

Direction des bibliothèques

AVIS

Ce document a été numérisé par la Division de la gestion des documents et des archives de l'Université de Montréal.

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

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

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

NOTICE

This document was digitized by the Records Management & Archives Division of Université de Montréal.

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

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

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

Université de Montréal

Études vers la synthèse totale de l'indolizidine 223A

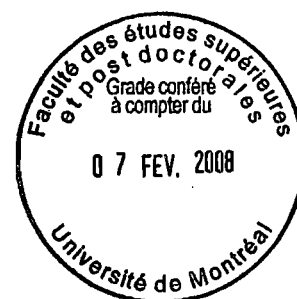
Par
Daniel Beaudoin

Département de Chimie
Faculté des Arts et des Sciences

Mémoire présenté à la Faculté des études supérieures
en vue de l'obtention du grade de *Maître ès sciences*
en chimie

Août 2007

© Daniel Beaudoin, 2007



Université de Montréal
Faculté des études supérieures

Ce mémoire intitulé :

Études vers la synthèse totale de l'indolizidine 223A

présenté par :
Daniel Beaudoin

a été évalué par un jury composé des personnes suivantes :

Prof. Stephen Hanessian, président-rapporteur
Prof. André B. Charette, directeur de recherche
Prof. Yvan Guindon, membre du jury

Résumé

Ce mémoire présente deux approches à la synthèse totale de l'indolizidine 223A, un alcaloïde naturel possédant une activité biologique intéressante. Des stratégies de synthèses remarquablement efficaces ont été élaborées, mettant en valeur les méthodologies récemment développées par notre groupe de recherche.

Dans un premier temps, une approche à la synthèse du motif indolizidine par métathèse d'oléfines d'ouverture / fermeture de cycle en domino sera explorée. Plusieurs dérivés du 2-azabicyclo[2.2.2]oct-5-ène seront synthétisés afin d'évaluer leur potentiel dans la réaction de métathèse. Pour arriver à cette fin, une réaction de Diels-Alder hautement diastéréosélective entre un diène du type *N*-iminoyle-1,2-dihydropyridine sera employée.

Dans un deuxième temps, une approche alternative à la synthèse de l'indolizidine 223A, encore par métathèse d'oléfines d'ouverture / fermeture de cycle en domino, mais cette fois pour conduire à des structures du type azabicyclo[5.4.0]undécènes, sera explorée. Bien que légèrement plus longue que la première approche, cette route semble plus propice à l'élaboration de l'indolizidine 223A pour des raisons qui seront discutées dans le dernier chapitre de ce mémoire. Malgré le potentiel de cette deuxième voie, les différentes approches envisagées, toutes s'appuyant sur une réaction de RORCM, se sont avérées ultimement infructueuses.

Mots-clés : Indolizidine 223A, Métathèse, Diels-Alder, Cycloaddition, Dihydropyridine, Pyridinium.

Abstract

This master thesis presents two approaches towards the total synthesis of indolizidine 223A, a natural alkaloid possessing interesting biological properties. Remarkably efficient strategies were elaborated which illustrates the methodologies recently developed by our research group.

Firstly, an approach to the indolizidine motif by a domino ring-opening / ring-closing metathesis will be explored. Many derivatives of 2-azabicyclo[2.2.2]oct-5-ene will be synthesized in order to evaluate their potential in the metathesis reaction. To reach this goal, a highly diastereoselective Diels-Alder reaction of an *N*-iminoyl-1,2-dihydropyridine as diene will be relied upon.

Secondly, an alternative approach to the synthesis of indolizidine 223A, once again by a domino ring-opening / ring-closing metathesis, however this time leading to azabicyclo[5.4.0]undecenes will be explored. While slightly longer than the first approach, this route seems more likely to succeed in the synthesis of indolizidine 223A for matters that will be discussed in the last chapter on this thesis. Despite the potential of this second route, the different approaches, all based on a RORCM reaction, were ultimately unsuccessful.

Keywords : Indolizidine 223A, Metathesis, Diels-Alder, Cycloaddition, Dihydropyridine, Pyridinium.

Table des matières

Liste des équations	viii
Liste des figures	ix
Liste des schémas	x
Liste des tableaux	xii
Liste des abréviations	xiii
Remerciements	xvi
Chapitre 1 : Introduction : L'indolizidine 223A dans la littérature	1
1.1 Isolement et propriétés de l'indolizidine 223A	1
1.2 Synthèses antérieures de l'indolizidine 223A.....	2
1.2.1 Synthèse totale de Toyooka <i>et al.</i> ^{4a,8}	3
1.2.2 Synthèse totale de Ma et Pu ^{4c}	6
1.2.3 Synthèse totale de Ma <i>et al.</i> ⁹	7
1.2.4 Synthèse totale de Davis et Yang ¹⁰	8
1.3 Approches à la synthèse de l'indolizidine 223A	10
1.3.1 Approche de RajanBabu <i>et al.</i> ²²	10
1.3.2 Approche de Michael <i>et al.</i> ²³	11
1.4 Conclusion.....	13
Chapitre 2 : La réaction de Diels-Alder appliquée à la synthèse stéréosélective de pipéridines polysubstituées	14
2.1 Bref aperçu de la réaction de Diels-Alder	14
2.2 Aspects mécanistiques de la réaction de Diels-Alder.....	15
2.3 La réaction d'aza-Diels-Alder appliquée à la synthèse stéréosélective de pipéridines polysubstituées	18
2.3.1 La réaction d'imino-Diels-Alder	18
2.3.2 La réaction de Diels-Alder de 1-azadiènes	25
2.3.3 La réaction de Diels-Alder de 2-azadiènes	27
2.4 Stratégies indirectes de Diels-Alder appliquées à la synthèse stéréosélective de pipéridines polysubstituées	29
2.4.1 Stratégie de Diels-Alder / clivage réductif.....	29
2.4.2 Stratégie de Diels-Alder / clivage oxydatif.....	32
2.4.3 Stratégie de Diels-Alder / réarrangement d'aza-Cope	34
2.4.4 Stratégie de Diels-Alder / métathèse d'oléfines.....	35
2.5 Conclusion.....	36
Chapitre 3 : Première approche à la synthèse de l'indolizidine 223A	37

3.1 Travaux antérieurs de notre groupe de recherche	37
3.1.1 Synthèse de <i>N</i> -iminoyle-1,2-dihydropyridines 2-substituées	37
3.1.2 Synthèse stéréosélective de pipéridines polysubstituées par la réaction de Diels-Alder des <i>N</i> -iminoyle-1,2-dihydropyridines	40
3.2 Première analyse rétrosynthétique de l'indolizidine 223A	44
3.3 Préparation des 1,2-dihydropyridines	45
3.4 Synthèse des cycloadduits de Diels-Alder	46
3.5 Synthèse des substrats en vue de la réaction de RORCM	50
3.5.1 Clivage de l'auxiliaire chiral	50
3.5.1.1 Clivage d'amidines assisté par un nucléophile intramoléculaire	50
3.5.1.2 Clivage par réduction	52
3.5.2 Élaboration des substrats (<i>endo</i>) de métathèse	54
3.6 Réaction de RORCM en domino	55
3.6.1 Précédents de RORCM avec les bicyclo[2.2.2]octènes	55
3.6.2 Aspects mécanistiques de la réaction de RORCM proposée	56
3.6.3 Résultats de la réaction de RORCM avec les substrats de stéréochimie <i>endo</i>	57
3.7 Deuxième analyse rétrosynthétique de l'indolizidine 223A	59
3.8 Épimérisation des cycloadduits de stéréochimie <i>endo</i>	60
3.8.1 Épimérisation thermodynamique d'esters	60
3.8.2 Épimérisation thermodynamique de carbinols	61
3.8.3 Épimérisation cinétique d'esters	63
3.9 Élaboration des substrats (<i>exo</i>) de métathèse	67
3.10 Résultats de la réaction de RORCM avec les substrats de stéréochimie <i>exo</i>	69
3.11 Conclusion	72
Chapitre 4: Deuxième approche à la synthèse de l'indolizidine 223A	73
4.1 Troisième analyse rétrosynthétique de l'indolizidine 223A	73
4.2 Identification des substrats potentiels pour la réaction de RORCM proposée	74
4.2.1 Évaluation de la structure des azabicyclo[5.4.0]undécènes	74
4.2.2 Étude qualitative de la réactivité des alcènes intracycliques dans la réaction de métathèse croisée avec l'éthylène	75
4.3 Synthèse des substrats de métathèse	76
4.3.1 Éthers allyliques et acrylates	76
4.3.2 Ester allylique	77
4.3.3 RORCM	79
4.4 Réaction de RORCM intramoléculaire	80
4.4.1 Évaluation de la structure des azabicyclo[5.4.0]undécènes	82
4.4.2 Préparation des substrats	82
4.4.3 RORCM	83

4.5 Perspectives futures	84
4.6 Conclusion.....	85
Chapitre 5 : Partie expérimentale	86
5.1 Informations générales	86
5.2 Réactifs et solvants	87

Liste des équations

Équation 1 : Désymétrisation du diester <i>méso</i> 3	3
Équation 2 : Synthèse stéréosélective de tétrahydropyridines par Ghosez <i>et al.</i>	26
Équation 3 : Synthèse stéréosélective de tétrahydropyridines par Tietze <i>et al.</i>	27
Équation 4 : Préparation de la 1,2-dihydropyridine 68c	45
Équation 5 : Synthèse de la 2-propyl-1,2-dihydropyridine 65g	46
Équation 6 : Synthèse du cycloadduit 84BF₃	49
Équation 7 : Déprotection de 83BF₃ et de 84BF₃	49
Équation 8 : Préparation de l'azabicyclo[2.2.2]octène 91	54
Équation 9 : Préparation de l'azabicyclo[2.2.2]octène 92	54
Équation 10 : Préparation des azabicyclo[2.2.2]octènes 93 et 94	55
Équation 11 : Préparation des azabicyclo[2.2.2]octènes 95 et 96	55
Équation 12 : Épimérisation thermodynamique d'azabicyclo[2.2.2]octènes	61
Équation 13 : Addition de nucléophiles à des alcools allyliques par Williams <i>et al.</i>	62
Équation 14 : Prédiction du sens de l'équilibre entre les deux configurations de l'azote de l'azabicyclo[2.2.2]octène 91	64
Équation 15 : Préparation de l'azabicyclo[2.2.2]octène 111	67
Équation 16 : Réduction des esters 104 et 111	67
Équation 17 : Réaction en tandem de clivage de l'amine allylique et de métathèse croisée d'ouverture de cycle avec l'éthylène	70
Équation 18 : Préparation et utilisation de l'acrylamide 125 dans la réaction de RORCM	71
Équation 19 : Préparation et tentatives de réaction de RORCM des azabicyclo[2.2.2]octènes 127-129	71
Équation 20 : Synthèse du cycloadduit 140BF₃ par la réaction de la dihydropyridine 68c avec l'acrylate d'allyle	77
Équation 21 : Tentatives de préparation de l'ainoester 139b par transestérification	79
Équation 22 : Préparation de l'azabicyclo[2.2.2]octène 146b	83

Liste des figures

Figure 1 : Structure initialement proposée et véritable de l'indolizidine 223A.....	1
Figure 2 : Interaction des FMOs dans la réaction de Diels-Alder.....	16
Figure 3 : Représentation ORTEP (30% prob.) de l'aminoalcool 89BH₃	53
Figure 4 : Représentation naïve de l'encombrement stérique au niveau de l'alcène intracyclique des azabicyclo[2.2.2]oct-5-ènes 91-96	59
Figure 5 : Représentation des rayons de van der Waals d'un modèle de l'énolate de l'azabicyclo[2.2.2]octène 91	64
Figure 6 : Effets nucléaires d'Overhauser observés pour les aminoesters 91 et 104	66
Figure 7 : Analyse conformationnelle du squelette des azabicyclo[5.4.0]undécènes.....	75

Liste des schémas

Schéma 1 : Synthèse de Toyooka <i>et al.</i> (partie I).....	4
Schéma 2 : Synthèse de Toyooka <i>et al.</i> (partie II).....	5
Schéma 3 : Synthèse de Ma et Pu (partie I).....	6
Schéma 4 : Synthèse de Ma et Pu (partie II).....	7
Schéma 5 : Synthèse de Ma <i>et al.</i>	8
Schéma 6 : Synthèse de Davis et Yang.	9
Schéma 7 : Approche de RajanBabu <i>et al.</i>	11
Schéma 8 : Approche de Michael <i>et al.</i>	12
Schéma 9 : Représentation simplifiée du mécanisme la réaction de Diels-Alder.....	15
Schéma 10 : Exemple d'une réaction de Diels-Alder régiosélective.....	16
Schéma 11 : Exemple d'une réaction de Diels-Alder diastéréosélective.....	17
Schéma 12 : Topologies des réactions d'aza-Diels-Alder.	18
Schéma 13 : Modèles pour la réaction d'imino-Diels-Alder d' α -alkoxyaldimines.....	20
Schéma 14 : Synthèse d'un analogue de la swainsonine.	21
Schéma 15 : Synthèse d'indolizidines et de quinolizidines par une séquence d'imino-Diels-Alder / cyclisation réductive.	22
Schéma 16 : Synthèse stéréosélective de 4-pipéridones par Barluenga <i>et al.</i>	23
Schéma 17 : Synthèse catalytique asymétrique de pipéridones chirales.....	25
Schéma 18 : Synthèse stéréosélective de pipéridones par Ghosez <i>et al.</i>	28
Schéma 19 : Synthèse catalytique asymétrique de pipéridones par Ghosez <i>et al.</i>	28
Schéma 20 : Séquence de Diels-Alder / clivage réductif avec l'oxygène singulet.	29
Schéma 21 : Réductions d'endoperoxides suivies de l'addition de nucléophiles.....	30
Schéma 22 : Synthèse d'aminosucres par Streith <i>et al.</i>	31
Schéma 23 : Hétéro-Diels-Alder avec les composés <i>N</i> -acylnitroso.	31
Schéma 24 : Synthèse de pipéridines trisubstituées par Maison <i>et al.</i>	32
Schéma 25 : Synthèse de pipéridinepolyacides carboxyliques par Arakawa <i>et al.</i>	33
Schéma 26 : Étape clé dans la synthèse de la (\pm)-Gelsemine par Overman <i>et al.</i>	34
Schéma 27 : Réactions d'aza-Diels-Alder / aza-Cope en tandem.	34
Schéma 28 : Synthèse de pipéridines par une réaction de RORCM.....	35
Schéma 29 : Assistance de l'imidate lors de la livraison du réactif organométallique.	38
Schéma 30 : Modèle proposé pour expliquer la diastéréosélectivité de l'addition de nucléophiles à l'imidate de pyridinium.	40
Schéma 31 : Synthèse de tétrahydropyridines <i>trans</i> -2-disubstituées à partir de <i>N</i> -iminoyl-1,2- dihydropyridines 2-substituées.	41

Schéma 32 : Réaction de Diels-Alder des <i>N</i> -iminoyle-1,2-dihydropyridines avec des diénophiles carbonés.....	42
Schéma 33 : Synthèse de tétrahydropyridines tétra- et pentasubstituées à partir de <i>N</i> -iminoyle-1,2-dihydropyridines 2-substituées.....	43
Schéma 34 : Analyse rétrosynthétique de l'indolizidine 223A.....	44
Schéma 35 : Protection et déprotection de la 1,2-dihydropyridine 68c en son sel 68c·BF₃	45
Schéma 36 : Explication rationnelle prédisant les faibles excès d'énantiomères.....	48
Schéma 37 : Clivage de l'amidine dans la synthèse des Barrenazines.....	50
Schéma 38 : Synthèse d'hydrindanes et de décalines par une réaction de RORCM de bicyclo[2.2.2]octènes par Phillips <i>et al.</i>	56
Schéma 39 : Mécanisme anticipé de la réaction de RORCM des précurseurs 91-96	57
Schéma 41 : Deuxième rétrosynthèse de l'indolizidine 223A.....	60
Schéma 42 : Prédiction de l'équilibre de l'épimérisation de l'ainoester 86	61
Schéma 43 : Mécanisme proposé pour l'épimérisation du carbinol 89	62
Schéma 44 : Préparation des précurseurs 101 et 115	68
Schéma 45 : Troisième rétrosynthèse de l'indolizidine 223A.....	73
Schéma 46 : Méthodologies proposées pour effectuer la conversion des azabicyclo[5.4.0]undécènes 134-136 en indolizidines 131-132	74
Schéma 47 : Préparation des azabicyclo[2.2.2]octènes 137a et 138a	77
Schéma 48 : Réactions secondaires se produisant lorsque le cycloadduit 140 est traité avec un équivalent de BBr ₃	79
Schéma 49 : Courte rétrosynthèse des intermédiaires clés pour la synthèse totale de l'indolizidine 223A.....	81
Schéma 50 : Mécanisme proposé pour la réaction de RORCM dans la synthèse de la Cyanthiwigin U par Phillips <i>et al.</i>	81
Schéma 51 : Mécanisme proposé pour la réaction de RORCM des précurseurs 148-149	82
Schéma 52 : Préparation des azabicyclo[2.2.2]octènes 146a et 147a	83

Liste des tableaux

Tableau 1 : Tableau comparatif des synthèses totales de l'indolizidine 223A.....	13
Tableau 2 : Résultats de l'addition de réactifs organométalliques au sel de pyridinium dérivé de la <i>N</i> -méthylebenzamide (64).	38
Tableau 3 : Résultats de l'addition de réactifs organométalliques au sel de pyridinium dérivé de l'amide chiral 67	39
Tableau 4 : Optimisation de la réaction de Diels-Alder de la 2-propyle- <i>N</i> -iminoyle-1,2-dihydropyridines 68c	47
Tableau 5 : Épimérisation de la 2-propyle- <i>N</i> -iminoyle-1,2-dihydropyridine 68c .BF ₃	48
Tableau 6 : Clivage des amidines assisté par un nucléophile intramoléculaire.	51
Tableau 7 : Premières tentatives de clivage du cycloadduit 83 par réduction avec AlH ₃	52
Tableau 8 : Optimisation de la réduction des cycloadduits 83 et 84	53
Tableau 9 : Résultats de la réaction de RORCM avec les précurseurs 93-96	58
Tableau 10 : Tentatives d'épimérisation des carbinols 89 et 95	63
Tableau 11 : Formation de l'énolate de l'azabicyclo[2.2.2]octène 91	65
Tableau 12 : Épimérisation cinétique de l'azabicyclo[2.2.2]octène 91	65
Tableau 13 : Débenzylation des azabicyclo[2.2.2]octènes 111 , 112 et 115	68
Tableau 14 : Résultats de la réaction de RORCM avec le précurseurs 101	69
Tableau 15 : Résultats de la réaction de RORCM avec le précurseurs 104 et 106	70
Tableau 16 : Résultats de la réaction domino d'ouverture de cycle-métathèse croisée des azabicyclo[2.2.2]octènes 103 , 106 et 112	76
Tableau 17 : Résultats de la réaction de RORCM avec le précurseurs 137 et 138	80
Tableau 18 : Résultats de la réaction de RORCM avec les précurseurs 146-147	84

Liste des abréviations

Ac	acétyle
°C	degré Celcius
A ^{1,3}	tension allylique 1,3
AD-mix	mixture de réactifs pour la réaction de dihydroxylation de Sharpless
AIBN	azoisobutyronitrile
APCI	ionisation chimique à pression atmosphérique
aq.	aqueux
Ar	aryle
atm.	atmosphère
Aux*	auxiliaire chiral
BHT	3,5-di- <i>tert</i> -butyl-4-hydroxytoluène
Bn	benzyle
Boc	<i>tert</i> -butoxycarbamate
Bu	butyle
Bz	benzoyle
calc.	calculé
CAM	molybdate cérique d'ammonium
CAN	nitrate cérique d'ammonium
cat.	catalyseur
CBz	benzyloxycarbamate
cm	centimètre
Cy	cyclohexyle
d	doublet
dba	(<i>E,E</i>)-1,5-diphénylpenta-1,4-diène-3-one (dibenzylidene acetone)
DCC	dicyclohexylecarbodiimide
DCM	dichlorométhane
DDQ	2,3-dichloro-5,6-dicyano-1,4-benzoquinone
DEAD	azodicarboxylate de diéthyle
déc.	décomposition
DHP	3,4-dihydropyrane
DHQD ₂ PYR	hydroquinidine-2,5-diphényl-4,6-pyrimidinediyl diéther
DIBAL-H	hydrure de diisobutylaluminium
DIPEA	diisopropyléthylamine
DMAP	4-(<i>N,N</i> -diméthylamino)-pyridine
DMF	diméthyleformamide
DMS	sulfure de diméthyle
DMSO	sulfoxyde de diméthyle
<i>E</i>	<i>entgegen</i>
ed	excès de diastéréoisomères
EDG	groupement électrodonneur
ee	excès d'énantiomères
équiv	équivalent(s)
ES	"électrospray"
Et	éthyle

<i>et al.</i>	et autres (<i>et alii</i>)
EWG	groupement électroattracteur
FMO	orbitales moléculaires frontières
FTIR	spectroscopie infrarouge à transformée de Fourier
g	gramme
h	heure
HFIPA	1,1,1,3,3,3-hexafluoroisopropanol
HMDS	hexaméthyledisilazane
HMPA	hexaméthylephosphoramidate
HOBT	<i>N</i> -Hydroxybenzotriazole
HOMO	orbitale moléculaire occupée de plus haute énergie
HPLC	chromatographie en phase liquide de haute performance
Hz	hertz
hν	rayonnement ultraviolet
<i>i</i>	iso
imid.	imidazole
<i>J</i>	constante de couplage
<i>J</i>	constante de couplage
L	litre
LDA	diisopropylamidure de lithium
litt.	littérature
LRMS	spectroscopie de masse de basse résolution
LUMO	orbitale moléculaire inoccupée de plus basse énergie
m	multiplet
<i>m</i>	méta
M	molaire ou métal
Me	méthyle
Mes	2,4,6-triméthylephényl, mésityle
mg	milligramme
MHz	mégahertz
min	minute
mL	millilitre
mm	millimètre
mmol	millimole
mol	mole
mol%	pourcentage molaire
MOM	méthoxyméthyle
mp	point de fusion
Ms	méthanesulfonyle, mésyle
MS	tamis moléculaire (molecular sieve)
<i>n</i>	normal
Nu	nucléophile
<i>o</i>	ortho
ORTEP	"Oak Ridge Thermal Ellipsoid Plot"
<i>p</i>	<i>para</i>
Ph	phényle
PMB	<i>para</i> -méthoxybenzyle
ppm	parties par millions

PPTS	<i>para</i> -toluènesulfonate de pyridinium
Pr	propyle
psi	livres par pouce carré
Pyr	pyridine
Pyr.	pyridine
quant.	quantitatif
R	substituant général (typiquement alkyle)
<i>R</i>	<i>rectus</i>
<i>rd</i>	rapport de diastéréoisomères
Rdt	rendement
Rf	facteur de rétention
RMN	résonance magnétique nucléaire
RMN	résonance magnétique nucléaire
RORCM	Métathèse d'ouverture et de fermeture de cycle
s	singulet
<i>S</i>	<i>sinister</i>
sat.	saturé
<i>t</i>	<i>tert</i>
T	température
t	triplet
t.p.	température de la pièce
TBA	tétrabutylammonium
TBDMS	<i>tert</i> -butyldiméthylesilyle
TBDPS	<i>tert</i> -butyldiphénylesilyle
Tf	trifluorométhanesulfonyle, triflyle
TFA	acide trifluoroacétique
TFE	trifluoroéthanol
THF	tétrahydrofurane
THP	tétrahydropyranyle
TMS	triméthylesilyle
Tolyl	<i>para</i> -méthylephényle
Tr	triphényléméthyl, trityle
Ts	<i>para</i> -toluènesulfonyl, tosyle
X	substituant général (typiquement non-alkyle)
Z	<i>zusammen</i>
δ	déplacement chimique
μL	microlitre

Remerciements

Je tiens à remercier mon directeur de recherche, le professeur André Charette, pour m'avoir agréablement accueilli dans son groupe de recherche, pour la confiance qu'il a démontrée à mon égard en m'offrant l'opportunité d'effectuer un projet de synthèse et pour tout le temps qu'il a investi dans ma formation.

Pour m'avoir, par l'entremise de nombreuses discussions, aidé à devenir un meilleur chimiste ainsi qu'au support qu'ils m'ont offert dans l'avancement de mes travaux, je désire remercier particulièrement Guillaume Barbe, Alexandre Côté et Alexandre Lemire. Je remercie aussi tous mes collègues de laboratoire (James Bull, Guillaume Larouche, Alexandre Larrivée, Wei Lin, David Mountford et Philippe Murphy) pour avoir su partager harmonieusement notre laboratoire. Pour la correction de ce mémoire, je remercie Sophie Dubois, Éric Gagnon et Philippe Murphy.

Pour le support moral indéfectible qu'ils m'ont témoigné tout au long de mes études, m'évitant ainsi de sombrer dans les abysses de la démence, je remercie mes parents, Marcel et Monette, mes amis de longue date, Éric Gagnon, Matthieu Giguère et Philippe Murphy, et ma conjointe, Sophie Dubois. De plus, je remercie spécialement Barbara Bessis pour son dévouement, sa serviabilité et son optimisme à toute épreuve, sans qui mes études graduées n'auraient jamais été aussi agréables.

Enfin, je tiens à souligner tous les bons moments passés en compagnie des professeurs Jeffrey W. Keillor et James D. Wuest au cours des divers cours que nous avons eu à présenter et, dans le même contexte, avec tous les étudiants que j'ai eu le privilège de côtoyer.

Chapitre 1

Introduction : L'indolizidine 223A dans la littérature

1.1 ISOLEMENT ET PROPRIÉTÉS DE L'INDOLIZIDINE 223A

L'isolement de l'indolizidine 223A (**1**) a été rapportée pour la première fois en 1997 par le groupe de recherche de John W. Daly.¹ Bien que l'alcaloïde ait été isolé de peaux de grenouilles de l'espèce *Oophaga pumilio* (autrefois *Dendrobates pumilio*²), des études récentes suggèrent que l'indolizidine 223A a comme origine les populations de fourmis dont ces grenouilles s'alimentent.³ Comme c'est souvent le cas lors de l'identification des structures de produits naturels, une structure incorrecte, la 6-épi-indolizidine 223A (**2**), a d'abord été proposée par les auteurs (**Figure 1**). Pour cette raison, plusieurs synthèses de cet épimère non naturel ont été rapportées entre 2002 et 2004.⁴ La véritable structure de l'alcaloïde a finalement été élucidée lors de sa première synthèse totale, rapportée en 2002 par Toyooka *et al.*^{4a}

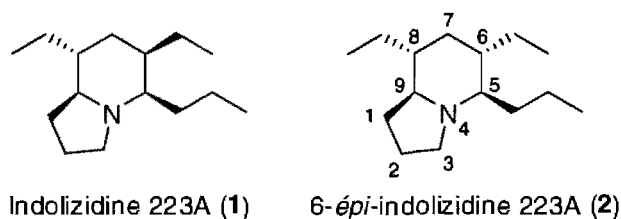


Figure 1 : Structure initialement proposée et véritable de l'indolizidine 223A.

¹ Garraffo, H. M.; Jain, P.; Spande, T. F.; Daly, J. W. *J. Nat. Prod.* **1997**, *60*, 2.

² Grant, T. *et al. Bull. Am. Mus. Nat. Hist.* **2006**, *299*, 1.

³ Saporito, R. A.; Garraffo, H. M.; Donnelly, M. A.; Edwards, A. L.; Longino, J. T.; Daly, J. W. *Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A.* **2004**, *101*, 8045.

⁴ (a) Toyooka, N.; Fukutome, A.; Nemoto, H. *Org. Lett.* **2002**, *4*, 1715. (b) Harris, J. M.; Padwa, A. *J. Org. Chem.* **2003**, *68*, 4371. (c) Pu, X.; Ma, D. *J. Org. Chem.* **2003**, *68*, 4400.

La structure de l'indolizidine 223A est remarquable ; c'est la première indolizidine trisubstituée à avoir été isolée des grenouilles dendrobates. En effet, même si l'indolizidine 223A fait partie d'une très vaste famille, la majorité de ses congénères possède des structures moins complexes.⁵ Pour le chimiste de synthèse, les quatre centres stéréogènes couplés à l'absence presque totale de groupements fonctionnels font de l'indolizidine 223A un défi synthétique de taille. L'indolizidine 223A se distingue aussi par son potentiel thérapeutique. Malgré qu'à ce jour une seule étude ait été conduite concernant son activité biologique, celle-ci a montré que l'indolizidine 223A est un inhibiteur non compétitif puissant des récepteurs nicotinique $\alpha 7$, $\alpha 3\beta 4$ et $\alpha 4\beta 2$ de l'acétylcholine ($IC_{50} = 4.2-14.1 \mu M$).⁶ Ces récepteurs sont largement exprimés dans le cerveau des mammifères et jouent des rôles clés dans les processus physiologiques cognitifs, mémoriels et de l'apprentissage.⁷ Malheureusement, l'infime quantité de matériel disponible limite la possibilité de mener des études plus approfondies sur son activité biologique, d'où l'intérêt d'en réaliser une synthèse totale très efficace.

1.2 SYNTHÈSES ANTÉRIEURES DE L'INDOLIZIDINE 223A

Bien que sa structure n'ait été que très récemment élucidée, quatre synthèses totales de l'indolizidine 223A ont déjà été rapportées. Suite à la première synthèse totale par Toyooka *et al.*,^{4a,8} on retrouve aujourd'hui deux synthèses par Ma *et al.*^{4c,9} ainsi qu'une synthèse par Davis *et al.*¹⁰ Les prochaines sous-sections décriront ces synthèses en détails.

⁵ Daly, J. W.; Garraffo, H. M.; Spande, T. F. *Alkaloids: Chemical and Biological Perspectives*; Pelletier, S. W., Éd.; Pergamon Press: New York, 1999; Vol. 13, pp 1-161.

⁶ Tsuneki, H. *et al. Mol. Pharma.* **2004**, *66*, 1061.

⁷ (a) Changeux, J. P. *et al. Brain. Res., Brain. Res. Rev.* **1998**, *26*, 198. (b) Dani, J. A. *Biol. Psychiatry* **2001**, *49*, 166. (c) Lindstrom, J. M. *Ann. N.Y. Acad. Sci.* **2003**, *998*, 41.

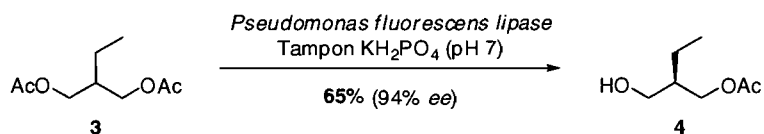
⁸ (a) Toyooka, N.; Fukutome, A.; Shinoda, H.; Nemoto, H. *Tetrahedron* **2004**, *60*, 6197. (b) Toyooka, N. *et al. Curr. Chem. Biol.* **2007**, *1*, 97.

⁹ Zhu, W.; Dong, D.; Pu, X.; Ma, D. *Org. Lett.* **2005**, *7*, 705.

¹⁰ Davis, F. A.; Yang, B. *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, *127*, 8398.

1.2.1 SYNTHÈSE TOTALE DE TOYOOKA *ET AL.*^{4a,8}

La synthèse de Toyooka *et al.* débute avec un produit de départ énantio pur : l'acétate de (*R*)-2-(hydroxyméthyle)butyle (**4**). Ce composé a été préparé par les auteurs selon une procédure de Izquierdo *et al.*¹¹ Celle-ci consiste en la monodéacétylation asymétrique du diester *méso* **3** catalysée par l'enzyme *pseudomonas fluorescens lipase* (Équation 1).



Équation 1 : Désymétrisation du diester *méso* **3**.

Dans leur synthèse, l'acétate de (*R*)-2-(hydroxyméthyle)butyle (**4**) est d'abord protégé par un groupement tétrahydropyranyle puis l'acétate est hydrolysé (Schéma 1). Ensuite, une oxydation de Swern¹² jumelée à une réaction d'oléfination de Wittig fournit l'alcène **6**.¹³ Ce dernier est alors engagé dans une dihydroxylation asymétrique de Sharpless¹⁴ et le diol obtenu (*rd* non rapporté) est amené au précurseur **8** en trois étapes. À ce point, la déprotection de l'alcool est suivie d'une deuxième séquence oxydation-oléfination, cette fois en ayant recours à une oléfination d'Horner-Wadsworth-Emmons,¹⁵ pour conduire à l'intermédiaire **9**. Enfin, la réduction concomitante de l'alcène et de l'azoture induit la formation de la pipéridone **10** par acylation intramoléculaire de l'amine par l'ester.

¹¹ Izquierdo, I.; Plaza, M. T.; Rodríguez, M.; Tamayo, J. *Tetrahedron Asymmetry* **1999**, *10*, 449.

¹² Omura, K.; Swern, D. *Tetrahedron* **1978**, *34*, 1651.

¹³ Wittig, G.; Schöllkopf, U. *Chem. Ber.* **1954**, *87*, 1318.

¹⁴ Jacobsen, E. N.; Marko, I.; Mungall, W. S.; Schroeder, G.; Sharpless, K. B. *J. Am. Chem. Soc.* **1988**, *110*, 1968.

¹⁵ (a) Horner, L.; Hoffmann, H. M. R.; Wippel, H. G. *Chem. Ber.* **1958**, *91*, 61-63. (b) Wadsworth, W. S., Jr.; Emmons, W. D. *J. Am. Chem. Soc.* **1961**, *83*, 1733.

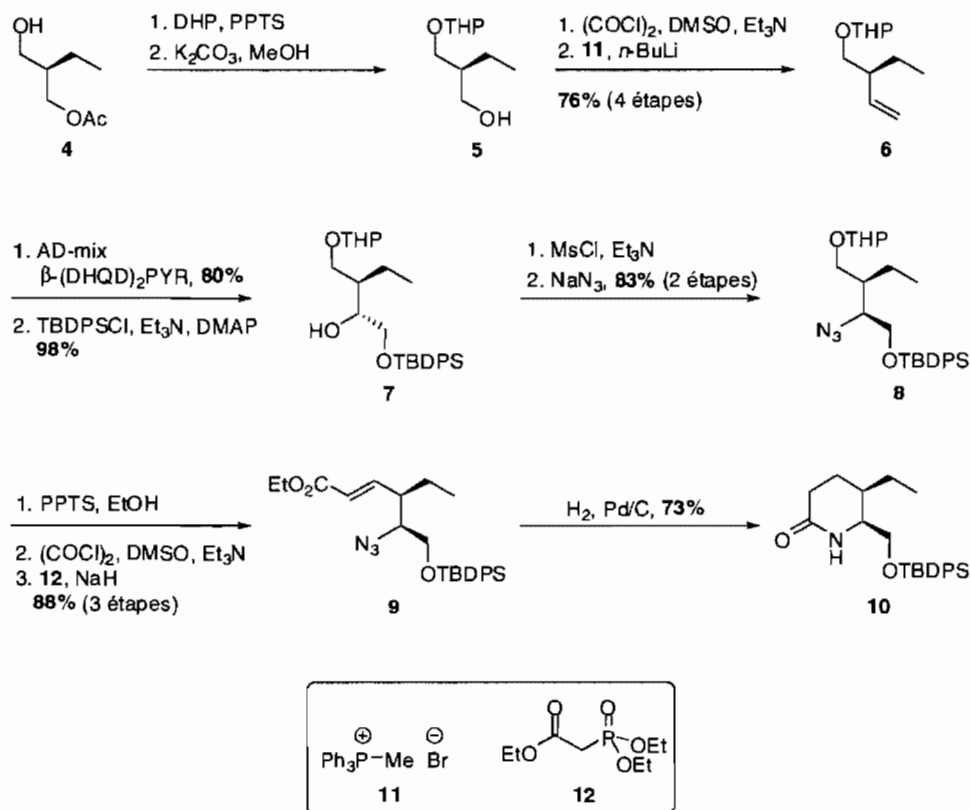


Schéma 1 : Synthèse de Toyooka *et al.* (partie I).

Dans le deuxième segment de leur synthèse, la pipéridone **10** est d'abord convertie en carbamate, dans le double but de protéger l'amine secondaire et de rigidifier la conformation du cycle (**Schéma 2**). Ceci permettra de contrôler la stéréosélectivité des réactions à venir (*vide supra*). À ce point, un triflate d'énol, obtenu grâce au réactif de Comins (**18**),¹⁶ est engagé dans une réaction de carboxyméthylation catalysée au palladium.¹⁷

¹⁶ Comins, D. L.; Dehghani, A. *Tetrahedron Lett.* **1992**, 33, 6299.

¹⁷ Cacchi, S.; Morera, E.; Ortar, G. *Tetrahedron Lett.* **1985**, 26, 1109.

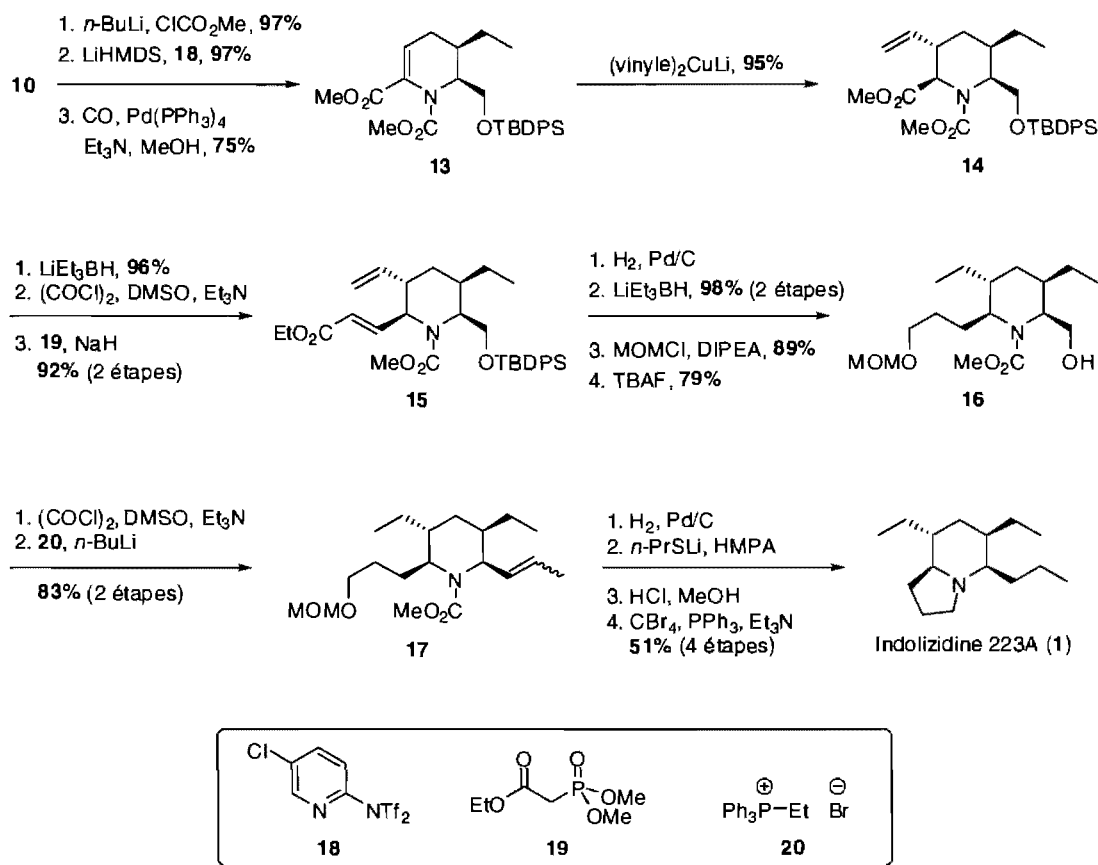


Schéma 2 : Synthèse de Toyooka *et al.* (partie II).

L'addition conjuguée du cuprate de divinyllithium à l'intermédiaire **13** produit la pipéridine **14** sous la forme d'un seul diastéréoisomère. La stéréosélectivité de cette réaction résulte de la préférence stéréoélectronique pour une attaque axiale plutôt qu'équatoriale sur le plus stable conformère de la tétrahydropyridine **14**.^{8a} À ce point, la réduction de l'ester est suivie d'une troisième séquence oxydation-oléfination pour fournir le diène **15**. Ce dernier est amené au précurseur **16** en quatre étapes. Finalement, une quatrième et dernière séquence oxydation-oléfination achève le squelette carboné de l'indolizidine 223A. Quatre étapes supplémentaires sont toutefois nécessaires afin d'obtenir l'alcaloïde. En somme, l'indolizidine 223A a été synthétisée par Toyooka *et al.* en 29 étapes dans un rendement global de 5.5%.

1.2.2 SYNTHÈSE TOTALE DE MA ET PU^{4c}

La synthèse totale rapportée par Ma et Pu débute avec l'acide (*E*)-2-éthylhex-2-énoïque (**21**), un produit commercial particulièrement coûteux (320 \$/g, Aldrich, 2007) (Schéma 3). D'abord, l'addition de la base conjuguée de la (*R*)-*N*-benzyle-1-phényléthylamine (**29**) à l'ester de *tert*-butyle de leur produit de départ, selon une procédure rapportée par Davies *et al.*,¹⁸ permet de générer simultanément deux centres stéréogènes. L'aminoalcool **23** est ensuite préparé en deux étapes conventionnelles. À ce point, l'aminoalcool **23** est additionné à la cétone **30** et l'intermédiaire qui en résulte est amené à la tétrahydropyridine **25** par une réaction d'alkylation intramoléculaire.

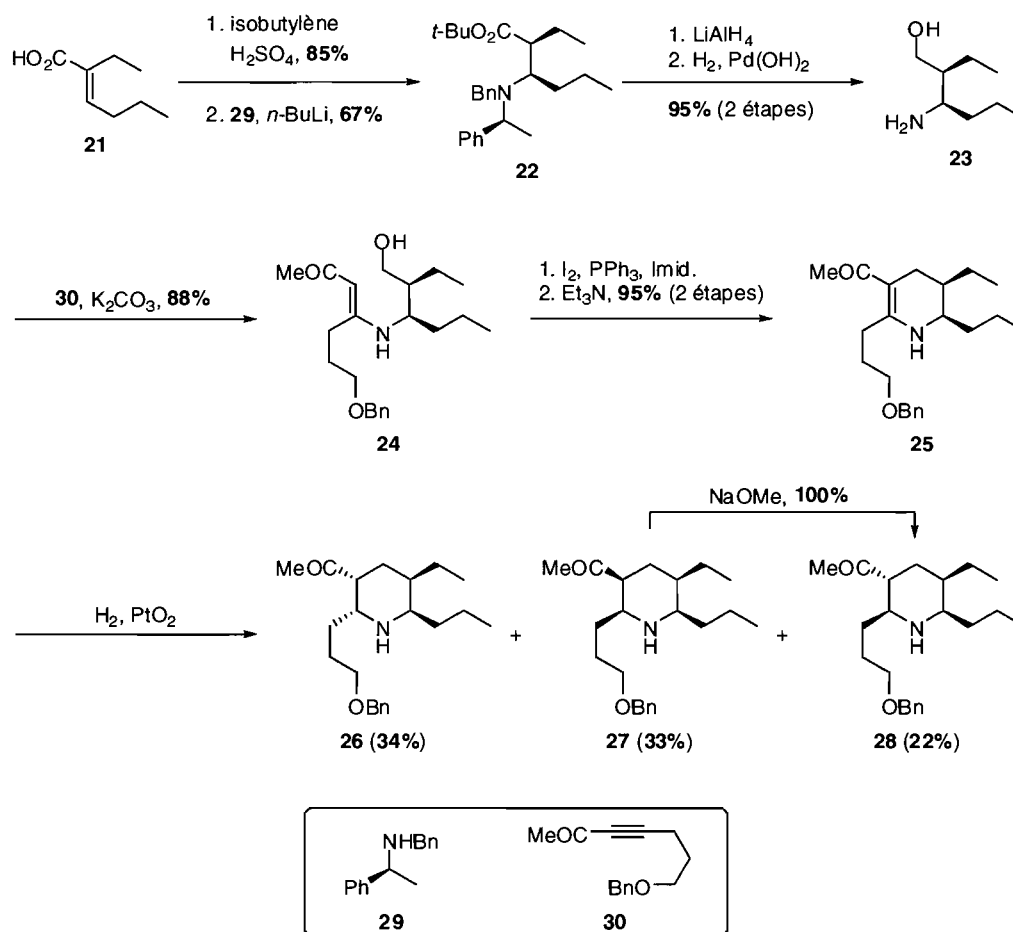


Schéma 3 : Synthèse de Ma et Pu (partie I).

¹⁸ Davies, S. G.; Ichihara, O.; Walters, I. S. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1* **1994**, 1141.

L'hydrogénation de la tétrahydropyridine **25** procède avec une stéréosélectivité très modeste. Il a cependant été possible d'épimériser quantitativement la pipéridine **27** en l'épimère désiré **28**, ce qui a permis d'obtenir un rendement de 55% pour ces deux étapes. Après l'hydrogénéolyse de l'éther benzylique, le motif indolizidine est obtenu par une seconde réaction d'alkylation intramoléculaire (**Schéma 4**). Finalement, la désoxygénation de l'indolizidine **31**, via la réduction de son dérivé dithiane correspondant, conduit à l'indolizidine 223A.

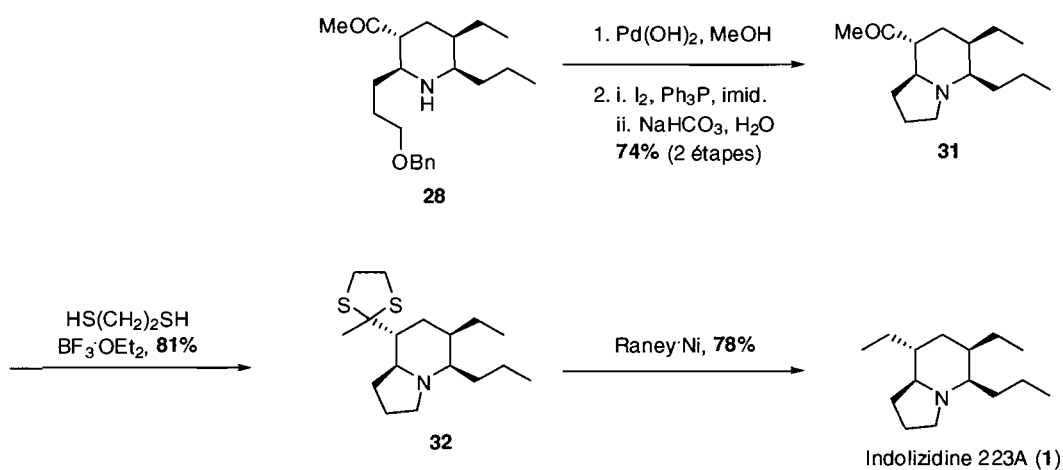


Schéma 4 : Synthèse de Ma et Pu (partie II).

En somme, l'indolizidine 223A a été synthétisée par Ma et Pu en 13 étapes dans un rendement global de 11.5%.

1.2.3 SYNTHÈSE TOTALE DE MA ET AL.⁹

Deux ans après avoir publié leur synthèse totale de l'indolizidine 223A, le groupe de recherche du Pr. Ma en annonce une amélioration. Bien que celle-ci débute de façon identique, elle diverge assez tôt où, au lieu de l'aminoalcool **23**, la chloroalkylamine **33** est préparée (**Schéma 5**). Le squelette indolizidine désiré peut alors être obtenu en une étape par la réaction de cette amine avec l'ester insaturé **37**.

L'hydrogénation de la tétrahydropyridine **34** procède ici avec une meilleure diastéréosélectivité que la réaction analogue, lors de la précédente synthèse. En effet, ils obtiennent 75% de rendement après l'épimérisation de l'isomère 2,3,5,6-*syn*, comparativement à 55%. Après réduction de l'ester, une séquence oxydation-oléfination suivie d'une hydrogénation permet d'obtenir l'indolizidine 223A.

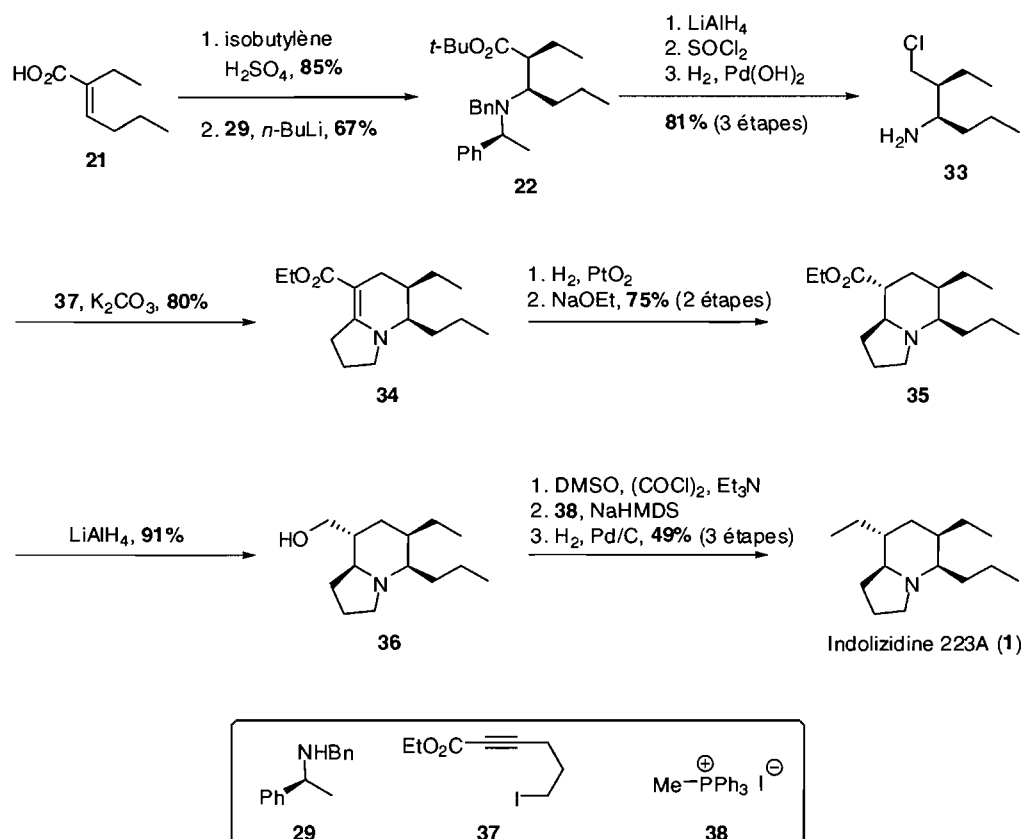


Schéma 5 : Synthèse de Ma *et al.*

En somme, la synthèse améliorée de Ma *et al.* requiert 12 étapes et procède dans un rendement global de 14.5%.

1.2.4 SYNTHÈSE TOTALE DE DAVIS ET YANG¹⁰

La synthèse totale de Davis et Yang débute avec la sulfinimine énantiopure **40** (Schéma 6). Ce produit est obtenu en une étape par la condensation du butanal (**39**)

avec la sulfinamide énantiopure **45**.¹⁹ D'abord, une réaction de Mannich diastéréosélective avec l'heptan-4-one (**46**) fournit l'intermédiaire **41a** dans un rendement de 78%, accompagné de 8% de l'épimère indésirable **41b**. Afin d'expliquer cette sélectivité, Ellmann *et al.* invoquent un état de transition à six membres où l'oxygène de la sulfinimine est complexé à l'atome de lithium de l'énolate-*E* de la cétone.²⁰ Après clivage de l'auxiliaire chiral, l'imine α,β -insaturée **42** est obtenue par condensation de l'amine avec le butéanal (**47**). Ensuite, une seconde réaction de Mannich, de modeste diastéréosélectivité, fournit la pipéridone **43b** dans un rendement de 58%, accompagné de 18% de l'épimère indésirable **43a**.

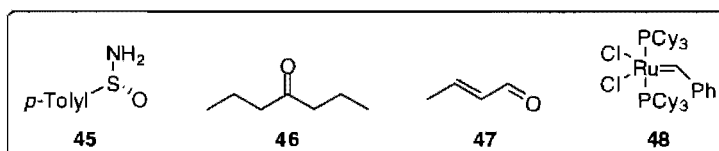
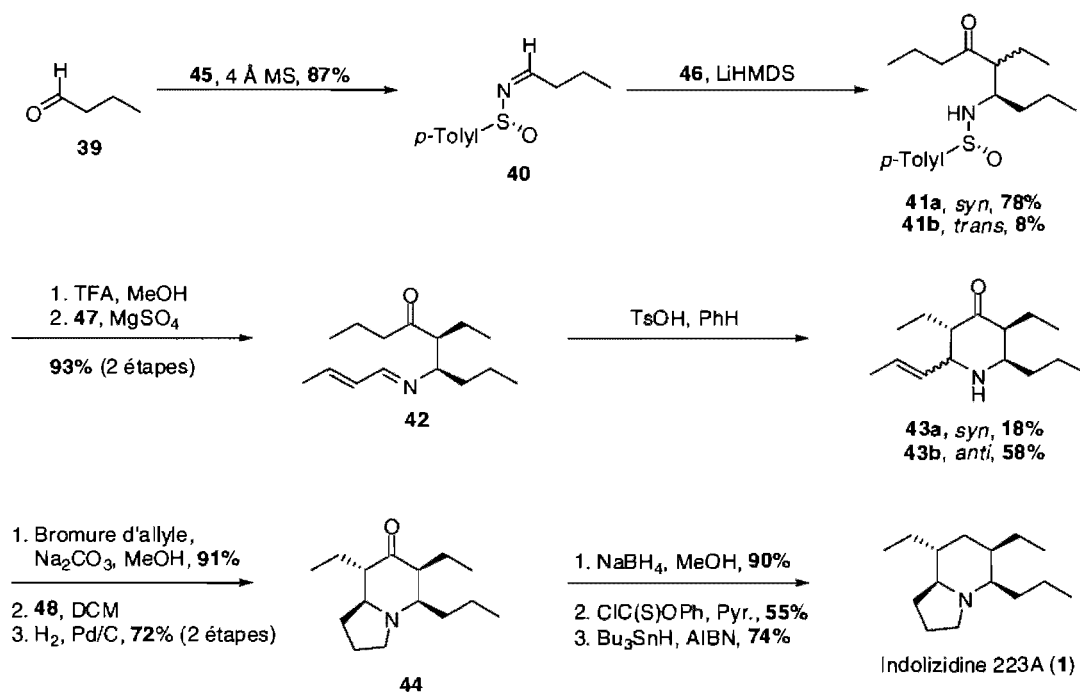


Schéma 6 : Synthèse de Davis et Yang.

¹⁹ Davis, F. A.; Zhang, Y.; Andemichael, Y.; Fang, T.; Fanelli, D. L.; Zhang, H. *J. Org. Chem.* **1999**, *64*, 1403.

²⁰ Tang, T. P.; Ellman, J. A. *J. Org. Chem.* **2002**, *67*, 7819.

Suite à l'alkylation de la pipéridone **43b** par le bromure d'allyle, le motif indolizidine est obtenu via une fermeture de cycle par métathèse d'oléfines. Une hydrogénation fournit ensuite l'indolizidinone **44**, un précurseur théoriquement direct de l'indolizidine 223A. Cependant, toutes tentatives de désoxygénation de l'indolizidine **44** en une étape ont échoués. Les auteurs sont néanmoins parvenus à synthétiser l'alcaloïde indirectement, via une réaction de Barton-McCombie.²¹ En somme, l'indolizidine 223A a été synthétisée par Davis et Yang en 13 étapes dans un rendement global de 11.5%.

1.3 APPROCHES À LA SYNTHÈSE DE L'INDOLIZIDINE 223A

En plus des quatre synthèses totales décrites précédemment, deux approches infructueuses ont aussi été publiées, soit celle de RajanBabu *et al.*²² et celle de Michael *et al.*²³ Les prochaines sous-sections décriront brièvement ces approches.

1.3.1 APPROCHE DE RAJANBABU *ET AL.*²²

L'approche imaginée par RajanBabu *et al.* est de loin la plus originale des différentes routes étudiées pour la synthèse de l'indolizidine 223A. Les auteurs avaient envisagé une synthèse de l'indolizidine 223A basée sur la silylestannylation-cyclisation en tandem du composé allényle **53** (**Schéma 7**). La synthèse de ce composé a été réalisée avec succès en sept étapes à partir de l'alcool propargylique (**49**). Cependant, lorsque la réaction en tandem a été tentée, la stéréochimie des diastéréoisomères obtenus (**54a** et **54b**) n'a pas permis l'élaboration d'une route viable pour la synthèse de l'indolizidine 223A.

²¹ Barton, D. H. R.; McCombie, S. W. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1* **1975**, *16*, 1574.

²² (a) Kumareswaran, R.; Gallucci, J.; RajanBabu, T. V. *J. Org. Chem.* **2004**, *69*, 9151. (b) Kumareswaran, R.; Shin, S.; Gallou, I.; RajanBabu, T. V. *J. Org. Chem.* **2004**, *69*, 7157.

²³ Michael, J. P.; de Koning, C. B.; van der Westhuyzen, C. W. *Org. Biomol. Chem.* **2005**, *3*, 836.

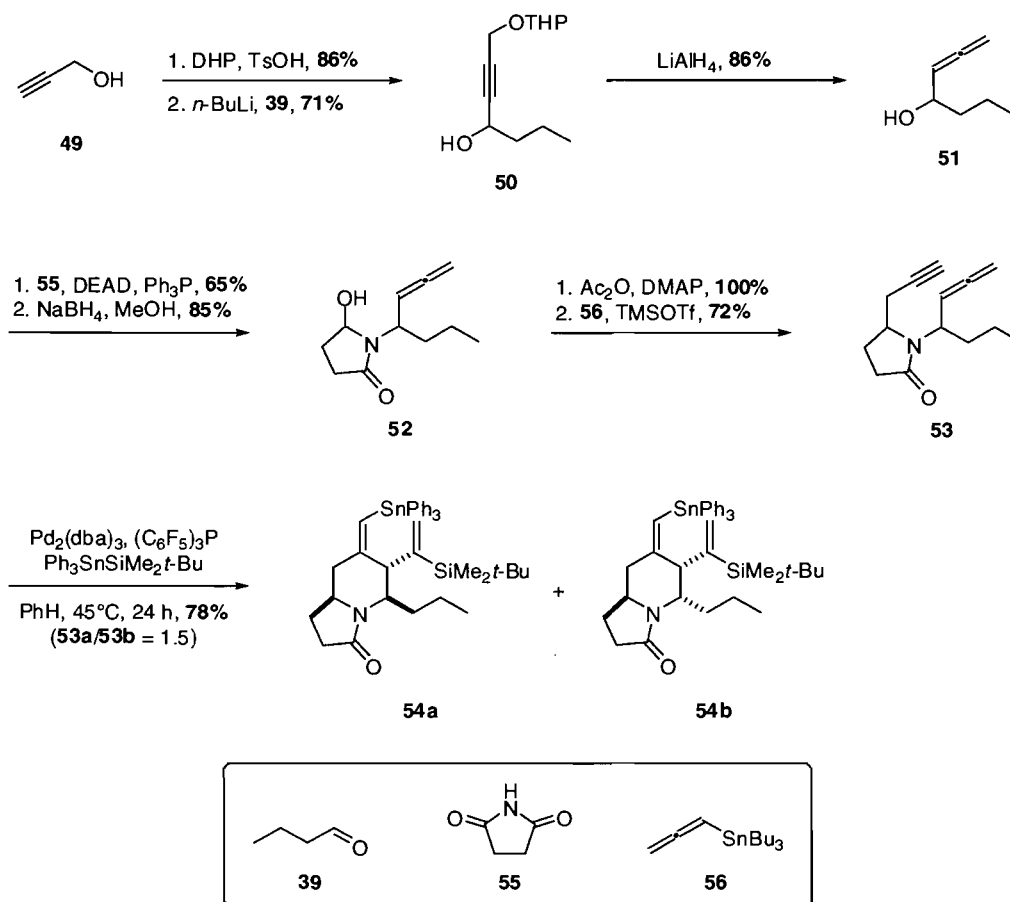


Schéma 7 : Approche de RajanBabu *et al.*

Néanmoins, cette stratégie a été employée avec succès dans la synthèse de trois congénères artificiels de l'indolizidine 223A, soit la 8-*épi*-indolizidine 223A, la 5,8-*épi*-indolizidine 223A et la 6,8-*épi*-indolizidine 223A.

1.3.2 APPROCHE DE MICHAEL *ET AL.*²³

La voie de synthèse de Michael *et al.* débute, tout comme les deux synthèses totales de Ma *et al.*, par l'addition diastéréosélective de la base conjuguée de la (*R*)-*N*-benzyle-1-phényléthylamine à un ester α,β -insaturé (Schéma 8). Ici cependant, le produit de départ de cette synthèse, l'hex-2-énoate de *tert*-butyle (57), ne contient pas la chaîne éthyle latérale. Cette dernière doit ainsi être ajoutée subséquentement par une réaction d'alkylation. Cette variation, même si elle a recours à un produit de départ plus simple, est certainement inférieure car la réaction télescopée donne un

rendement et une sélectivité médiocre. Une δ -lactame est ensuite construite en trois étapes à partir de l'intermédiaire **58b**. La thioamide correspondante est préparée avec le réactif de Lawesson (**63**)²⁴, ouvrant la voie à la synthèse de l'énaminone **59** par une réaction de contraction des sulfures d'Eschenmoser.²⁵

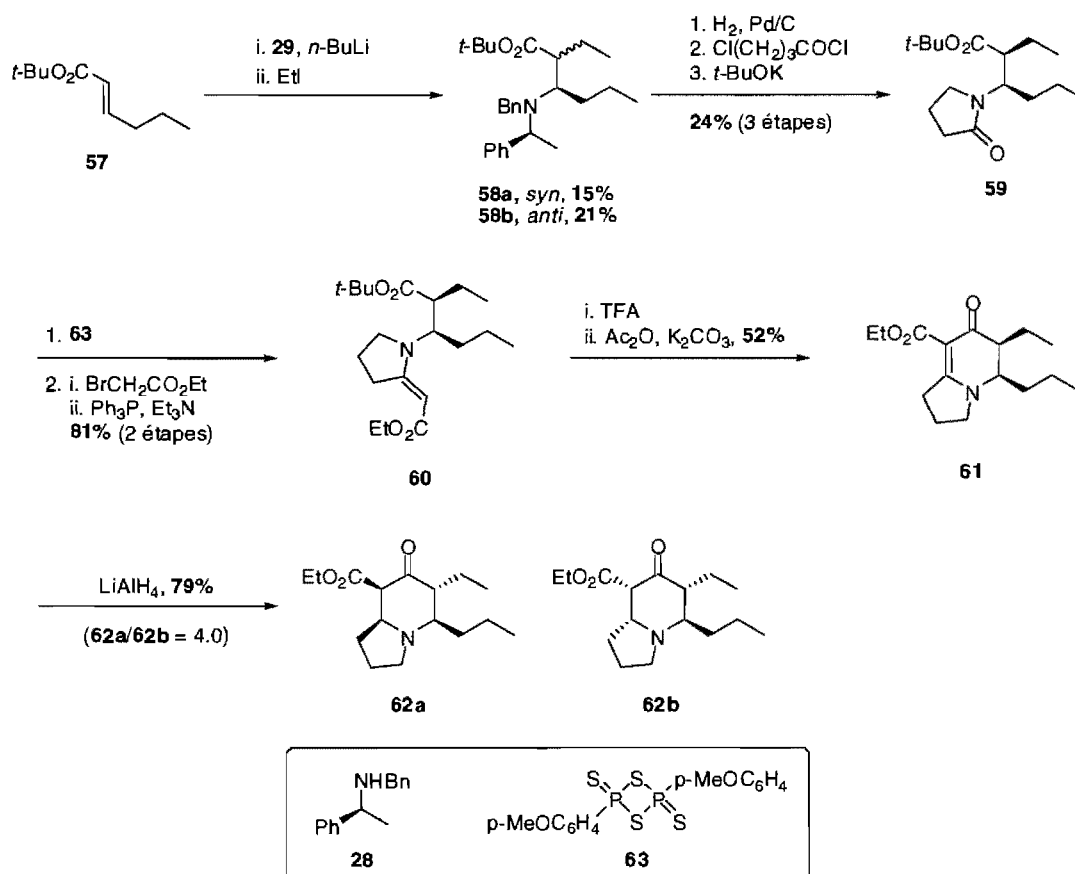


Schéma 8 : Approche de Michael *et al.*

La cyclisation de l'énaminone **60** suivie d'une hydrogénation de la tétrahydropyridine intermédiaire **61** produit un mélange de diastéréoisomères dans un faible rendement, accompagné d'épimérisation indésirable. Ces problèmes additionnels ainsi que les difficultés encore envisageables ont conduit les auteurs à abandonner cette voie de synthèse de l'indolizidine 223A.

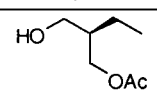
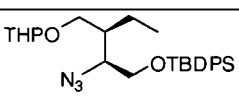
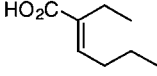
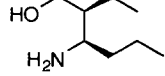
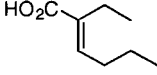
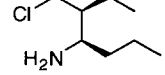
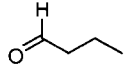
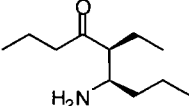
²⁴ Pedersen, B. S.; Scheiby, S.; Nilsson, N. H.; Lawesson, S.-O. *Bull. Soc. Chim. Belg.* **1978**, *87*, 223.

²⁵ Roth, M.; Dubs, P.; Götschi, E.; Eschenmoser, A. *Helv. Chim. Acta* **1971**, *54*, 710.

1.4 CONCLUSION

Au cours de ce chapitre, les différentes synthèses totales ainsi que les approches infructueuses à la synthèse de l'indolizidine 223A ont été discutées. Le **Tableau 1** résume les faits saillants de ces synthèses. On y remarque que les synthèses rapportées possèdent toutes un intermédiaire énanti enrichi similaire, ce qui fait en sorte que ces synthèses, en plus de manquer d'originalité, sont peu propices à l'élaboration d'analogues de l'indolizidine 223A.

Tableau 1 : Tableau comparatif des synthèses totales de l'indolizidine 223A.

Auteurs	Produit de départ	Intermédiaire commun	Étape clé stéréosélective	Nombre d'étapes	Rdt (%)
Toyooka <i>et al.</i>			Dihydroxylation de Sharpless	29	5.5
Ma et Pu			Addition conjuguée diastéréosélective	13	11.5
Ma <i>et al.</i>			Addition conjuguée diastéréosélective	12	14.5
Davis et Yang			Réaction de Mannich diastéréosélective	11	8.8

Par ailleurs, toutes ces synthèses requièrent plus de dix étapes, la plupart à partir d'un produit de départ très dispendieux, ce qui laisse place à amélioration. En fait, seule la synthèse de Davis et Yang se démarque réellement car elle débute avec un produit simple et requiert onze étapes. Notre groupe de recherche est très intéressé par la synthèse efficace de pipéridines hautement substituées aussi, l'indolizidine 223A semblait-elle être une cible de choix pour comparer l'efficacité des méthodologies que nous avons développées. Avant d'aborder les résultats obtenus, le prochain chapitre présentera une revue des stratégies de synthèse de pipéridines hautement substituées basées sur la réaction de Diels-Alder, que nous comptons mettre à profit dans notre synthèse.

Chapitre 2

La réaction de Diels-Alder appliquée à la synthèse stéréosélective de pipéridines polysubstituées

2.1 BREF APERÇU DE LA RÉACTION DE DIELS-ALDER

La réaction de Diels-Alder est une réaction organique dans laquelle un diène conjugué s'additionne à un alcène, nommé diénophile dans ce contexte, pour conduire à un cyclohexène substitué. Depuis sa découverte en 1928 par Otto Diels et Kurt Alder,²⁶ cette réaction jouit d'une popularité inégalée dans la synthèse de cycles à six membres. De nombreuses variantes de la réaction ont été développées, notamment les réactions dites d'hétéro-Diels-Alder,²⁷ et le nombre d'applications de ces réactions en synthèse totale est en constante expansion.²⁸ Vu son potentiel à produire simultanément jusqu'à quatre centres stéréogènes contigus de façon stéréocontrôlée, la réaction de Diels-Alder a acquis un statut privilégié dans la synthèse de pipéridines polysubstituées.²⁹ Cette application de la réaction de Diels-Alder sera détaillée ultérieurement, mais d'abord, une digression sur le mécanisme de cette réaction est de mise.

²⁶ Diels, O.; Alder, K. *Liebigs Ann. Chem.* **1928**, *460*, 98.

²⁷ Pour des articles de revue sur les réactions d'hétéro-Diels-Alder, voir : (a) Boger, D.; Weinreb, S. M. *Hetero Diels-Alder Methodology in Organic Synthesis*, Academic: San Diego, 1987; pp 1-366. (b) Needleman, S. B.; Kuo, M. C. C. *Chem. Rev.* **1962**, *62*, 405.

²⁸ Pour des articles de revue récents sur les applications de la réaction de Diels-Alder en synthèse totale, voir : (a) Takao, K.-i.; Munakata, R.; Tadano, K.-i. *Chem. Rev.* **2005**, *105*, 4779. (b) Nicolaou, K. C.; Snyder, S. A.; Montagnon, T.; Vassilikogiannakis, G. *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **2002**, *41*, 1668.

²⁹ Pour des articles de revue récents sur la synthèse de pipéridines polysubstituées voir : (a) Buffat, M. G. P. *Tetrahedron* **2004**, *60*, 1701. (b) Weintraub, P. M.; Sabol, J. S.; Kane, J. A.; Borcharding, D. R. *Tetrahedron* **2003**, *59*, 2953.

2.2 ASPECTS MÉCANISTIQUES DE LA RÉACTION DE DIELS-ALDER³⁰

La réaction de Diels-Alder fait partie de la famille des réactions péricycliques et, dans la terminologie propre à ces réactions, est classifiée comme étant une cycloaddition du type $[\pi 4s + \pi 2s]$. Aussi procède-t-elle en une seule étape via un état de transition cyclique concerté (**Schéma 9**). Toutefois, lorsque des groupements hautement polaires sont présents sur le diène et / ou sur le diénophile, une réaction de Diels-Alder formelle, en plusieurs étapes, peut avoir lieu.

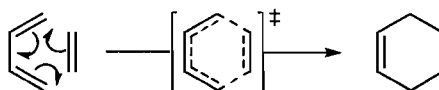


Schéma 9 : Représentation simplifiée du mécanisme la réaction de Diels-Alder.

La réaction de Diels-Alder est fortement affectée par le patron de substitution de la paire diène / diénophile car il existe une corrélation entre la vitesse de la réaction de Diels-Alder et l'amplitude de la plus petite différence d'énergie HOMO-LUMO des substrats. On dénombre deux types de réactions de Diels-Alder, dites en demande électronique normale ou en demande électronique inverse, selon l'énergie relative des orbitales moléculaires frontières (FMO) du diène et du diénophile (**Figure 2**). Les réactions en demande électronique normale sont contrôlées par l'interaction de l'HOMO du diène et la LUMO du diénophile alors que les réactions en demande électronique inverse sont contrôlées par l'interaction de la LUMO du diène et de l'HOMO du diénophile. Par conséquent, la réaction de Diels-Alder est accélérée lorsque la complémentarité électronique de la paire diène / diénophile est grande. Ceci fait en sorte qu'il est possible de réaliser une réaction chimiosélective quand plusieurs systèmes π peuvent potentiellement réagir dans un système donné.

³⁰ Pour des articles sélectionnés concernant le mécanisme de la réaction de Diels-Alder, voir : (a) Karadakov, P. B.; Cooper, D. L.; Gerratt, J. *J. Am. Chem. Soc.* **1998**, *120*, 3975. (b) Dewar, M. J. S.; Olivella, S.; Stewart, J. P. *J. Am. Chem. Soc.* **1986**, *108*, 5771. (c) Sauer, J.; Sustmann, J. *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1980**, *19*, 779.

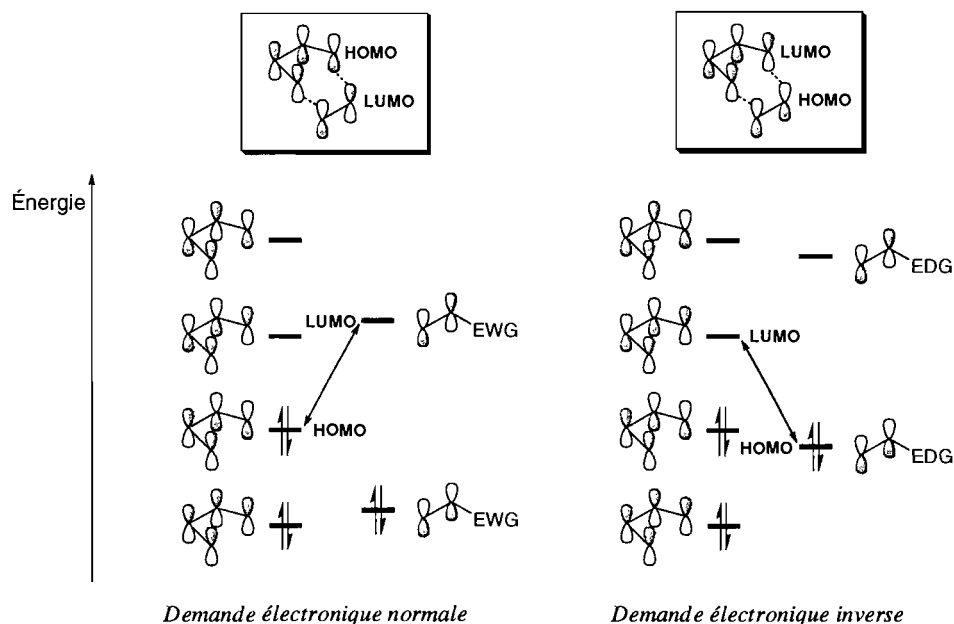


Figure 2 : Interaction des FMOs dans la réaction de Diels-Alder.

La régiosélectivité de la réaction de Diels-Alder dépend essentiellement du type de demande électronique et de la taille relative des coefficients des orbitales moléculaires des réactifs. En effet, un meilleur recouvrement HOMO-LUMO aura pour effet de diminuer l'énergie d'activation de la réaction de Diels-Alder et, par conséquent, d'augmenter sa vitesse relative. Par exemple, dans la réaction du 1-méthoxy-1,3-butadiène avec l'acrylonitrile, une réaction en demande électronique normale, la formation majoritaire d'un des deux régioisomères potentiellement formés est observée (**Schéma 10**).

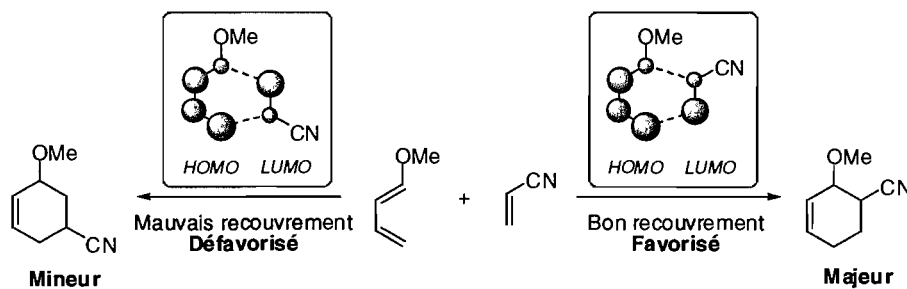


Schéma 10 : Exemple d'une réaction de Diels-Alder régiosélective.

La diastéréosélectivité de la réaction de Diels-Alder dépend à la fois de la structure et de la trajectoire d'approche de la paire diène / diénophile. On dit que la réaction de Diels-Alder est stéréospécifique,³¹ car la géométrie relative des substrats est toujours conservée dans le produit obtenu. De plus, en fonction de la trajectoire d'approche des substrats, la réaction de Diels-Alder peut se produire *endo* ou *exo*. En guise d'exemple, bien que la dimérisation du cyclopentadiène puisse théoriquement conduire à deux produits distincts, le produit *endo* est formé majoritairement (**Schéma 11**). La règle *endo* stipule que l'état de transition où l'accumulation de liaisons π est la plus grande sera stabilisé stéréoélectroniquement. L'origine de cette stabilisation fait encore l'objet d'une controverse.³² Bien que dans cet exemple la règle *endo* est respectée, la structure des substrats entraîne souvent des contraintes stériques à l'état de transition qui surpassent cette stabilisation stéréoélectronique ; la formation des produits *exo* peut alors être observée, voire devenir prédominante.

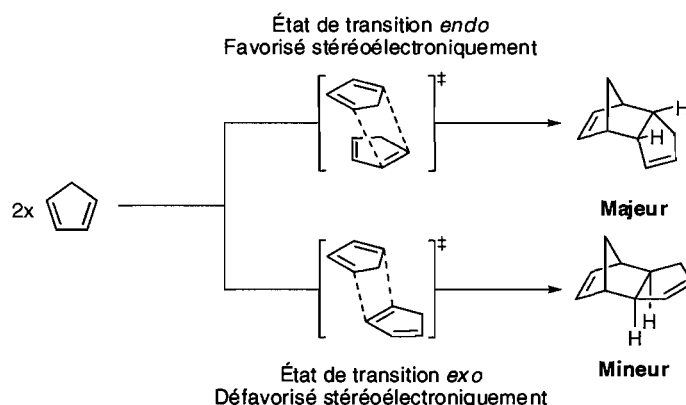


Schéma 11 : Exemple d'une réaction de Diels-Alder diastéréosélective.

³¹ On utilise ici la définition donnée par Eliel. À ce sujet, voir : Eliel, E. L.; Wilen, S. H. *Stereochemistry of Organic Compounds*; Wiley: London, 1994.

³² Il est habituellement convenu que cette stabilisation résulte de l'interaction secondaire des orbitales du diène avec les substituants du diénophile or, certains auteurs rejettent cette explication. À ce sujet, voir : García, J. I.; Mayoral, J. A.; Salvatella, L. *Eur. J. Org. Chem.* **2005**, 85.

2.3 LA RÉACTION D'AZA-DIELS-ALDER APPLIQUÉE À LA SYNTHÈSE STÉRÉOSÉLECTIVE DE PIPÉRIDINES POLYSUBSTITUÉES

La réaction d'aza-Diels-Alder³³ est une approche puissante à la synthèse de pipéridines car elle permet l'obtention directe, c'est-à-dire en une seule étape, de son squelette carboné. Cependant, comme des dihydropyridines ou des tétrahydropyridines sont généralement obtenues par cette réaction, une étape de réduction est toujours nécessaire afin d'obtenir le motif pipéridine saturé. Il est pratique de subdiviser les nombreuses variantes de cette réaction en deux catégories, soit les réactions d'imino-Diels-Alder, où l'azote fait partie du diénophile, et les réactions de Diels-Alder d'azadiènes, où l'azote fait partie du diène (**Schéma 12**).

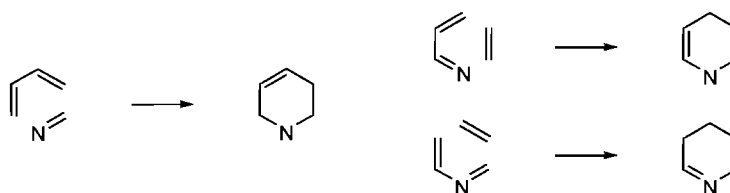


Schéma 12 : Topologies des réactions d'aza-Diels-Alder.

2.3.1 LA RÉACTION D'IMINO-DIELS-ALDER

La réaction d'imino-Diels-Alder est une cycloaddition [4+2] où le diénophile est une imine. Les imines étant intrinsèquement pauvres en électrons, les diènes riches en électrons sont généralement employés comme partenaires dans la cycloaddition.

Exception faite des réactions intramoléculaires, les imines inactivées sont généralement trop peu réactives pour être employées dans les réactions d'imino-Diels-Alder.^{33c} Conséquemment, de nombreuses stratégies ont été développées afin de permettre le cours de cette réaction. Parmi celles-ci, l'usage d'imines substituées par des groupements électroattracteurs, principalement les carbonyles et les

³³ Pour des articles de revue sur la réaction d'aza-Diels-Alder, voir : (a) Rowland, G. B.; Rowland, E. B.; Zhang, Q.; Antilla, J. C. *Curr. Org. Chem.* **2006**, *10*, 981. (b) Buonora, P.; Olsen, J.-C.; Oh, T. *Tetrahedron* **2001**, *57*, 6099. (c) Jørgensen, K. A. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2000**, *39*, 3558.

sulfonyles, est particulièrement bien documenté.³⁴ L'activation par les acides est cependant la stratégie d'activation d'imines la plus couramment employée. L'activation par les acides de Brønsted est connue depuis les premiers rapports de réactions d'imino-Diels-Alder et suscite encore de l'intérêt.³⁵ Cependant, l'usage d'acides de Lewis en quantité stoechiométrique, principalement les halogénures de bore ou d'aluminium, constitue aujourd'hui la méthode de choix pour l'activation des imines.^{33b} En 1982, Danishefsky *et al.* ont rapporté le premier exemple d'une réaction d'imino-Diels-Alder catalytique.³⁶ Ces auteurs ont observé une accélération de la réaction d'imino-Diels-Alder en présence d'une quantité catalytique de ZnCl₂. Par la suite, de nombreux acides de Lewis ont été développés comme catalyseur de la réaction d'imino-Diels-Alder, notamment TiCl₄,³⁷ In(OTf)₃³⁸ ainsi que les triflates de lanthanides³⁹ et les triflates de silyles.⁴⁰ Des calculs théoriques suggèrent que le mécanisme de la réaction d'imino-Diels-Alder procède en une étape concertée mais peut potentiellement procéder via un mécanisme en domino de Mannich-Michael. Le mécanisme en domino de Mannich-Michael est principalement anticipé pour les imines activée par les acides de Brønsted.⁴¹ Des preuves notoires de ce comportement ont été rapportées par Waldmann *et al.* et par Kunz *et al.*, qui ont isolé et caractérisé des intermédiaires de réactions d'imino-Diels-Alder formelles.⁴²

Les premières méthodologies développées pour la synthèse stéréosélective de pipéridines chirales ont exploité le stéréocontrôle induit par la structure des substrats.

³⁴ Pour des exemples, voir : Heintzelman, G. R.; Meigh, I. R.; Mahajan, Y. R.; Weinreb, S. M. *Org. React.* **2005**, *65*.

³⁵ (a) Pieniazek, S. N.; Luft, J. A. R.; Houk, K. N. *J. Org. Chem.* **2007**, *72*, 4284. (b) Itoh, J.; Fuchibe, K.; Akiyama, T. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2006**, *45*, 4796. (c) Akiyama, T.; Takaya, J.; Kagoshima, H. *Tetrahedron Lett.* **1999**, *40*, 7831.

³⁶ (a) Kerwin, J. F., Jr.; Danishefsky, S. *Tetrahedron Lett.* **1982**, *23*, 3739. (b) Danishefsky, S.; Kerwin, J. F., Jr. *J. Org. Chem.* **1982**, *47*, 3183.

³⁷ Brandstadter, S. M.; Ojima, I. *Tetrahedron Lett.* **1987**, *28*, 613.

³⁸ Ali, T.; Chauhan, K. K.; Frost, C. G. *Tetrahedron Lett.* **1999**, *40*, 5621.

³⁹ (a) Yu, L.; Chen, D.; Wang, P. G. *Tetrahedron Lett.* **1996**, *37*, 2169. (b) Kobayashi, S.; Ishitani, S.; Nagayama, S. *Synthesis* **1995**, 1195.

⁴⁰ Nogue, D.; Paugam, R.; Wartski, L. *Tetrahedron Lett.* **1992**, *33*, 1265.

⁴¹ (a) Park, Y. S.; Lee, B.-S.; Lee, I. *New J. Chem.* **1999**, *23*, 707. (b) Whiting, A.; Windsor, C. M. *Tetrahedron* **1998**, *54*, 6035. (c) McCarrick, M. A.; Wu, Y.-D.; Houk, K. N. *J. Org. Chem.* **1993**, *58*, 3330. (d) McCarrick, M. A.; Wu, Y.-D.; Houk, K. N. *J. Am. Chem. Soc.* **1992**, *114*, 1499.

⁴² (a) Waldmann, H.; Braun, M. *J. Org. Chem.* **1992**, *57*, 4444. (b) Kunz, H.; Pfrengle, W. *Angew. Chem., Int. Ed. Engl.* **1989**, *28*, 1067.

Les réactions d'imino-Diels-Alder asymétriques employant des imines dérivées d'aldéhydes chiraux ont été rapportées dès 1988 par Midland *et al.*⁴³ À ce chapitre, les imines dérivées d' α -alkoxyaldéhydes dominent largement le nombre de systèmes développés.^{33b-c} Avec ces imines, les sélectivités observées sont souvent excellentes et peuvent être expliquées par les modèles de Felkin-Anh ou Cram-chélate, selon le type d'acide utilisé pour effectuer la réaction (**Schéma 13**).^{43,44} Toutefois, une limitation importante de ces systèmes réside dans le fait que seuls les diènes très réactifs, généralement le cyclopentadiène, le diène de Danishefsky ou le diène de Brassard, ont été employés avec succès.

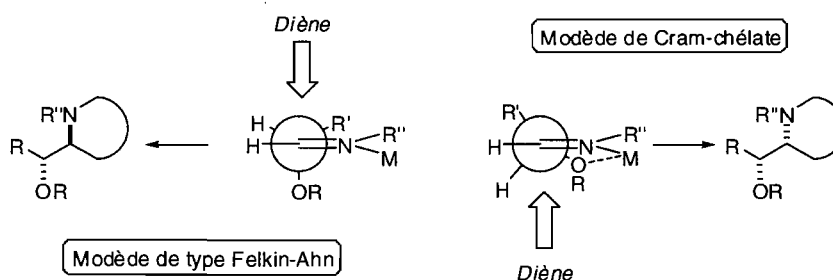


Schéma 13 : Modèles pour la réaction d'imino-Diels-Alder d' α -alkoxyaldimines.

La réaction d'imino-Diels-Alder des α -alkoxyaldimines a été mise à profit dans la synthèse d'indolizidines et de quinolizidines. En ce sens, la synthèse d'une série d'analogues de la swainsonine rapportée par Herczegh *et al.*, dont un exemple est illustré au **Schéma 14**, est remarquable.⁴⁵

⁴³ Midland, M. M.; McLoughlin, J. I. *Tetrahedron Lett.* **1988**, 29, 4653.

⁴⁴ (a) Badorrey, R.; Cativiela, C.; Diaz-de-Villegas, M. D.; Galvez, J. A. *Tetrahedron* **1999**, 55, 7601. (b) Yu, L.; Li, J.; Ramirez, J.; Chen, D.; Wang, P. G. *J. Org. Chem.* **1997**, 62, 903. (c) Ishimaru, K.; Yamamoto, Y.; Akiba, K. *Tetrahedron* **1997**, 53, 5423. (d) Ishimaru, K.; Watanabe, K.; Yamamoto, Y.; Akiba, K. *Synlett* **1994**, 495. (e) Midland, M. M.; Koops, R. W. *J. Org. Chem.* **1992**, 57, 1158.

⁴⁵ (a) Herczegh, P.; Kovacs, I.; Erdosi, G.; Varga, T.; Agocs, A.; Sxilagy, L.; Sztaricskai, F.; Berecibar, A.; Lukacs, G.; Olesker, A. *Pure Appl. Chem.* **1997**, 69, 519. (b) Herczegh, P.; Kovacs, I.; Szilagy, L.; Sztaricskai, F. *Tetrahedron* **1994**, 50, 13671. (c) Herczegh, P.; Kovacs, I.; Szilagy, L.; Zsely, M.; Sztaricskai, F. *Tetrahedron Lett.* **1992**, 33, 3133.

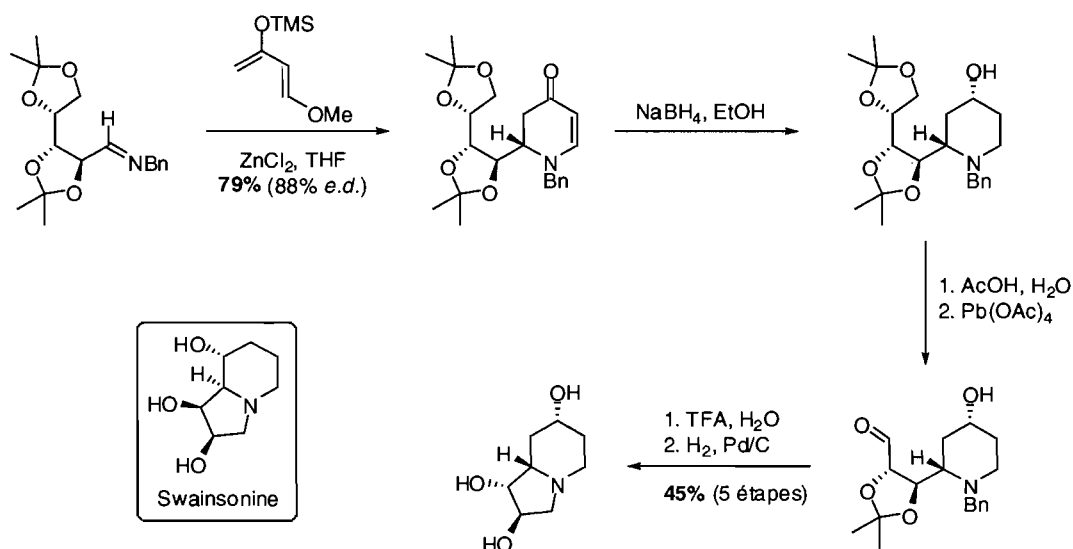


Schéma 14 : Synthèse d'un analogue de la swainsonine.

Les imines dérivées de l'acide glyoxylique forment la seconde classe importante d'imines dérivées d'aldéhydes chiraux.⁴⁶ Dans ces systèmes, l'auxiliaire chiral est ancré au niveau de l'acide carboxylique de l'acide glyoxylique. Ainsi, un avantage de cette méthodologie est que l'auxiliaire chiral peut être facilement clivé par hydrolyse (LiOH, THF/H₂O) ou avec un excès de réactif de Grignard. Ces imines sont cependant peu utilisées, car les sélectivités observées sont généralement modestes. Lors d'études de la réaction entre ces imines et le cyclopentadiène, les auxiliaires étudiés, soit le lactate, la pantolactone, le 8-phénylmenthol et l'auxiliaire d'Oppolzer, ont donné des excès de diastéréoisomères allant de 60 à 70%.

Récemment, des complexes chiraux de tricarbonyl(η^6 -arène)chrome ont été employés pour induire la stéréosélectivité de la réaction d'imino-Diels-Alder.⁴⁷ Les sélectivités sont excellentes (66-96% *ed*) pour les imines dérivées de benzaldéhydes

⁴⁶ (a) Bauer, T.; Szymanski, S.; Jezewski, A.; Gluzinski, P.; Jurczak, J. *Tetrahedron: Asymmetry* **1997**, *8*, 2619. (b) Blanco, J. M.; Caamano, O.; Fernandez, F.; Garcia-Mera, X.; Lopez, C.; Rodriguez, G.; Rodriguez-Borges, J. E.; Rodriguez-Hergueta, A. *Tetrahedron Lett.* **1998**, *39*, 5663. (c) Bailey, P. D.; Londebrough, D. J.; Hancox, T. C.; Heffernana, J. D.; Holmes, A. D. *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1994**, 2543. (d) Hamley, P.; Helmchen, G.; Holmes, A. B.; Marshall, D. R.; MacKinnon, J. W. M.; Smith, D. F.; Ziller, J. W. *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1992**, 786.

⁴⁷ (a) Baldoli, C.; Buttero, P. D.; Ciolo, M. D.; Majorana, S.; Papagni, A. *Synlett* **1996**, 258. (b) Kundig, E. P.; Xu, L. H.; Romanens, P.; Bernardinelli, G. *Synlett* **1996**, 270.

substituées, mais chutent drastiquement lorsque la distance entre l'aryle et l'imine augmente. Par exemple, l'imine dérivée de la phénylacétaldehyde correspondante a donné un excès de diastéréoisomères de 20%. Cette méthodologie a été appliquée à la synthèse d'indolizidines et de quinolizidines (**Schéma 15**).

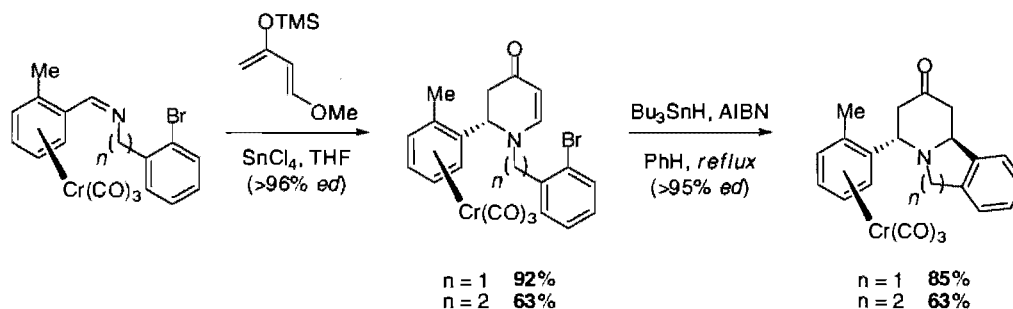


Schéma 15 : Synthèse d'indolizidines et de quinolizidines par une séquence d'imino-Diels-Alder / cyclisation réductive.

Les imines dérivées d'amines chirales ont été extensivement étudiées dans la réaction d'imino-Diels-Alder vu leur facilité de préparation. Les imines chirales dérivées de l' α -phényléthylamine donnent de bonnes sélectivités mais dans des rendements souvent modestes.⁴⁸ Cependant, les aldimines dérivées de l' α -phényléthylamine et des esters de l'acide glyoxylique procurent généralement de meilleurs rendements et de meilleures sélectivités.⁴⁹ Un avantage de ces systèmes est que l'auxiliaire chiral peut être clivé par hydrogénolyse.

Les imines dérivées d'amines possédant un deuxième site basique forment la seconde classe d'imines dérivées d'amines chirales fréquemment utilisée. Parmi celles-ci, les acides α -aminés, les β -aminoalcools et leurs dérivés offrent les

⁴⁸ (a) C. Timmons *et al. Tetrahedron* **2005**, *61*, 11837. (b) Hattori, K.; Yamamoto, H. *Synlett* **1993**, 129. (c) Hattori, K.; Yamamoto, H. *Tetrahedron* **1993**, *49*, 1749.

⁴⁹ (a) Alonso, D. A.; Bertilsson, S. K.; Johnsson, S. Y.; Nordin, S. J. M.; Sodergren, M. J.; Andersson, P. G. *J. Org. Chem.* **1999**, *64*, 2276. (b) Abraham, H.; Stella, L. *Tetrahedron* **1992**, *48*, 9707. (c) Bailey, P. D.; Wilson, R. D.; Brown, G. R. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1* **1991**, 1337.

meilleures sélectivités.^{42a,50} Similairement au cas des imines dérivées d' α -alkoxyaldéhyde, les sélectivités de la plupart de ces réactions peuvent être expliquées par des modèles où la chélation de l'acide par le second groupement basique jouent un rôle majeur. Enfin, d'autres imines substituées par un auxiliaire chiral au niveau de l'azote ont été rapportées, notamment des dérivés du galactose^{42b,51} ou de l'acide camphoresulfonique.⁵²

Il n'existe que peu d'exemples de réactions d'imino-Diels-Alder où un diène chiral induit la stéréosélectivité. Bien souvent, les exemples rapportés visent l'accomplissement d'une synthèse totale spécifique, car les centres stéréogènes du diène s'incorporent irrémédiablement dans la structure des produits. La synthèse de la cannabissativine par Hamada *et al.* en est un exemple typique.⁵³ Néanmoins, une méthodologie générale a été rapportée par Barluenga *et al.* en 1999 (Schéma 16).⁵⁴

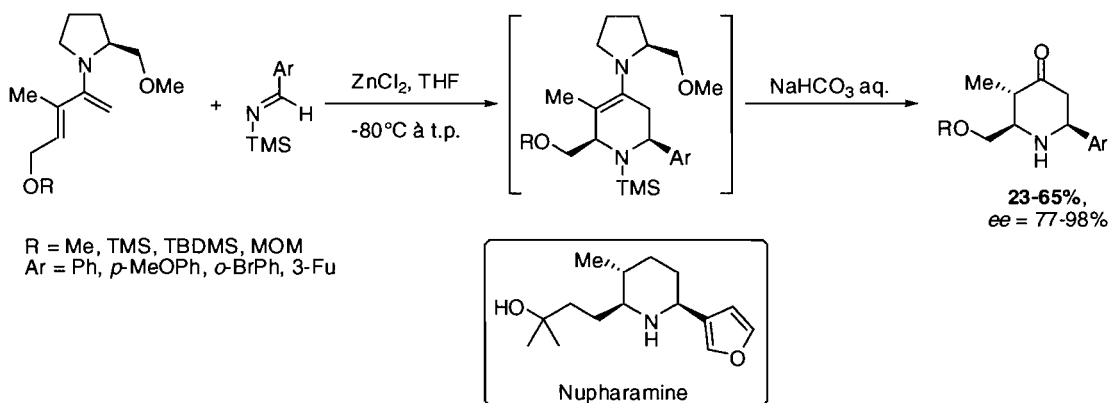


Schéma 16 : Synthèse stéréosélective de 4-pipéridones par Barluenga *et al.*

⁵⁰ (a) Hattori, K.; Yamamoto, H. *Tetrahedron* **1993**, *49*, 1749. (b) Devine, P. N.; Reilly, M.; Oh, T. *Tetrahedron Lett.* **1993**, *34*, 5827. (c) Waldmann, H.; Braun, M.; Drager, M. *Angew. Chem., Int. Ed. Engl.* **1990**, *29*, 1468.

⁵¹ (a) Weymann, M.; Pfrengle, W.; Schollmeyer, D.; Kunz, H. *Synthesis* **1997**, 1151. (b) Laschat, S.; Kunz, H. *J. Org. Chem.* **1991**, *56*, 5883. (c) Pfrengle, W.; Kunz, H. *J. Org. Chem.* **1989**, *54*, 4261.

⁵² (a) MacFarlane, A. K.; Thomas, G.; Whiting, A. *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 1* **1995**, 2803. (b) MacFarlane, A. K.; Thomas, G.; Whiting, A. *Tetrahedron Lett.* **1993**, *34*, 2379.

⁵³ (a) Hamada, T. T.; Zenkoh, T.; Sato, H.; Yonemitsu, O. *Tetrahedron Lett.* **1991**, *32*, 1649. (b) Hamada, T. T.; Sato, H.; Hikota, M.; Yonemitsu, O. *Tetrahedron Lett.* **1989**, *30*, 6405.

⁵⁴ Barluenga, J.; Aznar, F.; Ribas, C.; Valdés, C. *J. Org. Chem.* **1999**, *64*, 3736.

Dans leur système, une pyrrolidine chirale induit la stéréosélectivité, active le diène et peut être subséquemment clivée par hydrolyse dans des conditions très douces (NaHCO₃ aq.). Barluenga *et al.* ont appliqué avec succès leur méthodologie à la synthèse de la nupharamine et de l'acide pipécolique. Toutefois, une faiblesse réside dans les bas rendements habituellement obtenus.

Le développement des réactions d'imino-Diels-Alder asymétriques assistées ou catalysées par des acides chiraux a connu un essor important durant les deux dernières décennies.^{33c} L'activation des imines par une quantité stoechiométrique d'acides de Lewis a permis la préparation de tétrahydropyridines optiquement actives dans des excès d'énantiomères allant jusqu'à 96%.^{48b-c,55} Dans ce domaine, presque tous les promoteurs chiraux développés sont des borates mixtes dérivés du BINOL. Récemment, plusieurs acides de Lewis chiraux efficaces en quantité sous-stoechiométrique ont été développés pour accomplir des réactions d'imino-Diels-Alder asymétriques.⁵⁶ Ces catalyseurs sont, pour la plupart, dérivés du BINOL, du BINAP ou d'une bis(oxazoline) et d'un métal de transition tel que le cuivre, l'ytterbium ou le zirconium. L'énantiosélectivité de ces réactions est souvent excellente (jusqu'à 98% *ee*), mais ces systèmes sont jusqu'à présent limités à l'usage d'aldimines aromatiques ou d'aldimines dérivées de l'acide glyoxylique.

⁵⁵ (a) Ishihara, K.; Miyata, M.; Hattori, K.; Tada, T.; Yamamoto, H. *J. Am. Chem. Soc.* **1994**, *116*, 10520. (b) Devine, P. N.; Reilly, M.; Oh, T. *Tetrahedron Lett.* **1993**, *34*, 5827. (c) Hattori, K.; Yamamoto, H. *J. Org. Chem.* **1992**, *57*, 3264.

⁵⁶ (a) Mancheño, O. G.; Arrayás, R. G.; Carretero, J. C. *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, *126*, 456. (b) Josephsohn, N. S.; Snapper, M. L.; Hoveyda, A. H. *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, *125*, 4018. (c) Kobayashi, S.; Kusakabe, K.; Ishitani, H. *Org. Lett.* **2000**, *2*, 1225. (d) Yao, S.; Saaby, S.; Hazell, R. G.; Jorgensen, K. A. *Chem. Eur. J.* **2000**, *6*, 2435. (e) Kobayashi, S.; Kusakabe, K.; Komiyama, S.; Ishitani, H. *J. Org. Chem.* **1999**, *64*, 4220. (f) Kobayashi, S.; Konmiyama, S.; Ishitani, H. *Angew. Chem., Int. Ed. Engl.* **1998**, *37*, 979. (g) Yao, S.; Johannsen, M.; Hazell, R. G.; Jorgensen, K. A. *Angew. Chem., Int. Ed. Engl.* **1998**, *37*, 3121. (h) Bromidge, S.; Wilson, P. C.; Whiting, A. *Tetrahedron Lett.* **1998**, *39*, 8905. (i) Hishitani, H.; Kobayashi, S. *Tetrahedron Lett.* **1996**, *37*, 7357. (j) Lock, R.; Waldmann, H. *Tetrahedron Lett.* **1996**, *37*, 2753.

Par ailleurs, des réactions d'imino-Diels-Alder asymétriques catalysées par la proline⁵⁷ ou par des acides de Brønsted chiraux^{35b,58} ont été rapportées. À ce chapitre, la méthodologie développée par Akiyama *et al.* est particulièrement efficace.³⁵ Dans leur système, la réaction d'imino-Diels-Alder entre une grande variété d'imines et le diène de Brassard est catalysée par un dérivé de l'acide phosphorique (**Schéma 17**). D'après ces auteurs, la présence du substituant phénol lié à l'amine est essentielle pour obtenir de hautes sélectivités, car ce groupement forme un pont hydrogène qui rigidifie la conformation de l'imine dans l'état de transition.

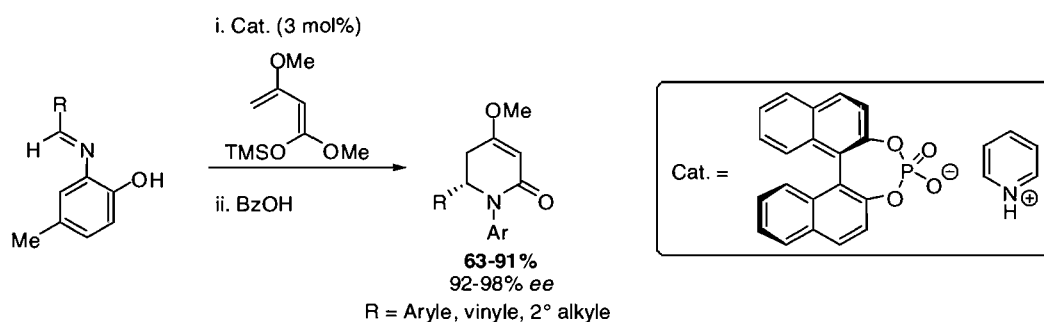


Schéma 17 : Synthèse catalytique asymétrique de pipéridones chirales.

2.3.2 LA RÉACTION DE DIELS-ALDER DE 1-AZADIÈNES

L'usage des 1-azadiènes dans la réaction d'aza-Diels-Alder a été longtemps compromis par leur tendance à la dimérisation et à la tautomérisation.⁵⁹ Aussi, les premiers rapports de réactions de Diels-Alder avec les 1-azadiènes emploient-ils des diènes générés *in situ*, principalement par l'ouverture électrocyclique de benzoazétines⁶⁰ ou par la pyrolyse de précurseurs variés.⁶¹ Toutefois, l'introduction de groupements électrodonneurs ou électroattracteurs sur ces diènes, particulièrement au niveau de l'azote, a permis de minimiser la formation de sous-produits et d'ainsi favoriser le cours de la réaction.^{30a} Bien que les réactions de Diels-Alder de 1-

⁵⁷ Sundèn, H.; Ibrahim, I.; Eriksson, L.; Córdova, A. *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **2005**, *44*, 4877.

⁵⁸ (a) Akiyama, T.; Tamura, Y.; Itoh, J.; Morita, H.; Fuchibe, K. *Synlett* **2006**, 141. (b) Ishitani, H.; Kobayashi, S. *J. Am. Chem. Soc.* **1994**, *116*, 1561.

⁵⁹ Whitesell, J. K.; Whitesell, M. A. *Synthesis* **1983**, 517.

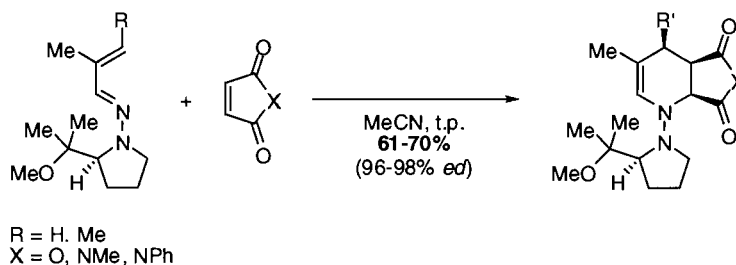
⁶⁰ Burgess, E. M.; McCullagh, L. *J. Am. Chem. Soc.* **1966**, *88*, 1580.

⁶¹ (a) Cheng, Y.-S.; Lupo, A. T. Jr.; Fowler, F. W. *J. Am. Chem. Soc.* **1983**, *105*, 7696. (b) Mao, Y.-L.; Boehlheide, V. *J. Org. Chem.* **1980**, *45*, 1547.

azadiènes ont tendance à prendre place en demande électronique inverse, en raison de la déficience électronique imposée par l'azote, l'introduction de groupements électroattracteurs occasionne souvent l'inversion de la demande électronique.^{30b}

La cycloaddition des 1-azadiènes avec des diénophiles chiraux a été rapportée dès 1982.⁶² Cette stratégie a été relativement peu utilisée, mais récemment, Boger *et al.* ont rapporté une réaction d'aza-Diels-Alder hautement stéréosélective entre des *N*-sulfonyl-1-azadiènes et des éthers d'énols chiraux dérivés de l'acide (*S*)-4-amino-2-hydroxybutanoïque.⁶³ Par ailleurs, Hall *et al.* ont synthétisé le (-)-dihydropalustramate de méthyle grâce à la réaction entre une enhydrazone et un diénophile chiral.⁶⁴

Les auxiliaires d'Enders⁶⁵ ont été employés avec succès dans la réaction stéréosélective des enhydrazones avec les diénophiles pauvres en électrons.⁶⁶ Ghosez *et al.* ont rapporté une réaction d'aza-Diels-Alder hautement stéréosélective entre une enhydrazone dérivée de l'auxiliaire d'Enders et une variété de diénophiles pauvres en électrons (**Équation 2**).



Équation 2 : Synthèse stéréosélective de tétrahydropyridines par Ghosez *et al.*

La quasi nécessité d'introduire des groupements électrodonneurs ou électroattracteurs au niveau de l'azote des 1-azadiènes a aussi stimulé l'emploi d'un

⁶² Serckx-Poncin, B.; Hesbain-Frisque, A.-M.; Ghosez, L. *Tetrahedron Lett.* **1982**, 32, 3261.

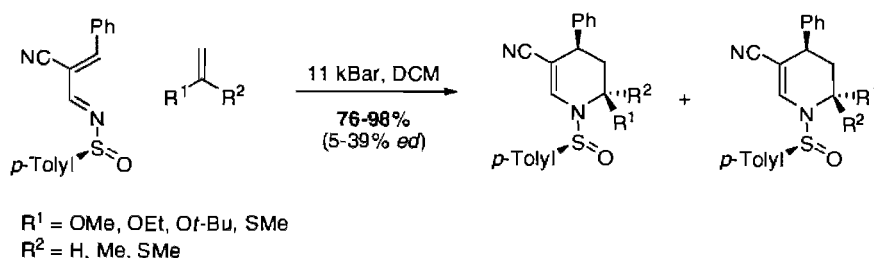
⁶³ Clark, R. C.; Pfeiffer, S. S.; Boger, D. L. *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, 128, 2587.

⁶⁴ Touré, B. B.; Hall, D. G. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2004**, 43, 2001.

⁶⁵ Enders, D.; Eichenauer, H. *Chem. Ber.* **1979**, 112, 2933.

⁶⁶ Beaudegnies, R.; Ghosez, L. *Tetrahedron: Asymmetry* **1994**, 5, 557.

sulfinyle comme auxiliaire chiral dans la cycloaddition. Ainsi, il a été rapporté par Tietze *et al.* que la cycloaddition entre un *N*-sulfinyl-1-azadiène et une série de diénophiles riches en électrons donne accès à des tétrahydropyridines trisubstituées. Un désavantage est que les excès de diastéréoisomères sont très modestes, un seul centre stéréogène étant efficacement contrôlé (**Équation 3**).⁶⁷



Équation 3 : Synthèse stéréosélective de tétrahydropyridines par Tietze *et al.*

2.3.3 LA RÉACTION DE DIELS-ALDER DE 2-AZADIÈNES

Les 2-azadiènes ont été fréquemment employés dans la réaction de Diels-Alder. Malgré la présence de l'azote dans le diène, les 2-azadiènes se comportent similairement au 1,3-butadiène et sont donc considérés comme riches en électrons.⁶⁸ Ainsi, les réactions en demande électronique inverse avec les 2-azadiènes sont particulièrement rares. Les exemples rapportés font usage de diénophile très riches en électrons, tels les énamines ou les éthers d'énols, et requièrent la présence de plusieurs groupements électroattracteurs au niveau du diène.⁶⁹ Toutefois, lorsque ces diènes sont activés par des acides de Lewis, la demande électronique inverse est parfois observée.

⁶⁷ Tietze, L. F.; Schuffenhauer, A. *Eur. J. Org. Chem.* **1998**, 1629.

⁶⁸ Gonzalez, J.; Houk, K. N. *J. Org. Chem.* **1992**, *57*, 3031.

⁶⁹ (a) Palacios, F.; Herrán, E.; Rubiales, G.; Ezpeleta, J. M. *J. Org. Chem.* **2002**, *67*, 2131. (b) d'A Rocha Gonsalves, A. M.; Pinho e Melo, T. M. V. D.; Gilchrist, T. L. *Tetrahedron* **1994**, *50*, 13709. (c) Gilchrist, T. L.; d'A Rocha Gonsalves, A. M.; Pinho e Melo, T. M. V. D. *Tetrahedron Lett.* **1993**, *34*, 4097.

Les exemples de réactions d'aza-Diels-Alder employant des 2-azadiènes chiraux sont très rares et concernent surtout les hétérodiénophiles.⁷⁰ D'ailleurs, les exemples d'usage d'auxiliaires chiraux dans la synthèse de pipéridines réfèrent à des diénophiles chiraux plutôt qu'à des 2-azadiènes chiraux. En ce sens, Ghosez *et al.* ont étudié le potentiel des acrylamides chiraux comme inducteurs de chiralité. Ils ont observé des excès de diastéréoisomères importants dans la réaction avec l'auxiliaire d'Evans et un auxiliaire pyrrolidine, mais des résultats moins satisfaisants avec l'auxiliaire d'Oppolzer (**Schéma 18**).⁷¹

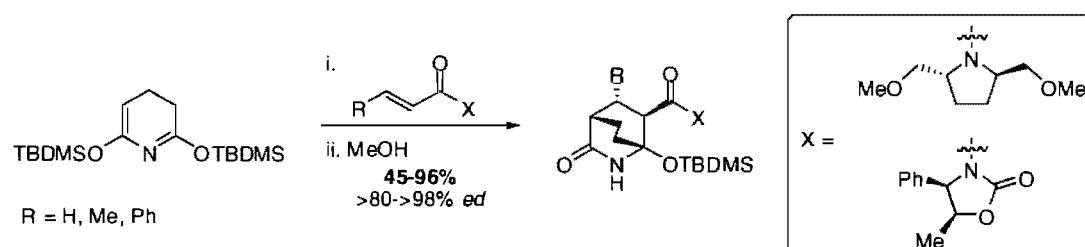


Schéma 18 : Synthèse stéréosélective de pipéridones par Ghosez *et al.*

Ghosez *et al.* ont aussi rapporté une réaction d'aza-Diels-Alder catalytique asymétrique de 2-azadiènes. Dans leur système, un 2-azadiène réagit avec des acrylamides portant un oxazolidinone en présence d'un catalyseur de cuivre complexé à une bis(oxazoline).⁷² Les sélectivités observées sont très élevées, avec des excès d'énantiomères variant de 93 à 98% (**Schéma 19**).

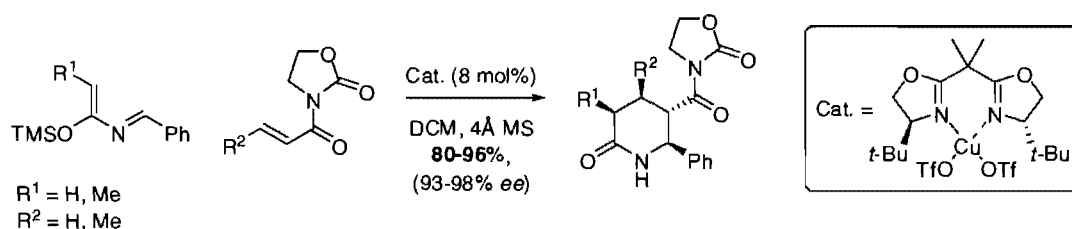


Schéma 19 : Synthèse catalytique asymétrique de pipéridones par Ghosez *et al.*

⁷⁰ (a) Bongini, A.; Panunzio, M.; Bandini, E.; Martelli, G.; Spunta, G. *J. Org. Chem.* **1997**, *62*, 8911.
 (b) Bandini, E.; Martelli, G.; Spunta, G.; Bongini, A.; Panunzio, M. *Synlett* **1999**, 1735.

⁷¹ Ghosez, L. *Pure Appl. Chem.* **1996**, *68*, 15.

⁷² Jnoff, E.; Ghosez, L. *J. Am. Chem. Soc.* **1999**, *121*, 2617.

2.4 STRATÉGIES INDIRECTES DE DIELS-ALDER APPLIQUÉES À LA SYNTHÈSE STÉRÉOSÉLECTIVE DE PIPÉRIDINES POLYSUBSTITUÉES

2.4.1 STRATÉGIE DE DIELS-ALDER / CLIVAGE RÉDUCTIF

La réaction d'hétéro-Diels-Alder entre les *N*-acyle-1,2-dihydropyridines et les hétérodiénophiles a été extensivement étudiée dans la synthèse de pipéridines polysubstituées. Le groupe de recherche du Pr. Natsume a été un pionnier dans ce domaine, focalisant leurs efforts sur l'usage de l'oxygène singlet comme hétérodiénophile. L'endoperoxyde obtenu par la réaction de Diels-Alder entre une *N*-acyle-1,2-dihydropyridine et l'oxygène singlet est une plate-forme versatile pour la synthèse de diverses pipéridines polysubstituées. La réduction de ces endoperoxydes avec les thiols permet la synthèse de thioaminals mixtes⁷³ (Schéma 20), alors que l'ajout d'alcool en présence de sulfure de diméthyle mène à des aminals mixtes.⁷⁴

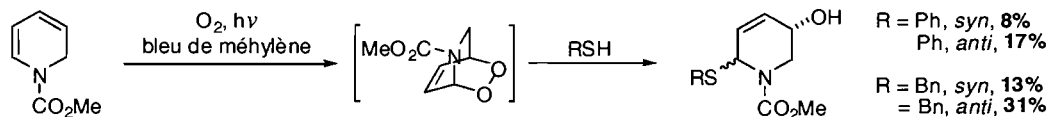


Schéma 20 : Séquence de Diels-Alder / clivage réductif avec l'oxygène singlet.

Une avancée majeure de cette méthodologie a été l'introduction de l'étain comme agent de réduction. Il a été montré que l'ajout de SnCl₂ aux endoperoxydes entraîne la formation d'un ester stannylique via une addition oxydante dans le lien O-O.⁷⁵ Ce dernier est en équilibre avec un sel de tétrahydropyridinium pouvant agir comme électrophile avec une variété de nucléophiles. Parmi les nucléophiles étudiés, les hydrures, les éthers d'énols et les hétérocycles aromatiques s'additionnent à cet intermédiaire dans de bons rendements (Schéma 21).

⁷³ Natsume, M.; Sekine, Y.; Soyagimi, H. *Chem. Pharm. Bull.* **1978**, 26, 2188.

⁷⁴ Natsume, M.; Wada, M.; Ogawa, M. *Chem. Pharm. Bull.* **1978**, 26, 3364.

⁷⁵ Natsume, M.; Sekine, Y.; Ogawa, M.; Soyagimi, H.; Kitagawa, Y. *Tetrahedron Lett.* **1979**, 20, 3473.

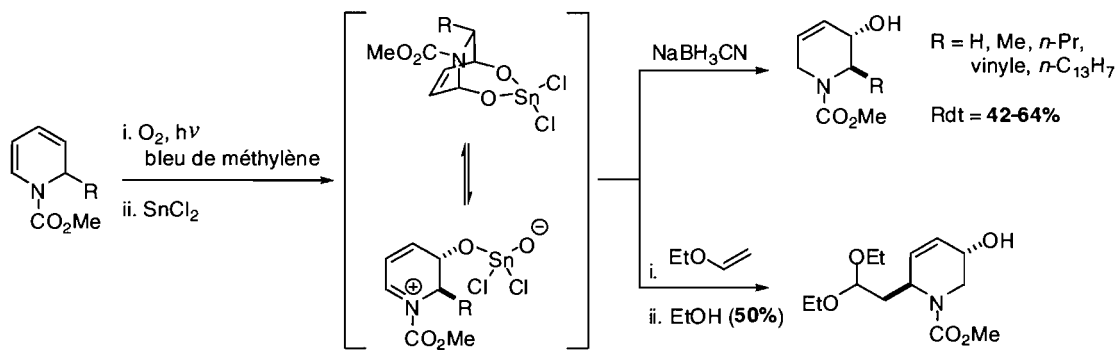


Schéma 21 : Réductions d'endoperoxides suivies de l'addition de nucléophiles.

La haute diastéréosélectivité faciale *anti* observée par rapport au substituant en position 2 de la *N*-acyl-1,2-dihydropyridine est une conséquence de la conformation de ce substituant. En effet, le substituant en position 2 d'une *N*-acyl-1,2-dihydropyridine s'oriente dans une position pseudo-axiale afin de minimiser la tension allylique A^{1,3} avec le carbamate ce qui a pour effet de bloquer efficacement une des faces du diène.⁷⁶

La réaction des *N*-acyl-1,2-dihydropyridines avec les nitrosoarènes a été rapportée pour la première fois en 1980 par le groupe de recherche du Pr. Knaus.⁷⁷ Deux années plus tard, Streith *et al.* ont employé cette réaction dans la synthèse d'aminosucres orientée vers la diversité.⁷⁸ Pour se faire, une dihydroxylation des cycloadduits suivie de la réduction du lien N-O a été employée (**Schéma 22**).

⁷⁶ Krow, G. R.; Carey, J. T.; Zacharias, D. E.; Knaus, E. E. *J. Org. Chem.* **1982**, *47*, 1989.

⁷⁷ Knaus, E. E.; Avasthi, K. *Can. J. Chem.* **1980**, *58*, 2447.

⁷⁸ (a) Streith, J.; Augelmann, G.; Fritz, H.; Strub, H. *Tetrahedron Lett.* **1982**, *23*, 1909. (b) Augelmann, G.; Streith, J.; Fritz, H. *Helv. Chim. Acta* **1985**, *68*, 95.

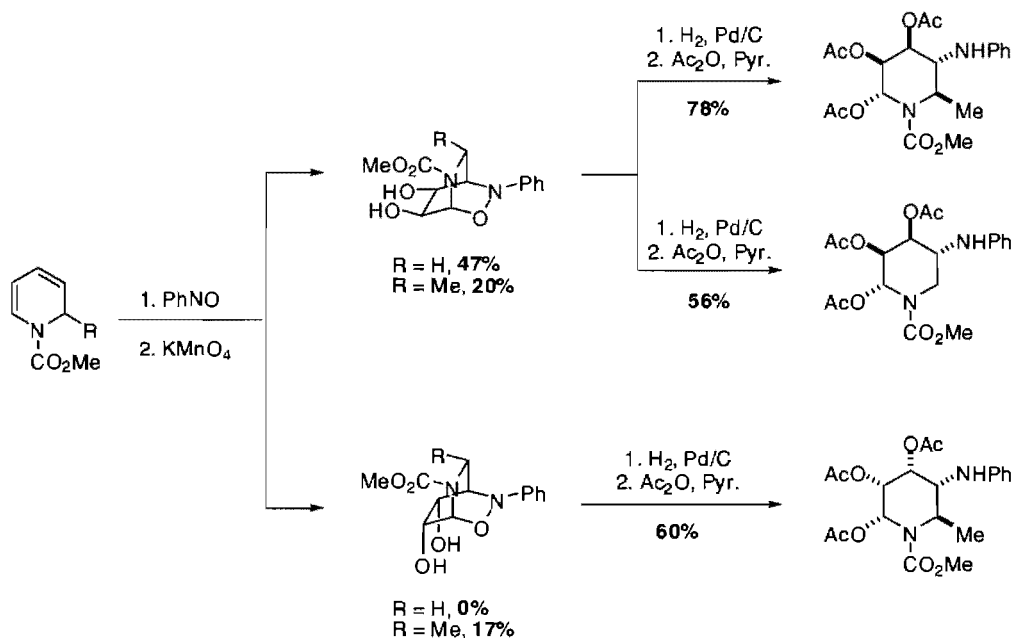


Schéma 22 : Synthèse d'aminosucres par Streith *et al.*

Lorsque des composés *N*-acylnitroso sont utilisés comme hétérodiénophile la régiosélectivité de la cycloaddition est inversée car la présence du substituant acyle a pour effet d'inverser la polarité du lien N=O.⁷⁹ De plus, les cycloadduits résultants sont instables et mènent à une nouvelle classe de tétrahydropyridines suite à un réarrangement intramoléculaire (**Schéma 23**). Ces tétrahydropyridines ont été emmenés par Streith *et al.* à plusieurs sucres de façon analogue à celle employée pour les cycloadduits dérivés du nitrosobenzène.⁸⁰

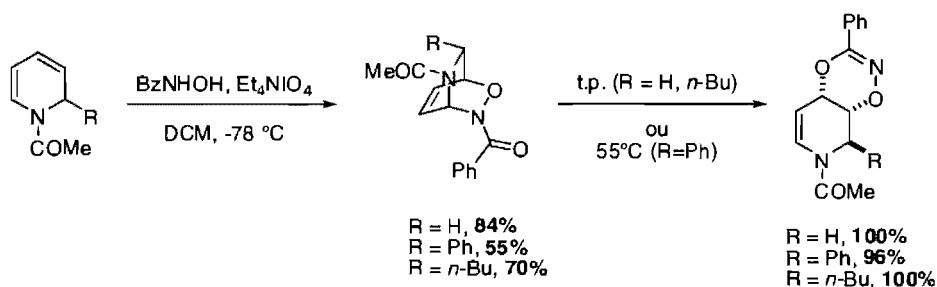


Schéma 23 : Hétéro-Diels-Alder avec les composés *N*-acylnitroso.

⁷⁹ Dubey, S. K.; Knaus, E. E. *J. Org. Chem.* **1985**, *50*, 2080.

⁸⁰ Defoin, A.; Fritz, H.; Schmidlin, C.; Streith, J. *Helv. Chim. Acta* **1987**, *70*, 554.

Notre groupe de recherche s'est inspiré de ces travaux pour réaliser la synthèse stéréosélective de pipéridines polysubstituées ; ces résultats seront présentés en détails au chapitre suivant.

2.4.2 STRATÉGIE DE DIELS-ALDER / CLIVAGE OXYDATIF

Le vaste potentiel des diènes cycliques dans une séquence de réactions Diels-Alder / clivage oxydatif a été reconnu par Wolfgang Maison *et al.* en 2002.⁸¹ Dans le but de synthétiser une série de mimes peptidiques, ces auteurs ont préparé un azabicyclo[2.2.2]octène par une réaction d'imino-Diels-Alder stéréocontrôlée par l' α -phényléthylamine (**Schéma 24**). L'ozonolyse de ce cycloadduit a conduit à une pipéridine trisubstituée. Toutefois, la réaction a dû être parachevée avec le borohydrure de sodium car il a été impossible d'isoler le dialdéhyde initialement formé. Par ailleurs, le couplage peptidique avec divers acides aminés protégés s'est ensuite avéré impossible à réaliser. Les auteurs ont contourné cette problématique en effectuant le couplage avant l'étape de clivage oxydatif.⁸²

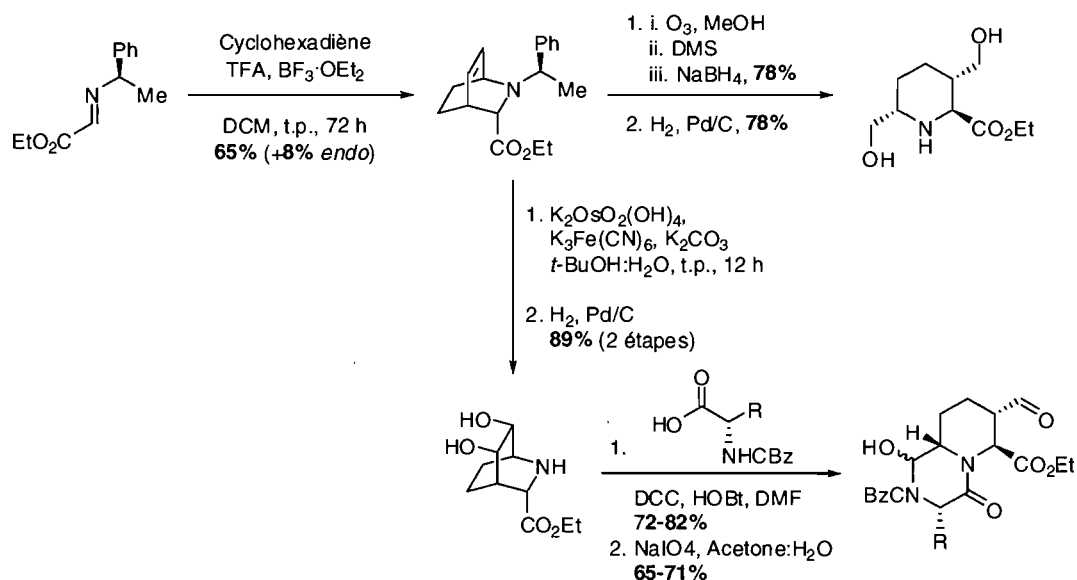


Schéma 24 : Synthèse de pipéridines trisubstituées par Maison *et al.*

⁸¹ Maison, W.; Adiwidjaja, G. *Tetrahedron Lett.* **2002**, 43, 5957.

⁸² (a) Maison, W.; Grohs, D. C.; Prenzel, A. H. G. P. *Eur. J. Org. Chem.* **2004**, 1527. (b) Maison, W.; Kuntzer, D.; Grohs, D. *Synlett* **2002**, 1795.

Inspirés par ces travaux, Arakawa *et al.* ont rapporté en 2003 une synthèse de pipéridinepolyacides carboxyliques orientée vers la diversité. Leur stratégie consiste en la réaction de Diels-Alder entre une *N*-acyle-1,2-dihydropyridine et l'acrylate d'éthyle ou l'anhydride maléïque, suivie du clivage oxydatif de l'alcène intracyclique (Schéma 25).⁸³ Quelques étapes sont ensuite nécessaires pour obtenir les pipéridinepolyacides carboxyliques tri- et tétrasubstitués dans de bons rendements.

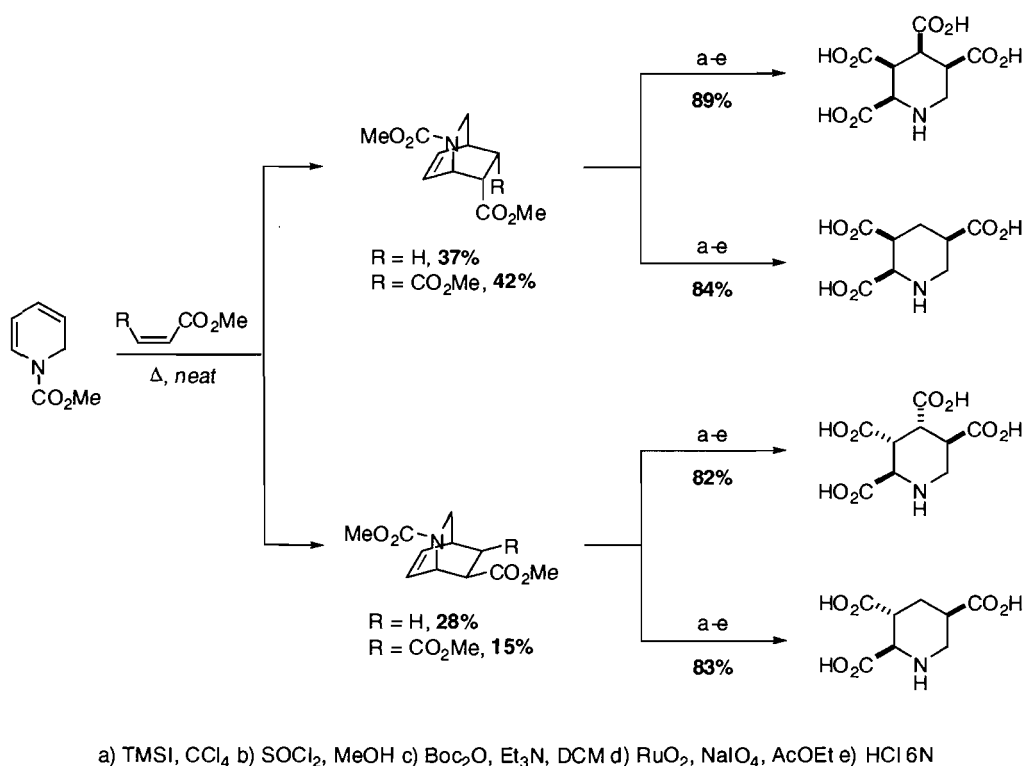


Schéma 25 : Synthèse de pipéridinepolyacides carboxyliques par Arakawa *et al.*

Notre groupe de recherche s'est aussi inspiré de ces travaux pour réaliser la synthèse stéréosélective de pipéridines polysubstituées ; ces résultats seront également présentés en détails au chapitre suivant.

⁸³ Arakawa, Y.; Murakami, T.; Ozawa, F.; Arakawa, Y.; Yoshifuji, S. *Tetrahedron* **2003**, *59*, 7555.

2.4.3 STRATÉGIE DE DIELS-ALDER / RÉARRANGEMENT D'AZA-COPE

C'est au groupe de recherche du professeur Frank Fowler que l'on doit le premier exemple, en 1988, d'une stratégie de Diels-Alder / aza-Cope appliquée à la synthèse de pipéridines.⁸⁴ La même année, Overman *et al.* ont mis cette stratégie à profit dans leur synthèse de la (\pm)-Gelsemine (Schéma 26).⁸⁵

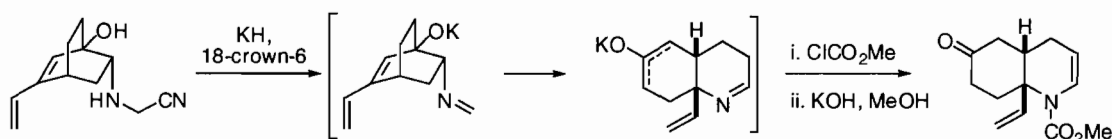


Schéma 26 : Étape clé dans la synthèse de la (\pm)-Gelsemine par Overman *et al.*

Une réaction d'aza-Diels-Alder / aza-Cope en tandem a été rapportée en 1994 par Gilchrist *et al.* Cette réaction exploite le potentiel des 2-azadiènes comme diénophiles dans la réaction de Diels-Alder. Ces diénophiles permettent la synthèse directe de précurseurs du réarrangement d'aza-Cope, offrant ainsi la possibilité de réaliser la séquence en une seule étape car le réarrangement est rapide à la température de la pièce (Schéma 27).⁸⁶

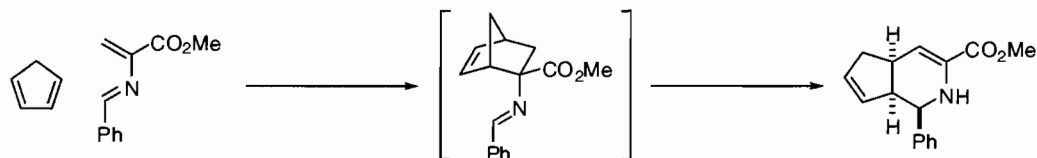


Schéma 27 : Réactions d'aza-Diels-Alder / aza-Cope en tandem.

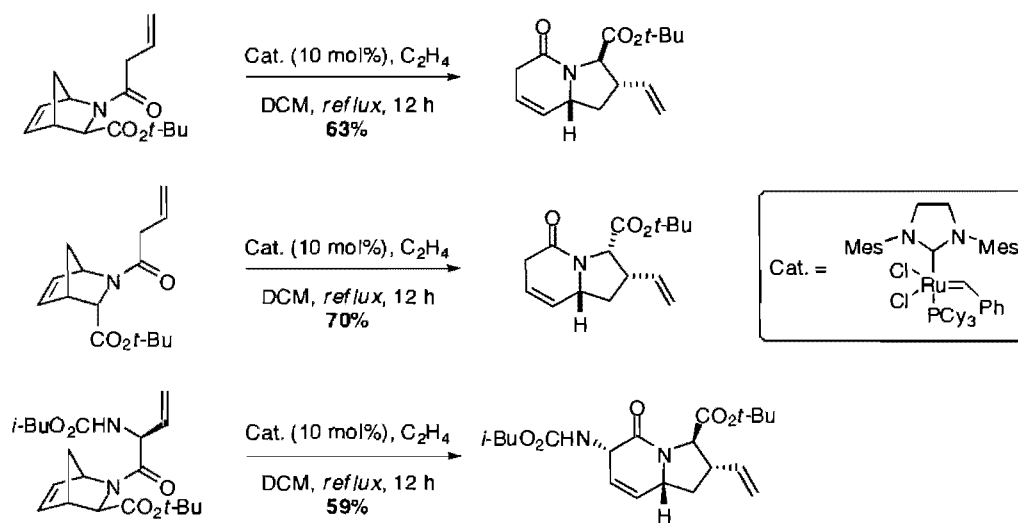
⁸⁴ Wu, P. L.; Fowler F. W. *J. Org. Chem.* **1988**, *53*, 5998. Wu, P. E.; Chu, M.; Fowler, F. W. *J. Org. Chem.* **1988**, *53*, 963.

⁸⁵ (a) Earley, W. G.; Jacobsen, J. E.; Madin, A.; Meier, G. P.; O'Donnell, C. J.; Oh, T.; Old, D. W.; Overman, L. E.; Sharp, M. J. *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, *127*, 18046. (b) Earley, W. G.; Jacobsen, E. J.; Meier, G. P.; Oh, T.; Overman, L. E. *Tetrahedron Lett.* **1988**, *29*, 3781.

⁸⁶ (a) Gilchrist, T. L.; Gonzales, A. M. d'A. R.; Pinbo e Melo, T. M. V. D. *Tetrahedron Lett.* **1994**, *34*, 6945. (b) Cativiela, C.; Fraile, J. M.; Mayoral, J. A. *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **1990**, *63*, 2456.

2.4.4 STRATÉGIE DE DIELS-ALDER / MÉTATHÈSE D'OLÉFINES

Une stratégie très élégante ayant récemment émergé dans la littérature consiste en l'usage séquentiel d'une réaction de Diels-Alder et d'une réaction en domino d'ouverture et de fermeture de cycle par métathèse d'oléfines (RORCM). Cette stratégie a notamment été appliquée par Rainier *et al.* à la synthèse d'hexahydroindoles et de spirocycles azotés.⁸⁷ Jusqu'à présent, seul un exemple d'une telle réaction, par Maison *et al.*, concerne la synthèse de pipéridines polysubstituées.⁸⁸ Ces auteurs ont rapporté la synthèse d'indolizidones par la réaction de RORCM des azabicyclo[2.2.1]heptènes, eux-mêmes obtenus par une réaction d'aza-Diels-Alder (**Schéma 28**).



Dans leur système, le catalyseur de Grubbs de seconde génération s'est avéré le plus efficace, le catalyseur de Grubbs-Hoveyda a donné des rendements inférieurs et le catalyseur de Grubbs de première génération s'est révélé inefficace. La présence d'éthylène est cruciale au succès de ces réactions pour des raisons qui seront expliquées en détails ultérieurement.

⁸⁷ Liu, Z.; Rainier, J. D. *Org. Lett.* **2006**, *8*, 459.

⁸⁸ Büchert, M.; Meinke, S.; Prenzel, A. H. G. P.; Deppermann, N.; Maison W. *Org. Lett.* **2006**, *8*, 5553.

2.5 CONCLUSION

Dans ce chapitre, les stratégies de synthèses de pipéridines basées sur la réaction de Diels-Alder ont été revues. Deux stratégies générales ont été présentées, soit les réactions d'aza-Diels-Alder et les stratégies indirectes, exploitant la réaction de Diels-Alder des diènes cycliques. Parmi les diènes cycliques étudiés, les 1,2-dihydropyridines se sont avérés être d'excellent précurseurs de pipéridines polysubstituées. Notre groupe de recherche s'intéresse à l'usage de ces diènes pour la synthèse de pipéridines optiquement actives. Par ailleurs, plusieurs stratégies de synthèse d'indolizidines ont été détaillées dans le but de préparer la discussion sur l'étude de la synthèse de l'indolizidine 223A. En effet, c'est en s'inspirant de la réaction de RORCM en domino, et selon les récentes avancées faites au sein de notre groupe de recherche, que des voies de synthèses de l'indolizidine 223A ont été élaborées et étudiées. Elles sont présentées dans les chapitres suivants.

Chapitre 3

Première approche à la synthèse de l'indolizidine 223A

3.1 TRAVAUX ANTÉRIEURS DE NOTRE GROUPE DE RECHERCHE

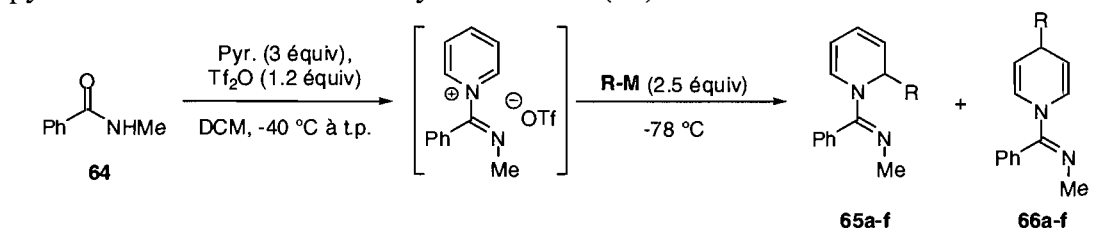
3.1.1 SYNTHÈSE DE *N*-IMINOYLE-1,2-DIHYDROPYRIDINES 2-SUBSTITUÉES

Nous avons vu au chapitre précédent que les 1,2-dihydropyridines constituent une famille de diènes privilégiée des stratégies de synthèse de pipéridines polysubstituées. Conventionnellement, la préparation de ces diènes se fait par l'addition de nucléophiles organométalliques à des sels de *N*-acylpyridiniums, or, cette approche a un potentiel limité car elle entraîne généralement la formation de 1,4-dihydropyridines en quantité importante.⁸⁹ Pour pallier ce problème, notre groupe de recherche a rapporté en 2001 une méthodologie de synthèse hautement régiosélective de 1,2-dihydropyridines 2-substituées.⁹⁰ Celle-ci consiste en l'addition de réactifs organométalliques à des sels de *N*-iminoylpyridinium générés *in situ* à partir de pyridine, d'anhydride triflique (Tf₂O) et de la *N*-méthylebenzamide (**64**). Les résultats d'addition de réactifs organométalliques sur le sel de pyridinium généré à partir de cet amide sont illustrés dans le **Tableau 2**. On y constate que l'addition de réactifs organométalliques procède de façon hautement régiosélective, allouant la préparation des *N*-iminoyl-1,2-dihydropyridines 2-substituées **65** dans de hauts rendements.

⁸⁹ (a) Mangeney, P.; Gosmini, R.; Raussou, S.; Commerçon, M.; Alexakis, A. *J. Org. Chem.* **1994**, *59*, 1877. (b) Hoesl, C. E.; Maurus, M.; Pabel, J.; Polborn, K.; Wanner, K. T. *Tetrahedron* **2002**, *58*, 6757. (c) Dhavale, D. D.; Saha, N. N.; Desai, V. N. *J. Org. Chem.* **1997**, *62*, 7482. (d) Comins, D. L., Joseph, S. P.; Goehring, R. R. *J. Am. Chem. Soc.* **1994**, *116*, 4719.

⁹⁰ Charette, A. B.; Grenon, M.; Lemire, A.; Pourashraf, M.; Martel, J. *J. Am. Chem. Soc.* **2001**, *123*, 11829.

Tableau 2 : Résultats de l'addition de réactifs organométalliques au sel de pyridinium dérivé de la *N*-méthylebenzamide (**64**).



Entrée	R-M	Produit	65 : 66 ^a	Rdt. 65 (%)
1	MeMgBr	65a	> 95 : 05	83
2	EtMgBr	65b	90 : 10	82 ^b
3	EtCuMgBrCN	65b	92 : 08	65
4	BnO(CH ₂) ₄ MgBr	65c	90 : 10	70 ^c
5	BnO(CH ₂) ₄ CuMgBrCN	65c	94 : 06	76
6	vinylMgBr	65d	> 95 : 05	86
7	PhMgBr	65e	> 95 : 05	84
8	2-FurylMgBr	65f	> 95 : 05	96

^a Ratio déterminé par RMN ¹H. ^b Rendement combiné de dihydropyridines. ^c Réactif organométallique ajouté à -30 °C.

Deux équivalents de réactif organométallique sont nécessaires dans cette réaction, car un équivalent est consommé par le triflate de pyridinium formé au cours de l'activation de la pyridine. L'étude RMN du processus a montré la formation exclusive de l'isomère *E* d'un sel d'imidate de pyridinium.⁹¹ Conséquemment, Michel Grenon a proposé que la haute régiosélectivité résulte de l'assistance de l'imidate lors de la livraison du réactif organométallique au sel de pyridinium (Schéma 29).⁹²

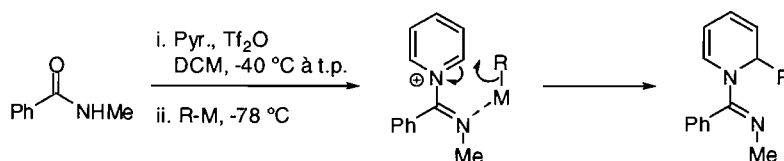


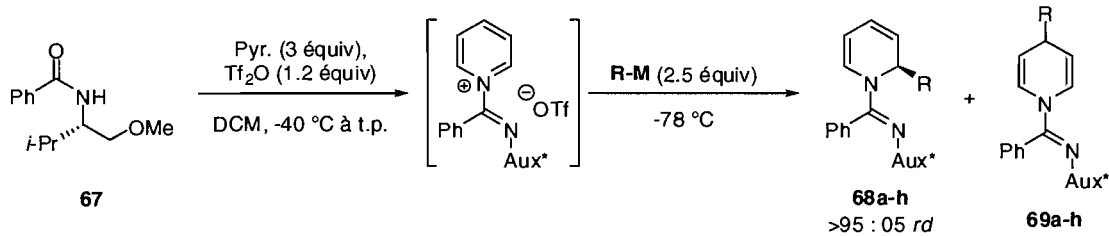
Schéma 29 : Assistance de l'imidate lors de la livraison du réactif organométallique.

⁹¹ Charette, A. B.; Grenon, M. *Can. J. Chem.* **2001**, *79*, 1694.

⁹² Grenon, M. *Thèse de doctorat*, Université de Montréal, **2003**.

Le développement d'un amide chiral pouvant induire la stéréosélectivité de la réaction a ouvert la voie à la synthèse de *N*-iminoyl-1,2-dihydropyridines 2-substituées optiquement actives. Michel Grenon a déterminé qu'un dérivé benzamide du (*S*)-valinol dont l'alcool est protégé en éther méthylique⁹³ était optimal pour la synthèse des 1,2-dihydropyridines 2-substituées. Les résultats d'addition de réactifs de Grignard au sel de pyridinium généré à partir de l'amide chiral **67** sont résumés dans le **Tableau 3**. On y constate que l'addition de ces réactifs procède de façon hautement régio- et diastéréosélective, à l'exception des nucléophiles aliphatiques primaires (**Tableau 3**, Entrées 2-3). Néanmoins, Alexandre Lemire et Nancy-Labbé Giguère⁹⁴ ont montré que si la réaction est conduite en présence de sels de lithium et / ou à une température d'environ -20 °C, des rapports de régioisomères supérieurs à 90 : 10 peuvent être obtenus.⁹⁵

Tableau 3 : Résultats de l'addition de réactifs organométalliques au sel de pyridinium dérivé de l'amide chiral **67**.



Entrée	R-M	T (°C)	Produit	68 : 69 ^a	Rdt. 68 (%)
1	MeMgBr	-78	68a	> 95 : 05	77
2	EtMgBr	-78	68b	75 : 25	79 ^b
3	<i>n</i> -PrMgBr	-78	68c	75 : 25	60 ^b
4	<i>n</i> -PrMgBr·LiI·LiBr	-78	68c	92 : 08	72
5	<i>n</i> -PrMgBr	-10	68c	92 : 08	70
6	BnO(CH ₂) ₁₂ MgBr·LiI·LiBr	-78	68d	> 95 : 05	80
7	<i>cis</i> -1-propénylMgBr	-78	68e	> 95 : 05	61
8	PhMgBr	-78	68f	90 : 10	74
9	PhMgBr·LiI·LiBr	-20	68f	> 95 : 05	89
10	2-FurylMgBr	-78	68g	> 95 : 05	68
11	1-HexynylMgBr	-78	68h	> 95 : 05	65

^a Ratio déterminé par RMN 1H. ^b Rendement combiné de dihydropyridines.

⁹³ Meyers, A. I.; Poindexter, G. S.; Brich, Z. *J. Org. Chem.* **1978**, *43*, 892.

⁹⁴ Labbé-Giguère, N. *Mémoire de maîtrise*, Université de Montréal, **2006**.

⁹⁵ (a) Lemire, A.; Charrette, A. B. *Org. Lett.* **2005**, *7*, 2747. (b) Lemire, A. *Thèse de doctorat*, Université de Montréal, **2005**.

Lors de l'optimisation de la structure de l'amide chiral, Michel Grenon a montré que les groupements phényle, isopropyle et méthoxy de l'auxiliaire jouent un rôle important dans l'induction de la diastéréosélectivité de la réaction. Ainsi, il a d'abord été proposé qu'un chélate à cinq membres, entre le réactif organométallique et l'auxiliaire chiral, devait être impliqué à l'état de transition. Dans ce contexte, une proposition rationnelle pour expliquer la sélectivité est présentée au **Schéma 30**.

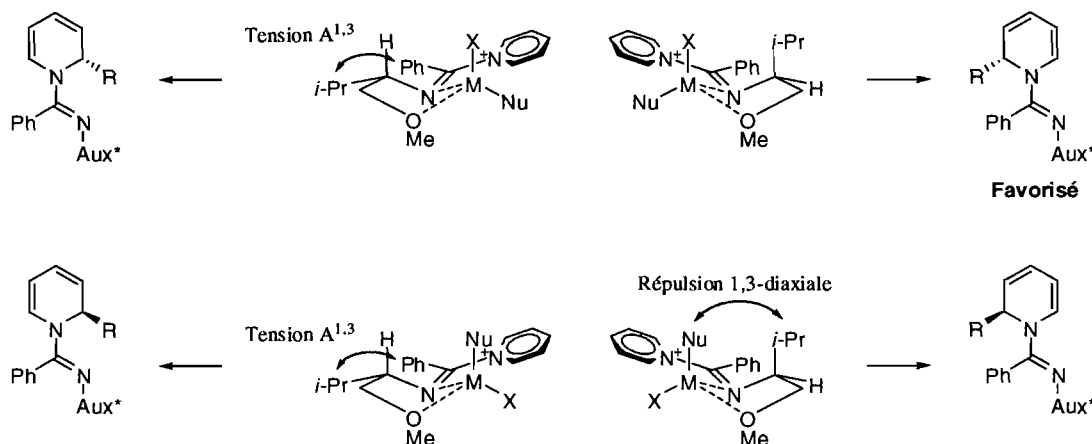


Schéma 30 : Modèle proposé pour expliquer la diastéréosélectivité de l'addition de nucléophiles à l'imidate de pyridinium.

Dans ce modèle, la géométrie coplanaire du pyridinium avec l'imidate devrait abaisser l'énergie de la LUMO de celui-ci. Ainsi, l'énergie d'activation du processus devrait être minimisée du point de vue stéréoelectronique. Ce modèle prend en compte l'importance des groupements phényle et isopropyle sur la régiosélectivité en favorisant la minimisation de la tension allylique A^{1,3}. De plus, ce modèle prévoit une variation de la régiosélectivité en fonction de la nature exacte du nucléophile (agrégation en fonction de la température, présence de sels de lithium, etc.) en invoquant une variation de la répulsion 1,3-diaxiale.

3.1.2 SYNTHÈSE STÉRÉOSÉLECTIVE DE PIPÉRIDINES POLYSUBSTITUÉES PAR LA RÉACTION DE DIELS-ALDER DES *N*-IMINOYLE-1,2-DIHYDROPYRIDINES

Nous avons vu au chapitre précédent comment la réaction de Diels-Alder des *N*-acyle-1,2-dihydropyridines pouvait être employée dans la synthèse stéréosélective

de pipéridines polysubstituées. Notre groupe de recherche, suite à la synthèse de *N*-iminoyle-1,2-dihydropyridines 2-substituées, s'est intéressé à l'application de ces stratégies. Le premier exemple de cycloaddition des *N*-iminoyle-1,2-dihydropyridines étudié dans notre groupe de recherche a été la réaction d'hétéro-Diels-Alder avec le nitrosobenzène. Dans ce domaine, nous avons montré que les *N*-iminoyle-1,2-dihydropyridines réagissent réversiblement avec le nitrosobenzène à la température de la pièce, sans l'aide de catalyseur.⁹⁶ La réversibilité de cette réaction ayant empêché toute tentative de purification des cycloadduits, la réaction télescopée de Diels-Alder-réduction a été tentée. Cette dernière a permis la synthèse hautement stéréosélective d'aminopipéridines *trans*-2,3-disubstituées optiquement actives (**Schéma 31**). Alexandre Lemire a ensuite étendu cette méthodologie à l'oxygène singulet, allouant ainsi la synthèse du pipéridinol **72**, un intermédiaire clé d'une synthèse de l'acide pipécolique.^{95b} De plus, en exploitant cette méthodologie, Nancy Labbé-Giguère a synthétisé des analogues artificiels de la castanospermine.⁹⁴

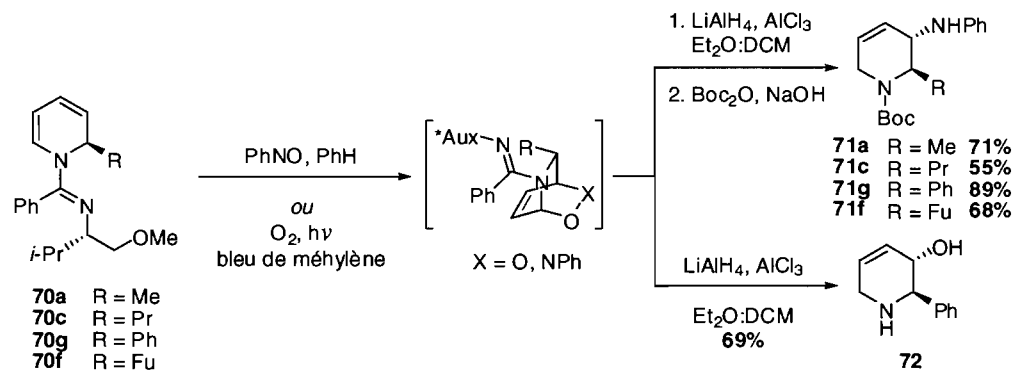


Schéma 31 : Synthèse de tétrahydropyridines *trans*-2-disubstituées à partir de *N*-iminoyle-1,2-dihydropyridines 2-substituées.

Suite à des études préliminaires menées par Charles Banville, Marcelo Sales a étudié la réaction des *N*-iminoyle-1,2-dihydropyridines avec les alcènes. Il a montré que les diénophiles très pauvres en électrons, en occurrence l'anhydride maléique et les maléimides, s'additionnent aux *N*-iminoyle-1,2-dihydropyridines à la température

⁹⁶ Lemire, A.; Beaudoin, D.; Grenon, M.; Charette, A. B. *J. Org. Chem.* **2005**, *70*, 2368.

de la pièce, sans l'aide de catalyseur (**Schéma 32**).⁹⁷ Dans le cas de l'acrylate de méthyle, un diénophile moins pauvre en électrons, plusieurs équivalents de $\text{BF}_3 \cdot \text{OEt}_2$ ont été nécessaires afin d'obtenir un rendement de 75%. Par ailleurs, l'acroléine et le β -nitrostyrène ont aussi été testés comme diénophiles, mais n'ont pas donné de résultats satisfaisants.

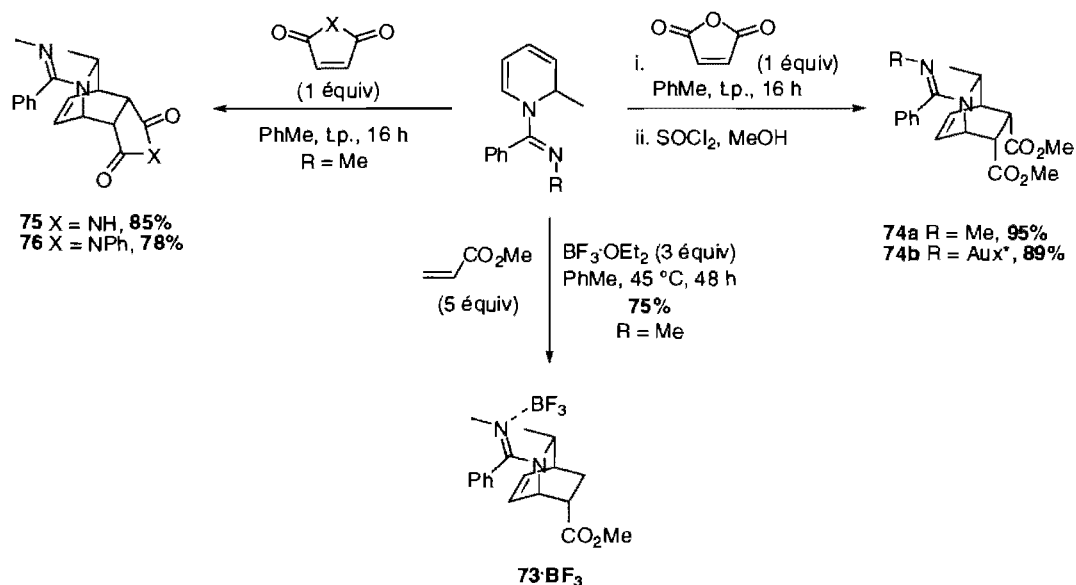


Schéma 32 : Réaction de Diels-Alder des *N*-iminoyle-1,2-dihydropyridines avec des diénophiles carbonés.

Une quantité catalytique d'acide de Lewis ne peut être utilisée pour accélérer cette réaction car ceux-ci complexent irréversiblement l'amidine plutôt que l'ester. Aussi, le diène se voit-il alors désactivé car la donation électronique de l'azote intracyclique dans le diène s'avère fortement amoindrie. Néanmoins, la présence d'un excès d'acide de Lewis active suffisamment le diénophile pour contrecarrer cette tendance et accélérer la réaction. Un aspect intéressant de l'activation par le BF_3 est que ce dernier demeure complexé à l'amidine lorsque la réaction est parachevée en milieu légèrement basique. Le complexe **73·BF₃** est à la fois plus stable et plus simple à purifier que sa base libre correspondante (**73**). La base peut toutefois être libérée dans d'excellents rendements par un traitement basique aqueux.

⁹⁷ Sales, M.; Charette, A. B. *Org. Lett.* **2005**, 7, 5773.

Marcelo Sales a ensuite tenté le clivage oxydatif de l'alcène intracyclique des cycloadduits de Diels-Alder. Malheureusement, la présence de l'amidine a entraîné la formation de plusieurs sous-produits lors d'ozonolyses et de dihydroxylations. Il a alors entrepris de cliver le groupement amidine afin de simuler le système d'Arakawa (voir le **Schéma 25**). À sa surprise, les cycloadduits **73-75** se sont avérés très résistants aux conditions de clivage réductif (AlH_3 et Na/NH_3) ce qui l'a amené à développer une méthodologie pour le clivage des amidines qui soit compatible avec son système. La solution innovatrice qu'il a mise au point consiste en l'hydrolyse de sels de dialkyleamidinium, obtenus par l'alkylation des amidines. Cette hydrolyse n'est pas chimiosélective et donne lieu à une mixture d'amine et d'amide. Une fois l'amine indésirable acylée, il a pu effectuer le clivage oxydatif des cycloadduits pour obtenir des pipéridines tétra- et pentasubstituées, dont un exemple est illustré au **Schéma 33**.

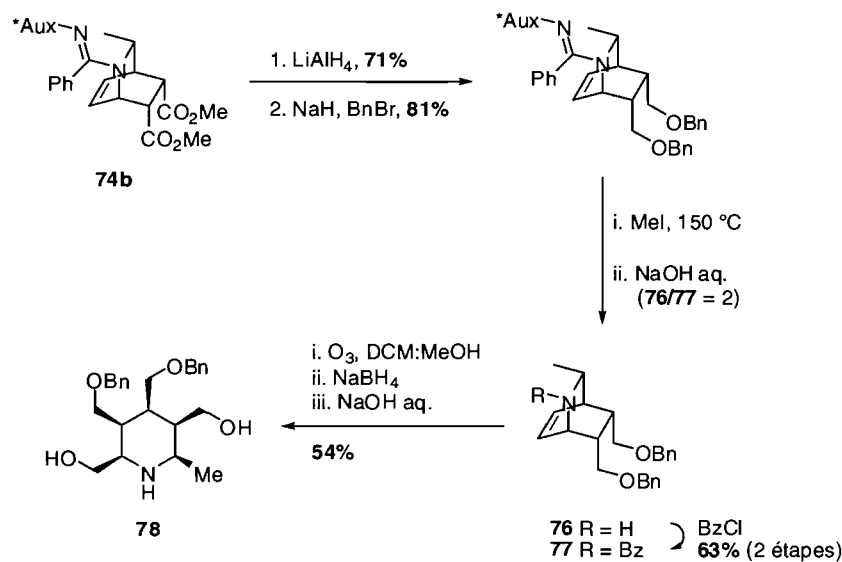


Schéma 33 : Synthèse de tétrahydropyridines tétra- et pentasubstituées à partir de *N*-iminoyle-1,2-dihydropyridines 2-substituées.

3.2 PREMIÈRE ANALYSE RÉTROSYNTHÉTIQUE DE L'INDOLIZIDINE 223A

Une rétrosynthèse initiale de l'indolizidine 223A a été élaborée dans l'esprit des différentes stratégies présentées au chapitre précédent et des avancements de notre groupe de recherche. Selon cette analyse, l'indolizidine 223A proviendrait de l'hydrogénation d'un triène qui serait obtenu par une réaction de méthylation de l'aldéhyde **79** (Schéma 34). Il avait été anticipé que l'aldéhyde **79** serait thermodynamiquement plus stable que son épimère (en α de l'aldéhyde) ce qui permettrait d'établir la configuration de ce centre stéréogène par l'équilibre céto-énol, tel que dans la synthèse totale de Ma *et al.* (voir le Schéma 5). Aussi, les précurseurs **80a-b** semblaient-ils être appropriés. Ceux-ci seraient obtenus par une réaction domino de RORCM des azabicyclo[2.2.2]octènes **81a-b**, lesquels proviendraient du cycloadduit **82**. La réaction de Diels-Alder de la 2-propyle-1,2-dihydropyridine **68c** avec l'acrylate de méthyle, selon la méthodologie développée dans notre groupe de recherche, devrait conduire au cycloadduit **82**. Ainsi, il avait été prévu que la synthèse de l'indolizidine 223A requerrait entre huit et dix étapes à partir de l'amide chiral **67**, soit une amélioration potentielle par rapport aux synthèses précédentes.

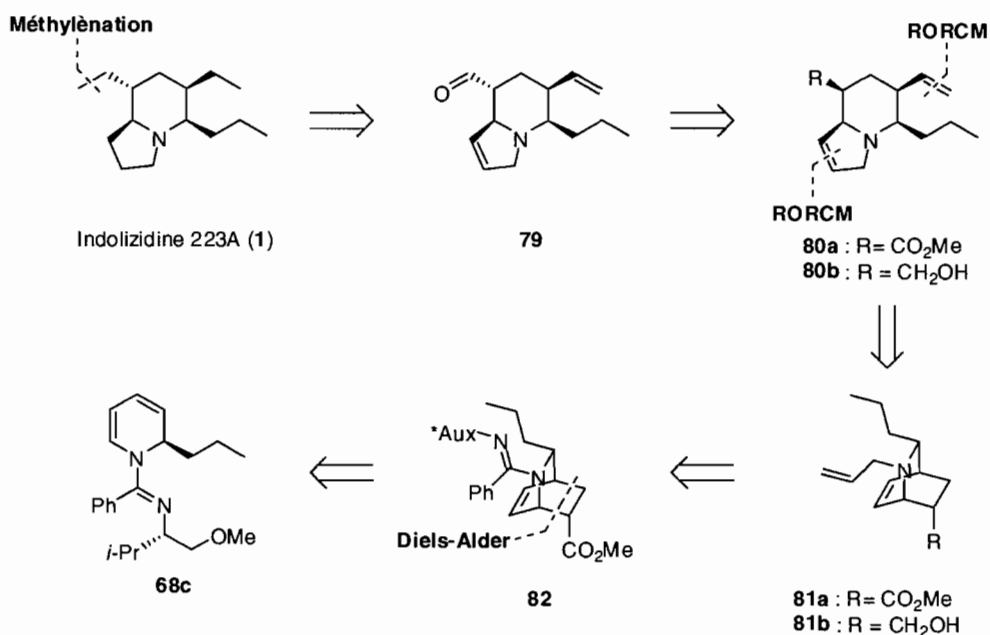
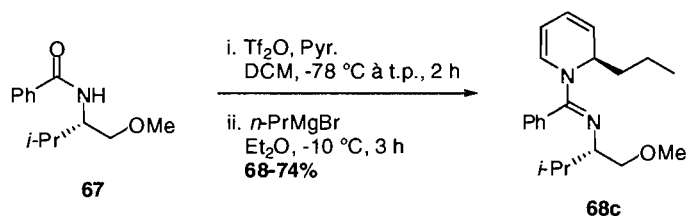


Schéma 34 : Analyse rétrosynthétique de l'indolizidine 223A.

3.3 PRÉPARATION DES 1,2-DIHYDROPYRIDINES

La 1,2-dihydropyridine **68c** a été préparée par la méthodologie citée plus haut, selon laquelle le bromure de *n*-propylemagnésium est additionné à environ -10 °C (**Tableau 3**, Entrée 5). Par cette méthode, des rendements de 68-74% ont été habituellement obtenus, selon l'échelle de la réaction (**Équation 4**).



Équation 4 : Préparation de la 1,2-dihydropyridine **68c**.

Par ailleurs, comme la dihydropyridine **68c** est une huile instable, il a été raisonné que la neutralisation de l'amidine par le BF_3 pourrait en augmenter la stabilité, ainsi que l'avait montré Marcelo Sales pour le cycloadduit **73**. Agréablement, la 1,2-dihydropyridine **68c·BF₃** obtenue lorsque mise en présence de BF_3 s'est avérée être un solide stable, demeurant inaltéré malgré deux semaines d'exposition à l'air, à température ambiante. La dihydropyridine **68c·BF₃** peut être utilisée directement dans la réaction de Diels-Alder (*vide supra*), alternativement, elle peut aussi être clivée par un traitement basique aqueux pour libérer quantitativement la dihydropyridine **68c** pure (**Schéma 35**).

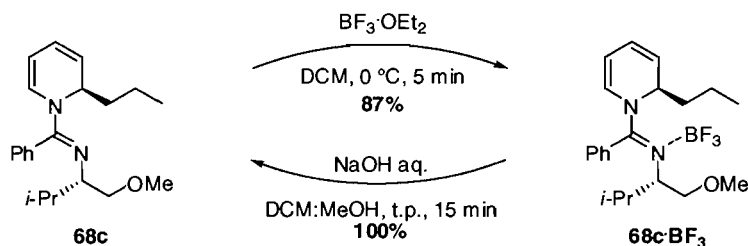
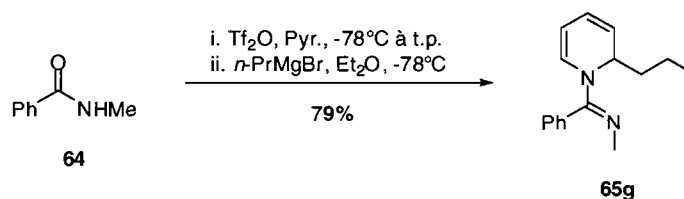


Schéma 35 : Protection et déprotection de la 1,2-dihydropyridine **68c** en son sel **68c·BF₃**.

Enfin, lorsque de grandes quantités d'intermédiaires ont été nécessaires, la 1,2-dihydropyridine racémique **65g** a été préparée car sa synthèse est moins coûteuse et nécessite moins d'étapes qu'avec l'auxiliaire chiral (**Équation 5**).



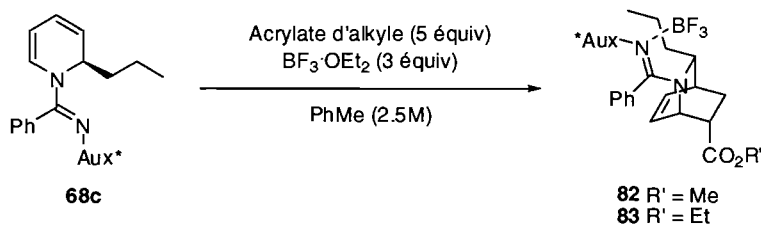
Équation 5 : Synthèse de la 2-propyl-1,2-dihydropyridine **65g**.

3.4 SYNTHÈSE DES CYCLOADDUITS DE DIELS-ALDER

Lorsque la réaction de Diels-Alder avec la dihydropyridine **68c** a été tentée dans les conditions conventionnelles, un faible rendement (23%) du cycloadduit **82·BF₃** a été obtenu (**Tableau 4**, Entrée 1). Dans cet exemple, 45% de la dihydropyridine **68·BF₃** a été récupérée. Ainsi, le rendement estimé par ce recouvrement du produit de départ laissait alors envisager un rendement maximal de seulement 42%. Dans le but d'accélérer la réaction de Diels-Alder, la température à laquelle la réaction est conduite a été progressivement augmentée.

Rapidement, il a été remarqué que, malgré une augmentation significative du rendement, l'augmentation de la température comportait plusieurs inconvénients. D'abord, la formation de sous-produits ayant une masse correspondante à l'addition de deux équivalents d'acrylate a été observée par spectrométrie de masse (**Tableau 4**, Entrée 2-3). Bien qu'il eût été impossible d'isoler ce ou ces produits indésirables afin d'en confirmer la structure, l'hypothèse la plus probable est que ces derniers résultaient d'une addition de Michael du cycloadduit sur l'acrylate de méthyle.

Tableau 4 : Optimisation de la réaction de Diels-Alder de la 2-propyle-*N*-iminoyl-1,2-dihydropyridines **68c**.



Entr\u00e9e	R'	T (°C)	t (h)	Produit	Rdt (%) ^a
1	Me	45	48	82 ·BF ₃	23 (42)
2	Me	90	4	82 ·BF ₃	18 (62) ^c
3	Me	125	1	82 ·BF ₃	28 (54) ^c
4	Et	100	5	83 ·BF ₃	24 (77)
5	Et	100	16	83 ·BF ₃	71
6 ^b	Et	100	16	83 ·BF ₃	75
7	Et	50	144	83 ·BF ₃	63
8	Et	60	96	83 ·BF ₃	84

^a Rendements isol\u00e9s, rendements *brstm* entre parenth\u00e8ses ^b \u00c0 partir de **68**·BF₃ et 2 \u00e9quiv BF₃·OEt₂
^c Les rendements ont \u00e9t\u00e9 estim\u00e9s par RMN ¹H (standard interne : trichloro\u00e9thyl\u00e8ne) du produit brut, \u00e0 cause d'impuret\u00e9s ins\u00e9parables.

Heureusement, cette probl\u00e9matique a pu \u00eatre enrayer\u00e9e en employant l'acrylate d'\u00e9thyle plut\u00f4t que l'acrylate de m\u00e9thyle comme di\u00e9nophile. \u00c0 ce point, les rendements obtenus \u00e9taient de 75% (**Tableau 4**, Entr\u00e9e 4-6).

Ensuite, lorsque ces conditions ont \u00e9t\u00e9 utilis\u00e9es par Guillaume Barbe dans son approche \u00e0 la synth\u00e8se des Lepadines, un second probl\u00e8me a fait surface. En effet, il a observ\u00e9 que, suite au clivage des amidines, les exc\u00e8s d'\u00e9nantiom\u00e8res des produits \u00e9taient d'environ 60-70% si la purification du cycloadduit \u00e9tait omise. L'\u00e9pim\u00e8re de la dihydropyridine devait donc \u00eatre form\u00e9e au cours de la r\u00e9action de Diels-Alder, ce qui a pour cons\u00e9quence la formation d'un diast\u00e9roisom\u00e8re du cycloadduit **3.20d**·BF₃ (**Sch\u00e9ma 36**).

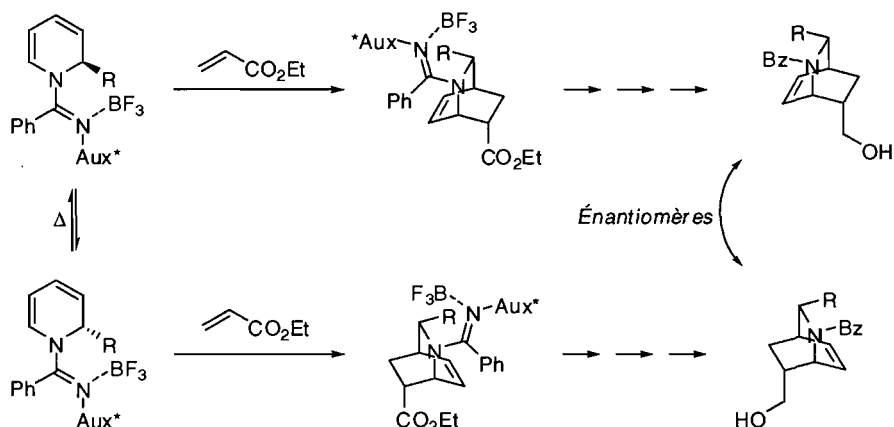
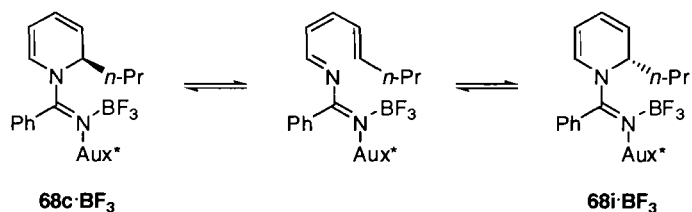


Schéma 36 : Explication rationnelle prédisant les faibles excès d'énantiomères.

Nous avons ensuite démontré, en étudiant par RMN le chauffage de la dihydropyridine complexée au BF_3 , que cet épimère pouvait être formé thermiquement (**Tableau 5**). L'hypothèse la plus probable est que l'épimérisation thermique de la dihydropyridine se produit via un équilibre avec un triène conjugué par ouverture-fermeture électrocyclique.⁹⁸

Tableau 5 : Épimérisation de la 2-propyle-*N*-iminoyle-1,2-dihydropyridine $68\text{c}\cdot\text{BF}_3$.



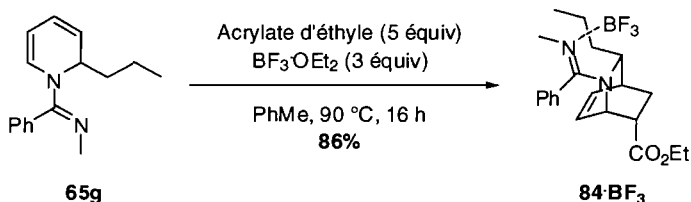
Conditions	$68\text{c}\cdot\text{BF}_3$: $68\text{i}\cdot\text{BF}_3^{\text{a}}$
PhMe, 40 °C, 24 h	> 95 : 05
PhMe, 60 °C, 24 h	94 : 06
PhMe, 80 °C, 24 h	86 : 14
PhMe, 100 °C, 24 h	72 : 28

^a Ratio mesuré par RMN ^1H .

⁹⁸ Pour des exemples de réactions électrocycliques impliquant des 1,2-dihydropyridines, voir : Maynard, D. F.; Okamura, W. H. *J. Org. Chem.* **1995**, *60*, 1763. (b) de Lera, A. R.; Reischl, W.; Okamura, W. H. *J. Am. Chem. Soc.* **1989**, *111*, 4051.

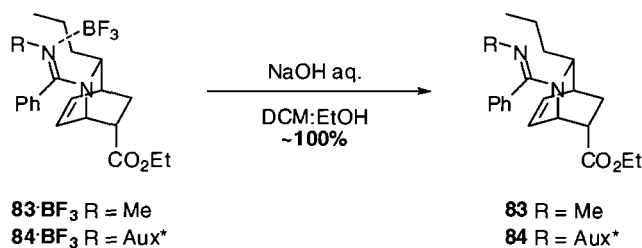
À la lumière de ces résultats, il a été conclu qu'afin de minimiser l'épimérisation de la dihydropyridine, la réaction se doit d'être conduite à une température d'au maximum 60 °C. Une fois encore, l'élimination d'un sous-produit laissait présager une augmentation du rendement. Conséquemment, il a alors été possible d'obtenir le produit désiré dans un rendement optimisé de 84%, en employant l'acrylate d'éthyle et en conduisant la réaction à 60 °C durant une période de 4 jours (**Tableau 4**, Entrée 8).

Enfin, lorsque de grandes quantités d'intermédiaires ont été nécessaires, le cycloadduit racémique **84·BF₃** a été préparé car sa synthèse est moins coûteuse et plus rapide que celle du cycloadduit **83·BF₃**. En effet, il est possible de réaliser sans problème la réaction de Diels-Alder entre la dihydropyridine **65g** et l'acrylate d'éthyle à 90 °C, en seize heures plutôt que quatre jours (**Équation 6**).



Équation 6 : Synthèse du cycloadduit **84·BF₃**.

Les cycloadduits ont été isolés sous forme de complexes de BF₃ car ceux-ci sont très stables et leur purification est grandement simplifiée. Par ailleurs, un traitement basique aqueux permet d'obtenir les cycloadduits **83-84** purs dans des rendements presque quantitatifs (**Équation 7**).



Équation 7 : Déprotection de **83·BF₃** et de **84·BF₃**.

3.5 SYNTHÈSE DES SUBSTRATS EN VUE DE LA RÉACTION DE RORCM

3.5.1 CLIVAGE DE L'AUXILIAIRE CHIRAL

Dans notre plan de synthèse, la fonction amidine doit être clivée pour faire place à une chaîne allyle. Marcelo Sales a rapporté que les réductions avec AlH_3 ou dans les conditions de Birch ne fonctionnent pas avec les cycloadduits qu'il a étudiés.⁹⁷ Ainsi, deux procédures s'offraient à nous, soit l'hydrolyse des sels d'alkylamidinium, discutée précédemment, ou l'hydrolyse assistée par un nucléophile intramoléculaire, présentée dans une prochaine sous-section. Or, l'hydrolyse des sels d'alkylamidinium n'était pas très attrayante dans le cadre de cette synthèse car elle nécessite plusieurs opérations et produit un amide qui devra, lui aussi, être clivé. Nous avons donc porté notre attention sur la seconde option.

3.5.1.1 CLIVAGE D'AMIDINES ASSISTÉ PAR UN NUCLÉOPHILE INTRAMOLÉCULAIRE

Thilo Focken a développé une procédure pour le clivage des amidines dérivées de l'amide chiral **67** lors de sa synthèse des Barrenazines.⁹⁹ Dans sa procédure, le nucléophile intramoléculaire est libéré par déméthylation (Schéma 37).

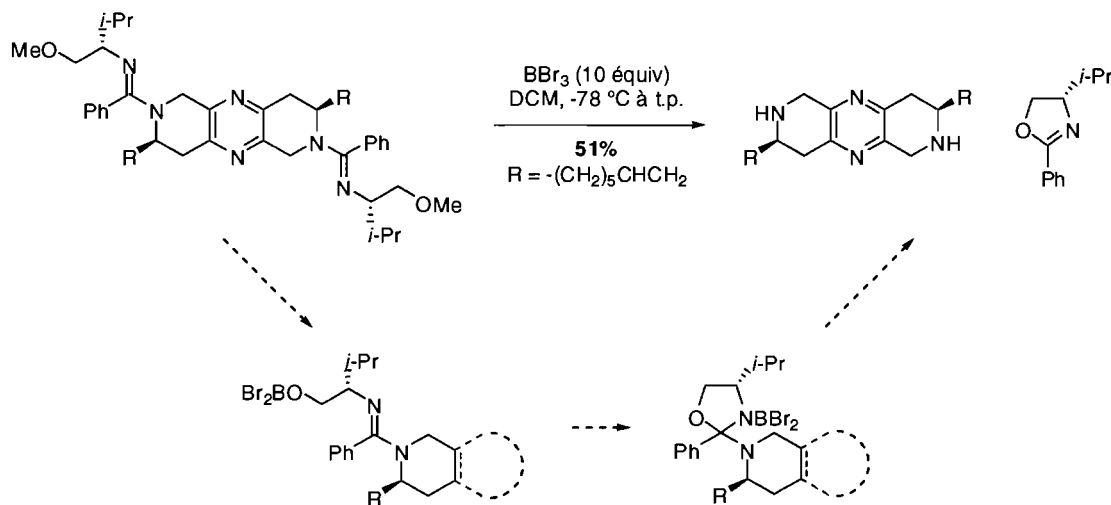
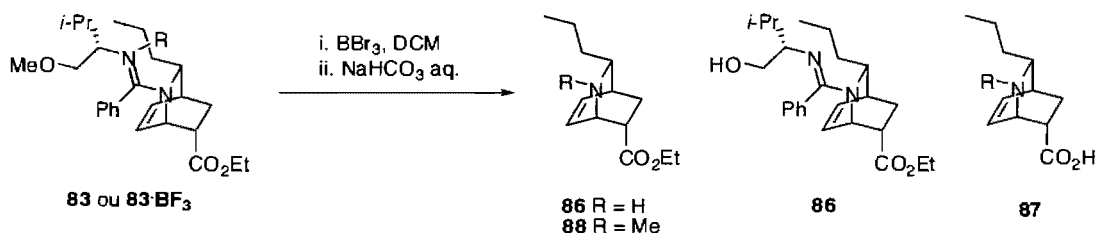


Schéma 37 : Clivage de l'amidine dans la synthèse des Barrenazines.

⁹⁹ Focken, T.; Charette, A. B. *Org. Lett.* **2006**, *8*, 2985.

Le cycloadduit **83** a d'abord été traité dans les conditions décrites par Thilo Focken mais, dans ces conditions, le clivage de l'ester s'est avéré être un processus très rapide. Par conséquent, aucune trace de l'amine désirée ne fut observée (**Tableau 6**, Entrée 1). En effectuant la réaction à une température plus basse, la déméthylation, lente mais majoritaire, de l'auxiliaire chiral a été observée par spectrométrie de masse. À notre surprise, l'amine **85** ne s'est pas formée lors du parachèvement de cette réaction, le cycloadduit déméthylé **86** demeurant inaltéré pendant plusieurs jours (**Tableau 6**, Entrée 2).

Tableau 6 : Clivage des amidines assisté par un nucléophile intramoléculaire.



Entrée	Substrat	BBr ₃ (équival)	T (°C)	[83] (M)	83 : 86 : 87 ^a	Rdt. 86 (%)
1	83	5	-78 (4 h), t.p. (1 h)	0.05	0 : 0 : 100	-
2	83	5	-78 (1 h), -10 (4 h)	0.05	52 : 48 : 0	-
3	83 ·BF ₃	4	-78 (1 h), -10 (4 h)	0.05	40 : 60 : 0	-
4	83 ·BF ₃	4	-78 (1 h), -10 (2 h), t.p. (30 min)	0.20	0 : 85 : 15	63
5	83 ·BF ₃	4	-78 (30 min), 0 °C (3 h)	0.20	0 : 91 : 09	72 ^{b,c}

^a Ratio mesuré par spectrométrie de masse. ^b **88** a aussi été isolé, dans un rendement de 11%. ^c Le dérivé acryloyle a montré des excès d'énantiomères de 90% à partir du cycloadduit **83**·BF₃ (95 : 05 *rd*)

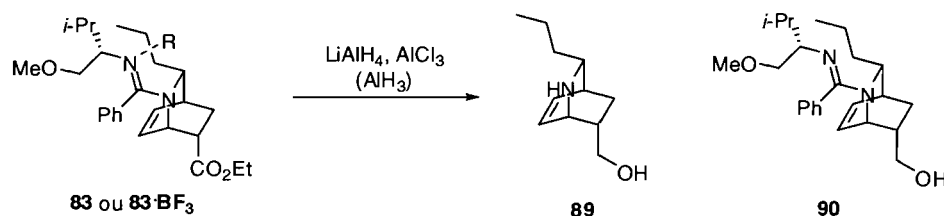
Les cycloadduits complexés au BF₃ ont alors été tentés dans cette réaction car il était convenu que l'acide de Lewis demeurerait complexé à l'amidine lors d'un parachèvement au bicarbonate, activant ainsi l'amidine envers son clivage. À notre soulagement, la formation de l'aminoester **86** a alors pu être observée. Après optimisation de la température, de la durée et de la concentration de la réaction, l'aminoester **86** a pu être isolé dans un rendement de 72%, accompagné de 11% de la méthylamine **88**, formée à partir du bromométhane dégagé au cours de la déméthylation (**Tableau 6**, Entrée 5). Les excès d'énantiomères du dérivé acryloyle

de l'aminoester **86** sont de 90% à partir du cycloadduit **83·BF₃** (95 : 05 *rd*), ce qui démontre la possibilité de réaliser une synthèse hautement stéréosélective de l'indolizidine 223A.

3.5.1.2 CLIVAGE PAR RÉDUCTION

Malgré l'insuccès de Marcelo Sales dans la réduction des cycloadduits, il a été raisonné que le clivage de l'amidine par réduction serait probablement possible à une température de réduction plus élevée et / ou en la présence de divers solvants. Les premiers tests de réduction avec l'alane ont été réalisés dans cet esprit (**Tableau 7**).

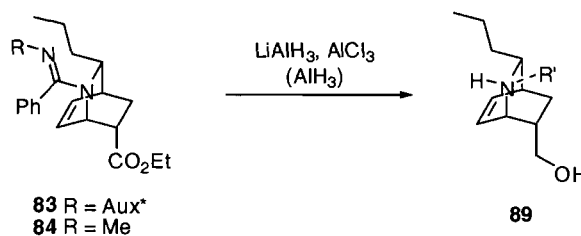
Tableau 7 : Premières tentatives de clivage du cycloadduit **83** par réduction avec AlH_3 .



Entrée	Substrat	Conditions	Résultat ^a
1	83·BF₃	Et ₂ O:DCM, t.p., 16 h	89 seulement
2	83	Et ₂ O:DCM, t.p., 16 h	89 seulement
3	83	<i>n</i> -Pr ₂ O, 50 °C, 14 h	89 seulement
4	83	THF, 50 °C, 14 h	90 seulement
5	83	PhMe, 50 °C, 14 h	90 seulement

^a Les produits ont été détectés par spectrométrie de masse.

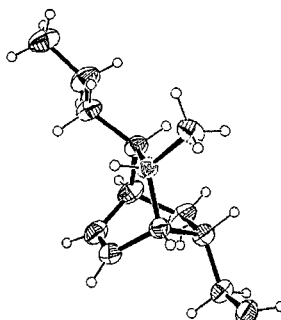
À notre surprise, ce sont les expériences de contrôle (**Tableau 7**, Entrées 1-2) qui se sont avérées encourageantes pour la synthèse de l'aminoalcool **89**, du moins, selon la spectrométrie de masse. Toutefois, lorsque ces conditions ont été appliquées au cycloadduit **83·BF₃** sur une échelle appréciable (250 mg), seules des traces d'aminoalcool **89** ont été isolées (**Tableau 8**, Entrée 1).

Tableau 8 : Optimisation de la réduction des cycloadduits **83** et **84**.

Entrée	Substrat	AlH ₃ (équival)	Parachèvement	Rdt 89 (%)	Produit
1	83 BF ₃	16	NaOH, H ₂ O	-	-
2	83 BF ₃	16	i. HCl, H ₂ O ii. NH ₃ 28%	23 ^a	89 BH ₃
3	83 BF ₃	16	Sel de Rochelle, H ₂ O	15 ^a	89 BH ₃
4	83	16	Sel de Rochelle, H ₂ O	53 ^b	89
5	83	12	Sel de Rochelle, H ₂ O	71-76 ^b	89
6	84	12	Sel de Rochelle, H ₂ O	73 ^b	89

^a Purifié par chromatographie sur gel de silice. ^b Purifié par cristallisation.

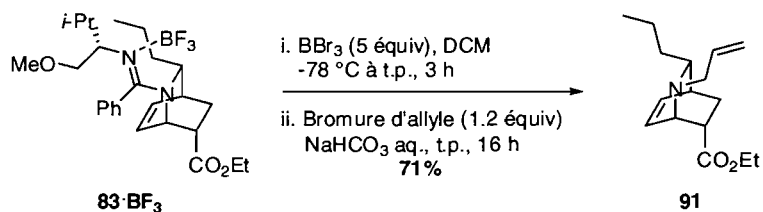
Ce phénomène a d'abord été attribué à l'inefficacité de l'extraction. En effet, le recouvrement de la masse n'était pas quantitatif, probablement dû au potentiel du produit à complexer les sels d'aluminium. Cependant, bien que le recouvrement de la masse était presque quantitatif avec un parachèvement au sel de Rochelle, des pertes importantes survenaient lors de la chromatographie. Un échantillon du produit a alors été soumis pour l'analyse de la diffraction des rayons X. La présence du borane, complexé à l'amine, a alors été démontrée (**Figure 3**). La présence de ce dernier était difficile à observer dans le spectre RMN ¹H de l'aminoalcool **89**BH₃ car le signal correspondant est très large et apparaît dans une zone déjà chargée de signaux.

**Figure 3** : Représentation ORTEP (30% prob.) de l'aminoalcool **89**BH₃.

Statistiquement, le rendement maximal théorique de cette réaction était donc de 50% car un seul équivalent de borane peut être formé alors que deux amines secondaires sont produites par le même temps. Aussi, le cycloadduit **83** a-t-il été employé pour éviter ce problème, ce qui a permis la préparation de l'aminoalcool **89** dans des rendements de 71-76% (**Tableau 8**, Entrée 4-5). Le produit racémique est facilement obtenu dans ces mêmes conditions, à partir du cycloadduit racémique **84** (**Tableau 8**, Entrée 6).

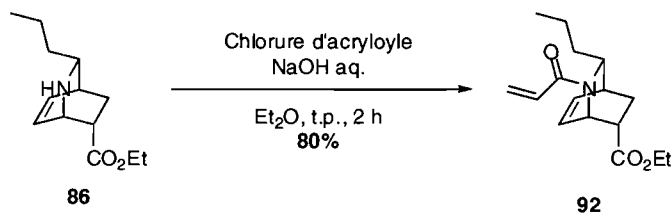
3.5.2 ÉLABORATION DES SUBSTRATS (*ENDO*) DE MÉTATHÈSE

La présence de la méthylamine **88** lors du clivage de l'amidine par déméthylation a stimulé la mise au point d'une réaction en tandem de déméthylation-clivage d'amidine-allylation. Il a alors été possible d'obtenir le l'aminoester **91** dans un rendement de 71% en une seule étape à partir du cycloadduit **83·BF₃**. Dans cet exemple, aucune trace de la méthylamine **88** n'a été détectée (**Équation 8**).



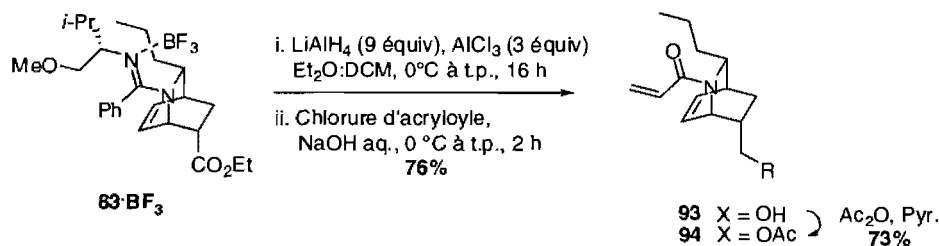
Équation 8 : Préparation de l'azabicyclo[2.2.2]octène **91**.

En plus du groupement allyle, le groupement acryloyle a aussi été introduit, car c'est un groupement complémentaire pour la réaction de métathèse (**Équation 9**).



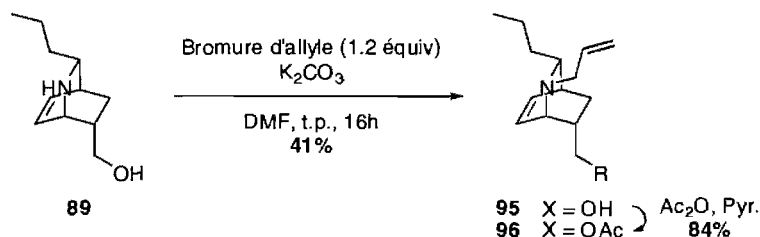
Équation 9 : Préparation de l'azabicyclo[2.2.2]octène **92**.

Avec les azabicyclo[2.2.2]octènes obtenus par la réduction avec l'alane, une seconde classe de précurseurs a été synthétisée. Dans ce cas, le groupement acryloyle peut être introduit en traitant directement le mélange réactionnel de la réduction avec le chlorure d'acryloyle dans les conditions de Schotten-Baumann¹⁰⁰ (**Équation 10**).



Équation 10 : Préparation des azabicyclo[2.2.2]octènes **93** et **94**.

Le groupement allyle est facilement introduit par allylation de l'amine secondaire (**Équation 11**). Afin de minimiser l'impact potentiel de l'alcool primaire lors de la réaction de métathèse, les acétates correspondants ont aussi été préparés.



Équation 11 : Préparation des azabicyclo[2.2.2]octènes **95** et **96**.

3.6 RÉACTION DE RORCM EN DOMINO

3.6.1 PRÉCÉDENTS DE RORCM AVEC LES BICYCLO[2.2.2]OCTÈNES

Nous avons vu au chapitre précédent comment les azabicyclo[2.2.1]heptènes pouvaient être utilisés dans la synthèse d'indolizidines par la réaction de RORCM. Dans la littérature, il n'y a que peu d'exemples de réactions de RORCM avec les bicyclo[2.2.2]octènes, et encore aucun avec les azabicyclo[2.2.2]octènes. Les travaux

¹⁰⁰ (a) Schotten C. *Chem. Ber.* **1884**, 17, 2544. (b) Baumann E. *Chem. Ber.* **1886**, 19, 3218.

de Phillips *et al.* ont montré que les bicyclo[2.2.2]octènes possédant un alcène terminal approprié pouvaient conduire à des structures dérivées de l'hydrindane ou de la décaline lorsque traités avec 2-4 mol% du catalyseur de Grubbs de deuxième génération (**Schéma 38**).¹⁰¹

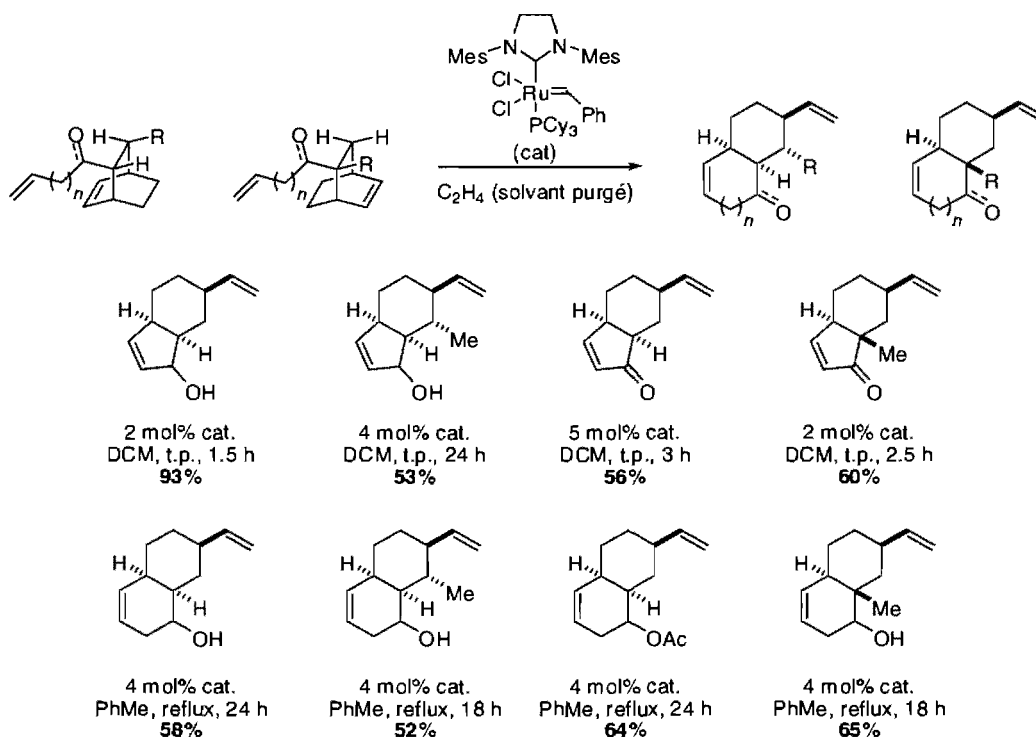


Schéma 38 : Synthèse d'hydrindanes et de décalines par une réaction de RORCM de bicyclo[2.2.2]octènes par Phillips *et al.*

La présence de l'éthylène, introduit en purgeant le solvant de la réaction avant l'addition des réactifs, est essentielle pour obtenir de bons rendements dans cette réaction. Une explication rationnelle de ce phénomène sera exposée dans la prochaine sous-section.

3.6.2 ASPECTS MÉCANISTIQUES DE LA RÉACTION DE RORCM PROPOSÉE

Dans la méthodologie de Phillips *et al.*, le catalyseur doit d'abord réagir avec l'alcène intracyclique pour ensuite terminer la réaction par la fermeture de cycle avec

¹⁰¹ Minger, T. L.; Phillips, A. J. *Tetrahedron Lett.* **2002**, *43*, 5357.

l'alcène terminal. Toutefois, l'ouverture du cycle peut conduire à deux carbènes de ruthénium, dont un n'est pas immédiatement productif, sans compter le fait que l'alcène terminal est plus accessible au catalyseur que l'alcène intracyclique. Les avantages de l'éthylène sont alors évidents, car l'éthylène facilite la conversion du carbène non productif en carbènes productifs et favorise le départ du catalyseur de l'alcène terminal. Par ailleurs, si des dimères ou des oligomères venaient à se former, la présence l'éthylène devrait favoriser leur conversion en monomères. Dans le cadre de notre synthèse totale, le mécanisme anticipé pour la réaction de RORCM est illustré au **Schéma 39**.

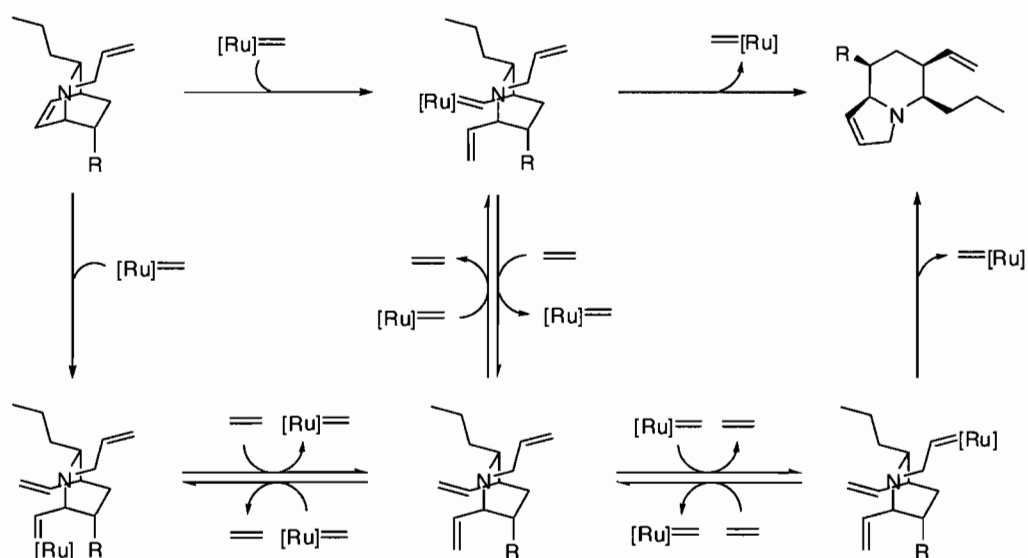
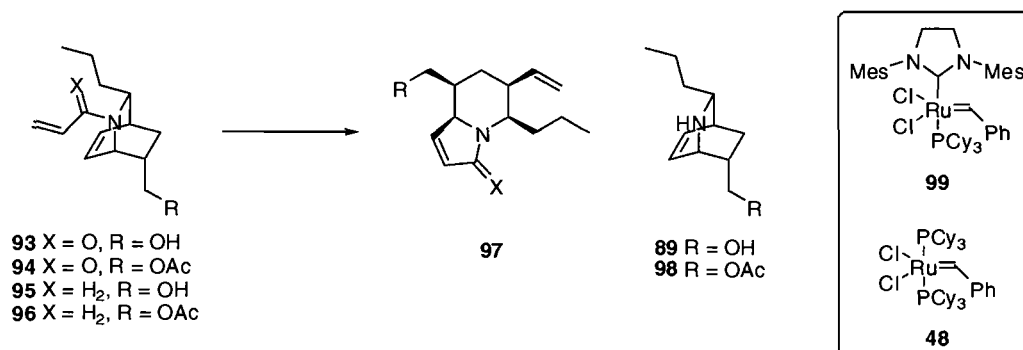


Schéma 39 : Mécanisme anticipé de la réaction de RORCM des précurseurs **91-96**.

3.6.3 RÉSULTATS DE LA RÉACTION DE RORCM AVEC LES SUBSTRATS DE STÉRÉOCHIMIE *ENDO*

Lorsque les azabicyclo[2.2.2]octènes **93-96** ont été soumis aux conditions de métathèse décrites par Phillips *et al.*, aucune réaction n'a été observée. Plusieurs conditions ont alors été tentées, or, uniquement de la dimérisation ou de faibles conversions en l'amine secondaire **89** ont été observées (**Tableau 9**).

Tableau 9 : Résultats de la réaction de RORCM avec les précurseurs **93-96**.

	Variables	Résultats généraux
Substrats ^a	93 (4), 94 (2), 95 (2), 96 (5), 96.HCl (1)	89 formé exclusivement à partir de 95 en présence de 99 98 formé exclusivement à partir de 96 en présence de 99 93 , 94 et 96.HCl sont non réactifs à t.p. et à 40 °C Dimérisation observée à 80-100 °C en l'absence d'éthylène Décomposition lente observée à partir de 100 °C
Catalyseurs	Grubbs (1 ^{ère} et 2 ^e générations)	
Chargement	4, 10 mol%	
Solvants	DCM, PhMe (0.01 M)	
Température	t.p., 40, 80, 100 °C	
Additifs	Éthylène, <i>p</i> -benzoquinone, Ti(O <i>i</i> -Pr) ₄ , BF ₃ ·OEt ₂	

^a Nombre total d'essais effectués pour chaque substrat entre parenthèses.

La formation de l'amine secondaire **89** lors de la tentative de réaction de RORCM n'est pas surprenante. En effet, l'isomérisation des éthers et ses amines allyliques vers leurs éthers d'énols et leurs énamines correspondants en présence du catalyseur de Grubbs de deuxième génération est bien documentée.¹⁰² Cette transformation est apparemment catalysée par des hydrures de ruthénium formés lors de la décomposition thermique du catalyseur. Dans le cas présent, l'énamine intermédiaire formée par la migration de l'alcène terminal s'hydrolyse très facilement lors du parachèvement de la réaction ce qui explique la formation de l'amine secondaire **89**. L'alcène intracyclique fait aussi partie d'un système allylique mais ne peut migrer,

¹⁰² (a) Hanessian, S.; Giroux, S.; Larsson, A. *Org. Lett.* **2006**, *8*, 5481. (b) Hong, S. H.; Sanders, D. P.; Lee, C. H.; Grubbs, R. H. *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, *127*, 17160. (c) Pederson, R. L.; Fellows, I. M.; Ung, T. A.; Ishihara, H.; Hajela, S. *Adv. Synth. Catal.* **2002**, *344*, 728. (d) Schmidt, B. *Eur. J. Org. Chem.* **2004**, 1865.

car l'énamine résultante violerait la règle de Bredt.¹⁰³ Afin de minimiser l'isomérisation des alcènes avec le catalyseur de Grubbs de deuxième génération, deux types de condition ont été développés, soit l'ajout de *p*-benzoquinones^{102b} et l'usage de sels d'ammonium.¹⁰⁴ À notre désarroi, l'ajout de *p*-benzoquinone n'a fait que diminuer légèrement la vitesse de l'isomérisation et, encore une fois, seule l'amine libre **89** a été formée. La protonation de l'amine a cependant mis fin à cette problématique. Toutefois, dans les conditions conventionnelles, la seule réaction observable a été la dimérisation lente du substrat **96HCl**. Par ailleurs, les azabicyclo[2.2.2]octènes **91** et **92** ont été traités sensiblement dans les mêmes conditions que les autres substrats mais, ici encore, aucune trace de réaction de RORCM n'a été observée.

L'échec complet de la réaction de RORCM avec nos précurseurs a été attribué à l'encombrement stérique trop sévère, envisageable sur les deux faces des alcènes intracycliques (**Figure 4**). En effet, dans les exemples de Phillips *et al.*, les alcènes intracycliques comprennent toujours une face accessible au catalyseur. Il allait donc de soi que la solution pour réaliser la réaction de RORCM était de réduire l'encombrement stérique de notre système.

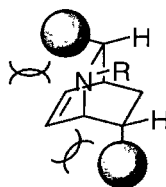


Figure 4 : Représentation naïve de l'encombrement stérique au niveau de l'alcène intracyclique des azabicyclo[2.2.2]oct-5-ènes **91-96**.

3.7 DEUXIÈME ANALYSE RÉTROSYNTHÉTIQUE DE L'INDOLIZIDINE **223A**

Suite à l'échec de la stratégie de synthèse initiale et à l'hypothèse que l'encombrement stérique était trop exigeant pour la réaction de RORCM avec les

¹⁰³ Bredt, J.; Thouet, H.; Schnitz, J. *Liebigs Ann.* **1924**, *437*, 1.

¹⁰⁴ Pour des exemples, voir : Deiters, A.; Martin, S. F. *Chem. Rev.* **2004**, *104*, 2199.

substrats de stéréochimie *endo*, une nouvelle approche a été élaborée (**Schéma 40**). Dans cette approche, il était prévu que l'indolizidine 223A proviendrait de l'hydrogénation du diène **100**. Celui-ci serait obtenu par la réaction RORCM du l'azabicyclo[2.2.2]octène de stéréochimie *exo* **101**. Nous avons anticipé d'élaborer le substituant éthyle de l'indolizidine 223A directement sur le précurseur de la réaction de RORCM afin de minimiser les interactions indésirables entre le catalyseur et les groupements fonctionnels présents. Le précurseur **101** serait obtenu à partir du cycloadduit **83**, dont le groupement ester est propice et à l'établissement du centre stéréogène, et à l'élaboration de la chaîne éthyle. Le nombre d'étapes anticipé par cette route est similaire à la première approche, soit entre huit et dix à partir de l'amide chiral **67**.

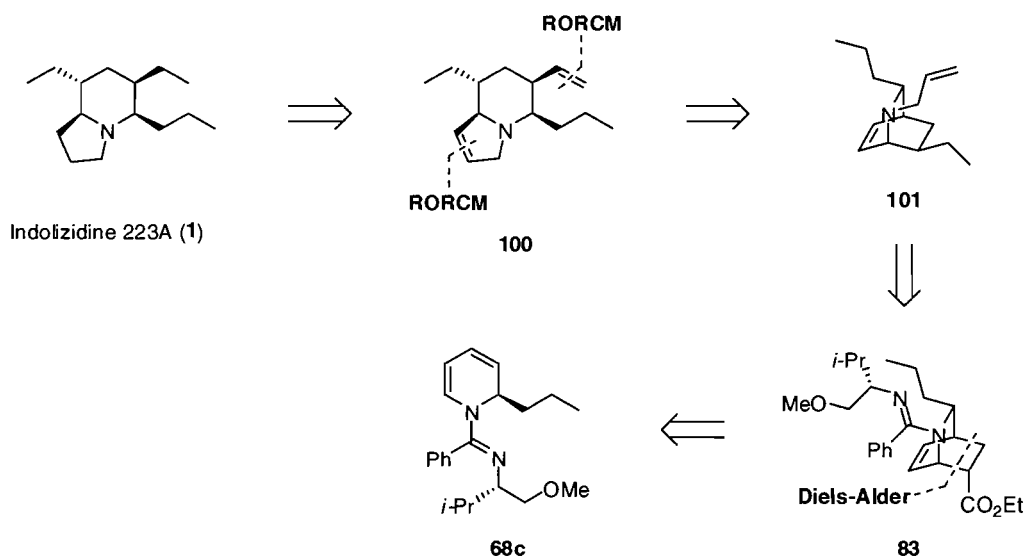


Schéma 40 : Deuxième rétrosynthèse de l'indolizidine 223A.

3.8 ÉPIMÉRISEMENT DES CYCLOADDUITS DE STÉRÉOCHIMIE *ENDO*

3.8.1 ÉPIMÉRISEMENT THERMODYNAMIQUE D'ESTERS

Afin d'obtenir le précurseur **101** à partir du cycloadduit **83**, l'épimérisation de l'ester est nécessaire. Il était prévu d'effectuer l'épimérisation au niveau de l'amine secondaire, car cette dernière favoriserait la stéréochimie *exo* par le biais d'un pont hydrogène entre l'amine et l'ester (**Schéma 41**).

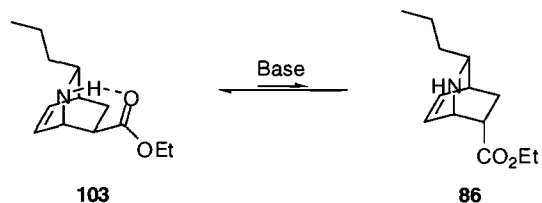
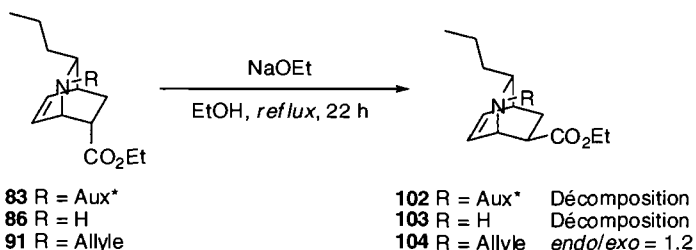


Schéma 41 : Prédiction de l'équilibre de l'épimérisation de l'amineoester **86**.

Malheureusement, lorsque l'épimérisation fut tentée sur l'amineoester **86**, ce dernier s'est avéré être instable aux conditions d'épimérisation (**Équation 12**). Par ailleurs, le cycloadduit **83** s'est aussi avéré instable dans ces conditions.



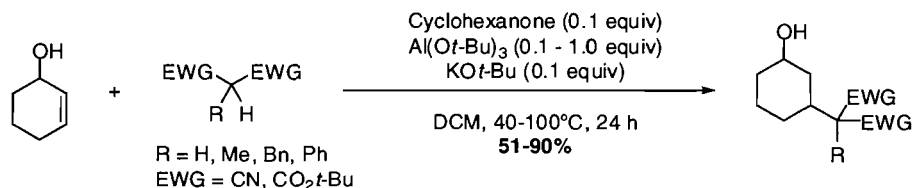
Équation 12 : Épimérisation thermodynamique d'azabicyclo[2.2.2]octènes.

Dans ces cas, il est possible que des réactions de rétro-Michael ou de rétro-Mannich aient lieu, car lorsque l'allylamine **91** a été traité dans les mêmes conditions, aucune décomposition n'a été observée. Cependant, l'épimérisation de l'allylamine **91** a conduit à un mélange presque équimolaire des deux épimères, ce qui était insatisfaisant.

3.8.2 ÉPIMÉRISEMENT THERMODYNAMIQUE DE CARBINOLS

Une alternative intéressante à l'épimérisation thermodynamique des esters est l'épimérisation des carbinols. Bien qu'aucun exemple d'une telle isomérisation n'ait été rapporté, Williams *et al.* ont montré qu'il était possible d'ajouter des

nucléophiles à des alcools allyliques dans les conditions d'oxydation d'Oppenauer (réduction de Meerwein-Ponndorf-Verley) (**Équation 13**).¹⁰⁵



Équation 13 : Addition de nucléophiles à des alcools allyliques par Williams *et al.*

Dans leur système, l'équilibre entre l'alcool et la cétone favorise largement l'alcool mais, puisqu'à tout moment une quantité non négligeable de cétone est présente, l'addition de Michael peut prendre place. Notre hypothèse était qu'il serait possible de simuler le système de Williams *et al.* et d'ainsi épimériser le carbinol **89** en allouant un équilibre entre ce dernier et l'aldéhyde correspondant (**Schéma 42**).

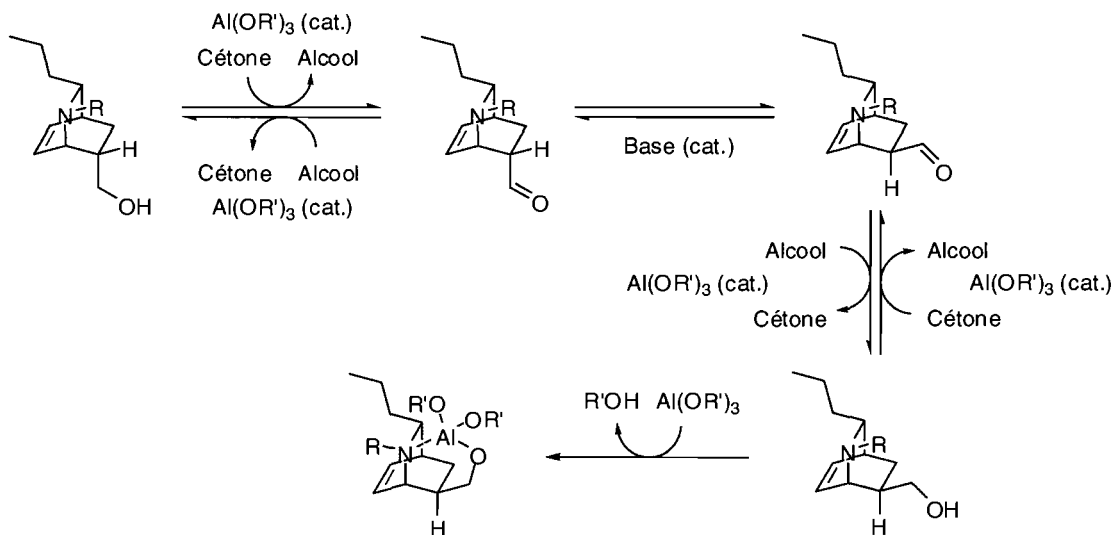


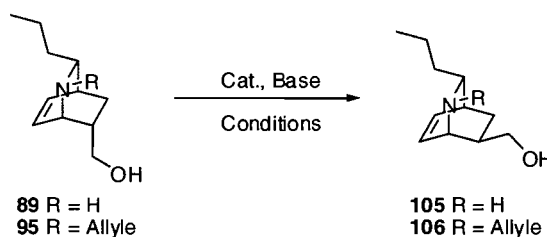
Schéma 42 : Mécanisme proposé pour l'épimérisation du carbinol **89**.

Il est connu que les β - et les γ -aminoalcools forment des chélates très stables en présence d'une quantité stoechiométrique d'aluminium, ce qui rend impossible

¹⁰⁵ Black, P. J; Harris, W.; Williams, J. M. J. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2001**, *40*, 4475.

l'oxydation de ces substrats par l'oxydation d'Oppenauer car l'équilibre favorise le produit réduit.¹⁰⁶ Nous avons ainsi envisagé que la réaction favoriserait grandement la formation de l'épimère *exo* car ce dernier peut potentiellement former un chélate stable avec l'aluminium. Malheureusement, toutes les conditions tentées se sont avérées futiles : aucune trace d'épimères *exo* n'a été observée (**Tableau 10**).

Tableau 10 : Tentatives d'épimérisation des carbinols **89** et **95**.



Entrée	Substrat	Catalyseur (équivalent)	Base	Conditions	Résultat
1	89	Al(O <i>t</i> -Bu) ₃ (1.0)	KO <i>t</i> -Bu	<i>i</i> -PrOH:Cyclohexanone:DCM, 60 °C, 24 h	89
2	95	Al(O <i>i</i> -Pr) ₃ (2.5)	NaO <i>i</i> -Pr	<i>i</i> -PrOH:Acétone (9:1), <i>reflux</i> , 24 h	95
3	95	(<i>i</i> -Bu) ₂ AlO <i>i</i> -Pr ^a (5.0)	-	<i>i</i> -PrOH:Cyclohexanone (9:1), <i>reflux</i> , 24 h	95
4	95	(<i>i</i> -Bu) ₂ AlO <i>i</i> -Pr ^a (5.0)	-	<i>i</i> -PrOH:Cyclohexanone (1:1), <i>reflux</i> , 24 h	95 + déc.

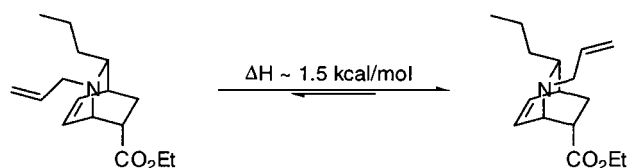
^a Obtenu par l'addition de DIBAL-H sur l'isopropanol.

3.8.3 ÉPIMÉRISEMENT CINÉTIQUE D'ESTERS

Une alternative à l'épimérisation thermodynamique des esters est la protonation cinétique des énolates. Pour y parvenir, il est nécessaire qu'une des faces d'un énolate soit stériquement encombrée, de telle sorte que seule la face désirée soit protonée au moment opportun. Dans notre système, la configuration labile de l'azote laissait présager un équilibre favorisant le positionnement de la chaîne allyle à proximité du centre devant être épimérisé (**Équation 14**). La différence d'énergie

¹⁰⁶ Lutz, R. E.; Jordan, R. H.; Truett, W. L. *J. Am. Chem. Soc.* **1950**, 72, 4085.

estimée entre les deux configurations étant d'environ 1.5 kcal.¹⁰⁷ Aussi, la température devrait-elle avoir un impact majeur sur le résultat d'une telle réaction.



Équation 14 : Prédiction du sens de l'équilibre entre les deux configurations de l'azote de l'azabicyclo[2.2.2]octène **91**.

À partir de cette hypothèse, on peut imaginer que la préférence configurationnelle de l'amine demeurera la même une fois l'énolate formé, bloquant ainsi efficacement la face supérieure de ce dernier, tel qu'illustré à la **Figure 5**.

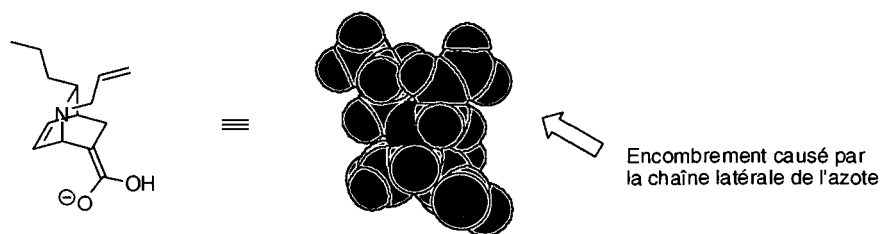


Figure 5 : Représentation des rayons de van der Waals d'un modèle de l'énolate de l'azabicyclo[2.2.2]octène **91**.

D'abord, la formation de l'énolate a dû être mise au point. Il fut trouvé, en mesurant l'incorporation de deutérium lors de la deutération de l'énolate, que deux équivalents de LDA étaient nécessaires pour convertir quantitativement l'ester en son énolate correspondant (**Tableau 11**).

¹⁰⁷ Cette énergie correspond à la différence d'énergie entre les conformations syn-périplanaire et anti-clinique du butane, soit une estimation intuitive supportée par des calculs semi-empiriques (AM1).

Tableau 11 : Formation de l'énolate de l'azabicyclo[2.2.2]octène **91**.

T (°C)	t (min)	LDA (équiv)	<i>n</i> -BuLi (équiv)	Ratio 91 : 107 : 108 ^a
0	30	1	1	43 : 48 : 09
-20	30	1	1	19 : 63 : 18
-78	30	1	1	21 : 13 : 66
-20	30	2	1	03 : 97 : 00

^a Ratio déterminé par spectrométrie de masse.

Une fois la certitude que l'énolate est bien formé, les alcools ont été étudiés comme source de protons (**Tableau 12**, Entrées 1-4). Ceux-ci se sont montrés inefficaces, même à très basse température. À notre surprise, l'éthanol, l'alcool le moins encombré, s'est avéré être la meilleure source de protons de cette série.

Tableau 12 : Épimérisation cinétique de l'azabicyclo[2.2.2]octène **91**.

Entrée	Acide	pK _A	[Acide]	T (°C)	Ratio 104 : 91 : 109 ^a	Rdt 104 (%)
1	EtOH	15.6	3.60	-20	63 : 37 : 00	-
2	EtOH	15.6	0.70	-97	69 : 31 : 00	-
3	<i>i</i> -PrOH	16.5	2.75	-20	57 : 43 : 00	-
4	TrOH	-	0.30	-97	65 : 35 : 00	-
5	TFA	0.25	0.30	-97	44 : 11 : 45	-
6	AcOH	4.76	0.70	-97	49 : 10 : 41	-
9	HFIPA	9.3	0.70	-97	43 : 14 : 43	-
8	BHT	11	0.30	-97	61 : 39 : 00	-
10	TFE	12.5	0.70	-97	88 : 12 : 00	-
11	TFE	12.5	1.50	-97	92 : 08 : 00	85
12	TFE	12.5	2.50	-114	94 : 06 : 00	89

^a Ratio mesuré par RMN ¹H.

Il est connu que le pK_A et la concentration de la source de protons ont une influence majeure sur le résultat d'une protonation cinétique, particulièrement en ce qui concerne les hétérocycles aminés.¹⁰⁸ Aussi, des acides forts comme l'acide chlorhydrique et l'acide trifluoroacétique sont-ils souvent employés. Ceci concorde avec le fait que l'éthanol est une source de protons plus sélective que l'isopropanol ou le triphényléméthanol. Nous avons alors effectué des tentatives avec des acides plus forts mais, bien que de meilleurs rapports de diastéréoisomères ont alors été obtenus, bien souvent ce qui semblait être le produit de rétro-Michael **109** était produit en quantité significative (**Tableau 12**, Entrées 5-8). Un juste milieu a été trouvé avec le trifluoroéthanol (TFE) qui, en solution concentrée dans le THF, a permis l'obtention d'un rapport de diastéréoisomères de 94 : 06 (**Tableau 12**, Entrée 12). Après séparation de l'épimère *endo*, l'azabicyclo[2.2.2]octène **104** a pu être obtenu dans un rendement de 89%.

La stéréochimie relative de l'épimère *exo* a été établie par spectroscopie RMN, en comparant la différence des effets nucléaires d'Overhauser (NOE). En effet, les corrélations indiquaient très clairement le succès de l'épimérisation (**Figure 6**).

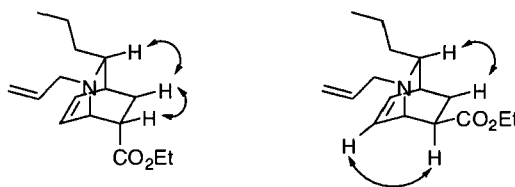
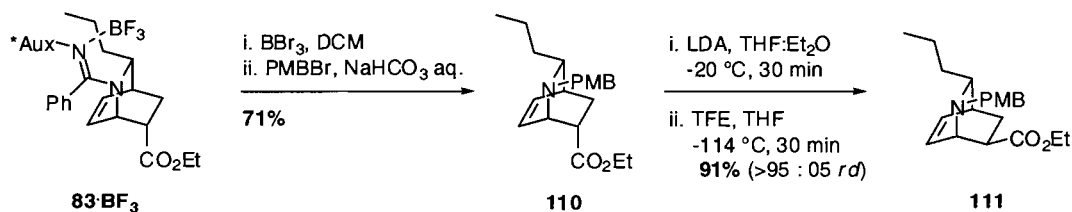


Figure 6 : Effets nucléaires d'Overhauser observés pour les aminoesters **91** et **104**.

Afin d'élaborer l'analogue acryloyle du précurseur **101**, un groupement PMB a été utilisé pour diriger l'épimérisation cinétique. Celui-ci pourra être clivé subséquemment pour introduire le substituant acryloyle. Il a été trouvé que dans les mêmes conditions qu'avec la chaîne allyle, le substituant PMB permet la synthèse de

¹⁰⁸ (a) Davies, H. M. L.; Hodges, L. M.; Gregg, T. M. *J. Org. Chem.* **2001**, *66*, 7898. (b) Zimmerman, H. E.; Ignatchenko, A. *J. Org. Chem.* **1999**, *64*, 6635. (c) Zimmerman, H. E.; Ignatchenko, A. *J. Am. Chem. Soc.* **1998**, *120*, 12992.

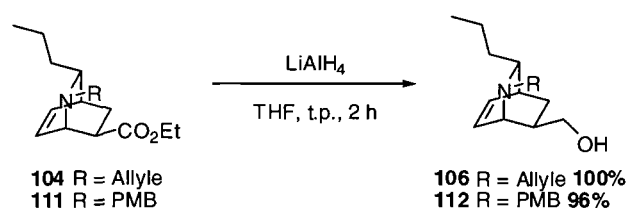
l'azabicyclo[2.2.2]octène **111** dans un rendement de 91%, avec un rapport de diastéréoisomères supérieur à 95 : 05 (Équation 15).



Équation 15 : Préparation de l'azabicyclo[2.2.2]octène **111**.

3.9 ÉLABORATION DES SUBSTRATS (*EXO*) DE MÉTATHÈSE

La stratégie retenue pour convertir l'ester en chaîne éthyle implique d'abord la réduction de l'ester en carbinol. Cette réduction a été effectuée sans problème avec LiAlH_4 dans des rendements presque quantitatifs (Équation 16).



Équation 16 : Réduction des esters **104** et **111**.

Ensuite, la transformation du carbinol en chaîne éthyle a dû être effectuée. Le déplacement du tosylate correspondant par un cuprate de dialkylolithium est une méthode très efficace pour y parvenir. Les premières tentatives de purification du tosylate **113** ont échoué car ce dernier est instable et il co-élué avec l'impureté chlorée **114**. La réaction télescopée de tosylation-substitution a donc été tentée afin de tirer profit des impuretés chlorées **114** qui devraient aussi conduire aux produits désirés. Dans les deux cas, de bons rendements ont été obtenus (Schéma 43).

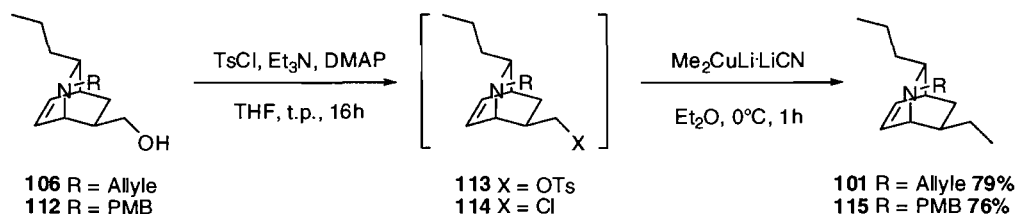
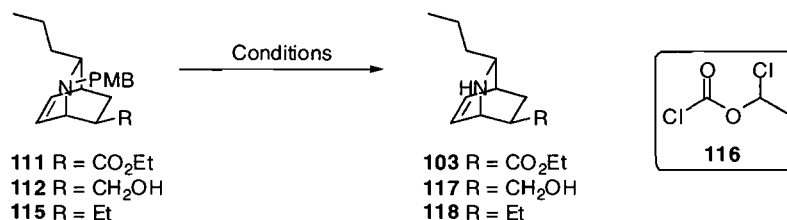


Schéma 43 : Préparation des précurseurs **101** et **115**.

À ce point, le groupement PMB devait être clivé pour faire place au substituant acryloyle. Initialement, nous avons tenté la réaction d'acylation-débenzylation directe avec le chlorure d'acryloyle, mais aucune trace de l'acrylamide n'a été observée. Par ailleurs, l'azabicyclo[2.2.2]octène **115** s'est avéré très résistant au clivage par DDQ, CAN, chloroformate de 1-chloroéthyle (**116**) et par TFA (**Tableau 13**).

Tableau 13 : Débenzylation des azabicyclo[2.2.2]octènes **111**, **112** et **115**.



Entrée	Substrat	R	Conditions	Résultat
1	115	Et	DDQ, DCM : H ₂ O, 0 °C à t.p.	118 (<10% rdt.)
2	115	Et	CAN, MeCN : H ₂ O, t. p.	Mixture complexe
3	115	Et	TFA : DCM, t. p.	Mixture complexe
4	115	Et	116 , DCM, -78 °C à t. p.	Non réactif
5	112	CH ₂ OH	DDQ, DCM : H ₂ O, 0 °C à t.p.	117 (<10% rdt.)
6	112	CH ₂ OH	CAN, MeCN : H ₂ O, t. p.	Mixture complexe
7	112	CH ₂ OH	116 , DCM, -78 °C à t. p.	Non réactif
8	111	CO ₂ Et	DDQ, DCM : H ₂ O, 0 °C à t.p.	103 (68% rdt)
9	111	CO ₂ Et	CAN, MeCN : H ₂ O, t. p.	103 (74% rdt)

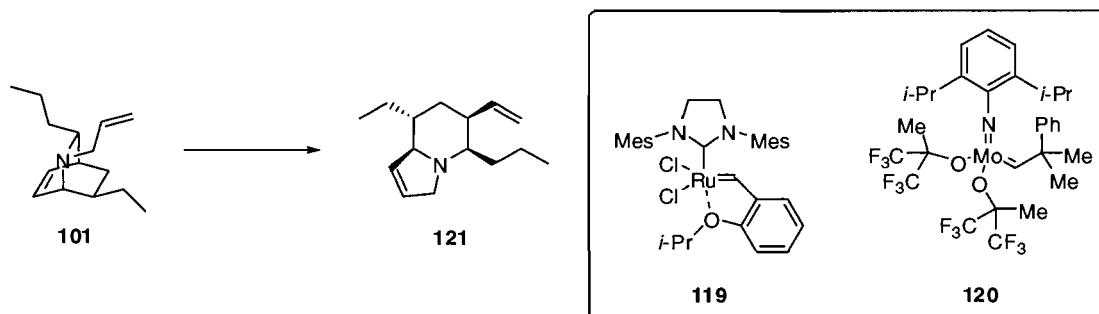
Le clivage de l'intermédiaire synthétique **112** a alors été tenté, sans plus de succès. Enfin, le clivage du PMB de l'aminoester **111** s'est avéré être un processus très rapide dans les conditions conventionnelles et l'amine secondaire **103** a alors pu être obtenue dans des rendements de 68-74% (**Tableau 13**, Entrées 8-9).

Malheureusement, toutes les tentatives de préparation de l'acrylamide ayant la chaîne éthyle en position exo à partir de l'amoester **103** ont échouées.

3.10 RÉSULTATS DE LA RÉACTION DE RORCM AVEC LES SUBSTRATS DE STÉRÉOCHIMIE EXO

Le précurseur **101** a été traité dans une vaste gamme de conditions de RORCM. De façon décevante, seul le produit de métathèse croisée avec le styrène et des dimères ont été observés avec les catalyseurs de Grubbs de première et deuxième générations, avec le catalyseur de Grubbs-Hoveyda (**119**) de deuxième génération ainsi qu'avec le catalyseur de Schrock (**120**) (**Tableau 14**).

Tableau 14 : Résultats de la réaction de RORCM avec le précurseurs **101**.

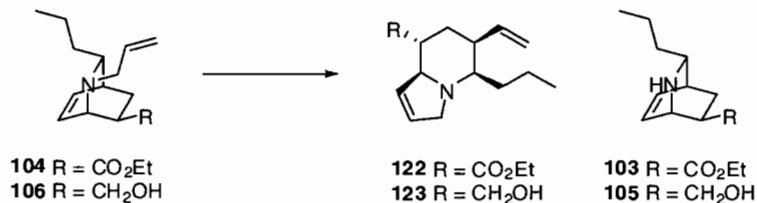


	Variables	Résultats généraux
Substrats ^a	101 (9), 101·HCl (6)	Non réactif à t.p. et à 40 °C
Catalyseurs	Grubbs (1 ^{ère} et 2 ^e générations), Grubbs-Hoveyda (2 ^e génération), Schrock	Dimérisation à 80-100 °C en l'absence d'éthylène
Chargement	5, 10, 20 mol%	Décomposition lente à 120 °C
Solvants	DCM, PhMe, PhH, Pentane	
Concentration	0.01 M	
Température	t.p., 40, 80, 100, 120 °C	
Additifs	Éthylène	

^a Nombre total d'essais effectués pour chaque substrat entre parenthèses.

Suite à l'échec de la réaction de RORCM avec le précurseur **101**, les intermédiaires synthétiques **104** et **106** (préparés antérieurement, voir **3.6.3**) ont eux aussi été tentés dans la réaction de RORCM, sans plus de succès (**Tableau 15**).

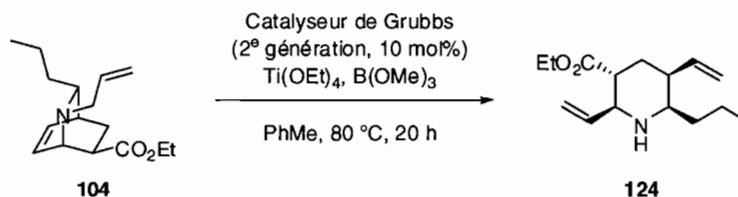
Tableau 15 : Résultats de la réaction de RORCM avec les précurseurs **104** et **106**.



	Variables	Résultats généraux
Substrats ^a	104 (13), 104·HCl (11), 106b (1), 106·HCl (1)	103 formé exclusivement à partir de 104 en présence de 99
Catalyseurs	Grubbs (1 ^{ère} et 2 ^e générations), Schrock	
Chargement	4, 10 mol%	Non réactif à t.p. et à 40 °C
Solvants	DCM, PhMe (0.01 M)	Dimérisation à 80-100 °C en l'absence d'éthylène
Température	t.p., 40, 80, 100, 120 °C	Décomposition lente à 100 °C
Additifs	Éthylène, Ti(OEt) ₄ , Et ₂ AlCl, BF ₃ ·OEt ₂ , B(OEt) ₃	

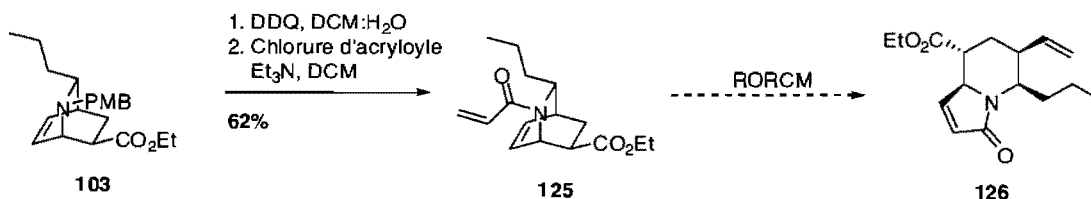
^a Nombre total d'essais effectués pour chaque substrat entre parenthèses.

Toutefois, lorsque l'intermédiaire **104** a été traité dans les conditions de métathèse en présence de Ti(OEt)₄ et de B(OEt)₃, la pipéridine **124** a été observée par spectrométrie de masse (**Équation 17**). Bien qu'il fut impossible de purifier la pipéridine **124**, ce résultat est intéressant car il montre que l'alcène intracyclique de l'amine **104** a le potentiel de réagir dans la réaction métathèse.



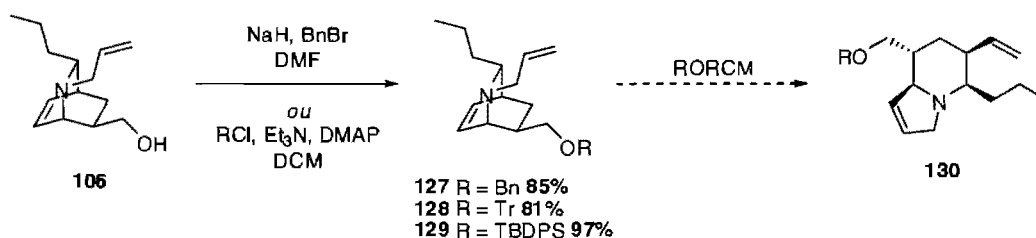
Équation 17 : Réaction en tandem de clivage de l'amine allylique et de métathèse croisée d'ouverture de cycle avec l'éthylène.

Malgré que le précurseur portant un substituant acryloyle et une chaîne éthyle en position *exo* n'a pas pu être préparé, la préparation de l'acrylamide dérivé de l'amine secondaire **103** a pu être accomplie. Celui-ci a ensuite été tenté dans la réaction de RORCM, mais, une fois encore, aucune trace de l'indolizidinone **126** désiré n'a été observée (**Équation 18**).



Équation 18 : Préparation et utilisation de l'acrylamide **125** dans la réaction de RORCM.

À ce point, il était clair que l'alcène terminal était beaucoup plus réactif que l'alcène intracyclique et il semblait difficile d'augmenter la réactivité absolue de celle-ci. Toutefois, une alternative était de réduire la réactivité de l'alcène terminal, ce qui augmenterait la réactivité relative de l'alcène intracyclique. Pour y parvenir, il avait été proposé que l'introduction de groupements volumineux à l'alcool primaire de l'azabicyclo[2.2.2]octène **106** pourrait potentiellement bloquer l'accès du catalyseur à l'alcène terminal. Ainsi, les groupements benzyle, trityle et TBDPS ont été introduits dans d'excellents rendements. Mais, sans grande surprise, aucune trace de l'indolizidine **130** n'a été observée dans différentes conditions de métathèse (**Équation 19**).



Équation 19 : Préparation et tentatives de réaction de RORCM des azabicyclo[2.2.2]octènes **127-129**.

3.11 CONCLUSION

En conclusion, deux approches à la synthèse totale de l'indolizidine 223A s'inscrivant dans une même stratégie ont été étudiées, mais aucune ne s'est avérée appropriée pour la synthèse totale de l'alcaloïde. La réaction de Diels-Alder a été optimisée pour la synthèse des cycloadduits énantioenrichis. Deux types de conditions de clivage des amidines des cycloadduits ont été développés, ce qui a permis de préparer des aminoalcools et des aminoesters dans de bons rendements. Les tentatives de réaction de RORCM avec six différents azabicyclo[2.2.2]octènes ont été vaines, hypothétiquement à cause de l'encombrement stérique au niveau de l'alcène intracyclique. Une seconde approche a été élaborée, voulant que la stéréochimie *exo* soit établie avant la réaction de RORCM. Pour cette étude, huit différents azabicyclo[2.2.2]octènes ont été traités dans une vaste gamme de conditions mais, une fois encore, ces tentatives se sont avérées infructueuses. Afin de synthétiser l'indolizidine 223A, une stratégie alternative, impliquant toujours une réaction de RORCM, a été élaborée et sera présentée dans le chapitre suivant.

Chapitre 4

Deuxième approche à la synthèse de l'indolizidine 223A

4.1 TROISIÈME ANALYSE RÉTROSYNTHÉTIQUE DE L'INDOLIZIDINE 223A

À la suite de l'échec de la stratégie initialement proposée, voulant que le motif l'indolizidine soit obtenu directement par une réaction de RORCM, une deuxième stratégie a été élaborée (Schéma 44). Encore une fois, l'indolizidine 223A proviendrait de l'hydrogénation d'un polyène, lui-même provenant de la méthylation d'un aldéhyde, ici obtenu à partir d'une des indolizidines **131-133**. Toutefois, le motif indolizidine serait cette fois obtenu par le réarrangement d'un des azabicyclo[5.4.0]undécènes **134-136** plutôt que directement de la réaction de RORCM.

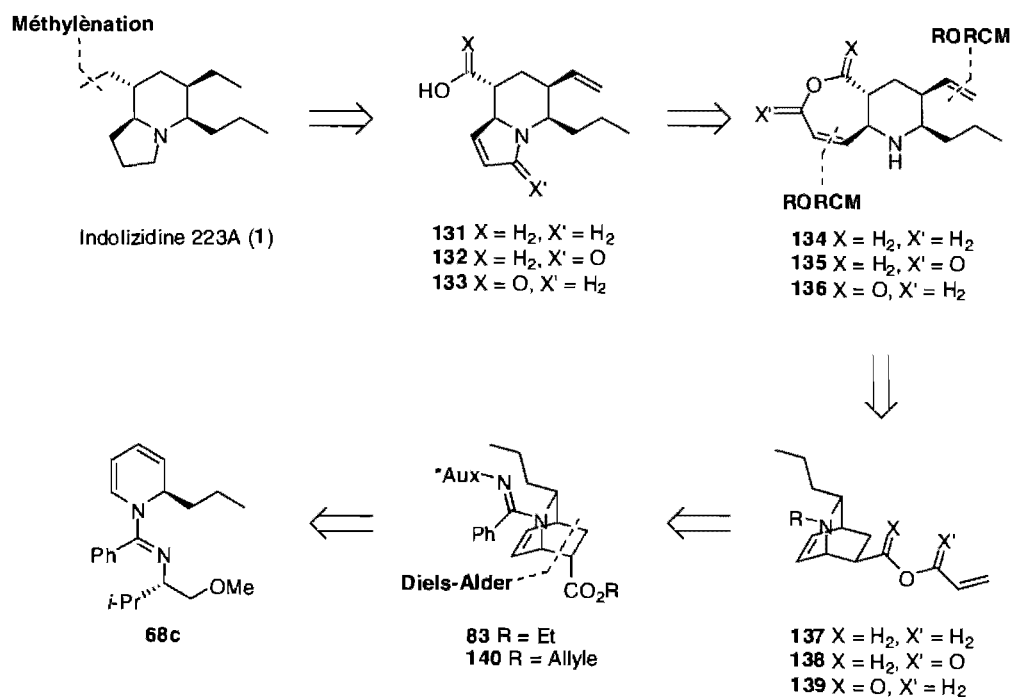


Schéma 44 : Troisième rétrosynthèse de l'indolizidine 223A.

En effet, il était prévu que la conversion des azabicyclo[5.4.0]undécènes **134-136** en indolizidines pourrait être accomplie en une étape, selon les différentes options illustrées au **Schéma 45**.

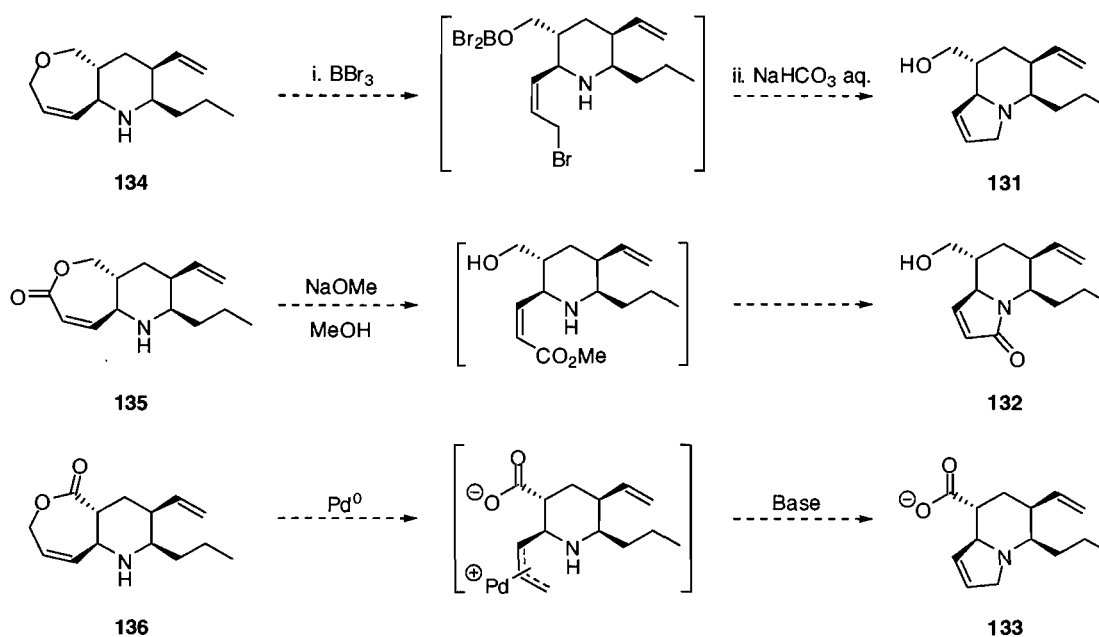


Schéma 45 : Méthodologies proposées pour effectuer la conversion des azabicyclo[5.4.0]undécènes **134-136** en indolizidines **131-132**.

Les azabicyclo[5.4.0]undécènes **134-136** proviendraient d'une réaction de RORCM d'un des azabicyclo[2.2.2]octènes **137-139**, eux-mêmes obtenus à partir de cycloadduits de Diels-Alder (**83** ou **140**) provenant de la 2-propyl-1,2-dihydropyridine **68c**.

4.2 IDENTIFICATION DES SUBSTRATS POTENTIELS POUR LA RÉACTION DE RORCM PROPOSÉE

4.2.1 ÉVALUATION DE LA STRUCTURE DES AZABICYCLO[5.4.0]UNDÉCÈNES

D'abord, l'influence potentielle de l'hybridation de l'azote des azabicyclo[5.4.0]undécènes **134-136** sur la réaction de RORCM a été évaluée. On peut prévoir qu'un groupement acyle au niveau de l'azote défavoriserait la formation des azabicyclo[5.4.0]undécènes car ceux-ci devraient accommoder une forte tension

allylique A^{1,3} entre le groupement acyle et les substituants en positions 2 et 6 du cycle pipéridine. Ceci est une conséquence de la jonction de cycle *trans* qui empêche l'inversion de la chaise de la pipéridine, car elle ne peut adopter une conformation *trans*-diaxiale (**Figure 7**). Seules les amines sp³ ont donc été étudiées dans le cadre de cette approche.

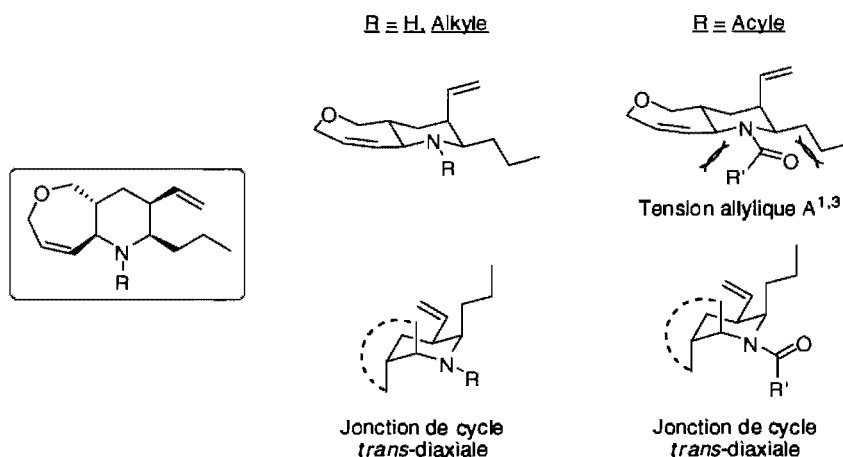
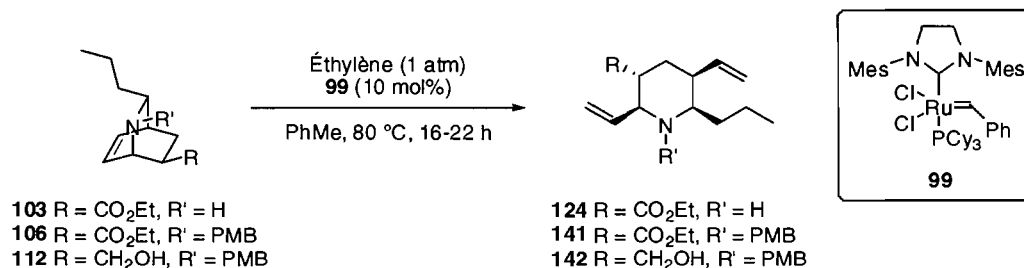


Figure 7 : Analyse conformationnelle du squelette des azabicyclo[5.4.0]undécènes.

4.2.2 ÉTUDE QUALITATIVE DE LA RÉACTIVITÉ DES ALCÈNES INTRACYCLIQUES DANS LA RÉACTION DE MÉTATHÈSE CROISÉE AVEC L'ÉTHYLÈNE

Afin de sélectionner une série de substrats appropriés pour la réaction de RORCM proposée, la réactivité des azabicyclo[2.2.2]octènes dépourvus d'alcènes terminaux a été étudiée dans la réaction de métathèse croisée avec l'éthylène. Les résultats obtenus lors de cette étude sont rapportés dans le **Tableau 16**. On y constate que les amines secondaires ont un potentiel grandement supérieur aux amines tertiaires et aux sels d'ammonium dans la réaction de métathèse, bien que seules de faibles conversions aient été observées. De plus, la présence d'un excès d'alkoxyde de titane semble être bénéfique à l'ouverture du cycle.

Tableau 16 : Résultats de la réaction domino d'ouverture de cycle-métathèse croisée des azabicyclo[2.2.2]octènes **103**, **106** et **112**.



Entrée	Substrat	R	R'	Bicyclo : Pipéridine ^a
1	103	CO ₂ Et	H	85 : 15
2	103·HCl	CO ₂ Et	H	> 95 : 05
3	103^b	CO ₂ Et	H	65 : 35
4	106	CO ₂ Et	PMB	> 95 : 05
5	106·HCl	CO ₂ Et	PMB	> 95 : 05
6	112	CH ₂ OH	PMB	> 95 : 05

^a Ratio mesuré par spectrométrie de masse. ^b En présence de 5 équiv de Ti(OEt)₄

Ces résultats expliquent, au moins partiellement, les nombreux échecs obtenus lors des tentatives des réactions de RORCM dans l'étude présentée au chapitre précédent. Par ailleurs, la conversion significative de l'aminoester **103** en pipéridine **124** a confirmé sa haute réactivité, tel qu'il avait été précédemment observé (voir : **Équation 17**). Toutefois, il a été impossible de séparer la pipéridine **124** du produit de départ et des nombreux sous-produits produits par le même temps, ce qui empêche la synthèse totale de l'indolizidine 223A à partir de cette dernière.

4.3 SYNTHÈSE DES SUBSTRATS DE MÉTATHÈSE

4.3.1 ÉTHERS ALLYLIQUES ET ACRYLATES

D'abord, les substrats facilement accessibles à partir des intermédiaires obtenus au chapitre précédent ont été préparés. En effet, les précurseurs **137a** et **138a** ont été préparés, respectivement, par l'alkylation ou l'acylation de l'aminoalcool **112** dans de hauts rendements (**Schéma 46**).

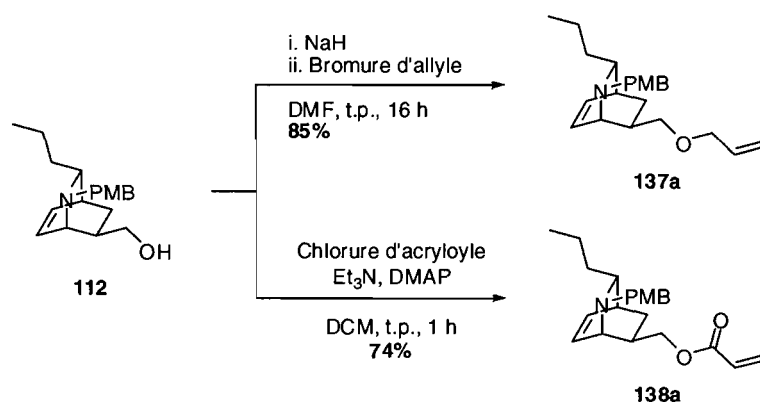
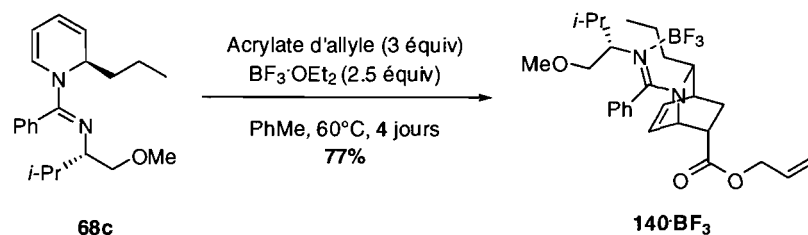


Schéma 46 : Préparation des azabicyclo[2.2.2]octènes **137a** et **138a**.

Les azabicyclo[2.2.2]octènes **137a** et **138a** ont ensuite été traités avec CAN ou DDQ afin d'obtenir les amines secondaires **137b** et **138b** correspondantes, mais ces méthodes se sont avérées infructueuses.

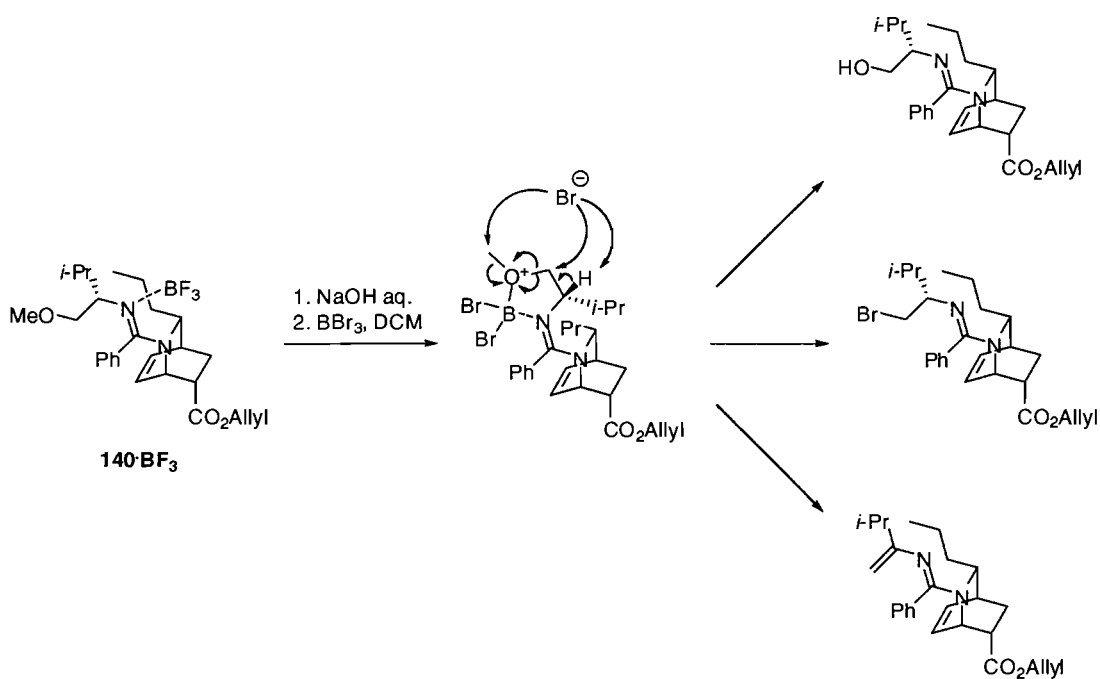
4.3.2 ESTER ALLYLIQUE

D'après la réactivité de l'azabicyclo[2.2.2]octène **103** dans la réaction de métathèse croisée avec l'éthylène, l'ester allylique **139** semblait être le précurseur idéal pour la réaction de RORCM. Nous avons prévu préparer ce composé selon la route développée au chapitre précédent, mais cette fois par la réaction de Diels-Alder de l'acrylate d'allyle et de la dihydropyridine **68c**. Dans les conditions optimales, le cycloadduit **140·BF₃** a été obtenu dans un rendement de 77% (**Équation 20**).



Équation 20 : Synthèse du cycloadduit **140·BF₃** par la réaction de la dihydropyridine **68c** avec l'acrylate d'allyle.

Par la suite, le clivage de l'auxiliaire chiral a été tenté. Malheureusement, il a été observé, par spectrométrie de masse, que le clivage de l'ester allylique par le BBr_3 se produit beaucoup plus rapidement que le clivage de l'éther méthylique. Afin de contourner ce problème, notre attention s'est portée sur l'activation sélective de l'éther méthylique. Pour se faire, le cycloadduit **140** a été traité avec un seul équivalent de BBr_3 . En effet, on peut imaginer que la formation d'un chélate à cinq membres entre l'amidine et l'éther méthylique sera favorisée, ce qui permettrait ainsi le clivage chimiosélectif de ce dernier. Dans ces conditions, il a été effectivement observé que le clivage de l'éther méthylique se produit beaucoup plus rapidement que le clivage de l'ester allylique. Cependant, d'autres sous-réactions se produisent alors, tel qu'illustré au **Schéma 47**.



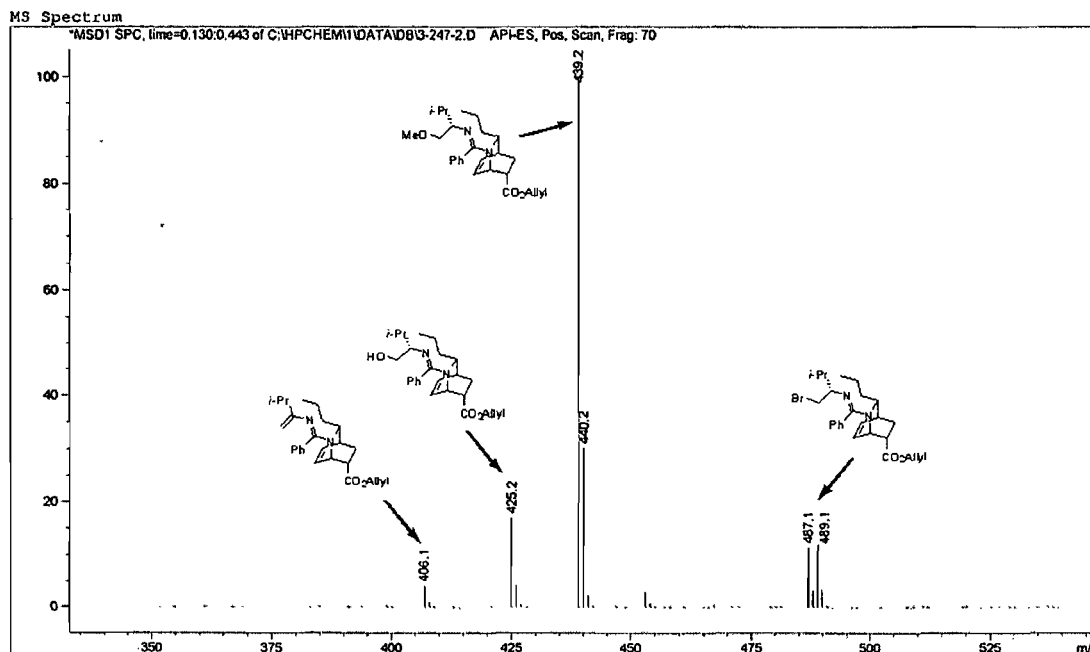
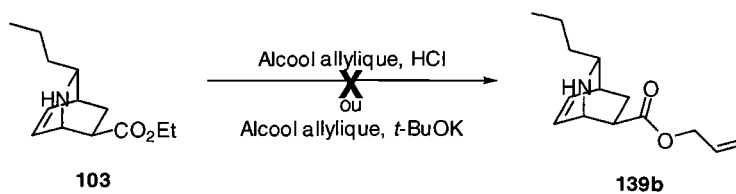


Schéma 47 : Réactions secondaires se produisant lorsque le cycloadduit **140** est traité avec un équivalent de BBr_3 .

De plus, l'absence de BF_3 fait en sorte qu'aucun clivage de l'amidine n'a été observé suite au parachèvement. Aussi, une voie alternative, soit la transestérification de l'aminoester **103**, a-t-elle été tentée. Les conditions classiques de transestérification n'ont cependant pas permis la préparation de l'amine secondaire **139b**, car plusieurs sous-produits s'étaient formés de façon concomitante (**Équation 21**).



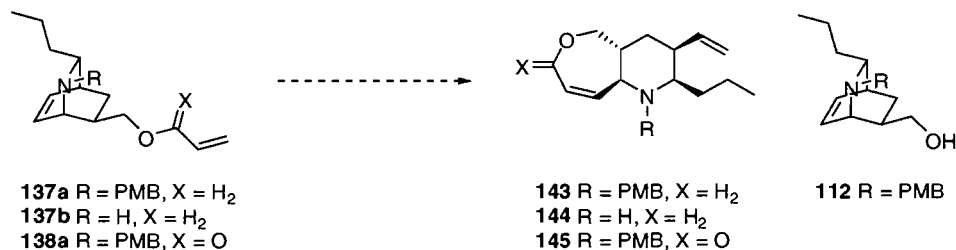
Équation 21 : Tentatives de préparation de l'aminoester **139b** par transestérification.

4.3.3 RORCM

Avec les azabicyclo[2.2.2]octènes **137a** et **138a** en main, la réaction de RORCM a été tentée. Les résultats obtenus sont présentés dans le **Tableau 17**. On y

remarque que les résultats obtenus avec ces substrats concordent avec les résultats obtenus lors de l'étude de la métathèse croisée avec l'éthylène, c'est-à-dire insatisfaisants.

Tableau 17 : Résultats de la réaction de RORCM avec les précurseurs **137** et **138**.



	Variables	Résultats généraux
Substrats ^a	137a (3), 137a HCl (2), 138a (2)	112 à partir de 137a en l'absence de <i>p</i> -benzoquinone
Catalyseurs	Grubbs (1 ^{ère} et 2 ^e générations)	
Chargement	10 mol%	138a est non réactif
Solvants	DCM, PhMe (0.01 M)	Dimérisation de 137a et 137a HCl en l'absence d'éthylène
Température	t.p., 40, 80 °C	
Temps	Jusqu'à 24 h	
Additifs	Éthylène, <i>p</i> -Benzoquinone	

^a Nombre total d'essais effectués pour chaque substrat entre parenthèses.

4.4 RÉACTION DE RORCM INTRAMOLÉCULAIRE

Une dernière approche alternative à la synthèse de l'indolizidine 223A a été élaborée. Celle-ci consiste à employer les substrats de stéréochimie *endo* dans une hypothétique réaction de RORCM intramoléculaire (**Schéma 48**).

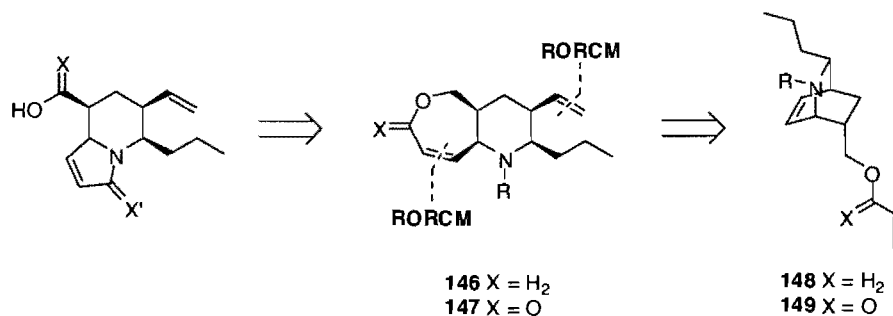


Schéma 48 : Courte rétrosynthèse des intermédiaires clés pour la synthèse totale de l'indolizidine 223A.

Le succès d'une telle réaction peut sembler peu probable, mais une réaction intramoléculaire a déjà été proposée comme l'un des mécanismes potentiels de la réaction de RORCM lors d'une synthèse totale de la Cyanthiwigin U par Phillips *et al.* (Schéma 49).¹⁰⁹

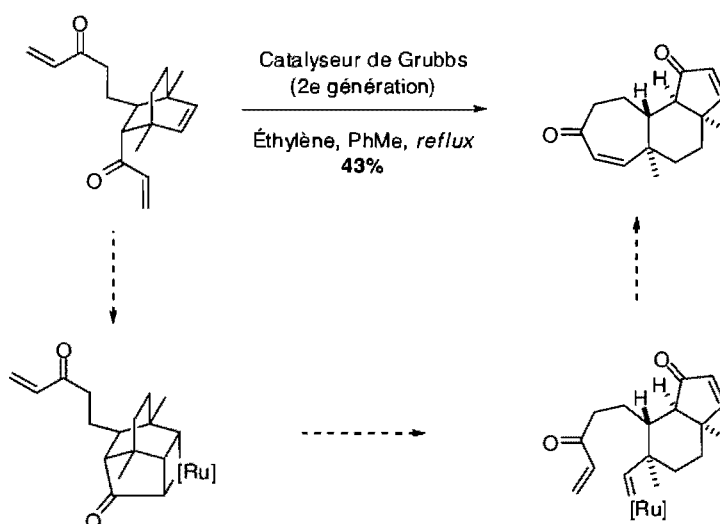


Schéma 49 : Mécanisme proposé pour la réaction de RORCM dans la synthèse de la Cyanthiwigin U par Phillips *et al.*

Ainsi, le mécanisme proposé pour notre transformation serait tel qu'illustré au Schéma 50.

¹⁰⁹ Pfeiffer, M. W. B.; Phillips, A. J. *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, *127*, 5334.

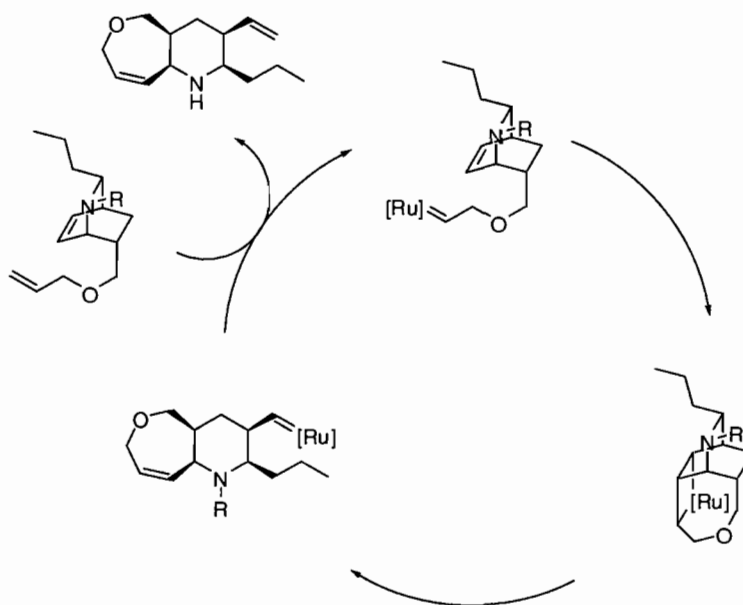


Schéma 50 : Mécanisme proposé pour la réaction de RORCM des précurseurs **148-149**.

4.4.1 ÉVALUATION DE LA STRUCTURE DES AZABICYCLO[5.4.0]UNDÉCÈNES

L'influence potentielle de l'hybridation de l'azote des azabicyclo[5.4.0]undécènes **146-147** sur la réaction de RORCM ne semblait pas problématique car la jonction de cycle *cis* permet ici d'éviter les tensions allyliques $A^{1,3}$ si le substituant allylique adopte une conformation axiale.

4.4.2 PRÉPARATION DES SUBSTRATS

Une fois encore, certains substrats étaient facilement accessibles à partir des intermédiaires préparés lors de l'étude précédente. Ainsi, les précurseurs **146a** et **147a** ont été obtenus, respectivement, par l'alkylation ou l'acylation de l'azabicyclo[2.2.2]octène **148**. (**Schéma 51**).

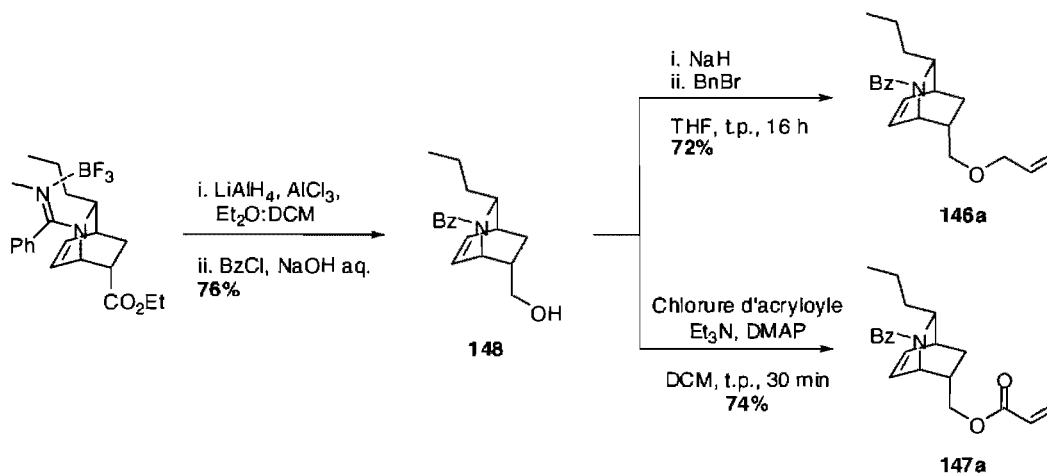
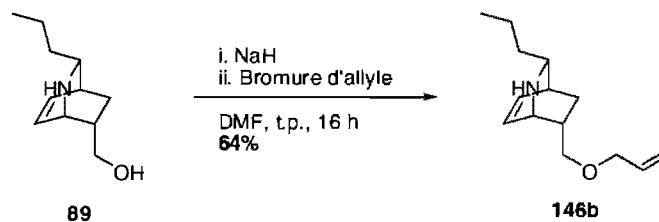


Schéma 51 : Préparation des azabicyclo[2.2.2]octènes **146a** et **147a**.

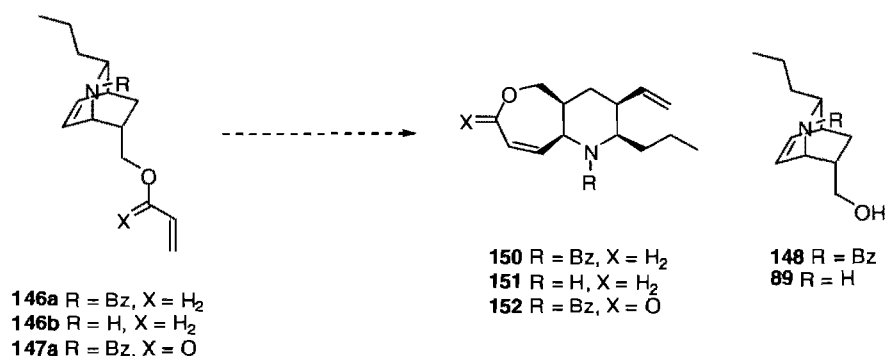
Par ailleurs, nous avons préparé l'amine secondaire **146b** directement à partir de l'aminoalcool **89** (Équation 22).



Équation 22 : Préparation de l'azabicyclo[2.2.2]octène **146b**.

4.4.3 RORCM

Avec les azabicyclo[2.2.2]octènes **146-147** en main, la réaction de RORCM a été tentée. Les résultats obtenus sont présentés dans le **Tableau 18**. On y constate que les résultats obtenus sont, une fois encore, insatisfaisants comme aucune trace des azabicyclo[5.4.0]octènes désirés n'a pu être détectée.

Tableau 18 : Résultats de la réaction de RORCM avec les précurseurs **146-147**.

	Variables	Résultats généraux
Substrats ^a	146a (4), 146b (2), 146b·HCl (2), 147a (2)	148 à partir de 146a en l'absence de <i>p</i> -benzoquinone
Catalyseurs	Grubbs (1 ^{ère} et 2 ^e générations)	89 à partir de 146b en l'absence de <i>p</i> -benzoquinone
Chargement	10 mol%	
Solvants	DCM, PhMe (0.01 M)	147a est non réactif
Température	40, 80 °C	Dimérisation de 146a , 146b et 146b·HCl , en l'absence d'éthylène
Temps	Jusqu'à 24 h	
Additifs	Éthylène, <i>p</i> -Benzoquinone	

^a Nombre total d'essais effectués pour chaque substrat entre parenthèses.

4.5 PERSPECTIVES FUTURES

Malgré l'échec complet des stratégies proposées, dû à l'impossibilité de réaliser la réaction de RORCM avec les précurseurs sélectionnés, il reste néanmoins que l'azabicyclo[2.2.2]octène **139**, soit le substrat le plus prometteur, n'a toujours pas été testé dans cette réaction. Compte tenu du succès mitigé de la métathèse d'ouverture de cycle croisée avec l'éthylène avec l'azabicyclo[2.2.2]octène **103** (voir **4.2.2**), il semble toujours possible de réaliser ladite réaction avec l'azabicyclo[2.2.2]octène **139** dans la mesure où ce dernier serait préparé avec succès. À l'heure actuelle, la transestérification de l'aminoester **103** n'a pas encore été étudiée en profondeur et tout porte à croire que cette transformation serait possible en ayant recours à une des innombrables méthodologies disponibles.

4.6 CONCLUSION

Dans ce chapitre, nous avons exploré une stratégie alternative pour la synthèse de l'indolizidine 223A. Après avoir identifier des structures viables pour la réalisation d'une réaction de RORCM conduisant à des azabicyclo[5.4.0]undécènes, certains précurseurs ont été préparés. Malheureusement, le précurseur le plus prometteur, soit l'ester allylique **137b**, n'a pu être obtenu par les méthodes tentées et les autres se sont avérés ultimement insatisfaisants dans la réaction proposée. Une réaction de RORCM intramoléculaire a aussi été tentée mais ces efforts ont été vains. Les différentes approches envisagées, toutes s'appuyant sur un réaction de RORCM, se sont ainsi avérées ultimement infructueuses. Enfin, des perspectives futures ont été émises quant au potentiel de réaliser ce projet selon les différentes approches proposées.

Chapitre 5

Partie expérimentale

5.1 INFORMATIONS GÉNÉRALES

À moins d'indications contraires, toutes les réactions ont été effectuées sous atmosphère d'argon avec de la verrerie séchée à l'étuve ou à la flamme et ce, en utilisant les techniques standard pour la manipulation de réactifs sensibles à l'air. Les rendements rapportés sont des rendements isolés qui réfèrent aux produits purs obtenus après distillation, chromatographie sur gel de silice ou recristallisation.

Les chromatographies sur couche mince ont été effectuées à l'aide de plaques de gel de silice sur support de verre Silicycle (TLG-R10011B-323, 0.25 mm). Après élution, les produits ont été détectés à l'aide d'une lampe UV, d'une solution aqueuse de permanganate de potassium et / ou de vapeurs d'iodes. Les chromatographies sur colonne de type "flash" ont été réalisées selon la procédure décrite par Still¹¹⁰ en utilisant un gel de silice Silicycle (R-10030B, 40-63 μm).

Les points de fusion ont été mesurés sur un appareil Büchi et n'ont pas été corrigés. Les spectres infrarouges (IR) ont été enregistrés sur un appareil FT-IR Perkin-Elmer Spectrum One et les bandes d'absorption sont exprimées en cm^{-1} . Les spectres de masse de basse résolution (LRMS) ont été effectués sur un appareil LC-MS Agilent 1100 sans utiliser de colonne et avec un éluant composé de méthanol. Le détecteur de masse était muni soit d'une source APCI (atmospheric pressure chemical ionization) ou d'une source ES (electrospray).

¹¹⁰ Still, W. C.; Kahn, M.; Mitra, A. *J. Org. Chem.* **1978**, *43*, 2923.

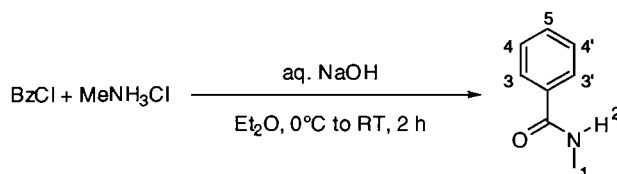
Les spectres de résonance magnétique nucléaire (RMN) ^1H et ^{13}C ont été enregistrés sur les appareils Bruker AMX-300 (300 MHz, 75 MHz), AV-300 (300 MHz, 75 MHz), ARX-400 (400 MHz, 100 MHz) et AV-400 (400 MHz, 100 MHz). Tous les déplacements chimiques sont exprimés en ppm par rapport à une référence interne provenant du solvant résiduel non deutéré. L'analyse des spectres de RMN est présentée en spécifiant le déplacement chimique du système suivi de sa multiplicité, de sa constante ou de ses constantes de couplage, de son intégration et de son assignation. Au besoin, l'assignation complète des différents systèmes a été appuyée par des expériences de type DEPT135, NOESY, HSQC, HMQC et COSY.

Les mesures de l'activité optique sont rapportées comme suit : $[\alpha]_D^{20}$ [rotation observée x volume (mL)]/[longueur de la cellule (dm) x masse (g)], concentration (c en g/100 mL) et solvant. Les résultats de chromatographies en phase supercritique sont rapportés comme suit : type de colonne, éluant, débit et temps de rétention (tr).

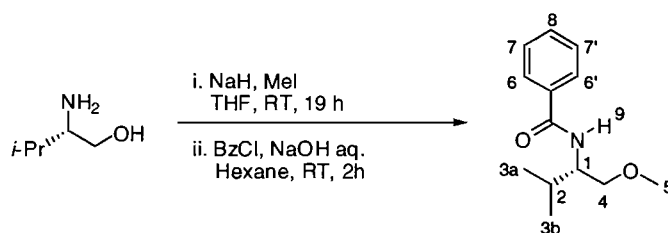
5.2 RÉACTIFS ET SOLVANTS

À moins d'indications contraires, les réactifs employés proviennent des compagnies Sigma-Aldrich, Alfa Aesar ou Strem et ont été utilisés sans purification supplémentaire. Le dichlorométhane, l'éther de diéthyle, le *N,N*-diméthylformamide, le tétrahydrofurane, le toluène et le benzène ont été séchés et désoxygénés à l'aide d'un système de colonnes de type GlassContour. La pyridine et la diisopropylamine ont été distillés sous argon en présence d'hydrure de calcium. L'anhydride triflique a été distillé sous argon en présence de pentoxyde de phosphore. Le complexe du trifluorure de bore avec l'éther de diéthyle a été distillé sous argon. Le diisopropylamidure de lithium (LDA) a été préparé par la réaction entre la diisopropylamine et le *n*-butyllithium. Le bromure de *para*-méthoxybenzyle (PMBBBr) a été préparé par la réaction entre le 1-(*para*-méthoxyphényl)méthanol (PMBOH) et l'acide bromhydrique concentré.

Annexe I

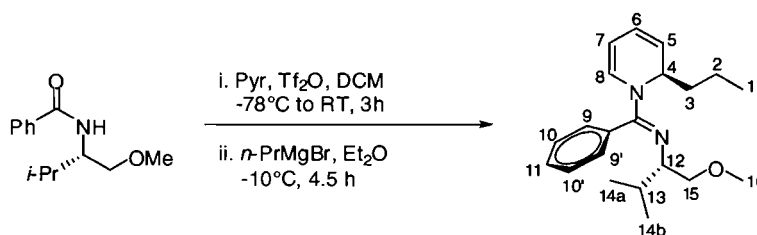


***N*-(methyl)-benzamide (64).** Sodium hydroxide (19.5 g, 488 mmol) was dissolved in 1:1 water:Et₂O (200 mL) and the resulting biphasic solution was cooled to 0 °C. Methylamine hydrochloride (15.0 g, 222 mmol) was added in small portions followed by benzoyl chloride (25.8 mL, 222 mmol). The flask was then warmed to room temperature and stirred for 2 hours. The reaction was quenched by the addition of concentrated aqueous hydrochloric acid (12 mL). The mixture was transferred to a separatory funnel, the phases were separated and the aqueous phase was extracted with DCM (2x50 mL). The combined organic layers were dried over sodium sulfate and concentrated under reduced pressure. The residue was crystallized from EtOAc/hexane, affording 26.7 g of the title compound (89%) as white crystals. mp 77-78 °C; *R*_f 0.2 (50% EtOAc/hexanes); ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 7.80-7.76 (m, 2H, 3+3'), 7.51-7.39 (m, 3H, 4+4'+5), 6.50 (br s, 1H, 2), 3.00 (d, *J* = 4.8 Hz, 3H, 1); ¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃) δ 168.5, 134.8, 131.5, 128.7 (2), 127.0 (2), 27.0; FTIR (neat) 3322, 3055, 2939, 1634, 1603, 1547, 1492, 1408, 1309, 1164 cm⁻¹; HRMS (MAB) calcd for C₈H₉NO [M]⁺: 135.0684, found: 135.0687; Anal. calcd for C₈H₉NO : C, 71.09; H, 6.71; N, 10.36; found: C, 70.92; H, 6.89; N, 10.51.



***(S)*-N-[2-(1-methoxy-3-methylbutyl)]-benzamide (67).** Sodium hydride (9.00 g of a 60% suspension in mineral oil, 225 mmol) was suspended in THF (500 mL) and the flask was cooled to 0 °C. *L*-Valinol (21.1 g, 205 mmol) dissolved in THF (160 mL) was added dropwise followed by methyl iodide (12.7 mL, 205 mmol), also dissolved in THF (160 mL). The resulting suspension was warmed to room temperature and stirred for 19 hours. The reaction mixture was then cooled to 0 °C, diluted with hexane (400 mL) and quenched by the addition of a 1 M aqueous solution of sodium hydroxide (410 mL). Benzoyl chloride (23.8 mL, 205

mmol) dissolved in hexane (200 mL) was added dropwise to the biphasic mixture which was then warmed to room temperature and stirred for 2 hours. The mixture was transferred to a separatory funnel, the phases were separated and the aqueous phase was extracted with DCM (3x250 mL). The combined organic layers were dried over sodium sulfate and concentrated under reduced pressure. Flash chromatography of the residue (30% EtOAc/hexane) afforded a residue which was crystallized from Et₂O/pentane, affording 34.3 g of the title compound (73%) as white crystals. mp 67-69 °C; R_f 0.4 (40% EtOAc/hexane); [α]_D²⁰ = -42.9 (c 1.33, CHCl₃); ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.80-7.77 (m, 2H, 6+6'), 7.51-7.40 (m, 3H, 7+7'+8), 6.40 (br d, *J* = 8.1 Hz, 1H, 9), 4.07-4.01 (m, 1H, 1), 3.61 (dd, *J* = 9.7, 3.6 Hz, 1H, 4a), 3.44 (dd, *J* = 9.7, 3.8 Hz, 1H, 4b), 3.34 (s, 3H, 5), 2.03-1.96 (m, 1H, 2), 1.01-0.98 (m, 6H, 3a+3b); ¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃) δ 167.3, 135.1, 131.5, 128.7(2), 127.1(2), 72.7, 59.3, 54.7, 29.9, 19.8, 19.4; FTIR (neat) 3304, 3062, 2967, 1631, 1543, 1492, 1469, 1322, 1263, 1196, 1145, 1098, 922 cm⁻¹; HRMS (FAB) calcd for C₁₃H₂₀NO₂ [M + H]⁺: 222.1494, found: 222.1497; Anal. calcd for C₁₃H₁₉NO₂ : C, 70.56; H, 8.65; N, 6.33; found: C, 70.83; H, 9.04; N, 6.29.

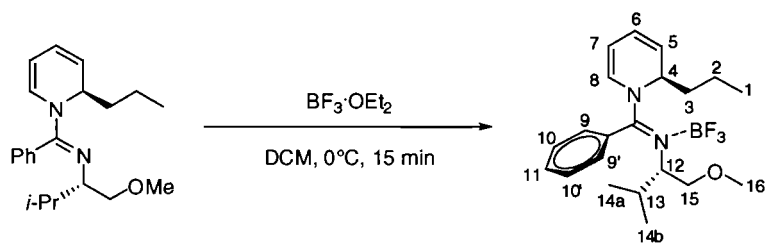


***N*-[(1*S*)-1-(methoxymethyl)-2-methylpropyl]-*N*-[(1*E*)-phenyl[(2*R*)-2-propylpyridin-1(2*H*)-yl]methylene}amine (68c).** Amide **67** (12.5 g, 56.7 mmol) and Pyridine (13.8 mL, 170 mmol) were dissolved in DCM (300 mL) and the resulting solution was cooled to -78 °C. Triflic anhydride (11.5 mL, 68.1 mmol) was added dropwise, the mixture was warmed to 0-5 °C for two hours and then to room temperature for 1 additional hour. The flask was then cooled to -10 °C and *n*-propylmagnesium bromide (231 mL of a 0.613 M solution in Et₂O, 142 mmol) was added dropwise over a period of 2.5 hours. The mixture was stirred for an additional 2 hours at -10 °C, then the reaction was quenched by the addition of a saturated aqueous solution of ammonium chloride (50 mL). The mixture was transferred to a separatory funnel, the phases were separated and the aqueous phase was extracted with EtOAc (3x100 mL). The combined organic layers were dried over potassium carbonate and concentrated under reduced pressure. Flash chromatography of the residue (gradient elution, 0 to 4% EtOAc/hexane) afforded 13.7 g of the title compound (74%) as a yellow oil. R_f 0.4 (10% EtOAc/hexane); [α]_D²⁰ = -832 (c 1.79, C₆H₆); ¹H NMR (CDCl₃, 300 MHz) δ 7.45-7.35 (m, 3H, 10+10'+11), 7.26 (br d, *J* = 5.6 Hz, 1H, 9), 7.09 (br d, *J* = 5.6 Hz, 1H, 9'), 5.90 (dd + br s, *J* =

9.2, 5.3 Hz, 2H, 6+8), 5.53 (dd, $J = 9.3, 5.8$ Hz, 1H, 5), 5.36 (br s, 1H, 4), 4.83 (t, $J = 6.0$ Hz, 1H, 7), 3.47 (dd, $J = 9.3, 5.0$ Hz, 1H, 15a), 3.30 (dd, $J = 9.3, 7.1$ Hz, 1H, 15b), 3.28 (s, 3H, 16), 2.96 (dt, $J = 7.2, 4.8$ Hz, 1H, 12), 1.79-1.50 (m, 3H, 3+13), 1.49-1.35 (m, 2H, 2), 0.94 (t, $J = 7.3$ Hz, 3H, 1), 0.85 (d, $J = 6.8$ Hz, 3H, 14a), 0.71 (d, $J = 6.8$ Hz, 3H, 14b); ^{13}C NMR (CDCl_3 , 100 MHz) δ 157.2, 133.4, 129.6, 129.1 (2C), 128.7 (2C), 128.6, 127.0, 120.7, 101.1, 76.2, 63.5, 59.2, 51.5, 35.4, 30.9, 20.3, 17.9, 17.7, 14.6; FTIR (neat) ν 3043, 1627, 1599, 1564, 1334, 1274, 1256, 1113 cm^{-1} ; HRMS (MAB) calc. for $\text{C}_{21}\text{H}_{30}\text{N}_2\text{O}$ $[\text{M}]^+$: 326.2358, found 326.2368.



***N*-(2-propyl-2*H*-pyridin-1-yl)-*N*-methyl-benzamidine (65g).** Amide **64** (12.0 g, 88.6 mmol) and Pyridine (21.5 mL, 266 mmol) were dissolved in DCM (440 mL) and the resulting solution was cooled to -78 °C. Triflic anhydride (17.9 mL, 106 mmol) was added dropwise, the mixture was warmed to room temperature and stirred for 60 minutes. The flask was then cooled to -78 °C and *n*-propylmagnesium bromide (160 mL of a 1.38 M solution in Et_2O , 221 mmol) was added dropwise over a period of 60 minutes. The mixture was stirred for an additional 3 hours at -78 °C, then the reaction was quenched by the addition of a saturated aqueous solution of ammonium chloride (50 mL). The mixture was transferred to a separatory funnel, the phases were separated and the aqueous phase was extracted with DCM (3x150 mL). The combined organic layers were dried over potassium carbonate and concentrated under reduced pressure. Flash chromatography of the residue (30% EtOAc/hexane) afforded 16.8 g of the title compound (79%) as a yellow oil. R_f 0.3 (20% EtOAc/hexane); ^1H NMR (CDCl_3 , 300 MHz) δ 7.60-7.35 (m, 3H, 10+10'+11), 7.22-7.05 (m, 2H, 9+9'), 6.04 (br s, 1H, 8), 5.91 (dd, $J = 9.4, 5.3$ Hz, 1H, 6), 5.50 (dd, $J = 9.4, 6.0$ Hz, 1H, 5), 5.19 (br s, 1H, 4), 4.91 (br t, $J = 6.2$ Hz, 1H, 7), 2.84 (s, 3H, 12), 1.90-1.60 (m, 1H, 2a), 1.60-1.30 (m, 3H, 2b+3), 0.91 (t, $J =$ Hz, 3H, 1); ^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3) δ 160.3, 133.9, 129.8 (2C), 129.6, 129.5 (2C), 128.8, 122.8, 121.3, 102.9, 52.1, 39.0, 36.0, 18.4, 15.2; FTIR (neat) 2955, 2867, 1626, 1562, 1388, 1337, 1278, 987, 771, 704 cm^{-1} ; LRMS (APCI) calcd for $\text{C}_{16}\text{H}_{21}\text{N}_2$ $[\text{M} + \text{H}]^+$: 241.2, found 241.1.



BF₃ complex of *N*-(1*S*)-1-(methoxymethyl)-2-methylpropyl]-*N'*-[(1*E*)-phenyl[(2*R*)-2-propylpyridin-1(2*H*)-yl]methylene}amine (68c·BF₃). Dihydropyridine **68c** (1.00 g, 3.06 mmol) was dissolved in DCM (20 mL), cooled to 0 °C, and boron trifluoride diethyl etherate (450 μL, 3.83 mmol) was added dropwise. The flask was then warmed to RT and stirred for 15 min. The reaction mixture was then concentrated under reduced pressure. Flash chromatography of the residue (40% EtOAc/hexane) afforded 1.05 g of the title compound (87%) as a pale yellow solid. mp 110-112 °C; R_f 0.8 (60% EtOAc/hexane); ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.80-7.40 (m, 4H, 9+10+10'+11), 7.20 (s, 1H, 9'), 6.03 (br s, 2H, 6+8), 5.60 (br s, 1H, 5), 5.51 (br s, 1H, 4), 5.30 (br s, 1H, 7), 3.75-3.52 (m, 2H, 15) 3.44 (s, 3H, 16), 3.10 (br s, 1H, 12), 2.08 (br s, 1H, 3a), 1.90 (br s, 1H, 3b), 1.78-1.40 (m, 3H, 2+12), 0.96 (br s, 3H, 1), 0.86 (br s, 3H, 14a), 0.78 (d, *J* = 6.6 Hz, 3H, 14b); ¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃) δ 163.7, 132.1, 129.9 (2C), 129.45, 128.9, 128.5, 126.5, 123.8, 120.1, 113.3, 71.7, 64.5, 58.8, 33.9, 29.1, 20.0, 19.3 (2C), 17.2, 14.1; FTIR (neat) 3283, 2963, 1590, 1448, 1391, 1052, 996, 906, 723, 646 cm⁻¹; LRMS (APCI) calcd for C₂₁H₃₁N₂O [M + H - BF₃]⁺: 327.2, found 327.2.



BF₃ complex of methyl (1*S*,3*R*,4*S*,6*S*)-2-[(*E*)-{[(1*S*)-1-(methoxymethyl)-2-methylpropyl]imino}(phenyl)methyl]-3-propyl-2-azabicyclo[2.2.2]oct-7-ene-6-carboxylate (82'·BF₃). Dihydropyridine **68c** (1.00 g, 3.06 mmol) was dissolved in PhMe (1.25 mL) and boron trifluoride diethyl etherate (1.2 mL, 9.19 mmol) was added dropwise, followed by methyl acrylate (1.4 mL, 15.3 mmol). The flask was then heated to 45 °C and stirred for 40 h. The reaction mixture was diluted with DCM (10 mL), then was quenched by the addition of a saturated aqueous solution of sodium bicarbonate (40 mL). The mixture was transferred to a separatory funnel, the phases were separated and the aqueous phase was extracted with DCM (3x25 mL). The combined organic layers were dried over sodium sulfate and concentrated under reduced pressure. Flash chromatography of the residue (3%

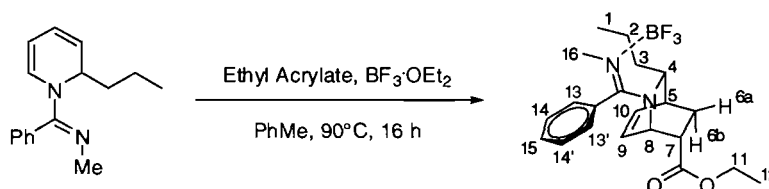
MeOH/DCM) afforded 288 mg of the title compound (20%) as a yellow sticky solid. *R_f* 0.4 (10% MeOH/DCM); ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 7.70-7.52 (m, 2H, 13+13'), 7.50-7.30 (m, 2H, 12+15), 7.22 (d, *J* = 6.7 Hz, 1H, 12'), 6.52 (br t, *J* = 7.0 Hz, 1H, 10), 6.13 (br t, *J* = 7.0 Hz, 1H, 9), 4.30 (br s, 1H, 4), 4.23 (br s, 1H, 8), 3.50 (s, 3H, 11), 3.48-3.28 (m, 2H, 18), 3.24 (s, 3H, 19), 3.18 (br s, 1H, 5), 3.02-2.87 (m, 2H, 7+15), 2.26 (br s, 1H, 6a), 2.05 (br s, 1H, 17), 1.95-1.70 (m, 2H, 3a+6b), 1.55 (br s, 1H, 2a), 1.37 (br s, 1H, 2b), 1.15 (m, 1H, 3b), 1.02 (d, *J* = 6.7 Hz, 3H, 12), 1.00-0.88 (m, 6H, 1+18a), 0.82 (d, *J* = 6.7 Hz, 3H, 18b); ¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃) δ 172.7, 163.9, 137.2, 133.0, 132.8, 130.8, 130.3, 129.4, 127.9, 73.8, 64.5, 59.7, 59.5, 54.5, 53.0, 44.1, 34.1, 32.8, 29.6, 25.7, 21.1, 20.0, 19.4, 15.1; FTIR (neat) 3301, 2960, 1734, 1598, 1467, 1281, 1051, 914, 730, 707 cm⁻¹; LRMS (APCI) calcd for C₂₇H₃₉N₂O₃ [M + H - BF₃]⁺: 413.3, found 413.3.

Also isolated was 524 mg of **68c**·BF₃ (45%) as a pale yellow solid. See above for characterization data.

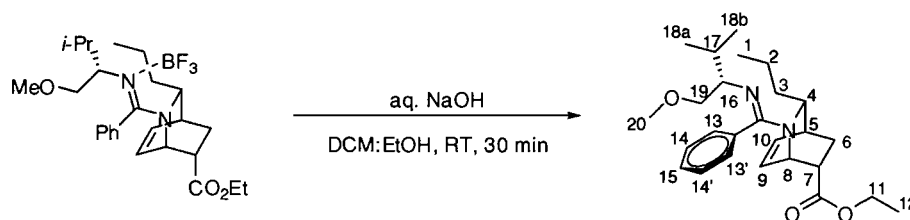


BF₃ complex of ethyl (1*S*,3*R*,4*S*,6*S*)-2-[(*E*)-{(1*S*)-1-(methoxymethyl)-2-methylpropyl}imino}(phenyl)methyl]-3-propyl-2-azabicyclo[2.2.2]oct-7-ene-6-carboxylate (83·BF₃). Dihydropyridine **68c** (5.08 g, 15.6 mmol) was dissolved in PhMe (6.2 mL) and boron trifluoride diethyl etherate (5.9 mL, 46.7 mmol) was added dropwise, followed by ethyl acrylate (8.5 mL, 77.8 mmol). The flask was then heated to 55 °C and stirred for 4 days. The reaction mixture was diluted with DCM (30 mL), then was quenched by the addition of a saturated aqueous solution of sodium bicarbonate (50 mL). The mixture was transferred to a separatory funnel, the phases were separated and the aqueous phase was extracted with DCM (3x30 mL). The combined organic layers were dried over sodium sulfate and concentrated under reduced pressure. Flash chromatography of the residue (80% EtOAc/Hexane) afforded 6.46 g of the title compound (84%) as a yellow sticky solid. *R_f* 0.4 (10% MeOH/DCM); ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.70-7.55 (m, 2H, 14+14'), 7.50-7.35 (m, 2H, 13+15), 7.23 (d, *J* = 7.4 Hz, 1H, 13'), 6.53 (dd, *J* = 7.6, 7.2 Hz, 1H, 10), 6.11 (dd, *J* = 7.6, 6.4 Hz, 1H, 9), 4.36 (d, *J* = 10.4 Hz, 1H, 4), 4.21 (br s, 1H, 8), 4.02-3.87 (m, 2H, 11), 3.42 (dd, *J* = 9.8, 3.3 Hz, 1H, 19a), 3.34 (t, *J* = 9.8 Hz, 1H, 19b), 3.26 (s, 3H, 20), 3.18 (br s, 1H, 5), 3.02-2.87 (m, 2H, 7+16), 2.29 (ddd, *J* = 12.4, 10.8, 1.6 Hz, 1H, 6a), 2.10 (m, 1H, 17),

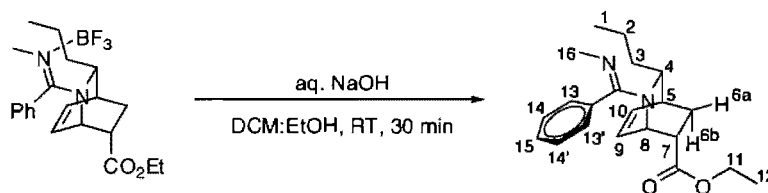
1.90-1.75 (m, 2H, 3a+6b), 1.60 (m, 1H, 2a), 1.36 (m, 1H, 2b), 1.20 (m, 1H, 3b), 1.08 (dt, $J = 7.1, 1.3$ Hz, 3H, 12), 1.03 (d, $J = 6.7$ Hz, 3H, 18a), 0.95 (t, 3H, $J = 7.3$ Hz, 3H, 1), 0.83 (d, $J = 6.7$ Hz, 3H, 18b); ^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3) δ 172.0, 164.0, 137.4, 132.9, 130.8, 130.4, 129.4, 129.2, 127.9, 127.8, 73.8, 64.7, 61.9, 59.7, 59.5, 54.8, 44.3, 34.2, 32.7, 29.5, 25.6, 21.3, 20.0, 19.3, 15.2, 14.7; FTIR (neat) 3298, 2962, 1731, 1599, 1468, 1282, 1049, 915, 729, 706 cm^{-1} ; LRMS (ESI) calcd for $\text{C}_{26}\text{H}_{39}\text{N}_2\text{O}_3$ $[\text{M} + \text{H} - \text{BF}_3]^+$: 427.3, found 427.2.



BF_3 complex of (\pm)-ethyl (1*S*,3*R*,4*S*,6*S*)-2-[(*E*)-(methylimino)(phenyl)methyl]-3-propyl-2-azabicyclo[2.2.2]oct-7-ene-6-carboxylate ($84 \cdot \text{BF}_3$). Dihydropyridine **65g** (3.75 g, 15.6 mmol) was dissolved in PhMe (6.3 mL) and boron trifluoride diethyl etherate (5.49 mL, 46.8 mmol) was added dropwise, followed by ethyl acrylate (8.51 mL, 78.0 mmol). The flask was then heated to 90 °C and stirred for 16 h. The reaction mixture was diluted with DCM (50 mL), then was quenched by the addition of a saturated aqueous solution of sodium bicarbonate (50 mL). The mixture was transferred to a separatory funnel, the phases were separated and the aqueous phase was extracted with DCM (3x50 mL). The combined organic layers were dried over sodium sulfate and concentrated under reduced pressure. Flash chromatography of the residue (100% EtOAc) afforded 6.37 g of the title compound (86%) as a pale yellow solid. mp 161-164 °C; R_f 0.3 (10% MeOH/DCM); ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 7.50-7.70 (m, 4H, 13+13'+14+15), 7.17 (m, 1H, 14'), 6.48 (t, $J = 7.3$ Hz, 1H, 10), 6.11 (dd, $J = 7.3, 5.2$ Hz, 1H, 9), 4.29 (dd, $J = 5.2, 3.3$ Hz, 1H, 8), 4.01 (br d, $J = 10.6$ Hz, 1H, 4), 3.80-3.94 (m, 2H, 11), 3.10 (br s, 1H, 5), 3.03 (m, 1H, 7), 2.82 (d, $J = 4.6$ Hz, 3H, 16), 2.10 (br dd, $J = 11.2, 10.1$ Hz, 1H, 6a), 1.93-1.70 (m, 2H, 3a+6b), 1.60-1.05 (m, 3H, 2+3b), 1.01 (t, $J = 7.1$ Hz, 3H, 12), 0.92 (t, $J = 7.2$ Hz, 3H, 1); ^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3) δ 171.9, 163.8, 137.0, 133.0, 131.2, 131.1, 128.2, 128.1, 127.8, 127.4, 61.8, 60.1, 54.6, 44.3, 34.0, 33.8, 32.3, 25.2, 19.4, 14.8, 14.7; FTIR (neat) 3365, 2961, 1735, 1618, 1478, 1282, 1055, 906, 726, 647 cm^{-1} ; LRMS (ESI) calcd for $\text{C}_{21}\text{H}_{29}\text{N}_2\text{O}_2$ $[\text{M} + \text{H} - \text{BF}_3]^+$: 341.2, found 341.2.

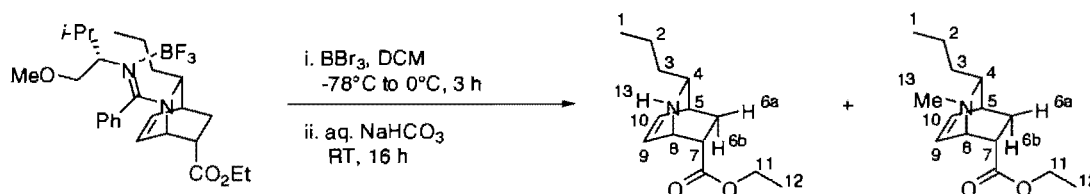


ethyl **(1*S*,3*R*,4*S*,6*S*)-2-[(*E*)-{(1*S*)-1-(methoxymethyl)-2-methylpropyl]imino}(phenyl)methyl]-3-propyl-2-azabicyclo[2.2.2]oct-7-ene-6-carboxylate (83)**. Adduct **83**·BF₃ (250 mg, 0.506 mmol) was dissolved in 3:1 DCM:EtOH (5 mL) and an 1M aqueous solution of sodium hydroxide (1 mL) was added. The mixture was stirred at room temperature for 30 min. The mixture was transferred to a separatory funnel, the phases were separated and the aqueous phase was extracted with DCM (3x20 mL). The combined organic layers were dried over potassium carbonate and concentrated under reduced pressure, which afforded 215 mg of the title compound (100%) as a yellow oil. R_f 0.2 (90:9:1 DCM/MeOH/AcOH); ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 7.45-7.30 (m, 3H, 14+14'+15), 7.18-7.10 (m, 2H, 12+12'), 6.36 (dd, *J* = 7.5, 6.9 Hz, 1H, 10), 6.16 (br dd, *J* = 7.0, 6.7 Hz, 1H, 9), 3.99 (m, 1H, 4), 4.10-3.80 (m, 3H, 8+11), 3.40-3.20 (m, 2H, 19), 3.13 (s, 3H, 20), 3.06 (dd, *J* = 9.2, 7.0 Hz, 1H, 7), 2.92 (m, 1H, 16), 2.78 (br s, 1H, 5), 1.90-1.70 (m, 2H, 6a+3a), 1.72 (m, 1H, 17), 1.60-1.19 (m, 3H, 2+3b), 1.12 (t, *J* = 7.1 Hz, 3H, 12), 0.92 (d, *J* = 6.7 Hz, 3H, 18a), 0.88-0.70 (m, 7H, 1+6b+18b); ¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃) δ 174.3, 159.7, 136.4, 136.0, 131.2, 129.2, 128.9, 128.8 (2C), 128.6, 76.7, 63.4, 61.1, 59.8, 59.4, 57.9, 50.9, 43.7, 31.0, 30.5, 27.7, 21.0, 20.4, 18.3, 15.1, 14.9; FTIR (neat) 2955, 2871, 1732, 1611, 1594, 1389, 1269, 1184, 1070, 774, 702 cm⁻¹; LRMS (APCI) calcd for C₂₆H₃₉N₂O₃ [M + H]⁺: 427.3, found 427.3.



(±)-ethyl **(1*S*,3*R*,4*S*,6*S*)-2-[(*E*)-(methylimino)(phenyl)methyl]-3-propyl-2-azabicyclo[2.2.2]oct-7-ene-6-carboxylate (84)**. Adduct **84**·BF₃ (250 mg, 0.612 mmol) was dissolved in 3:1 DCM:EtOH (5 mL) and an 1M aqueous solution of sodium hydroxide (1 mL) was added. The mixture was stirred at room temperature for 30 min. The mixture was transferred to a separatory funnel, the phases were separated and the aqueous phase was extracted with DCM (3x20 mL). The combined organic layers were dried over potassium carbonate and concentrated under reduced pressure, which afforded 208 mg of the title compound (100%) as a yellow oil. R_f 0.2 (90:9:1 DCM/MeOH/AcOH); ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 7.52-7.32 (m, 3H, 14+14'+15), 7.05-7.22 (m, 2H, 13+13'), 6.35 (dd, *J* = 7.4, 7.0 Hz, 1H, 10), 6.16 (dd, *J* = 7.0, 6.6 Hz, 1H, 9), 4.17 (br s, 1H, 4), 4.02-3.90 (m, 2H, 11), 3.83 (br s, 1H, 8), 3.05-2.80 (m, 2H, 5+7), 2.77 (s, 3H, 16), 1.95-1.78 (m, 2H, 6a+6b), 1.61 (br s, 1H, 3a), 1.40-1.18 (m, 3H, 2+3b), 1.10 (t, *J* = 7.1 Hz, 3H, 1), 0.84 (br s, 3H, 1); ¹³C NMR (75 MHz,

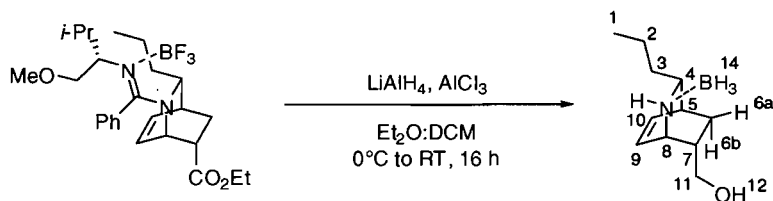
CDCl_3) δ 174.0, 162.0, 135.9, 135.7, 130.9, 129.6, 129.3 (2C), 128.2 (2C), 61.2, 57.9, 44.1, 38.9, 36.1, 34.5, 30.5, 27.4, 20.1, 15.1, 14.9; FTIR (neat) 2956, 2868, 1730, 1612, 1596, 1381, 1182, 1069, 769, 702 cm^{-1} ; LRMS (APCI) calcd for $\text{C}_{27}\text{H}_{39}\text{N}_2\text{O}_3$ $[\text{M} + \text{H}]^+$: 341.2, found 341.2.



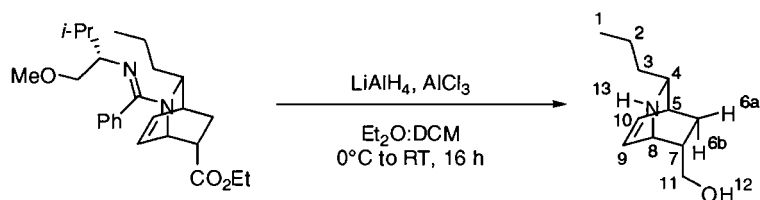
ethyl (1S,3R,4S,6S)-3-propyl-2-azabicyclo[2.2.2]oct-7-ene-6-carboxylate (86). Adduct **83'** BF_3 (494 mg, 0.999 mmol) was dissolved in DCM (5 mL) and the flask was cooled to -78°C . Boron tribromide (378 μL , 4.00 mmol) was added dropwise and the orange solution was stirred for 30 minutes. The flask was then warmed to 0°C and kept at this temperature for 2.5 hours. The reaction mixture was diluted with DCM (25 mL), then was quenched by the addition of a saturated aqueous solution of sodium bicarbonate (25 mL) and heavily stirred for 60 minutes. The mixture was transferred to a separatory funnel, the phases were separated and the aqueous phase was extracted with DCM (3x25 mL). The combined organic layers were dried over potassium carbonate and concentrated under reduced pressure. Flash chromatography of the residue (gradient elution, 1 to 5 % MeOH/DCM) afforded 160 mg of the title compound (72%) as a colorless oil. R_f 0.2 (10% MeOH/DCM); ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 6.40-6.20 (m, 2H, 9+10), 4.15-4.00 (m, 3H, 8+11), 3.78 (br s, 1H, 13), 3.10 (m, 1H, 4), 2.99 (br dd, $J = 7.1, 6.7$ Hz, 1H, 5), 2.63 (br s, 1H, 7), 1.88 (ddd, $J = 12.9, 9.8, 2.7$ Hz, 1H, 6a), 1.70 (ddd, $J = 12.9, 5.4, 3.1$ Hz, 1H, 6b), 1.40-1.20 (m, 4H, 2+3), 1.19 (t, $J = 7.1$ Hz, 3H, 12), 0.87 (t, $J = 7.0$ Hz, 3H, 1); ^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3) δ 173.1, 133.0, 131.3, 60.6, 56.0, 48.3, 42.1, 37.8, 33.8, 27.9, 19.2, 14.0, 13.9; FTIR (neat) 2957, 2873, 1730, 1455, 1182, 1081, 1041, 706 cm^{-1} ; LRMS (APCI) calcd for $\text{C}_{13}\text{H}_{22}\text{NO}_2$ $[\text{M} + \text{H}]^+$: 224.2, found 224.2.

ethyl (1S,3R,4S,6S)-2-methyl-3-propyl-2-azabicyclo[2.2.2]oct-7-ene-6-carboxylate (88). Also isolated was 26 mg of **88** (11%) as a pale yellow oil. R_f 0.2 (10% MeOH/DCM); ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 6.37 (dd, $J = 7.9, 6.5$ Hz, 1H, 10), 6.23 (dd, $J = 7.9, 6.9$ Hz, 1H, 9), 4.13-4.00 (m, 2H, 11), 3.64 (br s, 1H, 8), 3.11 (m, 1H, 7), 2.52 (br s, 1H, 5), 2.45 (s, 3H, 13), 2.00 (br s, 1H, 4), 1.83 (ddd, $J = 12.9, 4.9, 3.1$ Hz, 1H, 6b), 1.65 (ddd, $J = 15.6, 9.5, 2.8$ Hz, 1H, 6a), 1.30-1.10 (m, 4H, 2+3), 1.20 (t, $J = 7.1$ Hz, 3H, 12), 0.86 (t, $J = 6.9$ Hz, 3H, 1); ^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3) δ 174.3, 132.8, 132.5, 64.8, 60.5, 56.3, 41.1, 38.3, 35.0, 33.6, 27.7, 19.7,

14.1 (2C); FTIR (neat) 2956, 2871, 1729, 1452, 1180, 1157, 1068, 1030, 702 cm^{-1} ; LRMS (APCI) calcd for $\text{C}_{14}\text{H}_{24}\text{NO}_2$ $[\text{M} + \text{H}]^+$: 238.2, found 238.2.

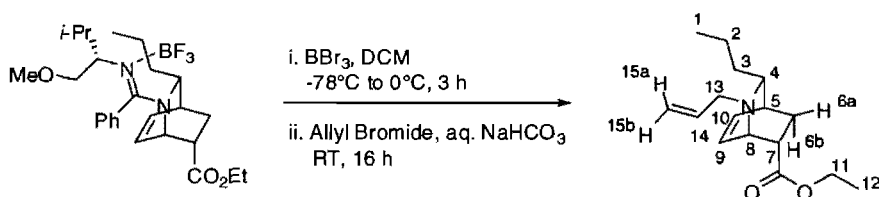


BH_3 complex of (1*S*,3*R*,4*S*,6*S*)-(3-propyl-2-azabicyclo[2.2.2]oct-7-en-6-yl)methanol (89**· BH_3)**. Lithium aluminium hydride (1.84 g, 48.5 mmol) was suspended in Et_2O (40 mL) and the flask was cooled to 0 °C. Aluminium chloride (40 mL of a 0.101 M solution in Et_2O , 4.05 mmol) was added dropwise and the resulting suspension stirred for 30 minutes at 0°C. Adduct **83**· BF_3 (2.00 g, 4.05 mmol) dissolved in 20 mL of DCM was then added dropwise to the suspension, the flask was warmed to room temperature and stirred for 16 hours. The reaction mixture was diluted with Et_2O (100 mL), then was quenched by the addition of a saturated aqueous solution of potassium sodium tartrate (100 mL) and was heavily stirred for 2 hours. The mixture was transferred to a separatory funnel, the phases were separated and the aqueous phase was extracted with DCM (3x100 mL). The combined organic layers were dried over sodium sulfate and concentrated under reduced pressure. Flash chromatography of the residue (gradient elution, 1 to 10% MeOH/DCM) afforded 984 mg of an impure residue. The latter was crystallized from Et_2O /hexane, affording 112 mg of the title compound (15%) as white crystals. mp 116-118 °C; *R*_f 0.5 (60% EtOAc/hexane); ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 6.50-6.30 (m, 2H, 9+10), 3.83 (br s, 1H, 8), 3.41 (dd, *J* = 10.6, 5.9 Hz, 1H, 11a), 3.17 (dd, *J* = 10.6, 9.3 Hz, 1H, 11b), 3.05 (m, 1H, 7), 2.88 (br s, 1H, 12), 2.77-2.62 (m, 2H, 5+13), 2.30-1.00 (br s, 3H, 14), 1.80 (ddd, *J* = 12.6, 9.2, 2.9 Hz, 1H, 6a), 1.60 (m, 2H, 4+3a), 1.53-1.22 (m, 2H, 2), 1.21-1.05 (m, 1H, 3b), 0.93 (t, *J* = 7.2 Hz, 3H, 1), 0.83 (ddd, *J* = 12.6, 5.5, 2.9 Hz, 1H, 6b); ^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3) δ 136.0, 132.3, 66.2, 64.6, 55.6, 37.2, 33.8, 33.5, 28.0, 20.4, 14.7; FTIR (neat) ν 3471, 3144, 2936, 2315, 2264, 1460, 1378, 1162, 1045, 711 cm^{-1} ; LRMS (APCI) calcd for $\text{C}_{11}\text{H}_{21}\text{BNO}$ $[\text{M} - \text{H}]^+$: 194.2, found: 194.2.



(1*S*,3*R*,4*S*,6*S*)-(3-propyl-2-azabicyclo[2.2.2]oct-7-en-6-yl)methanol (89**)**. Lithium aluminium hydride (279 mg, 7.35 mmol) was suspended in Et_2O (10 mL) and the flask was

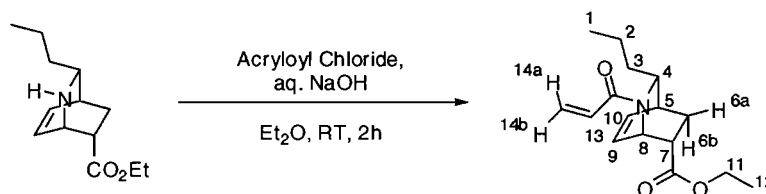
cooled to 0 °C. Aluminium chloride (10 mL of a 0.245 M solution in Et₂O, 2.45 mmol) was added dropwise and the resulting suspension stirred for 30 minutes at 0°C. Adduct **83** (500 mg, 0.817 mmol) dissolved in 5 mL of DCM was then added dropwise to the suspension, the flask was warmed to room temperature and stirred for 16 hours. The reaction mixture was diluted with Et₂O (25 mL), then was quenched by the addition of a saturated aqueous solution of potassium sodium tartrate (75 mL) followed by a 2.0 M aqueous solution of sodium hydroxide (5 mL) and was heavily stirred for 6 hours. The mixture was transferred to a separatory funnel, the phases were separated and the aqueous phase was extracted with DCM (3x50 mL). The combined organic layers were dried over potassium carbonate and concentrated under reduced pressure. The yellow solid residue was triturated in 15 mL of 1:1 Et₂O/hexane which afforded 107 mg of the title compound (72%) as a white powder. mp 66-68 °C; Rf 0.1 (90:9:1 DCM/MeOH/AcOH); ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 6.35 (dd, *J* = 7.4, 6.0 Hz, 1H, 9), 6.21 (dd, *J* = 7.4, 7.3 Hz, 1H, 10), 4.80-2.60 (br s, 2H, 12+13), 3.67 (d, *J* = 5.0 Hz, 1H, 8), 3.33 (dd, *J* = 11.0, 5.4 Hz, 1H, 11a), 3.02 (dd, *J* = 10.6, 10.4 Hz, 1H, 11b), 2.83 (dd, *J* = 6.9, 6.7 Hz, 1H, 4), 2.48 (br s, 1H, 5), 2.21 (m, 1H, 7), 1.72 (ddd, *J* = 12.4, 9.3, 2.9 Hz, 1H, 6a), 1.38-1.22 (m, 2H, 2), 1.20-0.96 (m, 2H, 3), 0.87 (t, *J* = 7.3 Hz, 3H, 1), 0.67 (ddd, *J* = 12.3, 5.4, 2.4 Hz, 1H, 6b); ¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃) δ 133.9, 132.7, 66.8, 56.8, 49.1, 41.2, 39.7, 35.6, 29.5, 20.3, 15.0; FTIR (neat) ν 3271, 3043, 2929, 2862, 1455, 1377, 1055, 909, 736, 712 cm⁻¹; LRMS (APCI) calcd for C₁₁H₂₀NO [M + H]⁺: 182.2, found: 182.2.



ethyl (1S,3R,4S,6S)-2-allyl-3-propyl-2-azabicyclo[2.2.2]oct-7-ene-6-carboxylate (91).

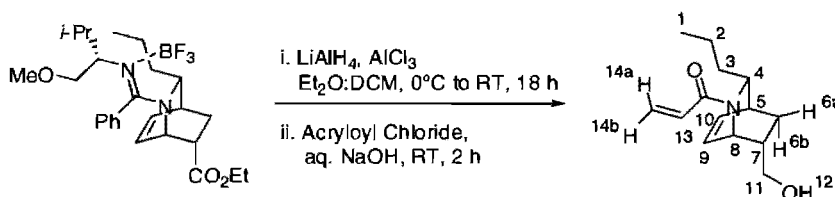
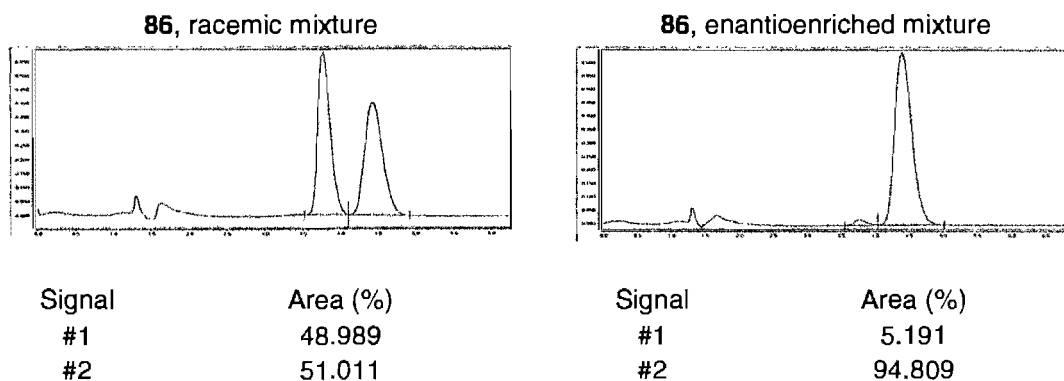
Adduct **83**·BF₃ (4.00 g, 8.09 mmol) was dissolved in DCM (40 mL) and the flask was cooled to -78 °C. Boron tribromide (3.06 mL, 32.4 mmol) was added dropwise and the orange solution was stirred for 30 minutes. The flask was then warmed to 0 °C and kept at this temperature for 2.5 hours. The reaction was quenched by the addition of a saturated aqueous solution of sodium bicarbonate (75 mL) followed by allyl bromide (840 μL, 9.71 mmol) and heavily stirred for 16 hours. The mixture was transferred to a separatory funnel, the phases were separated and the aqueous phase was extracted with DCM (3x50 mL). The combined organic layers were dried over potassium carbonate and concentrated under reduced pressure. Flash chromatography of the residue (10% EtOAc/hexane) afforded 1.52 g of the title compound (71%) as a colorless oil. Rf 0.6 (60% EtOAc/hexane); RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃) δ 6.37 (ddd, *J* = 7.9, 6.2, 1.5 Hz, 1H, 9), 6.27 (dd, *J* = 7.9, 6.8 Hz, 1H, 10), 5.94

(dddd, $J = 17.1, 10.0, 7.4, 3.9$ Hz, 1H, 14), 5.24 (dd, $J = 17.1, 1.4$ Hz, 1H, 15a), 5.13 (dd, $J = 10.0, 1.4$ Hz, 1H, 15b), 4.09 (m, 2H, 11), 3.78 (dd, $J = 6.2, 2.0$ Hz, 1H, 8), 3.27 (dd, $J = 13.3, 5.9$ Hz, 1H, 13a), 3.04-3.20 (m, 2H, 7+13b), 2.57 (br s, 1H, 5), 2.05 (br s, 1H, 4), 1.89 (ddd, $J = 12.8, 4.8, 3.3$ Hz, 1H, 6b), 1.75-1.55 (m, 2H, 3a+6a), 1.38-1.10 (m, 6H, 2+3b+12), 0.88 (t, $J = 7.0$ Hz, 3H, 1); RMN ^{13}C (75 MHz, CDCl_3) δ 175.6, 137.5, 134.2, 133.7, 129.1, 118.1, 64.4, 61.3, 58.3, 53.7, 40.2, 36.2, 34.4, 28.6, 20.5, 15.1; FTIR (neat) ν 2957, 2872, 1732, 1451, 1368, 1185, 1068, 918, 846, 703 cm^{-1} ; LRMS (APCI) calc. for $\text{C}_{16}\text{H}_{26}\text{NO}_2$ $[\text{M} + \text{H}]^+$: 264.2, found : 264.2.



ethyl (1S,3R,4S,6S)-2-acryloyl-3-propyl-2-azabicyclo[2.2.2]oct-7-ene-6-carboxylate (92).

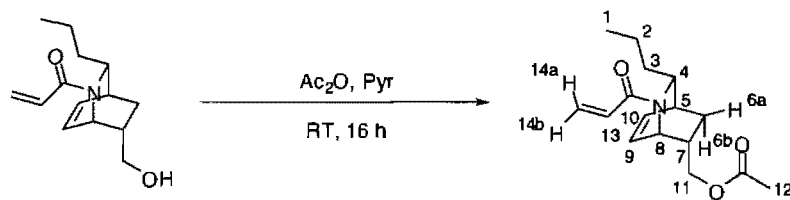
Aminoester **86** (316 mg, 1.42 mmol) was dissolved in Et_2O (10 mL) and the flask was cooled to 0°C . A 2 M aqueous solution of sodium hydroxide (5 mL) was added dropwise, followed by acryloyl chloride (127 μL , 1.56 mmol) and the biphasic mixture was warmed to RT and kept at this temperature for 2 hours under heavy stirring. The mixture was transferred to a separatory funnel, the phases were separated and the aqueous phase was extracted with DCM (3x15 mL). The combined organic layers were dried over potassium carbonate and concentrated under reduced pressure. Flash chromatography of the residue (33% EtOAc /hexane) afforded 315 mg of the title compound (80%) as a colorless oil. R_f 0.6 (60% EtOAc /hexane); ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) **Amide conformers (1:1)**: δ 6.64 (dd, $J = 16.7, 10.5$ Hz, 1H, 13), 6.48-6.20 (m, 7H, 9+9+10+13+14a+14a+14b), 5.75-5.64 (m, 2H, 10+14b), 5.62 (br s, 1H, 8), 4.90 (br s, 1H, 8), 4.20-4.00 (m, 4H, 11+11), 3.72 (br d, $J = 9.7$ Hz, 1H, 4), 3.51 (br s, 1H, 4), 3.00-2.75 (m, 4H, 5+5+7+7), 2.09-1.88 (m, 2H, 5+5), 1.87-1.63 (m, 3H, 3a+6a+6a), 1.50-1.17 (m, 12H, 2+2+3+3b+12+12), 1.16-0.95 (m, 1H, 3b), 0.94-0.80 (m, 6H, 1+1). ^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3) **Amide conformers (1:1)**: δ 171.5, 173.0, 166.0, 165.4, 136.6, 135.1, 131.0, 129.7, 129.1, 129.1, 129.0, 128.4, 61.7, 61.6, 59.4 (2C), 50.4, 46.6, 45.8, 44.0, 38.4, 34.9, 34.4, 34.2, 26.5, 26.2, 20.3, 20.0, 15.0 (2C), 14.8, 14.7; FTIR (neat) ν 2959, 2872, 1729, 1644, 1605, 1418, 1368, 1265, 1188, 793, 710 cm^{-1} ; LRMS (APCI) calcd for $\text{C}_{16}\text{H}_{24}\text{NO}_3$ $[\text{M} + \text{H}]^+$: 278.2, found: 278.1. Enantiomeric excess were measured by supercritical fluid chromatography : Chiralpak OD-H, $i\text{-PrOH}$ (CO_2), 0.15 mL/min (2.85 mL/min).



(1*S*,3*R*,4*S*,6*S*)-(2-acryloyl-3-propyl-2-azabicyclo[2.2.2]oct-7-en-6-yl)methanol (93).

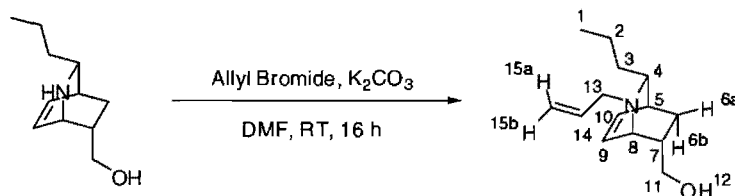
Lithium aluminium hydride (345 mg, 9.10 mmol) was suspended in Et₂O (10 mL) and the flask was cooled to 0 °C. Aluminium chloride (10 mL of a 0.303 M solution in Et₂O, 3.03 mmol) was added dropwise and the resulting suspension stirred for 30 minutes at 0°C. Adduct **83**·BF₃ (500 mg, 1.01 mmol) dissolved in 10 mL of DCM was then added dropwise to the suspension, the flask was warmed to room temperature and stirred for 18 hours. The reaction mixture was diluted with Et₂O (30 mL), then was quenched by the addition of a 1.0 M aqueous solution of sodium hydroxide (50 mL) followed by acryloyl chloride (180 μL, 2.22 mmol) and was heavily stirred for 2 hours. The mixture was transferred to a separatory funnel, the phases were separated and the aqueous phase was extracted with Et₂O (3x50 mL). The combined organic layers were dried over sodium sulfate and concentrated under reduced pressure. Flash chromatography of the residue (100% EtOAc) afforded 174 mg of the title compound (76%) as a colorless oil. R_f 0.2 (60% EtOAc/hexane); ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) **Amide conformers (1:1)**: δ 6.64 (dd, *J* = 16.5, 10.5 Hz, 1H, 13), 6.50-6.25 (m, 6H, 9+9+10+13+14a+14b), 6.25 (dd, *J* = 16.7, 2.0, 1H, 14a), 5.66 (t, *J* = 6.2 Hz, 1H, 10), 5.60 (dd, *J* = 10.5, 2.0 Hz, 1H, 14b), 5.32 (br s, 1H, 8), 4.75 (br s, 1H, 8), 3.79 (br d, *J* = 9.8 Hz, 1H, 4), 3.51 (br s, 1H, 4), 3.40-2.95 (m, 6H, 11+11+12+12), 2.84 (m, 1H, 5), 2.78 (m, 1H, 5), 2.20 (m, 2H, 7+7), 1.90-1.55 (m, 3H, 3a+6a+6a), 1.50-1.10 (m, 7H, 2+2+3+3b), 0.95-0.70 (m, 8H, 1+1+6b+6b); ¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃) **Amide conformers (1:1)**: δ 166.0, 165.4, 136.0, 134.8, 130.6, 129.9, 129.5 (2), 128.9, 127.8, 66.3, 66.0, 59.6, 59.5, 50.5, 47.0, 43.6, 42.2, 38.6, 34.9, 34.7, 34.3, 26.4, 26.4, 20.4, 20.1, 14.9, 14.8; FTIR (neat) ν 3369, 2957, 2868,

1638, 1595, 1579, 1431, 1047, 909, 792, 728 cm^{-1} ; LRMS (APCI) calcd for $\text{C}_{14}\text{H}_{22}\text{NO}_2$ [$\text{M} + \text{H}$] $^+$: 236.2, found: 236.1.



(1S,3R,4S,6S)-(2-acryloyl-3-propyl-2-azabicyclo[2.2.2]oct-7-en-6-yl)methyl acetate (94).

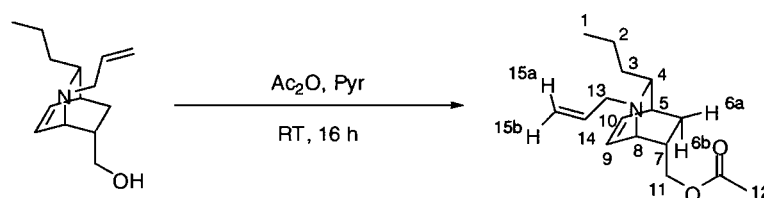
Acrylamide **93** (200 mg, 0.850 mmol) was dissolved in pyridine (2 mL) and acetic anhydride (96 μL , 1.02 mmol) was added dropwise. The resulting solution was stirred at room temperature for 16 h. The reaction mixture was diluted with DCM (10 mL), then was quenched by the addition of a saturated aqueous solution of sodium bicarbonate (10 mL). The mixture was transferred to a separatory funnel, the phases were separated and the aqueous phase was extracted with DCM (3x10 mL). The combined organic layers were dried over sodium sulfate and concentrated under reduced pressure. Flash chromatography of the residue (50% EtOAc/hexane) afforded 171 mg of the title compound (73%) as a colorless oil. R_f 0.5 (60% EtOAc/hexane); ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) **Amide conformers (1:1)**: δ 6.56 (dd, $J = 16.8, 10.5$ Hz, 1H, 13), 6.48-6.20 (m, 7H, 9+9+10+13+14a+14a+14b), 5.65 (m, 2H, 10+14b), 5.33 (br s, 1H, 8), 4.55 (br q, $J = 2.7$ Hz, 1H, 8), 3.82 (br d, $J = 9.8$ Hz, 1H, 4), 3.75 (dd, $J = 11.1, 5.9$ Hz, 2H, 11), 3.67-3.48 (m, 3H, 4+11), 2.86 (br s, 2H, 5), 2.45-2.20 (m, 2H, 7+7), 2.10-2.00 (m, 6H, 12+12), 1.90-1.65 (m, 3H, 3a+6a+6a), 1.50-1.02 (m, 7H, 2+2+3b+3b), 1.00-0.80 (m, 8H, 1+1+6b+6b); ^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3) **Amide conformers (1:1)**: δ 171.9, 171.6, 166.0, 165.1, 136.5, 134.9, 130.8, 129.9, 129.3, 129.1, 128.7, 127.9, 67.2, 67.1, 59.3, 59.2, 50.5, 46.5, 40.0, 38.6, 38.4, 35.0, 34.5, 34.2, 26.5, 26.5, 21.8, 21.7, 20.4, 20.1, 14.9, 14.8; FTIR (neat) ν 2957, 2870, 1736, 1643, 1604, 1420, 1231, 1034, 978, 792, 714 cm^{-1} ; LRMS (APCI) calcd for $\text{C}_{16}\text{H}_{24}\text{NO}_3$ [$\text{M} + \text{H}$] $^+$: 278.2, found: 278.1.



(1S,3R,4S,6S)-(2-allyl-3-propyl-2-azabicyclo[2.2.2]oct-7-en-6-yl)methanol (95).

Aminoalcohol **89** (326 mg, 1.80 mmol) was dissolved in DMF (6 mL) and potassium carbonate (1.23 g, 8.88 mmol) was added followed by allyl bromide (185 μL , 2.13 mmol). The

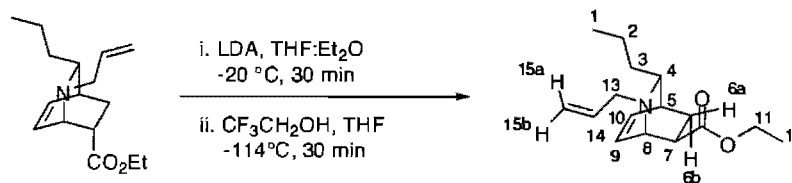
resulting solution was stirred at room temperature for 16 h. The reaction mixture was diluted with DCM (10 mL), then was quenched by the addition of water (10 mL). The mixture was transferred to a separatory funnel, the phases were separated and the aqueous phase was extracted with DCM (4x10 mL). The combined organic layers were washed with water (3x20 mL), dried over sodium sulfate and concentrated under reduced pressure. Flash chromatography of the residue (10% MeOH/DCM) afforded 163 mg of the title compound (41%) as a colorless oil. Rf 0.1 (10% MeOH/CH₂Cl₂); RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃) δ 6.43 (dd, *J* = 6.8, 6.7 Hz, 1H, 9), 6.26 (dd, *J* = 6.8, 6.8 Hz, 1H, 10), 5.97 (dddd, *J* = 16.5, 10.0, 3.7, 3.5 Hz, 1H, 14), 5.23 (dd, *J* = 16.5, 1.2 Hz, 1H, 15a), 5.12 (dd, *J* = 10.0, 1.1 Hz, 1H, 15b), 3.53 (dd, *J* = 4.8, 0.8 Hz, 1H, 8), 3.18-3.34 (m, 4H, 11+13), 2.65 (br s, 1H, 12), 2.52 (m, 1H, 5), 2.42 (br s, 1H, 7), 2.10 (br s, 1H, 4), 1.69 (ddd, *J* = 12.6, 9.4, 2.9 Hz, 1H, 6a), 1.05-1.40 (m, 4H, 2+3), 0.80-1.00 (m, 4H, 1+6b). RMN ¹³C (75 MHz, CDCl₃) δ 137.6, 134.4, 134.0, 118.1, 67.2, 64.9, 57.8, 52.8, 39.9, 34.7, 33.1, 29.5, 20.6, 15.1. FTIR (neat) ν 3322, 2954, 2926, 1740, 1375, 1239, 1135, 1044, 916, 707 cm⁻¹ LRMS (APCI) calc. for C₁₄H₂₄NO [M + H]⁺: 222.2, found: 222.2.



(1S,3R,4S,6S)-(2-allyl-3-propyl-2-azabicyclo[2.2.2]oct-7-en-6-yl)methyl acetate (96).

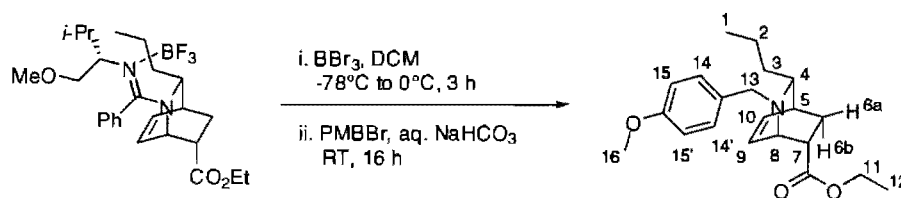
Aminoalcohol **95** (100 mg, 0.452 mmol) was dissolved in Pyridine (2 mL) and acetic anhydride (51 μL, 0.542 mmol) was added dropwise. The resulting solution was stirred at room temperature for 16 hours. The reaction mixture was diluted with DCM (10 mL), then was quenched by the addition of a saturated aqueous solution of sodium bicarbonate (10 mL). The mixture was transferred to a separatory funnel, the phases were separated and the aqueous phase was extracted with DCM (3x10 mL). The combined organic layers were dried over potassium carbonate and concentrated under reduced pressure. Flash chromatography of the residue (10% MeOH/DCM) afforded 100 mg of the title compound (84%) as a colorless oil. Rf 0.6 (10% MeOH/CH₂Cl₂); RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃) δ 6.38 (dd, *J* = 6.7, 6.7 Hz, 1H, 9), 6.24 (dd, *J* = 6.8, 6.8 Hz, 1H, 10), 5.91 (dddd, *J* = 17.1, 10.0, 3.7, 3.4 Hz, 1H, 14), 5.18 (dd, *J* = 17.1, 1.2 Hz, 1H, 8), 5.09 (dd, *J* = 10.0, 1.0 Hz, 1H, 8), 3.81 (dd, *J* = 10.7, 6.3 Hz, 1H, 11a), 3.56 (dd, *J* = 10.7, 9.2 Hz, 1H, 11b), 3.41 (dd, *J* = 6.3, 0.9 Hz, 1H, 8), 3.27 (dd, *J* = 12.6, 5.5 Hz, 1H, 6b), 3.17 (dd, *J* = 12.6, 8.0 Hz, 1H, 6a), 2.40-2.60 (m, 2H, 4+5), 1.90-2.10 (m, 1H,), 2.01 (s, 3H, 12), 1.68 (ddd, *J* = 12.6, 9.4, 2.9 Hz, 1H, 6a), 1.00-1.40 (m, 4H), 0.75-0.95 (m, 4H); RMN ¹³C (75 MHz, CDCl₃) δ 171.8, 137.8, 134.2, 134.1, 117.8, 68.3, 64.5,

57.5, 52.0, 40.0, 34.7, 29.5, 29.3, 21.7, 20.6, 15.1; FTIR (neat) ν 2954, 2929, 1739, 1364, 1228, 1137, 1032, 916, 708 cm^{-1} ; LRMS (APCI) calc. for $\text{C}_{16}\text{H}_{26}\text{NO}_2$ $[\text{M} + \text{H}]^+$: 264.2, found: 264.1.

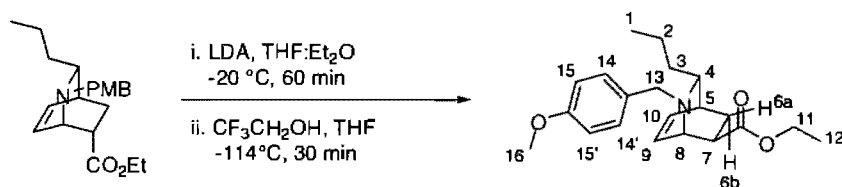


ethyl (1*S*,3*R*,4*S*,6*R*)-2-allyl-3-propyl-2-azabicyclo[2.2.2]oct-7-ene-6-carboxylate (104).

Aminoester **91** (2.00 g, 7.59 mmol) was dissolved in 1:1 THF:Et₂O (24 mL) and the flask was cooled to -20 °C. Lithium diisopropylamide (23.3 mL of a 0.652 M solution in THF:hexane, 15.2 mmol) was added dropwise and the resulting yellow solution was stirred for 30 minutes. The flask was then cooled to -114 °C and added dropwise via a canula to trifluoroethanol (31.5 mL of a 6M solution in THF). The reaction was quenched by the addition of water (20 mL). The mixture was transferred to a separatory funnel, the phases were separated and the aqueous phase was extracted with DCM (3x25 mL). The combined organic layers were washed with 25 mL brine, dried over potassium carbonate and concentrated under reduced pressure. Flash chromatography of the residue (10% EtOAc/hexane) afforded 1.78 g of the title compound (89%) as a colorless oil. R_f 0.5 (60% EtOAc/hexane); RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 6.60 (ddd, J = 7.9, 6.6, 1.3 Hz, 1H, 9), 6.15 (dd, J = 7.2, 7.0 Hz, 1H, 10), 5.83 (dddd, J = 17.1, 10.1, 3.6, 2.8 Hz, 1H, 14), 5.10 (dd, J = 17.1, 1.5 Hz, 1H, 15a), 5.03 (dd, J = 10.1, 1.5 Hz, 1H, 15b), 4.22 (dt, J = Hz, 1H, 11a), 4.12 (dt, J = Hz, 1H, 11b), 3.90 (d, J = 6.4 Hz, 1H, 8), 3.23 (dd, J = 13.9, 6.4 Hz, 1H, 13a), 3.14 (dd, J = 13.9, 6.4 Hz, 1H, 13b), 2.63 (m, 1H, 5), 2.45 (br d, J = 8.3 Hz, 1H, 4), 2.40 (ddd, J = 11.2, 5.5, 1.4 Hz, 1H, 6a), 2.18 (ddd, J = 13.0, 5.5, 2.2 Hz, 1H, 6b), 1.75-1.60 (m, 2H, 3a+7), 1.29 (t, J = 7.1 Hz, 3H, 12), 1.40-1.08 (m, 3H, 2+3b), 0.86 (t, J = 6.8 Hz, 3H, 12); RMN ¹³C (75 MHz, CDCl₃) δ 176.2, 138.5, 137.4, 132.4, 116.9, 64.6, 61.5, 57.7, 54.6, 44.0, 39.0, 34.1, 27.0, 20.5, 15.1, 15.0; FTIR (neat) ν 2956, 2873, 1726, 1455, 1368, 1195, 1178, 1082, 1042, 915, 713 cm^{-1} LRMS (ES) calc. for $\text{C}_{16}\text{H}_{26}\text{NO}_2$ $[\text{M} + \text{H}]^+$: 264.2, found : 264.2.

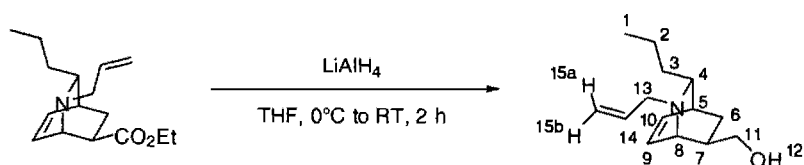


ethyl (1*S*,3*R*,4*S*,6*S*)-2-(4-methoxybenzyl)-3-propyl-2-azabicyclo[2.2.2]oct-7-ene-6-carboxylate (110). Adduct **83**BF₃ (3.00 g, 6.07 mmol) was dissolved in DCM (30 mL) and the flask was cooled to -78 °C. Boron tribromide (2.30 mL, 24.3 mmol) was added dropwise and the orange solution was stirred for 30 minutes. The flask was then warmed to 0 °C and kept at this temperature for 2.5 hours. The reaction was quenched by the addition of a saturated aqueous solution of sodium bicarbonate (75 mL) followed by *p*-methoxybenzyl bromide (1.10 mL, 7.59 mmol) and heavily stirred for 16 hours. The mixture was transferred to a separatory funnel, the phases were separated and the aqueous phase was extracted with DCM (3x25 mL). The combined organic layers were dried over potassium carbonate and concentrated under reduced pressure. Flash chromatography of the residue (10% EtOAc/hexane) afforded 1.48 g of the title compound (71%) as a colorless oil. Rf 0.2 (5% MeOH/CH₂Cl₂); RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃) δ 7.31 (d, *J* = 8.6 Hz, 2H, 14+14'), 6.87 (d, *J* = 8.6 Hz, 2H, 15+15'), 6.25 (m, 2H, 9+10), 4.06 (q, *J* = 7.1 Hz, 2H, 11), 3.82 (s, 3H, 16), 3.69-3.79 (m, 1H, 13a), 3.45-3.60 (m, 2H, 8+13b), 3.21 (ddd, *J* = 9.4, 5.1, 2.9 Hz, 1H, 7), 2.58 (br s, 1H, 5), 2.19 (br s, 1H, 4), 1.89 (ddd, *J* = 12.7, 4.9, 3.1 Hz, 1H, 6b), 1.72 (ddd, *J* = 12.7, 9.4, 2.8, 1H, 6a), 1.10-1.38 (m, 4H, 2+3), 1.20 (t, *J* = 7.1 Hz, 3H, 12), 0.86 (t, *J* = 7.0 Hz, 3H, 1); RMN ¹³C (75 MHz, CDCl₃) δ 175.8, 159.5, 133.9, 133.8, 132.4, 131.1 (2), 114.4 (2), 64.4, 61.2, 57.6, 56.1, 52.7, 40.1, 36.1, 34.7, 28.9, 20.5, 15.2, 15.1; FTIR (neat) ν 2955, 2871, 1730, 1611, 1511, 1464, 1369, 1302, 1247, 1181, 1036, 847 cm⁻¹; LRMS (ES) calc. for C₂₁H₂₉NO₃ [M + H]⁺: 344.2, found : 344.2.



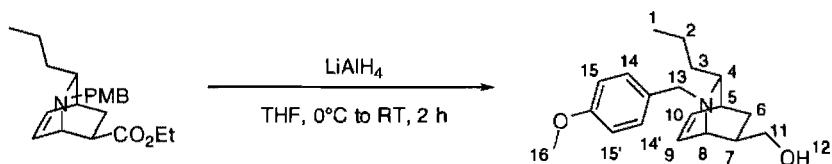
ethyl (1*S*,3*R*,4*S*,6*R*)-2-(4-methoxybenzyl)-3-propyl-2-azabicyclo[2.2.2]oct-7-ene-6-carboxylate (111). Aminoester **110** (4.25 g, 12.4 mmol) was dissolved in 1:1 THF:Et₂O (30 mL) and the flask was cooled to -20 °C. Lithium diisopropylamide (29.8 mL of a 0.500 M solution in THF:hexane, 14.9 mmol) was added dropwise and the resulting yellow solution was stirred for 60 minutes. The flask was then cooled to -114 °C and added dropwise via a canula to trifluoroethanol (51.5 mL of a 6M solution in THF). The reaction was diluted with Et₂O (50 mL) then was quenched by the addition of saturated aqueous sodium carbonate (100 mL). The mixture was transferred to a separatory funnel, the phases were separated and the aqueous phase was extracted with Et₂O (3x75 mL). The combined organic layers were washed with 100 mL brine, dried over potassium carbonate and concentrated under reduced pressure. Flash chromatography of the residue (10% EtOAc/hexane) afforded 3.85 g

of the title compound (91%) as a colorless oil. Rf 0.3 (5% MeOH/CH₂Cl₂); RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃) δ 7.20 (d, *J* = 8.6 Hz, 2H, 14+14'), 6.83 (d, *J* = 8.6 Hz, 2H, 15+15'), 6.55 (ddd, *J* = 7.1, 6.6, 1.5 Hz, 1H, 9), 6.15 (dd, *J* = 7.1, 7.1 Hz, 1H, 10), 4.18 (m, 2H, 11), 3.80 (s, 3H, 16), 3.77 (br s, 1H, 8), 3.74-3.60 (m, 2H, 13), 2.65 (br s, 2H, 4+5), 2.40 (ddd, *J* = 11.1, 3.6, 1.5 Hz, 1H, 7), 2.27 (ddd, *J* = 12.8, 5.3, 1.5 Hz, 1H, 6a), 1.67 (ddd, *J* = 12.8, 11.1, 3.6 Hz, 1H, 6b), 1.00-1.35 (m, 4H, 2+3), 1.25 (t, *J* = 7.1 Hz, 3H, 12), 0.80 (t, *J* = 7.0 Hz, 3H, 1); RMN ¹³C (75 MHz, CDCl₃) δ 176.5, 159.3, 137.4, 133.9, 132.1, 130.1 (2), 114.3 (2), 64.2, 61.4, 56.8, 56.1, 54.2, 44.7, 38.3, 34.4, 27.3, 20.4, 15.2, 14.9.; FTIR (neat) ν 2956, 2872, 1726, 1611, 1511, 1456, 1368, 1301, 1245, 1195, 1179, 1084, 1038, 828 cm⁻¹; LRMS (ES) calc. for C₂₁H₂₉NO₃ [M + H]⁺: 344.2, found : 344.2.

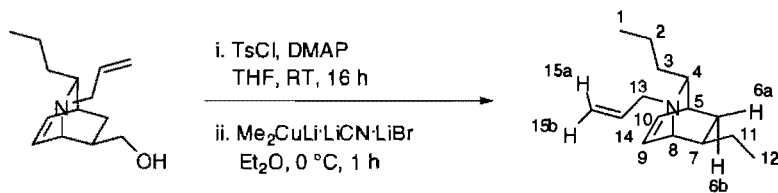


ethyl (1*S*,3*R*,4*S*,6*R*)-(2-allyl-3-propyl-2-azabicyclo[2.2.2]oct-7-en-6-yl)methanol (106).

Lithium aluminium hydride (144 mg, 3.80 mmol) was suspended in THF (8 mL) and the flask was cooled to 0 °C. Aminoester **104** (500 mg, 1.90 mmol) dissolved in 2 mL of THF was then added dropwise to the suspension, the flask was warmed to room temperature and stirred for 2 hours. The reaction mixture was diluted with Et₂O (20 mL), then was quenched by the addition of a saturated aqueous solution of potassium sodium tartrate (20 mL) was heavily stirred for 60 minutes. The mixture was transferred to a separatory funnel. The phases were separated and the aqueous phase was extracted with DCM (3x20 mL). The combined organic layers were dried over potassium carbonate and concentrated under reduced pressure. Flash chromatography of the residue (gradient elution, 2-8% MeOH/DCM) afforded 421 mg of the title compound (100%) as a colorless oil. Rf 0.2 (10% MeOH/CH₂Cl₂); RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃) δ 6.27 (ddd, *J* = 7.8, 5.9, 1.0 Hz, 1H, 9), 6.30 (dd, *J* = 7.8, 7.0 Hz, 1H, 10), 5.94 (dddd, *J* = 17.2, 10.1, 3.2, 1.3 Hz, 1H, 14), 5.20 (dd, *J* = 17.2, 1.3 Hz, 1H, 15a), 5.18 (dd, *J* = 10.1, 1.3 Hz, 1H, 15b), 3.95 (br d, *J* = 9.9 Hz, 1H, 11a), 3.77 (br d, *J* = 9.9 Hz, 1H, 11b), 3.66 (br d, *J* = 5.5 Hz, 1H, 8), 3.48 (dd, *J* = 13.9, 4.8 Hz, 1H, 13a), 3.22 (br d, *J* = 7.1 Hz, 1H, 4), 3.08 (dd, *J* = 13.9, 7.7 Hz, 1H, 13b), 2.78 (br s, 1H, 5), 1.65-1.05 (m, 7H, 2+3+6+7), 0.90 (t, *J* = 6.9 Hz, 3H, 1); RMN ¹³C (75 MHz, CDCl₃) δ 137.1, 134.3 (2), 118.7, 66.5, 63.8, 56.7, 54.2, 38.8, 35.2, 32.6, 26.2, 21.2, 15.1; FTIR (neat) ν 3344, 2954, 2860, 1640, 1455, 1372, 1154, 1036, 914, 699 cm⁻¹; LRMS (ES) calc. for C₁₄H₂₄NO [M + H]⁺: 222.2, found : 222.2.

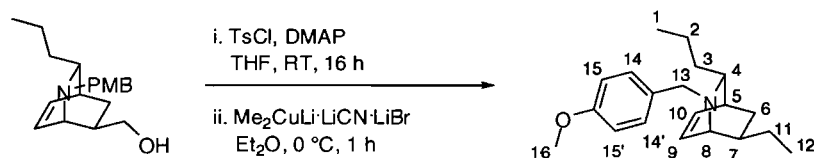


(1*S*,3*R*,4*S*,6*R*)-[2-(4-methoxybenzyl)-3-propyl-2-azabicyclo[2.2.2]oct-7-en-6-yl]methanol (112). Lithium aluminium hydride (177 mg, 4.66 mmol) was suspended in THF (15 mL) and the flask was cooled to 0 °C. Aminoester **111** (800 mg, 2.33 mmol) dissolved in 5 mL of THF was then added dropwise to the suspension, the flask was warmed to room temperature and stirred for 2 hours. The reaction mixture was diluted with Et₂O (20 mL), then was quenched by the addition of a saturated aqueous solution of potassium sodium tartrate (20 mL) was heavily stirred for 60 minutes. The mixture was transferred to a separatory funnel. The phases were separated and the aqueous phase was extracted with Et₂O (3x20 mL). The combined organic layers were dried over potassium carbonate and concentrated under reduced pressure. Flash chromatography of the residue (5% MeOH/DCM) afforded 674 mg of the title compound (96%) as a colorless oil. Rf 0.2 (10% MeOH/CH₂Cl₂); RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃) δ 7.22 (d, *J* = 8.6 Hz, 2H, 14+14'), 6.88 (d, *J* = 8.6 Hz, 2H, 15+15'), 6.51 (ddd, *J* = 7.1, 5.9, 1.0 Hz, 1H, 9), 6.29 (dd, *J* = 7.1, 7.1 Hz, 1H, 10), 5.70 (br s, 1H, 12), 3.89 (d, *J* = 13.1 Hz, 1H, 13a), 3.81 (s, 3H, 16), 3.73 (dd, *J* = 10.5, 2.4 Hz, 1H, 11a), 3.65 (dd, *J* = 10.5, 3.6 Hz, 1H, 11b), 3.48 (d, *J* = 13.1 Hz, 1H, 13b), 3.32 (br s, 1H, 8), 3.23 (br s, 1H, 4), 2.76 (br s, 1H, 5), 1.10-1.70 (m, 7H, 2+3+6+7), 0.87 (t, *J* = 6.9 Hz, 3H, 1); RMN ¹³C (75 MHz, CDCl₃) δ 159.4, 135.2, 133.9, 133.1, 130.4 (2), 114.7 (2), 66.9, 63.7, 56.1 (2), 54.9, 39.2, 35.6, 32.8, 26.5, 21.4, 15.2; FTIR (neat) ν 3391, 2954, 2867, 1611, 1511, 1463, 1374, 1300, 1246, 1178, 1036, 827 cm⁻¹; LRMS (ES) calc. for C₁₉H₂₇NO₂ [M + H]⁺: 302.2, found : 302.2.



(1*S*,3*R*,4*S*,7*R*)-2-allyl-7-ethyl-3-propyl-2-azabicyclo[2.2.2]oct-5-ene (101). Aminoalcohol **106** (600 mg, 2.71 mmol) was dissolved in THF (10 mL), followed by tosyl chloride (569 mg, 2.98 mmol) and DMAP (16.6 mg, 0.136 mmol). The resulting solution was stirred at room temperature for 16 hours. In a separate flask, cuprous cyanide (970 mg, 10.8 mmol) was suspended in Et₂O (10 mL) and cooled to 0 °C. Methyl lithium-lithium bromide complex (18.2 mL of a 1.19 M solution in Et₂O) was then added to the copper suspension and stirred for 30 minutes at 0 °C. The freshly prepare dialkylcuprate solution was then added via a canula to

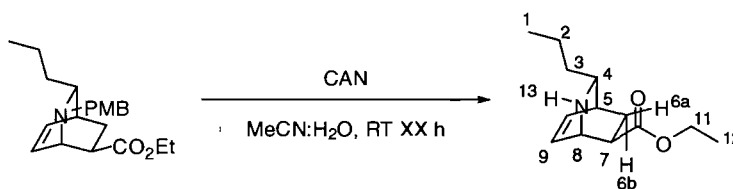
the tosylate suspension and stirred for 60 minutes at 0 °C. The reaction was quenched by the addition of a 28% aqueous ammonia solution (20 mL). The mixture was transferred to a separatory funnel, the phases were separated and the aqueous phase was extracted with Et₂O (4x50 mL). The combined organic layers were dried over sodium sulfate and concentrated under reduced pressure. Flash chromatography of the residue (gradient elution, 1 to 8% MeOH/DCM) afforded 470 mg of the title compound (79%) as a colorless oil. Rf 0.3 (10% MeOH/CH₂Cl₂); RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) **Amine configuration (4:1)**:¹¹¹ δ 5.97-5.83 (m, 1H+1H, 14+14), 5.79-5.60 (m, 2H+2H, 9+9+10+10), 5.19-5.05 (m, 2H+2H, 15a+15a+15b+15b), 3.45 (dd, *J* = 14.0, 5.0 Hz, 1H, 13a), 3.34 (dd, *J* = 14.0, 5.0 Hz, 1H, 13a), 3.11 (dd, *J* = 14.0, 5.1 Hz, 1H, 13b), 3.01 (br d, *J* = 11.8 Hz, 1H, 4), 2.81 (dd, *J* = 14.1, 8.2 Hz, 1H, 13b), 2.72 (br d, *J* = 11.7 Hz, 1H, 4) 2.59 (br t, *J* = 7.0 Hz, 1H, 8), 2.46 (br t, *J* = 6.7 Hz, 1H, 8), 2.34 (br t, *J* = 7.6 Hz, 1H, 5), 2.29-2.18 (m, 2H+1H, 5+11a+11a), 2.15-2.01 (m, 2H, 6b+7), 1.97-1.85 (m, 2H, 6b+7), 1.84-1.79 (m, 1H+1H, 11b+11b), 1.77-1.37 (m, 3H+3H, 3+3+6b+6b), 1.36-1.15 (m, 2H+2H, 2+2), 1.10-1.00 (m, 3H+3H, 12+12), 0.96-0.86 (m, 3H+3H, 1+1); FTIR (neat) ν 2924, 2854, 1720, 1513, 1455, 1377, 1247, 1107, 1035, 914 cm⁻¹; LRMS (ES) calc. for C₁₅H₂₆N [M + H]⁺: 220.2, found : 220.2.



(1*S*,3*R*,4*S*,7*R*)-7-ethyl-2-(4-methoxybenzyl)-3-propyl-2-azabicyclo[2.2.2]oct-5-ene (115). Aminoalcohol **112** (175 mg, 0.581 mmol) was dissolved in THF (5 mL), and tosyl chloride (122 mg, 0.639 mmol) was added, followed by 4-dimethylaminopyridine (3.0 mg, 0.025 mmol). The resulting solution was stirred at room temperature for 16 hours. In a separate flask, cuprous cyanide (208 mg, 2.32 mmol) was suspended in Et₂O (5 mL) and cooled to 0 °C. Methylithium -lithium bromide complex (3.14 mL of a 1.48 M solution in Et₂O) was then added to the copper suspension and stirred for 30 minutes at 0 °C. The freshly prepared dialkylcuprate solution was then added via a canula to the tosylate suspension and stirred for 60 minutes at 0 °C. The reaction was quenched by the addition of a 28% aqueous ammonia solution (5 mL). The mixture was transferred to a separatory funnel, the phases were separated and the aqueous phase was extracted with Et₂O (4x20 mL). The combined organic layers were dried over sodium sulfate and concentrated under reduced pressure. Flash chromatography of the residue (gradient elution, 1 to 8% MeOH/DCM) afforded 127 mg of the title compound (76%) as a colorless oil. Rf 0.3 (10% MeOH/CH₂Cl₂); RMN ¹H (300 MHz,

¹¹¹ Signals arising from the minor configuration are in italics.

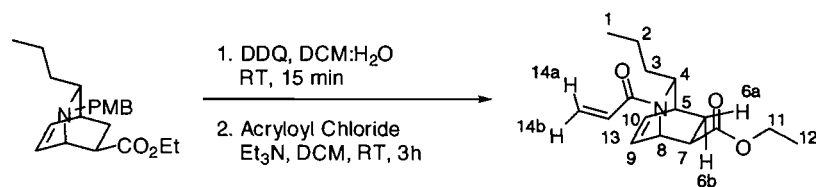
CDCl₃) **Amine configuration (4:1)**:¹¹² δ 7.26-6.16 (m, 2H+2*H*, 14+14+14'+14'), 6.90-6.75 (m, 2H, 15+15+15'+15'), 5.87-5.60 (m, 2H+2*H*, 9+9+10+10), 4.10-3.90 (m, 1H+1*H*, 13a+13a), 3.86-3.74 (s+s, 3H+3*H*, 16+16), 3.27-2.90 (m, 1H+1*H*, 13b+13b), 2.89-2.55 (m, 1H+1*H*, 4+4), 2.48-1.90 (m, 4H+4*H*, 5+5+8+8+7+7+11a+11a), 1.89-1.59 (m, 3H+3*H*, 6+6+11b+11b), 1.58-1.20 (m, 4H+4*H*, 2+2+3+3), 1.10-0.72 (m, 6H+6*H*, 1+1+12+12); RMN ¹³C (75 MHz, CDCl₃) **Amine configuration (4:1)**: δ 159.1, 159.0, 137.0, 136.8, 133.2, 133.0, 130.9, 130.5, 130.4 (2C), 127.4, 126.9, 114.2 (2C), 114.1, 114.0, 66.2, 65.8, 64.4, 61.3, 58.1, 57.2, 56.1, 37.1, 36.2, 36.0, 34.8, 34.7, 34.5, 34.3 (2C), 33.5 (2C), 28.7, 22.5, 20.7, 20.6, 18.2, 15.5 (2C); FTIR (neat) ν 2955, 2870, 1611, 1510, 1455, 1368, 1300, 1246, 1168, 1038, 830 cm⁻¹; LRMS (APCI) calc. for C₂₀H₃₀NO [M + H]⁺: 300.2, found : 300.2.



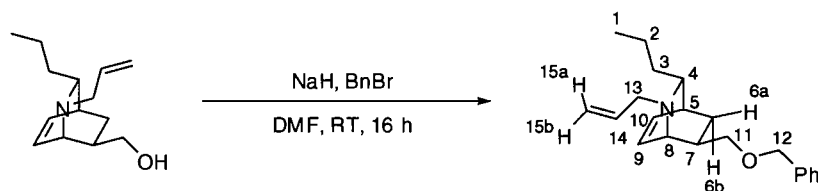
ethyl (1*S*,3*R*,4*S*,6*R*)-3-propyl-2-azabicyclo[2.2.2]oct-7-ene-6-carboxylate (103).

Aminoester **111** (1.50 g, 4.37 mmol) was dissolved in 4:1 MeCN:water (125 mL) and ceric ammonium nitrate (9.58 g, 17.5 mmol) was added. The resulting yellow solution was stirred at room temperature for 4.5 hours. The reaction mixture was quenched by the addition of a saturated aqueous solution of sodium bicarbonate (75 mL), then was diluted with Et₂O (100 mL). The mixture was transferred to a separatory funnel, the phases were separated and the aqueous phase was extracted with Et₂O (3x75 mL). The combined organic layers were washed with a saturated aqueous solution of sodium bicarbonate (100 mL), then dried over potassium carbonate and concentrated under reduced pressure. Flash chromatography of the residue (10% 10% MeOH/CH₂Cl₂) afforded 722 mg of the title compound (74%) as a colorless oil. Rf 0.3 (10% MeOH/CH₂Cl₂); RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃) δ 6.44 (dd, J = 6.7, 6.3 Hz, 1H, 9), 6.23 (dd, J = 7.5, 7.1 Hz, 1H, 10), 4.29-4.07 (m, 2H, 11), 3.80 (br d, J = 5.9 Hz, 1H, 8), 2.95 (br t, J = 6.8 Hz, 1H, 4), 2.58 (br s, 1H, 5), 2.43 (ddd, J = 11.3, 4.2, 2.3 Hz, 1H, 7), 2.24 (br s, 1H, 13), 2.01 (ddd, J = 12.8, 4.1, 2.7 Hz, 1H, 6a), 1.55 (ddd, J = 12.8, 9.6, 3.2 Hz, 1H, 6b), 1.40-1.20 (m, 2H, 2), 1.27 (t, J = 7.1 Hz, 3H, 12), 1.18-1.01 (m, 2H, 3), 0.85 (t, J = 7.3 Hz, 1H, 1); RMN ¹³C (75 MHz, CDCl₃) δ 175.8, 134.7, 133.1, 61.5, 56.7, 50.3, 43.9, 34.6, 30.5, 27.9, 20.1, 15.1, 15.0; FTIR (neat) ν 2955, 2872, 1724, 1367, 1261, 1176, 1087, 1042, 1017, 707 cm⁻¹; LRMS (ES) calc. for C₁₃H₂₂NO₂ [M + H]⁺: 224.2, found : 224.2.

¹¹² Signals arising from the minor configuration are in italics.

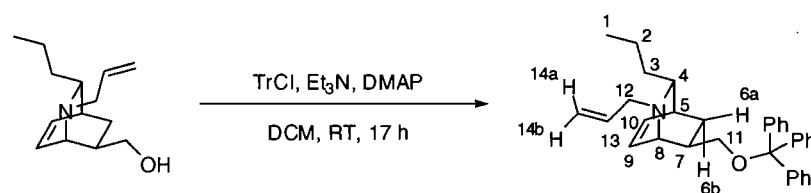


ethyl (1*S*,3*R*,4*S*,6*R*)-2-acryloyl-3-propyl-2-azabicyclo[2.2.2]oct-7-ene-6-carboxylate (125). Aminoester **111** (250 mg, 0.728 mmol) was dissolved in 4:1 DCM:water (5 mL) and 2,3-dichloro-5,6-dicyanobenzo-1,4-quinone (413 mg, 1.82 mmol) was added. The resulting burgundy solution was stirred at room temperature for 15 minutes. The reaction mixture was diluted with Et₂O (20 mL), then was quenched by the addition of a 2.0 M aqueous solution of sodium hydroxide (20 mL). The mixture was transferred to a separatory funnel, the phases were separated and the aqueous phase was extracted with Et₂O (2x20 mL). The combined organic layers were washed with a 2.0 M aqueous solution of sodium hydroxide (2X20 mL) then brine (20 mL), dried over potassium carbonate and concentrated under reduced pressure. The crude aminoester **103** was dissolved in DCM (5 mL) and triethylamine (512 μL, 3.64 mmol) was added, followed by acryloyl chloride (74 μL, 0.910 mmol). The reaction mixture was stirred at room temperature for 3 hours. The reaction mixture was diluted with Et₂O (15 mL), then was quenched by the addition of a 2.0 M aqueous solution of sodium hydroxide (15 mL). The mixture was transferred to a separatory funnel, the phases were separated and the aqueous phase was extracted with Et₂O (2x15 mL). The combined organic layers were dried over potassium carbonate and concentrated under reduced pressure. Flash chromatography of the residue (33% EtOAc/hexane) afforded 125 mg of the title compound (62%) as a pale yellow oil. R_f 0.7 (60% EtOAc/hexane); RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃) δ **Amide conformers (1:1):** 6.64-6.20 (m, 8H, 9+9+10+13+13+14a+14a+14b), 5.70-5.50 (m, 3H, 8+10+14b), 4.85 (br d, 1H, *J* = 6.2 Hz, 1H, 8), 4.20-3.93 (m, 4H, 11+11), 3.88 (br d, *J* = 9.9 Hz, 1H, 4), 3.69 (br s, 1H, 4), 2.95-2.85 (m, 2H, 5+5), 2.60-2.48 (m, 2H, 7+7), 2.15-1.96 (m, 2H, 6a+6a), 1.95-1.68 (m, 2H, 3a+3a), 1.67-1.55 (m, 2H, 6b+6b), 1.50-1.17 (m, 11H, 2+2+3b+12+12), 1.09 (m, 1H, 3b), 0.98-0.80 (m, 6H, 1+1); RMN ¹³C (75 MHz, CDCl₃) **Amide conformers (1:1):** δ 174.3, 173.4, 166.0, 165.5, 136.1, 135.0, 132.9, 131.7, 130.1, 129.1, 128.1, 127.5, 62.0, 61.9, 60.0, 59.6, 51.2, 47.8, 46.2, 44.9, 38.3, 34.2, 34.0, 33.5, 25.9, 25.6, 20.4, 20.0, 14.9 (2), 14.9, 14.8; FTIR (neat) ν 2959, 2873, 1728, 1645, 1607, 1419, 1373, 1177, 1067, 792 cm⁻¹; LRMS (APCI) calc. for C₁₆H₂₄NO₃ [M + H]⁺: 278.2, found : 278.1.



(1*S*,3*R*,4*S*,7*R*)-2-allyl-7-[(benzyloxy)methyl]-3-propyl-2-azabicyclo[2.2.2]oct-5-ene (126).

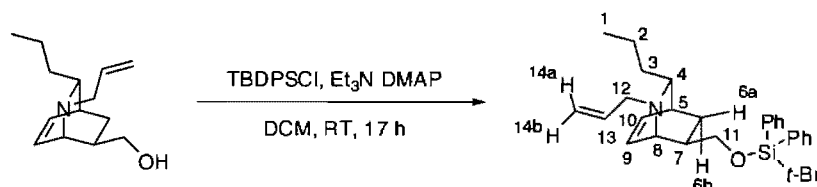
Aminoalcohol **106** (50 mg, 0.226 mmol) was dissolved in DMF (5 mL) and sodium hydride (10 mg of a 60% suspension in mineral oil, 0.250 mmol) was added in one portion followed by benzyl bromide (30 μ L, 0.250 mmol). The resulting solution was stirred at room temperature for 16 h. The reaction mixture was diluted with DCM (10 mL), then was quenched by the addition of water (10 mL). The mixture was transferred to a separatory funnel, the phases were separated and the aqueous phase was extracted with DCM (3x10 mL). The combined organic layers were washed with water (2x10 mL), dried over potassium carbonate and concentrated under reduced pressure. Flash chromatography of the residue (10% MeOH/DCM) afforded 60 mg of the title compound (80%) as a colorless oil. R_f 0.4 (10% MeOH/CH₂Cl₂); RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃) δ 7.25-7.45 (m, 5H, Ph), 6.59 (ddd, *J* = 7.3, 6.5, 1.3 Hz, 1H, 9), 6.09 (dd, *J* = 7.1, 7.1 Hz, 1H, 10), 5.84 (dddd, *J* = 17.1, 10.1, 6.9, 6.2 Hz, 1H, 14), 5.12 (dd, *J* = 17.1, 1.9 Hz, 1H, 15a), 5.01 (dd, *J* = 10.1, 1.9 Hz, 1H, 15b), 4.45-4.60 (m, 2H, 12), 3.55-3.65 (m, 2H, 11), 3.40-3.50 (m, 2H, 8+13a), 3.27 (dd, *J* = 14.3, 6.3 Hz, 1H, 13b), 2.50-2.65 (br s, 2H, 4+5), 1.88 (m, 1H, 7), 1.68 (m, 1H, 6b), 1.10-1.40 (m, 4H, 2+3), 1.02 (ddd, *J* = 12.3, 7.3, 1.9 Hz, 1H, 6a), 0.87 (t, *J* = 6.7 Hz, 1H, 1); RMN ¹³C (75 MHz, CDCl₃) δ 159.4, 135.2, 133.9, 133.1, 130.4 (2), 114.7 (2), 66.9, 63.7, 56.1 (2), 54.9, 39.2, 35.6, 32.8, 26.5, 21.4, 15.2; FTIR (neat) ν 2955, 2857, 1453, 1363, 1204, 1089, 913, 735, 697, 607 cm⁻¹; LRMS (ESI) calc. for C₂₁H₃₀NO [M + H]⁺: 312.2, found : 312.2.



(1*S*,3*R*,4*S*,7*R*)-2-allyl-3-propyl-7-[(trityloxy)methyl]-2-azabicyclo[2.2.2]oct-5-ene (127).

Aminoalcohol **106** (100 mg, 0.452 mmol) was dissolved in DCM (10 mL), followed by triethylamine (315 μ L, 2.26 mmol), trityl chloride (139 mg, 0.497 mmol) and 4-dimethylaminopyridine (5.5 mg, 0.045 mmol). The resulting solution was stirred at room temperature for 17 h. The reaction mixture was diluted with DCM (10 mL), then was quenched by the addition of a saturated aqueous solution of sodium bicarbonate (5 mL). The

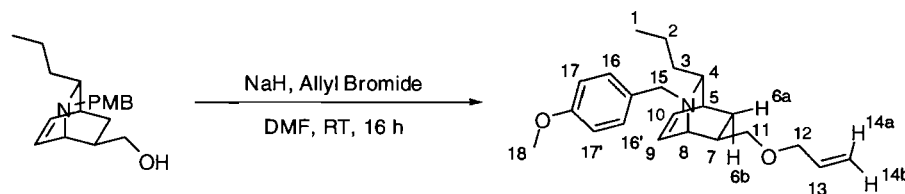
mixture was transferred to a separatory funnel, the phases were separated and the aqueous phase was extracted with DCM (2x10 mL). The combined organic layers were dried over sodium sulfate and concentrated under reduced pressure. Flash chromatography of the residue (7% EtOAc/hexane) afforded 170 mg of the title compound (81%) as a colorless oil. Rf 0.5 (10% MeOH/CH₂Cl₂); RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃) δ 7.42-7.55 (m, 3H, Ph), 7.20-7.40 (m, 12H, Ph), 6.69 (ddd, *J* = 7.1, 7.1 Hz, 1H, 9), 6.11 (ddd, *J* = 7.1, 7.1 Hz, 1H, 10), 5.72 (dddd, *J* = 16.1, 11.1, 6.8, 6.2 Hz, 1H, 13), 4.91 (d, *J* = 16.1 Hz, 1H, 14a), 4.90 (d, *J* = 11.1 Hz, 1H, 14b), 3.61 (d, *J* = 6.3 Hz, 1H, 8), 3.33 (dd, *J* = 8.6, 7.3 Hz, 1H, 11a), 3.22 (dd, *J* = 14.4, 6.1 Hz, 1H, 12a), 3.06 (dd, *J* = 8.8, 8.6 Hz, 1H, 11b), 2.99 (dd, *J* = 14.4, 8.8 Hz, 1H, 12b), 2.52 (br s, 1H, 5), 2.32 (br s, 1H, 4), 2.01 (br s, 1H, 7), 1.71 (ddd, *J* = 12.4, 11.2, 3.7 Hz, 1H, 6b), 1.10-1.40 (m, 4H, 2+3), 0.94 (m, 1H, 6a), 0.85 (t, *J* = 6.3 Hz, 3H, 1); RMN ¹³C (75 MHz, CDCl₃) δ 140.1, 138.6, 136.5, 136.4, 135.7, 134.9, 131.3, 130.5, 130.4, 128.6, 128.5, 128.4 (2C), 115.8, 67.9, 65.2, 57.4, 52.8, 43.6, 37.1, 35.0, 29.4, 27.8 (3C), 27.4, 20.7, 20.2, 19.9, 15.3; FTIR (neat) ν 2955, 2927, 1597, 1490, 1446, 1156, 1069, 759, 699, 633 cm⁻¹; LRMS (ES) calc. for C₃₃H₃₈NO [M + H]⁺: 464.3, found : 464.2.



(1*S*,3*R*,4*S*,7*R*)-2-allyl-7-((*tert*-butyl(diphenyl)silyloxy)methyl)-3-propyl-2-

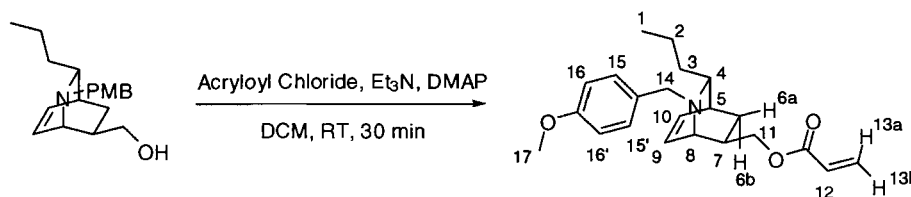
azabicyclo[2.2.2]oct-5-ene (128). Aminoalcohol **106** (100 mg, 0.452 mmol) was dissolved in DCM (5 mL), followed by triethylamine (315 μL, 2.26 mmol), *tert*-butyldiphenylchlorosilane (127 μL, 0.497 mmol) and 4-dimethylaminopyridine (5.5 mg, 0.045 mmol). The resulting solution was stirred at room temperature for 17 h. The reaction mixture was diluted with DCM (10 mL), then was quenched by the addition of a saturated aqueous solution of sodium bicarbonate (5 mL). The mixture was transferred to a separatory funnel, the phases were separated and the aqueous phase was extracted with DCM (2x10 mL). The combined organic layers were dried over sodium sulfate and concentrated under reduced pressure. Flash chromatography of the residue (7% EtOAc/hexane) afforded 201 mg of the title compound (97%) as a colorless oil. Rf 0.6 (10% MeOH/CH₂Cl₂); RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃) δ 7.60-7.80 (m, 4H, Ph), 7.30-7.55 (m, 6H, Ph), 6.65 (ddd, *J* = 7.3, 6.5, 1.2 Hz, 1H, 9), 6.11 (dd, *J* = 7.1, 7.1 Hz), 6.88 (dddd, *J* = 17.1, 10.1, 6.9, 6.2 Hz, 1H, 13), 5.10 (dd, *J* = 17.1, 1.6 Hz, 1H, 14a), 5.00 (dd, *J* = 10.1, 1.6 Hz, 1H, 14b), 3.79 (m, 2H, 11), 3.45-3.65 (m, 2H, 8+12a), 3.29 (dd, *J* = 14.4, 6.2 Hz, 1H, 12b), 2.54 (br s, 2H, 4+5), 1.84 (m, 1H, 7), 1.61 (ddd, *J* = 12.5, 11.0, 3.7 Hz, 1H, 6b), 1.05-1.40 (m, 4H, 2+3), 1.11 (s, 9H, *t*-Bu), 0.80-1.00 (m, 4H, 1+6a);

RMN ^{13}C (75 MHz, CDCl_3) δ 140.1, 138.6, 136.5, 136.4, 135.7, 134.9, 131.3, 130.5, 130.4, 128.6, 128.5, 128.4 (2C), 115.8, 67.9, 65.2, 57.4, 52.8, 43.6, 37.1, 35.0, 29.4, 27.8 (3C), 27.4, 20.7, 20.2, 19.9, 15.3; FTIR (neat) ν 2955, 2856, 1427, 1105, 1074, 910, 823, 737, 698, 611 cm^{-1} ; LRMS (ES) calc. for $\text{C}_{30}\text{H}_{42}\text{NOSi}$ $[\text{M} + \text{H}]^+$: 460.3, found : 460.2.



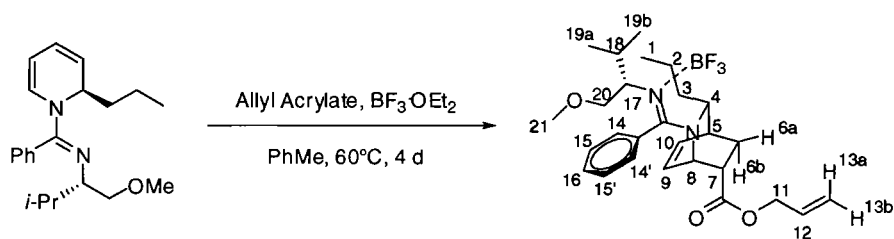
(1S,3R,4S,7R)-2-allyl-7-[(allyloxy)methyl]-3-propyl-2-azabicyclo[2.2.2]oct-5-ene (137a).

Aminoalcohol **112** (100 mg, 0.332 mmol) was dissolved in DMF (2 mL) and sodium hydride (15.9 mg of a 60% suspension in mineral oil, 0.398 mmol) was added in one portion followed by allyl bromide (29 μL , 0.332 mmol). The resulting solution was stirred at room temperature for 16 h. The reaction mixture was diluted with Et_2O (10 mL), then was quenched by the addition of water (10 mL). The mixture was transferred to a separatory funnel, the phases were separated and the aqueous phase was extracted with Et_2O (3x10 mL). The combined organic layers were washed with water (2x10 mL) then brine (10 mL), dried over potassium carbonate and concentrated under reduced pressure. Flash chromatography of the residue (10% MeOH/DCM) afforded 96 mg of the title compound (85%) as a colorless oil. Rf 0.4 (10% MeOH/ CH_2Cl_2); RMN ^1H (300 MHz, CDCl_3) δ 7.25 (d, $J = 8.6$ Hz, 2H, 16+16'), 6.84 (d, $J = 8.6$ Hz, 2H, 17+17'), 6.57 (ddd, $J = 7.3, 6.5, 1.3$ Hz, 1H, 9), 6.11 (dd, $J = 7.3, 7.3$ Hz, 1H, 10), 5.91 (dddd, $J = 17.2, 10.4, 5.6, 4.8$, 1H, 13), 5.27 (dd, $J = 17.2, 1.7$ Hz, 1H, 14a), 5.17 (dd, $J = 10.4, 1.7$ Hz, 1H, 14b), 3.90-4.20 (m, 3H, 12+15a), 3.81 (s, 3H, 18), 3.74 (d, $J = 14.1$ Hz, 1H, 15b), 3.50-3.80 (m, 2H, 11), 3.33 (br d, $J = 8.0$ Hz, 1H, 8), 2.77 (br s, 1H, 4), 2.59 (m, 1H, 5), 1.84 (m, 1H, 7), 1.68 (ddd, $J = 12.3, 10.8, 3.6$ Hz, 1H, 6b), 1.00-1.28 (m, 5H, 2+3+6a), 0.82 (t, $J = 7.0$ Hz, 3H); RMN ^{13}C (75 MHz, CDCl_3) δ 159.0, 138.3, 135.9, 135.1, 131.2, 130.0 (2C), 117.7, 114.2 (2C), 74.9, 72.8, 64.5, 56.3, 56.1, 52.6, 40.9, 36.2, 35.2, 30.0, 20.7, 15.3; FTIR (neat) ν 2955, 2857, 1611, 1586, 1510, 1464, 1352, 1300, 1244, 1167, 1102, 1038, 922, 823 cm^{-1} ; LRMS (ES) calc. for $\text{C}_{22}\text{H}_{31}\text{NO}_2$ $[\text{M} + \text{H}]^+$: 342.2, found : 342.2.



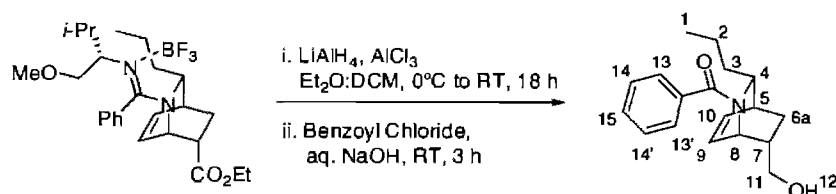
(1*S*,3*R*,4*S*,6*R*)-(2-allyl-3-propyl-2-azabicyclo[2.2.2]oct-7-en-6-yl)methyl acrylate (138a).

Aminoalcohol **112** (100 mg, 0.332 mmol) was dissolved in DCM (2 mL), followed by triethylamine (500 μ L, 3.59 mmol), acryloyl chloride (27 μ L, 0.332 mmol) and 4-dimethylaminopyridine (4.1 mg, 0.033 mmol). The resulting solution was stirred at room temperature for 30 minutes. The reaction mixture was diluted with DCM (10 mL), then was quenched by the addition of a saturated aqueous solution of sodium bicarbonate (10 mL). The mixture was transferred to a separatory funnel, the phases were separated and the aqueous phase was extracted with DCM (2x10 mL). The combined organic layers were dried over potassium carbonate and concentrated under reduced pressure. Flash chromatography of the residue (10% EtOAc/hexane) afforded 87 mg of the title compound (74%) as a colorless oil. Rf 0.6 (10% MeOH/CH₂Cl₂); RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃) δ 7.21 (d, J = 8,6 Hz, 2H, 15+15'), 6.81 (d, J = 8,6 Hz, 2H, 16+16'), 6.57 (ddd, J = 7.3, 6.5, 1.2 Hz, 1H, 9), 6.29 (dd, J = 17.3, 1.6 Hz, 1H, 13a), 6.11 (dd, J = 7.2, 7.2 Hz, 1H, 10), 6.00 (dd, J = 17.3, 10.4 Hz, 1H, 12), 5.76 (dd, J = 10.4, 1.6 Hz, 1H, 13b), 4.32 (dd, J = 10.6, 6.4 Hz, 1H, 11a), 4.20 (dd, J = 10.6, 10.6 Hz, 1H, 11b), 3.90 (d, J = 13.8 Hz, 14a), 3.79 (s, 3H, 17), 3.70 (d, J = 13.8 Hz, 14b), 3.25 (br d, J = 6.1 Hz, 1H, 8), 2.91 (br s, 1H, 4), 2.63 (m, 1H, 5), 1.83 (m, 1H, 7), 1.67 (ddd, J = 12.4, 11.0, 3.6 Hz, 1H, 6b), 1.00-1.40 (m, 5H, 2+3+6a), 0.85 (t, J = 7.1 Hz, 3H, 1); RMN ¹³C (75 MHz, CDCl₃) δ 167.1, 159.1, 137.5, 134.5, 131.9, 131.2, 130.2 (2C), 129.4, 114.3 (2C), 68.2, 64.3, 56.0, 55.7, 51.6, 39.6, 35.3, 35.2, 29.1, 20.9, 15.3; FTIR (neat) ν 2955, 2860, 1724, 1611, 1511, 1463, 1406, 1296, 1246, 1188, 1037, 984, 809 cm⁻¹; LRMS (ES) calc. for C₂₂H₃₀NO₃ [M + H]⁺: 356.2, found : 356.2.

**BF₃ complex of allyl (1*S*,3*R*,4*S*,6*S*)-2-[(*E*)-[(1)-1-(methoxymethyl)-2-methylpropyl]imino}(phenyl)methyl]-3-propyl-2-azabicyclo[2.2.2]oct-7-ene-6-**

carboxylate (140·BF₃). Dihydropyridine **68c** (5.08 g, 15.6 mmol) was dissolved in PhMe (6.2 mL) and boron trifluoride diethyl etherate (3.9 mL, 31.1 mmol) was added dropwise, followed by allyl acrylate (5.6 mL, 46.7 mmol). The flask was then heated to 60 °C and stirred for 4 days. The reaction mixture was diluted with DCM (30 mL), then was quenched by the addition of a saturated aqueous solution of sodium bicarbonate (50 mL). The mixture was transferred to a separatory funnel, the phases were separated and the aqueous phase was extracted with DCM (3x30 mL). The combined organic layers were dried over sodium sulfate

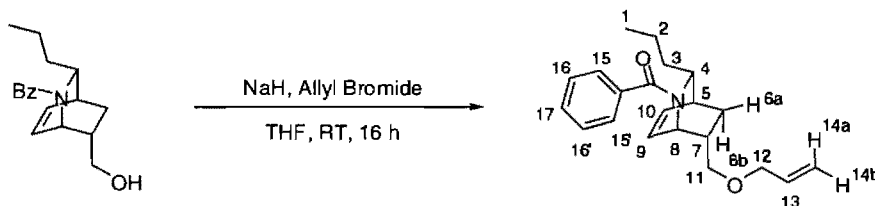
and concentrated under reduced pressure. Flash chromatography of the residue (75% EtOAc/hexane) afforded 6.07 g of the title compound (77%) as a yellow sticky solid. *R*_f 0.4 (10% MeOH/DCM); ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.70-7.50 (m, 2H, 15+15'), 7.43-7.30 (m, 2H, 14+16), 7.22 (d, *J* = 7.0 Hz, 1H, 14'), 6.53 (dd, *J* = 7.3, 7.2 Hz, 1H, 10), 6.10 (ddd, *J* = 7.3, 6.4, 1.3 Hz, 1H, 9), 5.67 (dddd, *J* = 17.2, 10.6, 6.6, 5.5 Hz, 1H, 12), 5.10 (d, *J* = 10.6 Hz, 1H, 13b), 5.05 (dd, *J* = 17.2, 1.3 Hz, 1H, 13a), 4.35-4.27 (m, 3H, 11+4), 4.24 (dd, *J* = 6.4, 3.1 Hz, 1H, 8), 3.40 (dd, *J* = 9.8, 3.3 Hz, 1H, 19a), 3.31 (t, 9.8 Hz, 1H, 19b), 3.24 (s, 3H, 21), 3.16 (br s, 1H, 5), 3.01 (m, 1H, 7), 2.92 (br s, 1H, 17), 2.27 (br t, *J* = 8.3 Hz, 1H, 6a), 2.08 (m, 1H, 18), 1.92-1.75 (m, 2H, 3b+6b), 1.57 (m, 1H, 2a), 1.38 (m, 1H, 2b), 1.18 (m, 1H, 3a), 1.01 (d, *J* = 6.7 Hz, 3H, 19a), 0.95 (t, *J* = 7.3 Hz, 3H, 1), 0.81 (d, *J* = 6.7 Hz, 3H, 19b); ¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃) δ 171.5, 164.1, 137.4, 133.0, 132.2, 131.0, 130.5, 129.4, 129.0, 127.8, 127.7, 118.9, 73.7, 66.3, 64.6, 59.7, 59.5, 54.7, 44.3, 34.1, 32.6, 29.5, 25.4, 21.3, 19.9, 19.3, 15.1; FTIR (neat) 3298, 2963, 1736, 1600, 1469, 1195, 1052, 915, 777, 708 cm⁻¹; LRMS (APCI) calcd for C₂₇H₃₉N₂O₃ [M + H - BF₃]⁺: 439.3, found 439.2.



(1*S*,3*R*,4*S*,6*S*)-(2-benzoyl-3-propyl-2-azabicyclo[2.2.2]oct-7-en-6-yl)methanol (148).

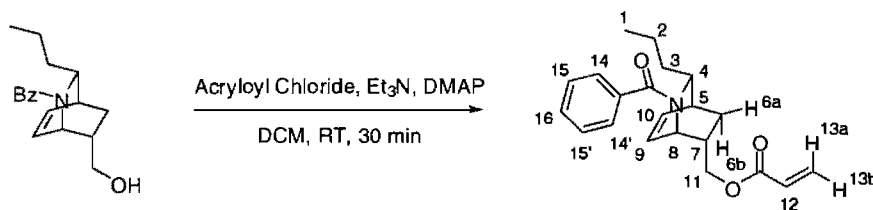
Lithium aluminium hydride (691 mg, 18.2 mmol) was suspended in Et₂O (15 mL) and the flask was cooled to 0 °C. Aluminium chloride (15 mL of a 0.405 M solution in Et₂O, 6.06 mmol) was added dropwise and the resulting suspension stirred for 30 minutes at 0°C. Adduct **83**·BF₃ (1.00 g, 2.02 mmol) dissolved in 15 mL of DCM was then added dropwise to the suspension, the flask was warmed to room temperature and stirred for 18 hours. The reaction mixture was diluted with Et₂O (50 mL), then was quenched by the addition of a 1.0 M aqueous solution of sodium hydroxide (100 mL) followed by benzoyl chloride (470 μL, 4.05 mmol) and was heavily stirred for 3 hours. The mixture was transferred to a separatory funnel, the phases were separated and the aqueous phase was extracted with DCM (2x50 mL). The combined organic layers were dried over sodium sulfate and concentrated under reduced pressure. Flash chromatography of the residue (85% EtOAc/hexane) afforded 439 mg of the title compound (76%) as a colorless oil. *R*_f 0.3 (60% EtOAc/hexane); ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 7.45-7.25 (m, 5H, 13+13'+14+14'+15), 6.39 (dd, *J* = 7.3, 7.1 Hz, 1H, 10), 6.26 (dd, *J* = 7.3, 6.8, 1H, 9), 4.40 (dd, *J* = 5.7, 2.4 Hz, 1H, 4), 3.90 (br d, *J* = 9.6 Hz, 1H, 8), 3.12 (dd, *J* = 10.9, 6.0 Hz, 1H, 11a), 2.94 (dd, *J* = 10.5, 9.8 Hz, 1H, 11b), 2.83 (br s, 1H, 7), 2.11

(br s, 1H, 5), 1.95-1.68 (m, 2H, 3a+6a), 1.54 (br s, 1H, 12), 1.44-1.05 (m, 3H, 2+3b), 0.90 (t, $J = 7.2$ Hz, 3H, 1), 0.90-0.75 (m, 1H, 6b); ^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3) δ 169.8, 137.1, 135.1, 129.4, 128.8, 128.3 (2C), 126.7 (2C), 65.2, 57.7, 51.3, 42.4, 33.9, 33.4, 25.9, 19.5, 14.0; FTIR (neat) 3395, 2957, 2930, 1869, 1598, 1575, 1419, 1050, 784, 701 cm^{-1} ; LRMS (APCI) calcd for $\text{C}_{18}\text{H}_{24}\text{NO}_2$ [$\text{M} + \text{H}$] $^+$: 286.2, found 286.2.

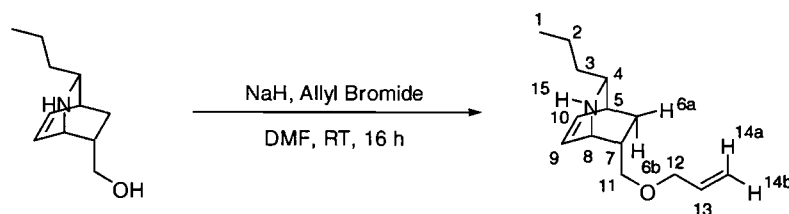


(1S,3R,4S,7S)-7-[(allyloxy)methyl]-2-benzoyl-3-propyl-2-azabicyclo[2.2.2]oct-5-ene

(146a). Amide **148** (380 mg, 1.33 mmol) was dissolved in THF (7 mL) and sodium hydride (24.0 mg of a 60% suspension in mineral oil, 1.60 mmol) was added in one portion followed by allyl bromide (127 μL , 1.46 mmol). The resulting solution was stirred at room temperature for 16 h. The reaction mixture was diluted with Et_2O (10 mL), then was quenched by the addition of water (10 mL). The mixture was transferred to a separatory funnel, the phases were separated and the aqueous phase was extracted with EtOAc (3x20 mL). The combined organic layers were washed with water (2x10 mL), then dried over sodium sulfate and concentrated under reduced pressure. Flash chromatography of the residue (20% EtOAc /hexane) afforded 313 mg of the title compound (72%) as a colorless oil. R_f 0.8 (60% EtOAc /hexane); ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 7.45-7.20 (m, 5H, 13+13'+14+14'+15), 6.35 (dd, $J = 7.5, 6.9$ Hz, 1H, 10), 6.23 (dd, $J = 7.5, 6.5$ Hz, 1H, 9), 5.56 (dddd, $J = 17.1, 10.5, 6.5, 5.2$ Hz, 1H, 13), 5.00-4.83 (m, 2H, 14a+14b), 4.37 (br s, 1H, 4), 3.88 (br d, $J = 7.1$ Hz, 1H, 8), 3.73-3.67 (m, 2H, 12), 2.89 (dd, $J = 9.9, 5.9$ Hz, 1H, 11a), 2.84-2.70 (m, 2H, 7+11b), 2.24 (m, 1H, 5), 1.93-1.60 (m, 2H, 3a+6a), 1.39-1.23 (m, 2H, 2a+3b), 1.17 (m, 1H, 2b), 0.87 (t, $J = 7.1$ Hz, 3H, 1), 0.76 (ddd, $J = 12.9, 7.8, 3.6$ Hz, 1H, 6b); ^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3) δ 169.9, 137.2, 134.9, 134.3, 129.2, 128.7, 128.3, 128.2, 126.7, 126.6, 116.0, 72.5, 71.0, 57.7, 51.3, 39.4, 34.0, 33.4, 25.8, 19.4, 14.0; LRMS (APCI) calcd for $\text{C}_{21}\text{H}_{28}\text{NO}_2$ [$\text{M} + \text{H}$] $^+$: 326.2, found 326.2.



(1S,3R,4S,6S)-(2-benzoyl-3-propyl-2-azabicyclo[2.2.2]oct-7-en-6-yl)methyl acrylate (147a). Amide **148** (100 mg, 0.332 mmol) was dissolved in DCM (2 mL), followed by triethylamine (500 μ L, 3.59 mmol), acryloyl chloride (27 μ L, 0.332 mmol) and 4-dimethylaminopyridine (4.1 mg, 0.033 mmol). The resulting solution was stirred at room temperature for 30 minutes. The reaction mixture was diluted with DCM (10 mL), then was quenched by the addition of a saturated aqueous solution of sodium bicarbonate (10 mL). The mixture was transferred to a separatory funnel, the phases were separated and the aqueous phase was extracted with DCM (2x10 mL). The combined organic layers were dried over potassium carbonate and concentrated under reduced pressure. Flash chromatography of the residue (10% EtOAc/hexane) afforded 87 mg of the title compound (74%) as a colorless oil. Rf 0.7 (60% EtOAc/hexane); ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 7.48-7.31 (m, 5H, 13+13'+14+14'+15), 6.46 (dd, $J = 7.4, 7.0$ Hz, 1H, 10), 6.29 (dd, $J = 7.0, 6.6$ Hz, 1H, 9), 6.02 (dd, $J = 17.1, 1.6$ Hz, 1H, 13a), 5.83 (ddd, $J = 17.2, 10.3, 6.8$ Hz, 1H, 12), 5.68 (dd, $J = 10.3, 1.6$ Hz, 1H, 13b), 4.31 (m, 1H, 8), 3.97 (br d, $J = 9.7$ Hz, 1H, 4), 3.76 (dd, $J = 11.0, 5.7$ Hz, 1H, 11a), 3.45 (t, $J = 11.0$ Hz, 1H, 11b), 2.90 (br s, 1H, 5), 2.34 (m, 1H, 7), 2.00-1.82 (m, 2H, 3a+6a), 1.49-1.13 (m, 3H, 2+3b), 1.00-0.80 (m, 4H, 1+6b); ^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3) δ 171.0, 166.4, 138.2, 136.6 (2C), 131.6, 130.1, 129.3 (2C), 128.8, 127.4 (2C), 66.7, 58.5, 52.0, 38.9, 35.0, 34.4, 26.6, 20.4, 14.9; FTIR (neat) 2957, 2871, 1725, 1627, 1406, 1267, 1188, 1056, 983, 810, 701 cm^{-1} ; LRMS (APCI) calcd for $\text{C}_{21}\text{H}_{26}\text{NO}_3$ [$\text{M} + \text{H}$] $^+$: 340.2, found 340.1.



(1S,3R,4S,7S)-7-[(allyloxy)methyl]-3-propyl-2-azabicyclo[2.2.2]oct-5-ene (146b). Amine **89** (100 mg, 0.552 mmol) was dissolved in DMF (5 mL) and sodium hydride (26.5 mg of a 60% suspension in mineral oil, 0.662 mmol) was added in one portion followed by allyl bromide (58 μ L, 0.662 mmol). The resulting solution was stirred at room temperature for 16 h. The reaction mixture was diluted with Et_2O (10 mL), then was quenched by the addition of water (10 mL). The mixture was transferred to a separatory funnel, the phases were separated and the aqueous phase was extracted with Et_2O (3x10 mL). The combined organic layers were washed with water (2x10 mL) then brine (10 mL), dried over potassium carbonate and concentrated under reduced pressure. Flash chromatography of the residue

(10% MeOH/DCM) afforded 78 mg of the title compound (64%) as a colorless oil. *R_f* 0.1 (60% EtOAc/hexane); ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 6.32 (dd, *J* = 7.5, 5.9 Hz, 1H, 10), 6.20 (dd, *J* = 7.5, 7.1 Hz, 1H, 9), 5.88 (dddd, *J* = 17.3, 10.3, 6.3, 5.5 Hz, 1H, 13), 5.28 (dd, *J* = 17.3, 1.6 Hz, 1H, 14a), 5.16 (dd, *J* = 10.3, 1.6 Hz, 1H, 14b), 4.10-3.81 (m, 2H, 12), 3.58 (br s, 1H, 8), 3.14-2.92 (m, 2H, X), 2.89 (br t, *J* = 6.8 Hz, 1H, 4), 2.50 (br s, 1H, 5), 2.36 (m, 1H, 7), 2.00-1.50 (br s + ddd, *J* = 12.4, 9.4, 2.9 Hz, 2H, 6a+15), 1.40-1.23 (m, 2H, 2a+3a), 1.22-1.00 (m, 2H, 2b+3b), 0.89 (t, *J* = 7.2 Hz, 3H, 1), 0.74 (ddd, *J* = 12.4, 5.3, 2.9 Hz, 1H, 6b); ¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃) δ 135.8, 133.9, 132.4, 117.5, 74.8, 72.5, 57.0, 49.4, 40.0, 38.7, 35.4, 29.6, 20.3, 15.0; FTIR (neat) 3041, 2929, 2859, 1727, 1633, 1451, 1426, 1181, 1100, 920, 711 cm⁻¹; LRMS (APCI) calcd for C₁₄H₂₄NO [M + H]⁺: 222.2, found 222.2.