.....	15
1.3.2 Réactions de couplage organométallique.....	16
1.3.3 Autres applications .....	17
1.4 Références .....	19



CHAPITRE 2. Diastereoselective Synthesis of 1,2,3-Substituted Potassium Cyclopropyl Trifluoroborates via an Unusual Zinc-Boron Exchange .....	27
2.1. Abstract .....	28
2.2. Results and discussion .....	28
2.3. Conclusion .....	34
2.4. Acknowledgment.....	34
2.5. Experimental .....	34
2.6 References.....	44
CHAPITRE 3. Introduction: activation d'amides par l'anhydride triflique, sels de pyridinium, synthèses précédentes des tétraoponérines T1-T8. ....	48
3.1. Activation d'amides par l'anhydride triflique.....	48
3.1.1. Activation d'amides acycliques.....	48
3.1.2. Activation d'amides cycliques .....	49
3.1.3. Activation d'amides Charette-Chua.....	52
3.2. Sels de pyridinium: accès et application à la synthèse de 1,2-dihydropyridines .....	54
3.2.1. Addition diastéréosélective de nucléophiles sur des sels de pyridinium chiraux.....	54
3.2.1.1. Sels de N-acylpyridinium: travaux de Comins .....	54
3.2.1.2. Autres sels de pyridinium chiraux.....	57
3.2.1.3. Sels de triflate de pyridinium: travaux de notre groupe de recherche.....	58
3.2.2. Isolation de sels de N-acylpyridinium.....	60
3.3. Isolation, propriétés et synthèses précédentes des tétraoponérines .....	61
3.3.1. Isolation et propriétés des tétraoponérines .....	61
3.3.2. Synthèses précédentes racémiques des tétraoponérines .....	62
3.3.2.1. Synthèses de Braekman .....	62
3.3.2.2. Synthèses de Jones.....	63
3.3.2.3. Synthèse de Barluenga .....	64
3.3.2.4. Synthèse de Gevorgyan .....	65
3.3.3. Synthèses précédentes énantiosélectives des tétraoponérines .....	66
3.3.3.1. Synthèses de Royer.....	66

3.3.3.2. Synthèses de Blechert.....	67
3.4. Références.....	69

CHAPITRE 4. Electrophilic Activation of Lactams with Tf <sub>2</sub> O and Pyridine: Expedient Synthesis of (±)-Tetraonerine T4 .....	74
4.1. Abstract .....	75
4.2. Results and discussion .....	75
4.3. Conclusion .....	82
4.4. Acknowledgment. ....	83
4.5. Experimental .....	83
4.6. References.....	96
Conclusions générales.....	100

Annexe I: Données cristallographiques du sel de pyridinium **3b**

## Liste des Figures

### CHAPITRE 1

<b>Figure 1.1.</b> Produits naturels ayant une unité cyclopropane 1,2,3-substitué	1
<b>Figure 1.2.</b> Modèle d'état de transition proposé pour la cyclopropanation de Charette-Lemay	8
<b>Figure 1.3.</b> Cyclopropanation de Pietruszka menant aux cyclopropylboronates 1,2,3-substitués	14
<b>Figure 1.4.</b> Cyclopropanation de diénylboronates de Markó	15

### CHAPITRE 3

<b>Figure 3.1.</b> Structures de la (-)-733,061 et la (-)-CP-99,994	60
<b>Figure 3.2.</b> Sels de pyridinium isolés par Olah et Paukstelis	60
<b>Figure 3.3.</b> Structures des tétraopérines T1-T8	61

### CHAPITRE 4

<b>Figure 4.1.</b> Tetraopérines T1-T8	75
<b>Figure 4.2.</b> Pyridinium salts formation from amides with Tf <sub>2</sub> O and pyridine: access to various functional groups	77
<b>Figure 4.3.</b> ORTEP diagram of pyridinium salt <b>3b</b> . Selected bond lengths (Å) and angles (deg): C(32) – N(31) – C(41), 118.3(4); N(31) – C(41) – N(42), 118.8(4); N(31) – C(41), 1.452(7).	79

## Liste des Schémas / Schemes

### CHAPITRE 1

<b>Schéma 1.1.</b> Cyclopropanation énantiosélective avec un ylure de tellure de Tang	3
<b>Schéma 1.2.</b> Cyclopropanation intramoléculaire organocatalytique de Gaunt	4
<b>Schéma 1.3.</b> Cyclopropanation intramoléculaire asymétrique de Doyle	5
<b>Schéma 1.4.</b> Cyclopropanation de Müller avec l'utilisation d'un ylure de phényl-iodonium	6
<b>Schéma 1.5.</b> Cyclopropanation Charette-Fournier à l'aide d'un carbénoïde <i>gem</i> -dizincique	8
<b>Schéma 1.6.</b> Préparation de composés organotrifluoroborates	16
<b>Schéma 1.7.</b> Couplage d'aryldiazoniums en présence d'organotrifluoroborates de Genêt	16
<b>Schéma 1.8.</b> Addition conjuguée énantiosélective d'organotrifluoroborates de Genêt et Feringa	18

### CHAPITRE 2

<b>Scheme 2.1.</b> Synthesis of 1,2,3-Substituted Cyclopropane Based on Cyclopropanation Using <i>Gem</i> -Dizinc Carbenoid	29
<b>Scheme 2.2.</b> Proposed mechanism for the formation of <b>13a</b>	32
<b>Scheme 2.3.</b> Oxidation-Epimerization Sequence of <b>14d</b>	34

### CHAPITRE 3

<b>Schéma 3.1.</b> Conversion de 5-hydroxy-5-méthylpyrrolidinone en 2-amido-5-méthylfuranes	50
<b>Schéma 3.2.</b> Réactivité de divers agents d'activation sur la 2-pyrrolidone 5-stannylée	52

<b>Schéma 3.3.</b> Conversion d'amides en orthoesters cycliques selon le protocole Charette-Chua	52
<b>Schéma 3.4.</b> Accès à divers groupements fonctionnels	53
<b>Schéma 3.5.</b> Conversion d'amides secondaires en intermédiaires triflates de pyridinium	54
<b>Schéma 3.6.</b> Sels de pyridinium développés par Comins: accès aux 1,2-dihydropyridines	55
<b>Schéma 3.7.</b> Addition d'énolates de zinc prochiraux sur un sel de pyridinium de Comins	56
<b>Schéma 3.8.</b> Voie de synthèse optimisée de Braekman	62
<b>Schéma 3.9.</b> Voie de synthèse optimisée de Jones	63
<b>Schéma 3.10.</b> Voie de synthèse de Barluenga	64
<b>Schéma 3.11.</b> Voie de synthèse de Gevorgyan	65
<b>Schéma 3.12.</b> Voie de synthèse de Royer	67
<b>Schéma 3.13.</b> Voie de synthèse de Blechert	68

## CHAPITRE 4

<b>Scheme 4.1.</b> Retrosynthetic Strategy for the Synthesis of ( $\pm$ )-Tetraonerine T4	76
---	----

## Liste des Tableaux / Tables

### CHAPITRE 1

<b>Tableau 1.1.</b> Cyclopropanation Charette-Lemay	7
<b>Tableau 1.2.</b> Cyclopropanation diastéréosélective d'alcools allyliques chiraux <i>cis</i>	9
<b>Tableau 1.3.</b> Contributions de Molander au couplage de composés organotrifluoroborates	17

### CHAPITRE 2

<b>Table 2.1.</b> Optimization for the Formation of 1,2,3-Substituted Potassium Cyclopropyl Trifluoroborate <b>8a</b>	30
<b>Table 2.2.</b> Scope of Cyclopropanation with Alkene <b>1a-e</b>	31
<b>Table 2.3.</b> Cross-Coupling of Potassium Cyclopropyl Trifluoroborate <b>8</b> with Aryl bromides	33

### CHAPITRE 3

<b>Tableau 3.1.</b> Sels de pyridiniums chiraux variés: accès aux 1,2-dihydropyridines	58
<b>Tableau 3.2.</b> Additions nucléophiles sur le triflate de pyridinium dérivé d'un amide chiral	59

### CHAPITRE 4

<b>Table 4.1.</b> Activation of 4 to 7-Membered Ring Lactams with Tf <sub>2</sub> O	78
<b>Table 4.2.</b> Nucleophilic Addition to Pyridinium Salt Derived from <b>4b</b>	80
<b>Table 4.3.</b> Metallo Enolate Addition to Pyridinium Salt Derived from <b>4b</b>	81

## Liste des abréviations

Ac	acétyle
APCI	atmospheric pressure chemical ionization
aq.	aqueuse ou aqueux
Ar	aryle
BINAP	2,2'-bis(diphénylphosphino)-1,1'-binaphthyle
Bn	benzyle
Boc	carbonate de <i>tert</i> -butyle
br	large
Bu	butyle
°C	degré Celsius
calcd	calculated
cat.	catalytique ou catalyseur
Cbz	benzyloxycarbonyl
COD	1,5-cyclooctadiène
cyclopro.	cyclopropane
$\delta$	déplacement chimique
d	doublet
<i>d</i>	deutééré
DA	dihydroxylation asymétrique
DABCO	1,4-diazabicyclo[2.2.2]octane
DCC	dicyclohexylcarbodiimide
dd	doublet de doublet
ddd	doublet de doublet de doublet
dddd	doublet de doublet de doublet de doublet
ddt	doublet de doublet de triplet
DEAD	azodicarboxylate de diéthyle
decomp.	décomposition
DET	tartrate de diéthyle
DIPT	tartrate de diisopropyle

DMA	diméthylacétamide
DMAP	diméthylaminopyridine
DMF	<i>N,N</i> -diméthylformamide
DMP	diméthylpériodinane
DMSO	diméthylsulfoxyde
dq	doublet de quadruplet
dqd	doublet de quadruplet de doublet
<i>dr</i>	diastereomeric ratio
dt	doublet de triplet
DTBMP	di- <i>tert</i> -butyl-4-méthylpyridine
E <sup>+</sup>	électrophile
<i>ed</i>	excès diastéréoisomère
<i>ee</i>	excès énantiomère
EI	Electronic impact
éq.	équation
equiv	équivalent
équiv.	équivalent
ES	"Electrospray"
Et	éthyle
Fu	furyle
g	gramme
GP	groupe protecteur ou groupe partant
h	heure
hept	heptuplet
hex	hexyle
HMPA	hexaméthylphosphoramide
HRMS	spectre de masse à haute résolution
Hz	hertz
<i>i</i>	<i>iso</i>
IR	infrarouge
<i>J</i>	constante de couplage



L	litre ou ligand
L*	ligand chiral
LAH	hydrure de lithium et d'aluminium
LD <sub>50</sub>	dose létale dans 50% des cas
LDA	diisopropylamidure de lithium
LiTMP	2,2,6,6-tétraméthylpipérididure de lithium
LRMS	spectre de masse à basse résolution
m	multiplet
<i>m</i>	<i>mé</i> ta
M	molaire ou métal
MAB	Metastable Atom Bombardment
MCPBA	acide <i>m</i> -chloroperoxybenzoïque
Me	méthyle
MEPY	méthyl 2-pyrrolidone-5( <i>S</i> )-carboxylate
mg	milligramme
M	masse
Met	métal
MHz	mégahertz
mL	millilitre
min	minute
MIRC	Michael Initiated Ring Closure
mmol	millimoles
Mp	point de fusion
μL	microlitre
Ni-Ra	nickel de Raney
NMR	nuclear magnetic resonance
nOe	effet Overhauser nucléaire
Ns	nosyl
Nuc	nucléophile
OM	O-Métal
<i>o</i>	<i>ortho</i>

Pd/C	palladium sur charbon
Ph	phényle
Piv	pivaloyle
ppm	partie par million
PPTS	para-toluènesulfonate de pyridinium
Pr	propyle
q	quadruplet
qd	quadruplet de doublet
qn	quintuplet
qnd	quintuplet de doublet
<i>R</i>	rictus
<i>rd</i>	rapport diastéréoisomère
rend.	rendement
<i>R<sub>f</sub></i>	mobilité relative sur CCM
RM	réactif organométallique
RMN	résonance magnétique nucléaire
<i>rr</i>	rapport régioisomère
r.t.	température de la pièce
s	singulet
<i>S</i>	sinister
S <sub>N</sub> 2	substitution nucléophile de type 2
<i>S</i> -Phos	2-Dicyclohexylphosphino-2',6'-diméthoxy-1,1'-biphényle
sx	sextuplet
T	température
t	triplet
<i>t</i>	<i>tert</i>
TADDOL	α,α,α',α'-tétraaryl-4,5-diméthoxy-1,3-dioxolane
td	triplet de doublet
Tf	triflyle
THF	tétrahydrofurane
TIPS	triisopropylsilyle

TLC	thin-layer chromatography
TMEDA	tétraméthyléthylènediamine
TMS	triméthylsilyle
TMSCl	chlorure de triméthylsilyle
TMTA	tartramide de tétraméthyle
tol-BINAP	2,2'-bis(ditolylphosphino)-1,1'-binaphthyle
t.p.	température de la pièce
Ts	tosyle
UV	ultra violet
v/v	volume/volume
<i>wt</i>	weight
X	halogénure ou azote ou oxygène
Z	zusammen

## Remerciements

Je veux d'abord remercier sincèrement mon directeur de recherche, le professeur André B. Charette. En m'intégrant à son groupe de recherche, il a su me donner un environnement de recherche académique des plus motivants. Les deux projets de recherche qu'il a su me donner ont été des plus enrichissants et complémentaires à la fois, ayant eu la chance de travailler sur deux sujets totalement différents. Il m'a également aidé à remonter la pente à plus d'une occasion lors de périodes chimiques plus creuses.

J'aimerais ensuite remercier tous les membres du groupe, passés et présents. Cependant, je prendrai quelques instants pour remercier particulièrement Alexandre Lemire, qui a su m'encadrer à mes débuts dans le groupe. Sa patience, sa motivation et la justesse de ses explications ont grandement contribué à mon apprentissage de la chimie organique. J'aimerais également remercier Jean-Manuel Cloarec pour les nombreux échanges et discussions tout au long de ma maîtrise, tout comme la correction de ma mémoire. À cette fin, je dois aussi remercier Alexandre Côté. Ce qui a été extraordinaire dans ce groupe plutôt imposant est la diversité des connaissances auquel j'ai pu avoir accès étant donné la grande variété des projets passés et présents.

Je tiens aussi à remercier le Dr Jean-François Fournier pour avoir tissé les bases de mon premier projet ainsi qu'à son aide pour mieux comprendre ce dernier. Un merci supplémentaire également pour sa correction judicieuse de notre article conjoint. J'aimerais tendre le message à Jonathan Martel, en ce qui a trait aux prémisses de mon second projet.

Je veux dire un merci tout spécial à Barbara pour l'aide générale qu'elle a su me donner, plus particulièrement pour la rédaction de mes articles. Je veux aussi remercier tout le personnel du service RMN, du Centre de Spectrométrie de masse, de l'atelier mécanique ainsi qu'un merci particulier à Francine Bélanger-Gariépy du service de diffraction des rayons X.

Je tiens finalement à rendre ma gratitude à mes parents, ainsi que Gaétan et Diane, qui ont su me supporter et m'endurer lors des moments plus difficiles.

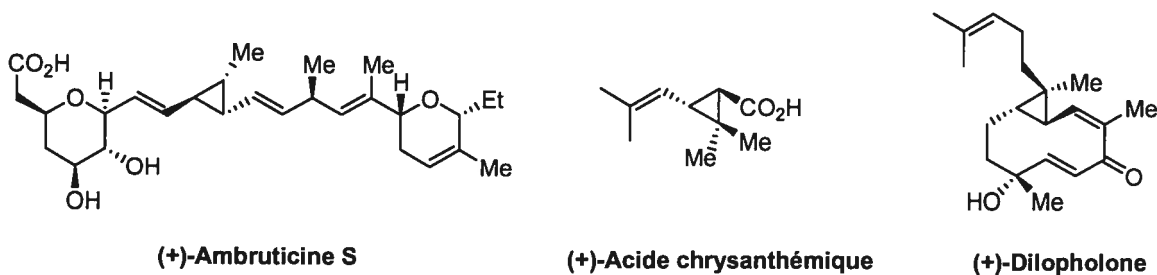
## CHAPITRE 1. Introduction: cyclopropanes 1,2,3-substitués, cyclopropylboronates et composés organotrifluoroborates

Depuis longtemps, le motif cyclopropane a attiré l'attention de tous les chimistes organiciens, entre autres par le fait qu'il constitue le plus petit cycloalcane possible.<sup>1</sup> Plus spécifiquement, les dérivés du type cyclopropane 1,2,3-substitué ont fait l'objet d'une attention particulière. Ceux-ci sont présents non seulement dans plusieurs produits naturels<sup>2</sup> mais aussi non naturels<sup>2k</sup> ayant une activité biologique. Également, ils ont été impliqués à plusieurs occasions en tant qu'intermédiaires synthétiques,<sup>3</sup> puis utilisés comme modèles rigides pour différentes études mécanistiques<sup>4</sup> et comme sondes permettant de détecter des intermédiaires radicalaires.<sup>5</sup>

Ce chapitre d'introduction s'attardera d'abord sur les différentes voies possibles pour la synthèse de cyclopropanes 1,2,3-substitués. Ensuite, il sera question des diverses approches pour la synthèse de cyclopropylboronates. Finalement, un survol sommaire de la chimie des dérivés du type organotrifluoroborate sera effectué.

### 1.1. Cyclopropanes 1,2,3-substitués

L'unité cyclopropane 1,2,3-substitué est présente dans un bon nombre de produits naturels.<sup>2</sup> La figure 1.1 en présente quelques-uns. On peut citer en particulier l'ambruticine S,<sup>2a</sup> qui a des propriétés antibiotiques et antifongiques.



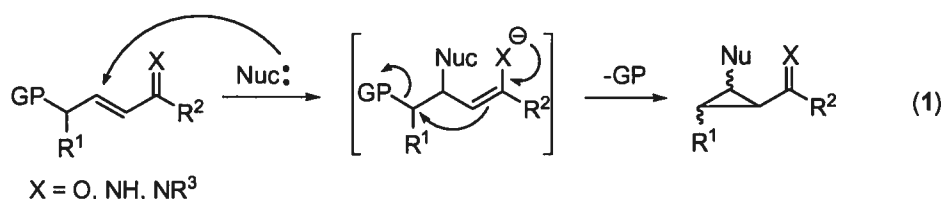
**Figure 1.1.** Produits naturels ayant une unité cyclopropane 1,2,3-substitué

### 1.1.1. Synthèse de cyclopropanes 1,2,3-substitués

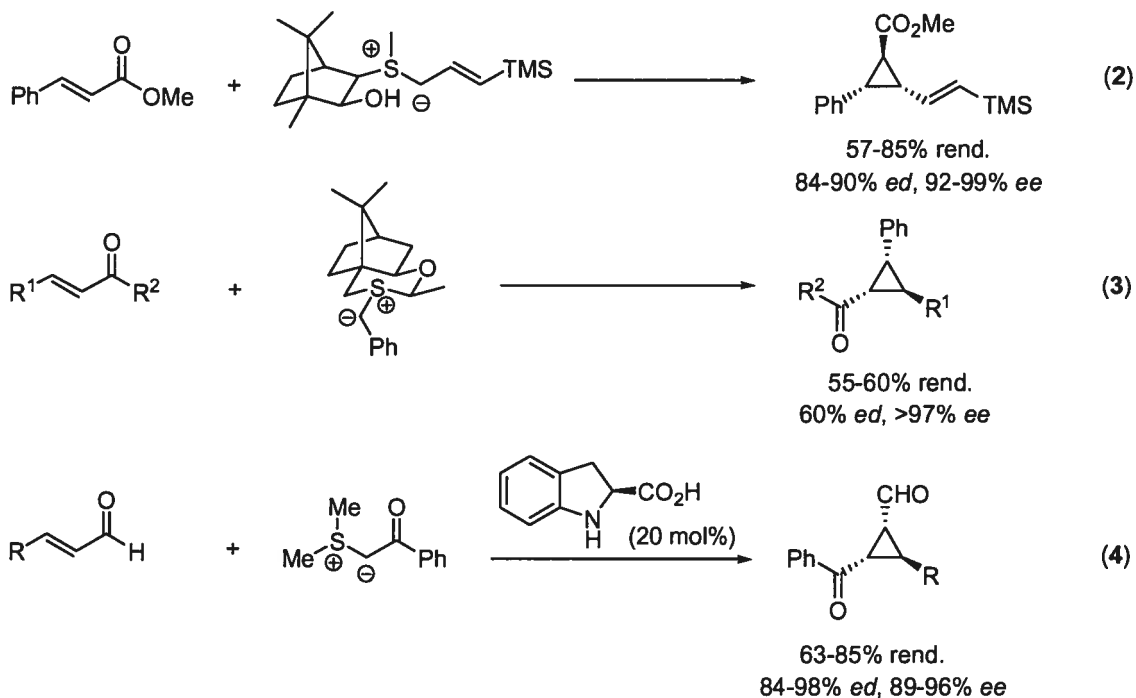
De nombreuses méthodologies ont été mises au point au fil des années afin de générer les cyclopropanes (excluant les 1,2,3-substitués) de manière diastéréo- et/ou énantiosélective.<sup>6</sup> Cependant, la plupart de ces méthodes ne sont pas efficaces pour la synthèse de cyclopropanes 1,2,3-substitués, car elles conduisent à la formation de plusieurs diastéréoisomères. Dans les prochaines sous-sections seront présentées trois méthodes des plus utilisées pour la synthèse de cyclopropanes 1,2,3-substitués, soit la cyclisation *via* addition/élimination, la décomposition de composés diazotés ainsi que la réaction de Simmons-Smith. Seuls quelques exemples choisis pour chacune des méthodes seront exposés.

#### 1.1.1.1. Cyclisation *via* addition/élimination

Ce type de réaction, appelé MIRC (Michael Initiated Ring Closure), consiste en une addition conjuguée d'un anion, stabilisé la plupart du temps, sur un carbonyle  $\alpha,\beta$ -insaturé suivie d'une substitution nucléophile intramoléculaire de type  $S_N2$  (éq. 1).<sup>7</sup>

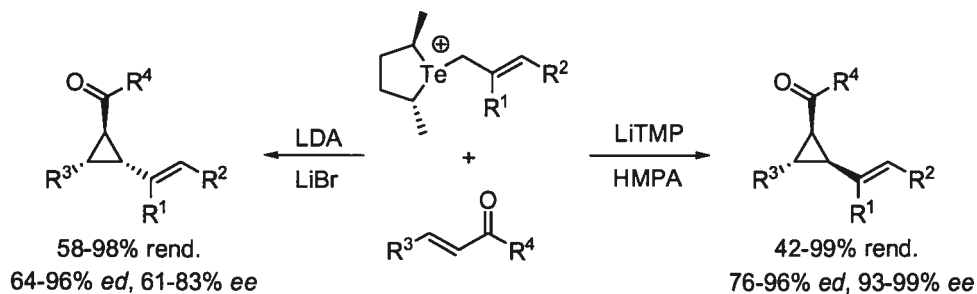


Développés par Corey, les ylures de soufre sont des réactifs de choix pour effectuer cette transformation.<sup>8</sup> Les groupes de Tang<sup>9</sup> (éq. 2) et Aggarwal<sup>10</sup> (éq. 3) ont utilisé un sulfure chiral afin de générer l'ylure de soufre correspondant. Après réaction, les cyclopropanes 1,2,3-substitués sont ainsi obtenus, les rendements et diastéréosélectivités étant supérieurs dans le cadre de la chimie développée par Tang. Plus récemment, MacMillan a développé un système organocatalytique efficace qui consistait à activer un aldéhyde  $\alpha,\beta$ -insaturé par formation *in situ* d'un iminium (éq. 4).<sup>11</sup> Dans ce dernier cas, les rendements, diastéréo- et énantiosélectivités sont en général excellents.



Tang a montré qu'un ylure de tellure pouvait effectuer cette même transformation (Schéma 1.1).<sup>12</sup> Encore une fois, les rendements et sélectivités sont satisfaisants, en plus de pouvoir générer deux diastéréoisomères distincts, dépendamment des conditions utilisées. Tang a aussi démontré qu'il était possible d'installer la chiralité sur le substrat, par l'utilisation d'un auxiliaire chiral.<sup>13</sup>

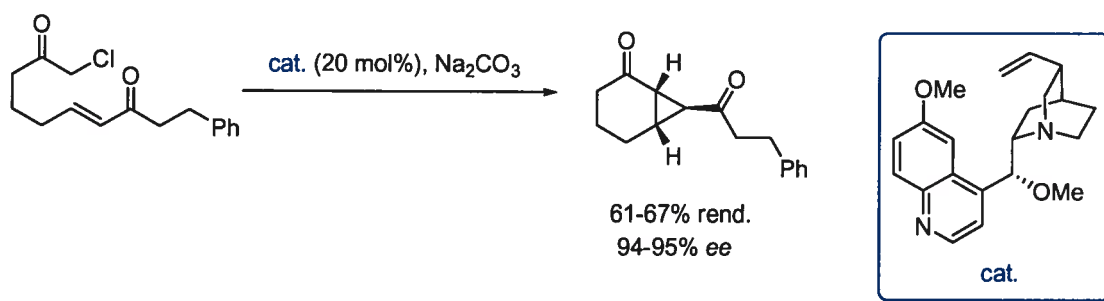
**Schéma 1.1.** Cyclopropanation énantiosélective avec un ylure de tellure de Tang



Gaunt a développé une cyclopropanation intramoléculaire organocatalytique en utilisant un ylure d'ammonium formé à partir d'un alcényl chlorocétone et du DABCO.<sup>14</sup>

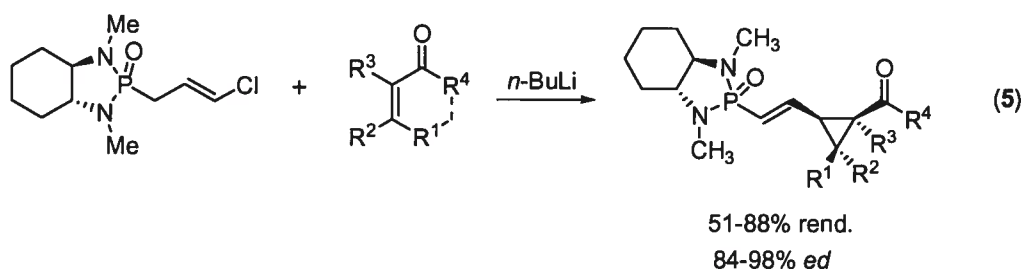
Les cyclopropanes 1,2,3-substitués sont obtenus dans de bons rendements (42-95%) et diastéréosélectivités (>95:5 *rd*). De plus, l'utilisation d'alkaloïdes de type cinchona à titre de catalyseur chiral a permis de générer les cyclopropanes correspondants avec d'excellentes énantiosélectivités (Schéma 1.2).

**Schéma 1.2.** Cyclopropanation intramoléculaire organocatalytique de Gaunt



Les ylures de phosphore furent également utilisés pour la génération de cyclopropanes 1,2,3-substitués selon le protocole MIRC,<sup>15</sup> mais ceux-ci ne seront pas discutés dans le présent ouvrage.

Hanessian a développé une approche MIRC des plus attrayantes.<sup>16</sup> Celle-ci consistait en une attaque de l'anion stabilisé du *trans*-chloroallylphosphonamide sur un carbonyle  $\alpha,\beta$ -insaturé. L'énolate résultant éjectait ensuite le groupement partant pour fournir les cyclopropanes 1,2,3-substitués *syn*, avec de bons rendements et stéréosélectivités (éq. 5). Après quelques étapes supplémentaires, dont le clivage de l'auxiliaire par ozonolyse, on accède à divers dérivés du type cyclopropaldéhyde.



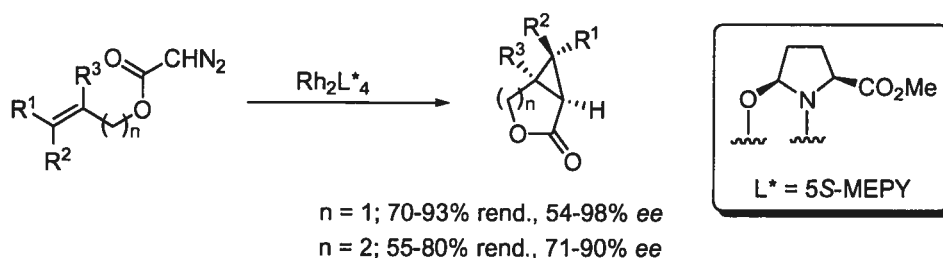


### 1.1.1.2. Décomposition de composés diazotés

Depuis fort longtemps, de nombreux efforts ont été consacrés pour développer des méthodologies diastéréo- et énantiosélectives de cyclopropanation *via* la décomposition de composés diazotés.<sup>17</sup> Une fois de plus, peu de ces méthodes ont été applicables à la synthèse de cyclopropanes 1,2,3-substitués. Le cas échéant, les diastéréosélectivités sont passables (pour les cas intermoléculaires), mis à part certaines exceptions qui existent.<sup>18</sup>

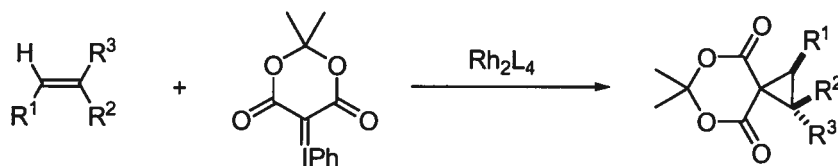
Afin de contourner cette problématique, la cyclopropanation intramoléculaire a alors été utilisée, dû au fait que cette réaction est nécessairement diastéréospécifique. Ainsi, Doyle a rapporté la conversion de diazoacétates allyliques en cyclopropyl lactones avec de bons rendements et stéréosélectivités (Schéma 1.3).<sup>19</sup>

**Schéma 1.3.** Cyclopropanation intramoléculaire asymétrique de Doyle



Une alternative intéressante aux composés diazotés exploitée ces dernières années a été l'utilisation d'ylure de phényliodonium.<sup>20</sup> Possédant une réactivité similaire aux composés diazotés, ils sont beaucoup moins dangereux à manipuler que ces derniers. Ces réactifs ont été utilisés dans des réactions de cyclopropanation catalysées par un métal de transition.<sup>21</sup> Peu de cas ont été cependant rapportés en ce qui a trait à la synthèse de cyclopropanes 1,2,3-substitués. Müller a montré quelques exemples isolés où il accédait, par utilisation d'un ylure de phényliodonium dérivé de l'acide de Meldrum, aux cyclopropanes 1,2,3-substitués (Schéma 1.4).<sup>21a,b</sup> Un exemple avec un complexe de rhodium chiral a par contre déçu du point de vue énantiosélectif.

**Schéma 1.4.** Cyclopropanation de Müller avec l'utilisation d'un ylure de phényliodonium

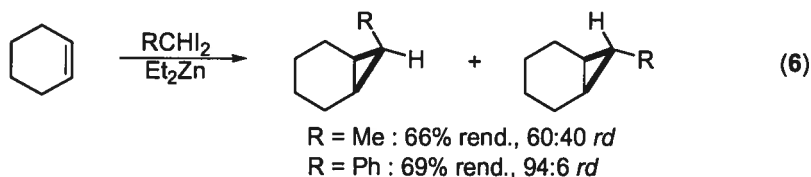


avec  $\text{Rh}_2(\text{OAc})_4$  :  $\text{R}^1 = \text{Me}$ ,  $\text{R}^2 = \text{Et}$ ,  $\text{R}^3 = \text{H}$  : 75% rend.  
 $\text{R}^1 = \text{Me}$ ,  $\text{R}^2 = \text{Et}$ ,  $\text{R}^3 = \text{Me}$  : 73% rend.  
 $\text{R}^1 = \text{OAc}$ ,  $\text{R}^2 = -(\text{CH}_2)_4-$ ,  $\text{R}^3 = \text{H}$  : 73% rend.

avec  $\text{Rh}_2\{(\text{S})\text{-nttl}\}_4$  :  $\text{R}^1 = \text{Me}$ ,  $\text{R}^2 = \text{Et}$ ,  $\text{R}^3 = \text{H}$  : 50% rend., 54% ee  
 (l'ylure généré in situ)

### 1.1.1.3. Réaction de Simmons-Smith

Furukawa a été le premier à rapporter des synthèses efficaces de cyclopropanes 1,2,3-substitués<sup>22,23</sup> *via* une réaction de Simmons-Smith, à partir du carbénoïde de Furukawa et de Wittig (éq. 6).<sup>24,25</sup> Les produits *endo* ont été majoritairement obtenus, malgré le fait qu'ils étaient plus encombrés. Un gros inconvénient à ce moment, et jusqu'à tout récemment, a été la préparation fastidieuse des composés *gem*-diiodés.<sup>26</sup> En effet, Jean-Manuel Cloarec, de notre groupe de recherche, a récemment développé une méthodologie efficace de synthèse d'une large gamme de composés *gem*-diiodés fonctionnalisés.<sup>27</sup>

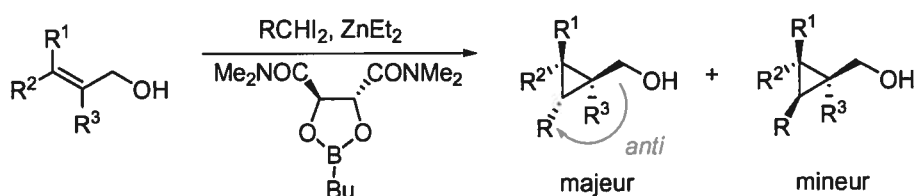


Plusieurs systèmes ont depuis fait leur apparition dans la littérature, la plupart impliquant un substrat oxygéné, tel un alcool allylique, éther allylique ou un éther d'énol. Ceci s'explique par la réactivité accrue de ces substrats, dû à leur précomplexation avec le carbénoïde impliqué dans la réaction.<sup>28</sup> Cependant, l'utilisation de chiralité, que ce soit au niveau du substrat (Schöllkopf,<sup>29</sup> Momose<sup>30</sup>), d'un auxiliaire (Sugimura)<sup>31</sup> ou même d'un

catalyseur (Denmark),<sup>32</sup> n'a pas permis de développer un système hautement efficace du point de vue diastéréosélectif (sauf quelques cas isolés).<sup>33</sup>

Notre groupe de recherche a contribué au premier niveau dans ce domaine spécifique par la mise au point de deux différents systèmes de cyclopropanation Simmons-Smith donnant accès à des cyclopropanes 1,2,3-substitués. Tout d'abord, en 1997, Jacinthe Lemay a cyclopropané différents alcools allyliques avec des composés *gem*-diiodés (diiodoéthane principalement) de façon à obtenir les adduits 1,2,3-substitués avec de bons rendements, diastéréo- et énantiosélectivités (Tableau 1.1).<sup>34</sup>

**Tableau 1.1.** Cyclopropanation Charette-Lemay

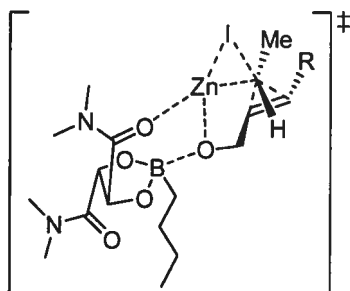


Entrée	Alcool allylique	R	ed (%)	ee (%)	Rend. (%)
1 <sup>a</sup>		Me	86	0	85
2		Me	>96	98	96
3		Me	87	90	83
4		Me	>96	94	80
5		Me	88	94	87
6		Me	82	93	80
7		CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> O <i>Piv</i>	>92	>95	87
8		CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> O <i>TIPS</i>	>92	>95	77

<sup>a</sup> Sans le dioxaborolane

Le groupement R issu du composé *gem*-diiodé est introduit de manière *anti* au groupement hydroxyméthyle. L'origine effective de cette stéréosélectivité reposait au niveau du ligand dioxaborolane, développé trois ans auparavant.<sup>35</sup> Tel que montré à la

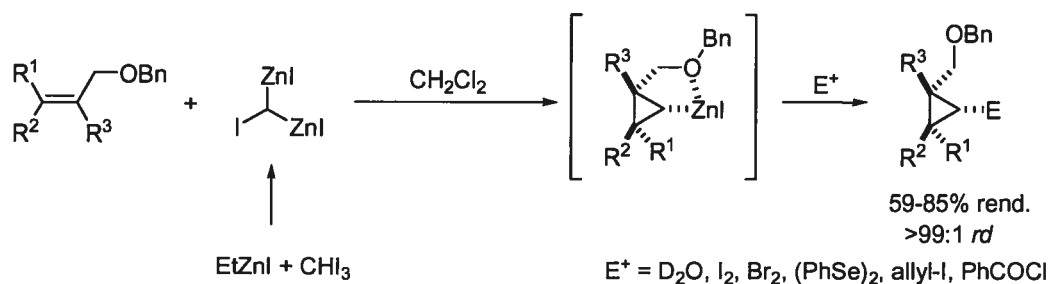
figure 1.2, la minimisation des interactions stériques entre le carbénoïde et le groupement alcoxy lié au dioxaborolane explique les hautes diastéréosélectivités observées.



**Figure 1.2.** Modèle d'état de transition proposé pour la cyclopropanation de Charett-Lemay

En regardant la réaction de Charett-Lemay, il devenait intéressant de penser à une méthode complémentaire afin de générer un cyclopropane 1,2,3-substitué dans lequel le nouveau groupement R serait introduit de manière *syn* à l'hydroxyméthyle. C'est ainsi que le Dr Jean-François Fournier a développé une méthodologie impliquant l'utilisation d'un nouveau type de carbénoïde, un *gem*-dizincique, préparé à partir d'iodure d'éthylzinc et d'iodoforme.<sup>36</sup> Il a ainsi généré une espèce cyclopropylzincique qui, après être piégée par un électrophile (ou après couplage au palladium), a permis d'obtenir le cyclopropane 1,2,3-substitué correspondant (Schéma 1.5).<sup>37</sup>

**Schéma 1.5.** Cyclopropanation Charett-Fournier à l'aide d'un carbénoïde *gem*-dizincique



La stéréosélectivité de cette réaction s'explique par la précomplexation du carbénoïde avec le groupement oxygéné du substrat, livrant ainsi le groupement R (E dans le schéma 1.5) de manière *syn* à ce dernier.

Cette méthodologie fut ensuite étendue à la cyclopropanation d'alcools allyliques chiraux.<sup>38</sup> Comme on peut le voir au tableau 1.2, les alcools allyliques *cis* ne produisent qu'un seul des quatre diastéréoisomères, soit le *syn-cis*,<sup>39</sup> générant ainsi des cyclopropanes hautement fonctionnalisés et non-racémiques. Il est à noter que l'utilisation d'iodure de zinc ( $ZnI_2$ ) a permis d'améliorer l'efficacité de la réaction, en augmentant les rendements tout en réduisant le nombre d'équivalents de carbénoïde ainsi que les temps réactionnels.<sup>40</sup> Les alcènes *trans*, quant à eux, ont donné des sélectivités généralement plus basses.

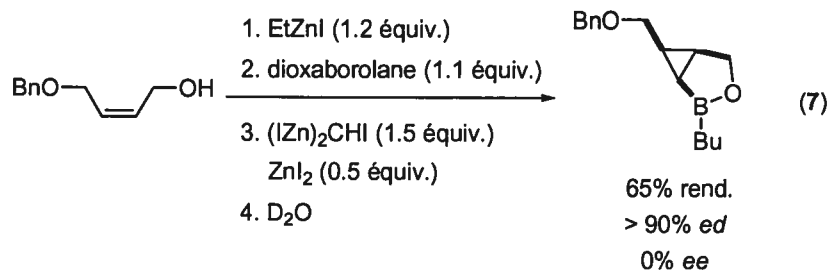
**Tableau 1.2.** Cyclopropanation diastéréosélective d'alcools allyliques chiraux *cis*

Entrée	R	GP	$rd^a$	Rend. (%) (E = D)	Rend. (%) (E = I)
1	Me	H	> 95 : 5	82	75
2	Et	H	> 95 : 5	85	84
3	<i>i</i> -Pr	H	> 95 : 5	86	87
4	<i>t</i> -Bu	H	> 95 : 5	91	91
5	Ph	H	> 95 : 5	62	58
6	Me	Bn	> 95 : 5	86	77

<sup>a</sup> rapport *syn,cis* / 3 autres diastéréoisomères

La prochaine étape désirée était d'impliquer un ligand chiral à cette réaction afin de la rendre énantiosélective. Malheureusement, dans les conditions classiques mentionnées au tableau 1.2 et en ajoutant le dioxaborolane (voir Tableau 1.1), le Dr Jean-

François Fournier n'a observé aucun cyclopropane énanti enrichi. Par contre, un cyclopropylborinate a été isolé dans un rendement acceptable de 65% (éq. 7).<sup>41</sup>



Il devenait alors intéressant de voir si ce résultat inattendu pouvait permettre de développer une méthodologie analogue pour la synthèse de cyclopropylboronates 1,2,3-substitués. Dans la prochaine section, il sera donc question des différentes voies d'accès aux cyclopropylboronates.

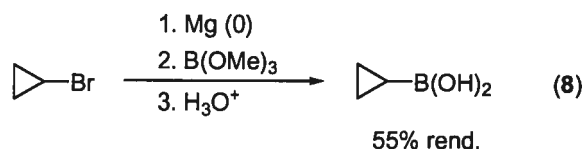
## 1.2. Synthèse des cyclopropylboronates

Les cyclopropylboronates ont attiré l'attention des chimistes organiciens par leur large potentiel synthétique en tant que "building block", tout comme le fait que la chimie du bore est reconnue comme étant moins toxique que plusieurs autres métaux. En fait, les deux applications principales de ces synthons jusqu'à présent ont été leur utilisation dans différents couplages de Suzuki<sup>42</sup> et leur oxydation en cyclopropanols.<sup>43</sup>

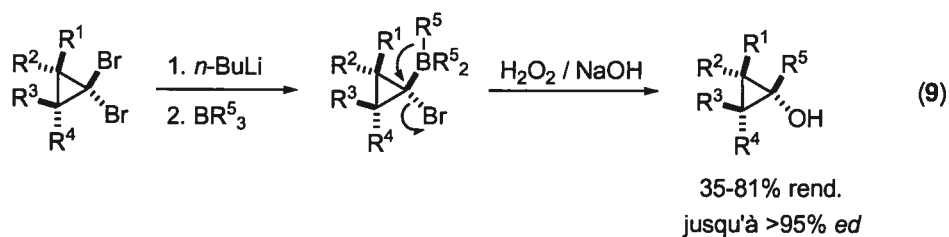
Cette section présentera quatre approches permettant d'accéder aux cyclopropylboronates, soit l'échange métal-halogène d'halogénocyclopropanes, la métallation directe de cyclopropanes, la carbo- et l'hydroboration de cyclopropènes ainsi que la cyclopropanation de vinylboronates.

### 1.2.1. Échange métal-halogène d'halogénocyclopropanes

Une façon de préparer un acide cyclopropylboronique par échange métal-halogène est de convertir un halogénocyclopropane en réactif organométallique, par ajout de magnésium métallique.<sup>44</sup> Après l'incorporation de triméthylborate suivie d'une hydrolyse, l'adduit désiré est obtenu (éq. 8).<sup>45</sup>

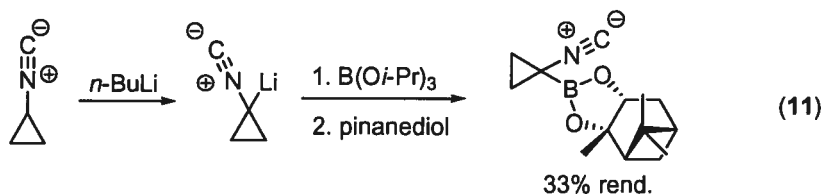
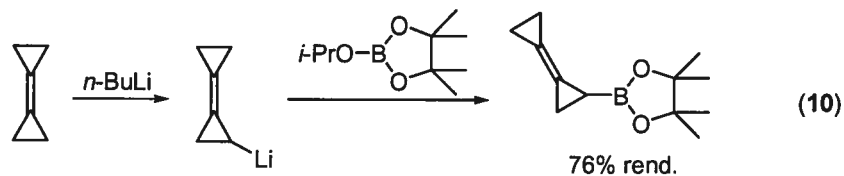


D'une manière analogue, Danheiser a montré qu'il était possible de procéder à un échange métal-halogène d'un *gem*-dibromocyclopropane (éq. 9).<sup>46</sup> La formation d'un borate, par addition d'un triorganoborane, mène ensuite à la migration d'un groupement R<sup>5</sup> du triorganoborane par migration-1,2. Après oxydation, on obtient les cyclopropanols.



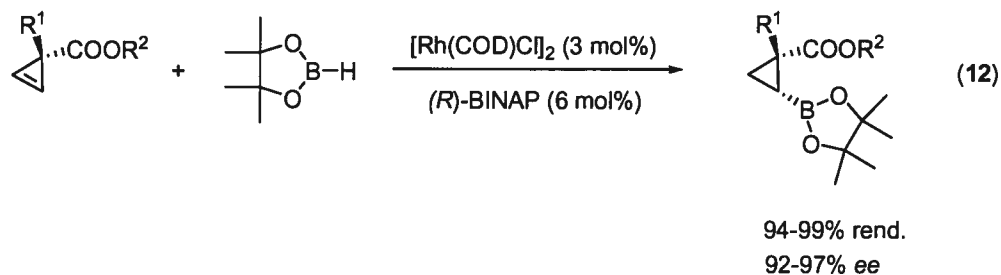
### 1.2.2. Métallation directe de cyclopropanes

Il est connu que les protons liés à un cyclopropane, dû à leur tension de cycle plus élevée, sont plus acides que les alcanes normaux.<sup>47</sup> Dans deux exemples distincts, de Meijere (éq. 10)<sup>48</sup> et Priestley (éq. 11)<sup>49</sup> ont en effet montré qu'il était possible de déprotonner, avec le *n*-butyllithium, des protons de cyclopropanes peu stabilisés. Ainsi, après transmétallation avec une source de bore, on obtient les esters cyclopropylboroniques désirés. Le rendement est toutefois faible en ce qui concerne la méthode de Priestley.



### 1.2.3. Carbo- et hydroboration de cyclopropènes

On peut d'abord mentionner qu'en 1971, Mikhailov a élaboré une méthodologie de carboboration régiosélective d'un cyclopropène.<sup>50</sup> Cependant, les rendements obtenus furent moyens. Plus récemment, Gevorgyan a rapporté la seule méthodologie asymétrique et catalytique pour la formation de cyclopropylboronates, cette fois *via* une hydroboration (éq. 12).<sup>51</sup> Un seul diastéréoisomère est observé, dû possiblement à une complexation de l'ester avec le rhodium. Les rendements sont excellents, tout comme les énantiosélectivités. La réaction ne tolère cependant que les cyclopropènes 1,1-substitués.

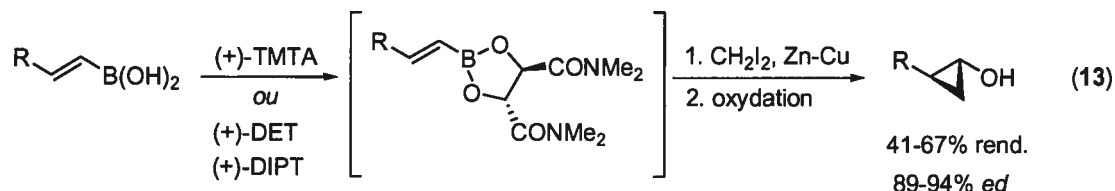


### 1.2.4. Cyclopropanation de vinylboronates

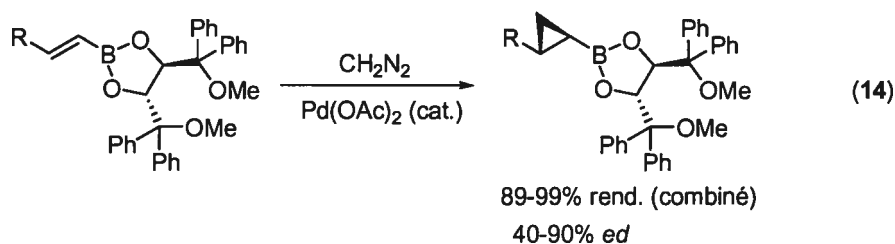
Imai a été le premier à préparer des esters cyclopropylboroniques par une cyclopropanation Simmons-Smith stéréosélective de *trans*-vinylboronates (éq. 13).<sup>43c</sup> L'utilisation d'un auxiliaire chiral sur le vinylboronate a permis de contrôler la stéréosélectivité. Les adduits ont alors été directement convertis en cyclopropanols. Mis à



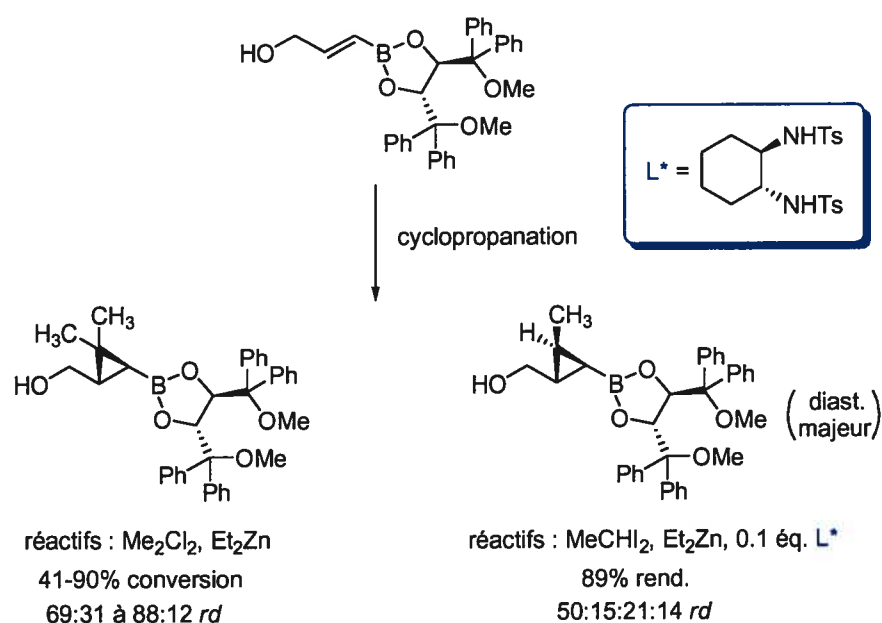
part des rendements de passables à acceptables, les diastéréosélectivités sont en général excellentes.



Cette approche a été ensuite utilisée par Pietruszka, qui a largement contribué dans ce domaine. Privilégiant cette fois une cyclopropanation par décomposition du diazométhane, différents *trans*-vinylboronates portant un auxiliaire chiral dérivé du TADDOL ont été convertis en cyclopropylboronates (éq. 14).<sup>42d,h</sup> Les rendements combinés sont excellents, tandis que les diastéréosélectivités varient de faibles à excellentes. Les esters cyclopropylboroniques issus de *cis*-vinylboronates sont, quant à eux, obtenus avec des diastéréosélectivités beaucoup moindres, malgré de bons rendements combinés (87-96% rend., 30-74% ed).<sup>43g,52</sup>



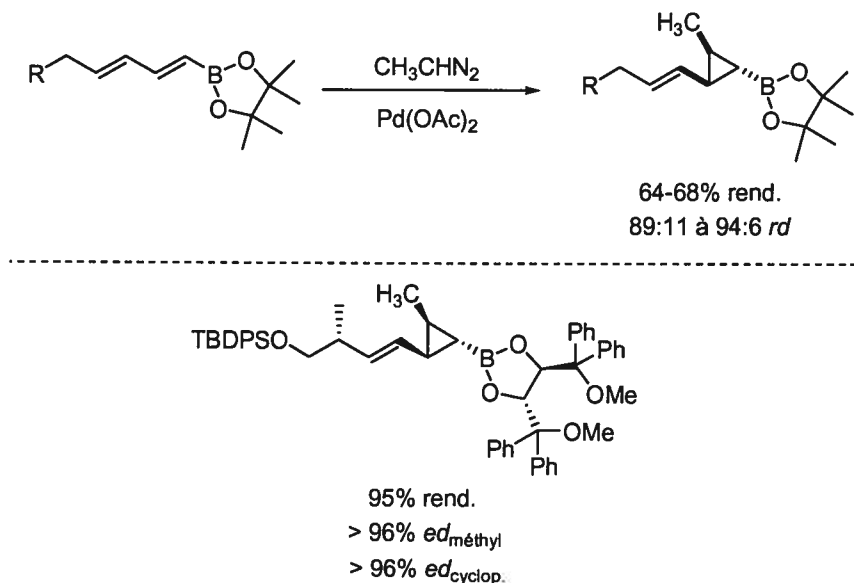
Toujours par la cyclopropanation de vinylboronates, Pietruszka a également synthétisé des esters cyclopropylboroniques 1,2,3-substitués, *via* cette fois une réaction de Simmons-Smith. Sauf exception, les rendements et sélectivités sont toutefois demeurés assez faibles (Figure 1.3).<sup>53</sup>



**Figure 1.3.** Cyclopropanation de Pietruszka menant aux cyclopropylboronates 1,2,3-substitués

Markó a développé une méthodologie pour la cyclopropanation de diénylboronates, afin de donner les cyclopropylboronates dans des rendements acceptables (61-70%).<sup>54</sup> Les régiosélectivités sont quasi parfaites, l'alcène proximal du groupement boronate étant sélectivement cyclopropané dans tous les cas.

Ce système a ensuite été étendu à la synthèse stéréosélective de cyclopropylboronates 1,2,3-substitués, par l'utilisation du diazoéthane.<sup>55</sup> Encore là, les rendements sont acceptables, tandis que les diastéréosélectivités sont bonnes. Un exemple est même donné avec un diénylboronate portant un auxiliaire dérivé du TADDOL. La sélectivité faciale est élevée pour le groupement méthyle introduit et pour la cyclopropanation elle-même (Figure 1.4). Cette méthode constitue l'approche la plus efficace pour la synthèse diastéréosélective de cyclopropylboronates 1,2,3-substitués à ce jour.<sup>56</sup>



**Figure 1.4.** Cyclopropanation de diénylboronates de Markó

### 1.3. Composés organotrifluoroborates: synthèses et applications

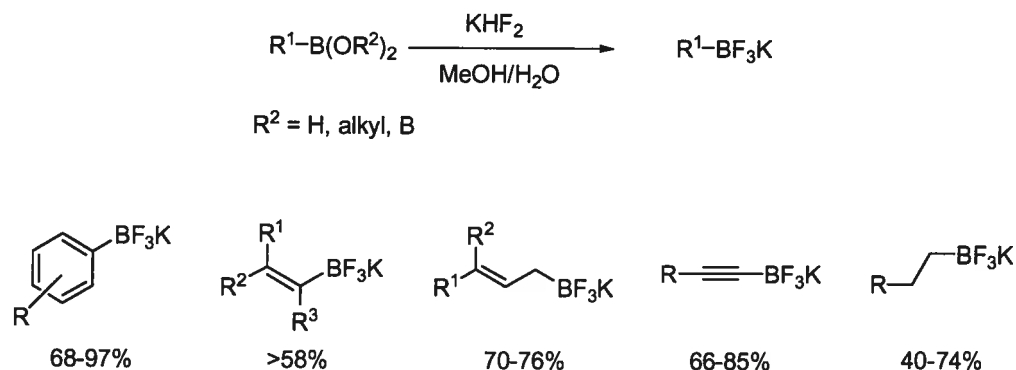
Les sels d'organotrifluoroborates (le plus souvent sous forme trifluoroborate de potassium) ont connu, depuis environ 10 ans, un essor très important. Ces composés sont particulièrement stables à l'air et à l'humidité pour une période prolongée, ce qui contraste avec d'autres composés organoborés, comme les acides boroniques et triorganoboranes.

Dans cette section, diverses approches afin de préparer ces organotrifluoroborates seront d'abord présentées. Ensuite, différentes applications de ceux-ci seront exposées.

#### 1.3.1. Méthodes de synthèse des organotrifluoroborates

En 1995, Vedejs a élaboré une méthode générale efficace pour la préparation de ces sels. L'approche reposait sur l'utilisation du difluorure d'hydrogène de potassium ( $\text{KHF}_2$ ), qui en présence d'acide boronique, convertissait ce dernier en sel de trifluoroborate (Schéma 1.6).<sup>57</sup> L'isolation est des plus aisées, soit par filtration après précipitation du sel, et les rendements sont excellents. Il est à noter que tout genre de di- ou trimère (boroxime), ou même d'ester boronique, réagissent tout aussi bien. La préparation de composés aryl-, alcényl-, allyl-, alcynyl- et alkyltrifluoroborates a ensuite été développée.<sup>58,59,60</sup>

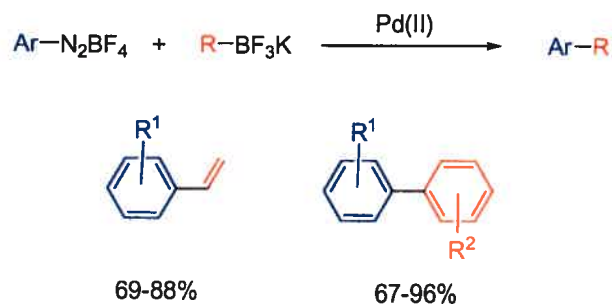
### Schéma 1.6. Préparation de composés organotrifluoroborates



### 1.3.2. Réactions de couplage organométallique

La première application des composés organotrifluoroborates a été leur utilisation en tant qu'acides de Lewis, après être convertis in situ en espèces organodifluoroborane ( $RBF_2$ ). Ces intermédiaires servaient alors dans des réactions asymétriques afin de générer des acides aminés  $\alpha,\alpha$ -substitués.<sup>61</sup> Suite à cela, les organotrifluoroborates ont beaucoup servi en tant que réactifs dans les couplages de Suzuki. Genêt a été le premier à investiguer dans ce domaine, avec la mise au point du couplage au palladium de sels de tétrafluoroborate d'aryldiazonium en présence d'aryl- et d'alcényltrifluoroborates (Schéma 1.7).<sup>58a</sup> Les rendements sont d'acceptables à excellents, et les temps de réaction sont relativement courts (<6,5 h).

### Schéma 1.7. Couplage d'aryldiazoniums en présence d'organotrifluoroborates de Genêt



Molander a ensuite largement contribué dans ce domaine en couplant à peu près tous les types d'organotrifluoroborates avec différents partenaires halogénés et *O*-triflés.<sup>62</sup> L'étendue de ces résultats est fort impressionnant (Tableau 1.3).

**Tableau 1.3.** Contributions de Molander au couplage de composés organotrifluoroborates

$$R^1-X + R^2-BF_3K \xrightarrow[\text{ligand}]{Pd(II)} R^1-R^2$$

X = OTf, I, Br, Cl

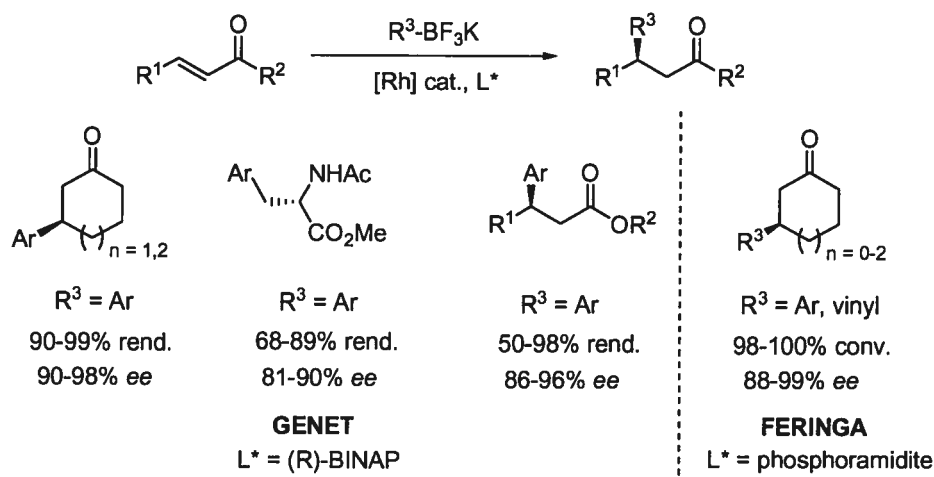
R <sup>1</sup>	R <sup>2</sup>	Rendement R <sup>1</sup> -R <sup>2</sup> (%)
aryle	alkyle	57-96
aryle	alcényle	59-95
aryle	alcynyle	48-98
aryle	aryle	50-99
aryle	hétéroaryle	79
hétéroaryle	alcényle	41-91
hétéroaryle	alcynyle	30-97
hétéroaryle	hétéroaryle	40-84
alcényle	alkyle	50-89
alcényle	alcényle	60-95

Enfin, on peut mentionner les contributions de Batey,<sup>63</sup> Buchwald,<sup>64</sup> Deng<sup>65</sup> et Kabalka,<sup>66</sup> qui ont également rapporté différents couplages organométalliques en présence de composés organotrifluoroborates.

### 1.3.3. Autres applications

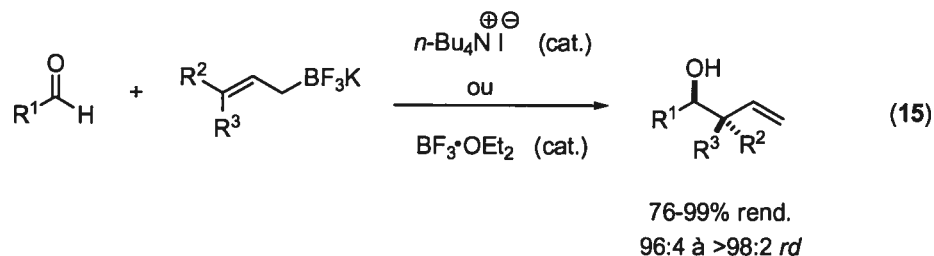
Ici sera mentionné deux autres applications des composés organotrifluoroborates, mis à part le couplage organométallique. Après une communication initiale rapportée par Batey<sup>67</sup> sur l'addition conjuguée racémique d'organotrifluoroborates, Genêt<sup>68</sup> et Feringa<sup>69</sup> ont rapporté séparément des versions asymétriques de cette réaction. (Schéma 1.8).

**Schéma 1.8.** Addition conjuguée énantiosélective d'organotrifluoroborates de Genêt et Feringa

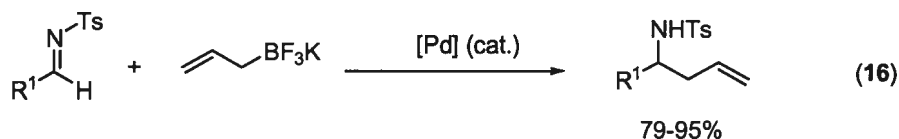


Les rendements et énantiosélectivités sont excellents dans tous les cas, sauf dans l'addition conjuguée sur les amidoacrylates, où les énantiosélectivités ne dépassent pas la barre du 90% ee.

Une autre réaction dans laquelle les organotrifluoroborates ont été impliqués est l'allylation. Batey<sup>70</sup> a d'abord montré que l'allyl- et différents crotyl-trifluoroborates pouvaient être additionnés sur des aldéhydes, avec un acide de Lewis ou un agent de transfert de phase comme catalyseur (éq. 15). Dans les deux cas, les adduits sont obtenus avec d'excellents rendements et diastéréosélectivités.



Szabó a développé un système d'allylation semblable catalysé par un complexe de palladium du type "pincer", en présence d'imines (éq. 16).<sup>71</sup> Les rendements sont en général excellents, quoique l'allyltrifluoroborate est le seul nucléophile employé.



#### 1.4. Références

- <sup>1</sup> Pour des revues générales sur les cyclopropanes, voir : a) Patai, S.; Rappoport, Z. *The Chemistry of the Cyclopropyl Group*; Wiley & Sons: New York, 1987. b) *Small Ring Compounds in Organic Synthesis VI*; de Meijere, A., Ed.; Springer: Berlin, Germany, 2000; Vol. 207. c) *Houben-Weyl Methods of Organic Chemistry*; Thieme: Stuttgart, 1997; Vol. E 17c.
- <sup>2</sup> a) Ringer, S. M.; Greenough, R. C.; Roemer, S.; Connor, D.; Gutt, A. L.; Blair, B.; Kanter, G.; Von Stradtmann, M. *J. Antibiot.* **1977**, *30*, 371-375. b) Connor, D. T.; Greenough, R. C.; Von Stradtmann, M. *J. Org. Chem.* **1977**, *42*, 3664-3669. c) Elliot, M.; Janes, N. F. *Chem. Soc. Rev.* **1978**, *7*, 473-505. d) Kazlauskas, R.; Murphy, P. T.; Wells, R. J.; Blount, J. F. *Tetrahedron Lett.* **1978**, *19*, 4155-4158. e) Epstein, W. W.; Gaudio, L. A.; Brewster, G. B. *J. Org. Chem.* **1984**, *49*, 2748-2754. f) Zubia, E.; Spinella, A.; Giusto, G. B.; Crispino, A.; Cimino, G. *Tetrahedron Lett.* **1994**, *35*, 7069-7072. g) Kashman, Y.; Saltoun, M.; Rudi, A.; Benayahu, Y. *Tetrahedron Lett.* **1994**, *35*, 8855-8858. h) Salaün, J.; Baird, M. S. *Curr. Med. Chem.* **1995**, *2*, 511-542. i) Reissig, H.-U. *Angew. Chem., Int. Ed.* **1996**, *35*, 971-973. j) Salaün, J. *Top. Curr. Chem.* **2000**, *207*, 1-67. k) Donaldson, W. A. *Tetrahedron* **2001**, *57*, 8589-8627 et références citées. l) Pietruszka, J. *Chem. Rev.* **2003**, *103*, 1051-1070. m) Wessjohann, L. A.; Brandt, W.; Thiemann, T. *Chem. Rev.* **2003**, *103*, 1625-1647 et références citées.

- 
- <sup>3</sup> a) Wong, H. N. C.; Hon, M.-Y.; Tse, C.-W.; Yip, Y.-C.; Tanko, J.; Hudlicky, T. *Chem. Rev.* **1989**, *89*, 165-198 et références citées. b) Hudlicky, T.; Reed, J. W. dans *Comprehensive Organic Synthesis*, Vol 5: *Rearrangements of Vinylcyclopropanes and Related Systems*, édité par B. M. Trost et I. Fleming, Pergamon Press, Oxford, 1991, pp. 899-970. c) Piers, E. dans *Comprehensive Organic Synthesis*, Vol 5: *Rearrangements of Divinylcyclopropanes and Related Systems*, édité par B. M. Trost et I. Fleming, Pergamon Press, Oxford, 1991, pp. 971-998. d) Keck, G. E.; Tonnies, S. D. *Tetrahedron Lett.* **1993**, *34*, 4607-4610. e) Davies, H. M. L.; Stafford, D. G.; Doan, B. D.; Houser, J. H. *J. Am. Chem. Soc.* **1998**, *120*, 3326-3331 et références citées. f) Piccialli, V.; Graziano, M. L.; Iesce, M. R.; Cermola, F. *Tetrahedron Lett.* **2002**, *43*, 8067-8070. g) Yu, M.; Pagenkopf, B. L. *Tetrahedron* **2003**, *59*, 2765-2771. h) Martin-Matute, B.; Nevado, C.; Cárdenas, D. J.; Echavarren, A. M. *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, *125*, 5757-5766. i) Moreno-Dorado, F. J.; Lamers, Y. M.; Mironov, G.; Wijnberg, J. B.; de Groot, A. *Tetrahedron* **2003**, *59*, 7743-7750. j) Yu, M.; Pagenkopf, B. L. *Tetrahedron* **2005**, *61*, 321-347. k) Inokuchi, T. *J. Org. Chem.* **2005**, *70*, 1497-1500. l) Trost, B. M.; Shen, H. C.; Horne, D. B.; Toste, D.; Steinmetz, B. G.; Koradin, C. *Chem. Eur. J.* **2005**, *11*, 2577-2590 et références citées.
- <sup>4</sup> a) Castellino, A. J.; Bruice, T. C. *J. Am. Chem. Soc.* **1988**, *110*, 7512-7519. b) Newcomb, M.; Toy, P. H. *Acc. Chem. Res.* **2000**, *33*, 449-455 et références citées. c) Samuel, M. S.; Baines, K. M. *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, *125*, 12702-12703.
- <sup>5</sup> a) Nonhebel, D. C. *Chem. Soc. Rev.* **1993**, 345-359. b) Newcomb, M. *Tetrahedron* **1993**, *49*, 1151-1176. c) Halgren, T. A.; Roberts, J. D.; Horner, J. H.; Martinez, F. N.; Tronche, C.; Newcomb, M. *J. Am. Chem. Soc.* **2000**, *122*, 2988-2994.
- <sup>6</sup> Lebel, H.; Marcoux, J.-F.; Molinaro, C.; Charette, A. B. *Chem. Rev.* **2003**, *103*, 977-1050.
- <sup>7</sup> À noter que le groupement partant peut également se situer sur le nucléophile.
- <sup>8</sup> a) Corey, E. J.; Chaykovsky, M. *J. Am. Chem. Soc.* **1962**, *84*, 867-868. b) Corey, E. J.; Chaykovsky, M. *J. Am. Chem. Soc.* **1965**, *87*, 1353-1364. c) Corey, E. J.; Jautelat, M. *J. Am. Chem. Soc.* **1967**, *89*, 3912-3914.



- 
- <sup>9</sup> Ye, S.; Huang, Z.-Z.; Xia, C.-A.; Tang, Y.; Dai, L.-X. *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, *124*, 2432-2433.
- <sup>10</sup> Aggarwal, V. K.; Smith, H. W.; Jones, R. V. H.; Fieldhouse, R. *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1997**, 1785-1786.
- <sup>11</sup> a) Kunz, R. K.; MacMillan, D. W. C. *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, *127*, 3240-3241. Pour un autre système impliquant un ylure de soufre, voir : b) Romo, D.; Meyers, A. I. *J. Org. Chem.* **1992**, *57*, 6265-6270.
- <sup>12</sup> a) Liao, W.-W.; Li, K.; Tang, Y. *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, *125*, 13030-13031. b) Pour une méthodologie analogue très récente utilisant des imines  $\alpha,\beta$ -insaturées, voir : Zheng, J.-C.; Liao, W.-W.; Tang, Y.; Sun, X.-L.; Dai, L.-X. *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, *127*, 12222-12223.
- <sup>13</sup> Ye, S.; Tang, Y.; Dai, L.-X. *J. Org. Chem.* **2001**, *66*, 5717-5722.
- <sup>14</sup> Bremeyer, N.; Smith, S. C.; Ley, S. V.; Gaunt, M. J. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2004**, *43*, 2681-2684.
- <sup>15</sup> a) Avery, T. A.; Haselgrove, T. D.; Rathbone, T. J.; Taylor, D. K.; Tiekink, E. R. T. *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1998**, 333-334. b) Avery, T. A.; Taylor, D. K.; Tiekink, E. R. T. *J. Org. Chem.* **2000**, *65*, 5531-5546. c) Avery, T. A.; Greatrex, B. W.; Taylor, D. K.; Tiekink, E. R. T. *J. Chem. Soc., Perkin Trans 1* **2000**, 1319-1321. d) Avery, T. A.; Fallon, G.; Greatrex, B. W.; Pyke, S. M.; Taylor, D. K.; Tiekink, E. R. T. *J. Org. Chem.* **2001**, *66*, 7955-7966. e) Kimber, M. C.; Taylor, D. K. *J. Org. Chem.* **2002**, *67*, 3142-3144.
- <sup>16</sup> a) Hanessian, S.; Andreotti, D.; Gomtsyan, A. *J. Am. Chem. Soc.* **1995**, *117*, 10393-10394. b) Additions et corrections: Hanessian, S.; Andreotti, D.; Gomtsyan, A. *J. Am. Chem. Soc.* **1996**, *118*, 2537.
- <sup>17</sup> a) Lowenthal, R. E.; Abiko, A.; Masamune, S. *Tetrahedron Lett.* **1990**, *31*, 6005-6008. b) Müller, D.; Umbriht, G.; Weber, B.; Pfaltz, A. *Helv. Chim. Acta.* **1991**, *74*, 232-240. c) Evans, D. A.; Woerpel, K. A.; Hinman, M. M.; Faul, M. M. *J. Am. Chem. Soc.* **1991**, *113*, 726-728. d) Lowenthal, R. E.; Masamune, S. *Tetrahedron Lett.* **1991**, *32*, 7373-7376. e) Leutenegger, U.; Umbricht, G.; Fahrni, C.; von Matt,

- P.; Pfaltz, A. *Tetrahedron* **1992**, *48*, 2143-2156. f) Pfaltz, A. *Acc. Chem. Res.* **1993**, *26*, 339-345. g) Ito, K.; Katsuki, T. *Synlett* **1993**, 638-640.
- 18 a) Timmers, C. M.; Leeuwenburgh, M. A.; Verheijen, J. C.; Vandermarel, G. A.; van Boom, J. H. *Tetrahedron: Asymmetry* **1996**, *7*, 49-52. b) Hoberg, J. O.; Claffey, D. J. *Tetrahedron Lett.* **1996**, *37*, 2533-2536. c) Additions et corrections: Hoberg, J. O.; Claffey, D. J. *Tetrahedron Lett.* **1996**, *37*, 3217.
- 19 Doyle, M. P.; Austin, R. E.; Bailey, A. S.; Dwyer, M. P.; Dyatkin, A. B.; Kalinin, A. V.; Kwan, M. M. Y.; Liras, S.; Oalman, C. J.; Pieters, R. J.; Protopopova, M. N.; Raab, C. E.; Roos, G. H. P.; Zhou, Q.-L.; Martin, S. F. *J. Am. Chem. Soc.* **1995**, *117*, 5763-5775.
- 20 Müller, P. *Acc. Chem. Res.* **2004**, *37*, 243-251.
- 21 a) Müller, P.; Allenbach, Y.; Robert, E. *Tetrahedron: Asymmetry* **2003**, *14*, 779-785. b) Müller, P.; Ghanem, A. *Synlett* **2003**, 1830-1832. c) Wurz, R. P.; Charette, A. B. *Org. Lett.* **2003**, *5*, 2327-2329. d) Wurz, R. P.; Charette, A. B. *J. Org. Chem.* **2004**, *69*, 1262-1269. e) Müller, P.; Allenbach, Y.; Ferri, M.; Bernardinelli, G.; Flack, H. W. *Org. Lett.* **2004**, *6*, 1725-1728. f) Müller, P.; Ghanem, A. *Org. Lett.* **2004**, *6*, 4347-4350.
- 22 Simmons et Wittig ont tous deux rapportés une synthèse d'*exo*-7-norcarane, mais avec 3.6% et 29% rendement seulement. Voir respectivement: a) Simmons, H. E.; Blanchard, E. P.; Smith, R. D. *J. Am. Chem. Soc.* **1964**, *86*, 1347-1356. b) Wittig, G.; Jautelat, M. *Liebigs Ann. Chem.* **1967**, *702*, 24-37.
- 23 a) Furukawa, J.; Kawabata, N.; Nishimura, J. *Tetrahedron Lett.* **1968**, *9*, 3495-3497. b) Furukawa, J.; Kawabata, N.; Fujita, T. *Tetrahedron* **1970**, *26*, 243-250.
- 24 a) Simmons, H. E.; Smith, R. D. *J. Am. Chem. Soc.* **1958**, *80*, 5323-5324. b) Simmons, H. E.; Smith, R. D. *J. Am. Chem. Soc.* **1959**, *81*, 4256-4264.
- 25 Pour une revue récente sur la cyclopropanation avec des carbénoïdes de zinc substitués, voir: Charette, A. B.; Beauchemin, A. *Org. React.* **2001**, *58*, 1-415.
- 26 a) Pour une revue récente sur les méthodes de synthèses des composés *gem*-diiodés, voir : Lemay, J. Mémoire de maîtrise, Université de Montréal, 1996. b) Aufauvre, L.; Knochel, P.; Marek, I. *Chem. Commun.* **1999**, 2207-2208. c) Varghese, J. P.;

- Zouev, I.; Aufauvre, L.; Knochel, P.; Marek, I. *Eur. J. Org. Chem.* **2002**, 4151-4158.
- 27 Cloarec, J.-M.; Charette, A. B. *Org. Lett.* **2004**, *6*, 4731-4734.
- 28 a) Rickborn, B.; Chan, J. H.-H. *J. Org. Chem.* **1967**, *32*, 3576-3580. b) Chan, J. H.-H.; Rickborn, B. *J. Am. Chem. Soc.* **1968**, *90*, 6406-6411. c) Hoveyda, A. H.; Evans, D. A.; Fu, G. C. *Chem. Rev.* **1993**, *93*, 1307-1370.
- 29 Groth, U.; Schöllkopf, U.; Tiller, T. *Liebigs Ann. Chem.* **1991**, 857-860.
- 30 Momose, T.; Nishio, T.; Kiriara, M. *Tetrahedron Lett.* **1996**, *37*, 4987-4990.
- 31 Sugimura, T.; Katagiri, T.; Tai, A. *Tetrahedron Lett.* **1992**, *33*, 367-368.
- 32 Denmark, S. E.; Christenson, B. L.; O'Connor, S. P.; Noriaki, M. *Pure Appl. Chem.* **1996**, *68*, 23-27.
- 33 Pour une méthodologie très récente de synthèse d'iodocyclopropane 1,2,3-substitué, voir : Kim, H. Y.; Lurain, A. E.; Garcia-Garcia, P.; Carroll, P. J.; Walsh, P. J. *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, *127*, 13138-13139.
- 34 a) Lemay, J. Mémoire de maîtrise, Université de Montréal, **1996**. b) Charette, A. B.; Lemay, J. *Angew. Chem., Int. Ed. Eng.* **1997**, *36*, 1090-1092.
- 35 a) Juteau, H. Mémoire de maîtrise, Université de Montréal, **1994**. b) Charette, A. B.; Juteau, H. *J. Am. Chem. Soc.* **1994**, *116*, 2651-2652.
- 36 Le carbenoïde *gem*-dizincique était initialement préparé à partir du diéthylzinc et de l'iodoforme.
- 37 Gagnon, A.; Fournier, J.-F.; Charette, A. B. *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, *124*, 386-387.
- 38 Fournier, J.-F.; Mathieu, S.; Charette, A. B. *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, *127*, 13140-13141.
- 39 La stéréochimie *syn* (ou *anti*) relate la relation stéréochimique entre le groupement méthylène et le groupement hydroxyle, tandis que la stéréochimie *cis* (ou *trans*) relate la relation stéréochimique entre le zinc (et subséquemment l'électrophile) et le groupement hydroxyméthyle.
- 40 Fournier, J.-F.; Charette, A. B. *Eur. J. Org. Chem.* **2004**, 1401-1404.
- 41 Fournier, J.-F., Thèse de doctorat, Université de Montréal, **2004**.

- 42 Pour des exemples choisis, voir: a) Pietruszka, J.; Widenmeyer, M. *Synlett* **1997**, 977-979. b) Charette, A. B.; De Freitas-Gil, R. P. *Tetrahedron Lett.* **1997**, *38*, 2809-2812. c) Zhou, S.-M.; Deng, M.-Z.; Xia, L.-J.; Tang, M.-H. *Angew. Chem., Int. Ed.* **1998**, *37*, 2845-2847. d) Luithle, J. E. A.; Pietruszka, J. *J. Org. Chem.* **1999**, *64*, 8287-8297. e) Chen, H.; Deng, M.-Z. *Org. Lett.* **2000**, *2*, 1649-1651. f) Chen, H.; Deng, M.-Z. *J. Org. Chem.* **2000**, *65*, 1609-1613. g) Chen, H.; Deng, M.-Z. *J. Chem. Soc., Perkin Trans 1* **2000**, 1609-1613. h) Luithle, J. E. A.; Pietruszka, J. *J. Org. Chem.* **2000**, *65*, 9194-9200. i) Chen, H.; Deng, M.-Z. *J. Org. Chem.* **2000**, *65*, 4444-4446. j) Yao, M.-L.; Deng, M.-Z. *J. Org. Chem.* **2000**, *65*, 5034-5036.
- 43 a) Bubnov, Yu. N.; Nesmeyanova, O. A.; Rudashevskaya, T. Y.; Mikhailov, B. M.; Kazansky, B. A. *Tetrahedron Lett.* **1971**, *12*, 2153-2156. b) Danheiser, R. L.; Savoca, A. C. *J. Org. Chem.* **1985**, *50*, 2401-2403. c) Imai, T.; Mineta, H.; Nishida, S. *J. Org. Chem.* **1990**, *55*, 4986-4988. d) Fontani, P.; Carboni, B.; Vaultier, M.; Maas, G. *Synthesis* **1991**, 605-609. e) Luithle, J. E. A.; Pietruszka, J. *Liebigs Ann./Recueil* **1997**, 2297-2302. f) Pietruszka, J.; Wilhelm, T.; Witt, A. *Synlett* **1999**, 1981-1983. g) Luithle, J. E. A.; Pietruszka, J. *Eur. J. Org. Chem.* **2000**, *65*, 2557-2562.
- 44 L'ajout d'un réactif lithié ou de Grignard est également possible.
- 45 Wallace, D. J.; Chen, C.-Y. *Tetrahedron Lett.* **2002**, *43*, 6987-6990.
- 46 Danheiser, R. L.; Savoca, A. C. *J. Org. Chem.* **1985**, *50*, 2401-2403.
- 47 March, J. dans *Advanced Organic Chemistry: Reactions, Mechanisms, and Structure*, 4<sup>th</sup> edition, John Wiley & Sons, New York, 1992, pp 152, 178, 251-252.
- 48 Löhr, S.; de Meijere, A. *Synlett* **2001**, 489-492.
- 49 Priestley, E. S.; Decicco, C. P. *Org. Lett.* **2000**, *2*, 3095-3097.
- 50 Bubnov, Y. N.; Nesmeyanova, O. A.; Rudashevskaya, T. Y.; Mikhailov, B. M.; Kazansky, B. A. *Tetrahedron Lett.* **1971**, *12*, 2153-2156.
- 51 Rubina, M.; Rubin, M.; Gevorgyan, V. *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, *125*, 7198-7199.
- 52 Pour d'autres résultats de Pietruszka dans ce domaine, voir: a) Pietruszka, J.; Witt, A. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1* **2000**, 4293-4300. b) Pietruszka, J.; Witt, A.

- Synlett* **2003**, 91-94. c) Hohn, E.; Pietruszka, J. *Adv. Synth. Catal.* **2004**, *346*, 863-866.
- 53 Garcia Garcia, P.; Hohn, E.; Pietruszka, J. *J. Organomet. Chem.* **2003**, *680*, 281-285.
- 54 Markó, I. E.; Giard, T.; Sumida, S.; Gies, A.-E. *Tetrahedron Lett.* **2002**, *43*, 2317-2320.
- 55 Markó, I. E.; Kumamoto, T.; Giard, T. *Adv. Synth. Catal.* **2002**, *344*, 1063-1067.
- 56 Pour un autre système de cyclopropylboronates 1,2,3-substitués *via* une cyclisation 1,3 d'espèces dimétalliques, voir: Matesson, D. S.; Fernando, D. *J. Organomet. Chem.* **2003**, *680*, 100-105.
- 57 Vedejs, E.; Chapman, R. W.; Fields, S. C.; Lin, S.; Schrimpf, M. R. *J. Org. Chem.* **1995**, *60*, 3020-3027.
- 58 a) Darses, S.; Michaud, G.; Genêt, J.-P. *Eur. J. Org. Chem.* **1999**, 1875-1883. b) Darses, S.; Genêt, J.-P. *Eur. J. Org. Chem.* **2003**, 4313-4327.
- 59 Dans le cas des vinyl- et alkyltrifluoroborates, une hydroboration d'un alcyne ou d'un alcène est également possible, respectivement.
- 60 Pour d'autres méthodes apparentées récentes de préparation de composés alkyltrifluoroborates, voir: a) Matteson, D. S.; Kim, G. Y. *Org. Lett.* **2002**, *4*, 2153-2155. b) Kabalka, G. W.; Venkataiah, B.; Dong, G. *J. Org. Chem.* **2004**, *69*, 5807-5809. c) Lawrence, J. D.; Takahashi, M.; Bae, C.; Hartwig, J. F. *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, *126*, 15334-15335. d) Clay, J. M.; Vedejs, E. *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, *127*, 5766-5767. e) Pour une préparation toute récente de composés allyltrifluoroborates fonctionnalisés, voir: Sebelius, S.; Olsson, V. J.; Szabó, K. J. *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, *127*, 10478-10479.
- 61 Vedejs, E.; Fields, S. C.; Hayashi, R.; Hitchcock, S. R.; Powell, D. R.; Schrimpf, M. R. *J. Am. Chem. Soc.* **1999**, *121*, 2460-2470.
- 62 a) Molander, G. A.; Ito, T. *Org. Lett.* **2001**, *3*, 393-396. b) Molander, G. A.; Rivero, M. R. *Org. Lett.* **2002**, *4*, 107-109. c) Molander, G. A.; Biolatto, B. *Org. Lett.* **2002**, *4*, 1867-1870. d) Molander, G. A.; Katona, B. W.; Machrouhi, F. *J. Org. Chem.* **2002**, *67*, 8416-8423. e) Molander, G. A.; Bernardi, C. R. *J. Org. Chem.* **2002**, *67*,

- 8424-8429. f) Molander, G. A.; Biolatta, B. *J. Org. Chem.* **2003**, *68*, 4302-4314. g) Molander, G. A.; Yun, C.-S.; Ribagorda, M.; Biolatto, B. *J. Org. Chem.* **2003**, *68*, 5534-5539. h) Molander, G. A.; Felix, L. A. *J. Org. Chem.* **2005**, *70*, 3950-3956. i) Molander, G. A.; Petrillo, D. E.; Landzberg, R.; Rohanna, J. C.; Biolatto, B. *Synlett* **2005**, 1763-1766.
- <sup>63</sup> a) Quach, T. D.; Batey, R. A. *Org. Lett.* **2004**, *6*, 1381-1384. b) Quach, T. D.; Batey, R. A. *Org. Lett.* **2004**, *6*, 4397-4400.
- <sup>64</sup> Barder, T. E.; Buchwald, S. L. *Org. Lett.* **2004**, *6*, 2649-2652.
- <sup>65</sup> Fang, G.-H.; Yan, Z.-J.; Deng, M.-Z. *Org. Lett.* **2004**, *6*, 357-360.
- <sup>66</sup> a) Kabalka, G. W.; Dong, G.; Venkataiah, B. *Tetrahedron Lett.* **2004**, *45*, 5139-5141. b) Kabalka, G. W.; Dong, G.; Venkataiah, B. *Tetrahedron Lett.* **2005**, *46*, 763-765.
- <sup>67</sup> Batey, R. A.; Thadani, A. N.; Smil, D. V. *Org. Lett.* **1999**, *1*, 1683-1686.
- <sup>68</sup> a) Pucheault, M.; Darses, S.; Genêt, J.-P. *Tetrahedron Lett.* **2002**, *43*, 6155-6157. b) Navarre, L.; Darses, S.; Genêt, J.-P. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2004**, *43*, 719-723. c) Navarre, L.; Pucheault, M.; Darses, S.; Genêt, J.-P. *Tetrahedron Lett.* **2005**, *46*, 4247-4250.
- <sup>69</sup> a) Duursma, A.; Boiteau, J.-G.; LeFort, L.; Boogers, J. A. F.; de Vries, A. H. M.; de Vries, J. G.; Minnaard, A. J.; Feringa, B. L. *J. Org. Chem.* **2004**, *69*, 8045-8052. b) Pour un autre système utilisant un carbène d'imidazolium dicyclophane, voir: Ma, Y.; Song, C.; Ma, C.; Sun, Z.; Chai, Q.; Andrus, M. B. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2003**, *42*, 5871-5874.
- <sup>70</sup> a) Batey, R. A.; Thadani, A. N.; Smil, D. V. *Tetrahedron Lett.* **1999**, *40*, 4289-4292. b) Batey, R. A.; Thadani, A. N.; Smil, D. V.; Lough, A. J. *Synthesis* **2000**, 990-998. c) Thadani, A. N.; Batey, R. A. *Org. Lett.* **2002**, *4*, 3827-3830.
- <sup>71</sup> Solin, N.; Wallner, O. A.; Szabó, K. J. *Org. Lett.* **2005**, *7*, 689-691.

## CHAPITRE 2

# Diastereoselective Synthesis of 1,2,3-Substituted Potassium Cyclopropyl Trifluoroborates via an Unusual Zinc-Boron Exchange

**André B. Charette,\* Simon Mathieu et Jean-François Fournier**

Département de Chimie, Université de Montréal, P.O. Box 6128, Station Downtown,  
Montréal, Québec, Canada H3C 3J7

Article publié dans: *Synlett* **2005**, 1779-1782.

## 2.1. Abstract

Diastereoselective cyclopropanation of an allylic alcohol with a *gem*-dizinc carbenoid followed by an unusual zinc-boron exchange and further treatment with excess  $\text{KHF}_2$  afforded 1,2,3-*syn-cis*-substituted cyclopropyl trifluoroborates in 58-63% overall yields. The potassium cyclopropyl trifluoroborates underwent Suzuki-Miyaura cross-coupling reactions to give 1,2,3-functionalized cyclopropanes in good yields. Finally, an oxidation-epimerization sequence gave access to 1,2,3-*trans*-substituted cyclopropyl trifluoroborate.

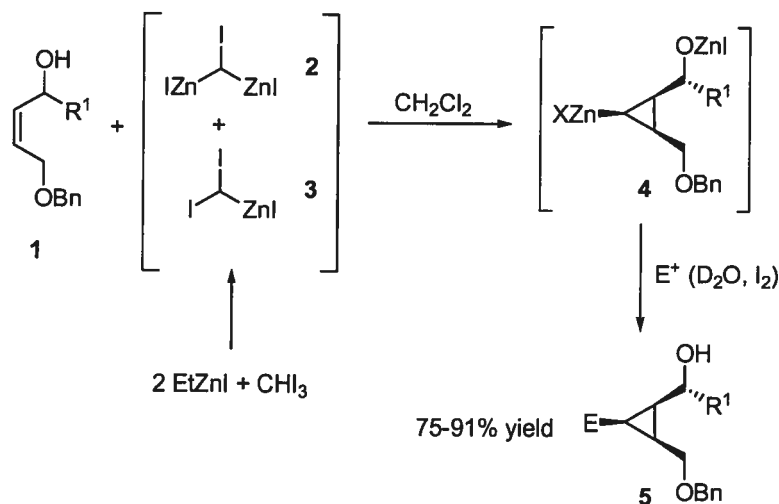
**Key words:** carbenoids, zinc, cycloaddition, cross-coupling, diastereoselectivity

## 2.2. Results and discussion

Cyclopropylboron moieties have received increasing attention since they serve as good building blocks for cyclopropane chemistry. So far, synthetic applications have been focused on Suzuki-Miyaura cross-coupling reactions<sup>1</sup> and oxidation into cyclopropanols.<sup>2</sup> The rhodium-catalyzed hydroboration of cyclopropenes<sup>3</sup> is one method to generate optically active cyclopropylboron intermediates along with the direct cyclopropanation of vinylboronates.<sup>1c,1g,2a-b,4</sup> Despite the fact that 1,2,3-substituted cyclopropanes are widely found in natural products and other biologically active molecules,<sup>5</sup> there are only three methods for their formation.<sup>4a-c,6</sup> Two of them are based on the cyclopropanation of a vinylboronate involving the preparation of substituted diazo derivatives. Alternate methods to generate 1,2,3-substituted cyclopropylboron species are highly desirable, and, we present herein a new method *via* an unusual zinc-boron exchange. Our group has recently developed a methodology for the synthesis of 1,2,3-substituted cyclopropylzincs based on cyclopropanation using *gem*-dizinc carbenoid **2**. After quenching with different electrophiles, 1,2,3-functionalized cyclopropanes were produced (Scheme 2.1).<sup>7</sup>



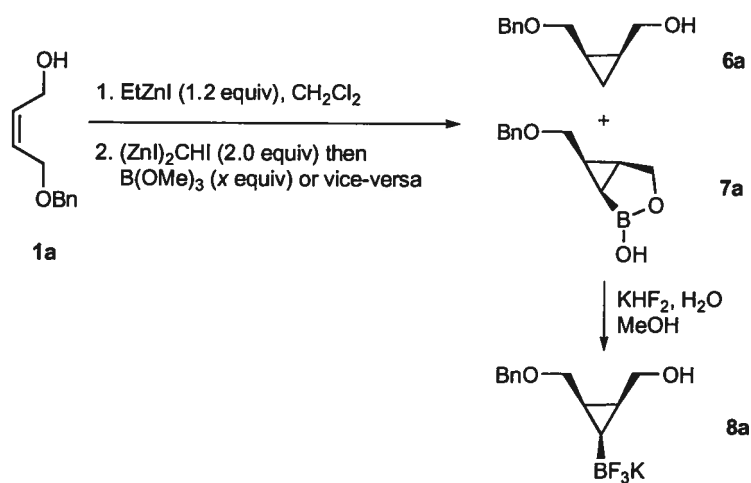
**Scheme 2.1.** Synthesis of 1,2,3-Substituted Cyclopropane Based on Cyclopropanation Using *Gem*-Dizinc Carbenoid



Based on an intermediate 1,2,3-substituted cyclopropylzinc in this reaction, we wondered if it would be possible to generate a 1,2,3-substituted cyclopropylboron reagent by quenching with an electrophilic boron source, such as trimethylborate. Preliminary studies with alkene **1a** and B(OMe)<sub>3</sub> as the electrophile gave a major product that we assigned as **7a**, in addition to a significant amount of **6a** (reduced product of a cyclopropylzinc). Unfortunately, the former could not be cleanly isolated from the crude reaction mixture.

Organotrifluoroborates, which are readily prepared from organoboron intermediates and KHF<sub>2</sub>,<sup>8</sup> were shown to be readily isolable and stable compounds. These compounds are indefinitely stable in air and are sometimes more reactive than corresponding boronic esters or acids. They are used in various transformations, in particular palladium-catalyzed cross-coupling reactions.<sup>9</sup> In order to isolate the cyclopropylboron species, we treated the crude reaction mixture with an excess of KHF<sub>2</sub> in methanol/water and we were able to isolate the pure 1,2,3-*syn-cis*-substituted potassium cyclopropyl trifluoroborate **8a** in 50% overall yield,<sup>10,11</sup> confirming that we had indeed a cyclopropylboron moiety. Moreover, the zinc-boron exchange was done with a retention of configuration, as confirmed by 2D NOESY experiments. The initial conditions were then optimized.

**Table 2.1.** Optimization for the Formation of 1,2,3-Substituted Potassium Cyclopropyl Trifluoroborate **8a**



Entry	B(OMe) <sub>3</sub> (x equiv)	Conditions <sup>a</sup>	Yield <b>8a</b> <sup>b</sup> (%)
1	2.5	0 °C, 1h (A)	50
2	2.5	r.t., 1h (A)	54
3	1.7	0 °C, 1h (B)	50
4	1.15	0 °C, 1h (B)	56
5	1.15	0 °C - r.t., 12h (B)	63

<sup>a</sup> Protocol A : B(OMe)<sub>3</sub> added after cyclopropanation.

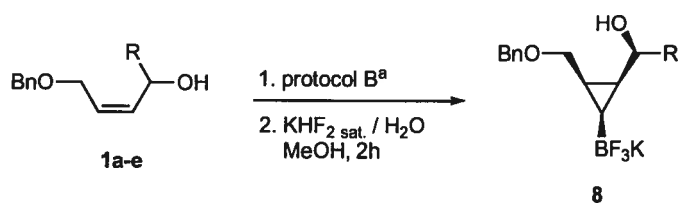
Protocol B : B(OMe)<sub>3</sub> added prior cyclopropanation..

<sup>b</sup> Isolated yield.

As we can see in Table 2.1, the yield with protocol A did not change that much in relation with the temperature (entries 1-2). Adding an excess of B(OMe)<sub>3</sub> after deprotonation (prior to cyclopropanation) resulted again in a yield of 50%. Using this same order of addition and lowering the amount of B(OMe)<sub>3</sub> at 0 °C slightly raised the yield to 56% (entry 4). When the reaction was stirred for a longer period of time, an optimal yield of 63% was obtained for this one-pot strategy from the simple allylic alcohol **1a**.

The reaction is quite general for *Z*-alkenes under the optimized conditions (Table 2.2, entries 1-4). However, the yield for the *E*-alkene **1e**, was somewhat lower (entry 5).

**Table 2.2.** Scope of Cyclopropanation with Alkene **1a-e**



Entry	R	Yield <b>8</b> (%) <sup>b</sup>	<i>dr</i> <sup>c</sup>
1	H ( <b>1a</b> )	63 ( <b>8a</b> )	> 95 : 5
2	Me ( <b>1b</b> )	58 ( <b>8b</b> )	> 95 : 5
3	Et ( <b>1c</b> )	63 ( <b>8c</b> )	> 95 : 5
4	<i>i</i> -Pr ( <b>1d</b> )	58 ( <b>8d</b> )	> 95 : 5
5	H ( <b>1e</b> ) <sup>d</sup>	40 ( <b>8e</b> )	> 95 : 5

<sup>a</sup> See experimental section for detailed protocols.

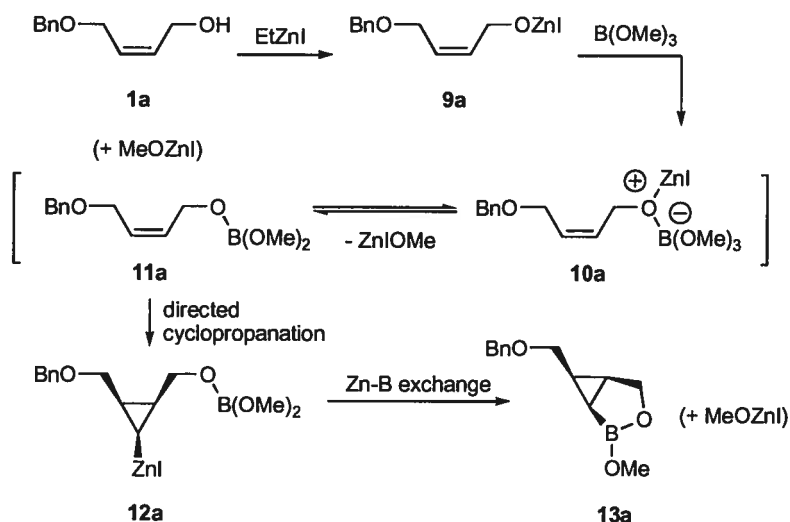
<sup>b</sup> Isolated yield of **8a-e**.

<sup>c</sup> *dr* refers to *cis/trans* stereochemistry. *Syn/anti* stereochemistry was >95 : 5 as previously reported.<sup>7c</sup>

<sup>d</sup> *E*-alkene.

The proposed mechanism is shown in Scheme 2.2. We postulate the formation of zwitterion **10a**, which is in equilibrium with borate ester **11a**.<sup>12</sup>

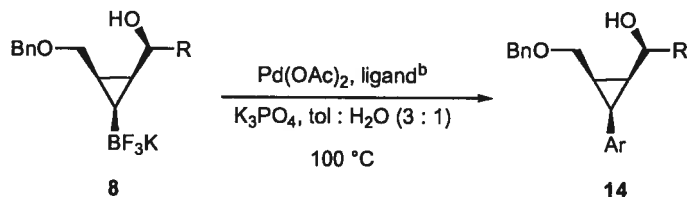
**Scheme 2.2.** Proposed mechanism for the formation of **13a**



Cyclopropanation gives cyclopropylzinc **12a**, followed by an intramolecular zinc-boron exchange, to give cyclopropylborinate **13a**, that would be hydrolyzed during the work-up. This unusual zinc-boron exchange is contrary to the boron-zinc exchange which was discovered by Zakharkin,<sup>13</sup> and widely developed by Knochel.<sup>14</sup>

These potassium cyclopropyl trifluoroborates can be used in Suzuki-Miyaura cross-coupling reactions. Recently, Deng reported the first example of a Suzuki-Miyaura cross-coupling reactions of 1,2-substituted potassium cyclopropyl trifluoroborates.<sup>9b</sup> Using a slight modification of Deng's protocol,<sup>15</sup> we coupled aryl bromides and the potassium cyclopropyl trifluoroborates **8**. The results are summarized in Table 2.3.

**Table 2.3.** Cross-Coupling of Potassium Cyclopropyl Trifluoroborate **8** with Aryl Bromides<sup>a</sup>



Entry	R	Ar-Br	Yield <b>14</b> (%) <sup>c</sup>
1	H	<i>p</i> -AcC <sub>6</sub> H <sub>4</sub> Br	88 ( <b>14a</b> )
2	Me	<i>p</i> -AcC <sub>6</sub> H <sub>4</sub> Br	89 ( <b>14b</b> )
3	H	<i>p</i> -CNC <sub>6</sub> H <sub>4</sub> Br	62 ( <b>14c</b> )
4	H	<i>p</i> -NO <sub>2</sub> C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> Br	47 ( <b>14d</b> )
5	H	<i>p</i> -PhC <sub>6</sub> H <sub>4</sub> Br	84 <sup>d</sup> ( <b>14e</b> )
6	H	<i>o</i> -MeOC <sub>6</sub> H <sub>4</sub> Br	69 <sup>e</sup> ( <b>14f</b> )

<sup>a</sup> 1.2 equiv of  $\text{RBF}_3\text{K}$ , 1.0 equiv of Ar-Br, 3.3 equiv of  $\text{K}_3\text{PO}_4$ , 0.03 equiv of  $\text{Pd}(\text{OAc})_2$ , 0.06 equiv of ligand, toluene/water (3:1, v:v),  $100\text{ }^\circ\text{C}$  for 20h.

<sup>b</sup> 2-Biphenyldicyclohexylphosphine.

<sup>c</sup> Isolated yield based on Ar-Br.

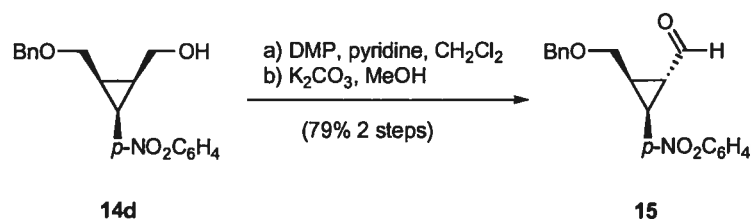
<sup>d</sup> Isolated as a 12:88 ratio between **6a** and **14e**.

<sup>e</sup> Isolated as a 22:78 ratio between **6a** and **14f**.

As expected, the 2D NOESY analysis of the products **14** showed a complete retention of configuration.<sup>9b</sup> Apart from one isolated example reported by Martin,<sup>16</sup> this is the only use of Suzuki-Miyaura cross-coupling to synthesize 1,2,3-substituted cyclopropanes.

Because *E*-alkene **1e** gave a lower yield of corresponding potassium cyclopropyl trifluoroborate **8e** (Table 2.2), we submitted the Suzuki-Miyaura adduct **14d** to a Dess-Martin oxidation<sup>17</sup>–epimerization<sup>18</sup> sequence, which gave the 1,2,3-*trans*-substituted cyclopropane **15** in a 79% yield over the 2 steps (Scheme 2.3).

### Scheme 2.3. Oxidation-Epimerization Sequence of 14d



### 2.3. Conclusion

In conclusion, we have developed a new methodology to synthesize 1,2,3-*syn-cis*-substituted potassium cyclopropyl trifluoroborates from allylic alcohols, a readily prepared *gem*-dizinc carbenoid, trimethylborate and  $\text{KHF}_2$ . This reaction proceeds through an unusual zinc-boron exchange, which, to the best of our knowledge, has never been reported. These borate salts are indefinitely stable in air, and were able to undergo Suzuki-Miyaura cross-coupling reactions with aryl bromides to give 1,2,3-*syn-cis*-functionalized cyclopropanes. By an oxidation-epimerization sequence, we have also accessed 1,2,3-*trans*-substituted cyclopropanes.

### 2.4. Acknowledgment

This work was supported by the National Science and Engineering Research of Canada (NSERC) and the Université de Montréal. S.M. thanks NSERC (Canada) for a postgraduate fellowship and the UdeM for a Steve Hanessian fellowship. J.-F. F. thanks NSERC (Canada) and FQRNT (Québec) for a postgraduate fellowship.

### 2.5. Experimental

**General Information.** Unless otherwise stated, reactions were run under an inert atmosphere (nitrogen or argon) with rigid exclusion of moisture from reagents and glassware using standard techniques for manipulating air-sensitive compounds.<sup>19</sup> All

glassware was flame-dried prior to use. Dichloromethane, ether, toluene, and methanol were obtained by filtration through drying columns on a GlassContour system (Irvine, CA). Analytical thin-layer chromatography (TLC) was performed on precoated, glass-backed silica gel (Merck 60 F<sub>254</sub>). Visualization of the developed chromatogram was performed by UV and aqueous potassium permanganate. Flash column chromatography was performed using 230-400 mesh silica (EM Science or Silicycle). Melting points were obtained on a Buchi melting point apparatus and are uncorrected. Nuclear magnetic resonance spectra were recorded either on Bruker AV 300, AMX 300, AV 400 or ARX 400 spectrometers. Chemical shifts for <sup>1</sup>H NMR spectra are recorded in parts per million from tetramethylsilane with the solvent resonance as the internal standard (chloroform,  $\delta$  7.27 ppm). Data are reported as follows: chemical shift, multiplicity (s = singlet, d = doublet, t = triplet, q = quartet, qn = quintet, sx = sextet, h = heptet, m = multiplet and br = broad), coupling constant in Hz and integration. Chemical shifts for <sup>13</sup>C NMR spectra are recorded in parts per million from tetramethylsilane using the central peak of deuteriochloroform (77.23 ppm) as the internal standard. All <sup>13</sup>C NMR spectra were obtained with complete proton decoupling. Infrared spectra were taken on a Perkin Elmer Spectrum One FTIR. Low resolution mass spectra were performed either on an Agilent 1100 Series LC/MSD system equipped with an APCI mass detector with simultaneous diode array UV detection, or on an Agilent 6890 Series GC system equipped with an Agilent 5973 Network-G2578A Standard Turbo EI MSD. High resolution mass spectra were performed by the Centre régional de spectroscopie de masse de l'Université de Montréal. Combustion analyses were performed by the Laboratoire d'analyse élémentaire de l'Université de Montréal. Product **6a** previously characterized.<sup>7a</sup>

**Reagents:** Unless otherwise stated, commercial reagents were used without purification. Trimethylborate, after being stirred O/N with dry LiCl and then decanted, was distilled. Diethylzinc was purchased from Strem Chemicals, Inc. Starting alkenes **1a-1e** were prepared according to known procedures.<sup>7</sup>

**Protocol A (Table 2.1).** To a solution of iodine (1424 mg, 5.619 mmol, 5.0 equiv) and diethyl ether (1.05 mL, 10.10 mmol, 9.0 equiv) in dry  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (4.4 mL) at  $0^\circ\text{C}$  was slowly added  $\text{Et}_2\text{Zn}$  (517  $\mu\text{L}$ , 5.049 mmol, 4.5 equiv). The ice bath was removed and the solution stirred for 10 minutes before recooling to  $0^\circ\text{C}$ . A solution of  $\text{CHI}_3$  (884 mg, 2.244 mmol, 2.0 equiv) in  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (11 mL) was then added by cannula to this clear solution followed by the iodozinc alcoxide of **1**. After complete consumption of **1** by TLC (25-45 min),  $\text{B}(\text{OMe})_3$  (318  $\mu\text{L}$ , 2.805 mmol, 2.5 equiv) was added and reaction was stirred in appropriate conditions. Reaction was then quenched with saturated aqueous  $\text{NH}_4\text{Cl}$  and diluted with  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ . The aqueous layer was extracted with  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (3 x 10 mL). The combined organic layers were dried over  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  and concentrated under reduced pressure to afford the crude mixture.

The iodozinc alcoxide was prepared in the following manner : to a solution of iodine (342 mg, 1.346 mmol, 1.2 equiv) and diethyl ether (280  $\mu\text{L}$ , 2.693 mmol, 2.4 equiv) in dry  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (1.1 mL) at  $0^\circ\text{C}$  was slowly added  $\text{Et}_2\text{Zn}$  (138  $\mu\text{L}$ , 1.346 mmol, 1.2 equiv). The ice bath was removed and the solution stirred for 15 minutes, before it was added over a solution of allylic alcohol (1.122 mmol, 1.0 equiv) in dry  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (1.8 mL). This solution was stirred at r.t. for 10 minutes before being used.

**Protocol B (Table 2.1).** To a solution of iodine (1424 mg, 5.619 mmol, 5.0 equiv) and diethyl ether (1.05 mL, 10.10 mmol, 9.0 equiv) in dry  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (4.4 mL) at  $0^\circ\text{C}$  was slowly added  $\text{Et}_2\text{Zn}$  (517  $\mu\text{L}$ , 5.049 mmol, 4.5 equiv). The ice bath was removed and the solution stirred for 10 minutes before recooling to  $0^\circ\text{C}$ . A solution of  $\text{CHI}_3$  (884 mg, 2.244 mmol, 2.0 equiv) in  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (11 mL) was then added by cannula to this clear solution followed by the iodozinc alcoxide of **1**. Reaction was stirred in appropriate reaction conditions. Reaction was then quenched with saturated aqueous  $\text{NH}_4\text{Cl}$  and diluted with  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ . The aqueous layer was extracted with  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (3 x 10 mL). The combined organic layers were dried over  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  and concentrated under reduced pressure to afford the crude mixture.

The iodozinc-boron alcoxide was prepared in the following manner : to a solution of iodine (342 mg, 1.346 mmol, 1.2 equiv) and diethyl ether (280  $\mu\text{L}$ , 2.693 mmol, 2.4 equiv) in dry  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (1.1 mL) at  $0^\circ\text{C}$  was slowly added  $\text{Et}_2\text{Zn}$  (138  $\mu\text{L}$ , 1.346 mmol, 1.2 equiv). The ice



bath was removed and the solution stirred for 15 minutes, before it was added over a solution of allylic alcohol (1.122 mmol, 1.0 equiv) in dry  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (1.8 mL), followed by addition of  $\text{B}(\text{OMe})_3$  (146  $\mu\text{L}$ , 1.290 mmol, 1.15 equiv) This solution was stirred at r.t. for 10 minutes before being used.

**Procedure for conversion of crude cyclopropylborinic acid into potassium cyclopropyltrifluoroborates.** To the crude mixture, 6 mL MeOH and 2 mL of a saturated aqueous solution of  $\text{KHF}_2$  were added and the mixture was stirred for 2h at r.t. The solvent was then removed under reduced pressure, and the residue was extracted with  $\text{CH}_3\text{CN}$  (4x20 mL). The combined extract were concentrated to give a pale yellow solid.<sup>20</sup> This solid was washed with diethyl ether (2x20 mL) to obtain the final potassium cyclopropyltrifluoroborate as a white solid.

**Potassium (1*R*\*,2*R*\*,3*S*\*)-2-benzyloxymethyl-3-hydroxymethyl-cyclopropyl trifluoroborate (8a).** Protocol B was followed on a 1.122 mmol scale of **1a**. The reaction mixture was stirred from 0°C to r.t. for 12h. Isolated as a white solid; Mp 103-106 °C (decomp.);  $R_f$  0.24 (50% EtOAc/hexane);  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $(\text{CD}_3)_2\text{SO}$ )  $\delta$  7.36-7.25 (m, 5H, Ar), 4.47 (d,  $J = 12.1$  Hz, 1H,  $\text{PhCH}_2\text{O}$ ), 4.41 (d,  $J = 12.1$  Hz, 1H,  $\text{PhCH}_2\text{O}$ ), 3.66 (dd,  $J = 10.6, 4.9$  Hz, 1H,  $\text{CH}_2\text{OBn}$ ), 3.58-3.47 (m, 3H,  $\text{CH}_2\text{OBn}$ ,  $\text{CH}_2\text{OH}$ ), 3.17-3.15 (m, 1H, OH), 1.00-0.89 (m, 2H,  $\text{CH}_{\text{cyclopro.}}$ ), -0.35-(-0.41) (m, 1H,  $\text{CH}_{\text{cyclopro.}}\text{BF}_3\text{K}$ );  $^{13}\text{C}$  NMR (100 MHz,  $(\text{CD}_3)_2\text{CO}$ )  $\delta$  140.2 C, 129.2 2xCH, 128.4 2xCH, 128.2 CH, 72.5  $\text{CH}_2$ , 70.1  $\text{CH}_2$ , 60.9  $\text{CH}_2$ , 22.3 CH, 19.1 CH, 10.6 (br s) CH;  $^{19}\text{F}$  NMR (282 MHz,  $(\text{CD}_3)_2\text{SO}$ )  $\delta$  -129.6;  $^{11}\text{B}$  NMR (96.3 MHz,  $\text{CH}_3\text{CN}$ )  $\delta$  4.26 (d,  $J = 53.5$  Hz); FTIR (film) 3416, 2999, 2864, 1639, 1496, 1454, 1339, 1100, 1026, 947, 735, 697  $\text{cm}^{-1}$ ; LRMS (APCI) calcd for  $\text{C}_{12}\text{H}_{15}\text{BF}_3\text{O}_2$  (M - HF) $^-$ : 239.1, found 239.2.

**Potassium (1*S*\*,2*S*\*,3*R*\*,1'*S*\*)-2-(1-hydroxyethyl)-3-benzyloxymethyl-cyclopropyltrifluoroborate (8b).** Protocol B was followed on a 1.040 mmol scale of **1b**. The reaction mixture was stirred at 0°C for 12h. Isolated as an white solid; Mp 151-153 °C (decomp.);

$R_f$  0.19 (20% EtOAc/hexane);  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $(\text{CD}_3)_2\text{CO}$ )  $\delta$  7.36-7.25 (m, 5H, Ar), 4.47 (d,  $J = 12.1$  Hz, 1H,  $\text{PhCH}_2\text{O}$ ), 4.36 (d,  $J = 12.1$  Hz, 1H,  $\text{PhCH}_2\text{O}$ ), 3.63 (dd,  $J = 10.4$ , 4.8 Hz, 1H,  $\text{CH}_2\text{OBn}$ ), 3.58-3.50 (m, 2H,  $\text{CH}_2\text{OBn}$ ,  $\text{CHOH}$ ), 3.04-3.01 (m, 1H, OH), 1.14 (d,  $J = 6.1$  Hz, 3H,  $\text{CH}_3$ ), 1.02-0.99 (m, 1H,  $\text{CH}_{\text{cyclopro.}}\text{CH}_2$ ), 0.71 (q,  $J = 9.4$  Hz, 1H,  $\text{CH}_{\text{cyclopro.}}\text{CH}$ ), -0.38-(-0.45) (m, 1H,  $\text{CH}_{\text{cyclopro.}}\text{BF}_3\text{K}$ );  $^{13}\text{C}$  NMR (100 MHz,  $(\text{CD}_3)_2\text{CO}$ )  $\delta$  ; 140.4 C, 129.1 2xCH, 128.3 2xCH, 128.1 CH, 72.6  $\text{CH}_2$ , 70.1  $\text{CH}_2$ , 66.4 CH, 28.4 CH, 20.2 CH, 9.9 (br s) CH;  $^{19}\text{F}$  NMR (282 MHz,  $(\text{CD}_3)_2\text{SO}$ )  $\delta$  -129.2 ;  $^{11}\text{B}$  NMR (96.3 MHz,  $\text{CH}_3\text{CN}$ )  $\delta$  4.5 (d,  $J = 49.6$  Hz); FTIR (film) 3604, 2978, 2941, 1454, 1358, 1343, 1075, 969, 945, 920, 753, 702, 606  $\text{cm}^{-1}$ ; LRMS (APCI) calcd for  $\text{C}_{13}\text{H}_{17}\text{BF}_3\text{O}_2$  (M - HF) $^-$ : 253.1, found 253.2.

**Potassium (1*S*\*,2*S*\*,3*R*\*,1'*S*'\*)-2-(1-hydroxypropyl)-3-benzyloxymethyl-cyclopropyl trifluoroborate (8c).** Protocol B was followed on a 0.970 mmol scale of **1c**. The reaction mixture was stirred at 0°C for 12h. Isolated as a white solid; Mp 109-112 °C (decomp.);  $R_f$  0.25 (20% EtOAc/hexane);  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $(\text{CD}_3)_2\text{SO}$ )  $\delta$  7.34-7.23 (m, 5H, Ar), 4.46 (d,  $J = 12.2$  Hz, 1H,  $\text{PhCH}_2\text{O}$ ), 4.33 (d,  $J = 12.2$  Hz, 1H,  $\text{PhCH}_2\text{O}$ ), 3.61 (dd,  $J = 10.4$ , 4.9 Hz, 1H,  $\text{CH}_2\text{OBn}$ ), 3.50 (dd,  $J = 10.4$ , 10.1 Hz, 1H,  $\text{CH}_2\text{OBn}$ ), 3.32-3.27 (td,  $J = 9.1$ , 3.0 Hz, 1H,  $\text{CHOH}$ ), 3.03-2.98 (m, 1H, OH), 1.64-1.56 (m, 1H,  $\text{CH}_2\text{CH}_3$ ), 1.40-1.31 (m, 1H,  $\text{CH}_2\text{CH}_3$ ), 1.03-0.95 (m, 1H,  $\text{CH}_{\text{cyclopro.}}\text{CH}_2$ ), 0.87 (t,  $J = 7.4$  Hz, 3H,  $\text{CH}_3\text{CH}_2$ ), 0.72 (q,  $J = 9.4$  Hz, 1H,  $\text{CH}_{\text{cyclopro.}}\text{CH}$ ), -0.39-(-0.48) (m, 1H,  $\text{CH}_{\text{cyclopro.}}\text{BF}_3\text{K}$ );  $^{13}\text{C}$  NMR (100 MHz,  $(\text{CD}_3)_2\text{SO}$ )  $\delta$  140.4 C, 129.1 2xCH, 128.3 2xCH, 128.0 CH, 72.6  $\text{CH}_2$ , 71.2 CH, 70.2  $\text{CH}_2$ , 31.0  $\text{CH}_2$ , 26.8 CH, 20.2 CH, 11.7  $\text{CH}_3$ , 9.6 (br s) CH;  $^{19}\text{F}$  NMR (282 MHz,  $(\text{CD}_3)_2\text{SO}$ )  $\delta$  -129.2;  $^{11}\text{B}$  NMR (96.3 MHz,  $\text{CH}_3\text{CN}$ )  $\delta$  4.5 (d,  $J = 54.9$  Hz); FTIR (film) 3423, 2967, 1449, 1340, 1228, 1069, 958, 913, 746, 699  $\text{cm}^{-1}$ ; LRMS (APCI) calcd for  $\text{C}_{14}\text{H}_{19}\text{BF}_3\text{O}_2$  (M - HF) $^-$ : 267.1, found 267.2.

**Potassium (1*S*\*,2*S*\*,3*R*\*,1'*S*'\*)-2-(1-hydroxy-2-methylpropyl)-3-benzyloxymethyl-cyclopropyl trifluoroborate (8d).** Protocol B was followed on a 0.908 mmol scale of **1d**. The reaction mixture was stirred at 0°C for 12h. Isolated as a white solid; Mp 103-105 °C

(decomp.);  $R_f$  0.31 (20% EtOAc/hexane);  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $(\text{CD}_3)_2\text{SO}$ )  $\delta$  7.34-7.23 (m, 5H, Ar), 4.45 (d,  $J = 12.1$  Hz, 1H,  $\text{PhCH}_2\text{O}$ ), 4.35 (d,  $J = 12.1$  Hz, 1H,  $\text{PhCH}_2\text{O}$ ), 3.61 (dd,  $J = 10.3, 5.0$  Hz, 1H,  $\text{CH}_2\text{OBn}$ ), 3.51 (dd,  $J = 10.3, 9.7$  Hz, 1H,  $\text{CH}_2\text{OBn}$ ), 3.15 (dd,  $J = 10.0, 5.2$  Hz, 1H,  $\text{CHOH}$ ), 2.98 (m, 1H, OH), 1.69-1.64 (m, 1H,  $\text{CH}(\text{CH}_3)_2$ ), 1.00-0.97 (m, 1H,  $\text{CH}_{\text{cyclopro.}}\text{CH}_2$ ), 0.89 (d,  $J = 6.8$  Hz, 3H,  $\text{CH}_3$ ), 0.88 (d,  $J = 6.8$  Hz, 3H,  $\text{CH}_3$ ), 0.85-0.78 (m, 1H,  $\text{CH}_{\text{cyclopro.}}\text{CH}$ ), -0.42-(-0.46) (m, 1H,  $\text{CH}_{\text{cyclopro.}}\text{BF}_3\text{K}$ );  $^{13}\text{C}$  NMR (100 MHz,  $(\text{CD}_3)_2\text{SO}$ )  $\delta$  140.4 C, 129.1 2xCH, 128.3 2xCH, 128.1 CH, 74.0 CH, 72.7  $\text{CH}_2$ , 70.1  $\text{CH}_2$ , 34.5 CH, 24.8 CH, 20.9  $\text{CH}_3$ , 20.8  $\text{CH}_3$ ; 18.8 CH, 9.0 (br s) CH;  $^{19}\text{F}$  NMR (282 MHz,  $(\text{CD}_3)_2\text{SO}$ )  $\delta$  -129.2;  $^{11}\text{B}$  NMR (96.3 MHz,  $\text{CH}_3\text{CN}$ )  $\delta$  4.5 (d,  $J = 59.1$  Hz); FTIR (film) 3392, 1643, 1069, 983, 700  $\text{cm}^{-1}$ ; LRMS (APCI) calcd for  $\text{C}_{15}\text{H}_{21}\text{BF}_3\text{O}_2$  (M - HF) $^-$ : 281.1, found 281.2.

**Potassium (1*R*\*,2*S*\*,3*S*\*)-2-benzyloxymethyl-3-hydroxymethyl-cyclopropyltrifluoroborate (8e).** Protocol B was followed on a 1.122 mmol scale of **1e**. The reaction mixture was stirred at 10°C for 12h. Isolated as a white solid; Mp 99-102 °C (decomp.);  $R_f$  0.12 (50% EtOAc/hexane);  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $(\text{CD}_3)_2\text{SO}$ )  $\delta$  7.35-7.24 (m, 5H, Ar), 4.48 (s, 2H,  $\text{PhCH}_2\text{O}$ ), 3.47-3.45 (m, 1H, OH), 3.40-3.29 (m, 3H,  $\text{CH}_2\text{OBn}$ ,  $\text{CH}_2\text{OH}$ ), 3.16-3.12 (m, 1H,  $\text{CH}_2\text{OH}$ ), 0.67-0.60 (m, 2H,  $\text{CH}_{\text{cyclopro.}}$ ), -0.67-(-0.72) (m, 1H,  $\text{CH}_{\text{cyclopro.}}\text{BF}_3\text{K}$ );  $^{13}\text{C}$  NMR (100 MHz,  $(\text{CD}_3)_2\text{SO}$ )  $\delta$  140.1 C, 129.0 2xCH, 128.3 2xCH, 127.9 CH, 76.4  $\text{CH}_2$ , 71.3  $\text{CH}_2$ , 64.0  $\text{CH}_2$ , 24.4 CH, 20.9 CH, 12.3 (br s) CH;  $^{19}\text{F}$  NMR (282 MHz,  $(\text{CD}_3)_2\text{SO}$ )  $\delta$  -133.4;  $^{11}\text{B}$  NMR (96.3 MHz,  $\text{CH}_3\text{CN}$ )  $\delta$  4.3 (d,  $J = 50.5$  Hz); FTIR (film) 3447, 2863, 1490, 1454, 1262, 1026, 969  $\text{cm}^{-1}$ ; LRMS (APCI) calcd for  $\text{C}_{12}\text{H}_{15}\text{BF}_3\text{O}_2$  (M - HF) $^-$ : 239.1, found 239.1.

*Relative configuration of all cyclopropyl trifluoroborates compounds were determined by 2D NOE experiments.*

**General procedure for Suzuki-Miyaura cross-coupling reaction of cyclopropyl trifluoroborates 8a with various aryl bromides:** To a sealed test-tube were added corresponding cyclopropyltrifluoroborate **8** (0.503 mmol, 1.2 equiv), aryl bromide (0.419

mmol, 1.0 equiv),  $K_3PO_4$  (294 mg, 1.385 mmol, 3.3 equiv),  $Pd(OAc)_2$  (2.8 mg, 0.013 mmol, 0.03 equiv), 2-biphenyldicyclohexylphosphine (8.8 mg, 0.027 mmol, 0.06 equiv) and 1.7 mL toluene-water (3:1 v/v) under argon atmosphere. The reaction mixture was stirred at 100°C for 20h. The reaction was cooled to r.t. and quenched with by the addition of water. The mixture was then transferred to an extraction funnel with diethyl ether and the organic phase was removed. The aqueous phase was extracted with diethyl ether (2 X 15 mL), the combined organic phases dried with  $Na_2SO_4$ , filtered and concentrated under reduced pressure. The crude cyclopropane was purified by flash chromatography (EtOAc/hexanes) to afford corresponding Suzuki-Miyaura adducts.

**(1*R*\*,2*S*\*,3*R*\*)-3-(4-acetylphenyl)-1-benzyloxymethyl-2-hydroxymethyl-cyclopropane**

**(14a).** General procedure was followed on a 0.503 mmol scale of cyclopropyl trifluoroborate **8a** with 0.419 mmol of 4-bromoacetophenone. Isolated as a clear oil ;  $R_f$  0.31 (35% EtOAc-/hexane);  $^1H$  NMR (400 MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$  7.86 (d,  $J = 8.3$  Hz, 2H, Ar), 7.36-7.26 (m, 5H, Ph), 7.23 (d,  $J = 7.6$  Hz, 2H, Ph), 4.50 (d,  $J = 11.6$  Hz, 1H,  $PhCH_2O$ ), 4.47 (d,  $J = 11.6$  Hz, 1H,  $PhCH_2O$ ), 4.00-3.89 (m, 2H,  $CH_2OH$ ,  $CH_2OBn$ ), 3.29 (dd,  $J = 11.8, 10.5$  Hz, 1H,  $CH_2OH$ ), 3.21 (t,  $J = 10.4$  Hz, 1H,  $CH_2OBn$ ) 3.00 (br d,  $J = 9.6$  Hz, 1H, OH), 2.58 (s, 3H,  $CH_3CO$ ), 2.53 (t,  $J = 8.9$  Hz, 1H,  $CH_{cyclopro.Ar}$ ), 1.80-1.73 (m, 2H,  $CH_{cyclopro.}$ );  $^{13}C$  NMR (100 MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$  197.5 C, 141.7 C, 137.2 C, 135.4 C, 130.4 CH, 128.4 2xCH, 128.3 2xCH, 127.8 2xCH, 127.7 2xCH, 73.2  $CH_2$ , 67.6  $CH_2$ , 59.8  $CH_2$ , 26.4  $CH_3$ , 25.2 CH, 22.3 CH, 18.9 CH; FTIR (film) 3431, 3006, 2867, 1680, 1606, 1406, 1358, 1269, 1179, 1069, 1028  $cm^{-1}$ ; LRMS (APCI) calcd for  $C_{20}H_{22}O_3$  (M + H) $^+$ : 311.2, found 311.1.

**(1*R*\*,2*S*\*,3*S*\*,1'*S*\*)-3-(acetylphenyl)-1-benzyloxymethyl-2-hydroxyethyl-cyclopropane**

**(14b).** General procedure was followed on a 0.503 mmol scale of cyclopropyl trifluoroborate **8b** with 0.419 mmol of 4-bromoacetophenone. Isolated as a pale yellow oil ;  $R_f$  0.15 (30% EtOAc/hexane);  $^1H$  NMR (400 MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$  7.85 (d,  $J = 8.4$  Hz, 2H, Ar), 7.69 (d,  $J = 8.4$  Hz, 2H, Ar), 7.36-7.26 (m, 5H, Ar), 4.47 (d,  $J = 11.6$  Hz, 1H,  $PhCH_2O$ ), 4.42 (d,  $J = 11.6$  Hz, 1H,  $PhCH_2O$ ), 3.53-3.46 (m, 1H,  $CHOH$ ), 3.44-3.36 (m, 2H,

$CH_2OBn$ ), 2.57 (s, 3H,  $CH_3CO$ ), 2.42 (t,  $J = 8.8$  Hz, 1H,  $CH_{cyclopro.Ar}$ ), 2.06 (s, 1H, OH), 1.67 (qn,  $J = 8.1$  Hz, 1H,  $CH_{cyclopro.CH_2}$ ), 1.44 (q,  $J = 9.5$  Hz, 1H,  $CH_{cyclopro.CH}$ ), 1.34 (dd,  $J = 6.1, 0.8$  Hz, 3H,  $CH_3CH$ );  $^{13}C$  NMR (100 MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$  197.2 C, 142.3 C, 137.8 C, 135.1 C, 131.0 2xCH, 128.3 2xCH, 128.2 2xCH, 127.7 2xCH, 127.6 CH, 73.2  $CH_2$ , 67.3  $CH_2$ , 65.1 CH, 28.2  $CH_3$ , 26.4  $CH_3$ , 24.6 CH, 24.3 CH, 19.4 CH; FTIR (film) 3421, 2967, 2861, 1675, 1605, 1358, 1268, 1072, 908, 729  $cm^{-1}$ ; LRMS (APCI) calcd for  $C_{21}H_{24}O_3$  [ $M - OH$ ] $^+$ : 307.2, found 307.1.

**(1*R*\*,2*S*\*,3*R*\*)-1-benzyloxymethyl-3-(4-cyanophenyl)-2-hydroxymethyl-cyclopropane (14c).** General procedure was followed on a 0.334 mmol scale of **8a** with 0.279 mmol of 4-bromobenzonitrile. Isolated as a white solid; Mp 82-84 °C;  $R_f$  0.27 (35% EtOAc/hexane);  $^1H$  NMR (400 MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$  7.55 (d,  $J = 8.2$  Hz, 2H, Ar), 7.36-7.25 (m, 7H, Ar), 4.50 (d,  $J = 11.7$  Hz, 1H,  $PhCH_2O$ ), 4.46 (d,  $J = 11.7$  Hz, 1H,  $PhCH_2O$ ), 3.94-3.85 (m, 2H,  $CH_2OBn$ ,  $CH_2OH$ ), 3.28 (br t,  $J = 10.7$  Hz, 1H,  $CH_2OH$ ), 3.18 (br t,  $J = 10.2$  Hz, 1H,  $CH_2OBn$ ), 2.93 (d,  $J = 9.7$  Hz, 1H, OH), 2.51 (t,  $J = 8.9$  Hz, 1H,  $CH_{cyclopro.Ar}$ ), 1.79-1.74 (m, 2H,  $CH_{cyclopro.}$ );  $^{13}C$  NMR (100 MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$  141.7 C, 137.1 C, 132.1 2xCH, 131.1 2xCH, 128.4 2xCH, 127.9 CH, 127.7 2xCH, 118.6 C, 110.4 C, 73.2  $CH_2$ , 67.3  $CH_2$ , 59.6  $CH_2$ , 25.3 CH, 22.2 CH, 18.9 CH; FTIR (film) 3432, 3028, 2868, 2227, 1607, 1507, 1454, 1406, 1367, 1066, 1027, 845, 745, 699  $cm^{-1}$ ; LRMS (APCI) calcd for  $C_{19}H_{19}NO_2$  ( $M + H$ ) $^+$ : 294.1, found 294.1.

**(1*R*\*,2*S*\*,3*R*\*)-1-benzyloxymethyl-2-hydroxymethyl-3-(4-nitrophenyl)-cyclopropane (14d).** General procedure was followed on a 0.334 mmol scale of **8a** with 0.279 mmol scale of 4-bromonitrobenzene. Isolated as a clear oil;  $R_f$  0.24 (35% EtOAc/hexane);  $^1H$  NMR (400 MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$  8.12 (d,  $J = 8.6$  Hz, 2H, Ar), 7.37-7.26 (m, 7H, Ar), 4.51 (d,  $J = 11.6$  Hz, 1H,  $PhCH_2O$ ), 4.47 (d,  $J = 11.6$  Hz, 1H,  $PhCH_2O$ ), 3.97-3.91 (m, 1H,  $CH_2OH$ ), 3.87 (dd,  $J = 10.5, 6.2$  Hz, 1H,  $CH_2OBn$ ), 3.30 (t,  $J = 10.7$  Hz, 1H,  $CH_2OH$ ), 3.20 (t,  $J = 10.2$  Hz, 1H,  $CH_2OBn$ ), 2.86 (d,  $J = 9.9$  Hz, 1H, OH), 2.55 (t,  $J = 8.9$  Hz, 1H,  $CH_{cyclopro.Ar}$ ), 1.84-1.78 (m, 2H,  $CH_{cyclopro.}$ );  $^{13}C$  NMR (100 MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$  146.6 C, 143.9 C, 137.0 C, 131.1 2xCH, 128.4 2xCH, 127.9 CH, 127.8 2xCH, 123.5 2xCH, 73.3  $CH_2$ , 67.2  $CH_2$ , 59.6

CH<sub>2</sub>, 25.1 CH, 22.3 CH, 19.0 CH; FTIR (film) 3487, 3021, 2929, 2880, 1596, 1506, 1455, 1345, 1308, 1090, 1071, 1017, 855, 734 cm<sup>-1</sup>; LRMS (APCI) calcd for C<sub>18</sub>H<sub>19</sub>NO<sub>4</sub> [M + H]<sup>+</sup>: 314.1, found 314.1.

**(1*R*\*,2*S*\*,3*R*\*)-1-benzyloxymethyl-3-biphenyl-2-hydroxymethyl-cyclopropane (14e).**

General procedure was followed on a 0.334 mmol scale of **8a** with 0.279 mmol scale of 4-bromobiphenyl. Afforded an 12 : 88 inseparable mixture of **6a** and **14e** (81 mg, 84%).

**6a** Isolated as a clear oil; R<sub>f</sub> 0.18 (33% EtOAc/hexane); <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7.16-7.10 (m, 5H, Ar), 4.37 (d, *J* = 12 Hz, 1H, PhCH<sub>2</sub>O), 4.30 (d, *J* = 12 Hz, 1H, PhCH<sub>2</sub>O), 3.74-3.68 (m, 2H, CH<sub>2</sub>OBn), 2.99-2.91 (m, 3H, CH<sub>2</sub>OH, OH), 1.19-1.07 (m, 2H, CH<sub>cyclopro.</sub>), 0.59 (dt, *J* = 8.0, 5.0 Hz, 1H, CH<sub>cyclopro.</sub>), -0.01 (q, *J* = 5.0 Hz, 1H, CH<sub>2cyclopro.</sub>); <sup>13</sup>C NMR (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 137.9 C, 129.0 2xCH, 128.4 2xCH, 128.3 CH, 73.5 CH<sub>2</sub>, 71.2 CH<sub>2</sub>, 63.4 CH<sub>2</sub>, 18.8 CH, 15.1 CH, 9.1 CH<sub>2</sub>; FTIR (film) 3460, 3065, 3006, 2866, 1496, 1454, 1420, 1039, 738, 699 cm<sup>-1</sup>; HRMS (MAB) calcd for C<sub>12</sub>H<sub>17</sub>O<sub>2</sub> [M]<sup>+</sup>: 193.1229, found 193.1225.

**14e** Isolated as a clear oil; R<sub>f</sub> 0.18 (33% EtOAc/hexane); <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7.59 (d, *J* = 7.6 Hz, 2H, Ar), 7.51 (d, *J* = 8.1 Hz, 2H, Ar), 7.45 (t, *J* = 8.6 Hz, 2H, Ar), 7.38-7.27 (m, 6H, Ar), 7.20 (d, *J* = 7.7 Hz, 2H, Ar), 4.55 (d, *J* = 11.7 Hz, 1H, PhCH<sub>2</sub>O), 4.51 (d, *J* = 11.7 Hz, 1H, PhCH<sub>2</sub>O), 4.07-3.99 (m, 2H, CH<sub>2</sub>OBn, CH<sub>2</sub>OH), 3.40 (t, *J* = 11.0 Hz, 1H, CH<sub>2</sub>OH), 3.32 (t, *J* = 10.4 Hz, 1H, CH<sub>2</sub>OBn), 3.08 (br s, 1H, OH), 2.57 (t, *J* = 8.9 Hz, 1H, CH<sub>cyclopro.</sub>Ar), 1.80-1.73 (m, 2H, CH<sub>cyclopro.</sub>); <sup>13</sup>C NMR (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 141.1 C, 139.9 C, 137.8 C, 135.6 C, 131.2 2xCH, 129.2 2xCH, 129.0 2xCH, 128.4 CH, 128.3 2xCH, 127.7 CH, 127.6 2xCH, 127.4 2xCH, 73.7 CH<sub>2</sub>, 68.6 CH<sub>2</sub>, 60.7 CH<sub>2</sub>, 25.5 CH, 22.9 CH, 19.3 CH; FTIR (film) 3418, 3027, 2864, 1488, 1454, 1065, 1027, 1008, 737, 695 cm<sup>-1</sup>; LRMS (APCI) calcd for C<sub>24</sub>H<sub>24</sub>O<sub>2</sub> [M + H]<sup>+</sup>: 345.2, found 345.1.

**(1*R*\*,2*S*\*,3*R*\*)-1-benzyloxymethyl-2-hydroxymethyl-3-(2-methoxyphenyl)-cyclopropane. (14f).** General procedure was followed on a 0.334 mmol scale of **8a** with 0.279 mmol scale of 2-bromoanisole. Afforded an 22 : 78 inseparable mixture of **6a** and **14f** (57 mg, 69%).

**14f** Isolated as a clear oil ;  $R_f$  0.42 (25% EtOAc/hexane);  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7.37-7.20 (m, 6H, Ar), 7.09 (d,  $J = 7.8$  Hz, 1H, Ar), 6.91-6.87 (m, 2H, Ar), 4.52 (s, 2H,  $\text{PhCH}_2\text{O}$ ), 4.01 (m, 1H,  $\text{CH}_2\text{OBn}$ ), 3.88 (m, 4H,  $\text{CH}_2\text{OH} + \text{OCH}_3$ ), 3.39 (dd,  $J = 11.8, 9.6$  Hz, 1H,  $\text{CH}_2\text{OH}$ ), 3.26 (m, 2H,  $\text{CH}_2\text{Obn} + \text{OH}$ ), 2.27 (t,  $J = 8.8$  Hz, 1H,  $\text{CH}_{\text{cyclopro.}}$ ), 1.82-1.74 (m, 2H,  $\text{CH}_{\text{cyclopro.}}$ );  $^{13}\text{C}$  NMR (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  159.3 C, 138.0 C, 132.4 CH, 129.0 2xCH, 128.4 CH, 128.3 3xCH, 124.9 C, 120.8 CH, 110.9 CH, 73.6  $\text{CH}_2$ , 68.7  $\text{CH}_2$ , 60.7  $\text{CH}_2$ , 55.7  $\text{CH}_3$ , 23.0 CH, 21.7 CH, 19.3 CH; LRMS (APCI) calcd for  $\text{C}_{19}\text{H}_{22}\text{O}_3$   $[\text{M} + \text{H}]^+$ : 299.4, found 299.1.

**(1*S*\*,2*R*\*,3*S*\*)-2-benzyloxymethyl-3-(4-nitrophenyl)-cyclopropanecarbaldehyde (14g).** To **14d** (66 mg, 0.211 mmol, 1.0 equiv) in 1.4 mL  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  was added pyridine (26  $\mu\text{L}$ , 0.317 mmol, 1.5 equiv), followed by Dess-Martin periodinane (134 mg, 0.317 mmol, 1.5 equiv). The reaction mixture was stirred for 2h at r.t. Water (2 mL) and  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (4 mL) were then added and the mixture was filtered through a pad of celite. The organic solvent was removed under reduced pressure. The crude cyclopropane was purified by flash chromatography (20-25% EtOAc/hexanes) to afford the desired cyclopropylaldehyde **14g** (58 mg, 88%) as a clear oil;  $R_f$  0.40 (35% EtOAc/hexane);  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  9.27 (d,  $J = 6.0$  Hz, 1H,  $\text{CHO}$ ), 8.13 (d,  $J = 8.8$  Hz, 1H, Ar), 7.47 (d,  $J = 8.2$  Hz, 2H, Ar), 7.38-7.26 (m, 5H, Ar), 4.52 (d,  $J = 11.7$  Hz, 1H,  $\text{PhCH}_2\text{O}$ ), 4.46 (d,  $J = 11.7$  Hz, 1H,  $\text{PhCH}_2\text{O}$ ), 3.82 (dd,  $J = 10.2, 8.3$  Hz, 1H,  $\text{CH}_2\text{OBn}$ ), 3.63 (dd,  $J = 10.2, 6.7$  Hz, 1H,  $\text{CH}_2\text{OBn}$ ), 3.05 (t,  $J = 8.8$  Hz, 1H,  $\text{CH}_{\text{cyclopro.}}$ Ar), 2.42 (ddd,  $J = 8.8, 8.8, 6.0$  Hz, 1H,  $\text{CH}_{\text{cyclopro.}}\text{CHO}$ ), 2.31 (m, 1H,  $\text{CH}_{\text{cyclopro.}}\text{CH}_2$ );  $^{13}\text{C}$  NMR (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  198.8 C, 147.0 C, 141.0 C, 137.2 C, 131.4 2xCH, 128.4 2xCH, 127.9 CH, 127.8 2xCH, 123.6 2xCH, 73.3  $\text{CH}_2$ , 64.8  $\text{CH}_2$ , 30.7 CH, 30.5 CH, 26.5 CH; FTIR (film) 3029, 2854, 1698, 1600,

1516, 1342, 1076, 855, 700  $\text{cm}^{-1}$ . HRMS (ES) calcd for  $\text{C}_{18}\text{H}_{17}\text{NO}_4$  ( $\text{M}+\text{Na}$ )<sup>+</sup> : 334.1055, found 334.1051.

**(1*R*\*,2*R*\*,3*S*\*)-2-benzyloxymethyl-3-(4-nitrophenyl)-cyclopropanecarbaldehyde (15).**

To Dess-Martin adduct **14g** (35 mg, 0.111 mmol, 1.0 equiv) and  $\text{K}_2\text{CO}_3$  (61 mg, 0.444 mmol, 4.0 equiv) was added MeOH (1.25 mL, degassed with argon for 30 min), and the resulting suspension was stirred under argon at room temperature for 24h. The reaction mixture was then diluted with saturated aqueous  $\text{NH}_4\text{Cl}$  and diluted with diethyl ether. The aqueous layer was extracted with diethyl ether (3 x 5 mL). The combined organic layers were dried over  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  and concentrated under reduced pressure. The residue was purified by flash chromatography (0-25% EtOAc/hexanes) to afford **15** (31 mg, 90%) as a clear oil ;  $R_f$  0.54 (50% EtOAc/hexane);  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  9.51 (d,  $J$  = 4.1 Hz, 1H, CHO), 8.13 (d,  $J$  = 8.8 Hz, 2H, Ar), 7.39 (d,  $J$  = 8.3 Hz, 2H, Ar), 7.30-7.27 (m, 3H, Ar), 7.14-7.12 (m, 2H, Ar), 4.38 (d,  $J$  = 11.9 Hz, 1H,  $\text{PhCH}_2\text{O}$ ), 4.28 (d,  $J$  = 11.9 Hz, 1H,  $\text{PhCH}_2\text{O}$ ), 3.42 (dd,  $J$  = 10.3, 5.7 Hz, 1H,  $\text{CH}_2\text{OBn}$ ), 3.17 (dd,  $J$  = 10.3, 8.2 Hz, 1H,  $\text{CH}_2\text{OBn}$ ), 3.04 (dd,  $J$  = 9.7, 5.2 Hz, 1H,  $\text{CH}_{\text{cyclopro.}}\text{Ar}$ ), 2.43 (q,  $J$  = 4.7 Hz, 1H,  $\text{CH}_{\text{cyclopro.}}\text{CHO}$ ), 2.35-2.29 (m, 1H,  $\text{CH}_{\text{cyclopro.}}\text{CH}_2$ );  $^{13}\text{C}$  NMR (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  199.0 C, 147.4 C, 143.1 C, 137.8 C, 130.3 2xCH, 128.9 2xCH, 128.4 CH, 128.2 2xCH, 124.0 2xCH, 73.5  $\text{CH}_2$ , 67.1  $\text{CH}_2$ , 33.2 CH, 30.6 CH, 28.6 CH; FTIR (film) 2857, 2736, 1710, 1601, 1518, 1346, 1110, 857, 742, 700  $\text{cm}^{-1}$ . HRMS (ES) calcd for  $\text{C}_{18}\text{H}_{17}\text{NO}_4$  ( $\text{M}+\text{Na}$ )<sup>+</sup> : 334.1055, found 334.1040.

## 2.6 References

- 
- <sup>1</sup> See for examples: a) Yao, M.-L.; Deng, M.-Z. *J. Org. Chem.* **2000**, *65*, 5034-5036. b) Chen, H.; Deng, M.-Z. *J. Org. Chem.* **2000**, *65*, 4444-4446. c) Luithle, J. E. A.; Pietruszka, J. *J. Org. Chem.* **2000**, *65*, 9194-9200. d) Chen, H.; Deng, M.-Z. *J. Chem. Soc., Perkin Trans 1* **2000**, 1609-1613. e) Chen, H.; Deng, M.-Z. *J. Org. Chem.* **2000**, *65*, 1609-1613. f) Chen, H.; Deng, M.-Z. *Org. Lett.* **2000**, *2*, 1649-1651. g) Luithle, J. E. A.; Pietruszka, J. *J. Org. Chem.* **1999**, *64*, 8287-8297. h)



- Zhou, S.-M.; Deng, M.-Z.; Xia, L.-J.; Tang, M.-H. *Angew. Chem.* **1998**, *110*, 3061-3063. *Angew. Chem., Int. Ed.* **1998**, *37*, 2845-2847. i) Charette, A. B.; De Freitas-Gil, R. P. *Tetrahedron Lett.* **1997**, *38*, 2809-2812. j) Pietruszka, J.; Widenmeyer, M. *Synlett* **1997**, 977-979.
- <sup>2</sup> a) Luithle, J. E. A.; Pietruszka, J. *Eur. J. Org. Chem.* **2000**, *65*, 2557-2562. b) Imai, T.; Mineta, H.; Nishida, S. *J. Org. Chem.* **1990**, *55*, 4986-4988. c) Bubnov, Y. N.; Nesmeyanova, O. A.; Rudashevskaya, T. Y.; Mikhailov, B. M.; Kazansky, B. A. *Tetrahedron Lett.* **1971**, *12*, 2153-2156.
- <sup>3</sup> Rubina, M.; Rubin, M.; Gevorgyan, V. *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, *125*, 7198-7199.
- <sup>4</sup> a) Garcia, P. G.; Hohn, E.; Pietruszka, J. *J. Organomet. Chem.* **2003**, *680*, 281-285. b) Markó, I. E.; Giard, T.; Sumida, S.; Gies, A.-E. *Tetrahedron Lett.* **2002**, *43*, 2317-2320. c) Markó, I. E.; Kumamoto, T.; Giard, T. *Adv. Synth. Catal.* **2002**, *344*, 1063-1067. d) Pietruszka, J.; Witt, A. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1* **2000**, 4293-4300.
- <sup>5</sup> a) Wessjohann, L. A.; Brandt, W.; Thiemann, T. *Chem. Rev.* **2003**, *103*, 1625-1647. b) *Small Ring Compounds in Organic Synthesis VI*; de Meijere, A., Ed.; Springer: Berlin, 2000; Vol. 207. c) Houblen-Weyl, *Methods of Organic Chemistry*; Thieme: Stuttgart, 1997; Vol. E 17c.
- <sup>6</sup> Matteson, D. S.; Fernando, D. *J. Organomet. Chem.* **2003**, *680*, 100-105.
- <sup>7</sup> a) Fournier, J.-F.; Charette, A. B. *Eur. J. Org. Chem.* **2004**, 1401-1404. b) Charette, A. B.; Gagnon, A.; Fournier, J.-F. *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, *124*, 386-387. c) Fournier, J.-F.; Mathieu, S.; Charette, A. B. *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, *127*, 13140-13141.
- <sup>8</sup> a) Vedejs, E.; Fields, S. C.; Hayashi, R.; Hitchcock, S. R.; Powell, D. R.; Schrimpf, M. R. *J. Am. Chem. Soc.* **1999**, *121*, 2460-2470. b) Vedejs, E.; Chapman, R. W.; Fields, S. C.; Lin, S.; Schrimpf, M. R. *J. Org. Chem.* **1995**, *60*, 3020-3027.
- <sup>9</sup> See for examples: a) Molander, G. A.; Dehmel, F. *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, *126*, 10313-10318. b) Fang, G.-H.; Yan, Z.-J.; Deng, M.-Z. *Org. Lett.* **2004**, *6*, 357-360. c) Molander, G. A.; Yun, C.-S.; Ribagorda, M.; Biolatto, B. *J. Org. Chem.* **2003**, *68*, 5534-5539. d) Kabalka, G. W.; Venkataiah, B.; Dong, G. *Org. Lett.* **2003**, *5*, 3803-

3805. e) Darses, S.; Genêt, J.-P. *Eur. J. Org. Chem.* **2003**, 4313-4327. f) Molander, G. A.; Katona, B. W.; Machrouhi, F. *J. Org. Chem.* **2002**, *67*, 8416-8423. g) Molander, G. A.; Biolatto, B. *Org. Lett.* **2002**, *4*, 1867-1870. h) Molander, G. A.; Rivero, M. R. *Org. Lett.* **2002**, *4*, 107-109. i) Molander, G. A.; Ito, T. *Org. Lett.* **2001**, *3*, 393-396. j) Batey, R. A.; Quach, T. D. *Tetrahedron Lett.* **2001**, *42*, 9099-9103. k) Darses, S.; Michaud, G.; Genêt, J.-P. *Eur. J. Org. Chem.* **1999**, 1875-1883.

10 Undesired cyclopropane **6a** was easily separated since only potassium cyclopropyl trifluoroborate precipitated after the KHF<sub>2</sub> treatment.

11 *Syn* (or *anti*) stereochemistry relates to the relationship of the methylene group relative to the hydroxyl group, whereas the *cis* (or *trans*) stereochemistry relates to the relationship of the zinc (and subsequently the electrophile or boron group) relative to the hydroxymethylene group.

12 According to mechanistic studies: C. Molinaro, unpublished results :



13 Zakharkin, L. I.; Okhlobystin, O. Y. *Zh. Obs. Khim.* **1960**, *30*, 2134-2138.

14 a) Boudier, A.; Bromm, L. O.; Lotz, M.; Knochel, P. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2000**, *39*, 4414-4435. b) Boudier, A.; Darcel, C.; Flachsmann, F.; Micouin, L.; Oestreich, M.; Knochel, P. *Chem. Eur. J.* **2000**, *6*, 2748-2755. c) Langer, F.; Schwink, L.; Devasagayaraj, A.; Chavant, P.-Y.; Knochel, P. *J. Org. Chem.* **1996**, *61*, 8229-8243.

15 We found that Pd(OAc)<sub>2</sub> and 2-biphenyldicyclohexylphosphine was optimal in our case.

16 Martin, S. F.; Dwyer, M. P. *Tetrahedron Lett.* **1998**, *39*, 1521-1524.

17 Dess, D. B.; Martin, J. C. *J. Am. Chem. Soc.* **1991**, *113*, 7277-7287.

18 Pellicciari, R.; Marinozzi, M.; Natalini, B.; Costantino, G.; Luncia, R.; Giorgi, G.; Moroni, F.; Thomsen, C. *J. Med. Chem.* **1996**, *39*, 2259-2269.

19 Shriver, D. F.; Drezdzon, M. A. *The manipulation of air-sensitive compounds*; 2<sup>nd</sup> Edition; Wiley: New York, 1986.

---

<sup>20</sup> In the case of potassium cyclopropyl trifluoroborates **8a** and **8e**, a yellow oil was obtained. This oil was further purified by washing with diethyl ether, dissolving in a minimum of boiling acetone, cooling to r.t. and adding diethyl ether until the solution becomes cloudy. The potassium cyclopropyl trifluoroborates precipitated over a period of 12-24h as a white solid.

## **CHAPITRE 3. Introduction: activation d'amides par l'anhydride triflique, sels de pyridinium, synthèses précédentes des tétraoponérines T1-T8.**

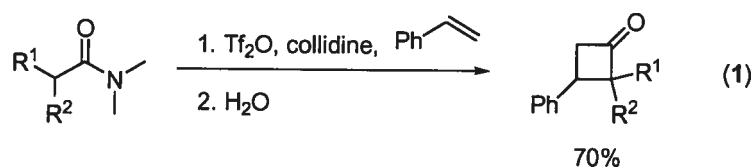
Dans ce chapitre, il sera question de l'activation d'amides par l'anhydride triflique afin de convertir ceux-ci en de nouveaux groupements fonctionnels. Par après, l'addition nucléophile sur des sels de pyridinium chiraux ainsi que l'isolation de sels de pyridinium seront traitées. Finalement, une description des synthèses préalables des tétraoponérines T1-T8 sera faite.

### **3.1. Activation d'amides par l'anhydride triflique**

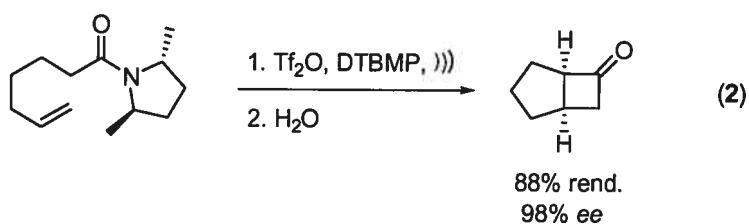
Il existe de nombreux réactifs pouvant activer un amide, tel l'oxyde de trichlorophosphine ( $\text{POCl}_3$ ),<sup>1</sup> le chlorure de thionyle ( $\text{SOCl}_2$ )<sup>2</sup> et le phosgène ( $\text{COCl}_2$ ),<sup>3</sup> pour ne nommer que ceux-là. On retrouve également l'anhydride triflique, qui constitue un réactif de choix.<sup>4</sup> Contrairement aux nombreux précédents sur l'activation d'amides acycliques, peu de cas ont été rapportés dans le cas d'amides cycliques. Ainsi, quelques exemples pour chacune de ces classes d'amides seront présentés dans les prochaines sections.

#### **3.1.1. Activation d'amides acycliques**

L'activation d'amides en présence d'anhydride triflique se fait généralement à basse température dans des solvants inertes halogénés. Dû à la faible nucléophilie de l'anion triflate,<sup>5</sup> les activations sont souvent irréversibles et les réactions secondaires sont rarement observées. Ghosez a d'abord rapporté la conversion d'amides tertiaires possédant des protons énolisables en triflates de cétèneiminium au moyen de l'anhydride triflique et de collidine.<sup>6</sup> En présence d'alcènes, une réaction de cycloaddition [2 + 2] se produit afin de générer les cyclobutanones correspondantes avec de bons rendements (éq. 1).

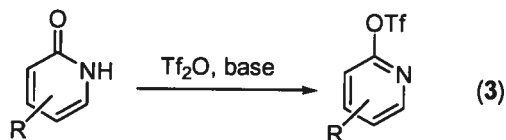


Cette même transformation peut également s'effectuer de manière intramoléculaire lorsque l'amide de départ possède un alcène. Ainsi, une cycloaddition [2 + 2] intramoléculaire permet d'obtenir les cyclobutanones bicycliques.<sup>7</sup> L'utilisation de groupements chiraux aux positions  $\alpha$  de l'azote, telle une pyrrolidine chirale  $C_2$  symétrique, permet d'obtenir les produits énantiomériques, suite à l'hydrolyse de l'iminium en cétone (éq. 2).<sup>8</sup> Dans ce cas spécifique, l'utilisation d'ultrasons est essentielle aux bons excès diastéréomériques.



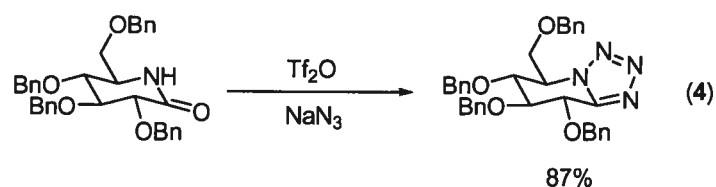
### 3.1.2. Activation d'amides cycliques

En présence d'anhydride triflique et de base, les lactames aromatiques (de type 2-pyridone) se convertissent en 2-O-triflylpyridine (éq. 3). Mis à part ces substrats particuliers, dont les précédents sont nombreux,<sup>9</sup> on rapporte beaucoup moins de cas d'activation d'amides cycliques non aromatiques.



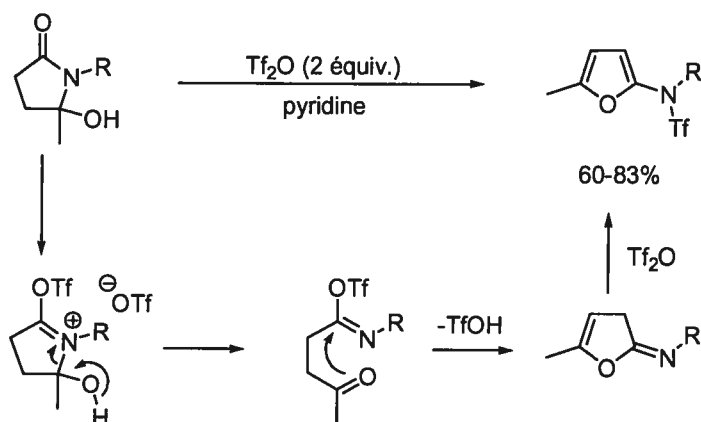
La raison expliquant ceci est que la *N*-triflation est parfois observée avec les lactames secondaires au lieu de la formation habituelle du *O*-triflyliminium ou *O*-triflylimidate. Cette section présentera des exemples d'activations d'amides cycliques non aromatiques en présence d'anhydride triflique, en prenant soin de spécifier les cas de *O*- et *N*-triflation.

Vasella a montré qu'une *gluco*-lactame pouvait être convertie en *gluco*-tétrazole par l'action d'anhydride triflique et d'azidure de sodium *via* un processus de *O*-triflation (éq. 4).<sup>10</sup> Fait à noter, aucun produit désiré n'a été formé lorsqu'il a plutôt utilisé l'azidure triflique (TfN<sub>3</sub>). L'adduit de *N*-triflation fut alors produit dans un rendement de 6%.



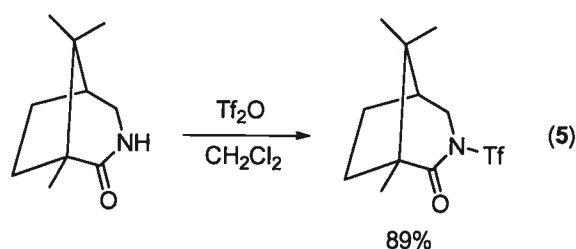
Padwa a, quant à lui, montré qu'une lactame du type 5-hydroxy-5-méthylpyrrolidinone pouvait être activée par l'anhydride triflique en présence de pyridine afin d'accéder à des composés du type furane dans des rendements allant de moyen à bon (Schéma 3.1).<sup>11</sup>

**Schéma 3.1.** Conversion de 5-hydroxy-5-méthylpyrrolidinone en 2-amido-5-méthylfuranes



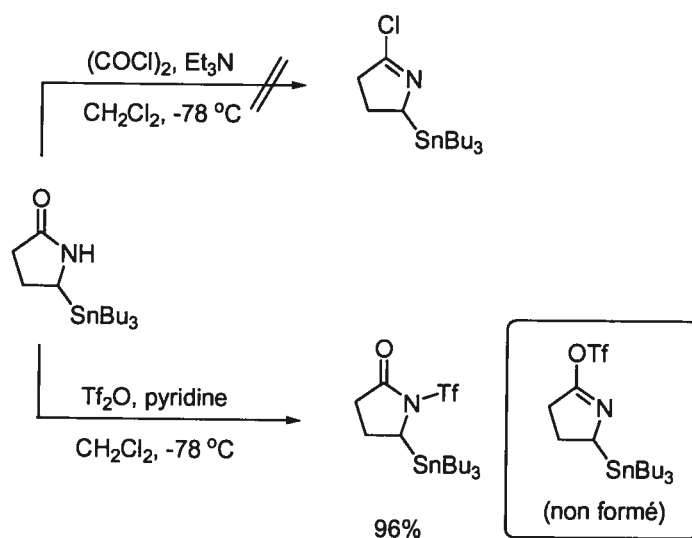
Mécanistiquement, il y a formation initiale du *O*-triflyliminium, qui est suivie par la fragmentation du cycle assistée par le groupement hydroxy en  $\alpha$ . L'intermédiaire obtenu cyclise alors de nouveau pour former le 2,3-dihydrofurane. Le traitement de ce dernier par un deuxième équivalent d'anhydride triflique mène au furane final.

Tel que mentionné précédemment, la réaction secondaire de *N*-triflation lors d'activation de lactames se produit à plusieurs occasions. Sakakibara a montré qu'une lactame bicyclique secondaire spécifique pouvait réagir avec l'anhydride triflique (sans base), afin de convertir cette dernière en sulfonamide dans un rendement de 89%, *via* un processus de *N*-triflation (éq. 5).<sup>12</sup> Dans ce cas précis, l'utilisation du tétrafluoroborate de triéthylloxonium ( $\text{Et}_3\text{O}^+\text{BF}_4^-$ ) comme agent d'activation a mené au produit de *O*-alkylation dans un rendement de 85%.



Plus récemment, Pearson a tenté d'activer une 2-pyrrolidone 5-stannylée afin de former le dérivé *O*-triflylimidate (ou l'halogénoimine).<sup>13</sup> L'utilisation initiale de chlorure d'oxalyle en présence de triéthylamine a mené à la décomposition de la lactame (Schéma 3.2). C'est alors qu'il a essayé d'utiliser l'anhydride triflique en présence de pyridine, un protocole développé par Charrette et Chua<sup>14</sup> (Voir la section 3.1.3). Malheureusement, seul le produit de *N*-triflation fut isolé dans un rendement de 96%.<sup>15</sup>

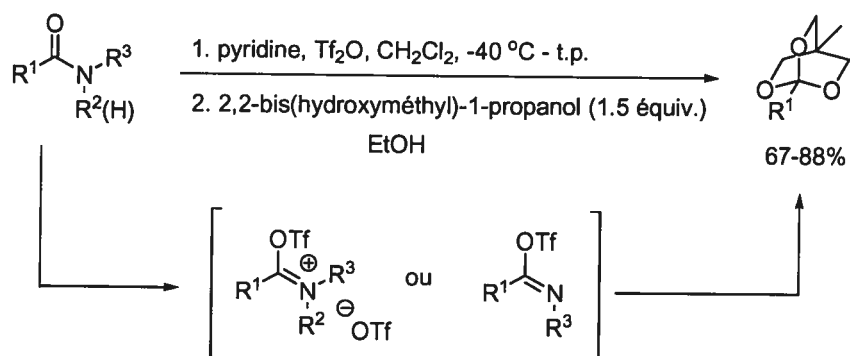
**Schéma 3.2.** Réactivité de divers agents d'activation sur la 2-pyrrolidone 5-stannylée



### 3.1.3. Activation d'amides Charette-Chua

Il y a quelques années, le Dr Peter Chua a rapporté l'activation électrophilique d'amides secondaires et tertiaires en orthoesters cycliques, à l'aide d'anhydride triflique et de pyridine en un seul pot, et ce dans des rendements allant d'acceptables à excellents (Schéma 3.3).<sup>16</sup>

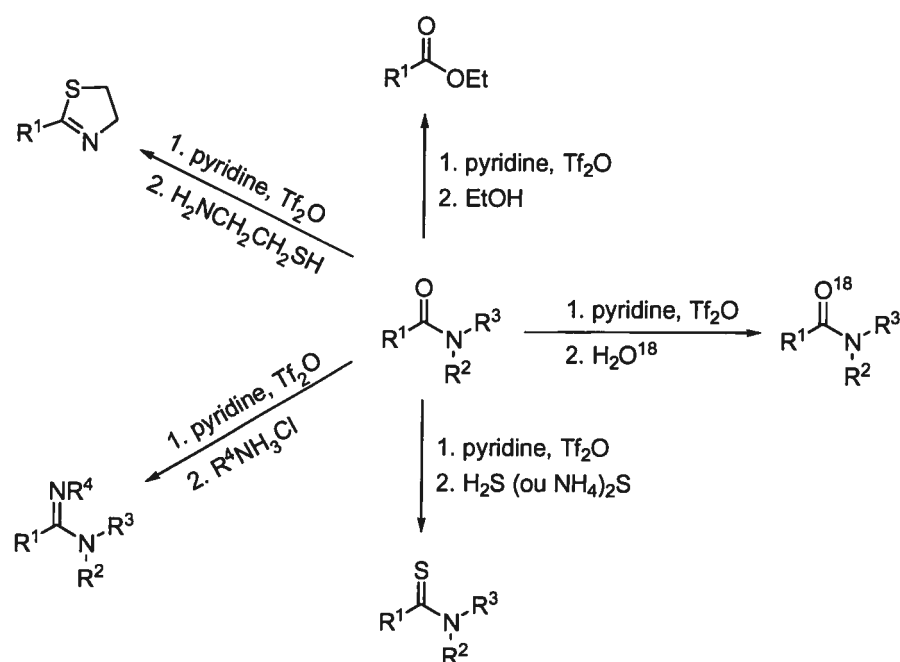
**Schéma 3.3.** Conversion d'amides en orthoesters cycliques selon le protocole Charette-Chua





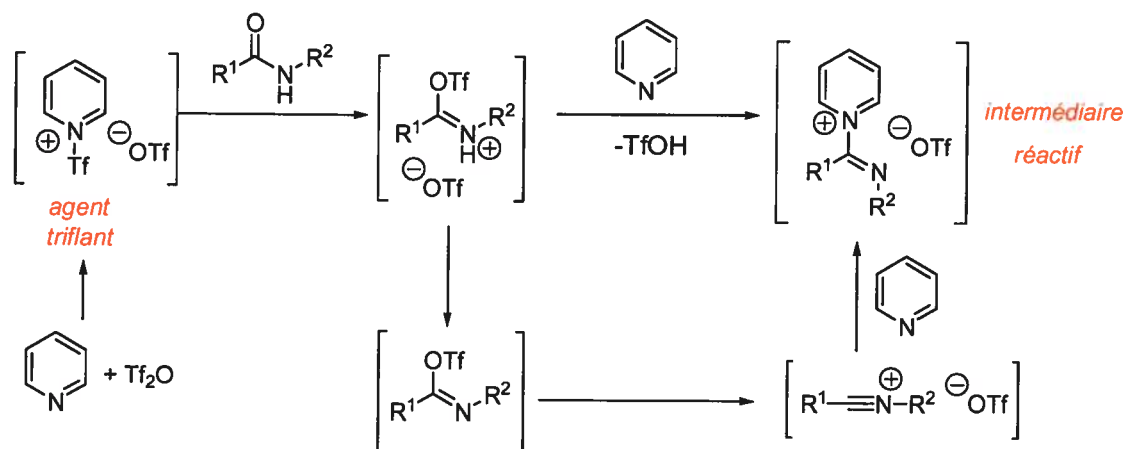
Suivant le même raisonnement, divers nucléophiles furent additionnés, soit l'éthanol, l'oxyde de deutérium ( $D_2O$ ), le sulfure d'hydrogène (ou sulfure d'ammonium), des amines primaires et des amino-thiols afin de générer des esters,<sup>17</sup> amides marqués au deutérium,<sup>18</sup> thioamides,<sup>18,19</sup> amidines<sup>20</sup> et des thiazolines<sup>21</sup> (Schéma 3.4). Cette méthodologie a d'ailleurs été utilisée pour générer l'unité [2,4']-bis(thiazole) lors de la synthèse totale de la cystothiazole A.<sup>22</sup>

**Schéma 3.4.** Accès à divers groupements fonctionnels



Mécanistiquement, il fut d'abord postulé que l'ajout des nucléophiles se faisait sur un des intermédiaires *O*-triflyliminium ou *O*-triflylimidate (Schéma 3.3). Cependant, une étude spectroscopique ultérieure (RMN  $^1H$  et RMN  $^{19}F$ ) a plutôt identifié les triflates de pyridinium comme intermédiaires réactifs (Schéma 3.5). Ceux-ci sont formés par attaque de la pyridine sur un *O*-triflyliminium ou bien un nitrilium (*via* le *O*-triflylimidate).<sup>23</sup> Au cours de cette étude, il a aussi été démontré que l'agent triflant pour l'activation initiale de l'amide était le triflate de *N*-(trifluorométhylsulfonyl)-pyridinium.

**Schéma 3.5.** Conversion d'amides secondaires en intermédiaires triflates de pyridinium



### 3.2. Sels de pyridinium: accès et application à la synthèse de 1,2-dihydropyridines

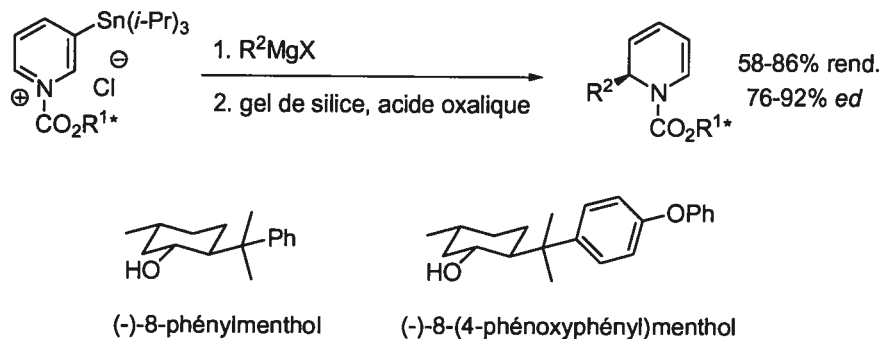
Dans cette section, nous discuterons principalement de l'addition nucléophile sur des sels de pyridinium, en particulier sur les travaux de Comins et de notre groupe de recherche. Quelques cas d'isolation de sels de pyridinium rapportés dans la littérature seront ensuite brièvement traités.

#### 3.2.1. Addition diastéréosélective de nucléophiles sur des sels de pyridinium chiraux

##### 3.2.1.1. Sels de *N*-acylpyridinium: travaux de Comins

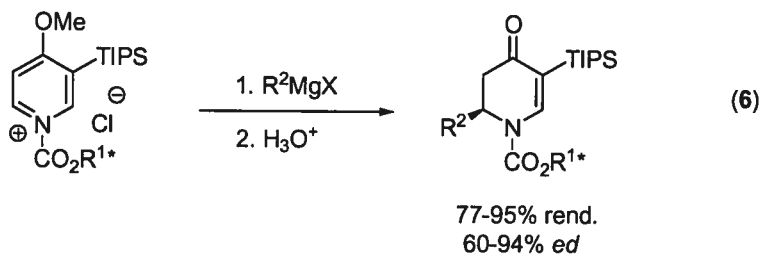
Au début des années 1990, Comins a développé le premier système diastéréosélectif de synthèse des 1,2-dihydropyridines (Schéma 3.6).<sup>24</sup> Générant in situ un sel de *N*-acylpyridinium chiral à partir de la 3-(isopropylstannyl)pyridine et d'un chloroformate énantiopur, il a additionné divers organomagnésiens sur celui-ci. Cette addition s'est avérée très régiosélective et a permis d'obtenir les 1,2-dihydropyridines dans de bons rendements et diastéréosélectivités, et ce pour de nombreux organomagnésiens ( $R^2 =$  alkyle, vinyle, aryle et benzyle).

Schéma 3.6. Sels de pyridinium développés par Comins: accès aux 1,2-dihydropyridines.



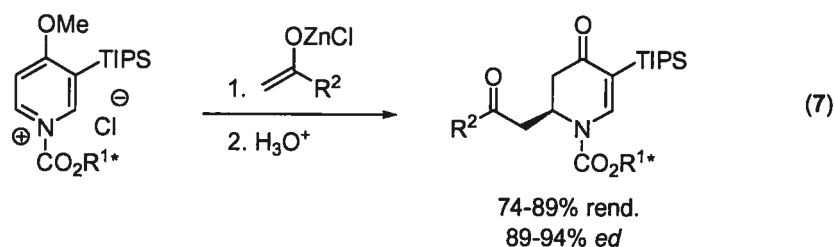
Les auxiliaires chiraux utilisés pour cette réaction sont le (-)-8-phénylmenthol ou le (-)-8-(4-phénoxyphényl)menthol. Le groupe triisopropylstannyle, servant à bloquer les attaques nucléophiles aux positions *ortho* de celui-ci, peut être facilement clivé par l'utilisation d'acide oxalique.

Le reste de cette méthodologie élaborée par Comins a porté sur des sels de *N*-acylpyridinium dérivés de la 4-méthoxy-3-(triisopropylsilyl)pyridine et de chloroformates chiraux. Suite à l'addition de divers organomagnésiens, les 1,2-dihydropyridines ont été immédiatement hydrolysées en milieu acide afin de générer les *N*-acyl-2,3-dihydropyridones (éq. 6).<sup>25</sup> Tandis que les rendements sont plus qu'acceptables, les diastéréosélectivités obtenues varient de passables à excellentes.



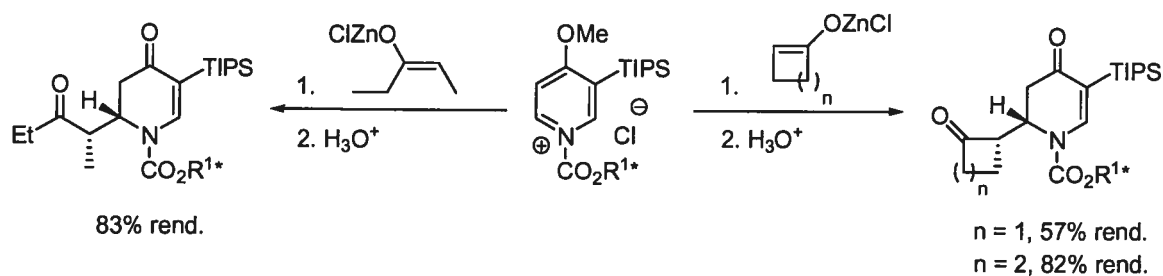
Comins a également additionné divers énolates métalliques. Il s'est toutefois concentré sur les énolates de zinc, qu'il a générés en traitant des énolates de lithium avec du chlorure de zinc. D'abord, l'addition d'énolates de zinc primaires (de type  $\text{CH}_2=\text{C}(\text{OM})-\text{R}$ )

a généré les *N*-acyl-2,3-dihydropyridones désirées avec de bons rendements et diastéréosélectivités (éq. 7).<sup>26</sup> Il est à noter que l'addition d'énolates de magnésium conduit à des résultats similaires (82% rend., 94% *ed*).



Ensuite, l'addition d'énolates de zinc prochiraux dérivés de cétones acycliques et cycliques mais aussi de lactones fut accomplie (Schéma 3.7).<sup>27,28</sup> Dans le cas des énolates *E*, le diastéréoisomère majeur obtenu est *anti*, tandis que pour les énolates *Z*, l'isomère *syn* est le majoritaire.

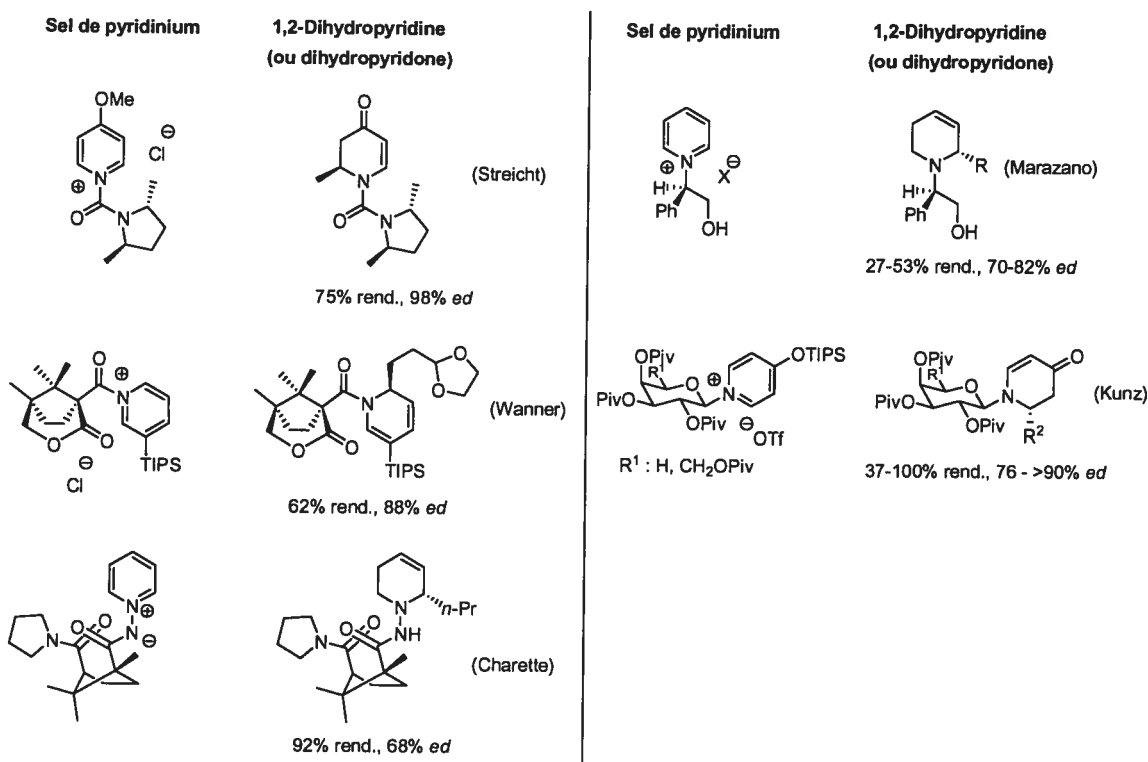
**Schéma 3.7.** Addition d'énolates de zinc prochiraux sur un sel de pyridinium de Comins



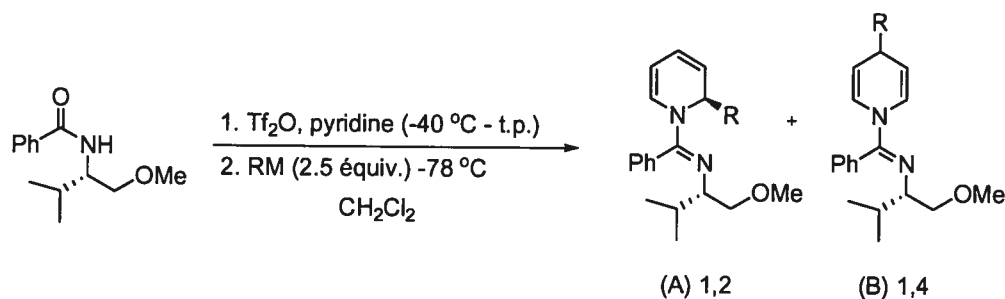
L'intérêt de cette transformation est la création de deux stéréocentres contigus. Par la suite, la réduction hautement diastéréosélective du groupement carbonyle (provenant de l'énolate) permet de contrôler la formation d'un troisième stéréocentre contigu. Cette méthodologie fut d'ailleurs appliquée à la synthèse totale de multiples produits naturels ayant une unité pipéridine.<sup>29</sup>

### 3.2.1.2. Autres sels de pyridinium chiraux

Le tableau 3.1 résume très brièvement les autres systèmes utilisant des sels de pyridinium chiraux générés *in situ* afin de former des 1,2-dihydropyridines (ou dihydropyridones). D'abord, Streith a utilisé un sel de pyridinium dérivé d'une pyrrolidine chirale afin de produire les adduits désirés avec une excellente diastéréosélectivité (98% *ed*).<sup>30</sup> D'une manière similaire, Wanner a utilisé un sel de pyridinium dérivé de l'acide (+)-camphorique, pour obtenir les 1,2-dihydropyridines avec un régiocontrôle moyen (70:30 *rr*) et un diastérocontrôle très bon (88% *ed*).<sup>31</sup> Charette et Legault ont montré qu'à partir d'un ylure de pyridinium dérivé de l'acide (+)-camphorique, on pouvait obtenir une 1,2-dihydropyridine, qui fut réduite en tétrahydropyridine dans un rendement global de 92% et un excès diastéromérique de 68%.<sup>32</sup> Marazano a utilisé des sels de *N*-alkylpyridinium chiraux, dérivés du (*R*)-phénylglycinol, afin d'isoler des tétrahydropyridines, suite à la réduction *in situ* des dihydropyridines formées.<sup>33</sup> Les diastéréosélectivités obtenues sont modérées, tandis que les rendements sont relativement faibles. Finalement, Kunz a rapporté que des sels de *N*-glycosyl-4-triisopropylsilyloxy-pyridinium, générés à partir de la pyrid-4-one correspondante et du triflate de triisopropylsilyle (TIPSOTf), ont mené à des dihydropyridones suite à l'addition d'organomagnésiens suivie d'une hydrolyse.<sup>34</sup> Les rendements (>70%, sauf exception), ainsi que les diastéréosélectivités obtenus sont en général satisfaisants.

**Tableau 3.1.** Sels de pyridiniums chiraux variés: accès aux 1,2-dihydropyridines**3.2.1.3. Sels de triflate de pyridinium: travaux de notre groupe de recherche**

Nous avons vu dans la section 3.1.3 que l'activation d'amide Charette-Chua passait par un intermédiaire triflate de pyridinium. Voyant la possibilité de synthétiser des 1,2-dihydropyridines à partir d'un tel intermédiaire, Charette et Grenon ont additionné divers organomagnésiens sur le triflate de pyridinium généré à partir d'un amide dérivé du (*S*)-valinol. Des 1,2-dihydropyridines ont ainsi été produites avec de bons rendements et d'excellentes régio- et diastéréosélectivités (Tableau 3.2).<sup>35</sup> L'excellente régiosélectivité obtenue s'explique par le fait que le doublet d'électron libre de l'azote de l'imidate, par son orientation fixée, lui permet de diriger l'attaque du nucléophile organométallique en position 2, produisant ainsi les 1,2-dihydropyridines. Ainsi, contrairement à la méthodologie de Comins nécessitant un groupement bloquant en position 3, l'approche Charette-Grenon n'utilise que la pyridine, qui s'avère un avantage marqué.

**Tableau 3.2.** Additions nucléophiles sur le triflate de pyridinium dérivé d'un amide chiral

Entr\u00e9e	RM	<i>rr</i> (A:B) <sup>a</sup>	<i>rd</i> A <sup>a</sup>	Rendement A (%)
1	MeMgBr	95 : 5	>95 : 5	85
2	EtMgBr	76 : 24	>95 : 5	79 <sup>b</sup>
3	Et <sub>2</sub> Zn	95 : 5	>95 : 5	73
4	n-Bu-C≡C-MgBr	95 : 5	>95 : 5	65 <sup>c</sup>
5	PhMgBr	95 : 5	>95 : 5	89
6	2-FuMgBr	95 : 5	>95 : 5	75

<sup>a</sup> D\u00e9termin\u00e9 par RMN <sup>1</sup>H

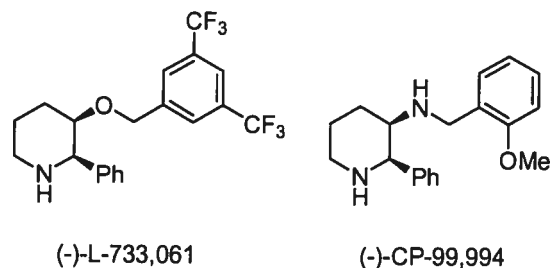
<sup>b</sup> Rendement isol\u00e9 combin\u00e9 A+B

<sup>c</sup> Rendement isol\u00e9 apr\u00e8s hydrog\u00e9nation

Du point de vue diast\u00e9ros\u00e9lectif, il a \u00e9t\u00e9 postul\u00e9 que la pr\u00e9sence du groupement encombrant ph\u00e9nyle bloquait toute attaque du c\u00f4t\u00e9 de ce dernier, et qu'une double ch\u00e9lation du nucl\u00e9ophile organom\u00e9tallique avec l'auxiliaire chiral permettait ainsi d'obtenir de bonnes r\u00e9gio- et diast\u00e9ros\u00e9lectivit\u00e9s.

Cette m\u00e9thodologie a ult\u00e9rieurement \u00e9t\u00e9 \u00e9tendue aux pyridines 3-substitu\u00e9es. Il a \u00e9t\u00e9 possible de contr\u00f4ler la r\u00e9giochimie de l'addition nucl\u00e9ophile sur ces derni\u00e8res.<sup>36</sup> Ceci a \u00e9t\u00e9 appliqu\u00e9e \u00e0 la synth\u00e8se concise de pip\u00e9ridines<sup>37</sup> *cis*-2,3-substitu\u00e9es, plus particuli\u00e8rement la (-)-L-733,061 ainsi que la (-)-CP-99,994 (Figure 3.1).

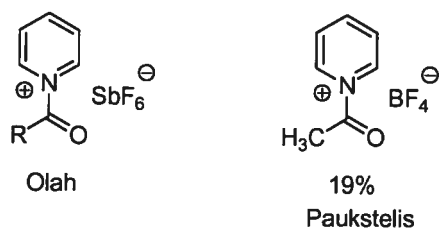
On peut enfin mentionner deux applications d\u00e9riv\u00e9es de cette m\u00e9thodologie, soit la synth\u00e8se de d\u00e9riv\u00e9s du type 3-amino-1,2,3,6-t\u00e9trahydropyridine 2-substitu\u00e9e,<sup>38</sup> ainsi que diff\u00e9rents 3-pip\u00e9ridinols 2,6-substitu\u00e9s.<sup>39</sup>



**Figure 3.1.** Structures de la (-)-733,061 et la (-)-CP-99,994

### 3.2.2. Isolation de sels de *N*-acylpyridinium

Les sections précédentes ont montré la grande utilité des sels de pyridinium pour l'obtention de dérivés du type 1,2-dihydropyridine. Sauf exception,<sup>40</sup> ces sels de pyridinium ont été formés in situ et n'ont jamais été isolés. Cette brève section sera ainsi consacrée à quelques exemples d'isolation de sels de *N*-acylpyridinium ainsi que leur application respective, le cas échéant. Initialement, plusieurs sels de pyridinium simples ont été isolés dans le but d'étudier leurs propriétés. Ainsi, Olah a généré un hexafluoroantimonate de pyridinium par acétylation de la pyridine avec un sel d'oxocarbonium dans une solution contenant du dioxyde de soufre.<sup>41</sup> Paukstelis a, quant à lui, isolé un tétrafluoroborate de pyridinium, lequel est instable, dans un faible rendement de 19% (Figure 3.2).<sup>42</sup>

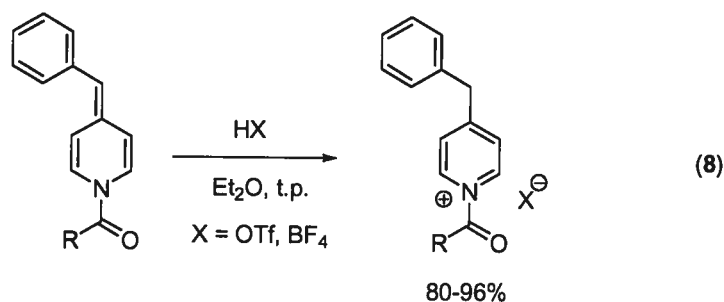


**Figure 3.2.** Sels de pyridinium isolés par Olah et Paukstelis

Enders a montré que des 1,4-dihydropyridines, en présence d'acide triflique (TfOH) ou tétrafluoroborique (HBF<sub>4</sub>), génèrent des sels de pyridinium avec des rendements allant de bons à excellents (éq. 8).<sup>43</sup> Ces composés, quoique relativement stables, doivent être



gardés sous atmosphère inerte. La nature du contre-ion influence grandement les propriétés de ces sels. Ainsi, ceux ayant le contre-ion triflate sont d'une stabilité supérieure aux dérivés tétrafluoroborates. En effet, ces derniers décomposent relativement facilement en fluorure d'acyle ainsi qu'en trifluoroborane ( $\text{BF}_3$ ), lorsque chauffés. Ces sels de pyridinium ont d'ailleurs trouvé application comme agent d'acylation doux d'alcools secondaires chiraux.<sup>44</sup>

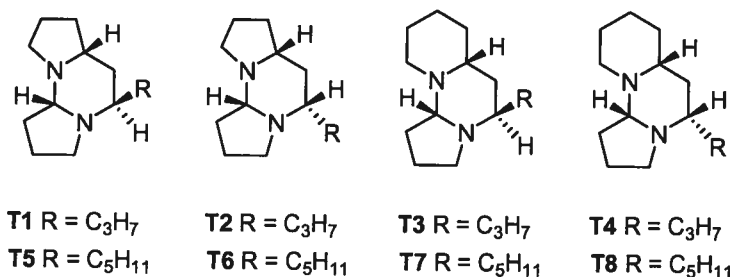


Enfin, on peut mentionner que des analyses par diffraction des rayons X de certains sels de pyridinium ont été publiées ces dernières années.<sup>40,45</sup>

### 3.3. Isolation, propriétés et synthèses précédentes des tétraoponérines

#### 3.3.1. Isolation et propriétés des tétraoponérines

Les tétraoponérines constituent une série de 8 alcaloïdes tricycliques (Figure 3.3), isolés du venin des araignées *Tetraoponera* sp., de Nouvelle-Guinée.<sup>46</sup>



**Figure 3.3.** Structures des tétraoponérines T1-T8

Ces alcaloïdes possèdent des propriétés insecticides ( $LD_{50} = 2 \times 10^{-9}$  mol/mg araignée), qui font en sorte d'être les constituants majeurs du venin. D'un point de vue structurale, les différentes tétraaponérines sont différenciées par la nature de la chaîne latérale (R), la stéréochimie du carbone portant cette chaîne R ainsi que par la nature du squelette tricyclique, soit 5-6-5 ou 6-6-5 (taille de chacun des cycles). Les différentes structures et configurations relatives ont été déterminées par analyse de diffraction des rayons X.<sup>47</sup>

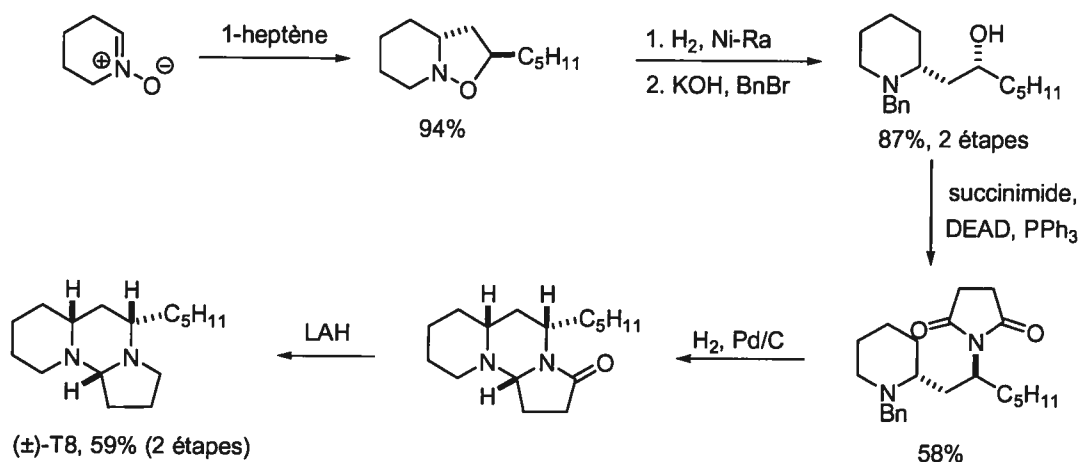
### 3.3.2. Synthèses précédentes racémiques des tétraaponérines

Dans les prochaines sous-sections seront présentées les différentes synthèses racémiques de tétraaponérines rapportées par Braekman, Jones, Barluenga et enfin Gevorgyan.<sup>48,49</sup>

#### 3.3.2.1. Synthèses de Braekman

Braekman a rapporté en 1988 la première synthèse d'une tétraaponérine, soit la ( $\pm$ )-T8 (6 étapes, 7%).<sup>50</sup> Après optimisation, il est parvenu à améliorer le rendement global de cette synthèse à 26% en 6 étapes, tel qu'illustré au schéma 3.8.<sup>51</sup>

**Schéma 3.8.** Voie de synthèse optimisée de Braekman



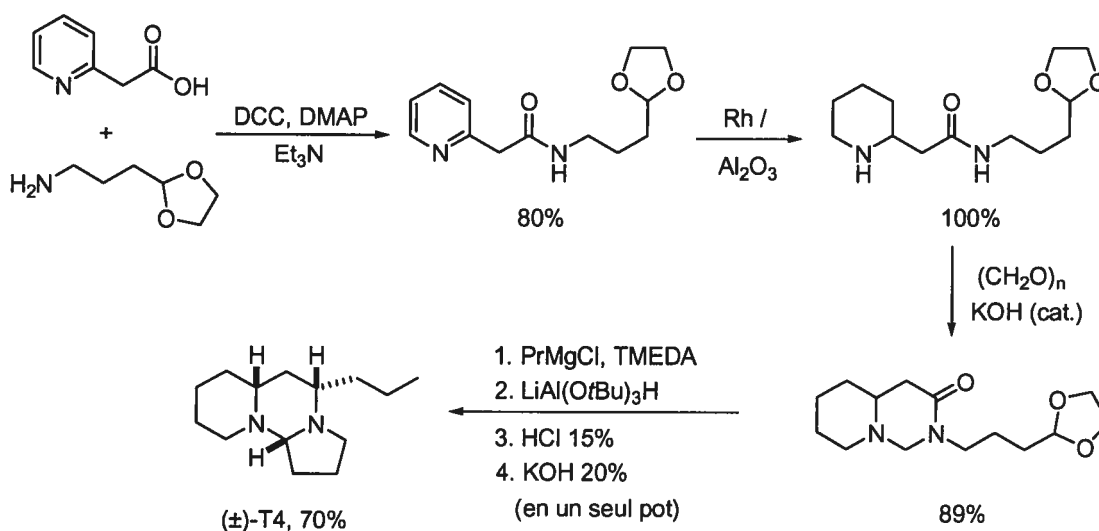
La cycloaddition initiale d'une nitronne, en présence de 1-heptène, a mené à l'isoxazolidine dans un rendement de 94%. Le clivage du lien N-O suivi de la protection

sélective de l'azote ont permis d'obtenir le *N*-benzylaminoalcool. Une substitution nucléophile de type  $S_N2$  dans des conditions de Mitsunobu a alors incorporé l'unité succinimide par inversion du stéréocentre. Une des étapes clés a ensuite été la déprotection du groupement benzyle suivie in situ de la cyclisation afin de fournir la lactame tricyclique désirée. La réduction finale de l'amide par LAH a ainsi mené au produit naturel en tant que seul diastéréoisomère, dans un rendement de 59% pour les deux dernières étapes.<sup>52</sup>

### 3.3.2.2. Synthèses de Jones

Après avoir rapporté une première synthèse non diastéréosélective de la ( $\pm$ )-tétraoponérine T4,<sup>53</sup> Jones est revenu à la charge avec une nouvelle voie de synthèse diastéréosélective (Schéma 3.9).<sup>54</sup>

**Schéma 3.9.** Voie de synthèse optimisée de Jones



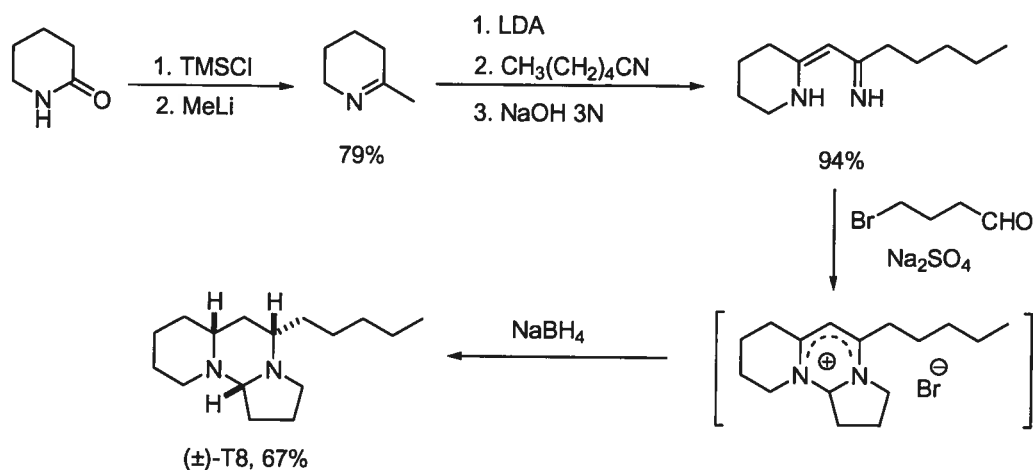
La synthèse a débuté par un couplage peptidique permettant d'obtenir dans un rendement de 80% la  $\beta$ -amidopyridine correspondante (l'amine utilisée provient du nitrile correspondant par réduction au LAH avec 90% de rendement). Suite à une hydrogénation catalysée au rhodium, il a accédé à la pipéridine désirée dans un bon rendement. La condensation de cet intermédiaire avec le formaldéhyde, catalysée par une base, a donné

lieu à une lactame bicyclique. Après optimisation, l'addition de  $\text{PrMgCl}$  sur la lactame, suivie de la réduction de l'aminal, a mené à l'installation stéréosélective de la chaîne propyle. La déprotection de l'acétal en milieu acide, suivie de la cyclisation clé finale en milieu basique, a permis d'obtenir la ( $\pm$ )-tétraponérine T4 comme seul diastéréoisomère (>95 :5 *rd*), avec un rendement de 70% pour cette dernière étape. Le rendement global fut donc de 45% en 5 étapes. De la même manière, il a généré la ( $\pm$ )-tétraponérine T8, le rendement n'étant toutefois pas rapporté pour l'étape clé finale.

### 3.3.2.3. Synthèse de Barluenga

Barluenga a synthétisé la ( $\pm$ )-tétraponérine T8 d'une manière très efficace (Schéma 3.10).<sup>55</sup> Partant de la  $\delta$ -valérolactame, il a converti cette dernière en imine correspondante. L'anion terminal de cette méthylimine a ensuite réagi avec le cyanohexane pour donner après parachèvement basique l'azadiène désiré avec un excellent rendement de 94%.

Schéma 3.10. Voie de synthèse de Barluenga



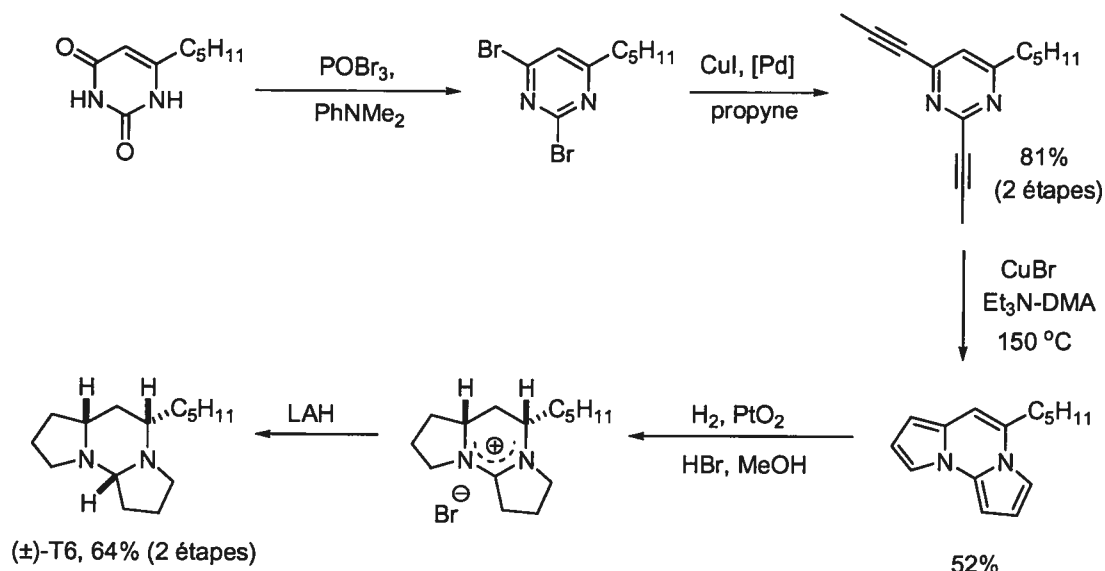
La dernière étape a certes été la plus importante, puisqu'elle a assemblé directement la structure du produit naturel en un seul pot. La condensation de l'azadiène avec la 4-bromobutyraldéhyde a mené à un intermédiaire pyrimidinium supposé qui fut diastéréosélectivement réduit par le borohydrure de sodium afin de donner la ( $\pm$ )-

tétraponérine T8 dans un rendement de 67%. Ainsi, il est arrivé au produit naturel recherché avec un rendement global de 50% en 4 étapes, en excluant le fait que la 4-bromobutyraldéhyde n'est pas commerciale.

### 3.3.2.4. Synthèse de Gevorgyan

Les synthèses diastéréosélectives présentées jusqu'ici ont tous utilisé des réactions de condensation afin d'assembler la structure tricyclique de leur tétraponérine respective. Gevorgyan a apporté une nouvelle approche pour la construction du squelette tricyclique par la synthèse de la ( $\pm$ )-tétraponérine T6 (Schéma 3.11).<sup>56</sup>

Schéma 3.11. Voie de synthèse de Gevorgyan



Gevorgyan a débuté la synthèse en partant d'une pyrimidine 2,6-dione. Après conversion de celle-ci en dibromopyrimidine par réaction avec l'oxybromure de phosphore, cette dernière fut utilisée pour un couplage de Sonogashira afin d'obtenir la bis-alcynylpyrimidine correspondante dans un rendement combiné de 81%. La prochaine réaction, une double pyrrolisation thermique catalysée au cuivre, a constitué l'étape clé de

cette synthèse. Cette bis-alcynylpyrimidine a effectué une double cyclisation intramoléculaire afin de fournir la bis-pyrrolopyrimidine désirée dans un rendement de 52%, ce qui est fort acceptable considérant les deux cyclisations effectuées.

Une hydrogénation catalytique *cis*-diastéréosélective en milieu acide a été effectuée pour obtenir un sel d'amidinium, qui fut finalement réduit par LAH. La ( $\pm$ )-tétraaponérine T6 fut donc générée dans un rendement combiné de 64%. Considérant que le produit de départ utilisé doit être lui-même préparé en trois étapes avec un rendement de 38%, le rendement global de cette synthèse est de 10%, et ce en 7 étapes.

### 3.3.3. Synthèses précédentes énantiosélectives des tétraaponérines

Dans les prochaines sous-sections seront présentées les différentes synthèses énantiosélectives de tétraaponérines rapportées par Royer et Blechert. Braekman a aussi rapporté la synthèse énantiosélective de la (+)-tétraaponérine T8. Cependant, le produit naturel fut obtenu en tant que diastéréoisomère mineur (40 :60 *rd*) dû à une étape clé non stéréosélective.<sup>57</sup> Cette synthèse ne sera donc pas présentée.

#### 3.3.3.1. Synthèses de Royer

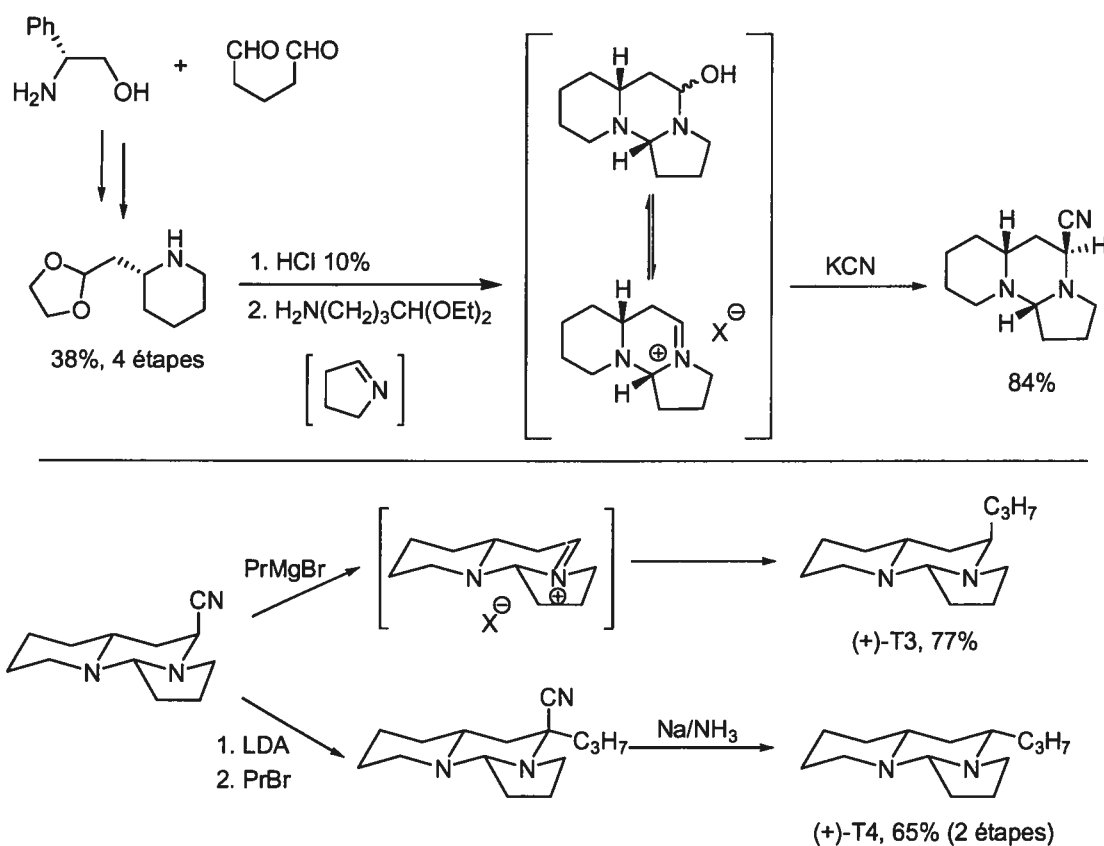
Royer, grâce à sa stratégie CN(R,S),<sup>58</sup> a développée une synthèse asymétrique des huit tétraaponérines T1-T8.<sup>59</sup> Le schéma 3.12 élabore la synthèse pour les (+)-tétraaponérines T3 et T4, en guise d'exemples.

La pipéridine chirale 2-substituée de départ est d'abord obtenue en 4 étapes et un rendement de 38% à partir du (-)-phénylgycol et du glutaraldéhyde. Suite à la déprotection de l'acétal en milieu acide, une condensation de l'adduit déprotégé avec un aminoaldéhyde (imine cyclique générée *in situ*) permet d'assembler directement le squelette tricyclique. Une attaque axiale d'un ion cyano sur l'aminal résultant a mené à l'aminonitrile désiré comme intermédiaire avancé avec un bon rendement de 84%. À ce moment, la stratégie CN(R,S) est entrée en jeu comme moment clé de la synthèse. L'addition de PrMgBr a introduit la chaîne latérale en position axiale *via* la formation d'un iminium. La (+)-tétraaponérine T3 a été ainsi formée dans un rendement de 77%. Par ailleurs, une déprotonation par LDA suivie de l'ajout de bromure de propyle a incorporé la

chaîne en position équatoriale. Une réduction de Birch finale a permis d'accéder à la (+)-tétraoponérine T4 dans un rendement combiné de 65%.

En modifiant la nature du dialdéhyde de départ, de même que la nature du réactif de Grignard (ou du bromure d'alkyle) dans l'étape finale, Royer est arrivé à synthétiser les (+)-tétraoponérines T1-T8 dans des rendements globaux allant de 11 à 25% en 6 ou 7 étapes.

**Schéma 3.12.** Voie de synthèse de Royer



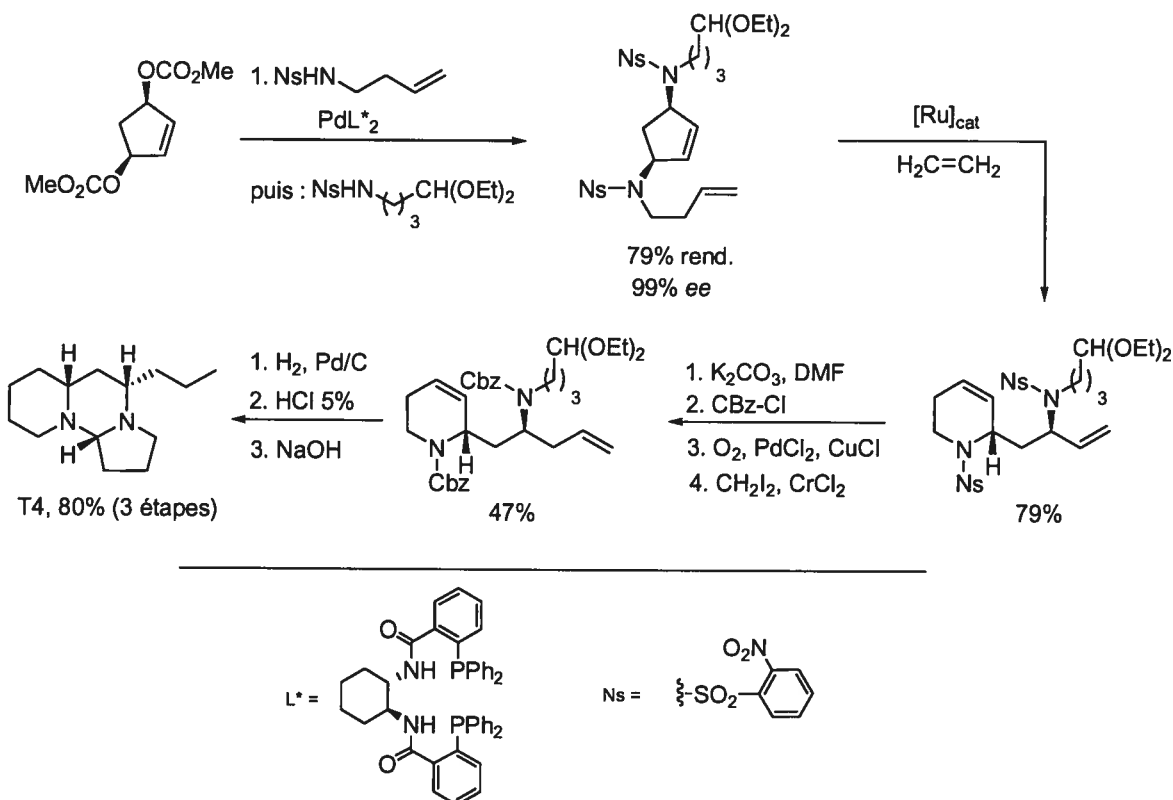
### 3.3.3.2. Synthèses de Blechert

Blechert a su synthétiser les (+)-tétraoponérines T4, T6, T7 et T8 de façon diastéréo- et énantiosélective, en se basant entre autres sur une réaction domino d'ouverture-fermeture

de cycle par métathèse.<sup>60</sup> Le schéma 3.13 présente la synthèse de (+)-T4, en guise d'exemple une fois de plus.

Le début de la synthèse a immédiatement donné lieu aux deux étapes clés. D'abord, une double allylation asymétrique et catalytique a transformé le dicarbonate de départ en adduit diaminé. En plus du bon rendement, soit de 79%, l'excès énantiomérique (99% *ee*) est quasi parfait. Ensuite, une réaction domino d'ouverture-fermeture de cycle par métathèse, a mené directement au dérivé tétrahydropyridine correspondant dans un rendement de 79%. Suite à un changement de groupe protecteur (dû à une mauvaise réactivité), une oxydation de Wacker, suivie d'une oléfination de Takai, ont permis d'assembler la structure de la chaîne latérale du produit naturel. Le clivage des groupes protecteurs ainsi que la réduction des oléfines s'est ensuite fait par hydrogénation. Finalement, la déprotection de l'acétal suivie de la cyclisation finale a donné lieu à la formation de la (+)-tétraponérine T4 avec un rendement combiné de 80%.

Schéma 3.13. Voie de synthèse de Blechert





En modifiant les paramètres appropriés, Blechert est arrivé à synthétiser quatre tétraoponérines représentatives, soit (+)-T4, T6, T7 et T8, dans des rendements globaux de 24 à 36% en 6 étapes.

### 3.4. Références

---

- <sup>1</sup> a) Harris, R. L. N. *Synthesis* **1981**, 907-908. b) Fujita, S.; Koyama, K.; Inagaki, Y. *Synthesis* **1982**, 68-69.
- <sup>2</sup> a) Arrieta, A.; Aizpurua, J. M.; Palomo, C. *Tetrahedron Lett.* **1984**, *25*, 3365-3368. b) Sone, T.; Abe, Y.; Sato, N.; Ebina, M. *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **1985**, *58*, 1063-1064.
- <sup>3</sup> Wieland, G.; Simchen, G. *Liebigs Ann. Chem.* **1985**, 2178-2193.
- <sup>4</sup> Pour 2 revues sur l'anhydride triflique, voir: a) Stang, P. J.; Hanack, M.; Subramanian, L. R. *Synthesis* **1982**, 85-126. b) Nenajdenko, V. G.; Balenkova, E. S.; Baraznenok, I. L. *Tetrahedron* **2000**, *56*, 3077-3119.
- <sup>5</sup> Yoshimara, M.; Eda, T.; Sakaki, K.; Maeshima, T. *Synthesis* **1980**, 746-748.
- <sup>6</sup> a) Falmagne, J.-B.; Escudero, J.; Taleb-Sahraoui, S.; Ghosez, L. *Angew. Chem., Int. Ed.* **1981**, *20*, 879-880. b) Falmagne, J. B.; Schmit, C.; Escudero, J.; Vanlierde, H.; Ghosez, L. *Org. Synth.* **1990**, *69*, 199-204. c) Genicot, C.; Gobeaux, B.; Ghosez, L. *Tetrahedron Lett.* **1991**, *32*, 3827-3829. d) Pour des cycloadditions en présence d'imines, voir: Barbaro, G.; Battaglia, A.; Bruno, C.; Giorgianni, P.; Guerrini, A. *J. Org. Chem.* **1996**, *61*, 8480-8488. e) Pour des cycloadditions en présence d'alcynes, voir : Schmit, C.; Taleb-Sahraoui, S.; Differding, E.; Dehasse-De Lombaert, C. G.; Ghosez, L. *Tetrahedron Lett.* **1984**, *25*, 5043-5046.
- <sup>7</sup> a) Markó, I.; Ronsmans, B.; Hesbain-Frisque, A.-M.; Dumas, S.; Ghosez, L. *J. Am. Chem. Soc.* **1985**, *107*, 2192-2194. b) Ghosez, L.; Markó, I.; Hesbain-Frisque, A.-M. *Tetrahedron Lett.* **1986**, *27*, 5211-5214. c) Gobeaux, B.; Ghosez, L. *Heterocycles* **1989**, *28*, 29-32.
- <sup>8</sup> a) Chen, L.-Y.; Ghosez, L. *Tetrahedron Lett.* **1990**, *31*, 4467-4470. b) Chen, L.-Y.; Ghosez, L. *Tetrahedron: Asymmetry* **1991**, *2*, 1181-1184.

- 9 Pour des exemples récents, voir: a) Dai, W.-M. *J. Org. Chem.* **1993**, *58*, 7581-7583.  
b) Guillier, F.; Nivoliens, F.; Godard, A.; Marsais, F.; Quéguiner, G.; Siddiqui, M.  
A.; Snieckus, V. *J. Org. Chem.* **1995**, *60*, 292-296. c) Kelly, T. R.; Lang, F. *J. Org.*  
*Chem.* **1996**, *61*, 4623-4633. d) Myers, A. G.; Tom, N. J.; Fraley, M. E.; Cohen, S.  
B.; Madar, D. J. *J. Am. Chem. Soc.* **1997**, *119*, 6072-6094.
- 10 Vonhoff, S.; Vasella, A. *Synth. Commun.* **1999**, *29*, 551-560.
- 11 a) Rashatasakhon, P.; Padwa, A. *Org. Lett.* **2003**, *5*, 189-191. b) Pour des composés  
similaires, voir: Padwa, A.; Crawford, K. R.; Rashatasakhon, P.; Rose, M. *J. Org.*  
*Chem.* **2003**, *68*, 2609-2617.
- 12 Nagai, S.-I.; Kato, N.; Ueda, T.; Oda, N.; Sakakibara, J. *Heterocycles* **1986**, *24*,  
907-912.
- 13 Mans, D. M.; Pearson, W. H. *J. Org. Chem.* **2004**, *69*, 6419-6426.
- 14 La température est restée à  $-78^{\circ}\text{C}$  dans leur cas, contrairement au protocole  
Charette-Chua, où la température est amenée à température de la pièce.
- 15 Pour une étude sur le ratio *O*- vs *N*-triflation de la  $\delta$ -valérolactame, voir: Kuhnert,  
N.; Clemens, I.; Walsh, R. *Org. Biomol. Chem.* **2005**, *3*, 1694-1701.
- 16 Charette, A. B.; Chua, P. *Tetrahedron Lett.* **1997**, *38*, 8499-8502.
- 17 Charette, A. B.; Chua, P. *Synlett* **1998**, 163-165.
- 18 Charette, A. B.; Chua, P. *Tetrahedron Lett.* **1998**, *39*, 245-248.
- 19 Charette, A. B.; Grenon, M. *J. Org. Chem.* **2003**, *68*, 5792-5794.
- 20 Charette, A. B.; Grenon, M. *Tetrahedron Lett.* **2000**, *41*, 1677-1680.
- 21 Charette, A. B.; Chua, P. *J. Org. Chem.* **1998**, *63*, 908-909.
- 22 DeRoy, P. L.; Charette, A. B. *Org. Lett.* **2003**, *5*, 4163-4165.
- 23 Charette, A. B.; Grenon, M. *Can. J. Chem.* **2001**, *79*, 1694-1703.
- 24 a) Comins, D. L.; Hong, H.; Salvador, J. M. *J. Org. Chem.* **1991**, *56*, 7197-7199.  
Pour l'addition de nucléophiles sur des sels de *N*-acylisoquinolinium chiraux, voir:  
b) Comins, D. L.; Badawi, M. M. *Heterocycles* **1991**, *32*, 1869-1873.
- 25 a) Comins, D. L.; Goehring, R. R.; Joseph, S. P.; O'Connor, S. *J. Org. Chem.* **1990**,  
*55*, 2574-2576. b) Comins, D. L.; Joseph, S. P.; Goehring, R. R. *J. Am. Chem. Soc.*  
**1994**, *116*, 4719-4728.

- 
- 26 a) Comins, D. L.; Hong, H. *J. Org. Chem.* **1993**, *58*, 5035-5036. b) Comins, D. L.; Hong, H. *J. Am. Chem. Soc.* **1993**, *115*, 8851-8852.
- 27 a) Comins, D. L.; Kuethe, J. T.; Hong, H.; Lakner, F. J. *J. Am. Chem. Soc.* **1999**, *121*, 2651-2652. b) Comins, D. L.; Kuethe, J. T. *Org. Lett.* **2000**, *2*, 855-858. c) Kuethe, J. T.; Comins, D. L. *J. Org. Chem.* **2004**, *69*, 5219-5231.
- 28 Les excès diastéréomériques ne sont pas rapportés.
- 29 Pour une revue sur le sujet, voir: Comins, D. L.; Joseph, S. P. dans *Advances in Nitrogen Heterocycles*, Vol. 2 : édité par Moody, C. J., JAI Press, Greenwich, 1996, pp 251-294.
- 30 a) Streith, J.; Boiron, A.; Sifferlen, T.; Strehler, C.; Tschamber, T. *Tetrahedron Lett.* **1994**, *35*, 3927-3930. b) Streith, J.; Boiron, A.; Paillaud, J.-L.; Rodriguez-Perez, E.-M.; Strehler, C.; Tschamber, T.; Zehnder, M. *Helv. Chim. Acta* **1995**, *78*, 61-72.
- 31 a) Hoesl, C. E.; Pabel, J.; Polborn, K.; Wanner, K. T. *Heterocycles* **2002**, *58*, 383-392. b) Hoesl, C. E.; Maurus, M.; Pabel, J.; Polborn, K.; Wanner, H. T. *Tetrahedron* **2002**, *58*, 6757-6770. Pour l'addition de nucléophiles sur des sels de *N*-acylisoquinolinium chiraux, voir: c) Wanner, K. T.; Beer, H.; Höfner, G.; Ludwig, M. *Eur. J. Org. Chem.* **1998**, 2019-2029.
- 32 Legault, C.; Charette, A. B. *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, *125*, 6360-6361.
- 33 a) Guilloteau-Bertin, B.; Compère, D.; Gil, L.; Marazano, C.; Das, B. C. *Eur. J. Org. Chem.* **2000**, 1391-1399. Pour l'addition nucléophile sur des sels de *N*-alkylisoquinolinium chiraux, voir: Barbier, D.; Marazano, C.; Riche, C.; Das, B. C.; Potier, P. *J. Org. Chem.* **1998**, *63*, 1767-1772.
- 34 Follmann, M.; Kunz, H. *Synlett* **1998**, 989-992.
- 35 Grenon, M.; Lemire, A.; Pourashraf, M.; Martel, J.; Charette, A. B. *J. Am. Chem. Soc.* **2001**, *123*, 11829-11830.
- 36 Lemire, A.; Grenon, M.; Pourashraf, M.; Charette, A. B. *Org. Lett.* **2004**, *6*, 3517-3520.
- 37 Pour des revues sur la synthèse stéréosélective de pipéridines, voir: a) Laschat, S.; Dickner, T. *Synthesis* **2000**, 1781-1813. b) Mitchinson, A.; Nadin, A. *J. Chem. Soc.*,

- Perkin Trans. 1* **2000**, 2862-2892. c) Weintraub, P. M.; Sabol, J. S.; Kane, J. M.; Borchending, D. R. *Tetrahedron* **2003**, *59*, 2953-2989. d) Felpin, F.-X.; LeBreton, J. *Eur. J. Org. Chem.* **2003**, 3693-3712. e) Buffat, M. G. P. *Tetrahedron* **2004**, *60*, 1701-1729.
- 38 Lemire, A.; Beaudoin, D.; Grenon, M.; Charette, A. B. *J. Org. Chem.* **2005**, *70*, 2368-2371.
- 39 Lemire, A.; Charette, A. B. *Org. Lett.* **2005**, *7*, 2747-2750.
- 40 Singh, P.; Comins, D. L.; Joseph, S. P. *Acta Crystallogr.* **1994**, *C50*, 25-27.
- 41 Olah, G. A.; Szilagyi, P. J. *J. Am. Chem. Soc.* **1969**, *91*, 2949-2955. (aucun rendement rapporté)
- 42 a) Paukstelis, J. V.; Kim, M.-G. *J. Org. Chem.* **1974**, *39*, 1503-1507. Pour un sel de *N*-acyloxy pyridinium trivial, voir: b) Guibé-Jampel, E.; Wakselman, M. *Synthesis* **1977**, 772.
- 43 a) Anders, E.; Will, W. *Chem. Ber.* **1982**, *115*, 390-392. b) Anders, E.; Will, W.; Stankowiak, A. *Chem. Ber.* **1983**, *116*, 3192-3194.
- 44 a) Wagner, R.; Günther, W.; Anders, E. *Synthesis* **1998**, 883-888. b) Wagner, R.; Wiebel, B.; Günther, W.; Görls, H.; Anders, E. *Eur. J. Org. Chem.* **1999**, 2383-2388.
- 45 a) Bryant, G. L.; King, J. A. *Acta Crystallogr.* **1992**, *C48*, 2036-2039. b) King, J. A.; Bryant, G. L. *J. Org. Chem.* **1992**, *57*, 5136-5139.
- 46 a) Braekman, J. C.; Daloz, D.; Pasteels, J. M.; Vanhecke, P.; Declercq, J. P.; Sinnwell, V.; Franke, W. Z. *Naturforsch.* **1987**, *42c*, 627-630. b) Merlin, P.; Braekman, J. C.; Daloz, D.; Pasteels, J. M. *J. Chem. Ecol.* **1988**, *14*, 517-527.
- 47 Les structures de T3, T5, T6 et T7 furent ultérieurement corrigées par une série d'analyses spectroscopiques et synthétiques. Voir: a) Macours, P.; Braekman, J. C.; Daloz, D. *Tetrahedron* **1995**, *51*, 1415-1428. b) Devijver, C.; Macours, P.; Braekman, J. C.; Daloz, D.; Pasteels, J. M. *Tetrahedron* **1995**, *51*, 10913-10922.
- 48 Pour deux approches biosynthétiques, voir: a) Renson, B.; Merlin, P.; Daloz, D.; Braekman, J. C.; Roisin, Y.; Pasteels, J. M. *Can. J. Chem.* **1994**, *72*, 105-109. b)

- Devijver, C.; Braekman, J. C.; Dalozze, D.; Pasteels, J. M. *Chem. Commun.* **1997**, 661-662.
- 49 Pour une approche diastéréosélective utilisant un synthon chiral de départ, voir: Takahata, H.; Kubota, M.; Ikota, N. *J. Org. Chem.* **1999**, *64*, 8594-8501.
- 50 Merlin, P.; Braekman, J. C.; Dalozze, D. *Tetrahedron Lett.* **1988**, *29*, 3805-3816.
- 51 Merlin, P.; Braekman, J. C.; Dalozze, D. *Tetrahedron* **1991**, *47*, 3805-3816.
- 52 Pour une autre voie de synthèse formelle de ( $\pm$ )-T8 par Braekman, voir: a) Devijver, C.; Macours, P.; Braekman, J. C.; Dalozze, D.; Pasteels, J. M. *Tetrahedron* **1995**, *51*, 10913-10922. Pour une synthèse formelle de ( $\pm$ )-T1, T2, T5, T6 par Braekman, voir: b) Plehiers, M.; Heilporn, S.; Ekelmans, D.; Leclercq, S.; Sangermano, M.; Braekman, J. C.; Dalozze, D. *Can. J. Chem.* **2000**, *78*, 1030-1034.
- 53 Jones, T. H. *Tetrahedron Lett.* **1990**, *31*, 1538-1541.
- 54 Jones, T. H. *Tetrahedron Lett.* **1990**, *31*, 4545-4546.
- 55 Barluenga, J.; Tomás, M.; Kouznetsov, V.; Rubio, E. *J. Org. Chem.* **1994**, *59*, 3699-3700.
- 56 a) Kim, J. T.; Gevorgyan, V. *Org. Lett.* **2002**, *4*, 4697-4699. b) Kim, J. T.; Butt, J.; Gevorgyan, V. *J. Org. Chem.* **2004**, *69*, 5638-5645.
- 57 Macours, P.; Braekman, J. C.; Dalozze, D. *Tetrahedron* **1995**, *51*, 1415-1428.
- 58 La méthode CN(R,S) se réfère au désir d'obtenir une configuration R ou S en position  $\alpha$  d'un azote par substitution d'un groupement cyano. Pour un exemple d'application, voir: Guerrier, L.; Royer, J.; Grierson, D. S.; Husson, H.-P. *J. Am. Chem. Soc.* **1983**, *105*, 7754-7755.
- 59 a) Yue, C. Y.; Royer, J.; Husson, H.-P. *J. Org. Chem.* **1990**, *55*, 1140-1141. b) Yue, C.; Gauthier, I.; Royer, J.; Husson, H.-P. *J. Org. Chem.* **1996**, *61*, 4949-4954.
- 60 Stragies, R.; Blechert, S. *J. Am. Chem. Soc.* **2000**, *122*, 9584-9591.

## CHAPITRE 4

# **Electrophilic Activation of Lactams with Tf<sub>2</sub>O and Pyridine: Expedient Synthesis of (±)-Tetraponerine T4**

**André B. Charette,\* Simon Mathieu et Jonathan Martel**

Département de Chimie, Université de Montréal, P.O. Box 6128, Station Downtown,  
Montréal, Québec, Canada H3C 3J7

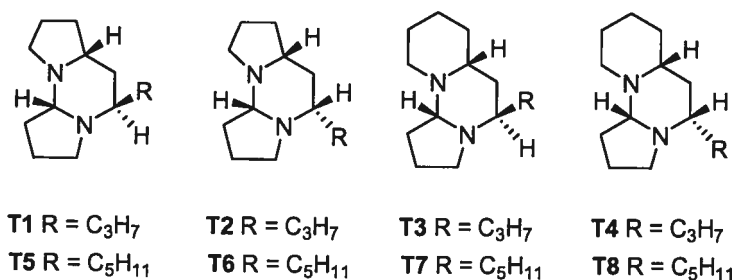
Article soumis pour publication dans: *Org. Lett.* **2005**.

#### 4.1. Abstract

The electrophilic activation of lactams with triflic anhydride in the presence of pyridine was investigated by NMR. It was found that 2-pyrrolidone led to the clean formation of the corresponding pyridinium imidate in 89% isolated yield. The subsequent nucleophilic addition of organometallic reagents led to 2-substituted dihydropyridines. A synthesis of ( $\pm$ )-tetraponerine T4 using three simple building blocks was accomplished in 3 steps (38% yield).

#### 4.2. Results and discussion

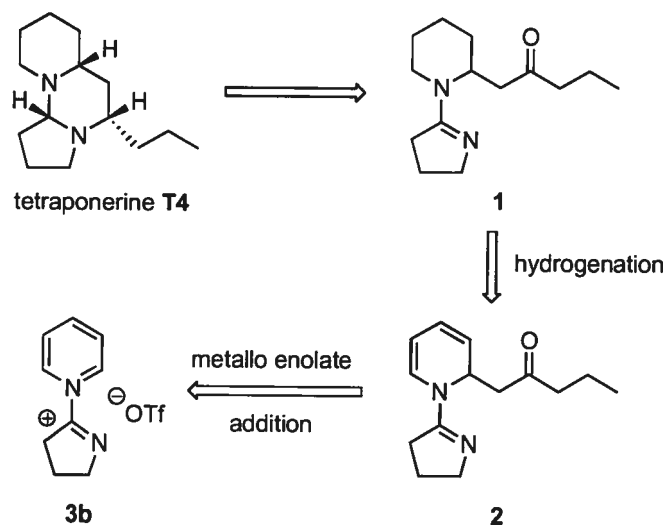
The tetraponerines are natural alkaloids isolated from the venom of the New Guinean ant *Tetraponera sp.* (Figure 4.1).<sup>1</sup> Since their isolation, several diastereoselective<sup>2</sup> and enantioselective<sup>3</sup> syntheses have been reported. Herein, we present a highly expedient synthesis of ( $\pm$ )-tetraponerine T4 that is based on the rapid and efficient assembly of three components.



**Figure 4.1.** Tetraponerines T1-T8

Our retrosynthetic strategy is depicted in Scheme 4.1. Tetraponerine T4 could be derived from the piperidine intermediate **1** after the cyclization of the amidine moiety onto the carbonyl group and reduction. This piperidine would come from pyridinium salt **3b** through a chemoselective hydrogenation of the double bonds, and regioselective addition of a suitable nucleophile at the 2-position of the pyridinium ring. This approach relies on our ability to add nucleophiles to pyridinium salts such as **3b** that are prepared from lactams.

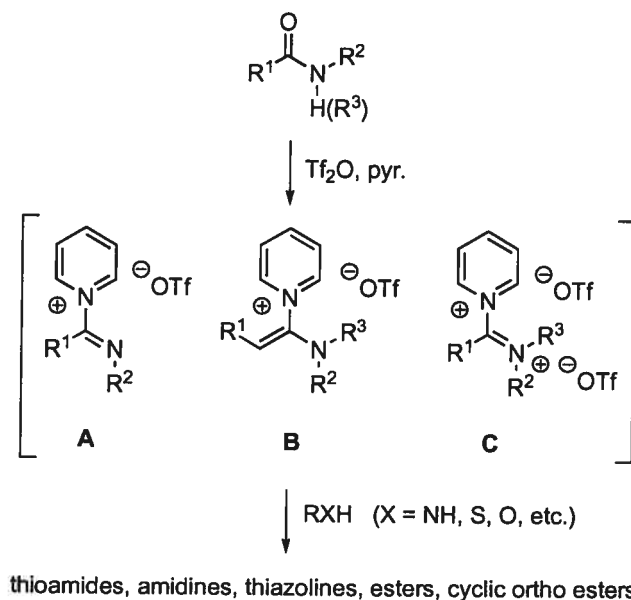
**Scheme 4.1.** Retrosynthetic Strategy for the Synthesis of ( $\pm$ )-Tetraponerine T4



Pioneering work, namely by the group of Comins and others, on metallo enolate addition on both achiral<sup>4</sup> and chiral<sup>5</sup> 1-acylpyridinium salts has been reported, affording the corresponding dihydropyridines (or dihydropyridones).

Over the last few years, we have shown that the activation of amides using triflic anhydride in the presence of pyridine generates pyridinium salts **A-C**.<sup>6,7,8</sup> A variety of functional groups are then accessible upon quenching with the appropriate nucleophile (Figure 4.2).<sup>9</sup>

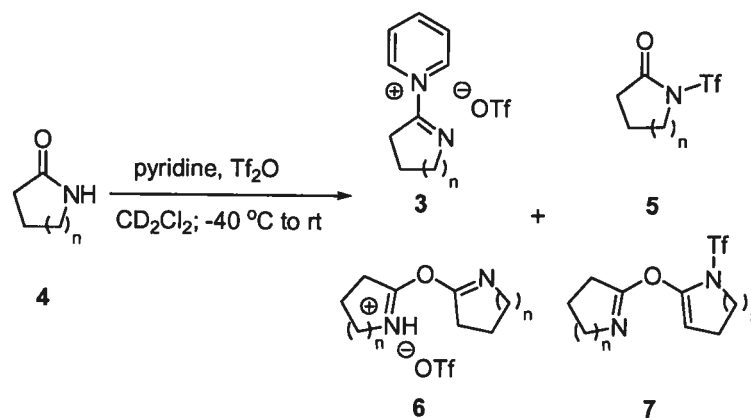




**Figure 4.2.** Pyridinium salts formation from amides with  $\text{Tf}_2\text{O}$  and pyridine: access to various functional groups

Due to the competitive *N*-triflation pathway occurring in the activation of lactams with triflic anhydride,<sup>10</sup> only a few examples of formation of endocyclic iminium or imino triflates (*O*-triflation) have been reported with lactams.<sup>9a,11</sup> Thus, our interest in natural product synthesis led us to submit several lactams to the activation protocol to establish which ones cleanly generated the endocyclic pyridinium imidate **3**.

The activation of 4- to 7-membered ring lactams with triflic anhydride/pyridine was monitored by  $^1\text{H}$  and  $^{19}\text{F}$  NMR, and the product distribution is shown in Table 4.1.

**Table 4.1.** Activation of 4 to 7-Membered Ring Lactams with Tf<sub>2</sub>O

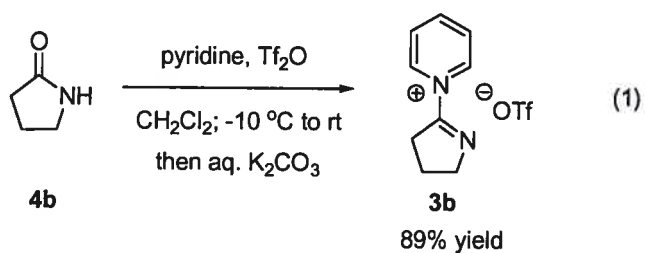
Entry	n	3:5:6:7 <sup>a</sup>
1	0 ( <b>4a</b> )	messy
2	1 ( <b>4b</b> )	>95:<5:0:0
3	2 ( <b>4c</b> )	45:55:0:0
4	3 ( <b>4d</b> )	53:0:29:18

<sup>a</sup> Ratio determined by <sup>1</sup>H NMR.

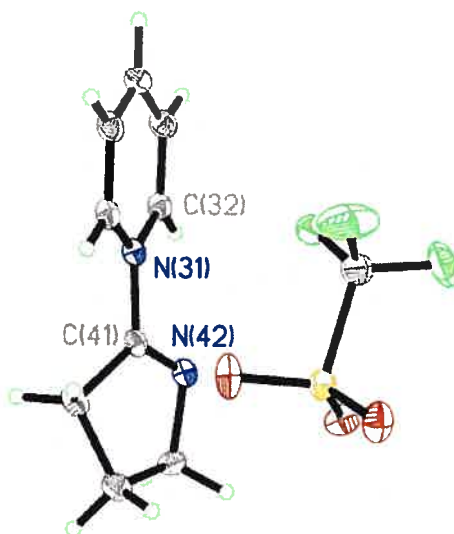
Not surprisingly, the treatment of the  $\beta$ -lactam **4a** led to a mixture of unidentifiable products containing olefinic protons among others. Attempts to isolate either the starting material back upon quenching with water or a dihydropyridine upon Grignard addition failed.<sup>12</sup> Conversely, the activation of the 5- or the 6-membered ring lactam was very clean, leading to the desired pyridinium salts that contained various amounts of the *N*-triflated product (**3** and 55% respectively) (entries 2 and 3). Finally, the 7-membered ring lactam **4d** led to a mixture of **3d**, **6d** and **7d** under the same reaction protocol, indicating that the *O*-triflation was the major reaction pathway (entry 4). The use of excess reagents or the reverse addition protocol could minimize the formation of **6d** and **7d**.

The cyclic pyridinium salts of type A-C are typically readily hydrolyzed back to the corresponding amides upon quenching with aqueous solutions. On the contrary, the

pyridinium salts **3b-d** derived from lactams were surprisingly robust to aqueous work-up (neutral or mildly basic conditions). Indeed, pyridinium salt **3b** was isolated in 89% yield after flash chromatography on silica gel when the reaction was directly quenched with a small quantity of aqueous  $\text{K}_2\text{CO}_3$  followed by drying with  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  (eq 1).<sup>13</sup>



An X-ray crystal structure of **3b** was obtained (Figure 4.3).<sup>14,15</sup>

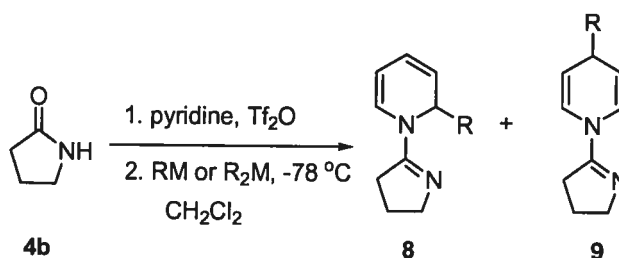


**Figure 4.3.** ORTEP diagram of pyridinium salt **3b**. Selected bond lengths (Å) and angles (deg): C(32) – N(31) – C(41), 118.3(4); N(31) – C(41) – N(42), 118.8(4); N(31) – C(41), 1.452(7).

Recently, we have reported the highly regio- and diastereoselective addition of organometallic reagents to pyridinium salt **A** derived from a valinol-derived amide to form 2-substituted 1,2-dihydropyridines.<sup>16</sup> This work was further extended to the synthesis of 2,3-disubstituted piperidines,<sup>17</sup> 2-substituted 3-amino-1,2,3,6-tetrahydro-pyridines<sup>18</sup> as well as 2,6-disubstituted-3-piperidinols.<sup>19</sup>

With pyridinium salt **3b** in hand, we then added several organometallic nucleophiles, to afford 1,2-dihydropyridines in good to excellent yields (Table 4.2).

**Table 4.2.** Nucleophilic Addition to Pyridinium Salt Derived from **4b**



Entry	RM or R <sub>2</sub> M	8,9 <sup>a</sup>	Yield <b>8</b> (%) <sup>b</sup>
1	MeMgBr	> 95:5	88 ( <b>8a</b> )
2	Me <sub>2</sub> Zn <sup>c</sup>	> 95:5	67 ( <b>8a</b> )
3	EtMgBr	> 95:5	89 ( <b>8b</b> )
4	Et <sub>2</sub> Zn <sup>d</sup>	> 95:5	86 ( <b>8b</b> )
5	PhMgBr	> 95:5	89 ( <b>8c</b> )
6	MgBr	> 95:5	88 ( <b>8d</b> )
7	MgBr	85:15	76 ( <b>8e</b> ) <sup>e</sup>

<sup>a</sup> Ratio determined by <sup>1</sup>H NMR.

<sup>b</sup> Isolated yield of **8**.

<sup>c</sup> Me<sub>2</sub>Zn added at r.t.

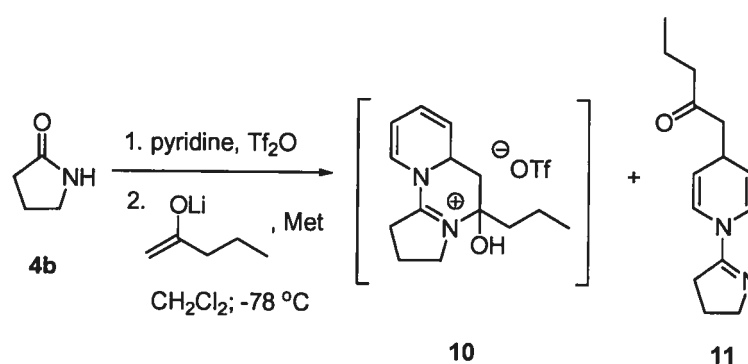
<sup>d</sup> Et<sub>2</sub>Zn added at -20 °C.

<sup>e</sup> Combined yield of dihydropyridines **8e** and **9e**.

The regioselectivity was found to be excellent in almost all the cases. The presence of the 1,4-adduct could only be observed for the addition of allylmagnesium bromide (entry 7). Moreover, the use of  $\text{Me}_2\text{Zn}$  led to the clean addition product **8a** in 67% yield (entry 2).

Conversely, the addition of a metallo enolate to the pyridinium salt derived from 2-pyrrolidone was not straightforward (Table 4.3).

**Table 4.3.** Metallo Enolate Addition to Pyridinium Salt Derived from **4b**.



Entry	Metal salt (Met) <sup>a</sup>	Yield <b>10</b> (%) <sup>b</sup>	Yield <b>11</b> (%) <sup>b,c</sup>
1	$\text{MgBr}_2 \cdot \text{OEt}_2$	35	35
2	$\text{ZnCl}_2$	31	33
3	$\text{TiCl}(\text{O}i\text{-Pr})_3$	24	40
4	none	42	39

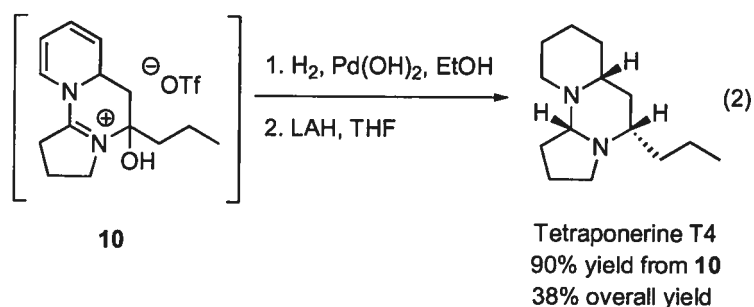
<sup>a</sup> The metal salt was added to the lithium enolate in THF /  $\text{Et}_2\text{O}$  and was stirred for 1 hour at  $-78^\circ\text{C}$  prior to addition to pyridinium salt **3b**.

<sup>b</sup> Yield obtained with trichloroethylene as internal standard.

<sup>c</sup> Combined yield of **11** and another unidentified addition adduct

Typically, a mixture of the 1,2-addition product **10**<sup>20</sup> and the 1,4-addition product **11** was formed in a combined yield of 33-40%. Interestingly, none of the ketone **2** could be isolated. Even though our optimal yield was 42% for this dihydropyridine (entry 4), we have accessed in one step a late intermediate of tetraopenerine T4 entirely from commercial reagents.

With the late intermediate (**10**) in hand, we hydrogenated the two double bonds, leading to the corresponding piperidine.<sup>21</sup> We then directly reduced it stereoselectively with LAH, based on a similar strategy used by Gevorgyan *et al.* to synthesize ( $\pm$ )-tetraonerine T6.<sup>2a,b</sup> Thus, after this two-step, one purification process (eq 2), ( $\pm$ )-tetraonerine T4 was obtained as a single diastereomer in 90% yield from dihydropyridine **10**, and an overall yield of 38% in three steps and two purifications. This constitutes the shortest synthesis of ( $\pm$ )-tetraonerine T4 reported so far.



### 4.3. Conclusion

In conclusion, we have shown that the electrophilic activation of 5- and 6-membered ring lactams with triflic anhydride in the presence of pyridine gives the corresponding pyridinium salts, albeit with side-products in some cases. In particular, 2-pyrrolidone gave a very clean formation of the corresponding pyridinium salt, isolated in 89% yield, and was surprisingly stable to aqueous media. The structure of this salt was further confirmed by an X-ray crystal structure. Upon addition of organometallic nucleophiles, this pyridinium salt afforded 2-substituted dihydropyridines in good to excellent yields. Finally, it was applied to the concise (3 steps, 38% overall yield) synthesis of ( $\pm$ )-tetraonerine T4.

#### 4.4. Acknowledgment.

This work was supported by the National Science and Engineering Research of Canada (NSERC), Merck Frosst Canada & Co., Boehringer Ingelheim (Canada) Ltd. and the Université de Montréal. S.M. thanks NSERC (Canada) for a postgraduate fellowship and the UdeM for a Steve Hanessian fellowship. J. M. thanks NSERC (Canada) and FQRNT (Québec) for a postgraduate fellowship.

#### 4.5. Experimental

**General Information.** Unless otherwise stated, reactions were run under an inert atmosphere (nitrogen or argon) with rigid exclusion of moisture from reagents and glassware using standard techniques for manipulating air-sensitive compounds.<sup>22</sup> All glassware was flame-dried prior to use. Dichloromethane, ether, THF, hexane and DMF were obtained by filtration through drying columns on a GlassContour system (Irvine, CA). Analytical thin-layer chromatography (TLC) was performed on precoated, glass-backed silica gel (Merck 60 F<sub>254</sub>). Visualization of the developed chromatogram was performed by UV and aqueous potassium permanganate. Flash column chromatography was performed using 230-400 mesh silica (EM Science or Silicycle). Melting points were obtained on a Buchi melting point apparatus and are uncorrected. Nuclear magnetic resonance spectra were recorded either on Bruker AV 300, AMX 300, AV 400 or ARX 400 spectrometers. Chemical shifts for <sup>1</sup>H NMR spectra are recorded in parts per million from tetramethylsilane with the solvent resonance as the internal standard (chloroform,  $\delta$  7.27 ppm; acetone  $\delta$  2.05 ppm; dichloromethane  $\delta$  5.30 ppm). Data are reported as follows: chemical shift, multiplicity (s = singlet, d = doublet, t = triplet, q = quartet, qn = quintet, sx = sextet, h = heptet, m = multiplet and br = broad), coupling constant in Hz and integration. Chemical shifts for <sup>13</sup>C NMR spectra are recorded in parts per million from tetramethylsilane using the central peak of deuteriochloroform (77.23 ppm), hexadeuteroacetone (29.84 ppm) or hexadeuterobenzene (128.06 ppm) as the internal standard. All <sup>13</sup>C NMR spectra were obtained with complete proton decoupling. Chemical Shifts for <sup>19</sup>F NMR spectra are recorded in parts per million from fluorotrichloromethane

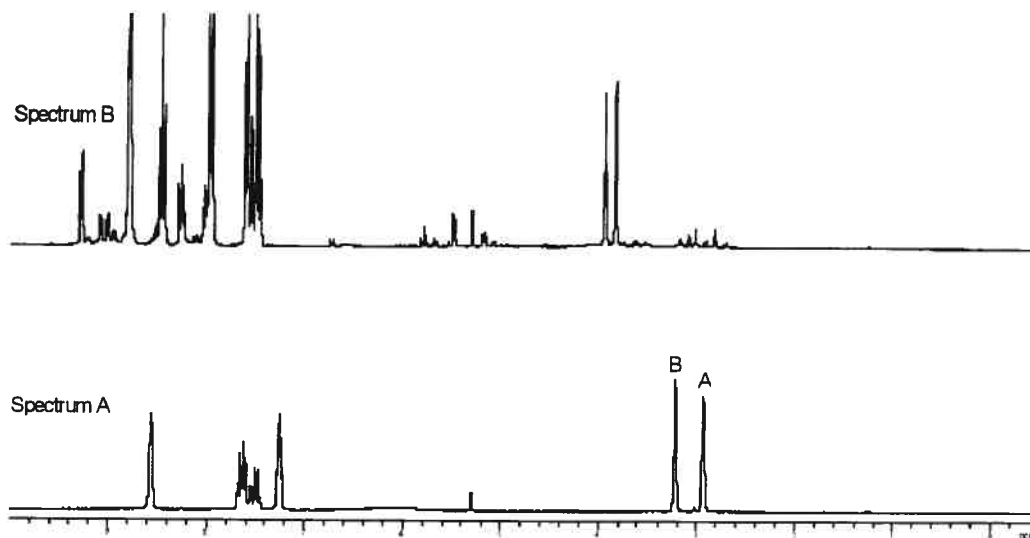
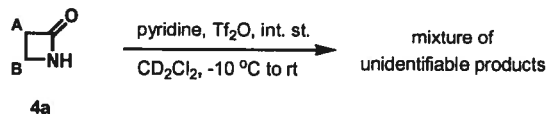
using trifluorotoluene resonance as the internal standard. Infrared spectra were taken on a Perkin Elmer Spectrum One FTIR. Low resolution mass spectra were performed either on an Agilent 1100 Series LC/MSD system equipped with an APCI mass detector with simultaneous diode array UV detection, or on an Agilent 6890 Series GC system equipped with an Agilent 5973 Network-G2578A Standard Turbo EI MSD. High resolution mass spectra were performed by the Centre régional de spectroscopie de masse de l'Université de Montréal. Combustion analyses were performed by the Laboratoire d'analyse élémentaire de l'Université de Montréal.

**Reagents:** Unless otherwise stated, commercial reagents were used without purification. 2-azetidinone was prepared according to known procedure.<sup>23</sup> Trifluoromethanesulfonic (triflic) anhydride was distilled over a small amount of phosphorous pentoxide and was stored for no more than five days before redistilling. Pyridine and diisopropylamine were distilled over calcium hydride before use. Grignard reagents and butyllithium were titrated before use according to known procedure.<sup>24</sup> Diethylzinc was purchased from Strem Chemicals, Inc. Pd(OH)<sub>2</sub> was purchased from Aldrich.

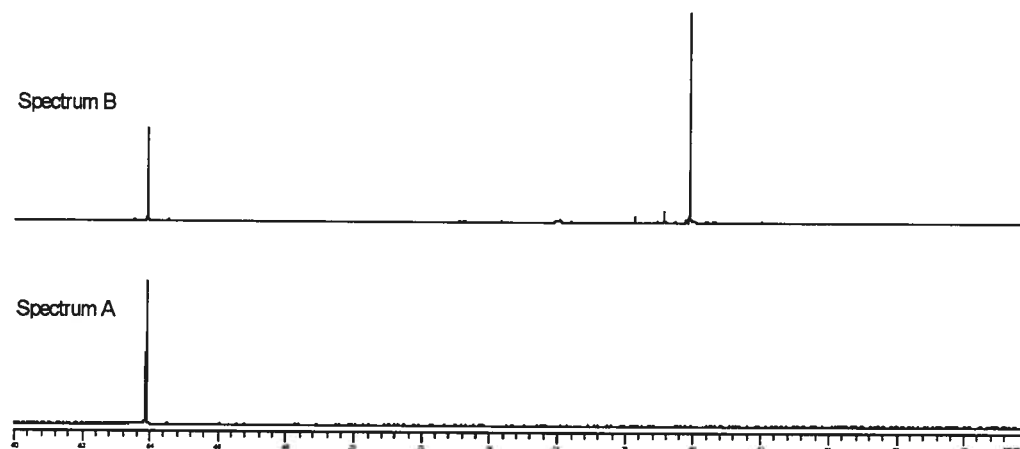
**Reaction of 2-azetidinone 4a with triflic anhydride in the presence of pyridine (Table 4.1, entry 1).** To a dry 5 mL round-bottomed flask purged with argon was added 2-azetidinone (14.2 mg, 0.2 mmol), pyridine (40  $\mu$ L, 0.5 mmol) and  $\alpha,\alpha,\alpha$ -trifluorotoluene (24  $\mu$ L, 0.2 mmol). Dichloromethane-*d*<sub>2</sub> (1.0 g) was added and the mixture was cooled to -10 °C (<sup>1</sup>H NMR and <sup>19</sup>F NMR reference spectra of an identical initial mixture were taken in a separate NMR tube). Triflic anhydride (40  $\mu$ L, 0.24 mmol) was slowly added. The mixture was allowed to warm up to room temperature for 3 hours after which an aliquot was transferred to a NMR tube to take a <sup>1</sup>H NMR and <sup>19</sup>F NMR spectra of the dark orange solution. They showed complete consumption of the starting material and formation of a mixture of unidentifiable products.



$^1\text{H}$  NMR of the reaction of 2-azetidinone **4a** with triflic anhydride in the presence of pyridine. Spectrum A: 2-azetidinone **4a** + pyridine +  $\alpha,\alpha,\alpha$ -trifluorotoluene in  $\text{CD}_2\text{Cl}_2$ . Spectrum B: 3 hours after addition of triflic anhydride.



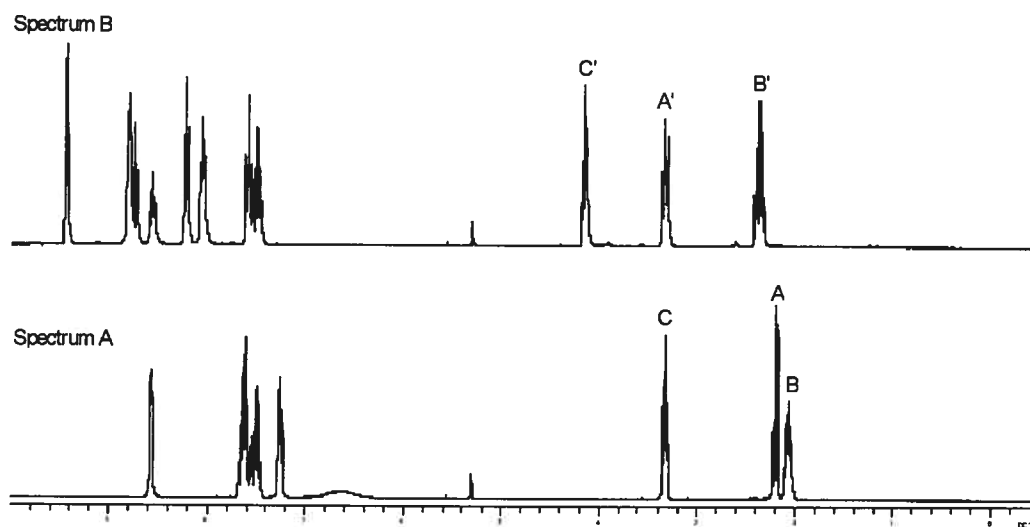
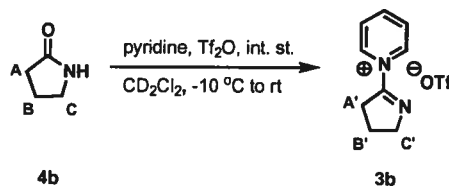
$^{19}\text{F}$  NMR of the reaction of 2-azetidinone **4a** with triflic anhydride in the presence of pyridine. Spectrum A: 2-azetidinone **4a** + pyridine +  $\alpha,\alpha,\alpha$ -trifluorotoluene (-63.9 ppm) in  $\text{CD}_2\text{Cl}_2$ . Spectrum B: 3 hours after addition of triflic anhydride.



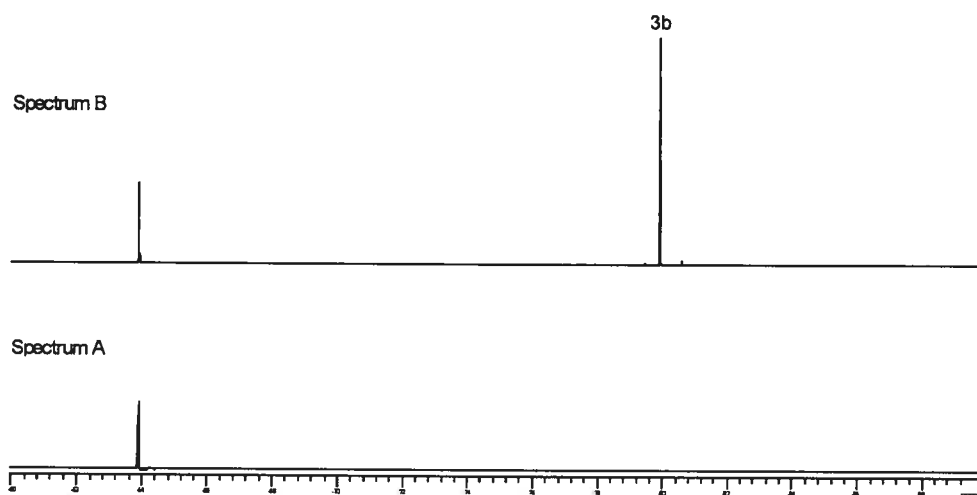
**Reaction of 2-pyrrolidone 4b with triflic anhydride in the presence of pyridine (Table 4.1, entry 2).** To a dry 5 mL round-bottomed flask purged with argon was added 2-pyrrolidone (17.0 mg, 0.2 mmol), pyridine (40  $\mu$ L, 0.5 mmol) and  $\alpha,\alpha,\alpha$ -trifluorotoluene (24  $\mu$ L, 0.2 mmol). Dichloromethane- $d_2$  (1.0 g) was added and the mixture was cooled to -10  $^{\circ}$ C ( $^1$ H NMR and  $^{19}$ F NMR reference spectra of an identical initial mixture were taken in a separate NMR tube). Triflic anhydride (40  $\mu$ L, 0.24 mmol) was slowly added. The mixture was allowed to warm up to room temperature for 3 hours after which an aliquot was transferred to a NMR tube to take a  $^1$ H NMR and  $^{19}$ F NMR spectra of the dark orange solution. They showed complete consumption of the starting material and single formation of the corresponding pyridinium triflate **3b**.

**1-(3,4-dihydro-2H-pyrrol-5-yl)pyridinium trifluoromethanesulfonate (3b).** 2-pyrrolidone (213 mg, 2.5 mmol) and pyridine (505  $\mu$ L, 6.25 mmol) were dissolved in dichloromethane (12.5 mL) and the mixture was cooled to -10  $^{\circ}$ C. Triflic anhydride (505  $\mu$ L, 3.0 mmol) was slowly added, and the mixture was stirred at -10  $^{\circ}$ C for 30 minutes before warmed up to room temperature and stirred for 2 hours. The mixture was quenched with a solution of  $K_2CO_3$  (518 mg, 3.75 mmol) in 1 mL of water and stirred vigorously for 5 minutes. The resulting mixture was dried with  $Na_2SO_4$ , filtered and concentrated under reduced pressure. The crude pyridinium salt was purified by flash chromatography using MeOH/ $CH_2Cl_2$  to afford the corresponding pyridinium salt **3b** (662 mg, 89%) as a dark beige solid;  $R_f$  0.16 (10% MeOH/ $CH_2Cl_2$ ); mp 76-78  $^{\circ}$ C;  $^1$ H NMR (300 MHz,  $(CD_3)_2CO$ )  $\delta$  9.66 (d,  $J$  = 5.6 Hz, 2H, *o*-ArH), 8.98 (t,  $J$  = 7.8 Hz, 1H, *p*-ArH), 8.40 (t,  $J$  = 7.1 Hz, 2H, *m*-ArH), 4.20 (ddt,  $J$  = 7.3, 3.0, 2.3 Hz, 2H,  $CH_2N=C$ ), 3.49 (ddt,  $J$  = 8.3, 2.3, 2.3 Hz, 2H,  $CH_2C(=N)N$ ), 2.42 (qn,  $J$  = 7.6 Hz, 2H,  $CH_2(CH_2)_2$ );  $^{13}C$  NMR (100 MHz,  $(CD_3)_2CO$ )  $\delta$  165.8 C, 150.9 CH, 142.8 CH, 129.0 3xCH, 122.1 (q,  $J_{C-F}$  = 321.3 Hz), 59.6  $CH_2$ , 32.4  $CH_2$ , 24.2  $CH_2$ ;  $^{19}F$  NMR (282 MHz,  $(CD_3)_2CO$ )  $\delta$  -79.7; FTIR (film) 3067, 1672, 1623, 1477, 1257, 1224, 1151, 1028  $cm^{-1}$ ; LRMS (APCI) calcd for  $C_9H_{11}N_2$  (pyridinium) $^+$ : 147.1, found 147.3.

$^1\text{H}$  NMR of the reaction of 2-pyrrolidone **4b** with triflic anhydride in the presence of pyridine. Spectrum A: 2-pyrrolidone **4b** + pyridine +  $\alpha,\alpha,\alpha$ -trifluorotoluene in  $\text{CD}_2\text{Cl}_2$ . Spectrum B: 3 hours after addition of triflic anhydride.



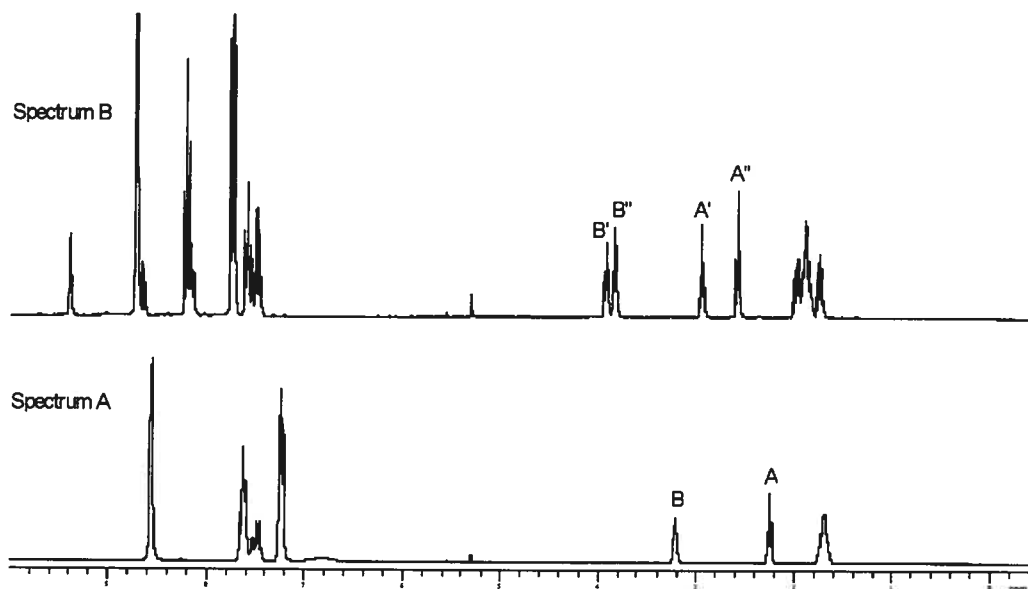
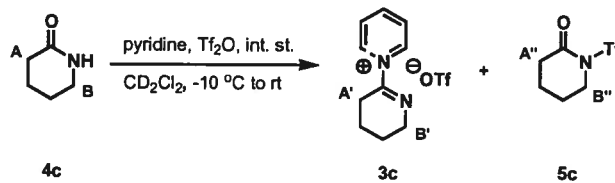
$^{19}\text{F}$  NMR of the reaction of 2-pyrrolidone **4b** with triflic anhydride in the presence of pyridine. Spectrum A: 2-pyrrolidone **4b** + pyridine +  $\alpha,\alpha,\alpha$ -trifluorotoluene (-63.9 ppm) in  $\text{CD}_2\text{Cl}_2$ . Spectrum B: 3 hours after addition of triflic anhydride.



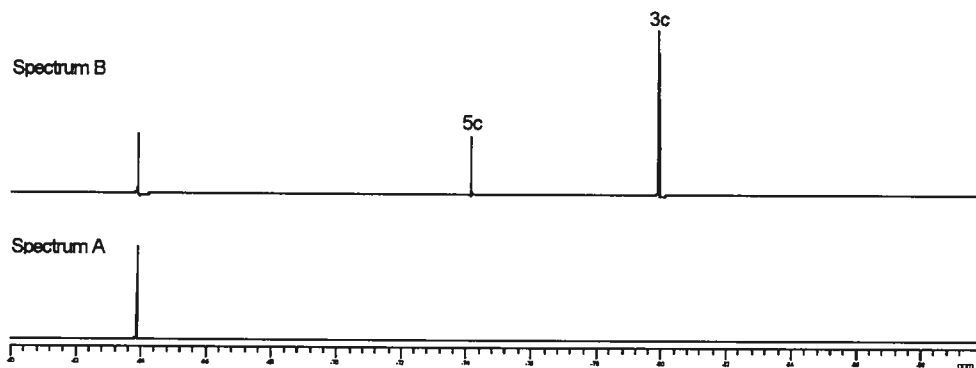
**Reaction of  $\delta$ -valerolactam 4c with triflic anhydride in the presence of pyridine (Table 4.1, entry 3).** To a dry 5 mL round-bottomed flask purged with argon was added  $\delta$ -valerolactam (19.8 mg, 0.2 mmol), pyridine (40  $\mu$ L, 0.5 mmol) and  $\alpha,\alpha,\alpha$ -trifluorotoluene (24  $\mu$ L, 0.2 mmol). Dichloromethane- $d_2$  (1.0 g) was added and the mixture was cooled to -10  $^{\circ}$ C ( $^1$ H NMR and  $^{19}$ F NMR reference spectra of an identical initial mixture were taken in a separate NMR tube). Triflic anhydride (40  $\mu$ L, 0.24 mmol) was slowly added. The mixture was allowed to warm up to room temperature for 3 hours after which an aliquot was transferred to a NMR tube to take a  $^1$ H NMR and  $^{19}$ F NMR spectra of the yellow solution. They showed complete consumption of the starting material and formation of the corresponding pyridinium triflate 3c and *N*-triflation adduct 5c in a ratio of 45 : 55 (3c : 5c) determined by  $^1$ H NMR.

**Procedure for the isolation of 1-[(trifluoromethyl)sulfonyl]piperidin-2-one (5c).**  $\delta$ -valerolactam (59.5 mg, 0.6 mmol) and pyridine (122  $\mu$ L, 1.5 mmol) were dissolved in dichloromethane (3.0 mL) and the mixture was cooled to -10  $^{\circ}$ C. Triflic anhydride (122  $\mu$ L, 0.72 mmol) was slowly added, and the mixture was stirred at -10  $^{\circ}$ C for 30 minutes before warmed up to room temperature and stirred for 2 hours. The mixture was quenched with water. The mixture was then transferred to an extraction funnel with dichloromethane and the organic phase was removed. The aqueous phase was extracted with dichloromethane (2 X 10 mL), the combined organic phases dried with  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , filtered and concentrated under reduced pressure. The crude mixture was purified by flash chromatography using EtOAc/hexanes to afford the corresponding *N*-triflation adduct 5c (61 mg, 44%) as a colorless oil;  $R_f$  0.27 (30% EtOAc/hexanes);  $^1$ H NMR (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  3.90-3.87 (m, 2H,  $\text{CH}_2\text{NTf}$ ), 2.64 (t,  $J = 6.5$  Hz, 2H,  $\text{CH}_2\text{C=O}$ ), 1.98-1.90 (m, 4H,  $2\times\text{CH}_2$ );  $^{13}\text{C}$  NMR (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  170.5 C, 119.7 (q,  $J_{\text{C-F}} = 324.5$  Hz), 49.3  $\text{CH}_2$ , 34.6  $\text{CH}_2$ , 23.1  $\text{CH}_2$ , 20.2  $\text{CH}_2$ ;  $^{19}\text{F}$  NMR (282 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  -73.7; FTIR (film) 2918, 1738, 1401, 1200, 1134, 1015, 631  $\text{cm}^{-1}$ ; HRMS (ES) calcd for  $\text{C}_6\text{H}_8\text{F}_3\text{NO}_3\text{S}$  ( $\text{M}+\text{H}$ ) $^+$ : 232.0177, found 232.0258.

$^1\text{H}$  NMR of the reaction of  $\delta$ -valerolactam **4c** with triflic anhydride in the presence of pyridine. Spectrum A:  $\delta$ -valerolactam **4c** + pyridine +  $\alpha,\alpha,\alpha$ -trifluorotoluene in  $\text{CD}_2\text{Cl}_2$ . Spectrum B: 3 hours after addition of triflic anhydride.



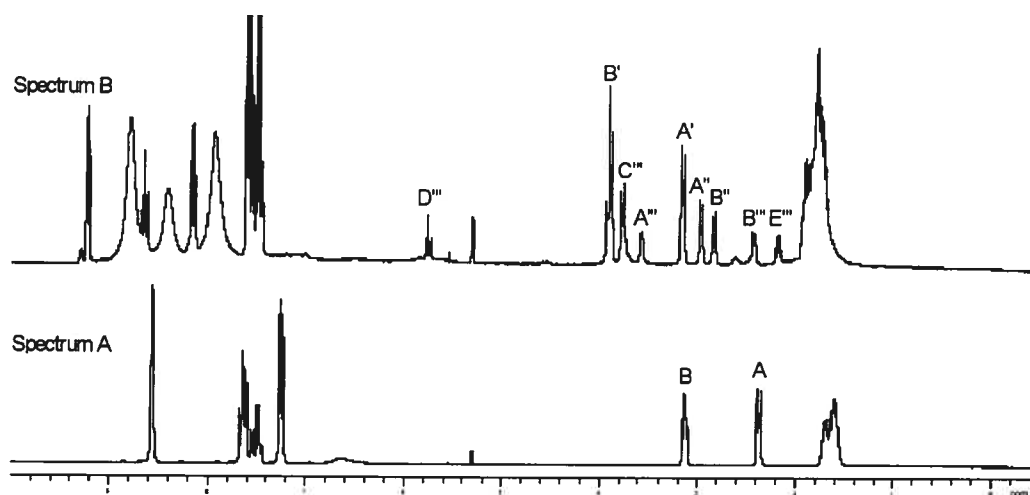
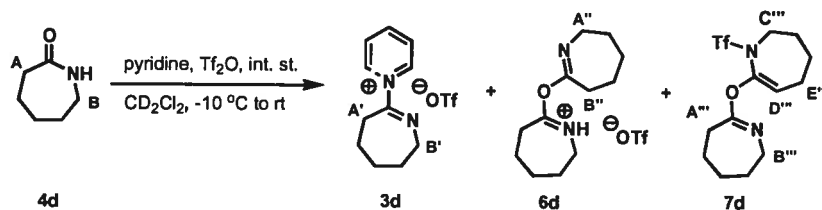
$^{19}\text{F}$  NMR of the reaction of  $\delta$ -valerolactam **4c** with triflic anhydride in the presence of pyridine. Spectrum A:  $\delta$ -valerolactam **4c** + pyridine +  $\alpha,\alpha,\alpha$ -trifluorotoluene ( $-63.9$  ppm) in  $\text{CD}_2\text{Cl}_2$ . Spectrum B: 3 hours after addition of triflic anhydride.



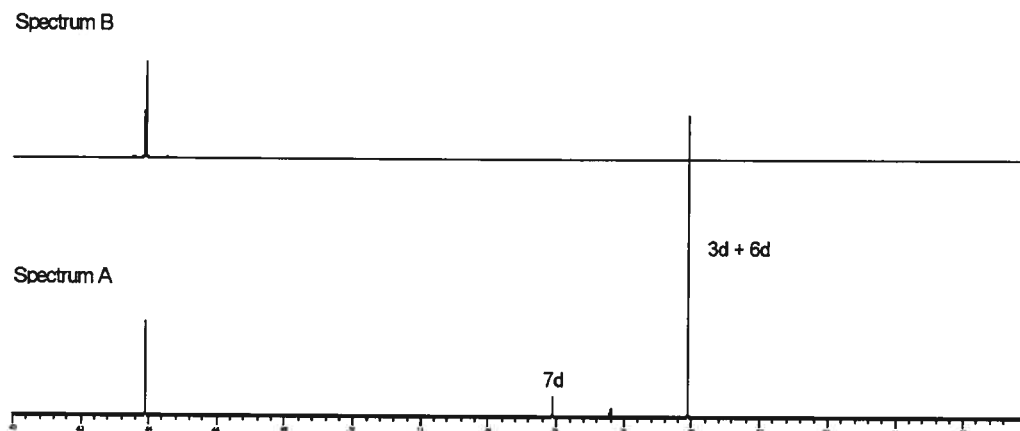
**Reaction of  $\epsilon$ -caprolactam 4d with triflic anhydride in the presence of pyridine (Table 4.1, entry 4).** To a dry 5 mL round-bottomed flask purged with argon was added  $\epsilon$ -caprolactam (22.6 mg, 0.2 mmol), pyridine (40  $\mu$ L, 0.5 mmol) and  $\alpha,\alpha,\alpha$ -trifluorotoluene (24  $\mu$ L, 0.2 mmol). Dichloromethane- $d_2$  (1.0 g) was added and the mixture was cooled to -10  $^{\circ}$ C ( $^1$ H NMR and  $^{19}$ F NMR reference spectra of an identical initial mixture were taken in a separate NMR tube). Triflic anhydride (40  $\mu$ L, 0.24 mmol) was slowly added. The mixture was allowed to warm up to room temperature for 3 hours after which an aliquot was transferred to a NMR tube to take a  $^1$ H NMR and  $^{19}$ F NMR spectra of the yellow solution. They showed complete consumption of the starting material and formation of the corresponding pyridinium triflate 3d, dimer 7d (characterized in next experiment, see below) as well as another dimer form 6d.<sup>25</sup> The ratio of 3d : 6d : 7d was 53 : 29 : 18, determined by  $^1$ H NMR.

**Procedure for the isolation of 7-(3,4,5,6-tetrahydro-2H-azepin-7-yloxy)-1-[(trifluoromethyl)sulfonyl]-2,3,4,5-tetrahydro-1H-azepine (7d).**  $\epsilon$ -caprolactam (226 mg, 2.0 mmol) and pyridine (404  $\mu$ L, 5.0 mmol) were dissolved in dichloromethane (10 mL) and the mixture was cooled to -10  $^{\circ}$ C. Triflic anhydride (404  $\mu$ L, 2.4 mmol) was slowly added. The reaction was left to warm up to room temperature and was stirred for 3 hours. The mixture was quenched with water. The mixture was then transferred to an extraction funnel with dichloromethane and the organic phase was removed. The aqueous phase was extracted with dichloromethane (2 X 20 mL), the combined organic phases dried with  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , filtered and concentrated under reduced pressure. The crude mixture was purified by flash chromatography using EtOAc/hexanes to afford the corresponding dimer adduct 7d (58 mg, 34%) as a white solid;  $R_f$  0.60 (50% EtOAc/hexanes); mp 61-64  $^{\circ}$ C;  $^1$ H NMR (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  5.74 (t,  $J$  = 6.9 Hz, 1H,  $\text{CH}=\text{C}_{\text{quat}}$ ), 3.85-3.75 (m, 2H,  $\text{CH}_2\text{N-Tf}$ ), 3.67-3.60 (m, 2H,  $\text{CH}_2\text{C(=N)OR}$ ), 2.52-2.45 (m, 2H,  $\text{CH}_2\text{N=C}$ ), 2.22 (td,  $J$  = 6.8, 5.0 Hz, 2H,  $\text{CH}_2\text{CH=C}$ ), 1.90-1.57 (m, 10H,  $5 \times \text{CH}_2$ );  $^{13}\text{C}$  NMR (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  177.0 C, 143.0 C, 123.7 CH, 119.8 (q,  $J_{\text{C-F}}$  = 323.1 Hz), 54.7  $\text{CH}_2$ , 51.8  $\text{CH}_2$ , 37.5  $\text{CH}_2$ , 30.8  $\text{CH}_2$ , 30.0  $\text{CH}_2$ , 29.2  $\text{CH}_2$ , 25.6  $\text{CH}_2$ , 23.6  $\text{CH}_2$ , 23.0  $\text{CH}_2$ ;  $^{19}\text{F}$  NMR (282 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  -77.4; FTIR (film) 2933, 2858, 1661, 1386, 1210, 1133, 1058, 959  $\text{cm}^{-1}$ ; LRMS (APCI) calcd for  $\text{C}_{13}\text{H}_{19}\text{F}_3\text{N}_2\text{O}_3\text{S}$  ( $\text{M} + \text{H}$ )<sup>+</sup>: 341.1, found 341.2.

$^1\text{H}$  NMR of the reaction of  $\epsilon$ -caprolactam **4d** with triflic anhydride in the presence of pyridine. Spectrum A:  $\epsilon$ -caprolactam **4d** + pyridine +  $\alpha,\alpha,\alpha$ -trifluorotoluene in  $\text{CD}_2\text{Cl}_2$ . Spectrum B: 3 hours after addition of triflic anhydride.



$^{19}\text{F}$  NMR of the reaction of  $\epsilon$ -caprolactam **4d** with triflic anhydride in the presence of pyridine. Spectrum A:  $\epsilon$ -caprolactam **4d** + pyridine +  $\alpha,\alpha,\alpha$ -trifluorotoluene ( $-63.9\text{ ppm}$ ) in  $\text{CD}_2\text{Cl}_2$ . Spectrum B: 3 hours after addition of triflic anhydride.



**General procedure for the synthesis of 1,2-dihydropyridines (8).** To a solution of 2-pyrrolidone (1.0 mmol) in dichloromethane (5 mL) was added pyridine (2.5 mmol) and the solution was cooled to  $-10\text{ }^{\circ}\text{C}$ . Triflic anhydride (200  $\mu\text{L}$ , 1.2 mmol) was then slowly added. The reaction was left to warm up to room temperature and was then stirred for 3 hours. The solution was cooled to  $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$  and a solution of the Grignard reagent in ether (3.0 mmol) or diethylzinc (3.0 mmol)<sup>26</sup> was added while maintaining the internal temperature below  $-70\text{ }^{\circ}\text{C}$ .<sup>27</sup> After complete conversion, as indicated by TLC (between 2-3 hours), the mixture was quenched with a saturated aqueous solution of  $\text{NaHCO}_3$  and left to warm up to room temperature. The mixture was then transferred to an extraction funnel with dichloromethane and the organic phase was removed. The aqueous phase was extracted with dichloromethane (2 X 10 mL), the combined organic phases dried with  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , filtered and concentrated under reduced pressure. The crude 1,2-dihydropyridine was purified by flash chromatography using EtOAc/hexanes (on silica gel pretreated with 1%  $\text{Et}_3\text{N}$ ).

**1-(3,4-dihydro-2H-pyrrol-5-yl)-2-methyl-1,2-dihydropyridine (8a).** Isolated as a colorless oil;  $R_f$  0.18 (10% MeOH/ $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ );  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  6.29 (d,  $J = 7.4$  Hz, 1H, =CHN), 5.81 (dd,  $J = 9.5, 5.4$  Hz, 1H, CH=CHCHMe), 5.41 (dddd,  $J = 9.5, 5.8, 1.1, 1.1$  Hz, 1H, =CHCHMe), 5.09-5.01 (m, 2H, CH=CHN + MeCHN), 3.82-3.73 (m, 1H,  $\text{CH}_2\text{N}=\text{C}$ ), 3.69-3.60 (m, 1H,  $\text{CH}_2\text{N}=\text{C}$ ), 2.58-2.52 (m, 2H,  $\text{CH}_2\text{C}(=\text{N})\text{N}$ ), 2.05-1.88 (m, 2H,  $\text{CH}_2(\text{CH}_2)_2$ ), 1.12 (d,  $J = 6.4$  Hz, 3H,  $\text{CH}_3$ );  $^{13}\text{C}$  NMR (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  164.6 C, 127.0 CH, 122.2 CH, 120.6 CH, 102.1 CH, 56.6  $\text{CH}_2$ , 49.6 CH, 31.1  $\text{CH}_2$ , 23.0  $\text{CH}_2$ , 18.1  $\text{CH}_3$ ; FTIR (film) 3043, 2962, 2859, 1613, 1567, 1393, 1276, 1017, 703, 635  $\text{cm}^{-1}$ ; LRMS (APCI) calcd for  $\text{C}_{10}\text{H}_{15}\text{N}_2$   $[\text{M} + \text{H}]^+$ : 163.1, found 163.2.

**1-(3,4-dihydro-2H-pyrrol-5-yl)-2-ethyl-1,2-dihydropyridine (8b).** Isolated as a colorless oil;  $R_f$  0.18 (10% MeOH/ $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ );  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  6.35 (d,  $J = 7.2$  Hz, 1H, =CHN), 5.88 (dd,  $J = 9.6, 5.4$  Hz, 1H, CH=CHCHEt), 5.45 (dd,  $J = 9.5, 5.8$  Hz, 1H, =CHCHEt), 5.03 (ddd,  $J = 6.8, 5.4, 0.9$  Hz, 1H, CH=CHN), 4.93 (br s, 1H, EtCHN), 3.82-3.73 (m, 1H,  $\text{CH}_2\text{N}=\text{C}$ ), 3.69-3.60 (m, 1H,  $\text{CH}_2\text{N}=\text{C}$ ), 2.59-2.53 (m, 2H,  $\text{CH}_2\text{C}(=\text{N})\text{N}$ ),



2.05-1.87 (m, 2H,  $\text{CH}_2(\text{CH}_2)_2$ ), 1.80-1.68 (m, 1H,  $\text{CH}_2\text{CH}_3$ ), 1.44 (dq,  $J = 12.3, 7.6, 4.7$  Hz, 1H,  $\text{CH}_2\text{CH}_3$ ), 0.86 (t,  $J = 7.5$  Hz, 3H,  $\text{CH}_3$ );  $^{13}\text{C}$  NMR (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  164.9 C, 128.0 CH, 121.6 CH, 120.2 CH, 102.5 CH, 57.0  $\text{CH}_2$ , 54.6 CH, 31.1  $\text{CH}_2$ , 25.9  $\text{CH}_2$ , 23.0  $\text{CH}_2$ , 8.3  $\text{CH}_3$ ; FTIR (film) 3043, 2961, 2859, 1615, 1566, 1396, 1275, 984, 716, 630  $\text{cm}^{-1}$ ; LRMS (APCI) calcd for  $\text{C}_{11}\text{H}_{17}\text{N}_2$   $[\text{M} + \text{H}]^+$ : 177.1, found 177.2.

**1-(3,4-dihydro-2H-pyrrol-5-yl)-2-phenyl-1,2-dihydropyridine (8c).** Isolated as an orange oil;  $R_f$  0.19 (10% MeOH/ $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ );  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7.45 (d,  $J = 7.0$  Hz, 2H, *Ar*), 7.31 (t,  $J = 7.4$  Hz, 2H, *Ar*), 7.24 (m, 1H, *Ar*), 6.61 (br d,  $J = 7.3$  Hz, 1H, =CHN), 6.18 (br d,  $J = 5.5$  Hz, 1H, *Ar*CHN), 5.99 (ddt,  $J = 9.5, 5.5, 0.5$  Hz, 1H,  $\text{CH}=\text{CHCHAr}$ ), 5.66 (ddt,  $J = 9.5, 6.0, 1.2$  Hz, 1H, =CHCHAr), 5.16 (ddd,  $J = 7.5, 5.5, 1.2$  Hz, 1H,  $\text{CH}=\text{CHN}$ ), 3.79 (m, 1H,  $\text{CH}_2\text{N}=\text{C}$ ), 3.69 (m, 1H,  $\text{CH}_2\text{N}=\text{C}$ ), 2.62 (m, 2H,  $\text{CH}_2\text{C}(=\text{N})\text{N}$ ), 1.98 (qn,  $J = 7.4$  Hz,  $\text{CH}_2(\text{CH}_2)_2$ );  $^{13}\text{C}$  NMR (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  165.2 C, 142.7 C, 128.5 3xCH, 127.4 CH, 126.4 2xCH, 121.1 CH, 121.0 CH, 102.4 CH, 57.0 CH, 56.9  $\text{CH}_2$ , 31.5  $\text{CH}_2$ , 23.2  $\text{CH}_2$ ; FTIR (film) 3029, 2920, 2859, 1616, 1566, 1388, 1271, 993  $\text{cm}^{-1}$ ; LRMS (APCI) calcd for  $\text{C}_{15}\text{H}_{16}\text{N}_2$   $(\text{M} + \text{H})^+$ : 225.1, found 225.2.

**1-(3,4-dihydro-2H-pyrrol-5-yl)-2-vinyl-1,2-dihydropyridine (8d).** Isolated as an orange oil;  $R_f$  0.19 (10% MeOH/ $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ );  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  6.38 (br d,  $J = 7.0$  Hz, 1H, =CHN), 5.87 (d,  $J = 9.3, 5.5$  Hz, 1H,  $\text{CH}=\text{CHCH}(\text{vinyl})$ ), 5.76 (ddd,  $J = 15.4, 10.6, 4.7$  Hz, 1H,  $\text{CH}=\text{CH}_2$ ), 5.38 (m, 2H, (=CH) $_2$ CHN + =CHCH(vinyl)), 5.00 (m, 3H,  $\text{CH}_2=\text{CH} + \text{CH}=\text{CHN}$ ), 3.73 (m, 1H,  $\text{CH}_2\text{N}=\text{C}$ ), 3.60 (m, 1H,  $\text{CH}_2\text{N}=\text{C}$ ), 2.54 (t,  $J = 8.2$  Hz, 2H,  $\text{CH}_2\text{C}(=\text{N})\text{N}$ ), 1.92 (m, 2H,  $\text{CH}_2(\text{CH}_2)_2$ );  $^{13}\text{C}$  NMR (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  164.7 C, 134.4 CH, 127.4 CH, 122.0 CH, 118.4 CH, 114.1  $\text{CH}_2$ , 102.4 CH, 56.7  $\text{CH}_2$ , 54.8 CH, 31.0  $\text{CH}_2$ , 23.1  $\text{CH}_2$ ; FTIR (film) 3045, 2947, 2859, 1615, 1565, 1391, 1374, 1263, 993  $\text{cm}^{-1}$ ; LRMS (APCI) calcd for  $\text{C}_{11}\text{H}_{14}\text{N}_2$   $(\text{M} + \text{H})^+$ : 175.1, found 175.2.

**2-allyl-1-(3,4-dihydro-2H-pyrrol-5-yl)-1,2-dihydropyridine (8e)** Isolated as a yellow oil;  $R_f$  0.21 (10% MeOH/ $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ );  $^1\text{H}$  NMR (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  6.38 (br d,  $J = 7.2$  Hz, 1H, =CHN), 5.92 (dd,  $J = 9.5, 5.4$  Hz, 1H,  $\text{CH}=\text{CHCH}(\text{allyl})$ ), 5.87 (m, 1H,  $\text{CH}=\text{CH}_2$ ), 5.47

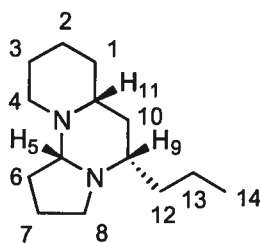
(dd,  $J = 9.5, 5.8$  Hz, 1H, =CHCH(allyl)), 5.05 (m, 4H, CH=CHN + (allyl)CHN) + CH<sub>2</sub>=CH), 3.81 (m, 1H, CH<sub>2</sub>N=C), 3.69 (m, 1H, CH<sub>2</sub>N=C), 2.59 (m, 2H, CH<sub>2</sub>C(=N)N), 2.48 (m, 1H, CH<sub>2</sub>CH=CH<sub>2</sub>), 2.25 (m, 1H, CH<sub>2</sub>CH=CH<sub>2</sub>), 1.98 (m, 2H, CH<sub>2</sub>(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>); <sup>13</sup>C NMR (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 165.1 C, 134.1 CH, 128.1 CH, 122.0 CH, 120.5 CH, 117.5 CH<sub>2</sub>, 103.0 CH, 57.0 CH<sub>2</sub>, 53.3 CH, 37.9 CH<sub>2</sub>, 31.4 CH<sub>2</sub>, 23.3 CH<sub>2</sub>; FTIR (film) 3074, 3045, 2923, 2858, 1615, 1567, 1436, 1395, 1380, 1284, 992 cm<sup>-1</sup>; LRMS (APCI) calcd for C<sub>12</sub>H<sub>16</sub>N<sub>2</sub> (M + H)<sup>+</sup>: 189.1, found 189.2.

**Procedure for the synthesis of dihydropyridine intermediate (10)** : To a solution of diisopropylamine (420 μL, 3.0 mmol) in diethyl ether (3 mL) at -78 °C was added quickly *n*-butyllithium (1.96 mL, 3.0 mmol, 1.56 M in hexanes). Reaction was allowed to warm up to 0 °C for 10 minutes before cooling back to -78 °C. At this point, a solution of 2-pentanone (320 μL, 3.0 mmol) in THF (2 mL) was added dropwise through a syringe to the solution of LDA freshly made. The mixture was allowed to stir for 20 minutes. The resulting lithium enolate was cannulated dropwise into a solution of pyridinium salt **3b** at -78 °C (prepared from 85 mg (1.0 mmol) of 2-pyrrolidone according to the normal procedure; see above). The resulting yellow solution was allowed to stir for 3 hours at -78 °C. The mixture was then quenched with a saturated aqueous solution of NaHCO<sub>3</sub> and left to warm up to room temperature. The mixture was then transferred to an extraction funnel with dichloromethane and the organic phase was removed. The aqueous phase was extracted with dichloromethane (2 X 10 mL), the combined organic phases dried with Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, filtered and concentrated under reduced pressure. The crude mixture was purified by flash chromatography using firstly EtOAc/hexanes (on silica gel pretreated with 1% Et<sub>3</sub>N) followed by MeOH/CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>. We were able to recuperate first a mixture of **11** and another unknown 1,4-dihydropyridine<sup>28</sup> with a yield of 39% by internal standard.<sup>29</sup> Then, we isolated a mixture of 2 different 1,2-dihydropyridines (possibly a mixture of 2 diastereomers of **10**) with a yield of 42% by internal standard.<sup>29</sup>

**1-[1-(3,4-dihydro-2H-pyrrol-5-yl)-1,4-dihydropyridin-4-yl]pentan-2-one (11)**: Isolated as a yellow oil; R<sub>f</sub> 0.29 (10% MeOH/CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>); <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 6.67 (br d,  $J$

= 6.7 Hz, 2H, =CHN x2), 4.75 (m, 2H, CH=CHN x2), 3.75 (t,  $J = 7.1$  Hz, 2H, CH<sub>2</sub>N=C), 3.51 (m, 1H, CHCH<sub>2</sub>CO), 2.59 (t,  $J = 7.7$  Hz, 2H, CH<sub>2</sub>C(=N)N), 2.51 (d,  $J = 6.9$  Hz, 2H, CHCH<sub>2</sub>CO), 2.35 (t,  $J = 7.3$  Hz, 2H, CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CO), 2.02 (qn,  $J = 7.2$  Hz, 2H, CH<sub>2</sub>(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>), 1.60 (sx,  $J = 7.4$  Hz, 2H, CH<sub>3</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>), 0.90 (t,  $J = 7.4$  Hz, 3H, CH<sub>3</sub>CH<sub>2</sub>); <sup>13</sup>C NMR (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 209.7 C, 162.5 C, 125.1 2xCH, 107.5 2xCH, 56.9 CH<sub>2</sub>, 52.4 CH<sub>2</sub>, 45.8 CH<sub>2</sub>, 31.2 CH<sub>2</sub>, 29.1 CH, 23.3 CH<sub>2</sub>, 17.4 CH<sub>2</sub>, 13.9 CH<sub>3</sub>; FTIR (film) 2951, 2870, 1707, 1686, 1634, 1610, 1428, 1384, 1321, 1207, 964 cm<sup>-1</sup>; LRMS (APCI) calcd for C<sub>14</sub>H<sub>20</sub>N<sub>2</sub>O (M + H)<sup>+</sup>: 233.2, found 233.3.

**Procedure for the synthesis of (±)-tetraponerine T4.** To a solution containing dihydropyridine intermediate **10** (0.42 mmol based on internal standard) in ethanol (3 mL) was added the palladium catalyst (74 mg of 20 wt. % Pd(OH)<sub>2</sub>, ≤ 50% water content). The mixture was purged three times under hydrogen atmosphere and was left to stir for 12 hours at room temperature. After this period, the reaction mixture was filtered through celite and concentrated under reduced pressure. The crude mixture was then dissolved in THF (3 mL). 4Å MS (75 mg) was added and the mixture was stirred for 1 hour before cooling it to 0 °C. A suspension of LiAlH<sub>4</sub> (95 mg, 2.5 mmol) in THF (2.5 mL) was added dropwise to the mixture at 0 °C. The mixture was kept at 0 °C for 5 minutes and was allowed to warm up to room temperature for 9 hours. The mixture was then quenched at 0 °C by adding dropwise a saturated aqueous solution of Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>. The mixture was allowed to stir at 0 °C for 10 minutes and was then filtered off through celite. The filtrate was evaporated under reduce pressure. The crude mixture was purified by flash chromatography using MeOH/CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> to afford (±)-tetraponerine T4 (84 mg, 38% overall yield from 2-pyrrolidone).



Isolated as a colorless oil;  $R_f$  0.31 (10% MeOH/CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>); <sup>1</sup>H NMR (300 MHz, C<sub>6</sub>D<sub>6</sub>) δ 3.12 (ddd,  $J$  = 8.0, 8.0, 3.0 Hz, 1H, CH<sub>2(8)</sub>), 2.82 (ddd,  $J$  = 9.8, 2.3, 2.3 Hz, 1H, CH<sub>2(4)</sub>), 2.29 (dd,  $J$  = 8.0, 6.0 Hz, 1H, CH<sub>(5)</sub>), 2.15-2.06 (m, 1H, CH<sub>(9)</sub>), 2.02 (q,  $J$  = 8.0 Hz, 1H, CH<sub>2(8)</sub>), 1.76-1.15 (m, 18H, CH<sub>2(1,2,3,4,6,7,10,11,12,13)</sub>), 0.89 (t,  $J$  = 7.0 Hz, 3H, CH<sub>3(14)</sub>); <sup>13</sup>C NMR (75 MHz, C<sub>6</sub>D<sub>6</sub>) δ 85.5 CH, 62.7 CH, 60.9 CH, 51.4 CH<sub>2</sub>, 48.8 CH<sub>2</sub>, 37.6 CH<sub>2</sub>, 36.8 CH<sub>2</sub>, 32.8 CH<sub>2</sub>, 29.5 CH<sub>2</sub>, 26.0 CH<sub>2</sub>, 24.9 CH<sub>2</sub>, 20.2 CH<sub>2</sub>, 18.7 CH<sub>2</sub>, 14.8 CH<sub>3</sub>; FTIR (film) 2932, 2871, 2789, 1645, 1453, 1378, 1262, 1153, 1030 cm<sup>-1</sup>; LRMS (APCI) calcd for C<sub>14</sub>H<sub>26</sub>N<sub>2</sub> (M + H)<sup>+</sup>: 223.2, found 223.2.

#### 4.6. References

- 
- <sup>1</sup> a) Merlin, P.; Braekman, J. C.; Dalozze, D.; Pasteels, J. M. *J. Chem. Ecol.* **1988**, *14*, 517-527. b) Braekman, J. C.; Dalozze, D.; Pasteels, J. M.; Vanhecke, P.; Declercq, J. P.; Sinnwell, V.; Franke, W. *Z. Naturforsch.* **1987**, *42c*, 627-630.
- <sup>2</sup> a) Kim, J. T.; Butt, J.; Gevorgyan, V. *J. Org. Chem.* **2004**, *69*, 5638-5645. b) Kim, J. T.; Gevorgyan, V. *Org. Lett.* **2002**, *4*, 4697-4699. c) Takahata, H.; Kubota, M.; Ikota, N. *J. Org. Chem.* **1999**, *64*, 8594-8501. d) Barluenga, J.; Tomás, M.; Kouznetsov, V.; Rubio, E. *J. Org. Chem.* **1994**, *59*, 3699-3700. e) Merlin, P.; Braekman, J. C.; Dalozze, D. *Tetrahedron* **1991**, *47*, 3805-3816. f) Jones, T. H. *Tetrahedron Lett.* **1990**, *31*, 4543-4544. g) Jones, T. H. *Tetrahedron Lett.* **1990**, *31*, 1538-1541. h) Merlin, P.; Braekman, J. C.; Dalozze, D. *Tetrahedron Lett.* **1988**, *29*, 3805-3816.
- <sup>3</sup> a) Stragies, R.; Blechert, S. *J. Am. Chem. Soc.* **2000**, *122*, 9584-9591. b) Plehiers, M.; Heilporn, S.; Ekelmans, D.; Leclercq, S.; Sangermano, M.; Braekman, J. C.; Dalozze, D. *Can. J. Chem.* **2000**, *78*, 1030-1034. c) Yue, C.; Gauthier, I.; Royer, J.; Husson, H.-P. *J. Org. Chem.* **1996**, *61*, 4949-4954. d) Devijver, C.; Macours, P.; Braekman, J. C.; Dalozze, D.; Pasteels, J. M. *Tetrahedron* **1995**, *51*, 10913-10922. e) Macours, P.; Braekman, J. C.; Dalozze, D. *Tetrahedron* **1995**, *51*, 1415-1428. f) Yue, C. Y.; Royer, J.; Husson, H.-P. *J. Org. Chem.* **1990**, *55*, 1140-1141.

- 
- 4 a) Comins, D. L.; Brown, J. D. *Tetrahedron Lett.* **1986**, *27*, 2219-2222. b) Courtois, G.; Al-arnaout, A.; Migintac, L. *Tetrahedron Lett.* **1985**, *26*, 1027-1030. c) Comins, D. L.; Brown, J. D. *Tetrahedron Lett.* **1984**, *25*, 3297-3300. See also for addition of silyl enol ethers : d) Akiba, K.; Nishihara, Y.; Wada, M. *Tetrahedron Lett.* **1985**, *26*, 3267-3270. e) Wada, M.; Nishihara, Y.; Akiba, K. *Tetrahedron Lett.* **1982**, *23*, 429-432.
- 5 a) Kuethe, J. T.; Comins, D. L. *J. Org. Chem.* **2004**, *69*, 5219-5231. b) Kuethe, J. T.; Comins, D. L. *Org. Lett.* **2000**, *2*, 855-857. c) Comins, D. L.; Kuethe, J. T.; Hong, H.; Lakner, F. J.; Concolino, T. E.; Rheingold, A. L. *J. Am. Chem. Soc.* **1999**, *121*, 2651-2652. d) Comins, D. L.; Hong, H. *J. Am. Chem. Soc.* **1993**, *115*, 8851-8852. e) Comins, D. L.; Hong, H. *J. Org. Chem.* **1993**, *58*, 5035-5036.
- 6 Charette, A. B.; Grenon, M. *Can. J. Chem.* **2001**, *79*, 1694-1703.
- 7 a) Barbaro, G.; Battaglia, A.; Bruno, C.; Giorgianni, P.; Guerrini, A. *J. Org. Chem.* **1996**, *61*, 8480-8488. b) Falmagne, J. B.; Escudero, J.; Taleb-Saharaoui, S.; Ghosez, L. *Angew. Chem., Int. Ed.* **1981**, *20*, 879-880.
- 8 a) Sisti, N. J.; Zeller, E.; Grierson, D. S.; Fowler, F. W. *J. Org. Chem.* **1997**, *62*, 2093-2097. b) Thomas, E. W. *Synthesis* **1993**, 767-768. c) Sisti, N. J.; Fowler, F. W.; Grierson, D. S. *Synlett* **1991**, 816-818.
- 9 a) Thioamides, see: Charette, A. B.; Grenon, M. *J. Org. Chem.* **2003**, *68*, 5792-5794. b) Charette, A. B.; Chua, P. *Tetrahedron Lett.* **1998**, *39*, 245-248. c) Amidines, see: Charette, A. B.; Grenon, M. *Tetrahedron Lett.* **2000**, *41*, 1677-1680. d) Thiazolines, see: Charette, A. B.; Chua, P. *J. Org. Chem.* **1998**, *63*, 908-909. e) Esters, see: Charette, A. B.; Chua, P. *Synlett* **1998**, 163-165. f) Cyclic ortho esters, see: Charette, A. B.; Chua, P. *Tetrahedron Lett.* **1997**, *38*, 8499-8502.
- 10 a) Mans, D. M.; Pearson, W. H. *J. Org. Chem.* **2004**, *69*, 6419-6426. b) Chacun-Lefèvre, L.; Joseph, B.; Mérour, J.-Y. *Tetrahedron* **2000**, *56*, 4491-4499. c) Nagai, S.; Kato, N.; Ueda, T.; Oda, N.; Sakakibara, J. *Heterocycles* **1986**, *24*, 907-912. d) Hendrickson, J. B.; Bergeron, R. *Tetrahedron Lett.* **1973**, *46*, 4607-4610.
- 11 a) Kuhnert, N.; Clemens, I.; Walsh, R. *Org. Biomol. Chem.* **2005**, *3*, 1694-1701. b) Rashatasakhon, P.; Padwa, A. *Org. Lett.* **2003**, *5*, 189-191. c) Padwa, A.; Crawford,

---

K. R.; Rashatasakhon, P.; Rose, M. *J. Org. Chem.* **2003**, *68*, 2609-2617. d) Vonhoff, S.; Vasella, A. *Synth. Commun.* **1999**, *29*, 551-560.

12 See supporting information for detailed protocols and NMR monitoring of each reaction.

13 Reaction of isolated **3b** with EtMgBr in our standard conditions (see Table 4.2) gave dihydropyridine **8b** in 91% yield.

14 Initially obtained as a powder, **3b** was recrystallized from acetone / Et<sub>2</sub>O to provide single crystals suitable for X-ray analysis.

15 For examples of related *N*-acylpyridinium salt isolation, see: a) Wagner, R.; Wiebel, B.; Günther, W.; Görls, H.; Anders, E. *Eur. J. Org. Chem.* **1999**, 2383-2390 and references therein. b) Singh, P.; Comins, D. L.; Joseph, S. P. *Acta Crystallogr.* **1994**, *C50*, 25-27. c) King, J. A.; Bryant, G. L. *J. Org. Chem.* **1992**, *57*, 5136-5139. d) Bryant, G. L.; King, J. A. *Acta Crystallogr.* **1992**, *C48*, 2036-2039.

16 Charette, A. B.; Grenon, M.; Lemire, A.; Pourashraf, M.; Martel, J. *J. Am. Chem. Soc.* **2001**, *123*, 11829-11830.

17 Lemire, A.; Grenon, M.; Pourashraf, M.; Charette, A. B. *Org. Lett.* **2004**, *6*, 3517-3520.

18 Lemire, A.; Beaudoin, D.; Grenon, M.; Charette, A. B. *J. Org. Chem.* **2005**, *70*, 2368-2371.

19 Lemire, A.; Charette, A. B. *Org. Lett.* **2005**, *7*, 2747-2750.

20 **10** was obtained as a mixture of 2 diastereomers since two distinct patterns of signals were observed by <sup>1</sup>H NMR. Our structural assignment of **10** is further supported by the presence of two quaternary centers at 82 (major diastereomer) and 85 ppm (minor diastereomer) by <sup>13</sup>C NMR.

21 This intermediate, as a mixture as diastereomers, was shown to still be an amidinium salt, due to the presence of a CF<sub>3</sub> signal by <sup>13</sup>C and <sup>19</sup>F NMR.

22 Shriver, D. F.; Dreuzdon, M. A. *The manipulation of air-sensitive compounds*; 2<sup>nd</sup> Edition; Wiley: New York, 1986.

23 Loewe, M. F.; Cvetovich, R. J.; Hazen, G. G. *Tetrahedron Lett.* **1991**, *32*, 2299-2302.

---

24 Love, B. E.; Jones, E. G. *J. Org. Chem.* **1999**, *64*, 3755-3756.

25 **6d** was impossible to isolate independently because of its instability upon  
purification.

26 Me<sub>2</sub>Zn was added at rt. Et<sub>2</sub>Zn was added at -20 °C.

27 Vinylmagnesium bromide (1M in THF) was added rapidly to the solution (to  
prevent the needle from clogging). The temperature was monitored during the  
addition and reached a maximum of -68 °C before cooling back to -78 °C.

28 Extensive attempts of purification of this second dihydropyridine did not allow to  
have a clean sample of this compound to characterize it.

29 Trichloroethylene was used.

## Conclusions générales

Dans la première partie de cet ouvrage, nous avons vu que le carbénoïde *gem*-dizincique du type  $(XZn)_2CHI$  a permis d'étendre son utilité non seulement à la synthèse diastéréosélective de cyclopropylzinciques, développée par le Dr Jean-François Fournier, mais également à la formation de cyclopropyl trifluoroborates de potassium 1,2,3-substitués dans des rendements acceptables de 58 à 63% en une étape à partir d'alcools allyliques. La formation d'une espèce cyclopropylboronate au cours de la réaction s'explique par un échange zinc-bore qui, à notre connaissance, n'a jamais été rapporté précédemment. Les espèces trifluoroborates obtenues sont stables et ont pu être conservées à l'air libre. Ils ont servi en tant que partenaires dans des couplages de Suzuki avec différents réactifs aromatiques afin de former des cyclopropanes 1,2,3-substitués hautement fonctionnalisés dans des rendements de 47 à 89%.

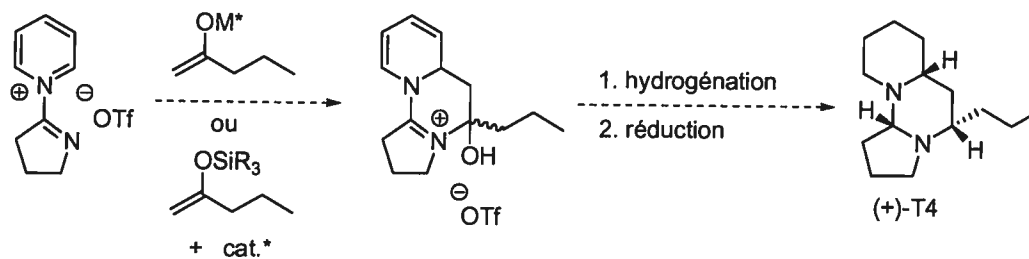
La deuxième partie a su présenter une brève étude d'activation de lactame à l'aide d'anhydride triflique en présence de pyridine, selon notre protocole standard. Il a été montré que l'activation de la 2-pyrrolidone procède exclusivement *via* un mécanisme de *O*-triflation. L'activation de la  $\delta$ -valérolactame, quant à elle, a mené à un mélange de *O*- et *N*-triflation. Il aurait été intéressant d'essayer d'autres agents de triflation afin de voir un possible effet sur le ratio *O*- vs *N*-triflation. De plus, le sel de pyridinium issu de la 2-pyrrolidone a pu être isolé par chromatographie dans un rendement de 89%, montrant ainsi une stabilité surprenante. Par addition de réactifs organométalliques, différentes 1,2-dihydropyridines ont également pu être formées dans des rendements de 67 à 89%.

La synthèse diastéréosélective de la ( $\pm$ )-tétraoponérine T4 a été réalisée en partant de ce sel de pyridinium. Par une addition d'un énolate métallique, l'intermédiaire obtenu a effectué une cyclisation intramoléculaire afin de fournir un intermédiaire avancé en une seule étape dans un rendement de 42%. Le reste de la synthèse, effectuée en deux étapes, a permis d'obtenir le produit naturel dans un rendement global de 38% en trois étapes.

La prochaine étape désirée aurait été d'obtenir la (+)-tétraoponérine T4 *via* l'addition d'un énolate métallique complexé par un ligand chiral ou l'addition catalysée d'un énolate moins réactif. Ainsi, l'addition d'énolate de lithium ou de zinc, en présence de (-)-spartéine ou ligand dérivé du (1*R*, 2*R*)-1,2-diphényléthane-1,2-diol, a été



infructueux. En plus de faire chuter les rendements, les excès énantiomériques du produit naturel furent nuls.



L'addition d'éthers d'énol silylé (-TMS ou -SiCl<sub>3</sub>), avec la présence ou non de d'un catalyseur métallique a montré, dans le meilleur des cas, des traces de dihydropyridines par RMN <sup>1</sup>H.



27 Jul 2005

*Acta Cryst.* (2004). C60, 000–000

### Structure of CHA128

ANDR B. CHARETTE, SIMON MATHIEU AND FRANCINE BÉLANGER-GARIÉPY

*Département de Chimie, Université de Montréal, C.P. 6128, Succ. Centre-ville, Montréal, Québec, Canada H3C 3J7.* XXXXXXXXXX

### Abstract

In the routine way, it was not possible to find good cell for this product.

With SMART, we extracted 999 big reflections on the frames at small angles. CELL\_NOW found acceptable cell (Z, density) for all reflections. On the display of SMART, we saw that each reflection calculated with this orientation didn't match with experimental reflections.

With SMART, we also extrated 726 reflections on the frames at high angles. CELL\_NOW found the same cell in two orientations. 474 reflections were indexed in the first orientation, 435 in the second orientation. Only 1 reflection was not assigned.

These two orientations were introduced in SAINT. After, the structure was solved in P1 with SIR97. If we kept only S atoms, it was possible to go toward P21/n. When we made transformations on all the atoms, all the structure exploded on refinement!!!

The best space group was Pn. In Pn, we have two molecules by assymetric unit and ADDSYM (PLATON) didn't find any transformations toward higher symmetry. The absorption correction was performed by TWINABS, and the HKLF 4 gave the best results.

### Comment

Here should be written the text of the article

### Experimental

Small details about the preparation of the compound.

*Crystal data*C<sub>9</sub>H<sub>11</sub>N<sub>2</sub>.CF<sub>3</sub>O<sub>3</sub>S $M_r = 296.27$ 

Monoclinic

 $Pn$  $a = 9.3647(7) \text{ \AA}$  $b = 10.3859(7) \text{ \AA}$  $c = 13.1874(8) \text{ \AA}$  $\beta = 91.777(4)^\circ$  $V = 1282.00(15) \text{ \AA}^3$  $Z = 4$  $D_x = 1.535 \text{ Mg m}^{-3}$  $D_m$  not measured*Data collection*

Bruker Smart 6000 diffractometer

 $\omega$  scans

Absorption correction:

multi-scan Twinabs V1.05 (Sheldrick, 2003)

**Please give reference** $T_{\min} = 0.7700, T_{\max} = 0.9500$ 

33467 measured reflections

4719 independent reflections

*Refinement*Refinement on  $F^2$  $R[F^2 > 2\sigma(F^2)] = 0.0632$  $wR(F^2) = 0.1760$  $S = 1.070$ 

4719 reflections

344 parameters

H-atom parameters constrained

 $w = 1/[\sigma^2(F_o^2) + (0.0941P)^2 + 1.7257P]$ where  $P = (F_o^2 + 2F_c^2)/3$  $(\Delta/\sigma)_{\max} = 0.000$ Cu  $K\alpha$  radiation $\lambda = 1.54178 \text{ \AA}$ 

Cell parameters from 4205 reflections

 $\theta = 8.51\text{--}137.18^\circ$  $\mu = 2.692 \text{ mm}^{-1}$  $T = 100(2) \text{ K}$ 

Needle

Colourless

 $0.10 \times 0.04 \times 0.02 \text{ mm}$ 

Crystal source: synthesized by the authors.

See text

4168 reflections with

 $I > 2\sigma(I)$  $R_{\text{int}} = 0.139$  $\theta_{\max} = 69.01^\circ$  $h = -11 \rightarrow 11$  $k = -12 \rightarrow 12$  $l = -15 \rightarrow 15$ 

59 standard reflections

**every ? reflections**

intensity decay: none

 $\Delta\rho_{\max} = 0.463 \text{ e \AA}^{-3}$  $\Delta\rho_{\min} = -0.377 \text{ e \AA}^{-3}$ Extinction correction: *SHELXL*

Extinction coefficient: 0.0023 (5)

Scattering factors from *International Tables for Crystallography* (Vol. C)

Absolute structure: Flack H D (1983), 2327

Friedel Pairs

Flack parameter = 0.46 (3)

Table 1. *Selected geometric parameters* ( $\text{\AA}$ ,  $^\circ$ )

N11—C16	1.353 (7)	C41—N42	1.239 (7)
N11—C12	1.357 (7)	C41—C45	1.511 (7)
N11—C21	1.442 (7)	N42—C43	1.472 (7)
C12—C13	1.368 (8)	C43—C44	1.527 (7)
C13—C14	1.376 (8)	C44—C45	1.542 (8)
C14—C15	1.379 (8)	S10—O12	1.433 (4)
C15—C16	1.372 (9)	S10—O13	1.435 (4)
C21—N22	1.263 (7)	S10—O11	1.443 (4)
C21—C25	1.484 (7)	S10—C10	1.819 (6)
N22—C23	1.455 (8)	C10—F11	1.323 (6)
C23—C24	1.532 (8)	C10—F13	1.329 (7)
C24—C25	1.532 (9)	C10—F12	1.330 (7)
N31—C36	1.348 (6)	S20—O23	1.431 (4)
N31—C32	1.361 (7)	S20—O21	1.443 (4)
N31—C41	1.452 (7)	S20—O22	1.444 (4)
C32—C33	1.363 (8)	S20—C20	1.812 (7)
C33—C34	1.401 (8)	C20—F23	1.289 (9)
C34—C35	1.371 (8)	C20—F22	1.342 (7)
C35—C36	1.365 (8)	C20—F21	1.354 (8)

C16—N11—C12	120.9 (5)	N42—C43—C44	106.8 (4)
C16—N11—C21	120.4 (4)	C43—C44—C45	104.1 (4)
C12—N11—C21	118.7 (4)	C41—C45—C44	98.4 (4)
N11—C12—C13	120.2 (5)	O12—S10—O13	115.4 (3)
C12—C13—C14	119.6 (5)	O12—S10—O11	114.6 (3)
C13—C14—C15	119.6 (5)	O13—S10—O11	114.1 (2)
C16—C15—C14	119.7 (5)	O12—S10—C10	103.1 (3)
N11—C16—C15	119.9 (5)	O13—S10—C10	103.7 (3)
N22—C21—N11	119.4 (5)	O11—S10—C10	103.8 (3)
N22—C21—C25	118.3 (5)	F11—C10—F13	107.2 (5)
N11—C21—C25	122.2 (5)	F11—C10—F12	107.7 (5)
C21—N22—C23	108.0 (5)	F13—C10—F12	108.1 (5)
N22—C23—C24	107.8 (5)	F11—C10—S10	111.1 (4)
C23—C24—C25	104.2 (5)	F13—C10—S10	111.2 (4)
C21—C25—C24	101.2 (5)	F12—C10—S10	111.3 (4)
C36—N31—C32	121.1 (4)	O23—S20—O21	114.6 (2)
C36—N31—C41	120.6 (4)	O23—S20—O22	115.1 (2)
C32—N31—C41	118.3 (4)	O21—S20—O22	115.2 (2)
N31—C32—C33	120.2 (5)	O23—S20—C20	102.0 (3)
C32—C33—C34	119.6 (5)	O21—S20—C20	103.8 (3)
C35—C34—C33	118.3 (5)	O22—S20—C20	103.6 (3)
C36—C35—C34	121.2 (5)	F23—C20—F22	109.0 (6)
N31—C36—C35	119.5 (5)	F23—C20—F21	107.3 (5)
N42—C41—N31	118.8 (4)	F22—C20—F21	105.0 (6)
N42—C41—C45	119.5 (5)	F23—C20—S20	113.3 (6)
N31—C41—C45	121.6 (4)	F22—C20—S20	111.3 (4)
C41—N42—C43	107.2 (4)	F21—C20—S20	110.5 (5)

C16—N11—C12—C13	2.2 (7)	C32—N31—C41—N42	24.6 (6)
C21—N11—C12—C13	-176.5 (5)	C36—N31—C41—C45	29.7 (6)
N11—C12—C13—C14	-1.4 (8)	C32—N31—C41—C45	-152.1 (4)
C12—C13—C14—C15	-0.2 (8)	N31—C41—N42—C43	-178.3 (4)
C13—C14—C15—C16	1.0 (9)	C45—C41—N42—C43	-1.5 (6)
C12—N11—C16—C15	-1.3 (8)	C41—N42—C43—C44	-11.6 (6)
C21—N11—C16—C15	177.3 (5)	N42—C43—C44—C45	19.2 (6)
C14—C15—C16—N11	-0.3 (8)	N42—C41—C45—C44	13.4 (6)
C16—N11—C21—N22	-168.2 (5)	N31—C41—C45—C44	-170.0 (4)
C12—N11—C21—N22	10.5 (7)	C43—C44—C45—C41	-18.1 (5)
C16—N11—C21—C25	10.6 (7)	O12—S10—C10—F11	-63.4 (5)
C12—N11—C21—C25	-170.7 (5)	O13—S10—C10—F11	175.9 (4)
N11—C21—N22—C23	178.7 (4)	O11—S10—C10—F11	56.4 (4)
C25—C21—N22—C23	-0.2 (7)	O12—S10—C10—F13	55.9 (5)
C21—N22—C23—C24	4.6 (6)	O13—S10—C10—F13	-64.7 (4)
N22—C23—C24—C25	-6.8 (6)	O11—S10—C10—F13	175.7 (4)
N22—C21—C25—C24	-4.1 (7)	O12—S10—C10—F12	176.5 (4)
N11—C21—C25—C24	177.0 (4)	O13—S10—C10—F12	55.9 (5)
C23—C24—C25—C21	6.2 (6)	O11—S10—C10—F12	-63.7 (4)
C36—N31—C32—C33	1.4 (7)	O23—S20—C20—F23	63.6 (5)
C41—N31—C32—C33	-176.8 (4)	O21—S20—C20—F23	-177.0 (5)
N31—C32—C33—C34	-1.1 (8)	O22—S20—C20—F23	-56.3 (5)
C32—C33—C34—C35	0.7 (8)	O23—S20—C20—F22	-59.7 (6)
C33—C34—C35—C36	-0.6 (8)	O21—S20—C20—F22	59.7 (6)
C32—N31—C36—C35	-1.3 (7)	O22—S20—C20—F22	-179.6 (5)
C41—N31—C36—C35	176.8 (5)	O23—S20—C20—F21	-176.0 (5)
C34—C35—C36—N31	1.0 (8)	O21—S20—C20—F21	-56.5 (5)
C36—N31—C41—N42	-153.6 (5)	O22—S20—C20—F21	64.2 (5)

All non-H atoms were refined by full-matrix least-squares with anisotropic displacement parameters. The H atoms were generated geometrically (C—H 0.95 to 0.99 Å) and were included in the refinement in the riding model approximation; their temperature factors were set to 1.2 times those of the equivalent isotropic temperature factors of the parent site. A final verification of possible voids was performed using the VOID routine of the *PLATON* program (Spek, 2000).

Data collection: SMART (Bruker, 2001). Cell refinement: SMART (Bruker, 2001). Data reduction: SAINT (Bruker, 2003). Program(s) used to solve structure: *SHELXS97* (Sheldrick, 1997). Program(s) used to refine structure: *SHELXL97* (Sheldrick, 1997). Molecular graphics: *SHELXTL* (Bruker, 1997). Software used to prepare material for publication: UDMX (local program).

We are grateful to the Natural Sciences and Engineering Research Council of Canada and the Ministère de l'Éducation du Québec for financial support.

---

Supplementary data for this paper are available from the IUCr electronic archives (Reference: PREVIEW). Services for accessing these data are described at the back of the journal.

---

### References

- Bruker (1997). *SHELXTL* (1997). Release 5.10; The Complete Software Package for Single Crystal Structure Determination. Bruker AXS Inc., Madison, USA.
- Bruker (2003). SAINT Release 6.45. Integration Software for Single Crystal Data. Bruker AXS Inc., Madison, USA.
- Bruker (2001). SMART Release 5.625. Bruker Molecular Analysis Research Tool, Bruker AXS Inc., Madison, USA.
- Flack, H. D. (1983). *Acta Cryst.* **A39**, 876–881.
- Flack, H. D. & Schwarzenbach, D. (1988). *Acta Cryst.* **A44**, 499–506.
- Sheldrick, G. M. (1986). *SHELXS86*. Program for Crystal Structure solution. University of Göttingen, Germany.
- Sheldrick, G. M. (2003) Twinabs V1. 05, Bruker Nonius scaling and corrections for twinned crystals. Bruker AXS Inc., Madison, USA.
- Sheldrick, G. M. (1997a). *SHELXS97*. Program for Crystal Structure solution. University of Göttingen, Germany.
- Sheldrick, G. M. (1997b). *SHELXL97*. Program for crystal structure refinement. University of Göttingen, Germany.
- Spek, A. L. (2000). *PLATON*, 2000 version; Molecular Geometry Program, University of Utrecht, Utrecht, Holland.

Fig 1 *ORTEP* view of the title compound. Thermal ellipsoids are shown at 30% probability levels.

Table 1. Selected geometric parameters (Å, °) for the title compound.



## Supplementary data

The tables of data shown below are not normally printed in *Acta Cryst. Section C* but the data will be available electronically *via* the online contents pages at

<http://journals.iucr.org/c/journalhomepage.html>

Table S1. Fractional atomic coordinates and equivalent isotropic displacement parameters ( $\text{\AA}^2$ )

$$U_{\text{eq}} = (1/3)\Sigma_i\Sigma_j U^{ij} a^i a^j \mathbf{a}_i \cdot \mathbf{a}_j.$$

	<i>x</i>	<i>y</i>	<i>z</i>	$U_{\text{eq}}$
N11	1.0636 (5)	0.9599 (4)	0.4267 (3)	0.0283 (9)
C12	1.1122 (6)	0.8426 (5)	0.4571 (4)	0.0339 (11)
H12	1.0537	0.7686	0.4471	0.041
C13	1.2450 (6)	0.8305 (5)	0.5022 (4)	0.0367 (12)
H13	1.2782	0.7487	0.5249	0.044
C14	1.3303 (6)	0.9376 (5)	0.5145 (4)	0.0347 (12)
H14	1.4226	0.9301	0.5459	0.042
C15	1.2811 (7)	1.0557 (5)	0.4810 (5)	0.0392 (13)
H15	1.3399	1.1299	0.4883	0.047
C16	1.1468 (7)	1.0658 (5)	0.4372 (4)	0.0334 (12)
H16	1.1123	1.1471	0.4143	0.040
C21	0.9200 (6)	0.9702 (5)	0.3847 (4)	0.0300 (10)
N22	0.8362 (5)	0.8754 (4)	0.3909 (3)	0.0348 (9)
C23	0.6990 (6)	0.9127 (5)	0.3451 (5)	0.0400 (13)
H23A	0.6248	0.9131	0.3970	0.048
H23B	0.6700	0.8508	0.2912	0.048
C24	0.7153 (7)	1.0477 (6)	0.3002 (5)	0.0446 (14)
H24A	0.6421	1.1069	0.3260	0.053
H24B	0.7068	1.0452	0.2252	0.053
C25	0.8656 (7)	1.0898 (5)	0.3356 (5)	0.0391 (12)
H25A	0.9243	1.1150	0.2777	0.047
H25B	0.8622	1.1619	0.3845	0.047
N31	0.5366 (5)	0.5321 (4)	0.6373 (3)	0.0279 (9)
C32	0.6004 (6)	0.6493 (5)	0.6295 (4)	0.0309 (11)
H32	0.5586	0.7227	0.6598	0.037
C33	0.7239 (6)	0.6616 (5)	0.5784 (4)	0.0367 (12)
H33	0.7675	0.7437	0.5719	0.044
C34	0.7861 (7)	0.5527 (6)	0.5354 (4)	0.0383 (12)
H34	0.8728	0.5592	0.5001	0.046
C35	0.7189 (7)	0.4364 (5)	0.5455 (4)	0.0366 (12)
H35	0.7591	0.3617	0.5162	0.044
C36	0.5951 (6)	0.4259 (5)	0.5969 (4)	0.0322 (12)
H36	0.5505	0.3444	0.6041	0.039
C41	0.4012 (6)	0.5247 (5)	0.6878 (3)	0.0280 (10)
N42	0.3252 (5)	0.6222 (4)	0.6906 (3)	0.0312 (9)
C43	0.1985 (6)	0.5886 (5)	0.7483 (4)	0.0330 (11)
H43A	0.1103	0.6166	0.7112	0.040
H43B	0.2025	0.6312	0.8155	0.040
C44	0.1994 (6)	0.4424 (5)	0.7608 (4)	0.0372 (12)
H44A	0.1327	0.4012	0.7110	0.045
H44B	0.1722	0.4176	0.8301	0.045
C45	0.3552 (6)	0.4037 (5)	0.7414 (4)	0.0347 (12)
H45A	0.4110	0.3890	0.8053	0.042
H45B	0.3608	0.3267	0.6974	0.042
S10	0.66459 (13)	0.07458 (12)	0.64353 (9)	0.0313 (3)
O11	0.5958 (4)	0.1574 (4)	0.7151 (3)	0.0424 (9)
O12	0.6357 (5)	-0.0599 (4)	0.6560 (4)	0.0546 (12)
O13	0.6570 (5)	0.1206 (4)	0.5409 (3)	0.0449 (10)
C10	0.8534 (6)	0.0873 (5)	0.6789 (4)	0.0363 (12)
F11	0.8769 (4)	0.0557 (4)	0.7752 (2)	0.0558 (10)
F12	0.9011 (5)	0.2067 (4)	0.6663 (3)	0.0709 (12)

F13	0.9314 (4)	0.0087 (5)	0.6236 (3)	0.0637 (11)
S20	0.17432 (13)	0.43394 (11)	0.44641 (9)	0.0308 (3)
O21	0.1166 (4)	0.5487 (3)	0.4913 (3)	0.0409 (10)
O22	0.0779 (5)	0.3662 (4)	0.3775 (3)	0.0431 (9)
O23	0.2550 (5)	0.3539 (4)	0.5153 (3)	0.0468 (11)
C20	0.3114 (7)	0.4943 (8)	0.3649 (4)	0.0549 (18)
F21	0.2554 (6)	0.5803 (5)	0.2975 (3)	0.0852 (17)
F22	0.4118 (4)	0.5600 (4)	0.4181 (3)	0.0545 (10)
F23	0.3722 (5)	0.4052 (6)	0.3136 (4)	0.0938 (19)

Table S2. Anisotropic displacement parameters ( $\text{\AA}^2$ )

	$U_{11}$	$U_{22}$	$U_{33}$	$U_{12}$	$U_{13}$	$U_{23}$
N11	0.040 (2)	0.024 (2)	0.0207 (18)	-0.0012 (17)	0.0004 (16)	-0.0006 (14)
C12	0.048 (3)	0.024 (2)	0.029 (2)	-0.002 (2)	-0.003 (2)	0.0009 (19)
C13	0.052 (4)	0.028 (3)	0.030 (2)	0.001 (2)	-0.007 (2)	0.003 (2)
C14	0.032 (3)	0.035 (3)	0.036 (3)	0.002 (2)	-0.007 (2)	-0.004 (2)
C15	0.044 (3)	0.031 (3)	0.042 (3)	-0.008 (2)	-0.005 (2)	-0.002 (2)
C16	0.048 (3)	0.022 (2)	0.030 (3)	0.000 (2)	-0.002 (2)	-0.0014 (18)
C21	0.037 (3)	0.029 (3)	0.024 (2)	0.002 (2)	0.0023 (19)	-0.0004 (19)
N22	0.035 (2)	0.030 (2)	0.039 (2)	-0.0015 (19)	0.0031 (18)	-0.0009 (18)
C23	0.031 (3)	0.041 (3)	0.047 (3)	0.002 (2)	-0.004 (2)	-0.002 (2)
C24	0.039 (3)	0.056 (4)	0.038 (3)	0.002 (3)	-0.005 (3)	0.009 (3)
C25	0.041 (3)	0.034 (3)	0.041 (3)	-0.002 (2)	-0.003 (2)	0.006 (2)
N31	0.034 (2)	0.026 (2)	0.0233 (19)	0.0003 (17)	-0.0004 (16)	0.0025 (15)
C32	0.036 (3)	0.027 (3)	0.030 (2)	0.003 (2)	0.0003 (19)	0.0032 (18)
C33	0.038 (3)	0.031 (3)	0.041 (3)	-0.003 (2)	0.002 (2)	0.007 (2)
C34	0.037 (3)	0.048 (3)	0.031 (3)	0.005 (2)	0.006 (2)	0.006 (2)
C35	0.047 (3)	0.034 (3)	0.029 (3)	0.009 (2)	0.004 (2)	0.0015 (19)
C36	0.044 (3)	0.027 (3)	0.026 (2)	0.006 (2)	0.000 (2)	0.0019 (18)
C41	0.037 (3)	0.025 (3)	0.022 (2)	-0.005 (2)	-0.0030 (19)	0.0002 (17)
N42	0.036 (2)	0.031 (2)	0.027 (2)	0.0008 (18)	-0.0002 (17)	0.0029 (16)
C43	0.026 (3)	0.034 (3)	0.040 (3)	0.001 (2)	0.003 (2)	-0.001 (2)
C44	0.040 (3)	0.040 (3)	0.032 (3)	-0.004 (2)	0.005 (2)	0.000 (2)
C45	0.047 (3)	0.028 (3)	0.030 (3)	-0.003 (2)	0.005 (2)	0.0028 (19)
S10	0.0317 (7)	0.0285 (6)	0.0336 (6)	-0.0006 (5)	-0.0028 (5)	-0.0006 (5)
O11	0.045 (2)	0.046 (2)	0.0361 (19)	0.0128 (18)	0.0101 (16)	0.0048 (16)
O12	0.046 (3)	0.035 (2)	0.082 (3)	-0.0058 (18)	-0.018 (2)	0.006 (2)
O13	0.054 (3)	0.053 (2)	0.0274 (18)	0.000 (2)	-0.0088 (16)	-0.0051 (17)
C10	0.037 (3)	0.047 (3)	0.025 (2)	-0.002 (2)	-0.001 (2)	0.000 (2)
F11	0.046 (2)	0.093 (3)	0.0283 (17)	0.0048 (19)	-0.0077 (15)	0.0041 (16)
F12	0.056 (2)	0.068 (3)	0.087 (3)	-0.022 (2)	-0.017 (2)	0.016 (2)
F13	0.047 (2)	0.104 (3)	0.0403 (19)	0.023 (2)	0.0053 (16)	-0.012 (2)
S20	0.0355 (7)	0.0256 (6)	0.0310 (6)	0.0021 (5)	-0.0015 (5)	0.0004 (5)
O21	0.036 (2)	0.0236 (19)	0.063 (3)	0.0004 (15)	0.0044 (19)	-0.0049 (16)
O22	0.051 (2)	0.033 (2)	0.044 (2)	-0.0038 (18)	-0.0134 (17)	0.0005 (16)
O23	0.070 (3)	0.034 (2)	0.035 (2)	0.0118 (19)	-0.0159 (19)	0.0008 (15)
C20	0.041 (4)	0.099 (6)	0.025 (3)	-0.008 (4)	-0.003 (2)	0.000 (3)
F21	0.081 (3)	0.127 (4)	0.046 (2)	-0.046 (3)	-0.025 (2)	0.043 (2)
F22	0.0378 (19)	0.089 (3)	0.0368 (18)	-0.0158 (18)	-0.0026 (14)	-0.0011 (16)
F23	0.064 (3)	0.147 (5)	0.071 (3)	-0.015 (3)	0.029 (2)	-0.057 (3)

Table S3. Geometric parameters ( $\text{\AA}$ ,  $^\circ$ )

N11—C16	1.353 (7)	C34—C35	1.371 (8)
N11—C12	1.357 (7)	C34—H34	0.95
N11—C21	1.442 (7)	C35—C36	1.365 (8)
C12—C13	1.368 (8)	C35—H35	0.95
C12—H12	0.95	C36—H36	0.95
C13—C14	1.376 (8)	C41—N42	1.239 (7)
C13—H13	0.95	C41—C45	1.511 (7)
C14—C15	1.379 (8)	N42—C43	1.472 (7)
C14—H14	0.95	C43—C44	1.527 (7)
C15—C16	1.372 (9)	C43—H43a	0.99
C15—H15	0.95	C43—H43b	0.99
C16—H16	0.95	C44—C45	1.542 (8)
C21—N22	1.263 (7)	C44—H44a	0.99
C21—C25	1.484 (7)	C44—H44b	0.99
N22—C23	1.455 (8)	C45—H45a	0.99
C23—C24	1.532 (8)	C45—H45b	0.99
C23—H23a	0.99	S10—O12	1.433 (4)
C23—H23b	0.99	S10—O13	1.435 (4)
C24—C25	1.532 (9)	S10—O11	1.443 (4)
C24—H24a	0.99	S10—C10	1.819 (6)
C24—H24b	0.99	C10—F11	1.323 (6)
C25—H25a	0.99	C10—F13	1.329 (7)
C25—H25b	0.99	C10—F12	1.330 (7)
N31—C36	1.348 (6)	S20—O23	1.431 (4)
N31—C32	1.361 (7)	S20—O21	1.443 (4)
N31—C41	1.452 (7)	S20—O22	1.444 (4)
C32—C33	1.363 (8)	S20—C20	1.812 (7)
C32—H32	0.95	C20—F23	1.289 (9)
C33—C34	1.401 (8)	C20—F22	1.342 (7)
C33—H33	0.95	C20—F21	1.354 (8)

C16—N11—C12	120.9 (5)	C36—C35—C34	121.2 (5)
C16—N11—C21	120.4 (4)	C36—C35—H35	119.4
C12—N11—C21	118.7 (4)	C34—C35—H35	119.4
N11—C12—C13	120.2 (5)	N31—C36—C35	119.5 (5)
N11—C12—H12	119.9	N31—C36—H36	120.2
C13—C12—H12	119.9	C35—C36—H36	120.2
C12—C13—C14	119.6 (5)	N42—C41—N31	118.8 (4)
C12—C13—H13	120.2	N42—C41—C45	119.5 (5)
C14—C13—H13	120.2	N31—C41—C45	121.6 (4)
C13—C14—C15	119.6 (5)	C41—N42—C43	107.2 (4)
C13—C14—H14	120.2	N42—C43—C44	106.8 (4)
C15—C14—H14	120.2	N42—C43—H43A	110.4
C16—C15—C14	119.7 (5)	C44—C43—H43A	110.4
C16—C15—H15	120.1	N42—C43—H43B	110.4
C14—C15—H15	120.1	C44—C43—H43B	110.4
N11—C16—C15	119.9 (5)	H43A—C43—H43B	108.6
N11—C16—H16	120	C43—C44—C45	104.1 (4)
C15—C16—H16	120	C43—C44—H44A	110.9
N22—C21—N11	119.4 (5)	C45—C44—H44A	110.9
N22—C21—C25	118.3 (5)	C43—C44—H44B	110.9
N11—C21—C25	122.2 (5)	C45—C44—H44B	110.9
C21—N22—C23	108.0 (5)	H44A—C44—H44B	109
N22—C23—C24	107.8 (5)	C41—C45—C44	98.4 (4)
N22—C23—H23A	110.1	C41—C45—H45A	112.1
C24—C23—H23A	110.1	C44—C45—H45A	112.1
N22—C23—H23B	110.1	C41—C45—H45B	112.1
C24—C23—H23B	110.1	C44—C45—H45B	112.1
H23A—C23—H23B	108.5	H45A—C45—H45B	109.7
C23—C24—C25	104.2 (5)	O12—S10—O13	115.4 (3)
C23—C24—H24A	110.9	O12—S10—O11	114.6 (3)
C25—C24—H24A	110.9	O13—S10—O11	114.1 (2)
C23—C24—H24B	110.9	O12—S10—C10	103.1 (3)
C25—C24—H24B	110.9	O13—S10—C10	103.7 (3)
H24A—C24—H24B	108.9	O11—S10—C10	103.8 (3)
C21—C25—C24	101.2 (5)	F11—C10—F13	107.2 (5)
C21—C25—H25A	111.5	F11—C10—F12	107.7 (5)
C24—C25—H25A	111.5	F13—C10—F12	108.1 (5)
C21—C25—H25B	111.5	F11—C10—S10	111.1 (4)
C24—C25—H25B	111.5	F13—C10—S10	111.2 (4)
H25A—C25—H25B	109.3	F12—C10—S10	111.3 (4)
C36—N31—C32	121.1 (4)	O23—S20—O21	114.6 (2)
C36—N31—C41	120.6 (4)	O23—S20—O22	115.1 (2)
C32—N31—C41	118.3 (4)	O21—S20—O22	115.2 (2)
N31—C32—C33	120.2 (5)	O23—S20—C20	102.0 (3)
N31—C32—H32	119.9	O21—S20—C20	103.8 (3)
C33—C32—H32	119.9	O22—S20—C20	103.6 (3)
C32—C33—C34	119.6 (5)	F23—C20—F22	109.0 (6)
C32—C33—H33	120.2	F23—C20—F21	107.3 (5)
C34—C33—H33	120.2	F22—C20—F21	105.0 (6)
C35—C34—C33	118.3 (5)	F23—C20—S20	113.3 (6)
C35—C34—H34	120.8	F22—C20—S20	111.3 (4)
C33—C34—H34	120.8	F21—C20—S20	110.5 (5)

C16—N11—C12—C13	2.2 (7)	C32—N31—C41—N42	24.6 (6)
C21—N11—C12—C13	-176.5 (5)	C36—N31—C41—C45	29.7 (6)
N11—C12—C13—C14	-1.4 (8)	C32—N31—C41—C45	-152.1 (4)
C12—C13—C14—C15	-0.2 (8)	N31—C41—N42—C43	-178.3 (4)
C13—C14—C15—C16	1.0 (9)	C45—C41—N42—C43	-1.5 (6)
C12—N11—C16—C15	-1.3 (8)	C41—N42—C43—C44	-11.6 (6)
C21—N11—C16—C15	177.3 (5)	N42—C43—C44—C45	19.2 (6)
C14—C15—C16—N11	-0.3 (8)	N42—C41—C45—C44	13.4 (6)
C16—N11—C21—N22	-168.2 (5)	N31—C41—C45—C44	-170.0 (4)
C12—N11—C21—N22	10.5 (7)	C43—C44—C45—C41	-18.1 (5)
C16—N11—C21—C25	10.6 (7)	O12—S10—C10—F11	-63.4 (5)
C12—N11—C21—C25	-170.7 (5)	O13—S10—C10—F11	175.9 (4)
N11—C21—N22—C23	178.7 (4)	O11—S10—C10—F11	56.4 (4)
C25—C21—N22—C23	-0.2 (7)	O12—S10—C10—F13	55.9 (5)
C21—N22—C23—C24	4.6 (6)	O13—S10—C10—F13	-64.7 (4)
N22—C23—C24—C25	-6.8 (6)	O11—S10—C10—F13	175.7 (4)
N22—C21—C25—C24	-4.1 (7)	O12—S10—C10—F12	176.5 (4)
N11—C21—C25—C24	177.0 (4)	O13—S10—C10—F12	55.9 (5)
C23—C24—C25—C21	6.2 (6)	O11—S10—C10—F12	-63.7 (4)
C36—N31—C32—C33	1.4 (7)	O23—S20—C20—F23	63.6 (5)
C41—N31—C32—C33	-176.8 (4)	O21—S20—C20—F23	-177.0 (5)
N31—C32—C33—C34	-1.1 (8)	O22—S20—C20—F23	-56.3 (5)
C32—C33—C34—C35	0.7 (8)	O23—S20—C20—F22	-59.7 (6)
C33—C34—C35—C36	-0.6 (8)	O21—S20—C20—F22	59.7 (6)
C32—N31—C36—C35	-1.3 (7)	O22—S20—C20—F22	-179.6 (5)
C41—N31—C36—C35	176.8 (5)	O23—S20—C20—F21	-176.0 (5)
C34—C35—C36—N31	1.0 (8)	O21—S20—C20—F21	-56.5 (5)
C36—N31—C41—N42	-153.6 (5)	O22—S20—C20—F21	64.2 (5)