

Université de Montréal

**Synthèse totale de la lépadine B :**  
**plate-forme pour la découverte de nouvelles transformations chimiques**

par  
Guillaume Barbe

Département de Chimie  
Faculté des arts et des sciences

Thèse présentée à la Faculté des études supérieures  
en vue de l'obtention du grade de philosophiæ doctor (Ph.D.) en chimie

Juillet 2009

© Guillaume Barbe, 2009

Université de Montréal  
Faculté des études supérieures et postdoctorales

Cette thèse intitulée :  
Synthèse totale de la lépadine B :  
plate-forme pour la découverte de nouvelles transformations chimiques

présentée par :  
Guillaume Barbe

a été évaluée par un jury composé des personnes suivantes :

Stephen Hanessian, président-rapporteur  
André B. Charette, directeur de recherche  
Hélène Lebel, membre du jury  
Louis Barriault, examinateur externe  
Alain Caillé, représentant du doyen de la FES

Thèse acceptée le : \_\_\_\_\_

*À mes parents.*

## SOMMAIRE

Dans ce document, seront détaillées les résultats de mes travaux de recherche d'études doctorales. Tout d'abord, nous discuterons de la synthèse totale de la lépadine B, la plus courte à paraître dans la littérature à ce jour. Cette synthèse, en plus de valoriser la synthèse asymétrique de pipéridines poly-substituées développée par l'équipe du professeur Charette, mettra à profit une utilisation originale d'une séquence de fermeture-ouverture de cycle par la réaction de métathèse d'alcènes. De plus, nous détaillerons une brève étude mécanistique de cette dernière nous ayant permis la proposition d'un mécanisme peu commun de ce type de séquence réactionnel et dont les conséquences expérimentales sont impressionnantes.

Au cours de cette synthèse, nous avons identifié un synthon d'une grande valeur synthétique. En effet, ne comportant pas moins que quatre centres chiraux, ce synthon pouvait être obtenu énantio pure en seulement trois étapes à partir de la pyridine. Ainsi, nous avons effectué une analyse structurale de ce synthon et avons envisagé une valorisation supplémentaire par une utilisation originale de la fragmentation de Grob. Dans ce contexte, nous avons développé une toute nouvelle synthèse de pipéridines 2,3,6-trisubstituées hautement régio- et diastéréosélective.

Afin de pouvoir réaliser la précédente méthodologie, nous avons dû étudier la réduction d'une amide en présence de groupements fonctionnels sensibles dans les conditions usuelles. Heureusement, l'année précédente nous avons développée une réaction hautement chimiosélective d'amides tertiaires. Cette nouvelle réaction, qui a été fondamentalement inspiré par une méthodologie du professeur Charette sur l'activation d'amides, a permis la réduction d'amides tertiaires en présence de fonctions telles les cétone, ester, nitrile, époxyde, insaturations, etc.

Enfin, l'ensemble des connaissances acquises au cours de ces projets a permis l'élaboration d'une toute nouvelle stratégie de synthèse pour la préparation d'indolizidines et quinolizidines. Plus spécifiquement, nous avons développé la première séquence d'activation intramoléculaire et déaromatization asymétrique de la pyridine. Ceci permet

d'avoir un accès aux squelettes indolizidine et quinolizidine avec des stéréosélectivités élevées, la nature insaturée de ces derniers laissant également place à une grande flexibilité synthétique. Dans ce contexte, nous allons détailler une très courte synthèse de *trans*-indolizidines.

**Mots-clés :** Alcaloïdes  
Fragmentation de Grob  
Réduction d'amide  
Déaromatisation de pyridines  
Synthèse chimiosélective  
Synthèse asymétrique

## ABSTRACT

In this document, the results of Ph.D. thesis will be detailed. First, we will discuss the synthesis of alkaloid lepadin B, the shortest to appear in the literature to date. This synthesis, in addition to validating the asymmetric synthesis of polysubstituted piperidines developed earlier by the group of Professor Charette, will highlight an original use of a ring-closing ring-opening alkene metathesis sequence. Also, a brief mechanistic study of the latter reaction will be detailed, a study which led us to propose an unusual mechanism for this reaction sequence and for which the experimental consequences are impressive.

During the total synthesis of lepadin B, we identified a synthon of great synthetic value. Indeed, containing not less than four chiral centres, that synthon could be obtained enantiopure through a short three-step synthesis from pyridine. We performed a structural analysis of this synthon and we envisaged an additional validating through an original use of the Grob fragmentation. Consequently, we developed a new highly regio- and diastereoselective synthesis of 2,3,6-trisubstituted piperidines.

To successfully realize the latter methodology, it was required to perform an amide reduction in the presence of sensitive functionalities under usual reduction conditions. Fortunately, we had recently developed a set of conditions for the highly chemoselective reduction of tertiary amides. This new reaction, fundamentally inspired by an amide activation methodology from Charette's group, allowed the reduction of amides in the presence of functionalities such as ketone, ester, nitrile, epoxide, unsaturations, etc.

Finally, the knowledge acquired by conducting this research allowed for the elaboration of a new methodology for the synthesis of indolizidines and quinolizidines. Specifically, we developed the first intramolecular pyridine activation-asymmetric dearomatization reaction of the pyridine. This led us to the highly stereoselective access to indolizidine and quinolizidine backbone, the unsaturated nature of which permitting a good degree of synthetic flexibility. In that context, we will detail a short synthesis of *trans*-indolizidines.

**Keywords :** Alkaloids  
Groβ fragmentation  
Amide reduction  
Pyridine dearomatization  
Chemoselective synthesis  
Asymmetric synthesis

## REMERCIEMENTS

Je voudrais tout d'abord remercier le Pr. Charette de m'avoir donné l'opportunité d'évoluer dans un contexte scientifique d'une grande rigueur. Certainement alimenté par un intérêt contagieux pour la chimie organique, le Pr. Charette a, depuis le début de sa carrière, été en mesure de mettre sur pied un groupe de recherche aux ressources intellectuelles et matériels impressionnants. Ainsi, mon séjour à l'École Charette a pour moi été un honneur dont les répercussions scientifiques se feront sentir tout au long de ma carrière. Enfin, j'aimerais remercier le Pr. Charette pour sa grande complicité dont j'ai pu bénéficier au cours de mes études et la confiance qu'il a démontré à mon égard.

Ces travaux de recherches n'auraient pu être effectués avec une pleine rigueur si ce n'était de l'aide apportée par Dr Tan Phan-Viet et Sylvie Bilodeau du laboratoire de résonance magnétique nucléaire pour le soutien apporté dans les expériences RMN. Merci! Je tiens également à remercier Francine Bélanger-Gariépy du laboratoire de diffraction des rayons-X. Enfin, je suis très reconnaissant envers les autres membres du personnel du Centre de spectrométrie de masse et du laboratoire d'analyse élémentaire et Lyne Laurin au secrétariat de chimie.

Bien sûr, je veux remercier Miguel St-Onge et Guillaume Pelletier, mes deux collaborateurs dans l'élaboration et la conception de deux des articles présents dans cette thèse. La grande rigueur et l'impressionnante dose d'énergie générée par ces étudiants propose un futur brillant pour ces deux chercheurs.

Je veux sincèrement remercier mes parents Nicole et Pierre, mes deux sœurs, Josée et Annie, ainsi que leurs petites familles respectives pour leur support constant. Un support inspirant une grande motivation et permettant la poursuite de mes objectifs personnels de façon déterminée. Je veux également remercier ma chère copine Martine, sans qui ma vie perdrait beaucoup de sa définition. Elle est le catalyseur d'une stabilité qui reconforte l'esprit et elle est en ce monde ma plus grande passion.

Un merci spécial va à Frédéric Ménard, Pascal Dubé et Alexandre Drouin avec qui je partage quotidiennement cet intérêt à temps plein que j'ai pour les sciences de la nature.



Je suis reconnaissant envers Boehringer-Ingelheim, le CRSNG et l'Université de Montréal pour leur soutien financier tout au cours de mes études. Un remerciement spécial au FQRNT qui, par le biais d'une offre de bourse postdoctorale, m'a démontré une confiance appréciée.

## TABLE DES MATIERES

SOMMAIRE .....	IV
ABSTRACT .....	VI
REMERCIEMENTS .....	VIII
LISTE DES ABREVIATIONS.....	XIV
LISTE DES ABREVIATIONS.....	XIV
LISTE DES TABLEAUX.....	XV
LISTE DES SCHEMAS .....	XVI
LISTE DES FIGURES .....	XVIII
INTRODUCTION .....	1
I.1 Les fondations de la chimie organique.....	2
I.1.1. Les modèles de l'atome et de la liaison chimique .....	3
I.1.2. La chimie organique de synthèse.....	4
I.2 Historique et importance de la synthèse totale de produits naturels .....	5
I.2.1. Les débuts de la synthèse totale.....	5
I.2.2. Identification et détermination de la structure des molécules naturelles..	7
I.2.3. Le rôle de la synthèse totale dans le développement de nouveaux médicaments.....	9
I.3. Structure de la thèse .....	12
CHAPITRE 1. SOURCE NATURELLE, ACTIVITES BIOLOGIQUES ET SYNTHESSES DE LA LEPADINE B.....	13
1.1 Famille des lépadines .....	13
1.1.1. Isolements des lépadines.....	13
1.1.2. Structures des lépadines .....	16
1.1.3. Propriétés biologiques des lépadines .....	17
1.2 Synthèses totales de la lépadine B.....	19
1.2.1. Toyooka/Nemoto/Takahata.....	19
1.2.2. Kibayashi .....	22
1.2.3. Ma .....	24
CHAPITRE 2. SYNTHESE TOTALE DE LA LEPADINE B : GROUPE CHARETTE	27
2.1 Analyse rétro-synthétique.....	27
2.1.1. Stratégie pour l'introduction de la chaîne latérale. ....	27
2.1.2. Élaboration de l'étape clé: Métathèse d'alcènes. ....	31

2.1.3. Validation de l'utilité synthétique du produit de métathèse. ....	33
2.1.4. Validation de l'accessibilité du substrat de métathèse. ....	33
2.2 Abstract .....	35
2.2 Article .....	36
CHAPITRE 3. INFORMATION SUPPLEMENTAIRE AU CHAPITRE 2. ....	47
3.1 Synthèse asymétrique du composé bicyclo[2.2.2]. ....	47
3.1.1. Déaromatisation asymétrique de la pyridine. ....	47
3.1.2. Synthèse de composés bicycliques [2.2.2]. ....	51
3.1.3. Synthèse asymétrique de l'amide-alcool <b>51</b> . ....	54
3.2 Réaction d'allylation de l'aldéhyde 107. ....	58
3.3 Métathèse d'alcènes. ....	60
3.4 Oxydation de l'alcène terminale. ....	65
3.5 Oxydation de Baeyer-Villiger .....	74
3.6 Formation d'énone. ....	78
3.6.1 Formation d'énone avec le réactif IBX. ....	78
3.6.2 Formation d'époxydes. ....	80
3.6.3 Réarrangement de Wharton. ....	82
3.6.4 Réduction de Wolff-Kishner. ....	84
CHAPITRE 4. FRAGMENTATION DE GROB DE $\gamma$ -AMINO IODURE POUR LA SYNTHÈSE STEREOSELECTIVE DE PIPERIDINES POLYSUBSTITUEES. ....	88
4.1 Identification d'un synthon utile et valorisation par la fragmentation de Grob. .	88
4.1.1 Brève discussion sur le bris chimique de liens sigma C-C. ....	89
4.1.2 Choix du lien C-C pour une application synthétique. ....	91
4.2. Fragmentation de Grob. ....	93
4.2.1. Types de fragmentation de Grob. ....	93
4.2.2. Considérations mécanistiques et distribution de produits. ....	95
4.2.3. Discussion théorique des mécanismes de la fragmentation de Grob. ....	98
4.2.4. Conditions stéréoélectroniques favorisant la fragmentation. ....	102
4.3 Application de la fragmentation de Grob à notre système moléculaire. ....	104
4.3.1. Évaluation des conditions stéréoélectroniques. ....	104
4.3.2. Développement d'un système électrofuge-nucléofuge. ....	105
4.4 Abstract .....	114
4.5 Article .....	115

CHAPITRE 5. REDUCTION CHIMIOSELECTIVE D'AMIDES TERTIAIRES EN AMINES.....	122
5.1 Réduction d'amides en amines: Littérature.....	122
5.2 Élaboration de la stratégie.....	124
5.3 Discussion sur l'ester de Hantzsch.....	126
5.3.1 Synthèse de l'ester de Hantzsch.....	126
5.3.2 Régénération de l'ester de Hantzsch.....	128
5.3.3 Processus de décomposition de l'ester de Hantzsch.....	129
5.4 Abstract.....	133
5.4 Article.....	134
CHAPITRE 6. SYNTHESSES STEREOSELECTIVES D'INDOLIZIDINES ET DE QUINOLIZIDINES VIA ACTIVATION INTRAMOLECULAIRE DE PYRIDINES ET DEAROMATISATION ASYMETRIQUE.....	141
6.1 Évaluation électronique et orbitale de la pyridine.....	141
6.1.1 Équation de Klopman-Salem.....	141
6.2 Déaromatisation de la pyridine: Développement d'une réaction de type Reissert.....	144
6.3 Régiosélectivité de la déaromatisation de pyridine.....	146
6.3.1 Addition régiosélective à la position 4 de sels de pyridinium.....	146
6.3.2 Addition régiosélective à la position 2 de sels de pyridinium.....	150
6.4 Déaromatisation asymétrique de la pyridine.....	154
6.4.1 Auxiliaire chiral: Comins.....	155
6.4.2 Auxiliaire chiral: Streith.....	160
6.4.3 Auxiliaire chiral: Wanner.....	162
6.4.4 Auxiliaire chiral: Charette.....	162
6.6 Synthèses asymétriques d'indolizidines et de quinolizidines par déaromatisation asymétrique de pyridines: Comins.....	165
6.7 Nouvelle stratégie de synthèse asymétrique d'indolizidines et de quinolizidines.....	169
6.8 Abstract.....	172
6.9 Article.....	173
CHAPITRE 7. CONCLUSION.....	180
PARTIE EXPÉRIMENTALE.....	182

	xiii
Partie expérimentale: Chapitre 2 .....	183
Partie expérimentale: Chapitre 4 .....	205
Partie expérimentale: Chapitre 5 .....	224
Partie expérimentale: Chapitre 5 .....	225
Partie expérimentale: Chapitre 6 .....	243
<b>BIBLIOGRAPHIE</b> .....	<b>262</b>

## LISTE DES ABRÉVIATIONS

Ac	acétyle
BBN	bicyclononane
Bn	benzyle
Boc	<i>t</i> -butoxycarbonyl
Bz	benzoyle
<i>t</i> Bu	<i>t</i> -butyle
<i>m</i> -CPBA	peracide <i>m</i> -chlorobenzoïque
DBU	diaza(1,3)bicyclo[5.4.0]undécane
DCM	dichlorométhane
DMAP	4-(diméthylamino)pyridine
DMF	diméthylformamide
DMS	diméthylsulfure
DMSO	diméthylsulfoxyde
ED <sub>50</sub>	50 % <i>effective dose</i>
Et	éthyle
HOMO	<i>Highest Occupied Molecular Orbital</i>
HSAB	<i>hard and soft acid-base principle</i>
LUMO	<i>Lowest Unoccupied Molecular Orbital</i>
Me	méthyle
MTBE	methyl <i>t</i> -butyl éther
NCS	<i>N</i> -chlorosuccinimide
NMO	<i>N</i> -oxyde de morpholine
NOE	<i>Nuclear Overhauser Effect</i>
Ph	phényle
RC	<i>ring-closing</i>
RCM	<i>ring-closing metathesis</i>
RMN	résonance magnétique nucléaire
ROM	<i>ring-opening metathesis</i>
t.a.	température ambiante
TBAF	fluorure de tétrabutylammonium
TBAI	iodure de tétrabutylammonium
TBDPS	<i>t</i> -butyldiphénylsilyl
TBS	<i>t</i> -butyldiméthylsilyl
TEA	triéthylamine
Tf	trifluorométhanesulfonyle
TFA	acide trifluoroacétique
TFAA	anhydride trifluoroacétique
THF	tétrahydrofurane
TIPS	triisopropylsilyl
TPAP	perruthénate de tétrapropylammonium
UHP	<i>urea hydroperoxide</i>

## LISTE DES TABLEAUX

<b>Tableau 2.1.</b> Ouverture/fermeture de cycles de composés bicyclo[2.2.2]octène. ....	32
<b>Table 2.2.</b> Metathesis Reaction Optimization <sup>a</sup> .....	41
<b>Tableau 3.1.</b> Étude de la réaction d'allylation. ....	59
<b>Tableau 3.2.</b> Oxymercuration d'un modèle de diène: Brown.....	70
<b>Tableau 3.3.</b> Optimisation de l'oxymercuration. ....	72
<b>Table 4.1.</b> Grob Fragmentation–Grignard Addition Optimization .....	118
<b>Table 4.2.</b> Synthesis of 2,3,6-Trisubstituted Piperidines <sup>a</sup> .....	119
<b>Table 5.1.</b> Metal-free Reduction of Tertiary Amides. <sup>a</sup> .....	137
<b>Table 5.2.</b> Reduction of functionalized amides. <sup>a</sup> .....	139
<b>Tableau 6.1.</b> Addition de cuprates sur le chlorure de <i>N</i> -méthoxycarbonylpyridinium....	147
<b>Tableau 6.2.</b> Addition d'organocuivres sur le chlorure de <i>N</i> -éthoxycarbonylpyridinium. .....	148
<b>Tableau 6.3.</b> Addition de réactifs de Grignard catalysée par le cuivre.....	149
<b>Tableau 6.4.</b> Synthèse régiosélective de pyridines polysubstituées.....	149
<b>Tableau 6.5.</b> Régiosélectivité de l'addition de réactifs de Grignard: Comins. ....	151
<b>Tableau 6.6.</b> Synthèse régiosélective de pyridines polysubstituées.....	152
<b>Tableau 6.7.</b> Régiosélectivité de l'addition de réactifs de Grignard: Yamaguchi. ....	153
<b>Tableau 6.8.</b> Addition régiosélective de Grignard sur la 3-triisopropylsilylpyridine. ....	154
<b>Tableau 6.9.</b> Addition régiosélective de Grignard sur la 4-méthoxypyridine. ....	157
<b>Tableau 6.10.</b> Synthèse asymétrique de 2,3-dihydropyridones. ....	157
<b>Tableau 6.11.</b> Synthèse asymétrique de 1,2-dihydropyridines: Wanner. ....	162
<b>Tableau 6.12.</b> Synthèse asymétrique de 1,2-dihydropyridines. ....	164
<b>Tableau 6.13.</b> Synthèse asymétrique de 1,2-dihydropyridines. ....	164
<b>Tableau 6.14.</b> Synthèse asymétrique de 1,2-dihydropyridines. ....	165
<b>Table 6.15.</b> Pyridine Activation-Grignard Addition Optimization. ....	175
<b>Table 6.16.</b> Synthesis of Polysubstituted Indolizidines and Quinolizidines <sup>a</sup> . ....	176

## LISTE DES SCHÉMAS

Schéma 1.1. Toyooka: formation du squelette <i>cis</i> -polyhydroquinoline. ....	21
Schéma 1.2. Kibayashi: Noyau pipéridine et origine de l'asymétrie. ....	23
Schéma 1.3. Kibayashi: formation du squelette <i>cis</i> -polyhydroquinoline et introduction d'un levier pour la chaîne latérale. ....	24
Schéma 1.4. Ma: origine de l'asymétrie et formation du squelette <i>cis</i> -polyhydroquinoline. ....	25
Schéma 1.5. Ma: Introduction d'un levier pour la chaîne latérale. ....	26
Scheme 2.1. Retrosynthetic Analysis for Lepadin B. ....	39
Scheme 2.2. Synthesis of Metathesis Precursors. ....	40
Scheme 2.3. Possible Mechanistic Pathways. ....	42
Scheme 2.4. Proximal Hydroxyl Protecting Group Effect. ....	43
Scheme 2.5. Competitive Study. ....	43
Scheme 2.6. Total Synthesis of <i>ent</i> -Lepadin B. ....	45
Schéma 3.1. Transformation d'amides en dérivés d'acide carboxylique. ....	48
Schéma 3.2. Analyse mécanistique par infrarouge. ....	49
Schéma 3.3. Addition régiosélective de MeMgBr sur un sel de pyridinium. ....	51
Schéma 3.5. Synthèse de composés bicycliques [2.2.2]. ....	53
Schéma 3.6. Synthèse asymétrique de composés bicycliques [2.2.2]. ....	54
Schéma 3.7. Mécanisme proposé d'épimérisation de la dihydropyridine. ....	56
Schéma 3.8. Synthèse asymétrique de l'amide-alcool. ....	57
Schéma 3.9. Synthèse du précurseur de métathèse. ....	58
Schéma 3.10. Modèle pour l'allylation diastéréosélective. ....	60
Schéma 3.11. Problème de chimiosélectivité synthétique des alcènes. ....	66
Schéma 3.12. Oxydation de l'alcène terminal: Méthode de Hunt. ....	68
Schéma 3.13. Oxydation de l'alcène terminal: Méthode de Whitesides. ....	68
Schéma 3.14. Baeyer-Villiger avec l'acide <i>m</i> -chloroperbenzoïque. ....	75
Schéma 4.1. Relation énergie-réactivité des liens chimiques covalents. ....	90
Schéma 4.2. Quatre scénarios pour le clivage des liens C <sup>1</sup> -C <sup>7</sup> et C <sup>7</sup> -C <sup>7'</sup> . ....	93
Schéma 4.3. Mécanismes de la fragmentation de Grob. ....	96
Schéma 4.4. Produits de la fragmentation de Grob. ....	97
Schéma 4.5. Résumer des postulats de Grob. ....	99
Schéma 4.6. Investigation mécanistique par calculs. ....	101



Schéma 4.7. Facteurs inductifs impliqués dans la fragmentation de Grob.....	103
Schéma 4.8. Facteurs stéréoélectroniques impliqués dans la fragmentation de Grob.....	103
Schéma 4.9. Fragmentation de Grob d'un dérivé de cinchonine.....	107
Schéma 4.10. Fragmentation de Grob d'un dérivé de quinine.....	109
Schéma 4.11. Étherification médiée par des ions argent.....	110
Schéma 4.12. Validation de la méthodologie.....	112
Schéma 4.13. Validation de la méthodologie : Nucléophile.....	113
Schéma 4.13. Synthesis of 214 and Grob Fragmentation Strategy.....	117
Scheme 4.14. Stereoselective Synthesis of Indolizidine.....	120
Scheme 4.15. Mechanistic Insights.....	121
Scheme 4.16. Postulate for the Origin of the Diastereoselectivity.....	121
Schéma 5.1. Stratégie pour la réduction d'amide.....	126
Schéma 5.2. Optimisation de la quantité de HEH.....	129
Schéma 5.3. Mécanisme de décomposition de HEH.....	131
Scheme 5.4. Chemoselective Synthesis of Donepezil.....	140
Schéma 6.1. Substitution de la pyridine par addition de nucléophiles carbonés.....	144
Schéma 6.2. 1 <sup>ère</sup> stratégie de synthèse asymétrique de 1,2-dihydropyridines.....	156
Schéma 6.3. Formation de 1,2-dihydropyridines à partir de 2,3-dihydropyridones.....	158
Schéma 6.4. Formation stéréosélective de <i>E</i> -imidate.....	163
Schéma 6.5. Synthèse totale de la (-)-septicine (302).....	166
Schéma 6.6. Synthèses totales des indolizidines (-)-205A, (-)-207A et (-)-235B.....	167
Schéma 6.7. Synthèse totale de l'indolizidine (+)-209D.....	168
Schéma 6.8. Synthèse totale de la quinolizidine (+)-myrtine (314).....	169
Schéma 6.9. Stratégie de synthèse proposée.....	170
Scheme 6.10. Intramolecular Pyridine Activation Strategy.....	174
Scheme 6.11. Stereoselective Synthesis of <i>trans</i> -Indolizidines.....	178
Scheme 6.12. Quaternary center formation.....	178

## LISTE DES FIGURES

<b>Figure I.1.</b> Origine des nouveaux médicaments: 1981-2002.....	11
<b>Figure 1.1.</b> (a) <i>C. lepadiformis</i> . (b) <i>P. villatus</i> . (c) <i>P. villatus</i> et sa proie <i>C. lepadiformis</i> .	14
<b>Figure 1.2.</b> La famille des lépadines: noms et sources naturelles.....	15
<b>Figure 2.1.</b> Analyse rétrosynthétique de la lépadine B.....	28
<b>Figure 2.2.</b> Relation stéréochimique entre la lépadine B et le synthon <b>51</b> .....	31
<b>Figure 2.2.</b> Relative stereochemistry: X-ray analysis of <b>49-S</b> .....	41
<b>Figure 3.1.</b> Applications de la déaromatation de la pyridine.....	52
<b>Figure 3.2.</b> Réversibilité de l'oxymercuration.....	71
<b>Figure 3.3.</b> Structure rayon-X de l'énone <b>129</b> .....	79
<b>Figure 3.4.</b> L'effet de la jonction de cycle sur la tension allylique.....	80
<b>Figure 3.5.</b> Structure rayon-X de l'énone <b>130</b> .....	81
<b>Figure 4.1.</b> Énergie liée à la tension de cycle.....	89
<b>Figure 4.2.</b> Numérotation et identification des liens C-C utilisables.....	91
<b>Figure 4.3.</b> Conformères limites de la fragmentation de Grob.....	104
<b>Figure 4.4.</b> Évaluation stéréoélectronique de notre système bicyclic[2.2.2].....	105
<b>Figure 5.1.</b> Propriétés électroniques de la fonction amide.....	122
<b>Figure 6.1.</b> Distribution de charge de la pyridine.....	143
<b>Figure 6.2.</b> Orbitales moléculaires frontières de la pyridine.....	143
<b>Figure 6.3.</b> Symétrie des dihydropyridines.....	155
<b>Figure 6.4.</b> Structure du sel de pyridinium <b>280</b> minimisée par MMX.....	158

*« Puisque j'ai confiance que [...] les bases de notre belle science  
peuvent être repensées afin de combler nos lacunes... »*

*Frédéric Ménard*

## INTRODUCTION

D'une façon générale et simplistique, la recherche moderne en chimie organique consiste en la découverte de nouvelles réactions chimiques pouvant rendre possible l'élaboration de voies de synthèse toujours plus efficaces pour l'atteinte de molécules organiques socialement importantes. Bien sûr, ceci est conditionnel à la formation de scientifiques hautement qualifiés pouvant effectuer cette recherche. Dans un contexte académique, ce dernier descriptif est obligatoire et sert de plateforme à la découverte en chimie organique. De plus, le milieu universitaire bénéficiant d'une certaine latitude pour la recherche fondamentale, ces impératifs de la recherche mentionnés ci-haut peuvent être optimisés dans des proportions très variées. Pour ce faire, plusieurs approches sont disponibles aux chercheurs et une de celles-ci sera amplifiée dans cette thèse.

Sous la supervision du professeur Charette, mes travaux de recherches d'études doctorales ont d'abord été dirigés vers la synthèse totale d'un produit naturel, la lépadine B. En plus de sa réalisation en tant que telle, cette synthèse avait comme deuxième objectif que celle-ci puisse servir de plateforme à l'élaboration de nouvelles stratégies de synthèse pour l'atteinte d'un spectre plus large de molécules intéressantes. En effet, au cours de la synthèse totale d'un produit naturel, une étape clé est souvent développée pour la construction du squelette de la molécule désirée. Ce squelette étant souvent commun à plusieurs molécules naturelles, une certaine généralité de l'étape clé peut ainsi permettre d'étendre son applicabilité non seulement à la synthèse d'un produit naturel, mais également à toute une famille de molécules. Enfin, notre synthèse avait comme troisième objectif de pouvoir favoriser le développement de nouvelles transformations chimiques. Encore une fois, cette relation entre la synthèse totale et la découverte de nouvelles réactions est commune en chimie organique. En effet, au cours d'une synthèse totale, un nombre relativement élevé de transformations chimiques est souvent impliqué. Heureusement, des précédents sont généralement disponibles dans la littérature pour la majorité de ces transformations. Toutefois, il est fréquent que le chimiste de synthèse doive réaliser une transformation chimique sans précédent et ainsi, seule son élaboration et sa validation permettront la synthèse de la molécule finale.

J'ai donc débuté mes travaux de doctorat avec la synthèse totale de la lépadine B, dans l'espoir d'une divergence vers l'atteinte des trois objectifs mentionnés plus haut. Comme il sera vu au cours de cette thèse, ces objectifs ont pu être atteints dans une mesure permettant l'élaboration de ce document. Mais avant de débiter l'étalement de nos résultats, il est de mise, dans cette introduction, d'exposer brièvement les origines et les fondements de la chimie organique des points de vue historique, théorique et pratique. Ceci permettra la valorisation de la chimie organique de synthèse et ainsi la justification des travaux de recherches présentés dans cette thèse. De plus, une discussion sur la place de la synthèse totale de produits naturels terminera cette introduction afin de bien situer le lecteur face aux motivations du projet principal de ces études doctorales.

## **I.1 Les fondations de la chimie organique**

Plusieurs s'accorde aujourd'hui pour dire que la chimie contemporaine aurait débuté en 1661, avec un livre écrit par Robert Boyle (1627-1691), *The Sceptical Chymist*.<sup>1,2</sup> Dans cet ouvrage, qui marquait plus ou moins le passage entre l'alchimie et la chimie, Boyle critiquait publiquement la théorie d'Aristote (384 av. J.-C.-322 av. J.-C.) selon laquelle les phénomènes naturels proviendraient tous de quatre éléments, c'est-à-dire la terre, l'air, le feu et l'eau. Pour la première fois, Boyle a introduit le concept de particules primaires qui, par coalition, pouvaient former des groupuscules de particules qu'il nomma corpuscules. Selon son concept, les différentes substances du monde sensoriel étaient dépendantes du nombre, de la position et de la motion de ces particules primaires.

Avec ce nouveau concept, la chimie a pu, au cours des siècles suivants, progresser d'une façon exponentielle par une capacité de description grandissante des phénomènes naturels physiques et chimiques. Notamment, en jumelant la réalisation de Boyle à la méthode scientifique d'analyse expérimentale élaborée par Descartes (1596-1650), la chimie s'est dotée d'une structure solide de description de la nature.<sup>3</sup> Ensuite, entre autre grâce aux solides fondations établies par le « père de la chimie moderne », Antoine

Lavoisier (1743-1794), une abondante quantité de résultats expérimentaux a pu être documentée et analysée méthodiquement permettant l'avancement constant et rigoureux de la chimie.

### I.1.1. Les modèles de l'atome et de la liaison chimique

À la fin du 19<sup>e</sup> siècle, la communauté scientifique a assisté à un important développement de nouvelles théories, voyant certaines assises des sciences modernes s'installer. En chimie, les travaux expérimentaux d'Ernest Rutherford (1871-1937) ont fait faire un bond spectaculaire au modèle atomique. En effet, la découverte du noyau atomique par Rutherford a engendré une cascade d'amélioration du modèle atomique culminant, dans les années 1920, en une théorie qui allait gagner de plus en plus en crédibilité au cours des années suivantes, la théorie quantique. À l'aide de cette théorie et plus spécifiquement par la résolution de l'équation de Schrödinger (1887-1961), les physiciens et les chimistes ont alors pu analyser des processus physiques élémentaires d'une façon non seulement qualitative mais également quantitative. Toutefois, il a été rapidement compris qu'il était excessivement long et ardu d'effectuer des calculs théoriques pour l'analyse de systèmes à plusieurs particules, tels que ceux rencontrés avec les molécules organiques.

Néanmoins, le modèle atomique et la théorie quantique ont permis l'élaboration des fondements théoriques de la chimie moléculaire avec le développement de deux théories de la liaison chimique: la théorie de la liaison de valence<sup>4</sup> et la théorie des orbitales moléculaires.<sup>5</sup> En évitant délibérément dans cette thèse un débat sur les valeurs réelles respectives de ces deux théories,<sup>6</sup> notons seulement qu'elles ont été en mesure de fournir des fondations solides pour l'étude des molécules. En effet, par une classification appropriée des systèmes moléculaires, il a été possible d'appliquer une série d'approximations grandement simplificatrices de la théorie quantique. Ceci a alors permis la description qualitative et parfois même quantitative de ces différentes classes de systèmes, allant parfois jusqu'à la description des processus chimiques les impliquant. Par

exemple, la formulation de la théorie de Huckel des systèmes polyènes linéaires et l'élaboration des règles de Woodward et Hoffmann en sont des résultats impressionnants qui sont toujours d'un grand support aux chimistes organiciens d'aujourd'hui.<sup>7</sup>

### I.1.2. La chimie organique de synthèse

Grâce à ces outils théoriques, les chimistes du 20<sup>e</sup> siècle ont été en mesure d'accroître grandement leur degré de compréhension des propriétés microscopiques et macroscopiques des molécules. Cette compréhension a en retour permis non seulement l'étude mais également la synthèse de molécules toujours plus complexes et possédant des propriétés de grandes importances sociales. En effet, depuis le 19<sup>e</sup> siècle, la chimie de synthèse a été responsable de manière significative de l'émancipation d'importantes industries à travers le monde, particulièrement celles impliquées dans la fabrication de nouveaux matériaux, de parfums, de supports chimiques à l'agriculture et de nouveaux médicaments.<sup>8</sup> Au sein de ce groupe de molécules synthétiques, les molécules dites organiques, c'est-à-dire contenant au moins un atome de carbone, jouissent d'une place prépondérante. À cet égard, la chimie organique de synthèse est ainsi devenue une branche très importante de la chimie et continue encore aujourd'hui d'alimenter un grand nombre de laboratoires de recherche dans le monde.

Bien que les accomplissements synthétiques du 20<sup>e</sup> siècle aient été impressionnants, la synthèse de molécules organiques représente toujours aujourd'hui un défi de taille pour les chimistes de synthèse. En effet, le potentiel de la chimie organique à supporter les avancées technologiques requises par notre société réside dans sa capacité à permettre la synthèse de molécules diversifiées avec la plus grande efficacité possible. Plus spécifiquement, les impératifs environnementaux et économiques demandent que ces synthèses soient les plus courtes possibles (*step-economy*)<sup>9</sup>, satisfassent la plus grande économie d'atome (*atom economy*)<sup>10</sup> et soient les plus « vertes » que possible.<sup>11</sup> Ces trois grandes réalités de la chimie organique de synthèse contemporaine permette aujourd'hui de bien définir et d'encadrer les trois motivations principales qui sous-tendent la recherche

du 21<sup>e</sup> siècle autant dans le milieu académique qu'institutionnel ou industriel. Telles que mentionnées plus haut, ces motivations sont: 1) la découverte de nouvelles réactions chimiques, 2) le développement de nouvelles stratégies de synthèse (séquences synthétiques) vers des squelettes moléculaires donnés et 3) la formation de scientifiques hautement qualifiés pour réaliser ces synthèses.

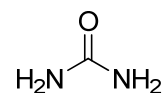
Les défis synthétiques du 21<sup>e</sup> qui se présentent aux chimistes sont donc très nombreux et diversifiés, allant du développement de nouveaux matériaux pour les systèmes électroniques à la découverte de nouveaux médicaments, en passant par l'amélioration des produits d'entretien ménager et la préservation des aliments. Toutes ces applications de la synthèse chimique sont justifiées et valorisées socialement. Pour ma part, j'ai choisi de porter un effort particulier au cours de mon doctorat à la synthèse de molécules complexes d'origines naturelles afin de contribuer, dans une certaine mesure, à la recherche sur le médicament. Bien que la découverte de nouveaux agents thérapeutiques puisse provenir de plusieurs avenues, la nature peut nous inspirer et nous diriger d'une façon unique dans nos recherches. Dans la prochaine section, je tenterai de démontrer comment ceci est possible. Mais d'abord, voyons brièvement l'historique de la synthèse totale de produits naturels.

## **I.2 Historique et importance de la synthèse totale de produits naturels**

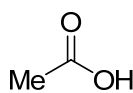
### I.2.1. Les débuts de la synthèse totale

Malgré les grandes avancées scientifiques des siècles précédents, plusieurs chercheurs du début du 19<sup>e</sup> siècle pensaient toujours qu'il était impossible d'effectuer la synthèse en laboratoire d'une substance organique produite par des organismes vivants. Toutefois, lorsque Wöhler a réussi, en 1828, la transformation du cyanate d'ammonium en urée (**1**), une substance organique bien connue de l'époque, l'Allemand a marqué le début de ce qui allait devenir avec les années une importante branche de la synthèse en chimie organique, la synthèse totale de produits naturels.<sup>12</sup>

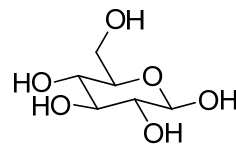


**1**

Wöhler (1828)

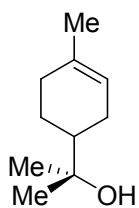
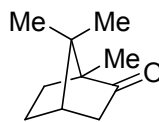
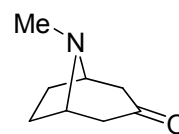
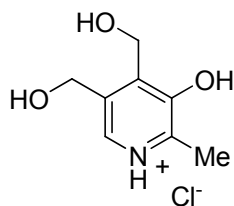
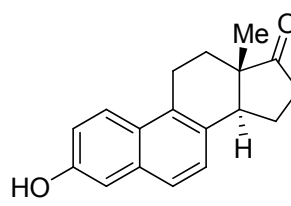
**2**

Kolbe (1845)

**3**

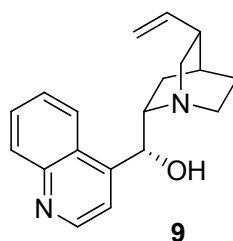
Fisher (1890)

Au cours du siècle suivant, la complexité des molécules pouvant être synthétisées en laboratoire a fait un bon spectaculaire. D'abord, les synthèses de l'acide acétique (**2**) par Kolbe (1845) et du glucose (**3**) par Fischer (1890) ont permis la consolidation de cette hypothèse sur la production en laboratoire de molécules naturelles. Ensuite, en entrant dans le 20<sup>e</sup> siècle, les synthèses des molécules  $\alpha$ -terpineol (**4**) (Perkin, 1904), camphor (**5**) (Komppa, 1903 et Perkin, 1904), tropinone (**6**) (Willstätter, 1901 et Robinson, 1917), hydrochlorure de pyridoxine (**7**) (Folkers, 1939) et equilenine (**8**) (Bachmann, 1939) démontraient le niveau élevé de complexité accessible. Toutefois, malgré ces grandes réalisations scientifiques, le nombre de ces synthèses retrouvées dans la littérature avant la première guerre mondiale restait tout de même bien faible. Une des raisons pour expliquer ceci résidait dans le nombre limité des techniques disponibles pour déterminer aisément la structure des molécules isolées de la nature.

**4**alpha-terpineol  
Perkin (1903)**5**camphor  
Komppa (1903)  
Perkin (1904)**6**tropinone  
Willstätter (1901)  
Robinson (1917)**7**hydrochlorure de pyridoxine  
Folkers (1939)**8**equilenin  
Bachmann (1939)

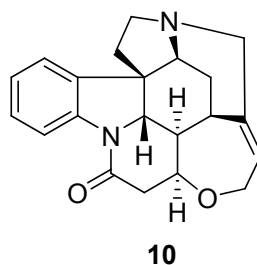
### I.2.2. Identification et détermination de la structure des molécules naturelles

Au cours du 19<sup>e</sup> siècle, les techniques disponibles pour la détermination de la structure des produits naturels étaient bien limitées. En effet, la méthode généralement employée consistait simplement en la détermination de la formule moléculaire par analyse de combustion. Bien sûr, ceci ne donnait aucune information quant à la connectivité des atomes entre eux. De ce fait, les chimistes avaient recours à la dégradation chimique des produits naturels et à l'analyse de la formule moléculaire des fragments obtenus. Par associations alimentées par une bonne dose d'intuition, les connectivités atomiques pouvaient être ultimement élucidées. Bien que ce travail ait été très fastidieux et limitant, il a tout de même permis la détermination de structures aussi complexes que celle de la quinine (9) en 1908.<sup>13</sup>



Au début du 20<sup>e</sup> siècle, les méthodes spectroscopiques ont fait leur apparition dans la littérature et sont rapidement devenues des techniques à potentiel élevé pour la chimie organique. Tout d'abord, dans les années 1920, plusieurs chercheurs ont entrepris de caractériser un grand nombre de molécules organiques connues de l'époque par l'enregistrement de leur spectre d'absorption des rayons ultraviolets. De façon analogue, le même processus a été effectué dans les années 1930 avec les rayons infrarouges. L'acquisition de ces données a pu être transposée à l'étude de molécules inconnues. Par exemple, Robert Burns Woodward (1917-1979, Nobel 1965) a, dans les années 1940,

entreprit la compilation des spectres ultraviolets de la littérature, en plus d'en enregistrer plusieurs lui-même, afin d'associer les maximums d'absorption aux différents groupements fonctionnels typiques en chimie organique. Avec ces données, il a ensuite analysé les spectres ultraviolets de substances organiques inconnues, en plus de ses dérivés de dégradations chimiques, afin d'en déterminer les groupements fonctionnels présents sur ces molécules. De cette façon, Woodward a pu reconstituer des structures complexes jusqu'alors impossibles à déterminer. Un exemple éloquent provient de sa détermination de la structure de la strychnine (**10**) en 1947,<sup>14</sup> molécule très complexe dont il a lui-même effectué la première synthèse totale en 1954.<sup>15</sup>



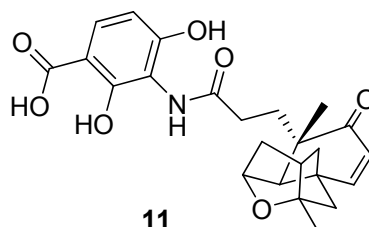
Une autre technique à apparaître dans la première moitié du 20<sup>e</sup> siècle est l'analyse cristallographique par diffraction des rayons-X. Après l'élaboration des règles de diffraction par Bragg en 1912, le premier composé organique dont la structure a été déterminée par cette méthode a été l'hexaméthylènediamine en 1923.<sup>16</sup> Par la suite, la détermination de la structure du cholestérol au début des années 1940 a propulsé cette technique à l'avant-plan de l'analyse des structures de composés naturels inconnus. Bien sûr, la limite de cette technique résidait dans la capacité au composé étudié de fournir des cristaux de bonne qualité pour l'analyse. Toutefois, toujours dans les années 1940, plus précisément en 1946, l'avènement de la résonance magnétique nucléaire a donné à la chimie l'outil le plus versatile, et ce encore aujourd'hui, pour l'analyse de composés organiques. Avec cette technique, applicable en phase solide et liquide, l'analyse de la structure tridimensionnelle des composés organiques est devenue, dans la deuxième moitié du siècle, une pratique de routine en chimie organique.

Avec ces outils d'une grande puissance, les chimistes ont donc été en mesure, dans la deuxième moitié du 20<sup>e</sup> siècle, de déterminer des structures moléculaires très complexes. Ceci a donc offert aux chimistes de synthèse de nombreux défis d'une grande diversité. Ainsi, en combinant ces défis avec l'amélioration constante des méthodes de synthèse, la littérature des dernières décennies a été populeuse avec un nombre impressionnant d'accomplissements dans le domaine de la synthèse totale de produits naturels. Ce faisant, cette branche de la chimie organique a su gagner une grande crédibilité au sein de la communauté scientifique. Bien que le côté artistique de la synthèse organique soit encore relativement valorisé de nos jours, les défis sociaux du 21<sup>e</sup> siècle, notamment dans le développement de nouveaux agents thérapeutiques, attendent maintenant beaucoup de cette science de plus en plus mature.

### I.2.3. Le rôle de la synthèse totale dans le développement de nouveaux médicaments

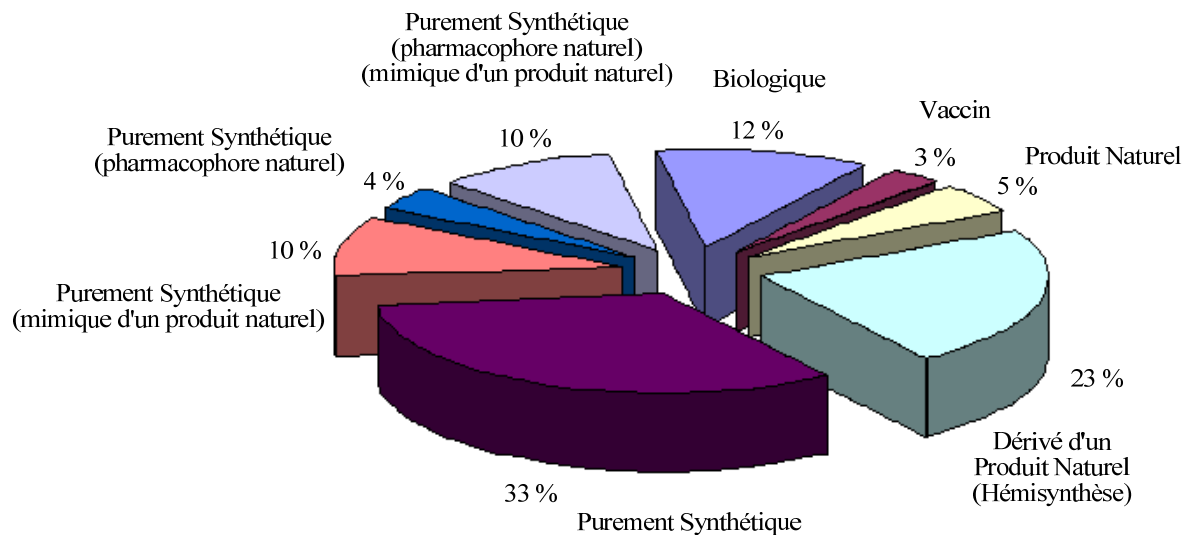
Depuis le tout début de l'humanité, l'utilisation des produits naturels pour le traitement d'affections diverses, notamment par consommation de plantes, a été présente. Toutefois, l'extraction des ingrédients actifs de leurs sources naturelles est quant à elle beaucoup plus récente. En fait, grandement motivé par l'impact de la quinine pour le traitement de la malaria au 19<sup>e</sup> siècle, ou encore de la pénicilline comme antibiotique pendant la 2<sup>e</sup> guerre mondiale, l'isolement et l'identification de produits naturels est devenue aujourd'hui une science très importante. Conséquemment, les propriétés biologiques de ces composés naturels sont aujourd'hui régulièrement évaluées. Par exemple, il est pratique courante au sein des compagnies pharmaceutiques d'effectuer des criblages de milliers de molécules synthétiques au début d'une étude médicinale. Ceci a pour but l'identification d'un composé *lead* qui servira de plate-forme à l'optimisation d'un ingrédient pharmaceutique. Toutefois, le criblage d'une banque de composés naturels est moins commun à cause de la plus faible disponibilité de quantités suffisantes à une telle pratique. Néanmoins, Merck a récemment effectué le criblage de 250 000 produits naturels à la recherche de nouveaux antibiotiques dont la mécanistique d'action thérapeutique serait différente des médicaments existants.<sup>17</sup> Ceci leur a permis, en 2006, l'identification de la

platensimycin (**11**) comme premier inhibiteur de la FabF avec des propriétés antibiotiques. Ceci représente donc une démonstration éloquentes qu'une grande variété de ces composés naturels possède des activités biologiques permettant le traitement de maladies, ce qui bien sûr entraîne un impact social important.



Aujourd'hui, les molécules naturelles jouissent d'une place importante et toujours grandissante dans le développement des nouveaux médicaments.<sup>18</sup> En 2003, Newman et ses collaborateurs ont rapporté un bilan intéressant des médicaments sur le marché d'origines naturelles.<sup>19</sup> Cette revue, couvrant la période de 1981 à 2002, répertoriait 868 nouveaux médicaments que les auteurs ont classifiés selon leurs origines; les résultats de cette étude sont présentés à la **Figure I.1**. De ce diagramme, on peut dégager trois informations importantes concernant les produits naturels. Tout d'abord, 5 % des médicaments sont des produits naturels obtenus directement de leurs sources et commercialisés ainsi. Ensuite, dans 23 % des cas, le médicament a été dérivé directement d'un produit isolé de la nature et dans la majorité de ces cas, le produit final est un produit naturel. Enfin, près du quart des médicaments d'origine purement synthétique et qui ont été mis sur le marché au cours de cette période, ont été inspirés par la structure d'un produit naturel. Ceci inclut: 1) le développement d'une molécule basée sur le pharmacophore d'une molécule naturelle (4 %); 2) les molécules qui ont été développées en se basant sur des données obtenues par l'étude d'une molécule naturelle (10 %) et 3) les molécules découvertes par l'utilisation d'un essai biologique dans lequel on étudiait la compétition entre un produit naturel et d'autres molécules pour une cible donnée (10 %). De ce fait, 52 % des médicaments qui ont vu le jour entre 1981 et 2002 ont eu, d'une façon ou d'une autre, besoin d'un produit naturel comme moteur de recherche. Il est également intéressant

de noter que pour un problème social aussi important que le cancer, le pourcentage d'utilisation directe ou indirecte de produits naturels passe à 61 %.



**Figure I.1.** Origine des nouveaux médicaments: 1981-2002.

Face à ces chiffres impressionnants, l'importance de la place des produits naturels dans le développement de nouveaux médicaments est indéniable. Malheureusement, la majorité de ces composés naturels étant isolés de leurs sources naturelles en très faibles quantités, ceci en a souvent limité grandement l'accès à des études biologiques approfondies et/ou une distribution à grande échelle du composé. De ce fait, la communauté scientifique s'est tournée vers la synthèse organique afin d'assurer l'accès à ces composés naturels en quantité suffisante. Cette collaboration devait également pouvoir permettre l'accès à des analogues de ces composés naturels et ainsi le raffinement de l'agent thérapeutique final. Afin de s'acquies de cette tâche, les chimistes se devaient donc de développer des voies de synthèse courtes et efficaces de ces différents composés à valeur ajoutée. Ainsi, cela nous ramène aux premières lignes de cette thèse, permettant maintenant une mise en contexte des impératifs actuels de la recherche en chimie organique. En effet, il nous est maintenant possible de bien comprendre pourquoi la chimie organique se doit de constamment découvrir de nouvelles réactions chimiques pouvant

permettre l'élaboration de voies de synthèse toujours plus courtes et efficaces vers des molécules complexes. Bien sûr, cette thèse ne fera pas exception.

### **I.3. Structure de la thèse**

En janvier 2005, j'ai joint le groupe du professeur Charette avec qui nous avons élaboré un projet de synthèse totale d'un produit naturel, la Lépadine B (**Chapitre 1-3**). Ensuite, nous avons démontré l'efficacité de notre stratégie de synthèse en donnant une valeur ajoutée à un de nos intermédiaires synthétiques pour le développement d'une toute nouvelle approche à la synthèse asymétrique de pipéridines 2,3,6-trisubstituées (**Chapitre 4**). La dérivatisation de notre intermédiaire clé vers la molécule cible de cette dernière étude a été rendue possible par la découverte d'une toute nouvelle méthode hautement chimiosélective de réduction d'amides tertiaires en amines (**Chapitre 5**). Enfin, nous avons revisité la méthodologie développée par notre groupe et à l'origine de notre synthèse de la lépadine B (première étape de la synthèse). Ceci nous a mené à la découverte de la première séquence *in situ* d'activation intramoléculaire de pyridine suivie d'une déaromatization hautement régio- et diastéréosélective pour la synthèse asymétrique d'indolizidines naturelles et non-naturelles (**Chapitre 6**).

# CHAPITRE 1.

## SOURCE NATURELLE, ACTIVITES BIOLOGIQUES ET SYNTHESSES DE LA LEPADINE B

### 1.1 Famille des lépadines

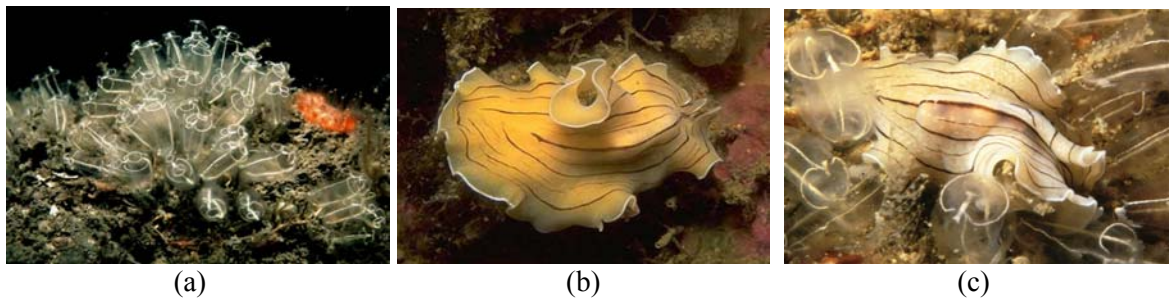
La famille des lépadines est composée de huit molécules naturelles de type alcaloïdes, les lépadines A-H (12-20). Chacune de ces molécules présente des propriétés structurales et biologiques intéressantes et ont ainsi fait l'objet de nombreuses études scientifiques. Au cours de mes études doctorales, j'ai été particulièrement intéressé par la lépadine B, produit naturel pour lequel nous avons développé la plus courte synthèse totale à ce jour. L'emphase dans ce chapitre portera bien évidemment sur la lépadine B.

#### 1.1.1. Isolements des lépadines

En 1991, la première lépadine a été isolée par Stefan d'un tunicier, *Clavelina lepadiformis*, et sa structure a été déterminée comme étant celle de la lépadine A (12) (**Figure 1.1.a**).<sup>20</sup> Au même moment, un groupe de chercheurs canadiens s'intéressait à l'étude des vers plats marins, premiers animaux à posséder une vraie symétrie bilatérale (lumière unidirectionnelle). Plus spécifiquement, ils étaient intéressés par les vers plats *Prostheceraeus villatus* appartenant à la classe Turbellaria, Ordre Polycladida (**Figure 1.1.b**). Ces vers plats sont retrouvés, entre autres, sur les côtes de la Norvège à une profondeur de -3 à -20 m et peuvent être collectés à la main en plongée sous-marine. Ces vers en forme de feuille sont relativement grands, pouvant atteindre jusqu'à 5 cm de long et 3 cm de large. Leurs caractéristiques physiques, c'est-à-dire leur vive coloration (couleur crème avec bandes brunes), leur corps mou et sans protection et leur faible vitesse de locomotion ressemblent grandement à celles de plusieurs mollusques gastropodes à corps mou. Il est bien connu que ces derniers utilisent des allomones défensives, souvent séquestrées à partir de leur diète, pour repousser les prédateurs. Par analogie, il semblait ainsi raisonnable pour les chercheurs canadiens d'émettre l'hypothèse que les vers plats

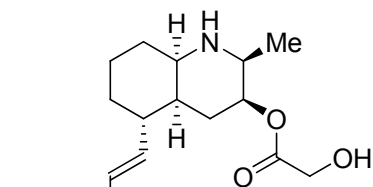


pourraient également utiliser une défense chimique pour dissuader leurs prédateurs. De ce fait, ils ont voulu tester cette hypothèse en collectant 200 spécimens de *Prostheceraeus villatus* et en étudiant leur composition chimique. Au cours de cette cueillette, des vers plats ont été trouvés se nourrissant sur le même tunicier étudié précédemment par Stefan, *Clavelina lepadiformis* (**Figure 1.1.c**). Les chercheurs ont donc également recueillie 200 spécimens de ces tuniciers. De ces cueillettes, les lépadines A-C ont pu être isolées des tuniciers et des vers plats, apportant un certain support à l'hypothèse de la défense chimique des vers plats par l'utilisation d'allomones défensives issues de leur diète.

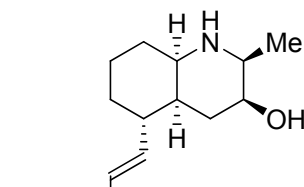


**Figure 1.1.** (a) *C. lepadiformis*. (b) *P. villatus*. (c) *P. villatus* et sa proie *C. lepadiformis*.

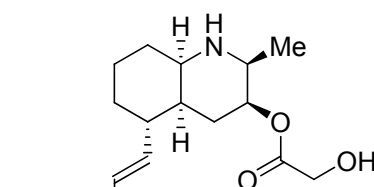
Au début des années 2000, au cours d'un vaste programme d'étude des métabolites secondaires d'ascidies se trouvant au sein de la grande barrière de corail, le plus grand récif corallien au monde, Wright<sup>21</sup> et Carroll<sup>22</sup> ont indépendamment étudié une nouvelle espèce de *Didemnum* et *Aplidium tabascum* Kott, respectivement. Tout d'abord, les tuniciers du genre *Didemnum* avaient déjà dévoilé un grand nombre de métabolites secondaires aux structures et surtout aux propriétés biologiques très intéressantes. Le groupe de Wright, qui voulait vérifier l'activité antiparasitaire de ce genre de tunicier, a dans ce contexte effectué en 2002 la découverte des lépadine D-F. Pour sa part, le groupe de Carroll a, également en 2002, découvert les lépadine F-H au cours d'un programme d'isolement de produits naturels et d'analyse de leurs propriétés structurales.

**Groupe 1**

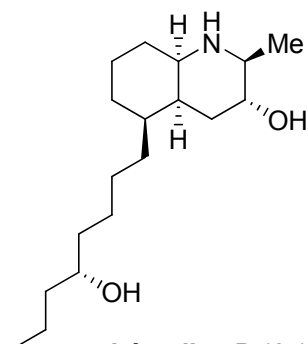
**Lépadine A (12)**  
*Clavelina lepadiformis*  
 Tunicier (marine)  
*Prostheceraeus villatus*  
 Vers plat (marine)



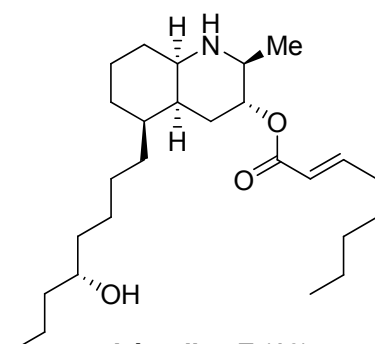
**Lépadine B (13)**  
*Clavelina lepadiformis*  
 Tunicier (marine)  
*Prostheceraeus villatus*  
 Vers plat (marine)



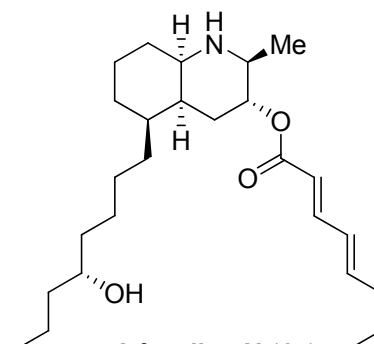
**Lépadine C (14)**  
*Clavelina lepadiformis*  
 Tunicier (marine)  
*Prostheceraeus villatus*  
 Vers plat (marine)

**Groupe 2**

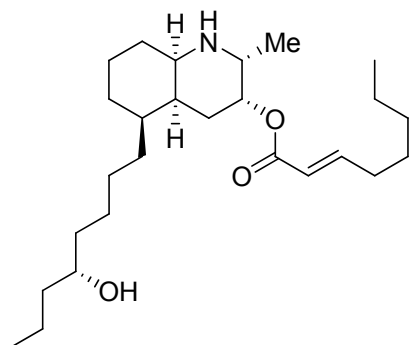
**Lépadine D (15)**  
*Didemnum* sp.  
 Tunicier (marine)



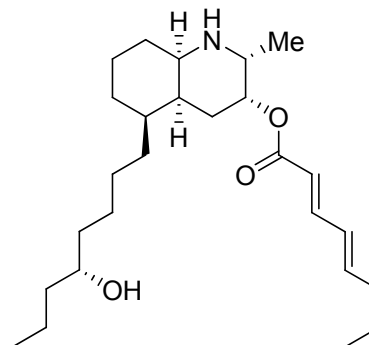
**Lépadine E (16)**  
*Didemnum* sp.  
 Tunicier (marine)



**Lépadine H (17)**  
*Aplidium tabascum* Kott  
 Tunicier (marine)

**Groupe 3**

**Lépadine F (18)**  
*Didemnum* sp.  
 Tunicier (marine)  
*Aplidium tabascum* Kott  
 Tunicier (marine)

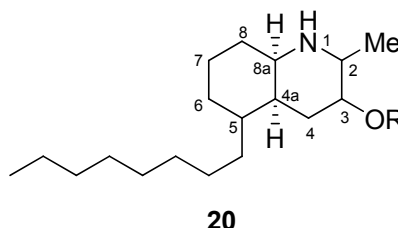


**Lépadine G (19)**  
*Aplidium tabascum* Kott  
 Tunicier (marine)

**Figure 1.2.** La famille des lépadines: noms et sources naturelles.

### 1.1.2. Structures des lépadines

Les lépadines possèdent toutes des caractéristiques structurales communes qui les unissent au sein d'une même famille. Tout d'abord, les lépadines possèdent un squelette polyhydroquinoline dont la jonction de cycle est *cis*-fusionnée et dont la stéréochimie absolue est 4a*S*,8a*R* (**21**). Ensuite, le degré de substitution des lépadines est le même avec la présence d'un groupement méthyle à la position 2, d'un oxygène à la position 3 et d'une chaîne de huit carbones à la position 5.



La famille des lépadines peut également être divisée en trois groupes selon les deux caractéristiques structurales suivantes: 1) la configuration relative des substituants aux positions 3 et 5 par rapport au méthyle de la position 2 et 2) la configuration relative du méthyle de la position 2 par rapport à la jonction de cycle (**Figure 1.2**). Dans le groupe 1, constitué des lépadines A-C (**12-14**), la configuration relative des substituants par rapport au 2-méthyle est 3-*syn*,5-*anti* et le 2-méthyle est *anti* par rapport aux hydrogènes de la jonction de cycle. À l'intérieur de ce groupe, ces composés se distinguent entre eux par la nature fonctionnelle de la position 3 oxygénée (hydroxyle libre ou ester) et par la présence d'une fonction cétone retrouvée uniquement sur la chaîne latérale de la lépadine C (**14**). Pour ce qui est du groupe 2, constitué des lépadines D (**15**), E (**16**) et H (**17**), la configuration relative des substituants par rapport au 2-méthyle est 3-*anti*,5-*syn* et le 2-méthyle est encore une fois *anti* par rapport à la jonction de cycle. À l'intérieur de ce groupe, ces composés se distinguent uniquement par la nature fonctionnelle de la position 3 oxygénée (hydroxyle libre ou esters). Enfin pour le groupe 3, constitué des lépadines F

(18) et G (19), la configuration relative des substituants par rapport au 2-méthyle est 3-*syn*,5-*anti*, comme le groupe 1, mais cette fois le 2-méthyle est *syn* par rapport à la jonction de cycle. Les lépadines F (18) et G (19) se distinguent entre eux par la nature de l'ester présent à la position 3.

### 1.1.3. Propriétés biologiques des lépadines

Les lépadines ont été isolées de leurs sources naturelles en très faibles quantités. Par exemple, les lépadines A-C (12-14) ont été isolés des vers plats *P. villatus* à raison de 0,4 mg/ver, 0,02 mg/ver et 0,02 mg/ver, respectivement. De plus, ces mêmes lépadines ont été isolées dans des proportions similaires des tuniciers *C. lepadiformis*. De ce fait, avec les 200 spécimens de vers et 200 spécimens de tuniciers récoltés pour leur étude, le groupe de Andersen n'a été en mesure d'isoler qu'environ 160 mg de la lépadine A (12) et 8 mg des lépadines B (13) et C (14). Cette très faible disponibilité de ces composés naturels en limitait donc grandement les possibilités d'études de leurs propriétés biologiques. Néanmoins, Andersen a été en mesure de soumettre le matériel obtenu à quelques tests biologiques et des résultats très intéressants en sont ressortis.

Notamment, les lépadines A-C (12-14) ont été testées *in vitro* contre six lignées cellulaires cancéreuses humaines, c'est-à-dire celles de la leucémie murine P388, du cancer du sein humain MCM7, du glioblastoma/astrocytoma humain U373, du carcinome ovarien humain HEY, du colon humain LOVO et du poumon humain A549. Ces tests ont montré que les lépadines A (12) et B (13) possèdent des activités cytotoxiques significatives contre ces lignées cellulaires (ED<sub>50</sub>: A; 0,84-3,7 µg/mL; B; 2,7-17 µg/mL) alors que la lépadine C (14) était complètement inactive à 50 µg/mL. Ceci démontrait deux aspects intéressants de ces lépadines. Tout d'abord, les lépadines A (12) et B (13) pourraient servir de composés modèles pour le développement de nouveaux agents thérapeutiques contre le cancer. De plus, la seule addition d'un carbonyle sur la chaîne latérale carbonée de la lépadine A (12) annulant complètement l'effet cytotoxique de cette dernière, il serait possible d'imaginer d'autres modifications de la structure de ces

lépadines pouvant cette fois mener à une augmentation de l'activité en vue de découvrir de nouveaux médicaments.

Récemment, Tsuneki a montré que la lépadine B (**13**) est un bloqueur efficace des récepteurs nicotiniques neuronaux de l'acétylcholine  $\alpha 4\beta 2$  et  $\alpha 7$ .<sup>23</sup> Ce type de récepteurs étant impliqué dans plusieurs désordres neuronaux tels l'addiction à la nicotine, l'épilepsie et les maladies de Parkinson et d'Alzheimer, la lépadine B (**13**) pourrait servir de modèle pour le développement de nouvelles thérapies nicotiques. Enfin, le groupe de Wright a effectué des tests sur les lépadines D-F (**15**, **16** et **18**), et ces derniers ont démontré des activités antiparasitaires significatives contre *Plasmodium falciparum* (malaria), *Trypanosoma cruzi* et *Trypanosoma rhodensiense*.

De ces résultats, il ressortait donc que la modification contrôlée de la nature et de la stéréochimie relative des substituants des lépadines pourraient bien un jour situer ces composés naturels à la base de nouveaux traitements contre le cancer, la malaria ou les maladies de Parkinson et d'Alzheimer. Toutefois, pour atteindre un tel but, la synthèse d'analogues des produits naturels était nécessaire et ainsi, la synthèse organique représentait un outil essentiel. Malheureusement, compte tenu des faibles quantités de ces composés disponibles à partir de leur source naturelle, la synthèse d'analogues par la stratégie synthétique d'hémisynthèse était impraticable. De ce fait, un besoin pour le développement de stratégies de synthèse flexibles de ces produits naturels était présent. Ceci a donc attiré l'attention de plusieurs groupes de recherche dans le monde, résultant en plusieurs synthèses totales asymétriques de membres de la famille des lépadines.<sup>24,25,26,27,28,29</sup> Malgré tout, ces synthèses comportaient généralement plus de 20 étapes, démontrant ainsi le grand défi synthétique que représentait cette famille de produits naturels.

Dans notre groupe, nous nous sommes particulièrement intéressé à la synthèse totale de la lépadine B pour deux raisons. D'une part, cette molécule possédait des activités biologiques très importantes pouvant créer une avenue vers de nouveaux agents thérapeutiques. D'autre part, le développement d'une synthèse de la lépadine B (**13**) pourrait également servir de plate-forme pour la synthèse d'analogues naturels (lépadines

A (**12**) et C (**14**)) et non-naturels par une modification synthétique de son squelette *cis*-polyhydroquinoline.

Dans la prochaine section, avant de discuter de notre stratégie synthétique (**Chapitre 2**) et des résultats de nos travaux (**Chapitres 2 et 3**) vers la synthèse de la lépadine B, nous débuterons notre discussion par l'analyse des synthèses asymétriques existants à ce jour dans la littérature.

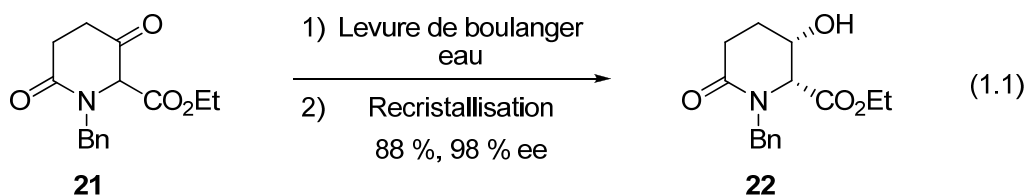
## 1.2 Synthèses totales de la lépadine B

À ce jour, cinq synthèses totales de la lépadine B (**13**) ont été rapportées dans la littérature. Certaines de ces synthèses sont relativement longues et ainsi, elles ne seront pas élaborées en détail dans cette section. Au lieu, nous apporterons une attention particulière aux trois principaux aspects caractérisant les grands défis liés à la synthèse de ce produit naturel: 1) l'origine de l'asymétrie de la molécule, 2) la stratégie utilisée pour la formation du squelette *cis*-polyhydroquinoline et 3) la méthode d'addition stéréosélective de la chaîne carbonée à la position 5.

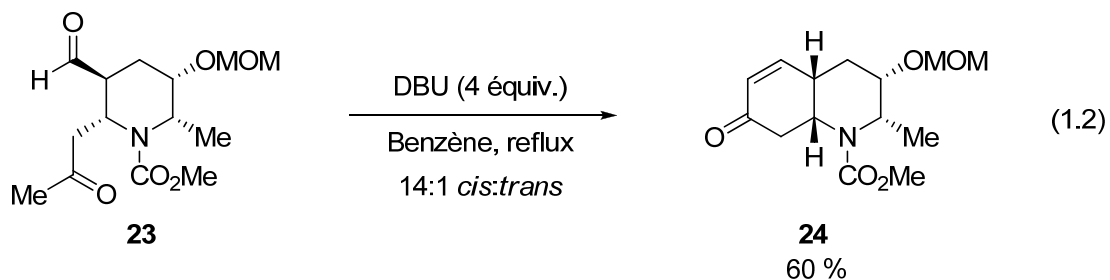
### 1.2.1. Toyooka/Nemoto/Takahata

En 1999, Toyooka et ses collaborateurs ont rapporté la toute première synthèse totale d'un membre de la famille des lépadines, la lépadine B (**13**).<sup>24</sup> Pour cette synthèse, Toyooka a mis à profit une méthodologie qu'il avait développée quelques années auparavant.<sup>30</sup> Cette méthodologie consistait en la synthèse asymétrique de l'alcool **22** par une résolution enzymatique dynamique à l'aide de la levure de boulanger (Équation 1.1). Plus précisément, un mélange racémique de la cétone **21**, préparé en quatre étapes à partir

de l'anhydride succinique,<sup>31</sup> était converti en l'alcool **22** et après recristallisation du brut de la résolution, un rendement de 88 % était obtenu avec un excès énantiomère de 98 %. Cet intermédiaire clé de la synthèse de Toyooka, ainsi obtenu en cinq étapes à partir de produits commerciaux, possédait non seulement le noyau pipéridine comportant un groupement hydroxyle à la position 3, mais également la bonne stéréochimie relative et absolue aux positions 2 et 3.



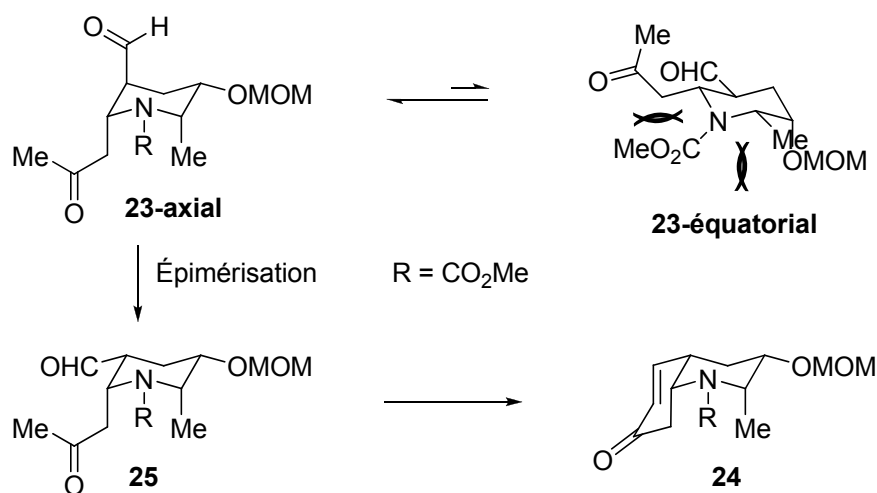
En utilisant une séquence synthétique de 14 étapes, Toyooka a ensuite installé les fonctions cétone et aldéhyde requises pour une fermeture de cycle via une réaction d'aldol (Équation 1.2). Pour effectuer cette cyclisation, les chercheurs ont traité le céto-aldéhyde **23** avec quatre équivalents de diaza(1,3)bicyclo[5.4.0]undécane (DBU) dans le benzène à reflux pour obtenir un ratio de 14:1 en faveur de la jonction de cycle *cis* avec un rendement de 60 % pour l'isomère majoritaire (**24**).



Comme il peut être remarqué au **Schéma 1.1**, une épimérisation de l'aldéhyde **23** devait avoir lieu afin de fournir le produit *cis* désiré. Cette excellente stéréosélectivité en faveur de la jonction *cis* peut s'expliquer par la présence du groupement protecteur de la

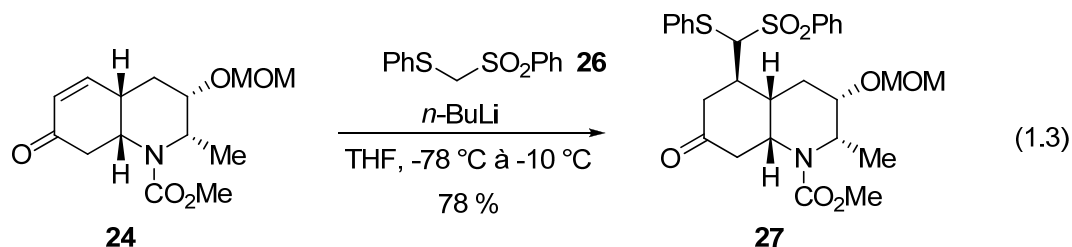
fonction amine qui, sous la forme de carbamate, induit une tension allylique avec les substituants des positions 2 et 6 du noyau pipéridine. Ceci favorisait donc grandement le déplacement de l'équilibre des deux conformères chaises de la pipéridine vers celui possédant les substituants des positions 2 et 6 aux positions axiales (**23-axial**). Avec ce conformère, l'isomère *trans* devenait géométriquement impossible à cycliser. Par contre, avec le DBU présent comme base en solution, l'épimérisation de l'aldéhyde pouvait se produire (**25**), rendant ainsi la cyclisation possible pour donner la jonction de cycle *cis*.

**Schéma 1.1.** Toyooka: formation du squelette *cis*-polyhydroquinoline.



En observant attentivement la structure tridimensionnelle de l'énone **24** au **Schéma 1.1**, il était relativement aisé d'anticiper que l'addition d'un nucléophile à la position  $\beta$  de l'énone **24** se ferait avec une excellente diastéréosélectivité en faveur de la face  $\beta$ . En effet, lorsque l'énone **24** a été traité avec la sulfone **26** en conditions basiques, l'adduit **27** a été obtenu comme seul diastéréoisomère dans un rendement de 78 % (Équation 1.3). Ceci a alors permis le positionnement du dernier centre chiral de la molécule avec la bonne stéréochimie relative. Enfin, l'utilisation d'une séquence de neuf étapes, incluant une oléfination de Julia pour l'introduction du diène de la chaîne latérale, a permis d'obtenir la lépadine B (**13**). Ceci permettait alors de conclure une synthèse de la lépadine B (**13**) en 30 étapes à partir de produits commerciaux.

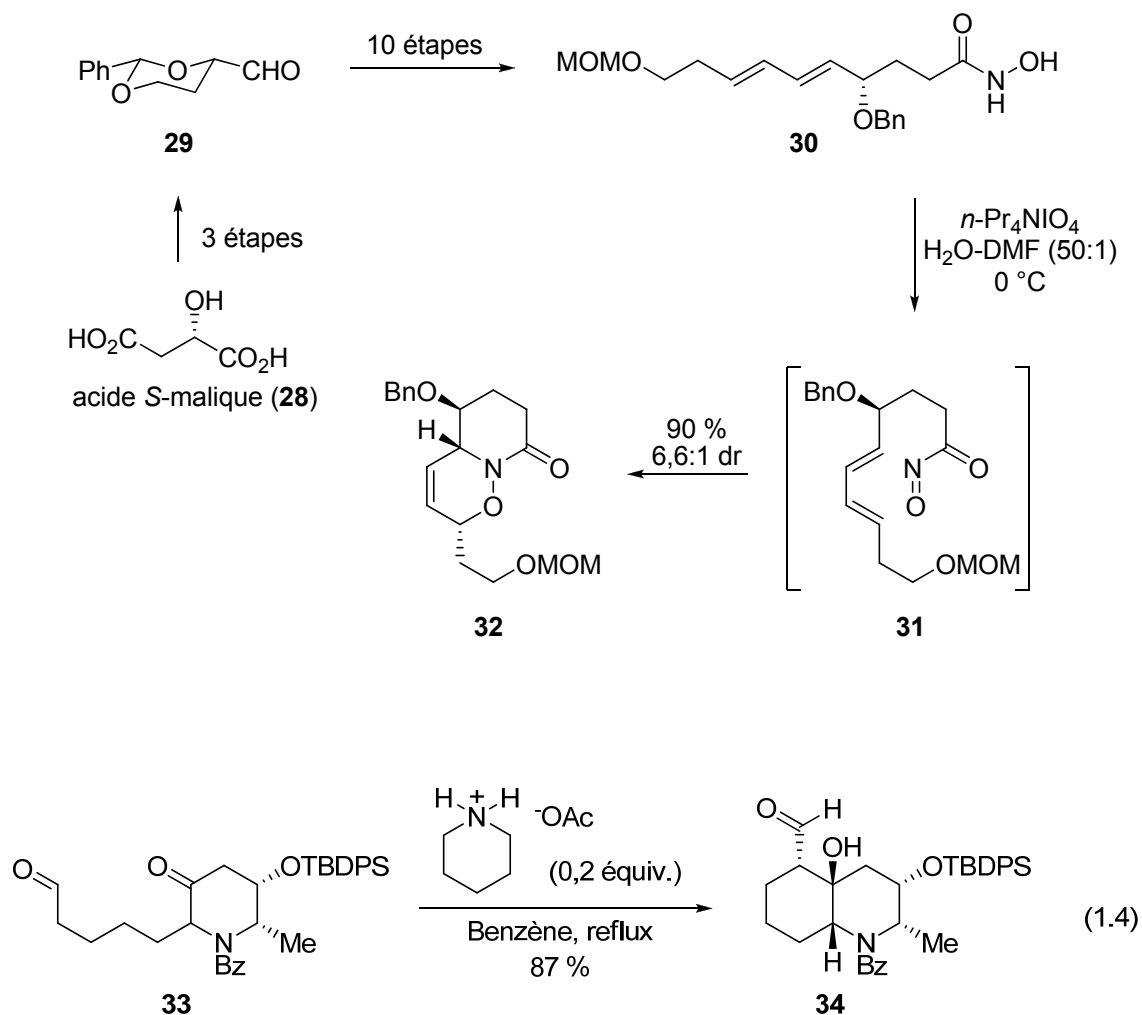




### 1.2.2. Kibayashi

En 2000, Kibayashi a publié une toute nouvelle stratégie pour la synthèse de la lépadine B (**13**), stratégie cette fois basée sur une approche chiron.<sup>25</sup> En partant du composé connu **29**, dérivé en trois étapes à partir de l'acide *S*-malique (**28**)<sup>32</sup>, Kibayashi a développé une séquence de 10 étapes menant à l'acide hydroxamique **30** (Schéma 1.2). Lorsque ce dernier a été traité avec le periodate de tétrapropylammonium à 0 °C, le nitroso correspondant **31** a été obtenu permettant ainsi une réaction *in situ* de cycloaddition [4+2] de type hétéro-Diels-Alder avec le diène présent sur la molécule. Le produit de cycloaddition **32**, obtenu dans un excellent rendement de 90 %, possédait alors trois centres chiraux dont un seul allait se retrouver dans le composé naturel final. Ce centre chiral, situé en alpha de l'azote, a été obtenu avec une diastéréosélectivité de 6,6:1 en faveur du *trans* par rapport au groupement OBn. Ce centre possédait la bonne stéréochimie absolue du centre 4a de la lépadine B (**13**).

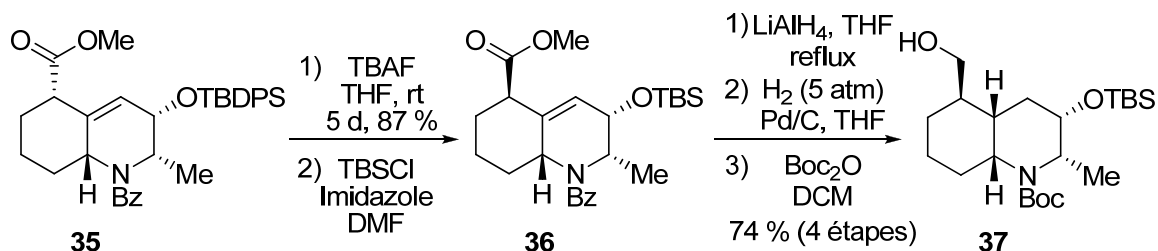
Ensuite, en utilisant une séquence synthétique de 11 étapes, Kibayashi a installé les fonctions cétone et aldéhyde (**33**) requises pour une fermeture de cycle via une réaction d'aldol (Équation 1.4). Ainsi, par l'utilisation de l'acétate de pipéridinium comme catalyseur de la réaction d'aldol, le composé **34** possédant le squelette *cis*-polyhydroquinoline ainsi qu'un levier synthétique pour l'introduction de la chaîne latérale à la position 5 a pu être obtenu dans un bon rendement de 87 %.

**Schéma 1.2.** Kibayashi: Noyau pipéridine et origine de l'asymétrie.

Toutefois, il y avait deux problèmes avec ce composé, c'est-à-dire la présence d'un groupement hydroxyle à la position 8a et la mauvaise stéréochimie absolue de l'aldéhyde à la position 5. De ce fait, Kibayashi a tout d'abord dû utiliser une séquence de quatre étapes pour en arriver à une situation gageante pour l'épimérisation de la position 5. Au cours de cette dernière séquence réactionnelle, la déshydratation régiosélective de l'alcool à la position 8a a été effectuée, permettant éventuellement une hydrogénation diastéréosélective de l'alcène en faveur de la jonction de cycle *cis* (**37**). Pour l'épimérisation, le traitement de la molécule **35** avec le TBAF comme base faible a permis l'obtention de l'épimère désiré comme seul isomère de la réaction (**36**) (**Schéma 1.3**).

Finalement, à partir de **37**, une séquence de quatre étapes a permis l'accès à la lépadine B (**13**) pour un total de 35 étapes à partir de l'acide *S*-malique (**28**).

**Schéma 1.3.** Kibayashi: formation du squelette *cis*-polyhydroquinoline et introduction d'un levier pour la chaîne latérale.



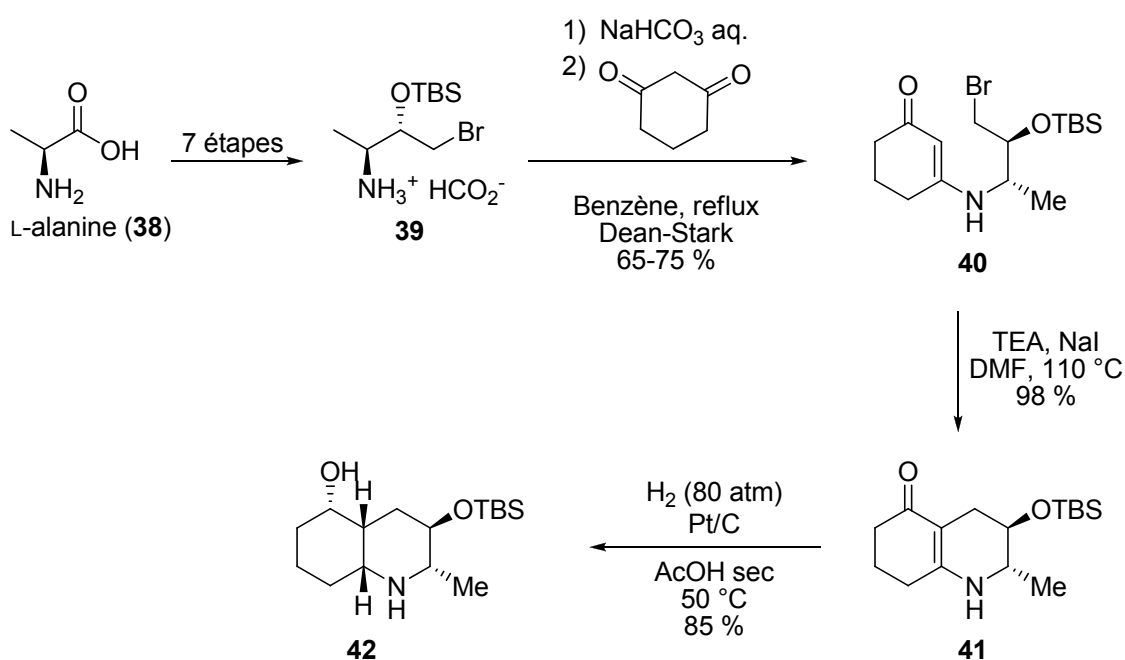
### 1.2.3. Ma

En 2004, Ma et Pu ont publié la synthèse de la lépadine B (**13**) dans laquelle le nombre d'étapes est considérablement réduit. De plus, ils ont réalisé la synthèse des lépadines A (**12**), C-E (**14-16**) et H (**17**).<sup>26</sup> Ils ont également opté pour l'approche chiron en utilisant la *L*-alanine (**38**) comme produit de départ. Cette fois, contrairement à Kibayashi, le centre chiral ne servira pas seulement à l'induction de chiralité pour les transformations subséquentes, mais se retrouvera lui-même dans la lépadine finale à la position 2.

Ainsi, en utilisant une séquence de sept étapes,<sup>33</sup> Ma et Pu ont d'abord effectué la synthèse du sel d'ammonium **39** à partir de la *L*-alanine (**38**) (**Schéma 1.4**). Ils ont ensuite utilisé une stratégie originale pour la mise en place du système polyhydroquinoline. En effet, après avoir libéré l'amine en condition basique, cette dernière a été mise en présence de 1,5 équivalent de 1,3-cyclohexadione dans le benzène à reflux en utilisant un Dean-Stark pour piéger l'eau générée. Ceci a conduit à la formation du cycle fonctionnalisé **40** qui, à son tour, a été cyclisé dans des conditions basiques pour ainsi former le noyau piperidine **41**. Cette stratégie a donc engendré la formation du squelette polyhydroquinoline en seulement deux étapes avec un rendement de 64-74 %. De plus,

l'intermédiaire **41** comporte un groupement méthyle à la position 2 avec la bonne stéréochimie absolue, en plus de l'épimère de l'alcool désiré à la position 3 et d'un groupement cétone pour l'introduction de la chaîne latérale à la position 5. L'hydrogénation de l'énamide (**41**) catalysée au platine sous forte pression d'hydrogène a ensuite permis la formation de la *cis*-decahydroquinoline **42** comme seul diastéréoisomère de la réaction.

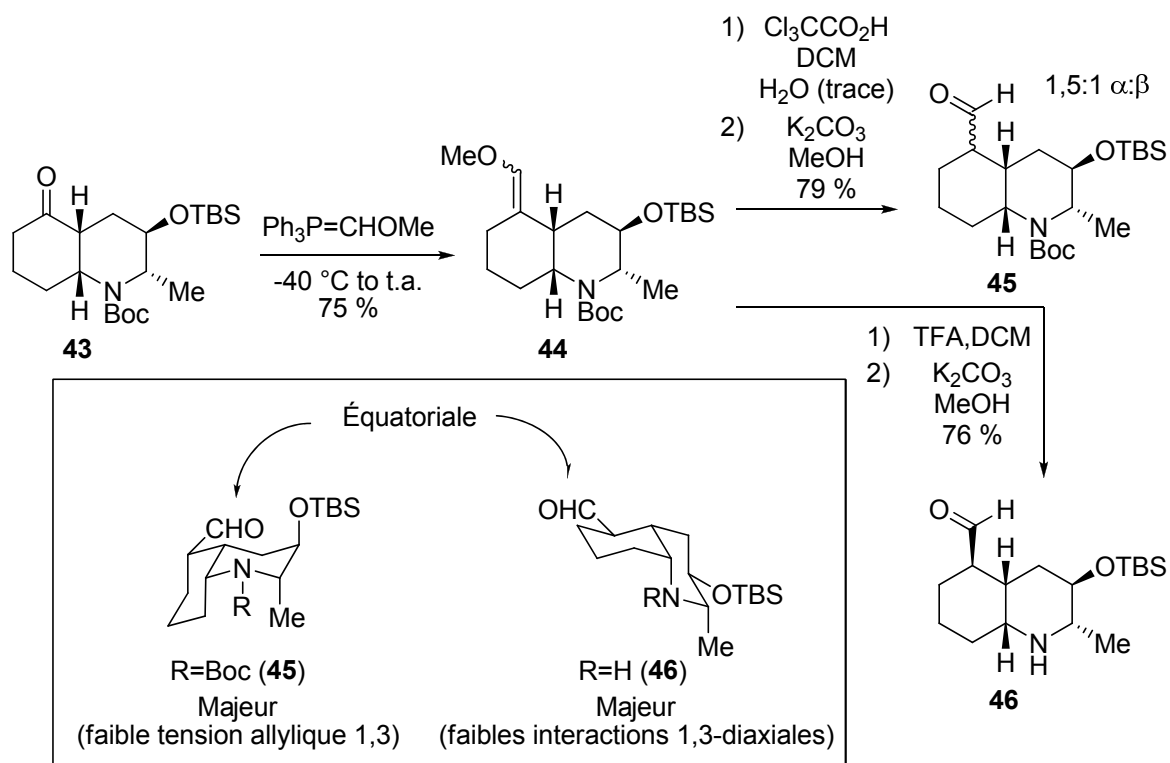
**Schéma 1.4.** Ma: origine de l'asymétrie et formation du squelette *cis*-polyhydroquinoline.



Dans le but d'introduire la chaîne latérale, Ma a effectué une oléfination de Wittig sur la cétone **43**, obtenue en 2 étapes à partir de **42**, pour donner l'éther d'énole **44** (Schéma 1.5). Ce dernier a été hydrolysé en milieu faiblement acide de façon à assurer la préservation du groupement protecteur Boc sur l'amine. Avec le mélange d'épimères de l'aldéhyde **45** ainsi obtenu, Ma espérait pouvoir effectuer une épimérisation vers l'isomère désiré pour l'installation de la chaîne à la position 5. Toutefois, un ratio thermodynamique de diastéréoisomères de 1,5:1 a été obtenu en faveur de l'isomère  $\alpha$  non désiré. Une analyse tridimensionnelle de **45**, en impliquant encore une fois la tension allylique 1,3

générée par le groupement protecteur de l'amine (voir **Schéma 1.2**), a montré que la position thermodynamique équatoriale pour l'aldéhyde était effectivement sur la face  $\alpha$ . Toutefois, en enlevant cette tension allylique, la position thermodynamique équatoriale pour l'aldéhyde se devait de favoriser la position  $\beta$  désirée. Ainsi, les chercheurs ont effectué l'hydrolyse de l'éther d'énol **44** avec du TFA, permettant du même coup une déprotection de l'amine secondaire et le relâchement de la tension allylique. Par la suite, l'épimérisation en milieu basique a effectivement permis l'obtention de l'épimère  $\beta$  (**46**) comme seul produit de la réaction.

**Schéma 1.5.** Ma: Introduction d'un levier pour la chaîne latérale.



Finalement, une séquence de six étapes incluant une oléfination de Horner et une épimérisation de l'alcool à la position 3 a permis d'obtenir la lépadine B (**13**) avec un total de 21 étapes à partir de la L-alanine (**38**). Au début de nos travaux de recherche, cette synthèse était donc la plus courte et la plus efficace pour atteindre la lépadine B (**13**).

## CHAPITRE 2.

### SYNTHESE TOTALE DE LA LEPADINE B : GROUPE CHARETTE

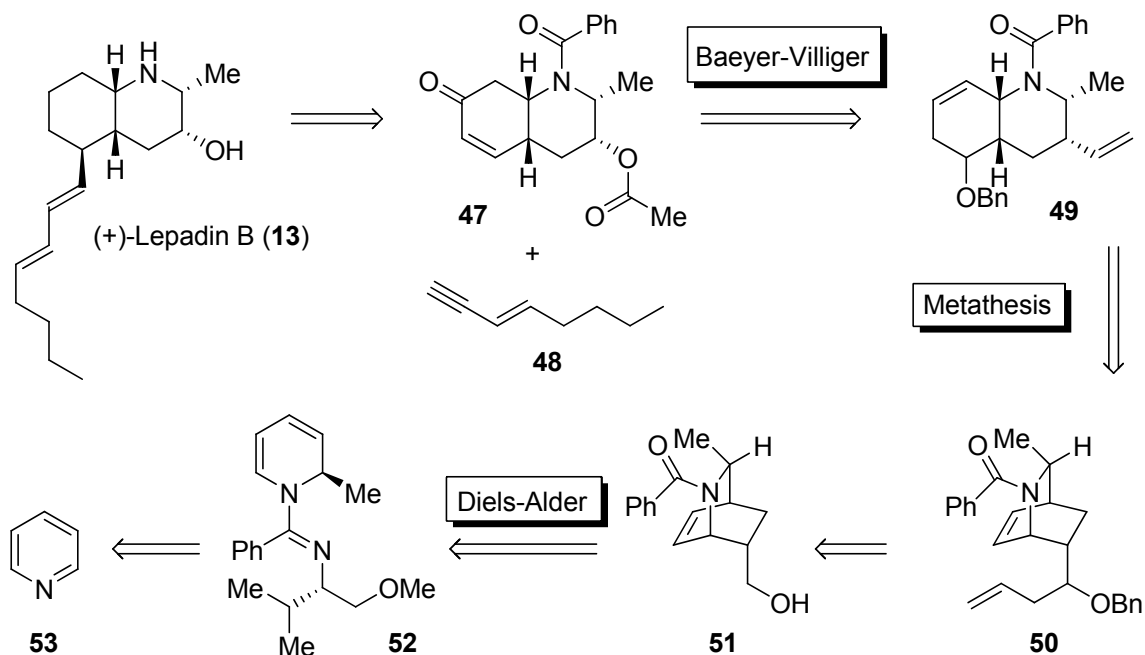
Dans le domaine de la chimie organique qui traite de la synthèse de produits naturels, il est de coutume d'accorder un plus grand crédit au premier groupe de recherche ayant réussi la synthèse d'une molécule naturelle donnée. Pour les synthèses subséquentes de la même molécule, l'ampleur de la reconnaissance sera davantage basée sur l'intérêt biologique lié à la molécule en question et, surtout, sur l'efficacité et l'originalité synthétique. Le chimiste est en fait garant de ces deux dernières propriétés et se doit d'utiliser tous les outils mis à sa disposition pour atteindre ce haut niveau d'efficacité. Ceci inclut, entre autres, les synthèses précédentes qui sont inévitablement une source importante d'information pour la validation d'une nouvelle approche synthétique. Ceci paraîtra donc dans notre analyse synthétique de la lépadine B.

#### **2.1 Analyse rétro-synthétique.**

##### 2.1.1. Stratégie pour l'introduction de la chaîne latérale.

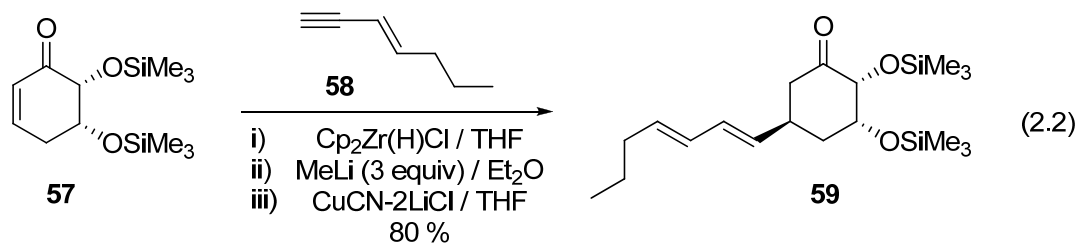
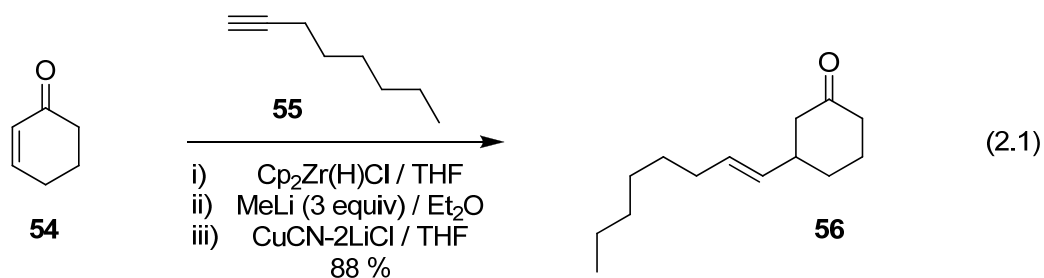
Pour l'introduction de la chaîne latérale, nous avons grandement pris en considération la tension allylique liée au groupement protecteur carbonyle de l'amine secondaire du noyau pipéridine. Plus particulièrement, l'effet engendré sur la structure tridimensionnelle de l'énone **24** de la synthèse de Toyooka est clairement responsable du degré de diatéréosélectivité élevé lors de l'addition du levier synthétique de la chaîne latérale (**Schéma 1.4**). De ce fait, nous avons envisagé d'utiliser une stratégie similaire en utilisant l'énone **47** comme premier synthon (**Figure 2.1**). Toutefois, alors que Toyooka a utilisé une séquence de quatre étapes pour l'introduction complète du diène à la position 5, nous voulions trouver une méthode pouvant permettre l'addition directe du diène en une

seule étape. En évaluant les données de la littérature, nous avons arrêté notre choix sur la méthode de Lipshutz.<sup>34</sup>

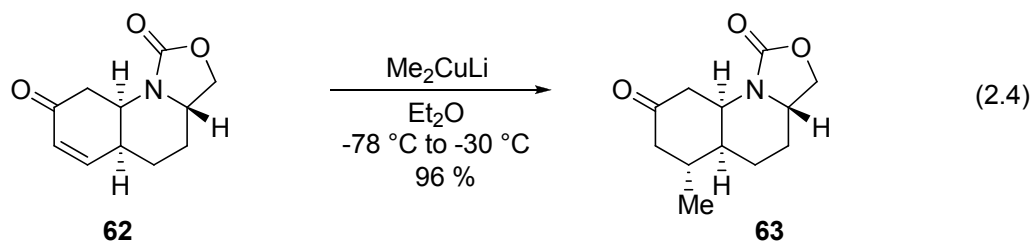
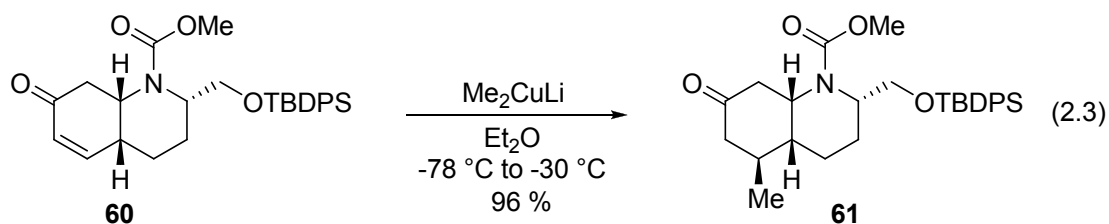


**Figure 2.1.** Analyse rétrosynthétique de la lépadine B.

Tout d'abord, cette méthode consiste à réaliser l'hydrozirconation d'un alcyne avec le réactif de Schwartz ( $\text{Cp}_2\text{Zr}(\text{H})\text{Cl}$ ) suivie par une transmétallation avec du cuivre(I). Ensuite, la formation d'un cuprate avec le méthylithium permet l'addition de Michael du groupement alcényle sur des cétones  $\alpha,\beta$ -insaturées. Comme il est illustré à l'Équation 2.1, en utilisant ces conditions de réaction sur un système cyclohexénone (**54**) analogue au nôtre, le produit d'addition **56** a pu être obtenu dans un rendement de 88 %.<sup>34</sup> De plus, ces conditions ont pu être appliquées à un nucléophile très similaire au nôtre (**58**) avec l'addition d'un diène à la cyclohexénone substituée **57** (Équation 2.2).<sup>35</sup>

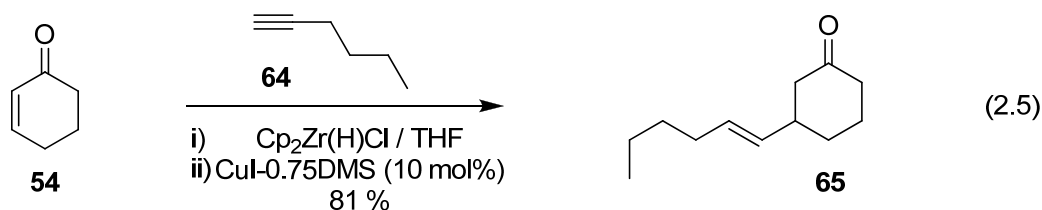


En ce qui concerne les diastérosélectivités pour l'addition d'un cuprate sur l'énone **47**, nous pouvons nous attendre à d'excellents résultats en considérant les travaux de Toyooka. En effet, il a démontré que l'addition du diméthylcuprate de lithium sur les énones **60** et **62**, analogues à la nôtre, produisait les adduits respectifs **61** et **63** comme seuls diastéroisomères et avec d'excellents rendements (Équations 2.3 et 2.4).<sup>36</sup>





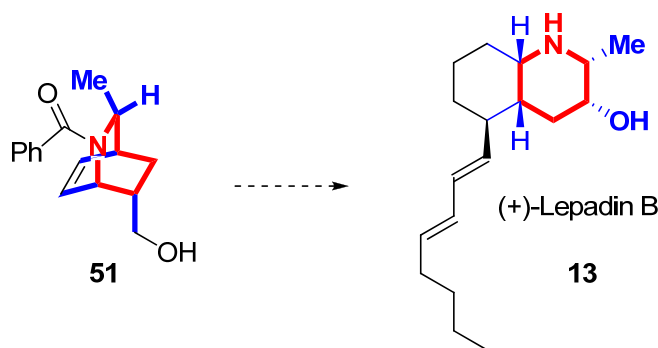
Toutefois, bien que les conditions de Lipshutz semblent bien simples à priori, en pratique elles sont relativement difficiles à effectuer sur de petites échelles. Comme l'introduction de la chaîne latérale dans notre cas allait se produire à la fin de notre séquence synthétique, nous étions préoccupés par l'applicabilité de cette méthode, puisque nous nous attendions à des quantités relativement peu élevées de l'énone **47**. De ce fait, nous avons envisagé l'utilisation d'une méthodologie directement liée à celle de Lipshutz et qui a récemment été développée par Bergdahl.<sup>37</sup> Cette méthodologie, comme la précédente, débute par l'hydrozirconation d'un alcyne qui est cette fois suivie par une transméallation avec un complexe d'iodure de cuivre et de sulfure de diméthyle. L'addition de ce nouveau réactif de cuivre sur différentes énonés, dont la cyclohexénone (**54**), a donné les adduits correspondants dans de bons rendements (Équation 2.5). Étant donné la simplicité opérationnelle liée à cette méthodologie et la proche analogie avec la méthode de Lipshutz, nous étions en mesure de nous attendre à de bons résultats avec notre énone **47**.



Enfin, il est à noter que l'ényne **48**, nécessaire à la synthèse de la lépadine B, peut être rapidement rendu disponible par la séquence synthétique de trois étapes suivante : formation de l'iodure vinylique à partir de l'alcyne **64**, réaction de Sonogashira avec l'acétylénure de triméthylsilyle et déprotection finale de l'acétylène vrai.

### 2.1.2. Élaboration de l'étape clé: Métathèse d'alcènes.

Pour la suite de notre analyse, nous avons fait un saut dans le « pool » de méthodologies qui ont été développées au sein de notre groupe pour en évaluer le potentiel d'application pour la synthèse du squelette *cis*-polyhydroquinoline. Ceci était bien sûr dans le but de pouvoir éventuellement faire un lien synthétique entre la *cis*-polyhydroquinoline issue de notre méthodologie et l'énone **47**. Nous avons alors réalisé que le composé bicyclo[2.2.2] **51**, dont la synthèse d'un mélange racémique avait été préalablement publiée par notre groupe, comportait exactement la bonne stéréochimie relative des substituants du noyau pipéridine de la lépadine B (**13**) (**Figure 2.2**).<sup>38</sup> De ce fait, il s'agissait pour nous d'imaginer une façon efficace de transformer ce composé bicyclique en polyhydroquinoline. Après une évaluation exhaustive des possibilités, notre choix s'est arrêté sur la réaction de métathèse d'alcènes.<sup>39</sup> En effet, nous avons imaginé que l'ajout au système bicyclique **51** d'une chaîne comportant un alcène terminale (**50**) pourrait, lorsque soumis à un catalyseur de ruthénium, permettre une séquence de métathèses d'alcènes en tandem résultant en l'ouverture du système bicyclo[2.2.2] et en la formation du squelette *cis*-polyhydroquinoline (**49**) (**Figure 2.1**).

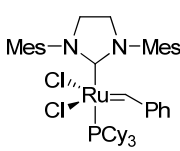


**Figure 2.2.** Relation stéréochimique entre la lépadine B et le synthon **51**.

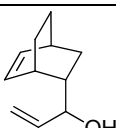
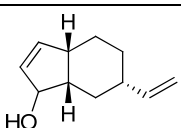
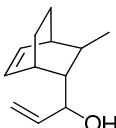
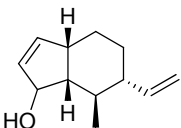
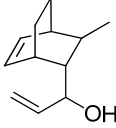
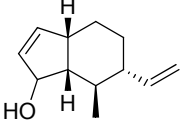
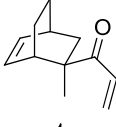
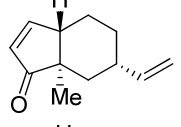
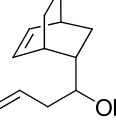
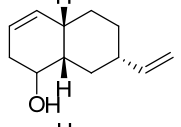
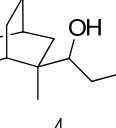
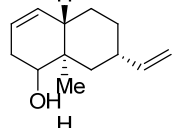
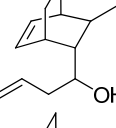
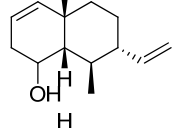
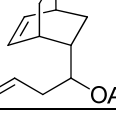
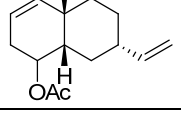
Plus précisément, nous étions intéressés par l'application d'une méthodologie développée quelques années auparavant par Phillips. En effet, en 2002, Phillips avait détaillé dans la littérature une étude d'ouverture/fermeture de cycles des composés de type

bicyclo[2.2.2]octène. Au cours de cette étude, Phillips a démontré qu'en soumettant une variété de bicycles [2.2.2] comportant un alcène terminal au catalyseur de Grubbs 2<sup>e</sup> génération **66**, les hydrindanes (**Tableau 2.1**, entrées 1-4) et les décalines (entrées 5-8) polysubstituées correspondantes pouvaient être obtenues avec des rendements modérés. Par analogie aux entrées 5, 7 and 8, nous avons donc suggéré l'étape clé présentée à la **Figure 2.1** utilisant le composé **50** comme produit de départ.

**Tableau 2.1.** Ouverture/fermeture de cycles de composés bicyclo[2.2.2]octène.



Catalyseur de Grubbs  
2<sup>e</sup> génération  
**66**

Entrée	Substrat	Conditions (mol % <b>66</b> )	Produit	Rdt
1		2 %, DCM t.a., 1.5 h	Argon 	69 %
2		2 %, DCM t.a., 1.5 h	Argon 	93 %
3		4 %, DCM t.a., 24 h H <sub>2</sub> C=CH <sub>2</sub>	H <sub>2</sub> C=CH <sub>2</sub> 	53 %
4		2 %, DCM t.a., 2.5 h H <sub>2</sub> C=CH <sub>2</sub>	H <sub>2</sub> C=CH <sub>2</sub> 	60 %
5		4 %, PhMe reflux, 24 h H <sub>2</sub> C=CH <sub>2</sub>	H <sub>2</sub> C=CH <sub>2</sub> 	58 %
6		4 %, PhMe reflux, 18 h H <sub>2</sub> C=CH <sub>2</sub>	H <sub>2</sub> C=CH <sub>2</sub> 	65 %
7		4 %, PhMe reflux, 18 h H <sub>2</sub> C=CH <sub>2</sub>	H <sub>2</sub> C=CH <sub>2</sub> 	52 %
8		4 %, PhMe reflux, 24 h H <sub>2</sub> C=CH <sub>2</sub>	H <sub>2</sub> C=CH <sub>2</sub> 	64 %

### 2.1.3. Validation de l'utilité synthétique du produit de métathèse.

Pour déterminer quel substrat de départ devrait être utilisé, nous avons examiné les étapes nécessaires pour l'obtention de l'énone **47** avec l'idée de développer une séquence synthétique courte et efficace. D'une part, l'insaturation de la portion cyclohexyle de la molécule doit nous permettre d'atteindre l'énone requise **47** pour l'introduction de la chaîne latérale par de simples manipulations de groupements fonctionnels. Pour ce faire, nous avons envisagé que l'application des conditions d'oxydation de Nicolaou au composé cyclohexanol **49** suivie d'une transposition de Wharton devait permettre l'obtention de l'énone désirée (**Section 3.6**). D'autre part, étant donné que le composé **49** possède un alcène terminal avec la bonne stéréochimie absolue à la position 3, il nous est rapidement apparu évident que cette séquence synthétique entre le composé **49** et l'énone **47** comporterait une réaction d'oxydation stéréospécifique de Baeyer-Villiger. Plus précisément, nous avons envisagé l'utilisation des conditions d'oxydation de Wacker<sup>40</sup> sur l'alcène **49** afin de permettre l'obtention de la méthylcétone (voir **Section 3.4**) requise pour l'oxydation de Baeyer-Villiger et ainsi l'incorporation de l'oxygène de la position 3 (voir **Section 3.5**).

### 2.1.4. Validation de l'accessibilité du substrat de métathèse.

Comme il sera vu aux **Section 3.1** et **3.2**, le substrat de métathèse pourrait provenir directement d'une méthodologie développée par notre groupe de recherche.<sup>38</sup> Plus spécifiquement, un stagiaire post-doctoral de notre groupe a développé une voie de synthèse d'un mélange racémique de l'amide-alcool **51**, à partir duquel composé le substrat de métathèse **50** serait rapidement accessible par une séquence synthétique en trois étapes d'oxydation/allylation/protection. Nous avons donc envisagé de développer une stratégie de synthèse asymétrique pour la synthèse de l'amide-alcool **51** par une adaptation de notre méthodologie de synthèse asymétrique de pipéridines polysubstituées.

Mentionnons enfin que notre approche proposée, bien qu'utilisant le « chiral pool » comme source d'introduction de l'asymétrie dans notre synthèse, allait représenter la seule stratégie dans laquelle tous les centres de la lépadine B seront formés par induction asymétrique non-enzymatique. De plus, comme le lecteur a pu le remarqué en comparant la **Figure 1.2** et la **Figure 2.1**, nous avons décidé d'effectuer la synthèse totale de l'énantiomère non naturel de la lépadine B. Ainsi, notre approche synthétique débute avec la L-valine comme produit de départ, alors que l'utilisation de la D-valine non-naturel aurait permis, selon la même synthèse, l'atteinte de l'énantiomère naturel. Il est également à noter que la D-valine est commercialement disponible et relativement peu dispendieuse.

Dans la prochaine section, il sera donc présenté une communication de trois pages que nous avons publiée au cours de l'année 2008 dans le *Journal of the American Chemical Society*. Cette publication décrit nos résultats en ce qui concerne à ce jour la plus courte synthèse totale de la lépadine B à paraître dans la littérature. Cette publication sera succédée par le **Chapitre 3** réservé à une élaboration supplémentaire sur certaines des réactions impliquées dans cette synthèse.

## 2.2 Abstract

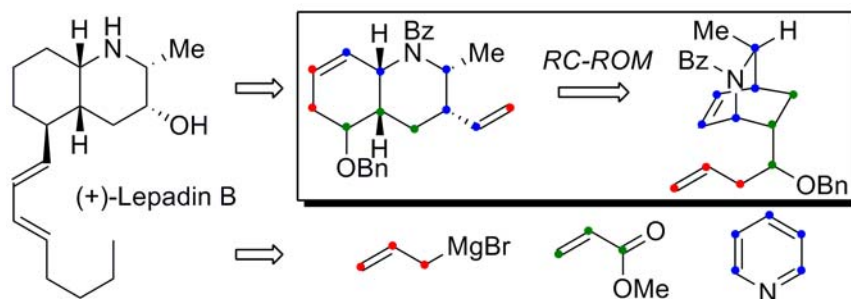
### Article publié

#### Total Synthesis of (+)-Lepadine B: Stereoselective Synthesis of Nonracemic Polysubstituted Hydroquinolines Using an RC-ROM Process

Guillaume Barbe et André Charette\*

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

\* Corresponding author. Tel: 514-343-2432. Fax: 514-343-5900



**Abstract.** This communication describes a new tandem metathesis reaction for which an RC-ROM mechanism was experimentally supported. This process was successfully applied to the synthesis of *cis*-fused polyhydroquinolines enabling a short stereoselective total synthesis of *ent*-lepadine B.

Reproduced with permission from Barbe, G.; Charette, A. B. *Journal of the American Chemical Society* **2008**, *130*, 13873-13875. Copyright 2008, American Chemical Society

## 2.2 Article

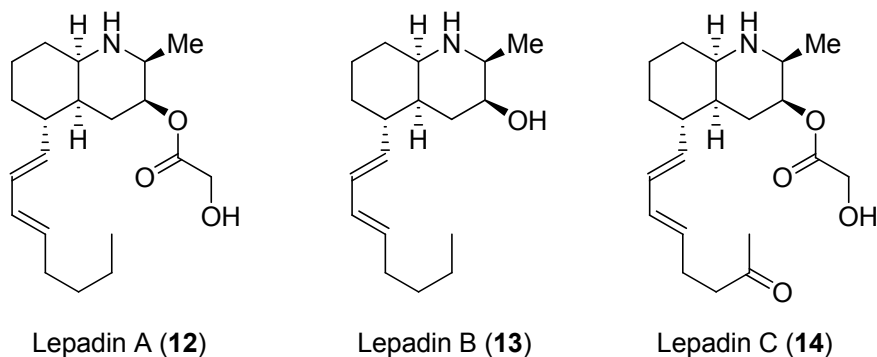
Lepadins are members of a growing family of natural products possessing a *cis*-fused decahydroquinoline subunit in which five stereogenic centers are included.<sup>1</sup> Lepadins A (**12**) and B (**13**), which were isolated from the tunicate of *Clavelina lepadiformis*,<sup>1a,b</sup> have been shown to exhibit significant *in vitro* cytotoxicity against several human cancer cell lines.<sup>1b</sup> In addition, Tsuneki et al. recently identified lepadin B as a potent blocker of neuronal nicotinic acetylcholine receptors (nAChR's)  $\alpha 4\beta 2$  and  $\alpha 7$ .<sup>2</sup> As nAChR's have been implicated in several neurological disorders including nicotine addiction, epilepsy, and Parkinson's and Alzheimer's diseases, lepadin B could represent a new lead for the development of nicotinic-based therapies. These structural and biological features motivated research groups worldwide to address the synthetic question of lepadin B, culminating to date in three asymmetric total syntheses based on enzymatic<sup>3a,b</sup> and chiron<sup>3c-f</sup> approaches.<sup>3g</sup>

---

<sup>1</sup> For isolation, see: Lepadins A: (a) Steffan, B. *Tetrahedron* **1991**, *47*, 8729. Lepadins A and B: (b) Kubanek, J.; Williams, D. E.; de Solva, E. D.; Allen, T.; Andersen, R. J. *Tet. Lett.* **1995**, *36*, 6189-6192. Lepadins D-F: (c) Wright, A. D.; Goclik, E.; Konig, G. M.; Kaminsky, R. *J. Med. Chem.* **2002**, *45*, 3067. Lepadins F-H: (d) Davis, R. A.; Carroll, A. R.; Quinn, R. J. *J. Nat. Prod.* **2002**, *65*, 454.

<sup>2</sup> Tsuneki, H.; You, Y.; Toyooka, N.; Sasaoka, T.; Nemoto, H.; Dani, J. A.; Kimura, I. *Biol. Pharm. Bull.* **2005**, *28*, 611-614.

<sup>3</sup> (a) Toyooka, N.; Okumura, M.; Takahata, H.; Nemoto, H. *Tet. Lett.* **1999**, *55*, 10673-10684. (b) Toyooka, N.; Okumura, M.; Takahata, H. *J. Org. Chem.* **1999**, *64*, 2182-2183. (c) Ozawa, T.; Aoyagi, S.; Kibayashi, C. *Org. Lett.* **2000**, *2*, 2955-2958. (d) Ozawa, T.; Aoyagi, S.; Kibayashi, C. *J. Org. Chem.* **2001**, *66*, 3338-3347. (e) Pu, X.; Ma, D. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2004**, *43*, 4222. (f) Pu, X.; Ma, D. *J. Org. Chem.* **2006**, *71*, 6562-6572. For a formal total synthesis of racemic Lepadins B, see: (g) Kalai, C.; Tate, E.; Zard, S. C. *Chem. Commun.* **2002**, 1430-1431.



Over the past decade, alkene metathesis has emerged as a powerful tool in organic synthesis for the rapid access of structural complexity.<sup>4</sup> Particularly, alkene metathesis-induced molecular rearrangements have been widely explored and successfully applied as atom economic strategies<sup>5</sup> for natural product syntheses.<sup>4c</sup> Among these, ring-opening/ring-closing metathesis (ROM-RCM) processes involving bicyclo[2.2.1]heptenes were exhaustively studied for the synthesis of all-carbon<sup>6a-g</sup> and heteroatom-containing

<sup>4</sup> For reviews on alkene metathesis, see: (a) Grubbs, R. H. *Tetrahedron* **2004**, *60*, 7117. (b) Deiters, A.; Martin, S. F. *Chem. Rev.* **2004**, *104*, 2199. For applications in total synthesis, see: (c) Nicolaou, K. C.; Bulger, P. G.; Sarlah, D. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2005**, *44*, 4490.

<sup>5</sup> Trost, B. M. *Science* **1991**, *254*, 1471.

<sup>6</sup> For seminal application in total synthesis, see: (a) Stille, J. R.; Grubbs, R. H. *J. Am. Chem. Soc.* **1986**, *108*, 855. For all-carbon systems, see: (b) Hart, A. C.; Phillips, A. J. *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, *128*, 1094. (c) Holtsclaw, J.; Koreeda, M. *Org. Lett.* **2004**, *6*, 3719. (d) Wroblewski, A.; Sahasrabudhe, K.; Aube', J. *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, *126*, 5475. (e) Hagiwara, H.; Katsumi, T.; Endou, S.; Hoshi, T.; Suzuki, T. *Tetrahedron* **2002**, *58*, 6651. (f) Funel, J.; Prunet, J. *Synlett* **2005**, 235. (g) Stragies, R.; Blechert, S. *Synlett* **1998**, 159. For oxygen-containing systems, see: (h) Weatherhead, G. S.; Ford, J. G.; Alexanian, E. J.; Schrock, R. R.; Hoveyda, A. H. *J. Am. Chem. Soc.* **2000**, *122*, 1828. (i) Arjona, O.; Csaky, A. G.; Murcia, M. C.; Plumet, J. *Tetrahedron Lett.* **2000**, *41*, 9777. (j) Zuercher, W. J.; Hashimoto, M.; Grubbs, R. H. *J. Am. Chem. Soc.* **1996**, *118*, 6634. For nitrogen-containing systems, see: (k) Maechling, S.; Norman, S. E.; McKendrick, J. E.; Basra, S.; Koppner, K.; Blechert, S. *Tetrahedron Lett.* **2006**, *47*, 189. (l) Liu, Z.; Rainier, J. D. *Org. Lett.* **2006**, *8*,



[n.3.0]bicyclic systems.<sup>6h-n</sup> More recently, Phillips showed that the analogous bicyclo[2.2.2]octene can participate in such a metathesis sequence to produce [n.4.0] bicyclic systems including the *cis*-fused decaline structure.<sup>7</sup>

As part of our research program directed toward the stereoselective synthesis of polysubstituted piperidines,<sup>8</sup> we became interested in the hydroquinoline scaffold and elected to explore a new tandem metathesis as an atom economic strategy<sup>5</sup> for the formation of the *cis*-fused decahydroquinoline structures. Recognizing lepadin B as a valuable target to challenge our approach (*vide supra*), we embarked in the design of a synthetic strategy containing tandem metathesis chemistry as a key feature. Herein, we detail a stereoselective synthesis of chiral nonracemic *cis*-fused polysubstituted hydroquinolines and describe a new stereoselective total synthesis of *ent*-Lepadine B.

Our retrosynthetic analysis of lepadin B is outlined in Scheme 1. We identified enone **47** as a suitable Michael acceptor for late stage diastereoselective incorporation of the diene side chain. Retrosynthetic modification of enone **47**, including an enone transposition and a stereospecific Baeyer–Villiger oxidation at C-3 position, revealed polyhydroquinoline **49** containing all structural requirements for a tandem metathesis product.<sup>7</sup> Therefore, metathesis precursor **50** was a key synthon that could be rapidly

---

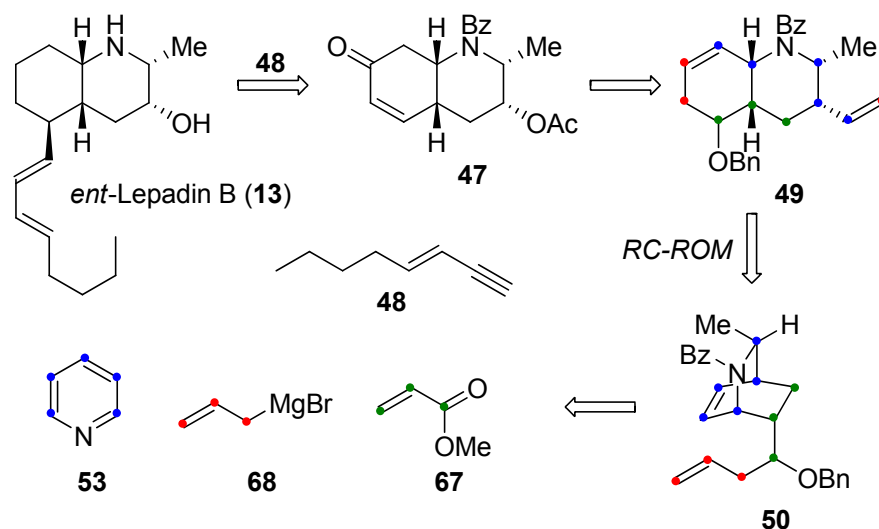
459–462. (m) Arjona, O.; Csaky, A. G.; Medel, R.; Plumet, J. *J. Org. Chem.* **2002**, *67*, 1380. (n) Buchert, M.; Meinke, S.; Prenzel, A. H. G. P.; Deppermann, N.; Maison, W. *Org. Lett.* **2006**, *8*, 5553.

<sup>7</sup> (a) Pfeiffer, M. W. B.; Phillips, A. J. *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, *127*, 5334–5335. (b) Minger, T. L.; Phillips, A. J. *Tetrahedron Lett.* **2002**, *43*, 357–359.

<sup>8</sup> (a) Charette, A. B.; Grenon, M.; Lemire, A.; Pourashraf, M.; Martel, J. *J. Am. Chem. Soc.* **2001**, *123*, 11829. (b) Lemire, A.; Grenon, M.; Pourashraf, M.; Charette, A. B. *Org. Lett.* **2004**, *6*, 3517. (c) Lemire, A.; Charette, A. B. *Org. Lett.* **2005**, *7*, 2747. (d) Lemire, A.; Beaudoin, D.; Grenon, M.; Charette, A. B. *J. Org. Chem.* **2005**, *70*, 2368. (e) Charette, A. B.; Mathieu, S.; Martel, J. *Org. Lett.* **2005**, *7*, 5401. (f) Sales, M.; Charette, A. B. *Org. Lett.* **2005**, *7*, 5773. (g) Focken, T.; Charette, A. B. *Org. Lett.* **2006**, *8*, 2985. (h) Larivee, A.; Charette, A. B. *Org. Lett.* **2006**, *8*, 3955.

accessed by applying our recently developed Diels–Alder based strategy.<sup>8f</sup> It is interesting to note that all atoms included in the lepadin B skeleton originate from inexpensive commodities, i.e. ring-opened pyridine **53**, readily available allyl Grignard reagent **68** as well as methyl acrylate **67** (Scheme 2.1).

**Scheme 2.1.** Retrosynthetic Analysis for Lepadin B.

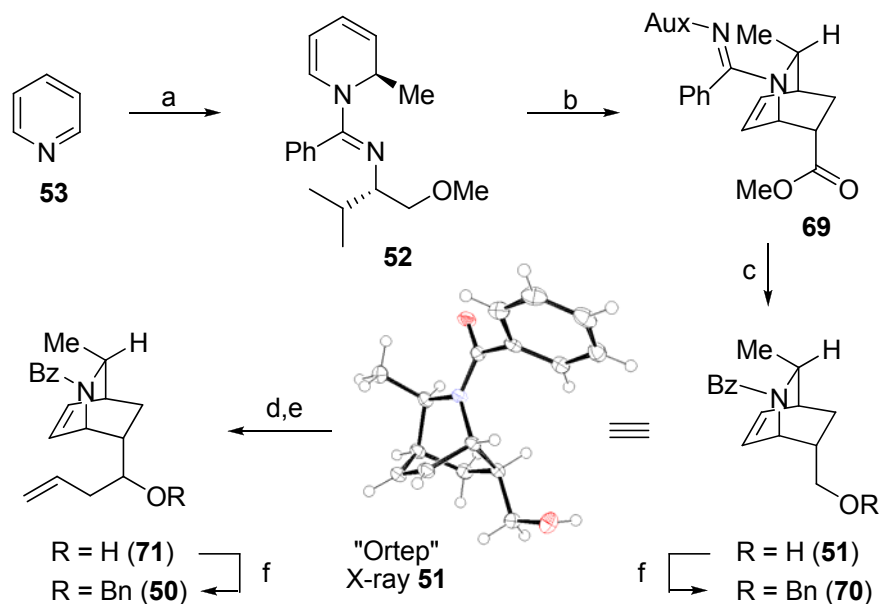


The synthesis begins with our regio- and diastereoselective, chiral auxiliary-based pyridine<sup>8a</sup> dearomatization. An *endo*-selective Diels–Alder cycloaddition then afforded azabicyclo[2.2.2]octene **69** (Scheme 2.2).<sup>8f,9</sup> It is noteworthy that these two steps positioned four of the five stereogenic centers included in lepadin B (Scheme 1). Alane reduction of the ester and amidine<sup>8d</sup> moieties, with *in situ* protection of the secondary amine, provided compound **51** in 47% yield for the three steps (92:8 er). This highly crystalline compound was easily recrystallized from EtOAc affording **51** in gram quantities with >99:1 er.<sup>9</sup> Finally, a three-step sequence from alcohol **51** provided the metathesis precursor **50** in 81% yield.

<sup>9</sup> See Supporting Information for more details.

With diene **50** in hand, we began our exploration of the metathesis sequence. After exhaustive optimization (**Table 2.2**), we were delighted to find that submitting **6** to 2 mol % of Grubbs' catalyst second generation (**66**)<sup>10</sup> at 80 °C for 2 min afforded the desired rearranged product **49** in 79% yield (entry 6). It is noteworthy that no rigorous exclusion of air and moisture were required for this process, although such precautions gave a slight increase in the reaction yield (entry 12). In addition, performing the reaction under an ethylene atmosphere improved the catalyst's stability and prevented the formation of dimeric material<sup>11</sup> but significantly decreased the reaction rate (entry 13). Finally, we found that adding the catalyst portionwise was beneficial (entry 14) and particularly crucial for reliability on a multigram scale (entry 15). Relative stereochemistry of **49** was secured by X-ray analysis (**Figure 2.3**).

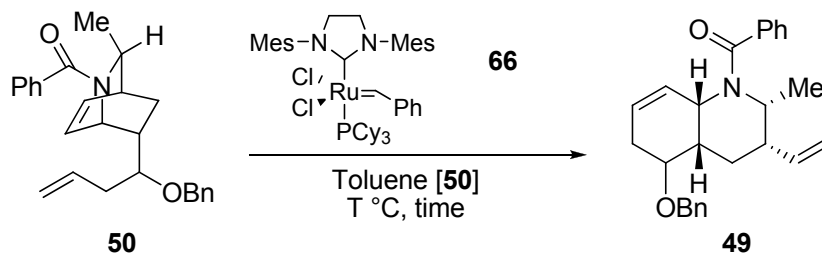
**Scheme 2.2.** Synthesis of Metathesis Precursors.



Reagents and conditions: (a) (i) *N*-Bz-*O*-Me-*L*-valinol, **53**, Tf<sub>2</sub>O, DCM, -78 °C → 0 °C; (ii) MeMgBr, -78 °C; (b) **67**, BF<sub>3</sub>-Et<sub>2</sub>O, toluene, 50 °C; (c) (i) LiAlH<sub>4</sub>, AlCl<sub>3</sub>, Et<sub>2</sub>O/DCM, 0 °C → rt; (ii) BzCl, NaOH 2.5 N, 47% from **53** (3 steps); (d) **51**, (COCl)<sub>2</sub>, DMSO, TEA, DCM, -78 °C; (e) AllylMgBr, DCM, -78 °C → rt; (f) BnBr, NaH, TBAI, DMF, rt, 98% for **70**, 81% for **50** (3 steps).

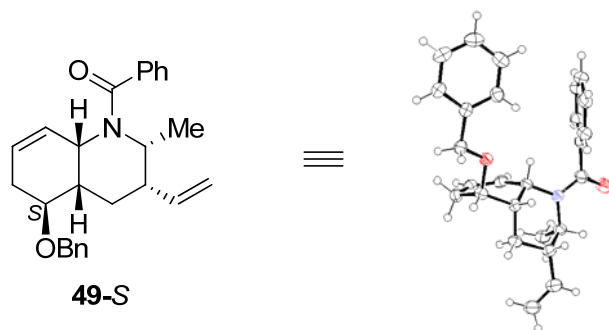
<sup>10</sup> Scholl, M.; Ding, S.; Lee, C. W.; Grubbs, R. H. *Org. Lett.* **1999**, *6*, 953–956.

<sup>11</sup> (a) Mori, M.; Sakakibara, N.; Kinoshita, A. *J. Org. Chem.* **1998**, *63*, 6082. (b) Kinoshita, A.; Sakakibara, N.; Mori, M. *J. Am. Chem. Soc.* **1997**, *119*, 12388.

**Table 2.2.** Metathesis Reaction Optimization<sup>a</sup>

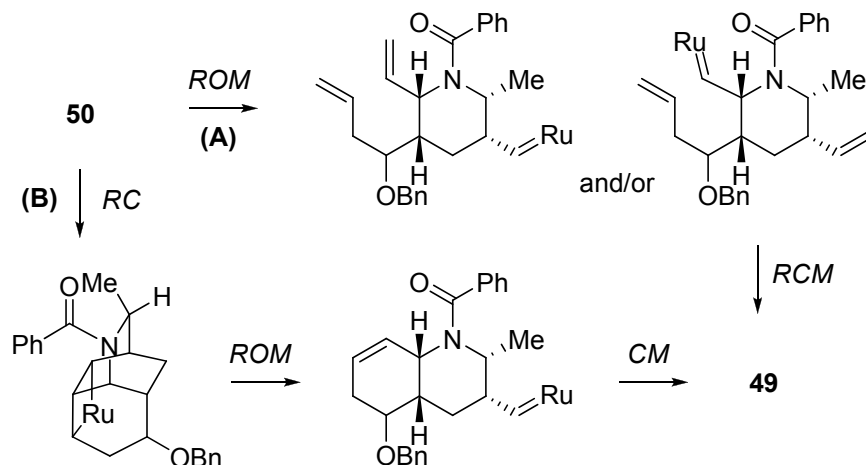
Entry	<b>66</b> (mol %)	[ <b>50</b> ] (M)	T (°C)	Time (min)	yield <sup>f</sup> (%)
1	1.0	0.01	Rt	24 h	72
2	1.0	0.01	60	6	74
3	1.0	0.01	80	2	74
4	1.0	0.01	Reflux	2	74
5	5.0	0.01	80	2	77
6	2.0	0.01	80	2	79
7 <sup>d</sup>	2.0	0.01	80	4	79
8	0.50	0.01	80	2	51
9 <sup>d</sup>	0.25	0.01	80	4	29
10	2.0	0.05	80	2	71
11	2.0	0.10	80	2	65
12 <sup>b</sup>	1.0	0.01	80	2	79
13 <sup>c</sup>	1.0	0.01	80	2.5 h	62
14 <sup>d</sup>	1.0	0.01	80	4	77
15 <sup>e</sup>	2.5	0.01	80	30	75

<sup>a</sup> **66** is added at reported temperature to a solution of **50** (1 mmol) in commercially available toluene under an argon atmosphere. <sup>b</sup> Catalyst added in two portions. <sup>c</sup> Reaction performed under anhydrous conditions with degassed toluene (Ar atm). <sup>d</sup> Reaction performed under anhydrous conditions with degassed toluene (H<sub>2</sub>C=CH<sub>2</sub> atm). <sup>e</sup> Reaction performed on 15 mmol of **50** with addition of catalyst **66** in three portions. <sup>f</sup> Mixture of diastereoisomers at C-5.

**Figure 2.2.** Relative stereochemistry: X-ray analysis of **49-S**

Two general mechanistic pathways could explain the formation of **49** from **50**, i.e., (A) ring-opening of the bicyclic system and ring-closure with the pending alkene (ROM-RCM) or (B) cross-metathesis of the ruthenium catalyst with the terminal alkene followed by a ring-closing/ring-opening metathesis sequence (RC-ROM) (**Scheme 2.3**). To gain insight into the main operative pathway, we submitted compounds **51** and **70**, both lacking their terminal alkene, to a wide range of metathesis conditions. We anticipated that, in the event of ROM being the first step of the catalytic cycle (mechanism A), various amounts of polymeric materials would be formed. Surprisingly, none of the conditions studied afforded any ring-opened products and all starting materials were completely recovered. This virtually absent reactivity of the internal alkene can be explained by a large steric demand on both faces of the  $\pi$  system, hence inhibiting catalyst approach. However, these results alone cannot entirely rule out mechanism A, since bicyclic compounds **51** and **70** may represent thermodynamic products in these conditions.<sup>12</sup>

**Scheme 2.3.** Possible Mechanistic Pathways.

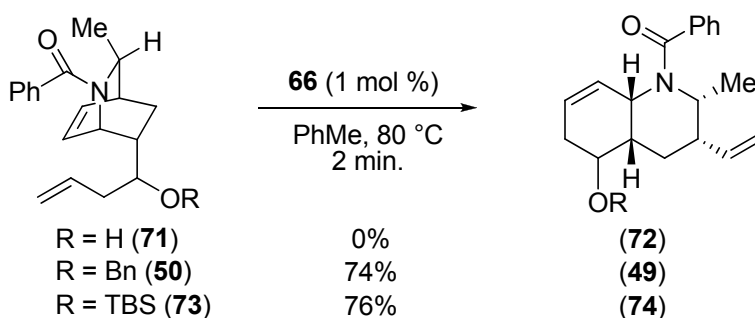


We, therefore, decided to probe the first step of mechanism B, i.e. the formation of a ruthenium carbene on the endo side chain. First, we examined the effect of the protecting

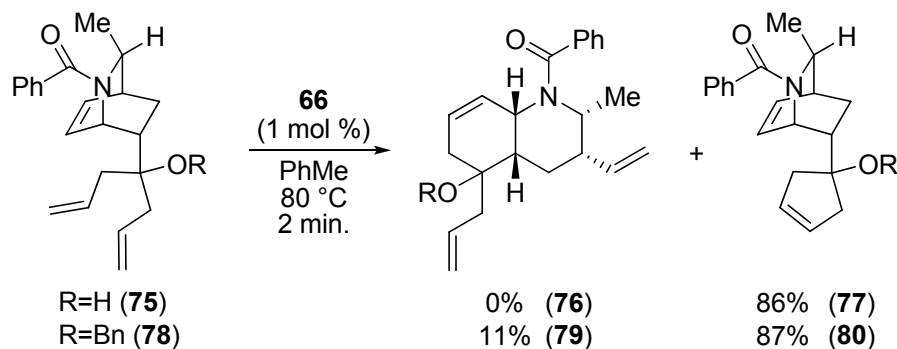
<sup>12</sup> Moisan, L.; Thuéry, P.; Nicolas, M.; Doris, E.; Rousseau, B. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2006**, *45*, 5334.

group on the proximal secondary alcohol and rapidly realized that such protection was crucial to attain any conversion (**Scheme 2.4**). Then, we synthesized bis-allyl analogues **75** and **78**, hypothesizing that a five-member ring formation could compete with the expected rearrangement in the second step of mechanism B (RCM) (**Scheme 2.5**). Not surprisingly, free alcohol **75** failed in producing the desired rearranged product **76** (*vide supra*). However, the presence of the hydroxyl group did not impair the formation of a ruthenium carbene as cyclopentene **77** was obtained in 86% yield.

**Scheme 2.4.** Proximal Hydroxyl Protecting Group Effect.



**Scheme 2.5.** Competitive Study.



When compound **79** was treated under the same reaction conditions, cyclopentene **81** was isolated as the main product (87% yield), accompanied by 11% of the corresponding rearranged product **80**. The latter results are suggestive of a common

ruthenium carbene involved in both mechanistic sequences leading to compounds **79** and **80**. Taken altogether, the absence of reactivity of compounds **51** and **70** and the large influence of the proximal hydroxyl group on the terminal alkene reactivity (**Scheme 2.4**), as well as the kinetically competitive cyclopentene formation over the expected rearrangement (**Scheme 2.5**), all support mechanism B as the main pathway for the formation of **49**.<sup>13,14</sup>

To complete the synthesis of *ent*-lepadin B, we turned our attention to the introduction of the oxygen at the C-3 position and sought a stereospecific Baeyer–Villiger oxidation as the obvious choice (**Scheme 2.6**). After exhaustive survey of reaction conditions, the required methylketone was obtained via a chemoselective oximercuration/reduction of the terminal alkene followed by the oxidation of the resulting alcohol using a Jones reagent. Hydrogenation of the remaining alkene concomitantly with hydrogenolysis of the benzyl ether provided ketone **81**. Cooper's conditions then produced the C-3 oxygenated, conveniently bis-protected compound **82**.<sup>15</sup> The free secondary alcohol was then oxidized to the corresponding enone<sup>16</sup> which was transposed following the Wharton three-step procedure (**47**).<sup>17</sup> The *trans,trans*-dienyl moiety was then introduced using Bergdhal's modification of the Lipshutz methodology with enyne **48**

---

<sup>13</sup> Further mechanistic studies are in progress and will be reported elsewhere.

<sup>14</sup> It is interesting to note that diastereoisomer **6-S** reacts faster than its **6-R** isomer. See ref 13.

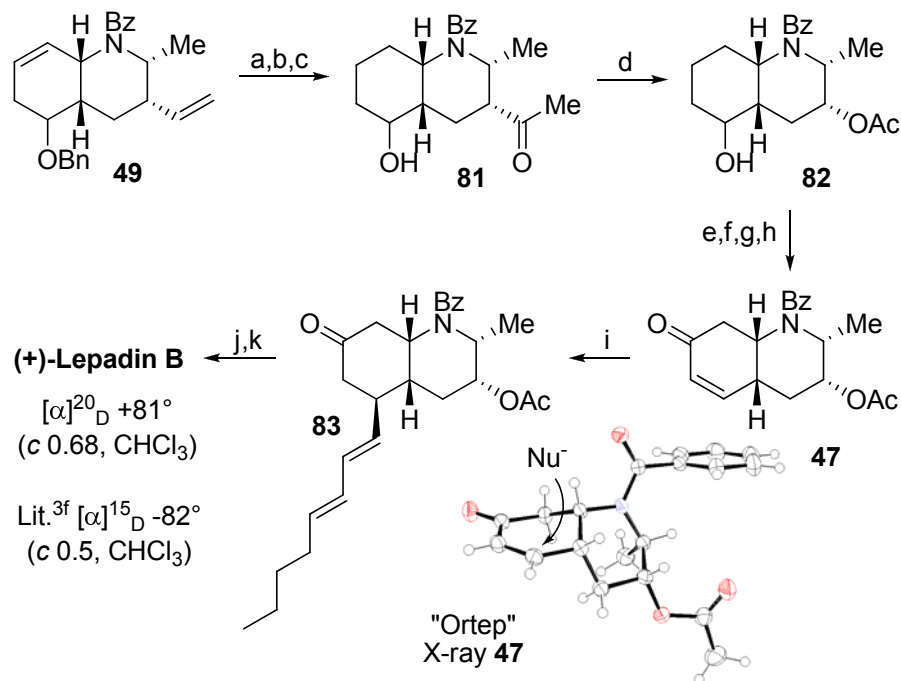
<sup>15</sup> Cooper, M. S.; Heaney, H.; Newbold, A. J.; Sanderson, W. R. *Synlett* **1990**, 533–535.

<sup>16</sup> (a) Nicolaou, K. C.; Zhong, Y.-L.; Baran, P. S. *J. Am. Chem. Soc.* **2000**, *122*, 7596–7597. (b) Nicolaou, K. C.; Montagnon, T.; Baran, P. S.; Zhong, Y.-L. *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, *124*, 2245–2258.

<sup>17</sup> Wharton, P. S.; Bohlen, D. H. *J. Org. Chem.* **1961**, *26*, 3615.

yielding 76% of **83** as a single stereoisomer.<sup>18</sup> Finally, a Wolff–Kishner<sup>19</sup> reduction and full deprotection<sup>20</sup> oncluded an 18-step synthesis of *ent*-Lepadine B from pyridine **53**.

**Scheme 2.6.** Total Synthesis of *ent*-Lepadine B.



Reagents and conditions: (a) (i)  $\text{Hg}(\text{TFA})_2$ ,  $\text{NaTFA}$ ,  $\text{THF}/\text{H}_2\text{O}$  (4:1), rt, 2 h; (ii)  $\text{NaBH}_4$ ,  $\text{NaOH}$  4.5 M; (b) Jones' reagent, acetone, rt, 1 h, 74% (2 steps); (c)  $\text{H}_2$  (1 atm),  $\text{Pd}/\text{C}$ ,  $\text{MeOH}$ , rt, 24 h; (d)  $\text{TFAA}$ ,  $\text{UHP}$ ,  $\text{DCM}$ , rt, 2 h, 69%; (e)  $\text{IBX}$ , toluene/ $\text{DMSO}$  (2:1), 80 °C, 15 h, 75%; (f)  $\text{H}_2\text{O}_2$ ,  $\text{KOH}$ ,  $\text{THF}/\text{H}_2\text{O}$ , rt, 2.5 min; (g)  $\text{H}_2\text{N}-\text{NH}_2$ ,  $\text{AcOH}$ ,  $\text{MeOH}$ , rt 2 h, 51% (2 steps); (h)  $\text{TPAP}$ ,  $\text{NMO}$ ,  $\text{DCM}$ , rt, 2 h, 75%; (i) **47**,  $\text{Cp}_2\text{Zr}(\text{H})\text{Cl}$ ,  $\text{CuI}-\text{DMS}$ ,  $\text{THF}$ , 40 °C, 2 h, 76%; (j)  $\text{TsNHNH}_2$ ;  $\text{NaBH}_3\text{CN}$ ,  $\text{ZnCl}_2$ ,  $\text{MeOH}$ , reflux, 2 h, 70%; (k)  $\text{Me}_3\text{OBF}_4$ ,  $\text{Na}_2\text{HPO}_4$ ,  $\text{MeCN}$ ;  $\text{NaHCO}_3$  aq.;  $\text{K}_2\text{CO}_3$ ,  $\text{MeOH}$ , rt, 61%.

In conclusion, a new tandem metathesis reaction was presented for which an RC-ROM mechanism was experimentally supported. This process was successfully applied to

<sup>18</sup> (a) El-Batta, A.; Hage, R. T.; Plotkin, S.; Bergdahl, M. *Org. Lett.* **2004**, *6*, 107. (b) Lipshutz, B. H.; Ellsworth, E. L. *J. Am. Chem. Soc.* **1990**, *112*, 7440–7441.

<sup>19</sup> Kim, S.; Oh, C. H.; Ko, J. S.; Ahn, K. H.; Kim, Y. J. *J. Org. Chem.* **1985**, *50*, 1927.

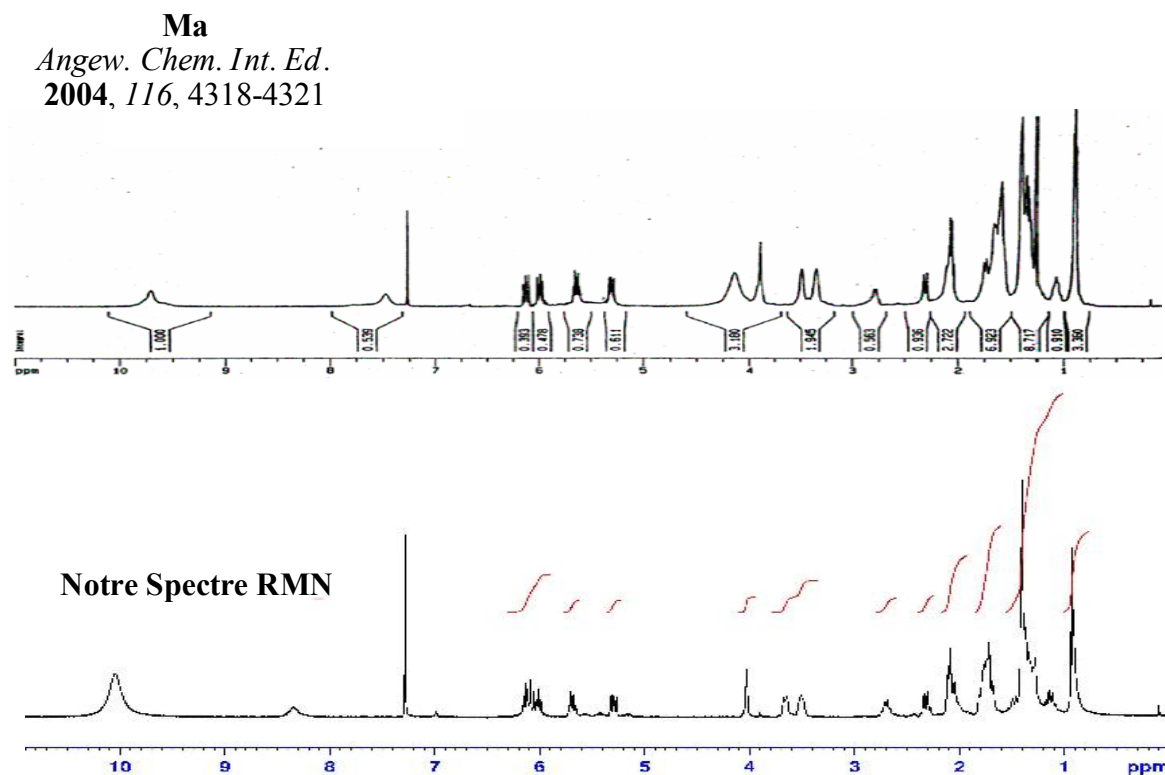
<sup>20</sup> Keck, G. E.; McLaws, M. D.; Wager, T. T. *Tetrahedron* **2000**, *56*, 9875.



the synthesis of *cis*-fused polyhydroquinolines enabling a new stereoselective total synthesis of lepadin B. We are further exploring the mechanism of the metathesis sequence and applying this methodology to the synthesis of other biologically interesting hydroquinolines. These results will be reported in due course.

**Acknowledgment.** This work was supported by NSERC, the Canada Research Chairs Program, the Canadian Foundation for Innovation, and the Université de Montréal. G.B. thanks NSERC and Boehringer Ingelheim for postgraduate fellowships.

**Supporting Information Available:** Experimental details and spectroscopic data. This material is available free of charge via the Internet at <http://pubs.acs.org>.



## CHAPITRE 3. INFORMATION SUPPLÉMENTAIRE AU CHAPITRE 2.

### 3.1 Synthèse asymétrique du composé bicyclo[2.2.2].

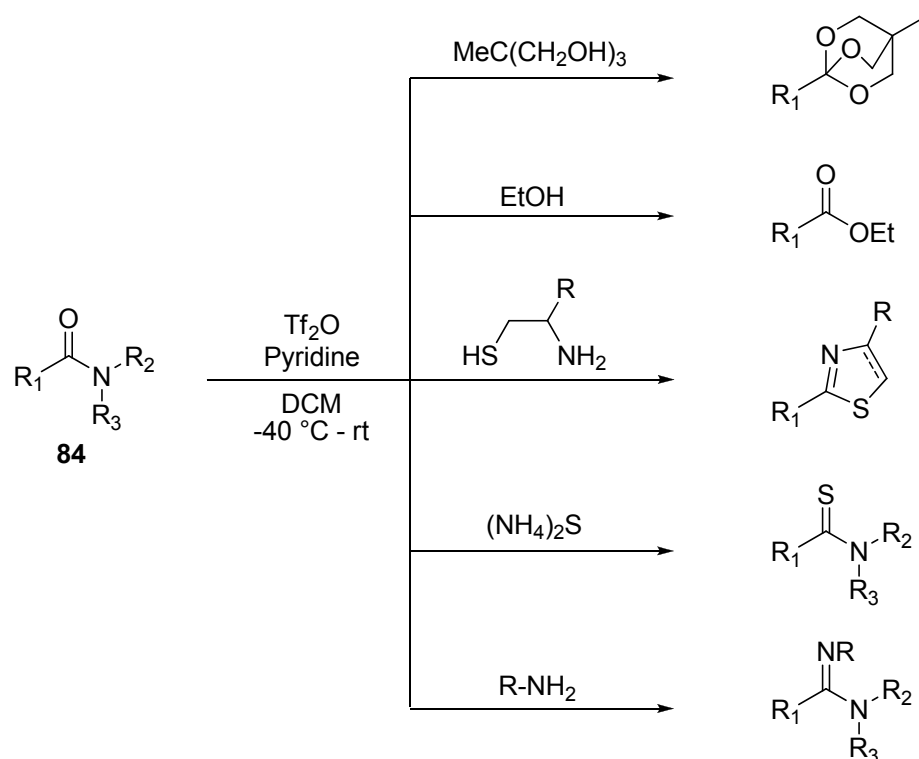
Afin d'effectuer la synthèse asymétrique de la lépadine B, les premières étapes menant au composé **51** énantiomériquement enrichi devaient être facilement praticables à l'échelle de plusieurs grammes. La première partie de nos travaux de recherche a donc porté sur cet objectif qui impliquait une adaptation des résultats antérieurs obtenus par notre groupe. En effet, notre groupe a publié en 2005 une synthèse en cinq étapes d'un mélange racémique de l'amide-alcool **51**.<sup>38</sup> Cette synthèse s'appuyait sur une méthodologie également développée dans notre groupe et publiée en 2001, celle-ci étant à l'origine même de notre programme de recherche sur la synthèse asymétrique de pipéridines polysubstituées (voir **Chapitre 6**).<sup>41</sup> Afin de valider et ainsi valoriser pleinement cette méthodologie pour la synthèse d'une molécule complexe comme la lépadine B, elle se devait de permettre la synthèse asymétrique de l'amide-alcool **51** avec de bonnes stéréosélectivités et d'être applicable à grande échelle. Dans la prochaine section, nous discuterons donc des travaux de notre groupe qui ont mené à la synthèse de **51** (**Section 3.1.1 et 3.1.2**). Ensuite, nous établirons la séquence des réactions et les conditions optimales qui nous ont mené à la formation de plusieurs grammes de produit énantiopur (**Section 3.1.3**).

#### 3.1.1. Déaromatisation asymétrique de la pyridine.

Au cours des années 90, le groupe du professeur Charette a mis sur pied un vaste programme de recherche visant la formation de dérivés d'acide carboxylique divers à partir d'amides. Au cours de cette étude, une grande variété d'amides secondaires et tertiaires (**84**) ont pu être transformés en leurs dérivés orthoester<sup>42a</sup>, ester<sup>42b</sup>, thiazole, thiazoline<sup>42c,d</sup>, thioamide<sup>42e,f</sup> et amidine<sup>42g</sup> (**Schéma 3.1**). Pour effectuer ces

transformations, des conditions particulières de réaction ont été développées. Elles impliquent l'anhydride triflique pour l'activation de la fonction amide<sup>43</sup> et la pyridine comme base pour les produits acides générés au cours de la réaction subséquente d'addition nucléophile. Toutefois, les procédures expérimentales optimales laissaient présager un rôle supplémentaire à la pyridine. En effet, il ne suffisait pas d'ajouter la pyridine au milieu réactionnel pour obtenir l'effet désiré. En fait, une période d'activation de l'amide de plusieurs heures (environ trois heures) en présence de l'anhydride triflique et de la pyridine était nécessaire à l'obtention des résultats optimaux d'une façon reproductible. Ainsi, notre groupe a effectué une étude RMN approfondie<sup>44</sup> pour essayer de comprendre le rôle de la pyridine. J'ai de mon côté réalisé une étude infrarouge afin d'appuyer ces conclusions mécanistiques.

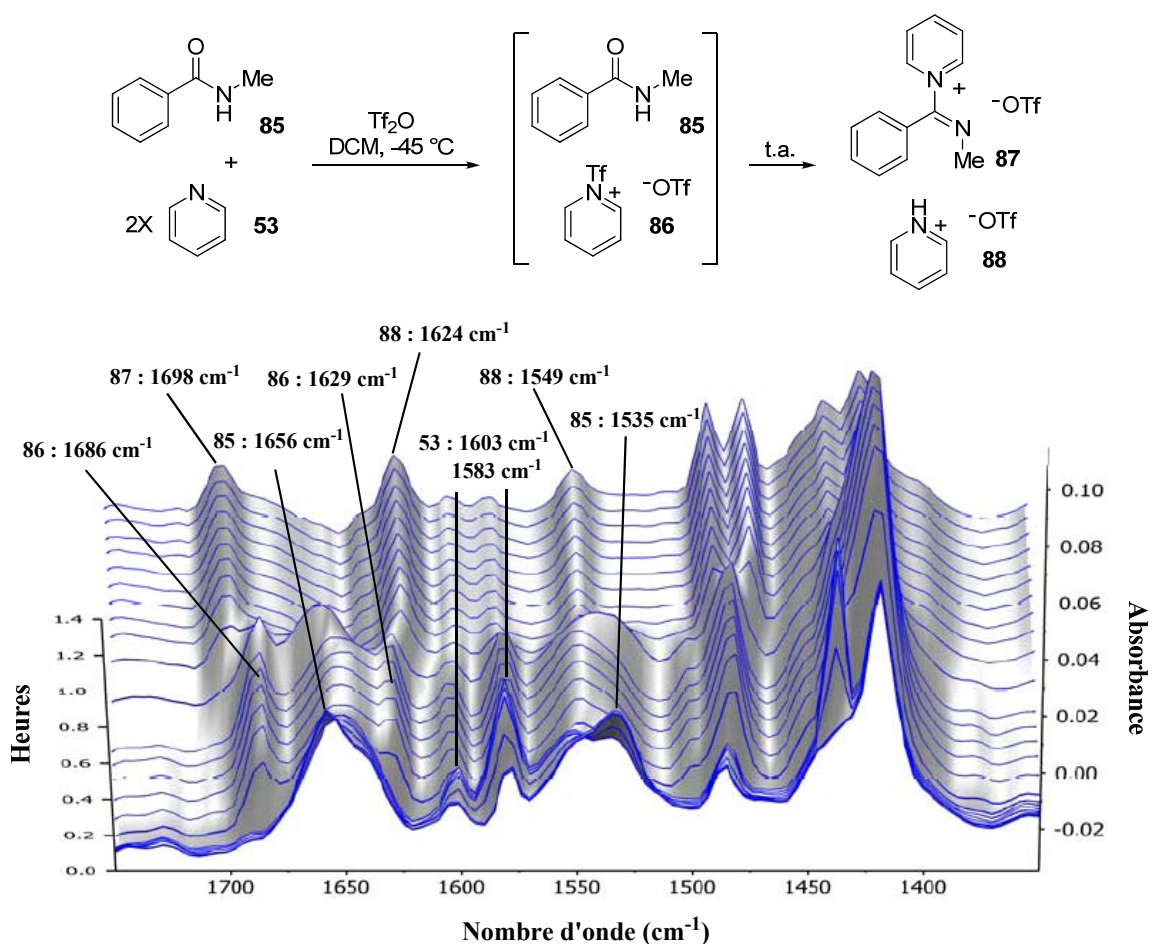
**Schéma 3.1.** Transformation d'amides en dérivés d'acide carboxylique.



Nous avons effectué l'étude mécanistique par infrarouge selon la méthode suivante. Premièrement, nous avons effectué les contrôles nécessaires afin d'identifier toutes les

espèces pouvant se retrouver à un moment ou à un autre dans le milieu réactionnel. Ainsi, nous avons d'abord enregistré les spectres infrarouges de l'amide **85** (1656 et 1535  $\text{cm}^{-1}$ ) et de la pyridine **53** (1602 et 1584  $\text{cm}^{-1}$ ) indépendamment dans le dichlorométhane à  $-45$  °C. Ensuite, nous avons enregistré les spectres infrarouges de la pyridine **53** traitée indépendamment avec l'anhydride triflique (1687 et 1629  $\text{cm}^{-1}$ ) et avec de l'acide triflique (1640, 1620 et 1548  $\text{cm}^{-1}$ ) dans le dichlorométhane à  $-45$  °C.

**Schéma 3.2.** Analyse mécanistique par infrarouge.



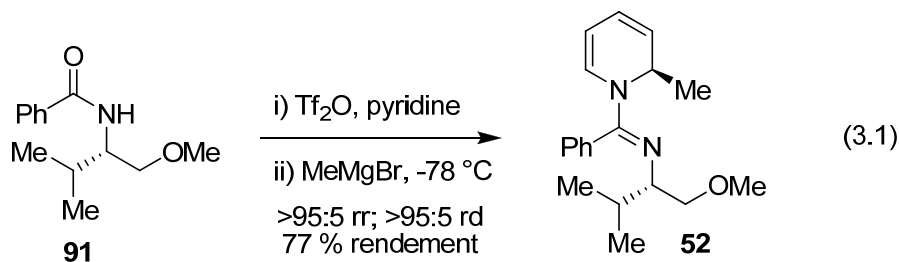
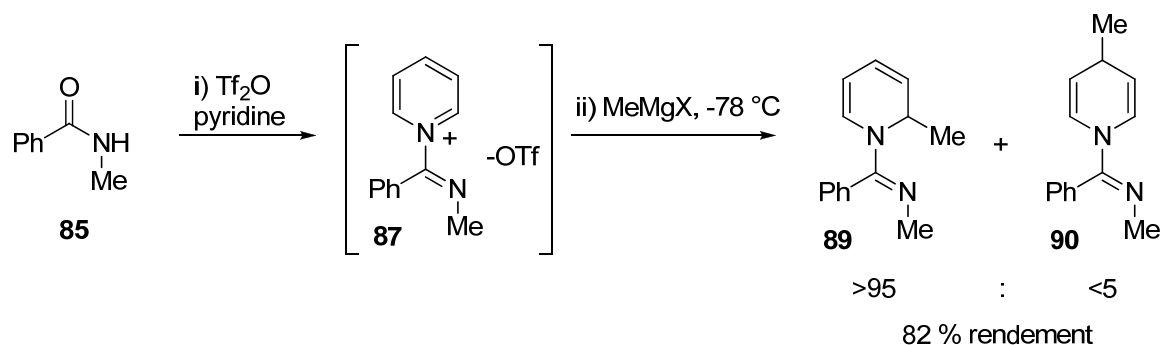
Puis, nous avons enregistré le spectre du mélange de l'amide **85** et de la pyridine en présence de l'anhydride triflique dans le dichlorométhane à  $-45$  °C. Au temps  $t = 0$ , une solution de l'amide **85** dans le dichlorométhane à  $-45$  °C montrait deux bandes fortes à

1656 et 1535  $\text{cm}^{-1}$  correspondant à l'élongation du C=O et à une combinaison d'élongation de C-N et déformation N-H (**Schéma 3.2**).<sup>45</sup> Après l'addition de la pyridine **53** (t = 2 minutes), deux bandes représentant l'élongation des liens C=N et C=C sont apparues à 1603 et 1583  $\text{cm}^{-1}$ . De plus, un élargissement des bandes liées à l'amide s'est produit, probablement dû aux ponts hydrogène entre le N-H de l'amide et l'azote basique de la pyridine. L'anhydride triflique a ensuite été additionné au mélange réactionnel à -45 °C (t = 4 minutes) résultant en une nette régression de la bande à 1583  $\text{cm}^{-1}$  liée à la pyridine. Toutefois, les bandes de l'amide sont restées à toutes fins pratiques inchangées. Cette régression d'une bande de la pyridine a été concomitante avec la formation rapide du *N*-triflylpyridinium triflate **86**, tel qu'observé par l'apparition des bandes à 1686 et 1629  $\text{cm}^{-1}$ . Ces espèces étaient stables à cette température mais lorsque le mélange réactionnel a été réchauffé à la température ambiante (t = 30 minutes), les deux bandes de l'amide ont complètement disparues. Ceci s'est produit de façon concomitante avec l'apparition d'une nouvelle bande à 1698  $\text{cm}^{-1}$  représentant l'élongation du lien C=N de l'amide activé **87** et d'une autre bande à 1624  $\text{cm}^{-1}$  montrant l'apparition du pyridinium triflate **88**.<sup>46</sup>

À la lumière de ces résultats, il est donc apparu évident que la présence de ce sel de pyridinium **87** est essentiel au bon fonctionnement des réactions de transformation d'amide en dérivés d'acide carboxylique. Une justification pourrait être que cette espèce électrophile est plus efficace à accepter des nucléophiles mous tels que ceux décrits dans le **Schéma 3.1**.<sup>47</sup> À cet égard, notre groupe s'est ensuite intéressé à l'étude de l'addition de nucléophiles carbonés plus durs tels que les réactifs de Grignard. Ainsi, après une activation de l'amide **85** dans les conditions mentionnées plus haut, le mélange réactionnel a été refroidi à -78 °C et traité avec le bromure de méthylmagnésium. Après quelques heures de réaction (entre trois et cinq heures), le produit d'addition à la position 2 de la pyridine a été observé avec une excellente régiosélectivité (**Schéma 3.3**).<sup>41</sup> Cette attaque sur le noyau pyridinique, contrastant avec les résultats montrés au **Schéma 3.1**, n'était cependant pas très surprenante. En effet, il existe dans la littérature un grand nombre d'exemples où des sels de *N*-acylpyridinium réagissent de façon similaire avec des réactifs de Grignard. Toutefois, l'excellente régiosélectivité était sans précédent et ceci a motivé une étude plus approfondie de cette transformation (voir le **Chapitre 6** pour plus de détails).

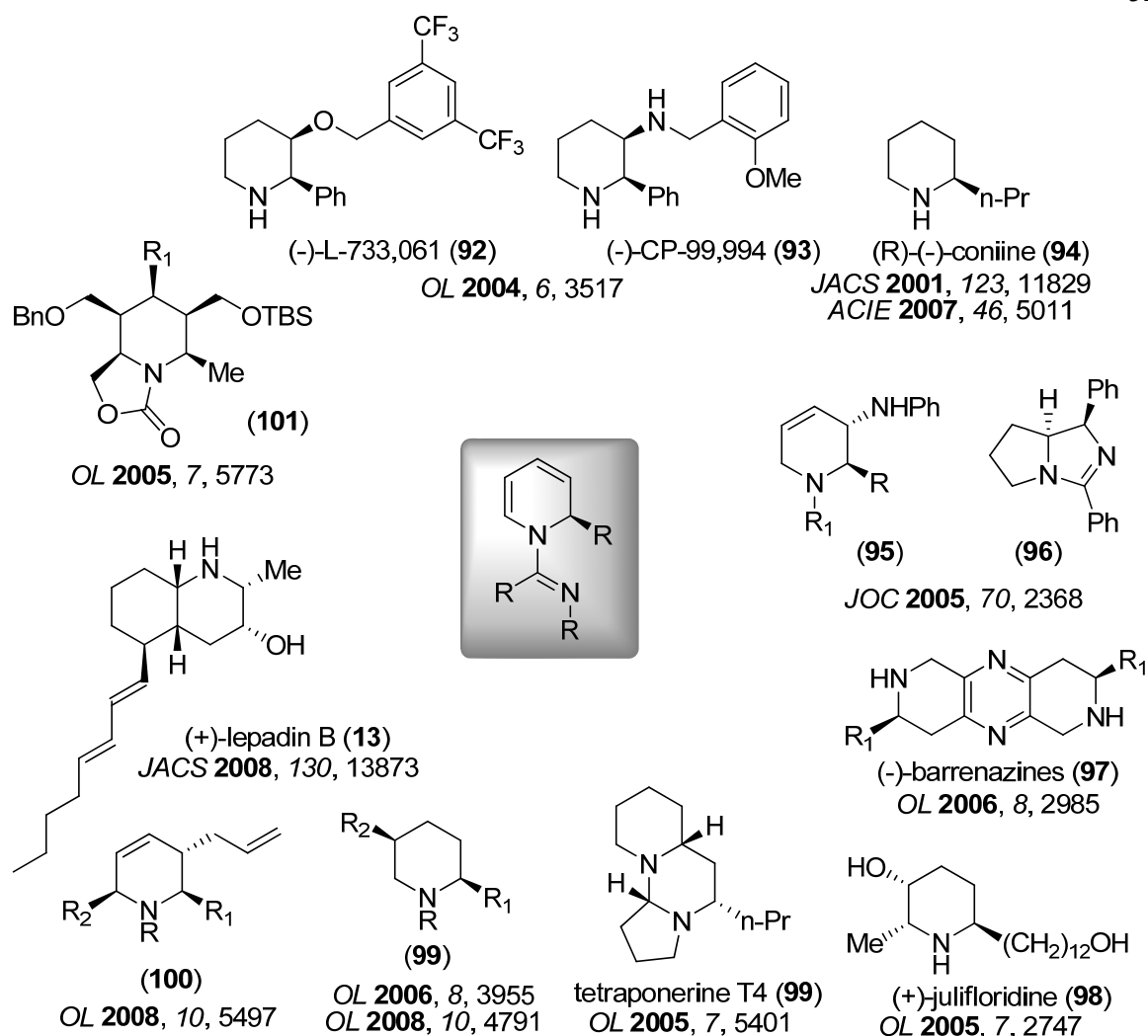
Une étude sur l'utilisation de différents amides chiraux dérivés d'acides aminés a été effectuée afin de trouver un auxiliaire chiral capable d'induire une diastéréosélectivité lors de la formation du centre tertiaire de la position 2. Un auxiliaire dérivé de la L-valine a été ainsi identifié capable d'induire d'excellentes régio- et diastéréosélectivités pour cette transformation (Équation 3.1).

**Schéma 3.3.** Addition régiosélective de MeMgBr sur un sel de pyridinium.



### 3.1.2. Synthèse de composés bicycliques [2.2.2].

Grâce à cette méthodologie, notre groupe a ensuite élaboré un vaste programme de recherche visant la synthèse asymétrique de pipéridines polysubstituées naturelles et non-naturelles (**Figure 3.1**). Notamment, mentionnons dans ces réalisations la synthèse de plusieurs composés naturels dont la (-)-coniine (**94**), les (-)-barrenazines (**97**), la (+)-julifloridine (**98**) et le principal sujet de cette thèse, la lépadine B (**13**).

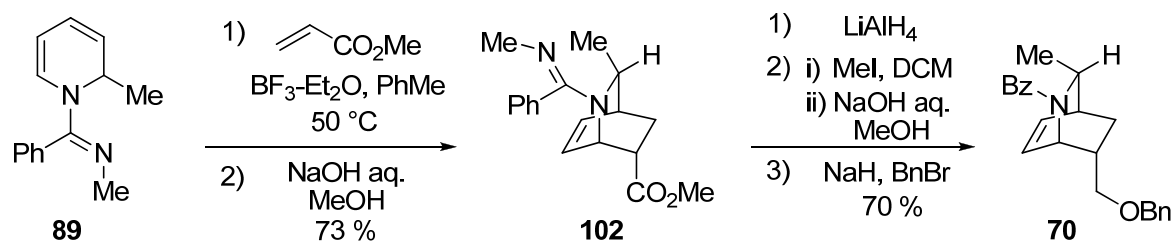


**Figure 3.1.** Applications de la déaromatisation de la pyridine.

Parmi les réactions pouvant être réalisées sur les 1,2-dihydropyridines, lesquelles sont des diènes cycliques *s-cis*, on retrouve les cycloadditions [4+2] de Diels-Alder. Notre groupe a ainsi récemment développé des conditions réactionnelles permettant la formation de composés bicyclo[2.2.2].<sup>38</sup> Par exemple, lorsque la dihydropyridine **89** a été mise en présence de l'acrylate de méthyle et du trifluorure de bore dans le toluène à 50 °C, le composé bicyclique **102** a été obtenu avec 73 % de rendement après clivage de l'adduit trifluoroborate (Schéma 3.5). Afin de valoriser pleinement d'un point de vue synthétique ce type d'adduit de Diels-Alder, il fallait réaliser une dérivatisation de ce composé bicyclique vers des composés synthétiquement utiles. Ceci passait principalement par un clivage efficace de la fonction amidine et une méthode d'hydrolyse en son amide

correspondant a ainsi été développée. Tout d'abord, la réduction de l'ester en alcool a été effectuée avec le  $\text{LiAlH}_4$  afin d'éviter les réactions secondaires au moment du clivage de l'amidine. Ensuite, une stratégie en deux étapes a été développée permettant l'hydrolyse de la fonction amidine. Premièrement, l'amidine **102** a été traitée avec un excès d'iodométhane dans le dichlorométhane à reflux pour donner le sel d'amidinium correspondant. Deuxièmement, le brut de la réaction a été hydrolysé avec un mélange d'hydroxyde de sodium aqueux et de méthanol à la température de la pièce. Après protection de l'alcool sous la forme d'un éther benzylique, un bon rendement de 70 % a pu être obtenu sur les trois étapes pour la formation d'une amine protégée par un groupement benzoyle (**70**).

**Schéma 3.5.** Synthèse de composés bicycliques [2.2.2].

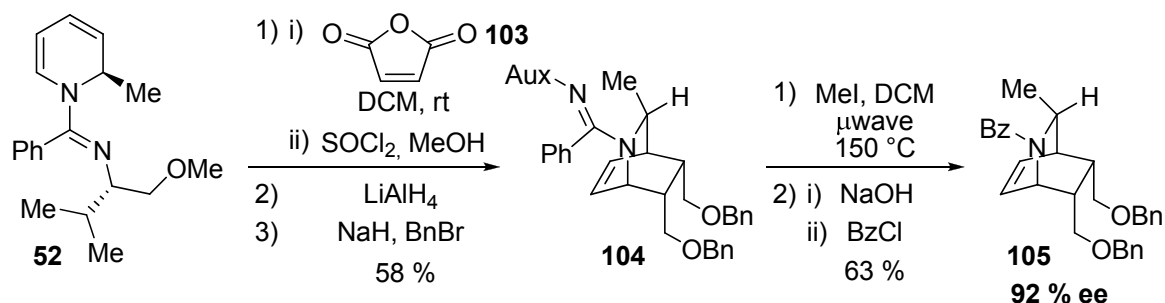


Avec cette séquence réactionnelle en place, son application pour la synthèse asymétrique de composés bicycliques [2.2.2] a été envisagée (**Schéma 3.6**). Ainsi, la dihydropyridine diastéreoenrichie **52** a été traitée avec l'anhydride maléique dans le dichlorométhane à la température de la pièce. Le produit de cycloaddition ainsi obtenu a ensuite été directement converti en diester pour une question de stabilité. Les esters ont ensuite été réduits en alcools et ces derniers ont été protégés sous la forme d'éthers benzyliques dans un rendement de 58 % pour les trois étapes (**103**). Pour le clivage de l'amidine, l'utilisation des conditions réactionnelles discutées précédemment s'est avérée inefficace et une optimisation supplémentaire a été nécessaire. En effet, la plus grande demande stérique induite par la présence de l'auxiliaire chirale a rendu difficile la réaction de méthylation de l'amidine. Toutefois, l'utilisation d'un appareil à micro-onde a permis



une méthylation efficace dans un tube scellé à 150 °C. Malheureusement, une hydrolyse régiosélective de l'intermédiaire amidinium n'a pas été obtenue avec cet auxiliaire chiral, résultant au lieu en la formation d'un mélange d'environ 1:1 du composé benzoylé et de l'amine secondaire libre. Ainsi, un parachèvement de la réaction d'hydrolyse par l'ajout de chlorure de benzoyle a été nécessaire pour la protection complète de cette amine et dans ces conditions, le composé **105** a été obtenu avec 63 % de rendement pour les deux étapes. Selon cette séquence, le composé bicyclique **105** a été isolé avec un excès énantiomérique de 92 %.

**Schéma 3.6.** Synthèse asymétrique de composés bicycliques [2.2.2].



### 3.1.3. Synthèse asymétrique de l'amide-alcool **51**.

Pour la synthèse totale asymétrique de la lépadine B (**13**), il nous fallait donc mettre à profit les informations présentées ci-dessus pour la formation de l'amide-alcool **51** énantiomériquement enrichi. Plus précisément, il nous fallait débiter la séquence synthétique par l'utilisation de la dihydropyridine diastéromériquement enrichie **52** et effectuer la cycloaddition de Diels-Alder avec l'acrylate de méthyle selon les conditions du **Schéma 3.5**. Ensuite, l'application des conditions d'hydrolyse de l'amidine présentées au **Schéma 3.6** devrait permettre l'accès au composé désiré pour la suite de la synthèse. De plus, une transposition à l'échelle de plusieurs grammes de cette séquence se devait d'être possible pour permettre une synthèse en plusieurs étapes de la lépadine B (**13**). Ainsi, quelques procédures

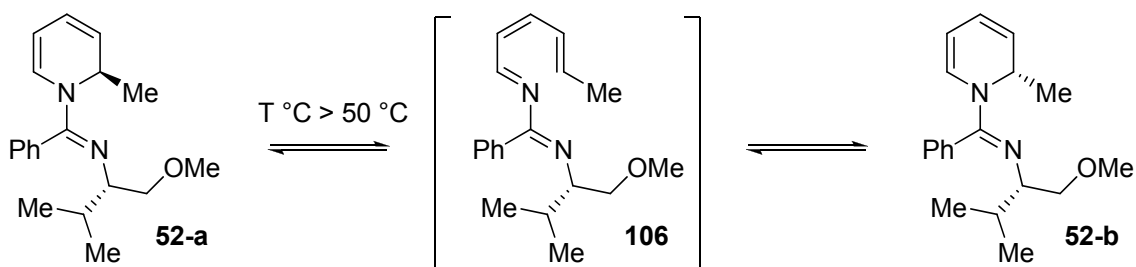
expérimentales devenaient problématiques. Notamment, la cycloaddition de Diels-Alder et la méthylation de l'amidine ont été effectuées dans des tubes scellés de dimensions limitées. De plus, la stabilité relativement faible de la dihydropyridine ainsi que la difficulté de purification par chromatographie de l'adduit de Diels-Alder à cause de son caractère basique exigeaient un nombre minimal de procédures de purification. De ce fait, nous avons effectué une analyse individuelle de chacune des étapes pour l'accès à l'amide-alcool **51**, en essayant de limiter les purifications par chromatographie des intermédiaires réactionnels. Ceci a alors mené à des modifications aux procédures précédemment rapportées, ce qui sera discuté dans cette section.

La procédure originale pour la formation de la dihydropyridine **52** était comme suit :<sup>41</sup> à un mélange de l'amide chiral **91** et de la pyridine dans le dichlorométhane à -40 °C a été ajouté l'anhydride triflique lentement via la paroi du ballon de réaction. Cette précaution était nécessaire afin d'éviter la formation de dimères de l'amide secondaire. Ensuite, le mélange réactionnel est agité à la température ambiante pendant 3-5 heures avant d'être refroidi à -78 °C. Le réactif de Grignard a alors été ajouté goutte-à-goutte de façon à maintenir la température en-dessous de -75 °C. Cette précaution était dans ce cas-ci nécessaire pour l'obtention d'excellentes régio- et diastéréosélectivités. Donc, afin de faciliter la réalisation de ces deux étapes d'addition sur une plus grande échelle, nous avons modifié la procédure tout en maintenant de très bonnes régio- et diastéréosélectivités. Tout d'abord, l'anhydride triflique a été ajouté d'un coup à une solution de l'amide chiral contenant la pyridine à -78 °C (au lieu de -40 °C) et le mélange réactionnel a été agité à la température ambiante pendant quatre heures. Ensuite, le réactif de Grignard, c'est-à-dire le bromure de méthylmagnésium dans notre cas, a été additionné goutte-à-goutte à -78 °C via une ampoule à addition sur une période d'environ deux heures.

Ensuite, l'application exacte des conditions réactionnelles de Diels-Alder du **Schéma 3.5** en utilisant la dihydropyridine **52** comme diène et l'acrylate de méthyle comme diénophile a permis une conversion complète après deux jours à 50 °C. À l'échelle de plusieurs grammes, en substituant le tube scellé par un simple système de ballon comportant un réfrigérant, le résultat est resté le même. Il est intéressant de noter que le temps requis pour la cycloaddition pouvait être grandement diminué par l'augmentation de

la température de réaction. Par contre, à partir de 80 °C, une érosion du ratio des diastéréoisomères a été observée. Ce phénomène était probablement dû à un processus électrocyclique d'ouverture-fermeture à six électrons de la dihydropyridine de départ (**Schéma 3.7**). Ainsi, étant donné que la dihydropyridine **52** est stable à 50 °C pendant 24 heures, une simple patience était de mise.

**Schéma 3.7.** Mécanisme proposé d'épimérisation de la dihydropyridine.



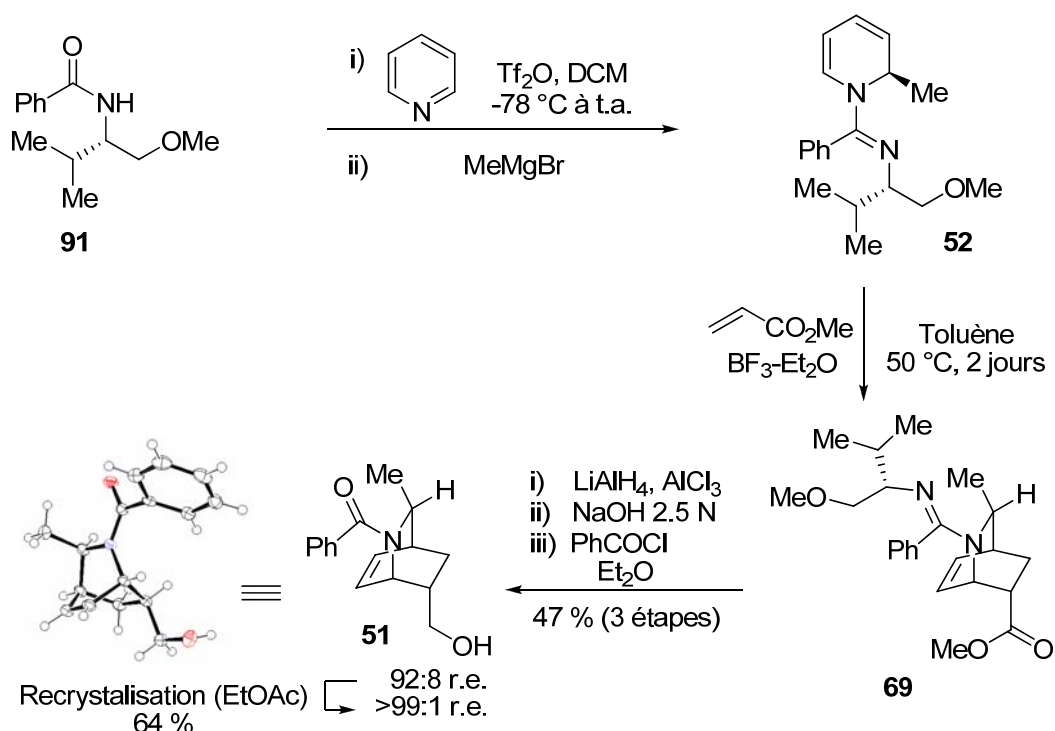
Il est important de noter que la procédure initiale du **Schéma 3.5** impliquait l'isolement de l'adduit trifluoroborate, plus facile à purifier par chromatographie sur gel de silice, suivie de son hydrolyse en milieu alcalin. Dans le cas présent, nous avons directement effectué cette hydrolyse durant le parachèvement de la réaction afin de libérer l'amidine pour la réaction subséquente. Ceci nous a alors également permis de retrancher une étape expérimentale à la séquence synthétique.

Enfin, l'utilisation d'un appareil à micro-onde pour la méthylation de l'amidine **106** à grande échelle pouvait être rendue possible par une séquence automatique de plus petites réactions pour accommoder la grosseur maximale des tubes scellés. Toutefois, l'utilisation de ces conditions de réaction sur le brut réactionnel des deux réactions précédentes a présenté des problèmes de conversion. Ainsi, nous avons décidé d'évaluer des conditions de réaction déjà employées précédemment dans notre groupe pour le clivage de la fonction amidine. En effet, nous avons, en 2005, démontré que le réducteur alane était très efficace pour effectuer la réduction régiosélective de la fonction amidine.<sup>48</sup> Nous avons donc anticipé que ce réducteur pourrait, dans notre cas, effectuer la réduction de l'amidine

jusqu'à l'amine secondaire en plus de réduire la fonction ester jusqu'à l'alcool correspondant. Cette stratégie s'est effectivement avérée très efficace mais a toutefois généré un problème quant à la récupération de l'amino-alcool. En effet, l'isolement de ce dernier était rendue très difficile par une grande affinité de ce composé pour l'aluminium ainsi qu'une certaine solubilité dans l'eau. Heureusement, nous avons résolu ce problème par un simple parachèvement de la réaction de réduction par l'addition de chlorure de benzoyle à un mélange biphasique d'hydroxyde de sodium aqueux et d'éther. Ainsi, une simple extraction liquide-liquide suivie d'une courte chromatographie sur gel de silice ont permis l'obtention du composé amide-alcool **51** à partir de la pyridine dans un rendement de 47 % pour les trois étapes.

La séquence réactionnelle pour la synthèse asymétrique de l'amide-alcool **51** est présentée au **Schéma 3.8**. En résumé, en partant de 20 g de l'amide chiral **91**, 11 g du produit final désiré a pu être obtenu avec un ratio d'énantiomères de 92:8. Pour la suite de la synthèse, 7 g de ce composé cristallin a pu être obtenu sous sa forme énantiopure par une simple recrystallisation dans l'acétate d'éthyle.

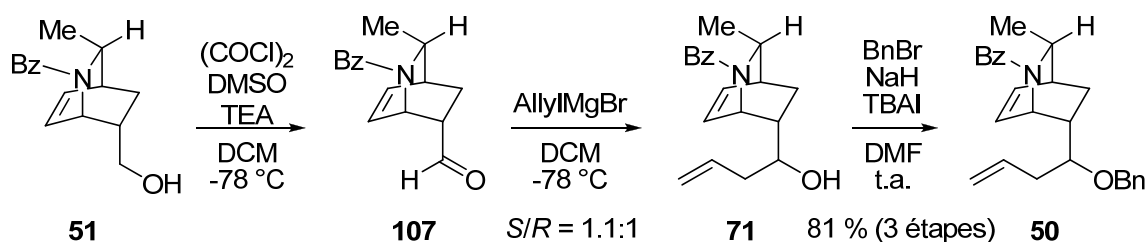
**Schéma 3.8.** Synthèse asymétrique de l'amide-alcool.



### 3.2 Réaction d'allylation de l'aldéhyde 107

Nous avons effectué la synthèse du précurseur de métathèse **50** en utilisant une séquence de trois étapes à partir du composé **51** (Schéma 3.9). Cette séquence a débuté par une oxydation de l'alcool primaire dans les conditions de Swern pour donner l'aldéhyde **107**. Ce dernier ne tolérant pas les conditions de purification par chromatographie sur gel de silice, nous l'avons traité directement avec le bromure d'allylmagnésium et avons obtenu l'alcool secondaire homoallylique **72** dans un ratio diastéréomérique de 1,1:1. Enfin, cet alcool **72** a été protégé sous la forme d'un éther benzylique pour l'optimisation de la réaction de métathèse d'alcènes.

Schéma 3.9. Synthèse du précurseur de métathèse.



Pour notre synthèse de la lépadine B (**13**), la diastéréosélectivité de la réaction d'allylation était sans importance. En effet, ce centre chiral allait être transformé en carbone hybridé  $\text{sp}^2$  plus loin dans la synthèse en vue de l'introduction de la fonction énone (Section 3.5). Toutefois, afin de gagner de l'information sur ce système, nous avons décidé d'étudier la diastéréosélectivité de certaines conditions typiques d'allylation (Tableau 3.1). Tout d'abord, nous avons voulu évaluer le comportement de l'aldéhyde **107** lorsque soumis dans des conditions d'allylation avec un état de transition de type fermé (cyclique).<sup>8</sup> D'une part, la température de l'addition du bromure d'allylmagnésium, que ce soit  $-78\text{ }^\circ\text{C}$  ou  $-20\text{ }^\circ\text{C}$ , n'a eu aucun effet sur le ratio *S/R* (entrées 1 et 2). En préformant les organocérium et organoindium à partir du même réactif de Grignard, une légère

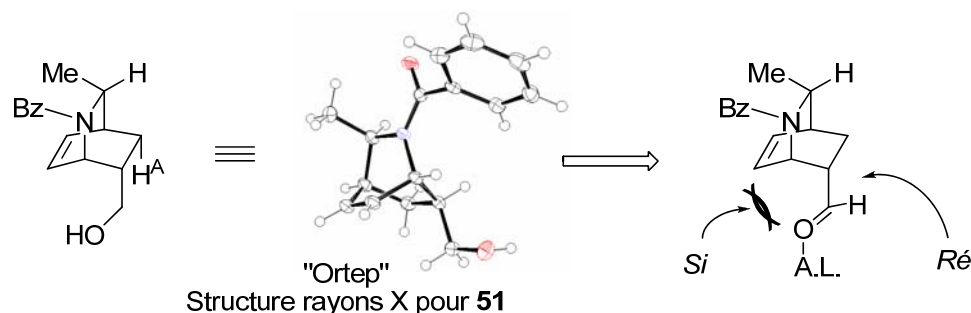
augmentation du ratio a été observée en faveur du diastéréoisomère *S* (entrées 3 et 4). D'autre part, l'utilisation d'autres couples tels les chrome(II)/iodure d'allyle, indium(0)/bromure d'allyle et titane(IV)/allyltriméthylsilane ont permis une augmentation marquée de la diastéréosélectivité, mais cette fois en faveur de l'isomère *R* (entrées 5-7). Enfin, l'utilisation de l'allylpinacolborane n'a mené qu'à de la décomposition (entrée 8). Ensuite, nous avons évalué brièvement l'utilisation de systèmes ouverts par la pré-complexation de l'aldéhyde avec différents acides de Lewis avant l'addition de l'allyltriméthylsilane. Dans les trois cas étudiés, des résultats similaires aux précédents ont été obtenus en terme de diastéréosélectivités et ceci toujours en faveur de l'isomère *R* (entrées 9-11).

**Tableau 3.1.** Étude de la réaction d'allylation.

Entrée	Système	Source d'allyle	Acide de Lewis	Solvant	T	Ratio <i>S/R</i>
1			---	DCM	-78 °C	1,1/1
2			---	DCM	-20 °C	1,1/1
3			InCl <sub>3</sub>	THF	-78 °C	1,2/1
4			CeCl <sub>3</sub>	THF	-78 °C	1,2/1
5	Fermé		---	THF	t.a.	1/2,4
6			---	THF	t.a.	1/2,8
7			TiCl <sub>4</sub>	DCM	-78 °C	1/3,6
8			---	THF	-78 °C	N/D
9	Ouvert		TiCl <sub>4</sub>	DCM	-78 °C	1/3,5
10			SnCl <sub>4</sub>	DCM	-78 °C	1/1,6
11			BF <sub>3</sub> -Et <sub>2</sub> O	DCM	-78 °C	1/2,7

La différence d'induction diastéréomérique entre les entrées 1-4 et 5-11 est difficile à expliquer. Toutefois, il est possible de proposer un modèle pour expliquer l'induction diastéréomérique en faveur de l'isomère *R*. En effet, en analysant la structure rayons X de l'alcool **51**, on remarque que le groupement hydroxyle se positionne de façon à être le plus éloigné possible de l'hydrogène A sur le composé bicyclique (**Schéma 3.10**). Par analogie, il est possible d'imaginer que cette disposition géométrique serait similaire dans le cas de l'aldéhyde **107** et plus spécialement lorsque ce dernier est complexé à un acide de Lewis. Selon cette hypothèse, qu'il s'agisse d'une attaque intra- ou intermoléculaire, la face *Ré* serait la plus accessible menant ainsi à la formation du diastéréoisomère majoritaire observé.

**Schéma 3.10.** Modèle pour l'allylation diastéréosélective.



### 3.3 Métathèse d'alcènes

Une discussion détaillée de la réaction clé de métathèse d'alcènes est incluse dans l'article présenté au **Chapitre 2**, incluant l'optimisation des conditions de réaction et une étude mécanistique. Par contre, un élément clé n'a pas été mentionné directement dans le texte en ce qui a trait à l'application de cette méthodologie à l'échelle de plusieurs grammes. Cette section traite donc de l'optimisation de la réaction pour des échelles de plus d'un gramme.

Comme il peut être remarqué à la **Table 2.2**, les temps de réaction pour des températures au-dessus de 60 °C étaient très courts, c'est-à-dire moins de 10 minutes. En fait, ces temps de réactions n'étaient pas seulement fonction du temps requis pour une disparition complète du produit de départ mais également, et surtout, fonction du temps de vie du catalyseur. En effet, lorsque la réaction est effectuée à 80 °C, la consommation du produit de départ s'arrêtait inévitablement après environ deux minutes, et ce peu importe la quantité de catalyseur. En fait, pour des quantités de catalyseur supérieures à 1 mol%, une disparition complète du produit de départ est observée après 2 minutes de réaction. Toutefois, en-dessous de 1 mol% de catalyseur, la vitesse de décomposition du catalyseur (moins de deux minutes) rendait impossible l'atteinte d'une conversion complète et du produit de départ pouvait être récupéré.

Le temps de vie du catalyseur était relativement aisé à suivre à l'œil nu en portant attention au changement de couleur de la réaction. En effet, lorsque mis en solution dans le toluène, le catalyseur de Grubbs 2<sup>e</sup> génération (**66**) était rose alors qu'après deux minutes, la solution devenait brune et aucune consommation supplémentaire du produit de départ ne pouvait être observée. Le temps que prenait ce changement de couleur s'allongeait qualitativement à environ six minutes en abaissant la température à 60 °C. À la température ambiante, la solution gardait une teinte rosée pendant plus de 24 heures. Toutefois, le résultat final dans tous ces cas restait à peu près le même en terme de rendement en produit isolé (**Table 2.2**).

A priori, cette courte durée de vie du catalyseur paraissait indésirable, nécessitant une plus grande quantité de ce catalyseur pour une consommation complète du produit de départ. Néanmoins, les quantités finales requises (1 ou 2 mol%) restaient acceptables d'un point de vue pratique et économique. Dans ce contexte, nous avons donc réalisé que cette désactivation totale du catalyseur à la fin de la réaction pouvait être bénéfique en ce qui a trait à l'isolement du produit final de métathèse. En effet, étant donné que les seules espèces présentes en solution à la fin de la réaction étaient les produits de départ et finaux ainsi que le catalyseur et des produits dimériques, il était envisageable de tout simplement concentrer le milieu réactionnel et de déposer le brut de la réaction sur une colonne de gel de silice. Toutefois, ceci n'aurait pas été possible si une trace de catalyseur actif avait toujours été présente en solution lors de la concentration du milieu réactionnel. En effet, si



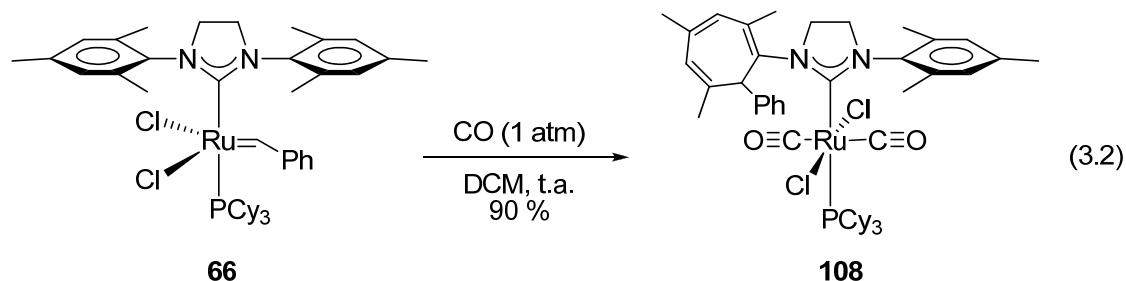
tel avait été le cas, un processus de polymérisation pouvait s'en suivre, détruisant ainsi tout le matériel alcénique. C'est pourquoi il est couramment de mise dans la littérature d'effectuer une opération expérimentale servant à désactiver complètement le catalyseur avant de concentrer le milieu réactionnel. Toutefois, dans notre cas, cette crainte de polymérisation catalysée par le complexe de ruthénium s'avérait non fondée compte tenu des résultats mentionnés plus haut. C'est donc pourquoi toute notre table d'optimisation a pu être effectuée selon cette méthode expérimentale bien simple à la fin de la réaction, soit la concentration du milieu réactionnel, suivie par une chromatographie sur gel de silice (**Table 2.2**).

Alors que chacune des réactions d'optimisation de la **Table 2.2** ont été effectuées sur une mmol, c'est-à-dire 387 mg, l'application de cette méthodologie à la synthèse totale de la lépadine B (**13**) nécessitait sa transposition à l'échelle de plusieurs grammes. De ce fait, nous avons directement transposé nos conditions optimales de réaction à une échelle de plusieurs grammes dans le but de produire assez de matériel pour la suite de notre synthèse. Toutefois, ceci ne s'est pas passé aussi aisément que nous l'avions anticipé et ce pour deux raisons. Tout d'abord, bien que l'addition de 1 mol% en deux portions (**Table 2.2**, entrée 12) ainsi que l'addition directe de 2 mol% (entrée 6) aient donné le même rendement dans notre optimisation, nous avons décidé d'être prudent à cet échelle de plusieurs grammes et d'effectuer la réaction directement avec 2 mol% du catalyseur. Malheureusement, après deux minutes de réaction, une très faible conversion du produit de départ pouvait être observée par chromatographie sur couche mince. Conséquemment, un très faible rendement en produit de métathèse a été obtenu (<30 %). De ce fait, il nous est apparu évident qu'à cette échelle, une optimisation supplémentaire de l'utilisation du catalyseur était nécessaire pour atteindre un bon niveau de conversion du produit de départ. Nous avons donc décidé de tester l'addition par portion du catalyseur en plus d'augmenter le temps de réaction entre chaque addition pour permettre une conversion maximale. Finalement, nous avons trouvé que l'addition à 80 °C de 2,5 mol% de catalyseur en trois portions (1;1;0,5), chaque addition étant suivie d'une période d'agitation de 10 minutes, représentait les conditions optimales à grande échelle. Dans ces conditions, une conversion complète du produit de départ a pu être observée.

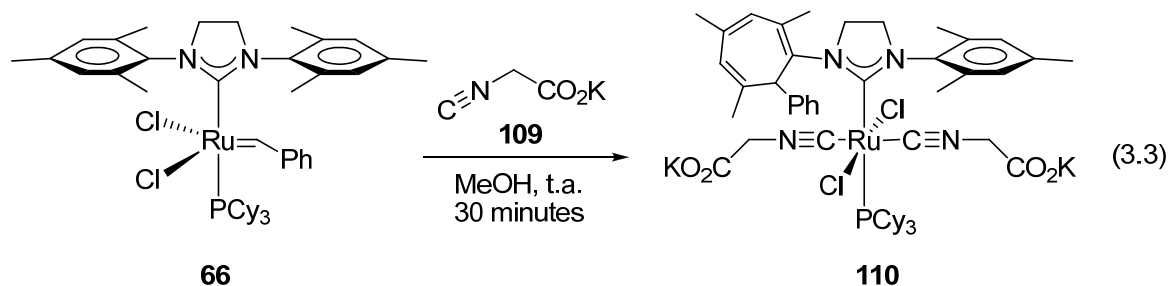
Ensuite, avec ce bon résultat en main, nous avons effectué notre traitement usuel de la réaction, c'est-à-dire en commençant par une simple concentration du milieu réactionnel. Toutefois, pour la première fois depuis le début de notre étude, une gomme très épaisse a été obtenue comme brut de la réaction. Cette gomme présentait par spectroscopie de masse une nette signature de dimérisation. Ainsi, dans ces conditions optimales de réaction, il était évident que des traces de catalyseurs toujours actifs étaient présentes à la fin de la réaction. Afin de pallier à ce problème, deux solutions s'offraient à nous: 1) augmenter le temps de réaction afin d'assurer la désactivation complète du catalyseur ou 2) ajouter un réactif permettant la désactivation du catalyseur à la fin de la réaction. Évidemment, la deuxième option nous a semblé la plus sûre et la plus générale.

En évaluant les méthodes disponibles dans la littérature, nous avons porté une attention particulière aux méthodes permettant une désactivation irréversible du catalyseur. D'un point de vue pratique, deux méthodes nous ont semblé souhaitables du fait qu'une simple addition d'un réactif avant la concentration du milieu réactionnel était nécessaire. La méthode la plus couramment utilisée dans la littérature consiste à additionner un excès d'alkylvinyléther avant la concentration du milieu réactionnel.<sup>49</sup> Ce type de réactif réagit rapidement avec les catalyseurs de ruthénium de Grubbs, pour générer un catalyseur devient très peu actif face aux alcènes non-fonctionnalisés, de par la nature électronique résultante au centre métallique. Ceci permet donc une concentration du milieu réactionnel avec départ concomitant de l'excès de l'éther, un produit volatile, évitant ainsi tout problème de polymérisation. Toutefois, une méthode publiée récemment dans la littérature apportait un avantage pratique supplémentaire en terme de purification et nous avons ainsi opté pour son utilisation.

En 2005, le groupe de Diver à l'Université de Buffalo a rapporté une réaction inattendue impliquant le catalyseur de Grubbs 2<sup>e</sup> génération (**66**).<sup>50a</sup> En effet, lorsque ce catalyseur est dissout dans le DCM et mis en présence d'une atmosphère de monoxyde de carbone, une réaction de Buchner s'est produite entre le groupement benzylidène et le mésitylène du carbène *N*-hétérocyclique présent sur le ruthénium (Équation 3.2). Ce nouveau complexe **108** a ensuite été testé pour son activité dans la métathèse d'alcènes et une inactivité complète a été observée.

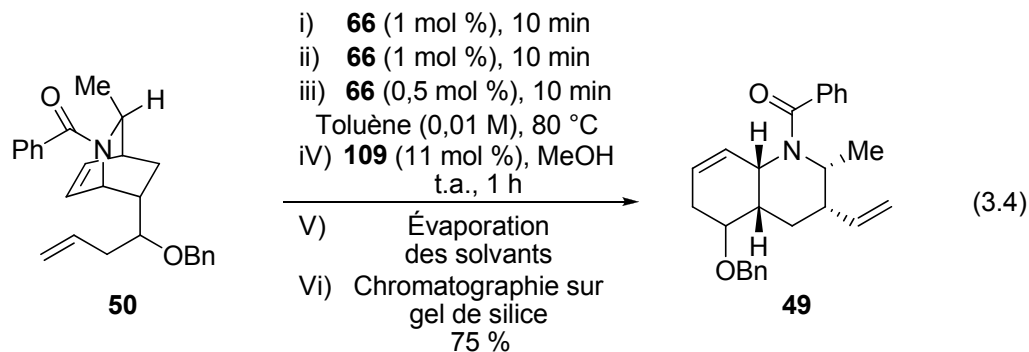


En 2007, le groupe de Diver a donc mis à profit cette information et a développé un réactif bifonctionnel permettant le parachèvement des réactions de métathèse catalysée par le catalyseur de Grubbs 2<sup>e</sup> génération. Plus spécifiquement, il a été trouvé que le réactif **109**, possédant la fonction isonitrile, permettait une désactivation complète du catalyseur de Grubbs 2<sup>e</sup> génération par une réaction de Buchner. De plus, grâce au groupement carboxylate, une rétention complète de ce nouveau complexe **110** sur gel de silice a été observée avec les systèmes de solvants usuels, permettant ainsi une purification plus aisée du produit de la réaction (Équation 3.3).<sup>50b</sup>



Ainsi, nous avons synthétisé ce réactif tel que rapporté par Diver et son utilisation pour notre système s'est avérée très efficace. En effet, pour toutes les réactions de métathèse d'alcènes que nous avons effectuées sur des échelles de plus d'un gramme, une grande reproductibilité a été observée en termes de rendements (73-75 %) et de puretés du produit isolé (incolore). Visuellement, le succès de cette stratégie s'est traduit par un passage d'une solution homogène de couleur brune foncée à la fin de la réaction, à une fine

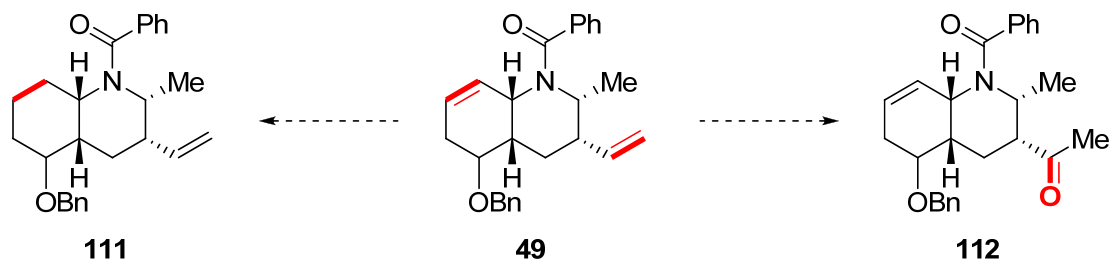
suspension jaunâtre après désactivation du catalyseur. En résumé, les conditions finales et la procédure expérimentale détaillée pour notre système sont présentées à l'Équation 3.4.



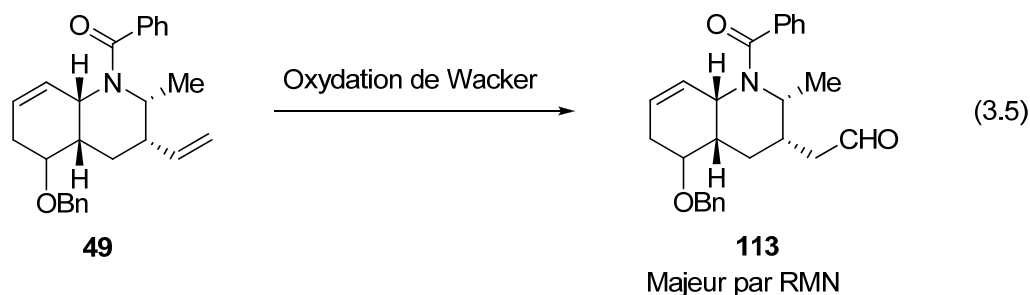
### 3.4 Oxydation de l'alcène terminale

Avec le produit de métathèse **49** en main, un problème important a émergé à son tour. En effet, avec la présence de deux alcènes sur la molécule, il était impératif de trouver une méthode permettant une transformation chimiosélective d'une de ces deux alcènes. En analysant notre stratégie de synthèse pour l'atteinte de la lépadine B (**13**), l'alcène interne se devait éventuellement d'être hydrogénée, alors que l'alcène terminale se devait d'être transformée en méthylcétone (**Schéma 3.11**). Après quelques tests de conditions usuelles d'hydrogénation d'alcènes, il nous est rapidement apparu que la solution à ce problème de chimiosélectivité devait impérativement se trouver dans l'oxydation sélective de l'alcène terminal.

Schéma 3.11. Problème de chimiosélectivité synthétique des alcènes.

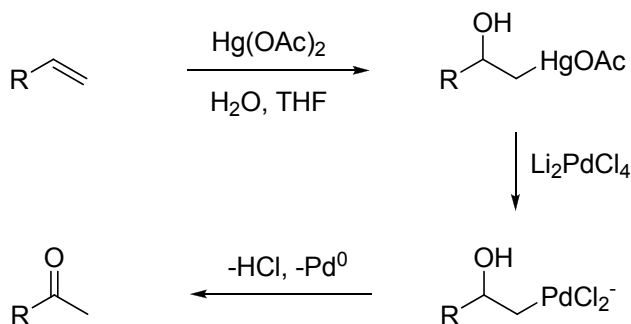


En évaluant les différentes méthodologies existantes dans la littérature pour la formation d'une méthylcétone à partir d'un alcène terminal non fonctionnalisé, l'oxydation de Wacker a émergé comme une méthode de choix pour deux raisons.<sup>40</sup> Premièrement, l'oxydation d'un alcène terminal dans les conditions de Wacker est bien connue pour être grandement sélective pour la formation de la méthylcétone par rapport à l'aldéhyde correspondant. Deuxièmement, les conditions usuelles d'oxydation de Wacker sont également bien connues pour être uniquement efficaces pour les alcènes terminaux, laissant les alcènes internes intacts. Ainsi, le diène **49** a été traité avec une quantité catalytique de PdCl<sub>2</sub> et une quantité stoechiométrique de *p*-quinone dans un mélange d'eau et de diméthylformamide à la température ambiante. Malheureusement, bien qu'une conversion complète du diène a été observée avec une conservation totale de l'alcène interne, seul des traces de la méthylcétone pouvaient être observées dans la RMN du mélange brut de la réaction. En revanche, un singulet aux alentours de 10 ppm suggérait la formation d'un aldéhyde (**113**) dans ces conditions de réaction (Équation 3.5). De plus, la modification de Smith (PdCl<sub>2</sub>/Cu(OAc)<sub>2</sub>/O<sub>2</sub>)<sup>51</sup> a également donné l'aldéhyde exclusivement alors que les conditions de Sigman<sup>52</sup> n'ont mené à aucune conversion. Cette régiosélectivité pouvait être expliquée par une gêne stérique autour de l'alcène terminal, prohibant l'attaque de la molécule d'eau à la position interne.

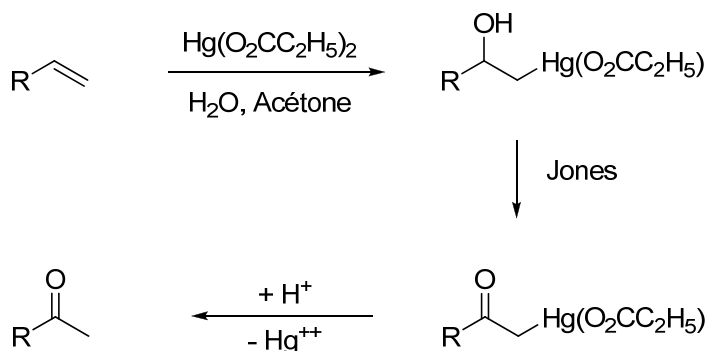


Afin de trouver une alternative à cette méthode directe d'obtention de la méthylcétone à partir de l'alcène terminal, nous avons tourné notre attention vers la réaction d'oxymercuration. Dans le but de limiter le nombre d'étapes de notre synthèse, nous avons débuté cette étude par l'évaluation de deux méthodes de la littérature utilisant une oxymercuration comme première étape mécanistique suivie dans le même ballon d'une réaction de démercuration oxydante pour obtenir la méthylcétone.

Tout d'abord, la méthode de Hunt consiste en l'oxymercuration d'un alcène avec l'acétate de mercure en présence d'eau. Ceci était suivi d'une transmétallation avec du palladium(II), ajouté dans un deuxième temps, ce dernier permettant une  $\beta$ -hydro élimination pour former la cétone correspondante (**Schéma 3.12**).<sup>53</sup> L'addition de ces deux métaux était séquentielle et l'utilisation de  $\text{CuCl}_2$  était possible pour permettre l'ajout d'une quantité catalytique de palladium. Cette méthode a été largement utilisée dans la littérature pour l'oxydation d'un alcène terminal en méthylcétone, plus particulièrement lorsque les conditions usuelles d'oxydation de Wacker donnaient l'aldéhyde en tout ou en partie.<sup>54</sup> Malheureusement, l'application de ces conditions de réaction à notre système s'est avérée inefficace à produire la méthylcétone désirée. En fait, malgré un grand nombre d'essai en variant les différents paramètres de la réaction, seul un mélange complexe de produits conséquemment difficiles à identifier a été obtenu.

**Schéma 3.12.** Oxydation de l'alcène terminal: Méthode de Hunt.

Nous avons donc tourné notre attention vers une méthodologie développée par le groupe de Whitesides.<sup>55</sup> Avec cette méthode, Whitesides désirait permettre l'utilisation d'une quantité sous-stoechiométrique de mercure dans une transformation analogue à l'oxydation de Wacker. Pour ce faire, il a imaginé qu'en effectuant la réaction d'oxymercuration en présence d'un oxydant tel le réactif de Jones, ce dernier pourrait permettre l'oxydation de l'alcool secondaire généré *in situ* (**Schéma 3.13**). Ce faisant, un énolate de mercure allait être formé et rapidement protoné dans les conditions d'oxydation de Jones pour donner la cétone correspondante et ainsi régénérer le catalyseur de mercure. Lorsque nous avons appliqué ces conditions à notre système, nous avons pu, pour la première fois, être en mesure d'observer la formation très propre de la méthylcétone désirée. Toutefois, les conversions étaient très faibles et le produit de départ restait grandement majoritaire.

**Schéma 3.13.** Oxydation de l'alcène terminal: Méthode de Whitesides.

En dépit de ces résultats peu encourageants, nous avons tout de même réussi à soutirer une pièce d'information importante. En effet, malgré le faible taux de conversion obtenu dans les conditions de Whitesides, l'oxydation de l'alcène terminal s'était produite de façon totalement chimio- et régiosélective. Nous avons donc concédé l'utilisation d'une stratégie en deux étapes consistant en une première étape d'oxymercuration suivie dans un deuxième temps de l'oxydation de l'alcool secondaire. Cette deuxième étape ne devant pas poser problème, ceci devait nous permettre d'isoler la réaction d'oxymercuration et ainsi d'en effectuer l'optimisation.

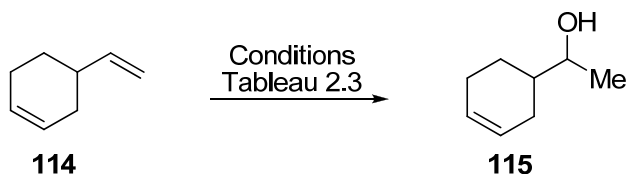
Dans un premier temps, nous avons soumis le diène **49** à une quantité stoechiométrique d'acétate de mercure dans un mélange d'eau et de tétrahydrofurane. À notre grande surprise, aucune conversion n'a pu être observée après parachèvement réductif et le produit de départ a été récupéré entièrement. Nous avons donc soumis le diène à un réactif de Hg(II) plus électrophile, c'est-à-dire le trifluoroacétate de mercure et cette fois, l'alcool secondaire a pu être obtenu. Bien que cet alcool ait été minoritaire avec le produit de départ restant majoritaire, nous avons pu valider la stratégie générale d'oxydation en soumettant l'alcool secondaire aux conditions d'oxydation de Jones. Dans ces conditions, nous avons ainsi obtenu la méthylcétone désirée très proprement dans un faible rendement (<50 %). Bien que la conversion restait faible, nous avons donc conservé ce réactif de mercure pour continuer l'optimisation. Toutefois, avant de commencer celle-ci, nous avons effectué une revue approfondie de la littérature sur la réaction d'oxymercuration. Plus spécifiquement, les travaux de Brown sur cette réaction nous ont permis de bien comprendre les enjeux reliés au réactif trifluoroacétate de mercure.

Au début des années 1970, Brown a effectué une étude sur un système très près du nôtre, comportant un alcène terminal sur un motif cyclohexène (**114**).<sup>56</sup> Ainsi, ces travaux devenaient pour nous un excellent point de comparaison. Les conclusions de cette étude, Brown sont résumées au **Tableau 3.2**. Tout d'abord, il a remarqué que l'utilisation de l'acétate de mercure était peu efficace pour discriminer entre les deux alcènes et que ce résultat était indépendant de la quantité d'eau présente dans le milieu. Ensuite, l'utilisation du trifluoroacétate de mercure n'a pas permis à priori une meilleure discrimination entre les deux alcènes. Toutefois, Brown a remarqué que le prolongement du temps de la



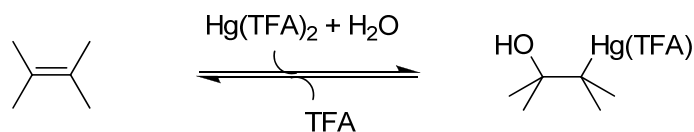
réaction permettait d'améliorer le ratio de produits en faveur de l'alcool secondaire **115** (désiré dans nos cas).

**Tableau 3.2.** Oxymercuration d'un modèle de diène: Brown.



Conditions	T (°C)	t (h)	Diène 114	Alcool 115	Autres énoles	Diols + éthers
i) Hg(OAc) <sub>2</sub> ii) NaBH <sub>4</sub> , NaOH THF-H <sub>2</sub> O (4:1)	t.a.	0,5	42	12	2	22
i) Hg(OAc) <sub>2</sub> ii) NaBH <sub>4</sub> , NaOH THF-H <sub>2</sub> O (1:1)	t.a.	2,0	37	21	3	21
i) Hg(TFA) <sub>2</sub> ii) NaBH <sub>4</sub> , NaOH THF-H <sub>2</sub> O (4:1)	0	0,1	32	16	10	24
	t.a.	0,1	25	37	4	18
	t.a.	0,5	18	60	2	7
	t.a.	2,0	14	55	2	7

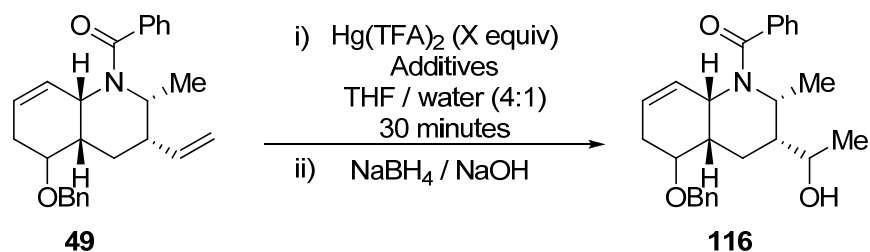
Pour expliquer ces résultats, Brown a noté que dans le cas du trifluoroacétate de mercure, la réaction inverse de déoxymercuration était plus rapide pour les doubles liaisons plus substituées. Ainsi, une accumulation du produit d'oxymercuration de la double liaison terminale était observée. Plus tard, Bordwell et Douglass ont démontré que ce processus de déoxymercuration était catalysé par l'acide conjugué des sels de mercure utilisés.<sup>57</sup> Cet acide conjugué étant plus fort dans le cas du trifluoroacétate de mercure que de l'acétate de mercure, le premier devrait davantage favoriser la réversibilité de la réaction d'oxymercuration et ainsi l'atteinte d'un ratio thermodynamique (**Figure 3.2**).



**Figure 3.2.** Réversibilité de l'oxymercuration.

Lorsque transposé à notre système, ces résultats représentaient des perspectives mitigées. En effet, bien que nous étions à même d'anticiper le produit désiré comme étant le composé majoritaire de la réaction, une conversion maximale à l'équilibre était attendue, limitant ainsi le rendement final. De plus, un ratio de produits potentiellement difficiles à séparer était à prévoir. Toutefois, nos résultats préliminaires avaient montré que l'oxymercuration avec le trifluoroacétate de mercure (conditions de Whitesides) pouvait mener à l'alcool désiré de façon très sélective avec aucune trace de produits secondaires d'oxydation de la double interne. Nous avons donc élaboré une stratégie d'optimisation avec comme objectif d'augmenter les conversions vers le produit final désiré sans toutefois perdre cette sélectivité élevée.

En considérant les résultats de Brown, Bordwell et Douglass, une augmentation des conversions devait passer par un déplacement favorable de l'équilibre de l'oxymercuration/déoxymercuration avant le parachèvement réductif de la réaction. Ainsi, en évaluant cet équilibre (**Figure 3.2**), deux facteurs pouvaient être variés afin de favoriser le produit d'oxymercuration (l'eau n'a pas été considérée, étant déjà présente en large excès). D'une part, nous avons évalué l'effet de la quantité de trifluoroacétate de mercure sur le positionnement de cet équilibre et d'autre part, l'effet d'additif basique (**Tableau 3.3**). Notons ici que l'utilisation de la RMN pour l'analyse de nos réactions était rendue difficile par la présence de deux rotamères d'amide pour chaque molécule présente dans la réaction. De plus, ce problème était amplifié, car notre réaction était effectuée sur un mélange de deux diastéréoisomères à la position 5 et qu'ainsi un total de quatre diastéréoisomères était produit avec l'alcool formé à la position 3'. Ainsi, la méthode que nous avons utilisée est la spectroscopie de masse, en calculant le pourcentage d'intensité de l'alcool final versus la somme de ce dernier et du produit de départ. De ce fait, cette étude a consisté en une analyse qualitative de la réaction.

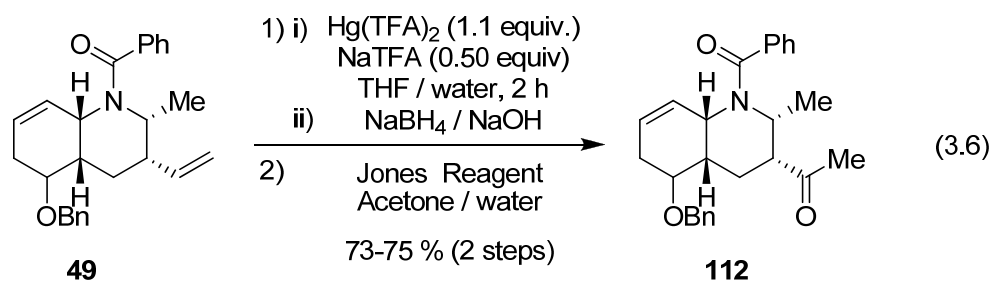
**Tableau 3.3.** Optimisation de l'oxymercuration.

Entrée	Hg(II) (équiv.)	Base (équiv.)		Alcool 116 (%)
1	1,1	---	---	85
2	1,5	---	---	88
3	2,0	---	---	89
4	1,1	$\text{Et}_3\text{N}$	1,1	0
5	1,1	$\text{MgO}$	1,1	47
6	1,1	$\text{NaOAc}$	1,1	88
7	1,1	$\text{NaTFA}$	1,1	93
8	1,1	$\text{NaTFA}$	0,25	93
9	1,1	$\text{NaTFA}$	0,5	93
10	1,1	$\text{NaTFA}$	2,2	89
11	1,1	$\text{NaTFA}$	3,3	88
12	1,1	$\text{NaTFA}$	4,4	83
13	1,1	$\text{NaTFA}$	5,5	82

Tout d'abord, en augmentant la quantité de mercure dans la réaction (**Tableau 3.3**, entrées 1-3), nous avons remarqué une légère augmentation de la conversion. Bien que ces chiffres puissent représenter des résultats intéressants, cette augmentation de la quantité de mercure (toxique) n'était pas optimale pour une si faible amélioration. De plus, un problème très important persistait. En effet, ces résultats obtenus et reproductibles à l'échelle d'une vingtaine de milligrammes devenaient complètement erratiques à des échelles plus élevées. Ainsi, des rendements en cétone variant entre 30-60 % (2 étapes) pouvaient être obtenus sans que l'on puisse interpréter ces résultats. Nous avons donc décidé de continuer notre optimisation avec 1,1 équivalent de mercure et d'évaluer l'effet d'additifs basiques sur l'équilibre réactionnel. Tôt dans notre étude, nous avons assisté à une grande influence de ces additifs sur la réaction. En effet, l'ajout de triéthylamine a complètement inhibé la réaction d'oxymercuration (entrée 4), alors que l'oxyde de magnésium en a diminué considérablement l'efficacité (entrées 5). Toutefois, l'utilisation de l'acétate de sodium comme additif a mené à une légère augmentation des conversions

(entrée 6). Ainsi, nous avons décidé d'évaluer une base encore plus faible et avons ciblé la base conjuguée de notre réactif de mercure, ce qui semblait un choix évident, selon les précédents de la littérature. En utilisant 1,1 équivalents de trifluoroacétate de sodium, la meilleure conversion à ce point-ci de notre étude a été obtenue (entrée 7) et a pu être conservée même avec l'ajout de quantités sous-stoechiométrique de base (entrées 8-9). En accord avec nos observations précédentes, l'augmentation de la quantité de cette base faible a de nouveau diminué les conversions (entrées 10-13).

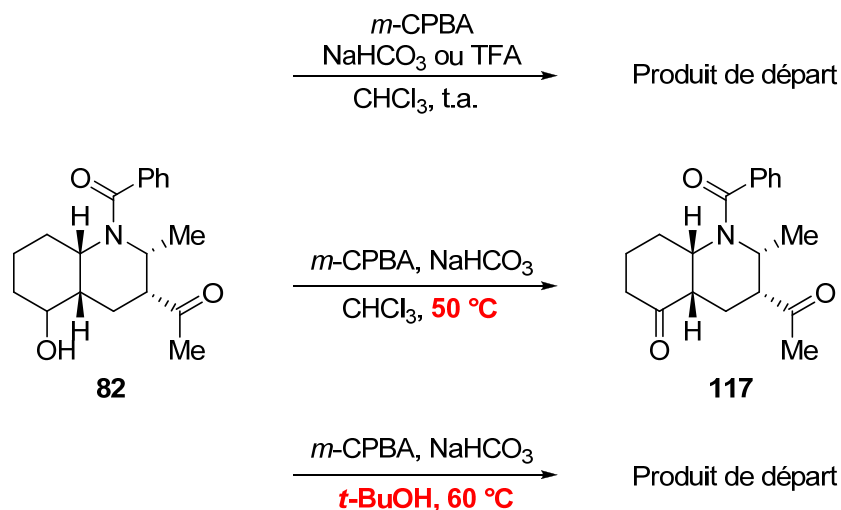
Avec ces résultats en main, il nous restait à vérifier que l'échelle n'était plus un facteur pour assurer des conversions utiles et des rendements acceptables pour la suite de la synthèse. Dans un premier temps, nous avons effectué la réaction sur une échelle de 250 mg dans nos conditions optimales, c'est-à-dire en utilisant 0,25 équivalent de NaTFA et en effectuant la réaction à la température ambiante pendant 30 minutes. Dans ces conditions, d'excellentes conversions ont été obtenues produisant ainsi, après oxydation avec le réactif de Jones, des rendements reproductibles de 73-75 % pour les deux étapes. Lorsque nous avons transposé ces conditions à une échelle de plus d'un gramme, les conversions après 30 minutes ont toutefois diminué de nouveau. De plus, pour la première fois dans cette étude, il a été possible d'observer par spectroscopie de masse la présence de trace de diols. Ainsi, nous avons rétabli le nombre d'équivalent d'additif à 0,5 et avons prolongé le temps de réaction à deux heures. De cette façon, les rendements et la reproductibilité ont été totalement restaurés et ces conditions sont maintenant optimales à toutes les échelles (Équation 3.6).



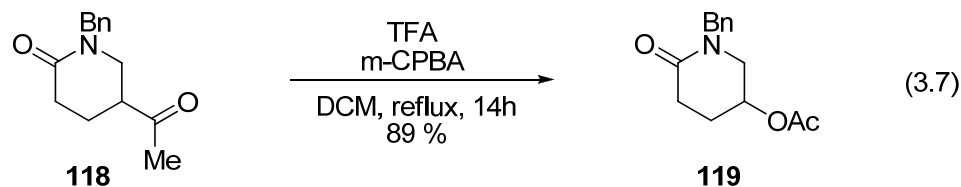
### 3.5 Oxydation de Baeyer-Villiger

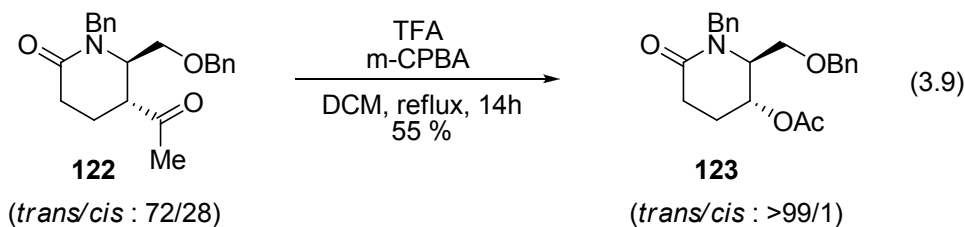
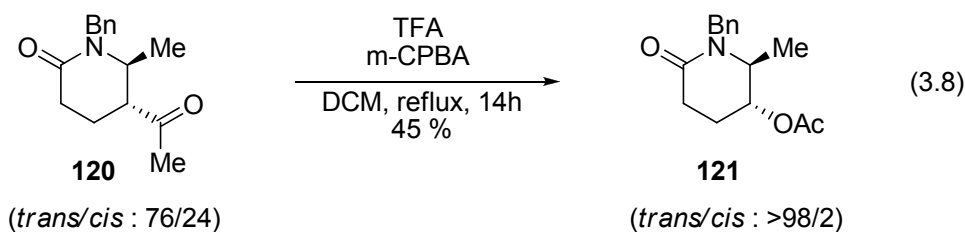
En chimie organique, il existe un dicton qui stipule que passer une heure à la bibliothèque peut nous éviter une semaine de laboratoire. En toute connaissance de cause, il est malgré tout souvent tentant, lorsqu'une réaction est bien connue, de tester immédiatement les conditions standards de la littérature sur notre substrat. Le cas présent n'ayant pas fait exception, nous avons rapidement soumis la cétone **82** à l'acide *m*-chloroperbenzoïque afin de réaliser une réaction d'oxydation de Baeyer-Villiger pour l'introduction de l'oxygène à la position 3 de la lépadine B (**13**). Comme nous allons le voir, les résultats obtenus auraient pu être prédits avec l'aide des données de la littérature.

Tout d'abord, nous avons soumis la cétone **82** à l'acide *m*-chloroperbenzoïque dans le chloroforme à la température ambiante en présence d'additifs basique - bicarbonate de sodium afin d'éviter les réactions d'estérification et de trans-estérification - ou acide - acide trifluoroacétique comme acide de Bronsted (**Schéma 3.14**). Après 24 heures, seul le produit de départ était présent dans les deux cas et nous avons donc retenté l'expérience mais cette fois en chauffant le mélange réactionnel à 50 °C. Après quelques heures de réaction seulement, alors qu'aucun produit de Baeyer-Villiger n'était perceptible par spectroscopie de masse, la présence d'un produit de masse -2 représentant le composé dicétone **117** était devenu nettement majoritaire. Nous avons alors changé le chloroforme pour le *tert*-butanol, solvant connu pour empêcher les processus d'oxydation radicalaire avec le l'acide *m*-chloroperbenzoïque.<sup>58</sup> Bien que ceci se soit avéré également vrai dans notre cas, seul le produit de départ pouvait maintenant être observé. Ainsi, question de ne pas tomber trop loin dans le cliché mentionné plus haut, nous avons entrepris une étude exhaustive de la littérature. Comme il sera démontré dans les prochains paragraphes, ceci donnera, une fois de plus et avec une grande humilité, un support important au fameux dicton, cité ci-dessus.

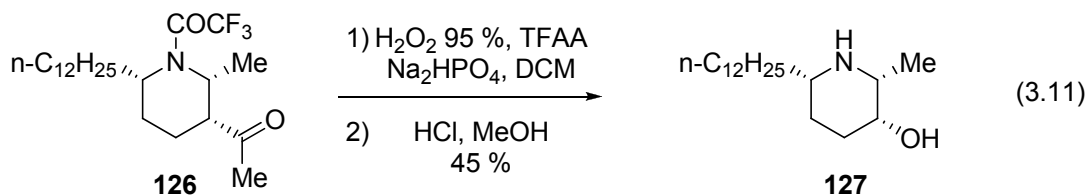
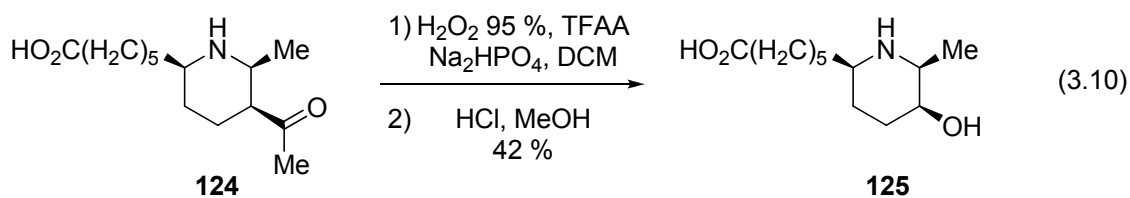
**Schéma 3.14.** Baeyer-Villiger avec l'acide *m*-chloroperbenzoïque.

Les explications quant aux résultats obtenus ci-haut sont tirées des travaux du groupe de Stille, qui a conduit une série d'expériences sur des substrats analogues au nôtre (Équations 3.7-3.9).<sup>59</sup> Tout d'abord, lorsque la pipéridone **118** a été soumise à l'acide *m*-chloroperbenzoïque dans le dichlorométhane à reflux en présence d'acide trifluoroacétique, le produit de Baeyer-Villiger **119** a été obtenu dans un bon rendement de 89 % (Équation 3.7). Toutefois, lorsque les mêmes conditions ont été appliquées à un mélange *cis/trans* de la pipéridone **120**, seul l'isomère *trans* a donné le composé oxydé **121** (Équation 3.8). Ce phénomène a également été observé dans le cas de la pipéridone **122** (Équation 3.9). Ainsi, de ces résultats transparissait un effet stérique important du substituant à proximité de la cétone à oxyder. Étant donné la relation *cis* de notre système, les résultats illustrés au **Schéma 3.14** n'étaient donc pas surprenants.

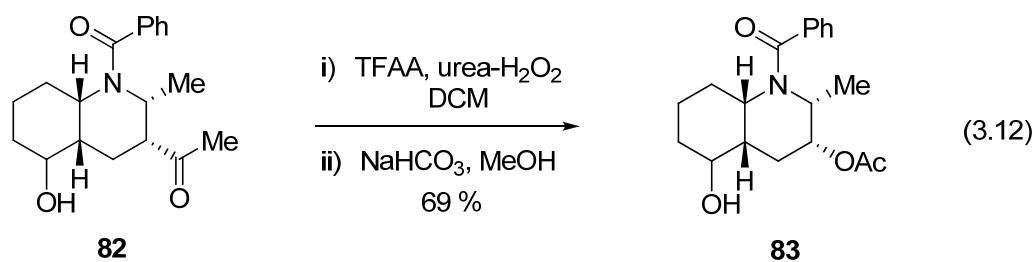




Il nous fallait donc trouver une façon de contourner ce problème inévitable de la présence d'un méthyle à la position 2 et de stéréochimie relative *cis* par rapport à la cétone de la position 3. Il nous paraissait également évident qu'un tel succès résidait dans l'utilisation d'un réactif d'oxydation qui était moins encombré stériquement que l'acide *m*-chloroperbenzoïque. En fait, c'est exactement ce que Ma a découvert lors de ses synthèses de l'acide azimique (**125**) et de la déoxocassine (**127**).<sup>60</sup> En effet, en soumettant les piperidine **124** et **126** à l'acide trifluoroperacétique généré *in situ*, les produits naturels **125** et **127** ont pu être obtenus dans des rendements respectifs de 42 et 45 % après déprotection des groupements amine et alcool (Équations 3.10 et 3.11).



Nous avons donc envisagé l'utilisation de ce type de réactif d'oxydation pour la réaction de Baeyer-Villiger sur notre substrat. Toutefois, nous étions réticents à utiliser cette version concentrée et dangereusement explosive du peroxyde d'hydrogène. Ainsi, nous avons décidé de tester les conditions de Cooper pour la formation *in situ* de l'acide trifluoroperacétique.<sup>61</sup> Plus spécifiquement, ces conditions utilisent le complexe de peroxyde d'hydrogène/urée, un solide stable, commercialement disponible et peu dispendieux. Au bout du compte, bien que l'application des conditions de Cooper ait nécessité une optimisation supplémentaire, ces conditions réactionnelles ont néanmoins permis la formation du produit de Baeyer-Villiger désiré dans un bon rendement (Équation 3.12).



Une mention est ici de mise afin de guider le lecteur dans une perspective d'utilisation des conditions de Cooper en synthèse. En effet, nous avons observé une variation importante des conversions dépendamment de la qualité de l'anhydride trifluoroacétique utilisé. Après une étude exhaustive, nous avons réalisé que la présence de l'acide trifluoroacétique était cruciale au bon fonctionnement de la réaction. Ainsi, notre suggestion au lecteur consiste à tester initialement trois systèmes de conditions réactionnelles différentes afin de déterminer lesquelles sont appropriées pour le substrat étudié. D'une part, l'utilisation directe de l'acide trifluoroperacétique généré *in situ* à partir d'anhydride trifluoroacétique fraîchement distillé devrait servir de contrôle. Cette réaction pourrait ensuite être comparée avec deux autres réactions, auxquelles on a additionné soit un tampon phosphate pH=6-7, soit une quantité équimolaire d'acide trifluoroacétique. Ces trois réactions devraient donner suffisamment d'informations afin de déterminer la direction à suivre pour la suite de l'optimisation.

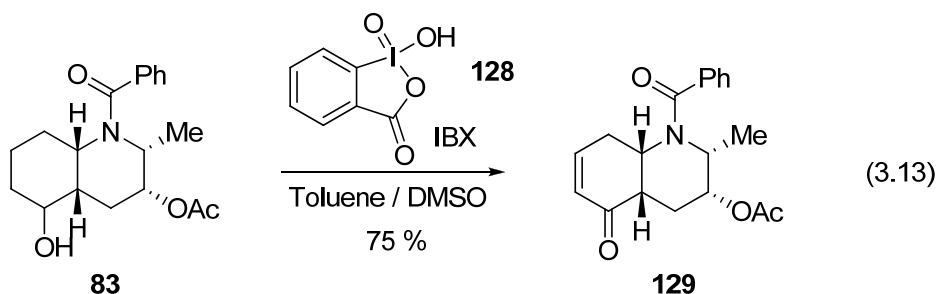


Dans notre cas, nous avons observé une augmentation impressionnante de la vitesse de réaction en présence d'acide trifluoroacétique et ceci était proportionnel à la quantité de cet acide. Toutefois, une attention particulière dans ce cas-ci devait être apportée à la réaction secondaire de trans-estérification avec l'acétate de la position 3.

### 3.6 Formation d'énone

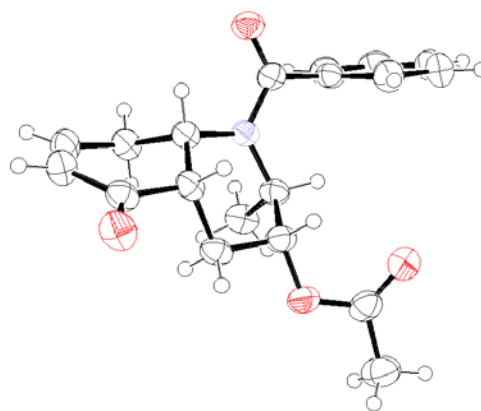
#### 3.6.1 Formation d'énone avec le réactif IBX.

La double oxydation d'un alcool secondaire en énone par le réactif d'IBX (**128**) est une transformation bien connue et son optimisation dans notre cas a demandé peu d'expérimentation (Équation 3.13).<sup>62</sup> Toutefois, mentionnons seulement ici la nécessité de travailler avec un réactif de IBX très propre afin d'éviter une décomposition importante des produits de la réaction. Notamment, lors de la synthèse du réactif de IBX, les lavages du produit solide final avec de l'eau et de l'acétone sont particulièrement importants.<sup>63</sup>

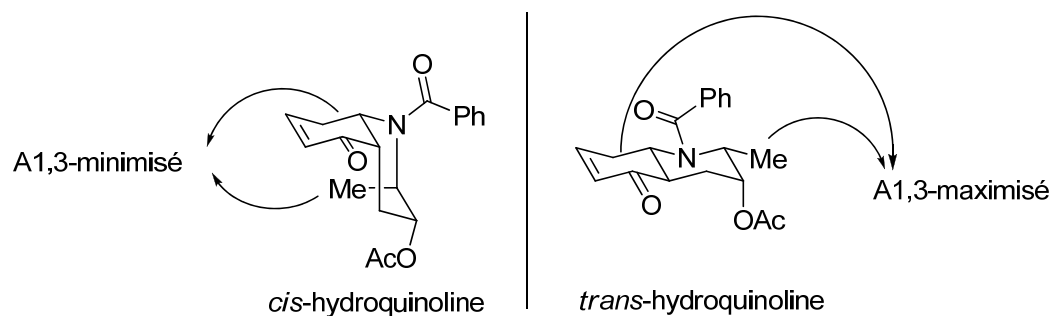


D'un point de vue mécanistique,<sup>62b</sup> la réaction procède d'abord par l'oxydation de l'alcool secondaire en cétone. Ensuite, une énoélisation de cette dernière catalysée par les conditions faiblement acides impliquées ici permettrait l'oxydation en énone par un transfert d'un électron au réactif IBX. Dans ce contexte, nous étions en mesure de nous attendre à une énoélisation possible des deux côtés de la cétone, impliquant ainsi une

épimérisation au niveau de la jonction de cycle et la formation du diastéréoisomère *trans*. Toutefois, une conservation complète de la jonction de cycle *cis* a été observée. Ceci peut s'expliquer de deux façons. Premièrement, selon le conformère thermodynamique de l'énone finale **129** présenté par la structure obtenue par diffraction des rayons X à la **Figure 3.3**, l'hydrogène de la position 4a ne serait pas aligné avec le système  $\pi$  du carbonyle. Ceci rendrait ainsi difficile, sinon impossible, l'énolisation de ce côté du carbonyle. Malgré tout, il est fort possible que l'autre conformère de la décaline soit présent à la température de la réaction (80 °C), causant ainsi l'énolisation. Si tel est le cas, une autre explication pourrait provenir de la tension allylique élevée créée par le groupement protecteur de l'amine, phénomène déjà rencontré à plusieurs reprises dans ce document. En effet, en observant la structure obtenue par diffraction des rayons X de l'énone **129**, cette minimisation de la tension allylique est bien perceptible et démontre un aspect important de la jonction de cycle (**Figure 3.3**). En effet, comme il est montré à la **Figure 3.4**, afin de minimiser la cette tension allylique entre le groupement benzoyle et les méthyle de la position 2 et méthylène à la position 8, la polyhydroquinoline se doit d'adopter une jonction de cycle *cis*. De ce fait, il est possible d'imaginer que dans le cas présent, la jonction *cis* représente le diastéréoisomère thermodynamique. Des expériences RMN à différentes températures et des calculs théoriques seraient ici intéressants afin de supporter une telle hypothèse.



**Figure 3.3.** Structure rayon-X de l'énone **129**.



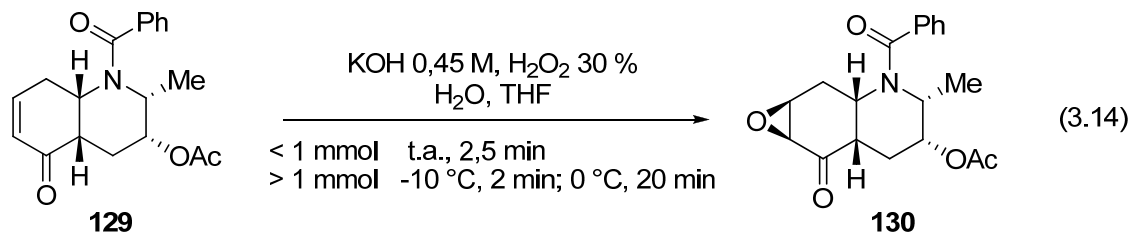
**Figure 3.4.** L'effet de la jonction de cycle sur la tension allylique.

### 3.6.2 Formation d'époxydes.

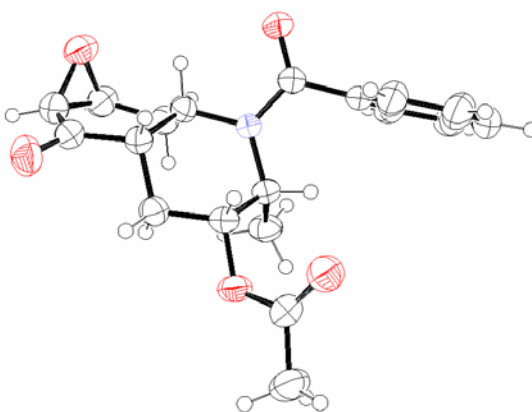
La formation d'époxyde à partir d'une énone est une réaction bien connue et ainsi son application à notre système moléculaire a nécessité très peu d'optimisation. Toutefois, il est important de mentionner certains problèmes dus à la présence de la fonction acétate sur la molécule. En effet, les conditions standard utilisant des conditions aqueuses fortement basiques, l'acétate devenait ainsi partiellement labile. De ce fait, deux types de conditions ont pu être employées afin de minimiser la saponification de l'acétate tout en assurant une conversion complète vers la formation de l'époxyde.

D'une part, à une échelle de l'ordre de la mmol ou moins, une solution aqueuse d'hydroxyde de potassium 0,45 M a été ajoutée à une solution d'énone et de peroxyde d'hydrogène dans un mélange d'eau et de THF à la température ambiante (Équation 3.14). À cette température, la formation d'époxyde était très rapide et ainsi, en parachevant la réaction avec une solution aqueuse de bisulfite de sodium après 2,5 minutes, seules des traces d'hydrolyse pouvaient être observées. D'autre part, pour des échelles supérieures à une mmol, la même solution de départ contenant l'énone et le peroxyde d'hydrogène a été refroidit à  $-10\text{ }^{\circ}\text{C}$  avant l'addition de la base. Après deux minutes, la solution a ensuite été réchauffée à  $0\text{ }^{\circ}\text{C}$  et agitée pendant 20 minutes avant parachèvement. Dans ces conditions, encore une fois, seule des traces d'hydrolyse ont pu être observées. À cette échelle, la première procédure menait à une quantité significative de saponification et ceci a été attribué à une légère exothermie lors de l'addition de la base au milieu réactionnel. En

effet, quoique très faible à petite échelle, cette exothermie s'accroît à plus grande échelle et accélère le processus de saponification du groupement acétate.



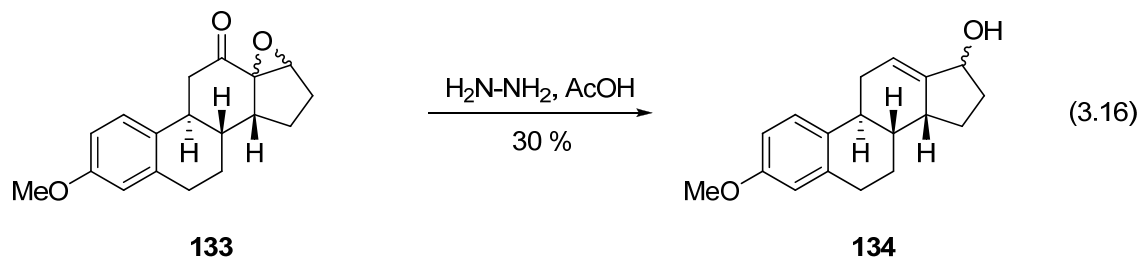
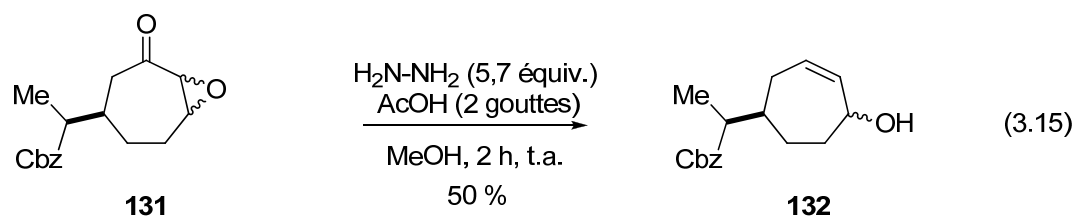
Il est également intéressant ici de noter que la formation de l'époxyde s'est produite d'une façon complètement diastéréosélective tel que démontré par RMN. Le sens de cette induction a été confirmé par l'analyse de cristaux par diffraction des rayons X de cet époxyde (**Figure 3.5**). Bien que cet excellent degré de sélectivité ait été sans conséquence éventuelle sur la séquence synthétique, il permettait d'entrevoir des résultats similaires pour l'addition de la chaîne latérale. En effet, en analysant la structure obtenue par diffraction des rayons X de la **Figure 3.3**, il paraissait très clair que la face  $\beta$  de l'énone était beaucoup plus accessible stériquement que la face  $\alpha$ . Étant donné que la chaîne latérale allait devoir également se retrouver sur cette même face lors de son addition sur l'énone transposée, le pronostic était excellent.

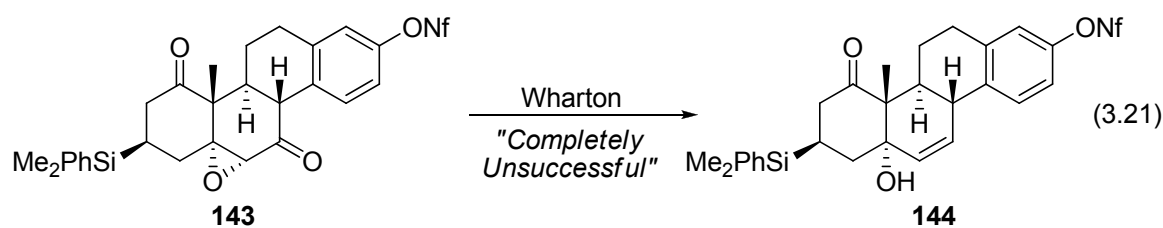
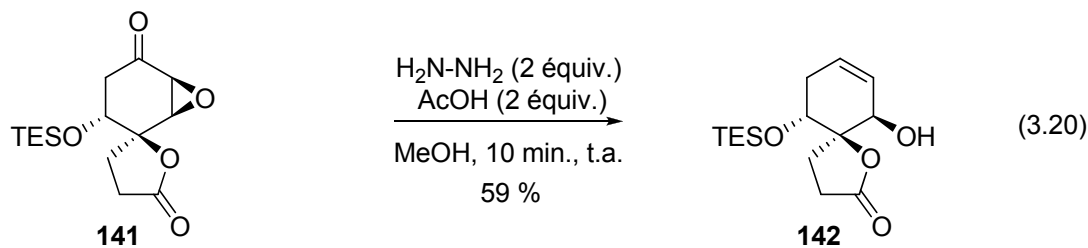
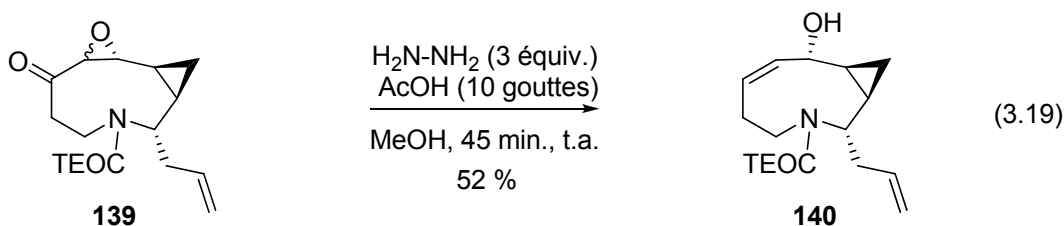
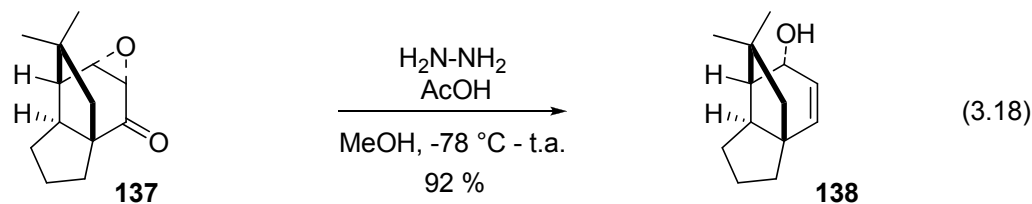
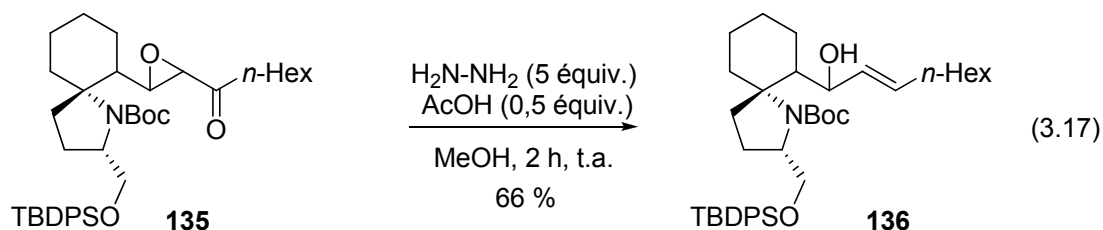


**Figure 3.5.** Structure rayon-X de l'énone **130**.

### 3.6.3 Réarrangement de Wharton.

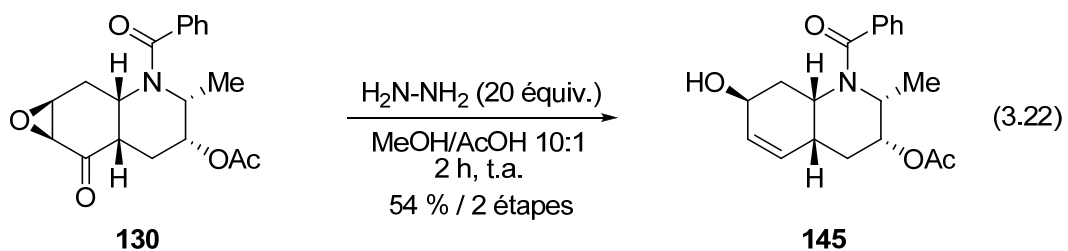
Avec l'époxyde en main, nous nous sommes tournées vers l'étape clé dans le processus de transposition d'énone, soit le réarrangement de Wharton.<sup>64</sup> Cette transformation chimique est connue depuis près d'une cinquantaine d'années et représente toujours, à ce jour, la seule stratégie disponible pour la transposition non-alkylante d'une énone. Ainsi, plusieurs applications en synthèse ont été publiées dans la littérature et des exemples sont présentés dans les Équations 3.15 à 3.21.<sup>65</sup> De cette série d'exemples, deux conclusions peuvent être tirées. D'une part, bien que les réactifs utilisés sont resté inchangés depuis le développement de la réaction par Wharton, les quantités relatives de ces différents réactifs peuvent varier grandement. De plus, la température de réaction peut varier de -78 °C à la température ambiante. D'autre part, les rendements obtenus pour cette transformation étaient grandement dépendants des substrats utilisés. En effet, alors que des rendements au-dessus des 90 % pouvaient être obtenus dans certains cas (Équation 3.18), la moyenne des rendements de la littérature se retrouvait davantage aux alentours de 50-60 %. De plus, il était possible dans certains cas que le substrat ne soit tout simplement pas compatible avec le réarrangement de Wharton (Équation 3.21).





Lors de l'optimisation du réarrangement de Wharton avec l'époxyde **130**, nous avons donc varié les quantités relatives des réactifs et la température de la réaction. Les conditions optimales consistent à additionner 20 équivalents d'hydrazine monohydratée à une solution de l'époxyde dans un mélange 10:1 méthanol/acide acétique glacial (~28

équivalents) à la température ambiante et à agiter pendant deux heures (Équation 3.22). Une diminution de la quantité d'hydrazine mène à une baisse drastique de la vitesse de réaction et une conversion incomplète. Ceci est également vrai pour une baisse de la température de la réaction. Un excès d'hydrazine par rapport à l'acide acétique a donné une quantité significative de déprotection de l'alcool secondaire de la position 3. Enfin, mentionnons que les rendements que nous avons obtenus étaient invariables par rapport à l'échelle de la réaction.

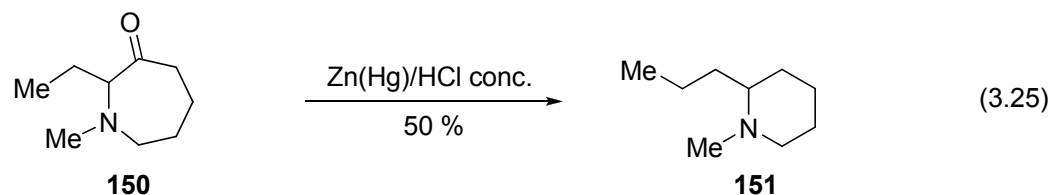
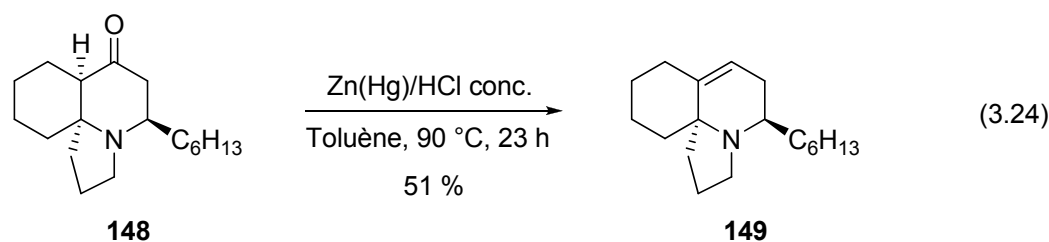
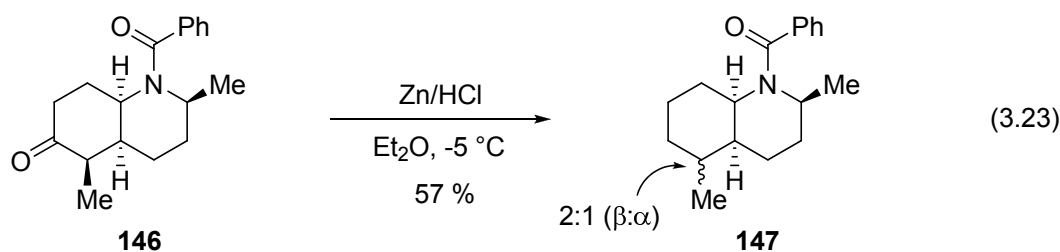


#### 3.6.4 R\u00e9duction de Wolff-Kishner.

Il existe un nombre important de conditions de r\u00e9action permettant la r\u00e9duction de c\u00e9tones et d'ald\u00e9hydes en m\u00e9thyl\u00e8ne correspondant.<sup>66</sup> Les deux plus vieilles m\u00e9thodes et toujours abondamment utilis\u00e9es dans la litt\u00e9rature d'aujourd'hui sont les r\u00e9ductions de Clemmensen et de Wolff-Kishner. Ces deux m\u00e9thodes sont compl\u00e9mentaires de part le fait qu'elles utilisent des conditions acides et basiques, respectivement. Dans les deux cas toutefois, les conditions employ\u00e9es peuvent mener \u00e0 un probl\u00e8me de chimios\u00e9lectivit\u00e9 et ceci est particuli\u00e8rement vrai lors de leurs utilisations en fin de synth\u00e8se sur des mol\u00e9cules complexes polyfonctionnalis\u00e9es comme la n\u00f4tre.

En consultant les pr\u00e9c\u00e9dents de la litt\u00e9rature en terme d'application synth\u00e9tique de ces deux m\u00e9thodes de r\u00e9duction, nous avons \u00e9prouv\u00e9 des r\u00e9serves face \u00e0 la m\u00e9thode de Clemmensen. En effet, lors de la synth\u00e8se de la pumiliotoxine C, Kibayashi a observ\u00e9 que l'utilisation des conditions tr\u00e8s acides de la r\u00e9action de Clemmensen menait \u00e0 une

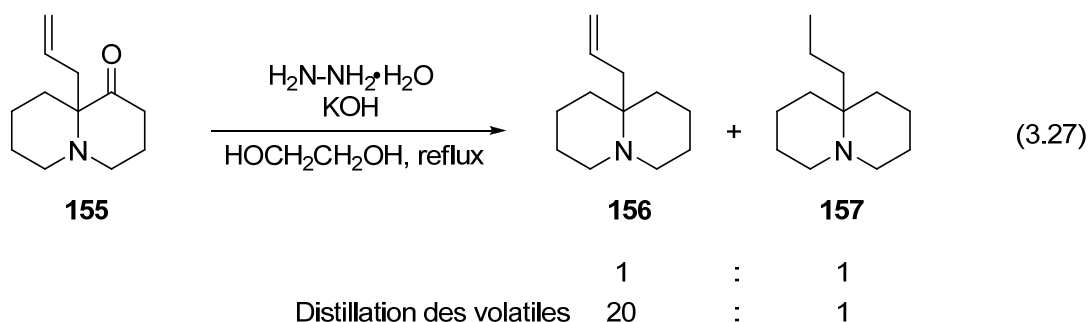
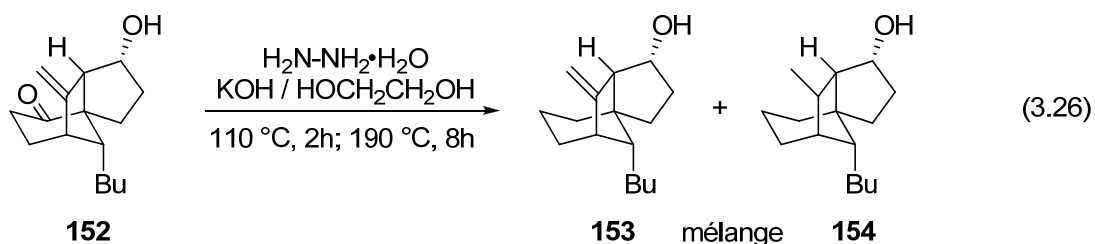
épimérisation en alpha de la cétone concernée (Équation 3.23).<sup>67</sup> Également, alors que des produits d'élimination sont fréquemment rencontrés comme produits secondaires de la réduction de Clemmensen, dans certains cas ils peuvent même devenir les produits majoritaires de la réaction (Équation 3.24).<sup>68</sup> Enfin, il est relativement fréquent que ces conditions acides favorisent la formation de carbocations et ainsi, des réarrangements moléculaires sont souvent associés à la réduction de Clemmensen (Équation 3.25).<sup>69</sup> Étant donné la présence d'un diène isomérisable sur notre molécule, en plus d'une fonction acétate propice à l'hydrolyse et/ou élimination en milieu acide, nous avons donc décidé d'étudier tout d'abord la réduction de Wolff-Kishner.



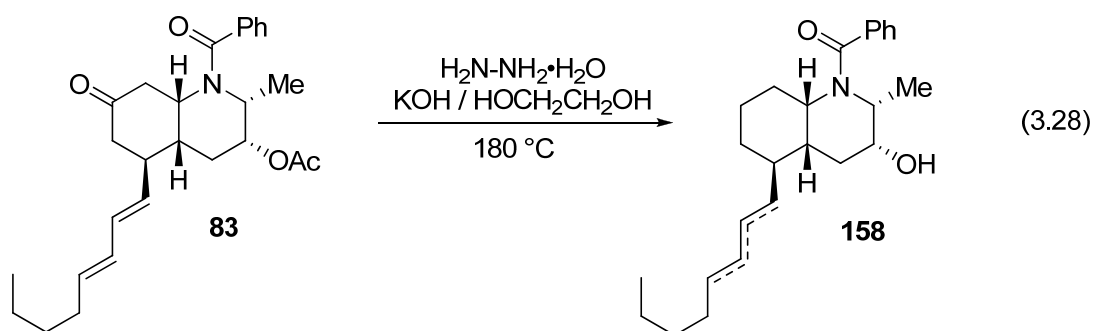
Dans le cas de la réduction de Wolff-Kishner, la diversité des produits secondaires était moins grande que dans le cas de Clemmensen. Malgré tout, il existe un problème important de chimiosélectivité, pertinent à notre discussion, impliquant la présence d'insaturation carbone-carbone sur la molécule. En effet, dans les conditions typiques de Wolff-Kishner, ou plus précisément de Huang-Minlon<sup>70</sup>, il existe toujours une certaine



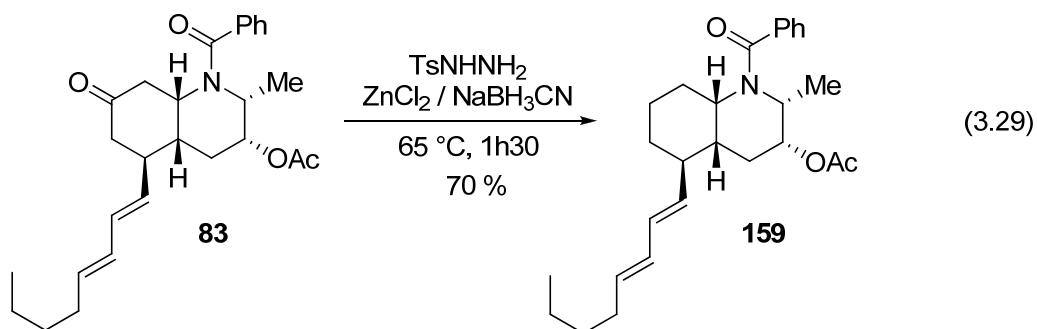
quantité de diimide formé *in situ* et capable d'effectuer la réduction d'alcènes. Par exemple, les Équations 3.26<sup>71</sup> et 3.27<sup>72</sup> illustrent des situations où ce problème a été observé, produisant un mélange inséparable de produits hydrogénés.



Ces exemples illustrent un problème auquel nous étions en mesure de nous attendre en commençant notre étude de la réaction de désoxygénation. Nous avons donc commencé par la visite des conditions standard de Wolff-Kishner. Sans surprise, nous avons observé par spectroscopie de masse et la RMN, d'une part, la présence de l'alcool libre, ce qui n'était pas un problème en soi, puisqu'éventuellement il fallait hydrolyser cet ester. Toutefois, ceci était d'autre part accompagné de produits de sur-réduction au niveau du diène (**158**) (Équation 3.28). Malheureusement, ces produits secondaires étaient présents en quantités significatives et ils étaient impossibles à séparer du produit désiré. En s'inspirant d'un exemple plus haut (Équation 3.27), nous avons donc favorisé l'évaporation des sous-produits volatiles (en particulier le diimide), en réalisant la réaction dans un « vial » ouvert avec un flux d'argon placé au-dessus de la solution. Malgré une nette amélioration du ratio favorisant le produit désiré, ce n'était pas suffisant.



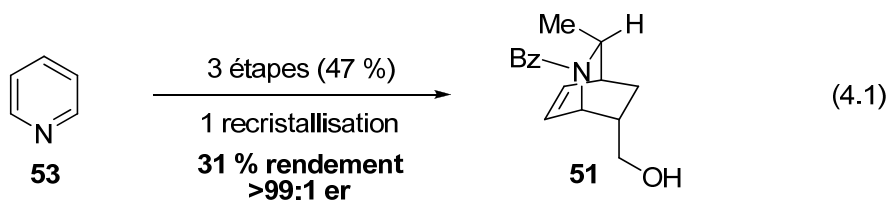
En considérant les nombreuses variantes de la réduction de Wolff-Kishner disponibles dans la littérature<sup>73</sup>, nous avons arrêté notre choix sur une méthode développée par Kim.<sup>74</sup> Cette décision a été motivée par trois aspects: 1) les conditions permettaient de minimiser la formation de diimide, 2) les fonctions présentes sur notre molécule toléraient complètement les conditions de réaction et 3) la réaction s'effectuait en une seule étape. Après une légère optimisation des conditions de Kim pour notre substrat (**83**), nous avons été heureux d'obtenir le produit désoxygéné **159** dans un rendement de 70 % sans aucune trace de produit de sur-réduction (Équation 3.29).



**CHAPITRE 4.**  
**FRAGMENTATION DE GROB DE  $\gamma$ -AMINO IODURE POUR LA SYNTHÈSE**  
**STÉRÉOSÉLECTIVE DE PIPÉRIDINES POLYSUBSTITUÉES.**

**4.1 Identification d'un synthon utile et valorisation par la fragmentation de Grob.**

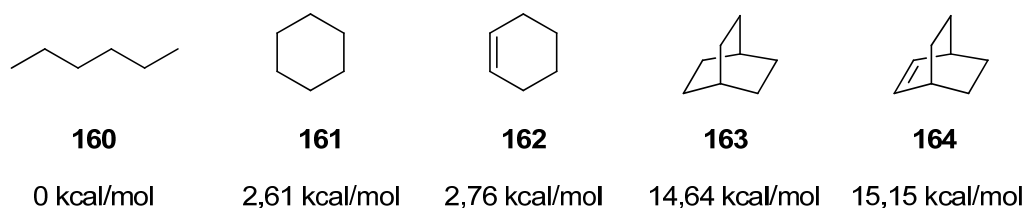
Comme il a été détaillé à la **Section 3.1.3**, nous avons élaboré une synthèse courte et efficace permettant l'accès à des grammes de l'amide-alcool **51** énantiopur (Équation 4.1). En fait, cette efficacité était amplifiée par le degré de complexité structurale important qui était atteint en peu de manipulation avec la formation de quatre centres chiraux tertiaires stéréocontrôlés. De ce fait, nous avons évalué la possibilité de transformer cet intermédiaire synthétique en un synthon divergent. En d'autres termes, nous voulions évaluer les différentes possibilités de valeurs ajoutées disponibles pour la valorisation de ce type de composé.



Une façon de faire dans cette direction était de soumettre le système bicyclique à des coupures théoriques de liens chimiques et d'en évaluer les possibilités de provenances et d'applications. Bien sûr, la première coupure de lien qui a émergée d'un tel système impliquait l'utilisation de la double liaison carbone-carbone. En fait, cette stratégie avait déjà été exploitée deux fois par notre groupe par les méthodes de clivage oxydatif<sup>38</sup> et de métathèse d'alcène<sup>75</sup> (voir **Chapitre 2**). De ce fait, nous avons voulu diversifier les avenues par l'utilisation d'un des liens sigma.

#### 4.1.1 Brève discussion sur le bris chimique de liens sigma C-C.

Malgré une énergie de liaison plus élevée par rapport au lien  $\pi$ , deux grandes stratégies peuvent être utilisées afin d'affaiblir un des liens sigma C-C de notre système bicyclique et ainsi permettre son bris chimique. D'une part, lorsqu'un lien sigma fait partie d'un cycle, une tension sur ce lien peut être engendrée. Une telle tension aura pour effet d'affaiblir ce lien sigma en abaissant son énergie de liaison. Par exemple, il a été calculé par la méthode MM2 que la formation du cyclohexane (**161**) implique une tension de cycle de 2,61 kcal/mol par rapport au *n*-hexane (**160**) (**Figure 4.1**).<sup>76</sup> En introduisant une insaturation dans ce cycle par la formation du cyclohexène (**162**), une tension supplémentaire de 0,15 kcal/mol a été calculée. Plus important encore et pertinent pour notre discussion, la structure moléculaire du bicyclo[2.2.2]octane (**163**) comporte une tension de cycle de 14,64 kcal/mol. De plus, par l'introduction d'une insaturation dans ce système une tension de cycle de 15,15 kcal/mol a été calculée (**164**).<sup>77</sup> Ainsi, ces données nous permettaient de conclure qu'une forte tension de cycle devait être incluse dans notre système à l'étude et que ceci devait résulter en un affaiblissement des liens C-C à l'intérieur de ce système.



**Figure 4.1.** Énergie liée à la tension de cycle.

Maintenant, l'énergie d'un lien chimique est évaluée par sa capacité à se briser de façon homolytique. Ainsi, une polarisation électronique de ce lien aura généralement pour effet d'augmenter son énergie de liaison et ainsi d'augmenter la force de ce lien chimique.<sup>4</sup> Toutefois, dans le cas actuel où un clivage hétérolytique du lien a été envisagé, la polarisation de ce lien carbone-carbone permettra une augmentation de sa réactivité face à

des groupements polaires. En d'autres termes, il est important de ne pas confondre ici l'énergie d'un lien covalent C-C avec sa capacité à réagir avec un groupement polaire (Schéma 4.1).

**Schéma 4.1.** Relation énergie-réactivité des liens chimiques covalents.

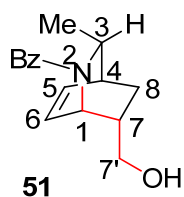
Électronégativité		Lien simple	Énergie de liaison (kcal/mol)	Homolytique	Hétérolytique
H	2,1	C-C	83,1	↑	↓
C	2,5	C-O	84,0		
O	3,5	C-H	98,8		
		O-H	110,6		

Alors, quelle est la relation entre la tension de cycle et la polarisabilité? D'abord, il faut comprendre que pour briser un lien chimique de façon hétérolytique, il faut que ce lien soit, à un moment ou un autre, polarisé. Ainsi, étant donné la nature symétrique d'un lien sigma carbon-carbone, une polarisation de ce dernier passera par le positionnement de groupements polaires sur ces deux carbones. En utilisant la théorie des orbitales moléculaires<sup>5</sup> et, plus spécifiquement, la théorie des orbitales moléculaires frontières<sup>78</sup>, on réalise qu'un appauvrissement en électron d'un lien chimique par des groupements électro-attracteurs résultera en l'abaissement de l'énergie de la LUMO de ce lien. Ainsi, ce lien chimique verra sa capacité à agir comme donneur d'électrons diminuée alors qu'il verra sa capacité à agir comme accepteur d'électrons augmenter. En d'autres mots, ce lien chimique sera un moins bon nucléophile et deviendra un meilleur électrophile. Bien sûr, le raisonnement inverse existe pour l'enrichissement en électron d'un lien chimique par des groupements électro-donneurs. Toutefois, le degré de polarisation de ce lien ne sera pas seulement fonction de la nature de ces groupements polaires, mais également de la polarisabilité du lien C-C en question. Relativement à notre discussion précédente, en diminuant l'énergie d'un lien C-C par la tension de cycle, les électrons qui participent à ce lien se retrouveront moins confinés entre les deux noyau et ce lien sera donc davantage

polarisable. Bref, la tension de cycle rend les liens C-C de notre système plus polarisable et de ce fait plus réactifs dans un mode hétérolytique.

#### 4.1.2 Choix du lien C-C pour une application synthétique.

Afin de développer une application synthétique efficace prenant appui sur notre système bicyclique [2.2.2], nous voulions tirer avantage des aspects discutés à la section précédente concernant la polarisation des liens C-C. De par la nature même de ce composé bicyclo[2.2.2]octène, une tension de cycle est générée permettant du coup un affaiblissement des liens chimiques à l'intérieur de ce système. Conséquemment, une plus grande réactivité, par une augmentation de la polarisabilité, pouvait être anticipée pour les liens sigma endocycliques. De plus, concernant la polarisation d'un lien C-C, la présence d'hétéroatomes aux positions 2 et 7' offrait une opportunité considérable (**Figure 4.2**). En effet, les atomes d'azote et d'oxygène pouvaient appauvrir en électrons les liens 1-7 et 7-7' à cause de leur électronégativité, c'est-à-dire par effet inductif. De plus, ces deux mêmes atomes pouvaient enrichir les mêmes liens en utilisant l'hyperconjugaison rendue possible grâce à leur doublet d'électrons. Bien sûr, afin de maximiser l'effet d'affaiblissement d'un lien C-C par polarisation, cette dernière se devait d'être unidirectionnelle et ainsi les deux hétéroatomes se devaient d'agir dans des directions opposées pour optimiser la polarisation.

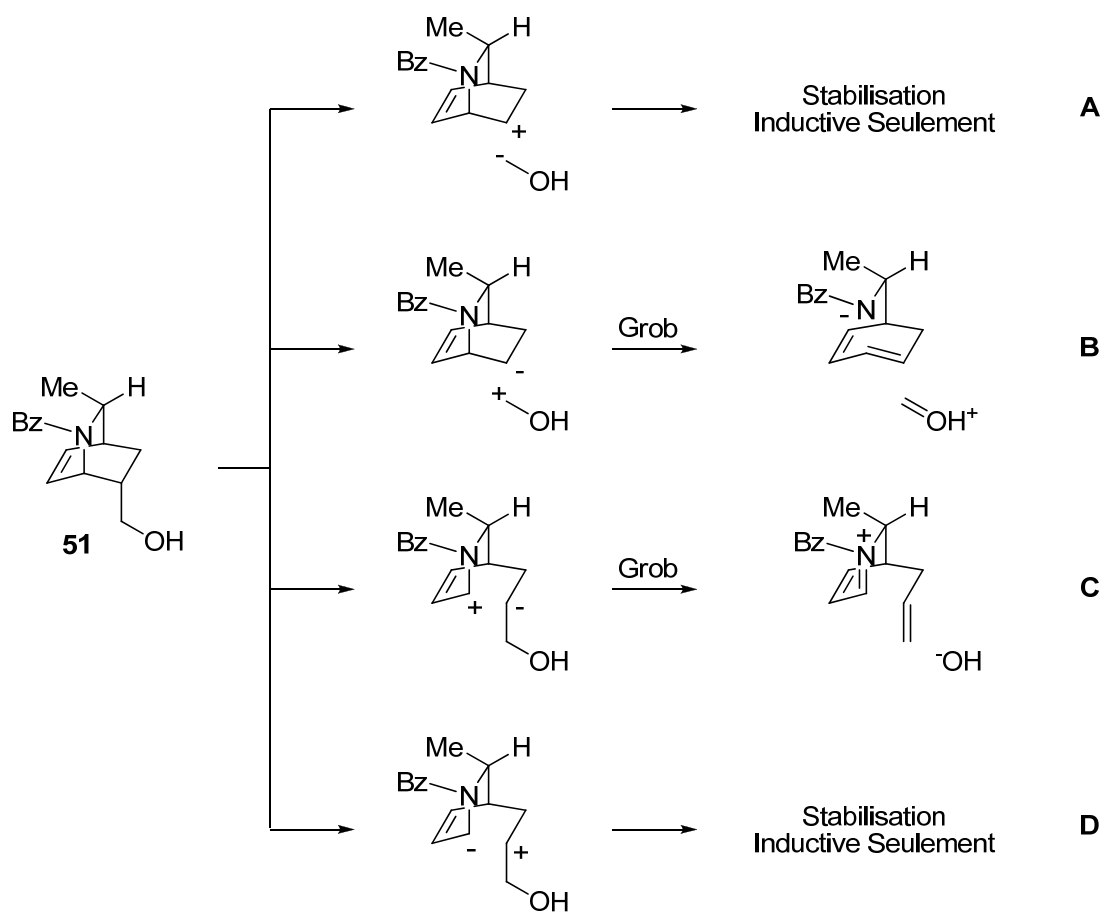


**Figure 4.2.** Numérotation et identification des liens C-C utilisables.

Au **Schéma 4.2**, quatre scénarios sont illustrés où les hétéroatomes peuvent accommoder une polarisation des liens  $C^1-C^7$  et  $C^7-C^{7'}$ . Tout d'abord, les scénarios A et B traitent du clivage du lien  $C^7-C^{7'}$ , ce dernier ne bénéficiant pas beaucoup d'un affaiblissement par la tension de cycle. Dans le scénario A, le développement des charges peut être favorisé par l'effet inductif des hétéroatomes, mais ne peut bénéficier d'une stabilisation par résonance. Toutefois, dans le scénario B, le développement de la charge positive peut être facilité par un effet de résonance avec l'atome d'oxygène. De plus, l'évolution du système vers la formation d'un amidure, plus stable qu'un carbanion, serait également favorisée par un relâchement de la tension de cycle. Globalement, ce processus représente une fragmentation de Grob avec la scission du lien  $C^7-C^{7'}$  (voir plus bas). Ensuite, les scénarios C et D traitent du clivage du lien  $C^1-C^7$  qui bénéficient directement d'un relâchement de la tension de cycle. Dans le scénario C, le développement de la charge positive est facilité par un effet de résonance conféré par l'atome d'azote. Encore une fois, l'évolution du système vers la formation d'un ion hydroxyde plus stable que le carbanion généré précédemment serait favorable dans un processus global de fragmentation de Grob. Tout comme le scénario A, le développement des charges dans le scénario D pourrait seulement être favorisé par l'effet inductif des hétéroatomes rendant ce processus moins probable.

Suite à cette analyse primaire, nous avons donc décidé d'évaluer les scénarios B et C pouvant bénéficier du relâchement de la tension de cycle ainsi que de la résonance comme facteurs favorables au bris d'un lien C-C. En regardant les produits obtenus de ces deux processus de fragmentation, nous avons porté un intérêt particulier au scénario C comportant le noyau pipéridine comme produit de réaction. De plus, un intermédiaire iminium  $\alpha,\beta$ -insaturé serait généré dans un tel processus. Ceci pourrait alors permettre des dérivatisations supplémentaires *in situ*, comme l'addition de différents nucléophiles, afin de diversifier les possibilités synthétiques de notre transformation. Ainsi, nous poursuivrons notre discussion en détail avec le scénario C mais tout d'abord, revenons brièvement sur les fondements théoriques de la fragmentation de Grob.

Schéma 4.2. Quatre scénarios pour le clivage des liens  $C^1-C^7$  et  $C^7-C^{7'}$ .



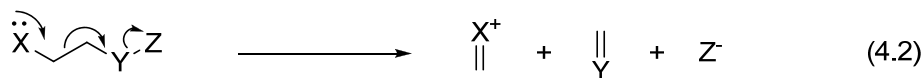
## 4.2. Fragmentation de Grob

### 4.2.1. Types de fragmentation de Grob.

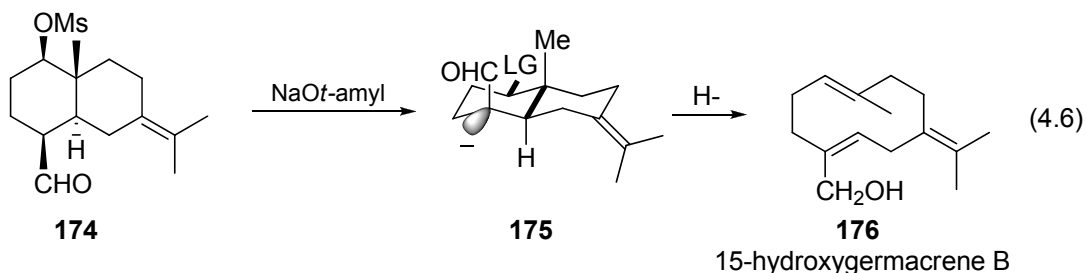
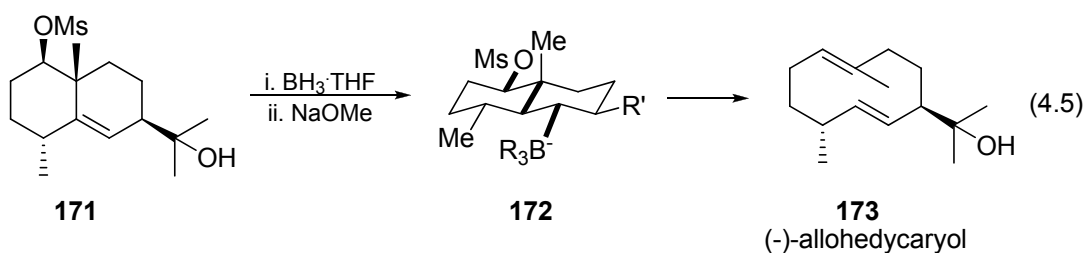
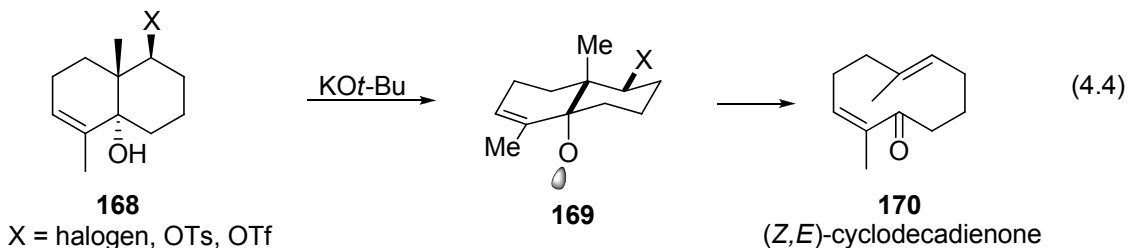
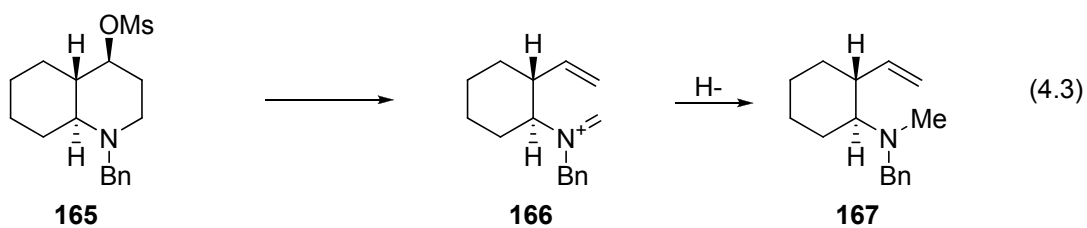
La fragmentation de Grob est un processus chimique par lequel le clivage d'un lien sigma C-C est effectué et dans lequel les deux carbones impliqués passe d'une hybridation  $sp^3$  à  $sp^2$ .<sup>79</sup> Cette définition très vaste se traduit généralement dans la littérature par la formule générique présentée à l'Équation 4.2. Dans un premier temps, un groupement électrofuge X (donneur d'électron) se retrouve sur un des deux carbones de la liaison C-C à être brisée et contribuera à polariser cette liaison. Dans un deuxième temps, le second



carbone de la liaison C-C est accompagné à la position géminale Y par un groupement nucléofuge Z (groupement partant), ce dernier permettant ainsi d'accepter les électrons reçus par l'action de l'électrofuge. On obtient ainsi le clivage d'un lien C-C et la formation de deux insaturations.



De ce concept ont émergé plusieurs variantes dans la littérature. En fait, bien qu'une multitude de groupements partants usuels ait été utilisée, la plus grande source de diversification au niveau des produits finaux formés provient du type d'électrofuge employé. L'électrofuge utilisé par Grob pour son étude est le groupement amine qui, une fois la fragmentation effectuée, produit un ion iminium (Équation 4.3).<sup>79-80</sup> En pratique, ce système n'a toutefois mené qu'à très peu de valorisation synthétique. En terme d'applications de la fragmentation de Grob en synthèse, trois principaux systèmes d'électrofuges ont été étudiés.<sup>81</sup> Tout d'abord, le type d'électrofuge le plus couramment employé dans la littérature est le groupement hydroxyl qui, après action d'une base, forme l'électrofuge alcoolate capable d'engendrer le processus de fragmentation (Équation 4.4). Ce système est souvent référé dans la littérature comme étant une fragmentation de Grob de type Wharton.<sup>82</sup> Ensuite, il a été démontré que la formation d'un intermédiaire boronate pouvait également engendrer le processus de fragmentation (Équation 4.5). D'un point de vue synthétique, ce boronate provient d'une réaction d'hydroboration d'un alcène suivi d'un traitement avec des ions alcoxydes pour former l'ion boronate chargé négativement nécessaire à la fragmentation. Dans la littérature, ce système est nommé fragmentation de Grob de type Marshall.<sup>83</sup> Enfin, l'utilisation d'un carbanion comme électrofuge s'est également avéré efficace pour la fragmentation de Grob (Équation 4.6). Ce système est nommé fragmentation de Grob de type Mander.<sup>84</sup>

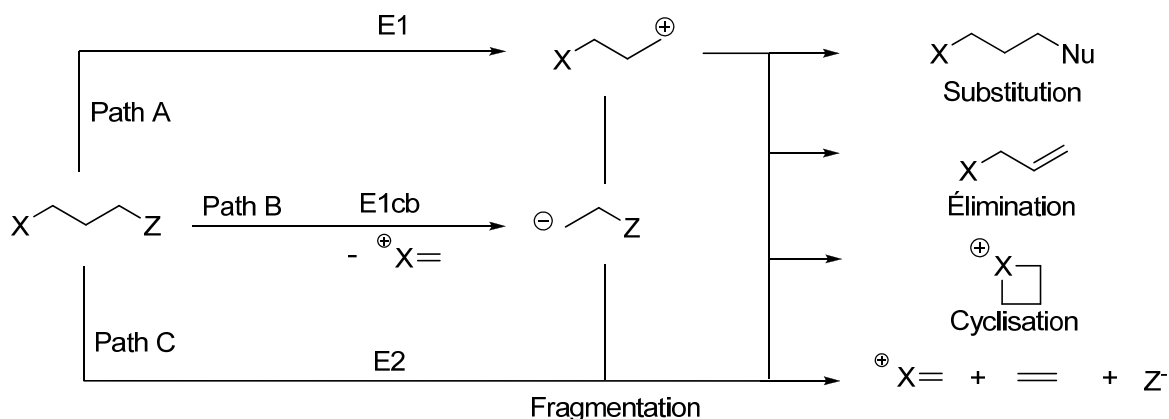


#### 4.2.2. Considérations mécanistiques et distribution de produits.

Depuis les études exhaustives effectuées par Grob lui-même, il est bien connu que ce type de fragmentation peut se produire de façon concertée ou par étapes. Ceci est caractérisé par trois scénarios mécanistiques différents (**Schéma 4.3**). Tout d'abord, le processus peut débuter par le départ du nucléofuge, formant un carbocation et polarisant ainsi fortement le lien C-C adjacent. Ceci permettrait dans un deuxième temps à la fragmentation de se produire dans un mécanisme analogue à l'élimination de type E1. Inversement, l'électrofuge peut se départir de ses électrons en premier de façon à cliver le

même lien C-C. Ceci produirait un carbanion assez réactif pour effectuer une élimination de type E1cb du nucléofuge. Enfin, il est également possible que tout ce processus se passe d'une façon concertée avec l'électrofuge et le nucléofuge travaillant en synergie pour effectuer la fragmentation. Ce mécanisme serait alors analogue à une élimination de type E2.

**Schéma 4.3.** Mécanismes de la fragmentation de Grob.

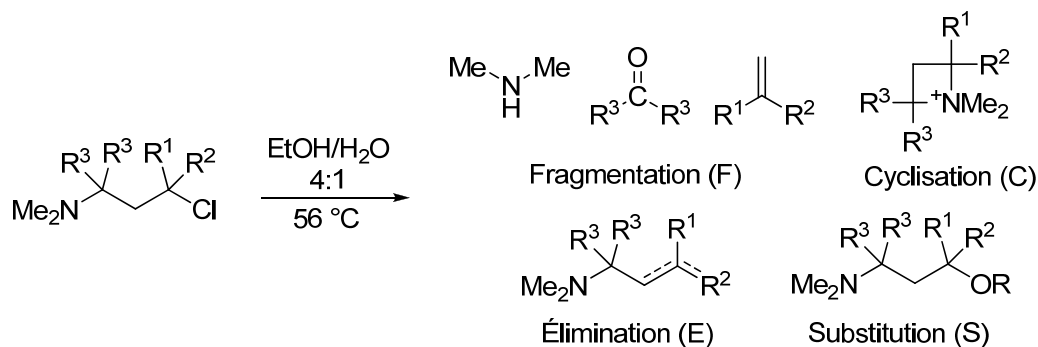


Selon ces trois scénarios mécanistiques, il est possible d'anticiper que les produits de fragmentation attendus peuvent être accompagnés par un certain nombre de produits secondaires (**Schéma 4.3**). En effet, comme il vient d'être mentionné, ces mécanismes de fragmentation sont analogues aux mécanismes d'élimination E1, E2 et E1cb. Ainsi, comme il est bien connu lors d'un processus d'élimination, il est toujours possible qu'une réaction de substitution nucléophile puisse se produire. Ceci est normalement dépendant de la nucléophilicité de la base utilisée et dans le cas présent, ce nucléophile pourrait être l'amine de Grob, l'alcoxyde de Wharton, l'alcoolate de Marshall ou le carbanion de Mander. De plus, non seulement les mécanismes d'élimination sont analogues à la fragmentation de Grob, mais ils pourraient également se produire directement sur le substrat de façon à former l'alcène correspondant. Dans le cas présent, cette base favorisant l'élimination pourrait encore une fois être l'amine de Grob, l'alcoxyde (ou la base servant à la formation de l'alcoxyde) de Wharton, l'alcoxyde de Marshall ou le carbanion (ou la base servant à la formation du carbanion) de Mander. Enfin, la formation

d'un cycle à quatre membres sont à anticiper dans les cas de Grob, Wharton et Mander, si les aspects géométriques de la molécule le permette.

Bien sûr, tout comme dans le cas d'une réaction d'élimination, la distribution des produits de réaction sera dépendante du substrat et pour illustrer ceci, une étude de Grob est présentée au **Schéma 4.4**.<sup>79</sup> Dans les deux premiers cas (**177** et **178**), les seuls produits de réaction observés ont été les sels d'ammonium cycliques correspondants. Dans le cas du composé **179**, où la formation d'un carbocation tertiaire stable devient plus probable, un mélange complexe de composés comportant les produits de fragmentation a été observé. Toutefois, par une diminution de la liberté conformationnelle avec la présence d'un second gem-diméthyle en alpha de l'azote, les réactions de substitution ont été complètement éliminées au profit de la fragmentation (**180**). Ces quelques résultats de l'étude de Grob ont alors permis la formulation de deux conclusions partielles dans le but de favoriser la réaction de fragmentation de Grob sur un composé donné : ce dernier devrait 1) contenir des contraintes structurales afin d'éviter la réaction de cyclisation et devrait 2) défavoriser la formation de carbocations.

**Schéma 4.4.** Produits de la fragmentation de Grob.



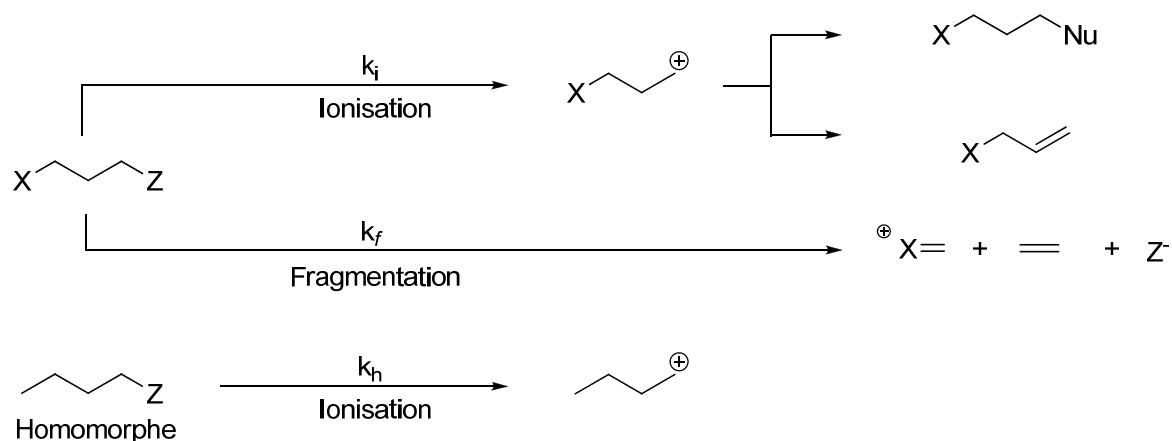
				F	C	E	S
<b>177</b>	R <sup>1</sup> = H;	R <sup>2</sup> = H	R <sup>3</sup> = H	0	100	0	0
<b>178</b>	R <sup>1</sup> = H;	R <sup>2</sup> = Me	R <sup>3</sup> = H	0	100	0	0
<b>179</b>	R <sup>1</sup> = Me;	R <sup>2</sup> = Me	R <sup>3</sup> = H	38	2	37	23
<b>180</b>	R <sup>1</sup> = Me;	R <sup>2</sup> = Me	R <sup>3</sup> = Me	80	0	20	0

### 4.2.3. Discussion théorique des mécanismes de la fragmentation de Grob.

Le **Schéma 4.3** montrait que tous les types de mécanisme pouvaient conduire à la formation des produits de fragmentation en plus des produits secondaires. Toutefois, du point de vue de Grob, ceci n'était pas tout à fait exact (**Schéma 4.5**). Au cours de son étude, Grob a voulu évaluer l'effet de la présence de l'électrofuge sur la vitesse de consommation des substrats. Pour élaborer sa discussion, Grob a alors émis trois postulats concernant la réaction de fragmentation. 1) Les produits secondaires d'élimination et de substitution mentionnés plus haut doivent nécessairement provenir de la formation a priori d'un carbocation. 2) La formation d'un carbocation, dont la constante de vitesse d'ionisation est égale à  $k_i$ , est automatiquement ralentie par la présence de l'atome d'azote électronégatif (électrofuge) versus son homomorphe. Bien sûr, en l'absence d'un électrofuge, l'homomorphe ne pourrait que s'ioniser à la première étape et sa constante de vitesse d'ionisation serait égale à  $k_h$ . 3) Les produits de fragmentation doivent nécessairement provenir d'un mécanisme concerté pour lequel la constante de vitesse serait égale à  $k_f$ . De ces postulats, Grob a ensuite pu introduire le paramètre  $f$ , appelé effet frangomérique, défini comme étant le ratio entre la vitesse de fragmentation et la vitesse d'ionisation:  $f = k_f/k_i$ .<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Grob a défini l'effet frangomérique  $f$  comme étant le ratio entre la vitesse de fragmentation et la vitesse d'ionisation:  $f = k_f/k_i$ . Ainsi, selon les première et troisième affirmations, pour qu'il y ait fragmentation, il faut absolument que  $k_f$  soit plus grand ou égal à  $k_i$ . Selon cette définition, pour qu'il y ait fragmentation,  $f$  doit être plus grand ou égal à un. De plus, plus  $f$  sera grand, plus les produits de fragmentation seront majoritaires. Toutefois, pour les cas où la fragmentation était nettement majoritaire, le  $k_i$  devenait presque impossible à mesurer. De ce fait, en prenant appui sur la deuxième affirmation, Grob a introduit le facteur inductif  $i$ , où  $i = k_f/k_i$ . Selon la deuxième affirmation,  $i$  sera donc toujours plus grand ou égal à un et  $f = k_f * i/k_h$ . Mais encore une fois, étant donné que  $k_i$  n'est pas mesurable, Grob appose donc au facteur inductif  $i$  des valeurs estimées basées sur la structure des substrats étudiés (entre 2 et 8 pour des substrats cycliques). Selon sa propre critique, les valeurs de  $f$  qui en résulte ne peuvent en aucun temps être consultées d'une façon quantitative mais seulement qualitative pour plusieurs raisons. D'une part, la définition de l'effet frangomérique provient de la comparaison entre deux réactions différentes et conséquemment les effets stériques peuvent être différents. D'autre part, pour des systèmes flexibles, la conformation pouvant mener à la fragmentation (voir plus bas) peut être présente en infime quantité et

Schéma 4.5. Résumer des postulats de Grob.

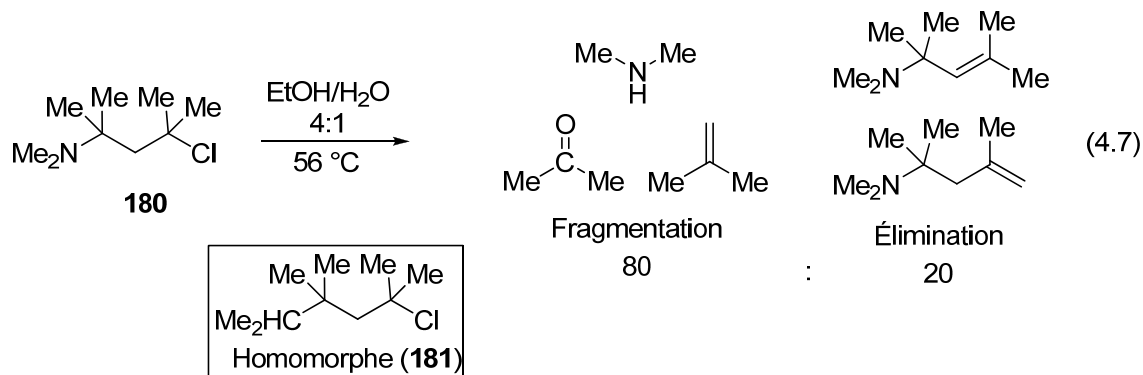


Sans vouloir entrer dans les détails de l'étude de Grob et de l'effet frangomérique, revenons tout de même sur ces trois postulats afin d'en évaluer la validité et les implications relatives. Tout d'abord, revenons sur l'exemple du **Schéma 4.4** avec le composé **180**. Dans ce cas, Grob a observé que ce composé réagissait 24 fois plus vite que son homomorphe dans les mêmes conditions de réaction pour donner les composés de fragmentation et d'élimination correspondants (Équation 4.7). Si le postulat 1) est vrai, c'est-à-dire que les produits d'élimination proviennent nécessairement de la formation initiale d'un carbocation, ceci implique donc que l'ionisation du substrat **180** était plus rapide que son homomorphe **181**. Toutefois, ceci est en désaccord avec l'hypothèse 2), selon laquelle la formation d'un carbocation est automatiquement ralentie par la présence de l'azote électronégatif. Face à cette impasse, Grob a ensuite voulu vérifier expérimentalement que la réaction d'élimination de **180** n'était pas dépendante de l'addition de bases externes. Ce faisant, ceci a donc exclu la possibilité que l'élimination de type E2 soit entièrement responsable de ces résultats. Ainsi, Grob en a donc conclu que les produits d'élimination devaient provenir d'un mécanisme d'élimination inconnu jusque-là et que cet mécanisme était en combinaison avec une fragmentation accélérée.

---

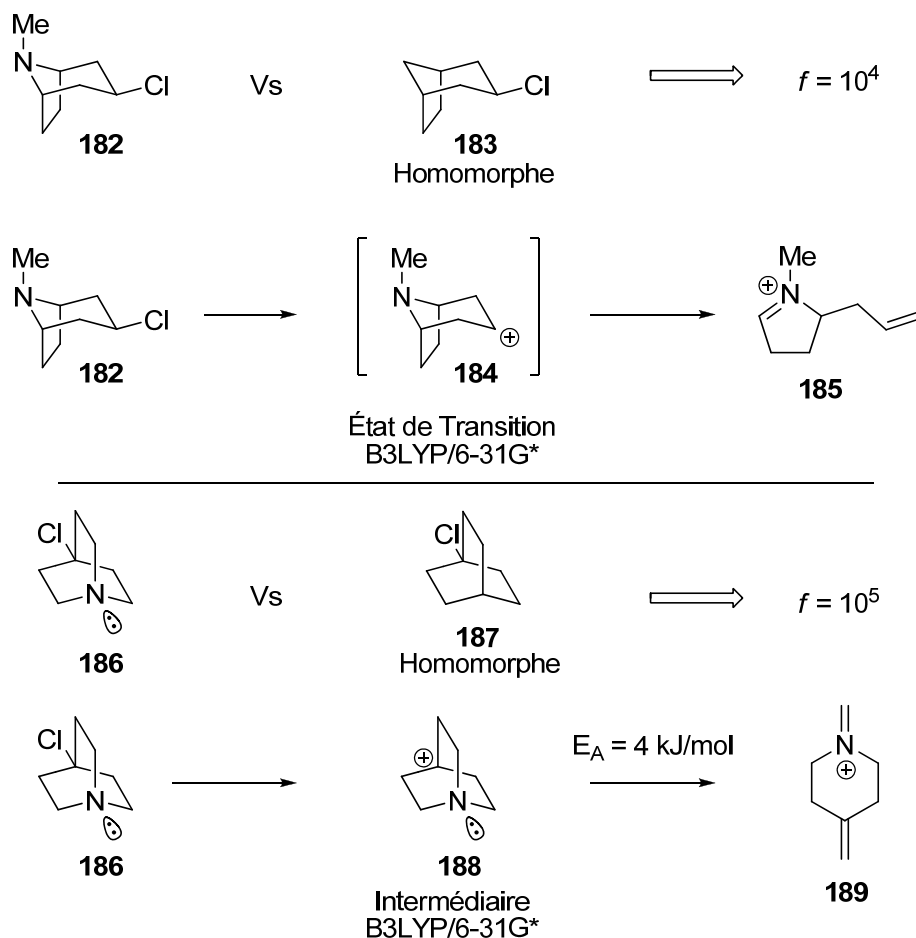
fausser la valeur réelle de la vitesse de fragmentation par rapport à l'ionisation. Enfin, le facteur inductif dépend de la capacité de la molécule à transmettre l'induction de l'azote à l'intérieur de cette molécule. Donc, en reprenant les mots de Grob: "An accurate treatment of the frangomeric effect thus entails corrections for steric and inductive effects, the reliability of which is questionable".

Malgré le fait que cette explication était totalement insatisfaisante, aucune explication alternative n'a été proposée jusqu'à la publication récente des travaux d'Alder.



En 2002, le groupe d'Alder a effectué une série de calculs qui ont permis, entre autres, de fournir une alternative à la conjecture de Grob.<sup>85</sup> En effet, Alder a étudié par calcul les deux systèmes rapportés par Grob comme ayant les deux plus grands effets frangomériques (**Schéma 4.6**). Premièrement, la valeur  $f$  associée au système **182** a été évaluée par Grob à  $10^4$  représentant ainsi une très grande vitesse de réaction par rapport à son homomorphe. Cette valeur a été associée expérimentalement à l'observation unique du produit de fragmentation. Selon l'hypothèse 3) de Grob, cette fragmentation devait se produire de façon concertée. Afin d'étudier ce système, Alder a donc décidé d'y aller d'une façon indirecte en évaluant le réarrangement de Cope sur le produit fragmenté **185**. Dans ses calculs, Alder n'a pas été en mesure d'observer le carbocation **184** issu d'une réaction de Mannich comme intermédiaire du réarrangement de Cope. Cette espèce carbocation ne pouvait donc que seulement représenter un état de transition du réarrangement de Cope et non un intermédiaire. Étant donné que la réaction de Mannich est l'inverse de la fragmentation de Grob non-concertée, il apparaissait donc clair que dans ce cas-ci la fragmentation était en effet concertée et ceci était en accord avec le postulat 3) de Grob.

Schéma 4.6. Investigation mécanistique par calculs.



Ensuite, Alder a effectué des calculs pour le système quinuclidine **186**, pour lequel une valeur  $f$  de  $10^5$  avait été attribuée par Grob. En évaluant le chemin mécanistique par calcul, Alder a toutefois, dans ce cas-ci, été en mesure d'observer le carbocation **188** comme intermédiaire de réaction. Plus spécifiquement, lorsque ce carbocation était formé, il existait une énergie d'activation petite mais réelle de 4,0 kJ/mol pour effectuer la fragmentation subséquente. Ainsi, contrairement au postulat 3) de Grob, ces calculs suggéraient que le processus de fragmentation n'est pas un processus nécessairement concerté. De plus, étant donné que cette réaction passe par la formation d'un carbocation, et que ce processus est beaucoup plus rapide avec **186** qu'avec son homomorphe **187**, ceci invalidait également le postulat 2) de Grob. En effet, même pour la formation d'un intermédiaire carbocation, la présence du groupement électrofuge semblait, selon les



résultats d'Alder, contribuer d'une façon favorable. De ce fait, étant donné que l'effet inductif de l'azote était contraire aux résultats observés, cette accélération se devait de provenir d'une interaction entre le groupement électrofuge et le carbocation d'une façon analogue à l'hyperconjugaison. Comme il sera vu à la prochaine section, ceci est possible si le système rencontre certaines conditions stéréoélectroniques.<sup>86</sup>

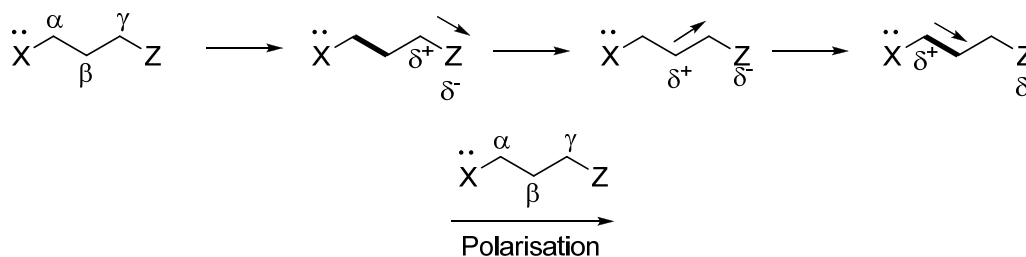
#### 4.2.4. Conditions stéréoélectroniques favorisant la fragmentation.

Nous avons mentionné plus haut qu'afin de faciliter le bris hétérolytique d'un lien sigma carbone-carbone, une polarisation de ce lien devait survenir. Pour ce faire, nous avons mentionné que la présence de groupement électro-donneur et électro-attracteur de part et d'autre de ce lien C-C pouvait contribuer à cette polarisation, notamment par effet inductif. En pratique, cet effet reste toutefois généralement bien faible et ne contribue que très peu à la polarisation directe du lien chimique. En revanche, en adoptant certaines conformations moléculaires bien précises, il existait une possibilité pour que ces deux effets se combinent de façon synergique.

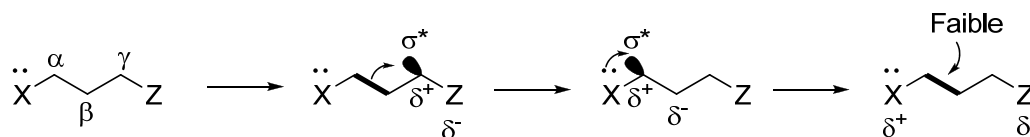
D'abord, l'électronégativité liée au nucléofuge Z polarise significativement le lien  $C^\gamma$ -Z en créant une charge partielle positive sur ce carbone  $C^\gamma$  (**Schéma 4.7**). Ensuite, cette charge partielle positive exerce un effet inductif sur le lien  $C^\alpha$ - $C^\beta$ , causant ainsi une charge partielle positive au carbone  $C^\alpha$ . Enfin, ce carbon attire à son tour les électrons de l'électrofuge X dans une polarisation globale directionnelle. En plus de ces interactions électrostatiques purement inductives, il existe également des interactions stéréoélectroniques (**Schéma 4.8**). En effet, la polarisation du lien  $C^\gamma$ -Z a également pour effet d'augmenter l'amplitude de l'orbitale moléculaire  $\sigma^*$  au niveau du carbone  $C^\gamma$ . Ainsi, une hyperconjugaison plus importante peut se produire avec cette orbitale  $\sigma^*$ , notamment par un alignement approprié du lien sigma  $C^\alpha$ - $C^\beta$ . En fait, pour que cette hyperconjugaison soit optimale, le lien  $C^\alpha$ - $C^\beta$  doit être aligné parallèlement avec l'orbitale  $\sigma^*$  et dans une conformation anti-périplanaire au lien  $C^\gamma$ -Z. Dans un tel cas, la polarisation du lien  $C^\gamma$ -Z se

transmet efficacement au lien  $C^\alpha-C^\beta$  qui devient à son tour polarisé. Cette nouvelle polarisation du lien  $C^\alpha-C^\beta$  amplifie cette fois l'orbitale  $\sigma^*$  sur le carbone  $C^\alpha$  qui devient également davantage disponible pour accepter des électrons par hyperconjugaison. Dans ce cas-ci, ces électrons viendront de l'électrofuge dont le doublet d'électrons devra conséquemment se trouver dans une orbitale moléculaire anti-périplanaire au lien  $C^\alpha-C^\beta$ .

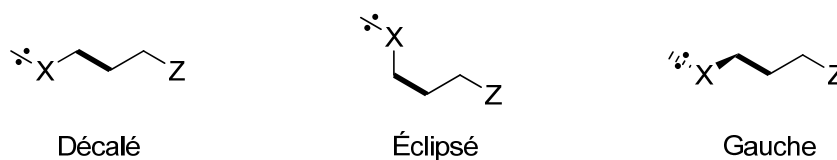
**Schéma 4.7.** Facteurs inductifs impliqués dans la fragmentation de Grob.



**Schéma 4.8.** Facteurs stéréoélectroniques impliqués dans la fragmentation de Grob.



Alors que le système à quatre atomes entre  $C^\alpha-C^\beta$  et  $C^\gamma-Z$  nécessite la coplanarité des liens, l'hyperconjugaison avec l'électrofuge peut s'accomoder facilement par une rotation autour du lien  $C^\alpha-C^\beta$  et une réorientation du doublet d'électrons de l'électrofuge. À la **Figure 4.3**, trois structures limites sont représentées par les conformations décalée, éclipsée et gauche.

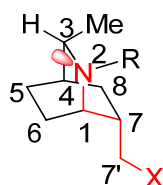


**Figure 4.3.** Conformères limites de la fragmentation de Grob.

### 4.3 Application de la fragmentation de Grob à notre système moléculaire.

#### 4.3.1. Évaluation des conditions stéréoélectroniques.

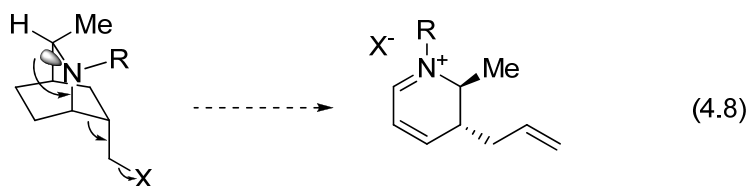
Afin d'évaluer l'applicabilité de la fragmentation de Grob à notre système moléculaire bicyclo[2.2.2], il nous fallait donc déterminer si les conditions stéréoélectroniques pouvaient être rencontrées. Étant donné la nature même de notre système moléculaire, le lien C-C qui devait être brisé était fixe et ainsi les aspects stéréoélectroniques devaient être accommodés par l'électrofuge et le lien C<sup>γ</sup>-Z (**Figure 4.4**). D'une part, étant donné que le lien C<sup>7</sup>-C<sup>7'</sup> pouvait tourner librement, il nous était possible d'anticiper que le nucléofuge pourrait éventuellement accommoder sa disposition anti-périplanaire par rapport au lien C<sup>1</sup>-C<sup>7</sup>. En fait, ceci était d'autant plus favorisé stériquement que le positionnement du nucléofuge se devrait d'être à l'extérieur du système bicyclique. D'autre part, il nous est rapidement apparu évident que la nature du groupement comportant l'atome d'azote devait conférer à ce dernier un bon caractère électrofuge. Pour cette raison, nous avons envisagé l'utilisation de la fonction amine tertiaire. Étant donné qu'il est bien connu que les amines tertiaires s'inversent rapidement, il nous était donc possible d'anticiper que le doublet d'électrons de l'azote pourrait également, au moins momentanément, être anti-périplanaire par rapport au lien C<sup>1</sup>-C<sup>7</sup>.



**Figure 4.4.** Évaluation stéréoélectronique de notre système bicyclic[2.2.2].

#### 4.3.2. Développement d'un système électrofuge-nucléofuge.

Afin de développer le meilleur système possible pour l'application de la fragmentation de Grob à notre système, nous avons considéré deux éléments importants. Tout d'abord, nous voulions pouvoir effectuer la synthèse d'un précurseur de fragmentation stable, pouvant permettre son utilisation directe dans notre étude ou en application synthétique éventuelle. Ensuite, nous voulions pouvoir effectuer la fragmentation de Grob dans des conditions assez douces pour assurer la stabilité de l'iminium  $\alpha,\beta$ -insaturé généré *in situ* en attendant l'addition subséquente d'un nucléophile (Équation 4.8). De ce fait, étant donné que nous avons déjà arrêté notre choix sur la fonction amine comme électrofuge, nous avons évalué les différents nucléofuges facilement accessibles à partir de l'alcool primaire.



En première considération du choix du nucléofuge, nous avons dû faire face à un problème de chimiosélectivité entre ce groupement partant et le caractère basique/nucléophile de l'amine électrofuge. En effet, l'utilisation d'un nucléofuge trop puissant pouvait mener à des processus secondaires d'élimination et de substitution.<sup>79</sup> Toutefois, l'utilisation d'un nucléofuge trop faible allait potentiellement nécessiter des

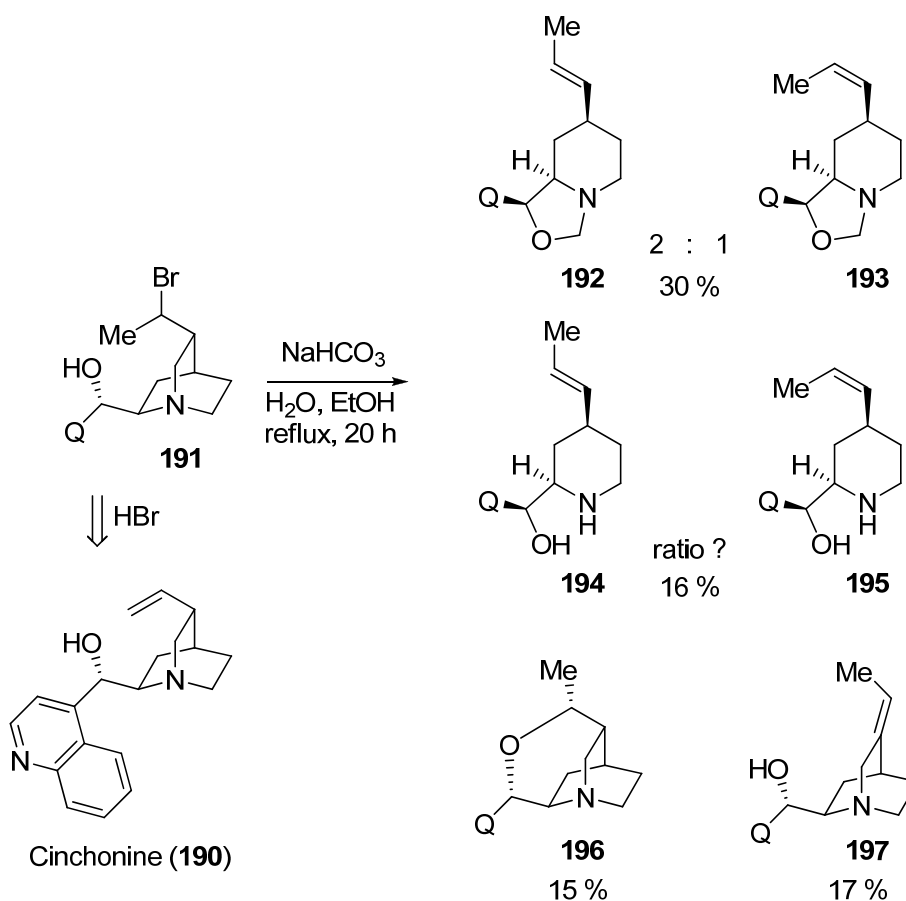
conditions thermiques plus poussées pour la fragmentation conduisant aux mêmes sous-produits. Ainsi, la ligne nous semblait mince et malheureusement, les précédents de la littérature n'étaient pas très suggestifs quant aux options disponibles. Par exemple, les études expérimentales exhaustives de Grob<sup>79</sup> et Marshall<sup>87</sup> sur la fragmentation de Grob avec une amine comme groupement électrofuge ne servaient qu'à valider les fondements théoriques de la fragmentation. Ainsi, l'applicabilité de ces résultats restait pratiquement absente dans un cadre synthétique. Heureusement par contre, au cours des dernières années, des études portées sur la dérivatisation des composés de types cinchona ont montré que, dans certains cas, des produits de fragmentation de Grob pouvaient être observés (voir plus bas). En analysant ces résultats, nous avons ainsi été en mesure de sélectionner un nucléofuge et de mettre en perspective certaines des possibilités et des problèmes à anticiper avant la mise en place du projet.

Au cours des dernières décennies, l'étude des comportements chimiques des composés de type cinchona a grandement attiré l'attention des chimistes de synthèse. Ceci a été motivé, d'une part, par le fait que ces alcaloïdes naturels peuvent être isolés de sources naturelles en quantités relativement importantes et d'autre part, parce que ces composés ont démontré une grande efficacité dans bon nombre de réactions asymétriques en chimie organique. Ainsi, non seulement les composés cinchona ont été directement étudiés, mais un grand nombre de leurs analogues l'ont également été. Dans ce contexte, une des stratégies utilisées pour la formation d'analogues de cinchona a consisté en l'exposition de ces composés naturels à différentes conditions réactionnelles et en l'isolement/identification des dérivés obtenus. Dans ce contexte, et relativement à notre discussion précédente, les données de la littérature les plus pertinentes proviennent du groupe de Thiel, en Pologne. En effet, au cours des années 1990, Thiel s'est engagé à identifier les produits d'ouverture du système bicyclique [2.2.2] et à comprendre leurs origines mécanistiques. Plus particulièrement, il s'est intéressé à l'évaluation de la relation structure-reactivité pour différentes molécules dont les produits obtenus provenaient d'un processus s'apparentant à la fragmentation de Grob.

Au départ, Thiel a étudié le comportement du bromure **191**, dérivé de la cinchonine (**190**), lorsque soumis à une quantité équimolaire de bicarbonate de sodium dans un mélange d'eau et d'éthanol à reflux (**Schéma 4.9**).<sup>88</sup> Dans ces conditions, les produits de

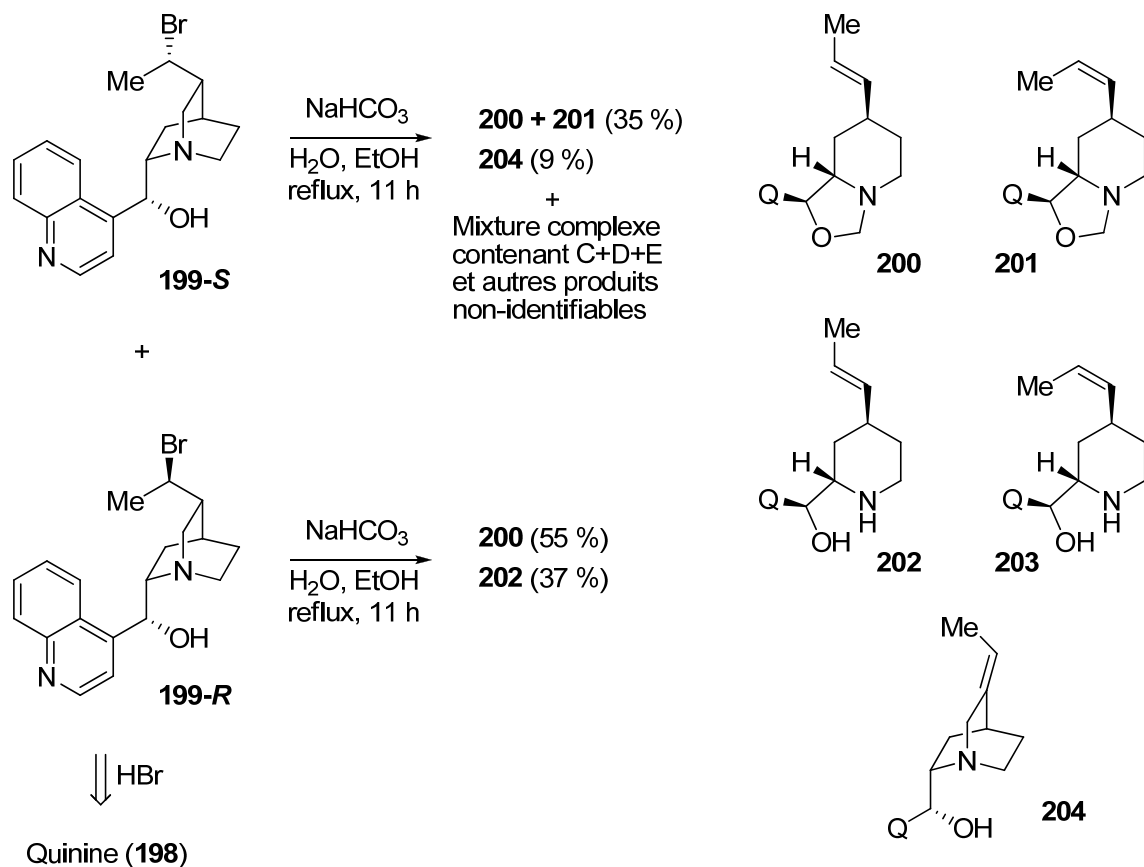
fragmentation de Grob **192-195** ont été obtenus dans un rendement global de 46 %, accompagnés par 15 % du produit d'étherification de Williamson intramoléculaire (**196**) et d'un produit d'élimination à 17 % (**197**). De ces résultats, trois conclusions importantes pour notre discussion pouvaient être tirées. Premièrement, dans ces conditions thermiques, les produits de fragmentation étaient majoritaires et ceci validait la compatibilité du couple amine-halogénure comme couple électrofuge-nucléofuge. Deuxièmement, il semblait évident et concordant avec les études de Grob<sup>79</sup> que des produits d'élimination seraient à prévoir advenant l'utilisation de ce type de conditions réactionnelles thermiques. Troisièmement, bien qu'une certaine quantité de produit de substitution ait été formée, aucun produit issu d'une attaque intermoléculaire de l'amine sur le bromure n'a été observé.

**Schéma 4.9.** Fragmentation de Grob d'un dérivé de cinchonine.



Au cours de cette dernière étude, il manquait toutefois un élément d'information important quant à l'impact de la stéréochimie du bromure sur les résultats de la réaction.<sup>89</sup> En effet, les deux diastéréoisomères du bromure **191** étaient inséparables et ainsi, Thiel a dû effectuer son étude sur le mélange. Toutefois, afin d'aller chercher cette pièce d'information stéréochimique importante, Thiel s'est tourné vers les composés analogues dérivés de la quinine (**198**) dont les diastéréoisomères du bromure **199** étaient plus facilement séparables (**Schéma 4.10**). Un autre avantage de ces composés dérivés de la quinine était l'impossibilité géométrique de la réaction d'étherification de Williamson intramoléculaire.

Donc, en traitant le diastéréoisomère **199-S** dans les mêmes conditions mentionnées précédemment, un rendement de 35 % a été obtenu pour les produits de fragmentation **200** et **201**. Un rendement de 9 % a également été obtenu pour le produit d'élimination **204**. Toutefois, des quantités importantes de fractions mixtes de purification par colonne ont été obtenues, ces dernières comportant des produits de fragmentation, d'élimination et d'autres produits non-identifiables dans les circonstances. De plus, un mélange d'isomère d'alcène **200** et **201** avait été obtenu, résultat suggérant qu'un mécanisme en deux étapes (formation d'un intermédiaire carbocation) était à tout le moins opérationnel en partie et probablement responsable pour la formation des produits secondaires.<sup>79</sup> Toutefois, lorsque le diastéréoisomère **199-R** a été soumis aux mêmes conditions de réaction, les produits de fragmentation ont été obtenus dans un rendement global de 92 % sans la présence de produits secondaires. De plus, un seul isomère de l'alcène a été observé (**200** et **202**), isomère concordant parfaitement avec les aspects stéréoélectroniques d'une fragmentation de Grob concertée. En somme, il semblait donc évident que la géométrie requise au bon fonctionnement de la fragmentation était beaucoup plus facile d'accès avec le diastéréoisomère **199-R** qu'avec le diastéréoisomère **199-S**.

**Schéma 4.10.** Fragmentation de Grob d'un dérivé de quinine.

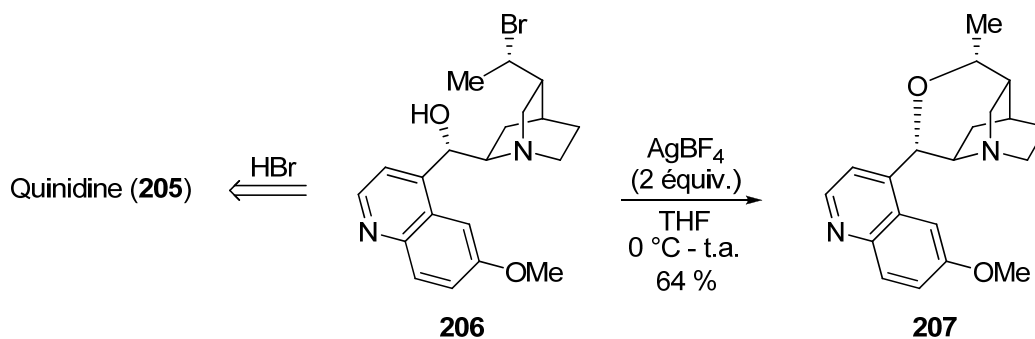
À la lumière de ces résultats, nous avons donc pu tirer deux conclusions importantes afin d'éviter la formation de produits secondaires avec notre système. D'une part, il nous fallait éviter le plus possible un système moléculaire et des conditions de réactions pouvant favoriser la formation d'un carbocation et ainsi une fragmentation en deux étapes. D'autre part, l'accessibilité du système au prérequis géométrique à une fragmentation concertée devait être facilitée afin de favoriser cinétiquement la fragmentation par rapport à la formation d'un carbocation et des processus d'élimination. Avec notre système, nous avons l'avantage que la formation d'un carbocation primaire serait grandement défavorisée. Pour ce qui est des conditions de réaction, il était bien connu que les réactions de substitution de type  $S_N1$  et d'élimination de type  $E1$  étaient favorisées d'un point de vue entropique en augmentant la température de la réaction. Ainsi, nous avons continué notre exploration de la littérature en portant une attention particulière sur une façon d'optimiser



le couple amine-halogénure pour une fragmentation de Grob à plus basse température. Plus particulièrement, nous avons été intrigué par la possibilité d'utiliser des ions d'argent(I) afin de permettre une plus grande polarisation des liens chimiques par complexation avec l'halogénure et ainsi faciliter la fragmentation.

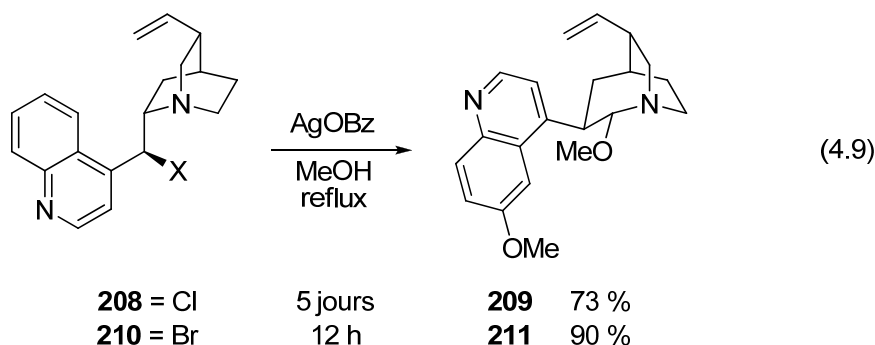
Au cours des années 1990, Hoffmann a voulu utiliser le bromure **206** afin d'effectuer une étherification intramoléculaire de Williamson, produit secondaire de la fragmentation de Grob observé par Thiel.<sup>90</sup> Les travaux de Thiel et Hoffmann ayant été effectués au même moment, ce dernier n'avait donc probablement pas pu prendre connaissance des résultats de Thiel. Néanmoins, Hoffmann était conscient que le succès d'une telle réaction d'étherification passerait par la minimisation du processus de fragmentation du système bicyclique [2.2.2].<sup>91</sup> Ainsi, après optimisation, Hoffmann a trouvé que traiter le bromure **206** avec deux équivalents de tétrafluoroborate d'argent de 0 °C à la température ambiante permettait d'obtenir le composé homo-oxazatwistane **207** avec 64 % de rendement. Il a alors proposé que l'argent jouait ici deux rôles, c'est-à-dire d'activer le bromure afin de permettre une substitution plus aisée par l'alcool<sup>90</sup> en plus de fournir une protection au doublet de l'azote afin d'éviter sa participation dans le processus de fragmentation de Grob.<sup>92</sup>

**Schéma 4.11.** Étherification médiée par des ions argent.

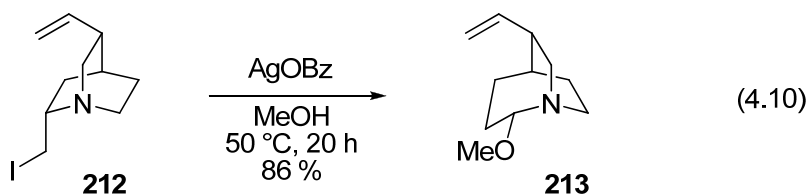


Bien sûr, ce deuxième rôle était contraire à nos perspectives d'utilisation de l'argent pour favoriser la fragmentation de Grob. Toutefois, d'autres travaux de Hoffmann ont

démontré qu'une quantité inférieure à deux équivalents d'argent était suffisante afin de libérer le doublet de l'azote et permettre son utilisation dans des processus chimiques. Par exemple, Hoffmann a montré que l'exposition du chlorure **208** à 1,1 équivalent de benzoate d'argent dans le méthanol à reflux produisait le composé réarrangé **209** avec un rendement de 73 % (Équation 4.9).<sup>93</sup> Dans les mêmes conditions, le remplacement du chlorure par un bromure (**210**) a permis de diminuer le temps de réaction et d'augmenter le rendement à 90 %.



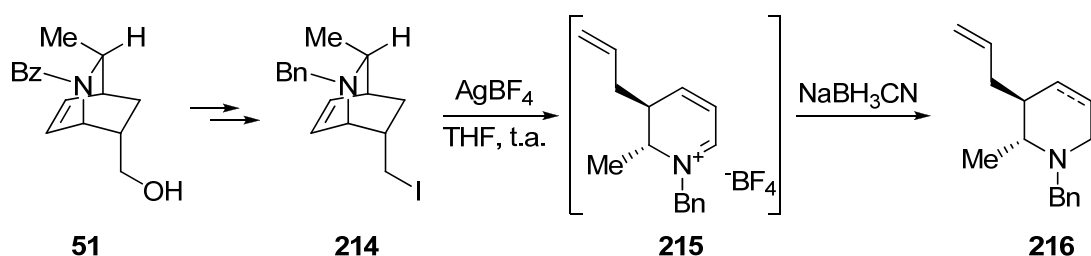
Dans le même ordre d'idée, Hoffmann a également montré que l'exposition de l'iodure **212** à 1,2 équivalents de benzoate d'argent dans le méthanol à 50 °C permettait le même type réarrangement avec un rendement de 86 % (Équation 4.10).<sup>94</sup> Dans tous ces cas, l'implication du doublet de l'azote dans le processus de réarrangement était évident et validait ainsi notre stratégie d'utilisation de l'argent dans le processus de fragmentation de Grob.



À la lumière de ces données de la littérature, nous avons donc décidé de continuer avec l'idée d'utiliser la fonction amine comme électrofuge et d'utiliser un halogénure comme nucléofuge. Plus précisément, nous avons arrêté notre choix sur l'iodure comme halogénure et l'utilisation d'une source d'argent afin d'adoucir le plus possible, tel que démontré par Hoffmann, les conditions de fragmentation.

Nous avons donc effectué la synthèse du composé **214** à partir de **51** (Section 4.5) et nous l'avons soumis à 2,5 équivalents de trifluoroborate d'argent dans le THF à la température ambiante (Schéma 4.12). Après quelques minutes, nous avons parachevé la réaction avec un excès de cyanoborohydrure de sodium et le RMN  $^1\text{H}$  du brut de la réaction a montré une conversion complète et très propre vers un mélange d'environ 1:1 des pipéridine et tetrahydropyridine correspondantes **216**. Ceci validait donc notre stratégie d'utilisation de l'argent et du couple amine-iodure pour effectuer la fragmentation de Grob à la température ambiante. De plus, ceci démontrait que dans notre cas, la complexation de l'amine à l'argent n'était pas en opération, ou était à tout le moins réversible, dans ces conditions de réaction.

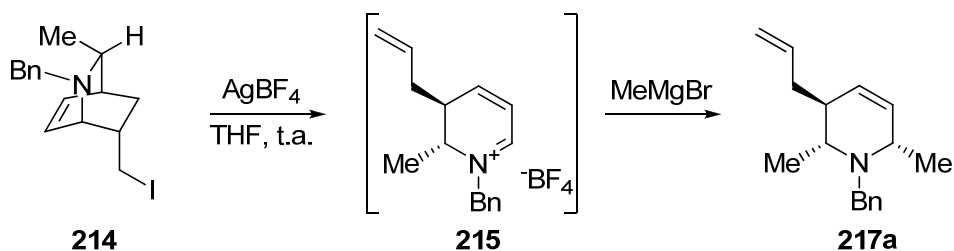
Schéma 4.12. Validation de la méthodologie.



Face à ce résultat intéressant, nous avons voulu évaluer les différents nucléophiles compatibles avec ces conditions de réaction en commençant par des nucléophiles mous comme les hétérocycles indole et furane. Toutefois, la formation rapide d'une solution noire avec précipitation d'argent(0) démontrait clairement qu'un processus d'oxydo-réduction se produisait avec ces nucléophiles. Ainsi, à la suggestion de mon collègue

Miguel St-Onge, nous nous sommes tournés vers l'addition de réactifs de Grignard. Ainsi, après addition du bromure de méthylmagnésium à la température ambiante à l'intermédiaire ayant subi la fragmentation de Grob, la pipéridine **217** a été obtenue en tant que seul régio- et diastéréoisomère (**Schéma 4.13**).

**Schéma 4.13.** Validation de la méthodologie : Nucléophile.



Ceci a donc été le point de départ de notre étude pour laquelle Miguel St-Onge, étudiant à la maîtrise, a effectué la majorité de la partie expérimentale en plus de participer à l'élaboration et la réalisation de la synthèse d'une indolizidine. De plus, conséquemment à la discussion précédente sur les possibilités mécanistiques, Miguel et moi avons élaboré et effectué une étude mécanistique suggérant un processus de fragmentation concerté. Une publication a résulté de ces travaux et est présentée à la prochaine section.

## 4.4 Abstract

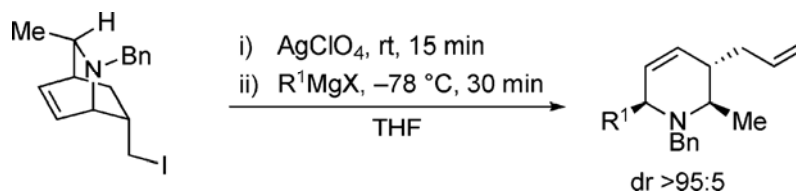
## Article publié

**Silver Ion-Induced Grob Fragmentation of  $\gamma$ -Amino Iodides:  
Highly Stereoselective Synthesis of Polysubstituted Piperidines**

Guillaume Barbe, Miguel St-Onge et André Charette\*

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

\* Corresponding author. Tel: 514-343-2432. Fax: 514-343-5900



**Abstract.** A new concerted silver ion-mediated Grob fragmentation process is described in which a 1,2-dihydropyridinium ion is formed and trapped in situ with Grignard reagents in a highly regio- and diastereoselective fashion. Using this methodology, 2,3,6-trisubstituted piperidines were synthesized in good yields and further derivatized to polysubstituted indolizidine.

Reproduced with permission from Barbe, G.; St-Onge, M.; Charette, A. B. *Organic Letters* **2008**, *10*, 5497-5499. Copyright 2008, American Chemical Society

## 4.5 Article

Piperidines are ubiquitous heterocycles in a growing family of biologically interesting alkaloids. They constitute one of the most common substructures in many natural products<sup>1a</sup> and represent a privileged motif in drug development.<sup>1b</sup> Over the past decades, impressive efforts have been directed toward their preparation<sup>2</sup> and particularly toward the stereoselective synthesis of functionalized polysubstituted nonracemic piperidines.<sup>2c,e</sup> However, the large number of substitution patterns inherently associated with such a saturated heterocycle makes the development of new stereocontrolled routes to polysubstituted piperidines desirable. Herein, we describe a highly diastereoselective synthesis of 2,3,6-trisubstituted piperidines.<sup>3</sup>

---

<sup>1</sup> (a) Daly, J. W.; Spande, T. F.; Garraffo, H. M. *J. Nat. Prod.* **2005**, *68*, 1556. (b) Watson, P. S.; Jiang, B.; Scott, B. *Org. Lett.* **2000**, *2*, 3679.

<sup>2</sup> For recent reviews, see: (a) Buffat, M. G. P. *Tetrahedron* **2004**, *60*, 1701. (b) Weintraub, P. M.; Sabol, J. S.; Kane, J. M.; Borcharding, D. R. *Tetrahedron* **2003**, *59*, 2953. (c) Laschat, S.; Dickner, T. *Synthesis* **2000**, 1781. (d) Mitchinson, A.; Nadin, A.; Ito, Y. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1* **2000**, 2862. (e) Bailey, P. D.; Millwood, P. A.; Smith, P. D. *Chem. Commun.* **1998**, 633.

<sup>3</sup> For recent examples, see: (a) Garnier, E. C.; Liebeskind, L. S. *J. Am. Chem. Soc.* **2008**, *130*, 7449. (b) Takahashi, M.; Micalizio, G. C. *J. Am. Chem. Soc.* **2007**, *129*, 7514. (c) Wurz, R. P.; Fu, G. C. *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, *127*, 12234. (d) Lemire, A.; Charette, A. B. *Org. Lett.* **2005**, *7*, 2747. For other recent stereoselective synthesis of substituted piperidines, see: (e) Hayashi, Y.; Gotoh, H.; Masui, R.; Ishikawa, H. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2008**, *47*, 4012. (f) Sarkar, N.; Banerjee, A.; Nelson, S. G. *J. Am. Chem. Soc.* **2008**, *130*, 9222. (g) Terada, M.; Machioka, K.; Sorimachi, K. *J. Am. Chem. Soc.* **2007**, *129*, 10336. (h) Legault, C.; Charette, A. B. *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, *127*, 8966. (i) Weston, M. H.; Nakajima, K.; Back, T. G. *J. Org. Chem.* **2008**, *73*, 4630. (j) Amat, M.; Pe' rez, M.; Minaglia, A. T.; Bosch, J. *J. Org. Chem.* **2008**, *73*, 6920. (k) Davis, F. A.; Xu, H.; Zhang, J. *J. Org. Chem.* **2007**, *72*, 2046.

As part of our research program directed toward the asymmetric synthesis of substituted piperidines,<sup>4</sup> we recently developed a three-step, multigram-scale stereoselective synthesis of enantiopure aza-bicyclo[2.2.2]octene **51**.<sup>5</sup> Recognizing the fixed antiperiplanar relationship between N–C( $\gamma$ ) and C( $\alpha$ )–C( $\beta$ ) bonds, we envisioned a Grob fragmentation<sup>6</sup> of the corresponding  $\gamma$ -amino halide **214**<sup>7,8</sup> as a precursor of 2,3-dihydropyridinium salt **B** (Scheme 1). The iminium could then be trapped by a nucleophile leading to 2,3,6-trisubstituted piperidines such as **217**. The stereoelectronic requirements for the frangomeric effect<sup>6</sup> during the fragmentation demand that the nitrogen lone pair be oriented antiperiplanar to the C( $\beta$ )–C( $\gamma$ ) and C( $\alpha$ )–I bonds. Since the former could be confirmed by NOE experiments,<sup>7</sup> we anticipated the freely rotating C( $\alpha$ )–C( $\beta$ ) bond to allow for proper alignment of orbitals in the hypothetical transition state **A**.<sup>9</sup>

We elected to use the Grignard salt reagent as a versatile family of carbon nucleophiles to trap the iminium. In addition, as **214** was found to be stable at room temperature and to slowly decompose when heated, we elected to perform the fragmentation using silver as halide scavenger. After surveying several silver sources, we were pleased to find that submitting iodide **214** to AgBF<sub>4</sub> followed by addition of MeMgBr at room temperature led to a good yield of the desired trisubstituted piperidines (**Table 4.1**, entry 7). As is often the case with the  $\alpha,\beta$ -unsaturated iminium, we anticipated regio- and

---

<sup>4</sup> (a) Larivée, A.; Charette, A. B. *Org. Lett.* **2006**, *8*, 3955, and references therein. (b) Charette, A. B.; Grenon, M.; Lemire, A.; Pourashraf, M.; Martel, J. *J. Am. Chem. Soc.* **2001**, *123*, 11829.

<sup>5</sup> (a) Barbe, G.; Charette, A. B. *J. Am. Chem. Soc.* **2008**, *130*, 13873. (b) Sales, M.; Charette, A. B. *Org. Lett.* **2005**, *7*, 5773.

<sup>6</sup> Grob, C. A. *Angew. Chem., Int. Ed.* **1969**, *8*, 535.

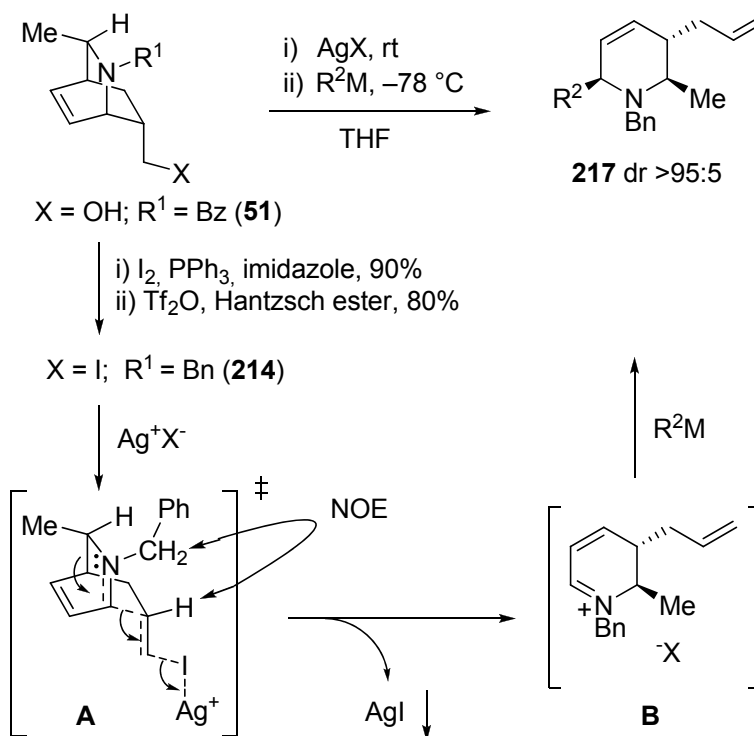
<sup>7</sup> See the Supporting Information for more details.

<sup>8</sup> For the chemoselective reduction of tertiary amides, see: Barbe, G.; Charette, A. B. *J. Am. Chem. Soc.* **2008**, *130*, 18.

<sup>9</sup> (a) Zimmerman, H. E.; Weinhold, F. *J. Am. Chem. Soc.* **1994**, *116*, 1579. (b) Deslongchamps, P. *Stereoelectronic Effects in Organic Chemistry*; Pergamon: Oxford, 1983. (c) Hoffmann, R. *Acc. Chem. Res.* **1971**, *4*, 1.

stereocontrol issues. Fortunately, the present conditions yielded the piperidine **217** as a single regio- and diastereomer favoring the 2,6-*cis* relationship (vide infra).

**Schéma 4.13.** Synthesis of **214** and Grob Fragmentation Strategy.



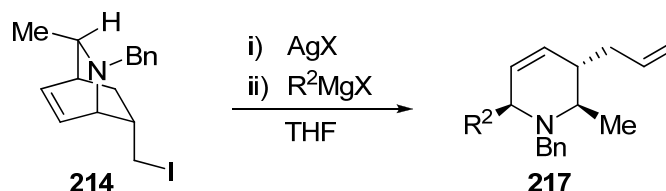
Further improvement of the reaction conditions was executed using AgClO<sub>4</sub> (entry 5), a less expensive and more easily handled silver source. After exhaustive optimization, we found that performing the fragmentation at room temperature and then adding the Grignard at -78 °C provided excellent yields of the corresponding 2,3,6-trisubstituted piperidines **217** with high regio- and diastereoselectivities (entry 13). To our knowledge, this represents the first example of a silver-induced fragmentation of  $\gamma$ -amino halides.<sup>10</sup> Moreover, this *pull-push* methodology is a unique and relevant way of applying Grob

<sup>10</sup> (a) For a recent thermal example, see: Hoffmann, H. M. R.; Frackenpohl, J. *Eur. J. Org. Chem.* **2004**, 4293.



fragmentation in synthesis and contrasts with the widely used anion-mediated fragmentations (*push–pull*).<sup>11</sup>

**Table 4.1.** Grob Fragmentation–Grignard Addition Optimization



Entry	AgX	equiv Ag/Mg	T (°C)	r.r. <sup>c</sup>	d.r. <sup>c</sup>	yield <sup>c</sup> (%)
1 <sup>a</sup>	Ag <sub>3</sub> PO <sub>4</sub>	2.5/5.0	rt			<5
2 <sup>a</sup>	Ag <sub>2</sub> SO <sub>4</sub>	2.5/5.0	rt			<5
3 <sup>a</sup>	Ag <sub>2</sub> CO <sub>3</sub>	2.5/5.0	rt			5
4 <sup>a</sup>	AgNO <sub>3</sub>	2.5/5.0	rt			7
5 <sup>a</sup>	AgClO <sub>4</sub>	2.5/5.0	rt	>95	>95	76
6 <sup>a</sup>	AgOTs	2.5/5.0	rt	>95	>95	81
7 <sup>a</sup>	AgBF <sub>4</sub>	2.5/5.0	rt	>95	>95	85
8 <sup>a</sup>	AgClO <sub>4</sub>	2.5/5.0	-20	>95	>95	>95
9 <sup>a</sup>	AgClO <sub>4</sub>	1.1/5.0	-20	>95	>95	>95
10 <sup>a</sup>	AgClO <sub>4</sub>	1.1/1.5	-20	>95	>95	>95
11 <sup>a</sup>	AgClO <sub>4</sub>	1.1/1.2	-20	>95	>95	94
12 <sup>b</sup>	AgClO <sub>4</sub>	1.1/1.5	-20	93	>95	>95
13 <sup>b</sup>	AgClO <sub>4</sub>	1.1/1.5	-78	>95	>95	93

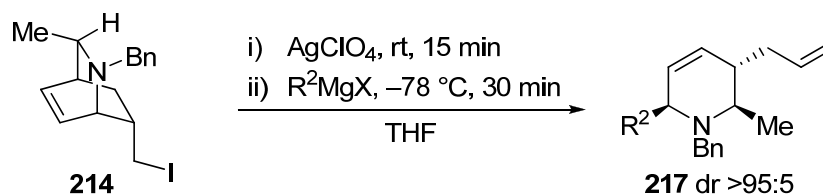
<sup>a</sup> MeMgBr was used as a nucleophile. <sup>b</sup> *n*-PrMgBr was used as a nucleophile. <sup>c</sup> Determined by <sup>1</sup>H NMR.

With our optimal conditions in hand, we evaluated the scope of the reaction. As shown in **Table 4.2**, sp<sup>3</sup> (entries 1–5), sp<sup>2</sup> (entries 6–8), and sp (entries 9 and 10) hybridized carbon nucleophiles react smoothly with the iminium intermediate producing piperidines **217** in good yields with excellent regio- and diastereoselectivity. Furthermore,

<sup>11</sup> Alkoxide: (a) Wharton, P. S. *J. Org. Chem.* **1961**, *26*, 4781. Boronate: (b) Marshall, J. A.; Bundy, G. L. *J. Am. Chem. Soc.* **1966**, *88*, 4291. Enolate: (c) Brown, J. M.; Cresp, T. M.; Mander, L. N. *J. Org. Chem.* **1977**, *42*, 3984. For recent synthetic applications, see: (d) Larionov, O. V.; Corey, E. J. *J. Am. Chem. Soc.* **2008**, *130*, 2954. (e) Maimoine, T. J.; Voica, A.; Baran, P. S. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2008**, *47*, 3054.

using  $\text{LiAlH}_4$  as a nucleophile afforded the corresponding 1,2,3,6-tetrahydropyridine in 74% yield as a single regioisomer.

**Table 4.2.** Synthesis of 2,3,6-Trisubstituted Piperidines<sup>a</sup>



entry	$\text{R}^1\text{MgX}$	product	isolated yield (%)
1	$\text{Me-MgBr}$	<b>217a</b>	88
2			86 <sup>b</sup>
3	<i>n</i> -PrMgCl	<b>217b</b>	88
4	<i>i</i> -PrMgCl	<b>217c</b>	55
5	AllylMgBr	<b>217d</b>	77
6	VinylMgBr	<b>217e</b>	75
7	IsoprenylMgBr	<b>217f</b>	78
8	PhMgBr	<b>217g</b>	82
9	2-FurylMgBr <sup>d</sup>	<b>217h</b>	88
10	1-pentynylMgBr	<b>217i</b>	69
11	TMS-C $\equiv$ CMgBr <sup>c</sup>	<b>217j</b>	74
12	$\text{LiAlH}_4$	<b>217k</b>	74

<sup>a</sup> All reactions performed on 100 mg of **214**. <sup>b</sup> Reaction performed on a 500 mg scale.

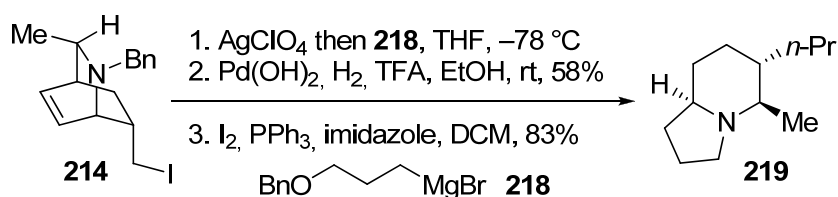
<sup>c</sup> Prepared from the terminal alkyne and EtMgBr. <sup>d</sup> Prepared from furan, *n*-BuLi, and  $\text{MgBr}_2\text{-Et}_2\text{O}$ .

The synthetic relevance of this methodology is exemplified in **Scheme 4.14**. A three-step sequence starting with our silver ion-induced fragmentation strategy with Grignard **218** followed by hydrogenation/hydrogenolysis and cyclization produced indolizidine **219** as a single stereoisomer.<sup>12</sup> It is also noteworthy that the absolute stereochemical information is completely retained throughout the course of the reaction.<sup>7,13</sup>

<sup>12</sup> Most amines in this paper have been purified using our recently reported, silica gel chromatography free procedures. See refs 7 and 8 for more details.

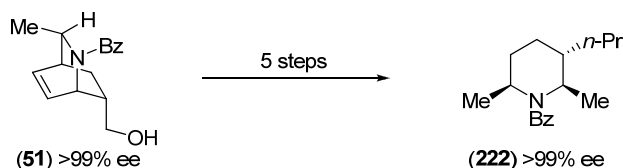
<sup>13</sup> Enantiomeric purity was determined by SFC using chiral stationary phases. See the Supporting Information for more details.

**Scheme 4.14.** Stereoselective Synthesis of Indolizidine



In order to gain mechanistic insights into the Grob fragmentation, we submitted the diastereoenriched iodide **220** to our reaction conditions (**Scheme 4.15**).<sup>7</sup> Complete transfer of stereochemical information was observed from the chiral iodide to the terminal alkene (**221**). This is suggestive of a concerted fragmentation mechanism related to transition state **A** (**Scheme 4.13**).<sup>14</sup> The 2,6-*cis* relationship of piperidines **217** can be rationalized by considering an axial attack of the Grignard reagent onto the iminium species **B**. The stereoelectronic requirements of such a process leads to two possible boat conformations **C** and **D** with the former being expected to be more stable by positioning both substituents pseudoequatorial (**Scheme 4.16**).

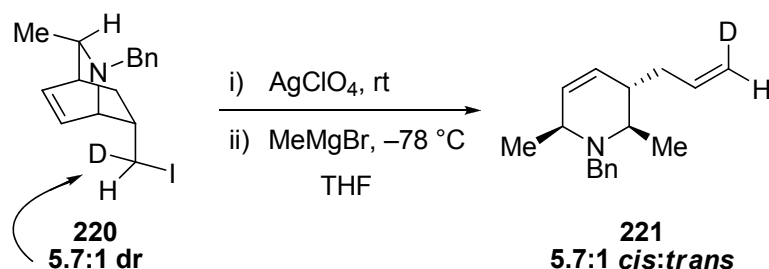
In conclusion, a new concerted silver ion-mediated Grob fragmentation process was described in which a 1,2-dihydropyridinium ion is formed and trapped in situ with Grignard reagents in a highly regio- and diastereoselective fashion. Using this methodology, 2,3,6-trisubstituted piperidines were synthesized in good yields and further derivatized to



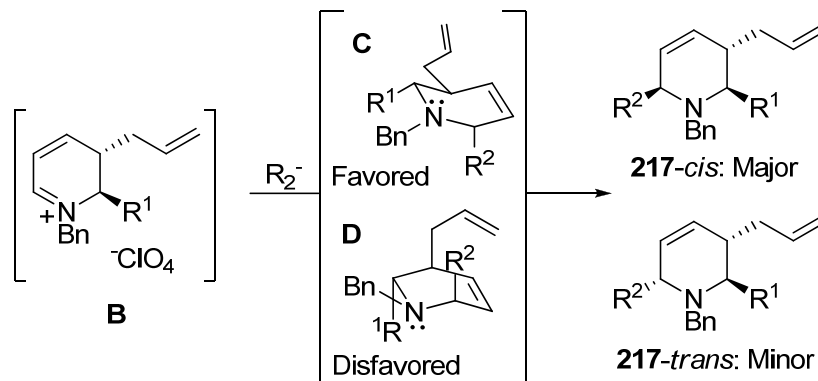
<sup>14</sup> At the present time, we cannot rule out the formation of a carbocation at C-R followed by a fragmentation that is faster than C-C bond rotation. However, we believe that the formation of a primary carbocation under these conditions is unlikely. For recent calculations, see: Alder, R. W.; Harvey, J. N.; Oakley, M. T. *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, *124*, 4960.

polysubstituted indolizidine. Efforts are directed at target-oriented synthesis of piperidine-containing natural products, and the results will be reported in due course.

**Scheme 4.15.** Mechanistic Insights.



**Scheme 4.16.** Postulate for the Origin of the Diastereoselectivity.



**Acknowledgment.** This work was supported by NSERC, Merck Frosst, Boehringer Ingelheim, the Canada Research Chair Program, the CFI, and the Université de Montréal. G.B. thanks NSERC and Boehringer Ingelheim for postgraduate fellowships.

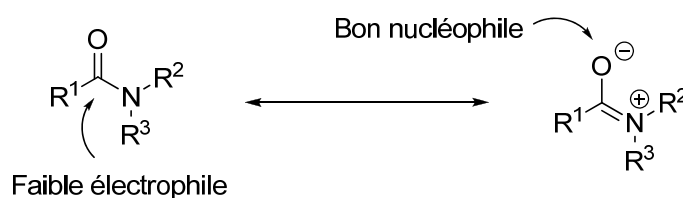
**Supporting Information Available:** Experimental details and spectroscopic data. This material is available free of charge via the Internet at <http://pubs.acs.org>.

## CHAPITRE 5.

### REDUCTION CHIMIOSELECTIVE D'AMIDES TERTIAIRES EN AMINES.

#### 5.1 Réduction d'amides en amines: Littérature

La réduction d'une amide en son amine correspondante est une réaction chimique qui a été non seulement grandement documentée, mais également largement utilisée en synthèse organique. Pour effectuer une telle transformation, les premiers réactifs généralement considérés par la plupart des chimistes de synthèse sont les hydrures de bore ou les hydrures d'aluminium. En effet, un grand nombre de ces types de réducteur se sont avérés très utiles, notamment  $\text{LiAlH}_4$ <sup>95</sup>,  $\text{LiAlH}(\text{OtBu})_3$ <sup>96</sup>,  $\text{AlH}_3$ <sup>97</sup>,  $\text{DIBAL-H}$ <sup>98</sup>,  $\text{Zn}(\text{BH}_4)_2$ <sup>99</sup>,  $\text{B}_2\text{H}_6$ <sup>100</sup>, 9-BBN<sup>101</sup> et  $\text{BH}_3\text{-BF}_3$ <sup>102</sup>. Toutefois, deux limites relativement contraignantes ont été associées à l'utilisation de ces différents réactifs. Tout d'abord, la fonction amide est un des groupements fonctionnels carbonylés les plus difficiles à réduire en chimie organique. En effet, la conjugaison de l'atome d'azote avec le carbonyle enrichit considérablement ce dernier, diminuant ainsi grandement son caractère électrophile pour l'attaque d'un hydrure (**Figure 5.1**). De ce fait, un problème évident de chimiosélectivité se présente lorsque des fonctions telles les ester, cétone, nitrile, époxyde, alcyne, alcène, etc. sont présentes sur la même molécule.



**Figure 5.1.** Propriétés électroniques de la fonction amide.

Ensuite, à la fin de la réaction, il en résulte un lien N-B ou N-Al relativement fort, ce qui peut rendre son hydrolyse difficile. Ainsi, la présence d'acide ou de base est souvent requise pour une hydrolyse efficace, allant même jusqu'à nécessiter le chauffage du milieu réactionnel. Ces conditions causent des problèmes lorsque la molécule contient des groupements fonctionnels sensibles. Bien sûr, il n'en demeure pas moins que ces réactifs

sont très efficaces lorsque les systèmes sont compatibles. Toutefois, une méthode permettant une meilleure chimiosélectivité et une purification plus aisée était toujours souhaitable au début de nos travaux pour l'application de cette réaction de réduction aux molécules poly-fonctionnalisées.

Afin de pallier à ces deux problèmes, plusieurs groupes de recherche ont évalué, au cours de la dernière décennie, l'utilisation des silanes comme source d'hydrure. La stratégie consistait à utiliser une quantité stoechiométrique d'hydrure de silane et une quantité catalytique d'un métal pouvant permettre l'activation de la fonction amide. Plus spécifiquement, les couples de réactifs suivant ont été rapportés dans la littérature:  $\text{RhCl}(\text{cod})_2(\text{PPh}_3)_4$  (1,25 mol%) /  $\text{Ph}_2\text{SiH}_2$  (4,0 equiv)<sup>103a</sup>;  $\text{RhCl}(\text{PPh}_3)_3$  (2,5 mol%) /  $\text{Ph}_2\text{SiH}_2$  (3,0 equiv)<sup>103a</sup>;  $\text{RhH}(\text{CO})(\text{PPh}_3)_3$  (0,1 mol%) /  $\text{Ph}_2\text{SiH}_2$  (2.1 equiv)<sup>103b</sup>; complexe de Ru / PMHS<sup>103c,d</sup>; complexes de Ru ou Os (1 mol%) /  $\text{Et}_3\text{SiH}$  (3-3.5 equiv)<sup>103e</sup>;  $\text{H}_2\text{PtCl}_6 \cdot 6\text{H}_2\text{O}$  (1 mol%) / PMHS<sup>103f</sup>;  $\text{MoO}_2\text{Cl}_2$  (10 mol%) /  $\text{PhSiH}_3$  (2 equiv)<sup>103g</sup>;  $\text{Cp}_2\text{TiF}_2$  ou  $\text{Cp}_2\text{TiMe}_2$  (10 mol%) /  $\text{PhMeSiH}_2$  (2 equiv)<sup>103h</sup>;  $\text{InBr}_3$  (5 mol%) /  $\text{Et}_3\text{SiH}$  (4 equiv)<sup>103i</sup>. Avec ces différents systèmes de réducteurs, la purification est beaucoup plus simple grâce à l'utilisation directe des méthodes de distillation ou de chromatographie. De plus, certaines de ces conditions ont été tolérées par des groupements fonctionnels tels les esters<sup>103b</sup>, époxydes<sup>103b</sup> et les alcènes di-<sup>103f</sup> ou trisubstitués<sup>103d,f</sup>. Toutefois, d'autres ont entraîné la réduction d'un ester<sup>103d</sup> ou encore ont causé l'isomérisation d'un alcène terminal (isomérisation)<sup>103f</sup>. Ainsi, malgré quelques avancées au niveau de la chimiosélectivité, le besoin d'une méthode encore plus efficace et générale persistait.

Une des stratégies les plus efficaces à ce jour en terme de chimiosélectivité résidait dans la transformation préalable de la fonction amide en une espèce iminium suivit par la réduction de cet intermédiaire très électrophile en amine. Par exemple, il a été démontré que la fonction amide pouvait être activée sous la forme d'un imidate par l'action du sel de Meerwein ( $\text{Et}_3\text{OBF}_4$ ), permettant ainsi la réduction de l'amide par le  $\text{NaBH}_4$ , considéré comme un réducteur peu réactif.<sup>104</sup> De la même façon, l'utilisation de l'oxychlorure de phosphore a permis la formation d'une espèce chloroiminium très électrophile favorisant l'action réductrice du  $\text{NaBH}_4$ .<sup>105</sup> L'avantage le plus marqué de ce type de système réducteur est la chimiosélectivité. En effet, en considérant les propriétés électroniques de la fonction amide (**Figure 5.1**), il est aisé de réaliser que la faible électrophilicité du carbonyle se

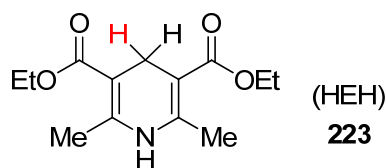
traduit par une grande nucléophilicité au niveau de l'oxygène de ce même carbonyle. En d'autres termes, si l'amide est un des groupements carbonylés les moins électrophiles en chimie organique, c'est également l'un des plus nucléophiles. De ce fait, le processus d'activation peut être très chimiosélectif par rapport à plusieurs fonctionnalités. De plus, l'utilisation d'un réducteur aussi doux que  $\text{NaBH}_4$  propage cette chimiosélectivité à travers tout le processus de réduction d'amides. Toutefois, cette sélectivité se bute encore une fois à l'incompatibilité du  $\text{NaBH}_4$  avec des fonctions telles que les cétones et les alcènes pauvres en électrons comme les énoates. De plus, l'utilisation d'hydrure de bore nous ramène à certains problèmes de purification tels que mentionnés plus haut.<sup>105</sup>

## 5.2 Élaboration de la stratégie.

Afin de repousser les limites imposées par les différents systèmes de réduction présents dans la littérature, nous avons donc débuté un projet prenant appui sur la dernière stratégie abordée. Dans un premier temps, nous avons évalué les différentes méthodes d'activation d'amides et notre choix final s'est avéré évident. En effet, notre groupe de recherche a été depuis plusieurs années impliqué dans la transformation de la fonction amide en dérivés d'acides carboxyliques divers (voir **Section 3.1.1**). Pour ce faire, une activation de la fonction amide est effectuée avec l'anhydride triflique et ce processus a été démontré par notre groupe comme étant très chimiosélectif.<sup>42</sup> De plus, contrairement aux autres méthodes d'activation, l'anhydride triflique permettait l'activation de la fonction amide en quelques minutes seulement à la température ambiante et ce processus n'était pas dépendant du substrat.<sup>106</sup> De ce fait, nous avons décidé d'élaborer une stratégie de réduction d'amides en utilisant l'anhydride triflique comme agent d'activation général.

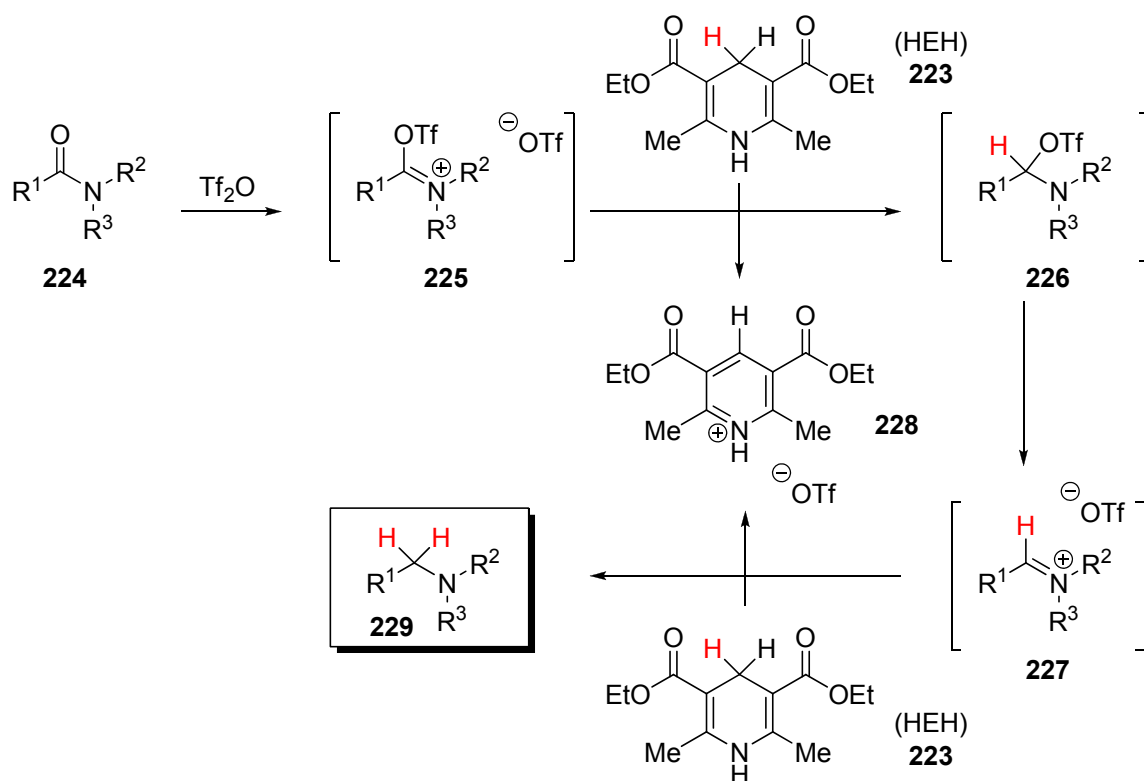
Dans un deuxième temps, étant donné la grande chimiosélectivité pouvant être atteinte par les méthodes d'activation d'amides, nous avons réalisé que le défi résidait en la détermination d'un réducteur très chimiosélectif et pouvant permettre une purification aisée. Ainsi, nous avons imposé les contraintes suivantes à notre réducteur: 1) Le réducteur ne devait pas être à base de bore ou d'aluminium pour des fins de purification et 2) devait

être inerte face à la fonction cétone en guise de standard pour une grande chimiosélectivité. Nous avons alors débuté une revue de la littérature à la recherche d'un réducteur satisfaisant ces contraintes. Très rapidement, la littérature récente nous a proposé l'ester de Hantzsch (HEH) **223** comme réducteur idéal.<sup>107</sup> En effet, le HEH est une 1,4-dihydroxyridine bien connu pour sa capacité à effectuer un transfert d'hydrogène et ainsi réduire différentes molécules organiques.<sup>108</sup> Heureusement, cette capacité restait grandement limitée à des groupements très électrophiles et en l'absence d'agent activant externe, la fonction cétone restait généralement inchangée en présence du HEH. Cette caractéristique importante et intéressante a été mise à profit dans un domaine en pleine expansion au cours des dernières années, c'est-à-dire l'organocatalyse.<sup>109</sup>



C'est donc avec ces pièces d'information importantes concernant la méthode d'activation envisagée et le réducteur optimal HEH que nous avons élaboré la stratégie présentée au **Schéma 5.1**. Tout d'abord, l'amide sera traité avec de l'anhydride triflique, résultant en la formation d'une espèce triflyliminium triflate (**225**) très électrophile. Ensuite, l'ajout d'au minimum deux équivalents de HEH (**223**) permettra les réductions successives de deux espèces iminiums (**225** et **227**) produisant ainsi l'amine désirée (**229**). Après une brève exploration expérimentale, cette stratégie s'est avérée très efficace pour la réduction chimiosélective des amides tertiaires et nous avons détaillé nos résultats dans une publication qui sera présentée à la **Section 5.4**. Mais tout d'abord, les deux prochaines sections permettront de documenter davantage ce réducteur HEH pour lequel un intérêt grandissant est perceptible dans la littérature.



**Schéma 5.1.** Stratégie pour la réduction d'amide.

### 5.3 Discussion sur l'ester de Hantzsch.

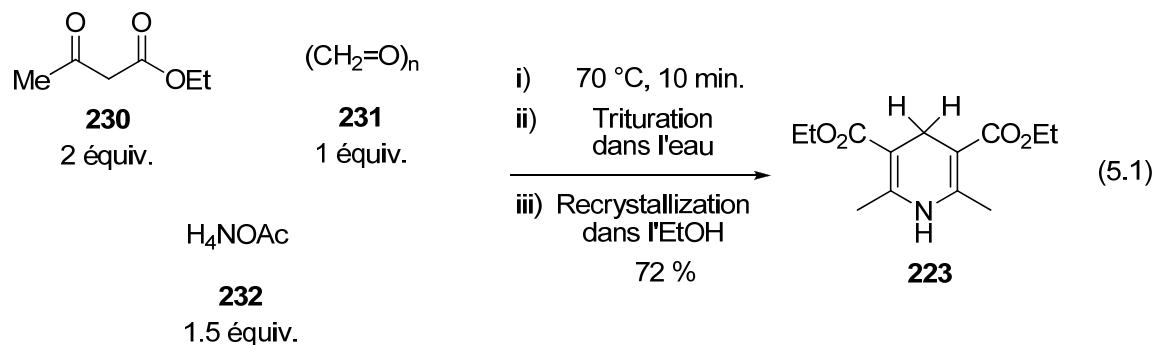
#### 5.3.1 Synthèse de l'ester de Hantzsch.

En considérant la stoechiométrie de la réaction de réduction d'amides selon la stratégie proposée, un minimum de deux équivalents de HEH est nécessaire à la complétion de la réaction. Ainsi, plus d'un gramme du réducteur est requis pour la réduction de seulement deux mmol d'une amide. De plus, malgré le fait que le HEH est commercialement disponible, il est très dispendieux. Par exemple, la compagnie Aldrich (2009) vendait le HEH en quantité unique d'un gramme pour la somme de 71.00\$. De ce fait, il était impératif avant même de débiter notre étude d'évaluer la disponibilité de HEH

par une voie synthétique. Dans la littérature, il existe plusieurs variantes de la même stratégie pour effectuer la synthèse de HEH. Pour des raisons expérimentales et de rendement, notre choix s'est arrêté sur une méthode récente n'utilisant pas de solvant.<sup>110</sup> Plus spécifiquement, les chercheurs ont effectuée la synthèse de HEH en chauffant à 80 °C un mélange de paraformaldehyde **230** (1 mmol), d'acétylacétate d'éthyle **231** (2 mmol) et d'acétate d'ammonium **232** (1,5 mmol) pour une période de 45 minutes. Par la suite, le produit a été isolé par une séquence de précipitation avec de l'eau froide, filtration, dissolution dans un solvant organique et séchage avec du sulfate de sodium. Avec cette méthode très peu dispendieuse, un rendement de 87 % a pu être obtenu et ces conditions ont pu être appliquées à un large spectre d'aldéhydes.

Nous avons donc envisagé d'utiliser cette méthode sans solvant pour la synthèse à plus grande échelle de HEH. Nous avons donc directement augmenté l'échelle de la publication, c'est-à-dire 1 mmol de paraformaldehyde, à 250 mmol et nous avons appliqué exactement les mêmes conditions. Afin de minimiser le contact entre le milieu réactionnel et l'air, un système sous atmosphère inerte a été employé. Après seulement 10 minutes de réaction à 80 °C, un sifflement provenant du ballon de réaction s'est fait entendre suivi rapidement par l'éjection du septum et la sorti de la majeure partie du contenu réactionnel. À notre grande surprise, le solide jaune recouvrant entièrement notre hotte de travail s'est avéré être le HEH par RMN. De ce fait, nous avons conclu que la méthode était efficace pour fournir le HEH en grande quantité mais que, de toute évidence, le protocole opératoire devait être révisé.

Après quelques essais, nous avons donc élaboré une procédure expérimentale efficace, sécuritaire et reproductible et les détails se retrouvent dans la partie expérimentale liée à notre publication. Mentionnons seulement ici que notre procédure a permis la synthèse répétée de plus d'une quarantaine grammes de HEH d'une grande qualité. Notons également que le HEH solide est resté stable sur la paille pour plusieurs mois sans décomposition notable (Équation 5.1).

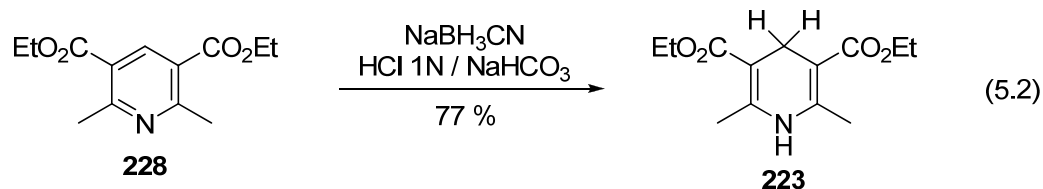


### 5.3.2 Régénération de l'ester de Hantzsch.

En considérant la séquence réactionnelle pour la réduction d'amides présentée au **Schéma 5.1** et la stoechiométrie de la réaction, un problème d'économie d'atomes a pu se présenter au lecteur en ce qui a trait à l'utilisation de HEH comme réducteur. Ceci est également amplifié par les conditions optimales requérant 2,50 équivalents du réducteur. Ainsi, la question se posait à savoir si la pyridine correspondante au HEH, et dont deux équivalents étaient produits au cours de la réaction, pourrait être reconverti en HEH. En fait, la question avait déjà été posée et était la suivante.

À ce jour, une seule méthode existe dans la littérature permettant la formation exclusive, à partir de la pyridine de Hantzsch (**228**), de la 1,4-dihydropyridine (HEH) par rapport à son isomère 1,2-dihydropyridine.<sup>111</sup> En fait, cette formation exclusive de la 1,4-dihydropyridine est très importante pour deux raisons. Premièrement, les deux isomères sont très difficiles à séparer l'un de l'autre. Deuxièmement, l'isomère 1,2-dihydropyridine est complètement inactif en tant qu'agent de transfert d'hydrogène (**Section 5.3.3**). Alors, telles que montrées à l'Équation 5.2, ces conditions uniques pour la régénération de HEH impliquaient l'utilisation de NaBH<sub>3</sub>CN comme réducteur stoechiométrique et produisaient le HEH dans un rendement de 77 %. Lorsque l'on compare le rendement de la dernière réaction et le coût de NaBH<sub>3</sub>CN avec le faible coût et la facilité d'accès de HEH à grande

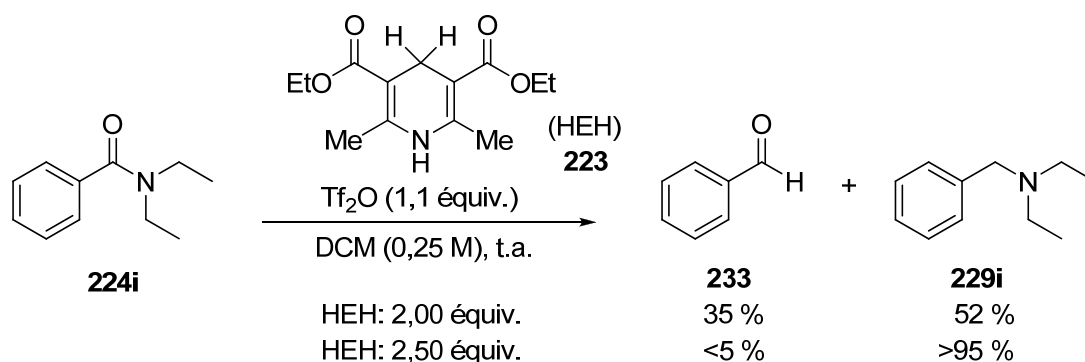
échelle, l'on en conclut que la régénération de HEH à partir de sa pyridine correspondante n'est pas actuellement un processus viable.



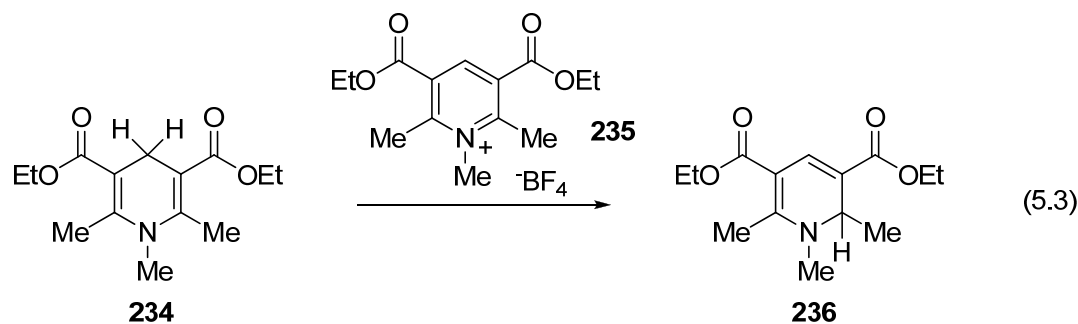
### 5.3.3 Processus de décomposition de l'ester de Hantzsch.

Pour terminer cette section, une mention concernant l'excès de HEH nécessaire à la complétion de la réduction est de mise. En effet, tel que démontré au **Schéma 5.2**, bien que l'addition d'une quantité stoechiométrique de HEH (2 équivalents) ait permis une consommation complète du benzamide de diéthyle, la benzaldéhyde a été produite avec 35 % de rendement par RMN alors que l'amine désirée a été obtenue à 52 %. En ajoutant 2,50 équivalents de HEH, aucune trace de l'aldéhyde n'a toutefois pu être observée et un excellent rendement RMN a été obtenu pour l'amine tertiaire.

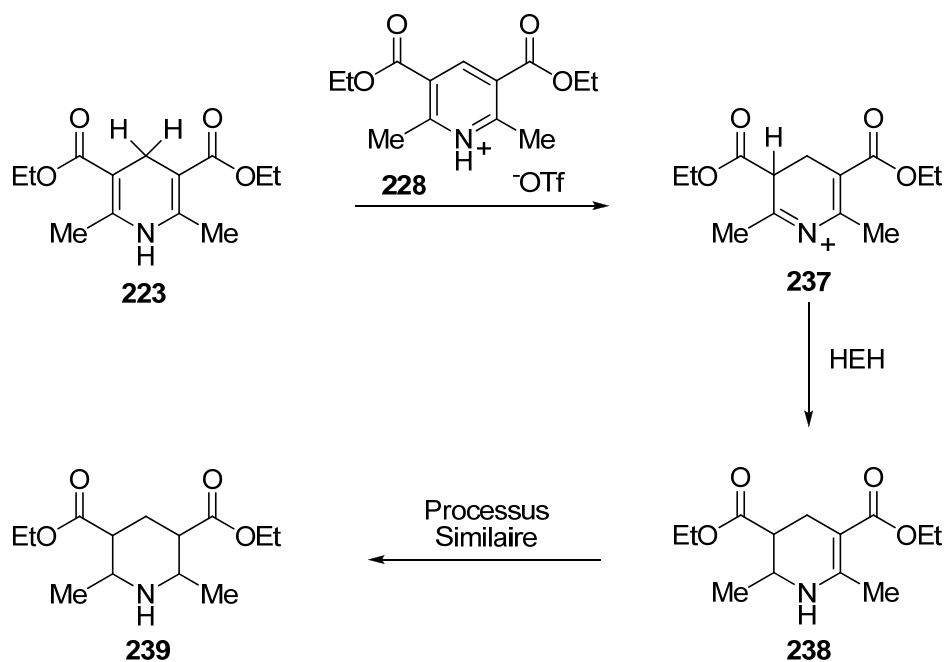
**Schéma 5.2.** Optimisation de la quantité de HEH.



Le besoin de cet excès de HEH peut être expliqué de deux façons. Tout d'abord, il a été démontré que le sel de pyridinium **235** était capable de catalyser un transfert d'hydrogène entre le *N*-Me-HEH **234** et la 1,2-dihydropyridine correspondante **236** (Équation 5.3).<sup>112</sup> Étant donné que cette dernière est complètement inactive pour le transfert d'hydrogène, la réaction était ainsi cinétiquement déplacée vers la formation de la 1,2-dihydropyridine **236**. De la même façon, il nous était possible d'imaginer qu'étant donné la formation du sel de pyridinium **228** dans nos conditions de réaction, ce dernier serait capable de catalyser le transfert d'hydrogène du HEH vers la formation de la 1,2-dihydropyridine inactive correspondante. De plus, étant donné la concentration toujours croissante de ce sel de pyridinium **228** en solution avec l'avancement de la réaction, ce processus d'inactivation du HEH (**223**) devrait être de plus en plus rapide avec l'avancement de la réaction de réduction.



Ensuite, en s'inspirant fortement de l'étude précédente de Kellogg, il était possible de proposer que le sel de pyridinium **228** ( $pK_a < 7$ ), présent en solution au cours de la réaction, pourrait être en mesure de protoner le HEH.<sup>112</sup> Ceci produirait une espèce iminium qui pourrait être à son tour réduite par le HEH en tétrahydropyridine **238**. Ce mécanisme pourrait également se produire une seconde fois pour donner la pipéridine correspondante **239** (Schéma 5.4). Dans ce cas-ci, un mélange complexe de diastéréoisomères serait attendu.

**Schéma 5.3.** Mécanisme de décomposition de HEH.

Étant donné la complexité et la similitude des différents composés de décomposition de HEH mentionnés ci-haut et la difficulté à les séparer, une étude approfondie de la nature de ces composés s'est avérée très difficile. Toutefois, quelques indices ont pointé en faveur de ces hypothèses. D'une part, une analyse par spectroscopie de masse à la fin de la réaction a montré la présence des masses HEH(-2), HEH(+2) et HEH(+4), représentant respectivement la pyridine, la tétrahydropyridine et la piperidine du **Schéma 5.3**. De plus, une analyse <sup>1</sup>H RMN du brut de la réaction a révélé la présence de plusieurs doublets dans la région des méthyles (entre 0,80 et 1,20 ppm) en plus d'un multiplet autour de 4,4 ppm, déplacement à plus bas champ que les ester de HEH. Ceci devait être attendu avec la production des produits de décomposition présentés à l'Équation 5.3 et au **Schéma 5.3**.

Mentionons en terminant que tout notre raisonnement pour expliquer la décomposition de HEH dans notre milieu réactionnel réside dans la présence de protons acide dans la réaction. Ainsi, une multitude de bases ont été ajoutées au milieu réactionnel afin de limiter ces processus de décomposition et ainsi diminuer la quantité de HEH utilisé. Toutefois, l'incompatibilité de plusieurs bases avec les iminiums générés par activation de

la fonction amide en plus de l'insolubilité des bases inorganiques dans le dichlorométhane a grandement limité les possibilités de cette stratégie.

## 5.4 Abstract

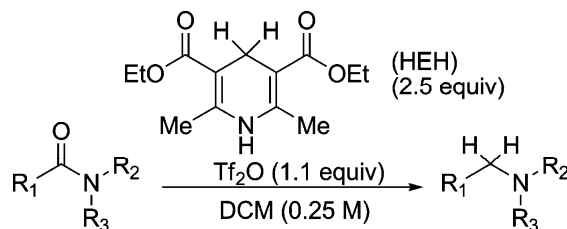
## Article publié

## Highly Chemoselective Metal-Free Reduction of Tertiary Amides

Guillaume Barbe et André Charette\*

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

\* Corresponding author. Tel: 514-343-2432. Fax: 514-343-5900



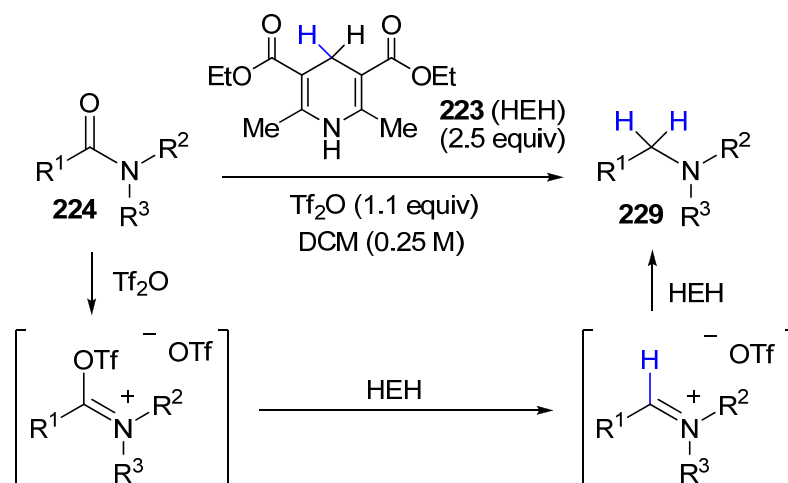
**Abstract.** This communication describes the chemoselective metal-free reduction of tertiary amides to the corresponding amines. Hantzsch ester is used as a mild reducing agent for the reduction of trifluoromethanesulfonic anhydride activated amides providing the tertiary amines with high functional group tolerance.

Reproduced with permission from Barbe, G.; Charette, A. B. *Journal of the American Chemical Society* **2008**, *130*, 18-19. Copyright 2008, American Chemical Society



## 5.4 Article

The reduction of amides to amines is a well-documented process for which a large number of reaction conditions have been reported in the literature. They include the use of highly reactive reagents such as aluminum and boron hydrides as the most frequently encountered hydrogen sources.<sup>1</sup> These methods are usually high yielding and have been efficiently applied to the synthesis of a wide array of biologically active alkaloids. However, the low functional-group tolerance and tedious purification procedures often associated with such reaction conditions still represent a major drawback.



Over the past decade, silanes have emerged as an alternative hydrogen source in the transition-metal-catalyzed reduction of amides. For example, Rh,<sup>2a,b</sup> Ru,<sup>2c,d</sup> Pt,<sup>2e</sup> Mo,<sup>2f</sup> and

<sup>1</sup> Seyden-Penne, J. *Reductions by the Alumino and Borohydrides in Organic Synthesis*, 2nd ed.; Wiley: New York, 1997.

<sup>2</sup> (a) Ohta, T.; Kamiya, M.; Nobutomo, M.; Kusui, K.; Furukawa, I. *Bull. Chem. Soc. Jpn* **2005**, *78*, 1856-1861. (b) Kuwano, R.; Takahashi, M.; Ito, Y. *Tetrahedron Lett.* **1998**, *39*, 1017-1020. (c) Motoyama, Y.; Mitsui, K.; Ishida, T.; Nagashima, H. *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, *127*, 13150-13151. (d) Igarashi, M.; Fuchikami, T. *Tetrahedron Lett.* **2001**, *42*, 1945-1947. (e) Hanada, S.; Motoyama, Y.; Nagashima, H. *Tetrahedron Lett.* **2006**, *47*, 6173-

Ti<sup>2g</sup> complexes have been shown to exhibit catalytic activity in the hydrosilylation of carboxamides. Although improvements in terms of byproduct removal have been described, the high costs associated with catalysts and/or silane reagents along with the moderate chemoselectivity observed in most of these reduction reactions still impaired their generality. Herein, we describe a highly chemoselective metal-free reduction process for the reduction of tertiary amides.

We previously reported that amides can be selectively transformed into a variety of carboxylic acid derivatives<sup>3a</sup> and chiral piperidines<sup>3b</sup> via an electrophilic activation with trifluoromethanesulfonic anhydride (Tf<sub>2</sub>O) in the presence of pyridine and a suitable nucleophile. More recently, Movassaghi reported the synthesis of polysubstituted pyridines and pyrimidines from amides using Tf<sub>2</sub>O and 2-chloropyridine as activating agents and alkynes/alkenes or nitriles as respective nucleophiles.<sup>4</sup> In an effort to find mild and chemoselective reaction conditions for the reduction of carboxamides, we hypothesized that treating an amide with Tf<sub>2</sub>O would generate a highly electrophilic iminium derivative that could subsequently be reduced to the corresponding amine using a mild reducing agent.

Over the past century, 1,4-dihydropyridines have been widely studied as hydrogen transfer agents for the reduction of unsaturated organic compounds.<sup>5</sup> More specifically, the Hantzsch ester (HEH) has been shown to reduce a wide variety of ketiminium and

---

6177. (f) Fernandes, A. C.; Romao, C. C. *J. Mol. Catal. A* **2007**, 272, 60-63. (g) Selvakumar, K.; Rangareddy, K.; Harrod, J. F. *Can. J. Chem.* **2004**, 82, 1244-1248.

<sup>3</sup> (a) Charette, A. B.; Grenon, M. *Can. J. Chem.* **2001**, 79, 1694-1703 and references therein. (b) Charette, A. B.; Grenon, M.; Lemire, A.; Pourashraf, M.; Martel, J. *J. Am. Chem. Soc.* **2001**, 123, 11829-11830.

<sup>4</sup> (a) Movassaghi, M.; Hill, M. D.; Ahmad, O. K. *J. Am. Chem. Soc.* **2007**, 129, 10096-10097. (b) Movassaghi, M.; Hill, M. D. *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, 128, 14254. (c) Movassaghi, M.; Hill, M. D. *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, 128, 4592.

<sup>5</sup> (a) Lavilla, R. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1* **2002**, 1141-1156. (b) Stout, D. M. *Chem. Rev.* **1982**, 82, 223-243. (c) Eisner, U.; Kuthan, J. *Chem. Rev.* **1972**, 72, 1-42.

aluminum species even at low temperature. This has recently found clever applications in organocatalytic enantioselective hydrogen transfer reactions.<sup>6</sup>

After surveying the reaction conditions, we were pleased to find that submitting *N,N*-dibenzylbenzamide to triflic anhydride<sup>7</sup> and HEH<sup>8,9</sup> in DCM<sup>10</sup> at room temperature led to the formation of tribenzylamine in 70% isolated yield after 1 h (**Table 5.1**, entries 1 and 2).<sup>9</sup> We then investigated the electronic and steric effects of the reaction. By substituting the benzamide with electron-withdrawing (entry 3) and -donating (entry 4) groups at the *para* position of the benzoyl moiety, similar yields could be obtained. Moreover, *N*-aryl- (entries 5–8) and *N*-allylbenzamides (entry 9) were also found to be reduced under these conditions, albeit in slightly lower yields. Interestingly, these classes of substrates are known to produce considerable amounts of the corresponding primary alcohols and

---

<sup>6</sup> (a) Yang, J. W.; Hechavarria Fonseca, M. T.; Vignola, N.; List, B. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2005**, *44*, 108-110. (b) Ouellet, S. G.; Tuttle, J. B.; MacMillan, D. W. C. *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, *127*, 32-33. (c) Mayer, S.; List, B. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2006**, *45*, 4193-4195. (d) Tuttle, J. B.; Ouellet, S. G.; MacMillan, D. W. C. *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, *128*, 12662-12663. (e) Martin, N. J. A.; List, B. *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, *128*, 13368-13369. (f) Rueping, M.; Sugiono, E.; Azap, C.; Theissmann, T.; Bolte, M. *Org. Lett.* **2005**, *7*, 3781-3783. (g) Hoffmann, S.; Seayad, A. M.; List, B. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2005**, *44*, 7424-7427. (h) Storer, R. I.; Carrera, D. E.; Ni, Y.; MacMillan, D. W. C. *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, *128*, 84-86. (i) Hoffmann, S.; Nicoletti, N.; List, B. *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, *128*, 13074-13075. (j) Rueping, M.; Antonchick, A. P.; Theissmann, T. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2006**, *45*, 3683-3686. (k) Rueping, M.; Antonchick, A. P.; Theissmann, T. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2006**, *45*, 6751-6755.

<sup>7</sup> Unlike other reagents that were screened (e.g., POCl<sub>3</sub>, (COCl)<sub>2</sub>, Et<sub>3</sub><sup>+</sup>OBF<sub>4</sub><sup>-</sup>), Tf<sub>2</sub>O reacts rapidly (<5 min) and is not substrate-dependent.

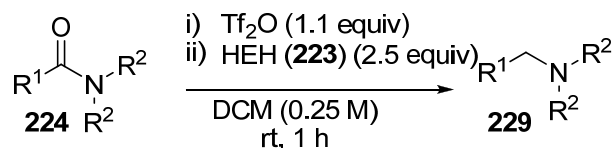
<sup>8</sup> A small excess is necessary due to some HEH decomposition in the reaction conditions: (a) van Bergen, T. J.; Mulder, T.; Kellogg, R. M. *J. Am. Chem. Soc.* **1976**, *98*, 1960-1962. (b) van Bergen, T. J.; Kellogg, R. M. *J. Am. Chem. Soc.* **1976**, *98*, 1962-1964.

<sup>9</sup> See Supporting Information for more details.

<sup>10</sup> Other solvents such as MTBE, Et<sub>2</sub>O, THF, or toluene led to low conversion due to low solubility of the iminium triflate and HEH.

secondary amines when reduced with  $\text{LiAlH}_4$ .<sup>11</sup> However, under our reaction conditions, the sequestration of the oxygen atom by the electrophilic triflyl moiety completely prevented the formation of such byproducts.

**Table 5.1.** Metal-free Reduction of Tertiary Amides.<sup>a</sup>



Entry	Amide	Product	Yield (%)
1		<b>229a (X=H)</b>	70
2		<b>229a (X=H)</b>	68 <sup>b</sup>
3		<b>229b (X=Cl)</b>	73
4		<b>229c (X=OMe)</b>	72
5		<b>229d (X=H)</b>	48
6		<b>229d (X=H)</b>	46 <sup>b</sup>
7		<b>229e (X=OMe)</b>	50
8		<b>229f</b>	53
9		<b>229g (R=Allyl)</b>	81 <sup>c</sup>
10		<b>229h (R=-(CH2)5-)</b>	86 <sup>c</sup>
11		<b>229i (R=Et)</b>	71 <sup>c</sup>
12		<b>229j (R=(CH2)2-Ph)</b>	62
13		<b>229k (R=t-Bu)</b>	18
14		<b>229l</b>	<5

<sup>a</sup> All reactions performed on 1 mmol of amide. <sup>b</sup> Reaction performed on 1 g scale. <sup>c</sup> No column purification required.

It is noteworthy that the reaction can also be performed on 1 g scale without affecting the yield (entries 2 and 6). As shown in entries 10 and 11, amides bearing

<sup>11</sup> Akamatsu, H.; Kusumoto, S.; Fukase, K. *Tetrahedron Lett.* **2002**, *43*, 8867-8869 and references therein.

aliphatic substituents on either the nitrogen or the carbonyl unit were also found to be suitable substrates for the reaction. However, increasing the steric demand on either side of the amide moiety drastically impairs the reduction step (entries 13 and 14).

We evaluated the chemoselectivity of the reduction process by grafting different functionalities on *N*-benzoylpiperidine (**Table 5.2**). By positioning these functionalities at the 4-position of the piperidine moiety, we minimized both the steric and electronic influence of the functional group on the reaction. We were delighted to find that, under our reaction conditions, a ketone (entry 1), esters (entries 2–4), an  $\alpha,\beta$ -unsaturated ester (entry 4), a nitrile (entry 5), an epoxide (entry 6), an alkyne (entry 7), and ethers (entries 5–7) were all tolerated, providing the corresponding amines in moderate to excellent yields. It should be noted that, in all of these cases, none of the reduced functionalities could be observed, thereby demonstrating the high chemoselectivity of the reduction process.

A demonstration of the synthetic potential is shown in **Scheme 5.4**. Donepezil (**241**), an acetylcholine esterase inhibitor used for the management of Alzheimer's disease, was marketed in the U.S. as Aricept (donepezil hydrochloride) in 1996.<sup>12</sup> It was originally synthesized from **240** via a debenzoylation/benzoylation sequence.<sup>13</sup> This two-step process can now be reduced to a single step of amide reduction, providing donepezil (**241**) in 49% yield without the necessity of a flash chromatography. It is also noteworthy that the presence of the amide functionality results in crystalline material for all of the donepezil synthetic intermediates.

In conclusion, a highly chemoselective metal-free reduction of tertiary amides has been developed. As was demonstrated in the chemoselective synthesis of donepezil, we believe this could find great interest in the synthesis of highly functionalized molecules and especially in the synthesis of natural products. Efforts are actually directed toward the

---

<sup>12</sup> (a) Roberson, E. D.; Mucke, L. *Science* **2006**, 781-784. (b) Melnikova, I. *Nat. Rev. Drug Discov* **2007**, 6, 341-342.

<sup>13</sup> Sugimoto, H.; Iimura, Y.; Yamanishi, Y.; Yamatsu, K. *J. Med. Chem.* **1995**, 38, 4821-4829.

extension of this methodology to secondary amides, and the results will be reported in due course.

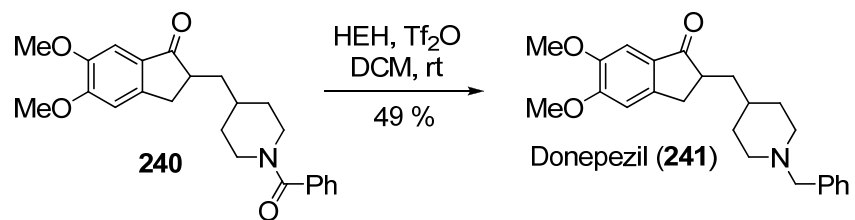
**Table 5.2.** Reduction of functionalized amides.<sup>a</sup>

$$\text{R}^1\text{-C(=O)-N(R}^2\text{)}_2 \xrightarrow[\text{rt, 1 h}]{\text{DCM (0.25 M), i) Tf}_2\text{O (1.1 equiv), ii) HEH (3) (2.5 equiv)}} \text{R}^1\text{-CH}_2\text{-N(R}^2\text{)}_2$$

Entry	Amide	Product	Yield <sup>b</sup> (%)
1		<b>229m</b>	86
2		<b>229n</b>	81
3		<b>229o</b>	82
4		<b>229p</b>	78
5		<b>229q</b>	91
6		<b>229r</b>	65
7		<b>229s</b>	75

<sup>a</sup> All reactions performed on 1 mmol of amide. <sup>b</sup> No column purification required.

**Acknowledgment.** This work was supported by NSERC (Canada), the Canada Research Chairs Program, the Canadian Foundation for Innovation, and the Université de Montréal. G.B. thanks NSERC (ES D) and Boehringer Ingelheim (Canada) Ltd. for postgraduate fellowships.

**Scheme 5.4.** Chemoselective Synthesis of Donepezil

**Supporting Information Available:** Experimental details and spectroscopic data (PDF). This material is available free of charge via the internet at <http://pubs.acs.org>.

## CHAPITRE 6.

### SYNTHESES STEREOSELECTIVES D'INDOLIZIDINES ET DE QUINOLIZIDINES VIA ACTIVATION INTRAMOLECULAIRE DE PYRIDINES ET DEAROMATISATION ASYMETRIQUE.

#### 6.1 Évaluation électronique et orbitalaire de la pyridine.

##### 6.1.1 Équation de Klopman-Salem.

L'addition de nucléophiles carbonés sur le noyau pyridine est une réaction qui a été abondamment étudiée au cours du 20<sup>e</sup> siècle. En particulier, l'addition d'alkyles et aryles lithium ainsi que de réactifs de Grignard ont fait l'objet de plusieurs dizaines de publications.<sup>113</sup> Ce type de transformation sera discuté abondamment dans ce chapitre et afin de bien saisir les enjeux lui étant reliés, voyons d'abord brièvement les aspects électroniques et orbitalaires du noyau pyridine.

Afin de discuter d'un large spectre de réactions chimiques retrouvées en chimie organique, il est souvent de mise d'utiliser l'équation de Klopman<sup>114</sup> et Salem<sup>115</sup> (Équation 6.1). Sans vouloir entrer dans les détails de son élaboration et de ses composantes, disons seulement ici que cette équation a permis une quantification des facteurs électroniques et orbitalaires impliqués dans certaines transformations chimiques. Pour notre discussion, une simple analyse qualitative de cette équation sera toutefois suffisante à la compréhension du système pyridine.

Tout d'abord, le premier terme de l'équation, généralement très petit, est un terme répulsif qui prend compte de l'interaction entre les nuages électroniques de deux réactifs lors de leurs approches avant la formation du lien chimique. Ensuite, le deuxième terme est attractif et tient compte des charges partielles respectives des deux réactifs qui s'attireront selon la loi de Coulomb lors de leur approche. Ce terme est également nommé le terme Coulombique. Enfin, le dernier terme, nommé terme orbitalaire, tient compte de



l'interaction entre les orbitales moléculaires frontières des deux réactifs.<sup>78</sup> Bien sûr, lorsque les orbitales et les charges impliquées dans la réaction sont localisées sur un seul atome au niveau des deux réactifs, les 2<sup>e</sup> et 3<sup>e</sup> termes vont généralement se combiner favorablement pour expliquer la réactivité des sites en question. Toutefois, il n'en est pas tout le temps ainsi lorsque les électrons impliqués dans la réaction peuvent être délocalisés sur plusieurs atomes. Ceci peut en effet mener à plusieurs sites électrophiles (ou nucléophiles) dont les valeurs électrostatiques et orbitales peuvent ne pas être optimales aux mêmes endroits. Comme il sera vu plus loin, ceci est le cas de la pyridine.

$$\Delta E = -\sum_{ab} (q_a + q_b) \beta_{ab} S_{ab} + \sum_{k < l} \frac{Q_k Q_l}{\epsilon R_{kl}} + \sum_r^{\text{occ.}} \sum_s^{\text{inocc.}} - \sum_s^{\text{occ.}} \sum_r^{\text{inocc.}} \frac{2 \left( \sum_{ab} c_{ra} c_{sb} \beta_{ab} \right)}{E_r - E_s} \quad (6.1)$$

↓

1<sup>er</sup> Terme  
(Terme Répulsif)

↓

2<sup>e</sup> Terme  
(Terme Coulombique)

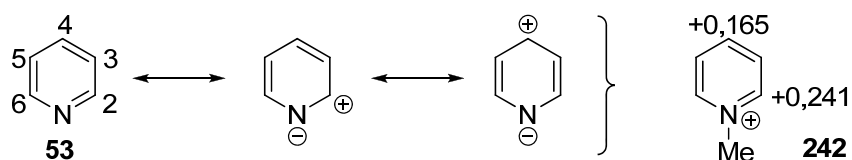
↓

3<sup>e</sup> Terme  
(Terme Orbitaire)

$q_a$ et $q_b$	sont la population d'électrons dans les orbitales $a$ et $b$
$\beta$ et $S$	sont les intégrales de résonance et de recouvrement des orbitales $a$ et $b$
$Q_k$ et $Q_l$	sont les charges totales des atomes $k$ et $l$
$\epsilon$	est la constante diélectrique locale
$R_{kl}$	est la distance entre les atomes $k$ et $l$
$c_{ra}$	est le coefficient orbitalaire atomique $a$ dans l'orbitale moléculaire $r$ , où $r$ et $s$ sont les orbitales moléculaires respectifs des deux molécules
$E_r$	est l'énergie de l'orbitale moléculaire $r$

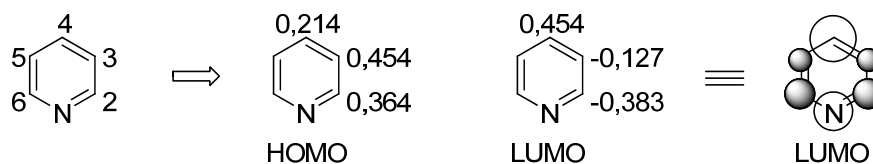
Les **Figure 6.1** et **Figure 6.2** montrent les valeurs électroniques et orbitales, respectivement, associées à la pyridine et aux sels de pyridinium correspondants.<sup>78a</sup> D'une part, une simple analyse des structures limites de résonance de la pyridine permettant l'optimisation du caractère électronégatif de l'atome d'azote montre les sites de plus faibles densités électroniques (**Figure 6.1**). Ces sites sont aux positions 2 et 6 par symétrie ainsi qu'à la position 4 de la pyridine. Bien sûr, d'un point de vue électrostatique, et tel que démontré par l'équation de Coulomb, la distance est un facteur important et il est ainsi attendu que les positions 2 et 6 possèdent des charges partielles positives plus grandes que

la position 4. Ceci est effectivement le cas et démontré par les valeurs calculées sur le sel de pyridinium **242**. De ce fait, d'un point de vue purement électrostatique, les positions 2 et 6 de la pyridine sont les positions les plus électrophiles.



**Figure 6.1.** Distribution de charge de la pyridine.

Comme il est illustré à la **Figure 6.2**, un calcul des lobes au niveau des orbitales moléculaires frontières positionne également les gros lobes de la LUMO de la pyridine aux positions 2 (6) et 4. Or maintenant, le plus gros lobe n'est pas à la position 2 (-0,383) mais bien à la position 4 (0,454) de la pyridine. Ainsi, d'un point de vue purement orbitalaire, la position 4 est le site le plus électrophile de la pyridine.



**Figure 6.2.** Orbitales moléculaires frontières de la pyridine.

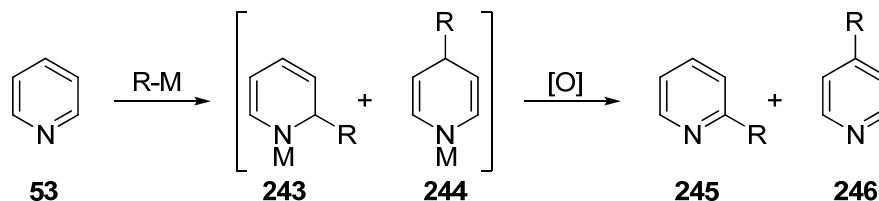
Revenons donc à l'équation de Klopman-Salem. Nous avons vu que la réactivité de la pyridine, entre autre, est contrôlée par les facteurs électroniques et orbitaires. De plus, dans un contexte d'addition nucléophile sur le noyau pyridine, la position la plus électrostatiquement électrophile est la 2 (6) alors que la position la plus orbitalairement électrophile est la position 4. Ceci implique donc un conflit évident entre les positions pour l'addition d'un nucléophile sur le noyau pyridine. En fait, en considérant le principe des acides-bases durs-mous (HSAB), nous serions en mesure de nous attendre à ce que les nucléophiles durs attaquent à la position 2 alors que les nucléophiles mous attaquent à la

position 4.<sup>47</sup> Comme nous le verrons dans les prochaines sections, ceci est effectivement le cas. Malheureusement, on observe souvent des ratios de régioisomères synthétiquement. Malgré tout, l'importance synthétique des dihydropyridines résultantes en chimie organique est telle que ce problème a été, au cours des dernières décennies, étudié par plusieurs groupes de recherche dans le monde.<sup>116</sup>

## 6.2 Déaromatisation de la pyridine: Développement d'une réaction de type Reissert.

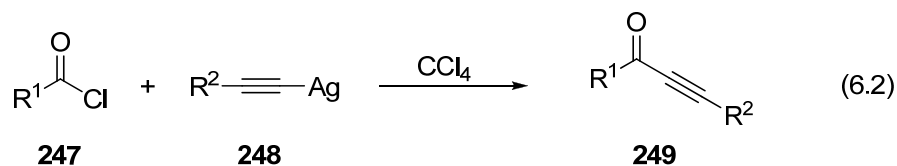
Depuis le début du siècle, plusieurs chercheurs se sont intéressés à l'addition de nucléophiles carbonés au noyau pyridine.<sup>117</sup> Par exemple, la pyridine a été traitée avec des organolithiens et des réactifs de Grignard dans des conditions drastiques utilisant des températures élevées pour donner, après oxydation à l'air, la pyridine substituée correspondante (**245-246**) (**Schéma 6.1**).<sup>113</sup> Ce processus passait par une séquence d'addition-oxydation, cette dernière étape étant nécessaire afin d'éviter la manipulation des intermédiaires dihydropyridines instables (**243-244**). Ainsi, au début du siècle, l'addition de réactifs organométalliques sur la pyridine ne servait uniquement que de méthode de substitution de la pyridine et ceci est resté vrai jusqu'au début des années 1970.

**Schéma 6.1.** Substitution de la pyridine par addition de nucléophiles carbonés.

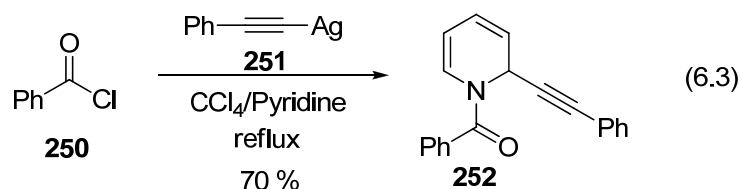


Afin de tirer avantage de ce type d'addition de réactifs organométalliques pour la synthèse de pipéridines polysubstituées, les chercheurs ont alors tenté de trouver des conditions réactionnelles permettant la formation et l'isolement de dihydropyridines

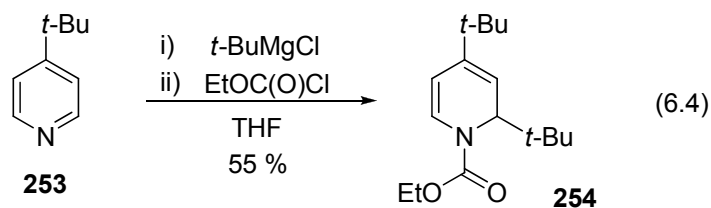
stables. À cet égard, il y a eu une percée importante en 1961 avec une publication du groupe de Agawa au Japon.<sup>118</sup> En fait, plus spécifiquement, l'histoire a commencé en 1958 quand Davis et Scheiber ont étudié la formation, les propriétés de solubilité et la réactivité d'acétylénures d'argent (**248**) pour la réaction d'acylation d'alcynes.<sup>119</sup> Ils ont alors trouvé qu'il était possible de former une variété d'acétylénures d'argent (**248**), de les isoler et d'en faire une solution pour l'utilisation pour la formation de cétones (**249**) à partir de chlorures d'acide (**247**) (Équation 6.2). Beaucoup d'acétylénures d'argent étant des solides, la solubilité de ceux-ci dans le solvant de réaction était nécessaire afin d'obtenir une bonne réactivité et ceci était le cas dans les solvants suivants : tetrachlorure de carbone, chloroforme et benzène.



Toutefois, certains de ces réactifs d'argent étaient insolubles dans ces solvants et ne pouvaient ainsi servir de réactifs dans la réaction d'acylation. Ceci était par exemple le cas du phétylacétylénure d'argent. Agawa a donc voulu, quelques années plus tard, revisiter ce composé problématique et a réalisé que celui-ci était aisément soluble dans la pyridine. Ainsi, il a voulu engager ce composé dans la réaction de Davis et Scheiber en posant comme hypothèse que cette pyridine pourrait également jouer un rôle de médiateur dans le processus d'acylation (réaction de type Schotten-Baumann).<sup>120</sup> Malheureusement, moins de 15 % de la cétone a pu être obtenu. Au lieu, un produit inattendu a été obtenu avec 70 % de rendement, c'est-à-dire la dihydropyridine **252** (Équation 6.3). C'est donc par chance que ce nouveau processus de déaromatation de la pyridine, analogue à la réaction de Reissert, a été découvert.<sup>121</sup>



En 1970, le groupe de Fink à l'Université Ohio State a voulu évaluer l'étendue de cette transformation pour l'utilisation de réactifs de Grignard comme nucléophiles.<sup>122</sup> Fink a alors trouvé que traiter des pyridines 4-substituées avec le chloroformate d'éthyle permettait la formation de sels *N*-alkoxycarbonylpyridinium (voir plus bas) suffisamment électrophiles pour permettre l'addition de réactifs de Grignard à 0 °C. Dans ces conditions, les 1,2-dihydropyridines correspondantes ont été obtenues avec des rendements modérés (Équation 6.4). Cet article a donc été le point de départ, avec sa validation expérimentale, d'une étude exhaustive de l'addition de composés organométalliques sur des sels de pyridinium pour la formation de pyridines substituées et éventuellement de dihydropyridines.



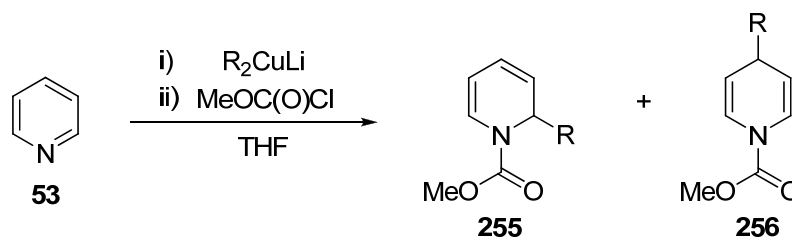
### 6.3 Régiosélectivité de la déaromatation de pyridine.

#### 6.3.1 Addition régiosélective à la position 4 de sels de pyridinium.

Suite au papier de Fink, plusieurs groupes de recherche se sont engagés dans l'étude de cette réaction afin d'en évaluer la régiosélectivité d'addition des nucléophiles carbonés. En 1974, Piers a documenté la toute première déaromatation régiosélective de

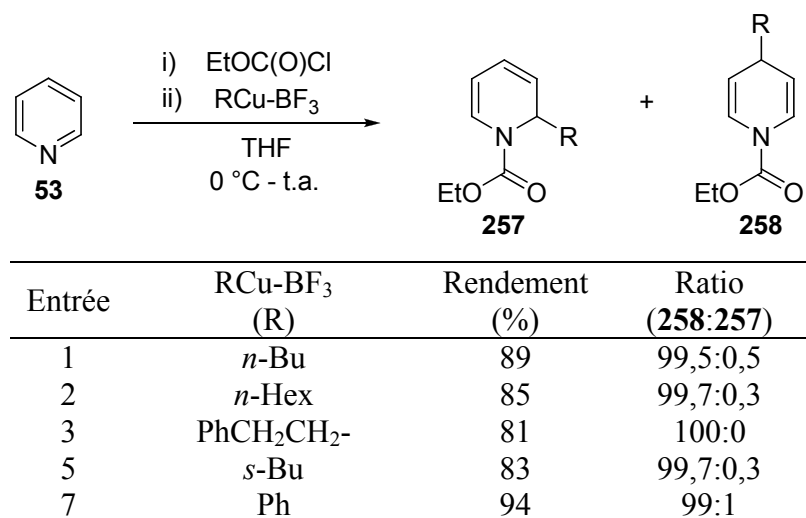
la pyridine. En utilisant des cuprates comme réactifs organométalliques, il a observé que l'addition du nucléophile s'effectuait d'une façon régiosélective à la position 4 du sel de pyridinium (**Tableau 6.1**).<sup>123</sup> Ces résultats étaient en accord avec la discussion de la **Section 6.1.1**. En effet, les cuprates étant des nucléophiles mous, l'addition à la position 4 était facilement explicable par le terme orbitalaire de l'équation de Klopman-Salem.

**Tableau 6.1.** Addition de cuprates sur le chlorure de *N*-méthoxycarbonylpyridinium.



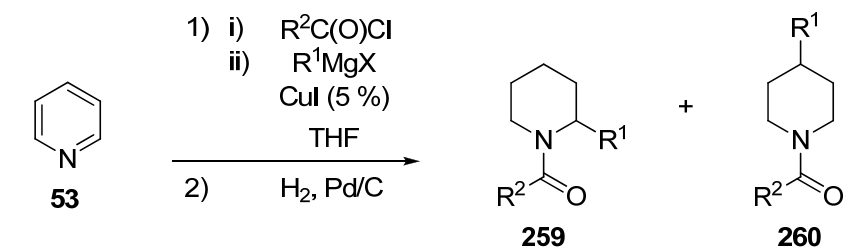
Entrée	Cuprate (R <sub>2</sub> CuLi) (R)	Rendement (%)	Ratio (256:255)
1	Me	81	98:2
2	Et	67	96:4
3	<i>n</i> -Pr	86	98:2
4	<i>i</i> -Pr	65	89:11
5	<i>i</i> -Bu	56	89:11
6	Ph	70	90:10
7	<i>p</i> -Me-Ph	65	92:8

En 1982, Akiba a entrepris de trouver une alternative à l'utilisation des cuprates pour l'addition régiosélective à la position 4 afin d'éviter la perte d'un équivalent du groupement à additionner. Akiba a ainsi trouvé que l'utilisation du réactif de Maruyama<sup>124</sup> permettait également d'obtenir d'excellentes régiosélectivités en faveur de la position 4 de la pyridine (**Tableau 6.2**).<sup>125</sup>

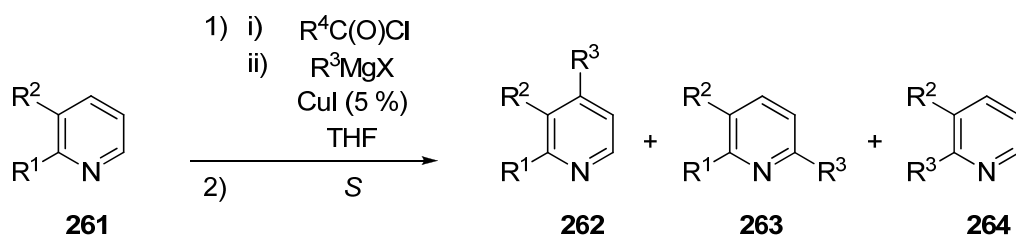
**Tableau 6.2.** Addition d'organocuvivres sur le chlorure de *N*-éthoxycarbonylpyridinium.

Toujours en 1982, par l'utilisation d'une quantité catalytique d'iodure de cuivre, ces résultats ont pu être étendus par Comins à l'utilisation des réactifs de Grignard pour l'addition sélective à la position 4 de la pyridine, de la 2-picoline et de la 3-picoline.<sup>126</sup> Dans un premier temps, une courte étude a montré que différents Grignard pouvaient être additionnés avec une excellente régiosélectivité en faveur de la position 4, et que ceci était relativement indépendant de la nature du nucléophile et du groupement acyle activant (**Tableau 6.3**).

Ensuite, Comins a utilisé ces résultats pour la synthèse de pyridines polysubstituées par l'oxydation des intermédiaires dihydropyridines avec du soufre (**Tableau 6.4**). Ainsi, une variété de pyridines 4-mono-, 2,4-di- et 3,4-disubstituées ont pu être obtenues avec d'excellentes régiosélectivités. Il est intéressant de rappeler ici qu'au début des années 1980, la réaction de déaromatisation de la pyridine était toujours grandement motivée par la formation de pyridines polysubstituées (Akiba et Comins). En fait, la découverte de cette réaction de déaromatisation de type Reissert permettait seulement l'utilisation de conditions beaucoup plus douces que celles utilisées dans la première moitié du siècle.

**Tableau 6.3.** Addition de réactifs de Grignard catalysée par le cuivre.

Entrée	$R^1MgX$	$R^2C(O)Cl$	Rendement (%)	Ratio (259:260)
1	PhMgCl	Me	65	0:100
2	EtMgBr	EtO	79	5,3:94,7
3	EtMgBr	Ph	30	0:100
4	<i>i</i> -PrMgCl	EtO	62	1,6:98,4

**Tableau 6.4.** Synthèse régiosélective de pyridines polysubstituées.

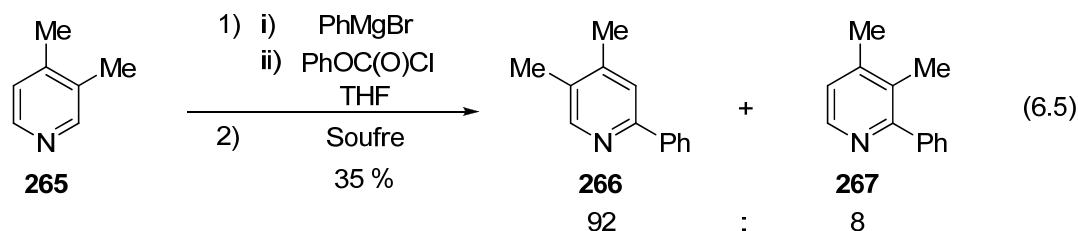
Entrée	$R^1$	$R^2$	$R^1MgX$	$R^2C(O)Cl$	Rendement (%)	Ratio (262:263:264)
1	H	H	<i>n</i> -BuMgCl	EtO	62	99,1:0,9
2	H	H	<i>c</i> -HexMgCl	EtO	77	100:0
3	H	H	PhMgCl	<i>t</i> -Bu	62	100:0
4	Me	H	EtMgCl	EtO	27	100:0
5	Me	H	<i>i</i> -PrMgCl	EtO	41	100:0
6	Me	H	PhMgCl	EtO	55	98,8:1,2
7	H	Me	EtMgCl	EtO	68	97:1:2
8	H	Me	<i>i</i> -PrMgCl	EtO	60	99,3:0,5:0,2
9	H	Me	PhMgCl	EtO	67	92:5:3



### 6.3.2 Addition régiosélective à la position 2 de sels de pyridinium.

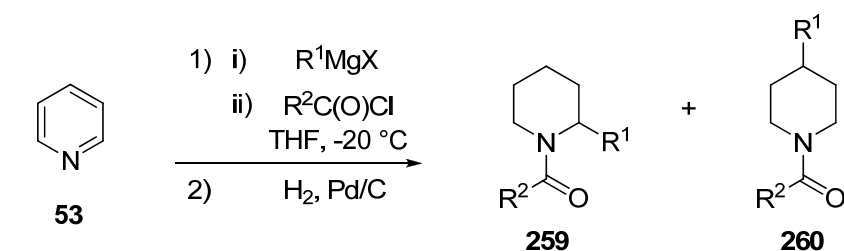
Bien que l'optimisation de l'attaque sélective à la position 4 ait été relativement aisée sans recourir à un blocage des positions 2 et 6 de la pyridine, il en a été tout autre pour l'addition régiosélective à la position 2. En fait, si l'on se réfère à l'équation de Klopman-Salem, l'addition de nucléophiles carbonés à la position 2 des sels de pyridiniums devait être favorisée par l'utilisation de nucléophiles durs. Ainsi, deux choix évidents s'imposaient par analogie aux succès des réactifs de cuprate, c'est-à-dire les organolithiens et les réactifs de Grignard. Très rapidement par contre, les lithiens ont été éliminés des possibilités, ceux-ci préférant généralement additionner sur le carbonyle du groupement activant que sur le noyau pyridinium. De ce fait, en se basant sur les travaux de Fink<sup>122</sup>, une vaste étude a été effectuée par les groupes de Lyle, Comins et Yamaguchi afin d'évaluer la régiosélectivité d'addition des réactifs de Grignard sur des sels de pyridiniums.

Dans les années 1970, Robert E. Lyle et son étudiant Daniel L. Comins, devaient synthétiser la pyridine trisubstituée **266** pour un de leurs projets de recherche ; ils ont considéré l'utilisation de la méthode de Fink pour l'introduction d'un phényle à la position 6 de la 3,4-lutidine (**265**).<sup>127</sup> Après optimisation, ils ont trouvé que le traitement de la 3,4-lutidine (**265**) avec le chloroformate de phényle et le bromure de phénylmagnésium menait, après oxydation de la dihydropyridine, à la formation de la pyridine désirée **266** avec 35 % de rendement et une régiosélectivité de 92/8 en faveur de la position 6 moins encombrée (Équation 6.5). Ceci confirmait les travaux de Fink qui avaient démontré que, en bloquant la position 4, l'addition aux positions 2 ou 6 devenait les seuls produits de la réaction.<sup>128</sup>

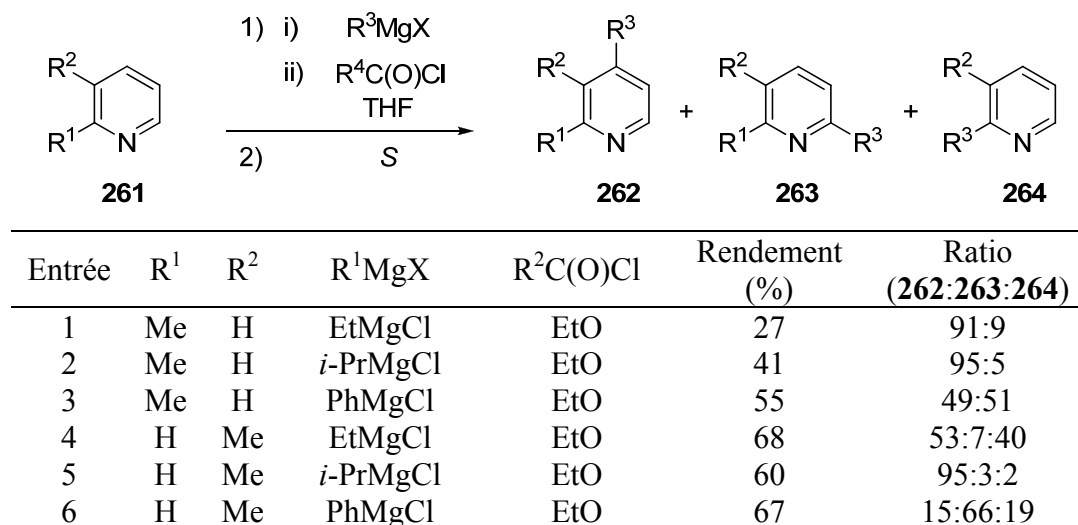


Dans son étude de 1982 et en tant que professeur, Comins a ensuite revisité cette réaction dans une étude plus générale (**Tableau 6.5**).<sup>126</sup> Cette fois, la nature du nucléophile et du groupement activant ont eu un impact majeur sur les résultats de la réaction. D'une part, plus le groupement activant était stériquement encombrant, plus l'addition à la position 4 devenait compétitive. D'autre part, la même tendance était vraie pour l'encombrement stérique des nucléophiles. Mais de façon générale, à l'exception du chlorure de phénylmagnésium, les régiosélectivités en faveur de la position 2 étaient bien modestes et synthétiquement peu utiles. De plus, ceci était d'autant plus vrai lorsque la pyridine utilisée contenait des substituants (**Tableau 6.6**).

**Tableau 6.5.** Régiosélectivité de l'addition de réactifs de Grignard: Comins.



Entrée	$R^1MgX$	$R^2C(O)Cl$	Rendement (%)	Ratio (259:260)
1	EtMgBr	Me	76	70:30
2	EtMgBr	EtO	73	64:36
3	EtMgBr	<i>t</i> -Bu	73	52:48
4	PhMgCl	Me	70	93:7
5	PhMgCl	EtO	80	93:7
6	PhMgCl	<i>t</i> -Bu	77	73:27
7	PhMgCl	Ph	66	52:48
8	<i>i</i> -PrMgCl	Me	56	51:49
9	<i>i</i> -PrMgCl	EtO	82	41:59
10	<i>i</i> -PrMgCl	<i>t</i> -Bu	80	13:87

**Tableau 6.6.** Synthèse régiosélective de pyridines polysubstituées.

Au même moment où Comins effectuait son étude, Yamaguchi faisait la sienne de son côté.<sup>129</sup> Tout d'abord, ce dernier a plus ou moins appuyé les résultats de Comins concernant la demande stérique des nucléophiles (**Tableau 6.7**, entrées 1-4). De plus, alors que le contre-ion halogénure n'a eu aucun effet sur la régiosélectivité (entrées 3 et 5), une légère hausse en faveur de l'addition à la position 2 a été observée avec une augmentation de la température (entrée 6). Toutefois, ceci se produisait au détriment du rendement, puisqu'une quantité significative d'addition sur le carbonyle a été observée. Ensuite, l'effet de l'hybridation du nucléophile sur la régiosélectivité de l'addition a été évalué. Tout comme Comins avait observé avec l'addition du groupement phényle, une hausse spectaculaire de la régiosélectivité s'est produite avec les nucléophiles hybridés sp<sup>2</sup> et sp. En fait, dans tous les cas étudiés par Yamaguchi, seul le produit d'addition à la position 2 pouvait être observé (entrées 8-14).

**Tableau 6.7.** Régiosélectivité de l'addition de réactifs de Grignard: Yamaguchi.

Entrée	RMgX	Temp. (°C)	Rendement (%)	Ratio (255:256)
1	MeMgI	0	54	92:8
2	EtMgBr	-78	51	57:43
3	<i>n</i> -BuMgBr	-78	99	67:33
4	<i>i</i> -PrMgBr	-78	99	37:63
5	<i>n</i> -BuMgCl	-78	86	67:33
6	<i>n</i> -BuMgBr	0	41	78:22
7	VinylMgBr	0	81	100:0
8	( <i>E</i> )-HexCH=CHMgBr	-40	71	100:0
9	<i>n</i> -HexynylMgBr	0	97	100:0
10	<i>n</i> -HeptynylMgBr	0	93	100:0
11	<i>n</i> -OctynylMgBr	0	93	100:0
12	Ph-C≡CMgBr	0	98	100:0
13	TMS-C≡CMgBr	0	99	100:0
14	TMSO-CH <sub>2</sub> -C≡CMgBr	0	98	100:0
15	(EtO) <sub>2</sub> CH-C≡CMgBr	0	87	100:0

Malgré ces résultats spectaculaires, le besoin d'une substitution à la position 4 afin d'obtenir une addition générale régiosélective à la position 2 pour tous les réactifs de Grignard était bien contraignant. Pour pallier à cette contrainte, Comins a évalué la possibilité d'utiliser des groupements protecteurs de la position 4 permettant leur retrait subséquent. Ainsi, Comins a d'abord trouvé que le positionnement d'un chlore à la position 4 permettait non seulement une excellente régiosélectivité d'addition à la position 2, mais pouvait également servir de levier synthétique (**Tableau 6.8**, entrées 1-8).<sup>130</sup> Par l'ajout supplémentaire d'un groupement triisopropylsilyle à la position 3 de la pyridine, une régiosélectivité parfaite a également pu être obtenue (entrées 9-10).<sup>131</sup> Toutefois, une amélioration importante est survenue avec la réalisation que le positionnement du seul groupement triisopropylsilyle à la position 3 permettait l'addition exclusive des réactifs de

Grignard à la position 2 (entrées 11-14). Ainsi, par simple protodésilylation, la 1,2-dihydropyridine non-substituée aux positions 3 à 6 pouvait être obtenue.

**Tableau 6.8.** Addition régiosélective de Grignard sur la 3-triisopropylsilylpyridine.

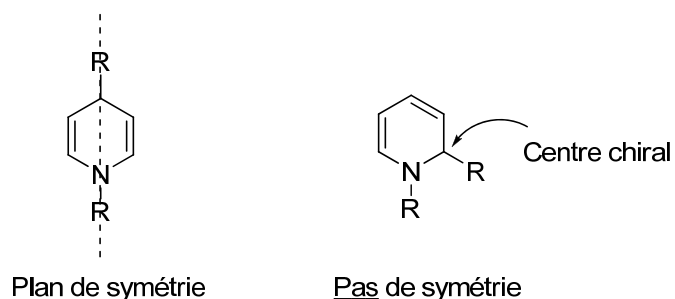
The reaction scheme shows the conversion of a 3-triisopropylsilylpyridine derivative (268) to a 1,2-dihydropyridine derivative (269). The starting material 268 is a pyridine ring with substituents R<sup>1</sup> and R<sup>2</sup> at the 2 and 3 positions, respectively. The reaction conditions are: i) RMgX, ii) PhOC(O)Cl, in THF. The product 269 is a 1,2-dihydropyridine ring with substituents R<sup>1</sup> and R<sup>2</sup> at the 2 and 3 positions, and a PhOC(O) group at the 1 position.

Entrée	R <sup>1</sup>	R <sup>2</sup>	Grignard (RMgX)	Rendement (%)
1	Cl	H	EtMgBr	46
2	Cl	H	<i>n</i> -PrMgCl	46
3	Cl	H	<i>n</i> -HexMgBr	64
4	Cl	H	<i>i</i> -PrMgCl	42
5	Cl	H	<i>c</i> -HexMgCl	36
6	Cl	H	VinylMgBr	54
7	Cl	H	PhMgCl	55
8	Cl	H	1-NaphtylMgBr	53
9	Cl	Si( <i>i</i> -Pr) <sub>3</sub>	MeMgCl	66
10	Cl	Si( <i>i</i> -Pr) <sub>3</sub>	<i>n</i> -BuMgCl	52
11	H	Si( <i>i</i> -Pr) <sub>3</sub>	MeMgCl	96
12	H	Si( <i>i</i> -Pr) <sub>3</sub>	<i>n</i> -BuMgCl	98
13	H	Si( <i>i</i> -Pr) <sub>3</sub>	<i>c</i> -HexMgCl	98
14	H	Si( <i>i</i> -Pr) <sub>3</sub>	PhMgCl	93

#### 6.4 Déaromatisation asymétrique de la pyridine.

Lorsqu'on compare les 1,4-dihydropyridines et les 1,2-dihydropyridines, on constate une différence majeure (**Figure 6.3**). En effet, alors qu'une 1,4-dihydropyridine non-substituée aux positions 2,3 et 5,6 est achiral, l'analogue 1,2-dihydropyridine ne possède pour sa part aucun plan de symétrie. Ainsi, l'addition d'un nucléophile à la position 2 d'un sel de pyridinium mène automatiquement à la formation d'une molécule chirale. Hors jusqu'à présent, les 1,2-dihydropyridine produites étaient toujours des mélanges

racémiques. Avec cette perspective d'accès à des molécules chirales non-racémiques, les dihydropyridines représentaient donc un intermédiaire intéressant pour la synthèse de produits naturels contenant le noyau pipéridine.

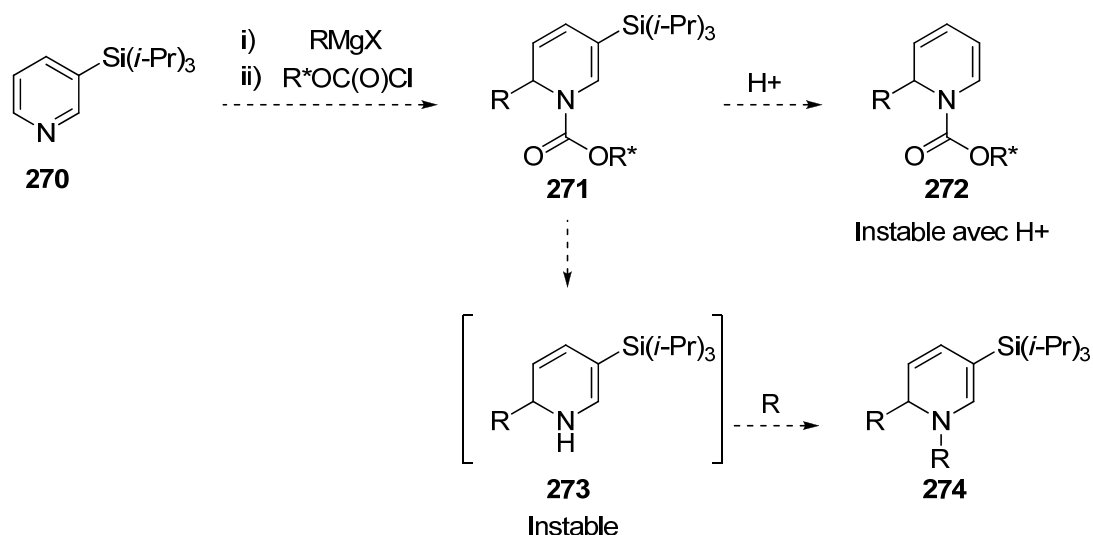


**Figure 6.3.** Symétrie des dihydropyridines.

#### 6.4.1 Auxiliaire chiral: Comins.

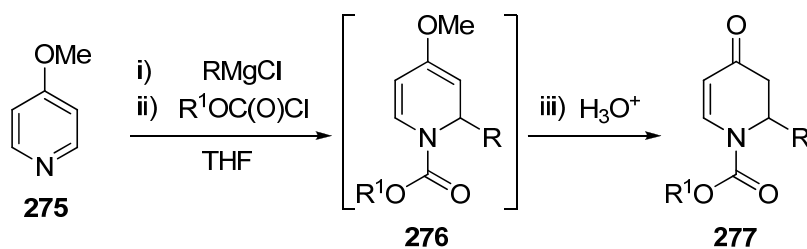
En prenant appui sur les considérations de régiosélectivité mentionnées plus haut, Comins a donc envisagé l'utilisation d'un chloroformate d'alkyle chiral non-racémique comme auxiliaire pour l'obtention de 1,2-dihydropyridines diastéreoenrichies. Pour commencer, Comins a envisagé l'utilisation de la 3-(triisopropylsilyl)-pyridine (**270**) comme produit de départ afin de s'assurer une excellente régiosélectivité et une possibilité d'accès de la 1,2-dihydropyridine non-substituée par protodésilylation (**Schéma 6.2**). Toutefois, deux problèmes se présentaient quant à l'utilisation de cette pyridine. Tout d'abord, certaines des 1,2-dihydropyridines obtenues (**272**) étaient relativement instables en conditions acide et ainsi, la protodésilylation ne pouvait être complètement générale. Ensuite, en effectuant des réactions ultérieures sur le système insaturé de la 1,2-dihydropyridine (**271**), Comins craignait une interférence de l'auxiliaire chiral dans la diastérosélectivité de ces transformations subséquentes. Ainsi, Comins voulait remplacer l'auxiliaire chiral de la dihydropyridine directement après la réaction de déaromatation. Encore une fois, ceci représentait un défi, cette dihydropyridine résultante (**273**) n'étant pas particulièrement stable en l'absence du groupement électro-attracteur sur l'azote.

**Schéma 6.2.** 1<sup>ère</sup> stratégie de synthèse asymétrique de 1,2-dihydropyridines.

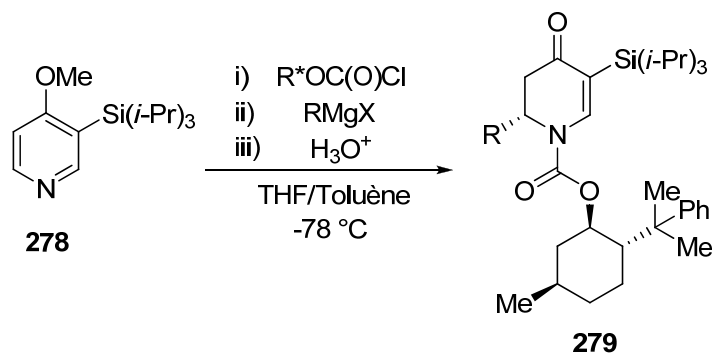


Ainsi, Comins a envisagé de passer par la formation de 2,3-dihydropyridones plus stables pour la synthèse de 1,2-dihydropyridines non-substituées aux positions 3 à 6. À cet égard, Comins avait rapporté en 1986 l'utilisation de la 4-méthoxypyridine (**275**) pour la synthèse de *N*-acyl-2,3-dihydropyridones (**277**) via l'addition régiosélective de réactifs de Grignard sur le sel de pyridinium correspondant (**278**).<sup>132</sup> Les 1,2-dihydropyridines résultantes (**276**) étant sensibles aux conditions acides, une hydrolyse effectuée in situ permettait l'isolement aisée des 2,3-dihydropyridones **277** (**Tableau 6.9**).<sup>133</sup>

Prenant appui sur ces résultats, Comins a évalué différentes 4-méthoxypyridines ainsi que différents chloroformates chiraux et ultimement, a découvert un système pouvant permettre une bonne induction asymétrique. Spécifiquement, Comins a trouvé que l'utilisation de la 4-méthoxy-3-(triisopropylsilyl)-pyridine (**278**) en combinaison avec le chloroformate de (-)-8-phénylmenthyle permettait l'addition de réactifs de Grignard avec des régiosélectivités parfaites et des excès diastéréoisomériques allant de 60 à 94 % (**Tableau 6.10**).<sup>134</sup> La diastéréosélectivité pouvait être expliquée en utilisant la structure tridimensionnelle du sel de pyridinium **280** minimisée par la méthode MMX (**Figure 6.4**). Selon cette structure, le nucléophile attaque à la position 6 éloignée du groupement silyle et sur la face la moins encombrée pour donner le diastéréoisomère observé.

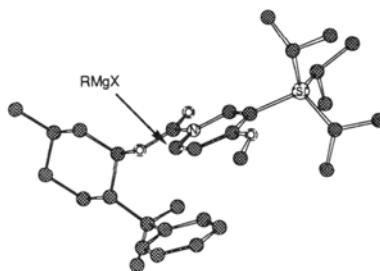
**Tableau 6.9.** Addition régiosélective de Grignard sur la 4-méthoxypyridine.

Entrée	R <sup>1</sup>	Grignard (RMgX)	Rendement (%)
1	Ph	MeMgCl	74
2	Ph	<i>n</i> -HexMgCl	91
3	Ph	<i>c</i> -HexMgBr	88
4	Ph	PhMgCl	72
5	Me	3,5-(MeO) <sub>2</sub> -PhMgBr	56

**Tableau 6.10.** Synthèse asymétrique de 2,3-dihydropyridones.

Entrée	Grignard (RMgX)	Rendement (%)	de (%)
1	MeMgCl	92	91
2	<i>i</i> -BuMgBr	95	92
3	<i>c</i> -HexMgBr	90	81
4	PhMgCl	88	94
5	<i>p</i> -MePhMgBr	90	82
6	<i>p</i> -MeOPhMgBr	77	73
7	<i>o</i> -MePhMgCl	81	60
8	<i>p</i> -ClPhMgBr	78	81

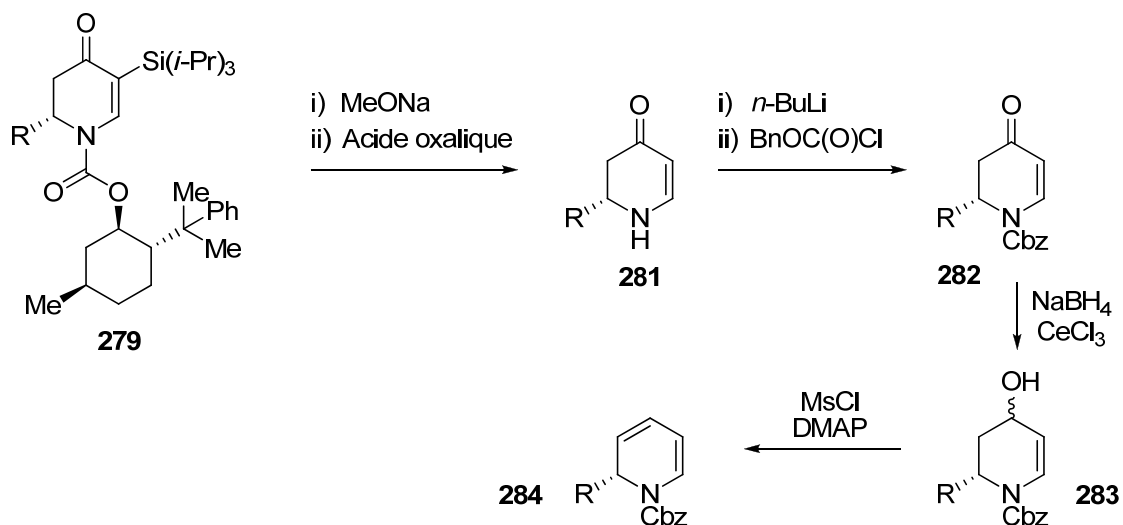




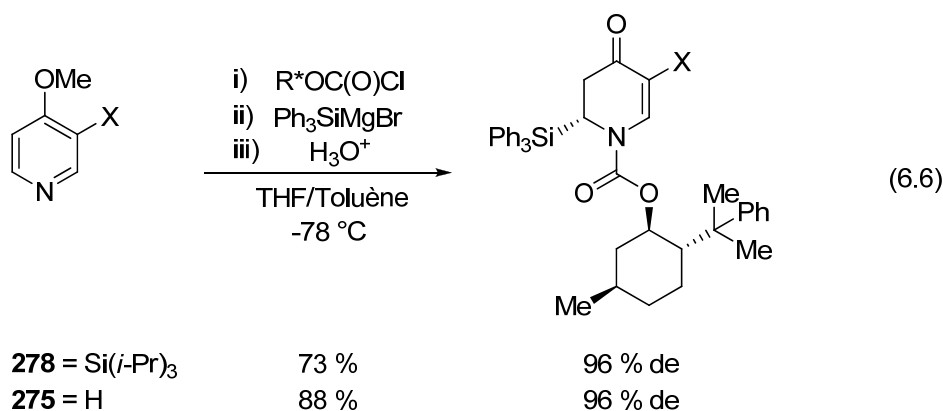
**Figure 6.4.** Structure du sel de pyridinium **280** minimisée par MMX.

Avec ces composés diastéréoenrichis en main, Comins a ensuite élaboré une séquence réactionnelle afin d'atteindre les 1,2-dihydropyridines désirées (**Schéma 6.3**).<sup>135</sup> Tout d'abord, une déprotection de l'azote en milieu basique suivie d'une protodésilylation en milieu acide, le tout dans un même ballon, a produit la 2,3-dihydropyridone **281**. Cette dernière a ensuite pu être protégée sous la forme d'un uréthane achiral. Enfin, l'application des conditions de réduction de Luche sur l'amide vinylogue suivie d'une déshydratation produit la 1,2-dihydropyridine **284** en cinq étapes à partir de la pyridine **278**. Ces travaux de Comins constituaient donc la première synthèse asymétrique de 1,2-dihydropyridines. Toutefois, il était évident par le nombre d'étapes impliquées qu'il restait de la place pour de l'amélioration et une telle avancée est venue du groupe de Streith. Mais avant d'introduire les travaux de Streith, mentionnons une observation intéressante du groupe de Comins.

**Schéma 6.3.** Formation de 1,2-dihydropyridines à partir de 2,3-dihydropyridones.



Au début des années 1990, Comins s'est intéressé à l'utilisation d'un groupement silyle comme réactif de Grignard pour la réaction de déaromatisation de pyridines.<sup>136</sup> Ainsi, en utilisant les conditions optimales rapportées précédemment, il a été possible d'introduire un groupement triphénylsilyle sur le sel de pyridinium dérivé de la 4-méthoxy-3-(triisopropylsilyl)-pyridine (**278**) avec une régiosélectivité parfaite et un excellent excès diastéréomérique de 96 % (Équation 6.6). Toutefois, deux résultats surprenants ont été obtenus. Tout d'abord, le diastéréoisomère majoritaire de la réaction était l'opposé de celui observé dans l'étude précédente. De plus, bien que l'utilisation directe de la 4-méthoxypyridine (**275**) ait donné des excès diastéréomériques faibles pour tous les nucléophiles étudiés, dans ce cas-ci l'excès est resté le même soit 96 %. Afin d'expliquer ces résultats, Comins a effectué la minimisation par calcul (MMX) de la structure du sel de 4-méthoxypyridinium **285** (Figure 6.5). Contrairement à la Figure 6.4, le carbonyle dans ce cas-ci n'est pas co-planaire avec le noyau pyridine mais bien à un angle de 47°. Selon cette structure, l'implication d'une complexation du carbonyle au réactif de Grignard permettait la justification de la formation du diastéréoisomère observé.

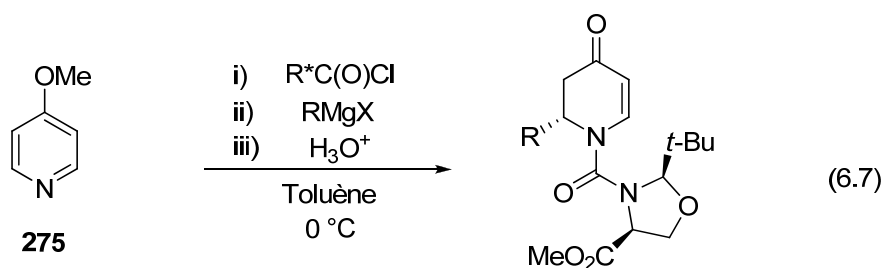




**Figure 6.5.** Structure du sel de pyridinium **285** minimisée par MMX.

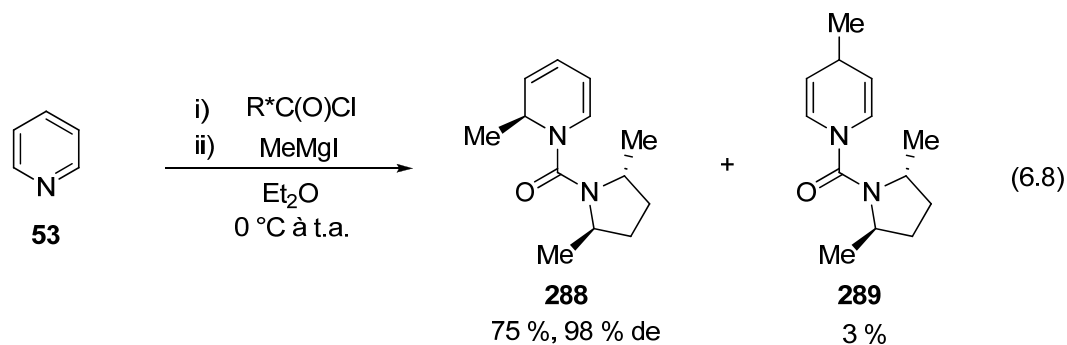
#### 6.4.2 Auxiliaire chiral: Streith.

Au milieu des années 1990, probablement en pleine connaissance des résultats précédents de Comins, Streith a évalué l'utilisation d'un autre type d'auxiliaire chiral carbonyle, c'est-à-dire l'urée. Au cours de son étude, il a démontré que le remplacement de la fonction uréthane chirale de Comins par une urée dérivée d'un auxiliaire de Seebach permettait l'obtention d'excellente diastéréosélectivités directement en utilisant la 4-méthoxypyridine (**275**) (Équation 6.7).<sup>137</sup> Pour expliquer ces résultats, Streith a également effectué des calculs (MMX) pour trouver la structure d'énergie la plus basse de son système pyridinium. Par analogie aux résultats de Comins avec l'addition du groupement silyle, Streith a observé une disposition similaire de son auxiliaire chiral avec un angle de 60° entre le carbonyle et le noyau pyridine. De ce fait, pour expliquer la diastéréosélectivité de la réaction, Streith a impliqué une complexation entre le carbonyle de l'urée et le réactif de Grignard. De plus, pour justifier les bons excès diastéréomériques avec les dérivés méthyle et phényle par rapport à Comins, Streith a impliqué la plus grande densité électronique au niveau de l'oxygène du carbonyle de l'urée par rapport à l'uréthane. En effet, cette plus grande densité électronique conférait au carbonyle un meilleur pouvoir de complexation au réactif de Grignard et ainsi un transfert plus efficace de la chiralité de l'auxiliaire.



	MeMgI	91 %	<b>286</b>	96 % de
	PhMgBr	69 %	<b>287</b>	92 % de

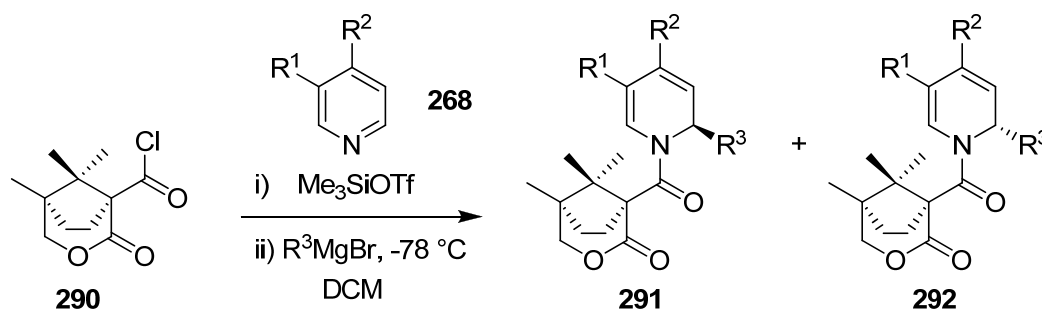
Cette dernière hypothèse a en fait été supportée par Streith alors qu'il a démontré la grande régio- et diastéréosélectivité apportée par un autre auxiliaire urée sur la pyridine non-substituée **53** (auxiliaire = (2*R*,5*R*)-2,5-diméthylpyrrolidine) (Équation 6.8).<sup>138</sup> En fait, selon les résultats des années précédentes, il aurait été bien difficile d'expliquer cette excellente régiosélectivité de l'addition du méthyle Grignard sans impliquer une pré-complexation avec le carbonyle de l'auxiliaire. Encore une fois ici, des calculs avec la méthode MMX ont permis l'explication du diastéréoisomère observé qui dans ce cas-ci, est l'opposé de celui rencontré à l'Équation 6.7. Malgré cet impressionnant résultat, il est toutefois surprenant et intrigant de constater qu'aucune extension n'a été publiée concernant l'utilisation de cet auxiliaire chiral. Néanmoins, à partir de 1995, il était devenu évident que le pouvoir de complexation allait être un facteur déterminant dans l'avancement vers la synthèse asymétrique régiosélective de 1,2-dihydropyridines à partir de la pyridine **53**.

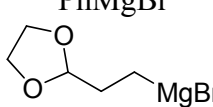
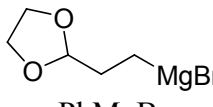


### 6.4.3 Auxiliaire chiral: Wanner.

En terminant notre discussion sur les auxiliaires chiraux précédents les travaux de notre groupe, mentionnons la contribution de Wanner qui, avec un auxiliaire développé auparavant dans son groupe<sup>139</sup>, a obtenu des rendements et diastéréosélectivités modestes en plus d'une étendue de la réaction bien limitée (**Tableau 6.11**).<sup>140</sup>

**Tableau 6.11.** Synthèse asymétrique de 1,2-dihydropyridines: Wanner.



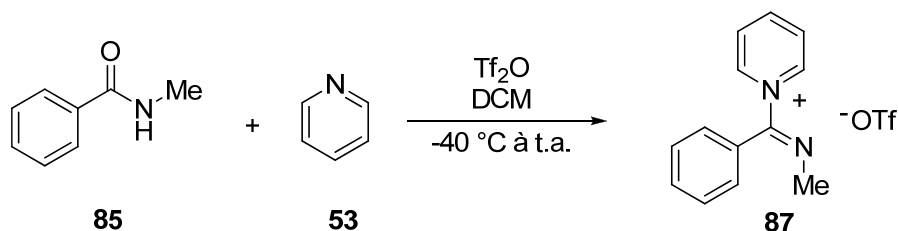
Entrée	$\text{R}^1$	$\text{R}^2$	Grignard	<b>291:292</b>	Rendement (%)
1	$\text{CO}_2\text{Me}$	$\text{Me}_2\text{PhSi}$	$\text{PhMgBr}$	76/24	27
2	$\text{CO}_2\text{Me}$	$\text{Me}_2\text{PhSi}$		12,8/87,2	41
3	H	Ph	$\text{PhMgBr}$	62/38	83
4	H	Ph		7/93	72
5	H	OMe	$\text{PhMgBr}$	66/34	64

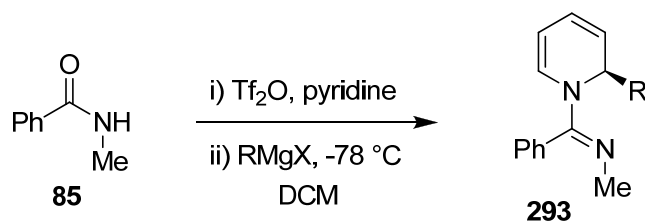
### 6.4.4 Auxiliaire chiral: Charette.

Le lecteur est ici invité à lire la **Section 3.1.1** de la présente thèse pour un bref historique de la mise en place d'une méthodologie de déaromatisation régio- et

diastéréosélective de la pyridine dans notre groupe. Comme nous l'avons vu dans cette section, des études RMN et infrarouge (**Schéma 3.2**) ont démontré que, dans les conditions de réaction présentées au **Schéma 6.4**, le sel de pyridinium imidate **87** était formé.<sup>44</sup> Plus précisément, des expériences NOESY ont démontré que l'imidate était formé d'une façon stéréosélective avec l'isomère *E*-imidate comme seul produit de la réaction.<sup>41</sup> Ainsi, en rapport avec la discussion du présent chapitre, l'imidate possédait un doublet d'électrons libres correctement positionné pour diriger l'attaque d'un nucléophile organométallique à la position 2 du noyau pyridinium. De ce fait, ce système a permis, d'une façon analogue à Streith, l'obtention d'excellentes régiosélectivités d'addition à la position 2 du noyau pyridine (**Tableau 6.12**) en plus d'augmenter considérablement les rendements et les régiosélectivités avec les pyridines 3-substituées (**Tableau 6.13**) par rapport aux résultats obtenus par Comins (**Tableau 6.6**).<sup>141</sup> De plus, ce groupement amidine a permis d'obtenir un excellent transfert de chiralité de notre auxiliaire dérivé du valinol (**91**). (**Tableau 6.14**). Avec ces bons résultats, notre groupe a effectué la synthèse asymétrique de plusieurs composés naturels et non-naturels comportant le noyau pipéridine (**Figure 3.1**). Dans la même veine, nous avons voulu étendre les applications de cette méthodologie à la synthèse d'indolizidines et de quinolidines. Pour ce faire, nous avons imaginé une toute nouvelle stratégie de déaromatisation de pyridine sans précédent dans la littérature et ceci sera discuté à la prochaine section.

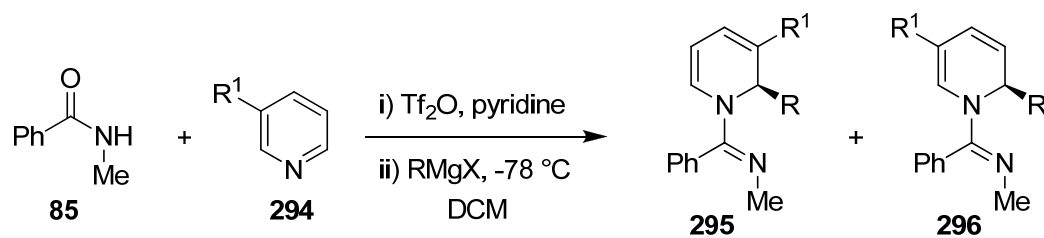
**Schéma 6.4.** Formation stéréosélective de *E*-imidate.



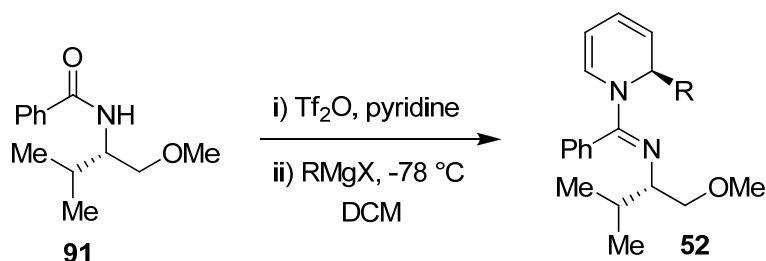
**Tableau 6.12.** Synthèse asymétrique de 1,2-dihydropyridines.

Entrée	R <sup>1</sup>	R-M	[1,2]/[1,4] <sup>a</sup>	Rendement (%)
1	H	MeMgBr	>95/5	83
2	H	EtMgBr	90/10 <sup>b</sup>	82
3	H	EtCuCNMgBr	92/8	65
4	H	BnO-(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> -MgBr	90/10 <sup>c</sup>	70
5	H	BnO-(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> -CuCNMgBr	94/6	76
6	H	VinylMgBr	>95/5	86
7	H	PhMgBr	>95/5	84
8	H	2-FurylMgBr	>95/5	96

<sup>a</sup> Ratios determined by <sup>1</sup>H NMR. <sup>b</sup> Combined yield of dihydropyridines. <sup>c</sup> Added at -30 °C.

**Tableau 6.13.** Synthèse asymétrique de 1,2-dihydropyridines.

Entrée	R <sup>1</sup>	R-M	[1,2]/[1,4] <sup>a</sup>	Rendement ( <b>295</b> ) (%)
1	Me	MeMgBr	89/11	80
2	Me	PhMgBr	79/21	72
3	OMe	MeMgBr	>95/5	100
4	OMe	PhMgBr	>95/5	94
5	Cl	MeMgBr	95/5	85
6	Cl	PhMgBr	78/22	66
7	Br	MeMgBr	92/8	80

**Tableau 6.14.** Synthèse asymétrique de 1,2-dihydropyridines.

Entrée	R-M	[1,2]/[1,4] <sup>a</sup>	r.d. <sup>a</sup>	Rendement (%)
1	MeMgBr	>95/5	>95/5	77
2	EtMgBr	75/25	>95/5	79 <sup>b</sup>
3	Et <sub>2</sub> Zn	>95/5	>95/5	73 <sup>c</sup>
4	PhMgBr	90/10	>95/5	74
5	PhMgBr <sup>c,d</sup>	>95/5	>95/5	89
6	2-FurylmgBr	>95/5	>95/5	68
7	1-HexynylMgBr	>95/5	>95/5	65 <sup>e</sup>

<sup>a</sup> Ratios determined by <sup>1</sup>H NMR. <sup>b</sup> Combined yield of dihydropyridines. <sup>c</sup> Added at -20 °C. <sup>d</sup> Prepared from PhLi. <sup>e</sup> Rendement en produit hydrogéné.

## 6.6 Synthèses asymétriques d'indolizidines et de quinolizidines par déaromatisation asymétrique de pyridines: Comins.

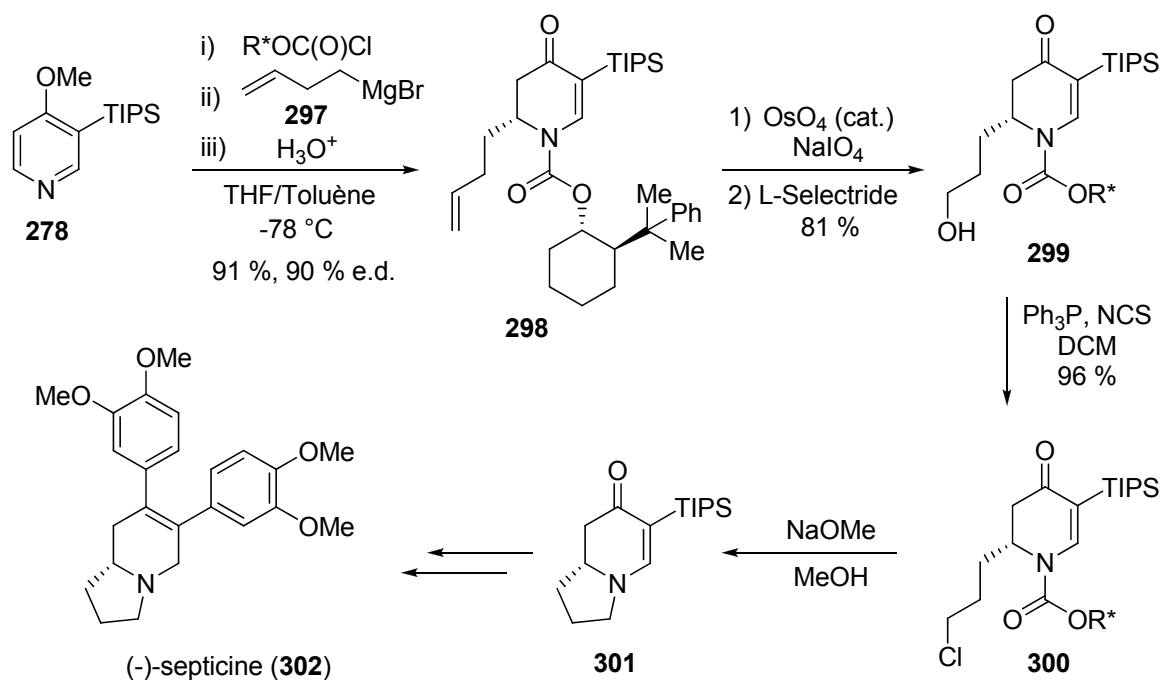
Passer en revue les nombreuses synthèses totales d'indolizidines et de quinolizidines parues dans la littérature serait très fastidieux et inapproprié dans le présent contexte. Toutefois, nous invitons le lecteur intéressé à consulter les revues annuelles de J. P. Micheal à paraître dans le journal *Natural Product Reports*.<sup>142</sup> Pour notre part, il nous suffira ici de mentionner qu'il existe aujourd'hui un très grand nombre de stratégies de synthèse pour l'accès aux indolizidines et quinolizidines naturelles et non-naturelles. Ainsi, la question se pose à savoir si la communauté scientifique a toujours besoin de nouvelles stratégies de synthèse pour accéder à ces importantes molécules. Bien sûr, notre réponse à cette question s'est avérée positive et la raison en a été toute simple. Au cours du 20<sup>e</sup> siècle, et encore de nos jours, un nombre impressionnant de ces types de molécules a pu être isolé de la nature. Ces composés, de par la nature de leurs systèmes bicycliques saturés, sont caractérisés par une très grande diversité au niveau du degré de substitution ainsi que de la



nature et la disposition relative de ses substituants. De ce fait, les méthodologies permettant l'accès à ces molécules sont généralement limitées à une partie seulement de ces composés et ainsi, le besoin d'une stratégie toujours plus générale persiste.

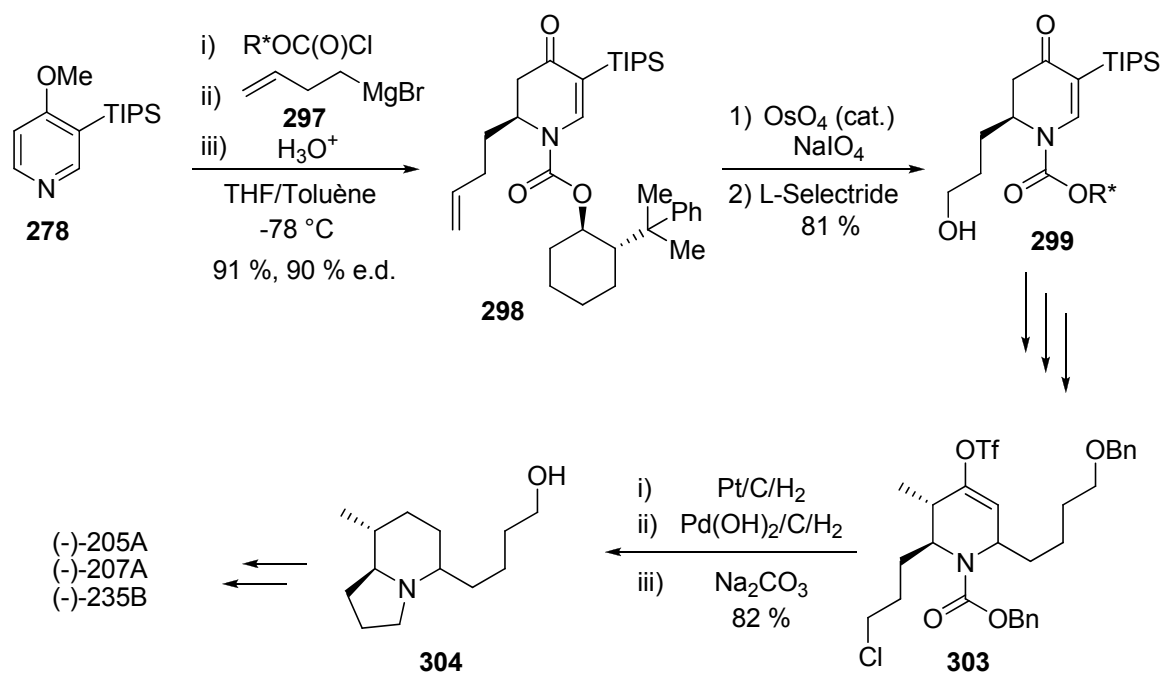
Dans ce contexte, nous avons voulu évaluer l'applicabilité de notre méthodologie de déaromatisation asymétrique de la pyridine pour la synthèse d'indolizidines et quinolizidines. Toutefois, nous n'étions pas les premiers à envisager une telle approche. En effet, Comins a publié plusieurs synthèses d'indolizidines et quinolizidines naturelles dont la première étape consiste en la déaromatisation asymétrique d'une pyridine. Par exemple, son groupe a publié en 1997 la synthèse totale de (-)-septicine (**302**) en commençant par la déaromatisation de la pyridine **278** avec le réactif de Grignard **297** en présence du chloroformate de (-)-*trans*-( $\alpha$ -cumyl)cyclohexane (TCC)<sup>143</sup> (**Schéma 6.5**).<sup>144</sup> Une réaction de cyclisation en milieu basique a par la suite permis l'obtention du squelette indolizidine (**301**) par le déplacement d'un chlorure avec l'azote de l'amide vinylogue.

**Schéma 6.5.** Synthèse totale de la (-)-septicine (**302**).



Parallèlement à cette dernière synthèse, Comins a démontré l'applicabilité de cette stratégie pour l'obtention de l'énantiomère du composé **298** en partant de l'auxiliaire (+)-TCC (**Schéma 6.6**).<sup>145</sup> Ceci lui a alors permis d'atteindre, via une méthode similaire de cyclisation médiée par une base, les énantiomères naturels des indolizidines (-)-205A, (-)-207A et (-)-235B.

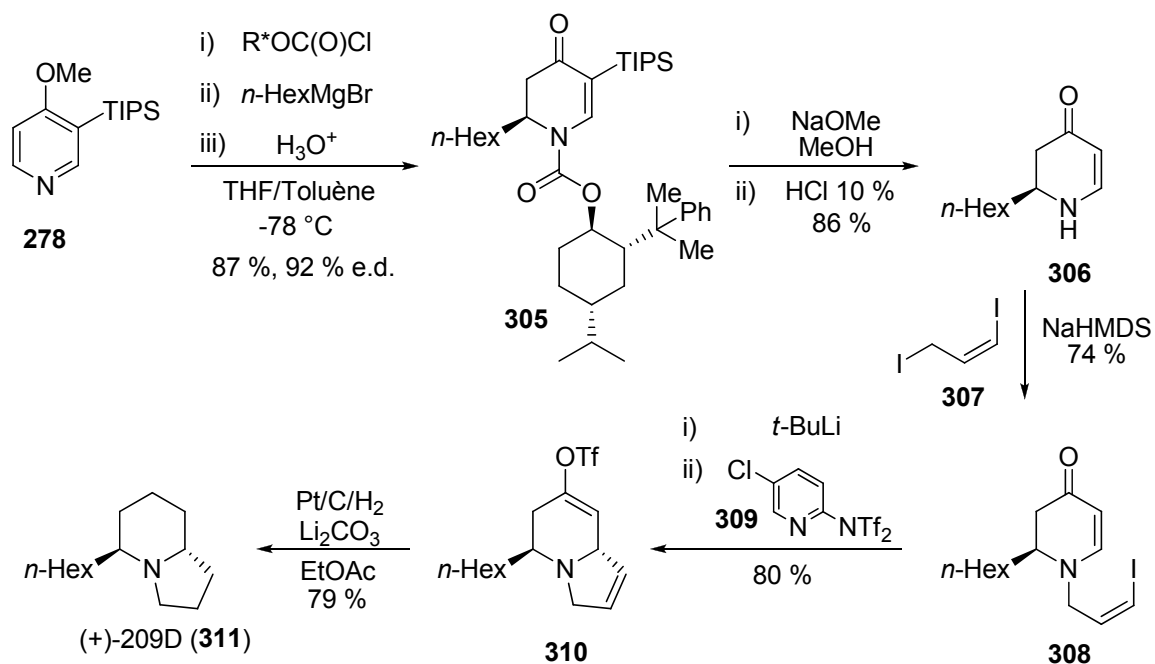
**Schéma 6.6.** Synthèses totales des indolizidines (-)-205A, (-)-207A et (-)-235B.



En 1996, Comins a employé une autre stratégie pour effectuer la cyclisation vers le squelette indolizidine et ceci lui a permis une synthèse en seulement cinq étapes du composé naturel (+)-209D (**311**) (**Schéma 6.7**).<sup>146</sup> Ainsi, en additionnant le bromure de *n*-hexylmagnésium au sel de pyridinium généré in situ à partir de la pyridine **278** et du chloroformate de (1*S*,2*R*,4*S*)-2-(1-méthyl-1-phényléthyl)-4-(*i*-propyl)cyclohexane, la 2,3-dihydropyridone **305** a pu être obtenue avec 82 % de rendement et 92 % e.d.<sup>147</sup> Ensuite, l'auxiliaire a été remplacé par un groupement allyle consistant en un (*Z*)-iodure vinylique (**308**). Le traitement de ce dernier avec le *t*-BuLi a permis l'échange métal-ligand suivi d'une addition nucléophile *anti* au groupement hexyle pour former le squelette indolizidine

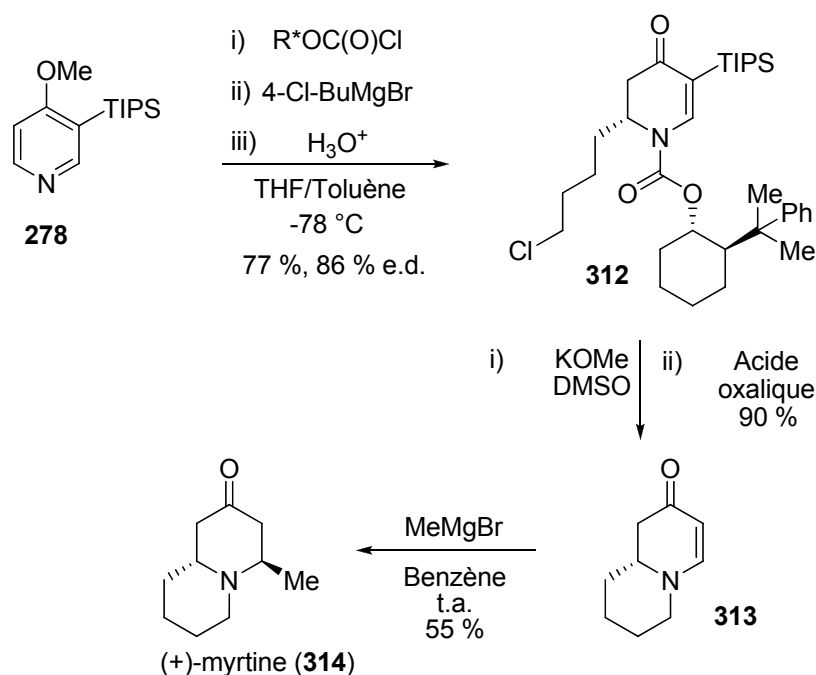
(310). L'énolate alors formé a été trapé avec le réactif de Comins **309**<sup>148</sup> et le composé résultant a été hydrogéné et hydrogénéolysé pour donner l'indolizidine naturelle (311).

Schéma 6.7. Synthèse totale de l'indolizidine (+)-209D.



Enfin, notons qu'une stratégie analogue à celles utilisées aux Schéma 6.5 et 6.6 a permis à Comins l'accès à des produits naturels de type quinolizidine, telle la (+)-myrtine (314) (Schéma 6.8).<sup>149</sup>

De façon générale, tous ces exemples présentés précédemment utilisaient la même stratégie de synthèse. En effet, les séquences synthétiques débutaient par la réaction clé de déaromatisation de pyridines pour donner les dihydropyridones correspondantes. Ensuite, une série de transformations incluant l'introduction des substituants sur le noyau pipéridine et une réaction de cyclisation permettaient de conclure la formation des squelettes indolizidines et quinolizidines.

**Schéma 6.8.** Synthèse totale de la quinolizidine (+)-myrtine (**314**).

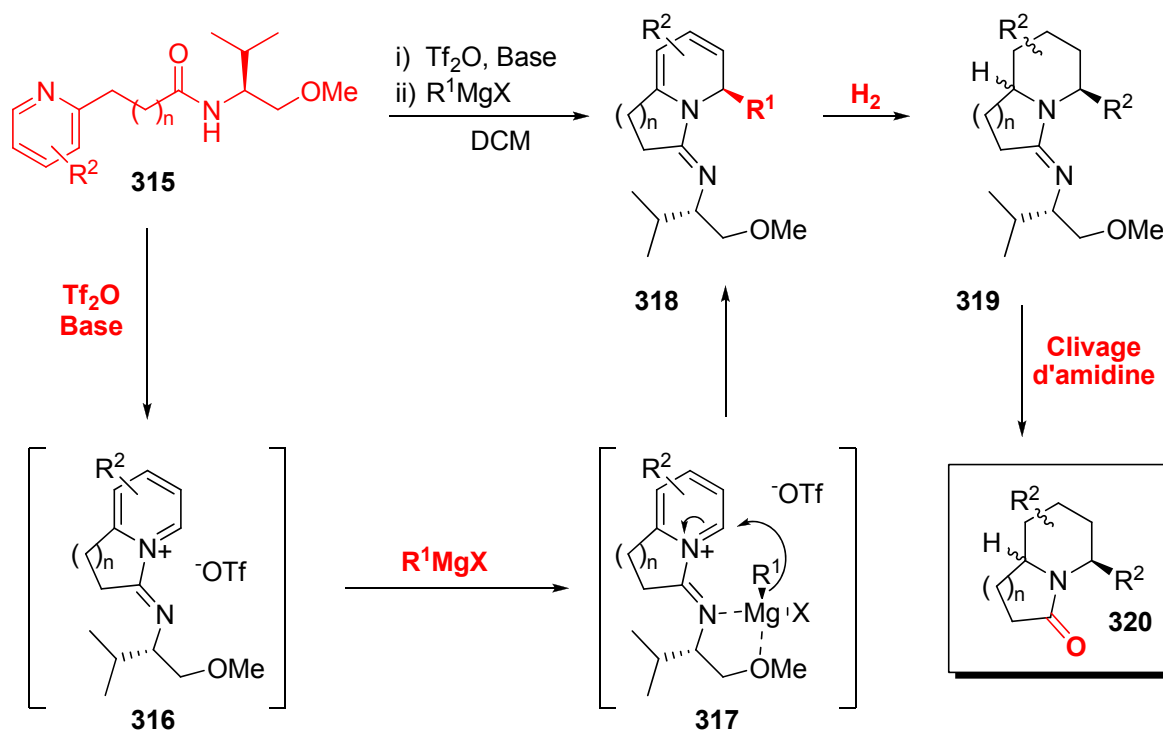
### 6.7 Nouvelle stratégie de synthèse asymétrique d'indolizidines et de quinolizidines.

Motivés par l'intérêt d'apporter notre contribution pour la synthèse de ces types d'alcaloïdes, nous nous sommes posés la question à savoir s'il serait possible d'effectuer la réaction de cyclisation en début de synthèse, suivi seulement ensuite de la déaromatisation de la pyridine et enfin de l'introduction des substituant nécessaires sur le composé bicyclique insaturé. Plus précisément, nous voulions savoir s'il serait possible d'effectuer une réaction d'activation intramoléculaire de la pyridine, permettant ainsi sa déaromatisation asymétrique subséquente en une seule étape (**Schéma 6.9**). Nous avons donc évalué si une telle stratégie était chimiquement possible.

Tout d'abord, les fonctions amide et pyridine sont des groupements fonctionnels compatibles sur une même molécule. Ainsi, la synthèse et l'isolement d'un composé tel que **315** étaient facilement envisageables. De plus, notre procédure optimale pour l'activation intermoléculaire de la pyridine et sa déaromatisation asymétrique consistait en l'ajout de

l'anhydride triflique à un mélange de l'amide chiral et de la pyridine. De ce fait, le transfert de ces conditions au système intramoléculaire ne comportait aucune contrainte a priori. Il est également à noter que l'utilisation du groupement imidate comme support de la chiralité permettait le positionnement de cette dernière à l'extérieur de la chaîne liant la pyridine au groupement activant (**316**). Tout compte fait, l'application d'une telle stratégie pour la synthèse des composés indolizidines et quinolizidines semblait viable et nous avons donc élaboré un projet de recherche dont les questions à résoudre sont présentés en rouge au **Schéma 6.9**.

**Schéma 6.9.** Stratégie de synthèse proposée.



Afin de valider cette méthodologie pour l'accès efficace à des produits naturels, nous nous devons de développer une stratégie de synthèse courte et efficace à grande échelle de nos produits de départ. Ensuite, nous devons trouver les conditions optimales pour effectuer l'étape clé, c'est-à-dire l'activation intramoléculaire de la pyridine suivi d'une déaromatisation régio- et diastéréosélective. Si tel était le cas, nous allions devoir

évaluer l'applicabilité synthétique des ces intermédiaires pour la synthèse de composés intéressants. Plus spécifiquement, nous voulions dans un premier temps évaluer la diastéréosélectivité de l'hydrogénation du noyau 1,2-dihydropyridine. Ceci allait nous permettre, dans un deuxième temps, d'évaluer des conditions de réaction simples et efficaces pour cliver l'auxiliaire chiral.

Il est intéressant de noter que la stratégie proposée ne pouvait pas facilement s'appliquer dans les cas de Comin, Streith et Wanner et ce pour trois raisons. Premièrement, la nature même des groupements activants de la pyridine pour la réaction de déaromatisation de Comins et Streith, c'est-à-dire les chloroformate et chlorure d'alkylcarbamoyle, impliquait la présence d'un hétéroatome indésirable dans le squelette des alcaloïdes visés. Deuxièmement, dans les trois cas, le chlorure d'acyle devait inévitablement être généré *in situ* afin d'éviter un problème évident de stabilité face à la pyridine. De plus, il n'était pas évident que les conditions de formation de ces chlorure d'acyles (oxychlorure de phosphore, chlorure d'oxalyle, phosgène, etc.) seraient compatibles avec le noyau pyridine et assureraient son intégrité en attente d'une cyclisation. Troisièmement, toujours dans les trois cas, l'induction asymétrique dans le processus de déaromatisation de la pyridine nécessiterait l'introduction d'une source de chiralité sur la chaîne carbonée liant la pyridine et le chlorure d'acyle. Ceci en limiterait donc grandement la généralité de l'approche synthétique des indolizidines et quinolizidines. Dans notre cas, ces trois limitations importantes étaient heureusement absentes.

Au cours des dernières années, j'ai réussi à valider la faisabilité du processus d'activation intramoléculaire/déaromatisation asymétrique de la pyridine. En fait, la déaromatisation s'est avérée régio- et diastéréosélective et ainsi nous avons embarqué dans l'optimisation de la séquence complète d'application synthétique. Pour ce faire, un étudiant au doctorat, Guillaume Pelletier, s'est joint à moi et ensemble, nous avons optimisé l'étape clé d'activation intramoléculaire/déaromatisation asymétrique de la pyridine en plus d'en évaluer la généralité. Ensuite, nous avons démontré l'applicabilité synthétique de cette stratégie pour la synthèse de *trans*-indolizidines. Récemment, nous avons détaillé nos résultats dans un article et celui-ci sera présenté à la section suivante. Actuellement, Guillaume Pelletier continue une étude plus approfondie des possibilités liées à cette stratégie synthétique.

## 6.8 Abstract

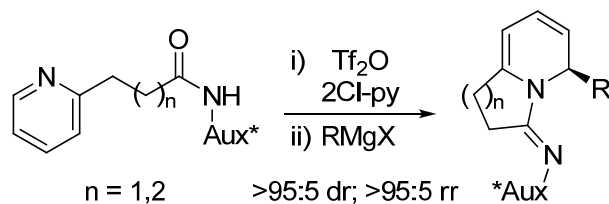
Article accepté

**Intramolecular Pyridine Activation – Dearomatization Reaction: Highly Stereoselective Synthesis of Polysubstituted Indolizidines and Quinolizidines**

Guillaume Barbe, Guillaume Pelletier et André Charette\*

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

\* Corresponding author. Tel: 514-343-2432. Fax: 514-343-5900



**Abstract.** This communication describes an unprecedented intramolecular pyridine activation-asymmetric dearomatization reaction. This process produces 5-substituted indolizidines and 6-substituted quinolizidines in excellent yields and in a highly regio- and diastereoselective fashion. Formal syntheses of *trans*-indolizidine alkaloids are presented along with some preliminary results in the formation C-5 quaternary centers.

Reproduced with permission from Barbe, G.; Pelletier, G.; Charette, A. B. *Organic Letters* 2009. Copyright 2009, American Chemical Society

## 6.9 Article

Extracts from the skin of amphibians provide a large array of structurally unique<sup>1</sup> and pharmacologically active alkaloids.<sup>2</sup> Particularly, indolizidine and quinolizidine alkaloids represent privileged motifs, and, accordingly, their chemical syntheses have benefited from a worldwide interest.<sup>3</sup>

Despite immense efforts, a more general and expedient approach to synthetically flexible polysubstituted indolizidines and quinolizidines remains highly desirable.<sup>4</sup> Herein, we report on the stereoselective synthesis of 5(6)-substituted indolizidines (quinolizidines) through an unprecedented intramolecular pyridine activation-asymmetric dearomatization reaction.

Over the past decades, pyridine dearomatization has emerged as an attractive and cost-effective approach to the asymmetric synthesis of polysubstituted piperidines.<sup>5,6</sup>

---

<sup>1</sup> Daly, J. W.; Spande, T. F.; Garraffo, H. M. *J. Nat. Prod.* **2005**, *68*, 1556.

<sup>2</sup> For a review of the biological significance of indolizidine alkaloids, see: Daly, J. W.; Garraffo, H. M.; Spande, T. F. In *Alkaloids: Chemical and Biological Perspectives*; Pelletier, S. W., Ed.; Pergamon: New York, 1999; Vol. 13, pp 1-161.

<sup>3</sup> Michael, J. P. *Nat. Prod. Rep.* **2008**, *25*, 139, and other reviews in these series.

<sup>4</sup> For recent approaches, see: (a) Yu, R. T.; Lee, E. E.; Malik, G.; Rovis, T. *Angew. Chem; Int. Ed.* **2009**, *48*, 2379; (b) Liu, P.; Hong, S.; Weinreb, S. M. *J. Am. Chem. Soc.* **2008**, *130*, 7562; (c) Yu, R. T.; Rovis, T. *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, *128*, 12370; (d) Turunen, B. J.; Georg, G. I. *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, *128*, 8702.

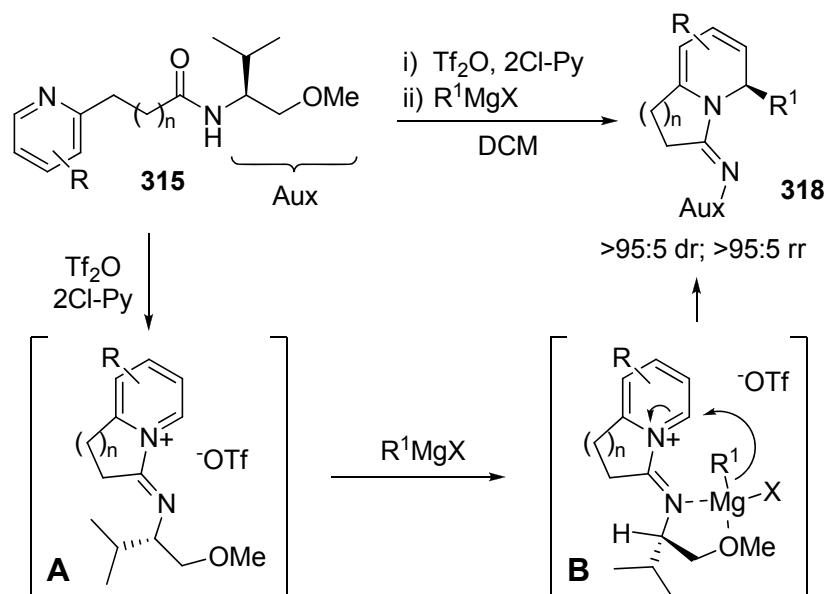
<sup>5</sup> For chiral auxiliary-based strategies, see: (a) Mehmandoust, M.; Marazano, C.; Das, B. C. *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* **1989**, 1185; (b) Comins, D. L.; Goehring, R. R.; Sajan, J. P.; O'Connor, S. *J. Org. Chem.* **1990**, *55*, 2574; (c) Comins, D. L.; Hong, H. *J. Am. Chem. Soc.* **1991**, *113*, 6672. (d) Sreith, J.; Boiron, A.; Sifferlen, T.; Strehler, C.; Tschamber, T. *Tetrahedron Lett.* **1994**, *35*, 3927; (e) Comins, D. L.; Josef, S. P.; Goehring, R. R. *J. Am. Chem. Soc.* **1994**, *116*, 4719; (f) Charette, A. B.; Grenon, M.; Lemire, A.; Pourashraf, M.; Martel, J. *J. Am. Chem. Soc.* **2001**, *123*, 11829; (g) Hoesl, C. E.; Pabel, J.; Polborn, K.; Wanner, K. T. *Heterocycles* **2002**, *58*, 383; (h) Legault, C.; Charette, A. B. *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, *125*, 6360; (i) Comins, D. L.; Sahn, J. *J. Org. Lett.* **2005**, *7*, 5227.

<sup>6</sup> For catalysis-based strategies, see: (a) Ichikawa, E.; Suzuki, M.; Yabu, K.; Albert, M.; Kanai, M.; Shibasaki, M. *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, *126*, 11808; (b) Legault, C.; Charette, A. B. *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, *127*, 8966; (c) Sun, Z.; Yu, S.; Ding, Z.; Ma, D. *J. Am. Chem. Soc.* **2007**, *129*, 9300; (d) Rueping, M.; Antonchick, A. P.



Recognizing the unique directing ability of nitrogen-containing functionalities,<sup>7</sup> our group disclosed a highly regio- and stereoselective dearomatization of unsubstituted pyridine.<sup>5f</sup> In an effort to find a general entry into the indolizidine and quinolizidine scaffold, we hypothesized that treating a chiral-auxiliary derived pyridinium salt such as **A** with Grignard reagents could undergo an amidine-directed addition (**B**) at the 5(6)-position selectively (**Scheme 6.10**).<sup>8</sup> In the event, diastereoenriched unsaturated compounds **318** would be generated, allowing for further derivatization along the rings. Pyridinium salt **A** would in return come from a new intramolecular pyridine activation reaction. More precisely, we reasoned that treating amides **315** with trifluoromethanesulfonic anhydride (Tf<sub>2</sub>O) would result in the formation of a highly reactive iminium species<sup>9</sup> capable of triggering a base-mediated cyclization with the pyridine ring.<sup>10</sup>

**Scheme 6.10.** Intramolecular Pyridine Activation Strategy.



*Angew. Chem. Int. Ed.* **2007**, *46*, 4562; (e) Black, D. A.; Beveridge, R. E.; Arndtsen, B. A. *J. Org. Chem.* **2008**, *73*, 1906.

<sup>7</sup> Hoveyda, A. H.; Evans, D. A.; Fu, G. C. *Chem. Rev.* **1993**, *93*, 1307.

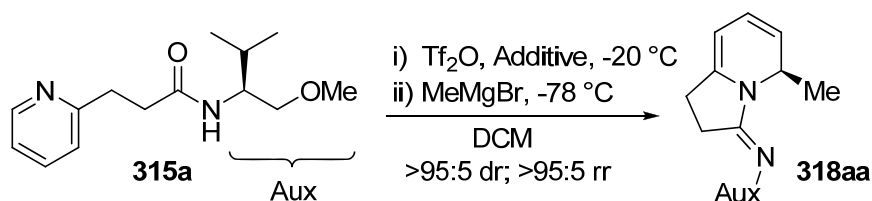
<sup>8</sup> For examples of amidine-directed transformations, see: (a) Shawe, T. T.; Meyers, A. I. *J. Org. Chem.* **1991**, *56*, 2751; (b) Pastine, S. J.; Gribkov, D. V.; Sames, D. *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, *128*, 14220.

<sup>9</sup> Barbe, G.; Charette, A. B. *J. Am. Chem. Soc.* **2008**, *130*, 18, and references cited therein.

<sup>10</sup> Charette, A. B.; Grenon, M. *Can. J. Chem.* **2001**, *79*, 1694.

To begin our study, we developed short multi-gram scale syntheses of **315** and elected to use **315a** for reaction development.<sup>11</sup> After exhaustive optimization, we found that treating pyridine **315a** with Tf<sub>2</sub>O in the presence of 2-chloropyridine (2-ClPyr) smoothly produced pyridinium salt **A** as a transient intermediate (**Table 6.15**, entry 9).<sup>12</sup> The use of 2-ClPyr as a non-nucleophilic and slightly basic additive was found crucial for efficient intramolecular pyridine activation.<sup>13</sup> Most importantly, it ensured the stability of the base sensitive pyridinium **A** (entries 4-6). These results led us to anticipate deprotonation issues when treating **A** with strongly basic Grignard reagents. Gratifyingly, addition of MeMgBr to pyridinium salt **A** at -78 °C cleanly resulted in the formation of the unsaturated indolizidine **318aa** in 92% NMR yield as a single regio- and diastereomer (entry 9).

**Table 6.15.** Pyridine Activation-Grignard Addition Optimization.



entry	additive	equiv	[ <b>315a</b> ] (M)	yield <sup>a</sup> (%)
1	none	2.00	0.05	39
2	K <sub>2</sub> CO <sub>3</sub>	2.00	0.05	44
3	MgO	2.00	0.05	53
4	Et <sub>3</sub> N	2.00	0.05	0
5	DIPEA	2.00	0.05	0
6	pyridine	2.00	0.05	11
7	2,6-lutidine	2.00	0.05	60
8	2-chloropyridine	2.00	0.05	78
9	2-chloropyridine	1.50	0.05	92
10	2-chloropyridine	1.25	0.05	84
11	2-chloropyridine	1.50	0.10	89
12	2-chloropyridine	1.50	0.01	87

<sup>11</sup> See Supporting Information for more details.

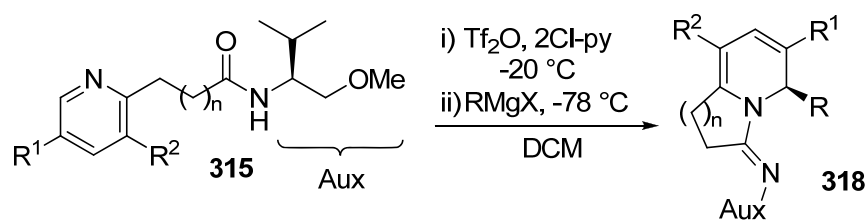
<sup>12</sup> Myers, A. G.; Tom, N. J.; Fraley, M. E.; Cohen, S. B.; Madar, D. J. *J. Am. Chem. Soc.* **1997**, *119*, 6072.

<sup>13</sup> (a) Movassaghi, M.; Hill, M. D. *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, *128*, 14254; (b) Medley, J. W.; Movassaghi, M. *J. Org. Chem.* **2009**, *74*, 1341, and references cited therein.

<sup>a</sup> Determined by <sup>1</sup>H NMR versus Ph<sub>3</sub>CH as internal standard.

With our optimal conditions in hands, we evaluated the scope of the reaction. As shown in Table 6.16, sp<sup>3</sup> (entries 1-5), sp<sup>2</sup> (entries 6-9,11,12) and sp (entries 10,13) hybridized carbon nucleophiles react smoothly with the pyridinium intermediates A, producing indolizidines 318a and quinolizidines 318b with excellent yields, regio- and diastereoselectivities.<sup>14</sup>

**Table 6.16.** Synthesis of Polysubstituted Indolizidines and Quinolizidines<sup>a</sup>.



entry	n	R <sup>1</sup> : R <sup>2</sup>	RMgX	318	yield (%) <sup>b</sup>
1	1	H : H	MeMgBr	<b>318aa</b>	94
2	1	H : H	<i>n</i> -PentylMgCl	<b>318ab</b>	91
3	1	H : H	<i>i</i> -PrMgCl <sup>c</sup>	<b>318ac</b>	89
4	1	H : H	<i>c</i> -HexylMgBr	<b>318ad</b>	89
5	1	H : H	<i>t</i> -BuMgCl <sup>c</sup>	<b>318ae</b>	83
6	1	H : H	VinylMgBr	<b>318af</b>	85
7	1	H : H	2-FurylMgBr <sup>d</sup>	<b>318ag</b>	84
8	1	H : H	2-ThiophenylMgBr <sup>e</sup>	<b>318ah</b>	86
9	1	H : H	<i>N</i> -Me-2-IndolylMgBr <sup>d</sup>	<b>318ai</b>	84
10	1	H : H	1-HexynylMgBr <sup>f</sup>	<b>318aj</b>	85
11	2	H : H	VinylMgBr	<b>318bf</b>	83
12	2	H : H	2-ThiophenylMgBr <sup>e</sup>	<b>318bh</b>	86
13	2	H : H	1-HexynylMgBr <sup>f</sup>	<b>318bj</b>	88
14	1	H : Me	MeMgBr <sup>c</sup>	<b>318ca</b>	87
15	1	Me : H	MeMgBr <sup>c</sup>	<b>318da</b>	93

<sup>a</sup> All reactions performed on 1 mmol of **1**. <sup>b</sup> Isolated yield of a single regio- and diastereomer. <sup>c</sup> Grignard addition at -20 °C. <sup>d</sup> Prepared from the heteroaryl, *n*-BuLi and MgBr<sub>2</sub>-Et<sub>2</sub>O. <sup>e</sup> Prepared from 2-bromothiophene and Mg turnings. <sup>f</sup> Prepared from the terminal alkyne and EtMgBr.

<sup>(14)</sup> All entries in this paper showed >20:1 rr and >20:1 dr by <sup>1</sup>H NMR of the crude mixture, with the exception of *t*-Bu (entry 5, Table 2) which showed a ratio of 14:1 rr and >20:1 dr.

The stereo-induction is believed to originate from a pre-complexation of the *E*-imidate lone pair to the Grignard reagent, thereby directing the nucleophilic addition at the proximal 5(6)-position of the pyridinium ring (intermediate **B**, **Scheme 6.11**). Coordination to the magnesium by the ether functionality ensures a high degree of organization at the transition state. By minimizing the 1,3-allylic strain with the chiral auxiliary, this chelation shifts the Grignard reagent toward the  $\beta$ -face of the pyridinium ring resulting in the observed diastereomer.<sup>15</sup>

A demonstration of the synthetic relevance of this methodology is shown in **Scheme 6.11**. Starting from 10 mmol of the amide **315a**, our standard conditions using *n*-PrMgCl and *n*-HexMgBr as nucleophiles afforded dihydropyridines **318ak** and **318al**, respectively. Subsequently, diastereoselective hydrogenation of the alkenes using Pd/C in acetone gave the corresponding saturated cycles. These amidines were then regioselectively hydrolyzed via the formation of an amidinium salt using MeI as the alkylating reagent followed by a basic treatment of the amidinium salt in aqueous NaOH. This two-step process led to the isolation of the corresponding *trans*-indolizidinones **320ak** and **320al** in over 75% yield overall for the four steps. These *trans*-indolizidinones are known in the literature<sup>16</sup> to be intermediates in the asymmetric syntheses of indolizidines *trans*-167B<sup>16a</sup>, *trans*-209D<sup>16b</sup> and 5*E*,9*Z*-223AB<sup>16c</sup> and they allowed us to confirm the absolute configuration of indolizidines **318a**.

Finally, we evaluated the effect of pyridine substitution on the outcome of the activation-dearomatization process. By substituting positions 3 and 5, the excellent yields, regio- and diastereoselectivities were maintained producing 5,8- (entry 14) and 5,6-disubstituted indolizidines (entry 15), respectively. These results contrast with literature precedents<sup>5h,17</sup> and prompted us to further explore the directing ability of the auxiliary for

---

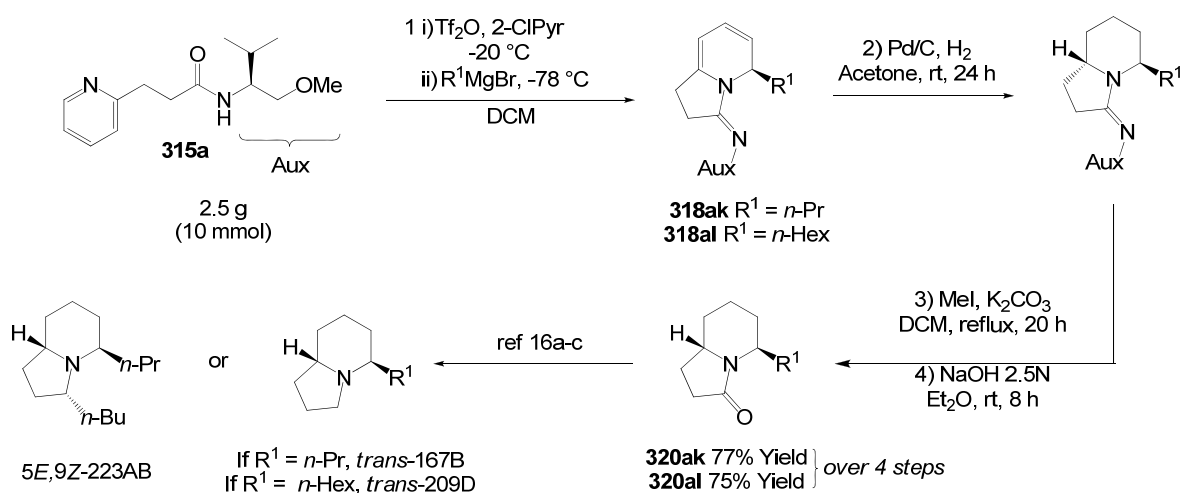
<sup>15</sup> This is supported by NOE experiments performed on compound **318aa**. See Supporting Information for more details.

<sup>16</sup> (a) Toyooka, N.; Nemoto, H. *Heterocycles* **2005**, *66*, 549; (b) Alegret, C.; Riera, A. *J. Org. Chem.* **2008**, *73*, 8661; (c) Hart, D. J.; Tsai, Y. *J. Org. Chem.* **1982**, *47*, 4403.

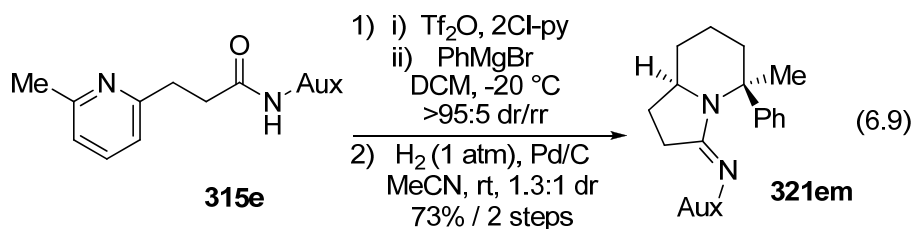
<sup>17</sup> (a) Comins, D. L.; Abdullah, A. H. *J. Org. Chem.* **1982**, *47*, 4315; (b) Yamaguchi, R.; Nakazono, Y.; Kawanisi, M. *Tetrahedron Lett.* **1983**, *24*, 1801; (c) Lemire, A.; Grenon, M.; Pourashraf, M.; Charette, A. B. *Org. Lett.* **2004**, *6*, 3517, and references cited therein.

the formation of quaternary centers. To our delight, using **315e** and PhMgBr as reagents, the C-5 quaternary center was formed as a single regio- and diastereomer.<sup>15</sup> After hydrogenation of the remaining alkenes, a good yield of the 5,5-disubstituted indolizidine **321em** was obtained (eq 6.9).<sup>18</sup> To our knowledge, this represents the first asymmetric quaternary center formation via a pyridine dearomatization reaction. In addition, this features unusually mild conditions for the activation of 2,6-disubstituted pyridine.

### Scheme 6.11. Stereoselective Synthesis of *trans*-Indolizidines.



### Scheme 6.12. Quaternary center formation.



<sup>18</sup> Hydrogenation of the diene was found necessary in order to ensure complete stability of the indolizidine. Although still under investigation, evidence points toward the formation of ring opened products resulting from a  $6\pi$ -electrons electrocyclic ring-opening process. For recent calculations, see: Walker, M. J.; Hietbrink, B. N.; Thomas IV, B. E.; Nakamura, K.; Kallel, E. A.; Houk, K. N. *J. Org. Chem.* **2001**, *66*, 6669.

In conclusion, a highly stereoselective synthesis of 5(6)-substituted indolizidines (quinolizidines) has been described. This strategy highlights an unprecedented intramolecular pyridine activation- asymmetric dearomatization reaction. Applications of this methodology to the total synthesis of natural products along with a complete survey of the quaternary center formation are under investigation. The results will be reported in due course.

**Acknowledgment** This work was supported by NSERC, Merck Frosst Canada, Boehringer Ingelheim and the Université de Montréal. G.B. thanks NSERC and Boehringer Ingelheim for postgraduate fellowships. G.P. thanks FQRNT and NSERC for postgraduate fellowships.

**Supporting Information Available** Experimental details and spectroscopic data (PDF). This material is available free of charge via the internet at <http://pubs.acs.org>.

## CHAPITRE 7. CONCLUSION.

Dans ce document, j'ai détaillé mes travaux de recherche d'études doctorales, travaux effectués en étroite collaboration avec le professeur Charette ainsi que Miguel St-Onge et Guillaume Pelletier, étudiants à la maîtrise et au doctorat, respectivement. Le but de ces travaux, d'un point de vue général, était de contribuer à l'avancement des connaissances en chimie organique par la découverte de nouvelles réactions chimiques et le développement de nouvelles stratégies de synthèse vers des squelettes moléculaires d'intérêt biologique.

Pour l'atteinte de ces objectifs, nous avons favorisé une avenue relativement commune dans le milieu académique. En effet, nous avons opté pour l'utilisation de la synthèse totale de produits naturels comme plate-forme pour la découverte de nouvelles transformations chimiques et stratégies de synthèse. Par le choix judicieux de la cible synthétique naturelle, cette avenue devait ainsi permettre le développement d'une synthèse efficace d'un produit d'intérêt biologique, en plus d'alimenter une certaine créativité dirigée vers de nouvelles découvertes.

Tout d'abord, nous avons arrêté notre choix de la cible synthétique naturelle sur la lépadine B pour deux raisons. Premièrement, les activités biologiques associées à cette molécule lui confèrent le statut de *lead* potentiel pour la découverte de nouveaux médicaments dans les domaines du cancer, de la malaria ou encore des maladies d'Alzheimer et de Parkinson. Deuxièmement, le professeur Charette compte au sein de ses réalisations scientifiques une stratégie efficace pour la synthèse asymétrique de pipéridines poly-substituées, noyau important de la lépadine B. Motivés par ces arguments, nous avons ultimement réalisé la plus courte synthèse de la lépadine B à paraître dans la littérature à ce jour. En plus de valoriser la méthodologie du professeur Charette, nous avons mis à profit une utilisation originale d'une séquence de fermeture-ouverture de cycle par la réaction de métathèse d'alcènes. De plus, une brève étude mécanistique de cette dernière nous a permis

la proposition d'un mécanisme peu commun de ce type de séquence réactionnel et aux conséquences expérimentales impressionnantes.

Au cours de cette synthèse, nous avons identifié un synthon d'une grande valeur synthétique. En effet, ne comportant pas moins que quatre centres chiraux, ce synthon pouvait être obtenu énantio-pur en seulement trois étapes à partir de la pyridine. Ainsi, nous avons effectué une analyse structurale de ce synthon et avons envisagé une valorisation supplémentaire par une utilisation originale de la fragmentation de Grob. Dans ce contexte, nous avons développé une toute nouvelle synthèse de pipéridines 2,3,6-trisubstituées hautement régio- et diastéréosélective.

Afin de pouvoir réaliser la précédente méthodologie, nous avons fait face à la nécessité d'effectuer une réaction de réduction d'amide en présence de groupements fonctionnels sensibles dans les conditions usuelles. Heureusement, l'année précédente nous avons développé une réaction chimiosélective d'amides tertiaires. Cette nouvelle réaction, qui a été fondamentalement inspiré par une méthodologie du professeur Charette sur l'activation d'amides, a permis la réduction d'amides tertiaires en présence de fonctions telles les cétone, ester, nitrile, époxyde, insaturations, etc.

Enfin, l'ensemble des connaissances acquises au cours de ces projets a permis l'élaboration d'une toute nouvelle stratégie de synthèse pour l'atteinte d'indolizidines et quinolizidines. Plus spécifiquement, nous avons développé la première séquence d'activation intramoléculaire et déaromatization asymétrique de la pyridine. Ceci nous a permis un accès stéréosélectif aux squelettes indolizidine et quinolizidine, la nature insaturée de ces derniers laissant également place à une grande flexibilité synthétique. Dans ce contexte, nous avons détaillé une très courte synthèse de *trans*-indolizidines.

En résumé, la stratégie de recherche élaborée au commencement de ces travaux a été validée expérimentalement. Ceci a permis, encore une fois, la mise en valeur de la synthèse totale de produits naturels comme plate-forme pour le développement de nouveaux outils au service de la chimie organique et de la science en général.



## PARTIE EXPÉRIMENTALE

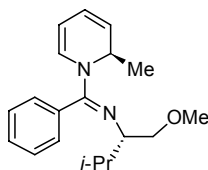
**General Information.** Unless otherwise stated, reactions were run under an argon atmosphere with rigid exclusion of moisture from reagents and glassware using standard techniques for manipulating air-sensitive compounds. All glassware was flame-dried prior to use. Dichloromethane, ether, THF, acetonitrile, toluene, and DMF were obtained by filtration through drying columns on a GlassContour system (Irvine, CA). Pyridine was purified by distillation over calcium hydride. Analytical thin-layer chromatography (TLC) was performed on precoated, glass-backed silica gel (Silicycle 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 on Bruker AV400, AV500 or AV700 (<sup>1</sup>H, <sup>13</sup>C, DEPT 135, COSY, HMQC, HMBC) 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. High resolution mass spectra were performed by the Centre régional de spectroscopie de masse de l'Université de Montréal.

**Reagents:** Unless otherwise stated, commercial reagents were used without purification. Trifluoromethanesulfonic (triflic) anhydride was distilled over a small amount of phosphorous pentoxide and was stored for no more than five days before redistilling.

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

## Partie expérimentale: Chapitre 2

***N*-[*(1S)*-1-(Methoxymethyl)-2-methylpropyl]-*N*-[*(1E)*-[*(2R)*-2-methylpyridin-1(*2H*)-yl](phenyl)methylene]amine (52).**

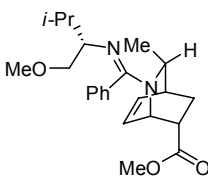


A solution of *N*-[*(1S)*-1-(methoxymethyl)-2-methylpropyl]benzamide (**91**) (20 g, 90 mmol) and pyridine (22 mL, 270 mmol) in DCM (450 mL) was cooled to -78 °C and trifluoromethanesulfonic anhydride (16.7 mL, 99 mmol) was added in one portion. The mixture was warmed to room temperature and stirred for 3 h. The clear homogeneous orange solution was cooled to -78 °C and the flask was equipped with an addition funnel. MeMgBr (3.23 M in Et<sub>2</sub>O, 70 mL, 225 mmol) was added dropwise over one hour and the solution was stirred from -78 °C to 0 °C over 18 h. The reaction was quenched by careful addition of saturated NH<sub>4</sub>Cl and the mixture was extracted with EtOAc and saturated aq. NH<sub>4</sub>Cl. The organic layer was washed successively with saturated aq. NaHCO<sub>3</sub> and brine and was dried with Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, filtered and concentrated under reduced pressure. The resulting orange oil was used in the next step without further purification.

Compounds **52** and *N*-[*(1S)*-1-(methoxymethyl)-2-methylpropyl]benzamide (**91**)

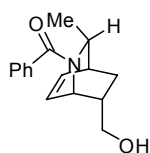
Synthesis and characterization: Charette, A. B.; Grenon, M.; Lemire A.; Pourashraf, M.; Martel, J. *J. Am. Chem. Soc.* **2001**, *123*, 11829.

**Methyl 2-[(*E*)-{[(*1S*)-1-(methoxymethyl)-2-methylpropyl]imino}(phenyl)methyl]-3-methyl-2-azabicyclo[2.2.2]oct-7-ene-6-carboxylate (69).**



To a solution of dihydropyridine **52** in toluene (30 mL) was added BF<sub>3</sub>·Et<sub>2</sub>O (34 mL, 270 mmol) and methylacrylate (41 mL, 450 mmol) and the reaction mixture was stirred at 50 °C for 2 days. The mixture was cooled to room temperature and was extracted with EtOAc and aq. NaOH 2.5 N. The organic layer was washed with saturated Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> aqueous solution and brine and was dried with Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, filtered and concentrated under reduced pressure. The resulting orange oil was used in the next step without further purification. **R<sub>f</sub>**: 0.41 (85/10/5 DCM/MeOH/AcOH); [α]<sub>D</sub><sup>20</sup> = +95.3 (c=0.64, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>); <sup>1</sup>H NMR (CHCl<sub>3</sub>, 400 MHz) δ 7.45-7.32 (m, 3H), 7.15 (d, *J* = 7.2 Hz, 2H), 6.38 (t, *J* = 7.6 Hz, 1H), 6.20 (t, *J* = 6.8 Hz, 1H), 4.23 (br s, 1H), 3.99 (br s, 1H), 3.54 (s, 3H), 3.33 (dd, *J* = 10.0, 6.0 Hz, 1H), 3.15 (s, 3H), 3.15-3.10 (m, 1H), 3.00 (br s, 1H), 2.85 (dd, *J* = 12.4, 5.6 Hz, 1H), 2.64 (br s, 1H), 1.97-1.82 (m, 2H), 1.79-1.69 (m, 1H),

0.99 (br s, 3H), 0.92 (d,  $J = 6.8$  Hz, 3H), 0.83 (d,  $J = 6.4$  Hz, 3H);  $^{13}\text{C}$  NMR ( $\text{CHCl}_3$ , 100 MHz)  $\delta$  173.6, 158.4, 135.0, 134.7, 130.0, 128.2, 127.7, 127.5, 75.6, 62.5, 58.3, 52.8, 51.3, 49.4, 42.0, 36.8, 30.0, 26.7, 19.8, 19.4, 17.7; FTIR ( $\text{cm}^{-1}$ ) (neat) 3055, 2952, 2926, 2871, 1735, 1610, 1594, 1491; HRMS (ESI, Pos) calcd for  $\text{C}_{23}\text{H}_{33}\text{N}_2\text{O}_3$   $[\text{M}+\text{H}]^+$ : 385.2486  $m/z$ , found 385.2480  $m/z$ .

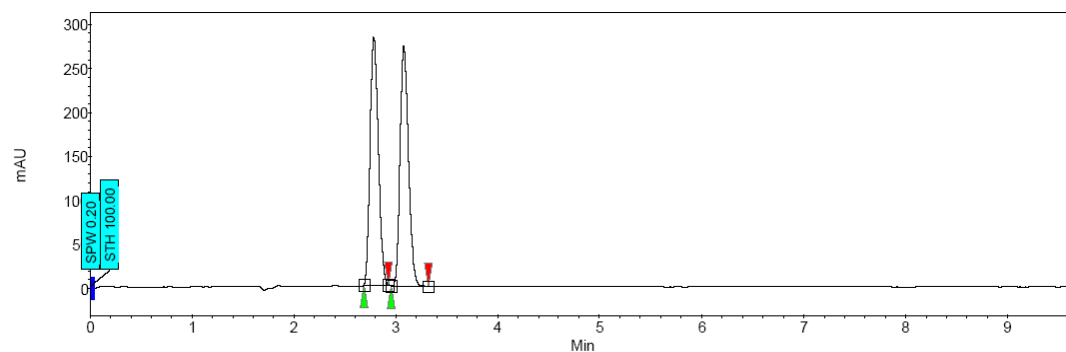


**(2-Benzoyl-3-methyl-2-azabicyclo[2.2.2]oct-7-en-6-yl)methanol (51).**

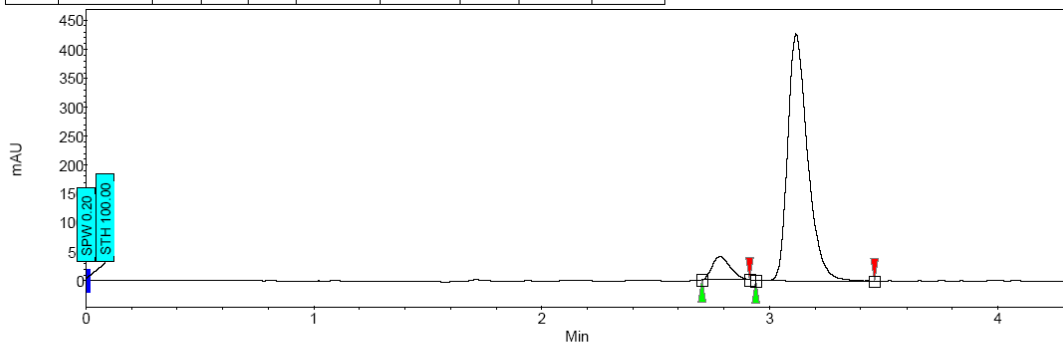
$\text{AlCl}_3$  (36.2 g, 271 mmol) was added to  $\text{Et}_2\text{O}$  (325 mL) at 0 °C and stirred for 10 minutes. This cloudy solution was transferred via canula to a suspension of  $\text{LiAlH}_4$  (30.9 g, 814 mmol) in  $\text{Et}_2\text{O}$  (975 mL) at 0 °C and the mixture stirred at 0 °C for 30 minutes. A solution of **69** in DCM (360 mL) was then added and the mixture allowed to stir overnight from 0 °C to room temperature. The reaction mixture was cooled to 0 °C and slowly quenched with  $\text{NaOH}$  2.5 N. *For better agitation in the next step, we suggest that as soon as the gas evolution has ceased, the mixture is transferred to a 4-L Erlenmeyer with  $\text{Et}_2\text{O}$  and completed with  $\text{NaOH}$  2.5 N to 1.5 L.* Benzoyl chloride (23 mL, 200 mmol) was added to the thick reaction mixture and the latter was stirred at room temperature overnight. At 0 °C, the mixture was brought to pH=1 by slow addition of concentrated  $\text{HCl}$  and then stirred until to clear phases appears (usually 2 hours). The layers were separated and the aqueous layer was extracted twice with  $\text{EtOAc}$ . The combined organic layers were dried with  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , filtered and concentrated under reduced pressure. Flash chromatography of the orange oily residue with  $\text{EtOAc}$  afforded 10.7 g of **51** (47%, 3 steps)) as a white solid (93:7 er). A single recrystallization from  $\text{EtOAc}$  afforded 7.0 g **51** with >99 :1 er. mp 153-154 °C;  $\text{R}_f$ : 0.27 (100%  $\text{EtOAc}$ );  $[\alpha]_{\text{D}}^{20} = +2.86$  ( $c=0.56$ ,  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ );  $^1\text{H}$  NMR ( $\text{CHCl}_3$ , 400 MHz) 7.5:1 mixture of rotamers - Major:  $\delta$  7.37 (s, 5H), 6.42 (t,  $J = 7.2$  Hz, 1H), 6.27 (t,  $J = 7.2$  Hz, 1H), 4.41 (dd,  $J = 6.4, 2.8$  Hz, 1H), 4.04 (q,  $J = 6.0$  Hz, 1H), 3.08 (dd,  $J = 10.8, 6.0$  Hz, 1H), 2.91 (t,  $J = 10.0$  Hz, 1H), 2.64 (br s, 1H), 2.44 (br s, 1H), 2.17-2.08 (m, 1H), 1.86-1.78 (m, 1H), 1.19 (d,  $J = 6.4$  Hz, 3H), 0.81 (dt,  $J = 12.8, 3.2$  Hz, 1H);  $^{13}\text{C}$  NMR ( $\text{CHCl}_3$ , 100 MHz)  $\delta$  169.3, 136.7, 134.9, 129.1, 128.4, 128.1, 126.4, 64.7, 53.0, 51.1, 41.7, 36.9, 25.9, 18.0; FTIR ( $\text{cm}^{-1}$ ) (neat) 3376, 3055, 2930, 2866, 1595, 1574, 1493; HRMS (ESI, Pos) calcd for  $\text{C}_{16}\text{H}_{19}\text{NO}_2$   $[\text{M}+\text{H}]^+$ : 258.1489  $m/z$ , found 258.1498  $m/z$ .

SCF Chromatograms of **51**:

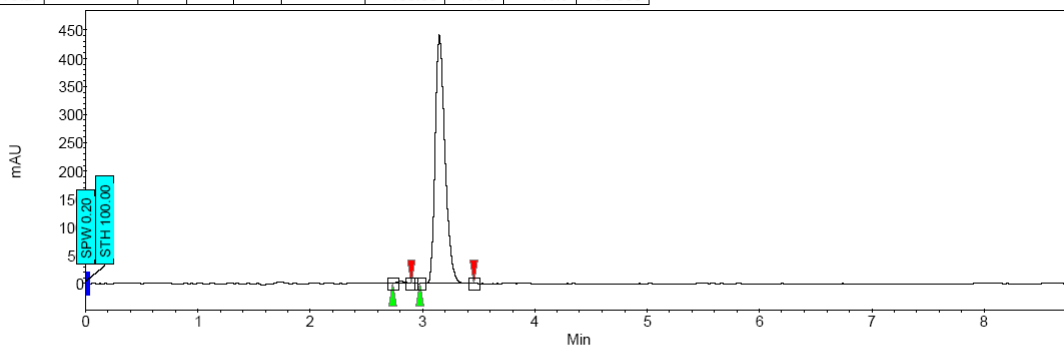
Conditions: SFC Chiralcel OD column, 2 mL/min, 20% MeOH, 40 °C, 200 bar.



Index	Name	Start Time [Min]	End Time [Min]	RT Offset [Min]	Quantity [% Area]	Height [μV]	Area [μV.Min]	Area [%]
2	UNKNOWN	2.68	2.78	2.92	0.00	50.47	281.3	26.6
1	UNKNOWN	2.95	3.07	3.32	0.00	49.53	273.1	26.1
Total					100.00	554.3	52.7	100.000

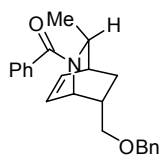


Index	Name	Start Time [Min]	End Time [Min]	RT Offset [Min]	Quantity [% Area]	Height [μV]	Area [μV.Min]	Area [%]
2	UNKNOWN	2.70	2.78	2.91	0.00	7.92	40.4	3.7
1	UNKNOWN	2.94	3.11	3.46	0.00	92.08	426.5	43.2
Total					100.00	466.9	46.9	100.000



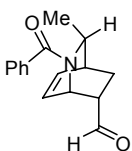
Index	Name	Start Time [Min]	End Time [Min]	RT Offset [Min]	Quantity [% Area]	Height [μV]	Area [μV.Min]	Area [%]
2	UNKNOWN	2.74	2.81	2.90	0.00	0.57	3.2	0.3
1	UNKNOWN	2.98	3.15	3.46	0.00	99.43	440.6	44.6
Total					100.00	443.8	44.8	100.000

**2-Benzoyl-7-[(benzyloxy)methyl]-3-methyl-2-azabicyclo[2.2.2]oct-5-ene (70)**. Racemic alcohol **51** (1.0 g, 3.89 mmol), prepared according to previously reported procedure (see below), was dissolved in DMF (20 mL) and the solution was cooled to 0 °C. Sodium



hydride (187 mg, 60 % in oil, 4.66 mmol) was then added portionwise in order to control the gas evolution and the reaction mixture was stirred for 5 min. TBAI (287 mg, 0.777 mmol) was then added to the reaction mixture followed by benzylbromide (0.69 mL, 5.8 mmol) and the light orange heterogenous solution was stirred at room temperature for 24 h. Saturated  $\text{NH}_4\text{Cl}$  aqueous solution was carefully added and the reaction mixture was diluted with ethyl acetate. The mixture was transferred into a separation funnel and the layers were separated. The organic layer was washed with water and brine then was dried with  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , filtered and concentrated under reduced pressure. Flash chromatography of the orange oily residue with EtOAc/hexane (50/50) afforded 1.27 g of **70** (98%) as an amorphous colorless solid.  $R_f$ : 0.54 (50% EtOAc/Hex);  $^1\text{H NMR}$  ( $\text{CHCl}_3$ , 400 MHz) 14.5:1 mixture of rotamers - Major:  $\delta$  7.49-7.35 (m, 6H), 7.31-7.24 (m, 2H), 7.04-6.99 (m, 2H), 6.4 (t,  $J = 7.2$  Hz, 1H), 6.20 (t,  $J = 6.4$  Hz, 1H), 4.53-4.48 (m, 1H), 4.31 (d,  $J = 12.0$  Hz, 1H), 4.21 (d,  $J = 11.6$  Hz, 1H), 4.12 (br q,  $J = 6.0$  Hz, 1H), 3.08 (dd,  $J = 9.6, 5.6$  Hz, 1H), 2.88 (t,  $J = 10.0$  Hz, 1H), 2.70-2.65 (m, 1H), 2.43-2.33 (m, 1H), 1.95-1.86 (m, 1H), 1.24 (d,  $J = 6.4$  Hz, 3H), 0.82 (dt,  $J = 12.8, 3.2$  Hz, 1H);  $^{13}\text{C NMR}$  ( $\text{CHCl}_3$ , 100 MHz)  $\delta$  169.5, 137.8, 136.9, 134.9, 129.0, 128.3, 128.1, 127.9, 127.1, 126.8, 126.5, 72.2, 71.8, 53.0, 51.1, 38.8, 36.9, 25.8, 18.1; **FTIR** ( $\text{cm}^{-1}$ ) (neat) 3055, 3028, 2929, 2864, 1622, 1601, 1576, 1495; **HRMS** (ESI, Pos) calcd for  $\text{C}_{23}\text{H}_{26}\text{NO}_2$   $[\text{M}+\text{H}]^+$ : 348.1945  $m/z$ , found 348.1958  $m/z$ .

Procedure for synthesis of racemic **51**: Sales, M.; Charette, A. B. *Org. Lett.* **2005**, *7*, 5773

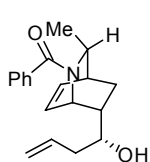


**2-Benzoyl-3-methyl-2-azabicyclo[2.2.2]oct-7-ene-6-carbaldehyde (107).**

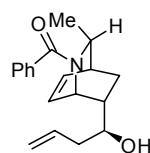
Oxalyl chloride (1.9 mL, 21 mmol) was dissolved in DCM (60 mL) and the solution was cooled to  $-78$  °C. A solution of DMSO (3.0 mL, 43 mmol) in DCM (5 mL) was then slowly added and the reaction mixture was stirred for 15 min. A solution of the alcohol **51** (5.0 g, 19 mmol) in DCM (13 mL) was added and the reaction mixture was stirred for 20 min. Triethylamine (14 mL, 97 mmol) was added and the reaction mixture was stirred for 20 min. at  $-78$  °C followed by warming up at room temperature and stirring for an additional 10 min. Saturated  $\text{NH}_4\text{Cl}$  aqueous solution was carefully added to the reaction mixture and the mixture was transferred into a separation funnel. The layers were separated and the aqueous layer was extracted twice with DCM.

The combined organic layers were dried with Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, filtered and concentrated under reduced pressure yielding the aldehyde as a yellowish oil. The crude aldehyde was used in the next step without further purification.

**1-(2-Benzoyl-3-methyl-2-azabicyclo[2.2.2]oct-7-en-6-yl)but-3-en-1-ol (71).** The crude aldehyde (**107**) was dissolved in DCM (100 mL) and the solution was cooled to -78 °C. Allylmagnesium bromide (21 mL of a 1.0 M solution in Et<sub>2</sub>O, 21 mmol) was then added dropwise and the thick with reaction mixture was brought to room temperature. The heterogeneous solution was stirred for 10 min. and saturated NH<sub>4</sub>Cl aqueous solution was carefully added to the reaction mixture. The solution was transferred into a separation funnel, the layers were separated and the aqueous layer was extracted twice with DCM. The combined organic layers were dried with Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, filtered and concentrated under reduced pressure yielding a colorless oil. The crude alcohol was used in the next step without further purification.



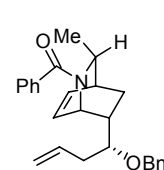
**(R)-diastereoisomer mp** 107-109 °C; **R<sub>f</sub>**: 0.55 (100% EtOAc); [ $\alpha$ ]<sub>D</sub><sup>20</sup> = -26.8 (c=0.38, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>); **<sup>1</sup>H NMR** (CHCl<sub>3</sub>, 400 MHz) 9.8:1 mixture of rotamers - Major:  $\delta$  7.42 (br s, 5H), 6.47 (t, *J* = 8.8 Hz, 1H), 6.37 (t, *J* = 6.8 Hz, 1H), 5.74-5.60 (m, 1H), 5.19-5.01 (m, 2H), 4.66 (d, *J* = 5.2 Hz, 1H), 4.09 (q, *J* = 5.2 Hz, 1H), 2.86 (br t, *J* = 8.8 Hz, 1H), 2.69 (br s, 1H), 2.26 (dd, *J* = 12.8, 5.2 Hz, 1H), 1.97-1.81 (m, 3H), 1.47 (br s, 1H, OH), 1.23 (d, *J* = 6.0 Hz, 3H), 0.96 (br d, *J* = 11.2 Hz, 1H); **<sup>13</sup>C NMR** (CHCl<sub>3</sub>, 100 MHz)  $\delta$  169.4, 136.8, 134.9, 133.8, 129.1, 128.8, 128.0, 126.5, 118.7, 72.3, 52.6, 50.9, 45.1, 38.3, 37.0, 26.6, 18.0; **FTIR** (cm<sup>-1</sup>) (neat) 3381, 3057, 2970, 2929, 2902, 2867, 1597, 1574, 1494; **HRMS** (ESI, Pos) calcd for C<sub>19</sub>H<sub>23</sub>NO<sub>2</sub> [M+H]<sup>+</sup>: 298.1802 *m/z*, found 298.1807 *m/z*.

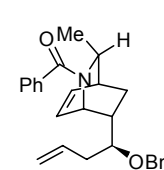


**(S)-diastereoisomer mp** 111-112 °C; **R<sub>f</sub>**: 0.34 (100% EtOAc); [ $\alpha$ ]<sub>D</sub><sup>20</sup> = -13.9 (c=0.33, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>); **<sup>1</sup>H NMR** (CHCl<sub>3</sub>, 400 MHz) 7.7:1 mixture of rotamers - Major:  $\delta$  7.33 (br s, 5H), 6.51 (t, *J* = 7.2 Hz, 1H), 6.28 (t, *J* = 7.2 Hz, 1H), 5.57-5.44 (m, 1H), 4.95 (d, *J* = 10.0 Hz, 1H), 4.25 (d, *J* = 5.6 Hz, 1H), 4.09 (d, *J* = 6.8 Hz, 1H), 3.04 (br s, 1H), 2.74 (br s, 1H), 2.04-1.95 (m, 2H), 1.95-1.77 (m, 2H), 1.66 (br s, 1H, OH), 1.44 (dt, *J* = 4.0, 13.2 Hz, 1H), 1.21 (d, *J* = 6.0 Hz, 3H); **<sup>13</sup>C NMR** (CHCl<sub>3</sub>, 100 MHz)  $\delta$  169.4, 136.9, 136.0, 133.1, 129.2, 128.2, 127.9, 126.3, 118.1, 72.2, 52.8, 51.7, 45.0, 39.3, 37.2, 26.4, 18.1; **FTIR** (cm<sup>-1</sup>) (neat) 3393, 3055, 2970, 2930, 2904, 2872, 1598,

1575, 1493; **HRMS** (ESI, Pos) calcd for  $C_{19}H_{23}NO_2$   $[M+H]^+$ : 298.1802  $m/z$ , found 298.1807  $m/z$ .

**2-Benzoyl-7-[1-(benzyloxy)but-3-enyl]-3-methyl-2-azabicyclo[2.2.2]oct-5-ene (50)**. The homoallylic alcohol (**71**) was dissolved in DMF (100 mL) and the solution was cooled to 0 °C. Sodium hydride (2.3 g, 60 % in oil, 58 mmol) was then added portionwise in order to control the gas evolution and the reaction mixture was stirred for 5 min. TBAI (1.4 g, 3.9 mmol) was then added to the reaction mixture followed by benzylbromide (6.9 mL, 58 mmol) and the light orange heterogeneous solution was stirred at room temperature for 1 h. Saturated  $NH_4Cl$  aqueous solution was carefully added and the reaction mixture was diluted with ethyl acetate. The mixture was transferred into a separation funnel and the layers were separated. The organic layer was washed twice with water and then dried with  $Na_2SO_4$ , filtered and concentrated under reduced pressure. Flash chromatography of the orange oily residue with EtOAc/hexane (35/65) afforded 6.1 g of **50** (81%, 3 steps) as a light yellow oil.

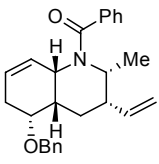
 **(R)-diastereoisomer** **R<sub>f</sub>**: 0.25 (35% EtOAc/Hex);  $[\alpha]_D^{20} = -19.8$  (c=0.54,  $CH_2Cl_2$ ); **<sup>1</sup>H NMR** ( $CHCl_3$ , 400 MHz) >20:1 mixture of rotamers - Major:  $\delta$  7.44 (br s, 5H), 7.30-7.21 (m, 3H), 6.88 (d,  $J = 6.0$  Hz, 2H), 6.41 (t,  $J = 7.2$  Hz, 1H), 5.90 (t,  $J = 7.2$  Hz, 1H), 5.88-5.76 (m, 1H), 5.12-5.02 (m, 2H), 4.66-4.59 (m, 1H), 4.42 (d,  $J = 11.6$  Hz, 1H), 4.11 (d,  $J = 11.6$  Hz, 1H), 4.07 (q,  $J = 5.6$  Hz, 1H), 2.82-2.74 (m, 1H), 2.65 (br s, 1H), 2.44-2.35 (m, 1H), 2.18-2.03 (m, 2H), 1.92-1.82 (m, 1H), 1.21 (d,  $J = 6.0$  Hz, 3H), 0.93 (ddd,  $J = 12.8, 4.8, 2.8$  Hz, 1H); **<sup>13</sup>C NMR** ( $CHCl_3$ , 100 MHz)  $\delta$  169.4, 137.9, 137.0, 135.0, 133.8, 129.0, 128.8, 128.1, 127.8, 127.0, 126.9, 126.6, 117.1, 80.0, 70.0, 52.4, 51.1, 43.1, 37.1, 33.9, 26.7, 18.0; **FTIR** ( $cm^{-1}$ ) (neat) 3056, 3029, 2968, 2928, 2904, 2866, 1623, 1577, 1495; **HRMS** (ESI, Pos) calcd for  $C_{26}H_{29}NO_2$   $[M+H]^+$ : 388.2271  $m/z$ , found 388.2280  $m/z$ .

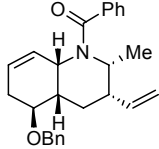
 **(S)-diastereoisomer** **R<sub>f</sub>**: 0.27 (35% EtOAc/Hex);  $[\alpha]_D^{20} = -15.1$  (c=0.68,  $CH_2Cl_2$ ); **<sup>1</sup>H NMR** ( $CHCl_3$ , 400 MHz) 10.7:1 mixture of rotamers - Major:  $\delta$  7.42 (br s, 5H), 7.39-7.20 (m, 5H), 6.47 (t,  $J = 7.2$  Hz, 1H), 6.27 (t,  $J = 7.0$  Hz, 1H), 5.58-5.46 (m, 1H), 4.76 (d,  $J = 9.6$  Hz, 1H), 4.51-4.42 (m, 2H), 4.39-4.33 (m, 1H), 4.25 (d,  $J = 11.2$  Hz, 1H), 4.10 (d,  $J = 5.2$  Hz, 1H), 2.86-2.74 (m, 1H), 2.70 (br s, 1H), 2.25-2.13 (m, 2H), 2.00-1.84 (m, 2H), 1.33 (dt,  $J = 13.2, 4.0$  Hz, 1H), 1.22 (d,  $J = 6.0$  Hz, 3H);

$^{13}\text{C}$  NMR ( $\text{CHCl}_3$ , 100 MHz)  $\delta$  169.4, 137.9, 136.9, 135.5, 132.7, 129.1, 128.1, 128.0, 127.9, 127.3, 127.2, 126.6, 117.0, 80.9, 71.0, 52.9, 50.9, 43.3, 37.1, 35.1, 27.5, 18.0; **FTIR** ( $\text{cm}^{-1}$ ) (neat) 3058, 3029, 2968, 2929, 2870, 1624, 1577, 1495; **HRMS** (ESI, Pos) calcd for  $\text{C}_{26}\text{H}_{29}\text{NO}_2$   $[\text{M}+\text{H}]^+$ : 388.2271  $m/z$ , found 388.2272  $m/z$ .

**(2*S*,3*S*,4*aS*,8*aS*)-1-Benzoyl-5-(benzyloxy)-2-methyl-3-vinyl-1,2,3,4,4*a*,5,6,8*a*-**

**octahydroquinoline (49).** Diene **50** (5.70 g, 14.7 mmol) was dissolved in toluene (1.5 L) and the mixture was warmed to 80 °C. Grubbs catalyst 2<sup>nd</sup> generation **66** (125 mg, 0.147 mmol) in solution in toluene (1.2 mL) was then added in one portion and the reaction mixture was stirred for 10 min. A second addition of Grubbs catalyst 2<sup>nd</sup> generation **66** (125 mg, 0.147 mmol) in solution in toluene (1.2 mL) was followed by stirring for 10 minutes. A final addition of Grubbs catalyst 2<sup>nd</sup> generation **66** (62 mg, 0.074 mmol) in solution in toluene (1.2 mL) was followed by stirring for 10 minutes. The solution was cooled to room temperature, treated with a solution of **109** (200 mg, 1.62 mmol) in MeOH (10 mL), stirred for 1 hour at room temperature and the mixture was concentrated under reduced pressure. Flash chromatography of the brownish oily solid with EtOAc/hexane (30/70) afforded 4.3 g of **49** (75%) as a colorless oil (**S/R**=1.85:1).

 **(R)-diastereoisomer** **R<sub>f</sub>**: 0.30 (30% EtOAc/Hex);  $[\alpha]_{\text{D}}^{20} = +53.1$  ( $c=0.29$ ,  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ );  $^1\text{H}$  NMR ( $\text{CHCl}_3$ , 400 MHz) 1.53:1 mixture of rotamers - Major:  $\delta$  7.46-7.29 (m, 10H), 5.70-5.46 (m, 4H), 5.08-4.98 (m, 2H), 4.66 (d,  $J = 11.6$  Hz, 1H), 4.58 (d,  $J = 11.6$  Hz, 1H), 3.97-3.86 (m, 2H), 2.55-2.39 (m, 2H), 2.37-2.11 (m, 2H), 1.81 (dt,  $J = 13.2, 3.6$  Hz, 1H), 1.67 (qd,  $J = 12.8, 4.8$  Hz, 1H), 1.05 (d,  $J = 7.6$  Hz, 3H);  $^{13}\text{C}$  NMR ( $\text{CHCl}_3$ , 100 MHz)  $\delta$  171.1, 138.9, 138.1, 136.7, 129.9, 128.9, 128.3, 128.1, 127.3, 127.2, 125.6, 123.5, 115.0, 75.1, 69.8, 54.2, 48.4, 43.1, 36.4, 27.5, 18.1, 15.3; **FTIR** ( $\text{cm}^{-1}$ ) (neat) 3061, 3028, 2974, 2936, 2852, 1626, 1601, 1578, 1494; **HRMS** (ESI, Pos) calcd for  $\text{C}_{26}\text{H}_{30}\text{NO}_2$   $[\text{M}+\text{H}]^+$ : 388.2271  $m/z$ , found 388.2276  $m/z$ .

 **(S)-diastereoisomer** **R<sub>f</sub>**: 0.30 (30% EtOAc/Hex);  $[\alpha]_{\text{D}}^{20} = +92.2$  ( $c=0.32$ ,  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ );  $^1\text{H}$  NMR ( $\text{CHCl}_3$ , 400 MHz) 2.4:1 mixture of rotamers - Major:  $\delta$  7.45-7.34 (m, 9H), 7.32-7.25 (m, 3H), 7.07-7.01 (m, 2H), 5.87-5.51 (m, 3H), 5.15-4.96 (m, 2H), 4.76-4.69 (m, 1H), 4.46-4.39 (m, 2H), 3.37 (br s, 1H), 2.60-2.44 (m, 1H), 2.41-2.23 (m, 2H), 2.15 (br d,  $J = 20.0$  Hz, 1H), 1.63 (q,  $J = 12.8$  Hz, 1H), 1.46 (dt,  $J = 12.4, 3.2$  Hz, 1H), 1.22 (d,  $J = 7.6$  Hz, 3H);  $^{13}\text{C}$  NMR ( $\text{CHCl}_3$ , 100 MHz)  $\delta$  171.2, 139.1,

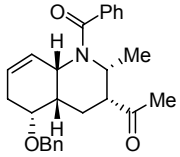


137.9, 136.9, 129.4, 128.7, 128.3, 127.9, 127.1, 126.9, 125.8, 123.5, 114.8, 75.7, 69.6, 50.4, 47.9, 42.8, 36.9, 26.6, 22.8, 14.3; **FTIR** ( $\text{cm}^{-1}$ ) (neat) 3060, 3027, 2976, 2934, 2889, 1623, 1601, 1577, 1493; **HRMS** (ESI, Pos) calcd for  $\text{C}_{26}\text{H}_{30}\text{NO}_2$   $[\text{M}+\text{H}]^+$ : 388.2271  $m/z$ , found 388.2285  $m/z$ .

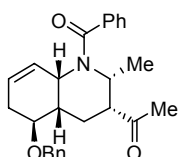
**1-[(2*S*,3*S*,4*aS*,8*aS*)-1-Benzoyl-5-(benzyloxy)-2-methyl-1,2,3,4,4*a*,5,6,8*a*-**

**octahydroquinolin-3-yl]ethanone (112).** To a suspension of diene **49** (4.3 g, 11 mmol) and NaTFA (748 mg, 5.50 mmol) in THF (88 mL) and  $\text{H}_2\text{O}$  (22 mL) was added  $\text{Hg}(\text{TFA})_2$  (5.2 g, 12 mmol) in one portion and the resulting yellow heterogenous solution was stirred at room temperature for 2 hours. The clear light yellow reaction mixture was treated sequentially with 4.5 N NaOH (22 mL) and 0.5 M solution of  $\text{NaBH}_4$  in aqueous NaOH 3 N (22 mL). The mixture was stirred 5 minutes and then was diluted with water and EtOAc. The mixture was transferred into a separation funnel, the layers were separated and the organic layer was washed with water. The organic layer was dried with  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , filtered and concentrated under reduced pressure. The residue was diluted with acetone (110 mL) and treated with Jones' reagent (11 mL). The reaction mixture was stirred at room temperature for 2 h and then quenched by addition of an excess of *i*PrOH. The green suspension was diluted with water and EtOAc. The mixture was transferred into a separation funnel, the layers were separated and the organic layer was washed with water. The organic layer was dried with  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , filtered and concentrated under reduced pressure. Flash chromatography of the oily residue with EtOAc/hexane (50/50) afforded 3.46 g of ketone (78 %) as a beige foam.

Jones' reagent preparation:  $\text{H}_2\text{SO}_4$  (21.0 mL, 217 mmol) was added to a 250 mL Erlenmeyer and cooled to 0 °C. With stirring,  $\text{CrO}_3$  (23.7 g, 237 mmol) was added portionwise followed by slow addition of water (completed to 200 mL). When the mixture is clear homogeneous, it is warmed to room temperature and used as is for several months.

 **(R)-diastereoisomer**  $R_f$ : 0.43 (50% EtOAc/Hex);  $[\alpha]_D^{20} = -7.58$  ( $c=0.57$ ,  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ );  **$^1\text{H NMR}$**  ( $\text{CHCl}_3$ , 400 MHz) 1.3:1 mixture of rotamers:  $\delta$  7.49-7.23 (m, 10H), 5.71-5.43 (m, 3H), 4.60 (br s, 1H), 4.50 (br s, 1H), 4.40 (br s, 1H), 3.89 (br s, 1H, 1 diast.), 3.56 (br s, 1H, 1 diast.), 2.79 (br s, 1H, 1 diast.), 2.68 (br d,  $J = 13.2$  Hz, 1H, 1 diast.), 2.49-2.26 (m, 5H), 2.03-1.83 (m, 3H), 1.14 (d,  $J = 6.8$  Hz, 1H), 1.03 (d,  $J = 6.4$  Hz, 1H);  **$^{13}\text{C NMR}$**  ( $\text{CHCl}_3$ , 100 MHz)  $\delta$  207.7, 207.2, 171.0, 170.9, 138.0,

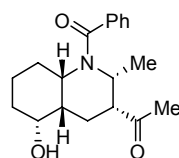
136.2, 129.4, 129.2, 129.1, 129.0, 128.4, 128.4, 128.0, 127.3, 127.1, 127.0, 125.9, 125.5, 125.1, 123.9, 74.9, 74.8, 69.7 (2), 54.3, 52.9, 52.2, 51.2, 48.6, 45.1, 37.3, 36.5, 28.4, 28.0, 27.3 (2), 16.2, 15.3, 15.1, 14.8; **FTIR** ( $\text{cm}^{-1}$ ) (neat) 3059, 3029, 2920, 2854, 1707, 1625, 1601, 1578, 1494; **HRMS** (ESI, Pos) calcd for  $\text{C}_{26}\text{H}_{30}\text{NO}_3$   $[\text{M}+\text{H}]^+$ : 404.2220  $m/z$ , found 404.2230  $m/z$ .



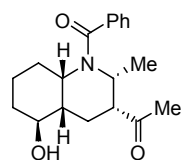
**(S)-diastereoisomer** **R<sub>f</sub>**: 0.35 (50% EtOAc/Hex);  $[\alpha]_{\text{D}}^{20} = +0.80$  ( $c=1.25$ ,  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ ); **<sup>1</sup>H NMR** ( $\text{CHCl}_3$ , 400 MHz) mixture of rotamers - Major:  $\delta$  7.42 (br s, 6H), 7.26 (br s, 2H), 7.02 (br s, 2H), 5.79-5.51 (m, 3H), 4.74 (br s, 1H), 4.45-4.36 (m, 2H), 3.67 (br s, 1H), 2.86 (br d,  $J = 13.2$  Hz, 1H), 2.40-2.24 (m, 4H), 2.16 (br d,  $J = 17.6$  Hz, 2H), 1.84 (q,  $J = 12.8$  Hz, 1H), 1.53 (br d,  $J = 14.0$  Hz, 1H), 1.18 (d,  $J = 7.2$  Hz, 3H); **<sup>13</sup>C NMR** ( $\text{CHCl}_3$ , 100 MHz)  $\delta$  207.6, 171.4, 137.9, 136.3, 129.0, 128.7, 128.3, 127.9, 127.1, 126.8, 125.9, 124.1, 75.7, 69.7, 52.7, 50.7, 45.1, 36.5, 28.2, 26.4, 19.2, 15.1; **FTIR** ( $\text{cm}^{-1}$ ) (neat) 3061, 3027, 2932, 2888, 1707, 1625, 1600, 1577, 1493; **HRMS** (ESI, Pos) calcd for  $\text{C}_{26}\text{H}_{30}\text{NO}_3$   $[\text{M}+\text{H}]^+$ : 404.2220  $m/z$ , found 404.2218  $m/z$ .

### 1-[(2S,3R,4aS,8aS)-1-Benzoyl-5-hydroxy-2-methyldecahydroquinolin-3-yl]ethanone

**(81)**. The ketone (3.4 g, 8.4 mmol) was dissolved in methanol (42 mL) and then Pd/C (900 mg, 10 % Pd/C with 50 % moisture, 0.420 mmol) was added. The reaction mixture was purged with hydrogen and stirred at room temperature under a hydrogen atmosphere for 24 h. The solution was then diluted with DCM, filtered through celite (washing with dichloromethane) and concentrated under reduced pressure. Trituration of the resulting solid with hexane followed by filtration afforded 2.42 g of **26** (91 %) as a white solid. (The product can also be purified by flash chromatography with EtOAc.)



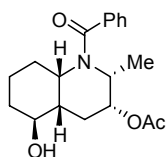
**(R)-diastereoisomer** **mp** 189-191 °C (dec.); **R<sub>f</sub>**: 0.29 (100% EtOAc);  $[\alpha]_{\text{D}}^{20} = -102.0$  ( $c=0.40$ ,  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ ); **<sup>1</sup>H NMR** ( $\text{CHCl}_3$ , 400 MHz) 1.9:1 mixture of rotamers - Major:  $\delta$  7.42-7.23 (m, 5H), 5.34 (qn,  $J = 9.2$  Hz, 1H), 3.52 (dt,  $J = 16.8, 6.0$  Hz, 1H), 3.47-3.36 (m, 1H), 2.21 (s, 3H), 2.15 (s, 1H, OH), 2.07-1.85 (m, 2H), 1.84-1.45 (m, 6H), 1.40-1.18 (m, 2H), 1.13 (d,  $J = 9.2$  Hz, 3H), 0.77 (br q,  $J = 17.6$  Hz, 1H); **<sup>13</sup>C NMR** ( $\text{CHCl}_3$ , 100 MHz)  $\delta$  207.9, 171.1, 136.5, 128.9, 128.3, 125.4, 70.6, 55.8, 52.8, 44.7, 41.9, 28.5, 28.4, 27.8, 21.5, 17.1, 14.1; **FTIR** ( $\text{cm}^{-1}$ ) (neat) 3417, 2935, 2865, 1708, 1614, 1599, 1577, 1493; **HRMS** (ESI, Pos) calcd for  $\text{C}_{19}\text{H}_{25}\text{NO}_3$   $[\text{M}+\text{H}]^+$ : 316.1907  $m/z$ , found 316.1916  $m/z$ .



**(S)-diastereoisomer mp** 196-198 °C (dec.); **R<sub>f</sub>**: 0.29 (100% EtOAc);  $[\alpha]_D^{20}$  = -111.7 (c=0.44, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>); **<sup>1</sup>H NMR** (CHCl<sub>3</sub>, 400 MHz) 3.4:1 mixture of rotamers - Major:  $\delta$  7.48-7.28 (m, 5H), 5.40 (qn,  $J$  = 6.8 Hz, 1H), 4.04 (br d,  $J$  = 12.8 Hz, 1H), 3.86 (br s, 1H), 2.26 (s, 3H), 2.00-1.23 (m, 10H), 1.18 (d,  $J$  = 7.2 Hz, 3H); **<sup>13</sup>C NMR** (CHCl<sub>3</sub>, 100 MHz)  $\delta$  207.8, 171.6, 136.6, 128.9, 128.2, 125.5, 70.8, 53.2, 52.6, 44.5, 42.3, 28.9, 28.3, 27.6, 19.6, 19.0, 17.0; **FTIR** (cm<sup>-1</sup>) (neat) 3406, 3059, 2934, 2870, 1705, 1610, 1598, 1576, 1493; **HRMS** (ESI, Pos) calcd for C<sub>19</sub>H<sub>25</sub>NO<sub>3</sub> [M+H]<sup>+</sup>: 316.1907  $m/z$ , found 316.1916  $m/z$ .

**(2S,3R,4aS,8aS)-1-Benzoyl-5-hydroxy-2-methyldecahydroquinolin-3-yl acetate (82).**

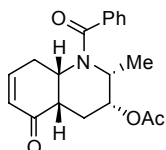
Ketone **112** (730 mg, 2.31 mmol) and UHP (3.3 g, 35 mmol) were dissolved in DCM (46 mL) and the solution was cooled to 0 °C. TFAA (1.6 mL, 11.7 mmol) was added dropwise and the reaction mixture was stirred for 30 minutes. The mixture was warmed to room temperature and stirred for 1.5 h. UHP (3.3 g, 35 mmol) and TFAA (1.6 mL, 11.7 mmol) were sequentially added and the reaction mixture was stirred for 2 h. UHP (3.3 g, 35 mmol) and TFAA (1.6 mL, 11.7 mmol) were sequentially added and the reaction mixture was stirred for 15 h. The heterogeneous solution was diluted with saturated NaHCO<sub>3</sub> aqueous solution and the mixture was transferred into a separation funnel. The aqueous layer was separated and the aqueous layer was extracted twice with DCM. The combined organic layers were dried with Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, filtered and concentrated under reduced pressure. The oily residue was diluted in methanol and treated with excess NaHCO<sub>3</sub>. The solution was stirred at room temperature for 1 h and then diluted with H<sub>2</sub>O and DCM. The mixture was transferred into a separation funnel, the layers were separated and the aqueous layer was extracted twice with DCM. The combined organic layers were dried with Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, filtered and concentrated under reduced pressure. Flash chromatography of the yellowish oily residue with EtOAc afforded 530 mg of **82** (69%) as a white foam.



**(S)-diastereoisomer R<sub>f</sub>**: 0.43 (EtOAc);  $[\alpha]_D^{20}$  = -23.2 (c=0.28, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>); **<sup>1</sup>H NMR** (CHCl<sub>3</sub>, 400 MHz) ~1:1 mixture of rotamers (A and B):  $\delta$  7.45-7.31 (m, 5H), 5.14-4.82 (m, 2H), 4.27-4.16 (m, 1H-A), 4.05 (br d,  $J$  = 13.2 Hz, 1H-B), 3.94 (br s, 1H-A(B)), 3.85 (br s, 1H-B(A)), 2.14-1.92 (m, 5H – 2.09+1.99, 2s, 3H-A,B)), 1.91-1.76 (m, 4H (+ OH)), 1.67-1.25 (m, 5.5H), 1.16 (d,  $J$  = 6.4 Hz, 3H-A(B)); **<sup>13</sup>C**

**NMR** (2 diastereoisomers) ( $\text{CHCl}_3$ , 100 MHz)  $\delta$  171.7, 171.6, 169.7, 169.6, 136.7, 136.5, 128.9 (2), 128.3, 128.2, 125.7, 125.6, 71.1, 70.9, 70.7, 70.2, 52.1, 50.9, 47.0, 45.9, 41.5, 41.1, 28.8 (2), 27.9 (2), 27.4 (2), 24.1 (2), 20.8, 20.7, 19.1, 19.0, 16.5 (2), 15.4 (2); **FTIR** ( $\text{cm}^{-1}$ ) (neat) 3417, 3060, 2936, 2873, 1736, 1613, 1599, 1577, 1494; **HRMS** (ESI, Pos) calcd for  $\text{C}_{19}\text{H}_{26}\text{NO}_4$   $[\text{M}+\text{H}]^+$ : 332.1856  $m/z$ , found 332.1868  $m/z$ .

**(2*S*,3*S*,4*aS*,8*aS*)-1-Benzoyl-2-methyl-5-oxo-1,2,3,4,4*a*,5,8,8*a*-octahydroquinolin-3-yl**



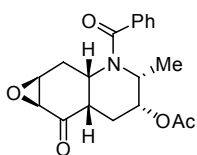
**acetate (129).** To a solution of alcohol **82** (613 mg, 1.85 mmol) in Toluene (25 mL) and DMSO (12 mL) was added IBX (1.3 g, 4.6 mmol). The reaction mixture was stirred at 80 °C for 1 h. More IBX (1.3 g, 4.6 mmol) was then added and the solution was stirred at 80 °C for 1 h. A final addition of IBX (1.3 g, 4.6 mmol) was then added and the solution was stirred at 80 °C for 1 h. The heterogeneous solution was cooled to room temperature, diluted with EtOAc and filtered through Celite. The solution was washed twice saturated  $\text{Na}_2\text{CO}_3$  aqueous solution, dried with  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , filtered and concentrated under reduced pressure. Flash chromatography of the oily residue with EtOAc/hexane (75/25) afforded 442 mg of enone (73%) as a white solid. **mp** 132-134 °C (racemic mixture); **R<sub>f</sub>**: 0.33 (75% EtOAc/Hex);  $[\alpha]_{\text{D}}^{20} = -88.7$  ( $c=0.45$ ,  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ ); **<sup>1</sup>H NMR** ( $\text{CHCl}_3$ , 400 MHz) 1.75:1 mixture of rotamers - Major:  $\delta$  7.43 (br s, 5H), 7.05 (br s, 1H), 6.13 (br s, 1H), 5.19 (br s, 1H), 4.96 (br s, 1H), 4.36 (br s, 1H), 2.39-2.62 (m, 3H), 2.15-1.84 (m, 5H), 1.20 (br s, 3H); Minor:  $\delta$  7.37 (br s, 5H), 6.80 (br s, 1H), 5.98 (br s, 1H), 5.19 (br s, 1H), 5.02 (br s, 1H), 4.22 (br s, 1H), 2.39-2.62 (m, 3H), 2.31 (br s, 1H), 2.15-1.84 (m, 5H), 1.40 (br s, 3H); **<sup>13</sup>C NMR** Major: ( $\text{CHCl}_3$ , 100 MHz)  $\delta$  198.1, 171.9, 169.3, 148.4, 135.5, 129.4, 128.6, 128.4, 125.8, 69.9, 50.5, 46.6, 45.6, 27.3, 23.3, 20.6, 15.8; **FTIR** ( $\text{cm}^{-1}$ ) (neat) 3056, 2984, 2945, 1740, 1670, 1632, 1601, 1578, 1492; **HRMS** (ESI, Pos) calcd for  $\text{C}_{19}\text{H}_{22}\text{NO}_4$   $[\text{M}+\text{H}]^+$ : 328.1543  $m/z$ , found 328.1546  $m/z$ .

**(2*S*,3*S*,4*aR*,7*aS*,8*aS*)-1-Benzoyl-7-hydroxy-2-methyl-1,2,3,4,4*a*,7,8,8*a*-**

**octahydroquinolin-3-ylacetate (145).** A solution of the enone (600 mg, 1.83 mmol) in THF (30 mL) and water (8 mL) was cooled to -10 °C and treated successively with 29-32%  $\text{H}_2\text{O}_2$  in water (1.0 mL, 1.5 M) and 0.45 M aqueous KOH (0.68 mL, 0.305 mmol). The reaction mixture was stirred at -10 °C for 2 minutes and at 0 °C for 20 minutes and quenched with 5% aqueous  $\text{NaHSO}_3$ . The mixture was transferred into a separation funnel

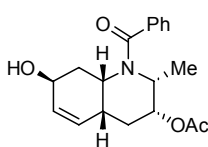
with DCM, the layers were separated and the aqueous layer was extracted twice with DCM. The combined organic layers were dried with Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, filtered and concentrated under reduced pressure. A solution of the epoxide in MeOH (30 mL) was treated successively with AcOH (3.0 mL) and H<sub>2</sub>NNH<sub>2</sub>·1.5H<sub>2</sub>O (1.78 mL, 36.7 mmol). The slightly exothermic, yellow reaction mixture was stirred at room temperature for 2 hours and quenched with 1N HCl. The mixture was transferred into a separation funnel with DCM, the layers were separated and the aqueous layer was extracted twice with DCM. The combined organic layers were dried with Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, filtered and concentrated under reduced pressure. Flash chromatography of the yellowish oily residue with EtOAc/hexane (80/20) afforded 325 mg of alcohol (54%, 2 steps) as a white foam.

**(1a*S*,2a*S*,4*S*,5*S*,6a*S*,7a*S*)-3-Benzoyl-4-methyl-7-oxodecahydrooxireno[g] quinolin-5-yl**



**acetate (130).** mp 184-185 °C; R<sub>f</sub>: 0.50 (75% EtOAc/Hex); [α]<sub>D</sub><sup>20</sup> = -160 (c=0.38, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>); <sup>1</sup>H NMR (CHCl<sub>3</sub>, 700 MHz, 5 °C) 1.37:1 mixture of rotamers (major/minor = A/B): δ 7.49-7.43 (m, 3H), 7.39-7.34 (m, 2H),

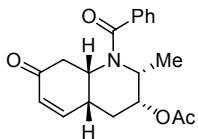
5.48-5.43 (m, 1H-A), 5.14-5.10 (m, 1H-B), 4.98-4.93 (m, 1H-B), 4.92-4.88 (m, 1H-A), 4.64-4.58 (m, 1H-B), 4.27-4.22 (m, 1H-A), 3.73 (t, *J* = 2.0 Hz, 1H-A), 3.54 (t, *J* = 2.0 Hz, 1H-B), 3.05 (d, *J* = 2.4 Hz, 1H-A), 3.30 (d, *J* = 2.4 Hz, 1H-B), 2.79-2.70 (m, 2H-A, 1H-B), 2.59 (t, *J* = 8.0 Hz, 1H-B), 2.31-2.24 (m, 1H), 2.21-2.14 (m, 1H), 2.06 (s, 3H-B), 2.00 (s, 3H-A), 1.99-1.94 (m, 1H-B), 1.81 (q, *J* = 7.2 Hz, 1H-A), 1.33 (d, *J* = 4.0 Hz, 3H-B), 1.11 (d, *J* = 4.0 Hz, 3H-A); <sup>13</sup>C NMR (CHCl<sub>3</sub>, 175 MHz, 5 °C) Major: δ 205.3, 172.1, 169.9, 136.0, 129.8, 128.9 (2), 126.2 (2), 69.9, 54.6, 54.1, 50.7, 44.2, 41.3, 25.8 23.7, 21.1, 15.8; Minor: δ 204.7, 171.8, 169.7, 136.0, 130.0, 129.1 (2), 125.8 (2), 69.3, 54.2, 53.6, 47.2, 46.8, 43.9, 27.6, 23.8, 21.1, 15.5; FTIR (cm<sup>-1</sup>) (neat) 3059, 2986, 2941, 1736, 1702, 1632, 1601, 1578, 1493; HRMS (ESI, Pos) calcd for C<sub>19</sub>H<sub>22</sub>NO<sub>5</sub> [M+H]<sup>+</sup>: 344.1493 *m/z*, found 344.1500 *m/z*.



R<sub>f</sub>: 0.33 (80% EtOAc/Hex); [α]<sub>D</sub><sup>20</sup> = -124.4 (c=0.48, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>); <sup>1</sup>H NMR (CHCl<sub>3</sub>, 400 MHz) mixture of rotamers A and B: δ 7.45-7.31 (A-B: m, 5H), 5.89 (A: br s, 1H), 5.77 (A: br s, 1H), 5.68 (B: br s, 2H), 5.13 (A-B: br s, 2H), 4.92 (B: br s, 1H), 4.88 (A: br s, 3H), 4.30 (A: br s, 1H), 4.20 (A: br s, 1H), 4.12 (A-B: br s, 2H), 3.15 (br s, 1H, OH), 2.53-2.31 (A-B: m, 1H + OH), 2.15-1.84 (m, 6H), 1.75 (br d, *J* = 12.4 Hz, 1H), 1.62 (br q, *J* = 12.4 Hz, 1H), 1.30 (br d, *J* = 5.2 Hz, 1H), 1.11 (br d, *J* = 5.6 Hz, 1H); <sup>13</sup>C NMR (CHCl<sub>3</sub>, 100 MHz) δ 171.7(2), 169.6 (2), 136.4, 136.3,

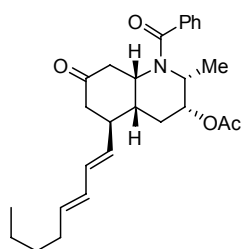
132.4, 131.7, 129.0, 128.2 (2), 128.1, 127.2, 125.7, 70.5, 70.4, 64.4, 64.2, 50.6, 48.3, 45.1, 43.5, 35.2, 35.0, 34.5, 33.5, 25.7 (2), 20.7 (2), 15.3, 14.3; **FTIR** ( $\text{cm}^{-1}$ ) (neat) 3398, 3025, 2946, 2874, 1738, 1614, 1599, 1577, 1493; **HRMS** (ESI, Pos) calcd for  $\text{C}_{19}\text{H}_{24}\text{NO}_4$   $[\text{M}+\text{H}]^+$ : 330.1711  $m/z$ , found 330.1700  $m/z$ .

**(2*S*,3*S*,4*aR*,8*aS*)-1-Benzoyl-2-methyl-7-oxo-1,2,3,4,4*a*,7,8,8*a*-octahydroquinolin-3-yl**



**acetate (47).** To a solution of allylic alcohol (236 mg, 0.716 mmol) in DCM (7.2 mL) was added powdered MS 4Å (360 mg) and NMO (126 mg, 1.07 mmol). The heterogeneous reaction mixture was treated with

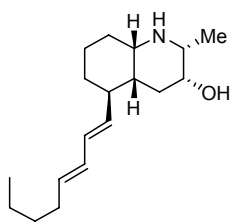
TPAP (13 mg, 0.036 mmol) and stirred at room temperature for 2 hours. The heterogeneous solution diluted with EtOAc, filtered through Celite and concentrated under reduced pressure. Flash chromatography of the solid residue with EtOAc/hexane (75/25) afforded 176 mg of enone (75%) as a white solid; **mp** 150-152 °C; **R<sub>f</sub>**: 0.41 (75% EtOAc/Hex);  $[\alpha]_{\text{D}}^{20} = -38.5$  ( $c=0.48$ ,  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ ); **<sup>1</sup>H NMR** ( $\text{CHCl}_3$ , 700 MHz) 1.55:1 mixture of rotamers - Major:  $\delta$  7.47-7.30 (m, 5H), 6.92 (dd,  $J = 6.0, 3.6$  Hz, 1H), 6.11 (d,  $J = 5.6$  Hz, 1H), 5.23 (dt,  $J = 8.0, 2.8$  Hz, 1H), 4.96-4.90 (m, 1H), 4.28 (quint,  $J = 4.0$  Hz, 1H), 2.95-2.84 (m, 1H), 2.80-2.69 (m, 2H), 2.01 (s, 3H), 1.88-1.79 (m, 1H), 1.19 (d,  $J = 4.8$  Hz, 3H); **<sup>13</sup>C NMR** ( $\text{CHCl}_3$ , 175 MHz)  $\delta$  197.4, 172.0, 170.2, 150.1, 135.9, 129.8, 129.6, 128.9, 126.1, 70.4, 50.9, 46.0, 40.1, 35.4, 25.2, 21.2, 16.1; **FTIR** ( $\text{cm}^{-1}$ ) (neat) 3058, 2946, 2879, 1731, 1678, 1630, 1601, 1578, 1493; **HRMS** (ESI, Pos) calcd for  $\text{C}_{19}\text{H}_{22}\text{NO}_4$   $[\text{M}+\text{H}]^+$ : 328.1552  $m/z$ , found 328.1543  $m/z$ .



**(2*R*,3*S*,4*aR*,5*R*,8*aS*)-1-benzoyl-2-methyl-5-[(1*E*,3*E*)-octa-1,3-dienyl]-7-oxodecahydroquinolin-3-ylacetate (83).**

To a suspension of  $\text{Cp}_2\text{Zr}(\text{H})\text{Cl}$  (66 mg, 0.611 mmol) in THF (1.2 mL) was added alkyne **48** (100 mg, 0.305 mmol) and the heterogeneous reaction mixture was warmed to 40 °C for 10 minutes. At room temperature, the clear orange solution was treated enone **47** (100 mg, 0.305 mmol) and  $\text{CuI}\cdot 0.75\text{DMS}$  and the dark mixture was stirred at 40 °C for 2 hours. The reaction mixture was cooled to room temperature and quenched with wet  $\text{Et}_2\text{O}$ . The heterogeneous ethereal was transferred into a separation funnel and washed with saturated aqueous  $\text{NaHCO}_3$ . The organic layer was dried with  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , filtered through celite and concentrated under reduced pressure.

Flash chromatography of the oily residue with EtOAc/hexane (50/50) afforded 102 mg of enone (76%) as a white foam;  $R_f$ : 0.43 (50% EtOAc/Hex);  $[\alpha]_D^{20} = +34.0$  ( $c=0.49$ ,  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ );  $^1\text{H NMR}$  ( $\text{CHCl}_3$ , 700 MHz, 5 °C) 1.78:1 mixture of rotamers (A and B):  $\delta$  7.48-7.34 (m, 4H), 7.30-7.27 (m, 1H), 6.09-5.98 (m, 2H-A), 5.89-5.77 (m, 2H-B), 5.72-5.66 (m, 1H-A), 5.60-5.56 (m, 1H-B), 5.53 (dd,  $J = 8.8, 4.4$  Hz, 1H-A), 5.20 (dd,  $J = 8.8, 3.6$  Hz, 1H-B), 5.15-5.09 (m, 1H-A, 2H-B), 4.98-4.93 (m, 1H-A), 4.27 (qn,  $J = 4.0$  Hz, 1H-A), 4.18 (dt,  $J = 7.2, 2.4$  Hz, 1H-B), 2.89-2.79 (m, 1H), 2.70-2.60 (m, 2H-A, 1H-B), 2.57-2.46 (m, 1H), 2.33-2.25 (m, 1H-B), 2.19-1.95 (m, 7H), 1.43-1.27 (m, 4H, 3H-B), 1.18 (d,  $J = 4.0$  Hz, 3H-A), 0.97-0.87 (m, 3H);  $^{13}\text{C NMR}$  ( $\text{CHCl}_3$ , 175 MHz, 5 °C) Major:  $\delta$  208.2, 171.9, 170.2, 136.1, 135.6, 132.2, 131.3, 129.7, 129.4, 128.9, 126.1, 70.7, 51.0, 46.2, 44.7, 41.8, 41.5, 38.2, 32.4, 31.4, 26.3, 22.3, 21.2, 16.4, 14.1; Minor:  $\delta$  207.4, 171.7, 170.2, 135.8, 135.7, 132.2, 130.7, 129.8, 129.0, 128.9, 125.9, 70.7, 51.8, 46.1, 42.3, 40.6, 40.3, 39.0, 32.4, 31.4, 25.9, 22.3, 21.3, 16.0, 14.1; **FTIR** ( $\text{cm}^{-1}$ ) (neat) 2955, 2927, 2871, 2852, 1730, 1719, 1636, 1601, 1578, 1520, 1492; **HRMS** (ESI, Pos) calcd for  $\text{C}_{27}\text{H}_{36}\text{NO}_4$   $[\text{M}+\text{H}]^+$ : 438.2639  $m/z$ , found 438.2658  $m/z$ .



**ent-Lepadine B or (2R,3R,4aR,5R,8aS)-2-methyl-5-[(1E,3E)-octa-1,3-dienyl]decahydroquinolin-3-ol (13).** To a solution of ketone **47**

(50 mg, 0.114 mmol) in MeOH (0.57 mL) was added  $\text{TsNHNH}_2$  (32 mg, 0.171 mmol) and the reaction mixture was stirred at room temperature for 14 hours. A MeOH solution of  $\text{ZnCl}_2$  (0.27 M) and

$\text{NaBH}_3\text{CN}$  (0.57 M) (0.30 mL, 0.080 and 0.171 mmol respectively) was then added and the mixture was stirred at 65 °C for 4 hours. The mixture was transferred into a separation funnel with EtOAc and the organic layer was washed with HCl 1N and saturated aqueous  $\text{NaHCO}_3$ . The organic layer was dried with  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , filtered and concentrated under reduced pressure. Flash chromatography of the oily residue with EtOAc/hexane (30/70) afforded 34 mg of reduced product (70%) as a colorless oil. The latter compound (17 mg, 0.040 mmol) was directly diluted with MeCN (0.80 mL) and treated with  $\text{Na}_2\text{HPO}_4$  (9.0 mg, 0.060 mmol) and  $\text{Me}_3\text{OBF}_4$  18 mg, 0.12 mmol). The reaction mixture was stirred at room temperature for 20 hours and then saturated aqueous  $\text{NaHCO}_3$  (3.2 mL) was added slowly followed by  $\text{NaHCO}_3$  (24 mg, 0.40 mmol). The mixture was stirred at room temperature for 24 hours. The mixture was transferred into a separation funnel with DCM,

the layers were separated and the aqueous layer was extracted twice with DCM. The combined organic layers were dried with Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, filtered and concentrated under reduced pressure. The oily residue was diluted with MeOH (3 mL), treated with K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (excess) and the mixture was stirred at room temperature for 2 hours. The solution was diluted with EtOAc, filtered through celite and concentrated. Flash chromatography of the brownish oily residue with EtOAc/MeOH/NH<sub>4</sub>OH (95/5/1) afforded 6.8 mg of *ent*-Lepadin B (61%) as a pale yellow oil; **R<sub>f</sub>**: 0.49 (95/5/1 EtOAc/MeOH/NH<sub>4</sub>OH); **TFA salt**: [α]<sub>D</sub><sup>20</sup> = +81 (c=0.68, CHCl<sub>3</sub>), Lit. [α]<sub>D</sub><sup>15</sup> = -82 (c=0.5, CHCl<sub>3</sub>); **Free base**: **<sup>1</sup>H NMR** (CHCl<sub>3</sub>, 400 MHz) δ 6.16-5.98 (m, 2H), 5.67-5.58 (m, 1H), 5.38 (dd, *J* = 14.8, 8.8 Hz, 1H), 3.63 (br s, 1H), 3.08 (br s, 1H), 2.92 (br q, *J* = 6.8 Hz, 1H), 2.67 (qd, *J* = 12.0, 3.2 Hz, 1H), 2.17 (br d, *J* = 14.8 Hz, 1H), 2.08 (q, *J* = 7.2 Hz, 2H), 1.82 (br d, *J* = 8.8 Hz, 1H), 1.74-1.45 (m, 6H), 1.44-1.24 (m, 6H), 1.21 (q, *J* = 6.8 Hz, 3H), 1.11-0.99 (m, 1H), 0.91 (t, *J* = 6.8 Hz, 3H); **<sup>13</sup>C NMR** (CHCl<sub>3</sub>, 100 MHz) δ 136.8, 133.2 131.4, 130.5, 68.6, 57.0, 56.5, 41.0, 38.6, 34.1, 34.0, 32.5, 32.5, 31.8, 22.5, 20.8, 17.9, 14.2; **FTIR** (cm<sup>-1</sup>) (neat) 3131, 3017, 2991, 2953, 2920, 2871, 2857, 2723, 1673, 1598; **HRMS** (ESI, Pos) calcd for C<sub>18</sub>H<sub>32</sub>NO [M+H]<sup>+</sup>: 278.2478 *m/z*, found 278.2472 *m/z*.

[α]<sub>D</sub>: Pu, X.; Ma, D. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2004**, *43*, 4222.

Free base NMR: Toyooka, N.; Okumura, M.; Takahata, H. *J. Org. Chem.* **1999**, *64*, 2182.

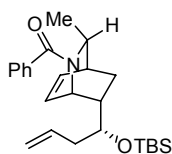
**<sup>1</sup>H NMR** (500 MHz) δ 0.89 (3H, *t*, *J* = 7.1 Hz), 1.11 (3H, *d*, *J* = 6.6 Hz), 1.26-1.39 (4H, br m), 1.42-1.51 (2H, m), 1.57 (2H, *d*-like, *J* = 9.5 Hz), 1.59-1.72 (3H, m), 1.74 (1H, *d*, *J* = 6.2 Hz), 2.05 (2H, *q*-like, *J* = 7.0 Hz), 2.11 (1H, *d*-like, *J* = 15.0 Hz), 2.60 (1H, *qd*-like, *J* = 9.0, 4.0 Hz), 2.78 (1H, *qd*, *J* = 6.6, 1.5 Hz), 2.94 (1H, br), 3.54 (1H, m), 5.37 (1H, *dd* *J* = 15.0, 9.0 Hz), 5.59 (1H, *dt*, *J* = 15.0, 7.0 Hz), 6.00 (1H, *ddt*-like, *J* = 15.0, 10.0, 2.0 Hz), 6.08 (1H, *dd*, *J* = 15.0, 10.0 Hz); **<sup>13</sup>C NMR** (75.5 MHz) δ 14.08 (*q*), 18.50 (*q*), 20.87 (*t*), 22.40 (*t*), 31.62 (*t*), 32.41 (*t*), 33.11 (*t*), 34.19 (*t*), 34.27 (*t*), 38.74 (*d*), 41.16 (*d*), 56.13 (*d*), 56.68 (*d*), 68.81 (*d*), 130.22 (*d*), 130.74 (*d*), 132.67 (*d*), 137.01 (*d*); **MS** 278 (M<sup>+</sup>+1), 277 (M<sup>+</sup>), 168 (100); [α]<sub>D</sub><sup>26</sup> -70.7 (c 0.185, MeOH).

### 2-Benzoyl-7-((1*R*)-1-{{*tert*-butyl(dimethyl)silyl}oxy}but-3-enyl)-3-methyl-2-

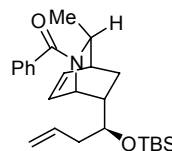
**azabicyclo[2.2.2]oct-5-ene (73)**. A solution of crude racemic homoallylic alcohol **71** (2.78 mmol), imidazole (379 mg, 5.56 mmol) and TBSCl (629 mg, 4.17 mmol) in DMF (14 mL) was stirred at room temperature for 24 h. The reaction mixture was transferred into a separation funnel with Et<sub>2</sub>O and the organic layer was washed with 1N HCl, water and brine, dried with Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, filtered and concentrated under reduced pressure. Flash



chromatography of the orange oily residue with EtOAc/hexane (20/80) afforded 832 mg of **73** (73%, 3 steps) as a colorless oil.

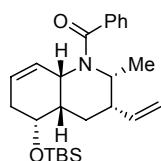


**(R)-diastereoisomer**  $R_f$ : 0.24 (20% EtOAc/Hex);  $^1\text{H NMR}$  ( $\text{CHCl}_3$ , 400 MHz) 5.2:1 mixture of rotamers - Major:  $\delta$  7.44-7.34 (m, 5H), 6.47 (t,  $J = 7.2$  Hz, 1H), 6.29 (t,  $J = 6.8$  Hz, 1H), 5.84-5.72 (m, 1H), 5.05 (d,  $J = 10.4$  Hz, 1H), 4.99 (d,  $J = 16.8$  Hz, 1H), 4.49 (ddd,  $J = 6.0, 2.4, 1.2$  Hz, 1H), 4.05 (qd,  $J = 6.0, 1.6$  Hz, 1H), 3.00 (ddd,  $J = 10.4, 4.4, 3.2$  Hz, 1H), 2.67-2.62 (m, 1H), 2.09-2.00 (m, 2H), 1.84-1.76 (m, 1H), 1.20 (d,  $J = 6.0$  Hz, 3H), 0.93-0.84 (m, 1H), 0.60 (s, 9H), -0.07 (s, 3H), -0.19 (s, 3H);  $^{13}\text{C NMR}$  ( $\text{CHCl}_3$ , 100 MHz)  $\delta$  169.5, 137.1, 135.3, 133.3, 129.0, 128.6, 128.1, 126.4, 117.1, 73.4, 52.3, 51.3, 43.8, 37.4, 37.2, 26.6, 25.2, 18.0, 17.4, -4.6, -5.4; **FTIR** ( $\text{cm}^{-1}$ ) (neat) 3055, 2927, 2856, 1626, 1578, 1493; **HRMS** (ESI, Pos) calcd for  $\text{C}_{25}\text{H}_{38}\text{NO}_2\text{Si}$   $[\text{M}+\text{H}]^+$ : 412.2666  $m/z$ , found 412.2674  $m/z$ .

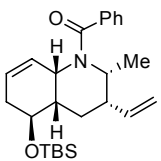


**(S)-diastereoisomer**  $R_f$ : 0.30 (20% EtOAc/Hex);  $^1\text{H NMR}$  ( $\text{CHCl}_3$ , 400 MHz) 13.5:1 mixture of rotamers - Major:  $\delta$  7.42 (s, 5H), 6.47 (t,  $J = 7.2$  Hz, 1H), 6.29 (t,  $J = 7.2$  Hz, 1H), 5.58-5.45 (m, 1H), 4.67 (d,  $J = 10.0$  Hz, 1H), 4.38-4.34 (m, 1H), 4.29 (d,  $J = 17.6$  Hz, 1H), 4.07 (q,  $J = 6.4$  Hz, 1H), 3.11-3.04 (m, 1H), 2.72-2.66 (m, 1H), 2.10-2.01 (m, 2H), 1.90-1.77 (m, 2H), 1.26 (dt,  $J = 13.2, 4.0$  Hz, 1H), 1.20 (d,  $J = 6.0$  Hz, 3H), 0.82 (s, 9H), -0.03 (s, 3H), -0.04 (s, 3H);  $^{13}\text{C NMR}$  ( $\text{CHCl}_3$ , 100 MHz)  $\delta$  169.2, 136.8, 135.2, 132.6, 129.2, 128.3, 128.0, 126.9, 116.8, 73.9, 52.6, 51.1, 44.8, 37.2, 27.6, 25.4, 18.0, 17.6, -4.4, -5.0; **FTIR** ( $\text{cm}^{-1}$ ) (neat) 3054, 2950, 2928, 2894, 2856, 1625, 1577, 1492; **HRMS** (ESI, Pos) calcd for  $\text{C}_{25}\text{H}_{38}\text{NO}_2\text{Si}$   $[\text{M}+\text{H}]^+$ : 412.2666  $m/z$ , found 412.2666  $m/z$ .

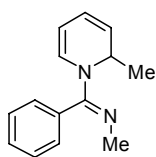
**(2R,3S,4aS,5R,8aS)-1-Benzoyl-5-{{tert-butyl(dimethyl)silyl}oxy}-2-methyl-3-vinyl-1,2,3,4,4a,5,6,8a-octahydroquinoline (74)**. Diene **73** (100 mg, 0.243 mmol) was dissolved in toluene (24 mL) and the mixture was warmed to 80 °C. Grubbs catalyst 2<sup>nd</sup> generation **66** (2.0 mg, 0.0024 mmol) in solution in toluene (0.5 mL) was then added in one portion and the reaction mixture was stirred for 2 minutes. The solution was cooled to room temperature and the mixture was concentrated under reduced pressure. Flash chromatography of the brownish oily residue with EtOAc/hexane (20/80) afforded 76 mg of **74** (76%) as a colorless oil that solidify on standing.



**(R)-diastereoisomer**  $R_f$ : 0.43 (20% EtOAc/Hex);  $^1\text{H NMR}$  ( $\text{CHCl}_3$ , 400 MHz) 1.66:1 mixture of rotamers – Major/Minor = A/B:  $\delta$  7.46-7.34 (m, 5H-AB), 5.88-5.78 (m, 1H-B), 5.69-5.53 (m, 3H-A, 2H-B), 5.49 (br s, 1H-A), 5.20-5.09 (m, 2H-B), 5.08-4.97 (m, 2H-A, 1H-B), 4.39 (br s, 1H-B), 4.17-4.10 (m, 1H-A), 3.95-3.86 (m, 1H-A), 3.78 (td,  $J = 11.6, 4.0$  Hz, 1H-B), 2.53-2.38 (m, 1H-A,B), 2.28-2.06 (m, 2H-B, 1H-A), 2.04-1.96 (m, 1H-B), 1.80 (dt,  $J = 12.8, 3.2$  Hz, 1H-A,B), 1.59 (q,  $J = 13.2$  Hz, 1H-A,B), 1.16 (d,  $J = 6.8$  Hz, 3H-B), 1.03 (d,  $J = 7.2$  Hz, 3H-A), 0.93 (s, 9H-A), 0.89 (s, 9H-B), 0.10 (s, 6H-A), 0.03 (s, 6H-B);  $^{13}\text{C NMR}$  ( $\text{CHCl}_3$ , 100 MHz)  $\delta$  171.1, 139.2, 136.8, 129.7, 128.8, 128.2, 125.6, 123.8, 114.9, 68.9, 54.3, 48.6, 43.2, 40.3, 30.5, 25.5, 17.8, 15.2, -5.0, -5.2; **FTIR** ( $\text{cm}^{-1}$ ) (neat) 3060, 3028, 2952, 2928, 2890, 2855, 1633, 1601, 1578, 1492; **HRMS** (ESI, Pos) calcd for  $\text{C}_{25}\text{H}_{38}\text{NO}_2\text{Si}$   $[\text{M}+\text{H}]^+$ : 412.2666  $m/z$ , found 412.2662  $m/z$ .



**(S)-diastereoisomer**  $mp$  100-101  $^\circ\text{C}$ ;  $R_f$ : 0.43 (20% EtOAc/Hex);  $^1\text{H NMR}$  ( $\text{CHCl}_3$ , 400 MHz) 5.05:1 mixture of rotamers - Major:  $\delta$  7.36 (s, 5H), 5.85-5.74 (m, 1H), 5.66-5.47 (m, 2H), 5.14-5.03 (m, 3H), 4.62 (br s, 1H), 3.88 (br s, 1H), 2.55-2.45 (m, 1H), 2.28 (br d,  $J = 19.2$  Hz, 1H), 1.88 (br d,  $J = 15.6$  Hz, 1H), 1.52 (q,  $J = 12.4$  Hz, 1H), 1.44 (dt,  $J = 13.2, 4.0$  Hz, 1H), 1.19 (d,  $J = 7.6$  Hz, 3H), 0.65 (s, 9H), -0.05 (s, 3H), -0.09 (s, 3H);  $^{13}\text{C NMR}$  ( $\text{CHCl}_3$ , 100 MHz)  $\delta$  171.3, 139.2, 136.9, 129.2, 128.6, 128.2, 125.7, 123.3, 114.6, 69.2, 50.4, 47.9, 42.7, 40.9, 29.6, 25.2, 22.9, 17.4, 14.3, -5.2, -5.3; **FTIR** ( $\text{cm}^{-1}$ ) (neat) 3060, 3026, 2954, 2927, 2886, 2856, 1632, 1602, 1578, 1492; **HRMS** (ESI, Pos) calcd for  $\text{C}_{25}\text{H}_{38}\text{NO}_2\text{Si}$   $[\text{M}+\text{H}]^+$ : 412.2666  $m/z$ , found 412.2662  $m/z$ .

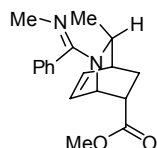


***N*-(2-Methyl-2*H*-pyridin-1-yl)-*N*-methylbenzamide (89)**. A solution of *N*-methylbenzamide (**89**) (10 g, 74 mmol) and pyridine (18 mL, 222 mmol) in DCM (370 mL) was cooled to  $-78$   $^\circ\text{C}$  and trifluoromethanesulfonic anhydride (14 mL, 81 mmol) was added in one portion. The mixture was warmed to room temperature and stirred for 3 h. The clear homogeneous orange solution was cooled to  $-78$   $^\circ\text{C}$  and the flask was equipped with an addition funnel. MeMgBr (3.23 M in  $\text{Et}_2\text{O}$ , 60 mL, 185 mmol) was added dropwise and the solution was stirred 2 h at  $-78$   $^\circ\text{C}$  and 1 h at room temperature. The reaction was quenched by careful addition of saturated  $\text{NH}_4\text{Cl}$  and the mixture was extracted with EtOAc and saturated aq.  $\text{NH}_4\text{Cl}$ . The organic layer was washed successively with saturated aq.  $\text{NaHCO}_3$  and brine and was dried with  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , filtered and

concentrated under reduced pressure. The resulting orange oil was used in the next step without further purification.

Synthesis and characterization: Charette, A. B.; Grenon, M.; Lemire A.; Pourashraf, M.; Martel, J. *J. Am. Chem. Soc.* **2001**, *123*, 11829

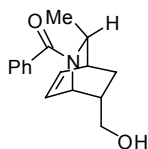
**Methyl 3-methyl-2-(methylimino-phenyl-methyl)-2-aza-bicyclo[2.2.2]oct-7-ene-6-**



**carbxylate (102).** To a solution of dihydropyridines (74 mmol) in toluene (25 mL) was added  $\text{BF}_3\text{-Et}_2\text{O}$  (28 mL, 222 mmol) and methylacrylate (33 mL, 370 mmol) and the reaction mixture was stirred at 50 °C for 24 h. The

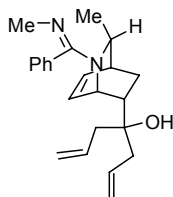
mixture was cooled to room temperature and was quenched by addition of the reaction mixture to a stirring solution (Erlenmeyer) of saturated aqueous  $\text{Na}_2\text{CO}_3$ . The biphasic solution was extracted with EtOAc and the organic layer was washed with aq. NaOH 1 N, dried with  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , filtered and concentrated under reduced pressure. The resulting orange oil (17.81 g) was used in the next step without further purification.

Characterization: Sales, M.; Charette, A. B. *Org. Lett.* **2005**, *7*, 5773



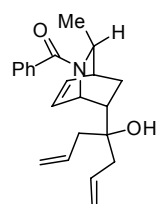
**(2-Benzoyl-3-methyl-2-azabicyclo[2.2.2]oct-7-en-6-yl)methanol (rac-51).**

For synthesis from amidine-ester, please see: Sales, M.; Charette, A. B. *Org. Lett.* **2005**, *7*, 5773.



To a solution of crude ester (8.3 mmol) in DCM (42 mL) at 0 °C was added AllylMgBr (1 M in  $\text{Et}_2\text{O}$ , 33 mL, 33 mmol) and the reaction mixture was stirred at 0 °C for 2 h. The mixture was extracted with EtOAc and aq. NaOH 2.5 N and the organic layer was washed with brine, dried with

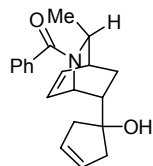
$\text{Na}_2\text{SO}_4$ , filtered and concentrated under reduced pressure. The resulting orange residue was used in the next step without further purification.



**4-(2-Benzoyl-3-methyl-2-azabicyclo[2.2.2]oct-7-en-6-yl)hepta-1,6-dien-4-**

**ol (75).** To a solution of crude amidine (8.3 mmol) in DCM (17 mL) was added iodomethane (2.6 mL, 42 mmol). The reaction mixture was stirred at

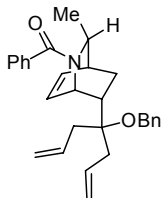
50 °C for 18 h and then concentrated under reduced pressure. The resulting orange residue was dissolved in MeOH (17 mL) and treated with aq. NaOH 2.5 N (8 mL). The reaction mixture was stirred at room temperature for 24 h and then was extracted with EtOAc and aq. HCl 1 N. The organic layer was washed with saturated aq. NaHCO<sub>3</sub> and brine, dried with Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, filtered and concentrated under reduced pressure. Flash chromatography of the brownish oily residue with EtOAc/hexane (20/80) afforded 1.14 g of amide (41%, 5 steps) as a white solid. **mp** 81-82 °C; **R<sub>f</sub>**: 0.37 (50% EtOAc/Hex); **<sup>1</sup>H NMR** (CHCl<sub>3</sub>, 400 MHz) 9.2:1 mixture of rotamers - Major: δ 7.42 (s, 5H), 6.53 (t, *J* = 7.6 Hz, 1H), 6.42 (t, *J* = 6.8 Hz, 1H), 5.73-5.61 (m, 1H), 5.52-5.40 (m, 1H), 5.07 (d, *J* = 10.0 Hz, 1H), 4.98 (d, *J* = 16.4 Hz, 1H), 4.88 (d, *J* = 10.8 Hz, 1H), 4.68 (d, *J* = 17.2 Hz, 1H), 4.55 (d, *J* = 5.6 Hz, 1H), 4.09 (q, *J* = 6.4 Hz, 1H), 2.78-2.73 (m, 1H), 2.11-2.05 (m, 1H), 2.03-1.79 (m, 5H), 1.51 (ddd, *J* = 12.8, 6.0, 2.8 Hz, 1H), 1.35 (s, OH), 1.21 (d, *J* = 6.4 Hz, 3H); **<sup>13</sup>C NMR** (CHCl<sub>3</sub>, 100 MHz) δ 169.3, 136.8, 135.9, 132.7, 132.4, 129.4, 128.9, 128.1, 126.6, 118.4, 118.3, 73.6, 52.4, 50.5, 46.2, 42.0, 41.6, 37.5, 25.7, 18.1; **FTIR** (cm<sup>-1</sup>) (neat) 3414, 3070, 2973, 2929, 1598, 1574, 1493; **HRMS** (ESI, Pos) calcd for C<sub>22</sub>H<sub>28</sub>NO<sub>2</sub> [M+H]<sup>+</sup>: 338.2115 *m/z*, found 338.2115 *m/z*.



**1-(2-Benzoyl-3-methyl-2-azabicyclo[2.2.2]oct-7-en-6-yl)cyclopent-3-en-1-ol (77)**. Diene **75** (337 mg, 1.00 mmol) was dissolved in toluene (100 mL) and the mixture was warmed to 80 °C. Grubbs catalyst 2<sup>nd</sup> generation **66** (4.3 mg, 0.005 mmol) in solution in toluene (0.5 mL) was then added in one portion and the reaction mixture was stirred for 2 minutes. A second addition of **66** (4.3 mg, 0.005 mmol) in solution in toluene (0.5 mL) was followed by stirring at 80 °C for 2 minutes. The solution was cooled to room temperature and the mixture was concentrated under reduced pressure. Flash chromatography of the brownish oily residue with EtOAc/hexane (80/20) afforded 267 mg of **77** (86%) as a beige solid. **mp** 133-135 °C; **R<sub>f</sub>**: 0.41 (80% EtOAc/Hex); **<sup>1</sup>H NMR** (CHCl<sub>3</sub>, 400 MHz) 10.9:1 mixture of rotamers - Major: δ 7.40 (br s, 5H), 6.47 (t, *J* = 7.2 Hz, 1H), 6.34 (t, *J* = 7.2 Hz, 1H), 5.54 (br d, *J* = 9.6 Hz, 2H), 4.39 (d, *J* = 4.8 Hz, 1H), 4.11-4.03 (m, 1H), 2.71 (br s, 1H), 2.27-2.15 (m, 2H), 2.06-1.90 (m, 4H), 1.64 (s, OH), 1.33-1.25 (m, 1H), 1.21 (d, *J* = 6.0 Hz, 1H); **<sup>13</sup>C NMR** (CHCl<sub>3</sub>, 100 MHz) δ 169.4, 136.9, 134.9, 129.2, 129.1, 128.2, 128.1, 127.8, 126.3, 81.2, 52.3, 51.5, 48.0, 45.5, 44.8,

37.4, 26.6, 18.3; **FTIR** ( $\text{cm}^{-1}$ ) (neat) 3403, 3054, 2967, 2931, 2898, 1598, 1575, 1493; **HRMS** (ESI, Pos) calcd for  $\text{C}_{20}\text{H}_{23}\text{NO}_2$   $[\text{M}+\text{H}]^+$ : 310.1801  $m/z$ , found 310.1803  $m/z$ .

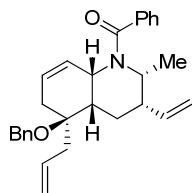
**7-[1-Allyl-1-(benzyloxy)but-3-enyl]-2-benzoyl-3-methyl-2-azabicyclo[2.2.2]oct-5-ene**



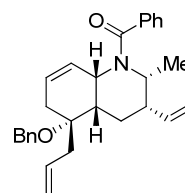
**(78)**. Alcohol **75** (439 mg, 1.30 mmol) was dissolved in DMF (6.5 mL) and the solution was cooled to 0 °C. Sodium hydride (156 mg, 60 % in oil, 3.90 mmol) was then added portionwise in order to control the gas evolution and the reaction mixture was stirred for 5 min. TBAI (96 mg, 0.26 mmol) was then added to the reaction mixture followed by benzylbromide (0.46 mL, 3.90 mmol) and the light orange heterogenous solution was stirred at room temperature for 24 h. Saturated  $\text{NH}_4\text{Cl}$  aqueous solution was carefully added and the reaction mixture was diluted with ethyl acetate. The mixture was transferred into a separation funnel and the layers were separated. The organic layer was washed with water and brine then was dried with  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , filtered and concentrated under reduced pressure. Flash chromatography of the orange oily residue with EtOAc/hexane (20/80) afforded 524 mg of **78** (94%) as an amorphous colorless solid. **R<sub>f</sub>**: 0.18 (20% EtOAc/Hex); **<sup>1</sup>H NMR** ( $\text{CHCl}_3$ , 400 MHz) 16.6:1 mixture of rotamers - Major:  $\delta$  7.47 (d,  $J = 7.2$  Hz, 1H), 7.41-7.30 (m, 4H), 7.29-7.21 (m, 3H), 7.02 (d,  $J = 7.6$  Hz, 2H), 6.48-6.40 (m, 2H), 5.81-5.66 (m, 2H), 5.00-4.84 (m, 4H), 4.72 (dt,  $J = 6.0$ , 2.4 Hz, 1H), 4.37 (d,  $J = 10.8$  Hz, 1H), 4.21 (d,  $J = 11.2$  Hz, 1H), 4.10 (qd,  $J = 6.4$ , 1.6 Hz, 1H), 2.74-2.67 (m, 1H), 2.41-2.34 (m, 1H), 2.26 (td,  $J = 15.2$ , 6.4 Hz, 1H), 2.15 (td,  $J = 14.8$ , 7.6 Hz, 2H), 1.94-1.87 (m, 1H), 1.48 (ddd,  $J = 12.8$ , 7.2, 2.8 Hz, 1H), 1.23 (d,  $J = 6.0$  Hz, 3H); **<sup>13</sup>C NMR** ( $\text{CHCl}_3$ , 100 MHz)  $\delta$  169.1, 138.7, 136.7, 133.7, 133.5, 133.2, 130.0, 129.3, 128.1, 127.7, 127.0, 126.5, 126.3, 117.5, 117.4, 78.6, 63.1, 52.1, 50.8, 46.9, 40.0, 38.7, 37.4, 27.0, 18.0; **FTIR** ( $\text{cm}^{-1}$ ) (neat) 3061, 3029, 2970, 2930, 1622, 1576, 1495; **HRMS** (ESI, Pos) calcd for  $\text{C}_{29}\text{H}_{34}\text{NO}_2$   $[\text{M}+\text{H}]^+$ : 428.2584  $m/z$ , found 428.2588  $m/z$ .

**(2R,3S,4aS,8aS)-5-Allyl-1-benzoyl-5-(benzyloxy)-2-methyl-3-vinyl-1,2,3,4,4a,5,6, 8a-octahydroquinoline (24) and 2-benzoyl-7-[1-(benzyloxy)cyclopent-3-en-1-yl]-3-methyl-2-azabicyclo[2.2.2]oct-5-ene (79)**. Diene **78** (214 mg, 0.50 mmol) was dissolved in toluene (50 mL) and the mixture was warmed to 80 °C. Grubbs catalyst 2<sup>nd</sup> generation **66** (2.1 mg, 0.0025 mmol) in solution in toluene (0.5 mL) was then added in one portion and the reaction mixture was stirred for 2 minutes. A second addition of **66** (2.1 mg, 0.0025 mmol)

in solution in toluene (0.5 mL) was followed by stirring at 80 °C for 2 minutes. The solution was cooled to room temperature and the mixture was concentrated under reduced pressure. Flash chromatography of the brownish oily residue with EtOAc/hexane (35/65) afforded 23 mg of **79** (11%) as a colorless oil and 173 mg of **80** (87%) as a white solid.

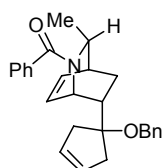
**A**

As rotamers a and b

**B**

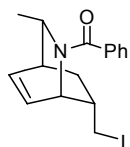
As rotamers a and b

**R<sub>f</sub>**: 0.52 (35% EtOAc/Hex); Structure determined by <sup>1</sup>H, <sup>13</sup>C, COSY, DEPT, HMQC, HMBC, NOESY on a 700 MHz NMR at 15 °C. <sup>1</sup>H NMR (CHCl<sub>3</sub>, 700 MHz) ratio A/B = 2.52:1; rotamers A = 4.23:1; rotamers B = 1.15:1: δ 7.46-7.25 (m, Bn + Bz), 7.23-7.16 (m, Bn), 6.76 (d, *J* = 7.7 Hz, BnAa), 6.02-5.95 (m, 5''Ab, 5''Bb), 5.89-5.71 (m, 3'Aa, 3'Ba, 5''Aa, 5''Ba, 7Ab, 8aAb), 5.68 (br s, 7Ba, 8Ba), 5.66-5.55 (m, 3'Ab, 3'Bb, 7Aa, 7Bb, 8Ab, 8Bb), 5.54-5.50 (m, 8Aa), 5.50-5.48 (m, 8aBb), 5.26 (dd, *J* = 17.5, 2.1 Hz, 5'''A(B)b), 5.21 (dd, *J* = 10.5, 1.4 Hz, 5'''B(A)b), 5.20-5.08 (m, 3''Aa(2), 3''Ba(2), 3''Bb(2), 5'''Ab, 5'''Bb), 5.07-4.98 (m, 2Aa, 2Ba, 3''Ba(2), 3''Bb(2)), 4.94 (d, *J* = 10.5 Hz, 5'''Ba), 4.87 (s, 8aAa), 4.60 (d, *J* = 10.5 Hz, BnAb), 4.55-4.51 (m, BnBb(2)), 4.49-4.44 (m, BnAb, BnBa(2)), 4.42 (br d, *J* = 17.5 Hz, 5'''Ba, 8aBa), 4.26 (d, *J* = 10.5 Hz, BnAa), 4.21 (d, *J* = 10.5 Hz, BnAa), 3.95-3.90 (m, 2Ab, 2Bb), 2.62 (d, *J* = 6.3 Hz, 5'Bb(2)), 2.57 (dd, *J* = 15.4, 6.3 Hz, 5'Ba), 2.54-2.49 (m, 3Aa, 5'Aa), 2.48-2.43 (m, 3Ab, 3Ba, 3Bb, 5'Ba), 2.42-2.30 (m, 5'Aa, 5'Ab, 6Ab, 6Ba, 6Bb(2)), 2.30-2.16 (m, 4aAb, 4aBb, 6Aa, 6Ab), 2.14-2.05 (m, 4aBa, 6Ba), 2.04-1.94 (m, 4Ab, 4aBa, 6Aa), 1.93-1.87 (m, 4Bb, 5'Ab), 1.65-1.51 (m, 4A(2), 4B(2)), 1.21 (d, *J* = 7.7 Hz, 2'Aa), 1.18 (d, *J* = 7.7 Hz, 2'Ba), 1.08 (d, *J* = 7.0 Hz, 2'Ab), 1.05 (d, *J* = 7.0 Hz, 2'Bb); <sup>13</sup>C NMR (CHCl<sub>3</sub>, 175 MHz): 4 isomers δ 171.5, 139.7, 139.6, 139.4, 139.3, 138.8, 138.4, 137.3, 137.2, 137.1, 137.0, 132.8, 132.7, 132.4, 132.0, 130.4, 129.4, 129.3, 129.2, 129.1, 128.7, 128.6, 128.5, 128.4, 128.2, 127.9, 127.7, 127.5, 127.4, 127.3, 127.0 (2), 126.9, 126.3, 126.1 (3), 125.2, 124.3, 123.8, 122.6, 118.8, 118.5, 118.3, 118.0, 115.4, 115.3, 115.2, 77.8, 77.6, 63.2, 62.7, 62.5, 62.4, 54.3, 54.2, 53.3, 52.1, 47.9 (2), 47.7, 46.6, 44.1, 43.6, 43.1, 42.7, 39.7, 39.4, 38.5, 38.3, 37.2, 37.0, 32.6, 32.1, 30.9, 30.4, 22.3, 21.9, 20.3, 20.0, 15.8, 15.7, 14.7, 14.6; **HRMS** (ESI, Pos) calcd for C<sub>29</sub>H<sub>33</sub>NO<sub>2</sub> [M+H]<sup>+</sup>: 428.2584 *m/z*, found 428.2587 *m/z*.

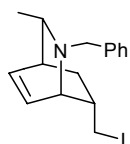


**mp** 92-94 °C; **R<sub>f</sub>**: 0.37 (35% EtOAc/Hex); **<sup>1</sup>H NMR** (CHCl<sub>3</sub>, 400 MHz) 10.9:1 mixture of rotamers - Major: δ 7.52-7.46 (m, 2H), 7.45-7.33 (m, 3H), 7.26-7.18 (m, 3H), 6.92 (d, *J* = 7.2 Hz, 2H), 6.45 (t, *J* = 7.6 Hz, 1H), 6.38 (t, *J* = 7.2 Hz, 1H), 5.65-5.57 (m, 2H), 4.70 (d, *J* = 6.0 Hz, 1H), 4.17-4.10 (m, 2H), 4.49 (d, *J* = 12.0 Hz, 1H), 2.75-2.70 (m, 1H), 2.54-2.47 (m, 1H), 2.36 (t, *J* = 19.6 Hz, 2H), 2.19 (d, *J* = 18.4 Hz, 1H), 2.00 (d, *J* = 18.4 Hz, 1H), 1.97-1.90 (m, 1H), 1.30-1.22 (m, 4H --- 1.25 (d, *J* = 6.0 Hz, 3H)); **<sup>13</sup>C NMR** (CHCl<sub>3</sub>, 100 MHz) δ 169.3, 139.2, 136.8, 133.8, 133.0, 129.2, 128.1, 128.0, 127.7, 126.8, 126.3, 125.9, 86.2, 63.6, 52.3, 51.3, 46.6, 40.5, 39.2, 37.4, 26.6, 18.1; **FTIR** (cm<sup>-1</sup>) (neat) 3056, 3030, 2966, 2929, 2867, 1623, 1577, 1495; **HRMS** (ESI, Pos) calcd for C<sub>27</sub>H<sub>30</sub>NO<sub>2</sub> [M+H]<sup>+</sup>: 400.2271 *m/z*, found 400.2285 *m/z*.

### Partie expérimentale: Chapitre 4



**9-Benzoyl-8-(iodomethyl)-10-methyl-9-azabicyclo[3.3.2]dec-2-ene.** To a solution of **51** (4.40 g, 17.1 mmol) in DCM (170 mL) was added PPh<sub>3</sub> (5.61 g, 21.4 mmol) and imidazole (1.40 g, 20.5 mmol). The solution was cooled to 0 °C and iodine (5.21 g, 20.5 mmol) was added portionwise over 5 minutes. The flask was protected from light with foil and stirred at room temperature for 48h. The reaction mixture was diluted with ethyl acetate and quenched with aqueous Na<sub>2</sub>SO<sub>3</sub>. The mixture was transferred into a separation funnel and the layers were separated. The organic layer was washed with brine and dried with MgSO<sub>4</sub>, filtered and concentrated under reduced pressure. Flash chromatography of the orange oily residue with EtOAc/hexane (50/50) afforded 5.57 g of iodide (90%) as a white solid. **m.p.:** 92-94 °C; **R<sub>f</sub>:** 0.67 (50% EtOAc/Hex);  $[\alpha]_D^{20} = -17.3$  (c=1.07, CHCl<sub>3</sub>); **<sup>1</sup>H NMR** (CHCl<sub>3</sub>, 400 MHz)  $\delta$  7.47-7.37 (m, 5H), 6.53 (t,  $J = 7.2$  Hz, 1H), 6.33 (t,  $J = 7.2$  Hz, 1H), 4.47 (dd,  $J = 3.6$  Hz, 2 Hz, 1H), 4.11 (qd,  $J = 12, 6.2, 2.0$  Hz, 1H), 2.79-2.73 (m, 2H), 2.61 (t,  $J = 9.6$  Hz, 1H), 2.39-2.29 (m, 1H), 2.11-2.03 (m, 1H), 1.24 (d,  $J = 6$  Hz, 3H), 1.016 (td,  $J = 13.6, 3.6$  Hz, 1H) **<sup>13</sup>C NMR** (CHCl<sub>3</sub>, 100 MHz)  $\delta$  169.7, 136.7, 136.1, 129.3, 128.4, 127.7, 126.4, 53.9, 52.4, 42.1, 37.9, 32.1, 18.2, 9.7 **FTIR** (cm<sup>-1</sup>) (neat) 3052, 2966, 2928, 2864, 1621, 1402, 1367, 700 **HRMS** (ESI, POS) calcd for C<sub>16</sub>H<sub>19</sub>INO [M+H]<sup>+</sup>: 368.0506, found 368.0510.

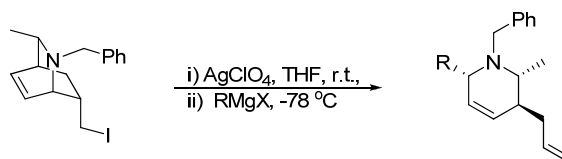


**9-Benzyl-8-(iodomethyl)-10-methyl-9-azabicyclo[3.3.2]dec-2-ene (214).** To a solution of amide (1.00, 2.72 mmol) in DCM (12.0 mL) was added triflic anhydride (504  $\mu$ L, 3.00 mmol) and the clear yellowish solution was stirred at room temperature for 5 min. Hantzsch ester (1.72 g, 6.81 mmol) was added in one portion and the reaction mixture was stirred at room temperature for 2h, during which time the mixture went from a bright yellow suspension to a clear yellow-orange solution. The reaction mixture was transferred to a separation funnel, diluted with Et<sub>2</sub>O (150 mL) and extracted with an aqueous 5 % NaHSO<sub>3</sub> solution (300 mL). The organic layer was extracted with additional H<sub>2</sub>O (75 mL, 2X). The aqueous phases were combined and washed with EtOAc (150 mL). The organic layer was extracted with H<sub>2</sub>O (75 mL, 5X). To the combined aqueous phases, aqueous saturated Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (150 mL) was added and the resulting solution was extracted with Et<sub>2</sub>O (300 mL). The organic layer was washed with brine (300 mL), dried with MgSO<sub>4</sub>, filtered through celite and concentrated under reduced pressure yielding



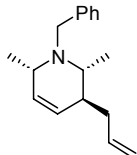
769 mg of amine **214** (80 %) as a yellow solid. **m.p.**: 51-53 °C,  $[\alpha]_D^{20} = -19.0$  ( $c=0.983$ ,  $\text{CHCl}_3$ );  **$^1\text{H NMR}$**  ( $\text{CHCl}_3$ , 400 MHz)  $\delta$  7.41-7.37 (m, 2H), 7.33 (t,  $J = 7.2$  Hz, 2H), 7.28-7.24 (m, 1H), 6.38-6.33 (m, 1H), 6.28 (t,  $J = 6.8$  Hz, 1H), 3.77 (d,  $J = 13.2$  Hz, 1H), 3.64 (d,  $J = 12.8$  Hz, 1H), 3.29 (ddd,  $J = 6.2, 2.0, 1.2$  Hz, 1H), 2.91 (dd,  $J = 9.2, 7.2$  Hz, 1H), 2.80 (t,  $J = 8.8$  Hz, 1H), 2.71-2.62 (m, 1H), 2.45-2.38 (m, 2H), 1.96-1.88 (m, 1H), 0.99 (ddd,  $J = 12.8, 5.0, 2.8$  Hz, 1H), 0.87 (d,  $J = 6$  Hz, 3 H)  **$^{13}\text{C NMR}$**  ( $\text{CHCl}_3$ , 100 MHz)  $\delta$  139.9, 133.1 (2C), 129.2, 128.2, 126.9, 58.3, 56.7, 54.7, 37.9, 34.7, 33.5, 21.9, 13.5 **FTIR** ( $\text{cm}^{-1}$ ) (neat) 3048, 2920, 2858, 2797, 1729, 1603, 1493, 1451, 1370, 1354, 1185, 1168, 1141, 1067, 1027 **HRMS** (ESI, Pos) calcd for  $\text{C}_{16}\text{H}_{21}\text{IN}$   $[\text{M}+\text{H}]^+$ : 354.0713 found 354,0712.

For chemoselective reduction of tertiary amides and multigram-scale synthesis of HEH, please see: Barbe, G.; Charette, A. B. *J. Am. Chem. Soc.* **2008**, *130*, 18.

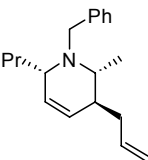


**General procedure.** To a solution of **214** (100 mg, 0.283 mmol) in THF (6 mL) was added silver perchlorate (Strem) (65 mg, 0.311 mmol) in one portion. The reaction mixture was stirred at room temperature for 15 min and then cooled to  $-78^\circ\text{C}$ . The Grignard reagent (0.425 mmol) was added and the solution was stirred at  $-78^\circ\text{C}$  for 30 min. The reaction was quenched with 2N NaOH (6 mL) at  $-78^\circ\text{C}$  followed by the addition of ether (6 mL). The solution is warmed to room temperature and stirred vigorously for 30 min. The solution was transferred into a separation funnel, the layers were separated and the organic layer was washed with water and with brine. The organic layer was dried with  $\text{MgSO}_4$ , filtered and concentrated under reduced pressure. The organic layer was filtered on a short neutral alumina column and washed with hexane. The amine was eluted with 5-15 % EtOAc/hexane. The combined fractions were concentrated under reduced pressure yielding the corresponding piperidines **217** as pure material.

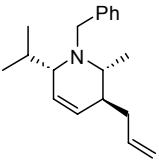
**(2R,3S,6S)-3-Allyl-1-benzyl-2,6-dimethyl-1,2,3,6-tetrahydropyridine (217a)**. 88 % yield (60 mg); yellowish oil;  **$^1\text{H NMR}$**  ( $\text{CHCl}_3$ , 400 MHz)  $\delta$  7.42 (d,  $J = 7.6$  Hz, 2H), 7.33 (t,  $J =$


 7.6 Hz, 2H), 7.25 (t,  $J = 7.2$  Hz, 1H), 5.83-5.72 (m, 1H), 5.69 (ddd,  $J = 10.0$ , 5.2, 1.6 Hz, 1H), 5.63 (ddd,  $J = 10.4$ , 2.6, 0.8 Hz, 1H), 5.00-4.90 (m, 2H), 3.88 (d,  $J = 15.2$  Hz, 1H), 3.81 (d,  $J = 14.0$  Hz, 1H), 3.47-3.38 (m, 1H), 2.85-2.76 (m, 1H), 2.34-2.23 (m, 1H), 2.21-2.10 (m, 1H), 2.01-1.91 (m, 1H), 1.13 (d,  $J = 7.2$  Hz), 1.10 (d,  $J = 6.4$  Hz)  $^{13}\text{C NMR}$  ( $\text{CHCl}_3$ , 100 MHz)  $\delta$  141.2, 137.2, 130.9, 128.3, 128.0, 126.6 (d, 2C) 115.8, 54.9, 54.3, 53.2, 41.5, 38.5, 18.6, 17.6 **FTIR** ( $\text{cm}^{-1}$ ) (neat) 3063, 3024, 2964, 2928, 2872, 1639, 1494, 1452, 1367, 910, 736, 696 **HRMS** (ESI, Pos) calcd for  $\text{C}_{17}\text{H}_{24}\text{N}$   $[\text{M}+\text{H}]^+$ : 242.1903, found 242.1903.

**(2R,3S,6S)-3-Allyl-1-benzyl-2-methyl-6-propyl-1,2,3,6-tetrahydropyridine (217b).** 88

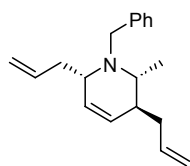

 % yield (67 mg); yellow oil;  $^1\text{H NMR}$  ( $\text{CHCl}_3$ , 400 MHz)  $\delta$  7.41 (d,  $J = 7.2$ , 2H), 7.33 (t,  $J = 7.6$  Hz, 2H), 7.24 (t,  $J = 7.0$  Hz, 1H), 5.83-5.69 (m, 3H), 5.00-4.89 (m, 2H), 3.86-3.77 (m, 2H), 3.26-3.20 (m, 1H), 2.81-2.73 (m, 1H), 2.31-2.23 (m, 1H), 2.16-2.07 (m, 1H), 2.00-1.92 (m, 1H), 1.75-1.66 (m, 1H), 1.49-1.29 (m, 2H), 1.29-1.16 (m, 1H), 1.08 (d,  $J = 6.4$  Hz, 3H), 0.87 (t,  $J = 7.2$  Hz, 3H)  $^{13}\text{C NMR}$  ( $\text{CHCl}_3$ , 100 MHz)  $\delta$  141.7, 137.1, 129.0, 128.3, 128.0, 127.3, 126.3, 115.9, 58.9, 55.2, 54.4, 41.1, 38.3, 35.0, 20.0, 18.0, 14.3 **FTIR** ( $\text{cm}^{-1}$ ) (neat) 3062, 3026, 2956, 2931, 2871, 1639, 1454, 910 729, 697, 632 **HRMS** (ESI, Pos) calcd for  $\text{C}_{19}\text{H}_{28}\text{N}$   $[\text{M}+\text{H}]^+$ : 270.2216, found 270.2215.

**(2R,3S,6S)-3-Allyl-1-benzyl-6-isopropyl-2-methyl-1,2,3,6-tetrahydropyridine (217c).**

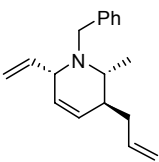

 55 % yield (42 mg). Yellow oil  $^1\text{H NMR}$  ( $\text{CHCl}_3$ , 400 MHz)  $\delta$  7.42 (d,  $J = 8.0$  Hz, 2H), 7.33 (t,  $J = 7.6$  Hz, 2H), 7.23 (t,  $J = 7.6$  Hz, 1H), 5.89-5.76 (m, 2H), 5.68 (dt,  $J = 10.4$  Hz, 2 Hz, 1H), 5.10 (d,  $J = 5.2$  Hz, 1H), 5.06 (s, 1H), 3.92-3.80 (m, 2H), 2.99 (qn,  $J = 2.8$  Hz, 1H), 2.58 (qn,  $J = 6.4$  Hz, 1H), 2.39-2.31 (m, 1H), 2.12-1.98 (m, 2H), 1.98-1.85 (m, 1H), 1.05 (d,  $J = 6.4$  Hz, 3H), 0.94 (d,  $J = 2.4$  Hz, 3H), 0.92 (d,  $J = 2.0$  Hz, 3H)  $^{13}\text{C NMR}$  ( $\text{CHCl}_3$ , 400 MHz)  $\delta$  143.1, 136.3, 129.3, 127.9, 127.3, 125.9, 125.7, 116.1, 66.9, 58.6, 58.3, 41.3, 37.2, 30.4, 20.0, 19.9, 16.8 **FTIR** ( $\text{cm}^{-1}$ ) (neat) 3063, 3028, 2957, 2928, 2868, 2799, 1639, 1494, 1464, 1452, 1383, 1363, 1354, 1027, 994, 911, 730, 697 **HRMS** (ESI, POS) calcd for  $\text{C}_{19}\text{H}_{28}\text{N}$   $[\text{M}+\text{H}]^+$ : 270.2216, found 270.2225.

**(2R,3S,6S)-3,6-Diallyl-1-benzyl-2-methyl-1,2,3,6-tetrahydropyridine (217d).** 77 % yield

(58 mg); yellow oil;  $^1\text{H NMR}$  ( $\text{CHCl}_3$ , 400 MHz)  $\delta$  7.41 (d,  $J = 7.2$  Hz, 2H), 7.34 (t,  $J =$

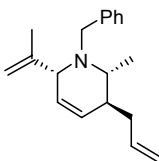


7.6 Hz, 2H), 7.25 (t,  $J = 7.2$  Hz, 1H), 5.82-5.70 (m, 4H), 5.06-5.00 (m, 2H), 5.00-4.95 (m, 1H), 4.95-4.88 (m, 1H), 3.90 (d,  $J = 14.4$  Hz, 2H), 3.83 (d,  $J = 14.8$  Hz, 2H), 3.35-3.29 (m, 1H), 2.84-2.77 (m, 1H), 2.62-2.54 (m, 1H), 2.30-2.21 (m, 1H), 2.18-2.03 (m, 1H), 2.00-1.92 (m, 1H), 1.09 (d,  $J = 6.4$  Hz, 3H)  $^{13}\text{C}$  NMR ( $\text{CHCl}_3$ , 100 MHz)  $\delta$  141.2, 137.1, 136.5, 128.4, 128.2, 128.0, 127.4, 126.5, 116.3, 115.9, 58.4, 54.8, 54.7 (2C), 41.4, 38.4, 37.4, 17.8 **FTIR** ( $\text{cm}^{-1}$ ) (neat) 3074, 3027, 2973, 2925, 2871, 1638, 1453, 1438, 1365, 993, 910, 729, 698, 631 **HRMS** (ESI, Pos) calcd for  $\text{C}_{19}\text{H}_{26}\text{N}$   $[\text{M}+\text{H}]^+$ : 268.2060, found 268.2059

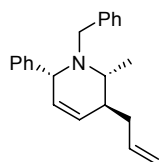


**(2R,3S,6S)-3-Allyl-1-benzyl-2-methyl-6-vinyl-1,2,3,6-tetrahydropyridine (217e)**. 75 % yield (54 mg); yellow oil;  $^1\text{H}$  NMR ( $\text{CHCl}_3$ , 400 MHz)  $\delta$  7.39 (d,  $J = 6.8$  Hz, 2H), 7.33 (t,  $J = 7.2$  Hz, 2H), 7.25 (t,  $J = 6.8$  Hz, 1H), 5.89 (dt,  $J = 16.8, 10.0$  Hz, 1H), 5.82-5.71 (m, 2H), 5.60 (ddd,  $J = 10.0, 3.6, 1.2$  Hz, 1H), 5.14 (dd,  $J = 10.0, 2.0$  Hz, 1H), 5.06 (dd,  $J = 17.0, 1.2$  Hz, 1H), 5.00-4.90 (m, 2H), 3.81 (q,  $J = 14.8$  Hz, 2H), 3.73 (d,  $J = 9.6$  Hz, 1H), 2.85 (qd, 6.4, 2.8 Hz, 1H), 2.36-2.26 (m, 1H), 2.26-2.17 (m, 1H), 2.01-1.93 (m, 1H), 1.09 (d,  $J = 6.8$  Hz, 3H)  $^{13}\text{C}$  NMR ( $\text{CHCl}_3$ , 100 MHz)  $\delta$  140.7, 139.9, 137.3, 128.6, 128.0 (2C), 127.7, 126.5, 116.9, 115.9, 62.0, 55.3, 54.0, 42.2, 38.9, 17.5 **FTIR** ( $\text{cm}^{-1}$ ) (neat) 3074, 3027, 2971, 2926, 2873, 2839, 1638, 1493, 1453, 1412, 1362, 1153, 1124, 1028, 990, 914, 730, 697 **HRMS** (ESI, Pos) calcd for  $\text{C}_{18}\text{H}_{24}\text{N}$   $[\text{M}+\text{H}]^+$ : 254.1903, found 254.1910.

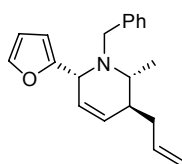
**(2R,3S,6S)-3-Allyl-1-benzyl-6-isopropenyl-2-methyl-1,2,3,6-tetrahydropyridine (217f)**.



78 % yield (59 mg); yellow oil;  $^1\text{H}$  NMR ( $\text{CHCl}_3$ , 400 MHz)  $\delta$  7.37 (d,  $J = 7.6$  Hz, 2H), 7.30 (t,  $J = 7.6$  Hz, 2H), 7.20 (t,  $J = 7.2$  Hz, 1H), 5.86-5.71 (m, 2H), 5.47 (dt,  $J = 5.6, 2.2$  Hz, 1H), 5.10-5.06 (m, 1H), 5.05 (s, 1H), 4.96 (s, 1H), 4.86 (s, 1H), 4.08 (d,  $J = 16$  Hz, 1H), 3.66-3.61 (m, 1H), 3.56 (d,  $J = 16$  Hz, 1H), 2.56-2.47 (m, 1H), 2.39-2.30 (m, 1H), 2.19-2.10 (m, 1H), 2.03-1.93 (m, 1H), 1.73 (d,  $J = 12.4$  Hz, 3H), 1.08 (d,  $J = 6.4$  Hz, 3H)  $^{13}\text{C}$  NMR ( $\text{CHCl}_3$ , 100 MHz)  $\delta$  147.9, 142.2, 136.2, 129.4, 129.0, 127.9, 127.7, 125.9, 116.4, 113.4, 68.4, 58.5, 55.1, 42.4, 37.0, 19.1, 17.9 **FTIR** ( $\text{cm}^{-1}$ ) (neat) 3072, 3027, 2978, 2921, 2853, 2806, 1641, 1494, 1452, 1369, 1171, 910, 897, 731, 697, 630 **HRMS** (ESI, Pos) calcd for  $\text{C}_{19}\text{H}_{26}\text{N}$   $[\text{M}+\text{H}]^+$ : 268.2060, found 268.2061.

**(2R,3S,6S)-3-Allyl-1-benzyl-2-methyl-6-phenyl-1,2,3,6-tetrahydropyridine (217g).**

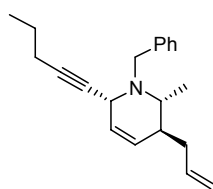
Further purification by flash chromatography on silica gel with EtOAc/hexane (2/98) afforded the amine (70 mg, 82%) as a yellowish oil (separation from biphenyl by product).  $^1\text{H NMR}$  ( $\text{CHCl}_3$ , 400 MHz)  $\delta$  7.45 (d,  $J = 7.2$  Hz, 2H), 7.33 (t,  $J = 7.6$  Hz, 2H), 7.29-7.16 (m, 6H), 5.91-5.79 (m, 1H), 5.72 (dt,  $J = 5.6, 2.4$  Hz, 1H), 5.60 (dt,  $J = 6.0, 2.0$  Hz, 1H), 5.13-5.09 (m, 1H), 5.09-5.06 (m, 1H), 4.20-4.18 (m, 1H), 4.99 (d,  $J = 15.6$  Hz, 2H), 3.57 (d,  $J = 16.0$  Hz, 2H), 2.76-2.68 (m, 1H), 2.45-2.37 (m, 1H), 2.32-2.24 (m, 1H), 2.12-2.02 (m, 1H), 1.14 (d,  $J = 6.4$  Hz, 3H);  $^{13}\text{C NMR}$  ( $\text{CHCl}_3$ , 100 MHz)  $\delta$  144.0, 141.6, 136.2, 130.0, 128.6, 128.3, 127.8 (2C), 127.2, 127.0, 126.1, 116.4, 65.8, 58.4, 55.3, 42.4, 37.2, 19.0 **FTIR** ( $\text{cm}^{-1}$ ) (neat) 3061, 3026, 2977, 2925, 2848, 2808, 1639, 1600, 1493, 1453, 911, 732, 699, 631 **HRMS** (ESI, Pos) calcd for  $\text{C}_{22}\text{H}_{26}\text{N}$   $[\text{M}+\text{H}]^+$ : 304.2060, found 304.2060.

**(2R,3S,6S)-3-Allyl-1-benzyl-6-(2-furyl)-2-methyl-1,2,3,6-tetrahydropyridine (217h).**

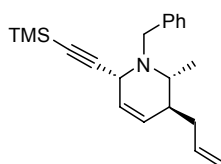
FurylMgBr was prepared according to the following procedure: To a solution of furan (0.05 mL, 0.708 mmol) at  $-40$  °C was added *n*-BuLi (0.22 mL, 1.96 M/Hexane, 0.425 mmol) dropwise and the mixture was stirred at  $0$  °C for 1h30. The solution was cooled to  $-40$  °C and treated with  $\text{MgBr}_2 \cdot \text{Et}_2\text{O}$  (110 mg, 0.425 mmol) and the solution was stirred at room temperature for 30 minutes. 88 % yield (73 mg); yellowish oil;  $^1\text{H NMR}$  ( $\text{CHCl}_3$ , 400 MHz)  $\delta$  7.40-7.30 (m, 5H), 7.25 (tt,  $J = 6.8, 1.6$  Hz, 1H), 6.34 (dd,  $J = 3.2, 2$  Hz, 1H), 6.18 (d,  $J = 3.2$  Hz, 1H), 5.93 (ddd,  $J = 10.0, 4.4, 2.4$  Hz, 1H), 5.85-5.74 (m, 2H), 5.03-4.93 (m, 2H), 4.53 (q,  $J = 2.4$  Hz, 1H), 3.92 (d,  $J = 14.8$  Hz, 1H), 3.79 (d,  $J = 14.4$ , 1H), 2.93-2.86 (m, 1H), 2.38-2.29 (m, 1H), 2.27-2.19 (m, 1H), 2.12-2.05 (m, 1H), 1.09 (d,  $J = 6.8$  Hz, 3H)  $^{13}\text{C NMR}$  ( $\text{CHCl}_3$ , 100 MHz)  $\delta$  155.2, 141.1, 140.3, 136.7, 128.9, 128.2, 127.7, 126.2, 125.4, 115.8, 109.6, 108.0, 54.9, 54.8, 53.9, 41.3, 38.1, 16.3 **FTIR** ( $\text{cm}^{-1}$ ) (neat) 3062, 3029, 2976, 2926, 2875, 2841, 2024, 1638, 1602, 1494, 1453, 1363, 1147, 1073, 1012, 912, 728, 697, 599 **HRMS** (ESI, Pos) calcd for  $\text{C}_{20}\text{H}_{24}\text{NO}$   $[\text{M}+\text{H}]^+$ : 294.1852, found 294.1858.

**(2R,3S,6S)-3-Allyl-1-benzyl-2-methyl-6-pent-1-ynyl-1,2,3,6-tetrahydropyridine (217i).**

69 % yield (57 mg). Yellow oil **Protocol** In a flamed dry round bottom flask under argon is

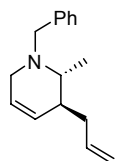


dissolved the alkyne (0.566 mmol, 2.0 equiv.) in dry THF (0.3 M), cooled to 0 °C before EtMgBr (0.425 mmol, 1.5 equiv.) is added. The reaction mixture is stirred for an hour at 0 °C and 2h at r.t. See the general procedure for the addition onto the dihydropyridinium **<sup>1</sup>H NMR** (CHCl<sub>3</sub>, 400 MHz) δ 7.42 (d, *J* = 7.6 Hz, 2H), 7.34 (t, *J* = 7.2 Hz, 2H), 7.27 (t, *J* = 7.2 Hz, 1H), 5.83-5.67 (m, 3H), 4.99-4.90 (m, 2H), 4.03 (d, *J* = 13.6 Hz, 1H), 4.00-3.96 (m, 1H), 3.78 (d, *J* = 13.2 Hz, 1H), 2.92 (q, *J* = 6.8 Hz, 1H), 2.33-2.20 (m, 4H), 1.94-1.88 (m, 1H), 1.59 (s, *J* = 7.2 Hz, 2H), 1.18 (d, *J* = 6.8 Hz, 3 H), 1.06 (t, *J* = 7.6 Hz, 3H) **<sup>13</sup>C NMR** (CHCl<sub>3</sub>, 100 MHz) δ 139.6, 137.5, 129.0, 128.1, 127.2, 126.8, 125.7, 115.8, 85.3, 78.6, 56.3, 53.8, 47.2, 42.2, 39.0, 22.4, 20.9, 14.5, 13.6 **FTIR** (cm<sup>-1</sup>) (neat) 3064, 3030, 2960, 2928, 2872, 2838, 1638, 1494, 1453, 1371, 1360, 1151, 1122, 1026, 910, 697 **HRMS** (ESI, Pos) calcd for C<sub>21</sub>H<sub>28</sub>N [M+H]<sup>+</sup>: 294.2216, found 294.2220.




**(2R,3S,6S)-3-Allyl-1-benzyl-2-methyl-6-[(trimethylsilyl)ethynyl]-1,2,3,6-tetrahydropyridine (217j)**. 74 % yield (68 mg); yellow oil **Protocol** See product **3i** **<sup>1</sup>H NMR** (CHCl<sub>3</sub>, 400 MHz) δ 7.40 (d, *J* = 7.2 Hz, 2H), 7.33 (t, *J* = 7.2 Hz, 2H), 7.26 (t, *J* = 7.2 Hz, 1H), 5.82-5.65 (m, 3H), 4.98-4.90 (m, 2H), 4.02 (d, *J* = 13.2 Hz, 1H), 3.95-3.92 (m, 1H), 3.76 (d, *J* = 13.2 Hz, 1H), 2.95 (q, *J* = 6.8 Hz, 1H), 2.29-2.21 (m, 1H), 1.91 (q, *J* = 6.4 Hz, 1H), 1.16 (d, *J* = 6.8 Hz, 3H), 0.21 (s, 9H) **<sup>13</sup>C NMR** (CHCl<sub>3</sub>, 100 MHz) δ 139.3, 137.4, 129.1, 128.1, 127.8, 126.9, 124.6, 115.9, 104.9, 90.0, 56.4, 54.2, 47.6, 42.2, 39.0, 14.4, 0.0 (3C) **FTIR** (cm<sup>-1</sup>) (neat) 3031, 2959, 2927, 2156, 1639, 1574, 1453, 1249, 911, 840 **HRMS** (ESI, Pos) calcd for C<sub>21</sub>H<sub>30</sub>NSi [M+H]<sup>+</sup>: 324.2142, found 324.2134.

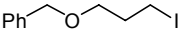
**(2R,3S)-3-Allyl-1-benzyl-2-methyl-1,2,3,6-tetrahydropyridine (217k)** 74 % yield (48



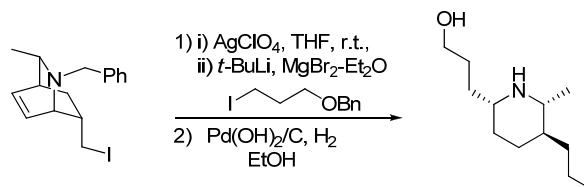
mg); yellow oil; **<sup>1</sup>H NMR** (CHCl<sub>3</sub>, 400 MHz) δ 7.41 (d, *J* = 3.6 Hz, 2H), 7.35 (t, *J* = 7.2 Hz, 2H), 7.28 (t, *J* = 7.0 Hz, 1H), 5.88-5.63 (m, 3H), 5.04-4.91 (m, 2H), 3.66 (q, *J* = 12.8 Hz, 2H), 3.09 (d, *J* = 13.2 Hz, 2H), 2.95 (d, *J* = 16.4 Hz, 2H), 2.88-2.78 (m, 1H), 2.42-2.23 (m, 2H), 1.91 (br s, 1H), 1.02 (d, *J* = 5.6 Hz, 3H) **<sup>13</sup>C NMR** (CHCl<sub>3</sub>, 100 MHz) δ 139.7, 137.6, 128.8, 128.1, 127.7, 126.8, 124.7, 115.7, 58.6, 53.2, 47.6, 42.5, 39.0, 10.4 **FTIR** (cm<sup>-1</sup>) (neat) 3063, 3027, 2964, 2917, 2872, 2801, 2750, 1639, 1493, 1453, 1442, 1368, 729, 697 **HRMS** (ESI, Pos) calcd for C<sub>16</sub>H<sub>22</sub>N [M+H]<sup>+</sup>: 228.1747, found 228.1746.

 **3-(Benzyloxy)propan-1-ol.** To a solution of 1,3-propanediol (30 mL, 421 mmol) in DMF (84 mL) was added portionwise sodium hydride (1.7 g, 60 % in oil, 42 mmol) in order to control the gas evolution and the reaction mixture was stirred for 10 minutes at room temperature. Benzylbromide (5.0 mL, 42 mmol) was then added to the reaction mixture and the orange heterogeneous solution was stirred at room temperature for 24 h. Water was carefully added and the reaction mixture was diluted with Et<sub>2</sub>O. The mixture was transferred into a separation funnel and the layers were separated. The organic layer was washed twice with water and then dried with Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, filtered and concentrated under reduced pressure. Flash chromatography of the orange oily residue with EtOAc/hexane (50/50) afforded 3.35 g of alcohol (48%) as a colorless oil; <sup>1</sup>H NMR (CHCl<sub>3</sub>, 400 MHz) δ 7.41-7.29 (m, 5H), 4.55 (s, 2H), 3.82 (t, *J* = 5.6 Hz, 2H), 3.70 (t, *J* = 5.6 Hz, 2H), 2.29 (s, OH), 1.90 (qn, *J* = 6.0 Hz, 2H).

NMR : Thompson, A. M., Delaney, A.M., Hamby, J. M., Schroeder, M. C., Spoon, T. A., Crean, S. M., Showalter, H. D. H, Denny, W. A. *J. Med. Chem.* **2005**, *48*, 4628.

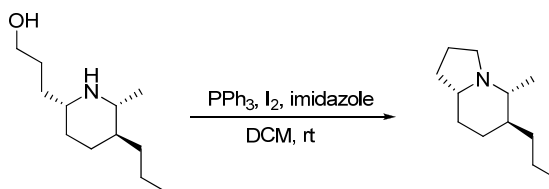
 **Benzyl 3-iodopropyl ether** To a solution of alcohol (3.2 g, 19 mmol) in DCM (77 mL) was added PPh<sub>3</sub> (5.3 g, 20 mmol) and imidazole (1.64 g, 24 mmol) followed by portionwise addition of iodine (5.4 g, 21 mmol). The solution was stirred at room temperature for 24 h. The reaction mixture was transferred to a separation funnel with DCM and extracted with a saturated aqueous Na<sub>2</sub>SO<sub>3</sub> solution. The organic layer was dried with Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, filtered and concentrated under reduced pressure yielding 4.98 g of iodide (94%) as a pinkish oil; <sup>1</sup>H NMR (CHCl<sub>3</sub>, 400 MHz) δ 7.41-7.29 (m, 5H), 4.55 (s, 2H), 3.57 (t, *J* = 5.6 Hz, 2H), 3.34 (t, *J* = 6.8 Hz, 2H), 2.12 (qn, *J* = 6.4, 2H).

NMR : Thompson, A. M., Delaney, A.M., Hamby, J. M., Schroeder, M. C., Spoon, T. A., Crean, S. M., Showalter, H. D. H, Denny, W. A. *J. Med. Chem.* **2005**, *48*, 4628.



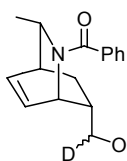
**(2R,3S,6S)-3-(6-Methyl-5-propylpiperidin-2-yl)propan-1-ol.** To a solution of *t*-BuLi (1.11 M, 3.83 mL, 4.25 mmol) at -78 °C was added dropwise over 10 minutes a solution of

BnOCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>I (978 mg, 3.54 mmol) in Et<sub>2</sub>O (8 mL). The mixture is stirred at -78 °C for 30 minutes and MgBr<sub>2</sub>·OEt<sub>2</sub> (548 mg, 2.13 mmol) was then added. The solution is stirred 5 minutes at room temperature resulting in a solution of Grignard **218**. In a separate flask, to a solution of **214** (500 mg, 1.42 mmol) in THF (28 mL) was added silver perchlorate (323 mg, 1.56 mmol) in one portion. The reaction mixture was stirred at room temperature for 15 min and then cooled to -78 °C. The Grignard solution was then added via canula and the solution was stirred at -78 °C for 30 min. The reaction was quenched with 2N NaOH (15 mL) at -78°C followed by the addition of ether (15 mL). The solution is warmed to room temperature and stirred vigorously for 30 min. The solution was transferred into a separation funnel, the layers were separated and the organic layer was washed with water and with brine. The organic layer was dried with MgSO<sub>4</sub>, filtered and concentrated under reduced pressure. The organic layer is filtered over neutral aluminum oxide and concentrated under reduced pressure. The amine was dissolved in EtOH 95% (30 mL) and Pd(OH)<sub>2</sub>/C (199 mg, 5% Pd/C, 0.142 mmol) was added. The reaction mixture was purged with hydrogen and stirred at room temperature under a hydrogen atmosphere for 5 h. Trifluoroacetic acid (263 μL, 3.55 mmol) and Pd(OH)<sub>2</sub>/C (199 mg, 5% Pd/C, 0.142 mmol) were added to the solution. The reaction mixture was purged with hydrogen and stirred at room temperature under a hydrogen atmosphere for 18 h. The solution is filtered through celite and concentrated under reduced pressure. Flash chromatography of the crude solid with 100% EtOAc followed by MeOH/AcOEt/NH<sub>4</sub>OH (4/95/1) afforded 166 mg of the piperidine (59% / 2 steps) as an off-white solid; **m.p.**: 35-36 °C; **<sup>1</sup>H NMR** (CHCl<sub>3</sub>, 400 MHz) δ 3.64-3.50 (m, 2H), 2.56-2.48 (m, 1H), 2.42-2.33 (m, 1H), 1.89 (dq, *J* = 16.0, 2.8 Hz, 1H), 1.81-1.71 (m, 1H), 1.71-1.54 (m, 3H), 1.48-1.32 (m, 3H), 1.28-1.14 (m, 2H), 1.11 (d, *J* = 6.4 Hz, 3H), 1.09-0.92 (m, 3H), 0.89 (t, *J* = 6.8 Hz, 3H) **<sup>13</sup>C NMR** (CHCl<sub>3</sub>, 100 MHz) δ 62.8, 56.6, 56.5, 42.9, 36.4, 34.8, 33.1, 30.6, 30.3, 20.3, 19.3, 14.4 **FTIR** (cm<sup>-1</sup>) (neat) 3263, 2954, 2929, 2867, 1451, 1377, 1122, 1062, **HRMS** (ESI, Pos) calcd for C<sub>12</sub>H<sub>26</sub>NO [M+H]<sup>+</sup>: 200.2009, found 200.2002.



**(5R,6S,8aR)-5-Methyl-6-propyloctahydroindolizine (219).** To a solution of aminoalcohol (120 mg, 0.602 mmol) in DCM (20 mL) was added PPh<sub>3</sub> (474, 1.81 mmol) and imidazole (123 mg, 1.81 mmol). The solution was cooled to 0 °C and iodine (306 mg, 1.20 mmol) was added in one portion. The solution was stirred from 0 °C to room temperature for 24 h. The reaction mixture was transferred to a separation funnel, diluted with Et<sub>2</sub>O and extracted with an aqueous 5 % NaHSO<sub>3</sub> solution. The organic layer was extracted with additional H<sub>2</sub>O (3X). The aqueous phases were combined and washed with EtOAc. The organic layer was extracted with H<sub>2</sub>O (3X). To the combined aqueous phases, aqueous saturated Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> was added and the resulting solution was extracted with Et<sub>2</sub>O. The organic layer was washed with brine, dried with MgSO<sub>4</sub>, filtered and concentrated under reduced pressure yielding 91 mg of the volatile indolizidine **219** (83%) as a colorless oil. <sup>1</sup>H NMR (CHCl<sub>3</sub>, 400 MHz) δ 3.21 (td, *J* = 8.8, 2.0 Hz, 1H), 1.93 (q, *J* = 8.8 Hz, 1H), 1.86-1.66 (m, 6H), 1.66-1.51 (m, 1H), 1.47-1.27 (m, 3H), 1.27-1.12 (m, 3H), 1.10 (d, *J* = 6.8 Hz, 3H), 1.05-0.89 (m, 2H), 0.84 (t, *J* = 6.8 Hz, 3H) <sup>13</sup>C NMR (CHCl<sub>3</sub>, 100 MHz) δ 64.4, 63.5, 52.0, 41.8, 34.8, 30.7, 30.6, 30.5, 20.6, 19.7, 17.6, 14.4 FTIR (cm<sup>-1</sup>) (neat) 3380, 2956, 2929, 2870, 2778, 2593, 1458, 1376, 1209, 1181, 629 HRMS (ESI, Pos) calcd for C<sub>12</sub>H<sub>24</sub>N [M+H]<sup>+</sup>: 181,1903, found 182.1910.

## Mechanistic Study

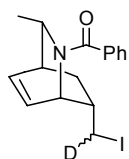


### **(9-Benzoyl-10-methyl-9-azabicyclo[3.3.2]dec-7-en-2-yl)methan-8(D)-ol.**

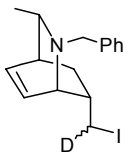
Oxalyl chloride (510 μL, 5.83 mmol) was dissolved in DCM (10 mL) and the solution was cooled to -78 °C. A solution of DMSO (690 μL, 9.72 mmol) in DCM (5 mL) was then slowly added and the reaction mixture was stirred for 15 min. A solution of the alcohol **51** (1.00 g, 3.89 mmol) in DCM (5 mL) was added and the reaction mixture was stirred for 20 min. Triethylamine (2.71 mL, 19.4 mmol) was added and the reaction mixture was stirred for 20 min. at -78 °C followed by warming up at room temperature and stirring for an additional 10 min. Saturated NH<sub>4</sub>Cl aqueous solution was carefully added to the reaction mixture and it was transferred into a separation funnel. The layers were separated and the aqueous layer was extracted twice with DCM. The combined organic layers were dried with Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, filtered and concentrated under reduced pressure yielding the aldehyde as a yellowish oil. To a solution of the crude aldehyde in THF (40.0



mL) cooled to  $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$  was added lithium aluminum deuteride (993 mg, 3.89 mmol) and the solution is stirred at  $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$  for 30 minutes. The reaction mixture was quenched by slow addition of 2N NaOH at  $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$  followed by stirring at room temperature for 10 minutes. The solution was transferred to a separation funnel, diluted with DCM and extracted with water. The organic layer was dried with  $\text{MgSO}_4$ , filtered and concentrated under reduced pressure. Flash chromatography of the crude oil with 100% EtOAc afforded the deuterated alcohol (93% yield, 2 steps) as a yellow oil.

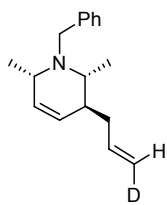


**9-Benzoyl-8(D)-(iodomethyl)-10-methyl-9-azabicyclo[3.3.2]dec-2-ene.** To a solution of **1-D** (750 mg, 2.90 mmol) in DCM (29 mL) was added  $\text{PPh}_3$  (952 mg, 3.63 mmol) and imidazole (237 mg, 3.48 mmol). The solution was cooled to  $0\text{ }^{\circ}\text{C}$  and iodine (884 mg, 3.48 mmol) was added portionwise over 5 minutes. The flask was protected from light with foil and stirred at room temperature for 48h. The reaction mixture was diluted with ethyl acetate and quenched with aqueous  $\text{Na}_2\text{SO}_3$ . The mixture was transferred into a separation funnel and the layers were separated. The organic layer was washed with brine and dried with  $\text{MgSO}_4$ , filtered and concentrated under reduced pressure. Flash chromatography of the orange oily residue with EtOAc/hexane (50/50) afforded 850 mg of iodide (79%) as a yellow oil.

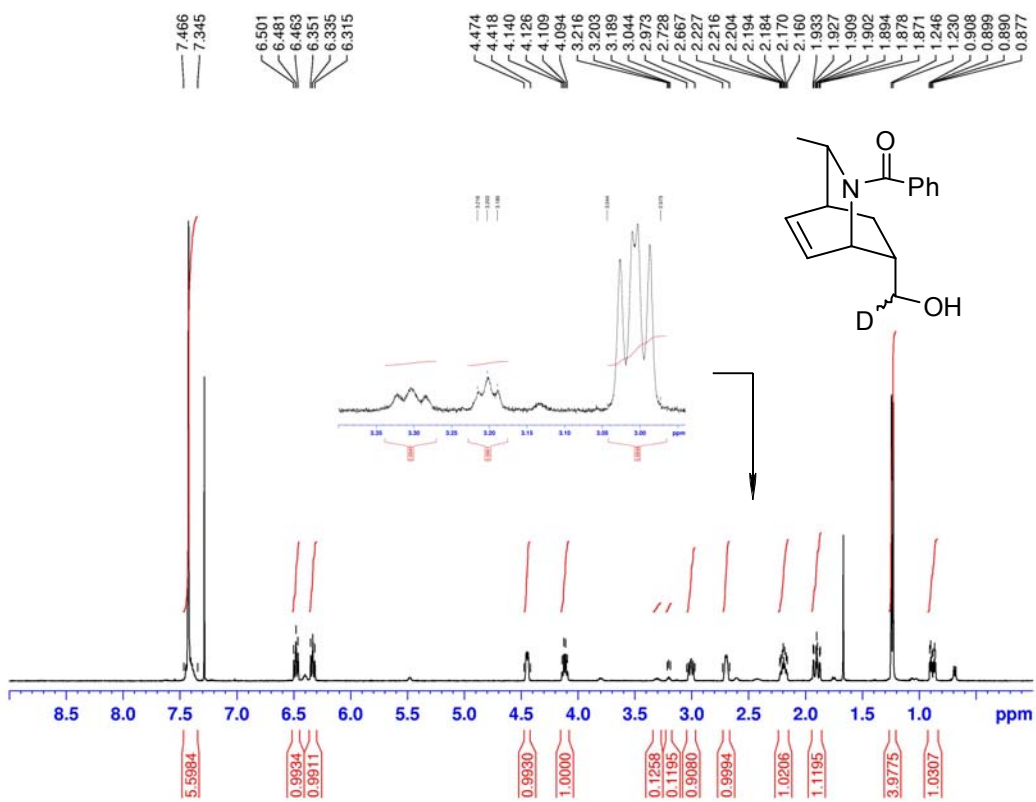
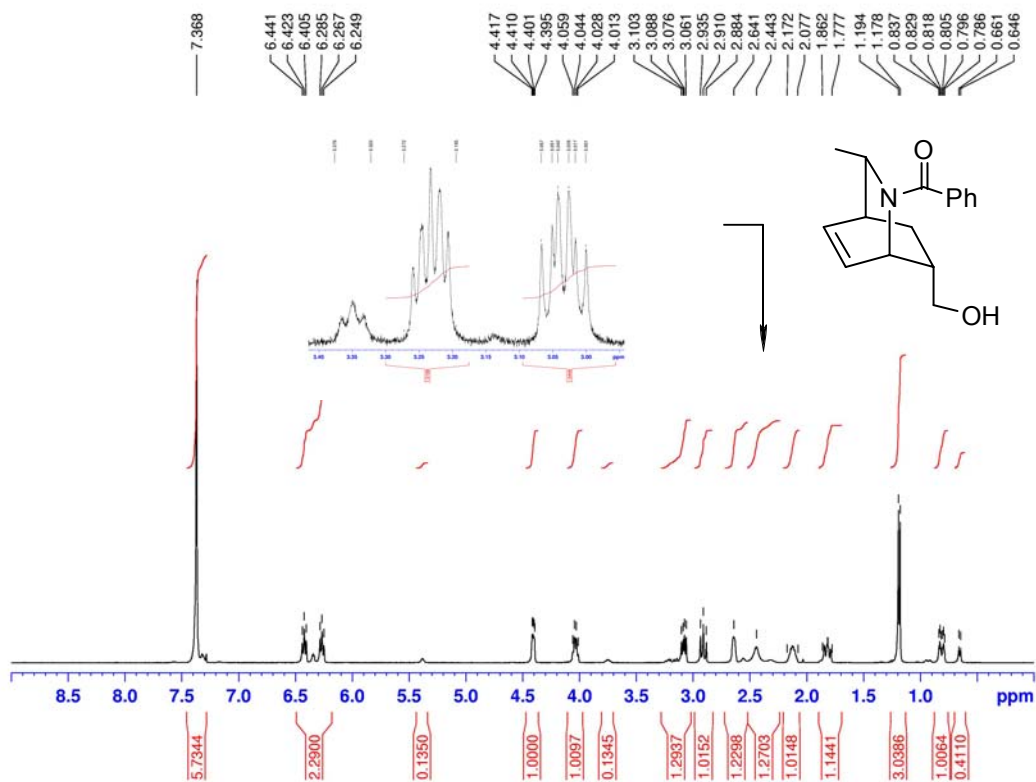


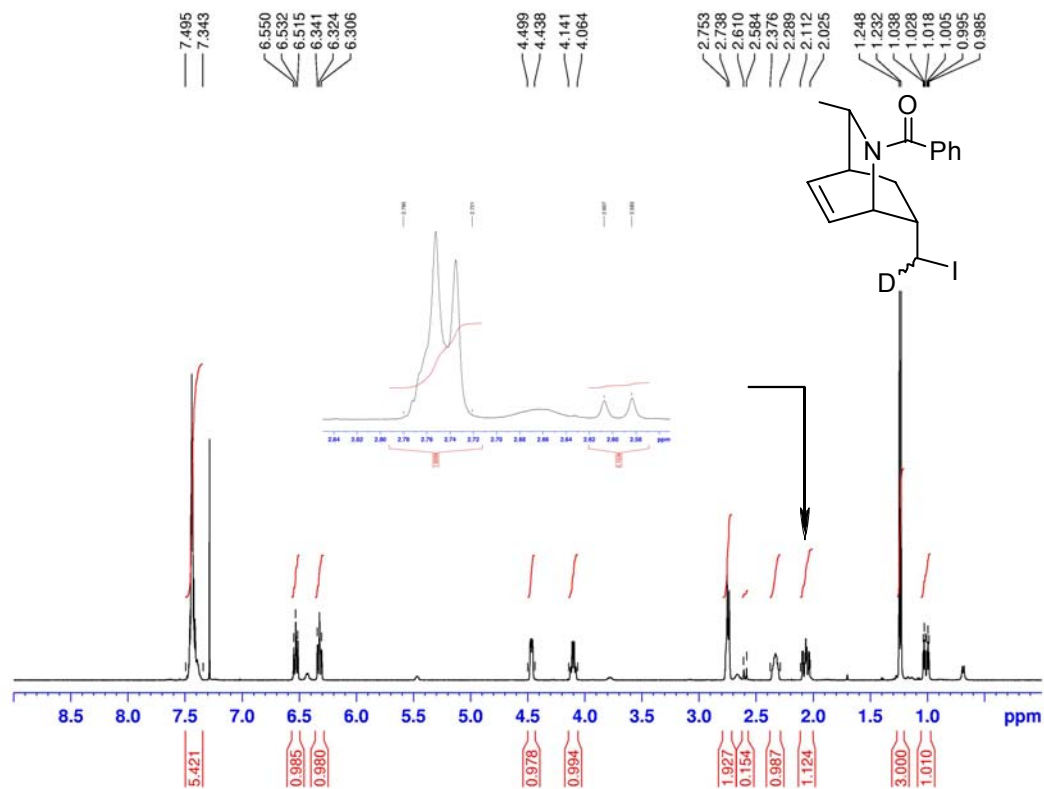
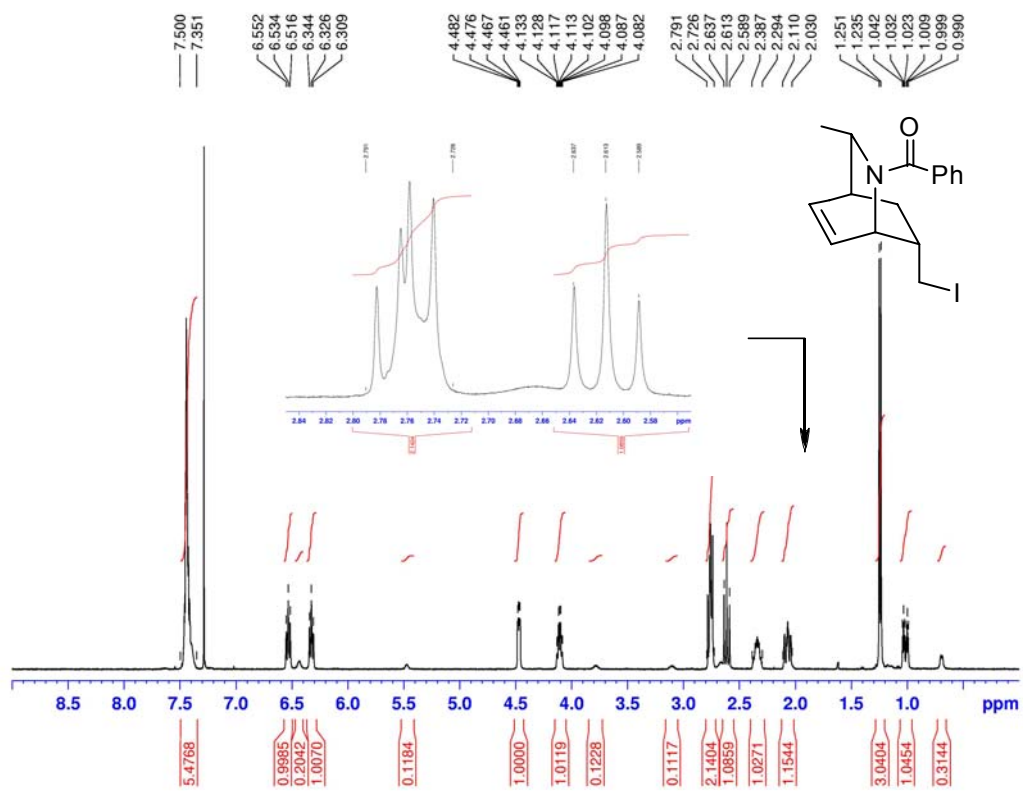
**9-Benzyl-8(D)-(iodomethyl)-10-methyl-9-azabicyclo[3.3.2]dec-2-ene (220).** To a solution of amide (500 mg, 1.36 mmol) in DCM (6 mL) was added triflic anhydride (251  $\mu\text{L}$ , 1.50 mmol) and the clear yellowish solution was stirred at room temperature for 5 min. Hantzsch ester (880 mg, 3.39 mmol) was added in one portion and the reaction mixture was stirred at room temperature for 2h, during which time the mixture went from a bright yellow suspension to a clear yellow-orange solution. The reaction mixture was transferred to a separation funnel, diluted with  $\text{Et}_2\text{O}$  (75 mL) and extracted with an aqueous 5%  $\text{NaHSO}_3$  solution (150 mL). The organic layer was extracted with additional  $\text{H}_2\text{O}$  (50 mL, 2X). The aqueous phases were combined and washed with EtOAc (75 mL). The organic layer was extracted with  $\text{H}_2\text{O}$  (50 mL, 5X). To the combined aqueous phases, aqueous saturated  $\text{Na}_2\text{CO}_3$  (75 mL) was added and the resulting solution was extracted with  $\text{Et}_2\text{O}$  (150 mL). The organic layer was washed with brine (150 mL), dried with  $\text{MgSO}_4$ , filtered through celite and concentrated under reduced pressure yielding 389 mg of amine **220** (81 %) as a yellow solid.

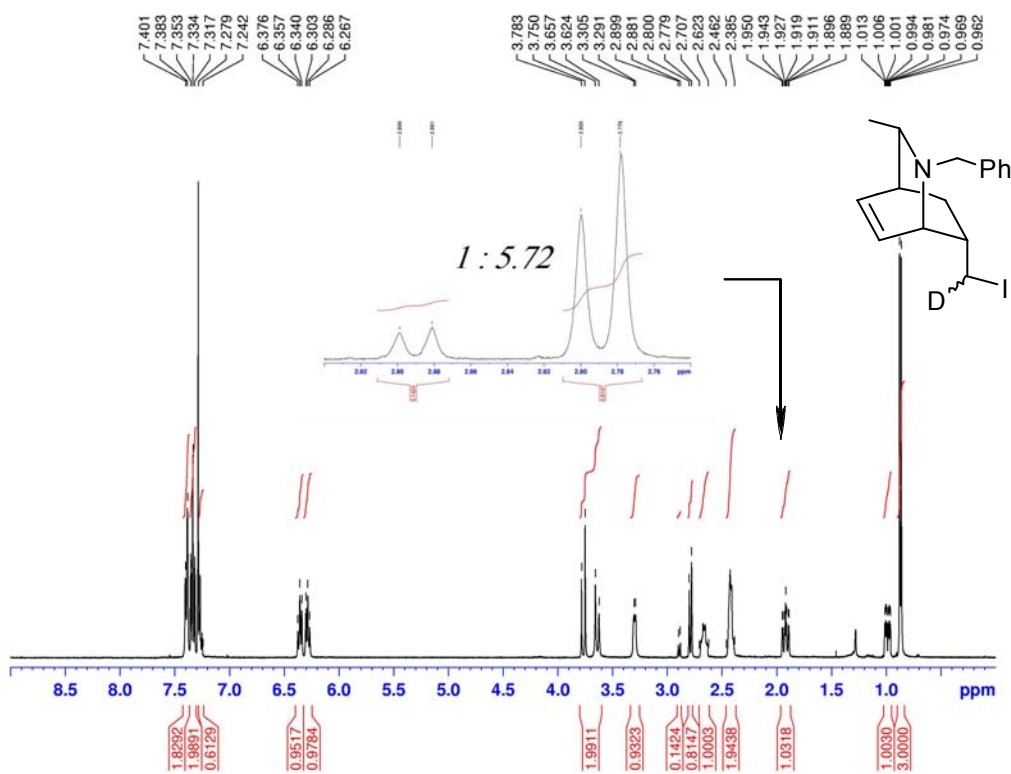
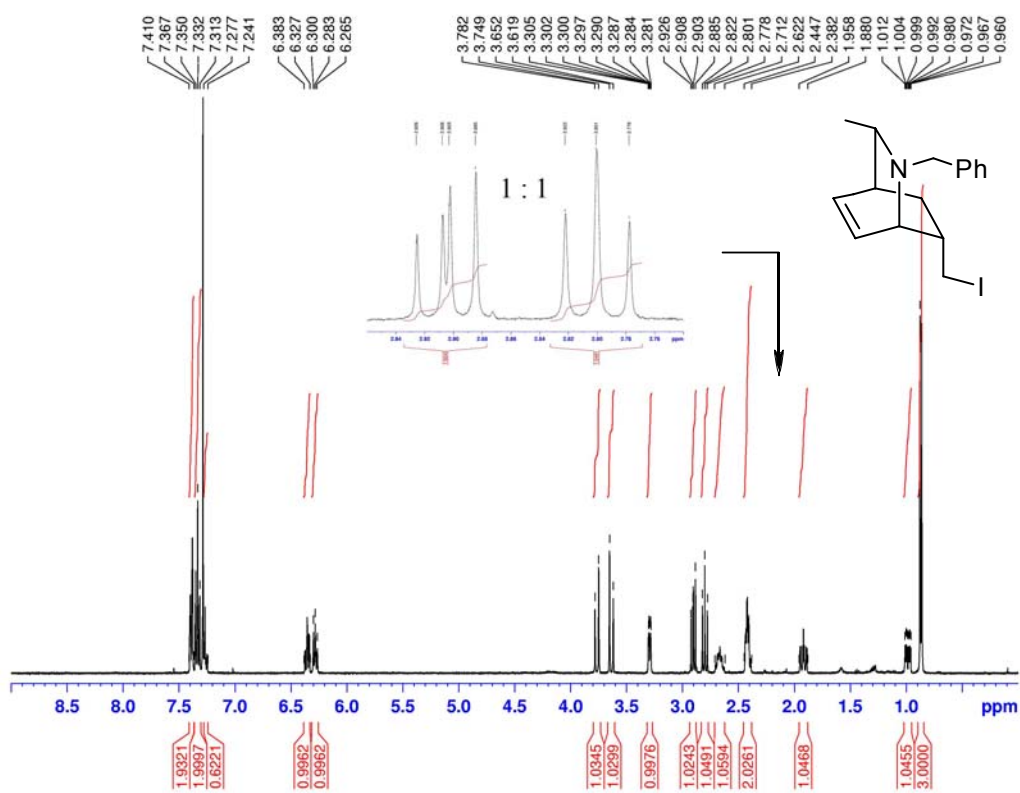
**(2R,3S,6S)-3-Allyl-1-benzyl-2,6-dimethyl-1,2,3,6-tetrahydropyridine (221).** To a

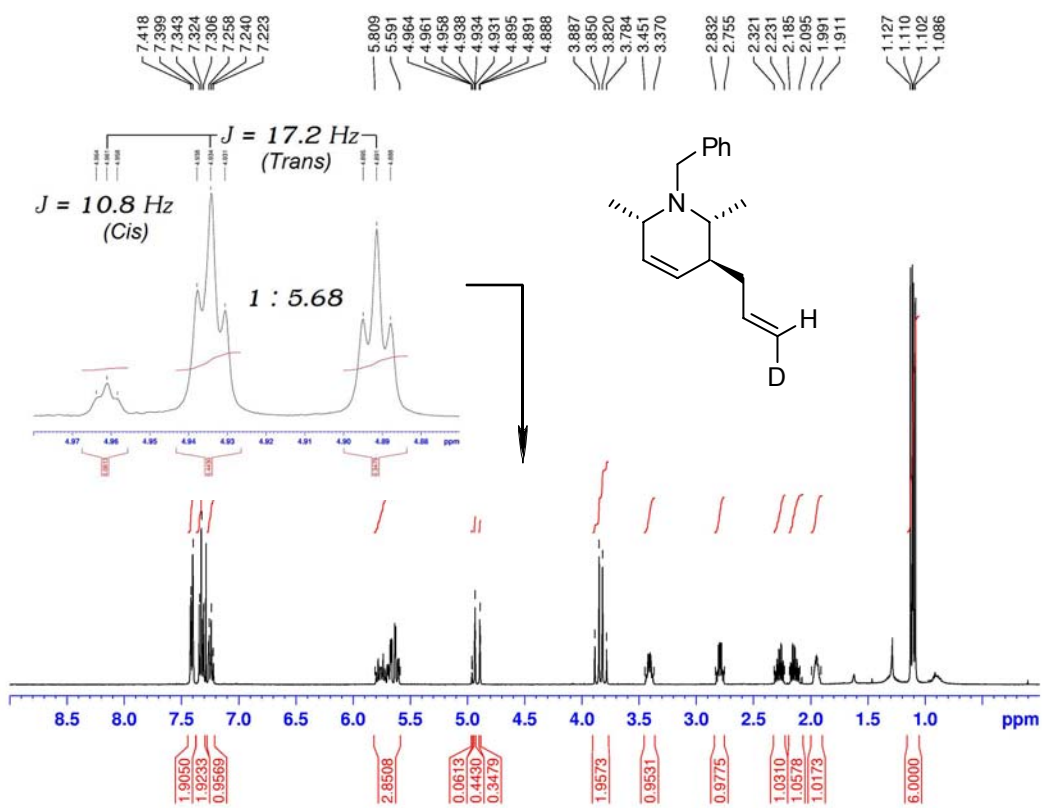
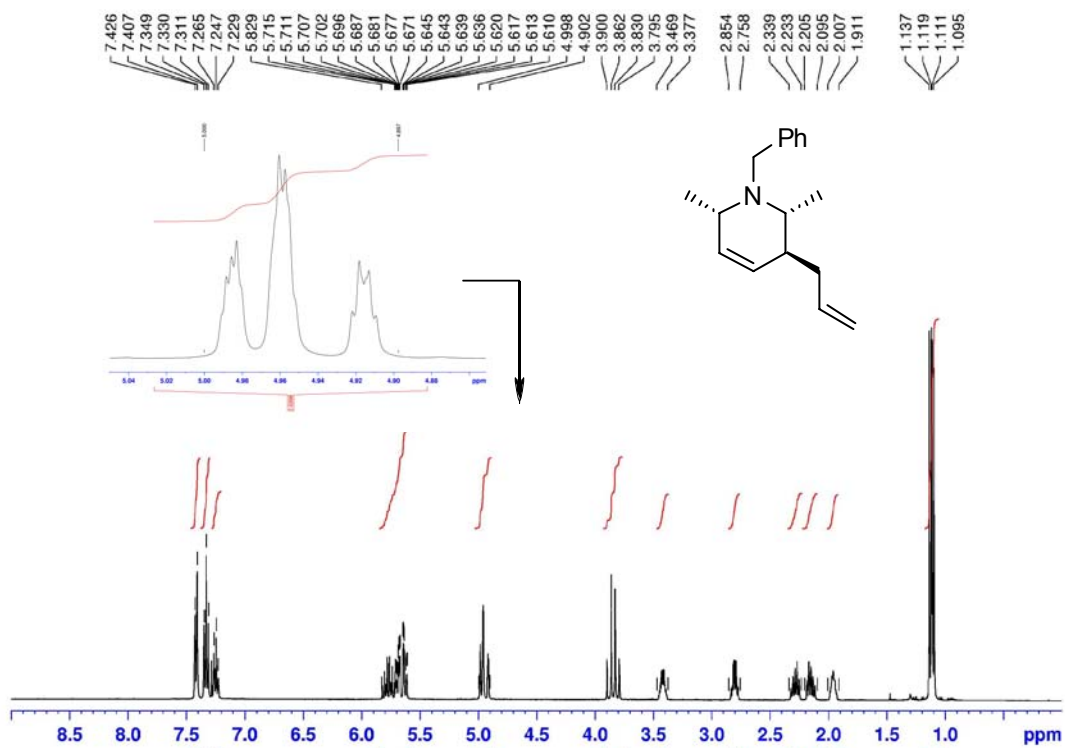


solution of amino-iodide (50 mg, 0.141 mmol) in THF (3 mL) was added silver perchlorate (32 mg, 0.155 mmol) in one portion. The reaction mixture was stirred at room temperature for 15 min and then cooled to -78 °C. MeMgBr (71  $\mu$ L, 3 M in Et<sub>2</sub>O, 0.212 mmol) was added and the solution was stirred at -78 °C for 30 min. The reaction was quenched with 2N NaOH (3 mL) at -78°C followed by the addition of ether (3 mL). The solution is warmed to room temperature and stirred vigorously for 30 min. The solution was transferred into a separation funnel, the layers were separated and the organic layer was washed with water and with brine. The organic layer was dried with MgSO<sub>4</sub>, filtered and concentrated under reduced pressure. The organic layer was filtered on a short neutral alumina column and washed with hexane. The amine was eluted with 10 % EtOAc/hexane. The combined fractions were concentrated under reduced pressure yielding 22.1 mg of the corresponding piperidines (64%) as pure material.



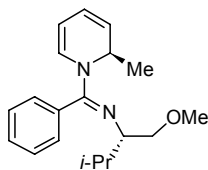






## Stereochemical information integrity

*N*-[(1*S*)-1-(Methoxymethyl)-2-methylpropyl]-*N*-[(1*E*)-[(2*R*)-2-methylpyridin-1(2*H*)-



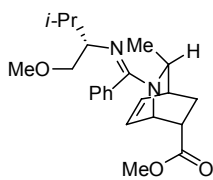
yl](phenyl)methylene]amine (**52**). A solution of *N*-[(1*S*)-1-(methoxymethyl)-2-methylpropyl]benzamide (20 g, 90 mmol) and pyridine (22 mL, 270 mmol) in DCM (450 mL) was cooled to -78 °C and trifluoromethanesulfonic anhydride was added in one portion. The

mixture was warmed to room temperature and stirred for 3 h. The clear homogeneous orange solution was cooled to -78 °C and the flask was equipped with an addition funnel. MeMgBr (3.23 M in Et<sub>2</sub>O, 70 mL, 225 mmol) was added dropwise over one hour and the solution was stirred from -78 °C to 0 °C over 18 h. The reaction was quenched by careful addition of saturated NH<sub>4</sub>Cl and the mixture was extracted with EtOAc and saturated aq. NH<sub>4</sub>Cl. The organic layer was washed successively with saturated aq. NaHCO<sub>3</sub> and brine and was dried with Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, filtered and concentrated under reduced pressure. The resulting orange oil was used in the next step without further purification.

Compounds **52** and *N*-[(1*S*)-1-(methoxymethyl)-2-methylpropyl]benzamide

Synthesis and characterization: Charette, A. B.; Grenon, M.; Lemire A.; Pourashraf, M.; Martel, J. *J. Am. Chem. Soc.* **2001**, *123*, 11829.

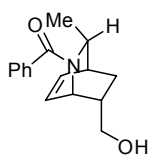
**Methyl 2-[(*E*)-{[(1*S*)-1-(methoxymethyl)-2-methylpropyl]imino}(phenyl)methyl]-3-**



**methyl-2-azabicyclo[2.2.2]oct-7-ene-6-carboxylate (**69**)**. To a solution of dihydropyridine in toluene (30 mL) was added BF<sub>3</sub>-Et<sub>2</sub>O (34 mL, 270 mmol) and methylacrylate (41 mL, 450 mmol) and the reaction mixture was stirred at 50 °C for 2 days. The mixture was cooled to room

temperature and was extracted with EtOAc and aq. NaOH 2.5 N. The organic layer was washed with saturated Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> aqueous solution and brine and was dried with Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, filtered and concentrated under reduced pressure. The resulting orange oil was used in the next step without further purification. **R<sub>f</sub>**: 0.41 (85/10/5 DCM/MeOH/AcOH); [α]<sub>D</sub><sup>20</sup> = +95.3 (c=0.64, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>); <sup>1</sup>H NMR (CHCl<sub>3</sub>, 400 MHz) δ 7.45-7.32 (m, 3H), 7.15 (d, *J* = 7.2 Hz, 2H), 6.38 (t, *J* = 7.6 Hz, 1H), 6.20 (t, *J* = 6.8 Hz, 1H), 4.23 (br s, 1H), 3.99 (br s, 1H), 3.54 (s, 3H), 3.33 (dd, *J* = 10.0, 6.0 Hz, 1H), 3.15 (s, 3H), 3.15-3.10(m, 1H), 3.00 (br s, 1H), 2.85 (dd, *J* = 12.4, 5.6 Hz, 1H), 2.64 (br s, 1H), 1.97-1.82 (m, 2H), 1.79-1.69 (m, 1H), 0.99 (br s, 3H), 0.92 (d, *J* = 6.8 Hz, 3H), 0.83 (d, *J* = 6.4 Hz, 3H); <sup>13</sup>C NMR (CHCl<sub>3</sub>, 100

MHz)  $\delta$  173.6, 158.4, 135.0, 134.7, 130.0, 128.2, 127.7, 127.5, 75.6, 62.5, 58.3, 52.8, 51.3, 49.4, 42.0, 36.8, 30.0, 26.7, 19.8, 19.4, 17.7; **FTIR** ( $\text{cm}^{-1}$ ) (neat) 3055, 2952, 2926, 2871, 1735, 1610, 1594, 1491; **HRMS** (ESI, Pos) calcd for  $\text{C}_{23}\text{H}_{33}\text{N}_2\text{O}_3$   $[\text{M}+\text{H}]^+$ : 385.2486  $m/z$ , found 385.2480  $m/z$ .



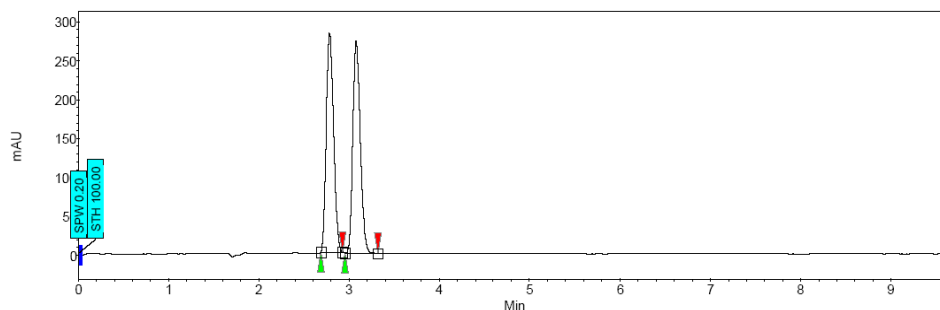
**(2-Benzoyl-3-methyl-2-azabicyclo[2.2.2]oct-7-en-6-yl)methanol (51).**

$\text{AlCl}_3$  (36.2 g, 271 mmol) was added to  $\text{Et}_2\text{O}$  (325 mL) at 0 °C and stirred for 10 minutes. This cloudy solution was transferred via canula to a suspension of  $\text{LiAlH}_4$  (30.9 g, 814 mmol) in  $\text{Et}_2\text{O}$  (975 mL) at 0 °C and the mixture stirred at 0 °C for 30 minutes. A solution of amidine in DCM (360 mL) was then added and the mixture allowed to stir overnight from 0 °C to room temperature. The reaction mixture was cooled to 0 °C and slowly quenched with  $\text{NaOH}$  2.5 N. *For better agitation in the next step, we suggest that as soon as the gas evolution has ceased, the mixture is transferred to a 4-L Erlenmeyer with  $\text{Et}_2\text{O}$  and completed with  $\text{NaOH}$  2.5 N to 1.5 L.* Benzoyl chloride (23 mL, 200 mmol) was added to the thick reaction mixture and the latter was stirred at room temperature overnight. At 0 °C, the mixture was brought to pH=1 by slow addition of concentrated  $\text{HCl}$  and then stirred until to clear phases appears (usually 2 hours). The layers were separated and the aqueous layer was extracted twice with  $\text{EtOAc}$ . The combined organic layers were dried with  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , filtered and concentrated under reduced pressure. Flash chromatography of the orange oily residue with  $\text{EtOAc}$  afforded 10.7 g of **51** (47%, 3 steps) as a white solid (93:7 er). A single recrystallization from  $\text{EtOAc}$  afforded 7.0 g **51** with >99 :1 er. **mp** 153-153 °C; **R<sub>f</sub>**: 0.27 (100%  $\text{EtOAc}$ );  $[\alpha]_{\text{D}}^{20} = +2.86$  ( $c=0.56$ ,  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ ); **<sup>1</sup>H NMR** ( $\text{CHCl}_3$ , 400 MHz) 7.5:1 mixture of rotamers - Major:  $\delta$  7.37 (s, 5H), 6.42 (t,  $J = 7.2$  Hz, 1H), 6.27 (t,  $J = 7.2$  Hz, 1H), 4.41 (dd,  $J = 6.4, 2.8$  Hz, 1H), 4.04 (q,  $J = 6.0$  Hz, 1H), 3.08 (dd,  $J = 10.8, 6.0$  Hz, 1H), 2.91 (t,  $J = 10.0$  Hz, 1H), 2.64 (br s, 1H), 2.44 (br s, 1H), 2.17-2.08 (m, 1H), 1.86-1.78 (m, 1H), 1.19 (d,  $J = 6.4$  Hz, 3H), 0.81 (dt,  $J = 12.8, 3.2$  Hz, 1H); **<sup>13</sup>C NMR** ( $\text{CHCl}_3$ , 100 MHz)  $\delta$  169.3, 136.7, 134.9, 129.1, 128.4, 128.1, 126.4, 64.7, 53.0, 51.1, 41.7, 36.9, 25.9, 18.0; **FTIR** ( $\text{cm}^{-1}$ ) (neat) 3376, 3055, 2930, 2866, 1595, 1574, 1493; **HRMS** (ESI, Pos) calcd for  $\text{C}_{16}\text{H}_{19}\text{NO}_2$   $[\text{M}+\text{H}]^+$ : 258.1489  $m/z$ , found 258.1498  $m/z$ .

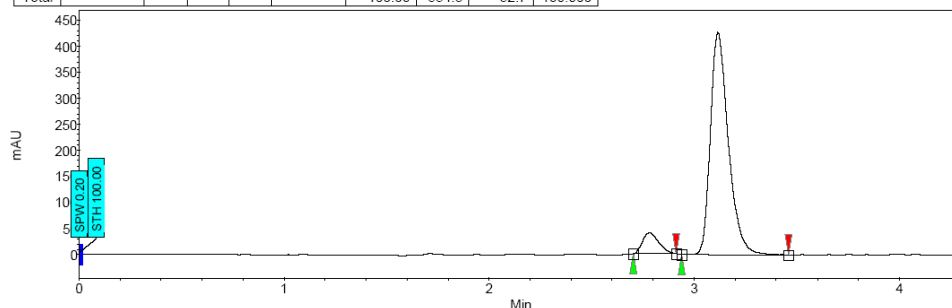


SCF Chromatograms of **51**:

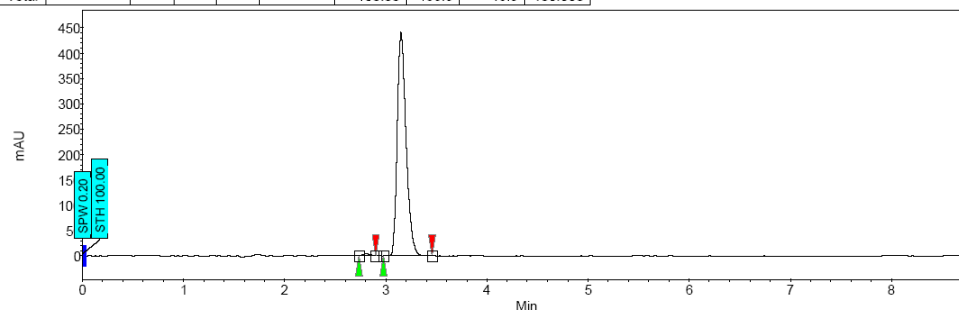
Conditions: SFC Chiralcel OD column, 2 mL/min, 20% MeOH, 40 °C, 200 bar.



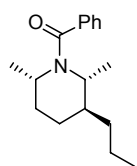
Index	Name	Start [Min]	Time [Min]	End [Min]	RT Offset [Min]	Quantity [% Area]	Height [μV]	Area [μV.Min]	Area [%]
2	UNKNOWN	2.68	2.78	2.92	0.00	50.47	281.3	26.6	50.471
1	UNKNOWN	2.95	3.07	3.32	0.00	49.53	273.1	26.1	49.529
Total						100.00	554.3	52.7	100.000



Index	Name	Start [Min]	Time [Min]	End [Min]	RT Offset [Min]	Quantity [% Area]	Height [μV]	Area [μV.Min]	Area [%]
2	UNKNOWN	2.70	2.78	2.91	0.00	7.92	40.4	3.7	7.922
1	UNKNOWN	2.94	3.11	3.46	0.00	92.08	426.5	43.2	92.078
Total						100.00	466.9	46.9	100.000



Index	Name	Start [Min]	Time [Min]	End [Min]	RT Offset [Min]	Quantity [% Area]	Height [μV]	Area [μV.Min]	Area [%]
2	UNKNOWN	2.74	2.81	2.90	0.00	0.57	3.2	0.3	0.567
1	UNKNOWN	2.98	3.15	3.46	0.00	99.43	440.6	44.6	99.433
Total						100.00	443.8	44.8	100.000

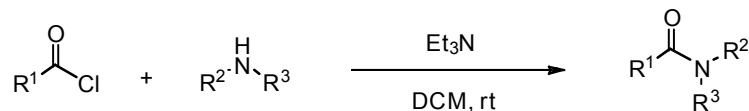


**(2R,3S,6S)-1-Benzoyl-2,6-dimethyl-3-propylpiperidine (222).** To a solution of amino-iodide (>99:1 er) ( $[\alpha]_D^{20} = -19.0$  ( $c=0.983$ ,  $\text{CHCl}_3$ ) (100 mg, 0.283 mmol), prepared according to our reported conditions (*vide supra*) from amide-iodide ( $[\alpha]_D^{20} = -17.3$  ( $c=1.07$ ,  $\text{CHCl}_3$ ) in THF (6 mL) was added silver perchlorate (65 mg, 0.311 mmol) in one portion. The reaction mixture was stirred at room temperature

for 15 min and then cooled to  $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ . MeMgBr (142  $\mu\text{L}$ , 3 M in Et<sub>2</sub>O, 0.425 mmol) was added and the solution was stirred at  $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$  for 30 min. The reaction was quenched with 2N NaOH (6 mL) at  $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$  followed by the addition of ether (6 mL). The solution is warmed to room temperature and stirred vigorously for 30 min. The solution was transferred into a separation funnel, the layers were separated and the organic layer was washed with water and with brine. The organic layer was dried with MgSO<sub>4</sub>, filtered and concentrated under reduced pressure. The organic layer is filtered over neutral aluminum oxide and concentrated under reduced pressure ( $[\alpha]_{\text{D}}^{20} = +111.3$  ( $c=0.967$ , CHCl<sub>3</sub>). The amine was dissolved in DCM (4.7 mL) and Pd(OH)<sub>2</sub>/C (66 mg, 5% Pd/C, 0.047 mmol) was added. The reaction mixture was purged with hydrogen and stirred at room temperature under a hydrogen atmosphere for 1.5 h. The reaction mixture was put under an argon atmosphere and TEA (0.10 mL, 0.708 mmol) was added followed by BzCl (0.08 mL, 0.590 mmol). The reaction mixture was stirred at room temperature for 20 h. The solution was diluted with Et<sub>2</sub>O, filtered through celite and concentrated under reduced pressure. Flash chromatography of the orange oily residue with EtOAc/Hexane (20/80) afforded 37 mg of **222** (50%, 3 steps) as a colorless oil (>99:1 er). **R<sub>f</sub>**: 0.41 (20% EtOAc/Hex); **<sup>1</sup>H NMR** (CHCl<sub>3</sub>, 500 MHz,  $-35\text{ }^{\circ}\text{C}$ ) 2.43:1 mixture of rotamers (major/minor = A/B):  $\delta$  7.45-7.26 (m, 5H), 4.92-4.85 (m, 1H-A), 4.62 (q,  $J = 5.6$  Hz, 1H-B), 3.97-3.89 (m, 1H-B), 3.58 (q,  $J = 5.6$  Hz, 1H-A), 2.03-1.94 (m, 1H), 1.93-1.79 (m, 1H), 1.45-1.24 (m, 8H), 1.23-1.12 (m, 5H), 1.09-0.99 (m, 1H), 0.91 (t,  $J = 5.6$  Hz, 3H-B), 0.86 (t,  $J = 5.6$  Hz, 3H-A); **<sup>13</sup>C NMR** (CHCl<sub>3</sub>, 175 MHz,  $0\text{ }^{\circ}\text{C}$ )  $\delta$  172.2, 137.9, 128.6, 125.7, 53.7, 44.3, 37.7, 34.4, 24.2, 23.2, 21.3, 20.5, 19.3, 14.2; **FTIR** (cm<sup>-1</sup>) (neat) 3057, 2955, 2930, 2870, 1625, 1601, 1577, 1465, 1445, 1412, 1366, 1332, 1316, 1110, 700 **HRMS** (ESI, Pos) calcd for C<sub>17</sub>H<sub>26</sub>NO [M+H]<sup>+</sup>: 260.2009, found 260.2002.



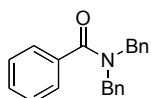
## Partie expérimentale: Chapitre 5



General procedure (**224a-c**, **224f-k**). The acyl chloride (1 equiv) was added in one portion to a solution of the amine (1.1 equiv), Et<sub>3</sub>N (1.25 equiv) and dichloromethane (0.5 M) at room temperature, resulting rapidly in a boiling solution. The reaction mixture was stirred for 20 min. at room temperature and then was diluted with dichloromethane. The solution was transferred to a separation funnel and was washed with 1N HCl. The organic layer was dried with Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, filtered and concentrated under reduced pressure.

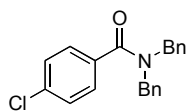
For amides **224a-c**. Trituration of the resulting solid with hexane followed by filtration afforded the pure amides.

For amides **224f-k**. Flash chromatography of the oily residue with EtOAc/hexane afforded the pure amides as colorless oils.

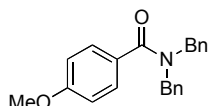


**N,N-dibenzylbenzamide (224a)**. 92 % yield; white solid, mp 107-108 °C (EtOH) (Lit. mp 112-113 °C); <sup>1</sup>H NMR (CHCl<sub>3</sub>, 400 MHz) δ 7.52-7.56 (m, 2H), 7.32-7.45 (m, 10H), 7.18 (br d, J = 5.6 Hz, 2H), 4.75 (br s, 2H), 4.44 (br s, 2H).

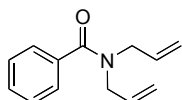
NMR: Moore, J. D.; Harned, A. W.; Henle, J.; Flynn, D. L.; Hanson, P. R. *Org. Lett.* 2002, 4, 1847-1849. MP: Kaiser, E. M.; Yun, H. H. *J. Org. Chem.* 1970, 35, 1348-1351.



**N,N-dibenzyl-4-chlorobenzamide (224b)**. 87 % yield; white solid, mp 103-104 °C (EtOH); <sup>1</sup>H NMR (CHCl<sub>3</sub>, 400 MHz) δ 7.47 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 7.28-7.41 (m, 10H), 7.17 (br s, 2H), 4.73 (br s, 2H), 4.42 (br s, 2H); <sup>13</sup>C NMR (CHCl<sub>3</sub>, 75 MHz) δ 171.1, 136.7 (br s), 136.1 (br s), 135.6, 134.4, 128.7 (2C), 128.2 (2C), 127.6 (br s, 4C), 126.8 (br s, 4C), 51.4 (br s), 47.0 (br s); FTIR (cm<sup>-1</sup>) (neat) 3062, 3029, 1633, 1595, 1494; Anal. calcd for C<sub>21</sub>H<sub>18</sub>ClN: C, 75.11; H, 5.40; N, 4.17, found C, 75.10; H, 5.39; N, 4.22.

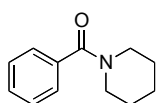


**N,N-dibenzyl-4-methoxybenzamide (224c).** 87 % yield; white solid, mp 114-115 °C (EtOH);  $^1\text{H}$  NMR ( $\text{CHCl}_3$ , 400 MHz)  $\delta$  7.54 (d,  $J$  = 8.8 Hz, 2H), 7.05-7.41 (m, 10H), 6.92 (d,  $J$  = 8.8 Hz, 2H), 4.73 (br s, 2H), 4.52 (br s, 2H), 3.82 (s, 3H);  $^{13}\text{C}$  NMR ( $\text{CHCl}_3$ , 75 MHz)  $\delta$  172.0, 160.6, 136.7 (br s, 2C), 128.7 (2C), 128.3 (br s, 4C), 128.1 (2C), 127.4, 126.8 (br s, 4C), 113.7 (2C), 55.2, 51.6, 47.1; FTIR ( $\text{cm}^{-1}$ ) (neat) 3062, 3029, 2933, 2836, 1628, 1606, 1512, 1494; Anal. calcd for  $\text{C}_{22}\text{H}_{21}\text{NO}_2$ : C, 79.73; H, 6.39; N, 4.23, found C, 79.58; H, 6.38; N, 4.30.



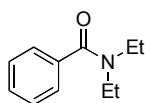
**N,N-diallylbenzamide (224g).** 94 % yield.  $R_f$ : 0.52 (50% EtOAc/hexanes);  $^1\text{H}$  NMR ( $\text{CHCl}_3$ , 400 MHz)  $\delta$  7.45-36 (m, 5H), 5.88 (br s, 1H), 5.75 (br s, 1H), 5.26-5.19 (m, 4H), 4.15 (br s, 2H), 3.85 (br s, 2H).

NMR: Moore, J. D.; Byrne, R. J.; Vedantham, P.; Flynn, D. L.; Hanson, P. R. *Org. Lett.* 2003, 5, 4241-4244.



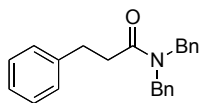
**1-benzoylpiperidine (224h).** 99 % yield.  $R_f$ : 0.38 (50% EtOAc/hexanes);  $^1\text{H}$  NMR ( $\text{CHCl}_3$ , 400 MHz)  $\delta$  7.40 (s, 5H), 3.73 (br s, 2H), 3.36 (br s, 2H), 1.69 (br s, 4H), 1.53 (br s, 2H).

NMR: Aldrich (776-75-0)



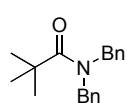
**N,N-diethylbenzamide (224i).** 99 % yield.  $R_f$ : 0.40 (50% EtOAc/hexanes);  $^1\text{H}$  NMR ( $\text{CHCl}_3$ , 400 MHz)  $\delta$  7.40-7.35 (m, 5H), 3.54 (br s, 2H), 3.26 (br s, 2H), 1.23 (br s, 3H), 1.12 (br s, 3H).

NMR: Hans, J. J.; Driver, R. W.; Burke, S. D. *J. Org. Chem.* 2000, 65, 2114-2121.



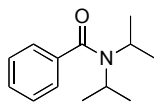
**N,N-dibenzyl-3-phenylpropanamide (224j).** 62 % yield; white solid, mp 98-100 °C (EtOH) (Lit. mp 105-106 °C);  $^1\text{H}$  NMR ( $\text{CHCl}_3$ , 400 MHz)  $\delta$  7.41-7.21 (m, 13H), 7.11 (d,  $J$  = 7.2 Hz, 2H), 4.64 (s, 2H), 4.40 (s, 2H), 3.09 (t,  $J$  = 7.6 Hz, 2H), 2.76 (t,  $J$  = 8.0 Hz, 2H).

NMR and MP: Aoyagi, Y.; Asakura, R.; Nobuko, K.; Yamamoto, R.; Kuromatsu, T.; Shimura, A.; Ohta, A. *Synthesis* 1996, 970-974.



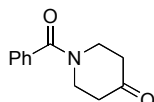
**N,N-dibenzyl-2,2-dimethylpropanamide (224k).** 75 % yield; colorless crystals, mp 40-41 °C (from DCM evaporation) (Lit. mp 62.5-63.5 °C); <sup>1</sup>H NMR (CHCl<sub>3</sub>, 400 MHz) δ 7.28-7.38 (m, 6H), 7.18 (d, J = 7.2 Hz, 4H), 4.63 (br s, 4H), 1.39 (s, 9H).

NMR and MP: Oki, M.; Ozaki, T.; Ikeda, H.; Matsusaka, M.; Mishima, H.; Koumura, M.; Toyota, S. *Russ. J. Org. Chem.* 1998, 34, 1538-1548.



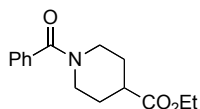
**N,N-diisopropylbenzamide (224l).** 97 % yield; R<sub>f</sub>: 0.52 (50% EtOAc/hexanes); white solid, mp 65-67 °C (from Hexane evaporation) (Lit. mp 68-69.5 °C); <sup>1</sup>H NMR (CHCl<sub>3</sub>, 400 MHz) δ 7.30-7.42 (m, 5H), 3.72 (br s, 2H), 1.36 (br s, 12H).

NMR and MP: Huckin, S. N.; Weiler, L. *Can. J. Chem.* 1974, 52, 1343-1351.



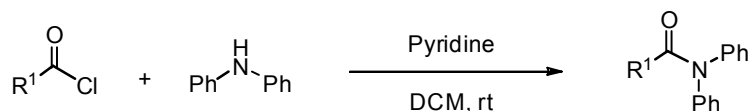
**1-benzoylpiperidin-4-one (224m).** 4-piperidone hydrochloride (1.10 equiv) was used with Et<sub>3</sub>N (2.25 equiv); 70 % yield. R<sub>f</sub>: 0.17 (50% EtOAc/hexanes); <sup>1</sup>H NMR (CHCl<sub>3</sub>, 400 MHz) δ 7.47 (s, 5H), 4.00 (br s, 2H), 3.79 (br s, 2H), 2.52 (br s, 4H).

NMR: Aldrich (24686-78-0)

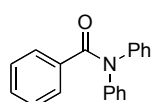


**Ethyl 1-benzoylpiperidine-4-carboxylate (224n).** 99 % yield. white solid, mp 70-72 °C (Lit. mp 73-75 °C); R<sub>f</sub>: 0.49 (75% EtOAc/hexanes); <sup>1</sup>H NMR (CHCl<sub>3</sub>, 400 MHz) δ 7.41 (s, 5H), 4.55 (br s, 2H), 4.17 (d, J = 7.2 Hz, 2H), 3.75 (br s, 2H), 3.06 (br s, 4H), 2.55-2.62 (m, 4H), 2.04 (br s, 2H), 1.85 (br s, 2H), 1.74 (br s, 4H), 1.28 (d, J = 7.2 Hz, 3H).

NMR and MP: McCullough, K. J.; MacTavish, J.; Proctor, G. R.; Redpath, J. J. *Chem. Soc., Perkin Trans. 1* 1996, 2353-2560.

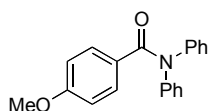


**General procedure (224d-e).** The acyl chloride (1.2 equiv) was added in one portion to a solution of the amine (1 equiv), pyridine (3 M) and dichloromethane (3 M), resulting rapidly in a boiling solution. The reaction mixture was stirred for 5 min. at room temperature and then was diluted with EtOAc. The solution was transferred to a separation funnel and was washed with 1N HCl. The organic layer was dried with Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, filtered and concentrated under reduced pressure. Trituration of the resulting solid with hexane followed by filtration afforded the pure amide.

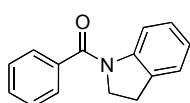


**N,N-diphenylbenzamide (224d).** 92 % yield; white solid, mp 171-172 °C (EtOH) (Lit. mp 180-181 °C); <sup>1</sup>H NMR (CHCl<sub>3</sub>, 400 MHz) δ 7.49 (d, J = 7.2 Hz, 2H), 7.18-7.34 (m, 13H).

NMR: Wei, P.; Bi, X.; Wu, Z.; Xu, Z. *Org. Lett.* 2005, 7, 3199-3202. MP: Gaylord, N. G. J. *Org. Chem.* 1960, 25, 1874-1876.

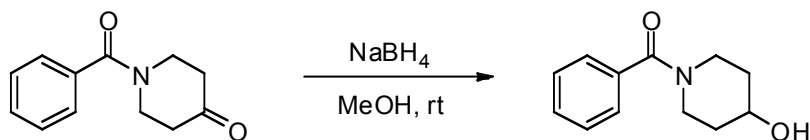


**4-methoxy-N,N-diphenylbenzamide (224e).** 99 % yield; off-white solid, mp 131-132 °C; <sup>1</sup>H NMR (CHCl<sub>3</sub>, 400 MHz) δ 7.46 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 7.33-7.30 (m, 4H), 7.15-7.22 (m, 6H), 6.74 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 3.79 (s, 3H); <sup>13</sup>C NMR (CHCl<sub>3</sub>, 75 MHz) δ 170.2, 161.0, 144.3, 131.3, 129.0, 127.9, 127.4, 126.1, 113.1, 55.1; FTIR (cm<sup>-1</sup>) (neat) 3038, 2935, 2838, 1650, 1603, 1590, 1509, 1489; Anal. calcd for C<sub>20</sub>H<sub>17</sub>NO<sub>2</sub>: C, 79.19; H, 5.65; N, 4.62, found C, 79.00; H, 5.72; N, 4.65.



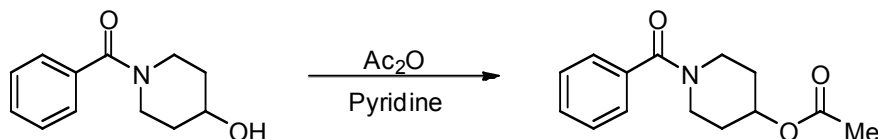
**1-benzoylindoline (224f).** 91 % yield; white solid, mp 111-112 °C (MeOH) (Lit. mp 116-117 °C); <sup>1</sup>H NMR (CHCl<sub>3</sub>, 400 MHz) δ 8.13 (br s, 1H), 7.59-7.45 (m, 5H), 7.24 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 7.15 (br s, 1H), 7.08-6.99 (m, 1H), 4.10 (br s, 2H), 3.14 (t, J = 8.4 Hz, 2H).

NMR + MP: Ganton, M. D.; Kerr, M. A. *Org. Lett.* 2005, 7, 4777-4779.



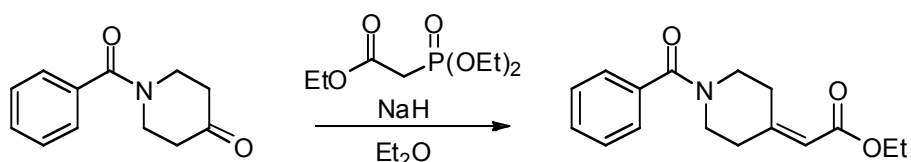
**1-benzoylpiperidin-4-ol.** NaBH<sub>4</sub> (1.1 g, 29 mmol) was added to a solution of ketone (**224m**) (5.9 g, 29 mmol) in MeOH (100 mL) and the reaction mixture was stirred for 3 h at room temperature. The solution was transferred to a separation funnel, diluted with 1N HCl and extracted with DCM (5X). The combined organic layers were dried with Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, filtered and concentrated under reduced pressure yielding the alcohol as analytically pure off-white solid (mp 84-86 °C (Et<sub>2</sub>O, precipitation from evaporation) (Lit. mp 89.6-90.5 °C)) (5.3 g) in 88 % yield. <sup>1</sup>H NMR (CHCl<sub>3</sub>, 400 MHz) δ 7.41 (br s, 5H), 4.21 (br s, 1H), 3.96 (br s, 1H), 3.67 (br s, 1H), 3.38 (br s, 1H), 3.20 (br s, 1H), 2.04 (br s, 1H), 1.97 (br s, 1H), 1.83 (br s, 1H), 1.62 (br s, 1H), 1.50 (br s, 1H).

NMR and MP: Chang, D.; Feiten, H.; Engesser, K.; van Beilen, J. B.; Witholt, B.; Li, Z. *Org. Lett.* 2002, 4, 1859-1862.

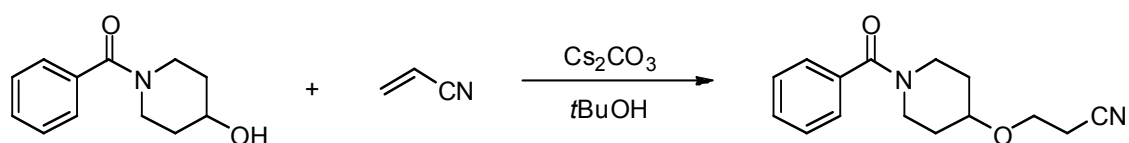


**1-benzoylpiperidin-4-yl acetate (224o).** Ac<sub>2</sub>O (1.2 mL, 12 mmol) was added to a solution of the alcohol (1.0 g, 4.9 mmol) in pyridine (10 mL) and the reaction mixture was stirred for 20 h at room temperature. The solution was transferred to a separation funnel, diluted with Et<sub>2</sub>O and washed with 1 N HCl (3X). The organic layer was concentrated under reduced pressure and the resulting oily residue was purified by flash chromatography with EtOAc/Hex (50/50) yielding **224o** as a colorless oil (671 mg) in 56 % yield. R<sub>f</sub>: 0.41 (75% EtOAc/hexanes); <sup>1</sup>H NMR (CHCl<sub>3</sub>, 400 MHz) δ 7.35 (s, 5H), 4.93-4.99 (m, 1H), 4.02 (br s, 1H), 3.54 (br s, 2H), 3.26 (br s, 1H), 2.02 (s, 3H), 1.93 (br s, 1H), 1.80 (br s, 1H), 1.70 (br s, 1H), 1.57 (br s, 1H); <sup>13</sup>C NMR (CHCl<sub>3</sub>, 75 MHz) δ 170.2, 170.1, 135.7, 129.5, 128.3, 126.6, 69.2, 44.6, 39.2, 31.0, 30.3, 21.1; FTIR (cm<sup>-1</sup>) (neat) 3058, 3002, 2955, 2865, 1731, 1627, 1577, 1496; HRMS (ESI, Pos) calcd for C<sub>14</sub>H<sub>17</sub>NO<sub>3</sub> [M+H]<sup>+</sup>: 248.1281 m/z, found 248.1294 m/z.



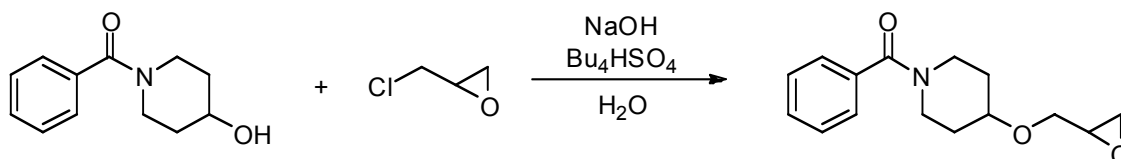


**Ethyl (1-benzoylpiperidin-4-ylidene)acetate (224p).** Diethylphosphonoacetate (0.52 mL, 2.6 mmol) was added to a suspension of NaH (60 % dispersion in oil, 108 mg, 2.7 mmol) in Et<sub>2</sub>O (8.2 mL) and the reaction mixture was stirred for 5 min. at room temperature. A solution of ketone **224m** (500 mg, 2.5 mmol) was then added and the reaction mixture was stirred for 20 h at room temperature. The solution was transferred to a separation funnel, diluted with Et<sub>2</sub>O and washed with water. The organic layer was concentrated under reduced pressure and the resulting oily residue was purified by flash chromatography with EtOAc/Hex (50/50) yielding **224p** as a white solid (mp 97-99 °C) (637 mg) in 95 % yield. R<sub>f</sub>: 0.44 (50% EtOAc/hexanes); <sup>1</sup>H NMR (CHCl<sub>3</sub>, 400 MHz) δ 7.38 (s, 5H), 5.72 (br s, 1H), 4.11 (br q, J = 6.8 Hz, 2H), 3.78 (br s, 2H), 3.44 (br s, 2H), 3.04 (br s, 1H), 2.90 (br s, 1H), 2.39 (br s, 1H), 2.22 (br s, 1H), 1.23 (t, J = 6.8 Hz, 3H); <sup>13</sup>C NMR (CHCl<sub>3</sub>, 75 MHz) δ 170.3, 165.9, 156.4, 135.6, 129.6, 128.4, 136.7, 115.8, 59.7, 48.3, 47.4, 43.1, 42.5, 36.7, 35.8, 29.9, 29.0, 14.1; FTIR (cm<sup>-1</sup>) (neat) 3059, 2980, 2939, 2903, 2869, 1707, 1630, 1602, 1577, 1495; Anal. calcd for C<sub>16</sub>H<sub>19</sub>NO<sub>3</sub>: C, 70.31; H, 7.01; N, 5.12, found C, 70.45; H, 7.04; N, 5.20.

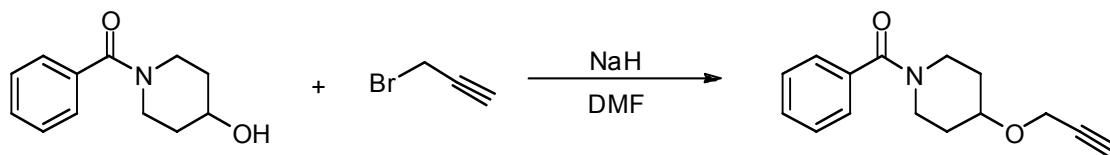


**3-[(1-benzoylpiperidin-4-yl)oxy]propanenitrile (224q).** Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (1.9 g, 5.9 mmol) and acrylonitrile (6.3 mL, 97 mmol) were added to a solution the alcohol (1.0 g, 4.9 mmol) in tBuOH (24 mL) and the reaction mixture was stirred for 3 days at room temperature. The heterogeneous solution was diluted with DCM and absorbed on silica gel. The resulting powder was purified by flash chromatography with EtOAc/Hex (75/25) yielding **224q** as a colorless oil (1.2 g) in 95 % yield. R<sub>f</sub>: 0.30 (75% EtOAc/hexanes); <sup>1</sup>H NMR (CHCl<sub>3</sub>, 400 MHz) δ 7.28-7.24 (m, 5H), 3.83 (br s, 1H), 3.53-3.50 (m, 2H), 3.43 (br s, 3H), 3.10 (br s, 1H), 2.45 (t, J = 6.4 Hz, 2H), 1.75 (br s, 1H), 1.65 (br s, 1H), 1.53 (br s, 1H), 1.46 (br s,

1H);  $^{13}\text{C}$  NMR ( $\text{CHCl}_3$ , 75 MHz)  $\delta$  170.1, 135.9, 129.4, 128.3, 126.6, 117.9, 77.6, 77.2, 76.7, 74.3, 62.6, 44.4, 38.8, 31.2, 30.3, 19.1; FTIR ( $\text{cm}^{-1}$ ) (neat) 3059, 3002, 2930, 2871, 2249, 1622, 1577, 1495; Anal. calcd for  $\text{C}_{15}\text{H}_{18}\text{N}_2\text{O}_2$ : C, 69.74; H, 7.02; N, 10.84, found C, 69.50; H, 7.15; N, 11.11.

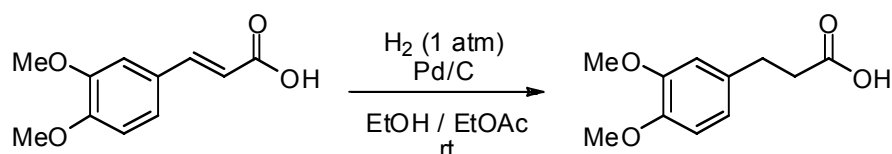


**1-benzoyl-4-(oxiran-2-ylmethoxy)piperidine (224r).** The alcohol (1.0 g, 4.9 mmol) was added to a solution of  $\text{Bu}_4\text{HSO}_4$  (83 mg, 0.24 mmol) in epichlorohydrine (2 mL) and 12 N NaOH aq (3.3 mL). The reaction mixture was stirred for 2 days at room temperature. The biphasic solution was transferred to a separation funnel, diluted with water and extracted with DCM (2X). The combined organic layers were concentrated under reduced pressure and the oily residue was purified by flash chromatography with EtOAc/Hex (75/25) yielding **224r** as a colorless oil (700 mg) in 55 % yield.  $R_f$ : 0.30 (75% EtOAc/hexanes);  $^1\text{H}$  NMR ( $\text{CHCl}_3$ , 400 MHz)  $\delta$  7.21 (s, 5H), 3.87 (br s, 1H), 3.60 (br d,  $J = 10.3$  Hz, 1H), 3.36–3.51 (m, 2H), 3.30 (br s, 1H), 3.21 (br s, 1H), 3.03 (br s, 1H), 2.92–2.96 (m, 1H), 2.59 (t,  $J = 4.6$  Hz, 1H), 2.42 (dd,  $J_1 = 5.0$  Hz,  $J_2 = 2.6$  Hz, 1H), 1.75 (br s, 1H), 1.61 (br s, 1H), 1.50 (br s, 1H), 1.37 (br s, 1H);  $^{13}\text{C}$  NMR ( $\text{CHCl}_3$ , 75 MHz)  $\delta$  169.9, 135.9, 129.2, 128.2, 126.5, 74.1, 68.6, 50.7, 44.5 (br s), 43.9, 38.9 (br s), 31.2 (br s), 30.5 (br s); FTIR ( $\text{cm}^{-1}$ ) (neat) 3054, 2997, 2925, 2858, 1632, 1577, 1495; Anal. calcd for  $\text{C}_{15}\text{H}_{19}\text{NO}_3$ : C, 68.94; H, 7.33; N, 5.36, found C, 68.89; H, 7.38; N, 5.41.



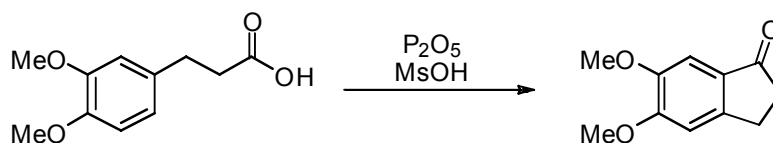
**1-benzoyl-4-(prop-2-ynyloxy)piperidine (224s).** NaH (60 % dispersion in oil, 244 mg, 6.1 mmol) was added to a solution of the alcohol (1.0 g, 4.9 mmol) DMF (20 mL) followed by the addition of propargyl bromide (80 % in toluene, 1.1 mL, 7.3 mmol). The reaction mixture was stirred for 3 h at room temperature. The solution was transferred to a

separation funnel, diluted with EtOAc and washed with water (3X). The organic layer was adsorbed on silica gel and resulting powder was purified by flash chromatography with EtOAc/Hex (50/50) yielding **224s** as a brownish oil (741 mg) in 63 % yield.  $R_f$ : 0.38 (50% EtOAc/hexanes);  $^1\text{H}$  NMR ( $\text{CHCl}_3$ , 400 MHz)  $\delta$  7.38 (s, 5H), 4.19 (d,  $J = 2.4$  Hz, 2H), 4.03 (br s, 1H), 3.84-3.78 (m, 1H), 3.61 (br s, 1H), 3.49 (br s, 1H), 3.24 (br s, 1H), 2.42 (t,  $J = 2.4$  Hz, 1H), 1.87 (br s, 2H), 1.64 (br s, 2H);  $^{13}\text{C}$  NMR ( $\text{CHCl}_3$ , 75 MHz)  $\delta$  170.2, 135.9, 129.4, 128.3, 126.6, 79.8, 74.2, 73.0, 55.2, 44.6 (br s), 39.1 (br s), 31.4 (br s), 30.2 (br s); FTIR ( $\text{cm}^{-1}$ ) (film) 3227, 3059, 3001, 2927, 2860, 1621, 1576, 1495; Anal. calcd for  $\text{C}_{15}\text{H}_{17}\text{NO}_2$ : C, 74.05; H, 7.04; N, 5.76, found C, 73.81; H, 7.05; N, 5.79.



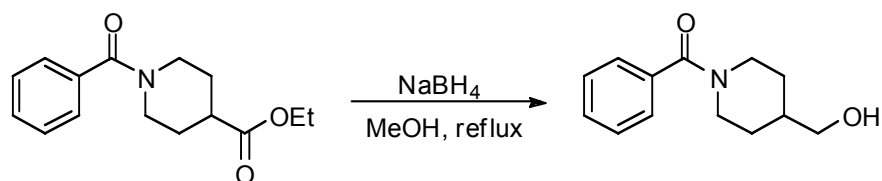
**3-(3,4-dimethoxyphenyl)propanoic acid.** The 3,4-dimethoxycinnamic acid (5.0 g, 24 mmol) was dissolved in MeOH (30 mL) and EtOAc (30 mL) and then Pd/C (400 mg, 5 % Pd/C, 0.19 mmol) was added. The reaction mixture was purged with hydrogen and was stirred at room temperature under a hydrogen atmosphere for 24 h. The solution was then diluted with EtOAc, filtered through celite (washing with EtOAc) and concentrated under reduced pressure. Trituration of the resulting solid with hexane with a small amount of EtOAc followed by filtration afforded the saturated acid as a white solid (mp 92-93 °C (Hexane / EtOAc) (Lit. mp 89-100 °C)) (5.3 g) in 98 % yield.  $^1\text{H}$  NMR ( $\text{CHCl}_3$ , 400 MHz)  $\delta$  6.71-6.79 (m, 3H), 3.84 (s, 3H), 3.83 (s, 3H), 2.88 (t,  $J = 10$  Hz, 2H), 2.64 (t,  $J = 10$  Hz, 2H).

NMR and MP: Maki, S.; Okawa, M.; Matsui, R.; Hirano, T.; Niwa, H. *Synlett* 2001, 1590-1592.



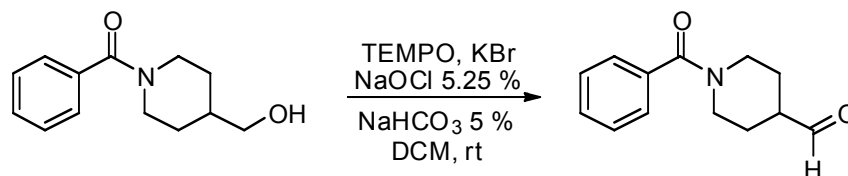
**5,6-dimethoxyindan-1-one.** A solution of  $P_2O_5$  (2.16 g, 15.2 mmol) and MsOH (15 mL) was warmed to 80 °C and stirred for 30 min and at 100 °C for 15 minutes. To the clear homogeneous solution was added the acid 7 as a solid in one portion and the solution was stirred at 100 °C for 5 minutes. The deep purple solution was poured into ice water and extracted with DCM (3X). The combined organic layers were washed with aq.  $NaHCO_3$ , dried with  $Na_2SO_4$ , filtered and concentrated under reduced pressure. The resulting brown solid was recrystallized from EtOAc/Hexane to give the indanone as clear brown needles (mp 111-113 °C (EtOAc/ Hexane) (Lit. mp 116-118 °C)) (2.71 g) in 74 % yield.  $^1H$  NMR ( $CHCl_3$ , 400 MHz)  $\delta$  7.12 (s, 1H), 6.85 (s, 1H), 3.92 (s, 3H), 3.86 (s, 3H), 2.99-3.01 (m, 2H), 2.60-2.63 (m, 2H).

NMR and MP: Fillion, E.; Fishlock, D.; Wilsily, A.; Goll, J. M. *J. Org. Chem.* **2005**, *70*, 1316-1327.

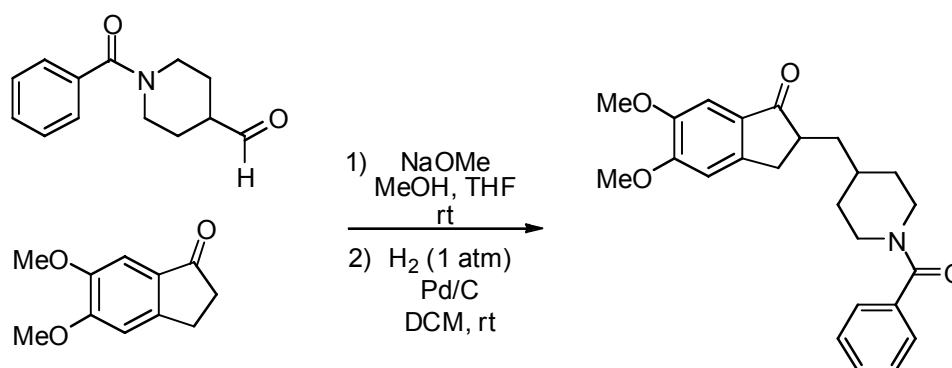


**(1-benzoylpiperidin-4-yl)methanol.**  $NaBH_4$  (1.46 g, 38.6 mmol) was added to a solution of ester **224n** (10.1 g, 38.6 mmol) in THF (154 mL) and the reaction mixture was warmed to reflux. MeOH (48 mL) was added by portion (12 x 4 mL) over 1 h and the reaction mixture was refluxed over-night. At room temperature, the mixture is quenched with HCl 1N and concentrated under reduced pressure. The residue was transferred to a separation funnel and extracted with water and DCM (5X). The combined organic layers were dried with  $Na_2SO_4$ , filtered and concentrated under reduced pressure. The oily residue was purified by flash chromatography with 100% EtOAc to MeOH/EtOAc (10/90) yielding the alcohol as a colorless oil that solidifies on standing to a white solid (mp 83-85 °C) (5.78 g) in 68 % yield.  $R_f$ : 0.28 (EtOAc);  $^1H$  NMR ( $CHCl_3$ , 400 MHz)  $\delta$  7.41-7.30 (m, 5H), 4.68 (br s, 1H), 3.72 (br s, 1H), 3.42 (br s, 2H), 3.24 (br s, 1H), 2.94 (br s, 1H), 2.75 (br s, 1H), 1.88-1.57 (br m, 3H), 1.19 (br s, 2H);  $^{13}C$  NMR ( $CHCl_3$ , 75 MHz)  $\delta$  170.3, 136.0, 129.4, 128.3, 126.6, 66.7, 47.6, 42.0, 38.6, 29.2, 28.3; FTIR ( $cm^{-1}$ ) (neat) 3391, 3060, 3000, 2917, 2859,

1609, 1600, 1575, 1497, 1465, 1445; HRMS (ESI, Pos) calcd for  $C_{13}H_{17}NO_2$   $[M+H]^+$ : 220.1332 m/z, found 220.1338 m/z.



**1-benzoylpiperidine-4-carbaldehyde.** To a rapidly stirring solution of the alcohol (5.0 g, 23 mmol) in DCM (91 mL) and  $NaHCO_3$  5 % aq. (46 mL) was added KBr (43 mg, 0.37 mmol) and TEMPO (29 mg, 0.18 mmol). Bleach (5.25 % aq., 34 mL, 24 mmol) was then added and the reaction mixture was stirred at room temperature for 1 h. The solution was diluted with  $Et_2O$  and the organic phase was washed with brine, dried with  $Na_2SO_4$ , filtered and concentrated under reduced pressure. The oily residue was purified by flash chromatography with EtOAc yielding the aldehyde as a colorless oil that solidifies in the fridge to a white solid (mp 77-78 °C) (4.3 g) in 87 % yield.  $R_f$ : 0.40 (EtOAc);  $^1H$  NMR ( $CHCl_3$ , 400 MHz)  $\delta$  9.68 (s, 1H), 7.43-7.36 (m, 5H), 4.41 (br s, 1H), 3.72 (br s, 1H), 3.18-3.11 (m, 2H), 2.58-2.51 (m, 1H), 1.95 (br s, 2H), 1.65 (br s, 2H);  $^{13}C$  NMR ( $CHCl_3$ , 75 MHz)  $\delta$  202.3, 170.3, 135.7, 129.5, 128.4, 126.6, 47.6, 46.5, 41.1, 25.5, 25.0; FTIR ( $cm^{-1}$ ) (neat) 3057, 2999, 2923, 2855, 2716, 1720, 1622, 1577, 1493; HRMS (ESI, Pos) calcd for  $C_{13}H_{15}NO_2$   $[M+H]^+$ : 218.1181 m/z, found 218.1176 m/z.

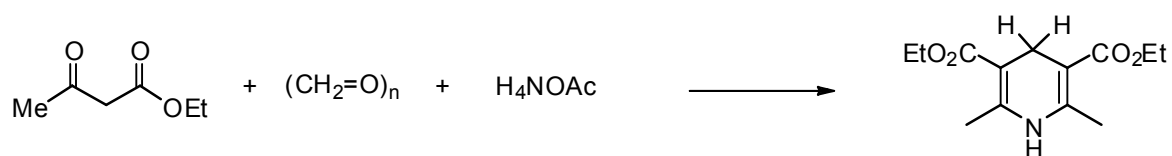


**2-[(1-benzoylpiperidin-4-yl)methyl]-5,6-dimethoxyindan-1-one (240).** A suspension of NaOMe (747 mg, 13.8 mmol) in MeOH (2.7 mL) was added to a solution of the aldehyde (839 mg, 3.86 mmol) and the indanone 8 (619 mg, 3.22 mmol) in THF (15 mL) at 0 °C. The reaction mixture was stirred at room temperature for 3 h. The solution was diluted with

EtOAc, washed with water, dried with Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, filtered and concentrated under reduced pressure. The resulting solid was triturated with EtOAc/Hexane to give a beige solid (1.20 g) that was used directly in the next reaction without further purification.

Pd/C (5 % wt, 540 mg, 0.255 mmol) was added to a solution of the beige solid (1.00 g) in DCM (15 mL). The reaction mixture was purged with hydrogen and was stirred at room temperature under a hydrogen atmosphere for 24 h. The solution was then filtered through celite (washing with DCM) and concentrated under reduced pressure. The resulting foam was recrystallized from EtOAc/Hexane, under agitation, to give the amide **240** as a white solid (mp 111-113 °C (EtOAc/ Hexane) (Lit. mp 151-152 °C)) (712 mg) in 71 % yield for the two steps. <sup>1</sup>H NMR (CHCl<sub>3</sub>, 400 MHz) δ 7.36 (s, 5H), 7.13 (s, 1H), 6.83 (s, 1H), 4.69 (br s, 1H), 3.92 (s, 3H), 3.86 (s, 3H), 3.74 (br s, 1H), 3.23 (dd, J = 17.2, 8.0 Hz, 1H), 2.97 (br s, 1H), 2.79 (br s, 1H), 2.67 (dd, J = 17.6, 3.2 Hz, 2H), 1.93-1.87 (m, 1H), 1.80 (br s, 2H), 1.70 (br s, 1H), 1.39-1.32 (m, 1H), 1.23 (br s, 2H); <sup>13</sup>C NMR (CHCl<sub>3</sub>, 75 MHz) δ 207.2, 170.1, 155.4, 149.3, 148.5, 136.2, 129.3, 129.0, 128.3, 126.6, 107.2, 104.1, 56.1, 55.9, 47.8, 44.9, 42.2, 38.3, 34.5, 33.2, 32.3, 31.3; FTIR (cm<sup>-1</sup>) (neat) 3002, 2924, 2847, 2242, 1691, 1621, 1591, 1498; HRMS (ESI, Pos) calcd for C<sub>24</sub>H<sub>27</sub>NO<sub>4</sub> [M+H]<sup>+</sup>: 394.2030 m/z, found 394.2013 m/z.

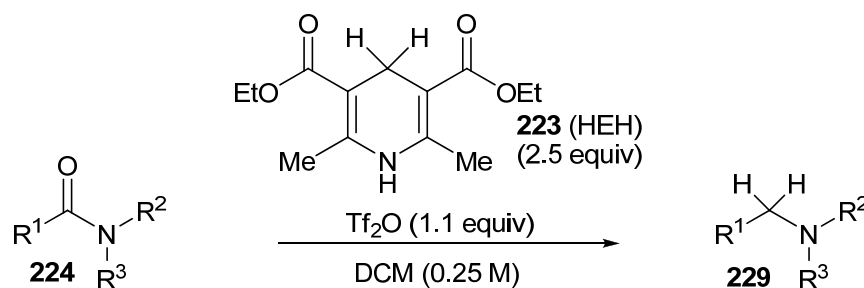
MP: Sugimoto, H.; Iimura, Y.; Yamanishi, Y.; Yamatsu, K. *J. Med. Chem.* **1995**, *38*, 4821-4829.



**Diethyl 2,6-dimethyl-1,4-dihydropyridine-3,5-dicarboxylate (223).** Ethyl acetoacetate (65 g, 500 mmol), paraformaldehyde (7.5 g, 250 mmol) and ammonium acetate (29 g, 375 mmol) were added to a 500 mL beaker equipped with a magnetic stirrer. The beaker was loosely covered with a plastic recipient and under slow agitation, the mixture was warmed to 70 °C in a water bath. After around 10 min., the mixture becomes a thick pale yellow paste resulting in the lost of agitation. Within the next minute, a highly exothermic reaction

occurs resulting in the formation of a yellow solid. One minute after the appearance of the solid, the mixture was allowed to cool to room temperature, diluted with water (400 mL) and the yellow suspension was stirred for 10 minutes at room temperature. The solid was filtered, washed thoroughly with water and suspended in EtOH (250 mL). The suspension was refluxed for 5 minutes and allowed to slowly cool back to room temperature with agitation. The solid was filtered and washed thoroughly with EtOH yielding **223** as a bright yellow solid (45 g) in 72 % yield. mp 160-162 °C (EtOH) (Lit. mp 183-185 °C); <sup>1</sup>H NMR (1:1 DMSO/CHCl<sub>3</sub>, 400 MHz) δ 7.99 (s, 1H), 4.04 (q, J = 6.8 Hz, 2H), 3.09 (s, 2H), 2.09 (s, 6H), 1.20 (t, J = 7.2 Hz, 6H).

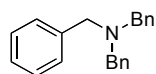
Synthesis: Zolfigol, M. A.; Safaiee, M. *Synlett* **2004**, 5, 827-828. NMR + MP: Eynden, J. J. V.; Delfosse, F.; Mayence, A.; Haverbeke, Y. V. *Tetrahedron* **1995**, 51, 6511-6516.



**General procedure A (amides **229g-i**, **229m-s**).** The amide (**224**) (1.0 mmol) was added to a flame-dried round bottom flask and put under an argon atmosphere. Dichloromethane (4.0 mL) was added followed by triflic anhydride (1.1 mmol) and the clear colorless solution was stirred at room temperature for 5 min. Hantzsch ester **3** (2.5 mmol) was added in one portion and the reaction mixture was stirred at room temperature for 1h, during which time the mixture went from a bright yellow suspension to a clear yellow-orange solution. The reaction mixture was transferred to a separation funnel, diluted with Et<sub>2</sub>O (50 mL) and extracted with an aqueous 5 % NaHSO<sub>3</sub> solution (100 mL). The organic layer was extracted with additional H<sub>2</sub>O (25 mL) (2X for amine **229g** et **229p**). The aqueous phases were combined and washed with EtOAc (50 mL). The organic layer was extracted with H<sub>2</sub>O (25 mL) (2X for amine **229g** et **229p**). To the combined aqueous phases, aqueous 2.5 N NaOH (20 mL) was added and the resulting solution was extracted with Et<sub>2</sub>O (100 mL). The organic layer was washed with brine (100 mL), dried with MgSO<sub>4</sub>, filtered and

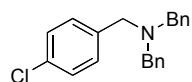
concentrated under reduced pressure yielding the corresponding amine (**229**) as pure material.

**General procedure B (amides 229a-f, 229j-k).** The amide (**224**) (1.0 mmol) was added to a flame-dried round bottom flask and put under an argon atmosphere. Dichloromethane (4.0 mL) was added followed by triflic anhydride (1.1 mmol) and the clear colorless solution was stirred at room temperature for 5 min. Hantzsch ester 3 (2.5 mmol) was added in one portion and the reaction mixture was stirred at room temperature for 1h. MeOH (4 mL) and 12 N NaOH aq. (1 mL) were added and the solution was stirred at room temperature for 1 h. The reaction mixture was transferred to a separation funnel, diluted with hexane (50 mL) and extracted with water (50 mL). The organic layer was filtered on a short neutral alumina column and washed with hexane. The amine was eluted with 15 % EtOAc / hexane. The combined fractions were concentrated under reduced pressure yielding the corresponding amine (**229**) as pure material.

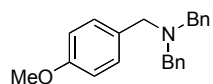


**N,N,N-tribenzylamine (229a).** 73 % yield; white solid, mp 86-88 °C (Lit. mp 87-89 °C); <sup>1</sup>H NMR (CHCl<sub>3</sub>, 400 MHz) δ 7.42 (d, J = 7.2 Hz, 6H), 7.32 (t, J = 7.2 Hz, 6H), 7.23 (t, J = 7.2 Hz, 3H), 3.57 (s, 6H).

NMR: Loris, A.; Perosa, A.; Selva, M.; Tundo, P. *J. Org. Chem.* 2004, 69, 3953-3956. MP: Pollak, I. E.; Grillot, G. F. *J. Org. Chem.* 1967, 32, 2892-2893.



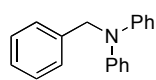
**N,N-dibenzyl-N-(4-chlorobenzyl)amine (229b).** 70 % yield; <sup>1</sup>H NMR (CHCl<sub>3</sub>, 400 MHz) δ 7.55 (d, J = 7.2 Hz, 4H), 7.37-7.54 (m, 10H), 3.69 (s, 4H), 3.66 (s, 2H); <sup>13</sup>C NMR (CHCl<sub>3</sub>, 75 MHz) δ 139.4, 138.2, 132.5, 130.0, 128.7, 128.4, 127.0, 57.9, 57.2; FTIR (cm<sup>-1</sup>) (neat) 3084, 3062, 3027, 2924, 2882, 2797, 1598, 1490; HRMS (ESI, Pos) calcd for C<sub>21</sub>H<sub>21</sub>NCl [M+H]<sup>+</sup>: 322.1355 m/z, found 322.1357 m/z.



**N,N-dibenzyl-N-(4-methoxybenzyl)amine (229c).** 72 % yield; <sup>1</sup>H NMR (CHCl<sub>3</sub>, 400 MHz) δ 7.58 (d, J = 7.2 Hz, 4H), 7.48 (t, J = 7.6 Hz, 6H), 7.39 (t, J = 7.2 Hz, 2H), 7.03 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 3.92 (s, 3H), 3.72 (s, 4H), 3.67 (s, 2H); <sup>13</sup>C NMR (CHCl<sub>3</sub>, 75 MHz) δ 158.6, 139.8, 131.6, 129.9, 128.8, 128.2, 126.9, 113.6, 57.8,

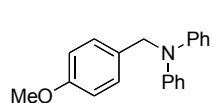


57.2, 55.2; FTIR ( $\text{cm}^{-1}$ ) (neat) 3061, 3027, 2929, 2832, 2791, 1611, 1584, 1510, 1494; HRMS (ESI, Pos) calcd for  $\text{C}_{22}\text{H}_{24}\text{NO}$   $[\text{M}+\text{H}]^+$ : 318.1852 m/z, found 318.1849 m/z.



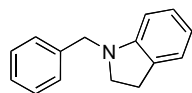
**N-benzyl-N,N-diphenylamine (229d)**. 48 % yield; colorless crystals, mp 83-84 °C (EtOH) (Lit. mp 88-90 °C);  $^1\text{H}$  NMR ( $\text{CHCl}_3$ , 400 MHz)  $\delta$  7.23-7.39 (m, 9H), 7.10 (d,  $J = 8.4$  Hz, 4H), 6.97 (t,  $J = 7.2$  Hz, 2H), 5.04 (s, 2H).

NMR: Canè, F.; Brancaloni, D.; Dembech, P.; Ricci, A.; Seconi, G. *Synthesis* **1997**, 545-548. mp: Paventi, M.; Hay, A. S. *J. Org. Chem.* **1991**, 56, 5875-5882.



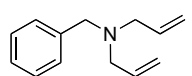
**N-(4-methoxybenzyl)-N,N-diphenylamine (229e)**. 50 % yield;  $^1\text{H}$  NMR ( $\text{CHCl}_3$ , 400 MHz)  $\delta$  7.27-7.32 (m, 6H), 7.13 (d,  $J = 8.8$  Hz, 4H), 6.99 (t,  $J = 7.6$  Hz, 2H), 6.90 (d,  $J = 8.8$  Hz, 2H), 5.00 (s, 2H), 3.82 (s, 3H).

NMR: Fox, M. A.; Dulay, M. T.; Krosley, K. *J. Am. Chem. Soc.* **1994**, 116, 10992-10999.



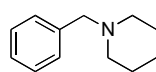
**1-benzylindoline (229f)**. 53 % yield;  $^1\text{H}$  NMR ( $\text{CHCl}_3$ , 400 MHz)  $\delta$  7.40-7.33 (m, 5H), 7.20-7.12 (m, 2H), 6.75 (t,  $J = 7.2$  Hz, 1H), 6.59 (d,  $J = 8.0$  Hz, 1H), 4.33 (s, 2H), 3.39 (t,  $J = 8.0$  Hz, 2H), 3.05 (d,  $J = 8.4$  Hz, 2H).

NMR: Zhang, M.; Moore, J. D.; Flynn, D. L.; Hanson, P. R. *Org. Lett.* **2004**, 6, 2657-2660.



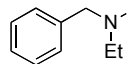
**N,N-diallyl-N-benzylamine (229g)**. 81 % yield.  $^1\text{H}$  NMR ( $\text{CHCl}_3$ , 400 MHz)  $\delta$  7.44-7.28 (m, 5H), 6.03-5.93 (m, 2H), 5.31-5.22 (m, 4H), 3.68 (s, 2H), 3.18 (d,  $J = 6.4$  Hz, 4H).

NMR: Kinoshita, H.; Shinokubo, H.; Oshima, K. *Org. Lett.* **2004**, 6, 4085-4088.

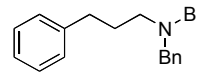


**1-benzylpiperidine (229h)**. 86 % yield.  $^1\text{H}$  NMR ( $\text{CHCl}_3$ , 400 MHz)  $\delta$  7.27-7.35 (m, 5H), 3.51 (s, 2H), 2.41 (br s, 4H), 1.58-1.64 (m, 4H), 1.42-1.55 (m, 2H).

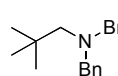
NMR: Bull, S. D.; Davies, S. G.; Fenton, G.; Mulvaney, A. W.; Prasad, R. S.; Smith, A. D. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1* **2000**, 3765-3774.

 **N-benzyl-N,N-diethylamine (229i).** 71 % yield.  $^1\text{H}$  NMR ( $\text{CHCl}_3$ , 400 MHz)  $\delta$  7.41-7.26 (m, 5H), 3.63 (s, 2H), 2.59 (q,  $J = 7.2$  Hz, 4H), 1.11 (t,  $J = 7.2$  Hz, 6H).

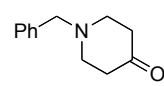
NMR: Blackburn, L.; Taylor, R. J. K. *Org. Lett.* **2001**, *3*, 1637-1639.

 **N,N-dibenzyl-3-phenylpropan-1-amine (229j).** 62 % yield.  $^1\text{H}$  NMR ( $\text{CHCl}_3$ , 400 MHz)  $\delta$  7.42-7.12 (m, 15H), 3.61 (s, 4H), 2.63 (t,  $J = 7.2$  Hz, 2H), 2.53 (t,  $J = 7.2$  Hz, 2H), 1.87 (q,  $J = 7.6$  Hz, 2H).

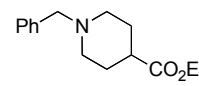
NMR: Bélanger, G.; Doré, M.; Ménard, F.; Darsigny, V. *J. Org. Chem.* **2006**, *71*, 7481-7484.

 **N,N-dibenzyl-2,2-dimethylpropan-1-amine (229k).** The resulting colorless oil was further purified by flash chromatography with EtOAc/Hex (2.5/97.5); 18 % yield.  $R_f$ : 0.77 (2.5% EtOAc/hexanes);  $^1\text{H}$  NMR ( $\text{CHCl}_3$ , 400 MHz)  $\delta$  7.44 (d,  $J = 7.2$  Hz, 4H), 7.37 (t,  $J = 7.6$  Hz, 4H), 7.28-7.31 (m, 2H), 3.66 (s, 4H), 2.39 (s, 2H), 0.86 (s, 9H).

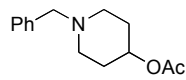
NMR: Eisch, J. J.; McNulty, J. F.; Shi, X. *J. Org. Chem.* **1994**, *59*, 7-9.

 **1-benzylpiperidin-4-one (229m).** 86 % yield.  $^1\text{H}$  NMR ( $\text{CHCl}_3$ , 400 MHz)  $\delta$  7.28-7.38 (m, 5H), 3.65 (s, 2H), 2.77 (t,  $J = 6.0$  Hz, 2H), 2.48 (t,  $J = 6.0$  Hz, 2H).

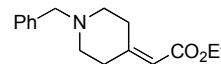
NMR: Aldrich (3612-20-2)

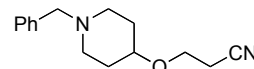
 **Ethyl 1-benzylpiperidine-4-carboxylate (229n).** 81 % yield;  $^1\text{H}$  NMR ( $\text{CHCl}_3$ , 400 MHz)  $\delta$  7.24-7.34 (m, 5H), 4.15 (q,  $J = 7.2$  Hz, 2H), 3.51 (s, 2H), 2.88 (br d,  $J = 11.6$ , 2H), 2.26-2.33 (m, 1H), 2.04 (td,  $J = 11.6$ , 2.0 Hz, 2H), 1.89 (dd,  $J = 9.6$ , 3.2 Hz, 2H), 1.79 (qd,  $J = 11.2$ , 4.0 Hz, 2H), 1.27 (t,  $J = 7.2$  Hz, 3H).

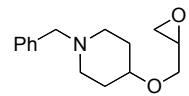
NMR: Gilligan, P. J.; Cain, G. A.; Christos, T. E.; Cook, L.; Drummond, S.; Johnson, A. L.; Kergaye, A. A.; McElroy, J. F.; Rohrbach, K. W.; Schmidt, W. K.; Tam, S. W. *J. Med. Chem.* **1992**, *35*, 4344-4361.

 **1-benzylpiperidin-4-yl acetate (229o).** 82 % yield;  $^1\text{H}$  NMR ( $\text{CHCl}_3$ , 400 MHz)  $\delta$  7.24-7.35 (m, 5H), 4.75-4.83 (m, 1H), 3.52 (s, 2H), 2.68-2.77 (m, 2H), 2.58 (br t,  $J = 10.4$  Hz, 2H), 1.86-1.95 (m, 2H), 1.67-1.75 (m, 2H).

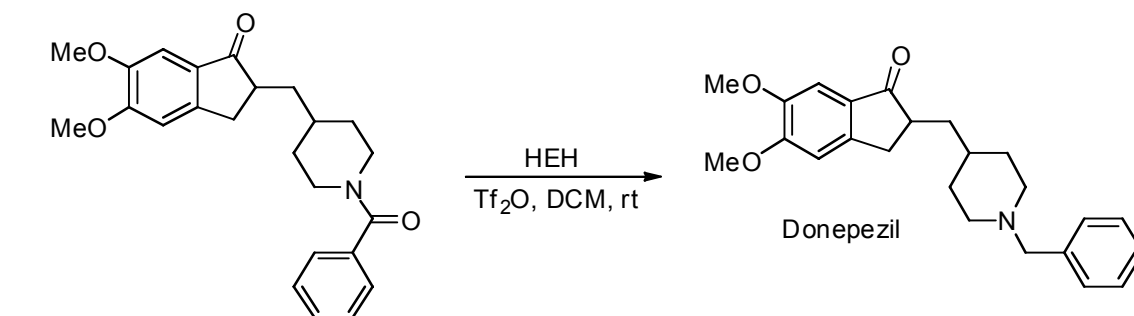
NMR: Banwell, M. G.; Coster, M. J.; Harvey, M. J.; Moraes, J. *J. Org. Chem.* **2003**, *68*, 613-616.

 **Ethyl (1-benzylpiperidin-4-ylidene)acetate (229p).** 78 % yield;  $^1\text{H}$  NMR ( $\text{CHCl}_3$ , 400 MHz)  $\delta$  7.26-7.35 (m, 5H), 5.66 (s, 1H), 4.16 (q,  $J = 7.2$  Hz, 2H), 3.55 (s, 2H), 3.02 (t,  $J = 6.0$  Hz, 2H), 2.55 (t,  $J = 5.6$  Hz, 4H), 2.35 (t,  $J = 6.0$  Hz, 2H), 1.29 (t,  $J = 7.2$  Hz, 3H);  $^{13}\text{C}$  NMR ( $\text{CHCl}_3$ , 75 MHz)  $\delta$  166.5, 159.5, 138.1, 128.9, 128.1, 127.0, 113.9, 62.4, 59.5, 54.4, 53.9, 36.7, 29.3, 14.2; FTIR ( $\text{cm}^{-1}$ ) (neat) 3027, 2978, 2942, 2903, 2799, 1713, 1652, 1495; HRMS (ESI, Pos) calcd for  $\text{C}_{16}\text{H}_{22}\text{NO}_2$   $[\text{M}]^+$ : 260.1645 m/z, found 260.1650 m/z.

 **3-[(1-benzylpiperidin-4-yl)oxy]propanenitrile (229q).** 91 % yield;  $^1\text{H}$  NMR ( $\text{CHCl}_3$ , 400 MHz)  $\delta$  7.25-7.34 (m, 5H), 3.69 (t,  $J = 6.4$  Hz, 2H), 3.51 (s, 2H), 3.39-3.43 (m, 1H), 2.70-2.80 (m, 2H), 2.59 (t,  $J = 6.4$  Hz, 2H), 2.18 (br t,  $J = 9.2$  Hz, 1H), 1.84-1.94 (m, 2H), 1.61-1.70 (m, 2H);  $^{13}\text{C}$  NMR ( $\text{CHCl}_3$ , 75 MHz)  $\delta$  138.4, 128.9, 128.1, 126.9, 118.0, 75.7, 62.8, 62.4, 50.7, 31.0, 19.2; FTIR ( $\text{cm}^{-1}$ ) (neat) 3061, 3027, 2941, 2800, 2765, 2250, 1600, 1494; HRMS (ESI, Pos) calcd for  $\text{C}_{15}\text{H}_{21}\text{N}_2\text{O}$   $[\text{M}+\text{H}]^+$ : 245.1648 m/z, found 245.1650 m/z.

 **1-benzyl-4-(oxiran-2-ylmethoxy)piperidine (229r).** 65 % yield;  $^1\text{H}$  NMR ( $\text{CHCl}_3$ , 400 MHz)  $\delta$  7.33-7.25 (m, 5H), 3.72 (dd,  $J = 11.6, 3.2$  Hz, 1H), 3.47 (s, 2H), 3.46-3.39 (m, 2H) (containing: 3.43 (dd,  $J = 11.6, 6.0$  Hz, 1H)), 3.16-3.13 (m, 1H), 2.81-2.75 (m, 3H) (containing: 2.79 (dd,  $J = 9.2, 4.8$  Hz, 1H)), 2.62 (dd,  $J = 4.8, 2.8$  Hz, 1H), 2.16 (br t,  $J = 10.0$  Hz, 2H), 1.93-1.88 (m, 2H), 1.68-1.61 (m, 2H);  $^{13}\text{C}$  NMR ( $\text{CHCl}_3$ , 75 MHz)  $\delta$  138.5, 128.9, 128.0, 126.8, 75.7, 68.5, 62.8, 51.0, 44.4, 31.3, 31.0; FTIR ( $\text{cm}^{-1}$ ) (film) 3059, 3026, 2940, 2858, 2801, 2760, 1725, 1635, 1600, 1494; HRMS (ESI, Pos) calcd for  $\text{C}_{15}\text{H}_{22}\text{NO}_2$   $[\text{M}+\text{H}]^+$ : 248.1645 m/z, found 246.1648 m/z.

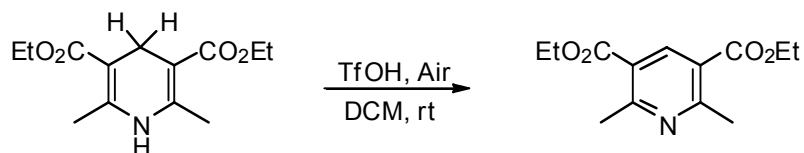
**1-benzyl-4-(prop-2-ynoxy)piperidine (229s).** 75 % yield;  $^1\text{H}$  NMR ( $\text{CHCl}_3$ , 400 MHz)  $\delta$  7.25-7.38 (m, 5H), 4.20 (s, 2H), 3.53-3.61 (m, 1H), 3.52 (s, 2H), 2.72-2.81 (m, 2H), 2.44 (t, 1H), 2.18 (br t,  $J = 9.8$  Hz, 2H), 1.88-1.98 (m, 2H), 1.62-1.71 (m, 2H);  $^{13}\text{C}$  NMR ( $\text{CHCl}_3$ , 75 MHz)  $\delta$  138.4, 129.0, 128.1, 126.9, 80.2, 77.5, 77.0, 76.6, 74.1, 73.8, 62.9, 54.8, 50.9, 30.9; FTIR ( $\text{cm}^{-1}$ ) (neat) 3288, 3062, 3027, 2942, 2855, 2801, 2762, 1770, 1728, 1601, 1494; HRMS (ESI, Pos) calcd for  $\text{C}_{15}\text{H}_{20}\text{NO}$   $[\text{M}+\text{H}]^+$ : 230.1539 m/z, found 230.1546 m/z.



**2-[(1-benzylpiperidin-4-yl)methyl]-5,6-dimethoxyindan-1-one (241).** The amide **240** (100 mg, 0.254 mmol) was added to a flame-dried round bottom flask and put under an argon atmosphere. Dichloromethane (5.0 mL) was added followed by Hantzsch ester **3** (161 mg, 0.635 mmol). To the yellow suspension was added dropwise triflic anhydride (0.05 mL, 0.280 mmol) at room temperature and the reaction mixture was stirred at room temperature for 2 h. The reaction mixture was transferred to a separation funnel, diluted with  $\text{Et}_2\text{O}$  (50 mL) and extracted with an aqueous 5 %  $\text{NaHSO}_3$  solution (25 mL). The organic layer was extracted with additional  $\text{H}_2\text{O}$  (10 mL). The aqueous phases were combined and washed with  $\text{EtOAc}$  (50 mL). The organic layer was extracted with  $\text{H}_2\text{O}$  (10 mL). To the combined aqueous phases, aqueous 2.5 N  $\text{NaOH}$  (10 mL) was added and the resulting solution was extracted with  $\text{Et}_2\text{O}$  (50 mL). The organic layer was washed with brine (50 mL), dried with  $\text{MgSO}_4$ , filtered and concentrated under reduced pressure yielding the pure amine **241** as a colorless oil (47 mg) in 49 % yield.  $^1\text{H}$  NMR ( $\text{CHCl}_3$ , 400 MHz)  $\delta$  7.39-7.22 (m, 5H), 7.18 (s, 1H), 6.86 (s, 1H), 3.97 (s, 3H), 3.91 (s, 3H), 3.52 (s, 2H), 3.24 (dd,  $J = 17.2, 8.0$ , 1H), 2.92 (br s, 2H), 2.71 (br d,  $J = 14.0$  Hz, 2H), 2.02-1.91 (m, 3H), 1.71 (dd,  $J = 25.2, 12.8$ , 1H), 1.51 (br s, 1H), 1.45-1.24 (m, 4H).

NMR: Fillion, E.; Fishlock, D.; Wilsily, A.; Goll, J. M. *J. Org. Chem.* **2005**, *70*, 1316-1327.

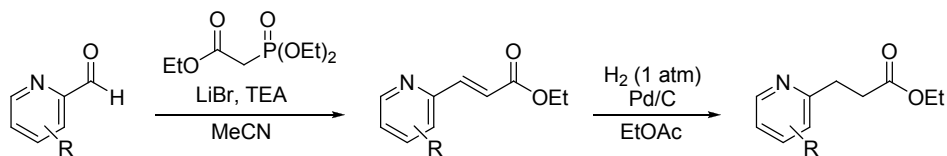
Stability of 3 in the presence of acid and air:



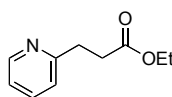
**Diethyl 2,6-dimethylpyridine-3,5-dicarboxylate (228-base libre).** HEH (3) (2.45 g, 9.70 mmol) was diluted with DCM (40 mL) in a 250 mL erlenmeyer equipped with a septum and a needle opened to air. Triflic anhydride (0.09 mL, 0.10 mmol) was added and the reaction mixture was stirred at room temperature for 12 h. Silica gel was added and the mixture was concentrated under reduced pressure. The solid was purified by flash chromatography with EtOAc/Hex (50/50) yielding **228** as a white solid (1.28 g) in 53 % yield.  $R_f$ : 0.30 (20% EtOAc/hexanes); mp 67-68 °C (EtOAc/Hex) (Lit. mp 71-72 °C);  $^1\text{H}$  NMR ( $\text{CHCl}_3$ , 400 MHz)  $\delta$  8.67 (s, 1H), 4.40 (q,  $J = 6.4$  Hz, 4H), 2.85 (s, 6H), 1.42 (t,  $J = 7.2$  Hz, 6H).

NMR + MP: Nakamishi, N.; Kawashita, Y.; Hayashi, M. *Org. Lett.* **2002**, *4*, 3955-3957.

## Partie expérimentale: Chapitre 6

**Pyridine/Amide 315a-315e synthesis**

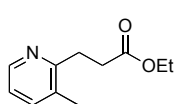
To a suspension of lithium bromide (1.2 equivalents) in MeCN (0.4 M / aldehyde) was added triethylamine (1.1 equivalents) and triethyl phosphonoacetate (1.0 equivalent) at room temperature. To this mostly homogenous solution was added the aldehyde<sup>1</sup> (1.0 equivalent), leading to an exothermic reaction that cools back to room temperature within 10-20 minutes. The pinkish heterogenous reaction mixture was stirred at room temperature for 24 h, quenched with brine and extracted with EtOAc. The organic layer was dried with Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, filtered and concentrated under reduced pressure. Flash chromatography of the orange oily residues with EtOAc/hexane (50/50) afforded the  $\alpha,\beta$ -unsaturated esters as pale orange oils consisting of mixtures of alkene stereoisomers favoring the *trans*, the ratio of which was dependent upon the intensity of the exothermy at the beginning of the reaction, itself dependant on the scale of the reaction. The mixture was dissolved in EtOAc (0.4 M) and then Pd/C (10 % Pd/C with 50 % moisture, 0.01 equivalent) was added. The reaction mixture was purged with hydrogen and stirred at room temperature under a hydrogen atmosphere for 24 h. The solution was then filtered through celite (washing with EtOAc) and concentrated under reduced pressure. Flash chromatography of the orange oily residues with EtOAc/hexane (50/50) afforded the saturated esters as colorless oils.

 **Ethyl 3-pyridin-2-ylpropanoate.** 7.27g, 87% yield. **R<sub>f</sub>**: 0.17 (50% EtOAc/Hex); <sup>1</sup>H NMR (CHCl<sub>3</sub>, 400 MHz)  $\delta$  8.51 (d, *J* = 4.8 Hz, 1H), 7.57 (td, *J* = 8.0, 2.0 Hz, 1H), 7.17 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 7.10 (dd, *J* = 7.2, 4.8 Hz,

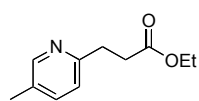
<sup>1</sup> 2-Pyridinecarboxaldehyde and 6-Methyl-2-pyridinecarboxaldehyde were purchased from Aldrich and Alfa Aesar respectively. 3-Methyl-2-pyridinecarboxaldehyde and 5-Methyl-2-pyridinecarboxaldehyde were synthesized according to literature procedures: Ma, D.; Lu, F.; Overstreet, T.; Milenic, D. E.; Brechbiel, M. W. *Nucl. Med. Biol.* **2002**, 29, 91-105.

1H), 4.11 (q,  $J = 6.8$  Hz, 2H), 3.10 (t,  $J = 7.6$  Hz, 2H), 2.78 (t,  $J = 7.2$  Hz, 2H), 1.21 (t,  $J = 6.8$  Hz, 3H).

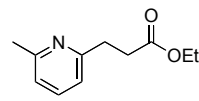
NMR : Sakamoto, T., Nishimura, S., Kondo, Y., Yamanaka, H. *Synthesis* **1988**, 485.



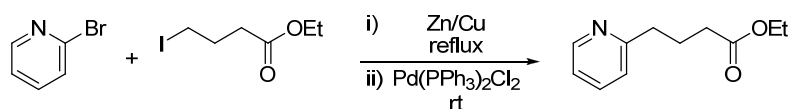
**Ethyl 3-(3-methylpyridin-2-yl)propanoate.** 2.73 g, 89% yield.  $R_f$ : 0.19 (50% EtOAc/Hex);  $^1\text{H NMR}$  ( $\text{CHCl}_3$ , 400 MHz)  $\delta$  8.27-8.23 (m, 1H), 7.30 (d,  $J = 7.2$  Hz, 1H), 6.93 (dd,  $J = 7.6, 4.8$  Hz, 1H), 4.06 (q,  $J = 7.2$  Hz, 2H), 3.00 (t,  $J = 7.2$  Hz, 2H), 2.75 (t,  $J = 7.6$  Hz, 2H), 2.34 (s, 3H), 1.16 (t,  $J = 7.2$  Hz, 3H);  $^{13}\text{C NMR}$  ( $\text{CHCl}_3$ , 100 MHz)  $\delta$  173.0, 157.5, 146.0, 136.8, 130.6, 120.8, 59.8, 31.6, 29.1, 18.2, 13.7; **FTIR** ( $\text{cm}^{-1}$ ) (neat) 3051, 2980, 2932, 1733, 1588, 1574; **HRMS** (ESI, Pos) calcd for  $\text{C}_{11}\text{H}_{16}\text{NO}_2$   $[\text{M}+\text{H}]^+$ : 194.1176  $m/z$ , found 194.1174  $m/z$ .



**Ethyl 3-(5-methylpyridin-2-yl)propanoate.** 3.45g, 79% yield.  $R_f$ : 0.19 (50% EtOAc/Hex);  $^1\text{H NMR}$  ( $\text{CHCl}_3$ , 400 MHz)  $\delta$  8.36 (s, 1H), 7.41 (d,  $J = 8.0$  Hz, 1H), 7.10 (d,  $J = 8.0$  Hz, 1H), 4.13 (q,  $J = 6.8$  Hz, 2H), 3.08 (t,  $J = 7.2$  Hz, 2H), 2.78 (t,  $J = 7.6$  Hz, 2H), 2.31 (s, 3H), 1.24 (t,  $J = 7.2$  Hz, 3H);  $^{13}\text{C NMR}$  ( $\text{CHCl}_3$ , 100 MHz)  $\delta$  172.3, 156.5, 149.0, 136.2, 129.8, 121.8, 59.6, 33.0, 31.9, 17.6, 13.6; **FTIR** ( $\text{cm}^{-1}$ ) (neat) 2980, 2928, 1731, 1602, 1570, 1488; **HRMS** (ESI, Pos) calcd for  $\text{C}_{11}\text{H}_{16}\text{NO}_2\text{Na}$   $[\text{M}+\text{Na}]^+$ : 216.0995  $m/z$ , found 216.0992  $m/z$ .

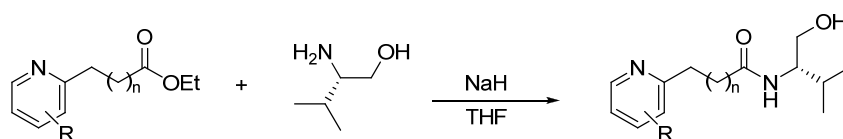


**Ethyl 3-(6-methylpyridin-2-yl)propanoate.** 5.37g, 87% yield.  $R_f$ : 0.19 (50% EtOAc/Hex);  $^1\text{H NMR}$  ( $\text{CHCl}_3$ , 400 MHz)  $\delta$  7.41 (t,  $J = 7.6$  Hz, 1H), 6.93-6.90 (m, 2H), 4.08 (q,  $J = 7.2$  Hz, 2H), 3.02 (t,  $J = 7.6$  Hz, 2H), 2.71 (t,  $J = 7.6$  Hz, 2H), 2.46 (s, 3H), 1.18 (t,  $J = 7.2$  Hz, 3H);  $^{13}\text{C NMR}$  ( $\text{CHCl}_3$ , 100 MHz)  $\delta$  172.7, 159.1, 157.5, 136.1, 120.4, 119.3, 59.9, 33.5, 32.7, 24.1, 13.8; **FTIR** ( $\text{cm}^{-1}$ ) (neat) 3051, 2980, 2937, 2857, 1729, 1686, 1592, 1569, 1475; **HRMS** (ESI, Pos) calcd for  $\text{C}_{11}\text{H}_{16}\text{NO}_2$   $[\text{M}+\text{H}]^+$ : 194.1176  $m/z$ , found 194.1179  $m/z$ .



**Ethyl 4-pyridin-2-ylbutanoate.** A solution of zinc-copper couple (8.63 g, 132 mmol) and ethyl 4-iodobutyrate<sup>2</sup> (20.9 g, 86.0 mmol) in benzene (150 mL) and DMAc (11.5 mL) was heated to reflux (80-85°C) and stirred for 4 h. The mixture was then cooled to room temperature and Pd(PPh<sub>3</sub>)<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (1.5 g, 2.2 mmol) and 2-bromopyridine (2.5 M in benzene (23 mL), 9.02 g, 57.5 mmol) were added. The reaction mixture was stirred at room temperature for 30 minutes, quenched with brine and was diluted with ethyl acetate. The mixture was transferred into a separation funnel and the layers were separated. The aqueous layer was extracted with EtOAc (2X) and the combined organic layers were washed with brine, dried with Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, filtered and concentrated under reduced pressure. Flash chromatography of the black oily residue with EtOAc/hexane (30/70) afforded a red oil that was further purified by bulb-to-bulb distillation affording ethyl 4-pyridin-2-ylbutanoate (9.06g, 82%) as a colorless oil. *R*<sub>f</sub>: 0.19 (50% EtOAc/Hex); <sup>1</sup>H NMR (CHCl<sub>3</sub>, 400 MHz) δ 8.55 (ddd, *J* = 5.2, 2.0, 0.8 Hz, 1H), 7.61 (td, *J* = 7.6, 2.0 Hz, 1H), 7.17 (d, *J* = 7.6 Hz, 1H), 7.13 (ddd, *J* = 7.2, 4.8, 0.8 Hz, 1H), 4.14 (q, *J* = 7.2 Hz, 2H), 2.85 (t, *J* = 7.6 Hz, 2H), 2.38 (t, *J* = 7.2 Hz, 2H), 2.10 (qn, *J* = 7.6 Hz, 2H), 1.27 (t, *J* = 7.2 Hz, 3H).

Procedure + NMR : Sakamoto, T., Nishimura, S., Kondo, Y., Yamanaka, H. *Synthesis* **1988**, 485.



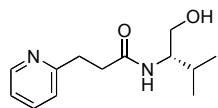
To a solution of saturated esters (1.0 equivalent) and L-valinol (1.5 equivalents) in THF (0.2 M / ester) was added sodium hydride (60 % in oil, 0.5 equivalent). The cloudy reaction mixture was stirred at room temperature for 24 h, quenched with brine and the THF was evaporated under reduced pressure. The aqueous residue was extracted with DCM (5X), the organic layers were combined and dried with Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, filtered and concentrated under

<sup>2</sup> Ethyl 4-iodobutyrate was synthesized according to literature procedures: Spark, S. M.; Chow, C. P.; Zhu, L.; Shea, K. J. *J. Org. Chem.* **2004**, *69*, 3025-3035.

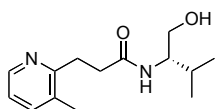


reduced pressure. Trituration of the resulting solids with hexane followed by filtration afforded secondary amides as white solids.

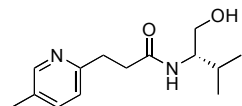
***N*-[(1*S*)-1-(hydroxymethyl)-2-methylpropyl]-3-pyridin-2-ylpropanamide.** 7.92g,



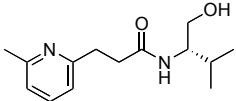
83% yield. **m.p.:** 104-106 °C;  $[\alpha]_D^{20} = -41.2$  ( $c=1.01$ ,  $\text{CHCl}_3$ );  **$^1\text{H NMR}$**  ( $\text{CHCl}_3$ , 400 MHz)  $\delta$  8.48 (d,  $J = 5.2$  Hz, 1H), 7.62 (td,  $J = 8.0, 1.2$  Hz, 1H), 7.21 (d,  $J = 8.0$  Hz, 1H), 7.18-7.13 (m, 1H), 6.78 (br d,  $J = 8.0$  Hz, 1H, NH), 3.92-3.85 (m, 1H), 3.77-3.56 (m, 3H), 3.21-3.08 (m, 2H), 2.76-2.64 (m, 2H), 1.91-1.81 (m, 1H), 0.91 (d,  $J = 7.2$  Hz, 3H), 0.87 (d,  $J = 6.8$  Hz, 3H);  **$^{13}\text{C NMR}$**  ( $\text{CHCl}_3$ , 100 MHz)  $\delta$  172.7, 159.9, 148.3, 136.4, 123.1, 121.1, 62.5, 56.4, 35.5, 33.2, 28.3, 19.1, 18.2; **FTIR** ( $\text{cm}^{-1}$ ) (neat) 3284, 3062, 2960, 2929, 2874, 1644, 1593, 1542; **HRMS** (ESI, Pos) calcd for  $\text{C}_{13}\text{H}_{21}\text{N}_2\text{O}_2$   $[\text{M}+\text{H}]^+$ : 237.1598  $m/z$ , found 237.1608  $m/z$ .



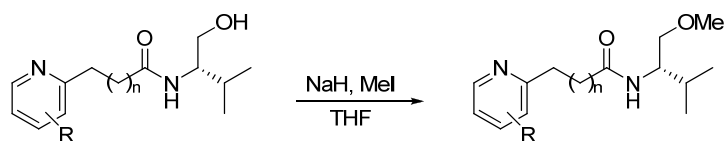
***N*-[(1*S*)-1-(hydroxymethyl)-2-methylpropyl]-3-(3-methylpyridin-2-yl) propanamide.** 2.35g, 67% yield. **mp** 122-123 °C;  $[\alpha]_D^{20} = -36.1$  ( $c=1.38$ ,  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ );  **$^1\text{H NMR}$**  ( $\text{CHCl}_3$ , 400 MHz)  $\delta$  8.24 (d,  $J = 4.8$  Hz, 1H), 7.37 (d,  $J = 8.0$  Hz, 1H), 7.05 (d,  $J = 9.2$  Hz, 1H, NH), 7.00 (dd,  $J = 7.2, 4.8$  Hz, 1H), 4.58 (br s, 1H, OH), 3.72-3.64 (m, 1H), 3.63-3.54 (m, 2H), 3.04 (t,  $J = 6.8$  Hz, 2H), 2.73-2.59 (m, 2H), 2.25 (s, 3H), 1.87-1.77 (m, 1H), 0.85 (d,  $J = 6.8$  Hz, 3H), 0.82 (d,  $J = 6.8$  Hz, 3H);  **$^{13}\text{C NMR}$**  ( $\text{CHCl}_3$ , 100 MHz)  $\delta$  173.4, 158.0, 146.0, 137.5, 131.3, 121.2, 62.9, 56.6, 34.0, 30.0, 28.4, 19.1, 18.3, 18.2; **FTIR** ( $\text{cm}^{-1}$ ) (neat) 3292, 3199, 2953, 2908, 2867, 1629, 1579, 1547; **HRMS** (ESI, Pos) calcd for  $\text{C}_{14}\text{H}_{23}\text{N}_2\text{O}_2$   $[\text{M}+\text{H}]^+$ : 251.1754  $m/z$ , found 251.1754  $m/z$ .



***N*-[(1*S*)-1-(hydroxymethyl)-2-methylpropyl]-3-(5-methylpyridin-2-yl) propanamide.** 3.21g, 72% yield. **mp** 135-137 °C;  $[\alpha]_D^{20} = -38.7$  ( $c=1.38$ ,  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ );  **$^1\text{H NMR}$**  ( $\text{CHCl}_3$ , 400 MHz)  $\delta$  8.24 (s, 1H), 7.37 (d,  $J = 8.0$  Hz, 1H), 7.05 (d,  $J = 8.0$  Hz, 1H), 6.99 (d,  $J = 8.8$  Hz, 1H, NH), 4.60 (br s, 1H, OH), 3.72-3.54 (m, 3H), 3.03 (t,  $J = 7.2$  Hz, 2H), 2.67-2.53 (m, 2H), 2.24 (s, 3H), 1.88-1.77 (m, 1H), 0.86 (d,  $J = 6.8$  Hz, 3H), 0.81 (d,  $J = 6.8$  Hz, 3H);  **$^{13}\text{C NMR}$**  ( $\text{CHCl}_3$ , 100 MHz)  $\delta$  173.0, 156.9, 148.6, 137.2, 130.5, 122.6, 62.8, 56.6, 35.8, 32.8, 28.4, 19.1, 18.2, 17.6; **FTIR** ( $\text{cm}^{-1}$ ) (neat) 3304, 3006, 2959, 2907, 2865, 1632, 1606, 1571, 1544, 1490; **HRMS** (ESI, Pos) calcd for  $\text{C}_{14}\text{H}_{23}\text{N}_2\text{O}_2$   $[\text{M}+\text{H}]^+$ : 251.1754  $m/z$ , found 251.1763  $m/z$ .


***N*-[(1*S*)-1-(hydroxymethyl)-2-methylpropyl]-3-(6-methylpyridin-2-yl) propanamide.** 5.78g, 83% yield. **mp** 124-126 °C;  $[\alpha]_D^{20} = -39.6$  ( $c=1.60$ , CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>); **<sup>1</sup>H NMR** (CHCl<sub>3</sub>, 400 MHz)  $\delta$  7.43 (t,  $J = 8.0$  Hz, 1H), 7.03 (d,  $J = 8.4$  Hz, 1H, NH), 6.92 (d,  $J = 7.6$  Hz, 2H), 4.54 (br s, 1H, OH), 3.69-3.56 (m, 3H), 3.00 (t,  $J = 7.6$  Hz, 2H), 2.64-2.54 (m, 2H), 2.44 (s, 3H), 1.87-1.77 (m, 1H), 0.84 (d,  $J = 6.8$  Hz, 3H), 0.79 (d,  $J = 6.8$  Hz, 3H); **<sup>13</sup>C NMR** (CHCl<sub>3</sub>, 100 MHz)  $\delta$  172.9, 159.3, 157.2, 136.7, 120.7, 119.9, 62.5, 56.4, 36.0, 33.5, 28.4, 23.8, 19.1, 18.4; **FTIR** (cm<sup>-1</sup>) (neat) 3295, 3070, 2962, 2923, 2870, 1628, 1596, 1577, 1547, 1481; **HRMS** (ESI, Pos) calcd for C<sub>14</sub>H<sub>23</sub>N<sub>2</sub>O<sub>2</sub> [M+H]<sup>+</sup>: 251.1754 *m/z*, found 251.1756 *m/z*.

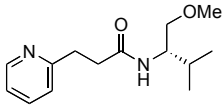
***N*-[(1*S*)-1-(hydroxymethyl)-2-methylpropyl]-3-pyridin-2-ylpropanamide.** 8.53g, 73% yield. **mp** 81-82 °C;  $[\alpha]_D^{20} = -24.0$  ( $c=0.875$ , CHCl<sub>3</sub>); **<sup>1</sup>H NMR** (CHCl<sub>3</sub>, 400 MHz)  $\delta$  8.39 (d,  $J = 6.4$  Hz, 1H), 7.57 (td,  $J = 10.4$ , 2.4 Hz, 1H), 7.13 (d,  $J = 10.4$  Hz, 1H), 7.07 (dd,  $J = 10.0$ , 6.4 Hz, 1H), 6.59 (d,  $J = 11.2$  Hz, 1H, NH), 4.57 (br s, 1H, OH), 3.76-3.55 (m, 3H), 2.86-2.68 (m, 2H), 2.27-1.77 (m, 5H), 0.89 (t,  $J = 9.2$  Hz, 6H); **<sup>13</sup>C NMR** (CHCl<sub>3</sub>, 100 MHz)  $\delta$  173.4, 161.1, 148.5, 136.9, 123.1, 121.3, 63.2, 57.0, 36.2, 35.2, 28.8, 26.1, 19.4, 18.8; **FTIR** (cm<sup>-1</sup>) (neat) 3306, 3193, 3064, 2952, 2930, 2869, 1633, 1595, 1569, 1539; **HRMS** (ESI, Pos) calcd for C<sub>14</sub>H<sub>23</sub>N<sub>2</sub>O<sub>2</sub> [M+H]<sup>+</sup>: 251.1754 *m/z*, found 251.1762 *m/z*.



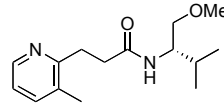
To a homogenous solution (if not at first, made so by gentle heat gun warming) of primary alcohols (1.0 equivalent) in THF (0.2 M / ester) was added sodium hydride (60 % in oil, 1.05 equivalents) at room temperature. The cloudy reaction mixture was stirred at room temperature for 1 h followed by the addition of iodomethane (1.05 equivalents). The cloudy yellowish reaction mixture was stirred at room temperature for 3 h, quenched with brine and the THF was evaporated under reduced pressure. The aqueous residue was extracted with DCM (3X), the organic layers were combined and dried with Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, filtered and

concentrated under reduced pressure. The crude yellow solids were purified by flash chromatography using 10% MeOH/EtOAc. The concentrated fractions containing the desired products were further purified by subsequent trituration of the resulting solids with hexane followed by filtration to afford compounds **315** as white solids.

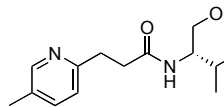
**N-[(1S)-1-(methoxymethyl)-2-methylpropyl]-3-pyridin-2-ylpropanamide (315a)**. 4.67g,

 56% yield. **mp** 62-65 °C; **R<sub>f</sub>**: 0.24 (10% MeOH/EtOAc);  $[\alpha]_D^{20} = -36.4$  (c=1.02 CHCl<sub>3</sub>); **<sup>1</sup>H NMR** (CHCl<sub>3</sub>, 400 MHz)  $\delta$  8.52 (d, *J* = 4.4 Hz, 1H), 7.59 (td, *J* = 8.0, 2.0 Hz, 1H), 7.20 (d, *J* = 7.2 Hz, 1H), 7.14-7.11 (m, 1H), 6.28 (br d, *J* = 9.2 Hz, 1H, NH), 3.84-3.78 (m, 1H), 3.43 (dd, *J* = 9.6, 4.0 Hz, 1H), 3.27 (s, 3H), 3.24 (dd, *J* = 10.0, 4.4 Hz, 1H), 3.16-3.12 (m, 2H), 2.72-2.68 (m, 2H), 1.85-1.76 (m, 1H), 0.86 (d, *J* = 6.8 Hz, 3H), 0.81 (t, *J* = 7.2 Hz, 3H); **<sup>13</sup>C NMR** (CHCl<sub>3</sub>, 100 MHz)  $\delta$  171.6, 160.0, 148.6, 136.1, 123.0, 120.9, 72.2, 58.5, 53.3, 35.4, 33.3, 28.7, 19.0, 18.2; **FTIR** (cm<sup>-1</sup>) (neat) 3284, 3062, 2960, 2929, 2874, 1643, 1593, 1542; **HRMS** (ESI, Pos) calcd for C<sub>14</sub>H<sub>23</sub>N<sub>2</sub>O<sub>2</sub> [M+H]<sup>+</sup>: 251.1754 found 251.1754.

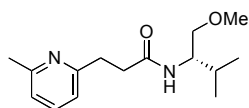
**N-[(1S)-1-(methoxymethyl)-2-methylpropyl]-3-(3-methylpyridin-2-yl)propanamide**

 (**315c**). 0.98g, 43% yield. **mp** 85-86 °C; **R<sub>f</sub>**: 0.24 (10% MeOH/EtOAc);  $[\alpha]_D^{20} = -28.2$  (c=1.65, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>); **<sup>1</sup>H NMR** (CHCl<sub>3</sub>, 400 MHz)  $\delta$  8.30 (d, *J* = 4.8 Hz, 1H), 7.37 (d, *J* = 7.6 Hz, 1H), 7.00 (dd, *J* = 7.6, 4.8 Hz, 1H), 6.53 (d, *J* = 8.8 Hz, 1H, NH), 3.83-3.75 (m, 1H), 3.39 (dd, *J* = 9.6, 4.4 Hz, 1H), 3.25-3.20 (m, 4H), 3.07 (td, *J* = 7.2, 3.2 Hz, 2H), 2.78-2.65 (m, 2H), 2.28 (s, 3H), 1.84-1.74 (m, 1H), 0.84 (d, *J* = 6.8 Hz, 3H), 0.79 (d, *J* = 6.8 Hz, 3H); **<sup>13</sup>C NMR** (CHCl<sub>3</sub>, 100 MHz)  $\delta$  172.3, 158.1, 145.8, 137.1, 131.1, 120.9, 72.3, 58.5, 53.3, 33.9, 30.0, 28.8, 19.1, 18.3, 18.1; **FTIR** (cm<sup>-1</sup>) (neat) 3308, 3055, 2974, 2960, 2926, 2871, 2824, 2803, 1634, 1574, 1543; **HRMS** (ESI, Pos) calcd for C<sub>15</sub>H<sub>25</sub>N<sub>2</sub>O<sub>2</sub> [M+H]<sup>+</sup>: 265.1911 *m/z*, found 265.1915 *m/z*.

**N-[(1S)-1-(methoxymethyl)-2-methylpropyl]-3-(5-methylpyridin-2-yl)propanamide**

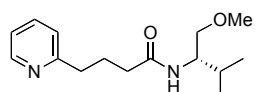
 (**315d**). 1.89g, 57% yield. **mp** 76-77 °C; **R<sub>f</sub>**: 0.24 (10% MeOH/EtOAc);  $[\alpha]_D^{20} = -29.3$  (c=1.64, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>); **<sup>1</sup>H NMR** (CHCl<sub>3</sub>, 400 MHz)  $\delta$  8.27 (s, 1H), 7.33 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 7.02 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 6.42 (d, *J* = 8.8 Hz, 1H, NH), 3.80-3.72 (m, 1H), 3.36 (dd, *J* = 9.6, 4.0 Hz, 1H), 3.22-3.16 (m, 4H), 3.03 (t,

$J = 7.2$  Hz, 2H), 2.61 (t,  $J = 7.2$  Hz, 2H), 2.23 (s, 3H), 1.80-1.70 (m, 1H), 0.81 (d,  $J = 6.8$  Hz, 3H), 0.76 (d,  $J = 6.8$  Hz, 3H);  $^{13}\text{C}$  NMR ( $\text{CHCl}_3$ , 100 MHz)  $\delta$  171.8, 157.1, 148.9, 136.7, 130.1, 122.4, 72.2, 58.4, 53.3, 35.7, 32.8, 28.7, 19.0, 18.2, 17.6; **FTIR** ( $\text{cm}^{-1}$ ) (neat) 3289, 3068, 3004, 2972, 2965, 2926, 2890, 2869, 2828, 2811, 1632, 1604, 1569, 1542, 1488; **HRMS** (ESI, Pos) calcd for  $\text{C}_{15}\text{H}_{24}\text{N}_2\text{O}_2\text{Na}$   $[\text{M}+\text{Na}]^+$ : 287.1730  $m/z$ , found 287.1727  $m/z$ .



***N*-[(1*S*)-1-(methoxymethyl)-2-methylpropyl]-3-(6-methylpyridin-2-yl)propanamide (315e).** 4.45g, 73% yield. **mp** 90-92 °C; **R<sub>f</sub>**: 0.24 (10% MeOH/EtOAc);  $[\alpha]_{\text{D}}^{20} = -38.5$  ( $c=1.14$ ,  $\text{CHCl}_3$ );  $^1\text{H}$  NMR ( $\text{CHCl}_3$ , 400 MHz)  $\delta$  7.50-7.46 (m, 1H), 7.00-6.97 (m, 2H), 6.54 (d,  $J = 9.2$  Hz, 1H, NH), 3.84-3.78 (m, 1H), 3.44 (dd,  $J = 10.0, 4.4$  Hz, 1H), 3.27-3.24 (m, 4H), 3.11-3.07 (m, 2H), 2.70-2.66 (m, 2H), 2.53 (s, 3H), 1.85-1.77 (m, 1H), 0.87 (d,  $J = 6.4$  Hz, 3H), 0.81 (d,  $J = 6.4$  Hz, 3H);  $^{13}\text{C}$  NMR ( $\text{CHCl}_3$ , 100 MHz)  $\delta$  172.1, 159.6, 157.5, 136.6, 120.7, 120.0, 72.5, 58.7, 53.6, 36.0, 33.6, 29.1, 24.2, 19.3, 18.6; **FTIR** ( $\text{cm}^{-1}$ ) (neat) 3277, 3065, 2962, 2925, 2872, 1634, 1592, 1576, 1540, 1455; **HRMS** (ESI, Pos) calcd for  $\text{C}_{15}\text{H}_{25}\text{N}_2\text{O}_2$   $[\text{M}+\text{H}]^+$ : 265.1911  $m/z$ , found 265.1908  $m/z$ .

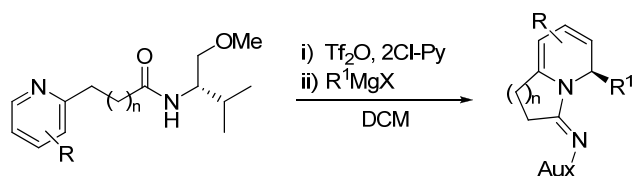
***N*-[(1*S*)-1-(methoxymethyl)-2-methylpropyl]-4-pyridin-2-ylbutanamide (315b).** 6.20g,



70% yield. **mp** 35-38 °C; **R<sub>f</sub>**: 0.40 (10% MeOH/EtOAc);  $[\alpha]_{\text{D}}^{20} = -28.2$  ( $c=1.03$   $\text{CHCl}_3$ );  $^1\text{H}$  NMR ( $\text{CHCl}_3$ , 400 MHz)  $\delta$  8.52 (d,  $J = 4.8$  Hz, 1H), 7.61 (t,  $J = 7.6$  Hz, 1H), 7.19-7.11 (m, 2H), 6.26 (br d,  $J = 10.0$  Hz, 1H, NH), 3.92-3.85 (m, 1H), 3.50 (dd,  $J = 9.6, 3.6$  Hz, 1H), 3.37-3.31 (m, 4H), 2.90-2.83 (m, 2H), 2.26-2.22 (m, 2H), 2.12-2.05 (m, 2H), 1.93-1.84 (m, 1H), 0.96-0.93 (m, 6H);  $^{13}\text{C}$  NMR ( $\text{CHCl}_3$ , 100 MHz)  $\delta$  172.3, 161.2, 148.9, 136.3, 122.9, 121.0, 72.5, 58.8, 53.6, 36.7, 35.6, 29.1, 25.8, 19.4, 18.7; **FTIR** ( $\text{cm}^{-1}$ ) (neat) 3287, 3065, 2959, 2928, 2873, 1641, 1591, 1542; **HRMS** (ESI, Pos) calcd for  $\text{C}_{15}\text{H}_{25}\text{N}_2\text{O}_2$   $[\text{M}+\text{H}]^+$ : 265.1911 found 265.1918.

## Synthesis of Polysubstituted Indolizidines/Quinolizidines :

### Table 6.11

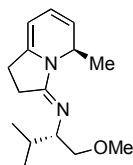


**General procedure (Table 6.11, entries 1,2,4,6-14).** All reactions of **Table 6.11** were performed on a 1.0 mmole scale of the corresponding amides. To a solution of amide **315** (1.0 equivalent) and 2-chloropyridine (1.5 equivalents) in DCM (0.05 M / amide) at  $-78\text{ }^\circ\text{C}$  was added  $\text{Tf}_2\text{O}$  (1.1 equivalent) and the reaction mixture was stirred for 5 minutes. The solution was warmed to  $-20\text{ }^\circ\text{C}$ , stirred for 1 h and cooled again to  $-78\text{ }^\circ\text{C}$ . The Grignard reagent<sup>3</sup> (2.5 equivalents) was then added and the reaction mixture was stirred at  $-78\text{ }^\circ\text{C}$  for 1 h. The reaction was quenched by the addition of saturated aqueous  $\text{NH}_4\text{Cl}$  and the mixture was extracted with EtOAc. The organic layer was washed with saturated aqueous  $\text{NaHCO}_3$ , dried with  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , filtered and concentrated under reduced pressure. Flash chromatography of the orange oily residues with EtOAc/hexane (10/90) using pre-treated silica gel with 5% triethylamine/hexanes afforded the unsaturated indolizidines and quinolizidines **318** as yellow oils.

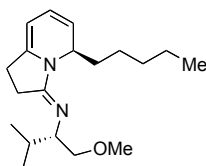
**General procedure (Table 6.11, entries 3,5,15-17).** All reactions of **Table 6.11** were performed on a 1.0 mmole scale of the corresponding amides. To a solution of amide **315** (1.0 equivalent) and 2-chloropyridine (1.5 equivalents) in DCM (0.05 M / amide) at  $-78\text{ }^\circ\text{C}$  was added  $\text{Tf}_2\text{O}$  (1.1 equivalent) and the reaction mixture was stirred for 5 minutes. The solution was warmed to  $-20\text{ }^\circ\text{C}$  and stirred for 1 h. The Grignard reagent (2.5 equivalents) was then added and the reaction mixture was stirred at  $-20\text{ }^\circ\text{C}$  for 1 h. The reaction was

<sup>3</sup> 2-Furylmagnesium bromide and 1-Hexynylmagnesium bromide solutions in  $\text{Et}_2\text{O}$  were prepared according to literature procedures : Charette, A. B.; Grenon, M.; Lemire, A.; Pourashraf, M. *J. Am. Chem. Soc.* **2001**, *123*, 11829-11830. 2-Thiophenylmagnesium bromide solution in  $\text{Et}_2\text{O}$  was prepared according to literature procedures : Organ, M. G.; Abdel-Hadi, M.; Avola, S.; Hadei, M.; Nasielski, J.; O'Brien, C. J.; Valente, C. *Chem. Eur. J.* **2007**, *13*, 150-157. *N*-Methyl-2-indolylmagnesium bromide solution in  $\text{Et}_2\text{O}$  was prepared according to literature procedures : Kuethe., J. T.; Comins, D. L. *J. Org. Chem.* **2004**, *69*, 2863-2866.

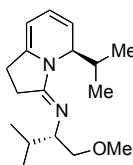
quenched by the addition of saturated aqueous  $\text{NH}_4\text{Cl}$  and the mixture was extracted with EtOAc. The organic layer was washed with saturated aqueous  $\text{NaHCO}_3$ , dried with  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , filtered and concentrated under reduced pressure. Flash chromatography of the orange oily residues with EtOAc/hexane (10/90) using pre-treated silica gel with 5% triethylamine/hexanes afforded the unsaturated indolizidines and quinolizidines **318** as yellow oils.



***N*-[(1*S*)-1-(methoxymethyl)-2-methylpropyl]-*N*-[(3*E*,5*R*)-5-methyl-1,5-dihydroindolizin-3(2*H*)-ylidene]amine (**318aa**). 94% yield (233 mg). **R<sub>f</sub>**: 0.80 (10% MeOH/EtOAc);  $[\alpha]_{\text{D}}^{20} = -561$  ( $c=1.27$ ,  $\text{CHCl}_3$ ); **<sup>1</sup>H NMR** ( $\text{CHCl}_3$ , 400 MHz)  $\delta$  5.80 (dd,  $J = 5.6, 9.6$  Hz, 1H), 5.14 (dd,  $J = 4.8, 9.6$  Hz, 1H), 5.00-4.94 (m, 1H), 4.67 (d,  $J = 8.0$  Hz, 1H), 3.54 (dd,  $J = 4.4, 9.2$  Hz, 1H), 3.30 (s, 3H), 3.28-3.24 (m, 1H), 3.10-3.06 (m, 1H), 2.68-2.49 (m, 3H), 2.36-2.28 (m, 1H), 1.77-1.67 (m, 1H), 1.15 (d,  $J = 6.4$  Hz, 3H), 0.85 (d,  $J = 7.2$  Hz, 3H), 0.83 (d,  $J = 7.2$  Hz, 3H); **<sup>13</sup>C NMR** ( $\text{CHCl}_3$ , 100 MHz)  $\delta$  159.4, 142.8, 121.4, 117.2, 90.2, 76.0, 65.0, 58.6, 47.9, 30.6, 24.3, 23.2, 19.6, 19.3, 17.8; **FTIR** ( $\text{cm}^{-1}$ ) (neat) 2959, 2924, 2871, 1679, 1649, 1582; **HRMS** (ESI, Pos) calcd for  $\text{C}_{15}\text{H}_{25}\text{N}_2\text{O}$   $[\text{M}+\text{H}]^+$ : 249.1969  $m/z$ , found 249.1965  $m/z$ .**

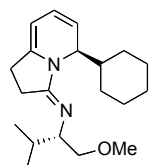


***N*-[(1*S*)-1-(methoxymethyl)-2-methylpropyl]-*N*-[(3*E*,5*R*)-5-pentyl-1,5-dihydroindolizin-3(2*H*)-ylidene]amine (**318ab**). 91% yield (277 mg). **R<sub>f</sub>**: 0.60 (5% MeOH/EtOAc);  $[\alpha]_{\text{D}}^{20} = -615$  ( $c=1.19$ ,  $\text{CHCl}_3$ ); **<sup>1</sup>H NMR** ( $\text{CHCl}_3$ , 400 MHz)  $\delta$  5.88 (dd,  $J = 6.0, 10.0$  Hz, 1H), 5.18 (dd,  $J = 5.2, 10$  Hz, 1H), 4.96-4.92 (m, 1H), 4.68 (d,  $J = 7.7$  Hz, 1H), 3.55 (dd,  $J = 5.0, 9.6$  Hz, 1H), 3.31 (s, 3H), 3.27-3.22 (m, 1H), 3.14-3.09 (m, 1H), 2.71-2.53 (m, 3H), 2.37-2.29 (m, 1H), 1.83-1.69 (m, 2H), 1.49-1.21 (m, 7 H), 0.89-0.84 (m, 9H); **<sup>13</sup>C NMR** ( $\text{CHCl}_3$ , 100 MHz)  $\delta$  159.9, 144.3, 122.7, 116.3, 91.0, 76.6, 65.3, 59.1, 52.3, 34.1, 32.1, 31.1, 24.8, 23.6, 23.3, 22.6, 20.2, 18.1, 14.2; **FTIR** ( $\text{cm}^{-1}$ ) (neat) 2954, 2923, 2871, 1680, 1645, 1581; **HRMS** (ESI, Pos) calcd for  $\text{C}_{19}\text{H}_{33}\text{N}_2\text{O}$   $[\text{M}+\text{H}]^+$ : 305.2593  $m/z$ , found 305.2589  $m/z$ .**

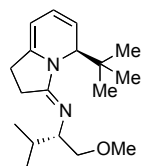


***N*-[(3*E*,5*R*)-5-isopropyl-1,5-dihydroindolizin-3(2*H*)-ylidene]-*N*-[(1*S*)-1-(methoxymethyl)-2-methylpropyl]amine (**318ac**). 89% yield (246 mg). **R<sub>f</sub>**: 0.50 (5% MeOH/EtOAc);  $[\alpha]_{\text{D}}^{20} = -765$  ( $c=1.10$ ,  $\text{CHCl}_3$ ); **<sup>1</sup>H NMR** ( $\text{CHCl}_3$ ,**

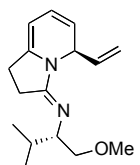
300 MHz)  $\delta$  5.93 (dd,  $J = 5.7, 9.6$  Hz, 1H), 5.08 (dd,  $J = 5.1, 9.6$  Hz, 1H), 4.83-4.80 (m, 1H), 4.64 (d,  $J = 5.7$  Hz, 1H), 3.50 (dd,  $J = 4.2, 9.0$  Hz, 1H), 3.26 (s, 3H), 3.21-3.16 (m, 1H), 3.11-3.06 (m, 1H), 2.70-2.44 (m, 3H), 2.34-2.14 (m, 2H), 1.75-1.64 (m, 1H), 0.84-0.77 (m, 12H);  $^{13}\text{C}$  NMR ( $\text{CHCl}_3$ , 75 MHz)  $\delta$  159.8, 144.6, 123.8, 112.6, 91.1, 76.2, 64.8, 58.8, 57.2, 31.6, 30.7, 24.5, 23.3, 19.9, 17.6, 17.2, 16.1; FTIR ( $\text{cm}^{-1}$ ) (neat) 2956, 2926, 2870, 1681, 1647, 1585; HRMS (ESI, Pos) calcd for  $\text{C}_{17}\text{H}_{29}\text{N}_2\text{O}$   $[\text{M}+\text{H}]^+$ : 277.2280  $m/z$ , found 277.2287  $m/z$ .



***N*-[(3*E*,5*R*)-5-cyclohexyl-1,5-dihydroindolizin-3(2*H*)-ylidene]-*N*-[(1*S*)-1-(methoxymethyl)-2-methylpropyl]amine (318ad)**. 89% yield (281 mg).  $R_f$ : 0.80 (5% MeOH/EtOAc);  $[\alpha]_D^{20} = -627$  ( $c=1.13$ ,  $\text{CHCl}_3$ );  $^1\text{H}$  NMR ( $\text{CHCl}_3$ , 300 MHz)  $\delta$  5.90 (dd,  $J = 5.7, 9.6$  Hz, 1H), 5.11 (dd,  $J = 5.1, 9.6$  Hz, 1H), 4.82-4.78 (m, 1H), 4.64 (d,  $J = 5.4$  Hz, 1H), 3.53 (dd,  $J = 3.9, 9.0$  Hz, 1H), 3.28 (s, 3H), 3.22-3.16 (m, 1H), 3.09-3.04 (m, 1H), 2.71-2.44 (m, 3H), 2.33-2.22 (m, 1H), 1.89-1.49 (m, 7H), 1.26-1.02 (m, 6H), 0.82 (d,  $J = 6.8$  Hz, 6H);  $^{13}\text{C}$  NMR ( $\text{CHCl}_3$ , 75 MHz)  $\delta$  160.0, 144.9, 123.5, 113.9, 91.5, 76.5, 65.3, 59.1, 56.7, 42.5, 31.0, 27.6, 27.1, 26.7, 26.4, 24.7, 23.5, 20.1, 18.1; FTIR ( $\text{cm}^{-1}$ ) (neat) 3041, 2922, 2849, 1680, 1646, 1584; HRMS (ESI, Pos) calcd for  $\text{C}_{20}\text{H}_{33}\text{N}_2\text{O}$   $[\text{M}+\text{H}]^+$ : 317.2593  $m/z$ , found 317.2589  $m/z$ .

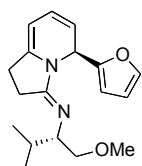


***N*-[(3*E*,5*R*)-5-cyclohexyl-1,5-dihydroindolizin-3(2*H*)-ylidene]-*N*-[(1*S*)-1-(methoxymethyl)-2-methylpropyl]amine (318ae)**. 83% yield (241 mg).  $R_f$ : 0.70 (3% MeOH/EtOAc);  $[\alpha]_D^{20} = -881$  ( $c=1.18$ ,  $\text{CHCl}_3$ );  $^1\text{H}$  NMR ( $\text{CHCl}_3$ , 400 MHz)  $\delta$  6.03 (dd,  $J = 5.6, 9.6$  Hz, 1H), 5.21-5.17 (m, 1H), 4.83-4.81 (m, 2H), 3.53 (dd,  $J = 3.9, 9.0$  Hz, 1H), 3.28 (s, 3H), 3.23-3.19 (m, 1H), 3.16-3.12 (m, 1H), 2.81-2.70 (m, 1H), 2.58-2.47 (m, 2H), 2.34-2.25 (m, 1H), 1.78-1.66 (m, 1H), 0.87-0.84 (m, 15H);  $^{13}\text{C}$  NMR ( $\text{CHCl}_3$ , 100 MHz)  $\delta$  160.9, 145.3, 124.1, 113.7, 93.7, 76.4, 64.8, 58.8, 58.7, 40.8, 30.9, 25.8, 25.0, 23.6, 20.1, 18.1; FTIR ( $\text{cm}^{-1}$ ) (neat) 3041, 2955, 2928, 2886, 2869, 1680, 1644, 1581; HRMS (ESI, Pos) calcd for  $\text{C}_{18}\text{H}_{31}\text{N}_2\text{O}$   $[\text{M}+\text{H}]^+$ : 291.2436  $m/z$ , found 291.2436  $m/z$ .



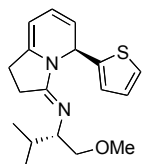
***N*-[(1*S*)-1-(methoxymethyl)-2-methylpropyl]-*N*-[(3*E*,5*R*)-5-vinyl-1,5-dihydroindolizin-3(2*H*)-ylidene]amine (318af)**. 85% yield (221 mg).  $R_f$ : 0.70 (10% MeOH/EtOAc);  $[\alpha]_D^{20} = -692$  ( $c=1.38$ ,  $\text{CHCl}_3$ );  $^1\text{H}$  NMR ( $\text{CHCl}_3$ ,

400 MHz)  $\delta$  5.98 (dd,  $J = 6.0, 9.2$  Hz, 1H), 5.91-5.83 (m, 1H), 5.46-5.43 (m, 1H), 5.22-5.18 (m, 1H), 5.11-5.01 (m, 2H), 4.78 (d,  $J = 8.8$  Hz, 1H), 3.56 (dd,  $J = 4.8, 9.2$  Hz, 1H), 3.30 (s, 3H), 3.24-3.21 (m, 1H), 3.14-3.10 (m, 1H), 2.76-2.59 (m, 2H), 2.42-2.34 (m, 1H), 1.79-1.71 (m, 1H), 0.86 (d,  $J = 8.0$  Hz, 6H);  $^{13}\text{C}$  NMR ( $\text{CHCl}_3$ , 100 MHz)  $\delta$  159.3, 143.0, 135.4, 122.9, 113.7, 113.2, 90.7, 75.9, 65.0, 58.6, 52.7, 30.5, 24.4, 23.0, 19.6, 17.7; **FTIR** ( $\text{cm}^{-1}$ ) (neat) 3042, 2956, 2926, 2872, 1679, 1646, 1579; **HRMS** (ESI, Pos) calcd for  $\text{C}_{16}\text{H}_{25}\text{N}_2\text{O}$   $[\text{M}+\text{H}]^+$ : 261.1967  $m/z$ , found 261.1962  $m/z$ .



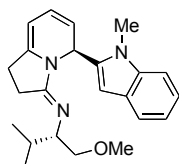
***N*-[(3*E*,5*R*)-5-(2-furyl)-1,5-dihydroindolizin-3(2*H*)-ylidene]-*N*-[(1*S*)-1-(methoxymethyl)-2-methylpropyl]amine (318ag)**. 84% yield (252 mg). **R<sub>f</sub>**:

0.30 (5% MeOH/EtOAc);  $[\alpha]_{\text{D}}^{20} = -656$  ( $c=1.14$ ,  $\text{CHCl}_3$ );  $^1\text{H}$  NMR ( $\text{CHCl}_3$ , 400 MHz)  $\delta$  6.27-6.26 (m, 1H), 6.20-6.19 (m, 1H), 6.11-6.05 (m, 2H), 5.32-5.28 (m, 1H), 4.86-4.84 (m, 1H), 3.55-3.49 (m, 1H), 3.19-3.08 (m, 2H), 3.15 (s, 3H), 2.71-2.60 (m, 3H), 2.45-2.32 (m, 1H), 1.83-1.73 (m, 1H), 0.91-0.87 (m, 6H);  $^{13}\text{C}$  NMR ( $\text{CHCl}_3$ , 100 MHz)  $\delta$  154.2, 154.9, 143.4, 141.2, 123.6, 112.7, 109.9, 106.4, 90.7, 76.2, 65.3, 58.9, 49.5, 30.8, 24.7, 23.2, 20.0, 17.8; **FTIR** ( $\text{cm}^{-1}$ ) (neat) 3044, 2956, 2926, 2871, 1683, 1649, 1581; **HRMS** (ESI, Pos) calcd for  $\text{C}_{18}\text{H}_{25}\text{N}_2\text{O}_2$   $[\text{M}+\text{H}]^+$ : 301.1916  $m/z$ , found 301.1900  $m/z$ .



***N*-[(1*S*)-1-(methoxymethyl)-2-methylpropyl]-*N*-[(3*E*,5*S*)-5-thien-2-yl-1,5-dihydroindolizin-3(2*H*)-ylidene]amine (318ah)**. 86% yield (272 mg). **R<sub>f</sub>**:

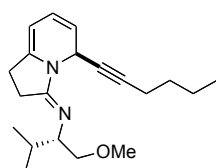
0.70 (5% MeOH/EtOAc);  $[\alpha]_{\text{D}}^{20} = -557$  ( $c=1.10$ ,  $\text{CHCl}_3$ );  $^1\text{H}$  NMR ( $\text{CHCl}_3$ , 400 MHz)  $\delta$  7.21 (d,  $J = 5.2$  Hz, 1H), 7.15 (d,  $J = 3.6$  Hz, 1H), 6.96-6.94 (m, 1H), 6.34 (d,  $J = 5.2$  Hz, 1H), 6.19 (dd,  $J = 6.0, 9.6$  Hz, 1H), 5.44 (dd,  $J = 5.2, 9.6$  Hz, 1H), 4.93 (d,  $J = 6.0$  Hz, 1H), 3.63 (dd,  $J = 4.8, 9.2$  Hz, 1H), 3.37-3.33 (m, 1H), 3.28 (s, 3H), 3.27-3.22 (m, 1H), 2.73-2.57 (m, 3H), 2.45-2.37 (m, 1H), 1.90-1.86 (m, 1H), 0.99 (d,  $J = 6.8$  Hz, 3H), 0.93 (d,  $J = 6.8$  Hz, 3H);  $^{13}\text{C}$  NMR ( $\text{CHCl}_3$ , 100 MHz)  $\delta$  159.5, 146.1, 143.1, 126.0, 125.9, 125.2, 123.8, 114.2, 91.3, 76.2, 65.3, 58.9, 49.6, 30.9, 24.9, 23.4, 20.2, 17.7; **FTIR** ( $\text{cm}^{-1}$ ) (neat) 3042, 2955, 2924, 2870, 1681, 1645, 1577; **HRMS** (ESI, Pos) calcd for  $\text{C}_{18}\text{H}_{25}\text{N}_2\text{OS}$   $[\text{M}+\text{H}]^+$ : 317.1688  $m/z$ , found 317.1682  $m/z$ .



***N*-[(1*S*)-1-(methoxymethyl)-2-methylpropyl]-*N*-[(3*E*,5*S*)-5-(1-methyl-1*H*-indol-2-yl)-1,5-dihydroindolizin-3(2*H*)-ylidene]amine (318ai)**. 84%

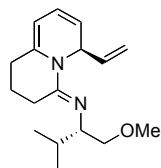


yield (305 mg). **R<sub>f</sub>**: 0.20 (5% MeOH/EtOAc);  $[\alpha]_D^{20} = -641$  (c=1.17, CHCl<sub>3</sub>); **<sup>1</sup>H NMR** (CHCl<sub>3</sub>, 400 MHz)  $\delta$  7.58-7.56 (m, 1H), 7.35-7.33 (m, 1H), 7.22-7.18 (m, 1H), 7.11-7.07 (m, 1H), 6.57 (s, 1H), 6.22 (d, *J* = 5.0 Hz, 1H), 6.08 (dd, *J* = 6.2, 9.6 Hz, 1H), 5.39 (dd, *J* = 5.0, 9.6 Hz, 1H), 4.97 (d, *J* = 6.2 Hz, 1H), 3.98 (s, 3H), 3.41 (dd, *J* = 4.4, 9.2 Hz, 1H), 3.16-3.11 (m, 1H), 2.91-2.87 (m, 1H), 2.88 (s, 3H), 2.73-2.61 (m, 3H), 2.49-2.41 (m, 1H), 1.86-1.78 (m, 1H), 0.95 (d, *J* = 6.4 Hz, 3H), 0.91 (d, *J* = 6.4 Hz, 3H); **<sup>13</sup>C NMR** (CHCl<sub>3</sub>, 100 MHz)  $\delta$  159.8, 143.2, 142.8, 137.2, 128.0, 122.3, 121.0, 120.5, 119.3, 115.4, 109.4, 101.0, 91.1, 76.1, 65.5, 58.9, 49.0, 31.1, 30.5, 25.2, 23.4, 20.3, 18.0; **FTIR** (cm<sup>-1</sup>) 3054, 2952, 2922, 2891, 2880, 1680, 1645, 1580 (neat); **HRMS** (ESI, Pos) calcd for C<sub>23</sub>H<sub>30</sub>N<sub>3</sub>O [M+H]<sup>+</sup>: 364.2389 *m/z*, found 364.2386 *m/z*.



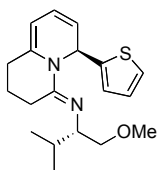
***N*-[(1*S*)-1-(methoxymethyl)-2-methylpropyl]amine (318ag)**. 85% yield (267 mg). **R<sub>f</sub>**: 0.90 (5% MeOH/EtOAc);  $[\alpha]_D^{20} = -712$  (c=0.97, CHCl<sub>3</sub>);

**<sup>1</sup>H NMR** (CHCl<sub>3</sub>, 400 MHz)  $\delta$  5.93 (dd, *J* = 6.0, 10.0 Hz, 1H), 5.62 (d, *J* = 4.8 Hz, 1H), 5.24 (dd, *J* = 5.6, 10.0 Hz, 1H), 4.81 (d, *J* = 5.6 Hz, 1H), 3.62 (dd, *J* = 4.4, 9.2 Hz, 1H), 3.35 (s, 3H), 3.31-3.27 (m, 1H), 3.16-3.11 (m, 1H), 2.76-2.54 (m, 3H), 2.41-2.32 (m, 1H), 2.16-2.12 (m, 2H), 1.84-1.76 (m, 1H), 1.48-1.32 (m, 4H), 0.90-0.86 (m, 9H); **<sup>13</sup>C NMR** (CHCl<sub>3</sub>, 100 MHz)  $\delta$  158.7, 142.8, 122.5, 112.9, 90.4, 82.0, 79.3, 75.9, 65.5, 58.9, 43.0, 30.5, 30.4, 24.5, 23.0, 21.5, 19.7, 18.2, 17.8, 13.3; **FTIR** (cm<sup>-1</sup>) (neat) 3045, 2955, 2928, 2871, 2224, 1683, 1649, 1582; **HRMS** (ESI, Pos) calcd for C<sub>20</sub>H<sub>31</sub>N<sub>2</sub>O [M+H]<sup>+</sup>: 315.2436 *m/z*, found 315.2426 *m/z*.

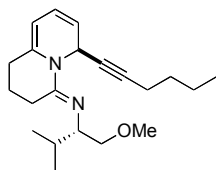


**(2*S*)-1-methoxy-3-methyl-*N*-[(4*E*,6*R*)-6-vinyl-1,2,3,6-tetrahydro-4*H*-quinolizin-4-ylidene]butan-2-amine (318bf)**. 83% yield (228 mg). **R<sub>f</sub>**: 0.90 (2.5% MeOH/EtOAc);  $[\alpha]_D^{20} = -657$  (c=1.52, CHCl<sub>3</sub>); **<sup>1</sup>H NMR** (CHCl<sub>3</sub>, 400 MHz)  $\delta$  6.09-6.07 (m, 1H), 5.95 (dd, *J* = 5.6, 9.2 Hz, 1H), 5.84-5.76 (m, 1H), 5.35 (dd, *J* = 6.4, 8.8 Hz, 1H), 5.08-5.01 (m, 2H), 4.82 (d, *J* = 6.4 Hz, 1H), 3.52 (dd, *J* = 4.8, 8.8 Hz, 1H), 3.40-3.36 (m, 1H), 3.30 (s, 3H), 3.21-3.17 (m, 1H), 2.71-2.63 (m, 1H), 2.58-2.51 (m, 1H), 2.39-2.36 (m, 2H), 1.81-1.64 (m, 3H), 0.88 (d, *J* = 6.4 Hz, 3H), 0.84 (d, *J* = 6.4 Hz, 3H); **<sup>13</sup>C NMR** (CHCl<sub>3</sub>, 100 MHz)  $\delta$  152.2, 138.7, 13.6, 123.0, 116.3, 113.7, 97.9, 76.2, 62.0, 59.1, 51.6, 31.0, 30.1, 25.8, 20.0, 19.4, 17.7; **FTIR** (cm<sup>-1</sup>) (neat) 3043, 2953, 2871,

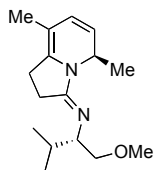
1628, 1575; **HRMS** (ESI, Pos) calcd for  $C_{17}H_{27}N_2O$   $[M+H]^+$ : 275.2123  $m/z$ , found 275.2119  $m/z$ .



**(2S)-1-methoxy-3-methyl-N-[(4E,6R)-6-vinyl-1,2,3,6-tetrahydro-4H-quinolizin-4-ylidene]butan-2-amine (318bh)**. 86% yield (284 mg).  $R_f$ : 0.60 (5% MeOH/EtOAc);  $[\alpha]_D^{20} = -740$  ( $c=1.14$ ,  $CHCl_3$ );  $^1H$  NMR ( $CHCl_3$ , 300 MHz)  $\delta$  7.15 (dd,  $J = 1.2, 5.1$  Hz, 1H), 7.03 (d,  $J = 5.1$  Hz, 1H), 6.92-6.85 (m, 2H), 6.09 (dd,  $J = 5.4, 9.3$  Hz, 1H), 5.59-5.53 (m, 1H), 4.92 (d,  $J = 9.3$  Hz, 1H), 3.58 (dd,  $J = 4.8, 8.7$  Hz, 1H), 3.48-3.43 (m, 1H), 3.33 (dd,  $J = 7.2, 8.4$  Hz, 1H), 3.28 (s, 3H), 2.70-2.51 (m, 2H), 2.39-2.22 (m, 2H), 1.88-1.59 (m, 3H), 0.93 (d,  $J = 6.9$  Hz, 3H), 0.85 (d,  $J = 6.9$  Hz, 3H);  $^{13}C$  NMR ( $CHCl_3$ , 75 MHz)  $\delta$  152.4, 145.7, 138.3, 125.6, 125.4, 125.0, 123.2, 116.9, 98.2, 75.8, 62.1, 58.8, 47.8, 30.9, 29.9, 25.6, 20.0, 19.1, 17.5; **FTIR** ( $cm^{-1}$ ) (neat) 3044, 2953, 2870, 1629, 1576; **HRMS** (ESI, Pos) calcd for  $C_{19}H_{27}N_2OS$   $[M+H]^+$ : 331.1844  $m/z$ , found 331.1847  $m/z$ .

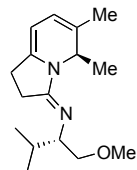


**(2S)-N-[(4E,6S)-6-hex-1-yn-1-yl-1,2,3,6-tetrahydro-4H-quinolizin-4-ylidene]-1-methoxy-3-methylbutan-2-amine (318bj)**. 88% yield (289 mg).  $R_f$ : 0.90 (2.5% MeOH/EtOAc);  $[\alpha]_D^{20} = -627$  ( $c=1.04$ ,  $CHCl_3$ );  $^1H$  NMR ( $CHCl_3$ , 300 MHz)  $\delta$  6.27 (d,  $J = 7.5$  Hz, 1H), 5.92 (dd,  $J = 3.9, 6.6$  Hz, 1H), 5.46-5.42 (m, 1H), 4.90 (d,  $J = 6.6$  Hz, 1H), 3.61 (dd,  $J = 3.6, 6.6$  Hz, 1H), 3.43-3.38 (m, 1H), 3.35 (s, 3H), 3.28-3.24 (m, 1H), 2.74-2.66 (m, 1H), 2.57-2.36 (m, 2H), 2.16-2.12 (m, 2H), 1.85-1.63 (m, 3H), 1.48-1.33 (m, 4H), 0.91-0.84 (m, 9H);  $^{13}C$  NMR ( $CHCl_3$ , 75 MHz)  $\delta$  151.4, 138.3, 122.1, 115.4, 97.4, 80.9, 779.8, 75.7, 61.9, 58.8, 42.1, 30.5 (2), 29.7, 25.5, 21.4, 19.6, 18.9, 18.2, 17.2, 13.2; **FTIR** ( $cm^{-1}$ ) (neat) 3047, 2955, 2930, 2871, 2241, 1633, 1578; **HRMS** (ESI, Pos) calcd for  $C_{21}H_{33}N_2O$   $[M+H]^+$ : 329.2593  $m/z$ , found 329.2599  $m/z$ .



**(2S)-N-[(3E,5R)-5,8-dimethyl-1,5-dihydroindolizin-3(2H)-ylidene]-1-methoxy-3-methylbutan-2-amine (318ca)**. 87% yield (228 mg).  $R_f$ : 0.50 (10% MeOH/EtOAc);  $[\alpha]_D^{20} = -590$  ( $c=1.38$ ,  $CH_2Cl_2$ );  $^1H$  NMR ( $CHCl_3$ , 400 MHz)  $\delta$  5.71 (d,  $J = 9.6$  Hz, 1H), 5.23 (dd,  $J = 5.2$  Hz, 1H), 4.99-4.93 (m, 1H), 3.57 (dd,  $J = 4.0, 8.8$  Hz, 1H), 3.33 (s, 3H), 3.30-3.26 (m, 1H), 3.11-3.07 (m, 1H), 2.72-2.33 (m, 4H), 1.77-1.69 (m, 1H), 1.65 (s, 3H), 1.15 (d,  $J = 6.8$  Hz, 3H), 0.87-0.84 (m, 6H);  $^{13}C$

**NMR** (CHCl<sub>3</sub>, 100 MHz)  $\delta$  159.6, 136.9, 125.7, 118.2, 97.3, 76.2, 65.0, 58.7, 47.5, 30.7, 23.5, 22.7, 19.7, 19.3, 18.0, 14.6; **FTIR** (cm<sup>-1</sup>) (neat) 2959, 2922, 2872, 1657, 1590; **HRMS** (ESI, Pos) calcd for C<sub>15</sub>H<sub>25</sub>N<sub>2</sub>O [M+H]<sup>+</sup>: 263.2123 *m/z*, found 263.2125 *m/z*.

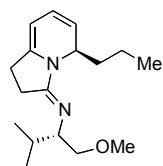


**(2S)-N-[(3E,5R)-5,6-dimethyl-1,5-dihydroindolizin-3(2H)-ylidene]-1-methoxy-3-methylbutan-2-amine (318da)**. 93% yield (244 mg). **R<sub>f</sub>**: 0.50 (10% MeOH/EtOAc);  $[\alpha]_D^{20} = -470$  (c=1.24, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>); **<sup>1</sup>H NMR** (CHCl<sub>3</sub>, 400 MHz)  $\delta$  5.58 (d, *J* = 6.0 Hz, 1H), 4.82 (q, *J* = 6.4 Hz, 1H), 4.71 (d, *J* = 6.0 Hz, 1H), 3.58 (dd, *J* = 4.4, 9.2 Hz, 1H), 3.33 (s, 3H), 3.32-3.27 (m, 1H), 3.12-3.06 (m, 1H), 2.74-2.65 (m, 1H), 2.59-2.55 (m, 4H), 2.40-2.29 (m, 1H), 1.80-1.70 (m, 1H), 1.76 (s, 3H), 1.17 (d, *J* = 6.0 Hz, 3H), 0.88 (d, *J* = 7.2 Hz, 3H), 0.86 (d, *J* = 7.2 Hz, 3H); **<sup>13</sup>C NMR** (CHCl<sub>3</sub>, 100 MHz)  $\delta$  159.5, 140.1, 125.3, 117.2, 90.8, 76.1, 65.2, 58.7, 51.5, 30.7, 24.0, 23.8, 19.8, 19.7, 18.2, 15.6; **FTIR** (cm<sup>-1</sup>) (neat) 2962, 2926, 2874, 1682, 1658, 1607; **HRMS** (ESI, Pos) calcd for C<sub>15</sub>H<sub>25</sub>N<sub>2</sub>O [M+H]<sup>+</sup>: 263.2123 *m/z*, found 263.2123 *m/z*.

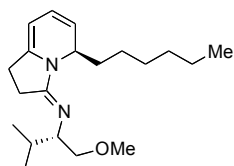
## Synthetic Application: Scheme 2



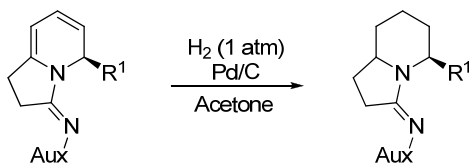
**General procedure.** To a solution of amide **315a** (2.5 g, 10 mmol) and 2-chloropyridine (1.7 g, 15 mmol) in DCM (200 mL) at -78 °C was added Tf<sub>2</sub>O (3.1 g, 11 mmol) and the reaction mixture was stirred for 5 minutes. The solution was warmed to -20 °C, stirred for 1 h and cooled to -78 °C. *n*-PrMgCl (2 M / Et<sub>2</sub>O, 12.5 mL, 25 mmol) or *n*-HexMgBr (2 M / Et<sub>2</sub>O, 12.5 mL, 25 mmol) was then added and the reaction mixture was stirred at -78 °C for 1 h. The reaction was quenched by the addition of saturated aqueous NH<sub>4</sub>Cl and the mixture was extracted with EtOAc. The organic layer was washed with saturated aqueous NaHCO<sub>3</sub>, dried with Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, filtered and concentrated under reduced pressure. Flash chromatography of the orange oily residues with EtOAc/hexane (10/90) using pre-treated silica gel with 5% triethylamine/hexanes afforded the unsaturated indolizidines and quinolizidines **318ak** (2.76 g) and **318al** (3.18 g) as yellow oils.



***N*-[(1*S*)-1-(methoxymethyl)-2-methylpropyl]-*N*-[(3*E*,5*R*)-5-propyl-1,5-dihydroindolizin-3(2*H*)-ylidene]amine (318ak).  $R_f$ : 0.90 (10% MeOH/EtOAc);  $[\alpha]_D^{20} = -645$  ( $c=1.02$ ,  $\text{CHCl}_3$ );  $^1\text{H NMR}$  ( $\text{CHCl}_3$ , 300 MHz)  $\delta$  5.84 (d,  $J = 5.7, 9.3$  Hz, 1H), 5.16-5.11 (m, 1H), 4.94-4.89 (m, 1H), 4.66-4.63 (m, 1H), 3.52 (dd,  $J = 3.9, 9.0$  Hz, 1H), 3.27 (s, 3H), 3.23-3.17 (m, 1H), 3.10-3.04 (m, 1H), 2.68-2.47 (m, 3H), 2.34-2.24 (m, 1H), 1.78-1.63 (m, 2H), 1.44-1.21 (m, 3H), 0.87-0.79 (m, 9H);  $^{13}\text{C NMR}$  ( $\text{CHCl}_3$ , 75 MHz)  $\delta$  160.0, 144.3, 122.7, 116.3, 91.0, 76.5, 65.4, 59.1, 52.1, 36.7, 31.0, 24.8, 23.6, 20.2, 18.1, 17.1, 14.4; **FTIR** ( $\text{cm}^{-1}$ ) (neat) 3041, 2955, 2927, 2871, 1680, 1645, 1582; **HRMS** (ESI, Pos) calcd for  $\text{C}_{17}\text{H}_{29}\text{N}_2\text{O}$   $[\text{M}+\text{H}]^+$ : 277.2280  $m/z$ , found 277.2282  $m/z$ .**

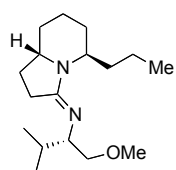


***N*-[(1*S*)-1-(methoxymethyl)-2-methylpropyl]-*N*-[(3*E*,5*R*)-5-hexyl-1,5-dihydroindolizin-3(2*H*)-ylidene]amine (318al).  $R_f$ : 0.90 (10% MeOH/EtOAc);  $[\alpha]_D^{20} = -653$  ( $c=1.09$ ,  $\text{CHCl}_3$ );  $^1\text{H NMR}$  ( $\text{CHCl}_3$ , 400 MHz)  $\delta$  5.90-5.86 (m, 1H), 5.20-5.16 (m, 1H), 4.97-4.93 (m, 1H), 4.68 (d,  $J = 6.0$  Hz, 1H), 3.58-3.55 (m, 1H), 3.32 (s, 3H), 3.27-3.23 (m, 1H), 3.15-3.10 (m, 1H), 2.72-2.52 (m, 3H), 2.38-2.30 (m, 1H), 1.84-1.70 (m, 1H), 1.50-1.24 (m, 10H), 0.92-0.83 (m, 9H);  $^{13}\text{C NMR}$  ( $\text{CHCl}_3$ , 100 MHz)  $\delta$  159.4, 143.8, 122.2, 115.8, 90.5, 76.1, 64.8, 58.6, 51.9, 33.7, 31.4, 30.5, 29.0, 24.3, 23.1 (2), 22.3, 19.6, 17.5, 13.7; **FTIR** ( $\text{cm}^{-1}$ ) (neat) 3041, 2954, 2923, 2855, 1680, 1646, 1582; **HRMS** (ESI, Pos) calcd for  $\text{C}_{20}\text{H}_{35}\text{N}_2\text{O}$   $[\text{M}+\text{H}]^+$ : 319.2749  $m/z$ , found 319.2744  $m/z$ .**

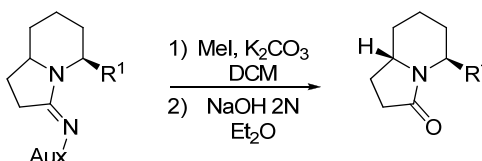


**General procedure.** To a solution of indolizidine **318ak** (2.76 g) or **318al** (3.18 g) in acetone (50 mL) at room temperature was added Pd/C (1.06 g, 10 % Pd/C with 50 % moisture, 0.50 mmol). The reaction mixture was purged with hydrogen and stirred at room temperature under a hydrogen atmosphere for 24 h. The flask was then purged with argon and aqueous NaOH 2N (10 mL) was added to the reaction mixture. The heterogeneous

solution was vigorously stirred for 30 minutes and was then filtered through celite (washing with acetone) and concentrated under reduced pressure. The resulting biphasic aqueous oily residue was diluted with brine and extracted with DCM (3X). The combined organic layers were dried with Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, filtered and concentrated under reduced pressure. Flash chromatography of the yellow oily residues with 5% MeOH/EtOAc with 1% NH<sub>4</sub>OH (with silica gel which was pretreated with 5% MeOH/EtOAc with 1% NH<sub>4</sub>OH) afforded hexahydropyridines **319** as pale yellow oils.

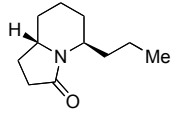


***N*-[(1*S*)-1-(methoxymethyl)-2-methylpropyl]-*N*-[(3*E*,5*R*,8*aR*)-5-propylhexahydroindolizin-3(2*H*)-ylidene]amine (**319ak**). *R*<sub>f</sub>: 0.15 (5% MeOH/EtOAc + 1% NH<sub>4</sub>OH); [α]<sub>D</sub><sup>20</sup> = -63.8 (c=1.41, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>); <sup>1</sup>H NMR (CHCl<sub>3</sub>, 400 MHz) δ 4.29-4.24 (m, 1H), 3.52 (dd, *J* = 5.2, 9.6 Hz, 1H), 3.39-3.32 (m, 1H), 3.32 (s, 3H), 3.20 (dd, *J* = 6.8, 9.6 Hz, 1H), 3.05-3.01 (m, 1H), 2.46-2.38 (m, 1H), 2.34-2.26 (m, 1H), 2.05-1.97 (m, 1H), 1.78-1.23 (m, 12H), 1.11-1.01 (m, 1H), 0.94-0.86 (m, 9H); <sup>13</sup>C NMR (CHCl<sub>3</sub>, 100 MHz) δ 160.8, 76.6, 64.9, 58.5, 53.2, 47.6, 32.4, 30.9, 30.6, 26.8, 26.3, 25.3, 19.6, 19.4, 19.2, 18.1, 13.9; FTIR (cm<sup>-1</sup>) (neat) 3011, 2929, 2868, 1652; HRMS (ESI, Pos) calcd for C<sub>17</sub>H<sub>33</sub>N<sub>2</sub>O [M+H]<sup>+</sup>: 281.2593 *m/z*, found 281.2592 *m/z*.**

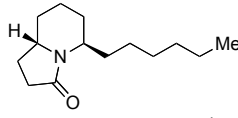


**General procedure.** To a solution of hexahydropyridine (**319**) in DCM (50 mL) at room temperature was added K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (5.0 g, 500 mg/mmol) and MeI (6.2 mL, 100 mmol). The reaction mixture was heated to reflux for 24 h and then concentrated under reduced pressure. The insoluble oily residue was diluted with aqueous NaOH 2N (50 mL) and Et<sub>2</sub>O (50 mL) and the biphasic mixture was stirred at room temperature for 8 h. The clear solution was diluted with water and extracted with DCM (3X). The combined organic layers were dried with Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, filtered and concentrated under reduced pressure. Flash chromatography of the orange oily residues with EtOAc/hexane (50/50) afforded 1.4 g of **320ak** (77 % over the 4 steps) and 1.4 g of **320al** (63 %) as colorless oils. Flash

chromatography of the mixed fractions containing **320al** with EtOAc/hexane (50/50) afforded 257 mg of **320al** (12 %) as a colorless oil (75 % total over the 4 steps).

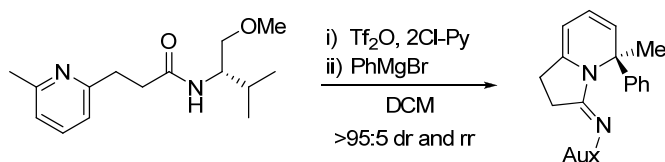
 **(5R,8aS)-5-propylhexahydroindolizin-3(2H)-one (320ak)**.  $R_f$ : 0.30 (60% EtOAc/hexanes);  $[\alpha]_D^{20} = -48.5$  (c=1.39, CHCl<sub>3</sub>), litt : -47.7 (c=2.06, CHCl<sub>3</sub>); **<sup>1</sup>H NMR** (CHCl<sub>3</sub>, 400 MHz)  $\delta$  4.26-4.21 (m, 1H), 3.61-3.54 (m, 1H), 2.39-2.34 (m, 2H), 2.23-2.14 (m, 1H), 1.88-1.83 (m, 1H), 1.66-1.10 (m, 10H), 0.93 (t,  $J = 6.8$  Hz, 3H); **HRMS** (ESI, Pos) calcd for C<sub>11</sub>H<sub>20</sub>NO  $[M+H]^+$ : 182.1545  $m/z$ , found 182.1540  $m/z$ .

NMR +  $[\alpha]_D^{20}$ : Toyooka, N.; Nemoto, H. *Heterocycles* **2005**, *66*, 549.

 **(5R,8aS)-5-hexylhexahydroindolizin-3(2H)-one (320ak)**.  $R_f$ : 0.30 (60% EtOAc/hexanes);  $[\alpha]_D^{20} = -42.7$  (c=1.39, CHCl<sub>3</sub>), litt : -42.2 (c=1.0, CHCl<sub>3</sub>); **<sup>1</sup>H NMR** (CHCl<sub>3</sub>, 400 MHz)  $\delta$  4.15 (q,  $J = 7.2$  Hz, 1H), 3.56-3.49 (m, 1H), 2.34-2.30 (m, 2H), 2.18-2.10 (m, 1H), 1.84-1.78 (m, 1H), 1.61-1.05 (m, 15H), 0.83 (t,  $J = 6.4$  Hz, 3H); **HRMS** (ESI, Pos) calcd for C<sub>14</sub>H<sub>26</sub>NO  $[M+H]^+$ : 224.2014  $m/z$ , found 224.2011  $m/z$ .

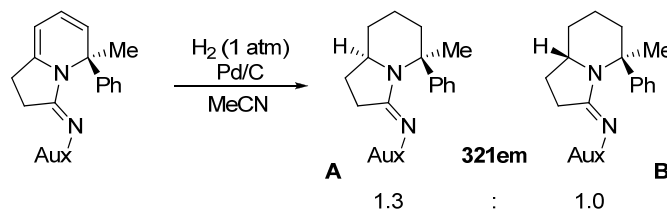
NMR +  $[\alpha]_D^{20}$ : Alegret, C.; Riera, A. *J. Org. Chem.* **2008**, *73*, 8661.

## Quaternary Centre Formation: Equation 1



To a solution of amide **315e** (264 mg, 1.00 mmol) and 2-chloropyridine (0.141 mL, 1.50 mmol) in DCM (20.0 mL) at -78 °C was added Tf<sub>2</sub>O (0.191 mL, 1.10 mmol) and the reaction mixture was stirred for 5 minutes. The solution was warmed to -20 °C and stirred for 1 h. PhMgBr (3 M / Et<sub>2</sub>O, 0.83 mL, 2.50 mmol) was then added and the reaction mixture was stirred at -20 °C for 1 h. The reaction was quenched by the addition of saturated aqueous NH<sub>4</sub>Cl and the mixture was extracted with EtOAc. The organic layer was washed with saturated aqueous NaHCO<sub>3</sub>, dried with Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, filtered and concentrated

under reduced pressure. Flash chromatography of the orange oily residues with hexane using pre-treated silica gel with triethylamine afforded the unsaturated indolizidine as a yellow oil (>95:5 dr and rr; see spectrum).



**(2S)-1-Methoxy-3-methyl-N-[(3E,5R)-5-methyl-5-phenyl-1,5-dihydroindolizin-3(2H)-ylidene]butan-2-amine A and (2S)-1-Methoxy-3-methyl-N-[(3E,5S)-5-methyl-5-phenyl-1,5-dihydroindolizin-3(2H)-ylidene]butan-2-amine B (321em).** To a solution of previous indolizidine in acetone (5.0 mL) at room temperature was added Pd/C (106.2 mg, 10 % Pd/C with 50 % moisture, 0.05 mmol). The reaction mixture was purged with hydrogen and stirred at room temperature under a hydrogen atmosphere for 24 h. The flask was then purged with argon and aqueous NaOH 2N (5 mL) was added to the reaction mixture. The heterogeneous solution was vigorously stirred for 30 minutes and was then filtered through celite (washing with DCM) and concentrated under reduced pressure. Flash chromatography of the orange oily residue with MeOH/EtOAc/NH<sub>4</sub>OH (5/95/1) afforded 237 mg of a mixture (1.3 : 1 for **A** : **B** ratio) of diastereoisomer **321em** (73% over 2 steps) as a pale yellow oil. The diastereoisomeric ratio was determined according to the trifluoroacetic acid-derived salt (see spectrum).

**R<sub>f</sub>**: 0.25 and 0.15 (5% MeOH/EtOAc + 1% NH<sub>4</sub>OH); [ $\alpha$ ]<sub>D</sub><sup>20</sup> = -72.4 (c=1.40, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>); **<sup>1</sup>H NMR** (CHCl<sub>3</sub>, 400 MHz)  $\delta$  7.39 (d,  $J$  = 7.6 Hz, 2H, Ph), 7.35-7.28 (m, 4H, Ph), 7.25-7.17 (m, 3H, Ph), 7.1 (t,  $J$  = 7.2 Hz, 1H, Ph), 3.44 (dd,  $J$  = 8.4, 4.0 Hz, 1H-B), 3.36-3.27 (m, 4H-B), 3.22-3.14 (m, 4H-A, 1H-B), 3.13-3.08 (m, 1H-B), 2.93-2.84 (m, 2H-A), 2.64 (dd,  $J$  = 16.4, 9.6 Hz, 1H-B), 2.51-2.37 (m, 2H-A, 1H-B), 2.33-2.25 (m, 1H-B), 2.12-1.93 (m, 3H-A, 4H-B), 1.84-1.17 (m, 10H-A, 7H-B), 0.88 (d,  $J$  = 6.8 Hz, 3H-B), 0.85 (d,  $J$  = 6.8 Hz, 3H-B), 0.70 (d,  $J$  = 7.2 Hz, 3H-A), 0.55 (d,  $J$  = 6.8 Hz, 3H-A); **<sup>13</sup>C NMR** (CHCl<sub>3</sub>, 100 MHz)  $\delta$  162.8, 158.6, 150.3, 144.8, 127.5, 126.8, 126.6, 125.1, 124.7, 124.0, 75.7, 64.8, 63.4, 61.1, 58.8, 58.3, 57.8, 56.2, 55.4, 43.4, 40.6, 33.2, 32.4, 32.3, 30.9, 27.9, 27.9, 25.3,

24.4, 21.1, 20.2, 20.1, 19.9, 17.4, 16.0, 14.4; **FTIR** ( $\text{cm}^{-1}$ ) (neat) 3058, 3023, 2929, 2867, 1660, 1601, 1493; **HRMS** (ESI, Pos) calcd for  $\text{C}_{21}\text{H}_{33}\text{N}_2\text{O}$   $[\text{M}+\text{H}]^+$ : 329.2587  $m/z$ , found 329.2589  $m/z$ .

**TFA Salt:** Mixture of 1.3:1 of two diastereoisomer;  **$^1\text{H}$  NMR** ( $\text{CHCl}_3$ , 400 MHz)  $\delta$  7.55-7.31 (m, 10H, Ph), 5.34 (d,  $J = 10.4$  Hz, NH-B), 5.20 (d,  $J = 10.0$  Hz, NH-A), 4.58-4.45 (m, 1H-B), 4.04-3.94 (m, 1H-A), 3.24-2.85 (m, 6H-A, 7H-B), 2.78-2.65 (m, 1H-A, 1H-B), 2.58 (t,  $J = 8.0$  Hz, 1H-A), 2.55-2.45 (m, 1H-B), 2.44-2.35 (m, 1H-A), 2.30-2.17 (m, 1H-A, 1H-B), 1.98-1.63 (m, 8H-A, 10H-B), 1.60-1.47 (m, 2H-A), 0.81 (d,  $J = 6.8$  Hz, 3H-B), 0.74 (d,  $J = 7.2$  Hz, 3H-B), 0.72 (d,  $J = 6.4$  Hz, 3H-A), 0.58 (d,  $J = 6.8$  Hz, 3H-A).



## BIBLIOGRAPHIE

- 
- <sup>1</sup> *A Short Story of Nearly Everything*; Bryson, B., Ed.; Black Swan: London, United Kingdom, 2004, 687 pages.
- <sup>2</sup> *The Scientists: A History of Science Told Through the Lives of Its Greatest Inventors.*; Gribbin, J., Ed.; Random House: New York, United States, 2004, 647 pages.
- <sup>3</sup> *Discours de la méthode*; Descartes, R.; Ed.; GF-Flammarion: Paris, France, 1992, 261 pages.
- <sup>4</sup> *The Nature of the Chemical Bond and the Structure of Molecules and Crystals: An Introduction to Modern Structural Chemistry*; Pauling, L., Ed.; Cornell University Press: Ithaca, United States, 1960, 640 pages.
- <sup>5</sup> *Molecular Quantum Mechanics*; Atkins, P. W.; Friedman, R. S., Ed.; Oxford University Press Inc.: New York, United States, 1997, 545 pages.
- <sup>6</sup> Hoffmann, R.; Shaik, S.; Hiberty, P. C. *Acc. Chem. Res.* **2003**, *36*, 750.
- <sup>7</sup> Woodward, R. B.; Hoffmann, R. *The Conservation of Orbital Symmetry*; Verlag Chemie Academic Press; Weinheim, Allemagne, 1971, 178 pages.
- <sup>8</sup> *Organic Chemistry*; Clayden, J.; Greeves, N.; Warren, S.; Wothers, P. Ed.; Oxford University Press, New York, United States, 2001, 1540 pages.
- <sup>9</sup> (a) *Organic Synthesis: Theory and Applications* Wender, P. A.; Miller, B. L., Ed.; JAI Press (Hudlicky, T.), Greenwich, United States, 1993, Vol. 2, 27. (b) Wender, P. A., Verma, V. A., Paxton, T. J., Pillow, T. H. *Acc. Chem. Res.* **2008**, *41*, 40.
- <sup>10</sup> (a) Trost, B. M. *Science* **1991**, *254*, 1471-1477. (b) Trost, B. M. *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1995**, *34*, 259. c) Trost, B. M. *Acc. Chem. Res.* **2002**, *35*, 695.
- <sup>11</sup> (a) *Green Chemistry: Theory and Practice*; Anastas, P.; Warner, J., Ed.; Oxford University Press, New York, United States, 1998, 156 pages. (b) Li, C.-J.; Trost, B. M. *Proc. Natl. Acad. Sci.* **2008**, *105*, 13197.
- <sup>12</sup> *Classics in Total Synthesis*; Nicolaou, K. C.; Sorensen, E. J., Ed.; VCH Publishers: Weinheim, Germany, 1996, 798 pages.
- <sup>13</sup> Kaufman, T. S.; Ruveda, E. A. *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **2005**, *44*, 854.
- <sup>14</sup> a) Woodward, R. B.; Brehm, W. J.; Nelson, A. *J. Am. Chem. Soc.* **1947**, *69*, 2250. b) Woodward, R. B.; Brehm, W. J. *J. Am. Chem. Soc.* **1948**, *70*, 2107.
- <sup>15</sup> Woodward, R. B.; Cava, M. P.; Ollis, W. D.; Hunger, A.; Daeniker, H. U.; Schenker, K. *J. Am. Chem. Soc.* **1954**, *76*, 4749.

- 
- <sup>16</sup> Dickinson, R. G.; Raymond, A. L. *J. Am. Chem. Soc.* **1923**, *45*, 22.
- <sup>17</sup> Wang, J. *et al.* *Nature* **2006**, *441*, 358.
- <sup>18</sup> Wilson, R. M.; Danishefsky, S. J. *J. Org. Chem.* **2006**, *71*, 8329.
- <sup>19</sup> Newman, D. J.; Cragg, G. M.; Snader, K. M. *J. Nat. Prod.* **2003**, *66*, 1022.
- <sup>20</sup> Steffan, B. *Tetrahedron* **1991**, *47*, 8729.
- <sup>21</sup> Wright, A. D.; Goclik, E.; Konig, G. M.; Kaminsky, R. *J. Med. Chem.* **2002**, *45*, 3067.
- <sup>22</sup> Davis, R. A.; Carroll, A. R.; Quinn, R. J. *J. Nat. Prod.* **2002**, *65*, 454.
- <sup>23</sup> Tsuneki, H.; You, Y.; Toyooka, N.; Sasaoka, T.; Nemoto, H.; Dani, J. A.; Kimura, I. *Biol. Pharm. Bull.* **2005**, *28*, 611.
- <sup>24</sup> Lépadine B: (a) Toyooka, N.; Okumura, M.; Takahata, H.; Nemoto, H. *Tetrahedron* **1999**, *55*, 10673. (b) Toyooka, N.; Okumura, M.; Takahata, H. *J. Org. Chem.* **1999**, *64*, 2182.
- <sup>25</sup> Lépadine A-C: (a) Ozawa, T.; Aoyagi, S.; Kibayashi, C. *Org. Lett.* **2000**, *2*, 2955. (b) Ozawa, T.; Aoyagi, S.; Kibayashi, C. *J. Org. Chem.* **2001**, *66*, 3338.
- <sup>26</sup> Lépadines A-E et H: (a) Pu, X.; Ma, D. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2004**, *116*, 4318. (b) Pu, X.; Ma, D. *J. Org. Chem.* **2006**, *71*, 6562;
- <sup>27</sup> Pour une synthèse formelle de la lépadine B racémique, voir: Kalai, C.; Tate, E.; Zard, S. *C. Chem. Commun.* **2002**, 1430.
- <sup>28</sup> Lépadine F et G: Niethe, A.; Fischer, D.; Blechert, S. *J. Org. Chem.* **2008**, *73*, 3088.
- <sup>29</sup> Lépadine F: Li, G.; Hsung, R. P.; Slafer, B. W.; Sagamanova, I. K. *Org. Lett.* **2008**, *10*, 4991.
- <sup>30</sup> Toyooka, N.; Yoshida, Y.; Momose, T. *Tet. Lett.* **1995**, *36*, 3715.
- <sup>31</sup> (a) Cason, J. *Org. Synth.* **1945**, *25*, 19. (b) King, J. A.; McMillan, F. H. *J. Am. Chem. Soc.* **1950**, *72*, 1236. (c) Bonjoch, J.; Serret, I.; Bosch, J. *Tetrahedron* **1984**, *40*, 2505.
- <sup>32</sup> (a) Corcoran, R. C. *Tetrahedron Lett.* **1990**, *31*, 2101. (b) Thiam, M.; Slassi, A.; Chastrette, F.; Amouroux, R. *Synth. Commun.* **1992**, *22*, 83.
- <sup>33</sup> Rotella, D. P. *Tetrahedron Lett.* **1995**, *36*, 5453.
- <sup>34</sup> Lipshutz, B. H.; Ellsworth, E. L. *J. Am. Chem. Soc.* **1990**, *112*, 7440.
- <sup>35</sup> Hareau, G. P. J.; Koiwa, M.; Hanazawa, T.; Sato, F. *Tet. Lett.* **1999**, *40*, 7493.
- <sup>36</sup> Toyooka, N.; Okumura, M.; Nemoto, H. *J. Org. Chem.* **2002**, *67*, 6078.
- <sup>37</sup> El-Batta, A.; Hage, R. T.; Plotkin, S.; Bergdahl, M. *Org. Lett.* **2004**, *6*, 107.
- <sup>38</sup> Sales, M.; Charette, A. B. *Org. Lett.* **2005**, *7*, 5773.

- <sup>39</sup> Pour des revues sur la métathèse d'alcènes, voir: (a) Nicolaou, K. C.; Bulger, P. G.; Sarlah, D. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2005**, *44*, 4490. (b) Deiters, A.; Martin, S. F. *Chem. Rev.* **2004**, *104*, 2199. (c) Grubbs, R. H. *Tetrahedron* **2004**, *60*, 7117. (d) Connon, S. J.; Blechert, S. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2003**, *42*, 1900. (e) Trnka, T. M.; Grubbs, R. H. *Acc. Chem Res.* **2001**, *34*, 18. (f) Furstner, A. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2000**, *39*, 3012.
- <sup>40</sup> Tsuji, J. *Synthesis* **1984**, 369.
- <sup>41</sup> Charette, A. B.; Grenon, M.; Lemire, A.; Pourashraf, M.; Martel, J. *J. Am. Chem. Soc.* **2001**, *123*, 11829.
- <sup>42</sup> (a) Charette, A. B.; Chua, P. *Tet. Lett.* **1997**, *38*, 8499. (b) Charette, A. B.; Chua, P. *Synlett* **1998**, *2*, 163. (c) Charette, A. B.; Chua, P. *J. Org. Chem.* **1998**, *63*, 908. (d) DeRoy, P. L.; Charette, A. B. *Org. Lett.* **2003**, *5*, 4163. (e) Charette, A. B.; Chua, P. *Tet. Lett.* **1998**, *39*, 245. (f) Charette, A. B.; Grenon, M. *J. Org. Chem.* **2003**, *68*, 5792. (g) Charette, A. B.; Grenon, M. *Tet. Lett.* **2000**, *41*, 1677.
- <sup>43</sup> (a) Sidani, A.; Marchand-Brynaert, J.; Ghosez, L. *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1974**, *13*, 267. (b) Schmit, C.; Falmagne, J. B.; Escudero, J.; Vanlierde, H.; Ghosez, L. *Org. Synth.* **1990**, *69*, 199.
- <sup>44</sup> Charette, A. B.; Grenon, M. *Can. J. Chem.* **2001**, *79*, 1694.
- <sup>45</sup> *Organic Structural Spectroscopy*; Lambert, J. B., Shurvell, H. F., Lightner, D. A., Cooks, R. G., Eds.; Prentice-Hall: Upper Saddle River, NJ, 1998, p 201-250.
- <sup>46</sup> Cook, D. *Can. J. Chem.* **1962**, *40*, 2362.
- <sup>47</sup> Ho, T. L. *Chem. Rev.* **1975**, *75*, 1.
- <sup>48</sup> Lemire, A.; Beaudoin, D.; Grenon, M.; Charette, A. B. *J. Org. Chem.* **2005**, *70*, 2368.
- <sup>49</sup> Mori, M.; Wakamatsu, H.; Tonogaki, K.; Fujita, R.; Kitamura, T.; Sato, Y. *J. Org. Chem.* **2005**, *70*, 1066.
- <sup>50</sup> (a) Galan, B. R.; Gembicky, M.; Dominiak, P. M.; Keister, J. B.; Diver, S. T. *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, *127*, 15702. (b) Galan, B. R.; Kalbarczyk, K. P.; Szczepankiewicz, S.; Keister, J. B.; Diver, S. T. *Org. Lett.* **2007**, *9*, 1203.
- <sup>51</sup> Smith, III, A. B.; Cho, Y. S.; Friestad, G. K. *Tetrahedron Lett.* **1998**, *39*, 8765.
- <sup>52</sup> Balija, A. M.; Stowers, K. J.; Schultz, M. J.; Sigman, M. S. *Org. Lett.* **2006**, *8*, 1121.
- <sup>53</sup> Rodeheaver, G. T.; Hunt, D. F. *Chem. Commun.* **1971**, *35*, 818.
- <sup>54</sup> Pour des exemples récents, voir: (a) Yamaguchi, H.; Konegawa, T.; Tanabe, M.; Nakamura, T.; Matsumoto, T.; Suzuki, K. *Tetrahedron Lett.* **2000**, *41*, 8389. (b) Nicolaou, K. C.; Xu, J. Y.; Pfefferkorn, J.; Ohshima, T.; Vourloumis, D.; Hosokawa, S. *J. Am. Chem.*

- Soc.* **1998**, *120*, 8661. (c) Nicolaou, K. C.; Yang, Z.; Shi, G.; Gunzner, J. L.; Agrios, K. A.; Gartner, P. *Nature* **1998**, *392*, 264. (d) Berry, M. B.; Craig, D.; Jones, P. S.; Rowlands, G. *J. Chem. Commun.* **1997**, 2141.
- <sup>55</sup> Rogers, H. R.; McDermott, J. X.; Whitesides, G. M. *J. Org. Chem.* **1975**, *40*, 3577.
- <sup>56</sup> Brown, H. C.; Geoghegan, Jr., P. J.; Lynch, G. J.; Turek, J. T. *J. Org. Chem.* **1972**, *37*, 1941.
- <sup>57</sup> Bordwell, F. G.; Douglass, M. L. *J. Am. Chem. Soc.* **1966**, *88*, 993.
- <sup>58</sup> Bravo, A.; Bjorsvik, H.; Fontana, F.; Minisci, F.; Serri A. *J. Org. Chem.* **1996**, *61*, 9409.
- <sup>59</sup> Cook, G. R.; Beholz, L. G.; Stille, J. R. *J. Org. Chem.* **1994**, *59*, 3575.
- <sup>60</sup> Ma, D.; Ma, N. *Tetrahedron Lett.* **2003**, *44*, 3963.
- <sup>61</sup> Cooper, M. S.; Heaney, H.; Newbold, A. J.; Sanderson, W. R. *Synlett* **1990**, 533.
- <sup>62</sup> (a) Nicolaou, K. C.; Zhong, Y.-L.; Baran, P. S. *J. Am. Chem. Soc.* **2000**, *122*, 7596. (b) Nicolaou, K. C.; Montagnon, T.; Baran, P. S.; Zhong, Y.-L. *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, *124*, 2245.
- <sup>63</sup> Frigerio, M.; Santagostino, M.; Sputore, S. *J. Org. Chem.* **1999**, *64*, 4537.
- <sup>64</sup> Wharton, P. S.; Bohlen, D. H. *J. Org. Chem.* **1961**, *26*, 3615.
- <sup>65</sup> (a) Majewski, M.; Lazny, R.; Ulaczyk, A. *Can. J. Chem.* **1997**, *75*, 754. (b) Pattenden, G.; Gonzalez, M. A.; McCulloch, S.; Walter, A.; Woodhead, S. J. *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A* **2004**, *101*, 12024. (c) Liu, J.; Hsung, R. P.; Peters, S. D. *Org. Lett.* **2004**, *6*, 3989. (d) Burke, S. D.; Murtiashaw, C. W.; Saunders, J. O.; Dike, M. S. *J. Am. Chem. Soc.* **1982**, *104*, 872. (e) Kim, G.; Chu-Moyer, M. Y.; Danishefsky, S. J.; Shulte, G. K. *J. Am. Chem. Soc.* **1993**, *115*, 30. (f) Takagi, R.; Tojo, K.; Iwata, M.; Ohkata, K. *Org. Biomol. Chem.* **2005**, *3*, 2031. (g) Stoltz, B. M.; Kano, T.; Corey, E. J. *J. Am. Chem. Soc.* **2000**, *122*, 9044.
- <sup>66</sup> *March's Advanced Organic Chemistry Reactions, Mechanisms and Structure*; Smith, M. B.; March, J., Ed.; John Wiley and Sons, Inc.: New York, United States, 2001, 1547.
- <sup>67</sup> Naruse, M.; Aoyagi, S.; Kibayashi, C. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1* **1996**, 1113.
- <sup>68</sup> Werner, K. M.; de los Santos, J. M.; Weinreb, S. M.; Shang, M. *J. Org. Chem.* **1999**, *64*, 686.
- <sup>69</sup> Leonard, N. J.; Barthel, E. *J. Am. Chem. Soc.* **1949**, *71*, 3098.
- <sup>70</sup> Pasto, D. J.; Taylor, R. T. *Org. React.* **1991**, *40*, 91.
- <sup>71</sup> Kim, D.; Shim, P. J.; Lee, J.; Park, C. W.; Hong, S. W.; Kim, S. *J. Org. Chem.* **2000**, *65*, 4864.
- <sup>72</sup> McIntosh, J. M. *Can. J. Chem.* **1979**, *57*, 2114.

- <sup>73</sup> *Comprehensive Organic Transformations: A Guide to Functional Group Preparations*, Larock, R. C., Ed.; John Wiley and Sons, Inc.: New York, United States, 1999, 2583.
- <sup>74</sup> Kim, S.; Oh, C. H.; Ko, J. S.; Ahn, K. H.; Kim, Y. J. *J. Org. Chem.* **1985**, *50*, 1927.
- <sup>75</sup> Barbe, G.; Charette, A. B. *J. Am. Chem. Soc.* **2008**, *130*, 13873.
- <sup>76</sup> Huisgen, R. *Pure Appl. Chem.* **1981**, *53*, 171.
- <sup>77</sup> Pour d'autres calculs et des valeurs expérimentales, voir: (a) Senosiain, J. P.; Han, J. H.; Musgrave, C. B.; Golden, D. M. *Faraday Discuss.* **2001**, *119*, 173. (b) Rogers, D. W.; McLafferty, F. J.; Channamallu, K. *Structural Chemistry* **1992**, *3*, 291.
- <sup>78</sup> (a) *Frontier Orbitals and Organic Chemical Reactions*; Fleming, I., Ed.; Wiley, New York, 1976, 249 pages. (b) Fukui, K. *Acc. Chem. Res.* **1971**, *4*, 57.
- <sup>79</sup> Grob, C. A. *Angew. Chem., Int. Ed.* **1969**, *8*, 535.
- <sup>80</sup> Marshall, J. A.; Babler, J. H. *J. Org. Chem.* **1969**, *34*, 4186.
- <sup>81</sup> Minnaard, A. J.; Wijnberg, J. B. P. A.; de Groot, A. *Tetrahedron* **1999**, *55*, 2115.
- <sup>82</sup> Wharton, P. S. *J. Org. Chem.* **1961**, *26*, 4781.
- <sup>83</sup> Marshall, J. A.; Bundy, G. L. *J. Am. Chem. Soc.* **1966**, *88*, 4291.
- <sup>84</sup> Brown, J. M.; Cresp, T. M.; Mander, L. N. *J. Org. Chem.* **1977**, *42*, 3984.
- <sup>85</sup> Alder, R. W.; Harvey, J. N.; Oakley, M. T. *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, *124*, 4960.
- <sup>86</sup> (a) Zimmerman, H. E.; Weinhold, F. *J. Am. Chem. Soc.* **1994**, *116*, 1579. (b) Deslongchamps, P. *Stereoelectronic Effects in Organic Chemistry*; Pergamon: Oxford, 1983. (c) Hoffmann, R. *Acc. Chem. Res.* **1971**, *4*, 1.
- <sup>87</sup> Marshall, J. A.; Babler, J. H. *J. Org. Chem.* **1969**, *34*, 4186.
- <sup>88</sup> Thiel, J.; Fiedorow, P. *J. Mol. Struct.* **1998**, *440*, 203.
- <sup>89</sup> Thiel, J.; Katrusiak, A. *Tetrahedron: Asymmetry* **2002**, *13*, 47.
- <sup>90</sup> Braje, W.; Frackenpohl, J.; Langer, P.; Hoffmann, H. M. R. *Tetrahedron* **1998**, *54*, 3495.
- <sup>91</sup> Prelog, V.; Hafliger, O. *Helv. Chim. Acta* **1950**, *33*, 2021; Prelog, V.; Zalam, E. *Helv. Chim. Acta* **1944**, *27*, 535.
- <sup>92</sup> Hoffmann, H. M. R.; Frackenpohl, J. *Eur. J. Org. Chem.* **2004**, 4293.
- <sup>93</sup> Braje, W. M.; Wartchow, R.; Hoffmann, H. M. R. *Angew. Chem., Int. Ed.* **1999**, *38*, 2539.
- <sup>94</sup> Rper, S.; Frackenpohl, J.; Schrake, O.; Wartchow, R.; Hoffmann, H. M. R. *Org. Lett.* **2000**, *2*, 1661.
- <sup>95</sup> (a) Cope, A. C.; Ciganek, E. *Org. Synth.* **1963**, *IV*, 339. (b) Moffett, R. B. *Org. Synth.* **1963**, *IV*, 354.

- <sup>96</sup> (a) Brown, H. C.; McFarlin, R. F. *J. Am. Chem. Soc.* **1958**, *80*, 5372. (b) Brown, H. C.; Tsukamoto, A. *J. Am. Chem. Soc.* **1964**, *86*, 1089.
- <sup>97</sup> (a) Brown, H. C.; Yoon, N. M. *J. Am. Chem. Soc.* **1966**, *88*, 1464. (b) Martin, S. F.; Rueger, H.; Williamson, S. A.; Grzejszczak, S. *J. Am. Chem. Soc.* **1987**, *109*, 6124.
- <sup>98</sup> (a) Winterfeldt, E. *Synthesis* **1975**, 617. (b) Yoon, N. M.; Gyoung, Y. S. *J. Org. Chem.* **1985**, *50*, 2443.
- <sup>99</sup> Narasimhan, S.; Balakumar, R. *Aldrichimica Acta* **1998**, *31*, 19.
- <sup>100</sup> (a) Brown, H. C.; Heim, P.; Yoon, N. M. *J. Am. Chem. Soc.* **1970**, *92*, 1637. (b) Brown, H. C.; Heim, P. *J. Org. Chem.* **1973**, *38*, 912.
- <sup>101</sup> Godjoian, G.; Singaram, B. *Tetrahedron Lett.* **1997**, *38*, 1717.
- <sup>102</sup> Brown, H. C.; Narasimhan, S.; Choi, Y. M. *Synthesis* **1981**, 996.
- <sup>103</sup> (a) Ohta, T.; Kamiya, M.; Nobutomo, M.; Kusui, K.; Furukawa, I. *Bull. Chem. Soc. Jpn* **2005**, *78*, 1856. (b) Kuwano, R.; Takahashi, M.; Ito, Y. *Tetrahedron Lett.* **1998**, *39*, 1017. (c) Motoyama, Y.; Mitsui, K.; Ishida, T.; Nagashima, H. *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, *127*, 13150. (d) Hanada, S.; Ishida, T.; Motoyama, Y.; Nagashima, H. *J. Org. Chem.* **2005**, *72*, 7551. (e) Igarashi, M.; Fuchikami, T. *Tetrahedron Lett.* **2001**, *42*, 1945. (f) Hanada, S.; Motoyama, Y.; Nagashima, H. *Tetrahedron Lett.* **2006**, *47*, 6173. (g) Fernandes, A. C.; Romao, C. C. *J. Mol. Catal. A* **2007**, *272*, 60. (h) Selvakumar, K.; Rangareddy, K.; Harrod, J. F. *Can. J. Chem.* **2004**, *82*, 1244. (i) Sakai, N.; Fujii, K.; Konakahara, T. *Tetrahedron Lett.* **2008**, *49*, 6873.
- <sup>104</sup> Borch, R. F. *Tetrahedron Lett.* **1968**, *9*, 61.
- <sup>105</sup> Kuehne, M. E.; Shannon, P. J. *J. Org. Chem.* **1977**, *42*, 2082.
- <sup>106</sup> Barbe, G.; Charette, A. B. *J. Am. Chem. Soc.* **2008**, *130*, 18.
- <sup>107</sup> Hantzsch, A. *Justus Liebigs Ann. Chem.* **1882**, *215*, 1.
- <sup>108</sup> (a) Lavilla, R. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1* **2002**, 1141. (b) Stout, D. M. *Chem. Rev.* **1982**, *82*, 223-243. (c) Eisner, U.; Kuthan, J. *Chem. Rev.* **1972**, *72*, 1.
- <sup>109</sup> (a) Yang, J. W.; Hechavarría Fonseca, M. T.; Vignola, N.; List, B. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2005**, *44*, 108. (b) Ouellet, S. G.; Tuttle, J. B.; MacMillan, D. W. C. *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, *127*, 32. (c) Mayer, S.; List, B. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2006**, *45*, 4193. (d) Tuttle, J. B.; Ouellet, S. G.; MacMillan, D. W. C. *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, *128*, 12662. (e) Martin, N. J. A.; List, B. *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, *128*, 13368. (f) Rueping, M.; Sugiono, E.; Azap, C.; Theissmann, T.; Bolte, M. *Org. Lett.* **2005**, *7*, 3781. (g) Hoffmann, S.; Seayad, A. M.; List, B. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2005**, *44*, 7424. (h) Storer, R. I.; Carrera, D. E.; Ni, Y.;

- MacMillan, D. W. C. *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, *128*, 84. (i) Hoffmann, S.; Nicoletti, N.; List, B. *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, *128*, 13074. (j) Rueping, M.; Antonchick, A. P.; Theissmann, T. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2006**, *45*, 3683. (k) Rueping, M.; Antonchick, A. P.; Theissmann, T. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2006**, *45*, 6751.
- <sup>110</sup> Zolfigol, M. A.; Safaiee, M. *Synlett* **2004**, *5*, 827.
- <sup>111</sup> Booker, E.; Eisner, U. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. I* **1975**, 929.
- <sup>112</sup> (a) van Bergen, T. J.; Mulder, T.; Kellogg, R. M. *J. Am. Chem. Soc.* **1976**, *98*, 1960. (b) van Bergen, T. J.; Kellogg, R. M. *J. Am. Chem. Soc.* **1976**, *98*, 1962. (c) van Bergen, T. J.; Hedstrand, D. M.; Kruizinga, W. H.; Kellogg, R. M. *J. Org. Chem.* **1979**, *44*, 4953.
- <sup>113</sup> Pour quelques exemples, voir: a) Bergstrom, F. W.; McAllister, S. H. *J. Am. Chem. Soc.* **1930**, *52*, 2845. b) Bergstrom, F. W. *Chem. Rev.* **1944**, *35*, 77. c) Gregg Jr., E. C.; Craig, D. *J. Am. Chem. Soc.* **1948**, *70*, 3138. d) Goetz-Luthy, N. *J. Am. Chem. Soc.* **1949**, *71*, 2254. e) Benkeser, R. A.; Holton, D. S. *J. Am. Chem. Soc.* **1951**, *73*, 5861.
- <sup>114</sup> Klopman, G. *J. Am. Chem. Soc.* **1968**, *90*, 223.
- <sup>115</sup> (a) Salem, G. *J. Am. Chem. Soc.* **1968**, *90*, 543. (b) Salem, G. *J. Am. Chem. Soc.* **1968**, *90*, 553.
- <sup>116</sup> (a) Lavilla, R. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. I* **2002**, 1141-1156. (b) Stout, D. M. *Chem. Rev.* **1982**, *82*, 223-243. (c) Eisner, U.; Kuthan, J. *Chem. Rev.* **1972**, *72*, 1-42.
- <sup>117</sup> Vorbruggen, H.; Mass, M. *Heterocycles* **1988**, *27*, 2659.
- <sup>118</sup> Agawa, T.; Miller, S. I. *J. Am. Chem. Soc.* **1961**, *83*, 449.
- <sup>119</sup> Davis, R. B.; Scheiber, D. H. *J. Am. Chem. Soc.* **1956**, *78*, 1675.
- <sup>120</sup> Fu, G. C. *Acc. Chem. Res.* **2000**, *33*, 412.
- <sup>121</sup> McEwen, W. E.; Cobb, R. L. *Chem. Rev.* **1955**, *55*, 511.
- <sup>122</sup> Fraenkel, G.; Cooper, J. W.; Fink, C. M. *Angew. Chem., Int. Ed.* **1970**, *9*, 523.
- <sup>123</sup> Piers, E.; Soucy, M. *Can. J. Chem.* **1974**, *52*, 3563.
- <sup>124</sup> Maruyama, K.; Yamamoto, Y. *J. Am. Chem. Soc.* **1977**, *99*, 8068.
- <sup>125</sup> (a) Akiba, K.; Iseki, Y.; Wada, M. *Tetrahedron Lett.* **1982**, *23*, 429. (b) Akiba, K.; Iseki, Y.; Wada, M. *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **1984**, *57*, 1994.
- <sup>126</sup> Comins, D. L.; Abdullah, A. H. *J. Org. Chem.* **1982**, *47*, 4315.
- <sup>127</sup> Lyle, R. E.; Comins, D. L. *J. Org. Chem.* **1976**, *41*, 3250.
- <sup>128</sup> Lyle, R. E.; Marshall, J. L.; Comins, D. L. *Tetrahedron Lett.* **1977**, *18*, 1015.
- <sup>129</sup> (a) Yamaguchi, R.; Nakazono, Y.; Kawanisi, M. *Tetrahedron Lett.* **1983**, *24*, 1801. (b) Yamaguchi, R.; Nakazono, Y.; Kawanisi, M. *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **1987**, *60*, 215.

- 
- <sup>130</sup> Comins, D. L.; Mantlo, N. B. *J. Org. Chem.* **1985**, *50*, 4410.
- <sup>131</sup> Comins, D. L.; Myoung, Y. C. *J. Org. Chem.* **1990**, *55*, 292.
- <sup>132</sup> Comins, D. L.; Brown, J. D. *Tetrahedron Lett.* **1986**, *27*, 4549.
- <sup>133</sup> Pour l'utilisation des 4-méthoxy-1,2-dihydropyridines en synthèse, voir: Comins, D. L.; LaMunyon, D. H. *Tetrahedron Lett.* **1989**, *30*, 5053.
- <sup>134</sup> Comins, D. L.; Goehring, R. R.; Joseph, S. P.; O'Connor, S. *J. Org. Chem.* **1990**, *55*, 2574.
- <sup>135</sup> Comins, D. L.; Hong, H.; Salvador, J. M. *J. Org. Chem.* **1991**, *56*, 7197.
- <sup>136</sup> Comins, D. L.; Killpack, M. O. *J. Am. Chem. Soc.* **1992**, *114*, 10972.
- <sup>137</sup> Streith, J.; Boiron, A.; Sifferlen, T.; Strehler, C.; Tschamber, T. *Tetrahedron Lett.* **1994**, *35*, 3927.
- <sup>138</sup> Streith, J.; Boiron, A.; Paillaud, J. L.; Rodriguez-Perez, E. M.; Strehler, C.; Tschamber, T.; Zehnder, M. *Helv. Chim. Acta* **1995**, *78*, 61.
- <sup>139</sup> Wanner, K. T.; Kartner, A. *Heterocycles* **1987**, *26*, 921.
- <sup>140</sup> (a) Hoesl, C. E.; Pabel, J.; Polborn, K.; Wanner, K. T. *Heterocycles* **2002**, *58*, 383. (b) Hoesl, C. E.; Maurus, M.; Pabel, J.; Polborn, K.; Wanner, K. T. *Tetrahedron* **2002**, *58*, 6757. (c) Hoesl, C. E.; Hofner, G.; Wanner, K. T. *Tetrahedron* **2004**, *60*, 307.
- <sup>141</sup> Lemire, A.; Grenon, M.; Pourashraf, M.; Charette, A. B. *Org. Lett.* **2004**, *6*, 3517.
- <sup>142</sup> Michael, J. P. *Nat. Prod. Rep.* **2008**, *25*, 139, et autres revues dans cette série.
- <sup>143</sup> (a) Comins, D. L.; Salvador, J. *Tetrahedron Lett.* **1993**, *34*, 801. (b) Comins, D. L.; Salvador, J. *J. Org. Chem.* **1993**, *58*, 4656.
- <sup>144</sup> Comins, D. L.; Chen, X.; Morgan, L. A. *J. Org. Chem.* **1997**, *62*, 7435.
- <sup>145</sup> Comins, D. L.; LaMunyon, D. H.; Chen, X. *J. Org. Chem.* **1997**, *62*, 8182.
- <sup>146</sup> Comins, D. L.; Zhang, Y. *J. Am. Chem. Soc.* **1996**, *118*, 12248.
- <sup>147</sup> Comins, D. L.; Guerra-Weltzien, L.; Salvador, J. M. *Synlett* **1994**, 972.
- <sup>148</sup> Comins, D. L.; Dehghani, A. *Tetrahedron Lett.* **1992**, *33*, 6299.
- <sup>149</sup> Comins, D. L.; LaMunyon, D. H. *J. Org. Chem.* **1992**, *57*, 5807.