

**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

Étude mécanistique du réarrangement de Stevens à partir de substrats  
de type azocine ou isopavine

par  
Clément Talbot

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 M.Sc.  
en Chimie

Octobre 2004

© Clément Talbot, 2004



Université de Montréal  
Faculté des études supérieures

Ce mémoire intitulé:

Étude mécanistique du réarrangement de Stevens à partir de substrats  
de type azocine ou isopavine

présenté par:

Clément Talbot

a été évalué par un jury composé des personnes suivantes:

James D. Wuest  
président-rapporteur

Stephen Hanessian  
directeur de recherche

Hélène Lebel  
membre du Jury

**Résumé:**

Ce mémoire décrit la synthèse et l'utilisation de molécules comportant des unités tétrahydroisoquinoline, appelées azocines et isopavines. La préparation de ces molécules implique la réaction de Friedel-Crafts intramoléculaire sur des  $\alpha$ -*N,N*-dibenzylaminoaldéhydes. Les isopavines sont préparées par réarrangement de Stevens [1,2] sur les sels de d'iodure de méthyle préparés à partir des azocines. L'utilisation des substrats de type azocine a permis de mettre en valeur certaines particularités des réarrangements de Stevens [3,2] et [1,2]. Des études systématiques pour trouver des conditions favorables au réarrangement de Stevens sont rapportées. De plus, les azocines et les isopavines ont été préparées non seulement dans le but d'être testées dans des systèmes biologiques, notamment comme agoniste de la morphine dans les récepteurs de douleur, mais encore dans le but de les utiliser comme ligands chiraux pour potentiellement les employer catalytiquement en synthèse asymétrique.

**Mots clefs:**

Friedel-Crafts - Tétrahydroisoquinoline - Réarrangement sigmatropique - Ylure d'azote - Migration d'allyle - Migration de benzyle

**Summary:**

Molecules containing tetrahydroisoquinolines called azocines and isopavines were synthesized using the intramolecular Friedel-Crafts reaction with  $\alpha$ -*N,N*-dibenzylaminoaldehydes as substrates to form the azocines. The isopavines were prepared by [1,2]-Stevens rearrangement of the methiodide salts of azocines. These compounds were used to study the mechanism of the base-induced [1,2]- and [3,2]-Stevens rearrangements of tetraalkylammonium salts. Favorable conditions to perform such rearrangements were established. These tetrahydroisoquinolines were prepared not only to test them in biological systems as agonists of morphine, but were also designed to be used as ligands in potential catalytic asymmetric synthetic reactions.

**Key words:**

Friedel-Crafts - Tetrahydroisoquinoline - Sigmatropic rearrangement - Nitrogen ylide - Allyl migration - Benzyl migration

**Table des matières**

|   |           |
|---|-----------|
| Résumés (anglais et français)   | ii        |
| Table des matières  | iv        |
| Liste des schémas, figures, équations, graphiques et tableaux   | xiv       |
| Liste des abréviations et des symboles utilisés   | xxiii     |
| Remerciements   | xxv       |
| <b>0</b> Introduction   | <b>1</b>  |
| <b>0.1</b> Tétrahydroisoquinolines, azocines et isopavines  | <b>2</b>  |
| <b>0.2</b> Utilisation des azocines et des isopavines en<br>synthèse asymétrique  | <b>7</b>  |
| <b>0.3</b> Azocines et isopavines comme agonistes des<br>récepteurs de la douleur   | <b>8</b>  |
| <b>1</b> Les azocines   | <b>13</b> |
| <b>1.1</b> Stratégies initialement utilisées pour la<br>préparation de molécules semblables                                       | <b>14</b> |
| <b>1.2</b> Analyse rétrosynthétique et préparation des<br>azocines partant des acides aminés non<br>fonctionnalisés               | <b>15</b> |
| <b>1.2.1</b> Rétrosynthèse des azocines substituées en<br>position 13 par des alkyles partant d'acides<br>aminés                  | <b>16</b> |
| <b>1.2.2</b> Synthèse des azocines partant d'acides<br>aminés non fonctionnalisés   | <b>17</b> |
| <b>1.3</b> Analyse rétrosynthétique et synthèse des<br>azocines partant d'acides aminés fonctionnalisés<br>sur la chaîne latérale | <b>18</b> |
| <b>1.3.1</b> Analyse rétrosynthétique des azocines<br>fonctionnalisées  | <b>19</b> |
| <b>1.3.2</b> Synthèse des azocines fonctionnalisées   | <b>21</b> |
| <b>1.4</b> Intermédiaires réactionnels  | <b>29</b> |
| <b>1.5</b> Désymétrisation des azocines   | <b>30</b> |

|          |              |   |           |
|----------|--------------|---|-----------|
|          | <b>1.5.1</b> | Analyse rétrosynthétique des azocines désymétrisées   | <b>31</b> |
|          | <b>1.5.2</b> | Synthèse des azocines désymétrisées   | <b>32</b> |
|          | <b>1.5.3</b> | Interprétation des résultats pour les azocines désymétrisées                                    | <b>34</b> |
|          | <b>1.6</b>   | Limites et problèmes de la préparation des azocines   | <b>35</b> |
| <b>2</b> |              | Les isopavines  | <b>40</b> |
|          | <b>2.1</b>   | Préparations et synthèses antérieures des isopavines  | <b>41</b> |
|          | <b>2.2</b>   | Proposition de mécanisme pour le réarrangement de Stevens [1,2]                                 | <b>43</b> |
|          | <b>2.3</b>   | Analyse rétrosynthétique des isopavines avec un groupement <i>N</i> -méthyle                    | <b>44</b> |
|          | <b>2.4</b>   | Synthèse des isopavines   | <b>45</b> |
|          | <b>2.4.1</b> | Isopavines non fonctionnalisées (substituées en 13 par un alkyle)                               | <b>45</b> |
|          | <b>2.4.2</b> | Isopavines fonctionnalisées (substituées en 13 par une chaîne comprenant un groupe fonctionnel) | <b>47</b> |
|          | <b>2.5</b>   | Caractérisation des produits et élucidation de leur structure                                   | <b>48</b> |
|          | <b>2.6</b>   | Limites et problèmes dans la préparation des isopavines   | <b>51</b> |
|          | <b>2.7</b>   | Tentatives de préparation des isopavines ayant une amine secondaire                             | <b>54</b> |
|          | <b>2.7.1</b> | Stratégies basées sur le réarrangement de Stevens [1,2]   | <b>54</b> |
|          | <b>2.7.2</b> | Tentatives de préparer les isopavines -NH sans avoir recours au réarrangement de Stevens [1,2]  | <b>59</b> |
| <b>3</b> |              | Réarrangements de Stevens [3,2] sur les azocines  | <b>62</b> |
|          | <b>3.1</b>   | Mécanisme de réaction proposé   | <b>63</b> |

|              |   |           |
|--------------|---|-----------|
| <b>3.2</b>   | <b>Optimisation des conditions de réaction</b>  | <b>64</b> |
| <b>3.2.1</b> | <b>Base et solvant</b>  | <b>64</b> |
| <b>3.2.2</b> | <b>Température</b>  | <b>66</b> |
| <b>3.3</b>   | <b>Résultats</b>  | <b>66</b> |
| <b>3.3.1</b> | <b>Identification des produits majoritaire et mineurs</b>   | <b>68</b> |
| <b>3.4</b>   | <b>Autres réarrangements des ylures d'azote</b>   | <b>72</b> |
| <b>3.4.1</b> | <b>Substrats composés d'azocines et d'halogénures benzyliques</b>   | <b>72</b> |
| <b>4</b>     | <b>Conclusion</b>   | <b>74</b> |
| <b>5</b>     | <b>Partie expérimentale</b>   | <b>76</b> |
| <b>5.1</b>   | <b>Généralités</b>  | <b>77</b> |
| <b>5.4</b>   | <b>Préparation de l'azocine 4, (13<i>S</i>)-13-Méthyl-7,12-dihydro-5<i>H</i>-6,12-méthanodibenzo[<i>c,f</i>]azocine</b>                                   | <b>77</b> |
| <b>5.5</b>   | <b>Préparation de l'azocine 5, (13<i>S</i>)-13-Isopropyl-7,12-dihydro-5<i>H</i>-6,12-méthanodibenzo[<i>c,f</i>]azocine</b>                                | <b>79</b> |
| <b>5.6</b>   | <b>Préparation de l'azocine 6, (13<i>S</i>)-13-Isobutyl-7,12-dihydro-5<i>H</i>-6,12-méthanodibenzo[<i>c,f</i>]azocine</b>                                 | <b>80</b> |
| <b>5.7</b>   | <b>Préparation de l'azocine 7, (13<i>S</i>)-13-Benzyl-7,12-dihydro-5<i>H</i>-6,12-méthanodibenzo[<i>c,f</i>]azocine</b>                                   | <b>80</b> |
| <b>5.20a</b> | <b>Préparation de l'azocine 20a, Pivaloate d'(13<i>S</i>)-2-(7,12-dihydro-5<i>H</i>-6,12-méthanodibenzo[<i>c,f</i>]azocin-13-yl)éthyle</b>                | <b>81</b> |
| <b>5.20</b>  | <b>Déprotection de l'azocine 20a pour donner l'azocine 20, (13<i>S</i>)-2-(7,12-Dihydro-5<i>H</i>-6,12-méthanodibenzo[<i>c,f</i>]azocin-13-yl)éthanol</b> | <b>83</b> |
| <b>5.21a</b> | <b>Préparation de l'azocine 21a, Pivaloate de (13<i>S</i>)-3-(7,12-Dihydro-5<i>H</i>-6,12-méthanodibenzo[<i>c,f</i>]azocin-13-yl)1-propyle</b>            | <b>84</b> |
| <b>5.21</b>  | <b>Déprotection de l'azocine 21a pour donner l'azocine 21, (13<i>S</i>)-3-(7,12-Dihydro-5<i>H</i>-6,12-</b>   | <b>84</b> |

|              |   |           |
|--------------|---|-----------|
|              | méthanodibenzo[ <i>c</i> , <i>f</i> ]azocin-13-yl)propan-1-ol   |           |
| <b>5.25</b>  | Préparation de l'azocine <b>25</b> , (13 <i>R</i> )-(7,12-Dihydro-5 <i>H</i> -6,12-méthanodibenzo[ <i>c</i> , <i>f</i> ]azocin-13-yl)méthanol   | <b>85</b> |
| <b>5.26</b>  | Composé <b>26</b> , (3 <i>R</i> , 4 <i>S</i> )-2-Benzyl-4-hydroxyméthyl-3-hydroxy-1,2,3,4-tétrahydroisoquinoline  | <b>87</b> |
| <b>5.27</b>  | Composé <b>27</b> , (3 <i>R</i> , 4 <i>R</i> )-2-Benzyl-4-hydroxyméthyl-3-hydroxy-1,2,3,4-tétrahydroisoquinoline  | <b>87</b> |
| <b>5.25a</b> | Préparation de l'azocine pivaloylée <b>25a</b> , Pivaloate de (13 <i>R</i> )-(7,12-Dihydro-5 <i>H</i> -6,12-méthanodibenzo[ <i>c</i> , <i>f</i> ]azocin-13-yl)méthyle   | <b>88</b> |
| <b>5.31</b>  | Préparation de l'azocine <b>31</b> , (13 <i>S</i> )-13-(1 <i>H</i> -Indol-3-yl-méthyl)-7,12-dihydro-5 <i>H</i> -6,12-méthanodibenzo[ <i>c</i> , <i>f</i> ]azocine   | <b>89</b> |
| <b>5.31a</b> | Protection de l'azocine <b>31</b> pour donner l'azocine <b>31a</b> , (13 <i>S</i> )-13-(1- <i>t</i> -Butoxycarbonyl-indol-3-yl-méthyl)-7,12-dihydro-5 <i>H</i> -6,12-méthanodibenzo[ <i>c</i> , <i>f</i> ]azocine | <b>91</b> |
| <b>5.35</b>  | Préparation de l'alcool <b>35</b> , ( <i>S</i> )-2-((3,5-difluorobenzyl)(3,5-diméthoxybenzyl)amino)propan-1-ol  | <b>92</b> |
| <b>5.36</b>  | Préparation de l'alcool <b>36</b> , ( <i>S</i> )-2-((3,5-Difluorobenzyl)(3,5-diméthoxybenzyl)amino)-3-méthylbutan-1-ol  | <b>93</b> |
| <b>5.37</b>  | Préparation du produit <b>37</b> , (3 <i>S</i> ,4 <i>S</i> )-2-(3,5-Difluorobenzyl)-3-méthyl-5,7-diméthoxy-1,2,3,4-tétrahydroisoquinolin-4-ol   | <b>94</b> |
| <b>5.38</b>  | Préparation du composé <b>38</b> , (3 <i>S</i> ,4 <i>S</i> )-2-(3,5-Difluorobenzyl)-3-isopropyl-5,7-diméthoxy-1,2,3,4-tétrahydroisoquinolin-4-ol  | <b>95</b> |
| <b>5.39</b>  | Préparation de l'azocine <b>39</b> , (12 <i>S</i> ,13 <i>S</i> )-1,3-Difluoro-13-méthyl-9,11-diméthoxy-7,12-dihydro-5 <i>H</i> -6,12-méthanodibenzo[ <i>c</i> , <i>f</i> ]azocine                                 | <b>96</b> |
| <b>5.40</b>  | Préparation de l'azocine désymétrisée <b>40</b> , (12 <i>S</i> ,13 <i>S</i> )-1,3-Difluoro-13-isopropyl-9,11-diméthoxy-7,12-dihydro-5 <i>H</i> -6,12-méthanodibenzo[ <i>c</i> , <i>f</i> ]azocine                 | <b>98</b> |

|              |   |            |
|--------------|---|------------|
| <b>5.49</b>  | Préparation de l'azocine <b>49</b> , (13 <i>R</i> )-(12-Méthyl-7,12-dihydro-5 <i>H</i> -6,12-méthanodibenzo[ <i>c</i> , <i>f</i> ]azocin-13-yl)méthanol   | <b>99</b>  |
| <b>5.50</b>  | Protection de l'azocine <b>49</b> pour donner l'azocine <b>50</b> , Acétate de (13 <i>R</i> )-(12-Méthyl-7,12-dihydro-5 <i>H</i> -6,12-méthanodibenzo[ <i>c</i> , <i>f</i> ]azocin-13-yl)-méthyle | <b>101</b> |
| <b>5.51</b>  | (5 <i>R</i> ,6 <i>S</i> ,12 <i>S</i> )- <i>N</i> -Méthyl-6-méthylisopavine ( <b>51</b> )  | <b>102</b> |
| <b>5.52</b>  | (5 <i>R</i> ,6 <i>S</i> ,12 <i>S</i> )- <i>N</i> -Méthyl-6-isopropylisopavine ( <b>52</b> )   | <b>103</b> |
| <b>5.53</b>  | (5 <i>R</i> ,6 <i>S</i> ,12 <i>S</i> )- <i>N</i> -Méthyl-6-isobutylisopavine ( <b>53</b> )  | <b>103</b> |
| <b>5.54</b>  | (5 <i>R</i> ,6 <i>S</i> ,12 <i>S</i> )- <i>N</i> -Méthyl-6-benzylisopavine ( <b>54</b> )  | <b>104</b> |
| <b>5.55</b>  | (5 <i>R</i> ,6 <i>S</i> ,12 <i>S</i> )-(N-Méthyl-6-isopaviny)lméthanol ( <b>55</b> )  | <b>105</b> |
| <b>5.56a</b> | Pivaloate de (5 <i>R</i> ,6 <i>S</i> ,12 <i>S</i> )-2-(N-Méthyl-6-isopaviny)éthyle ( <b>56a</b> )   | <b>106</b> |
| <b>5.56</b>  | (5 <i>R</i> ,6 <i>S</i> ,12 <i>S</i> )-2-(N-Méthyl-6-isopaviny)-éthanol ( <b>56</b> )   | <b>107</b> |
| <b>5.57a</b> | Pivaloate de (5 <i>R</i> ,6 <i>S</i> ,12 <i>S</i> )-3-(N-Méthyl-6-isopaviny)-1-propyle ( <b>57a</b> )   | <b>108</b> |
| <b>5.57</b>  | (5 <i>R</i> ,6 <i>S</i> ,12 <i>S</i> )-3-(N-Méthyl-6-isopaviny)-1-propanol ( <b>57</b> )  | <b>108</b> |
| <b>5.58a</b> | (5 <i>R</i> ,6 <i>S</i> ,12 <i>S</i> )- <i>N</i> -Méthyl-6-(1- <i>t</i> -butoxycarbonyl-indol-3-yl-méthyl)isopavine ( <b>58a</b> )  | <b>109</b> |
| <b>5.58</b>  | (5 <i>R</i> ,6 <i>S</i> ,12 <i>S</i> )- <i>N</i> -Méthyl-6-(1 <i>H</i> -indol-3-yl-méthyl)isopavine ( <b>58</b> )   | <b>110</b> |
| <b>5.59</b>  | Préparation de l'azocine <b>59</b> , (13 <i>S</i> )-2-(7,12-Dihydro-5 <i>H</i> -6,12-méthanodibenzo[ <i>c</i> , <i>f</i> ]azocin-13-yl)acétonitrile   | <b>111</b> |
| <b>5.60</b>  | Préparation de l'azocine <b>60</b> , (13 <i>S</i> )-13-Vinyl-7,12-dihydro-5 <i>H</i> -6,12-méthanodibenzo[ <i>c</i> , <i>f</i> ]azocine   | <b>112</b> |
| <b>5.61</b>  | (5 <i>R</i> ,6 <i>S</i> ,12 <i>S</i> )- <i>N</i> -Méthyl-6-vinylisopavine ( <b>61</b> )   | <b>113</b> |
| <b>5.64</b>  | (5 <i>R</i> ,6 <i>S</i> ,12 <i>S</i> )-6-Méthylisopavine ( <b>64</b> )  | <b>114</b> |
| <b>5.65</b>  | (5 <i>R</i> ,6 <i>S</i> ,12 <i>S</i> )-6-Isopropylisopavine ( <b>65</b> )   | <b>115</b> |
| <b>5.66</b>  | (5 <i>R</i> ,6 <i>S</i> ,12 <i>S</i> )- <i>N</i> -(2'-Méthylbut-2'-èn-4'-yl)-6-iso-   | <b>117</b> |

|              |  |            |
|--------------|--|------------|
|              | propylisopavine ( <b>66</b> )  |            |
| <b>5.67</b>  | (5 <i>R</i> ,6 <i>S</i> ,12 <i>S</i> )- <i>N</i> -(3',5'-Diméthoxybenzyl)-6-iso-propylisopavine ( <b>67</b> )  | <b>118</b> |
| <b>5.68</b>  | (5 <i>S</i> , 12 <i>S</i> , 13 <i>S</i> )-5-(4'-Méthoxybenzyl)13-méthyl-7,12-dihydro-5 <i>H</i> -6,12-méthanodibenzo[ <i>c</i> , <i>f</i> ]-azocine ( <b>68</b> )          | <b>119</b> |
| <b>5.71</b>  | (1' <i>R</i> , 2 <i>S</i> )-2-(1,2-Diphényléthylamino)-3-phénylpropan-1-ol ( <b>4.71</b> )   | <b>120</b> |
| <b>5.72</b>  | (2 <i>S</i> )-Benzyl-(1,1-Diéthoxy-3-phényl)-prop-2-yl carbamate ( <b>72</b> )   | <b>121</b> |
| <b>5.73</b>  | (2 <i>S</i> )-1,1-Diéthoxy-3-phénylpropan-2-amine ( <b>73</b> )  | <b>122</b> |
| <b>5.74</b>  | Préparation de l'azocine substituée <b>74</b><br>(produit majoritaire du réarrangement de Stevens [3,2] et 2 produits minoritaires, <b>75</b> et <b>78</b> )               | <b>123</b> |
| <b>5.74</b>  | (5 <i>S</i> , 12 <i>S</i> , 13 <i>S</i> )-5-Allyl-13-méthyl-7,12-dihydro-5 <i>H</i> -6,12-méthanodibenzo[ <i>c</i> , <i>f</i> ]azocine, produit majoritaire <b>74</b>      | <b>124</b> |
| <b>5.75</b>  | (7 <i>R</i> , 12 <i>S</i> , 13 <i>S</i> )-7-Allyl-13-méthyl-7,12-dihydro-5 <i>H</i> -6,12-méthanodibenzo[ <i>c</i> , <i>f</i> ]azocine, produit minoritaire <b>75</b>      | <b>124</b> |
| <b>5.78</b>  | (5 <i>R</i> ,6 <i>S</i> ,12 <i>S</i> )- <i>N</i> -Allyl-6-méthylisopavine, produit minoritaire <b>78</b>   | <b>125</b> |
| <b>5.84a</b> | Pivaloate de (5 <i>S</i> , 13 <i>R</i> )-[5-(2'-Méthylpropèn-3'-yl)-7,12-dihydro-5 <i>H</i> -6,12-méthanodibenzo[ <i>c</i> , <i>f</i> ]azocin-13-yl]méthyle ( <b>84a</b> ) | <b>126</b> |
| <b>5.84</b>  | (5 <i>S</i> , 13 <i>R</i> )-[5-(2'-Méthylpropèn-3'-yl)-7,12-dihydro-5 <i>H</i> -6,12-méthanodibenzo[ <i>c</i> , <i>f</i> ]azocin-13-yl]méthanol ( <b>84</b> )              | <b>127</b> |
| <b>5.87</b>  | (5 <i>S</i> , 12 <i>S</i> , 13 <i>S</i> )-5-(2'-Méthylphényl)-13-méthyl-7,12-dihydro-5 <i>H</i> -6,12-méthanodibenzo[ <i>c</i> , <i>f</i> ]-azocine ( <b>87</b> )          | <b>128</b> |
| <b>5.97</b>  | (5 <i>S</i> , 12 <i>S</i> , 13 <i>S</i> )-5-Allyl-13-isopropyl-7,12-dihydro-5 <i>H</i> -6,12-méthanodibenzo[ <i>c</i> , <i>f</i> ]azocine ( <b>97</b> )                    | <b>128</b> |
| <b>5.98</b>  | (5 <i>S</i> , 12 <i>S</i> , 13 <i>S</i> )-5-Allyl-13-isobutyl-7,12-dihydro-  | <b>129</b> |

|               |  |            |
|---------------|--|------------|
|               | 5 <i>H</i> -6,12-méthanodibenzo[ <i>c</i> , <i>f</i> ]azocine  |            |
| <b>5.99</b>   | (5 <i>S</i> , 12 <i>S</i> , 13 <i>S</i> )-5-Allyl-13-benzyl-7,12-dihydro-5 <i>H</i> -6,12-méthanodibenzo[ <i>c</i> , <i>f</i> ]azocine ( <b>99</b> )       | <b>130</b> |
| <b>5.100a</b> | Pivaloate de (5 <i>S</i> , 13 <i>R</i> )-(5-Allyl-7,12-dihydro-5 <i>H</i> -6,12-méthanodibenzo[ <i>c</i> , <i>f</i> ]azo-cin-13-yl)méthyle ( <b>100a</b> ) | <b>131</b> |
| <b>5.100</b>  | (5 <i>S</i> , 13 <i>R</i> )-(5-Allyl-7,12-dihydro-5 <i>H</i> -6,12-méthanodibenzo[ <i>c</i> , <i>f</i> ]azocin-13-yl)méthanol ( <b>100</b> )               | <b>131</b> |
| <b>5.101</b>  | (5 <i>S</i> , 13 <i>R</i> )-2-(5-Allyl-7,12-dihydro-5 <i>H</i> -6,12-méthanodibenzo[ <i>c</i> , <i>f</i> ]azocin-13-yl)éthanol ( <b>101</b> )              | <b>132</b> |
| <b>6</b>      | Références bibliographiques  | <b>134</b> |
| <b>7</b>      | Annexes (détails des expériences cristallographiques)  | <b>141</b> |

**Liste des schémas, tableaux, équations, graphiques et figures indiquant à quelle page ils se trouvent ainsi que leur numéro de série**

|   |           |
|---|-----------|
| <b>Équation 1</b> - Réarrangement de Stevens [3,2] des ylures d'azote   | <b>2</b>  |
| <b>Équation 2</b> - Réarrangement de Stevens [1,2] des ylures de d'azote  | <b>2</b>  |
| <b>Équation 3</b> - Réarrangement de Stevens [3,2] des ylures de soufre   | <b>2</b>  |
| <b>Équation 4</b> - Réarrangement de Stevens [1,2] des ylures de soufre   | <b>2</b>  |
| <b>Équation 5</b> - Formation de tétrahydroisoquinoline par la réaction de Pictet-Spengler  | <b>5</b>  |
| <b>Équation 6</b> - Formation de tétrahydroisoquinoline par la réaction de Pictet-Spengler  | <b>5</b>  |
| <b>Équation 7</b> - Formation de tétrahydroisoquinoline par la réaction de Pictet-Spengler  | <b>5</b>  |
| <b>Équation 8</b> - Formation de tétrahydroisoquinoline par la réaction de Bischler-Napieralski   | <b>5</b>  |
| <b>Équation 9</b> - Réarrangement de Stevens [1,2] d'un sel d'ammonium quaternaire d'azocine et de bromure de 3,5-diméthoxybenzyle  | <b>50</b> |
| <b>Équation 10</b> - Réarrangement de Stevens [1',2'] d'un sel d'ammonium quaternaire d'azocine et de bromure de <i>p</i> -méthoxybenzyle                                     | <b>50</b> |
| <b>Équation 11</b> - Élimination d'Hoffmann d'un sel d'ammonium quaternaire comprenant un proton $\beta$  | <b>52</b> |
| <b>Équation 12</b> - Élimination d'Hoffmann d'un sel d'ammonium quaternaire comprenant un proton $\beta$  | <b>52</b> |
| <b>Équation 13</b> - Élimination d'Hoffmann d'un sel d'ammonium quaternaire comprenant un proton $\beta$  | <b>52</b> |
| <b>Figure 1</b> - Azocines, isopavines et structures voisines   | <b>3</b>  |
| <b>Figure 2</b> - Quelques tétrahydroisoquinolines représentatives  | <b>4</b>  |
| <b>Figure 3</b> - Dérivés rigides de la morphine préparés par le groupe du Professeur Bernard Belleau pour étudier l'importance de l'orientation de la paire libre de l'azote | <b>9</b>  |
| <b>Figure 4</b> - Molécules représentatives testées dans les récepteurs   | <b>10</b> |

de douleur par Astra Zeneca, Montréal

|   |           |
|---|-----------|
| <b>Figure 5</b> - Protection sélective des <i>N,N</i> -dibenzylaminodiols dérivant de l'acide aspartique et de l'acide glutamique                                       | <b>22</b> |
| <b>Figure 6</b> - Diagramme ORTEP du composé <b>20</b>  | <b>24</b> |
| <b>Figure 7</b> - Azocines ayant deux groupements aryliques différents  | <b>30</b> |
| <b>Figure 8</b> - Interprétation des résultats de désymétrisation des azocines  | <b>35</b> |
| <b>Figure 9</b> - Tentative de préparation d'une azocine à partir de la thréonine, élucidation de la structure et proposition mécanistique                              | <b>39</b> |
| <b>Figure 10</b> - Réarrangement de Stevens [1,2] de l'azocine vers l'isopavine, cas acyclique - selon un mécanisme radicalaire   | <b>44</b> |
| <b>Figure 11</b> - Centres asymétriques des isopavines et perspectives  | <b>45</b> |
| <b>Figure 12</b> - Différents résultats de cristallographie montrant la structure des produits majoritaires obtenus par réarrangement de Stevens [1,2] sur des azocines | <b>49</b> |
| <b>Figure 13</b> - Différence entre les spectres de protons des azocines par rapport aux isopavines, différences marquées entre les constantes de couplage              | <b>51</b> |
| <b>Figure 14</b> - Différents mécanismes de réarrangement de Stevens menant à la formation des produits majoritaires selon le type de substrat employé                  | <b>63</b> |
| <b>Figure 15</b> - Orbitales moléculaires impliquées dans les réarrangements sigmatropiques de Stevens [3,2], péricycliques concertés                                   | <b>64</b> |
| <b>Figure 16</b> - Séparation des diastéréoisomères <b>74</b> et <b>75</b> par HPLC   | <b>69</b> |
| <b>Figure 17</b> - Détermination par spectroscopie RMN 2D (NOESY) de la stéréochimie relative des substituants dans les produits des réarrangement de Stevens [3,2]     | <b>71</b> |
| <b>Schéma 1</b> - Premier cas rapporté de synthèse d'une azocine à partir d'un substrat chiral non racémique  | <b>6</b>  |
| <b>Schéma 2</b> - Stratégie générale pour préparer les azocines   | <b>7</b>  |
| <b>Schéma 3</b> - Préparation des azocines par Takayama   | <b>15</b> |
| <b>Schéma 4</b> - Analyse rétrosynthétique des azocines avec une chaîne latérale non fonctionnalisée  | <b>16</b> |

|  |           |
|--|-----------|
| <b>Schéma 5</b> - Synthèse des azocines non fonctionnalisées sur le chaîne latérale                                      | <b>18</b> |
| <b>Schéma 6</b> - Analyse rétrosynthétique des azocines fonctionnalisées sur la chaîne latérale                          | <b>19</b> |
| <b>Schéma 7</b> - Analyse rétrosynthétique de l'azocine fonctionnalisée sur la chaîne latérale (hydroxyméthyle)          | <b>20</b> |
| <b>Schéma 8</b> - Analyse rétrosynthétique de l'azocine fonctionnalisée sur la chaîne (3-indolylméthyle)                 | <b>21</b> |
| <b>Schéma 9</b> - Synthèse des azocines fonctionnalisées dérivant de l'acide aspartique et de l'acide glutamique         | <b>23</b> |
| <b>Schéma 10</b> - Synthèse de l'azocine fonctionnalisée dérivant de la sérine   | <b>26</b> |
| <b>Schéma 11</b> - Synthèse de l'azocine fonctionnalisée dérivant du tryptophane   | <b>27</b> |
| <b>Schéma 12</b> - Synthèse raccourcie de l'azocine <b>20</b>  | <b>28</b> |
| <b>Schéma 13</b> - Intermédiaires réactionnels dans la synthèse des azocines   | <b>29</b> |
| <b>Schéma 14</b> - Différenciation des groupements aryles, ordre de réactivité   | <b>31</b> |
| <b>Schéma 15</b> - Analyse rétrosynthétique des azocines désymétrisées   | <b>32</b> |
| <b>Schéma 16</b> - Synthèse des azocines désymétrisées   | <b>33</b> |
| <b>Schéma 17</b> - Tentative de préparation d'une azocine à partir de la phénylsérine                                    | <b>36</b> |
| <b>Schéma 18</b> - Tentative de préparation d'une azocine à partir de la pénicillamine                                   | <b>37</b> |
| <b>Schéma 19</b> - Synthèse de l'azocine réarrangée <b>49</b>  | <b>38</b> |
| <b>Schéma 20</b> - Préparation des isopavines <i>via</i> la réaction de Friedel-Crafts par Gee <i>et al.</i>             | <b>41</b> |
| <b>Schéma 21</b> - Préparation des isopavines <i>via</i> une attaque d'une oléfine sur un nitrène par Jung <i>et al.</i> | <b>42</b> |
| <b>Schéma 22</b> - Préparation des isopavines par réarrangement de Stevens [1,2] par le groupe de Takayama               | <b>42</b> |
| <b>Schéma 23</b> - Analyse rétrosynthétique des isopavines <i>N</i> -méthylées   | <b>45</b> |

|   |           |
|---|-----------|
| <b>Schéma 24</b> - Préparation de l'isopavine fonctionnalisée par un groupement hydroxyméthyle  | <b>47</b> |
| <b>Schéma 25</b> - Préparation des isopavines fonctionnalisées <b>56</b> et <b>57</b>   | <b>48</b> |
| <b>Schéma 26</b> - Préparation de l'isopavine fonctionnalisée <b>58</b>   | <b>48</b> |
| <b>Schéma 27</b> - Problème d'alkylation des azocines et mauvaise sélectivité des réarrangements avec des électrophiles conjugués   | <b>53</b> |
| <b>Schéma 28</b> - Compatibilité des fonctions avec les réarrangements de Stevens [1,2]   | <b>54</b> |
| <b>Schéma 29</b> - Élimination de Hoffmann lors des tentatives de déméthylation de Von Braun  | <b>55</b> |
| <b>Schéma 30</b> - Déméthylation de l'isopavine par oxydation à l'aide de palladium (0) et d'air  | <b>56</b> |
| <b>Schéma 31</b> - Exception notoire de réarrangement de Stevens [1,2] à la place de [3,2]  | <b>57</b> |
| <b>Schéma 32</b> - Réarrangement de Stevens [1,2] avec le bromure de 3,5-diméthoxybenzyle et <i>N</i> -déprotection oxydative   | <b>58</b> |
| <b>Schéma 33</b> - Tentative de préparation des isopavines avec amine secondaire par addition nucléophile sur des alkoxy-imines   | <b>59</b> |
| <b>Schéma 33a</b> - Tentative de préparation des isopavines avec amine secondaire par addition nucléophile sur des imines-acétales  | <b>60</b> |
| <b>Schéma 34</b> - Origine mécanistique des produits détectés lors de réarrangements de Stevens sur des sels d'ammonium quaternaires d'azocines et d'halogénures d'allyle | <b>67</b> |
| <b>Schéma 35</b> - Préparation d'un analogue fonctionnalisé cristallin des azocines réarrangées par Stevens [3,2] pour fins de caractérisation des produits majoritaires  | <b>69</b> |
| <b>Schéma 36</b> - Formation du produit <b>87</b> par réarrangement de Sommelet-Hauser [3,2]  | <b>72</b> |
| <b>Tableau 1</b> - Synthèse des isopavines <i>N</i> -méthylées <b>51</b> à <b>54</b>  | <b>46</b> |
| <b>Tableau 2</b> - Optimisation des conditions, effets du solvant sur le rendement des transformations  | <b>65</b> |
| <b>Tableau 3</b> - Optimisation des conditions, effets des différentes  | <b>65</b> |

bases employées sur le rendement des transformations

**Tableau 4** - Optimisation des conditions, effets de la température sur le rendement et la stéréosélectivité **66**

**Tableau 5** - Réarrangements de Stevens [3,2] sur différents sels d'ammonium quaternaires dérivés des azocines **4, 5, 6, 7, 20** et **25** **68**

**Liste des abréviations**

|                |   |
|----------------|---|
| Ac:            | acétyle   |
| atm:           | atmosphère  |
| Bn:            | benzyle   |
| CBz:           | benzyloxy-carbamate quand rattaché à un atome d'azote             |
| ccm:           | chromatographie sur couche mince                                  |
| DCM:           | chlorure de méthylène   |
| DCE:           | 1,2-dichloroéthane  |
| Dioxanne:      | 1,4-dioxanne  |
| DMAP:          | 4- <i>N,N</i> -diméthylaminopyridine                              |
| DMF:           | <i>N,N</i> -diméthylformamide                                     |
| Et:            | éthyle  |
| <i>i</i> -Bu:  | iso-butyle  |
| <i>i</i> -Pr:  | iso-propyle   |
| h:             | heure   |
| j:             | jour  |
| min.:          | minute  |
| Hz:            | Hertz   |
| M:             | molaire   |
| Me:            | méthyle   |
| $\mu$ mol:     | micromole   |
| mmol:          | millimole   |
| mol:           | mole  |
| Piv:           | Pivaloate (2',2'-diméthyleacétyle)                                |
| Ph:            | phényle   |
| psi:           | pounds per square inch (livres par pouce carré, 14 psi = 1 atm)   |
| r:             | rendement   |
| RMN:           | résonance magnétique nucléaire                                    |
| <i>t</i> -Bu:  | <i>tert</i> -butyle   |
| TBDMS:         | <i>tert</i> -butyldiméthylsilyle                                  |
| <i>t</i> -Boc: | <i>tert</i> -butyloxy-carbamate quand rattaché à un atome d'azote |
| Tf:            | triflate ou trifluorométhanesulfonyle                             |
| THF:           | tétrahydrofuranne   |

## **Remerciements**

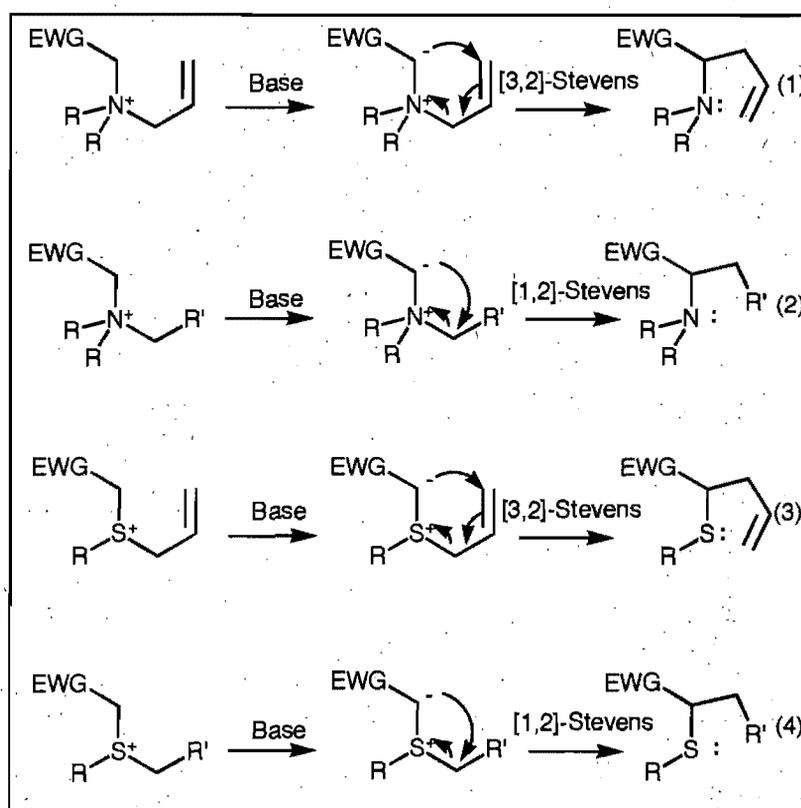
Je tiens à remercier le Professeur Hanessian pour le soutien financier fourni pour la durée de mes études de maîtrise à l'Université de Montréal.

**0. INTRODUCTION**

## 0 Introduction

### 0.1 Azocines et les isopavines

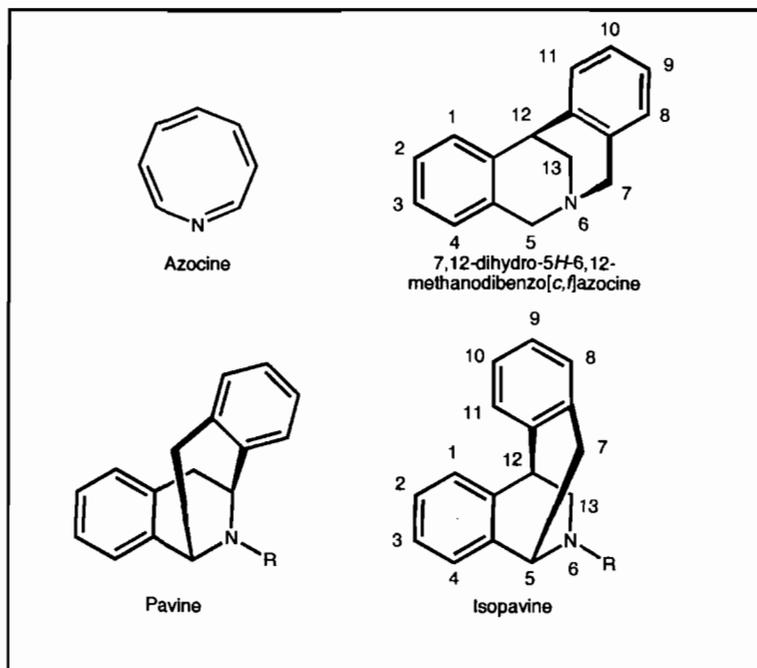
Le principal objet de ce mémoire de maîtrise est l'étude des réarrangements de Stevens de type [1,2] et [3,2]. Ces réarrangements partent d'ylures d'azote ou de soufre et mènent à la formation de liens carbone-carbone. Cette réaction peut être utilisée en effet pour introduire une chaîne ou un substituant sur un carbone porteur d'un azote ou d'un soufre selon les Équations 1 à 4 présentées ci-dessous:



Ces réactions peuvent montrer de bonnes sélectivités et sont utilisées avec succès pour obtenir des amines ou des thioéthers (aussi appelés sulfures) substitués asymétriquement.

Les réarrangements présentés dans ce texte portent sur l'étude de deux types de composés particuliers: les azocines et les isopavines. Ces molécules comportant une

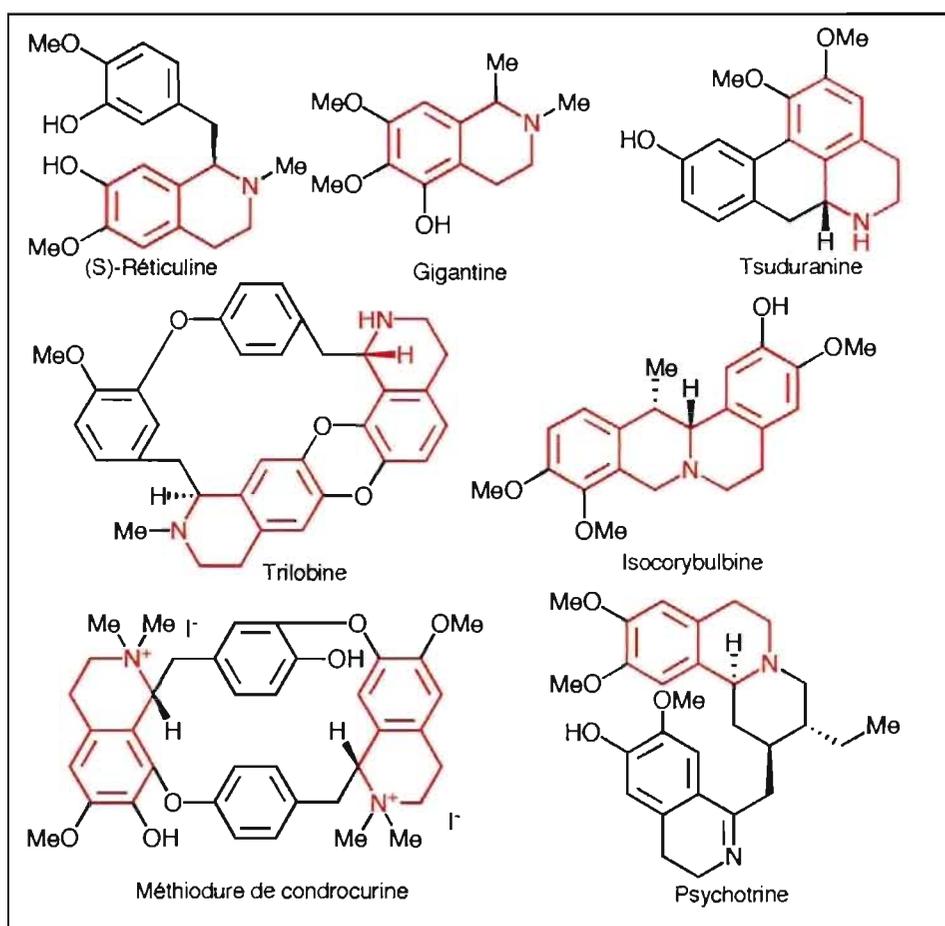
ou des unités tétrahydroisoquinoline ont suscité un intérêt dans le groupe du professeur Hanessian puisqu'elles ont été utilisées comme ligands chiraux dans le but d'effectuer de la synthèse asymétrique catalytique et comme précurseurs dans la synthèse de produits qui ont une activité biologique sur le système nerveux. Les structures de ces molécules et les numérotations employées sont présentées à la Figure 1:



**Figure 1**  
Azocines, isopavines et structures voisines<sup>1</sup>

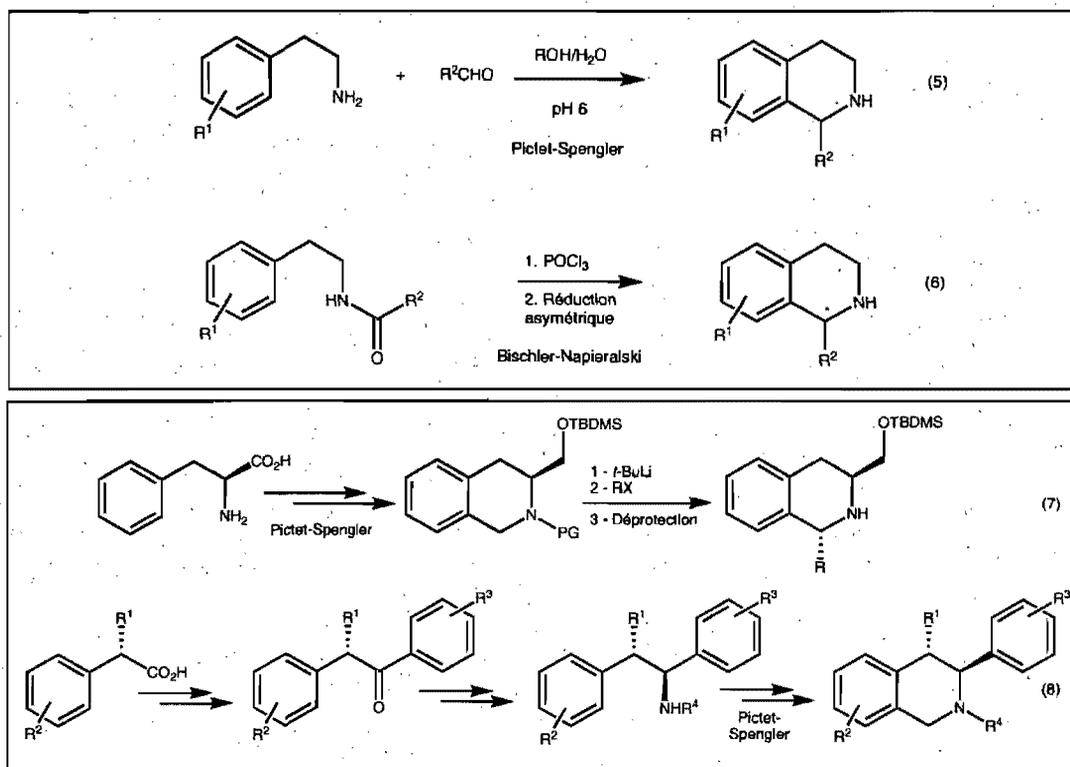
L'azocine comporte un cycle à huit chaînons, contient quatre insaturations et est antiaromatique (8 électrons  $\pi$ ). La similitude des 7,12-dihydro-5*H*-6,12-methanodibenzo[*c,f*]azocines avec les azocines fait en sorte que nous appellerons simplement des "azocines" dorénavant dans le texte les structures partageant le squelette représenté dans la molécule du coin supérieur droit de la Figure 1. Les isopavines, de leur côté, portent leur vrai nom. C'est une classe d'alcaloïdes naturels qui a le même squelette que la molécule présentée en bas à droite de la Figure 1. La préparation de ces molécules sera discutée plus tard dans le texte, soit aux Chapitres 1 et 2.

Les azocines et les isopavines sont toutes deux des tétrahydroisoquinolines pontées. On peut, comme mentionné auparavant, retrouver ces tétrahydroisoquinolines dans des systèmes biologiques: premièrement, comme drogues, deuxièmement, comme inhibiteurs ou comme agents de sevrage pour une dépendance à des narcotiques, et troisièmement dans certaines toxines anticholinergiques. En voici quelques exemples représentés dans le Figure 2:

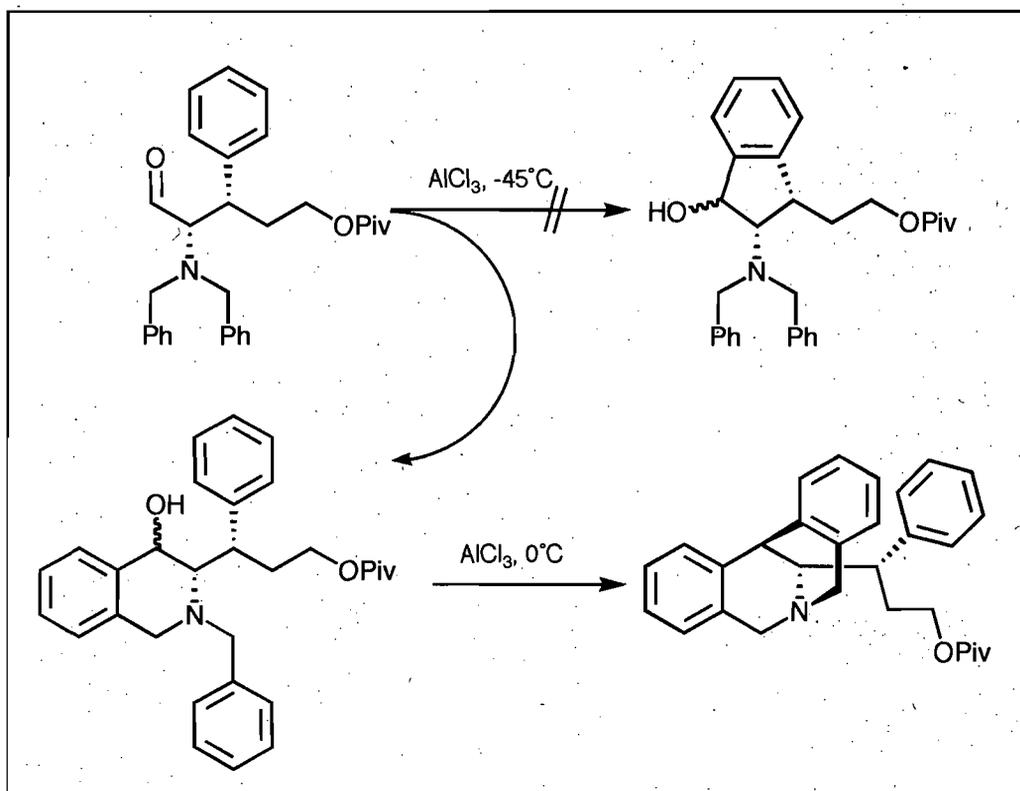


**Figure 2**  
Quelques tétrahydroisoquinolines représentatives<sup>2</sup>

De très vieilles réactions mènent à ces tétrahydroisoquinolines. Les réactions de Pictet-Spengler et de Bischler-Napieralski,<sup>3-7</sup> datant d'une centaine d'années chacune, en sont des exemples intéressants. Les Équations 5 à 8 de la page suivante en témoignent:



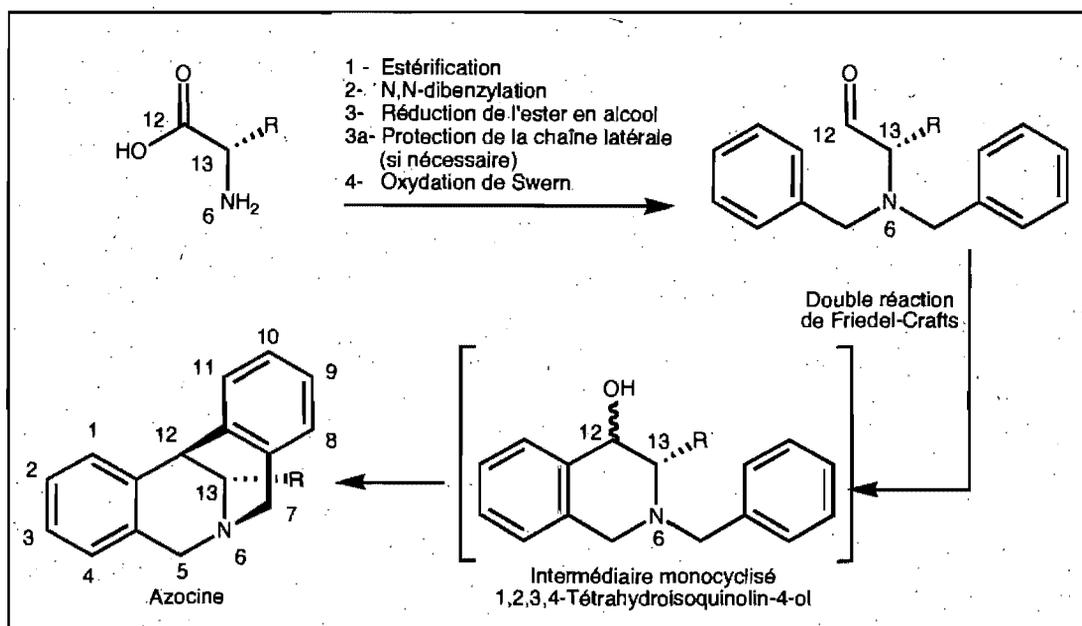
Dans le cas des azocines et des isopavines, c'est une réaction de Friedel-Crafts qui nous donnera accès à ces substrats. La formation des azocines par la réaction de Friedel-Crafts à partir d' $\gamma$ -aminoaldéhydes non-racémiques a été étudiée dans le laboratoire du professeur Hanessian, quoique précédemment rapportée dans une version racémique en 1978 par Takayama.<sup>8</sup> Le groupement amino d'un acide aminé est protégé par deux groupements *N*-benzyles dans le but de faire des réactions sur l'aldéhyde. Dans ce cas, on voulait faire une acylation simple de Friedel-Crafts entre l'aldéhyde et un groupe aryle quelconque. Cependant, c'est plutôt une double réaction de Friedel-Crafts qui implique les groupes protecteurs de l'amine qui a eu lieu (une hydroxy-alkylation du premier *N*-benzyle sur l'aldéhyde et une alkylation du second *N*-benzyle sur l'alcool benzylique résultant de la première hydroxy-alkylation sur l'aldéhyde). (Schéma 1)



### Schéma 1

Premier cas rapporté de synthèse d'une azocine à partir d'un substrat chiral non racémique

Ce résultat, qui, en fait, n'était pas si surprenant avec le recul, a tout de même donné un produit final dont les données physiques étaient très différentes de ce qui était attendu (surtout en ce qui a trait à la polarité sur silice, et à l'allure du spectre RMN de proton). La structure étant toujours non confirmée à ce moment, une molécule plus simple utilisant la L-valine comme produit de départ a été synthétisée. Ceci a permis d'obtenir l'analyse par diffraction de rayons-X sur un cristal d'un composé obtenu par une séquence semblable à celle du Schéma 1. Ces travaux ont été réalisés par deux stagiaires post-doctoraux: Emmanuel Demont et Marc Mauduit. Le Schéma 2 à la page suivante contient l'essentiel des étapes nécessaires à la préparation des azocines, à savoir la modification d'acides aminés en aminoaldéhydes *N,N*-dibenzylés suivi d'une double réaction de Friedel-Crafts intramoléculaire pour former l'azocine.



**Schéma 2**  
 Stratégie générale pour préparer les azocines

## 0.2 Utilisation des azocines et isopavines en synthèse asymétrique

Nous présentons d'abord l'utilisation qui a été faite de ces molécules auparavant dans le groupe du professeur Hanessian. Étant donné que ces composés peuvent être préparés en partant d'acides aminés énantiopures, on a le choix de différents groupements en position 13 (selon la numérotation présentée au Schéma 2 ou à la Figure 1). Grâce à cette diversité, les azocines et les isopavines ont été préparées dans le but de les utiliser comme ligands chiraux pour différents métaux de transition pour être employés en synthèse asymétrique.

Les différentes tentatives de réactions asymétriques n'ont pas donné de résultats assez significatifs pour qu'on étende les recherches plus loin dans cette ligne, les problèmes étant survenus pour différentes raisons:

- régénération trop lente des espèces catalytiques (turnover rate),
- dimérisation des ligands autour du métal laissant des métaux non chélatés par les espèces chirales pouvant effectuer seuls la catalyse non sélective,

- inefficacité simple du ligand quant à la diastéréosélectivité de réaction des substrats avec les espèces catalytiques,
- difficulté de synthèse des ligands,
- décomposition ou empoisonnement des espèces catalytiques.

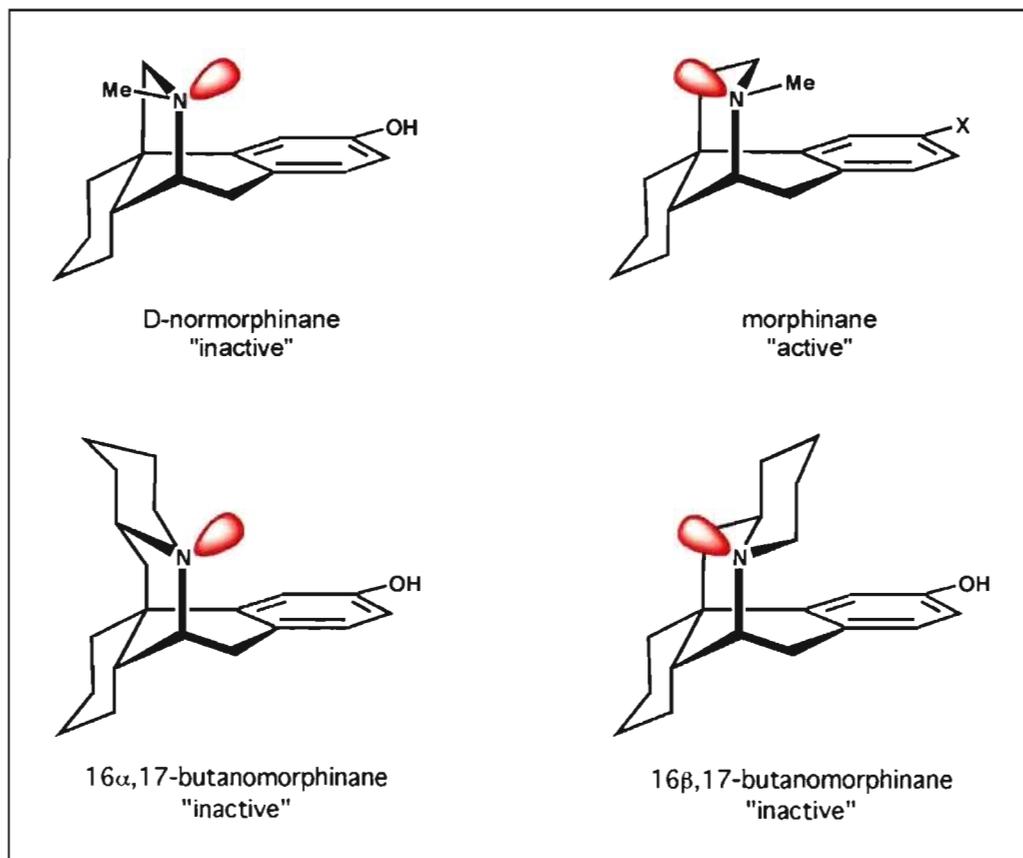
Vues ces difficultés dans les tentatives de réactions catalysées par les métaux de transition (Cu, Zn, Pd, Ni, etc.) dans des réactions de Diels-Alder, de Trost, d'hydrogénation, d'oxydation, les recherches n'ont pas été poussées plus loin.<sup>9</sup> Des procédés catalytiques sans métaux ont aussi été tentés sans succès et la difficulté de préparation de modèles convenables d'«organocatalyseurs» a empêché aussi que soient entreprises des recherches subséquentes.

### **0.3 Azocines et isopavines comme agonistes des récepteurs de la douleur**

Le groupe de recherche du professeur Hanessian a utilisé, comme il l'a été mentionné au tout début de ce chapitre, les azocines comme précurseurs d'isopavines, lesquelles se sont avérées actives dans les récepteurs de douleur tout comme la morphine (Figure 3). La synthèse et l'activité biologique d'un assortiment de molécules ont été publiées en 2001 et 2002.<sup>10,11,12</sup> Un résumé de ces publications a été publié dans Chem Tracts<sup>13</sup> et il montre les grandes lignes de la recherche effectuée. La Figure 4 ci-après présente les principales molécules, préparées et testées par Astra Zeneca de Montréal, qui se sont avérées intéressantes pour confirmer certaines caractéristiques des récepteurs opioïdes.

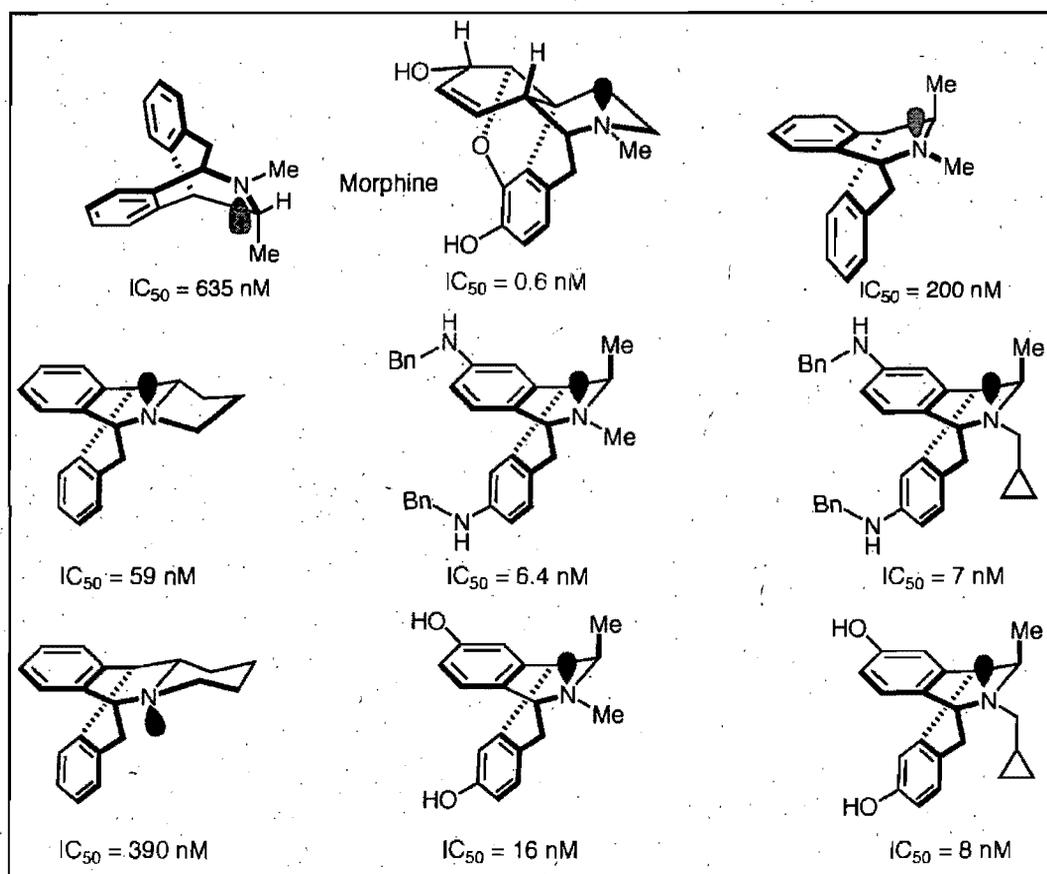
C'est le professeur Bernard Belleau de l'université McGill qui a été le premier à faire ce genre d'études sur la morphine. Son groupe a préparé dans les années 1970 différents analogues de morphine dans une étude qui avait pour but de sonder la forme ou la sélectivité des récepteurs de douleur.<sup>14</sup> Ces recherches ont surtout suggéré que l'orientation de la paire libre de l'azote est primordiale dans l'activité de la morphine. Les analogues préparés ont été choisis de sorte que la paire libre de

l'azote soit orientée de différentes façons par rapport à la molécule dans son ensemble. La série d'analogues préparée par le groupe de Belleau et celle préparée par celui de Hanessian permettent toutes deux de confirmer cette tendance telle qu'explicitée aux Figures 3 et 4:



**Figure 3**

Dérivés rigides de la morphine préparés par le groupe du Professeur Bernard Belleau pour étudier l'importance de l'orientation de la paire libre de l'azote<sup>14</sup>

**Figure 4**

Molécules représentatives testées dans les récepteurs de douleur par Astra Zeneca, Montréal<sup>12</sup>

Deux observations intéressantes ont émané des tests biologiques effectués sur ces molécules. Premièrement, l'orientation de la paire libre de l'azote semble être capitale pour que ces agonistes soient actifs.<sup>14</sup> Cette paire libre doit en fait pointer de façon orthogonale en dehors du système tétracyclique de la morphine ou d'analogues potentiels. Si elle pointe vers l'intérieur, l'activité est non significative ou nulle comme pour certaines molécules représentées dans la Figure 4.

Deuxièmement, étant donné la configuration absolue de la morphine naturelle et des différences dans leur activité biologique, les deux énantiomères purs d'une série d'isopavines ont été préparées pour qu'on puisse les comparer. La morphine naturelle

étant 100 fois plus active que son énantiomère, des résultats allant dans le même sens ont été observés quant à l'activité biologique d'énantiomères de différentes isopavines, à savoir que celles provenant de la synthèse à partir des acides aminés D étaient plus semblables à la (-)-morphine naturelle que celles provenant des acides aminés L (plus semblables à l'énantiomère de la (-)-morphine).

Finalement, les trois publications réalisées par le groupe de recherche du Professeur Hanessian<sup>10,11,12</sup> démontrent surtout que les azocines sont préparées facilement à partir d'acides aminés énantiopures,<sup>10</sup> que les isopavines qui en découlent sont formées avec une diastéréosélectivité complète, formant ainsi deux stéréocentres dans la même réaction de réarrangement de Stevens [1,2].<sup>11</sup> Dans ces travaux, on retrouve aussi d'intéressantes comparaisons de réactivité impliquant des réarrangements de Stevens [1,2] survenus dans des substrats comportant des éléments de rigidité moléculaire additionnels par rapport à ceux qui prennent place dans des substrats semblables à la structure en bas à droite de la Figure 1.

De plus, une autre publication de 2002<sup>12</sup> réalisée par le groupe du professeur Hanessian, dont la recherche a été effectuée par les stagiaires post-doctoraux Marc Mauduit et Parthasarathy Saravanan, rapporte la synthèse et les tests biologiques de divers analogues de type isopavine avec différents groupements sur les deux cycles aromatiques. Les intermédiaires principaux pour ces synthèses sont aussi des azocines qui ont été préparées avec différents groupements sur les unités benzyliques. Entre autres, les groupes *p*-méthoxybenzyles ont été utiles pour obtenir les phénols par hydrolyse acide et les bromures aryliques ont quant à eux été employés pour faire des couplages utilisant le palladium de façon catalytique pour insérer des fonctions amine secondaire ou tertiaire. Dans cette publication, on a aussi fait varier le substituant sur l'atome d'azote, en choisissant un agent alkylant différent pour traiter le précurseur azocine avant d'effectuer le réarrangement de Stevens [1,2]. Cet agent alkylant est principalement le bromométhylcyclopropane. Ces dérivés du méthylcyclopropane ont été les plus actifs dans les tests biologiques. Finalement, on

a aussi fait varier une autre position en utilisant comme produits de départ différents acides aminés commerciaux permettant ainsi de faire un assortiment plus complet de molécules.

Les pages précédentes se voulaient un court résumé des recherches auparavant effectuées dans le groupe du professeur Hanessian.

Ce mémoire comporte trois chapitres: le premier décrira la synthèse ou la préparation des azocines par double cyclisation de Friedel-Crafts, le second la préparation des isopavines par réarrangement de Stevens [1,2] et le dernier les réactions de réarrangement de Stevens [3,2] sur les azocines présentées au premier chapitre.

1. "AZOCINES"

## 1 La préparation des azocines

Les tétrahydroisoquinolines sont préparées en utilisant la plupart du temps des réactions discutées plus tôt, c'est-à-dire les réactions de Friedel-Crafts, de Pictet-Spengler et de Bischler-Napieralski. Ces deux dernières réactions sont effectivement tout indiquées pour la préparation de tétrahydroisoquinolines. La réaction de Friedel-Crafts quant à elle peut aussi donner accès à de tels composés, mais par une stratégie de formation de lien différente. Pour les azocines et les isopavines, c'est la réaction de Friedel-Crafts qui a été utilisée.<sup>15</sup>

### 1.1 Stratégies initialement utilisées pour la préparation de molécules semblables

Précédemment, pour préparer des molécules comme les azocines, Takayama<sup>8</sup> a utilisé comme précurseur l'ester méthylique de la glycine. L'amine de la glycine a été alkylée par deux groupes benzyles identiques ou différents selon le cas (si la molécule qu'on veut obtenir le requiert). Ensuite la fonction ester a été manipulée pour être convertie en aldéhyde puis en diéthyl acétale. Ce substrat est ensuite traité en conditions acides, de façon à former un cation oxonium par départ d'une molécule d'éthanol aidé par l'acide perchlorique. Ensuite, le cation oxonium peut accepter une première cyclisation de Friedel-Crafts pour donner la tétrahydroisoquinoline ayant une fonction éther éthylique en position benzylique. Cet éther est susceptible de générer un carbocation benzylique acceptant une seconde cyclisation de Friedel-Crafts pour donner l'azocine désirée selon la synthèse employée au Schéma 3:

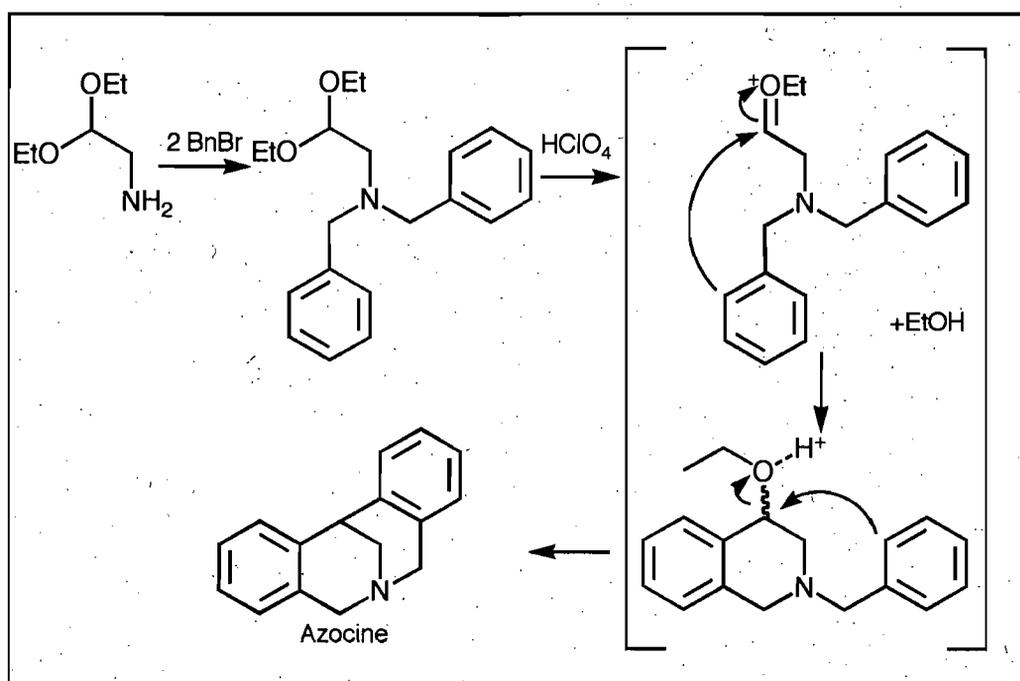


Schéma 3

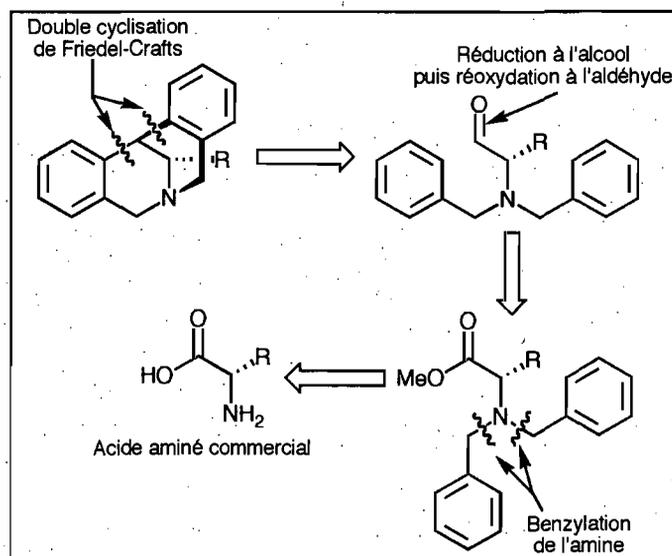
Préparation des azocines par Takayama<sup>8</sup>

## 1.2 Analyse rétrosynthétique et préparation des azocines

L'approche utilisée dans le cas qui nous intéresse sera elle aussi basée sur des réactions de Friedel-Crafts. La différence majeure est que les réactions seront faites à partir de produits de départ chiraux non racémiques, essentiellement des acides aminés communs, disponibles commercialement. La présence au départ d'un carbone asymétrique sur l'acide aminé utilisé comme produit de départ amènera un contrôle dans la formation des azocines et des isopavines et les produits obtenus seront alors chiraux et non racémiques (en autant que les conditions réactionnelles employées ne racémisent pas les substrats). La présence de ce centre asymétrique induira la sélectivité qu'on observera lors de réarrangements de Stevens et aussi de Sommelet-Hauser lesquels seront présentés aux Chapitres 2 et 3. Les réarrangements de Stevens [1,2] en particulier seront ceux qui mèneront aux isopavines, exactement comme le groupe de Takayama<sup>16</sup> l'a ensuite rapporté.

### 1.2.1 Rétrosynthèse des azocines substituées en position 13 par des alkyles partant d'acides aminés

Pour réaliser la préparation des azocines, on utilisera la réaction de Friedel-Crafts telle que discutée précédemment pour créer les liens carbone-carbone du squelette de l'azocine. La réaction en question implique un  $\alpha$ -*N,N*-dibenzylaminoaldéhyde substitué en position alpha de l'aldéhyde. Ce substrat a été développé et utilisé de façon exhaustive par le groupe de Reetz.<sup>17</sup> Le Schéma 4 décrit les étapes nécessaires. Les réactions de Friedel-Crafts qui seront réalisées ne créeront pas de nouveau centre asymétrique, mais le carbone de l'aldéhyde demeurera prochiral comme l'était l'aldéhyde au départ. Pour obtenir l' $\alpha$ -aminoaldéhyde substitué en alpha, on utilisera un alcool primaire qu'on oxydera sélectivement. L'oxydation de l'alcool à l'aldéhyde est une étape sensible qui doit être effectuée sans faire de purification par chromatographie pour ne pas racémiser l'aldéhyde. L'alcool est obtenu par réduction de l'ester méthylique ou éthylique de l'acide aminé porteur de deux groupements benzyles sur l'atome d'azote. Un précurseur pour obtenir les *N,N*-dibenzyl- $\alpha$ -aminoaldéhydes est l'amine primaire de l'ester d'acide aminé qui peut être alkylée deux fois par des benzyles, substitués ou non.

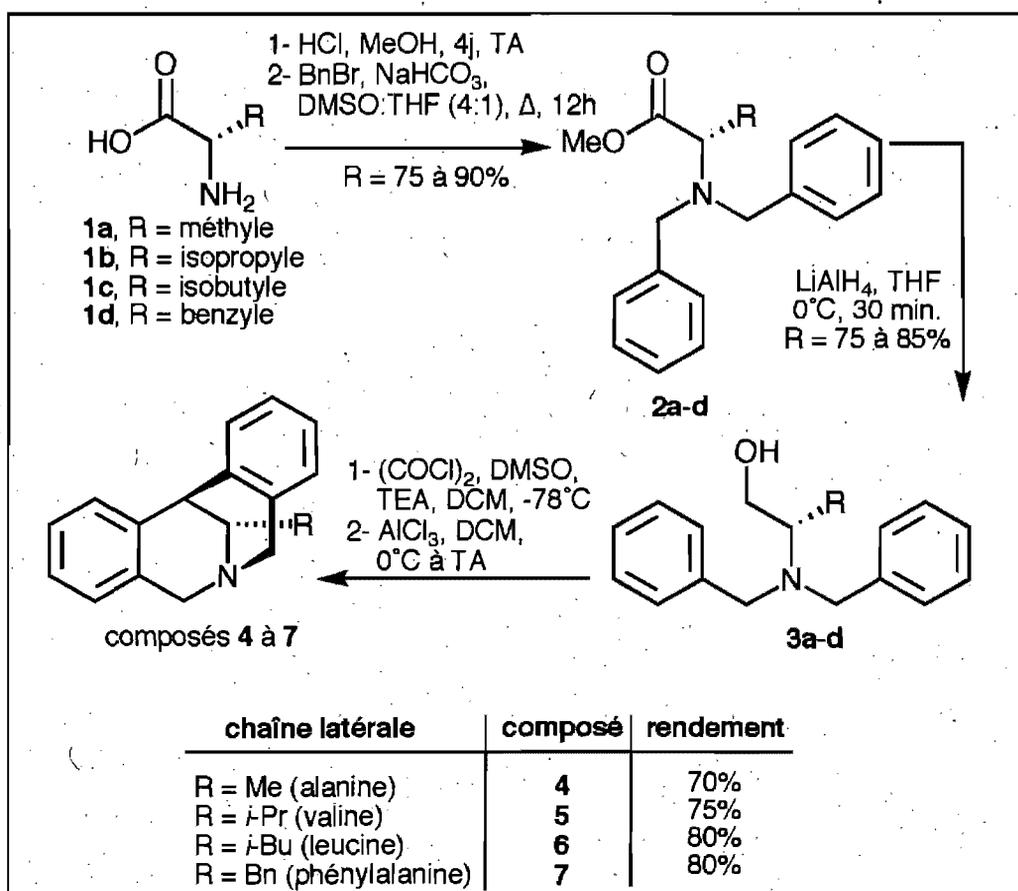


**Schéma 4**

Analyse rétrosynthétique des azocines avec une chaîne latérale non fonctionnalisée

### 1.2.2 Synthèse des azocines non fonctionnalisées sur la chaîne latérale

À partir d'acides aminés commerciaux non protégés (Schéma 5), on effectue une estérification de Fischer avec une quantité supérieure à un équivalent de HCl (dont au moins un équivalent complet protonne l'amine). Le surplus de HCl catalyse l'estérification qui donne des produits avec un rendement quasi quantitatif et sans besoin de purification additionnelle, sous forme de sels d'hydrochlorure. Ensuite, les esters d'acides aminés sont traités au bromure de benzyle (lequel peut être substitué ou non sur le cycle aromatique) en utilisant une base faible non soluble dans le THF:DMSO (4:1), le bicarbonate de soude, pour éviter la saponification des esters méthyliques. Les rendements de ces réactions sont généralement bons, se tenant entre 75 et 90%. Ensuite, ces substrats sont réduits en alcools par l'hydrure de lithium et d'aluminium dans le THF. Cette réaction donne des rendements situés entre 75 et 85%. Maintenant, avec les alcools en main, on doit oxyder pour atteindre l'aldéhyde, chose qu'on fait en utilisant les conditions d'oxydation de Swern. Finalement, on utilise rapidement les  $\alpha$ -*N,N*-dibenzylaminoaldéhydes après la réaction de Swern en les traitant dans les conditions de Friedel-Crafts en présence de chlorure d'aluminium. Après traitement, les produits de ces réactions sont purifiés sur colonne chromatographique et les rendements sont compris entre 65 et 80%. Cette séquence a été effectuée en partant de l'alanine (**1a**), de la valine (**1b**), de la leucine (**1c**) et de la phénylalanine (**1d**). La préparation de ces azocines **4** à **7** est illustrée au Schéma 5.



### Schéma 5

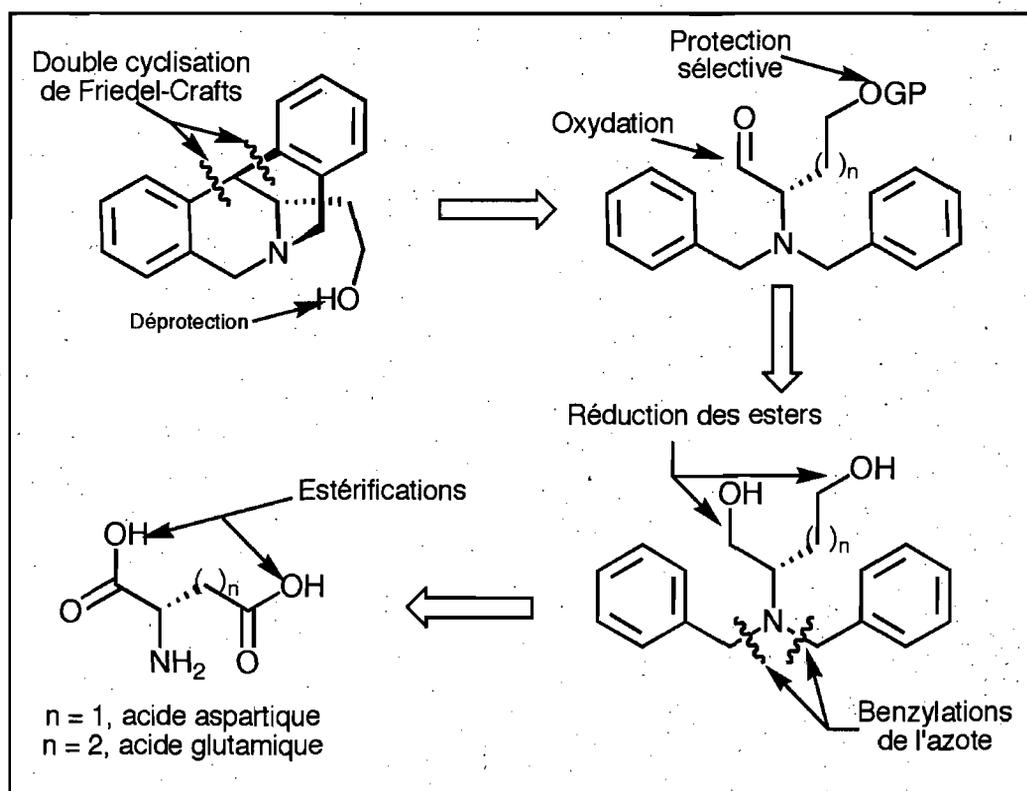
Synthèse des azocines non fonctionnalisées sur le chaîne latérale

### 1.3 Azocines partant d'acides aminés fonctionnalisés sur la chaîne latérale

Les acides aminés fonctionnalisés sur la chaîne latérale vont requérir des étapes de protection et de déprotection supplémentaires. Un peu de la même façon toutefois, on fera réagir les  $\alpha$ -*N,N*-dibenzylaminoaldéhydes protégés dans des conditions de Friedel-Crafts. Il suffira d'une étape de déprotection pour enlever le groupe protecteur initialement installé dans la séquence. Ensuite, le précurseur aldéhyde de la double réaction de Friedel-Crafts sera aussi obtenu par oxydation de l'alcool primaire. Encore une fois, ces aldéhydes ne pourront pas être purifiés par chromatographie étant donné leur susceptibilité à racémiser en présence de gel de silice.

### 1.3.1 Analyses rétrosynthétiques des azocines fonctionnalisées

Les alcools primaires nécessaires comme précurseurs d'aldéhydes seront quant à eux obtenus de différentes façons selon l'acide aminé utilisé au départ. Pour les azocines dérivant de l'acide glutamique et de l'acide aspartique (Schéma 6), on devra protéger sélectivement la fonction située sur la chaîne latérale. Pour ce faire, on utilisera un groupe protecteur volumineux pour monoprotéger un diol qui dérivera du diméthyl diester des acides aspartique et glutamique et dans cette transformation, on devra s'assurer d'une sélectivité envers un seul des deux alcools primaires présents sur le substrat. Ce diol aura en fait été obtenu par réduction des esters méthyliques de ces acides aminés. Les diesters de ces acides aminés auront été benzylés deux fois sur l'azote pour obtenir les précurseurs nécessaires.

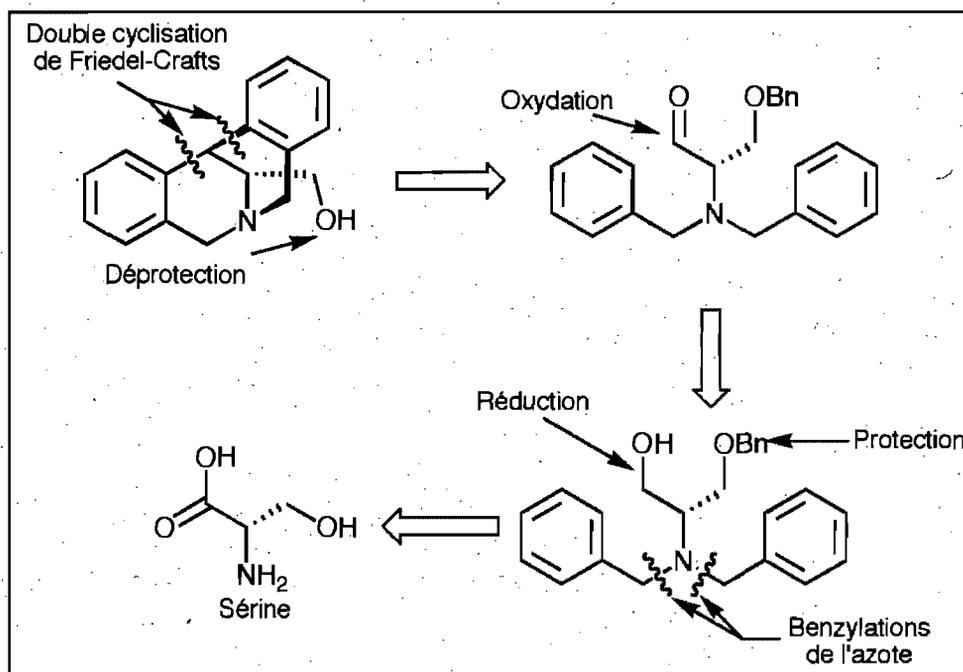


**Schéma 6**

Analyse rétrosynthétique des azocines fonctionnalisées sur la chaîne latérale

Pour l'azocine qui dérive de la sérine (Schéma 7), on peut acheter un dérivé de sérine, le (L)-O-benzylsérinol (nom commercial: (R)-2-amino-3-benzyloxy-1-

propanol). Il ne reste qu'à former les liens carbone-azote avec les benzyles et d'oxyder l'alcool primaire à l'aldéhyde pour obtenir le substrat nécessaire à la réaction de cyclisation de Friedel-Crafts. Les problèmes majeurs de cette approche sont les suivants: le prix exorbitant de cet amino-alcool (100\$ / gramme) et la compatibilité des groupes protecteurs (pour des raisons inconnues, on ne peut utiliser d'esters et on doit se replier sur l'éther de benzyle pour protéger l'alcool de la chaîne latérale, sinon les réactions d'oxydation sont ardues et malpropres). Pour cette raison, dans la partie synthèse qui concerne cette azocine, on présentera une méthode alternative en gardant toutefois la stratégie décrite dans la Schéma 7:

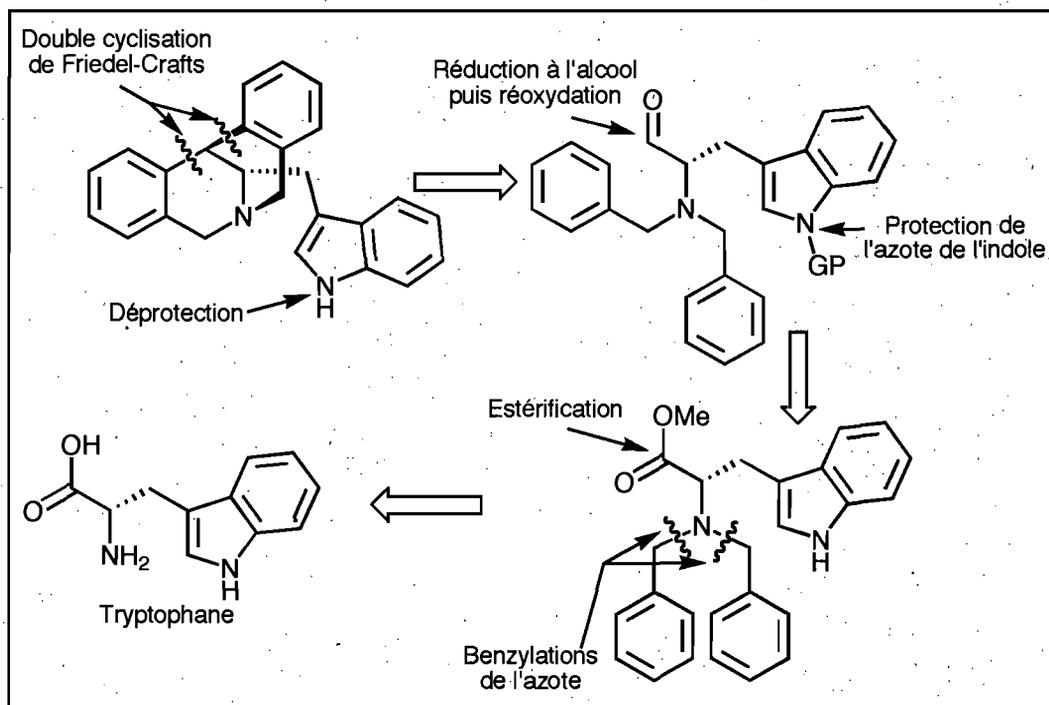


### Schéma 7

Analyse rétrosynthétique de l'azocine fonctionnalisée sur la chaîne latérale (hydroxyméthyle)

Finalement, la rétrosynthèse pour obtenir l'azocine dérivant du tryptophane est la suivante: pour obtenir l'alcool précurseur de l'aldéhyde menant à l'azocine, il suffit de protéger l'azote de l'indole après avoir placé les deux benzyles sur l'amine primaire de l'ester méthylique du tryptophane et de réduire cet ester méthylique en alcool, de manière prudente toutefois, pour ne pas toucher le groupe protecteur de l'azote de

l'indole (un carbamate relativement fragile dans ce cas particulier). De manière similaire aux autres azocines préparées, on suivra la stratégie telle que présentée à la Schéma 8:



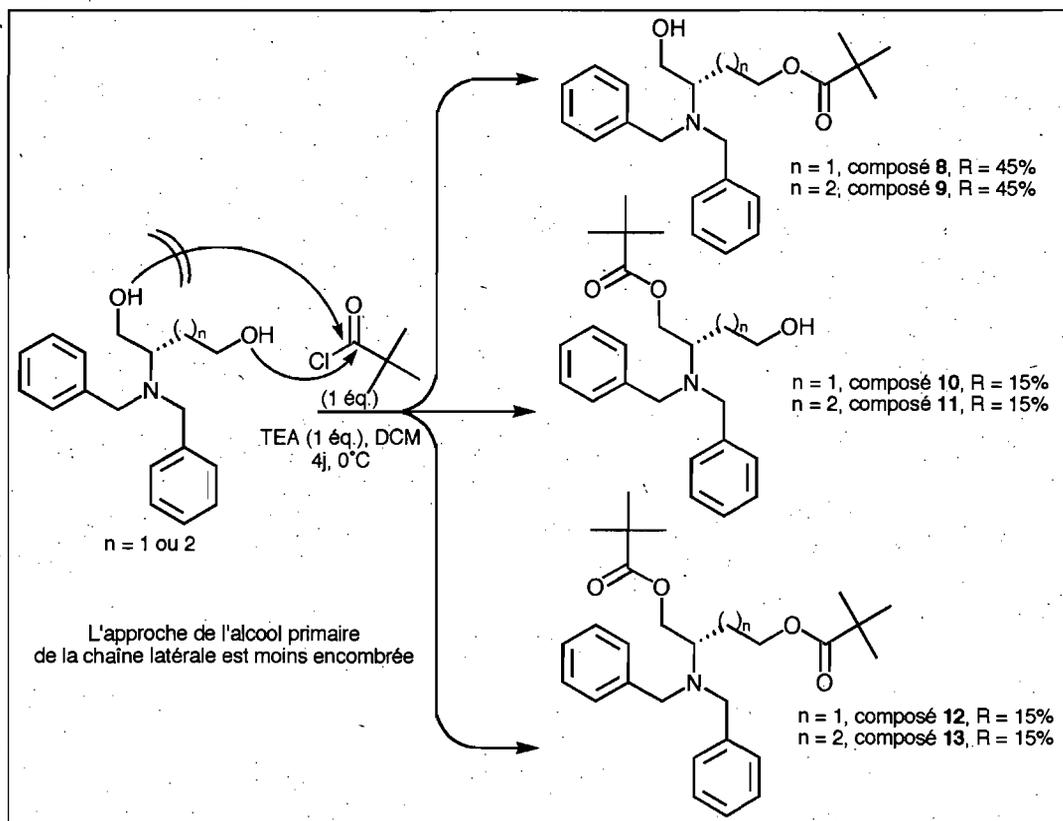
### Schéma 8

Analyse rétrosynthétique de l'azocine fonctionnalisée sur la chaîne (3-indolylméthyle)

#### 1.3.2 Synthèse des azocines fonctionnalisées

Pour la synthèse des azocines dérivant des acides aspartique et glutamique, on estérifie en présence d'une solution de HCl méthanolique. Ensuite, on traite le sel d'hydrochlorure d'amine primaire avec du bromure de benzyle, ce qui se fait avec de bons rendements d'environ 80%. Puis, on réduit les deux esters aux alcools primaires correspondants. Ces substrats peuvent alors être traités en conditions rigoureusement stoechiométriques avec du chlorure de pivaloyle en présence de triéthylamine. On veut que cette réaction soit sélective à l'alcool situé sur la chaîne latérale. C'est pourquoi on laisse la réaction se faire le plus lentement possible en refroidissant à 0 °C et sans y ajouter de catalyseur comme la 4-DMAP. C'est l'alcool sur la chaîne

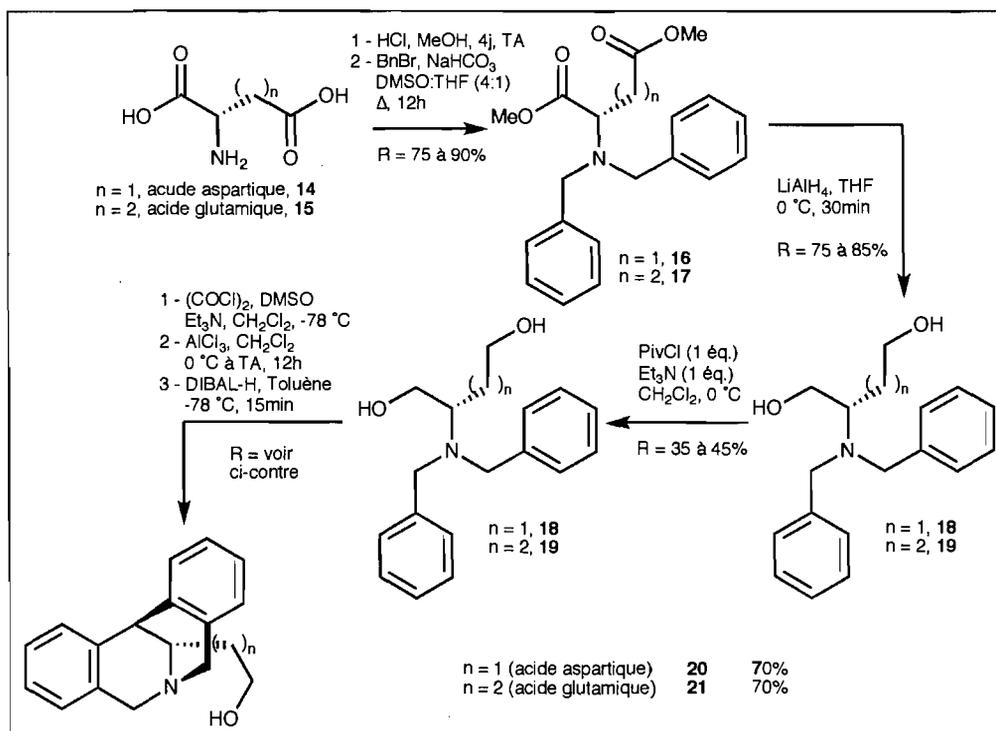
latérale qui sera protégé de préférence à celui près de l'amine tertiaire. L'amine étant substituée par deux groupements benzyles relativement volumineux, le chlorure de pivaloyle a plus de facilité à estérifier l'alcool qui est le plus loin du groupement *N,N*-dibenzylamine. Cette réaction est toutefois difficile et donne des rendements inférieurs à 45% pour le produit requis (on obtient aussi 15% d'un produit où c'est le mauvais alcool qui est estérifié et aussi un autre 15% d'un produit où les deux alcools le sont). On a aussi besoin de faire une purification longue et difficile pour obtenir le produit voulu avec une pureté raisonnable. La Figure 5 est un aperçu des sélectivités de protection des di-hydroxyles primaires dérivants d'acides aminés de type glutamique ou aspartique.



**Figure 5**

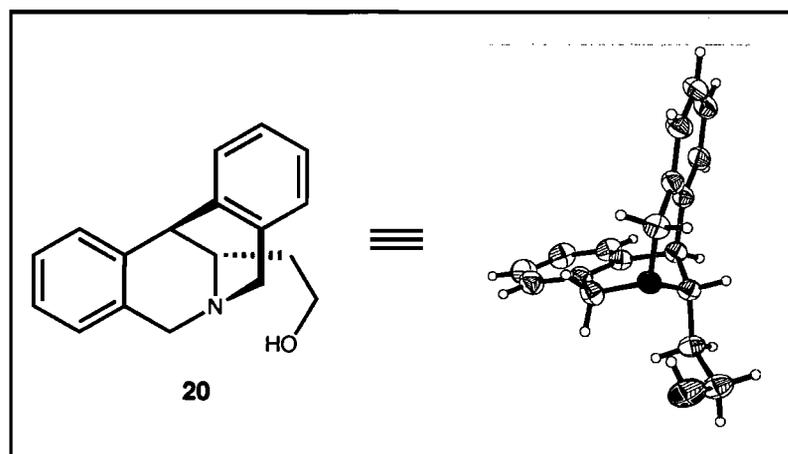
Protection sélective des *N,N*-dibenzylaminodiols dérivant de l'acide aspartique et de l'acide glutamique

Avec l'alcool primaire libre et celui de la chaîne latérale protégé sous forme d'ester pivaloylé, on peut faire l'oxydation de Swern qui, en revanche, est une réaction facile et propre. Sans purifier, on utilise rapidement l'aldéhyde en le traitant dans les conditions de Friedel-Crafts avec du chlorure d'aluminium. Ces réactions, contrairement aux Friedel-Crafts décrites plus tôt pour les chaînes latérales non fonctionnalisées, doivent être laissées environ 12 heures afin d'être complètes. Dans ces conditions, les rendements en produits obtenus sont satisfaisants, compris entre 70 et 80%. Finalement, il ne reste qu'à traiter les azocines contenant une fonction alcool protégée par l'ester pivaloylé avec de l'hydruure de diisobutylaluminium dans le toluène à basse température, ce qui donne des rendements d'environ 80% (Schéma 9).



**Schéma 9**

Synthèse des azocines fonctionnalisées dérivant de l'acide aspartique et de l'acide glutamique



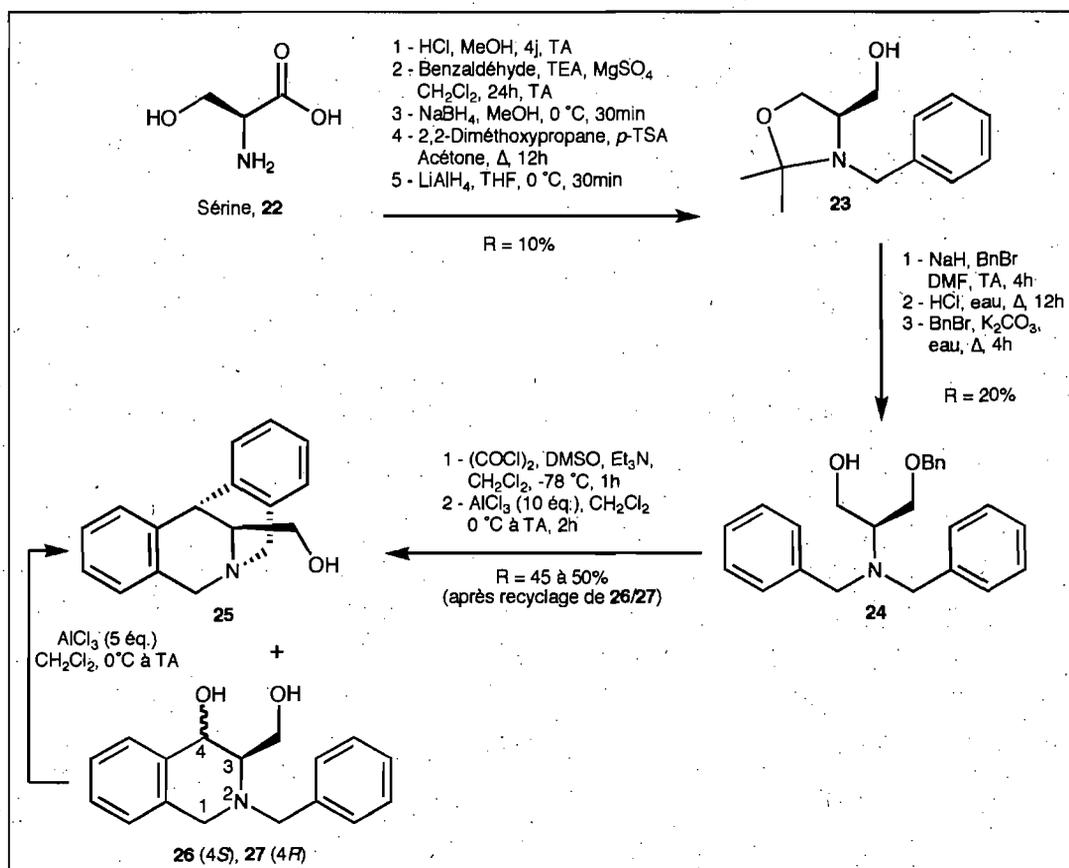
**Figure 6**  
Diagramme ORTEP du composé **20**

L'azocine **20** obtenue qui dérive de l'acide aspartique a pu être analysée par diffraction de rayons X (Figure 6). L'examen visuel des résultats de diffraction révèle la structure en forme de "L" que cette azocine adopte. De plus, on voit que le proton hydroxyle se trouve à être lié par pont hydrogène à l'amine tertiaire en tête de pont.

En plus, on s'est assuré de la non-racémisation de l'intermédiaire aldéhyde potentiellement fragile durant la séquence de réactions menant à l'azocine **20** en convertissant ce dernier en un ester de Mosher.<sup>17a</sup> On en a conclu qu'un seul énantiomère était présent dans le produit final puisqu'une seule résonance a été observée sur le spectre RMN de <sup>19</sup>F.

Pour l'azocine dérivant de la sérine, on commence avec son ester méthylique (Schéma 10). Ensuite on traite cette amine primaire avec de la benzaldéhyde dans le dichlorométhane avec du sulfate de magnésium. Après, on réduit la base de Schiff avec du borohydrure de sodium dans le méthanol. À ce stade, on peut purifier rapidement par chromatographie cette amine secondaire aussi porteuse d'un alcool primaire sur la chaîne latérale. Ce substrat est après traité avec du 2,2-

diméthoxypropane en milieu acide pour faire l'acétonide qui protège en même temps l'amine secondaire et l'alcool primaire. À ce point, on réduit la fonction ester méthylique à l'alcool primaire en présence d'hydruure de lithium et d'aluminium. Les rendements sont faibles durant ces étapes (10% sur 5 étapes) mais la disponibilité des réactifs, le fait qu'on n'ait pas besoin de recourir à des purifications chromatographiques et la facilité avec laquelle ces réactions triviales sont faites font que cette méthode est acceptable au point de vue pratique. Ensuite, on benzyle l'alcool primaire obtenu avec du bromure de benzyle pour faire l'éther benzylique désiré. Puis on enlève, en milieu aqueux acide, l'acétonide. Finalement, on traite encore une fois le composé obtenu avec du bromure de benzyle pour alkyler l'amine secondaire. Ces trois dernières étapes sont elles aussi difficiles au niveau du rendement, soit 20% combiné, mais là encore, les réactifs étant très communs et les réactions faciles, on a choisi quand même d'utiliser cette méthode. C'est le précurseur requis pour la synthèse de l'azocine **25** qu'on a alors en mains. Il est oxydé à l'aldéhyde en utilisant la réaction de Swern sans problèmes, et ensuite on utilise rapidement cet aldéhyde pour faire la réaction de Friedel-Crafts. Par contre, cette réaction de Friedel-Crafts est difficile et donne des rendements faibles de l'ordre de 30 à 40%. De plus, on perd aussi le groupe protecteur de l'alcool, l'éther benzylique. Le rendement de cette transformation est modeste mais on peut récupérer les diols monocyclisés (produits **26** et **27**) dans des rendements d'environ 20 à 25%, les deux diastéréoisomères confondus (diastéréoisomères au niveau de l'alcool benzylique obtenus par la première cyclisation de Friedel-Crafts sur l'aldéhyde) et les recycler dans les mêmes conditions, ce qui rajoute un dizaine de pour cent aux rendements obtenus en azocines après recyclage des produits monocyclisés. Cette synthèse est présentée au Schéma **10**.

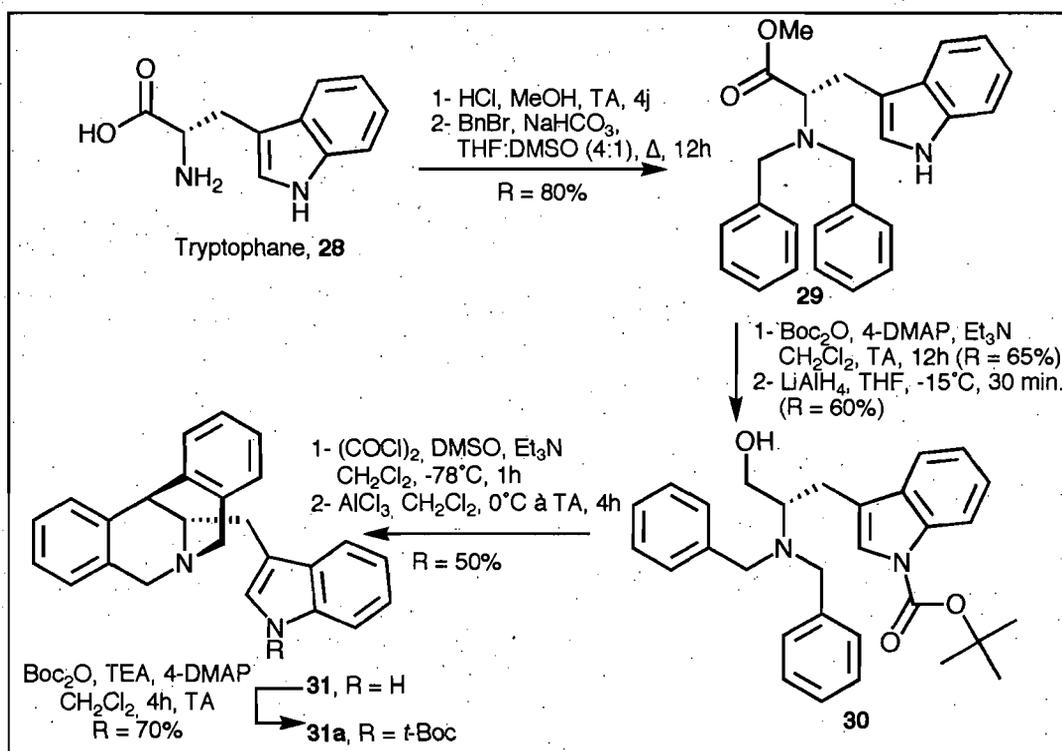


### Schéma 10

Synthèse de l'azocine fonctionnalisée dérivant de la sérine

Pour l'azocine dérivant du tryptophane (Schéma 11), on fait sensiblement les mêmes étapes: on estérifie le tryptophane avec une solution de HCl dans le méthanol, suivi de la dibenzilation de l'amine primaire. Ces étapes fonctionnent bien, avec des rendements proches de 80%. Ensuite, on protège l'azote de l'indole présent sur la chaîne latérale du tryptophane sous forme de carbamate de *tert*-butyle (*t*-Boc) avec des conditions classiques, de l'anhydride de *tert*-butoxycarbonate dans le chlorure de méthylène en présence de triéthylamine et de 4-DMAP. Cette étape donne un rendement d'environ 65%. Ensuite, il reste à réduire la fonction ester méthylique avec de l'hydruure de lithium et d'aluminium. Contrairement aux autres réductions de la sorte, celle-ci doit être refroidie à -20 °C pour éviter que l'agent de transfert d'hydruure ne réagisse avec la fonction carbamate qui protège l'azote de l'indole. Cette fonction est somme toute assez fragile puisqu'on obtient alors 60% du produit alcool

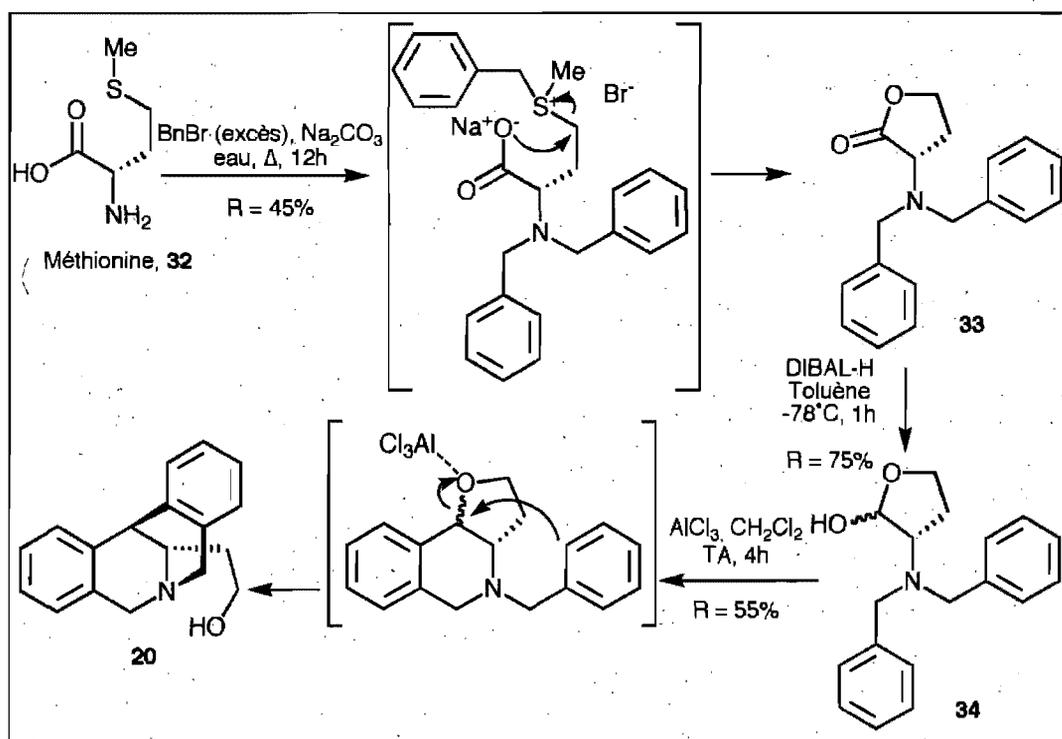
primaire désiré, avec l'azote de l'indole toujours protégé par le *t*-Boc, et aussi 20% d'un produit d'un alcool primaire, mais celui-ci ayant perdu le groupe protecteur. On a alors en main le substrat qu'on doit oxyder à l'aldéhyde et soumettre aux conditions de Friedel-Crafts. Cette réaction donne un rendement modeste de 50% et se charge évidemment d'enlever le groupement protecteur *N-t*-Boc, très sensible aux acides, donc susceptible au traitement par le chlorure d'aluminium (Schéma 11).



**Schéma 11**  
Synthèse de l'azocine fonctionnalisée dérivant du tryptophane

Finalement, il reste à présenter une synthèse beaucoup plus courte et efficace de l'azocine **20** dérivant de l'acide aspartique (Schéma 12). En fait, plutôt que de puiser les deux carbones requis sur la chaîne latérale dans l'acide aspartique, on peut les trouver aussi dans la méthionine. Le traitement de cet acide aminé commercial dans une solution aqueuse de carbonate de sodium contenant un excès de bromure de benzyle en chauffant à reflux va créer deux liens carbone-azote et ainsi dibenzyle l'amine primaire. Le bromure de benzyle va aussi activer le sulfure en faisant le sel de benzylsulfonium de la méthionine. Aussitôt formé, le carboxylate de sodium

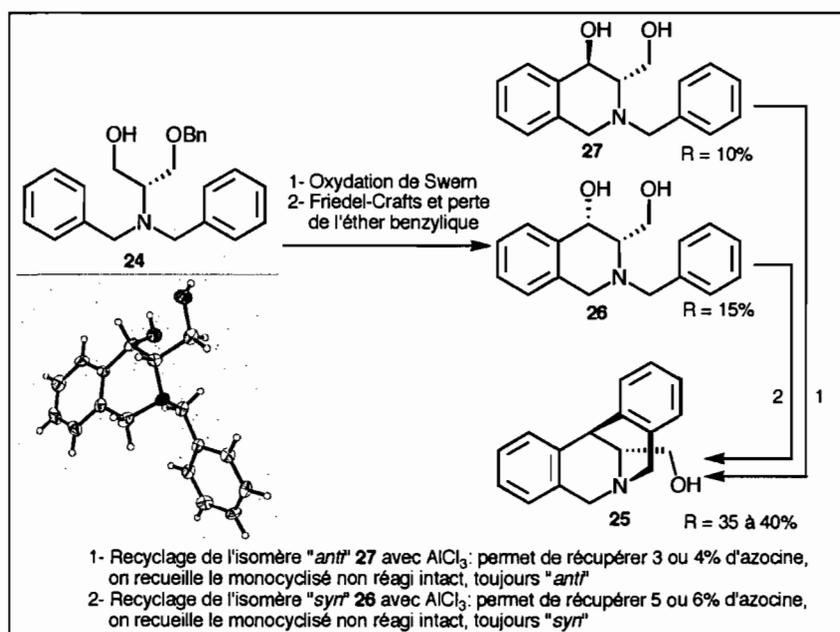
déplace une molécule de benzylméthyl sulfure et cyclise en 5-exo-tet pour former la  $\gamma$ -lactone. Cette réaction aussi développée par Reetz<sup>17</sup> donne un rendement de 45% mais est extrêmement facile à faire en conditions aqueuses et le produit est facile à purifier. Il ne reste qu'à traiter cette lactone avec de l'hydruure de diisobutylaluminium qui donne accès au lactol correspondant avec un rendement de 75% pour un mélange de diastéréoisomères au niveau du lactol (plus ou moins 1 pour 1). Ce substrat a étonnamment bien répondu aux conditions de Friedel-Crafts pour donner directement l'azocine sans avoir recours à des protections sélectives, ni à des séquences d'oxydation-réduction. Cette dernière étape est propre et donne un rendement de 55%. Même si ces rendements ne sont pas si hauts, la rapidité et la facilité de préparation comparée à la synthèse précédemment utilisée en font maintenant la meilleure manière de préparer l'azocine **20** avec un rendement global de 20%.



**Schéma 12**  
Synthèse raccourcie de l'azocine **20**

## 1.4 Intermédiaires réactionnels

Tel que mentionné juste auparavant, la préparation des azocines par la cyclisation de Friedel-Crafts requiert deux cyclisations subséquentes. En particulier dans la synthèse de l'azocine dérivant de la sérine (**25**), on peut obtenir une bonne quantité de produits ayant subi une seule cyclisation. Ce produit est un mélange de deux diastéréoisomères au point de l'alcool benzylique tel que mentionné auparavant. Ces deux diastéréoisomères ont été séparés par purification chromatographique. Ensuite, chacun de ces diastéréoisomères a été remis à réagir séparément dans les conditions de Friedel-Crafts (Schéma 13). Après réaction, on a pu résoudre ces diols monocyclisés **26** et **27** (en plus de l'azocine **25**, le produit voulu) sans changement dans la nature du produit de départ et sans épimérisation à l'alcool benzylique. Ceci veut dire que la réaction de Friedel-Crafts n'épimérise pas cet alcool avant de cycliser, montrant ainsi que l'étape déterminante dans ces procédés est la formation du carbocation benzylique devant accepter la seconde cyclisation. Un des deux diastéréoisomères a été cristallisé pour qu'on en détermine sa stéréochimie. Cet isomère *syn* est le produit majoritaire dans un ratio de 1.5:1.

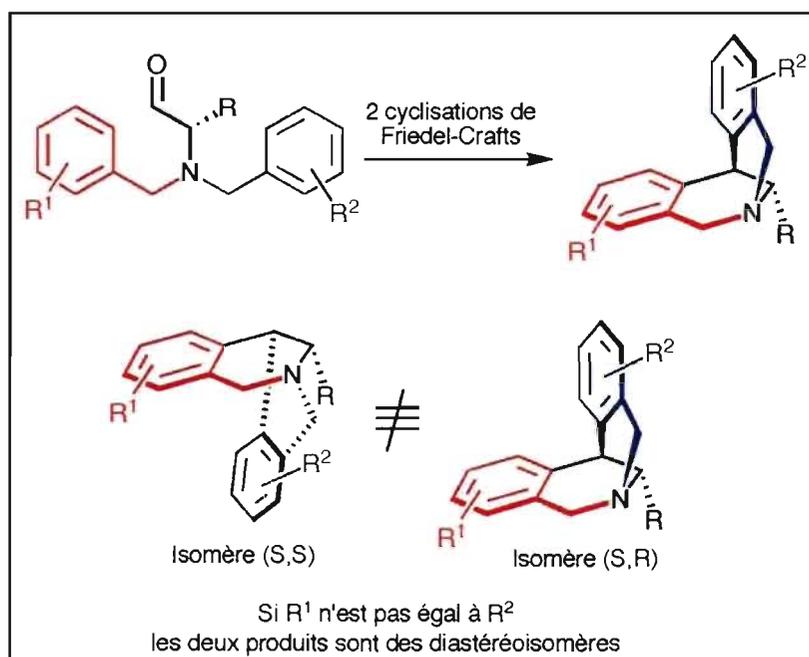


**Schéma 13**

Intermédiaires réactionnels dans la synthèse des azocines

## 1.5 Désymétrisation des azocines

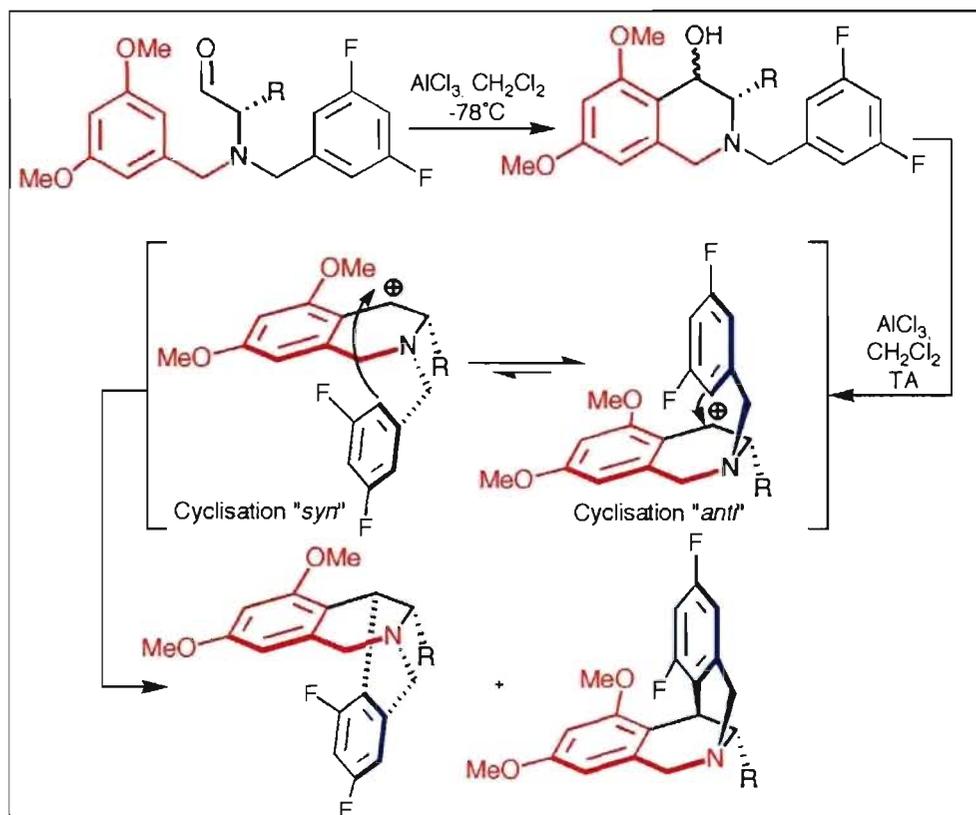
Dans le but d'étendre la méthodologie de synthèse des azocines un peu plus loin, on a fait des dérivés qu'on appellera azocines désymétrisées, c'est-à-dire des azocines qui ont deux groupements aryles différents tel que représenté à la Figure 7 par les groupements rouge et bleu, ce qui fera de ces molécules des composés qui ont deux centres asymétriques. Le premier est celui qui vient de l'acide aminé de départ et le second est le centre tertiaire découlant du carbonyle de l'aldéhyde qui a subi deux cyclisations de Friedel-Crafts.



**Figure 7**

Azocines ayant deux groupements aryliques différents

Sachant qu'on crée un centre asymétrique durant les cyclisations de Friedel-Crafts qui mènent aux azocines désymétrisées, il faudra en contrôler sa formation. Pour y arriver, il faut deux choses: contrôler premièrement lequel des deux groupements benzyles cyclisera le premier, et seconde chose, contrôler la face d'addition du deuxième benzyle sur le carbocation formé pour accommoder la seconde cyclisation de Friedel-Crafts, à savoir si ce sera du même côté "*syn*" que la chaîne latérale de l'acide aminé ou du côté opposé "*anti*" comme au Schéma 14:



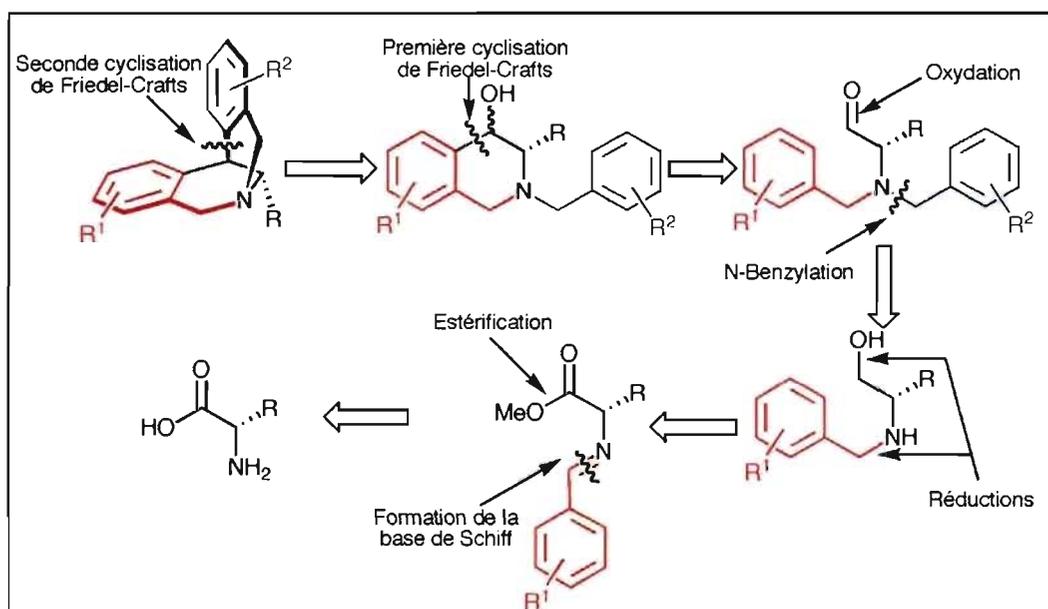
**Schéma 14**

Différenciation des groupements aryliques, ordre de réactivité

### 1.5.1 Analyse rétrosynthétique des azocines désymétrisées

Pour préparer ces azocines désymétrisées, on utilisera en effet la réaction de Friedel-Crafts pour construire le squelette de l'azocine. Il faudra s'assurer que la première cyclisation soit terminée avant que la seconde ne se produise. Pour ce faire, deux options sont envisageables: (1) commencer la réaction à basse température et laisser remonter très lentement, ou (2) réaliser la première cyclisation et traiter la réaction en détruisant l'excès de chlorure d'aluminium à basse température et isoler le produit de la première cyclisation pour ensuite le soumettre à la deuxième. En isolant le produit de la première cyclisation, on s'assure à ce point que la réaction a bel et bien eu lieu et qu'elle est complète avant de lancer la seconde. C'est en changeant la nature des substituants sur le cycle aromatique qu'on arrivera à contrôler l'ordre de réaction de chacun des groupements benzyles.

Pour obtenir l'α-aminoaldéhyde porteur de deux substituants benzyles différents sur l'azote, on aura aussi recours à l'oxydation de l'alcool primaire correspondant (Schéma 15). Cet alcool viendra du traitement de l'amine secondaire-alcool primaire par un bromure de benzyle substitué. L'amine secondaire-alcool primaire sera obtenu par traitement de l'imine du benzaldéhyde par un agent réducteur suffisamment fort pour réduire les deux fonctions en même temps. Cette benzimine proviendra du traitement en conditions déshydratantes de l'ester méthylique d'un acide aminé par un benzaldéhyde substitué.

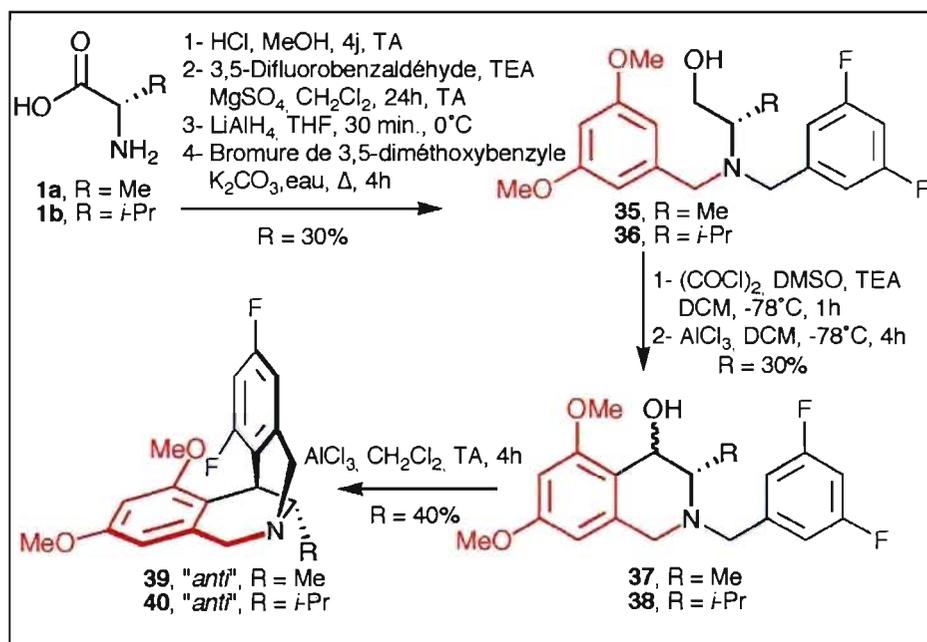


**Schéma 15**  
Analyse rétrosynthétique des azocines désymétrisées

### 1.5.2 Synthèse des azocines désymétrisées

À partir de l'ester méthylique d'un acide aminé (soit l'alanine ou la valine) qu'on traite en présence de 3,5-difluorobenzaldéhyde en conditions déshydratantes, on obtient l'imine correspondante qu'on ajoute ensuite à une suspension d'hydrure de lithium et d'aluminium (Schéma 16). Cette séquence donne des rendements en amine secondaire-alcool primaire de l'ordre de 50% sur les deux étapes. Ensuite, on traite l'amine secondaire-alcool primaire avec du bromure de 3,5-diméthoxybenzyle ce qui crée l'autre lien carbone-azote. Cette étape donne des rendements compris entre 60 et

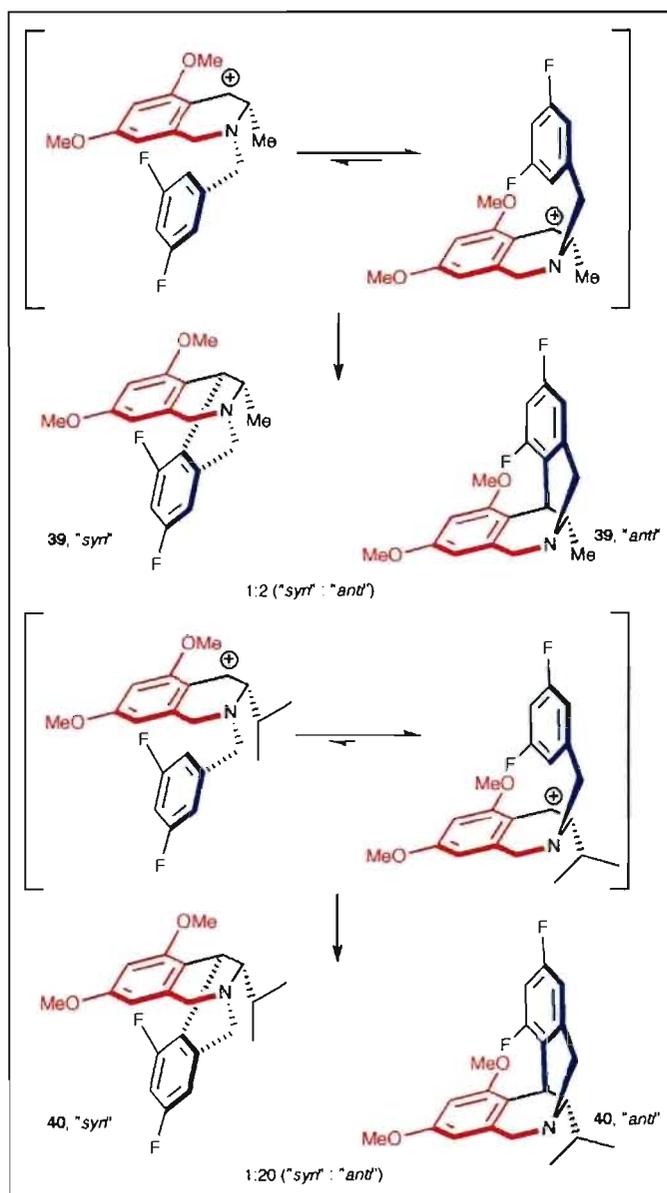
80%. Finalement, il reste à oxyder l'alcool primaire en aldéhyde par la réaction de Swern qui encore donne une transformation propre et aisée. Ensuite, on fait réagir l'aldéhyde obtenu en présence de chlorure d'aluminium à basse température. À cette température, on détruit l'excès de réactif en y ajoutant du bicarbonate de soude en solution aqueuse. À ce stade, on isole le produit, on le purifie et on le resoumet aux conditions de Friedel-Crafts cette fois à température ambiante pour effectuer la deuxième cyclisation. À ce moment, on obtient l'azocine désymétrisée voulue dans un ratio diastéréoisomérique qui dépend de la taille de la chaîne latérale de l'azocine. Le rendement est faible, de l'ordre de 20 à 30%, mais encore, il semble y avoir le même problème de chélation de l'aluminium par le substrat monocyclisé qui semble nuire au cours normal de la réaction.



**Schéma 16**  
Synthèse des azocines désymétrisées

### 1.5.3 Interprétation des résultats, -Me et -i-Pr, différents substituants sur les chaînes latérales

Un ratio de formation des diastéréoisomères de 2 pour 1 est observé dans le cas où on commence avec l'alanine comme acide aminé de départ, mais si c'est plutôt la valine qu'on utilise, le ratio passe aux environs de 20:1. En formant l'azocine en deux temps, c'est-à-dire en détruisant l'excès de chlorure d'aluminium et en isolant le produit de monocyclisation, on s'est assuré que seul le groupement 3,5-diméthoxybenzyle avait réagi avec l'aldéhyde, ce qui n'est pas étonnant, du fait qu'il s'agit d'un noyau aromatique très réactif envers les électrophiles (plus réactif que le groupement 3,5-difluorobenzyle certainement, beaucoup plus pauvre en électrons). Ensuite, si on retrace le produit de monocyclisation obtenu avec du chlorure d'aluminium, on est certain que le ratio diastéréomérique observé témoignera de la stéréochimie d'addition du noyau aromatique sur le carbocation. Effectivement, si le groupe présent sur le carbone asymétrique adjacent au centre qui recevra la cyclisation est volumineux comme un isopropyle (20:1; "anti":"syn"), la sélectivité faciale d'addition sera meilleure que si c'est un méthyle (2:1; "anti":"syn"). Cette différence de sélectivité et l'explication qui s'y rapporte sont représentées dans la Figure 8:



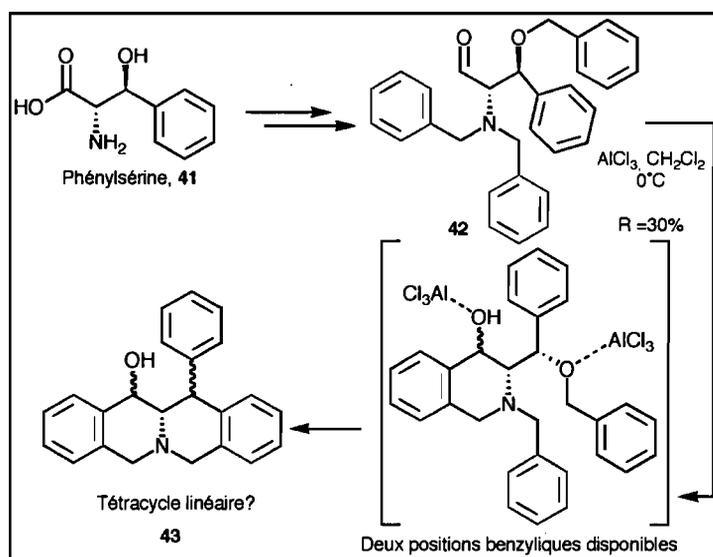
**Figure 8**  
Interprétation des résultats de désymétrisation des azocines

### 1.6 Limites et problèmes dans le préparation des azocines

On a maintenant décrit la préparation des azocines **4** à **7**, **20**, **21** et **28**. Dans la plupart des cas, les réactions qui mènent aux azocines sont d'habitude assez propres et donnent des rendements de moyens à bons (sauf dans le cas de l'azocine **25** dérivant de la sérine, où la réaction de double-cyclisation est difficile et requiert

l'utilisation d'un grand excès de réactif pour fonctionner). De plus, la préparation du précurseur a été ardue, puisque seul le groupe protecteur benzyle est capable de tolérer tant bien que mal les conditions réactionnelles menant à l'azocine. D'autre part, les acides aminés thréonine, phénylsérine, histidine et pénicillamine (ou 3-mercapto-valine) ont posé problème lors de la préparation. De plus, l'isoleucine, la tyrosine, la phénylglycine, l'asparagine, l'arginine, la glutamine, la lysine, la méthionine, la cystéine, etc. n'ont pas été envisagés.

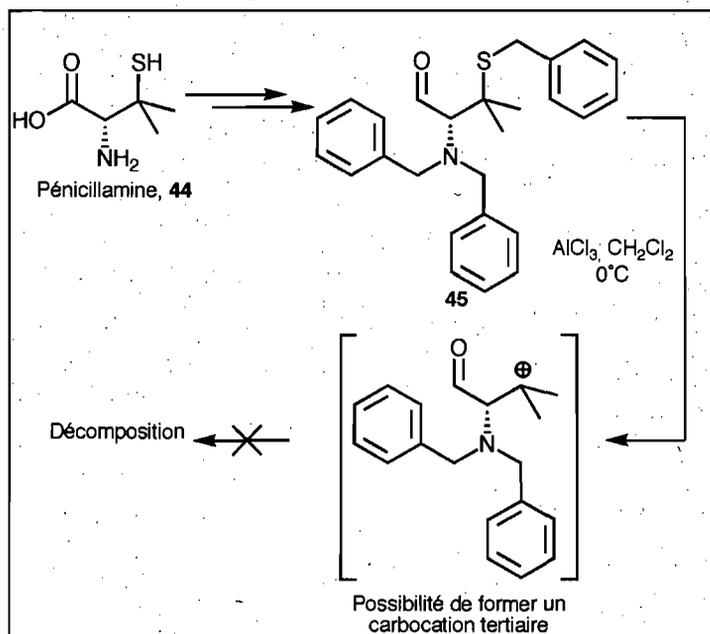
Si on utilise la même stratégie utilisée pour la sérine dans le cas de la phénylsérine, c'est-à-dire de protéger l'alcool secondaire de la chaîne latérale, on obtient l'aldéhyde sans problème. Cependant, quand on tente une réaction de Friedel-Crafts, on se retrouve avec un manque de sélectivité causé par la présence d'une fonction benzyloxy en position benzylique qui peut aussi réagir dans les conditions de Friedel-Crafts. On n'a pas pu identifier la structure des produits obtenus, mais l'allure du spectre RMN de proton obtenu est fort différent des spectres généralement obtenus pour des produits de type azocine. On suppose plutôt la formation d'un mélange de diastéréoisomères d'un système tétracyclique linéaire tel que présenté au Schéma 17.



**Schéma 17**

Tentative de préparation d'une azocine à partir de la phénylsérine

Pour la pénicillamine, on a utilisé encore une fois un groupement benzyle mais cette fois pour protéger le thiol (Schéma 18). Ce qui est embêtant dans cette séquence, c'est qu'on arrive à obtenir l'aldéhyde précurseur de l'azocine, mais les conditions de Friedel-Crafts mènent à une décomposition du produit de départ. Ceci est probablement dû au fait que le benzyle sulfure est sur un carbone tertiaire, espèce certainement instable en milieu aussi acide que le chlorure d'aluminium.



**Schéma 18**

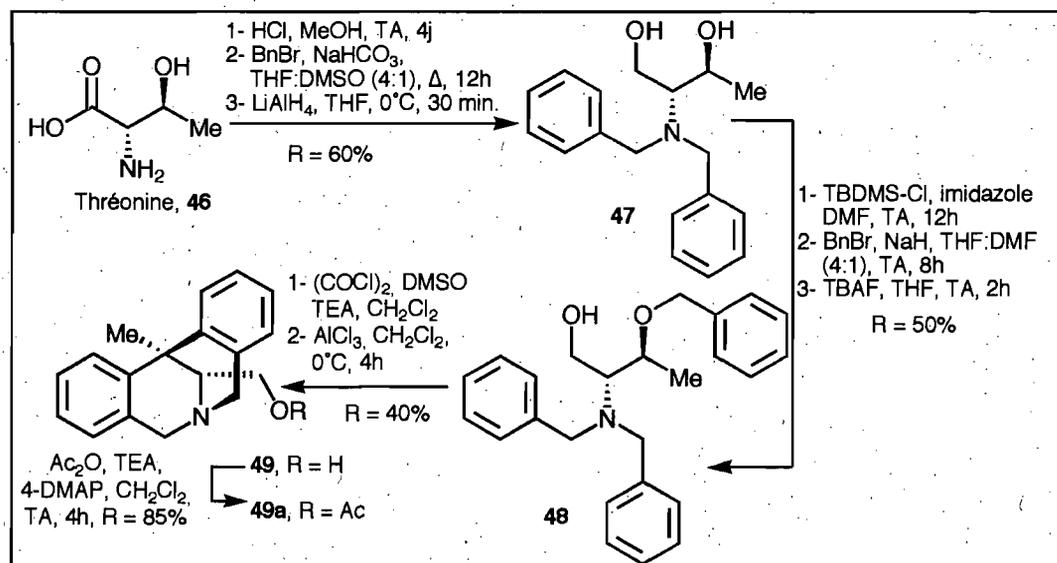
Tentative de préparation d'une azocine à partir de la pénicillamine

Dans le cas de l'histidine, on n'arrive même pas à obtenir l'alcool primaire qui est le précurseur de l'aldéhyde. Des problèmes se posent quand on tente de benzyler l'amine primaire de l'acide aminé, et l'étape de réduction de l'ester méthylique est aussi un échec.

Finalement, la thréonine a donné un résultat pour le moins surprenant (Schéma 19).

En utilisant encore une fois la même stratégie de protection de l'alcool secondaire de la chaîne latérale, en le convertissant en éther benzyle, on a obtenu le précurseur aldéhyde sans problème. Durant la réaction de Friedel-Crafts, on obtient un produit majoritaire avec un rendement d'environ 45% qui n'est pas le produit attendu, et

moins de 5% de celui qu'on voulait. Le produit majeur obtenu a été premièrement identifié par diverses expériences de spectroscopie RMN en deux dimensions (COSY, HMQC et HMBC) et puis ensuite confirmé par diffraction de rayons-X effectuée sur un cristal obtenu à partir du produit. Si on regarde la structure du produit obtenu, on voit que les conditions réactionnelles utilisées pour faire la réaction de Friedel-Crafts ont aussi induit des réarrangements de carbocations (de type migration d'alkyle ou migration d'hydrure), menant globalement à la migration du groupement méthyle initialement sur la chaîne latérale vers le carbone qui était auparavant l'aldéhyde. Ce carbone se trouve aussi à avoir accepté les deux cyclisation de Friedel-Crafts. Évidemment, en retour, ceci implique que l'hydrure (ou l'atome d'hydrogène) présent initialement sur l'aldéhyde a migré sur la chaîne latérale. Les encadrés suivants montrent une proposition de mécanisme (non corroborée) ainsi que les détails qui ont mené à la détermination de la structure par spectroscopie RMN et par diffraction de rayons-X.

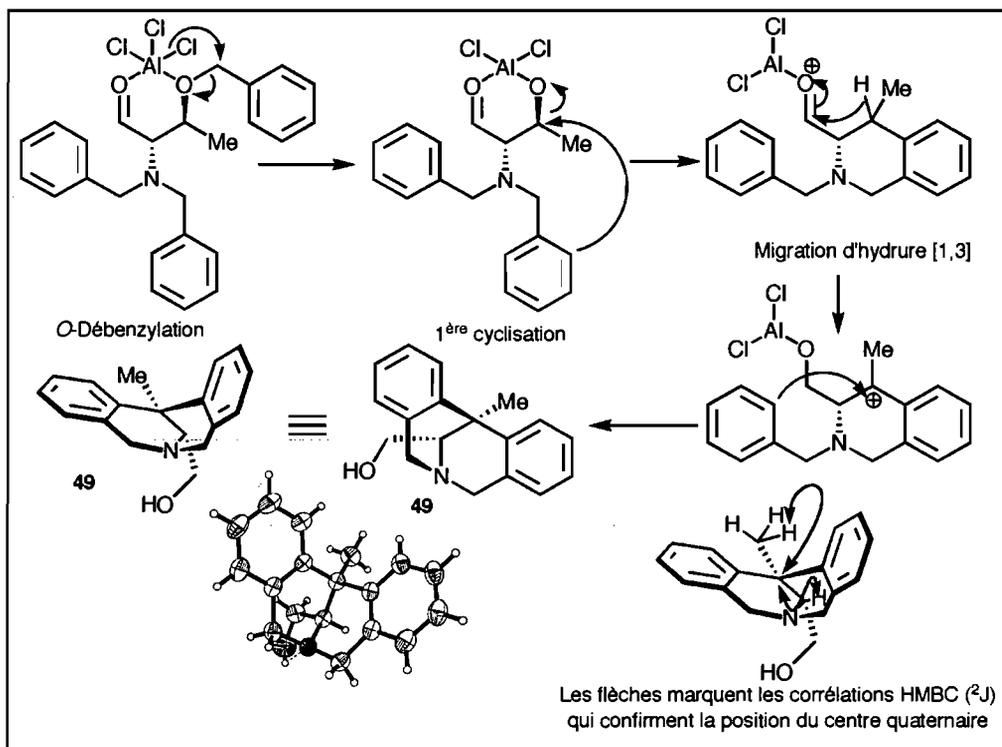


### Schéma 19

#### Synthèse de l'azocine réarrangée 49

Une suggestion mécanistique pour la formation du composé 49 est décrite à la Figure 9. Elle implique comme pour les autres azocines, deux réactions de Friedel-Crafts intramoléculaires mais aussi une migration d'hydrure [1,3]. De plus, la

représentation des résultats d'une étude cristallographique y sont présentés, ce qui confirme la structure proposée pour le produit **49**.



**Figure 9**

Tentative de préparation d'une azocine à partir de la thréonine, élucidation de la structure et proposition mécanistique pour l'azocine réarrangée **49**

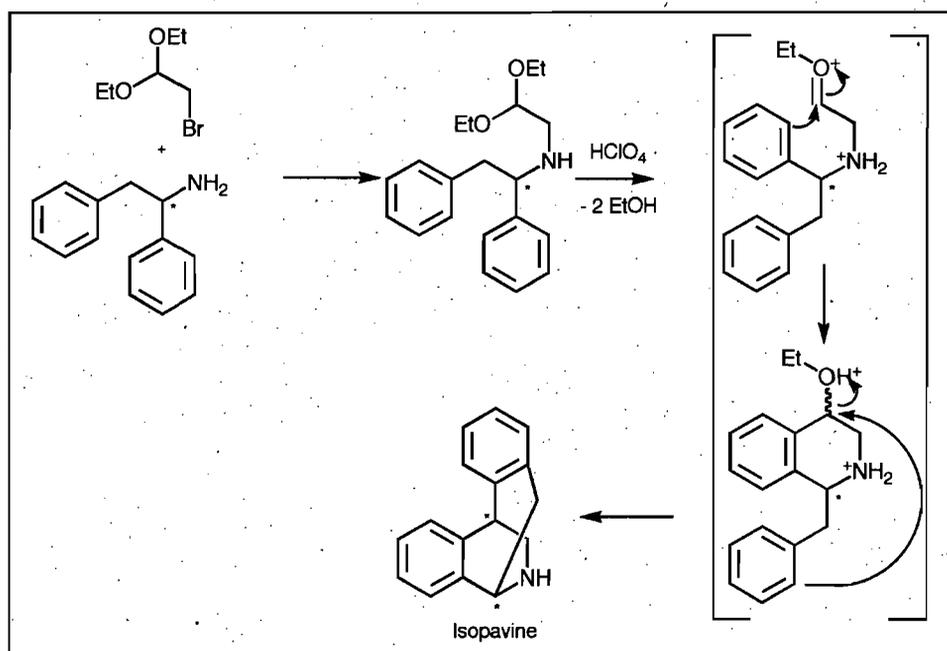
En résumé, les azocines ou 7,12-dihydro-5*H*-6,12-methanodibenzo[*c,f*]azocines ont été préparées avec des rendements compris entre 70% et 80% à partir d'[-*N,N*-dibenzylaminoalcools obtenus facilement à partir d'acides aminés disponibles commercialement. Un assortiment de ces azocines a été préparé et une manière de désymétriser ces structures en modulant la réactivité des noyaux aromatiques présents sur les substrats a été présentée. Aussi, l'azocine **20** a été préparée sans avoir recours à des étapes de protection sélective. Finalement, des cas particuliers où les azocines ne sont pas formées par la même séquence ont été discutés de même que d'autres impliquant des migrations de carbocations.

## 2. ISOPAVINES

## 2 Isopavines

### 2.1 Préparations et synthèses antérieures des isopavines

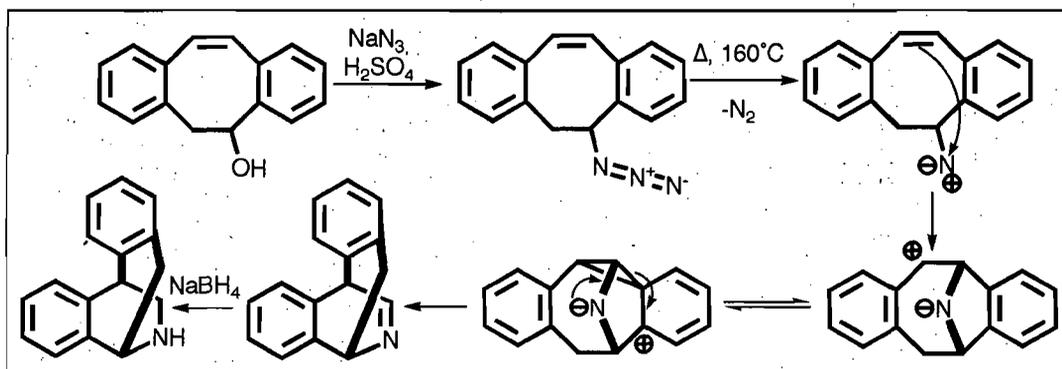
Pour préparer les isopavines, la méthode utilisée par le groupe de Gee<sup>18</sup> est extrêmement similaire à celle utilisée pour les azocines présentée au début du Chapitre 1. Elle utilise la 1,2-diphényléthylamine comme produit de départ, laquelle réagit avec le diéthyl acétale du bromoacétaldéhyde par déplacement nucléophile du bromure (Schéma 20). Encore une fois, le traitement de ce substrat en conditions acides génère un cation oxonium par éjection d'éthanol, suivi par la formation du cycle à six par une première hydroxy-alkylation de Friedel-Crafts générant encore une fois un éther éthylique en position benzylique, menant subséquemment à la formation d'un carbocation benzylique qui accepte alors la seconde réaction de Friedel-Crafts en formant un cycle à sept chaînons.



**Schéma 20**

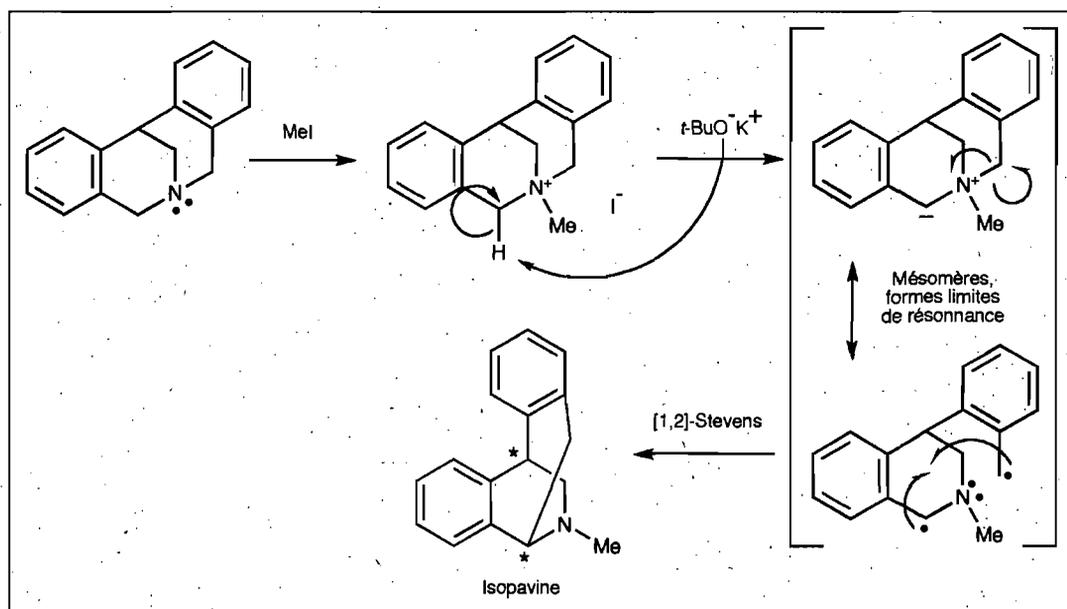
Préparation des isopavines *via* la réaction de Friedel-Crafts par Gee *et al.*<sup>18</sup>

Une approche complètement différente est celle de Jung<sup>19</sup> qui utilise des dibenzo-octatriènes substitués par un azoture pour y arriver. Cette méthode est présentée dans le Schéma 21.

**Schéma 21**

Préparation des isopavines *via* une attaque d'une oléfine sur un nitrene par Jung *et al.*<sup>19</sup>

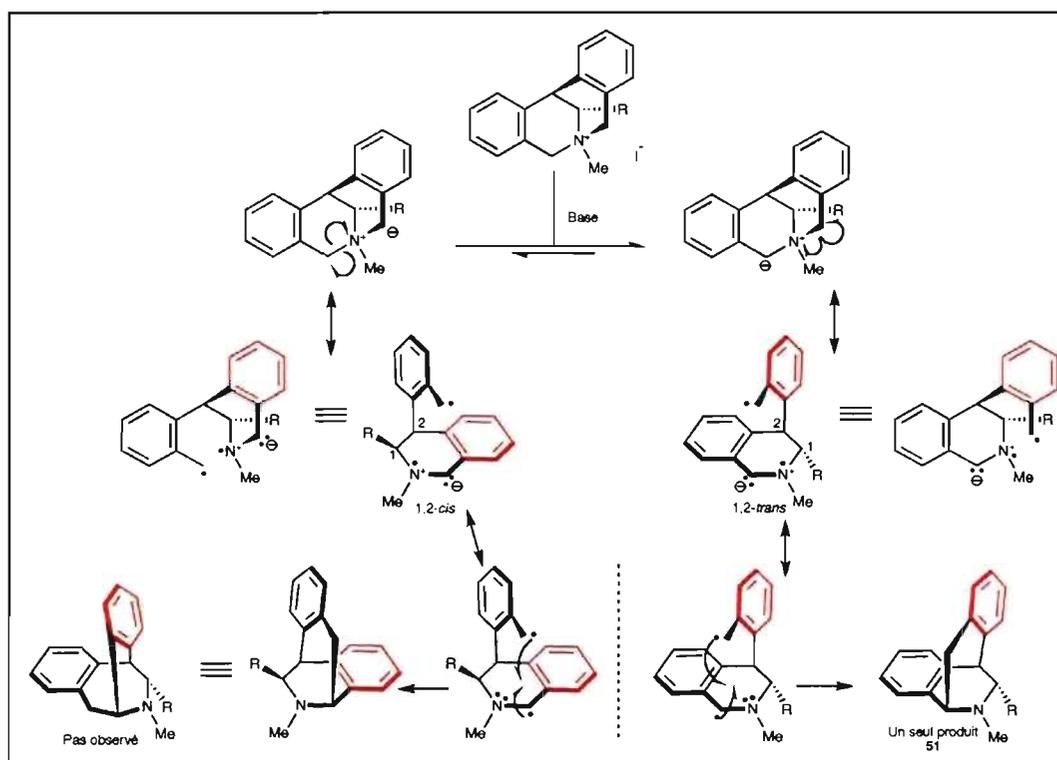
Une autre approche à la préparation des isopavines est celle qui est rapportée par Takayama.<sup>16</sup> C'est en utilisant l'azocine comme précurseur de l'isopavine qu'il obtiendra les isopavines (Schéma 22). En alkylant l'azote de l'azocine avec l'iodure de méthyle, il obtient un sel d'ammonium quaternaire. Celui-ci peut être traité en conditions basiques pour générer temporairement un ylure d'azote qui réarrangera en isopavine à la manière d'un réarrangement de Stevens [1,2]:

**Schéma 22**

Préparation des isopavines par réarrangement de Stevens [1,2] par le groupe de Takayama<sup>16</sup>

## 2.2 Proposition de mécanisme pour le réarrangement de Stevens [1,2]

Le réarrangement de Stevens [1,2] est selon la littérature<sup>20,21,22</sup> et <sup>23</sup> et selon toute vraisemblance un processus radicalaire. Par des méthodes spectroscopiques, Ollis et ses collaborateurs<sup>22</sup> ont mis au jour la présence de radicaux dans les transformations de réarrangement de Stevens [1,2]. En accord avec ces travaux, une suggestion de mécanisme est présentée à la Figure 10.<sup>11</sup> Vu que les formes *1,2-cis* et *1,2-trans* représentées par les doubles flèches sont en équilibre rapide, il est possible de considérer que le système choisit de préférence un intermédiaire réactionnel noté comme étant le *1,2-trans* (à droite à la Figure 10) plutôt que celui noté comme étant le *1,2-cis* (à gauche à la Figure 10) puisque le *1,2-trans* est celui qui minimise les interactions défavorables de type *1,2-gauche*.



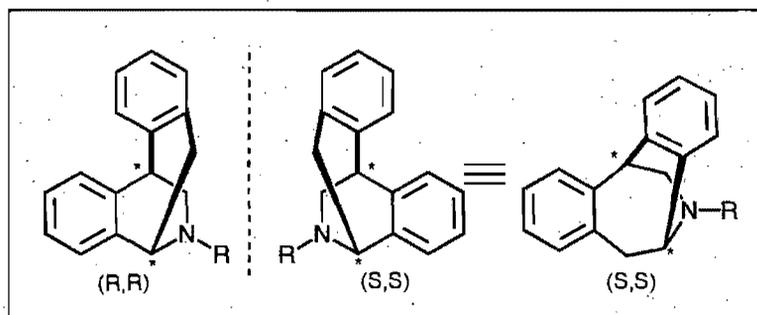
**Figure 10**

Réarrangement de Stevens [1,2] de l'azocine vers l'isopavine, cas acyclique - selon un mécanisme radicalaire<sup>11,22</sup>

### 2.3 Analyse rétrosynthétique des isopavines avec un groupement *N*-méthyle

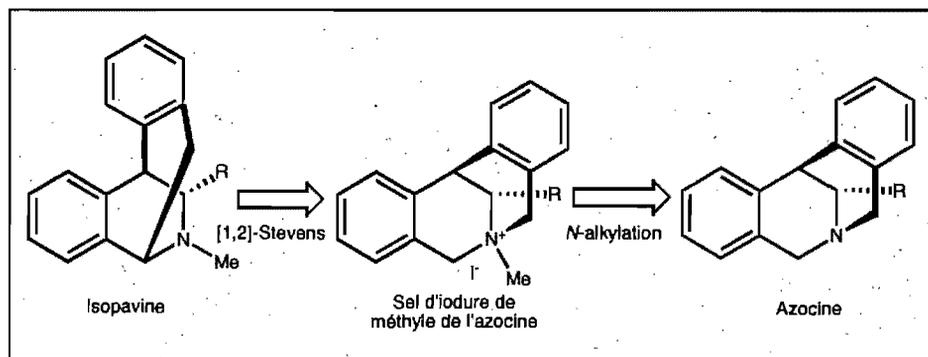
Tel que présenté au début du chapitre sur les azocines, on utilisera une méthode très semblable à celle de Takayama<sup>16</sup> pour obtenir les isopavines *N*-méthylées. Il suffira d'alkyler les azocines avec de l'iodure de méthyle pour ensuite générer l'ylure d'azote qui mènera aux produits de réarrangement, les *N*-méthylisopavines (Tableau 1). La grande différence dans l'approche présentée ci-après est qu'on a déjà un stéréocentre sur la molécule, celui qui provient de l'acide aminé utilisé au départ dans la préparation de l'azocine. Si on compare avec la chimie de Takayama, le réarrangement de Stevens [1,2] crée effectivement deux stéréocentres en même temps (Figure 11). Par contre, la molécule de départ que Takayama utilise est achirale, d'où la raison pour laquelle il obtient des mélanges racémiques dans ces transformations. Dans notre cas, si les réactions ne sont pas sélectives, ce sera un

mélange de diastéréoisomères qu'on obtiendra, mais ça ne sera pas le cas puisque les réactions sont complètement stéréocontrôlées comme il sera présenté plus loin dans le texte.



**Figure 11**  
Centres asymétriques dans les isopavines et perspectives

Dans le cas présent, on s'attend à ce que ce stéréocentre dirige la transformation, ou du moins, dans le pire des cas, que ce stéréocentre nous permette de synthétiser des diastéréoisomères potentiellement distinguables ou séparables par chromatographie. En effectuant les réactions, on s'apercevra que ce stéréocentre contrôle totalement la diastéréosélectivité de cette transformation. Au Schéma 23, la rétrosynthèse des isopavines est présentée.



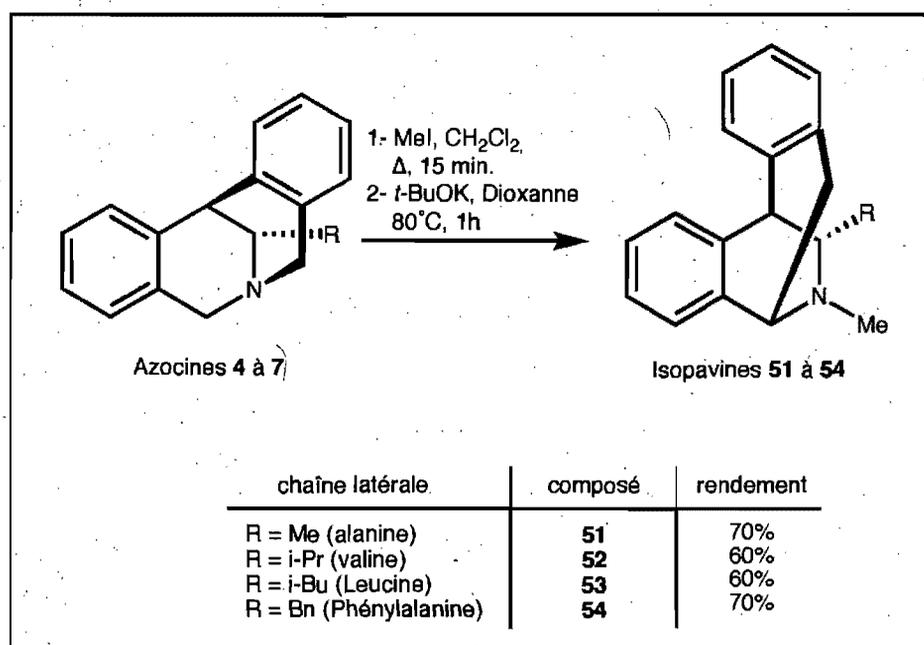
**Schéma 23**  
Analyse rétrosynthétique des isopavines *N*-méthylées

## 2.4 Synthèse des isopavines *N*-méthylées

### 2.4.1 Isopavines non fonctionnalisées (substituées en 13)

Pour synthétiser les isopavines, il suffira de traiter les précurseurs azocine avec de l'iodure de méthyle pour former le sel d'amine quaternaire pour ensuite le réarranger

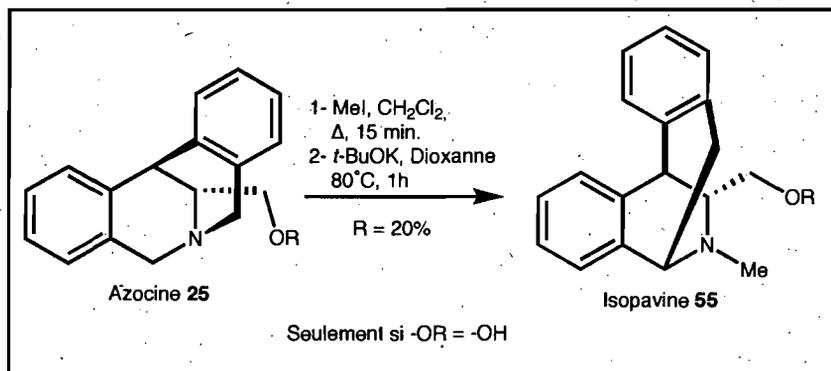
par la réaction de Stevens [1,2]. L'alkylation marche généralement très bien, si on peut trouver des conditions qui font précipiter le sel d'ammonium quaternaire une fois formé, ce qu'on obtient généralement en dissolvant les azocines dans un minimum d'acétone ou de chlorure de méthylène. On ajoute, à cette solution, l'iodure de méthyle, et à ce moment, on peut chauffer légèrement pour favoriser la substitution nucléophile. Dans ces réactions, il est intéressant de faire précipiter les produits (les sels d'ammonium quaternaires) ce qui déplace l'équilibre complètement vers eux. L'ajout de solvants moins efficaces pour solubiliser les sels ioniques peut aider à précipiter les produits. Ces sels d'ammonium quaternaires peuvent maintenant être redissous dans du dioxanne pour subir le traitement basique (*tert*-butoxyde de potassium) qui forme l'ylure d'azote et celui-ci évolue vers le produit du réarrangement de Stevens [1,2]. Les rendements pour la préparation des isopavines à partir des azocines ayant une chaîne latérale non fonctionnalisée sont compris entre 60 et 70%. Les produits de ces réactions sont faciles à purifier et ne contiennent qu'un seul diastéréoisomère. La synthèse des produits **51** à **54** est présentée au Tableau 1.



**Tableau 1**  
Synthèse des isopavines *N*-méthylées **51** à **54**

### 2.4.2 Isopavines fonctionnalisées (substituées en position 13)

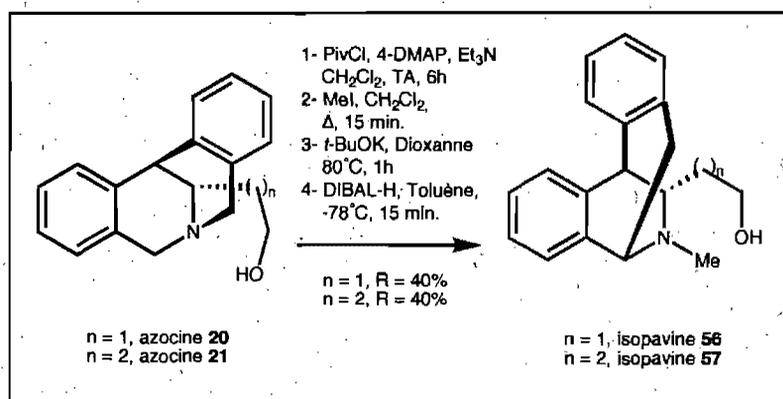
Pour les azocines fonctionnalisées, il est parfois nécessaire de protéger les fonctions présentes, mais pas dans tous les cas. Pour l'isopavine **55**, la présence de groupes protecteurs de l'alcool primaire que nous avons essayés n'est pas tolérée, donc dans la situation décrite au Schéma **24**, les conditions réactionnelles nécessaires au réarrangement de Stevens [1,2] mènent à la formation d'un mélange complexe de produits de décomposition dans l'éventualité où R serait différent de H. Toutefois, cette pratique a l'avantage d'éviter deux étapes de synthèse, soit la protection de l'alcool au moment où il est rattaché à l'azocine, et sa déprotection quand il est rattaché à l'isopavine. Les rendements de formation de cette isopavine sont cependant très décevants, soit de l'ordre de 20 à 25%.



#### Schéma 24

Préparation de l'isopavine fonctionnalisée par un groupement hydroxyméthyle

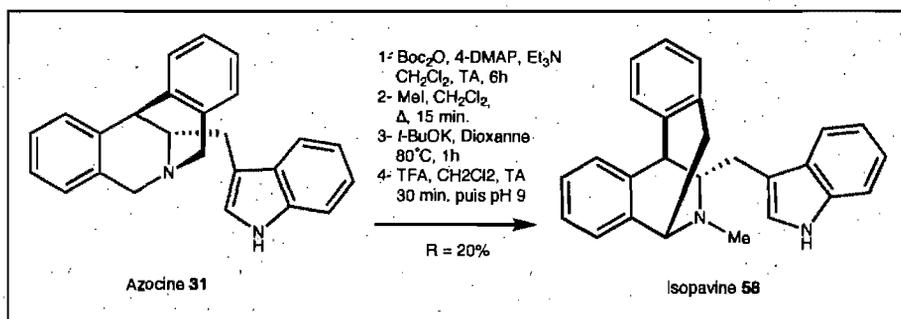
Pour les azocines **20** et **21**, le réarrangement menant aux isopavines **56** et **57** fonctionne mieux si on protège les alcools avant de procéder au réarrangement (Schéma **25**). On peut par exemple les protéger sous forme d'esters pivaloylés. Une fois protégées, ces azocines peuvent être alkylées et puis réarrangées avec des rendements de l'ordre de 50 à 60% pour l'étape de réarrangement et 40% de manière globale.



### Schéma 25

Préparation des isopavines fonctionnalisées 56 et 57

Pour l'azocine 31, il faut protéger l'azote de l'indole avant d'alkyler l'azote en tête de pont de l'azocine, ce qu'on fait en réinstallant un carbamate de *tert*-butyle sur cet azote (Schéma 26). Une fois protégée, cette azocine peut être alkylée et ensuite traitée en milieu basique pour mener à l'isopavine 58 avec un rendement de 50% pour l'étape de réarrangement et de 20% de manière globale.

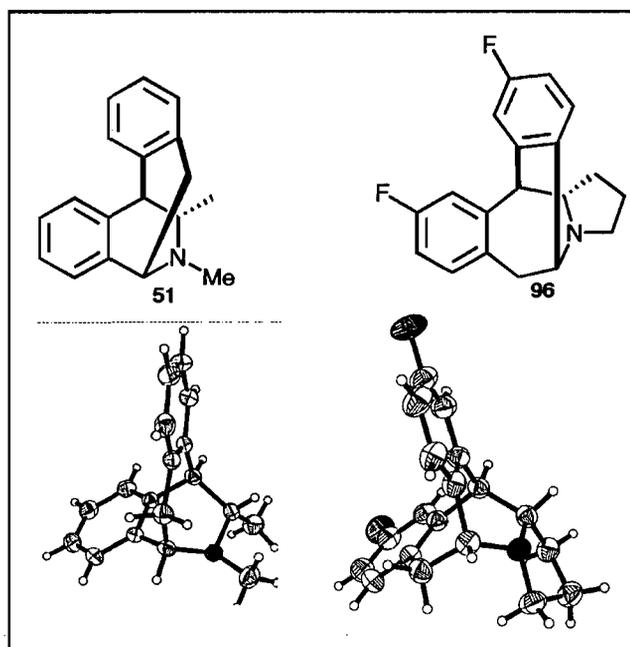


### Schéma 26

Préparation de l'isopavine fonctionnalisée 58

## 2.5 Caractérisation des produits et élucidation de leurs structures

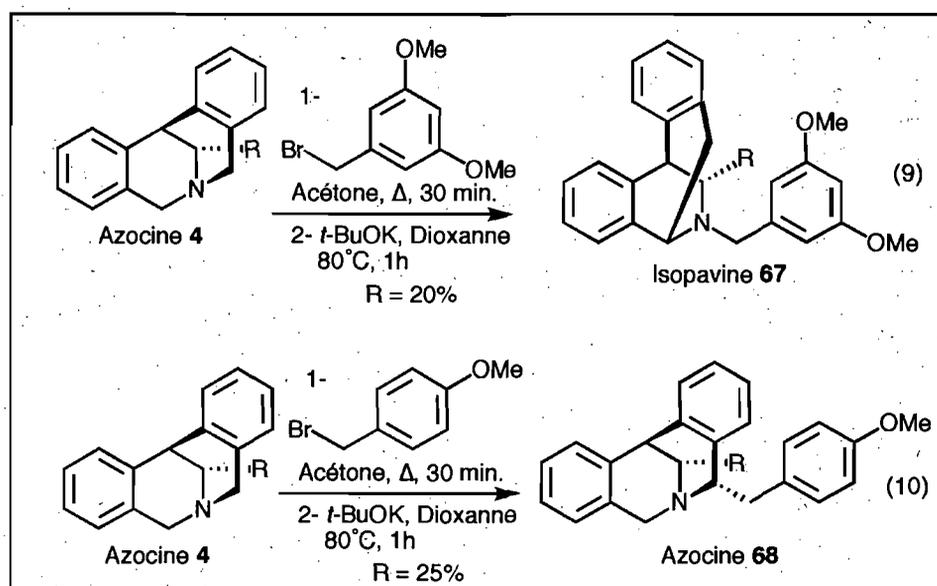
Les structures des produits de type isopavine obtenus sont dérivées de résultats d'études cristallographiques par diffraction de rayons-X sur des composés représentatifs.<sup>11</sup> À la Figure 12, les résultats de diffraction de rayons-X de l'isopavine 51 sont représentés et on suppose que les autres isopavines 52 à 58 obtenues par des séquences similaires ont des structures semblables.



**Figure 12**

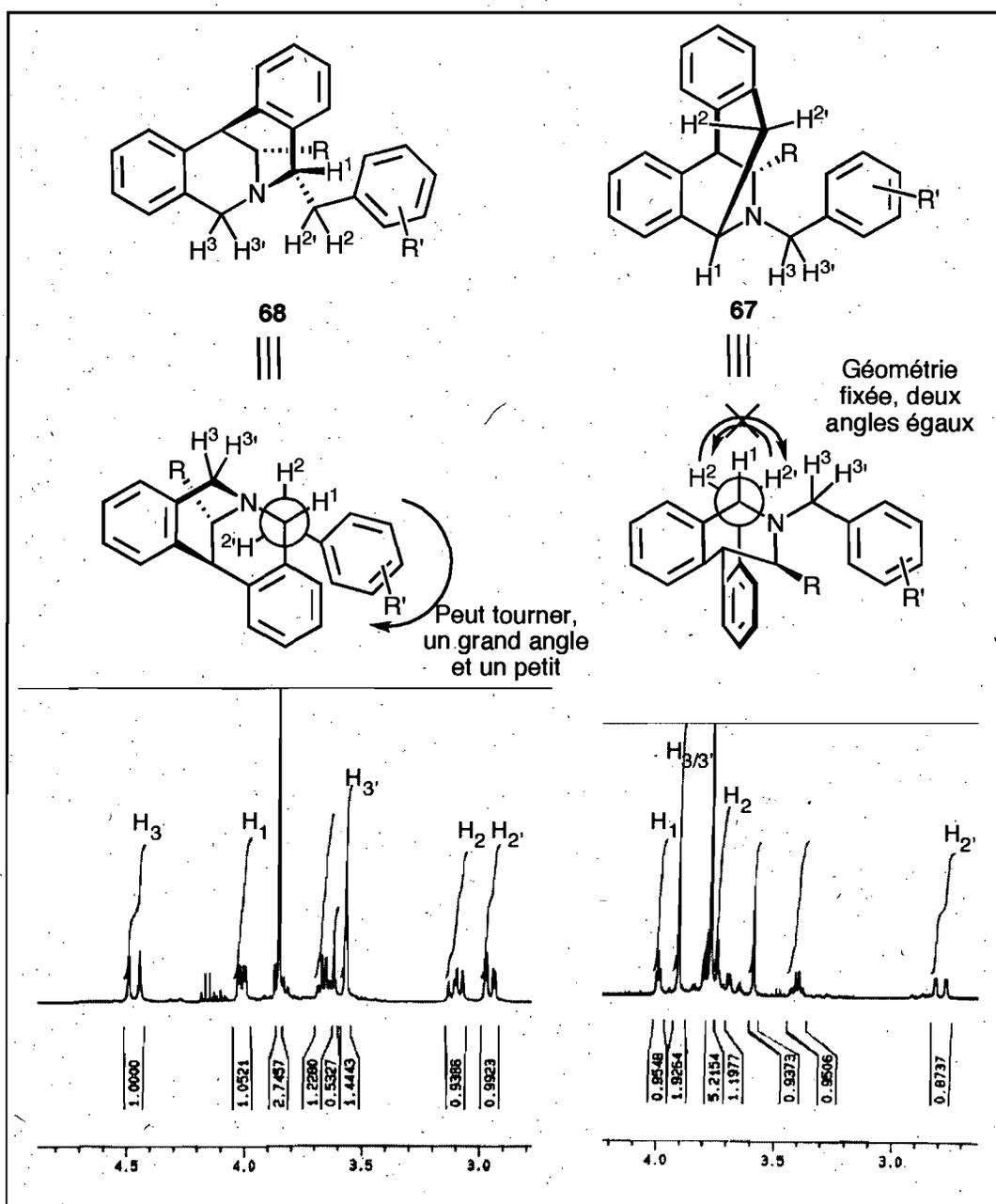
Différents résultats de cristallographie montrant la structure des produits majoritaires obtenus par réarrangement de Stevens [1,2] des azocines<sup>11</sup>

À défaut d'avoir des résultats de diffraction de rayons-X pour distinguer les isopavines et les azocines, une bonne méthode est de comparer attentivement les spectres RMN de proton. Dans le cas de certaines isopavines ou azocines substituées préparées avec de faibles rendements comme celles présentées aux équations 9 et 10 (produits 67 et 68), elles ont des connectivités semblables, mais l'analyse des constantes de couplage confirme la structure d'un produit par rapport à l'autre avec une bonne certitude. À la Figure 13 de la page 51, les angles entre les protons présents sur les deux types de composés sont différents. Les produits 67 et 68 sont formés par un mécanisme de réarrangement de Stevens [1,2] différent et ce à cause de la nature électronique des substrats employés. Le composé 68 est formé suite à un réarrangement de Stevens [1',2'] puisque le substituant *p*-méthoxybenzyle est un meilleur groupe migratoire et meilleur stabilisateur de radicaux que le 3,5-diméthoxybenzyle employé pour la formation du produit 67.



Dans le cas de l'azocine à gauche à la Figure 13, le système  $R_2-CH^1-C(H^2)H^{2'}$ -R est libre de tourner sur lui-même permettant d'obtenir une structure à angles variables dans une conformation hypothétiquement plus stable avec un angle de  $180^\circ$  et un angle de  $60^\circ$ . Cette préférence conformationnelle permet d'observer clairement deux constantes de couplage de valeur distincte non équivoque, une grande constante pour les protons  $H^1$  et  $H^{2'}$  orientés de manière anti-parallèle et une petite pour les protons  $H^1$  et  $H^2$  orientés à  $60^\circ$  l'un par rapport à l'autre. Il en résulte que le signal résultant de la résonance de  $H^1$  est un doublet de doublets avec une grande constante de couplage causée par l'orientation antiparallèle avec  $H^{2'}$  et une petite constante de couplage causée par l'orientation de  $60^\circ$  avec  $H^2$ .

Dans le cas de l'isopavine à la Figure 13 (à droite), le même système  $R_2-CH^1-C(H^2)H^{2'}$ -R se trouve à être contraint par sa participation à un système cyclique par rapport à l'ensemble de la molécule. Il en découle que les angles décrits entre  $H^1$  et  $H^2$  et entre  $H^1$  et  $H^{2'}$  sont semblables, tous deux contraints de rester dans les environs de  $60^\circ$ . Le signal résultant de la résonance de  $H^1$  est alors observé sous la forme d'un triplet symétrique et avec une constante de couplage faible compatible avec une orientation à  $60^\circ$  symétrique des deux protons  $H^2$  par rapport à  $H^1$ .



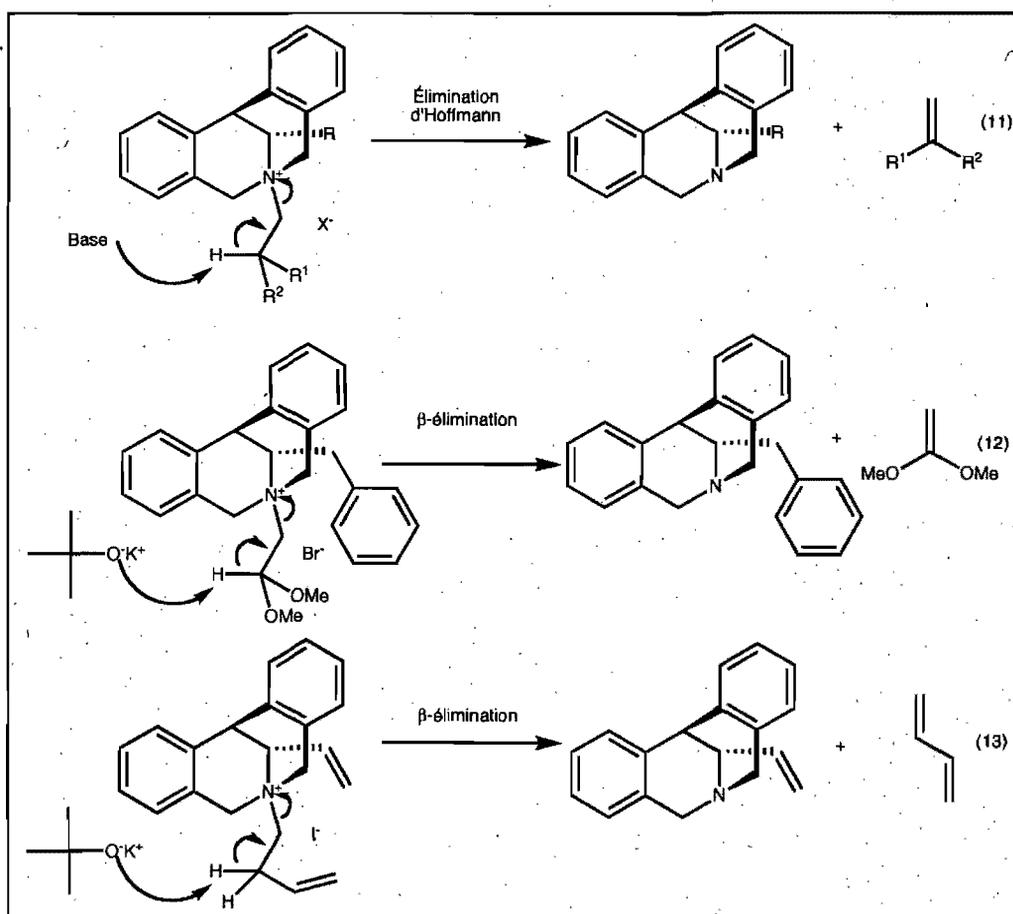
**Figure 13**

Différence entre les spectres de protons des azocines par rapport aux isopavines, différences marquées entre les constantes de couplage

## 2.6 Limites et problèmes dans la préparation des isopavines

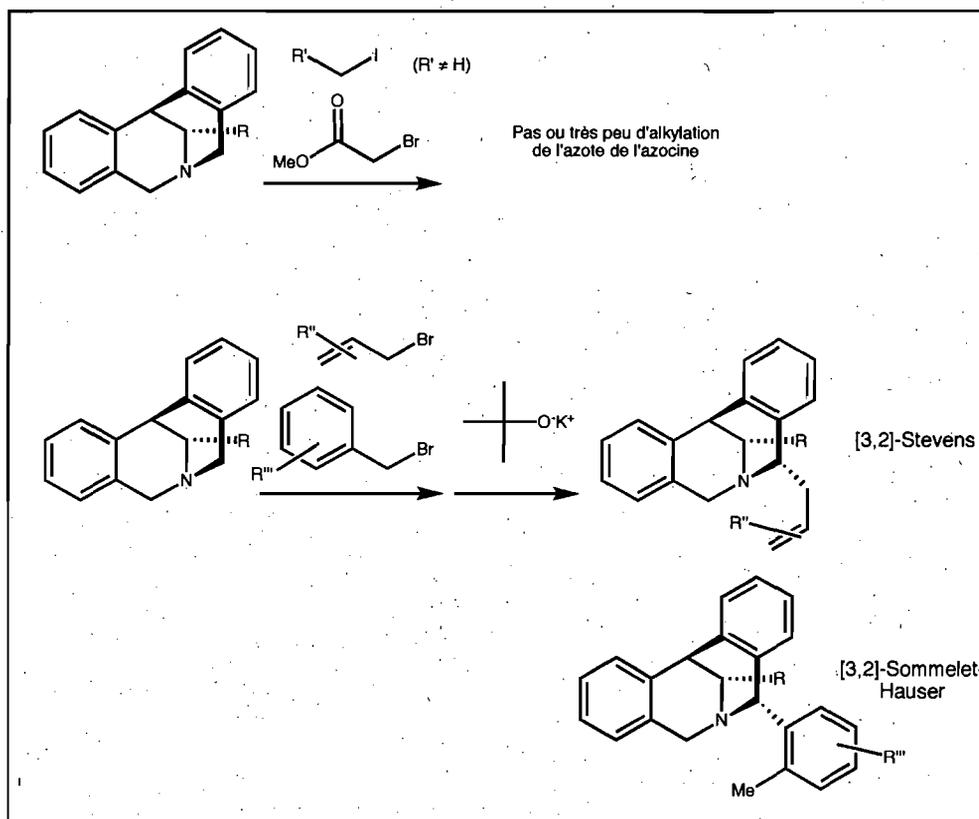
Afin d'obtenir des isopavines avec des substituants sur l'atome d'azote différent d'un méthyle, on peut évidemment utiliser un agent alkylant différent de l'iodure de

méthyle. Mais si on utilise par exemple l'iodure d'éthyle, on n'est non seulement pas capable d'alkyler aisément, mais encore, si toutefois on y arrivait, le traitement en milieu basique pour induire le réarrangement de Stevens [1,2] risque de donner plutôt une élimination de Hoffmann<sup>24</sup> tel que présenté dans les Équations 11 à 13. En fait, tout autre agent alkylant aliphatique différent de l'iodure de méthyle a posé problème, ces réactifs n'étant pas assez électrophiles. Le seul qui y a fait exception est le bromure de méthylcyclopropyle utilisé dans la préparation d'analogues de la morphine.<sup>12</sup>



L'autre option est d'utiliser des agents alkylants plus réactifs, comme les halogénures d'allyle ou de benzyle. Mais l'emploi de ces réactifs donnera place à des réarrangements de Stevens<sup>25</sup> très différents (Schéma 27), en ce sens où on a maintenant des systèmes conjugués qui peuvent effectuer des réactions de

réarrangements [3,2] (Sommelet-Hauser<sup>26</sup> pour les benzyles et Stevens [3,2] pour les allyles). On obtiendra dans ces transformations seulement entre 5 et 10% d'isopavines dans les meilleurs cas en moyenne, sous forme de produits secondaires des réarrangements [3,2], quand ces réactifs alkylants activés sont utilisés. Les réactifs comme le bromoacétate de méthyle sont aussi non efficaces pour alkyler les azocines dans le but de les transformer en isopavines (Schéma 27).



**Schéma 27**

Problème d'alkylation des azocines et mauvaise sélectivité des réarrangements avec des électrophiles conjugués

Certaines fonctions ont aussi montré une incompatibilité avec les conditions nécessaires pour obtenir les isopavines (soit l'alkylation, soit le réarrangement de Stevens). C'est le cas des nitriles (Schéma 28) qui semblent également être alkylés en présence d'iodure de méthyle aussi bien sur l'azote en tête de pont de l'azocine que sur l'azote de la fonction nitrile. Les oléfines sont quant à elles bien tolérées (Schéma 28).

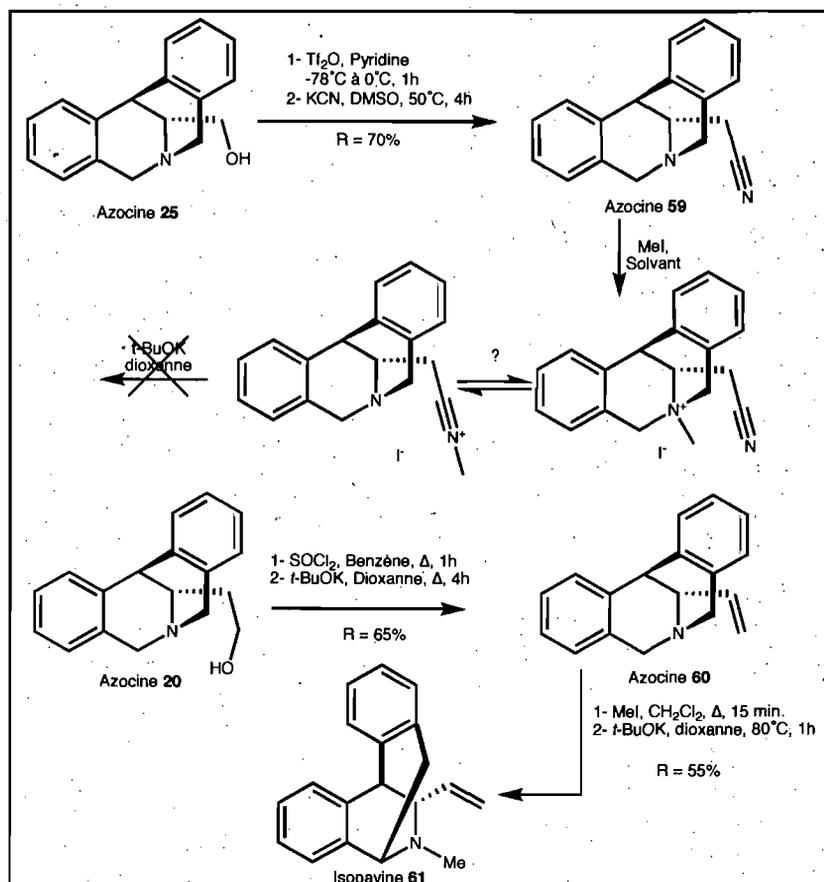


Schéma 28

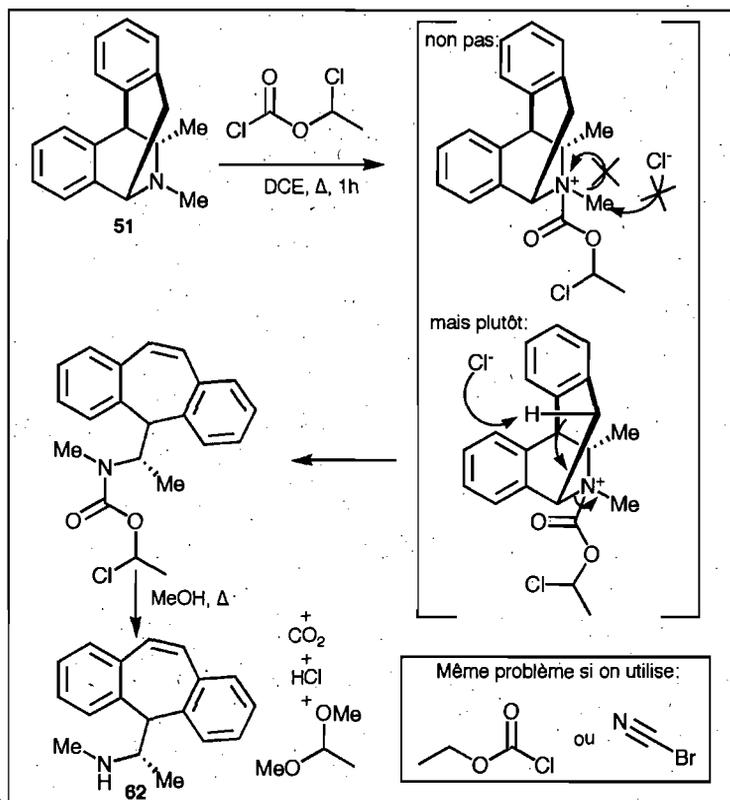
Compatibilité des fonctions avec les réarrangements de Stevens [1,2]

## 2.7 Tentatives de préparation des isopavines ayant une amine secondaire

### 2.7.1 Stratégie basée sur le réarrangement de Stevens [1,2]

L'isopavine sur laquelle l'atome d'azote est libre d'un substituant, en fait, une amine secondaire, pourrait s'avérer un ligand intéressant. En bout de ligne, on a pu obtenir des petites quantités d'isopavines ayant une amine secondaire en utilisant différentes méthodes. Généralement, la meilleure manière de générer des amines secondaires à partir de *N*-méthylamines tertiaires est la réaction de type Von Braun (Schéma 29),<sup>27</sup> qui libère des *N*-méthylamines tertiaires de leur groupement méthyle en activant l'amine tertiaire avec un électrophile comme le bromure de cyanogène ou le chloroformate de 1-chloroéthyle. Ces réactifs agissent sur un atome d'azote d'une

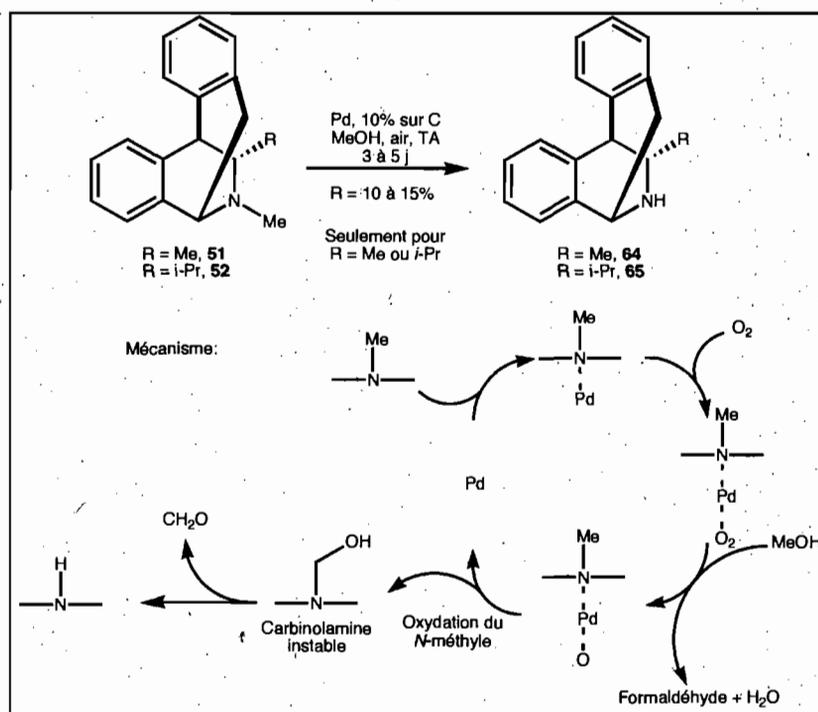
amine tertiaire en la rendant susceptible d'être déplacée par l'anion nucléophile (comme un bromure ou un chlorure) en réagissant par  $S_N2$  sur le carbone du méthyle. Ces réactions tentées sur les *N*-méthylisopavines ont toutes échouées. Ce sont plutôt des produits d'élimination d'Hoffmann<sup>24</sup> qui ont été obtenus.



**Schéma 29**  
Élimination de Hoffmann lors des tentatives de déméthylation de Von Braun<sup>27</sup>

D'autre part, faire de réarrangements de Stevens [1,2] qui auraient mené à des isopavines avec un substituant de l'azote qu'on puisse enlever ensuite a été difficile et très peu général. La seule méthode qui ait donné relativement facilement des produits amines secondaires est le traitement des *N*-méthylisopavines avec du palladium métallique sur charbon dans le méthanol, laissé sous agitation vigoureuse, à l'air libre pendant 3-4 jours.<sup>28</sup> Cette réaction d'oxydation du *N*-méthyle qui est converti en *N*-formyl (espèce qui est ensuite hydrolysée par traitement acide) s'est avérée capable de donner des amines secondaires d'isopavines dans des rendements inférieurs à 15%

et ce, seulement pour les isopavines **51** et **52** pour donner les isopavines avec amines secondaires **64** et **65**. Tous les autres substrats ont échoué. De plus, cette réaction peut être faite seulement sur petite échelle (moins de 100 mg tout au plus d'isopavine) étant donné que l'agitation semble très déterminante pour l'obtention du produit. Aussi, il est mieux de travailler sur de très petites échelles vu que le mélange réactionnel peut s'enflammer très facilement; c'est une des raisons pour laquelle il est mieux de ne pas essayer de trouver des conditions optimales pour de plus grosses échelles, ce qui serait très risqué. Le Schéma 30 représente la synthèse des composés **64** et de **65** en plus de présenter l'hypothèse mécanistique.<sup>28</sup>



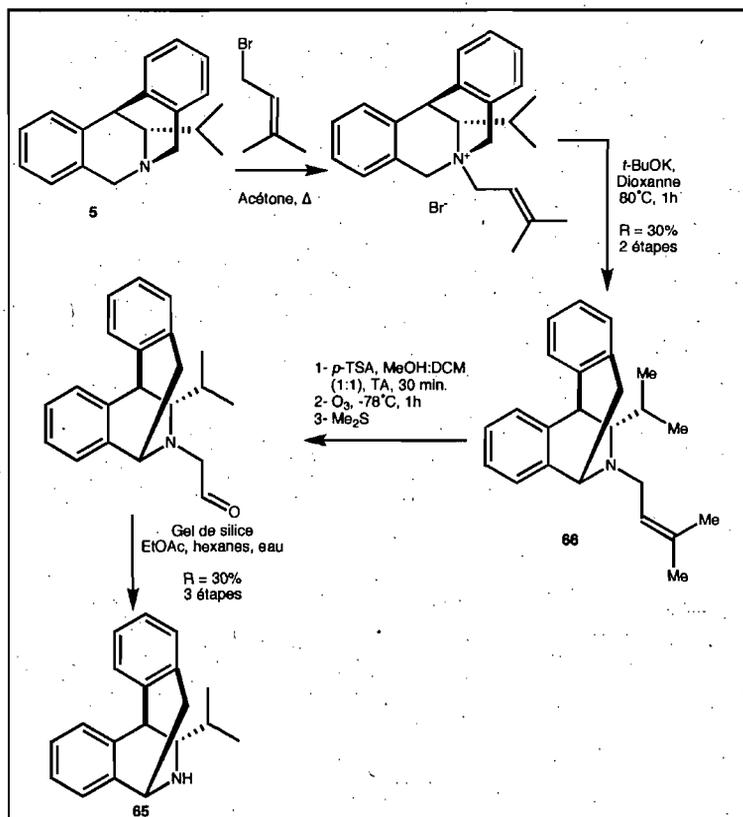
**Schéma 30**

Déméthylation de l'isopavine par oxydation à l'aide de palladium (0) et d'air<sup>28</sup>

Quelques exceptions ont été observées dans les réarrangements d'azocines alkylées par un groupement de type allyle. C'est le cas de l'azocine **5** porteuse d'un isopropyle comme chaîne latérale. Si le groupement alkylant utilisé est un prényle, le réarrangement de Stevens qui prend place est majoritairement de type [1,2], à l'intérieur du squelette, pour donner l'isopavine *N*-prényle. Si on avait utilisé le

bromure d'allyle, c'est plutôt un réarrangement de Stevens [3,2] menant à une azocine substituée qu'on aurait obtenu après traitement basique du sel d'ammonium quaternaire. Cette formation majoritaire de produit de Stevens [1,2] de type isopavine est donc spécifique à une seule azocine (où la chaîne latérale est un isopropyle) et au bromure de prényle (Schéma 31). Le réarrangement de Stevens [1,2] serait favorisé dans ce cas vu l'encombrement stérique additionnel généré par les méthyles présents sur la chaîne latérale et sur le groupement migratoire prényle.

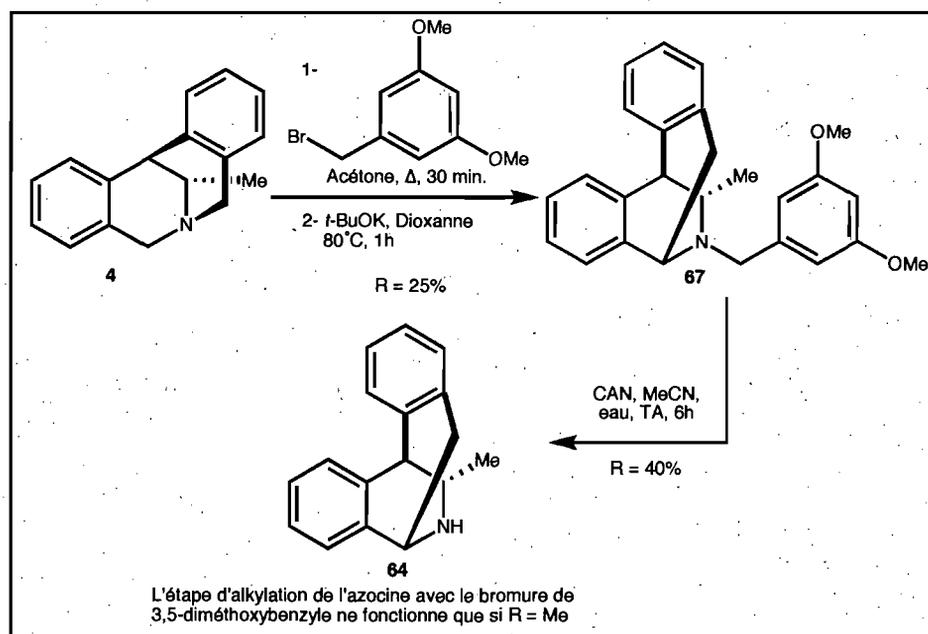
Avec l'isopavine *N*-prényle en main, on a réussi à enlever le prényle en ozonolysant l'oléfine pour donner l' $\gamma$ -aminoaldéhyde qui au contact de la silice a perdu l' $\gamma$ -hydroxyacétaldéhyde, une réaction pas souvent utilisée vu son caractère non général et imprévisible. En définitive, cette méthode non générale a été abandonnée d'autant plus que les rendements observés sont de 10 à 15% sur 5 étapes.



**Schéma 31**

Exception notoire de réarrangement de Stevens [1,2] à la place de [3,2]

Une autre méthode qui a aussi mené à la préparation d'isopavines avec une amine secondaire utilise comme agent alkylant le bromure de 3,5-diméthoxybenzyle (Schéma 32). Celui-ci, après avoir formé le sel d'ammonium quaternaire avec l'azocine **4**, réarrange en Stevens [1,2] pour donner l'isopavine avec le groupement 3,5-diméthoxybenzyle qui reste rattaché à l'azote. Ce groupement a été enlevé par oxydation avec du CAN (ceric ammonium nitrate). Mais en bout de ligne, la seule azocine qui ait pu être alkylée par le bromure de 3,5-diméthoxybenzyle est l'azocine **4**. Le rendement combiné sur ces 3 étapes était aussi très faible, soit de 10 à 15%. Tout autre bromure de benzyle substitué comme le *p*-méthoxybenzyle ou le bromure de vératryle ont donné des réarrangements de Stevens différents de ceux qui mènent aux isopavines ou des réarrangements de Sommelet-Hauser qui eux non plus ne permettent pas d'accéder à des isopavines mais bien à des azocines substituées.



### Schéma 32

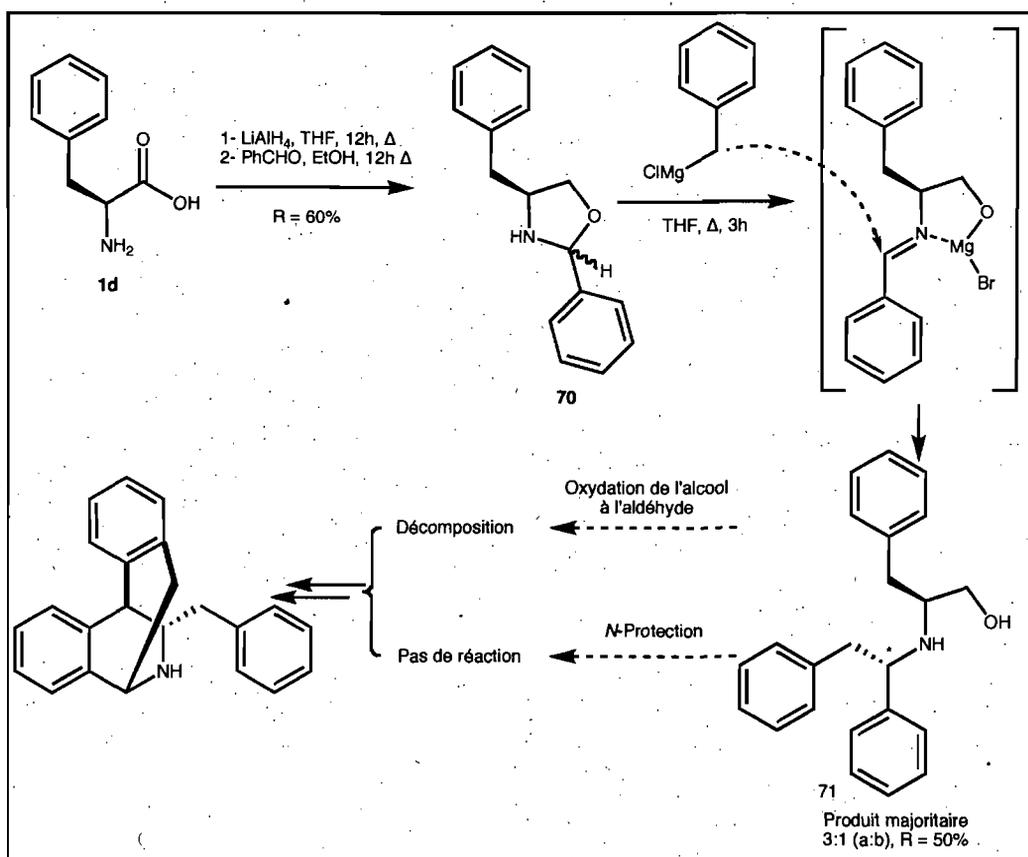
Réarrangement de Stevens [1,2] avec le bromure de 3,5-diméthoxybenzyle et *N*-déprotection oxydative

Finalemment, il est juste important de mentionner qu'il a été impossible de trouver des conditions relativement générales, performantes ou pratiques pour synthétiser des isopavines comportant une amine secondaire. Des agents alkylants tout aussi variés

que MOM-Cl, BOM-Cl, le chlorure d'acétyle, l'anhydride triflique, le chlorure de méthanesulfonyle, l'iodure ou le triflate de triméthylsilyle n'ont tous soit pas alkylé les azocines, soit pas survécu au traitement basique nécessaire à l'induction du réarrangement de Stevens [1,2].

### 2.7.2 Tentatives de préparer les isopavines NH sans avoir recours aux réarrangement de Stevens [1,2]

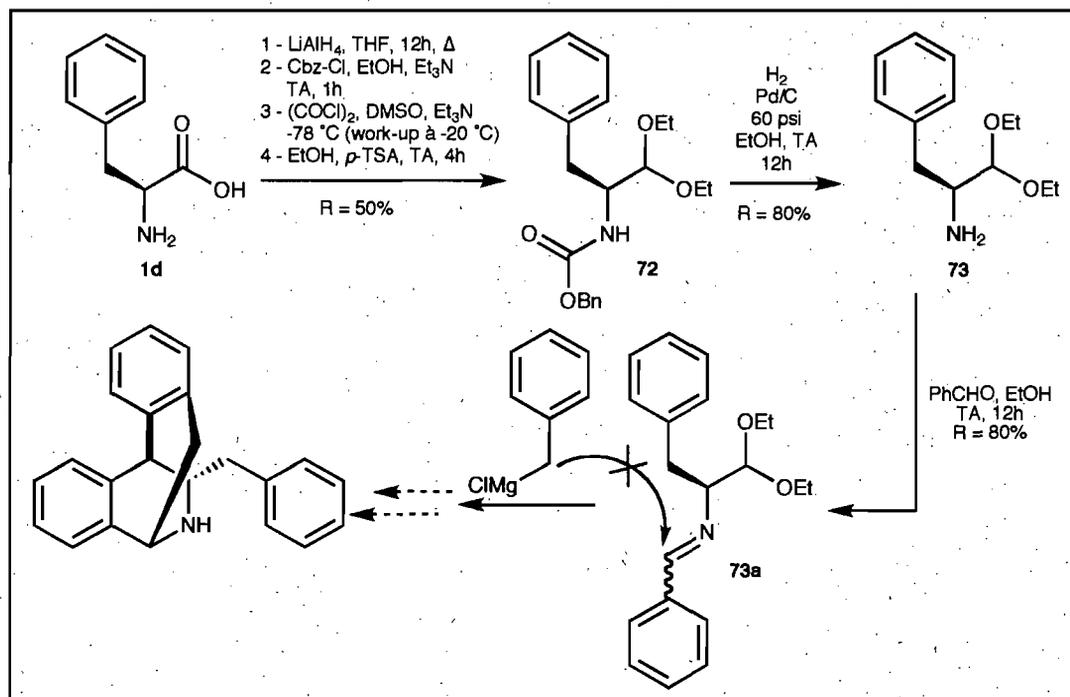
Dans un autre ordre d'idée, on a aussi essayé de synthétiser des isopavines ayant des amines secondaires en n'utilisant pas le réarrangement de Stevens [1,2] à partir d'azocines. Rapidement au Schéma 33<sup>29</sup>, en voici la tentative de synthèse et les problèmes rencontrés:



**Schéma 33**

Tentative de préparation des isopavines avec amine secondaire par addition nucléophile sur des alkoxy-imines<sup>29</sup>

Il a été impossible dans la première tentative d'oxyder correctement l'alcool primaire **71** à l'aldéhyde (Schéma 33), en plus de ne pas être capable de protéger l'amine avec un carbamate en présence de l'alcool primaire. Dans la deuxième tentative, il a été impossible d'ajouter le réactif de Grignard à l'imine **73a** ce qui a mené à l'abandon de ces voies (Schéma 33a).



**Schéma 33a**

Tentative de préparation des isopavines avec amine secondaire par addition nucléophile sur des imines-acétales

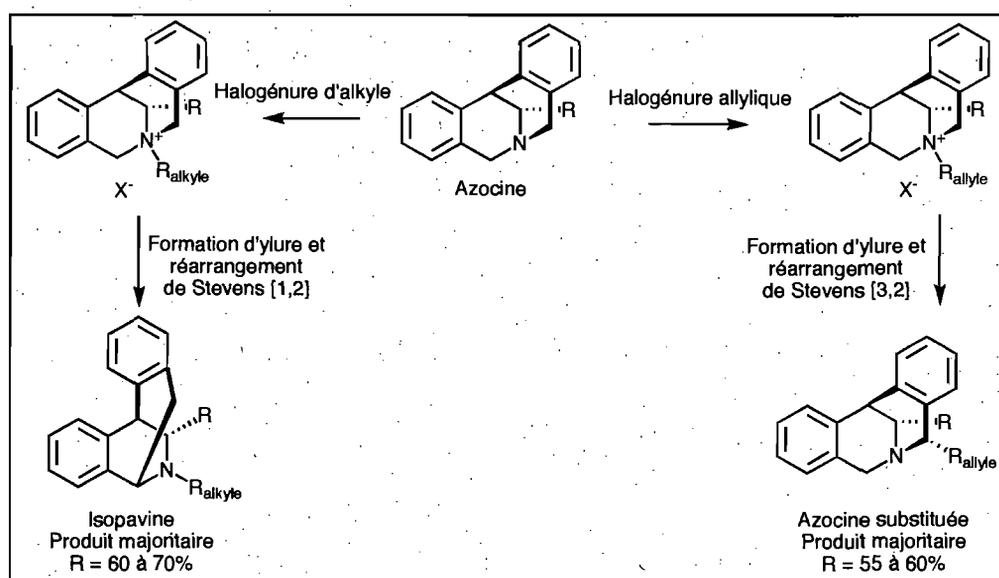
En conclusion pour ce chapitre, des isopavines ont été préparées à partir d'azocines en utilisant le réarrangement de Stevens [1,2]. Cette transformation s'est avérée efficace pour préparer les *N*-méthylisopavines ayant des chaînes latérales non fonctionnalisées. Un certain succès a été rencontré dans la préparation de *N*-méthylisopavines à chaîne latérale fonctionnalisée aussi, mais les rendements de transformations étaient moindres. Les isopavines ont été caractérisées et leur structure démontrée par cristallographie de diffraction de rayons-X ainsi que par résonance magnétique nucléaire. Au chapitre suivant, des réarrangements des ylures d'azote

différents de ceux présentés à ce chapitre seront discutés, en particulier les réarrangements de Stevens [3,2] tel qu'entrevu au Schéma 27.

**3. RÉARRANGEMENTS DE STEVENS [3,2]  
SUR LES AZOCINES**

### 3. Réarrangements de Stevens [3,2] sur les azocines

Dans la préparation des isopavines à partir d'azocines via le réarrangement de Stevens [1,2], des sels d'ammonium quaternaires étaient formés grâce à des agents alkylants non conjugués tels l'iodure de méthyle. Afin de poursuivre l'étude de réarrangements possibles à partir de substrats tels des azocines, des agents alkylants de type allyle ont été employés. L'emploi de ce type d'agents alkylants mène à une réactivité sensiblement différente soit les réarrangements de Stevens [3,2]<sup>20,30 et 31</sup> tel qu'explicité à la Figure 14.

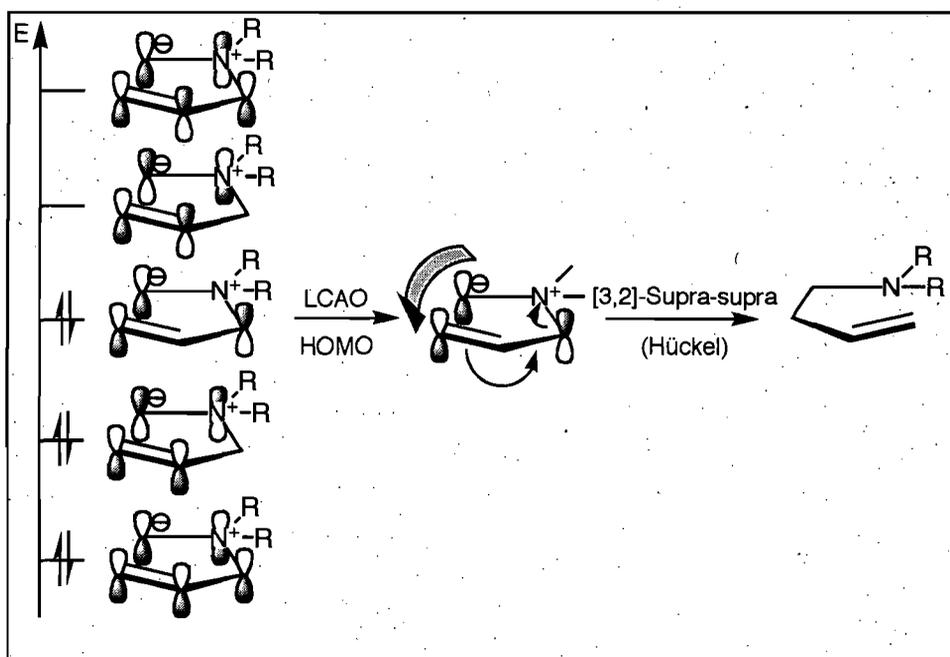


**Figure 14**

Différents mécanismes de réarrangement de Stevens menant à la formation des produits majoritaires selon le type de substrat employé

#### 3.1 Mécanisme de réaction proposé

Le mécanisme de réarrangement sigmatropique proposé de cette réaction en est un de type péricyclique concerté, suprafacial-suprafacial, lequel est permis thermiquement par les règles de Woodward-Hoffmann (Figure 15).<sup>32</sup>



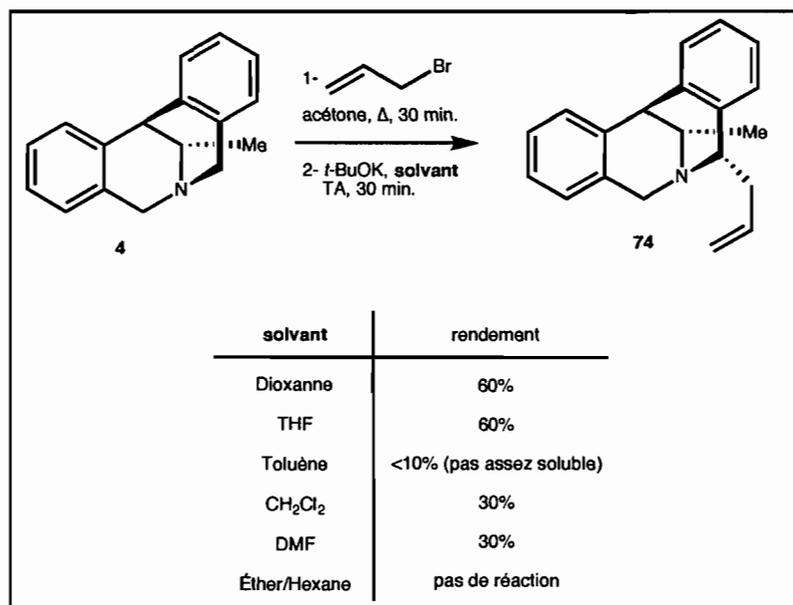
**Figure 15**

Orbitales moléculaires impliquées dans les réarrangements sigmatropiques de Stevens [3,2], péricycliques concertés<sup>32</sup>

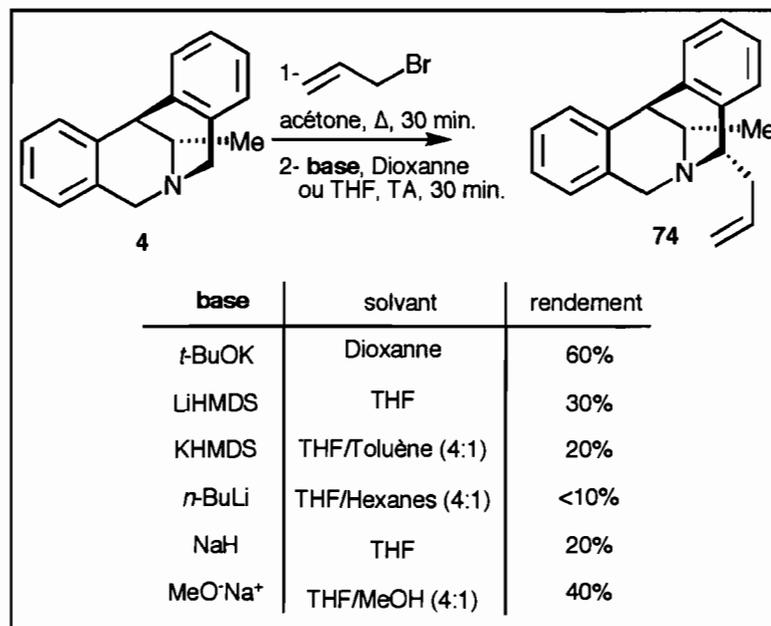
## 3.2 Optimisation des conditions

### 3.2.1 Base et solvant

En présence de sels d'ammonium quaternaires comportant un substituant de type allyle, il est toujours nécessaire d'effectuer une déprotonation afin de générer un ylure d'azote si on veut provoquer un réarrangement. La base employée pour générer des ylures d'azote à partir de substrats de type azocine est la même que celle utilisée dans la préparation des isopavines, à savoir le *tert*-butoxyde de potassium. Quant au solvant utilisé pour effectuer ces réactions, le 1,4-dioxanne et le THF sont les meilleurs en ce qui a trait aux rendements des réactions. Incidemment, le THF est le solvant choisi vu sa meilleure disponibilité et sa plus grande facilité à être manipulé par rapport au 1,4-dioxanne. Les Tableaux 2 et 3 ci-dessous montre que les rendements de réaction ne sont pas aussi bons si une base différente du *tert*-butoxyde de potassium ou un solvant de nature différente du THF ou du 1,4-dioxanne sont employés.

**Tableau 2**

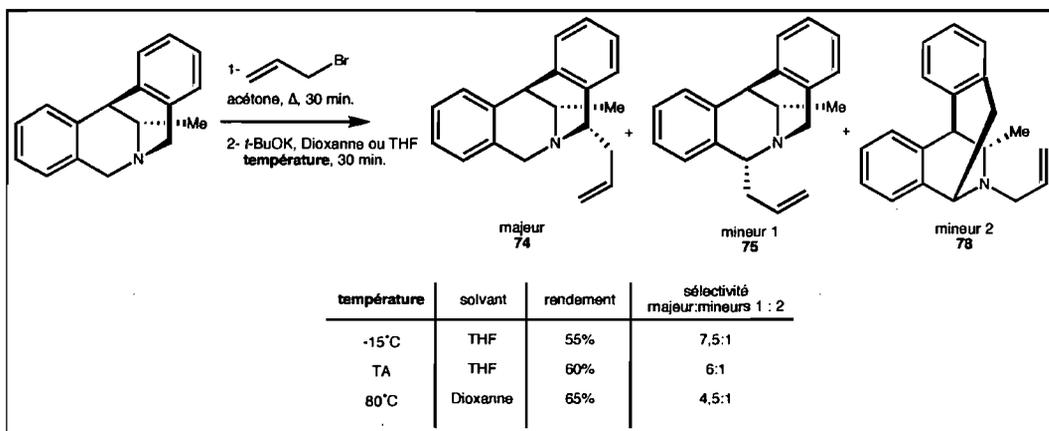
Optimisation des conditions, effets du solvant sur le rendement des transformations

**Tableau 3**

Optimisation des conditions, effets des différentes bases employées sur le rendement des transformations

### 3.2.2 Température

D'autre part, la température à laquelle peut s'effectuer la réaction de réarrangement de Stevens [3,2] par rapport à celle à laquelle peut s'effectuer la réaction de réarrangement de Stevens [1,2] est plus basse. De plus, les sélectivités diastéréoisomériques sont meilleures quand les réactions sont effectuées à basse température tel que présenté au Tableau 4.

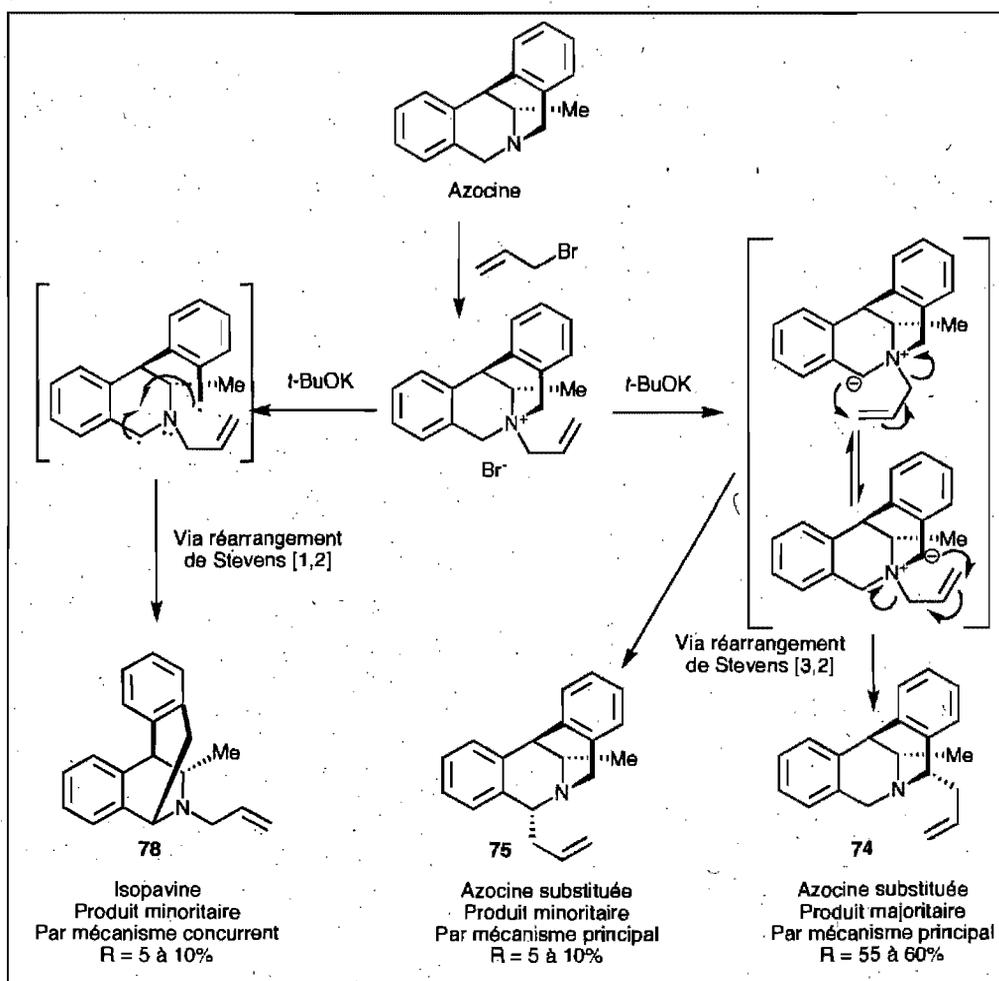


**Tableau 4**

Optimisation des conditions, effets de la température sur le rendement et la stéréosélectivité

### 3.3 Résultats

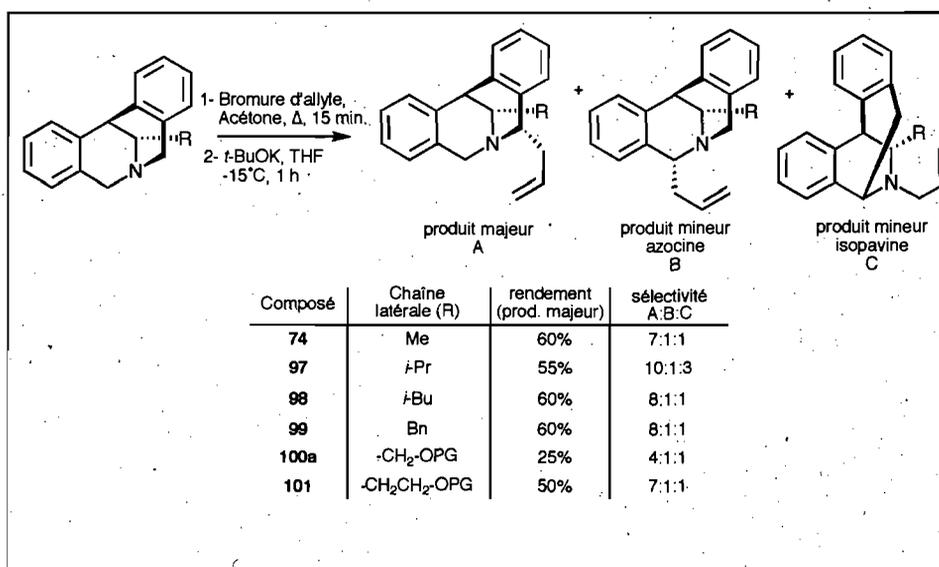
Dans les conditions optimales de réaction, les rendements sont de l'ordre de 60% dans le cas d'un réarrangement de Stevens [3,2] effectué du sel d'ammonium quaternaire composé de l'azocine **4** et de bromure d'allyle. La diastéréosélectivité est de l'ordre de 7.5:1 en faveur du produit majoritaire **74** à droite au Schéma 34. Le produit minoritaire **75** au centre est un diastéréoisomère du produit majoritaire. Un autre produit minoritaire observé est la *N*-allyl-isopavine **78** émanant d'une réaction concurrente de réarrangement de Stevens [1,2] (Schéma 34). Les deux autres produits diastéréomériques (**76** et **77**) au niveau des configurations des carbones portant les chaînes allyle ne sont pas inscrits à ce schéma afin d'en alléger la présentation. Ceux-ci ne sont pas détectés dans le produit brut des réactions.



### Schéma 34

Origine mécanistique des produits détectés lors de réarrangements de Stevens sur des sels d'ammonium quaternaires d'azocines et d'halogénures d'allyle

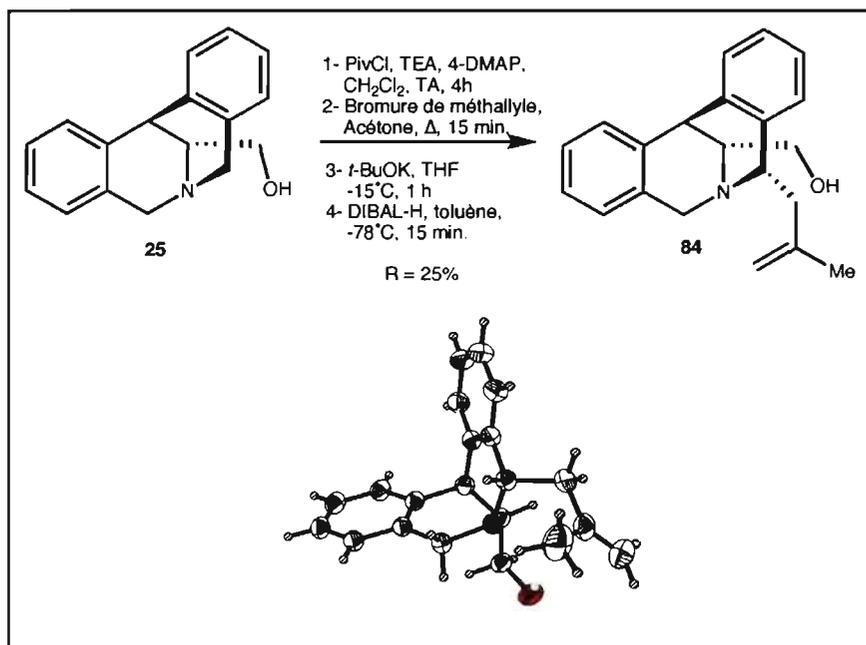
Avec des substrats préparés de manière similaire, c'est-à-dire en préparant un sel d'ammonium quaternaire à partir des azocines à chaîne latérale non fonctionnalisée **5**, **6**, et **7**, et de bromure d'allyle, on obtient des réactions semblables avec une sélectivité diastéréoisomérique légèrement supérieure de l'ordre de 8 à 10:1. Si des azocines fonctionnalisées sont utilisées pour préparer des sels d'ammonium quaternaire avec le bromure d'allyle, les diastéréosélectivités sont moindres, c'est-à-dire de l'ordre de 4 à 7:1 dans le cas des azocines à chaînes latérales fonctionnalisées comme **20a** et **25a** (Tableau 5).

**Tableau 5**

Réarrangements de Stevens [3,2] sur différents sels d'ammonium quaternaires dérivés des azocines **4**, **5**, **6**, **7**, **20** et **25**

### 3.3.1 Identification des produits majoritaire et minoritaires

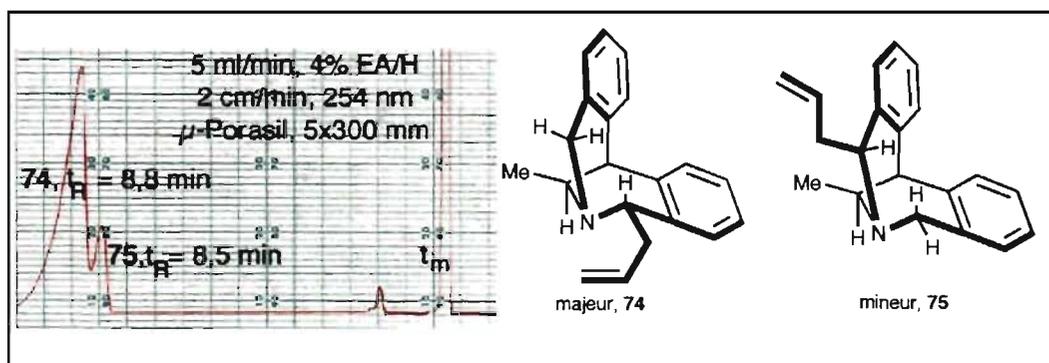
Afin de connaître la structure des produits obtenus, différents moyens ont été utilisés. D'abord, des azocines réarrangées par la réaction de Stevens [3,2] et semblables au produit **74** ont été préparées en utilisant des substrats de type azocine fonctionnalisée comme le produit **25a** et des agents alkylants allyliques comme le bromure de méthallyle. Une fois déprotégé, le produit purifié **100** est un solide cristallin qui a été analysé par diffraction de rayons-X (Schéma **35**). La stéréochimie observée dans ce produit majoritaire est supposée être la même pour les produits majoritaires de réarrangements de Stevens [3,2] à partir de sels d'ammonium quaternaires formés d'azocines et d'agents alkylants allyliques étant donnée la similitude entre les processus de réarrangement des sels d'ammonium comprenant un méthallyle et des sels d'ammonium comprenant un allyle.



### Schéma 35

Préparation d'un analogue fonctionnalisé cristallin des azocines réarrangées par Stevens [3,2] pour fins de caractérisation des produits majoritaires

D'autre part, le produit brut de réarrangement de Stevens du sel d'ammonium composé de l'azocine 4 et du bromure d'allyle a été séparé avec précaution par HPLC (Figure 16).

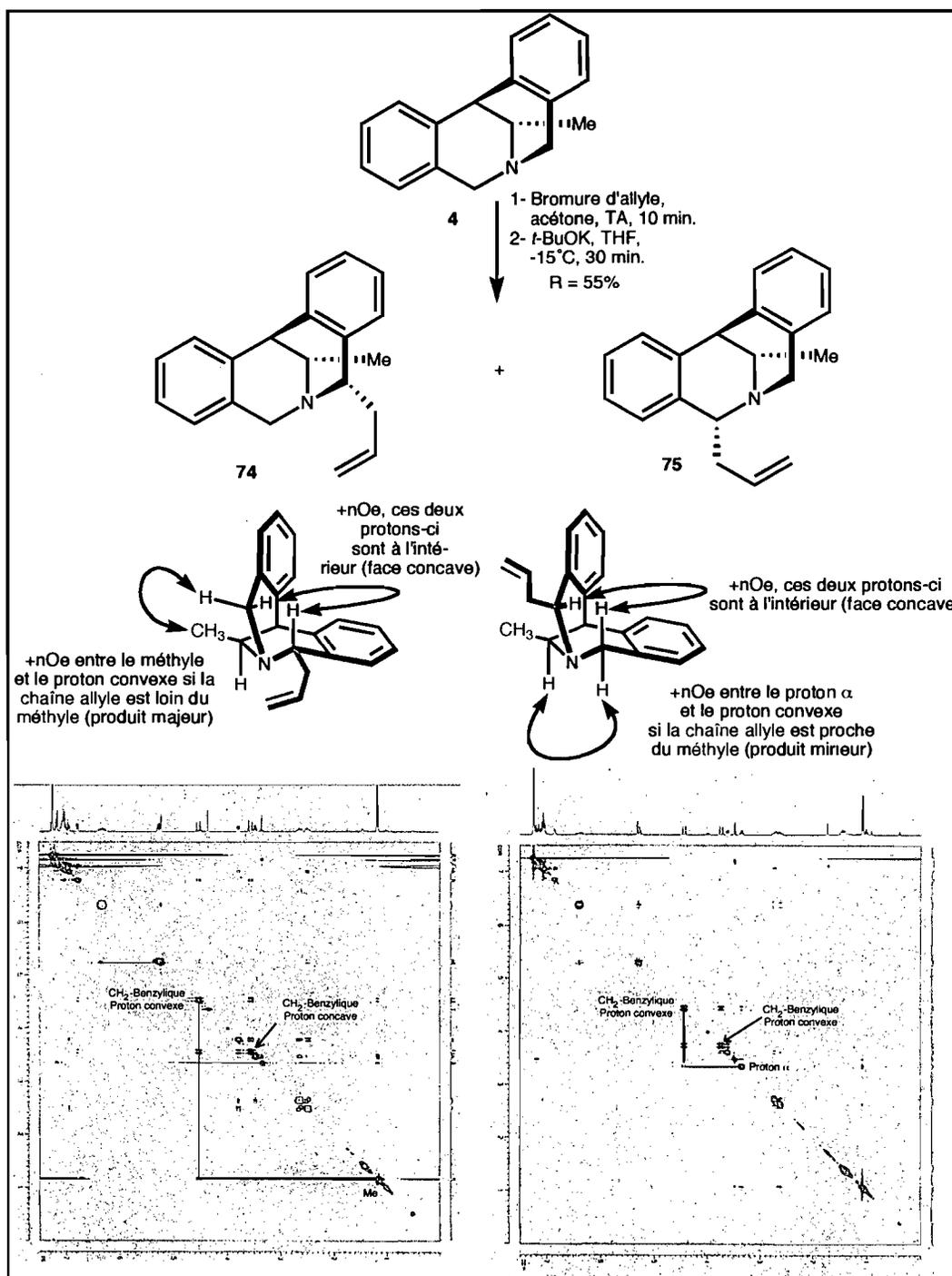


### Figure 16

Séparation des diastéréoisomères 74 et 75 par HPLC

L'étude comparative de résonance magnétique nucléaire en deux dimensions par observation de l'effet nucléaire d'Overhauser (<sup>1</sup>H<sup>1</sup>H-RMN-2D nOe) tel que présenté à

la Figure 16 permet de distinguer et de qualifier le diastéréoisomère majoritaire et le diastéréoisomère minoritaire des azocines substituées 74 et 75, tous deux produits dans la même réaction par réarrangement de Stevens [3,2] (Schéma 34). Le troisième produit de cette même réaction est identifié comme étant une *N*-allyle-isopavine (produit par réaction secondaire de réarrangement de Stevens [1,2]) étant donnée les caractéristiques spectrales similaires et particulières aux isopavines décrites plus tôt dans le texte au deuxième chapitre et présentées à la Figure 12.



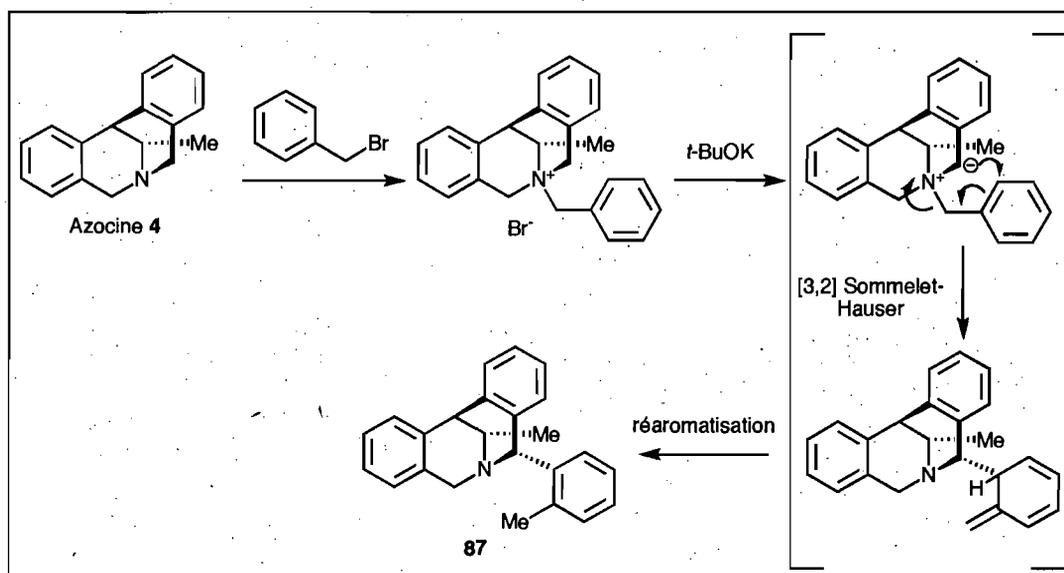
**Figure 17**

Détermination par spectroscopie RMN 2D (NOESY) de la stéréochimie relative des substituants dans les produits des réarrangement de Stevens [3,2]

### 3.4 Autres réarrangements des ylures d'azote

#### 3.4.1 Substrats composés d'azocines et d'halogénures benzyles

Si du bromure de benzyle est employé à la place du bromure d'allyle lors de l'alkylation des azocines pour former des sels d'ammonium quaternaires, on obtient facilement ces sels grâce à la bonne réactivité du bromure de benzyle. Ces espèces, lorsque traitées avec une base, de la même manière qu'ont été traités les substrats décrits au Tableau 5 ou au Schéma 34 ou 35 par exemple, conduisent à une réaction similaire au réarrangement intramoléculaire péricyclique concerté de Stevens [3,2].<sup>25</sup> C'est la réaction de Sommelet-Hauser,<sup>26</sup> laquelle est aussi un processus suprafacial-suprafacial péricyclique concerté jusqu'à la formation d'un intermédiaire réactionnel déaromatisé qui évolue subséquemment vers une azocine substituée par un groupement *o*-tolyle (Schéma 36) de manière très semblable au réarrangement de Claisen [3,3] de l'allyl phényl éther à l'*o*-allylphénol qui implique lui aussi une séquence de déaromatisation-réaromatisation afin d'accommoder le réarrangement sigmatropique.



**Schéma 36**

Formation du produit **87** par réarrangement de Sommelet-Hauser [3,2]<sup>26</sup>

De ce chapitre sur les réarrangements de Stevens [3,2] à partir de sels d'ammonium quaternaires dérivant d'azocines et de bromure d'allyle, on peut voir que plusieurs autres agents alkylants auraient pu être utilisés afin de préparer des assortiments de molécules potentiellement utiles ne serait ce qu'à des fins de diversité moléculaire. Dans cette lignée, l'emploi de ces types de molécules et la différente chimie effectuée dessus ont débouché sur deux publications subséquentes.<sup>33, 34</sup> On propose trois choses dans ces articles: premièrement, la préparation d'isopavines de type amines secondaires, deuxièmement, une suggestion mécanistique expliquant la diastéréosélectivité observée des produits de réarrangements de Stevens [3,2] basée sur des expériences impliquant des substrats deutérés et troisièmement, la présentation d'une gamme plus vaste de produits de type azocine et isopavine préparés par réarrangements de Stevens [1,2] et [3,2] et par réarrangement de Sommelet-Hauser [3,2].

**4. CONCLUSION**

#### 4. Conclusion

Pour conclure sur la chimie des azocines, des isopavines et des réarrangements de Stevens, mentionnons que cinq articles ont pu être publiés, dont deux traitent surtout de leurs synthèses et de leurs préparations,<sup>10,33</sup> deux autres concernent plus l'activité biologique de dérivés synthétisés<sup>11,12</sup> et un dernier concerne plus les mécanismes des réactions et l'origine de la diastéréosélectivité observée lors de réarrangements de Sommelet-Hauser et de Stevens [3,2] ou [1,2].<sup>34</sup> Les objectifs principaux avec ces molécules étaient de les utiliser comme catalyseur potentiel en synthèse asymétrique et d'en étudier l'activité biologique. De ces objectifs, seul celui concernant l'étude de l'activité biologique a pu être réalisé.

Plus précisément, dans ce mémoire, la préparation des azocines par réaction de Friedel-Crafts intramoléculaire sur des  $\alpha$ -*N,N*-dibenzylaminoaldéhydes a été présentée au Chapitre 1. Au Chapitre 2, la synthèse des isopavines par réarrangement de Stevens [1,2] à partir des azocines présentées au premier chapitre a été discutée. Finalement, des réarrangements de Stevens [3,2] sur ces mêmes azocines ont été présentés brièvement au Chapitre 3. Plus de détails à ce sujet ont été publiés par le Professeur Hanessian ultérieurement.<sup>34</sup>

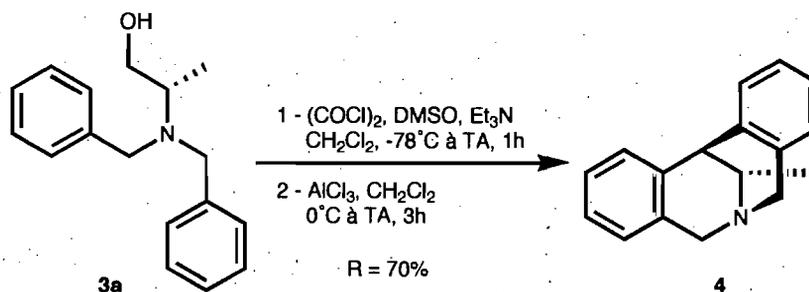
## **5. PARTIE EXPÉRIMENTALE**

## 5 Partie expérimentale

### 5.1 Généralités

Les purifications chromatographiques ont été effectuées à l'aide de gel de silice soit sous forme de colonne ou sous forme de Prep TLC. Les solvants d'élution ont été utilisés tels quels. Le méthanol, l'éthanol ont été distillés sur du magnésium. Le benzène a été distillé sur un mélange de sodium et de benzophénone. Le THF, le chlorure de méthylène et le toluène utilisé pour les réactions a été séché à l'aide d'un appareil servant à préparer des solvants secs. La DMF, l'éther et le dioxane secs ont été achetés d'un détaillant de produits chimiques (Aldrich). Les pouvoirs rotatoires ont été enregistrés avec un polarimètre Perkin-Elmer, les infrarouges avec un spectromètre Perkin-Elmer. Les spectres de masse ont été enregistrés par le service de spectrométrie de masse de l'Université de Montréal. Les spectres RMN ont été enregistrés avec des appareils Bruker 300 ou 400. Les plaques ccm utilisées sont des plaques analytiques de type Merck 0,25 mm. Toutes les réactions ont été effectuées sous atmosphère d'argon ou d'azote sauf les transformations effectuées en milieu aqueux. L'appareil HPLC utilisé pour les purifications est de marque Waters Semi-Prep. Tous les autres réactifs ont été utilisés tels quels du manufacturier ou du détaillant de produits chimiques ou ont été préparés selon des procédures standard.

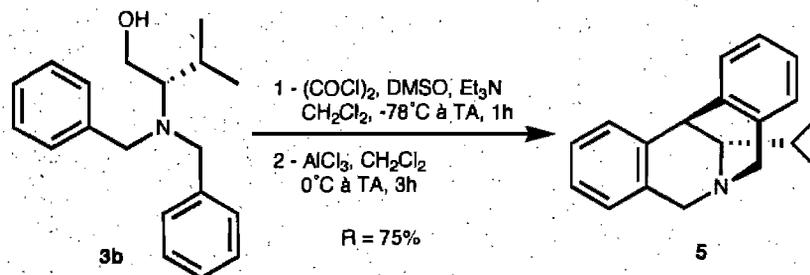
### 5.4 Préparation de l'azocine **4**, (13*S*)-13-Méthyl-7,12-dihydro-5*H*-6,12-méthanodibenzo[*c*,*f*]azocine



Procédure typique pour une millimole: 15 mL de chlorure de méthylène sont refroidis à  $-78^{\circ}\text{C}$ : On y ajoute successivement du chlorure d'oxalyle ( $440\ \mu\text{L}$ , 5 équivalents), du DMSO ( $700\ \mu\text{L}$ , 10 équivalents) suffisamment lentement pour ne pas créer de surpression. On laisse réagir 10 minutes à  $-78^{\circ}\text{C}$  puis on ajoute l'alcool **3a** (255 mg, 1 équivalent) dissout dans 5 mL de chlorure de méthylène. La solution incolore est laissée une heure à  $-78^{\circ}\text{C}$  avant d'y ajouter de la triéthylamine (2 mL, 15 équivalents). À ce moment, on laisse remonter la température vers  $0^{\circ}\text{C}$  en retirant le ballon de son bain de glace sèche/acétone. Durant ce processus, le mélange passe d'incolore et transparent à blanc opaque. On y ajoute 5 à 10 mL d'eau quand on observe par chromatographie sur couche mince que la réaction est complète. On extrait le mélange hétérogène trois fois avec 40 mL de chlorure de méthylène. Les extraits organiques sont combinés puis successivement lavés avec 30 mL d'une solution d'acide chlorhydrique de concentration 1% P/V, 30 mL d'eau, 30 mL d'une solution saturée de bicarbonate de soude puis 30 mL d'une solution saturée de saumure. L'extrait organique est ensuite séché à l'aide de sulfate de sodium puis filtré et concentré sous pression réduite. On prépare ensuite une suspension de chlorure d'aluminium (400 mg, 3 équivalents) dans 15 mL de chlorure de méthylène. On la refroidit à  $0^{\circ}\text{C}$  et on y ajoute le produit concentré précédemment obtenu redissout dans 5 mL de chlorure de méthylène. Le mélange devient alors orange ou rouge. On le laisse remonter vers la température ambiante durant une période de 3 heures. À ce moment, on prépare dans un erlenmeyer un mélange composé d'environ 100 mL d'une solution saturée de bicarbonate de soude et d'un volume semblable de glace. On ajoute le mélange réactionnel contenant le chlorure d'aluminium sur le mélange contenant le bicarbonate de soude, puis on y ajoute des sels de Rochelle (tartrate de sodium et de potassium), environ 5 g. On laisse agiter le mélange dans l'erlenmeyer pour une certaine période de temps pour que le mélange hétérogène devienne translucide, c'est-à-dire entre 6 et 12 heures. On extrait alors le mélange 3 fois avec 100 mL de chlorure de méthylène. On combine les extraits organiques et on les sèche à l'aide de sulfate de sodium. On concentre la solution organique sous vide et on récupère 350 mg d'une huile rouge foncée qu'on purifie par chromatographie sur

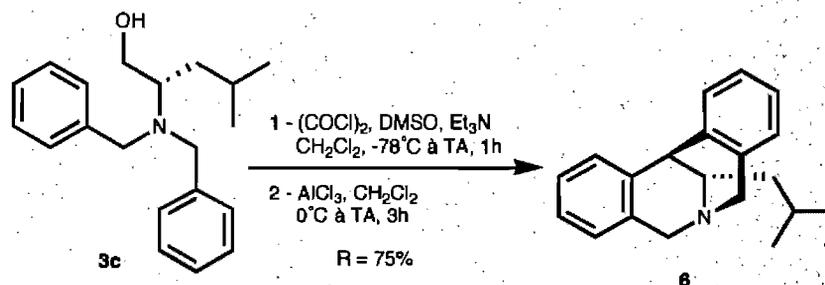
silice (éluant: 50% EtOAc/Hex puis 100% EtOAc). On récupère le produit sous forme d'un solide blanc (165 mg) dans un rendement de 70%.  $R_f = 0,2$  (100% EtOAc),  $P_f = 98-103^\circ\text{C}$ ,  $[\alpha]_D = +36,8^\circ$  ( $c = 1$ ,  $\text{CHCl}_3$ ), RMN  $^1\text{H}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ), 7,30-7,20 (m, 2H); 7,10-7,03 (m, 4H); 6,98-6,93 (m, 2H); 4,64 (d,  $J = 17,7$  Hz, 1H); 4,54 (d,  $J = 18,4$  Hz, 1H); 4,02 (d,  $J = 17,7$  Hz, 1H); 3,85 (d,  $J = 18,4$  Hz, 1H); 3,60 (s, 1H); 3,53 (q,  $J = 6,9$  Hz, 1H); 1,22 (d,  $J = 6,9$  Hz, 3H). RMN  $^{13}\text{C}$  (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) 141,6; 138,2; 133,7; 133,4; 128,3; 127,5; 127,5; 126,2; 126,1; 126,0; 125,9; 125,8; 59,7; 52,4; 52,1; 41,6; 17,5. Formule moléculaire:  $\text{C}_{17}\text{H}_{17}\text{N}$ ; Masse exacte pour  $(M + 1)\text{C}_{17}\text{H}_{18}\text{N}$ : 236,1429, Calculée: 236,1439.

### 5.5 Préparation de l'azocine **5**, (13*S*)-13-Isopropyl-7,12-dihydro-5*H*-6,12-méthanodibenzo[*c,f*]azocine



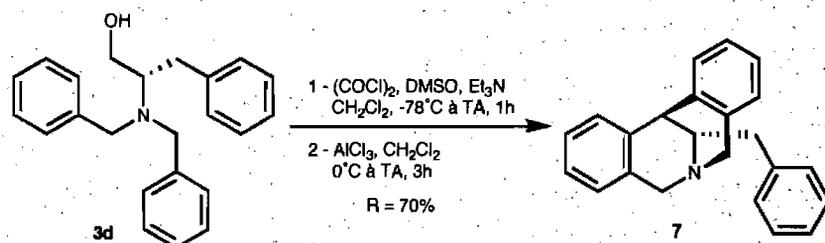
Même procédure que pour **4.4** sauf qu'on utilise l'alcool **3b** (283 mg, 1 équivalent) au lieu de **3a** et on récupère comme produit brut 375 mg d'une huile rouge foncée qu'on purifie par chromatographie sur silice (éluant: 10% EtOAc/Hex). On récupère le produit sous forme d'un solide blanc dans un rendement de 75% (200 mg).  $R_f = 0,3$  (20% EtOAc/Hex),  $P_f = 76-80^\circ\text{C}$ ,  $[\alpha]_D = +47,3^\circ$  ( $c = 1$ ,  $\text{CHCl}_3$ ), RMN  $^1\text{H}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ), 7,28-7,00 (m, 8 H); 4,60 (d,  $J = 17,6$  Hz, 1 H); 4,46 (d,  $J = 18,5$  Hz, 1 H); 4,06 (d,  $J = 17,6$  Hz, 1H); 3,86 (s, 1 H); 3,84 (d,  $J = 18,5$  Hz, 1H); 2,82 (dd,  $J = 10,6$  Hz, 1 H); 1,56 (m, 1 H); 1,14 (d,  $J = 6,7$  Hz, 3H); 0,96 (d,  $J = 6,7$  Hz, 3H), RMN  $^{13}\text{C}$  (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) 141,5; 138,5; 134,6; 134,4; 127,9; 127,8; 126,1; 126,0; 125,9; 125,9; 125,8; 125,5; 63,8; 60,5; 52,6; 38,5; 27,5; 20,2; 19,8. Formule moléculaire:  $\text{C}_{19}\text{H}_{21}\text{N}$ ; Masse exacte pour  $(M + 1)\text{C}_{19}\text{H}_{22}\text{N}$ : 264,1757, calculée: 264,1752.

### 5.6 Préparation de l'azocine **6**, (13*S*)-13-Isobutyl-7,12-dihydro-5*H*-6,12-méthanodibenzo[*c,f*]azocine



Même procédure que pour **5.4** sauf qu'on utilise l'alcool **3c** (297 mg, 1 équivalent) au lieu de **3a** et on récupère comme produit brut 360 mg d'une huile rouge foncée qu'on purifie par chromatographie sur silice (éluant: 30% EtOAc/Hex). On récupère le produit sous forme d'une huile jaune, (205 mg) pour un rendement de 75%.  $R_f = 0,3$  (40% EtOAc/Hex);  $[\alpha]_D = +31,6^\circ$  ( $c = 1$ , CHCl<sub>3</sub>). RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) 7,24-7,02 (m, 8H); 4,66 (d,  $J = 17,7$  Hz, 1H); 4,49 (d,  $J = 18,4$  Hz, 1H); 4,05 (d,  $J = 17,7$  Hz, 1H); 3,86 (d,  $J = 18,4$  Hz, 1H); 3,63 (s, 1H); 3,44 (dd,  $J = 6,7$  et 8,2 Hz, 1H); 1,93-1,83 (m, 1H); 1,54-1,43 (m, 1H); 1,30-1,24 (m, 1H); 0,97 (d,  $J = 6,6$  Hz, 3H); 0,95 (d,  $J = 6,5$  Hz, 3H). RMN <sup>13</sup>C (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>) 141,8; 138,6; 134,2; 134,0; 128,1; 127,6; 126,2; 126,1; 126,0; 125,9; 126,8; 125,6; 60,0; 54,7; 52,6; 40,7; 40,2; 24,9; 23,0; 22,6. Formule moléculaire: C<sub>20</sub>H<sub>23</sub>N; Masse exacte pour (M + 1) C<sub>20</sub>H<sub>24</sub>N: 278,1917, calculée: 278,1909.

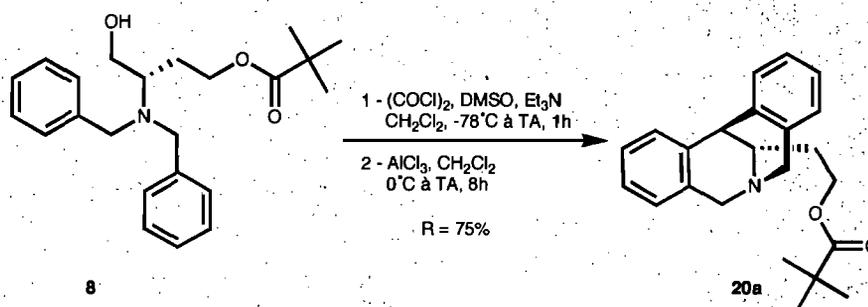
### 5.7 Préparation de l'azocine **7**, (13*S*)-13-Benzyl-7,12-dihydro-5*H*-6,12-méthanodibenzo[*c,f*]azocine



Même procédure que pour **5.4** sauf qu'on utilise l'alcool **3d** (331 mg, 1 équivalent) au lieu de **3a** et on récupère comme produit brut, 360 mg d'une huile rouge foncée

qu'on purifie par chromatographie sur silice (éluant: 30% EtOAc/Hex). On récupère le produit sous forme d'une huile jaune, (215 mg) pour une rendement de 70%.  $R_f = 0,3$  (30% EtOAc/Hex),  $[\alpha]_D = +43,8^\circ$  ( $c = 1$ ,  $\text{CHCl}_3$ ). RMN  $^1\text{H}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) 7,39-6,94 (m, 13H); 4,67 (d,  $J = 17,6$  Hz, 1H); 4,63 (d,  $J = 18,4$  Hz, 1H); 4,05 (d,  $J = 17,6$  Hz, 1H); 3,94 (d,  $J = 18,4$  Hz, 1H); 3,63 (m, 1H); 3,58 (s, 1H); 2,98 (dd,  $J = 5,6$  et 13,4 Hz, 1H); 2,68 (dd,  $J = 9,7$  et 13,4 Hz, 1H), RMN  $^{13}\text{C}$  (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) 141,1; 139,1; 138,1; 133,7; 133,6; 129,1; 129,0; 128,3 (2C); 128,2; 127,8; 126,5; 126,2; 126,1 (2C); 126,0; 125,9; 125,7; 60,1; 58,5; 52,9; 38,7; 37,8. Formule moléculaire:  $\text{C}_{23}\text{H}_{21}\text{N}$ ; Masse exacte pour  $(M + 1)$   $\text{C}_{23}\text{H}_{22}\text{N}$ : 312,1675, calculée: 312,1674.

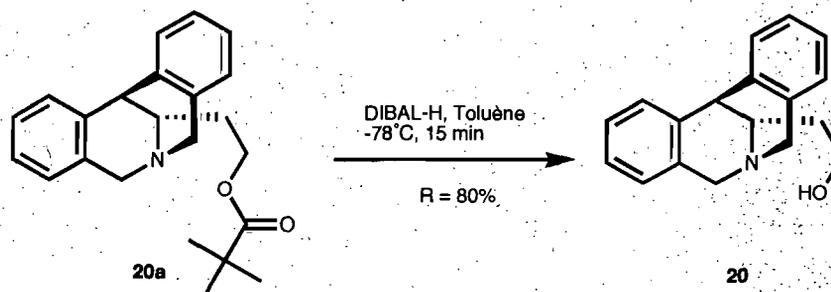
**5.20a** Préparation de l'azocine **20a**, 2',2'-Diméthylpropionate d'(13S)-2-(7,12-Dihydro-5H-6,12-méthanodibenzo[*c,f*]azocin-13-yl)éthyle



Procédure typique pour une millimole: 15 mL de chlorure de méthylène sont refroidis à  $-78^\circ\text{C}$ . On y ajoute successivement du chlorure d'oxalyle (440  $\mu\text{L}$ , 5 équivalents), du DMSO (700  $\mu\text{L}$ , 10 équivalents) suffisamment lentement pour ne pas créer de surpression. On laisse réagir 10 minutes à  $-78^\circ\text{C}$  puis on ajoute l'alcool **8** (369 mg, 1 équivalent) dissout dans 5 mL de chlorure de méthylène. La solution incolore est laissée une heure à  $-78^\circ\text{C}$  avant d'y ajouter de la triéthylamine (2 mL, 15 équivalents). À ce moment, on laisse remonter la température vers  $0^\circ\text{C}$  en retirant le ballon de son bain de glace sèche/acétone. Durant ce processus, le mélange passe d'incolore et transparent à blanc opaque. On y ajoute 5 à 10 mL d'eau quand on observe par chromatographie sur couche mince que la réaction est complète. On extrait le mélange hétérogène trois fois avec 40 mL de chlorure de méthylène. Les

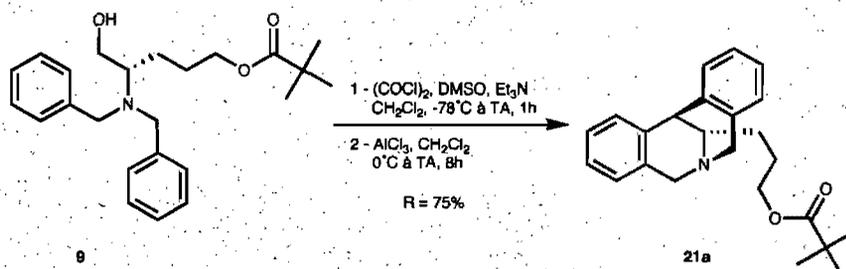
extraits organiques sont combinés puis successivement lavés avec 30 mL d'une solution d'acide chlorhydrique de concentration 1% P/V, 30 mL d'eau, 30 mL d'une solution saturée de bicarbonate de soude puis 30 mL d'une solution saturée de saumure. L'extrait organique est ensuite séché à l'aide de sulfate de sodium puis filtré et concentré sous pression réduite. On prépare ensuite une suspension de chlorure d'aluminium (400 mg, 3 équivalents) dans 15 mL de chlorure de méthylène. On la refroidit à 0°C et on y ajoute le produit concentré précédemment obtenu redissout dans 5 mL de chlorure de méthylène. Le mélange devient alors rouge. On le laisse remonter vers la température ambiante durant une période de 8 heures et on rajoute une portion de chlorure d'aluminium (200 mg, 1,5 mmol). Après une heure additionnelle de réaction, on prépare dans un erlenmeyer un mélange composé d'environ 150 mL d'une solution saturée de bicarbonate de soude et d'un volume semblable de glace. On ajoute le mélange réactionnel contenant le chlorure d'aluminium sur le mélange contenant le bicarbonate de soude, puis on y ajoute des sels de Rochelle (tartrate de sodium et de potassium), environ 15 g. On laisse ajouter le mélange dans l'erlenmeyer pour une certaine période de temps pour que le mélange hétérogène devienne translucide, c'est-à-dire entre 8 et 12 heures. On extrait alors le mélange 3 fois avec 300 mL de chlorure de méthylène. On combine les extraits organiques et on les sèche à l'aide de sulfate de sodium. On concentre la solution organique sous vide et on récupère 390 mg d'une huile rouge foncée qu'on purifie par chromatographie sur silice (éluant: 30% EtOAc/Hex). On récupère le produit sous forme d'un solide blanc dans un rendement de 75% (260 mg).  $R_f = 0,2$  (30% EtOAc/Hex),  $[\alpha]_D = +50^\circ$  ( $c = 1$ ,  $\text{CHCl}_3$ ),  $P_f = 67-71^\circ\text{C}$ . RMN  $^1\text{H}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ), 7,28-6,98 (m, 8H); 4,58 (d,  $J = 17,5$  Hz, 1H); 4,48 (d,  $J = 18,2$  Hz, 1H); 4,28-4,15 (m, 2H); 3,99 (d,  $J = 17,5$  Hz, 1H); 3,82 (d,  $J = 18,2$  Hz, 1H); 3,63 (s, 1H); 3,48 (t,  $J = 6,5$  Hz, 1H); 1,88-1,68 (m, 2H); 1,15 (s, 9H). RMN  $^{13}\text{C}$  (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) 177,9; 141,5; 138,5; 134,2; 133,6; 127,8; 127,2; 127,2; 126,5; 126,4; 126,3; 125,9; 125,8; 62,4; 60,2; 54,6; 53,0; 40,2; 39,0; 30,3; 27,4 (3C). Formule moléculaire:  $\text{C}_{23}\text{H}_{27}\text{NO}_2$ ; Masse exacte pour (M + 1)  $\text{C}_{23}\text{H}_{28}\text{NO}_2$ : 350,2011, calculée: 350,2019.

**5.20** Déprotection de l'azocine **20a** pour donner l'azocine **20**, (13*S*)-2-(7,12-Dihydro-5*H*-6,12-méthanodibenzo[*c*,*f*]azocin-13-yl)éthanol



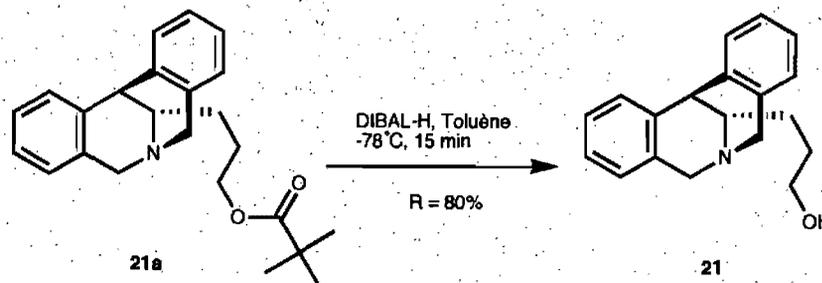
Procédure typique pour une millimole: L'azocine **20a** (349 mg, 1 équivalent) protégée par un ester pivloylé est dissoute dans 7 mL de toluène sec. On refroidit la solution à  $-78^\circ\text{C}$  puis on y ajoute lentement une solution 1 M d'hydrure de diisobutylaluminium dans le toluène (3 mL, 3 équivalents). On laisse réagir 15 minutes avant d'y ajouter 1 mL de méthanol très lentement pour éviter de faire mousser excessivement le mélange. On laisse remonter à température ambiante et le mélange prend la consistance d'une gelée. On y ajoute 10 mL d'une solution saturée de tartrate de sodium et de potassium. À ce moment, on agite avec vigueur pour environ 2 à 4 heures jusqu'à ce que le mélange soit de consistance liquide. On extrait ce mélange 5 fois avec 100 mL d'acétate d'éthyle. On lave les extraits organiques combinés avec une solution saturée de saumure, on sèche la solution à l'aide de sulfate de sodium puis on concentre sous pression réduite pour obtenir un solide jaune (330 mg) qu'on purifie par chromatographie (éluant: 100% AcOEt puis 7% MeOH/AcOEt). On récupère un solide blanc (210 mg) dans un rendement de 80%.  $R_f = 0,05$  (100% EtOAc);  $P_f = 128-131^\circ\text{C}$ ,  $[\alpha]_D = +83,0^\circ$  ( $c = 1$   $\text{CHCl}_3$ ). RMN  $^1\text{H}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) 7,25-6,95 (m, 8H); 4,68 (d,  $J = 18,4$  Hz, 1H); 4,65 (d,  $J = 17,4$  Hz, 1H); 4,00-3,80 (m, 4H); 3,60-3,50 (m, 2H); 1,86-1,78 (m, 1H); 1,54-1,45 (m, 1H). RMN  $^{13}\text{C}$  (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) 141,3; 138,5; 133,6; 133,6; 128,3; 128,2; 126,9; 126,9; 126,8; 126,7; 126,7; 126,2; 63,9; 60,3; 58,9; 52,9; 41,7; 32,1. Formule moléculaire:  $\text{C}_{18}\text{H}_{19}\text{NO}$ . Masse exacte pour (M + 1)  $\text{C}_{18}\text{H}_{20}\text{NO}$ : 266,1467, calculée: 266,1466.

**5.21a** Préparation de l'azocine **21a**, 2',2'-Diméthylpropionate de (13*S*)-3-(7,12-Dihydro-5*H*-6,12-méthanodibenzo[*c,f*]azocin-13-yl)-1-propyle



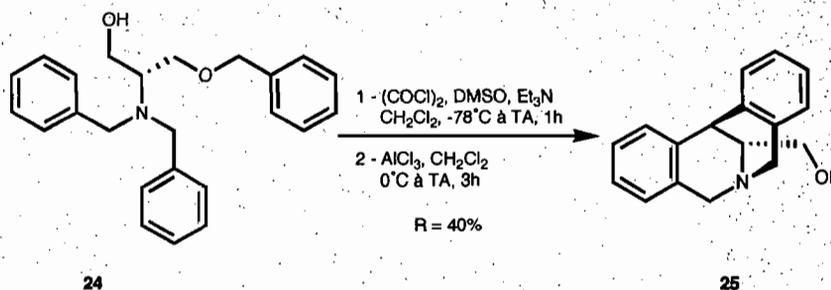
Même procédure que pour **5.20a**, sauf qu'on utilise l'alcool **9** (383 mg, 1 équivalent) au lieu de **8**. Comme produit brut, on récupère 390 mg d'une huile rouge foncée qu'on purifie par chromatographie sur silice (éluant: 30% EtOAc/Hex). On récupère le produit sous forme d'une mousse blanche dans un rendement de 75% (270 mg).  $R_f = 0,2$  (25% EtOAc/Hex);  $[\alpha]_D = +88^\circ$  ( $c = 1$ , CHCl<sub>3</sub>). RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) 7,25-7,0 (m, 8H); 4,60 (d,  $J = 17,6$  Hz, 1H); 4,50 (d,  $J = 18,5$  Hz, 1H); 4,00 (d,  $J = 17,6$  Hz, 1H); 3,90 (d,  $J = 18,5$  Hz, 1H); 3,73 (dt,  $J = 4,4$  et 8,9 Hz, 1H); 3,60 (s, 1H); 3,56 (dt,  $J = 3,2$  et 8,9 Hz, 1H); 3,30 (dd,  $J = 3,3$  et 5,1 Hz, 1H); 1,73-1,59 (m, 3H); 1,58-1,48 (m, 1H); 1,17 (s, 9H), RMN <sup>13</sup>C (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>) 177,9; 141,3; 138,4; 132,9; 132,4; 127,8; 127,6; 126,4; 126,4; 126,2; 126,1; 126,1; 125,6; 62,5; 59,7; 56,9; 52,3; 42,5; 39,1; 32,3; 30,9; 27,3 (3C). Formule moléculaire: C<sub>24</sub>H<sub>29</sub>NO<sub>2</sub>, Masse exacte pour (M + 1) C<sub>24</sub>H<sub>30</sub>NO<sub>2</sub>: 364,2228, calculée: 364,2211.

**5.21** Déprotection de l'azocine **21a** pour donner l'azocine **21**, (13*S*)-3-(7,12-Dihydro-5*H*-6,12-méthanodibenzo[*c,f*]azocin-13-yl)propan-1-ol



Même procédure que pour **5.20**, sauf qu'on utilise l'ester pivaloylé **21a** (349 mg, 1 équivalent) au lieu de **20a**. Comme produit brut, on récupère un solide jaune (330 mg) qu'on purifie par chromatographie (éluant: 100% AcOEt puis 7% MeOH/AcOEt). On récupère un solide blanc (225 mg) dans un rendement de 80%.  $R_f = 0,05$  (100% EtOAc);  $[\alpha]_D = +37,5^\circ$  ( $c = 1$  CHCl<sub>3</sub>). RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) 7,25-7,0 (m, 8H); 4,60 (d,  $J = 17,6$  Hz, 1H); 4,50 (d,  $J = 18,5$  Hz, 1H); 4,00 (d,  $J = 17,6$  Hz, 1H); 3,90 (d,  $J = 18,5$  Hz, 1H); 3,73 (dt,  $J = 4,4$  et  $8,9$  Hz, 1H); 3,60 (s, 1H); 3,56 (dt,  $J = 3,2$  et  $8,9$  Hz, 1H); 3,30 (dd,  $J = 3,3$  et  $5,1$  Hz, 1H); 1,73-1,59 (m, 3H); 1,58-1,48 (m, 1H), RMN <sup>13</sup>C (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>) 140,9; 138,0; 132,6; 132,5; 127,8; 127,6; 126,5; 126,4; 126,2; 126,2; 126,1; 125,6; 63,0; 59,4; 57,5; 52,0; 41,8; 31,7; 30,6. Formule moléculaire: C<sub>19</sub>H<sub>21</sub>NO. Masse exacte pour (M + 1) C<sub>19</sub>H<sub>22</sub>NO: 280,1625, calculée: 280,1623.

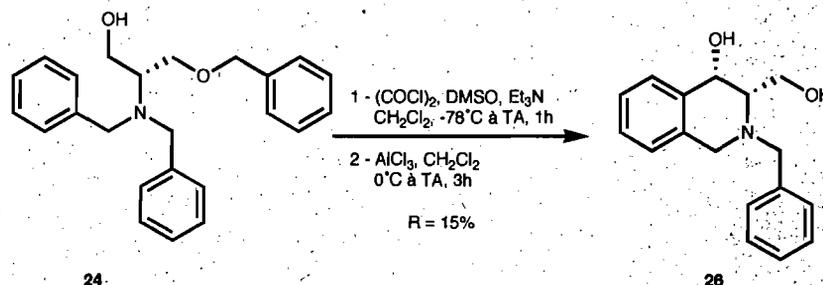
### 5.25 Préparation de l'azocine **25**, (13*R*)-(7,12-Dihydro-5*H*-6,12-méthano-dibenzo[*c,f*]azocin-13-yl)méthanol



Procédure typique pour une millimole: 15 mL de chlorure de méthylène sont refroidis à  $-78^\circ\text{C}$ . On y ajoute successivement du chlorure d'oxalyle (440  $\mu\text{L}$ , 5 équivalents), du DMSO (700  $\mu\text{L}$ , 10 équivalents) suffisamment lentement pour ne pas créer de surpression. On laisse réagir 10 minutes à  $-78^\circ\text{C}$  puis on ajoute l'alcool **3d** (361 mg, 1 équivalent) dissout dans 5 mL de chlorure de méthylène. La solution incolore est laissée une heure à  $-78^\circ\text{C}$  avant d'y ajouter de la triéthylamine (2 mL, 15 équivalents). À ce moment, on laisse remonter la température vers  $0^\circ\text{C}$  en retirant le ballon de son bain de glace sèche/acétone. Durant ce processus, le mélange passe d'incolore et transparent à blanc opaque. On y ajoute 5 à 10 mL d'eau quand on

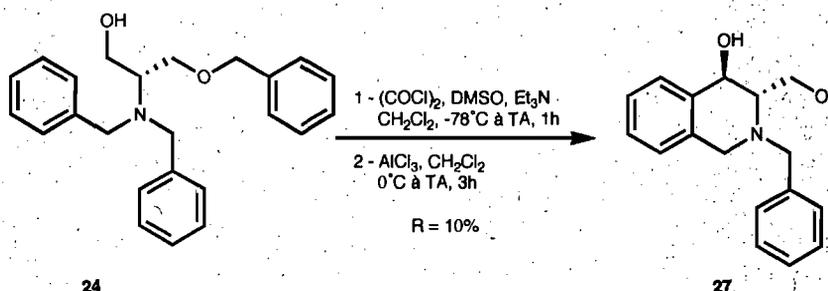
observe par chromatographie sur couche mince que la réaction est complète. On extrait le mélange hétérogène trois fois avec 40 mL de dichlorométhane. Les extraits organiques sont combinés puis successivement lavés avec 30 mL d'une solution d'acide chlorhydrique de concentration 1% P/V, 30 mL d'eau, 30 mL d'une solution saturée de bicarbonate de soude puis 30 mL d'une solution saturée de saumure. L'extrait organique est ensuite séché à l'aide de sulfate de sodium puis filtré et concentré sous pression réduite. On prépare ensuite une suspension de chlorure d'aluminium (1,33 g, 10 équivalents) dans 15 mL de chlorure de méthylène. On la refroidit à 0°C et on y ajoute le produit concentré précédemment obtenu redissout dans 5 mL de chlorure de méthylène. Le mélange devient alors rouge très foncé et hétérogène. On le laisse remonter vers la température ambiante durant une période de 3 heures. À ce moment, on prépare dans un erlenmeyer un mélange composé d'environ 300 mL d'une solution saturée de bicarbonate de soude et d'un volume semblable de glace. On ajoute le mélange réactionnel contenant le chlorure d'aluminium sur le mélange contenant le bicarbonate de soude, puis on y ajoute des sels de Rochelle (tartrate de sodium et de potassium), environ 30 g. On laisse ajouter le mélange dans l'erlenmeyer pour une certaine période de temps pour que le mélange hétérogène devienne translucide, c'est-à-dire entre 20 et 24 heures. On extrait alors le mélange 5 fois avec 500 mL de chlorure de méthylène. On combine les extraits organiques et on les sèche à l'aide de sulfate de sodium. On concentre la solution organique sous vide et on récupère 425 mg d'une huile rouge foncée qu'on purifie par chromatographie sur silice (éluant: 50% EtOAc/Hex, 100% EtOAc puis 7% MeOH/EtOAc). On récupère le produit sous forme d'un solide mousseux, (100 mg) dans un rendement de 40 à 45%.  $R_f = 0,05$  (100% EtOAc);  $[\alpha]_D = +43^\circ$  ( $c = 1$ ,  $\text{CHCl}_3$ ). RMN  $^1\text{H}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ), 7,5-7,2 (m, 8H); 4,63 (d,  $J = 16,7$  Hz, 1H); 4,53 (d,  $J = 17,1$  Hz, 1H); 4,42 (d,  $J = 16,7$  Hz, 1H); 4,30 (d,  $J = 17,1$  Hz, 1 H); 4,26 (s, 1H); 3,63 (t,  $J = 6,7$  Hz, 1 H); 3,57 (dd,  $J = 10,9$  et 6,4 Hz, 1 H); 3,42 (dd,  $J = 10,9$  et 6,4 Hz, 1H), RMN  $^{13}\text{C}$  (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) 140,7; 137,8; 133,6; 133,1; 127,7; 127,6; 126,5; 126,4; 126,2; 126,1; 126,0; 125,7; 61,4; 59,8; 58,8; 52,2; 38,1. Formule moléculaire:  $\text{C}_{17}\text{H}_{17}\text{NO}$ . Exacte pour (M+1)  $\text{C}_{17}\text{H}_{18}\text{NO}$ : 252,1319, calc.: 252,1310.

5.26 composé **26**, (3*R*, 4*S*)-2-benzyl-4-hydroxyméthyl-3-hydroxy-1,2,3,4-tétrahydroisoquinoline



On obtient aussi deux diastéréoisomères monocyclisés dont voici les caractéristiques, solide jaunâtre obtenu dans un rendement de 15% (40 mg),  $R_f = 0,1$  (50% EtOAc/Hex),  $[\alpha]_D = +19,0^\circ$  ( $c = 1$ , CHCl<sub>3</sub>),  $P_f = 90-96^\circ\text{C}$ . RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) 7,45-7,18 (m, 8H); 6,95 (d,  $J = 7,0$  Hz, 1H); 4,87 (d,  $J = 3,1$  Hz, 1H); 4,18 (d,  $J = 13,0$  Hz, 1H); 4,02-4,00 (m, 2H); 3,80 (d,  $J = 15,8$  Hz, 1H); 3,56 (d,  $J = 13,0$  Hz, 1H); 3,46 (d,  $J = 15,8$  Hz, 1H); 2,95-2,91 (m, 1H). RMN <sup>13</sup>C (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>) 139,1; 136,9; 134,7; 129,3 (2C); 128,9 (2C); 128,8; 128,1; 127,7; 127,3; 126,5; 70,4; 63,3; 61,6; 58,0; 53,7. Formule moléculaire: C<sub>17</sub>H<sub>19</sub>NO<sub>2</sub>. Masse exacte pour (M + 1) C<sub>17</sub>H<sub>20</sub>NO<sub>2</sub>: 270,1435, calculée: 270,1418.

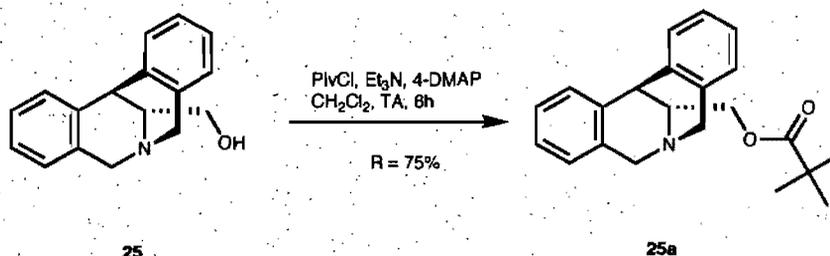
5.27 composé **27**, (3*R*, 4*R*)-2-benzyl-4-hydroxyméthyl-3-hydroxy-1,2,3,4-tétrahydroisoquinoline



L'autre diastéréoisomère isolé est une huile visqueuse jaune obtenue dans un rendement de 10% (30 mg),  $R_f = 0,08$  (50% EtOAc/Hex),  $[\alpha]_D = -41,3^\circ$  ( $c = 1$ , CHCl<sub>3</sub>). RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) 7,44-7,22 (m, 8 H); 6,99 (d,  $J = 6,1$  Hz, 1H);

4,58 (d,  $J = 3,8$  Hz, 1H); 3,93-3,92 (m, 2H); 3,82-3,52 (m, 4H); 3,19-3,14 (m, 1H).  
 RMN  $^{13}\text{C}$  (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) 139,1; 136,3; 134,4; 129; 7; 129,3 (2C); 128,9 (2C);  
 128,1; 127,8; 127,4; 126,8; 68,1; 65,7; 59,4; 59,3; 50,3. Formule moléculaire:  
 $\text{C}_{17}\text{H}_{19}\text{NO}_2$ . Masse exacte pour  $(\text{M} + 1)$   $\text{C}_{17}\text{H}_{20}\text{NO}_2$ : 270,1431, calculée: 270,1418.

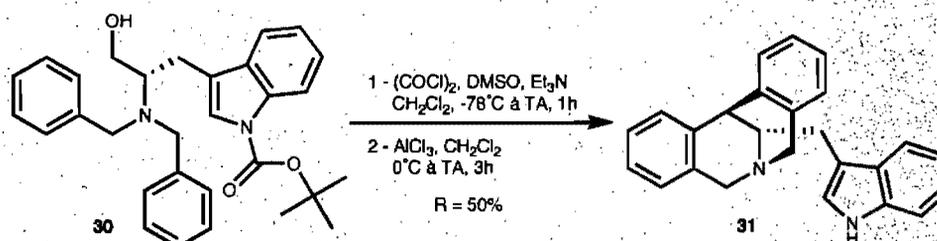
**5.25a** Préparation de l'azocine pivaloylée **25a**, 2',2'-Diméthylpropionate de (13*R*)-(7,12-Dihydro-5*H*-6,12-méthanodibenzo[*c,f*]azocin-13-yl)méthyle



Procédure normalisée typique pour une millimole: 251 mg de l'azocine **25** sont dissous dans 10 mL de chlorure de méthylène. On y ajoute de la triéthylamine (210  $\mu\text{L}$ , 1,5 équivalents), du chlorure de triméthylacétyle (185  $\mu\text{L}$ , 1,5 équivalents) et quelques cristaux de 4-*N,N'*-diméthylaminopyridine (environ 5 mg). On laisse réagir à température ambiante pour une période de 6 heures. À ce moment, on ajoute 10 mL d'eau au mélange et on extrait deux fois avec 50 mL de chlorure de méthylène. Les extraits organiques sont lavés avec une solution saturée de bicarbonate de soude puis avec une solution saturée de saumure. Ensuite, ils sont séchés sur du sulfate de sodium et concentrés sous pression réduite. On obtient 420 mg d'un résidu sous forme d'huile jaune qui est purifiée par chromatographie (Éluant: 30% EtOAc/Hex).  $R_f = 0,3$  (30% EtOAc/Hex),  $[\alpha]_D = +42,2^\circ$  ( $c = 1$ ,  $\text{CHCl}_3$ ). RMN  $^1\text{H}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) 7,32-7,25 (m, 2H); 7,15-7,05 (m, 4H); 7,00-6,95 (m, 2H); 4,63 (d,  $J = 17,6$  Hz, 1H); 4,50 (d,  $J = 18,6$  Hz, 1H); 4,27 (dd,  $J = 6,1$  et 11,0 Hz, 1H); 4,02 (d,  $J = 17,6$  Hz, 1H); 3,98 (m, 1H); 3,90 (d,  $J = 18,6$  Hz, 1H); 3,81 (s, 1H); 3,68 (t,  $J = 7,0$  Hz, 1H); 1,20 (s, 9H). RMN  $^{13}\text{C}$  (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) 178,1; 140,5; 137,4; 133,8; 133,2; 127,8; 127,8; 126,4; 126,3; 126,2; 126,2; 126,0; 125,7; 63,9; 60,1; 55,7; 53,2;

38,6; 38,0; 27,0 (3C). Formule moléculaire:  $C_{22}H_{25}NO_2$ . Masse exacte pour (M + 1)  $C_{22}H_{26}NO_2$ : 336,1922, Calculée: 336,1919.

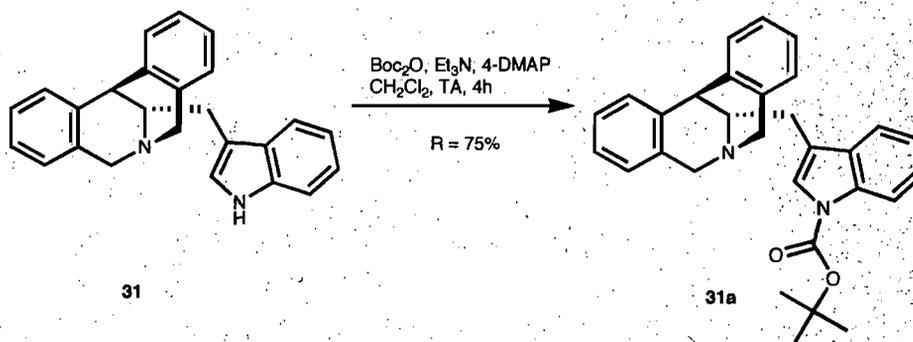
### 5.31 Préparation de l'azocine **31**, (1*S*)-13-(1*H*-indol-3-yl-méthyl)-7,12-dihydro-5*H*-6,12-méthanodibenzo[*c*,*f*]azocine



Procédure typique pour une millimole: 15 mL de chlorure de méthylène sont refroidis à  $-78^\circ C$ . On y ajoute successivement du chlorure d'oxalyle (440  $\mu L$ , 5 équivalents), du DMSO (700  $\mu L$ , 10 équivalents) suffisamment lentement pour ne pas créer de surpression. On laisse réagir 10 minutes à  $-78^\circ C$  puis on ajoute l'alcool **30** (470 mg, 1 équivalent) dissout dans 5 mL de chlorure de méthylène. La solution incolore est laissée une heure à  $-78^\circ C$  avant d'y ajouter de la triéthylamine (2 mL, 15 équivalents). À ce moment, on laisse remonter la température vers  $0^\circ C$  en retirant le ballon de son bain de glace sèche/acétone. Durant ce processus, le mélange passe d'incolore et transparent à blanc opaque. On y ajoute 5 à 10 mL d'eau quand on observe par chromatographie sur couche mince que la réaction est complète. On extrait le mélange hétérogène trois fois avec 40 mL de chlorure de méthylène. Les extraits organiques sont combinés puis successivement lavés avec 30 mL d'une solution d'acide chlorhydrique de concentration 1% P/V, 30 mL d'eau, 30 mL d'une solution saturée de bicarbonate de soude puis 30 mL d'une solution saturée de saumure. L'extrait organique est ensuite séché à l'aide de sulfate de sodium puis filtré et concentré sous pression réduite. On prépare ensuite une suspension de chlorure d'aluminium (533 mg, 4 équivalents) dans 15 mL de chlorure de méthylène. On la refroidit à  $0^\circ C$  et on y ajoute le produit concentré précédemment obtenu redissout dans 5 mL de chlorure de méthylène. Le mélange devient alors orange ou rouge. On le laisse remonter vers la température ambiante durant une période de 3 heures. À

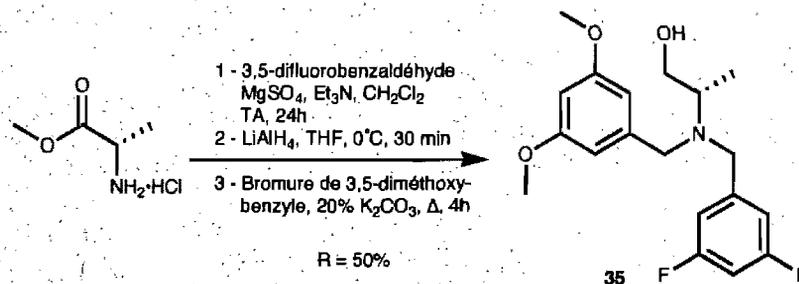
ce moment, on prépare dans un erlenmeyer un mélange composé d'environ 100 mL d'une solution saturée de bicarbonate de soude et d'un volume semblable de glace. On ajoute le mélange réactionnel contenant le chlorure d'aluminium sur le mélange contenant le bicarbonate de soude, puis on y ajoute des sels de Rochelle (tartrate de sodium et de potassium), environ 10 g. On laisse agiter le mélange dans l'erlenmeyer pour une certaine période de temps pour que le mélange hétérogène devienne translucide, c'est-à-dire entre 8 et 10 heures. On extrait alors le mélange 3 fois avec 200 mL de chlorure de méthylène. On combine les extraits organiques et on les sèche à l'aide de sulfate de sodium. On concentre la solution organique sous vide et on récupère 490 mg d'une huile rouge foncée qu'on purifie par chromatographie sur silice (éluant: 50% EtOAc/Hex puis 100% EtOAc). On récupère le produit sous forme d'une mousse jaune, (175 mg) pour un rendement de 50%.  $R_f = 0,2$  (100% EtOAc);  $[\alpha]_D = +13,5^\circ$  ( $c = 1$ ,  $\text{CHCl}_3$ ). RMN  $^1\text{H}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ), 8,18 (large, 1H); 7,55-6,95 (m, 13H); 4,73-4,68 (m, 2H); 4,08 (d,  $J = 17,8$  Hz, 1H); 3,97 (d,  $J = 18,4$  Hz, 1H); 3,78 (m, 1H); 3,66 (s, 1H); 3,13 (dd,  $J = 5,4$  et  $14,2$  Hz, 1H); 2,89 (dd,  $J = 9,8$  et  $14,2$  Hz, 1H), RMN  $^{13}\text{C}$  (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) 141,3; 138,3; 136,2; 133,8; 133,7; 128,4; 137,8; 127,5; 126,3; 126,0; 125,9; 125,9; 125,8; 125,7; 122,3; 121,8; 119,1; 118,8; 113,0; 111,0; 60,1; 57,5; 52,8; 39,0; 27,4. Formule moléculaire:  $\text{C}_{25}\text{H}_{22}\text{N}_2$ . Masse exacte pour  $(M + 1) \text{C}_{25}\text{H}_{23}\text{N}_2$ : 351,1769, calculée: 351,1783.

**5.31a** Protection de l'azocine **31** pour donner l'azocine **31a**, (1*S*)-13-(1-*t*-butoxycarbonyl-indol-3-yl-méthyl)-7,12-dihydro-5*H*-6,12-méthanodibenzo[*c*,*f*]azocine



L'azocine **31** porteuse d'une chaîne latérale indole est dissoute dans 10 mL de chlorure de méthylène. On y ajoute successivement de la triéthylamine (210  $\mu\text{L}$ , 1,5 équivalents), de l'anhydride de di-*tert*-butoxycarbonyle (230  $\mu\text{L}$ , 1,1 équivalent) et moins de cinq milligrammes des 4-DMAP. On laisse réagir à température ambiante pour 4 heures et on extrait la phase organique 2 fois avec du chlorure de méthylène (50 mL). On lave les extraits organiques successivement avec une solution saturée de bicarbonate de soude puis une solution saturée de saumure. On sèche les extraits organiques avec du sulfate de sodium et on concentre les extraits organiques sous vide. On récupère une huile jaune (480 mg) qu'on purifie par chromatographie (solvant: 10% EtOAc/Hex) pour récupérer 270 mg d'un solide mousseux pour un rendement de 60%.  $R_f = 0,35$  (10% EtOAc/Hex),  $[\alpha]_D = -31,1^\circ$  ( $c = 1$ ,  $\text{CHCl}_3$ ). RMN  $^1\text{H}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) 8,18 (large, 1H); 7,50-7,00 (12H); 4,72-4,68 (m, 2H); 4,09 (d,  $J = 17,8$  Hz, 1H); 3,97 (d,  $J = 18,5$  Hz, 1H); 3,80 (m, 1H); 3,68 (s, 1H); 3,05 (dd,  $J = 6,1$  et  $14,5$  Hz, 1H); 2,84 (dd,  $J = 9,1$  et  $14,5$  Hz, 1H); 1,72 (s, 9H). RMN  $^{13}\text{C}$  (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) 149,5; 141,1; 138,0; 133,7; 133,6; 130,6; 128,4; 127,8; 126,5; 126,2; 126,1; 126,1; 126,1; 126,0; 125,7; 124,2; 123,5; 122,3; 119,0; 117,8; 115,2; 83,3; 60,2; 57,0; 52,7; 39,4; 28,2 (3C); 27,1. Formule moléculaire:  $\text{C}_{30}\text{H}_{30}\text{N}_2\text{O}_2$ . Masse exacte pour (M+1)  $\text{C}_{30}\text{H}_{31}\text{N}_2\text{O}_2$ : 451,2334, calculée: 451,2319.

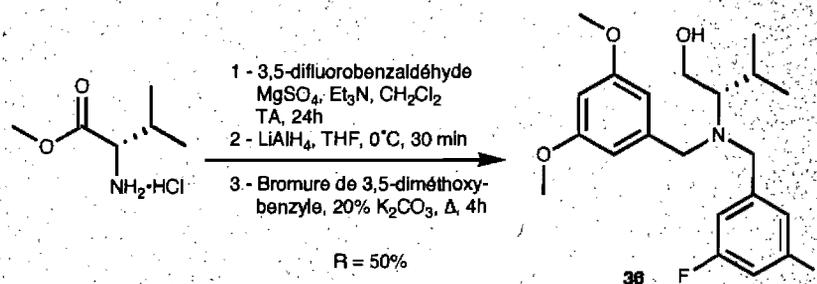
### 5.35 Préparation de l'alcool **35**, (S)-2-((3,5-difluorobenzyl)(3,5-diméthoxybenzyl)amino)propan-1-ol



Procédure typique pour une millimole: 125 mg de sel d'hydrochlorure du méthyl ester de la L-alanine sont suspendus dans 1 mL de chlorure de méthylène. On y ajoute de la triéthylamine (140  $\mu$ L, 1,03 équivalent), du sulfate de magnésium sec (120 mg, 1 équivalent) et du 3,5-difluorobenzaldéhyde (142 mg, 1 équivalent). On laisse agiter vigoureusement pour 24 heures avant de filtrer sur avec l'aide de Celite. Le filtrat est concentré sous pression réduite et redissout dans 5 mL de THF sec. On refiltre le mélange et on l'ajoute à une suspension d'hydrure de lithium et d'aluminium (46 mg, 1,2 équivalent) dans 10 mL de THF refroidis à 0°C. Le mélange devient vert et on le laisse agiter pour 30 minutes à 0°C. On détruit l'excès de réactif (LiAlH<sub>4</sub>) en ajoutant 70  $\mu$ L d'eau, on ajuste le pH du mélange avec l'ajout de 70  $\mu$ L d'une solution 15% P/V de soude caustique et on ajoute encore une fois de l'eau (170  $\mu$ L). On laisse agiter cette suspension pendant 12 h jusqu'à ce que la consistance du précipité semble sableuse. On filtre cette suspension sur avec l'aide de Celite et on concentre le résidu sous pression réduite. Ensuite, on ajoute au résidu 10 mL d'une solution aqueuse de carbonate de potassium (20% P/V). On ajoute du bromure de 3,5-diméthoxybenzyle (450 mg, 2 équivalents) à ce mélange et on le porte à ébullition pour une durée de 3 heures. On extrait le mélange avec 3 portions de 30 mL d'éther. Les extraits organiques sont lavés avec une solution saturée de saumure (30 mL) et la phase organique est séchée avec du sulfate de sodium puis concentrée sous pression réduite. On obtient un résidu jaune, 300 mg sous forme d'une huile. On la purifie par chromatographie sur gel de silice (éluant: 20% EtOAc/Hex). On récupère 175 mg de produit purifié sous forme d'une huile jaune.

avec un rendement de 50% sur la séquence.  $R_f = 0,2$  (20% EtOAc/Hex),  $[\alpha]_D = -19,5^\circ$  ( $c = 1$  CHCl<sub>3</sub>). RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) 6,85 (dt,  $J = 2,3$  et 8,9 Hz, 2H); 6,68 (tt,  $J = 2,3$  et 8,9 Hz, 1H); 6,46 (t,  $J = 2,3$  Hz, 2H); 6,35 (t,  $J = 2,3$  Hz, 1H); 3,79-3,71 (m, 6H); 3,51-3,31 (m, 4H); 2,98 (m, 1H); 0,99 (d,  $J = 6,6$  Hz, 3H). RMN <sup>13</sup>C (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>) 162,9 (dd,  $J = 249$  et 9 Hz, 2C); 160,8 (2C); 143,7 (t,  $J = 9$  Hz, 1C); 141,2; 111,3 (d,  $J = 25$  Hz, 2C); 106,6 (2C); 102,5 (t,  $J = 25$  Hz, 1C); 98,9; 62,8; 55,1; 54,8 (2C); 53,2; 52,6; 8,9. Formule moléculaire: C<sub>19</sub>H<sub>21</sub>F<sub>2</sub>NO<sub>3</sub>, Masse exacte pour (M + 1) C<sub>19</sub>H<sub>22</sub>F<sub>2</sub>NO<sub>3</sub>: 352,1539, calculée: 352,1528.

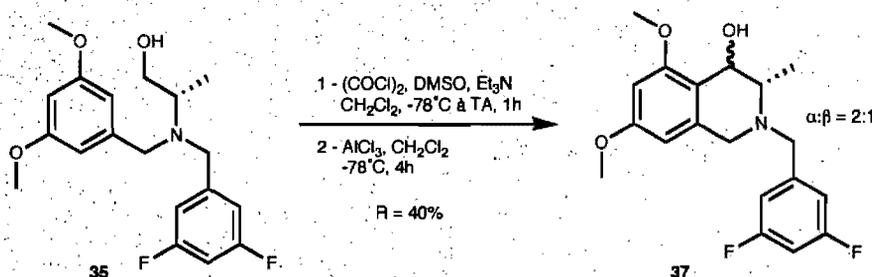
### 5.36 Préparation de l'alcool **36**, (S)-2-((3,5-difluorobenzyl)(3,5-diméthoxybenzyl)amino)-3-méthylbutan-1-ol



Même procédure que pour **5.35**, sauf qu'on utilise le sel d'hydrochlorure de l'ester méthylique de la L-valine (153 mg, 1 équivalent) au lieu du sel d'hydrochlorure de l'ester méthylique de la L-alanine. Comme produit brut, on obtient un résidu jaune, 300 mg sous forme d'une huile. On la purifie par chromatographie sur gel de silice (éluant: 20% EtOAc/Hex). On récupère 190 mg de produit purifié sous forme d'une huile jaune avec un rendement de 50% sur la séquence.  $R_f = 0,35$  (10% EtOAc/Hex),  $[\alpha]_D = -29,3^\circ$  ( $c = 1$ , CHCl<sub>3</sub>). RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) 6,82 (dd,  $J = 2,3$  et 8,9 Hz, 2H); 6,67 (tt,  $J = 2,3$  et 8,9 Hz, 1H); 6,43 (d,  $J = 2,3$  Hz, 2H); 6,35 (t,  $J = 2,3$  Hz, 1H); 3,83-3,64 (m, 11H); 3,52 (dd,  $J = 8,7$  et 11,0 Hz, 1H); 2,56-2,44 (m, 2H); 1,11 (d,  $J = 6,8$  Hz, 3H); 0,91 (d,  $J = 6,7$  Hz, 3H). RMN <sup>13</sup>C (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>) 162,9 (dd,  $J = 13$  et 249 Hz, 2C); 160,8 (2C); 144,4 (t,  $J = 8$  Hz, 1C); 141,9; 11,5 (d,  $J = 25$  Hz, 2C); 106,7; 102,4 (t,  $J = 25$  Hz, 1C); 99,1; 65,5; 59,4; 55,2 (2C); 55,0; 54,7; 27,5;

22,3; 20,1. Formule moléculaire:  $C_{21}H_{27}F_2NO_3$ . Masse exacte pour (M + 1)  $C_{21}H_{28}F_2NO_3$ : 380,2048, calculée: 380,2059.

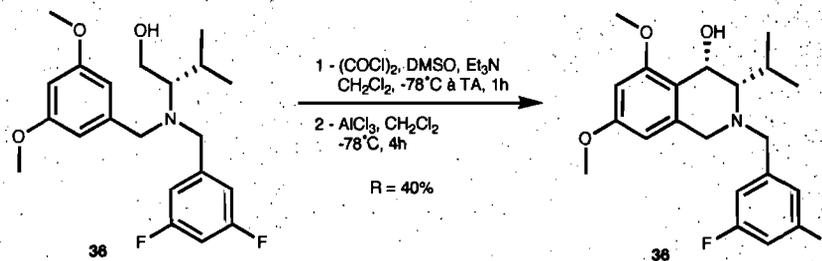
### 5.37 Préparation du produit **37**, (3*S*,4*S*)-2-(3,5-Difluoro-benzyl)-3-méthyl-5,7-diméthoxy-1,2,3,4-tétrahydro-isoquinolin-4-ol



Procédure normalisée pour une millimole: 15 mL de chlorure de méthylène sont refroidis à  $-78^\circ C$ . On y ajoute du chlorure d'oxalyle (440  $\mu L$ , 5 équivalents), puis du DMSO (700  $\mu L$ , 10 équivalents). On laisse agiter à cette température pour 10 minutes. À ce moment, l'alcool **35** (351 mg, 1 équivalent) est dissout dans 5 mL de chlorure de méthylène et ajouté au mélange réactionnel. On laisse la réaction sous agitation pour une heure à  $-78^\circ C$  avant d'y ajouter de la triéthylamine (2 mL, 15 équivalents). Après cet ajout, le mélange est retiré du bain réfrigérant et on laisse remonter la température vers  $0^\circ C$ . Le mélange passe alors de transparent et incolore à un mélange blanc opaque. Vers  $0^\circ C$ , on ajoute 5 mL d'eau et on extrait 3 fois le mélange avec 30 mL de chlorure de méthylène. Les extraits organiques combinés sont ensuite successivement lavés avec 30 mL d'une solution 1% P/V d'acide chlorhydrique, 30 mL d'eau, 30 mL d'une solution saturée de bicarbonate de soude et 30 mL d'une solution saturée de saumure. La phase organique est ensuite séchée avec du sulfate de sodium et concentrée sous pression réduite sans trop chauffer (maximum  $25^\circ C$ ). Au même moment, on prépare une suspension de chlorure d'aluminium (400 mg, 3 équivalents) dans 15 mL de chlorure de méthylène. On la refroidit à  $-78^\circ C$  et on y ajoute le produit qu'on vient de concentrer qu'on redissout dans 5 mL de chlorure de méthylène. On laisse agiter 4 heures à cette température et on ajoute prudemment 20 mL d'une solution saturée de bicarbonate de soude. À ce

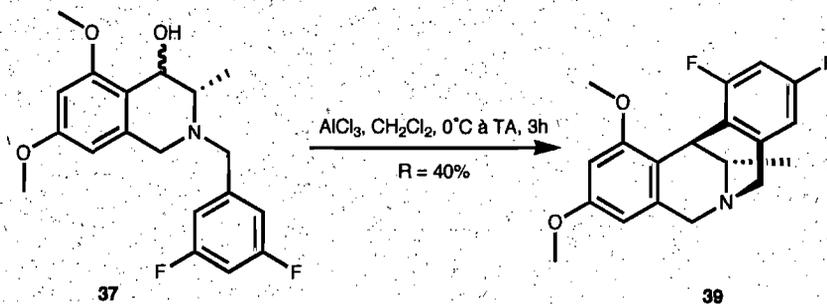
point, on prépare un mélange composé de 100 mL glace et de 100 mL d'une solution saturée de bicarbonate de soude dans une grand erlenmeyer (1 L). On verse rapidement avant qu'il ne prenne en masse le mélange contenant le chlorure d'aluminium et le bicarbonate de soude dans l'erlenmeyer et on ajoute au moins 10 g de tartrate de sodium et de potassium. On laisse agiter le mélange biphasique pour 12 heures avant d'extraire 5 fois avec au moins 200 mL de chlorure de méthylène. Les extraits organiques sont combinés, séchés sur sulfate de sodium puis concentrés pour donner 320 mg d'un résidu rougeâtre sous forme d'une huile. La RMN du produit brut montre un ratio de diastéréoisomères de 1:1 au niveau de l'alcool benzylique. On le purifie sur gel de silice (éluant: 40% EtOAc/Hex). On récupère 75 mg de tétrahydroisoquinolinol **37** pour un rendement de 20% du diastéréoisomère (et environ 65 mg de l'autre diastéréoisomère plus polaire qu'on arrive pas à purifier suffisamment). Le produit caractérisé est le moins polaire des deux:  $R_f = 0,10$  (40% EtOAc/Hex),  $[\alpha]_D = -47,3^\circ$  ( $c = 1$ ,  $\text{CHCl}_3$ ). RMN  $^1\text{H}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) 6,95 (dd,  $J = 2,3$  et  $8,9$  Hz, 1H); 6,50 (tt,  $J = 2,3$  et  $8,9$  Hz, 2H); 6,29 (d,  $J = 2,2$  Hz, 1H); 5,93 (d,  $J = 2,2$  Hz, 1H); 4,94 (d,  $J = 3,3$  Hz, 1H); 4,15 (d,  $J = 16,0$  Hz, 1H); 3,83 (d,  $J = 16,0$  Hz, 1H); 3,77 (d,  $J = 16,9$  Hz, 1H); 3,67 (d,  $J = 16,9$  Hz, 1H); 3,37 (s, 3H); 3,19 (s, 3H); 2,43-2,36 (m, 1H); 1,20-1,29 (d,  $J = 6,9$  Hz, 3H). RMN  $^{13}\text{C}$  (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) 160,9 (dd,  $J = 13$  et  $248$  Hz, 2C); 158,0; 156,3; 144,2 (t,  $J = 8,3$  Hz, 1C); 133,4; 116,8; 107,9 (d,  $J = 25$  Hz, 2C); 99,6; 99,1 (t,  $J = 25$  Hz, 1C); 94,7; 66,0; 57,6; 52,1; 51,9; 51,7; 48,0; 18,9. Formule moléculaire:  $\text{C}_{19}\text{H}_{21}\text{F}_2\text{NO}_3$  Masse exacte pour (M + 1)  $\text{C}_{19}\text{H}_{22}\text{F}_2\text{NO}_3$ : 350,1534, calculée: 350,1528.

### 5.38 Préparation du composé **38**, (3S,4S)-2-(3,5-Difluoro-benzyl)-3-isopropyl-5,7-diméthoxy-1,2,3,4-tétrahydro-isoquinolin-4-ol



Même procédure que pour **5.37**, sauf qu'on utilise l'alcool **36** (351 mg, 1 équivalent) au lieu de **35**. On récupère le produit brut, 420 mg d'un résidu rougeâtre sous forme d'une huile. La RMN du produit brut montre qu'un seul diastéréoisomère au niveau de l'alcool benzylique est présent. On le purifie sur gel de silice (éluant 10% EtOAc/Hex). On récupère 150 mg de tétrahydroisoquinolinol **38**, une huile jaune, pour un rendement de 40%.  $R_f = 0,25$  (10% EtOAc/Hex),  $[\alpha]_D = -34,7^\circ$  ( $c = 1$ , CHCl<sub>3</sub>). RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) 6,97 (dd,  $J = 2,3$  et 8,9 Hz, 1H); 6,54 (tt,  $J = 2,3$  et 8,9 Hz, 2H); 6,35 (d,  $J = 2,2$  Hz, 1H); 5,97 (d,  $J = 2,2$  Hz, 1H); 4,94 (d,  $J = 3,3$  Hz, 1H); 4,15 (d,  $J = 16,0$  Hz, 1H); 3,83 (d,  $J = 16,0$  Hz, 1H); 3,77 (d,  $J = 16,9$  Hz, 1H); 3,67 (d,  $J = 16,9$  Hz, 1H); 3,37 (s, 3H); 3,19 (s, 3H); 2,58-2,50 (m, 1H); 2,40 (dd,  $J = 3,3$  et 10,5 Hz, 1H); 1,20-1,29 (m, 6H). RMN <sup>13</sup>C (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>) 160,9 (dd,  $J = 13$  et 248 Hz, 2C); 158,0; 156,3; 144,2 (t,  $J = 8,3$  Hz, 1C); 133,4; 116,8; 107,9 (d,  $J = 25$  Hz, 2C); 99,6; 99,1 (t,  $J = 25$  Hz, 1C); 94,7; 66,0; 57,6; 52,1; 51,9; 51,7; 48,0; 23,2; 18,0; 17,5. Formule moléculaire: C<sub>21</sub>H<sub>25</sub>F<sub>2</sub>NO<sub>3</sub>. Masse exacte pour (M+1) C<sub>21</sub>H<sub>26</sub>F<sub>2</sub>NO<sub>3</sub>: 378,1834; calculée: 378,1841.

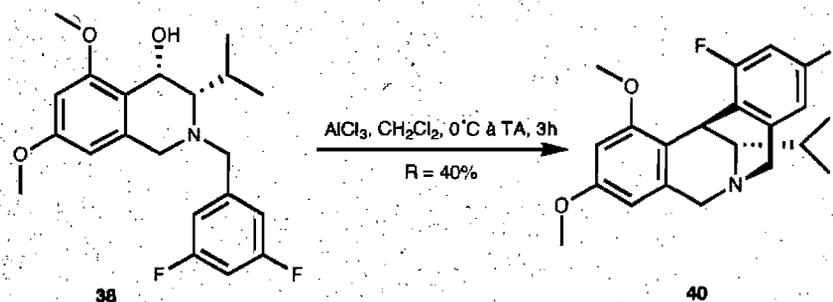
### 5.39 Préparation de l'azocine **39**, (12*S*,13*S*)-1,3-Difluoro-13-méthyl-9,11-diméthoxy-7,12-dihydro-5*H*-6,12-méthanodibenzo[*c*,*f*]azocine



Procédure typique pour une millimole: Le produit brut de la réaction décrite ci-haut (mélange de diastéréoisomères de **37-4*S*** et **37-4*R***) est dissout dans 5 mL de chlorure de méthylène et ajouté à une suspension refroidie à 0°C de chlorure d'aluminium (400 mg, 3 équivalents) dans 15 mL de chlorure de méthylène. Le mélange est agité pour une durée de 4 heures en laissant remonter à température ambiante. Comme traitement, on prépare un mélange composé de 100 mL glace et de 100 mL d'une

solution saturée de bicarbonate de soude dans un grand erlenmeyer (1 L). On verse le mélange contenant le chlorure d'aluminium dans l'erlenmeyer et on ajoute au moins 10 g de tartrate de sodium et de potassium. On laisse agiter le mélange biphasique pour 12 heures avant d'extraire 5 fois avec au moins 200 mL de chlorure de méthylène. Les extraits organiques sont combinés, séchés sur sulfate de sodium puis concentrés pour donner 420 mg d'un résidu rougeâtre sous forme d'une huile. La RMN du produit brut montre un ratio de diastéréoisomères de 2,2:1 au niveau du centre tertiaire dibenzylique. On le purifie sur gel de silice (éluant: 100% EtOAc). On récupère 50 mg d'un mélange inséparable de diastéréoisomères (rendement combiné de 15 % sur les deux cyclisations). La proportion est de 2,2:1. Le produit décrit est le produit majoritaire observé par RMN (pics du produit majoritaire seulement).  $R_f = 0,2$  (100% EtOAc). RMN  $^1\text{H}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) 6,65-6,48 (m, 2H); 6,25 (d,  $J = 2,3$  Hz, 1H); 6,12 (d,  $J = 2,3$  Hz, 1H); 4,55 (d,  $J = 17,6$  Hz, 1H); 4,40 (d,  $J = 18,4$  Hz, 1H); 4,29 (s, 1H); 4,00 (d,  $J = 17,6$  Hz, 1H); 3,80-3,65 (m, 7H); 3,41 (q,  $J = 6,9$  Hz, 1H); 1,19 (d,  $J = 6,9$  Hz, 3H). RMN  $^{13}\text{C}$  (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) 159,0 (dd,  $J = 13$  et 248 Hz, 1C); 155,4; 154,4; 135,1; 134,3 (t,  $J = 8$  Hz, 1C); 125,3; 122,0 (d,  $J = 25$  Hz, 1C); 117,4; 106,4 (d,  $J = 25$  Hz, 1C); 99,4; 98,6 (t,  $J = 25$  Hz, 1C); 96,6; 61,5; 57,6; 53,3; 51,6; 50,4; 27,3; 20,6. Formule moléculaire:  $\text{C}_{19}\text{H}_{19}\text{F}_2\text{NO}_2$ ; Masse exacte pour  $(M + 1) \text{C}_{19}\text{H}_{20}\text{F}_2\text{N}_2\text{O}_2$ : 332,1434, calculée: 332,1425. (N.B.: La valeur de  $[\alpha]_D$  n'a pas été rapportée vu qu'il a été impossible de résoudre le mélange de diastéréoisomères).

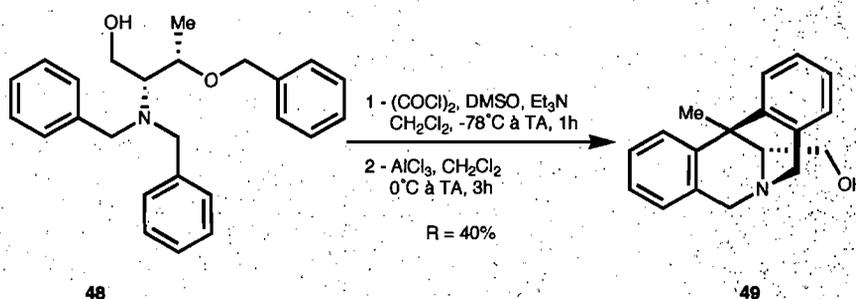
**5.40** Préparation de l'azocine désymétrisée **40**, (12*S*,13*S*)-1,3-Difluoro-13-isopropyl-9,11-diméthoxy-7,12-dihydro-5*H*-6,12-méthano-dibenzo[*c*,*f*]azocine



Procédure normalisée pour une millimole: Le produit brut de la réaction décrite ci-haut (produit **38**) est dissout dans 5 mL de chlorure de méthylène et ajouté à une suspension refroidie à 0°C de chlorure d'aluminium (400 mg, 3 équivalents) dans 15 mL de chlorure de méthylène. Le mélange est agité pour une durée de 4 heures en laissant remonter à température ambiante. Comme traitement, on prépare un mélange composé de 100 mL glace et de 100 mL d'une solution saturée de bicarbonate de soude dans un grand erlenmeyer (1 L). On verse le mélange contenant le chlorure d'aluminium dans l'erlenmeyer et on ajoute au moins 10 g de tartrate de sodium et de potassium. On laisse agiter le mélange biphasique pour 12 heures avant d'extraire 5 fois avec au moins 200 mL de chlorure de méthylène. Les extraits organiques sont combinés, séchés sur sulfate de sodium puis concentrés pour donner 390 mg d'un résidu rougeâtre sous forme d'une huile. Le spectre RMN du produit brut montre un ratio de diastéréoisomères d'environ 20:1 au niveau du centre tertiaire dibenzylique. On le purifie sur gel de silice (éluant: 100% EtOAc). On récupère 55 mg sous forme d'une huile jaune du produit **40** (rendement combiné de 15 % sur les deux cyclisations). La proportion est supérieure à 20:1.  $R_f = 0,25$  (20% EtOAc),  $[\alpha]_D = -23,4^\circ$  ( $c = 1$  CHCl<sub>3</sub>). RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) 6,40 (td,  $J = 2,3$  et 8,3 Hz, 1H); 6,23 (d,  $J = 2,3$  Hz, 1H); 6,16 (dd,  $J = 2,3$  et 8,3 Hz, 1H); 6,00 (d,  $J = 2,3$  Hz, 1H); 4,73 (d,  $J = 1,8$  Hz, 1H); 4,21 (d,  $J = 18,5$  Hz, 1H); 4,09 (d,  $J = 17,9$  Hz, 1H); 3,57 (d,  $J = 17,9$  Hz, 1H); 3,45 (d,  $J = 18,5$  Hz, 1H); 3,41 (s, 3H); 3,31 (s, 3H); 2,32 (dd,  $J = 1,8$  et 10,4 Hz, 1H); 1,48 (m, 1H); 1,05 (d,  $J = 6,6$  Hz, 3H); 0,83 (d,  $J = 6,6$  Hz,

3H). RMN  $^{13}\text{C}$  (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ); 158,0 (dd,  $J = 13$  et 249 Hz, 1C); 156,4; 155,4; 136,8 (t,  $J = 8$  Hz, 1C); 134,7; 125,1; 122,8 (d,  $J = 25$  Hz, 1C); 116,9; 105,4 (d,  $J = 25$  Hz, 1C); 98,9; 98,6 (t,  $J = 25$  Hz, 1C); 94,1; 61,5; 57,9; 52,3; 52,0; 50,4; 25,3; 20,2; 17,6; 16,9. Formule moléculaire:  $\text{C}_{21}\text{H}_{23}\text{F}_2\text{NO}_2$ . Masse exacte pour  $\text{C}_{21}\text{H}_{24}\text{F}_2\text{NO}_2$ : 360,1722, calculée 360,1714.

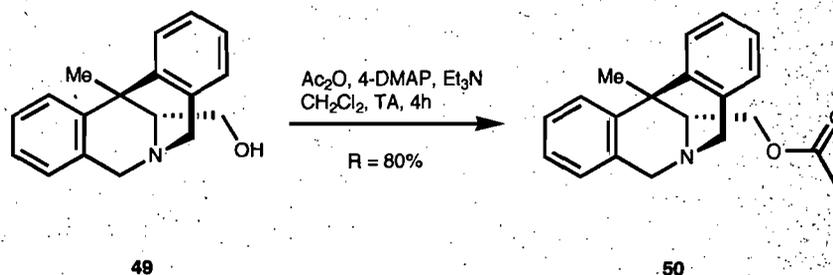
#### 5.49 Préparation de l'azocine **49**, (13*R*)-(12-Méthyl-7,12-Dihydro-5*H*-6,12-méthanodibenzo[*c*,*f*]azocin-13-yl)méthanol



Procédure typique pour une millimole: 15 mL de chlorure de méthylène sont refroidis à  $-78^\circ\text{C}$ . On y ajoute successivement du chlorure d'oxalyle (440  $\mu\text{L}$ , 5 équivalents), du DMSO (700  $\mu\text{L}$ , 10 équivalents) suffisamment lentement pour ne pas créer de surpression. On laisse réagir 10 minutes à  $-78^\circ\text{C}$  puis on ajoute l'alcool **48** (361 mg, 1 équivalent) dissout dans 5 mL de chlorure de méthylène. La solution incolore est laissée une heure à  $-78^\circ\text{C}$  avant d'y ajouter de la triéthylamine (2 mL, 15 équivalents). À ce moment, on laisse remonter la température vers  $0^\circ\text{C}$  en retirant le ballon de son bain de glace sèche/acétone. Durant ce processus, le mélange passe d'incolore et transparent à blanc opaque. On y ajoute 5 à 10 mL d'eau quand on observe par chromatographie sur couche mince que la réaction est complète. On extrait le mélange hétérogène trois fois avec 40 mL de dichlorométhane. Les extraits organiques sont combinés puis successivement lavés avec 30 mL d'une solution d'acide chlorhydrique de concentration 1% P/V, 30 mL d'eau, 30 mL d'une solution saturée de bicarbonate de soude puis 30 mL d'une solution saturée de saumure. L'extrait organique est ensuite séché à l'aide de sulfate de sodium puis filtré et concentré sous pression réduite. On prépare ensuite une suspension de chlorure

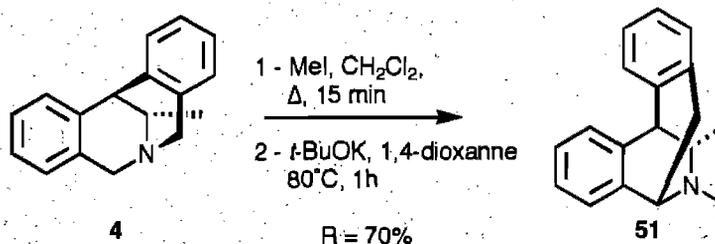
d'aluminium (667 mg, 5 équivalents) dans 15 mL de chlorure de méthylène. On la refroidit à 0°C et on y ajoute le produit concentré précédemment obtenu redissout dans 5 mL de chlorure de méthylène. Le mélange devient alors rouge très foncé et hétérogène. On le laisse remonter vers la température ambiante durant une période de 3 heures. À ce moment, on prépare dans un erlenmeyer un mélange composé d'environ 300 mL d'une solution saturée de bicarbonate de soude et d'un volume semblable de glace. On ajoute le mélange réactionnel contenant le chlorure d'aluminium sur le mélange contenant le bicarbonate de soude, puis on y ajoute des sels de Rochelle (tartrate de sodium et de potassium), environ 15 g. On laisse ajouter le mélange dans l'erlenmeyer pour une certaine période de temps pour que le mélange hétérogène devienne translucide, c'est-à-dire entre 20 et 24 heures. On extrait alors le mélange 5 fois avec 500 mL de chlorure de méthylène. On combine les extraits organiques et on les sèche à l'aide de sulfate de sodium. On concentre la solution organique sous vide et on récupère 425 mg d'une huile rouge foncée qu'on purifie par chromatographie sur silice (éluant: 100% EtOAc puis 7% MeOH/EtOAc) On récupère le produit sous forme d'un solide cristallin, (105 mg) dans un rendement de 40%.  $R_f = 0,05$  (100% EtOAc);  $[\alpha]_D = -14,3^\circ$  ( $c = 1$ ,  $\text{CHCl}_3$ );  $Pf = 88-92^\circ\text{C}$ . RMN  $^1\text{H}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) 7,45-7,41 (m, 2H); 7,15-6,92 (m, 2H); 4,61 (d,  $J = 17,4$  Hz, 1H); 4,53 (d,  $J = 18,6$  Hz, 1H); 4,08 (d,  $J = 17,4$  Hz, 1H); 3,85 (d,  $J = 18,6$  Hz, 1H); 3,80 (dd,  $J = 3,5$  et  $9,3$  Hz, 1H); 3,41-3,33 (m, 2H); 1,74 (s, 3H). RMN  $^{13}\text{C}$  (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) 144,5; 142,0; 134,4; 134,3; 127,6; 127,3; 127,1; 126,9; 126,0; 125,9; 125,3; 124,3; 64,3; 60,8; 59,1; 52,5; 35,5; 20,1. Formule moléculaire:  $\text{C}_{18}\text{H}_{19}\text{NO}$ , Masse exacte pour  $(M + 1) \text{C}_{18}\text{H}_{20}\text{NO}$ : 266,1453, calculée: 266,1466.

**5.50** Protection de l'azocine **49** pour donner l'azocine **50**, Acétate de (13*R*)-(12-Méthyl-7,12-dihydro-5*H*-6,12-méthanodibenzo[*c,f*]azocin-13-yl)-méthyle



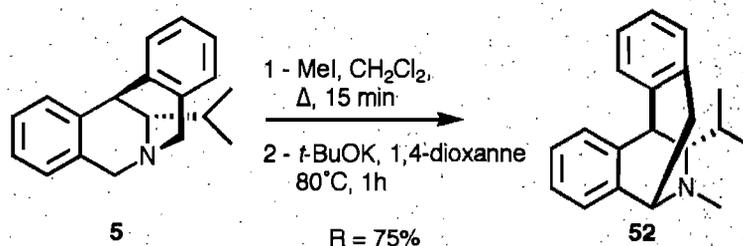
Procédure normalisée pour une millimole: L'azocine **49** porteuse d'un alcool est dissoute dans 10 mL de chlorure de méthylène. On ajoute successivement de la triéthylamine (210 mL, 1,5 équivalents), quelques cristaux de 4-*N,N*-diméthylaminopyridine (environ 5 mg) et de l'anhydride acétique (140  $\mu\text{L}$ , 1,5 équivalents). On laisse réagir à température ambiante pendant 4 heures et on extrait le mélange 2 fois avec 30 mL de chlorure de méthylène. Les extraits organiques sont combinés puis lavés avec une solution saturée de bicarbonate de soude puis une autre fois avec une solution saturée de saumure. La phase organique est séchée avec du sulfate de sodium et concentrée sous pression réduite pour donner 320 mg d'une huile incolore qu'on purifie par chromatographie sur gel de silice en utilisant comme éluant 50% EtOAc/Hex. On obtient 240 mg du produit purifié, une huile incolore, pour un rendement de 80%.  $R_f = 0,3$  (50% EtOAc/Hex);  $[\alpha]_D = -92,1^\circ$  ( $c = 1$ ,  $\text{CHCl}_3$ ). RMN  $^1\text{H}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) 7,44-7,40 (m, 2H); 7,16-7,11 (m, 2H); 7,06-6,98 (m, 3H); 6,94 (d,  $J = 7,5$  Hz, 1H); 4,64 (d,  $J = 17,4$  Hz, 1H); 4,61 (d,  $J = 18,5$  Hz, 1H); 4,32 (dd,  $J = 3,8$  et 11,9 Hz, 1H); 4,05 (d,  $J = 17,4$  Hz, 1H); 3,97 (dd,  $J = 11,9$  et 8,8 Hz, 1H); 3,89 (d,  $J = 18,5$  Hz, 1H); 3,48 (dd,  $J = 3,8$  et 8,8 Hz, 1H); 2,11 (s, 3H); 1,84 (s, 3H). RMN  $^{13}\text{C}$  (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) 171,7; 143,9; 141,9; 138,0; 134,2; 127,4; 127,2; 126,8; 126,8; 126,1; 126,0; 125,7; 124,2; 63,3; 62,7; 60,7; 53,1; 36,0; 21,5; 20,9. Formule moléculaire:  $\text{C}_{20}\text{H}_{21}\text{NO}_2$ , Masse exacte pour  $(\text{M} + 1) \text{C}_{20}\text{H}_{22}\text{NO}_2$ : 308,1669, Calculée: 308,1657.

### 5.51 (5*R*,6*S*,12*S*)-*N*-Méthyl-6-méthylisopavine (51)



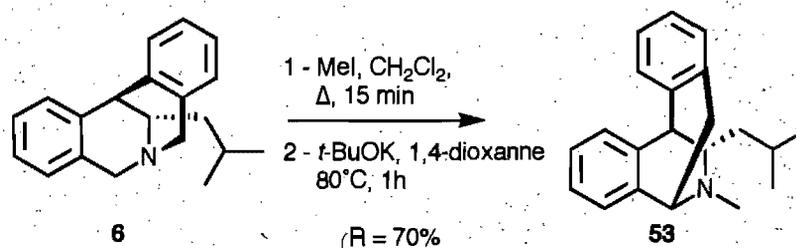
Procédure normalisée pour une millimole: L'azocine 4 (235 mg, 1 équivalent) a été dissoute dans un minimum de chlorure de méthylène (environ 0,5 mL). Ensuite, de l'iodure de méthyle y a été ajouté (600  $\mu$ L, 10 équivalents). Le mélange est légèrement chauffé et immédiatement, un précipité blanc est formé. On évapore les solvants à sec avant de redissoudre le solide blanc dans du dioxanne (10 mL). On ajoute à cette solution du tert-butoxyde potassium (560 mg, 5 équivalents) et on chauffe à 80°C pour une heure. Finalement, on laisse refroidir le mélange réactionnel vers la température ambiante et on ajoute une solution saturée de chlorure d'ammonium (environ 5 mL). On extrait le mélange 3 fois avec 40 mL de chlorure de méthylène et on combine les extraits organiques avant de les laver avec successivement une solution saturée de thiosulfate de sodium (20 mL), une solution saturée de bicarbonate de soude (20 mL) et une solution saturée de saumure (20 mL). On sèche la phase organique avec du sulfate de sodium et on concentre sous pression réduite. On récupère 340 mg d'une huile brune qu'on purifie par chromatographie (éluant 100 % EtOAc). Le produit purifié est un solide blanc qu'on récupère dans un rendement de 70% (175 mg).  $R_f = 0,1$  (100% EtOAc);  $[\alpha]_D = -119,9^\circ$  ( $c = 1$ , CHCl<sub>3</sub>);  $P_f = 55-59^\circ\text{C}$ ; RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) 7,25-7,08 (m, 8H), 4,10 (t,  $J = 3,3$  Hz, 1H), 3,80 (dd,  $J = 3,3$  et 18,0 Hz, 1H), 3,58 (s, 1H), 3,21 (q,  $J = 6,4$  Hz, 1H), 2,94 (dd,  $J = 3,3$  et 18,0 Hz, 1H), 2,68 (s, 3H), 1,15 (d,  $J = 6,4$  Hz, 3H). 13C NMR (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>) 143,7, 140,6, 138,9, 134,6, 131,5, 127,5, 127,3, 126,4, 126,3, 126,2, 125,6, 124,8, 62,7, 61,5, 54,2, 40,3, 31,7, 22,8. Formule moléculaire: C<sub>18</sub>H<sub>19</sub>N, masse exacte pour (M + 1) C<sub>18</sub>H<sub>20</sub>N: 250,1506, calculée: 250,1518.

### 5.52 (5*R*,6*S*,12*S*)-*N*-Méthyl-6-isopropylisopavine (**52**)



Même procédure que pour **5.51**, sauf qu'on utilise l'azocine **5** (263 mg, 1 équivalent) au lieu de **4**. On récupère 350 mg d'une huile brune qu'on purifie par chromatographie (éluant: 20% EtOAc/Hex). Le produit purifié est un solide blanc qu'on récupère dans un rendement de 75% (210 mg).  $R_f = 0,3$  (20% EtOAc/Hex);  $[\alpha]_D = -133,0^\circ$  ( $c = 1$ ,  $\text{CHCl}_3$ );  $P_f = 87-90^\circ\text{C}$ ; RMN  $^1\text{H}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) 7,25-7,00 (m, 8H); 4,14 (t,  $J = 3,6$  Hz, 1H); 3,84 (s, 1H); 3,79 (dd,  $J = 3,6$  et 18,0 Hz, 1H); 2,91 (dd,  $J = 3,6$  et 18,0 Hz, 1H); 2,84 (d,  $J = 4,5$  Hz, 1H); 2,67 (s, 3H); 1,72 (m, 1H); 1,05 (d,  $J = 6,9$  Hz, 3H); 0,73 (d,  $J = 6,8$  Hz, 3H). RMN  $^{13}\text{C}$  (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) 144,0; 140,3; 140,3; 135,3; 131,1; 127,2; 127,1; 126,1; 126,1; 125,8; 125,7; 124,5; 73,1; 61,7; 47,6; 41,6; 32,8; 32,0; 20,3; 18,0. Formule moléculaire:  $\text{C}_{20}\text{H}_{23}\text{N}$ , masse exacte pour (M + 1)  $\text{C}_{18}\text{H}_{24}\text{N}$ : 278,1831, calculée: 278,1830.

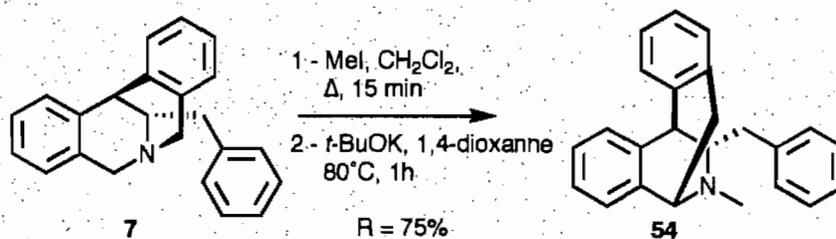
### 5.53 (5*R*,6*S*,12*S*)-*N*-Méthyl-6-isobutylisopavine (**53**)



Même procédure que pour **5.51**, sauf qu'on utilise l'azocine **6** (277 mg, 1 équivalent) au lieu de **4**. On récupère 355 mg d'une huile brune qu'on purifie par chromatographie (éluant: 30% EtOAc/Hex). Le produit purifié est une huile incolore qu'on récupère dans un rendement de 70% (205 mg).  $R_f = 0,3$  (35% EtOAc/Hex);  $[\alpha]_D = -105,8^\circ$  ( $c = 1$ ,  $\text{CHCl}_3$ ); RMN  $^1\text{H}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) 7,30-7,00 (m, 8H); 4,15 (t,  $J = 3,3$  Hz, 1H); 3,86 (dd,  $J = 3,3$  et 18,1 Hz, 1H); 3,76 (s, 1H); 3,10 (dd,  $J = 4,9$

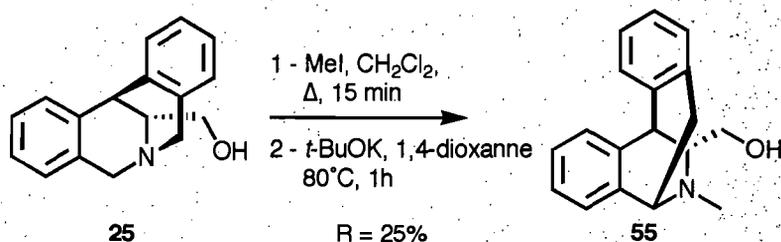
et 8,6 Hz, 1H); 2,95 (dd,  $J = 3,3$  et 18,1 Hz, 1H); 2,70 (s, 3H); 1,89-1,82 (m, 1H); 1,34-1,27 (m, 2H); 1,02 (d,  $J = 6,6$  Hz, 3H); 1,00 (d,  $J = 6,5$  Hz, 3H). RMN  $^{13}\text{C}$  (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) 143,6; 140,4; 138,8; 134,9; 131,0; 127,4; 127,1; 126,4; 126,3; 126,2; 125,8; 124,7; 65,5; 61,4; 51,2; 46,2; 40,3; 32,0; 25,3; 23,6; 22,0. Formule moléculaire:  $\text{C}_{21}\text{H}_{25}\text{N}$ , masse exacte pour ( $M + 1$ )  $\text{C}_{21}\text{H}_{26}\text{N}$ : 292,1992, calculée: 292,1987.

#### 5.54 (5*R*,6*S*,12*S*)-*N*-Méthyl-6-benzylisopavine (54)



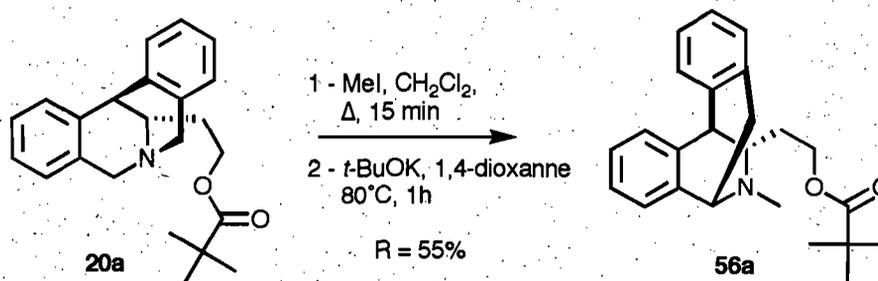
Même procédure que pour 5.51, sauf qu'on utilise l'azocine 7 (311 mg, 1 équivalent) au lieu de 4. On récupère 390 mg d'une huile brune qu'on purifie par chromatographie (éluant: 50% EtOAc/Hex). Le produit purifié est une mousse incolore qu'on récupère dans un rendement de 75% (245 mg).  $R_f = 0,25$  (50% EtOAc/Hex);  $[\alpha]_D = -79,2^\circ$  ( $c = 1$ ,  $\text{CHCl}_3$ ); RMN  $^1\text{H}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) 7,45-7,00 (m, 12H); 6,83 (d,  $J = 7,4$  Hz, 1H); 4,20 (t,  $J = 3,3$  Hz, 1H); 3,82 (dd,  $J = 3,3$  et 18,0 Hz, 1H); 3,72 (s, 1H); 3,32 (dd,  $J = 4,2$  et 10,3 Hz, 1H); 2,96 (dd,  $J = 3,3$  et 18,0 Hz, 1H); 2,93 (dd,  $J = 4,2$  et 13,6 Hz, 1H); 2,77 (s, 3H); 2,41 (dd,  $J = 10,3$  et 13,6 Hz, 1H). RMN  $^{13}\text{C}$  (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) 142,9; 140,4; 139,5; 138,5; 134,9; 130,9; 129,3; 129,3; 129,3; 128,3; 127,6; 127,3; 126,6; 126,5; 126,3; 126,0; 125,8; 124,8; 69,3; 61,4; 49,2; 42,6; 40,4; 32,4. Formule moléculaire:  $\text{C}_{24}\text{H}_{23}\text{N}$ , masse exacte pour ( $M + 1$ )  $\text{C}_{24}\text{H}_{24}\text{N}$ : 328,1898, calculée: 328,1910.

### 5.55 (5*R*,6*S*,12*S*)-(N-Méthyl-6-isopavinyll)méthanol (**55**)



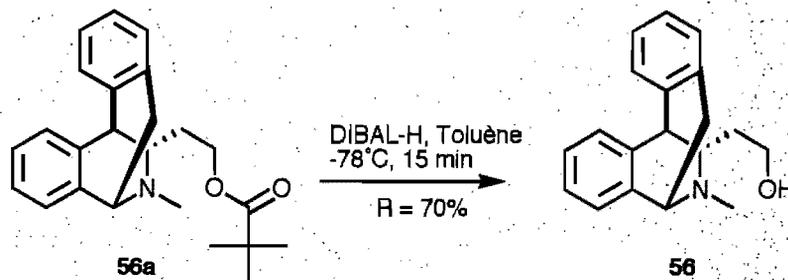
Procédure normalisée pour une millimole: L'azocine **25** (251 mg, 1 équivalent) a été dissoute dans un minimum de chlorure de méthylène (environ 0,5 mL). Ensuite, de l'iodure de méthyle y a été ajouté (600  $\mu\text{L}$ , 10 équivalents). Le mélange est légèrement chauffé et immédiatement, un précipité blanc est formé. On évapore les solvants à sec avant de redissoudre le solide blanc dans du dioxanne (10 mL). On ajoute à cette solution du tert-butoxyde potassium (135 mg, 1,2 équivalent) et on laisse la réaction pas plus de 10 minutes vu que le mélange tourne au noir et s'épaissit. On ajoute une solution saturée de chlorure d'ammonium (environ 5 mL). On extrait le mélange 6 fois avec 100 mL d'un mélange 20% méthanol/chlorure de méthylène et on combine les extraits organiques avant de les laver avec une solution saturée de saumure (20 mL). On sèche la phase organique avec du sulfate de sodium et on concentre sous pression réduite. On récupère 150 mg d'une huile noire qu'on purifie par chromatographie (éluant: 10% MeOH/DCM). Le produit purifié est un solide blanc qu'on récupère dans un rendement de 25% (65 mg).  $R_f = 0,05$  (7% MeOH/EtOAc);  $[\alpha]_D = -190,2^\circ$  ( $c = 1$ ,  $\text{CHCl}_3$ );  $P_f = 105\text{-}109^\circ\text{C}$ ; RMN  $^1\text{H}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) 7,20-7,05 (m, 8H); 4,10 (t,  $J = 3,2$  Hz, 1H); 3,84 (s, 1H); 3,80 (dd,  $J = 3,2$  et 18,1 Hz, 1H); 3,45 (dd,  $J = 6,2$  et 10,6 Hz, 1H); 3,37 (dd,  $J = 4,6$  et 10,6 Hz, 1H); 3,16 (t,  $J = 5,3$  Hz, 1H); 2,93 (dd,  $J = 3,2$  et 18,1 Hz, 1H); 2,68 (s, 3H). RMN  $^{13}\text{C}$  (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) 142,9; 139,7; 139,1; 134,6; 131,1; 127,5; 127,5; 126,5; 126,4; 126,0; 126,0; 124,6; 68,1; 65,0; 61,5; 49,9; 41,2; 32,2. Formule moléculaire:  $\text{C}_{18}\text{H}_{19}\text{NO}$ , masse exacte pour (M + 1)  $\text{C}_{18}\text{H}_{20}\text{NO}$ : 266,1455, calculée: 266,1467.

**5.56a** 2',2'-Diméthylpropionate de (5*R*,6*S*,12*S*)-2-(*N*-Méthyl-6-isopaviny)-1-éthyle (**56a**)



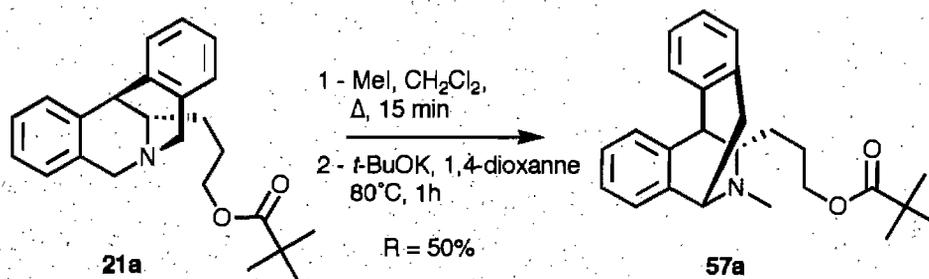
Procédure normalisée pour une millimole: L'azocine **20a** (349 mg, 1 équivalent) a été dissoute dans un minimum de chlorure de méthylène (environ 0,5 mL). Ensuite, de l'iodure de méthyle y a été ajouté (600  $\mu$ L, 10 équivalents). Le mélange est légèrement chauffé et immédiatement, un précipité blanc est formé. On évapore les solvants à sec avant de redissoudre le solide blanc dans du dioxanne (10 mL). On ajoute à cette solution du tert-butoxyde potassium (224 mg, 2 équivalents) et on chauffe le mélange à 80°C pour une heure. Une fois terminé, on coupe le chauffage et on laisse revenir à température ambiante pour y ajouter une solution saturée de chlorure d'ammonium (environ 5 mL). On extrait le mélange 3 fois avec 50 mL d'acétate d'éthyle et on combine les extraits organiques avant de les laver avec une solution saturée de saumure (20 mL). On sèche la phase organique avec du sulfate de sodium et on concentre sous pression réduite. On récupère 150 mg d'une huile incolore qu'on purifie par chromatographie (éluant: 30% EtOAc/Hex). Le produit purifié est une huile incolore qu'on récupère dans un rendement de 55% (200 mg).  $R_f$  = 0,2 (30% EtOAc/Hex);  $[\alpha]_D = -113,3^\circ$  ( $c = 1$ , CHCl<sub>3</sub>); RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) 7,25-7,05 (m, 8H); 4,20-4,12 (m, 3H); 3,78 (dd,  $J = 2,7$  et 18,1 Hz, 1H); 3,72 (s, 1H); 3,14 (t,  $J = 6,5$  Hz, 1H); 2,98 (dd,  $J = 2,7$  et 18,1 Hz, 1H); 2,63 (s, 3H); 1,65 (q,  $J = 6,5$  Hz, 2H); 1,20 (s, 9H). RMN <sup>13</sup>C (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>) 178,4; 142,7; 140,2; 138,4; 134,8; 131,0; 127,6; 127,1; 126,6; 126,3; 126,2; 125,8; 124,7; 64,3; 61,9; 61,1; 51,6; 40,8; 38,6; 35,9; 32,5; 27,1 (3C). Formule moléculaire: C<sub>24</sub>H<sub>29</sub>NO<sub>2</sub>, masse exacte pour (M + 1) C<sub>24</sub>H<sub>30</sub>NO<sub>2</sub>: 364,2194, calculée: 364,2198.

**5.56 (5*R*,6*S*,12*S*)-2-(*N*-Méthyl-6-isopavinyl)éthan-1-ol (56)**



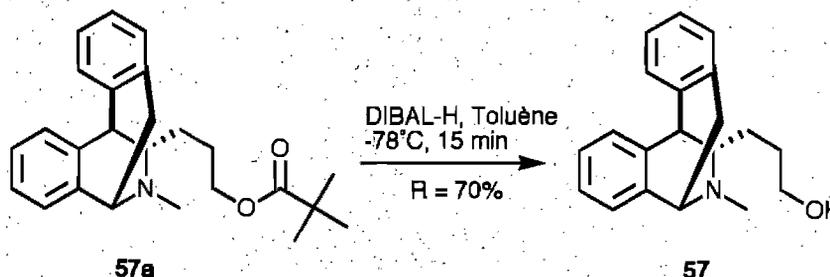
Procédure typique pour une millimole: L'isopavine **56a** (363 mg, 1 équivalent) (*O*-protégée par un ester de pivaloyle) a été dissoute dans 7 mL de toluène sec. La solution est refroidie à -78°C et on ajoute à ce moment de l'hydrure de diisobutylaluminium en solution 1 M dans le toluène (3 mL, 3 équivalents). On laisse réagir 15 minutes à cette température et on élimine l'excès de réactif en ajoutant prudemment et lentement 1 mL de méthanol. Après, on peut laisser le mélange regagner la température ambiante et on y ajoute 5 mL d'une solution saturée de sels de Rochelle (tartrate de sodium et de potassium). On laisse agiter le mélange gélatineux pour 2 heures jusqu'à ce qu'il reprenne une consistance liquide et on extrait le mélange avec 4 fois 50 mL d'acétate d'éthyle. On lave les extraits organiques combinés avec 30 mL d'une solution saturée de saumure, on sèche la phase organique avec du sulfate de sodium et on concentre sous pression réduite. On récupère une huile jaune (320 mg) qu'on purifie par chromatographie sur gel de silice (éluant: 7% MeOH/EtOAc). On récupère le produit dans un rendement de 70% (195 mg) sous forme d'un solide amorphe.  $R_f = 0,05$  (7% MeOH/EtOAc);  $[\alpha]_D = -148,5^\circ$  ( $c = 1$ ,  $\text{CHCl}_3$ ). RMN  $^1\text{H}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) 7,25-7,00 (m, 8H); 4,06 (t,  $J = 3,2$  Hz, 1H); 3,75-3,65 (m, 3H); 3,65-3,58 (m, 1H); 3,35 (t,  $J = 4,9$  Hz, 1H); 2,93 (dd,  $J = 3,2$  et 18,2 Hz, 1H); 2,67 (s, 3H); 2,05-1,95 (m, 1H); 1,58-1,48 (m, 1H). RMN  $^{13}\text{C}$  (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) 143,3; 139,5; 139,4; 134,5; 131,0; 127,6; 127,2; 126,6; 126,3; 125,8; 125,7; 124,8; 66,6; 61,3; 60,8; 52,5; 40,9; 36,4; 31,9. Formule moléculaire:  $\text{C}_{19}\text{H}_{21}\text{NO}$ , masse exacte pour  $(\text{M} + 1) \text{C}_{19}\text{H}_{22}\text{NO}$ : 280,1617, calculée: 280,1623.

**5.57a** 2',2'-Diméthylpropionate de (5*R*,6*S*,12*S*)-3-(*N*-Méthyl-6-isopaviny)-1-propyle (**57a**)



Même procédure que pour **5.56a**, sauf qu'on utilise l'azocine **21a** (363 mg, 1 équivalent) au lieu de **20a**. On récupère 440 mg d'une huile jaune pâle qu'on purifie par chromatographie (éluant: 30% EtOAc/Hex). Le produit purifié est une mousse incolore qu'on récupère dans un rendement de 50% (180 mg).  $R_f = 0,2$  (30% EtOAc/Hex);  $[\alpha]_D = -89,0^\circ$  ( $c = 1$ , CHCl<sub>3</sub>). RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) 7,20-7,00 (m, 8H); 4,15-3,90 (m, 3H); 3,75 (dd,  $J = 3,3$  et 18,1 Hz, 1H); 3,67 (s, 1H); 2,98 (dd,  $J = 4,0$  et 8,6 Hz, 1H); 2,88 (dd,  $J = 3,3$  et 18,1 Hz, 1H); 2,64 (s, 3H); 1,80-1,60 (m, 2H); 1,53-1,47 (m, 1H); 1,31-1,26 (m, 1H); 1,20 (s, 9H). RMN <sup>13</sup>C (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>) 178,4; 143,2; 140,3; 138,7; 134,9; 131,0; 127,4; 127,1; 126,5; 126,3; 126,2; 125,7; 124,7; 67,2; 64,1; 61,3; 51,1; 40,6; 38,5; 32,8; 32,0; 27,0 (3C); 25,7. Formule moléculaire: C<sub>25</sub>H<sub>31</sub>NO<sub>2</sub>, masse exacte pour (M + 1) C<sub>25</sub>H<sub>32</sub>NO<sub>2</sub>: 378,2369, calculée: 378,2355.

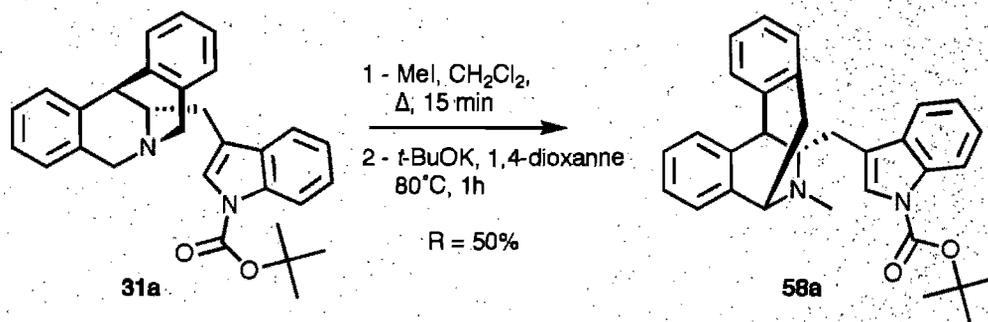
**5.57** (5*R*,6*S*,12*S*)-3-(*N*-Méthyl-6-isopaviny)-1-propanol (**57**)



Même procédure que pour **5.56**, sauf qu'on utilise l'isopavine **57a** (377 mg, 1 équivalent) au lieu de **56a**. On récupère une huile jaune (335 mg) qu'on purifie par

chromatographie sur gel de silice (éluant: 7% MeOH/EtOAc). On récupère le produit dans un rendement de 70% (205 mg) sous forme d'un solide amorphe.  $R_f = 0,05$  (7% MeOH/EtOAc);  $[\alpha]_D = -159,8^\circ$  ( $c = 1$ ,  $\text{CHCl}_3$ ). RMN  $^1\text{H}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) 7,25-7,00 (m, 8H); 4,08 (t,  $J = 3,3$  Hz, 1H); 3,78 (dd,  $J = 3,3$  et 18,1 Hz, 1H); 3,70 (s, 1H); 3,50-3,40 (m, 3H); 3,06 (dd,  $J = 4,2$  et 5,8 Hz, 1H); 2,94 (dd,  $J = 3,3$  et 18,1 Hz, 1H); 2,64 (s, 3H); 1,65-1,45 (m, 3H). RMN  $^{13}\text{C}$  (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) 143,5; 139,2; 134,6; 134,6; 131,1; 127,4; 127,2; 126,5; 126,3; 126,2; 125,9; 124,8; 67,1; 62,5; 61,4; 51,6; 40,8; 33,7; 32,0; 28,7. Formule moléculaire:  $\text{C}_{20}\text{H}_{23}\text{NO}$ , masse exacte pour (M + 1)  $\text{C}_{20}\text{H}_{24}\text{N}$ : 294,1779, calculée: 294,1780.

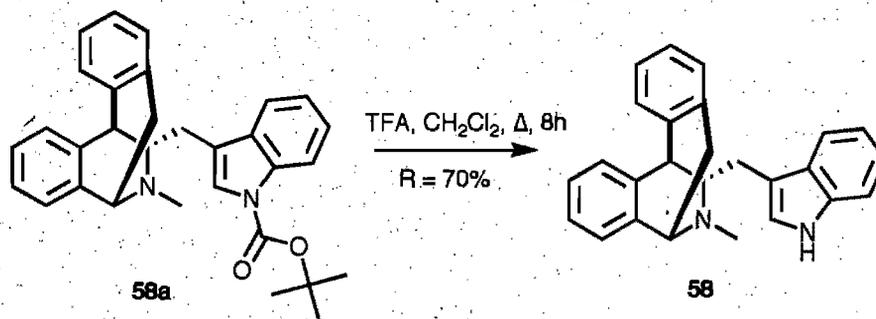
**5.58a** (5*R*,6*S*,12*S*)-*N*-Méthyl-6-(1-*t*-butoxycarbonyl-indol-3-yl-méthyl)-isopavine (**58a**)



Procédure normalisée pour une millimole: L'azocine **31a** (450 mg) a été dissoute dans un minimum de chlorure de méthylène (environ 0,5 mL). Ensuite, de l'iodure de méthyle y a été ajouté (600  $\mu\text{L}$ , 10 équivalents). Le mélange est légèrement chauffé et immédiatement, un précipité blanc est formé. On évapore les solvants à sec avant de redissoudre le solide blanc dans du dioxanne (10 mL). On ajoute à cette solution du tert-butoxyde potassium (336 mg, 3 équivalents) et on chauffe le mélange à 80°C pour une durée d'une heure avant de la laisser retomber à température ambiante. On y ajoute une solution saturée de chlorure d'ammonium (environ 5 mL). On extrait le mélange 3 fois avec 100 mL d'acétate d'éthyle et on combine les extraits organiques avant de les laver avec solution saturée de saumure (20 mL). On sèche la phase organique avec du sulfate de sodium et on concentre sous pression réduite. On

récupère 440 mg d'une huile jaune pâle qu'on purifie par chromatographie (éluant 25% EtOAc/Hex). Le produit purifié est une mousse jaune pâle qu'on récupère dans un rendement de 50% (230 mg).  $R_f = 0,3$  (30% EtOAc/Hex);  $[\alpha]_D = -40,1^\circ$  ( $c = 1$ ,  $\text{CHCl}_3$ ). RMN  $^1\text{H}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) 8,20 (large, 1H); 7,50 (d,  $J = 8,1$  Hz, 1H); 7,47-7,43 (m, 1H); 7,33 (t,  $J = 8,1$  Hz, 1H); 7,25-6,95 (m, 8H); 6,90 (d,  $J = 7,5$  Hz, 1H); 4,17 (t,  $J = 3,2$  Hz, 1H); 3,85-3,77 (m, 2H); 3,45 (dd,  $J = 3,1$  et 10,4 Hz, 1H); 2,94 (dd,  $J = 3,2$  et 18,0 Hz, 1H); 2,87 (dd,  $J = 3,1$  et 14,5 Hz, 1H); 2,79 (s, 3H); 2,56 (dd,  $J = 10,4$  et 14,5 Hz, 1H); 1,72 (s, 9H). RMN  $^{13}\text{C}$  (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) 149,5; 143,0; 138,5; 138,5; 134,9; 134,9; 131,1; 130,9; 127,6; 127,3; 126,7; 126,7; 126,4; 125,8; 124,8; 124,4; 123,1; 122,4; 119,0; 118,5; 115,2; 83,3; 67,4; 61,5; 50,1; 40,6; 32,2; 31,8; 28,2 (3C). Formule moléculaire:  $\text{C}_{31}\text{H}_{33}\text{N}_2\text{O}_2$ , masse exacte pour (M + 1)  $\text{C}_{31}\text{H}_{33}\text{N}_2\text{O}_2$ : 465,2377, calculée: 465,2386.

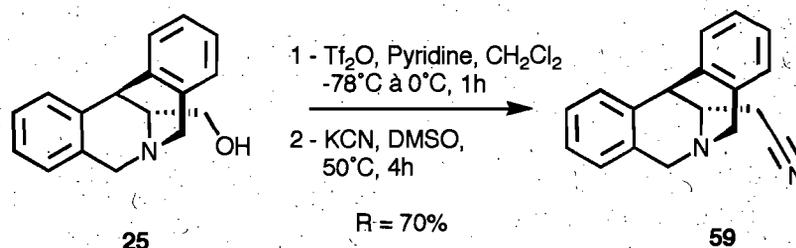
#### 5.58 (5*R*,6*S*,12*S*)-*N*-Méthyl-6-(1*H*-indol-3-yl-méthyl)isopavine (58)



Procédure normalisée pour une millimole: L'isopavine **58a** *N*-protégée par un carbamate de *tert*-butyle (464 mg, 1 équivalent) est dissoute dans le chlorure de méthylène (10 mL). On y ajoute de l'acide trifluoroacétique (380  $\mu\text{L}$ , 5 équivalents). On chauffe doucement le mélange à reflux pour une durée de 8 heures et on ajoute prudemment une solution saturée de bicarbonate de soude (10 mL). On extrait le mélange 4 fois avec 40 mL de chlorure de méthylène et on combine les extraits organiques afin de les laver avec une solution saturée de saumure (50 mL). On sèche la phase organique avec du sulfate de sodium et on concentre sous pression réduite. On récupère un produit brut (320 mg) sous forme d'une huile brune qu'on purifie par

chromatographie avec du gel de silice (éluant: 100% EtOAc). Le produit récupéré est une mousse blanche (255 mg) qu'on obtient dans un rendement de 70%.  $R_f = 0,2$  (100% EtOAc);  $[\alpha]_D = -19,3^\circ$  ( $c = 1$ ,  $\text{CHCl}_3$ ). RMN  $^1\text{H}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) 8,14 (large, 1H); 7,56 (d,  $J = 8,1$  Hz, 1H); 7,39 (d,  $J = 8,1$  Hz, 1H); 7,30-6,93 (m, 10H); 6,80 (d,  $J = 7,5$  Hz, 1H); 4,23 (t,  $J = 3,3$  Hz, 1H); 3,81 (s, 1H); 3,80 (dd,  $J = 3,3$  et 18,0 Hz, 1H); 3,47-3,43 (m, 1H); 3,03-2,95 (m, 2H); 2,81 (s, 3H); 2,62 (dd,  $J = 10,0$  et 14,5 Hz, 1H). RMN  $^{13}\text{C}$  (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) 143,0; 138,5; 136,1; 134,6; 134,6; 130,9; 127,7; 127,5; 127,4; 126,6; 126,6; 126,2; 125,8; 124,9; 122,1; 121,9; 119,2; 118,7; 113,5; 111,0; 68,4; 61,6; 49,8; 40,6; 32,0; 31,7. Formule moléculaire:  $\text{C}_{26}\text{H}_{24}\text{N}_2$ , masse exacte pour  $(M + 1)$   $\text{C}_{26}\text{H}_{25}\text{N}_2$ : 365,2003, calculée: 365,2018.

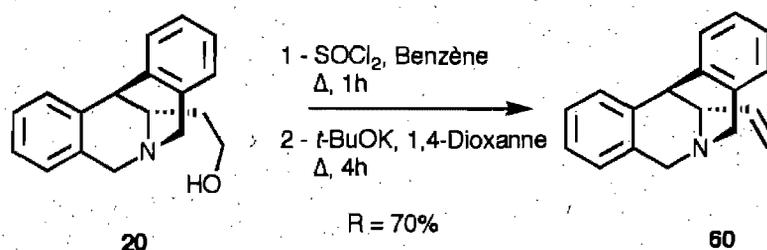
### 5.59 Préparation de l'azocine **59**, (13S)-2-(7,12-Dihydro-5H-6,12-méthano-dibenzo[*c,f*]azocin-13-yl)acétonitrile



Procédure normalisée pour une millimole: On dissout l'azocine **25** (251 mg, 1 équivalent) dans 10 mL de chlorure de méthylène et on y ajoute de la pyridine (80  $\mu\text{L}$ , 1 équivalent). Ce mélange est refroidi à  $-78^\circ\text{C}$  et on y ajoute de l'anhydride triflique (170  $\mu\text{L}$ , 1 équivalent). On laisse alors remonter le mélange à température ambiante et on concentre le mélange sous pression réduite sans chauffer le ballon lors de l'évaporation (moins de  $25^\circ\text{C}$ ). On redissout le résidu dans 3 mL de DMSO et on ajoute du cyanure de potassium (195 mg, 3 équivalents) et on réchauffe le mélange à  $50^\circ\text{C}$  pour une durée de 4 heures. Après, 10 mL d'eau sont ajoutés et on extrait avec 3 portions de 30 mL d'acétate d'éthyle. Les extraits organiques sont combinés et lavés successivement avec 10 mL d'une solution saturée de bicarbonate de soude, puis 10 mL d'eau et finalement, 10 mL d'une solution saturée de saumure. La phase organique est séchée avec du sulfate de sodium et concentrée sous pression

réduite. N.B.: il est important de traiter les eaux de lavages avec de l'eau de Javel pour détruire l'excès de cyanure qui y demeure. Le résidu d'évaporation est une huile jaune (480 mg) et il est purifié par chromatographie sur gel de silice (éluant 40% EtOAc/Hex)  $R_f = 0,3$  (40% EtOAc/Hex). 180 mg d'un solide blanc amorphe sont récupérés pour un rendement de 70%.  $[\alpha]_D = +41,0^\circ$  ( $c = 1$  CHCl<sub>3</sub>), RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) 7,35-6,95 (m, 8H); 4,63 (d,  $J = 17,7$  Hz, 1H); 4,45 (d,  $J = 18,9$  Hz, 1H); 4,03 (d,  $J = 17,7$  Hz, 1H); 3,92 (d,  $J = 18,9$  Hz, 1H); 3,84 (s, 1H); 3,76 (t,  $J = 8,0$  Hz, 1H); 2,60 (dd,  $J = 8,0$  et 16,8 Hz, 1H); 2,45 (dd,  $J = 8,0$  et 16,8 Hz, 1H). RMN <sup>13</sup>C (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>) 139,7; 136,4; 133,0; 132,5; 128,3; 127,8; 126,9; 126,7; 126,5; 126,5; 126,1; 125,7; 117,9; 60,0; 54,2; 52,1; 39,4; 20,4. Formule moléculaire: C<sub>18</sub>H<sub>16</sub>N<sub>2</sub>, masse exacte pour (M+1) C<sub>18</sub>H<sub>17</sub>N<sub>2</sub>: 263,1320, calculée 263,1313.

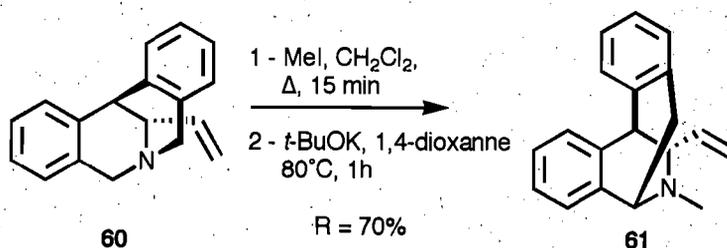
#### 5.60 Préparation de l'azocine **60**, (13S)-13-Vinyl-7,12-dihydro-5H-6,12-méthanodibenzo[*c*,*f*]azocine



Procédure pour une millimole: L'azocine **20** (265 mg, 1 équivalent) est suspendue dans 10 mL de benzène dans un ballon équipé d'un condenseur. On porte à ébullition avant d'y ajouter du chlorure de thionyle (45  $\mu\text{L}$ , 0,55 équivalent). Le mélange s'éclaircit rapidement et redevient trouble peu de temps après (une minute). On laisse bouillir le mélange pour une heure et on le concentre sous pression réduite. On obtient un résidu solide blanchâtre qu'on redissout dans 10 mL de dioxanne. À cette solution/suspension, on ajoute du tert-butoxyde potassium (670 mg, 6 équivalents) et on porte à reflux le mélange pour une durée de 4 heures. Une fois terminée, on laisse refroidir le mélange à température ambiante et on y ajoute 10 mL d'une solution saturée de chlorure d'ammonium. On extrait le mélange 4 fois avec 50 mL de

chlorure de méthylène. Les extraits organiques combinés sont lavés successivement avec 30 mL d'une solution saturée de bicarbonate de soude et 30 mL d'une solution saturée de saumure. La phase organique est séchée et concentrée sous pression réduite. On obtient une huile brune comme résidu (350 mg) qu'on purifie par chromatographie sur gel de silice (éluant: 50% EtOAc/Hex à 100% EtOAc). On récupère 170 mg de l'azocine **59** pour 70% sous forme d'une huile incolore.  $[\alpha]_D = -67,5^\circ$  ( $c = 1$ ,  $\text{CHCl}_3$ ). RMN  $^1\text{H}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) 7,32-6,95 (m, 8H); 5,96 (ddd,  $J = 5,1$ ; 10,7 et 17,4 Hz, 1H); 5,37 (ddd,  $J = 1,3$ ; 2,1 et 17,4 Hz, 1H); 5,21 (ddd,  $J = 1,3$ ; 2,1 et 10,7 Hz, 1H); 4,74 (d,  $J = 17,7$  Hz, 1H); 4,59 (d,  $J = 18,2$  Hz, 1H); 4,11 (d,  $J = 17,7$  Hz, 1H); 4,02 (dt,  $J = 2,1$  et 5,1, 1H); 3,90 (d,  $J = 18,2$  Hz, 1H); 3,88 (s, 1H). RMN  $^{13}\text{C}$  (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ); 140,8; 138,4; 136,7; 133,9; 133,8; 127,8; 127,6; 126,3; 126,3; 126,2; 126,0; 126,0; 125,6; 117,3; 59,5; 58,5; 53,1; 40,0. Formule moléculaire:  $\text{C}_{18}\text{H}_{17}\text{N}$ . Masse exacte pour (M+1)  $\text{C}_{18}\text{H}_{18}\text{N}$ : 248,1375, calculée: 248,1361.

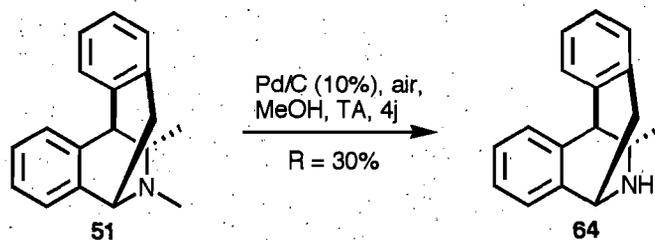
#### 5.61 (5*R*,6*S*,12*S*)-*N*-Méthyl-6-vinylisopavine (**61**)



Même procédure que pour **5.51**, sauf qu'on utilise l'azocine **60** (247 mg, 1 équivalent) au lieu de **4**. On récupère 310 mg d'une huile brune qu'on purifie par chromatographie (éluant: 100% EtOAc). Le produit purifié est une huile incolore qu'on récupère dans un rendement de 70% (180 mg).  $R_f = 0,35$  (100% EtOAc);  $[\alpha]_D = -105,8$  ( $c = 1$ ,  $\text{CHCl}_3$ ); RMN  $^1\text{H}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) 7,30-7,05 (m, 8H); 5,87 (ddd,  $J = 5,4$ ; 10,9 et 17,3 Hz, 1H); 5,27 (d,  $J = 17,3$  Hz, 1H); 5,20 (d,  $J = 10,9$  Hz, 1H); 4,14 (t,  $J = 3,3$  Hz, 1H); 3,77 (s, 1H); 3,73-3,63 (m, 2H); 3,19 (dd,  $J = 3,3$  et 18,1 Hz, 1H); 2,80 (s, 3H). RMN  $^{13}\text{C}$  (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) 141,0; 138,3; 135,2; 134,8; 133,2; 130,0; 127,8; 126,4; 126,3; 126,3; 126,1; 125,9; 125,6; 113,4; 63,7; 61,2; 57,3; 40,3,

32,0. Formule moléculaire:  $C_{19}H_{19}N$ , masse exacte pour  $(M + 1) C_{19}H_{20}N$ : 262,1531, calculée: 262,1530.

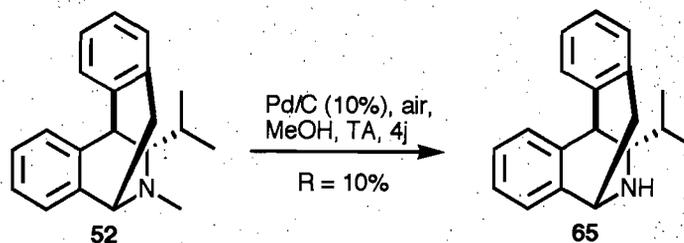
#### 5.64 (5*R*,6*S*,12*S*)-6-méthylisopavine (64)



Procédure typique pour 100 micromoles: L'isopavine **51** (25 mg) est dissoute dans 5 mL de méthanol. Avec grande prudence, on ajoute 100 mg de palladium (10% sur charbon) par petites portions pour éviter de faire prendre feu au mélange. Il est à noter qu'on ne doit pas purger le ballon avec un gaz inerte avant l'ajout de palladium sinon la réaction ne fonctionne pas. On laisse la réaction agiter de manière vigoureuse pendant 3 à 5 jours tout en veillant à ce qu'elle ne s'assèche pas ou qu'elle ne prenne feu. Faire buller de l'air dans la suspension n'est pas recommandé parce que l'évaporation du solvant est alors trop rapide. Une fois la période requise terminée, on filtre la suspension avec un microfiltre et on ajoute au filtrat 2 mL d'une solution 6 M d'acide chlorhydrique pour générer l'amine secondaire sous forme de sel d'hydrochlorure à partir des intermédiaires réactionnels, soit les carbinolamines ou les N-formyles. On reneutralise avec 5 mL d'une solution 4 M de soude caustique. On extrait 5 fois le mélange avec 500 mL d'un solvant d'extraction composé de 20% de méthanol dans le chlorure de méthylène. Le résidu obtenu est une huile jaune (20 mg) et on la purifie par chromatographie sur gel de silice (éluant: 7% MeOH/EtOAc). Le produit purifié est une huile jaune (5 mg) qu'on récupère avec un rendement inférieur à 25%.  $R_f = 0,05$  (100% EtOAc);  $[\alpha]_D = -110^\circ$  ( $c = 1$ ,  $CHCl_3$ ); RMN  $^1H$  (400 MHz,  $CDCl_3$ ); 7,15-6,95 (m, 8H); 4,28 (t,  $J = 3,7$  Hz, 1H); 3,93 (q,  $J = 6,5$  Hz, 1H); 3,60 (s, 1H); 3,52 (dd,  $J = 3,7$  et 17,7 Hz, 1H); 3,22 (dd,  $J = 3,7$  et 17,7 Hz, 1H); 1,10 (d,  $J = 6,5$  Hz, 3H). RMN  $^{13}C$  (100 MHz,  $CDCl_3$ ) 143,1; 139,7; 139,3; 138,8; 131,1; 127,6; 127,0; 126,9; 126,6; 126,4; 125,7; 124,4; 55,6; 54,8; 52,8; 39,6;

23,7. Formule moléculaire:  $C_{17}H_{17}N$ , masse exacte pour  $(M + 1) C_{17}H_{18}N$ : 236,1360, calculée: 236,1361. D'une manière alternative, l'isopavine **64** peut aussi être obtenue en utilisant l'isopavine **67** comme substrat. Ainsi, on dissout l'isopavine **67** (385 mg, 1 mmol) dans 5 mL d'un mélange 5:1 d'acétonitrile et d'eau. On ajoute du CAN (Ceric(IV) ammonium nitrate) (548 mg, 1 mmol, 1 équivalent) et on laisse agiter 12 heures à température ambiante. On y ajoute alors 5 mL d'une solution saturée de bicarbonate de sodium afin d'inhiber les restants de réactif. Le mélange est extrait 3 fois avec 50 mL de chlorure de méthylène et les extraits organiques sont lavés successivement avec une solution saturée de thiosulfate de sodium (40 mL) et une solution saturée de saumure (40 mL). Les extraits organiques sont alors séchés avec du sulfate de sodium et concentrés sous vide. Le résidu rougeâtre (330 mg) est purifié par chromatographie de la même manière que présenté pour le même composé, et on obtient 115 mg de produit **64** pour un rendement modeste de 50%. Compte tenu du fait que le produit **67** est relativement difficile à préparer et qu'il est aussi difficile à purifier, cette procédure devient inintéressante au point de vue pratique.

#### 5.65 (5*R*,6*S*,12*S*)-6-isopropylisopavine (**65**)

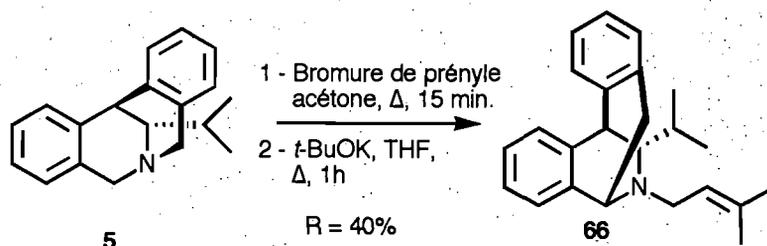


Procédure typique pour 100 micromoles: L'isopavine **52** (25 mg) est dissoute dans 5 mL de méthanol. Avec grande prudence, on ajoute 100 mg de palladium (10% sur charbon) par petites portions pour éviter de faire prendre feu au mélange. Il est à noter qu'on ne doit pas purger le ballon avec un gaz inerte avant l'ajout de palladium sinon la réaction ne fonctionne pas. On laisse la réaction agiter de manière vigoureuse pendant 3 à 5 jours tout en veillant qu'elle ne s'assèche pas ou qu'elle ne prenne feu. Faire buller de l'air dans la suspension n'est pas recommandé parce que

l'évaporation du solvant est alors trop rapide. Une fois la période requise terminée, on filtre la suspension avec un microfiltre et on ajoute au filtrat 2 mL d'une solution 6 M d'acide chlorhydrique pour générer l'amine secondaire sous forme de sel d'hydrochlorure à partir des intermédiaires réactionnels, soit les carbinolamines ou les *N*-formyles. On reneutralise avec 5 mL d'une solution 4 M de soude caustique. On extrait 3 fois le mélange avec 250 mL chlorure de méthylène. Le résidu obtenu est une huile jaune (25 mg) et on la purifie par chromatographie sur gel de silice (éluant: 50% EtOAc/Hex). Le produit purifié est une huile jaune (6 mg) qu'on récupère avec un rendement inférieur à 25%.  $R_f = 0,35$  (100% EtOAc);  $[\alpha]_D = -78,3^\circ$  ( $c = 1$ ,  $\text{CHCl}_3$ ); RMN  $^1\text{H}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) 7,25-7,05 (m, 8H); 4,30 (t,  $J = 3,3$  Hz, 1H); 3,85 (s, 1H); 3,50-3,42 (m, 2H); 3,23 (dd,  $J = 3,3$  et 17,9 Hz, 1H); 1,55-1,45 (m, 1H); 0,90-0,85 (m, 6H). RMN  $^{13}\text{C}$  (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) 144,2; 140,3; 135,9; 131,1; 127,2; 126,3; 126,2; 126,2; 125,7; 125,7; 124,5; 124,2; 66,0; 54,8; 48,5; 39,6; 33,6; 19,2; 18,9. Formule moléculaire:  $\text{C}_{19}\text{H}_{21}\text{N}$ , masse exacte pour  $(M + 1) \text{C}_{19}\text{H}_{22}\text{N}$ : 264,1531, calculée: 264,1523. De manière alternative, on peut préparer l'isopavine **65** en utilisant comme produit de départ l'isopavine **66**. L'isopavine réarrangée **66** (331 mg, 1 mmol) est dissoute dans 10 mL d'un mélange 1:1 de méthanol et de chlorure de méthylène. La solution est acidifiée à l'aide d'acide *para*-toluènesulfonique (980 mg, 5 mmol, 5 équivalents) et le mélange est alors laissé 30 minutes sous agitation à température ambiante. Subséquemment, on refroidit le ballon à  $-78^\circ\text{C}$  et on fait buller de l'ozone pendant une heure environ. Après cette étape, afin d'enlever l'excès d'ozone, on fait buller de l'argon pendant 15 minutes toujours à  $-78^\circ\text{C}$ . Du diméthyl sulfure est alors ajouté en excès (2 mL, *ca.* 20 mmol, *ca.* 20 équivalents) et le mélange laissé rejoindre la température ambiante. Ensuite, on ajoute doucement et lentement une solution de bicarbonate de soude saturée (*ca.* 10 mL) afin de neutraliser le mélange. Le tout est extrait 3 fois avec 50 mL de chlorure de méthylène et les extraits organiques sont lavés avec une solution de saumure saturée avant qu'on les sèche à l'aide de sulfate de sodium. Après avoir concentré les extraits organiques, on redissout le résidu jaunâtre dans l'acétate d'éthyle (*ca.* 20 mL) et on y ajoute du gel de silice (*ca.* 5 mL) ainsi qu'un peu d'eau

(ca. 1 mL). On ajoute la suspension pendant 12 heures et on élue les produits sur un filtre en verre fritté à l'aide d'acétate d'éthyle. On concentre le filtrat sous vide et on purifie le résidu jaunâtre (210 mg) par chromatographie de la même manière que présenté juste auparavant. Le produit purifié obtenu possède les mêmes caractéristiques spectrales et physiques que **65**. Par cette procédure, on obtient 135 mg de produit **65** dans un rendement de 50% à partir de l'isopavine **66** ce qui constitue une amélioration.

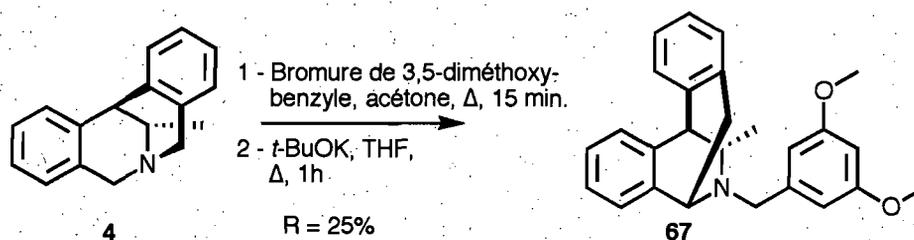
#### 5.66 (5*R*,6*S*,12*S*)-*N*-(2'-Méthylbut-2'-èn-4'-yl)-6-isopropylisopavine (**66**)



Procédure typique pour une millimole: L'azocine **5** (263 mg, 1 équivalent) est dissoute dans un minimum d'acétone (environ 0,5 mL). On ajoute à cette solution du bromure de prényle (150  $\mu$ L, 1,5 équivalents). On chauffe le ballon à reflux jusqu'à ce qu'un précipité blanc soit formé (15 min.). On ajoute à la suspension quelques millilitres d'éther (5 ou 10 mL) pour disperser le solide et diminuer le pouvoir solubilisant du mélange de solvant. On décante le liquide surnageant et on lave le solide 2 fois avec une dizaine de millilitres d'éther. On sèche le solide sous vide puis on ajoute 7 mL de THF. On refroidit le mélange à  $-15^{\circ}\text{C}$  à l'aide d'un bain composé d'acétone et de glace. On y ajoute une solution 1 M de tert-butoxyde de potassium (3 mL, 3 équivalents). On laisse réagir pour 1 heure à cette température et on ajoute 10 mL d'eau. On extrait le mélange 3 fois avec 50 mL de chlorure de méthylène. On combine les extraits organiques pour les laver avec une solution de saumure saturée. On sèche l'extrait organique sur du sulfate de sodium et on concentre sous pression réduite pour obtenir une huile brune (250 mg). On purifie ce produit brut par chromatographie (solvant: 5% EtOAc/Hex). Le produit purifié est une huile incolore obtenue dans un rendement de 40% (130 mg).  $R_f = 0,4$  (5% EtOAc/Hex);

$[\alpha]_D = -99,4^\circ$  ( $c = 1$ ,  $\text{CHCl}_3$ ). RMN  $^1\text{H}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) 7,23-7,00 (m, 8H); 5,38-5,34 (m, 1H); 4,23 (t,  $J = 3,3$  Hz, 1H); 3,83 (s, 1H); 3,66 (dd,  $J = 3,3$  et 18,1 Hz, 1H); 3,52 (dd,  $J = 8,8$  et 14,3 Hz, 1H); 3,28 (dd,  $J = 1,6$  et 14,3 Hz, 1H); 2,86 (d,  $J = 6,3$  Hz, 1H); 2,82 (dd,  $J = 3,3$  et 18,1 Hz, 1H); 1,80 (s, 3H); 1,74 (s, 3H); 1,68-1,56 (m, 1H); 1,00 (d,  $J = 6,9$  Hz, 3H); 0,71 (d,  $J = 6,8$  Hz, 3H). RMN  $^{13}\text{C}$  (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) 143,7; 140,7; 140,6; 135,7; 133,7; 131,1; 127,3; 126,9; 126,0; 126,0; 125,7; 125,7; 124,5; 123,3; 72,3; 56,5; 50,9; 48,0; 33,3; 32,5; 25,9; 20,2; 18,2; 18,1. Formule moléculaire:  $\text{C}_{24}\text{H}_{29}\text{N}$ , masse exacte pour  $(M + 1)$   $\text{C}_{24}\text{H}_{30}\text{N}$ : 332,2368, calculée: 332,2379.

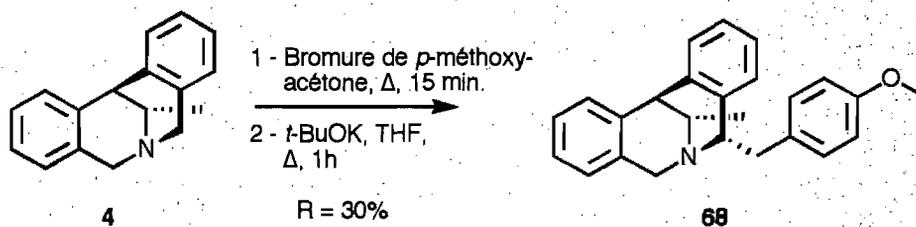
### 5.67 (5*R*,6*S*,12*S*)-*N*-(3',5'-diméthoxybenzyle)-6-méthylisopavine (67)



Procédure typique pour une millimole: L'azocine **4** (235 mg, 1 équivalent) est dissoute dans un minimum d'acétone (environ 0,5 mL). On ajoute à cette solution du bromure de 3,5-diméthoxybenzyle (700 mg, 3 équivalents). On chauffe au reflux de l'acétone jusqu'à ce qu'un précipité blanc soit formé (1h). On ajoute à la suspension quelques millilitres d'éther (5 ou 10 mL) pour disperser le solide et diminuer le pouvoir solubilisant du mélange de solvant. On décante le liquide surnageant et on lave le solide 2 fois avec une dizaine de millilitres d'éther. On sèche le solide sous vide puis on ajoute 7 mL de THF. On refroidit le mélange à  $-15^\circ\text{C}$  à l'aide d'un bain composé d'acétone et de glace. On y ajoute une solution 1 M de tert-butoxyde de potassium (3 mL, 3 équivalents). On laisse réagir pour 1 heure à cette température et on ajoute 10 mL d'eau. On extrait le mélange 3 fois avec 50 mL de chlorure de méthylène. On combine les extraits organiques pour les laver avec une solution de saumure saturée. On sèche l'extrait organique sur du sulfate de sodium et on concentre sous pression réduite pour obtenir une huile brune (235 mg). On purifie ce

produit brut par chromatographie (solvant: 10% EtOAc/Hex). Le produit purifié est une huile incolore obtenue dans un rendement de 25% (95 mg).  $R_f = 0,2$  (20% EtOAc/Hex);  $[\alpha]_D = -78,1^\circ$  ( $c = 1$ ,  $\text{CHCl}_3$ ). RMN  $^1\text{H}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ); 7,20-6,98 (m, 8H); 6,61 (d,  $J = 2,3$  Hz, 2H); 6,38 (t,  $J = 2,3$  Hz, 1H); 4,01 (t,  $J = 3,3$  Hz, 1H); 3,93-3,90 (m, 2H); 3,77 (s, 6H); 3,70 (dd,  $J = 3,3$  et 17,9 Hz, 1H); 3,61 (s, 1H); 3,41 (q,  $J = 6,9$  Hz, 1H); 2,72 (dd,  $J = 3,3$  et 17,9 Hz, 1H); 1,07 (d,  $J = 6,9$  Hz, 3H). RMN  $^{13}\text{C}$  (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) 160,8 (2C); 143,1; 141,2; 139,7; 139,3; 138,8; 131,1; 127,6; 127,0; 126,9; 126,6; 126,4; 125,7; 124,4; 106,6 (2C); 98,9; 62,8; 55,6; 54,8 (2C); 54,6; 52,8; 39,6; 23,7. Formule moléculaire:  $\text{C}_{26}\text{H}_{27}\text{NO}_2$ , masse exacte pour (M + 1)  $\text{C}_{26}\text{H}_{28}\text{NO}_2$ : 386,2114, calculée: 386,2121.

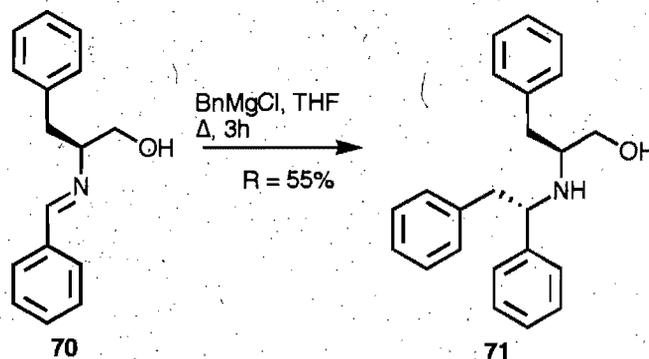
**5.68** (5S, 12S, 13S)-5-(4'-méthoxybenzyl)-13-méthyl-7,12-dihydro-5H-6,12-méthanodibenzo[*c,f*]azocine (**68**)



Procédure typique pour une millimole: L'azocine **4** (235 mg, 1 équivalent) est dissoute dans un minimum d'acétone (environ 0,5 mL). On ajoute à cette solution du bromure de *p*-méthoxybenzyle (300 mg, 1,5 équivalent). On chauffe légèrement le ballon et presque immédiatement un précipité blanc est formé. On ajoute à la suspension quelques millilitres d'éther (5 ou 10 mL) pour disperser le solide et diminuer le pouvoir solubilisant du mélange de solvant. On décante le liquide surnageant et on lave le solide deux fois avec une dizaine de millilitres d'éther. On sèche le solide sous vide puis on ajoute 7 mL de THF. On refroidit le mélange à  $-15^\circ\text{C}$  à l'aide d'un bain composé d'acétone et de glace. On y ajoute une solution 1 M de tert-butoxyde de potassium (3 mL, 3 équivalents). On laisse réagir pour 1 heure à cette température et on ajoute 10 mL d'eau. On extrait le mélange 3 fois avec 50 mL de chlorure de méthylène. On combine les extraits organiques pour les laver avec

une solution de saumure saturée. On sèche l'extrait organique sur du sulfate de sodium et on concentre sous pression réduite pour obtenir une huile brune (250 mg). On purifie ce produit brut par chromatographie (solvant: 10% EtOAc/Hex). Le produit purifié est une huile incolore obtenue dans un rendement de 30% (105 mg).  $R_f = 0,2$  (10% EtOAc/Hex);  $[\alpha]_D = -105,0^\circ$  ( $c = 1$ ,  $\text{CHCl}_3$ ). RMN  $^1\text{H}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) 7,30-7,20 (m, 4H); 7,10-7,00 (m, 5H); 6,95-6,85 (m, 3H); 4,47 (d,  $J = 18,4$  Hz, 1H); 4,01 (dd,  $J = 4,0$  et 9,7 Hz, 1H); 3,85 (s, 3H); 3,65 (q,  $J = 6,9$  Hz, 1H); 3,61-3,55 (m, 2H); 3,10 (dd,  $J = 9,7$  et 14,0 Hz, 1H); 2,96 (dd,  $J = 4,0$  et 14,0 Hz, 1H); 1,23 (d,  $J = 6,9$  Hz, 3H). RMN  $^{13}\text{C}$  (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) 157,7; 142,9; 138,4; 138,4; 137,5; 133,3; 130,4 (2C); 128,3; 127,5; 127,5; 126,2; 126,1; 125,8; 125,6; 125,4; 113,2 (2C); 69,8; 55,1; 53,5; 47,2; 43,2; 42,1; 17,3. Formule moléculaire:  $\text{C}_{25}\text{H}_{25}\text{NO}$ , masse exacte pour (M + 1)  $\text{C}_{25}\text{H}_{26}\text{NO}$ : 356,2004, calculée: 356,2015.

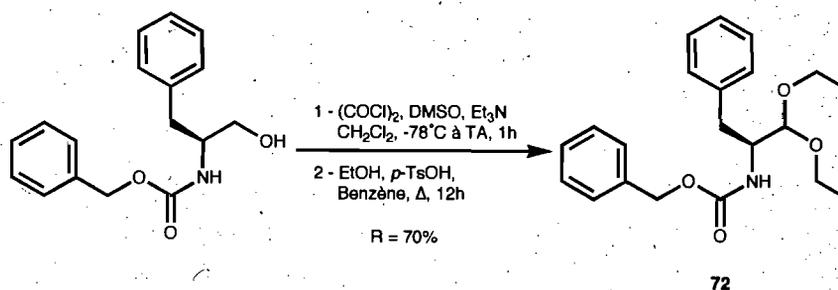
#### 5.71 (1*R*, 2*S*)-2-(1,2-diphényléthylamino)-3-phénylpropan-1-ol (71)



Procédure normalisée pour une millimole: L'isoxazolidine **70** (239 mg, 1 équivalent) est dissoute dans 7 mL de THF. On y ajoute 3 mL d'une solution 1 M de chlorure de benzylmagnésium (3 mL, 3 équivalents). On porte à ébullition et on laisse réagir pour 3 heures à cette température. Après, on laisse refroidir à température ambiante et on ajoute 5 mL d'une solution saturée de chlorure d'ammonium. On extrait le mélange 3 fois avec 30 mL d'acétate d'éthyle et on lave les extraits organiques combinés avec 30 mL d'une solution saturée de bicarbonate de soude puis encore avec 30 mL d'une solution saturée de saumure. On sèche la solution organique avec du sulfate de sodium et on concentre sous pression réduite. On récupère un résidu

sous forme d'une huile jaune (380 mg). L'analyse du spectre RMN  $^1\text{H}$  du produit brut révèle la formation d'un mélange de diastéréoisomères de 3:1. On purifie ce produit brut par chromatographie sur gel de silice (éluant 35% EtOAc/Hex). Le produit majeur est récupéré sous forme d'une huile incolore (180 mg) pour un rendement de 55%.  $R_f = 0,20$  (30% EtOAc/Hex),  $[\alpha]_D = -102^\circ$  ( $c = 1$   $\text{CHCl}_3$ ). RMN  $^1\text{H}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) 7,40-7,05 (m, 15H); 3,88 (t,  $J = 6,8$  Hz, 1H); 3,55 (dd,  $J = 4,3$  et 14,3 Hz, 1H); 3,26 (dd,  $J = 7,9$  et 14,3 Hz, 1H); 2,79-2,53 (m, 4H); 2,24-2,20 (m, 1H). RMN  $^{13}\text{C}$  (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) 142,3; 138,5; 138,2; 128,6 (2C); 128,4 (2C); 128,3 (2C); 126,9 (2C); 126,7; 126,5 (2C); 126,1 (2C); 125,7; 125,7; 61,8; 61,7; 56,0; 45,1; 39,3. Formule moléculaire:  $\text{C}_{23}\text{H}_{25}\text{NO}$ . Masse exacte pour ( $M + 1$ )  $\text{C}_{23}\text{H}_{26}\text{NO}$ : 332,1948, calculée: 332,1954.

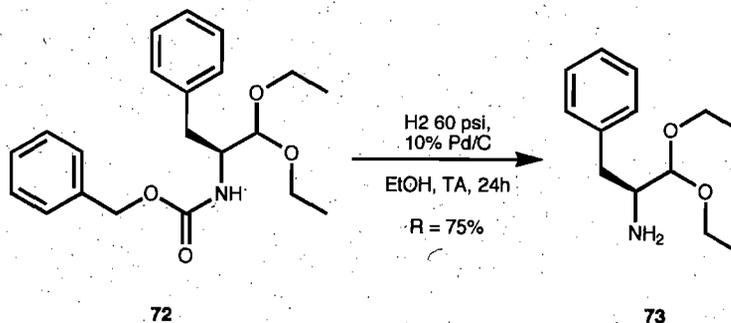
#### 5.72 Benzyloxycarbamate de (2S)-1,1-diéthoxy-3-phénylprop-2-yle (72)



Procédure normalisée pour une millimole: On ajoute successivement à 15 mL de chlorure de méthylène refroidis à  $-78^\circ\text{C}$  du chlorure d'oxalyle (100  $\mu\text{L}$ , 1,2 équivalents) et du DMSO (170  $\mu\text{L}$ , 2,5 équivalents). On laisse la réaction tourner pour 10 minutes avant d'y ajouter le L-N-CBz-phénylalaninol (291 mg, 1 équivalent) dissout dans 5 mL de chlorure de méthylène. On laisse le mélange réagir une heure à  $-78^\circ\text{C}$  avant d'y ajouter de la triéthylamine (650  $\mu\text{L}$ , 4 équivalents). On laisse le mélange remonter vers  $-30^\circ\text{C}$  et à ce moment, on ajoute 10 mL d'eau et on extrait rapidement une fois avec 20 mL de chlorure de méthylène. On lave ensuite successivement avec une solution d'acide chlorhydrique 1% P/V (20 mL) pour enlever la triéthylamine. Pendant que la solution organique est toujours vers  $-20^\circ\text{C}$ , on la sèche avec du sulfate de sodium et on ajoute 100 mL d'éthanol sec et de l'acide

*p*-toluènesulfonique (20 mg, 0,1 équivalent). On ajoute aussi 30 mL de benzène et on place le ballon sous pression réduite. On concentre lentement sans trop chauffer et on arrête de concentrer quand il reste environ 50 mL de solvant dans le ballon. On laisse ensuite réagir à température ambiante pour 12h. À ce moment, on ajoute de la triéthylamine (80  $\mu$ L, 0,5 équivalent) et on concentre le mélange sous pression réduite. On récupère un résidu (290 mg) sous forme d'une huile jaune qu'on purifie par chromatographie sur gel de silice (éluant: 30% EtOAc/Hex). Le produit pur est récupéré sous forme d'un solide amorphe (250 mg) pour un rendement de 70%.  $R_f = 0,2$  (20% EtOAc/Hex);  $[\alpha]_D = +20,5^\circ$  ( $c = 1$ ,  $\text{CHCl}_3$ ); RMN  $^1\text{H}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) 7,35-7,20 (m, 10H); 5,10-5,00 (m, 3H); 4,34 (d,  $J = 2,9\text{Hz}$ , 1H); 4,15-4,00 (m, 1H); 3,80-3,70 (m, 1H); 3,68-3,58 (m, 1H); 3,55-3,40 (m, 2H); 2,96 (dd,  $J = 6,4$  et  $14,0$  Hz, 1H); 2,81 (dd,  $J = 8,0$  et  $14,0$  Hz, 1H); 1,25-1,17 (m, 6H). RMN  $^{13}\text{C}$  (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) 150,5; 141,2; 140,1; 130,5 (2C); 130,2 (2C); 129,8 (2C); 129,5 (2C); 127,5; 126,8; 106,8; 69,8; 65,2; 65,0; 56,0; 39,6; 16,2; 16,2. Formule moléculaire:  $\text{C}_{21}\text{H}_{27}\text{NO}_4$ , masse exacte pour  $(M + 1) \text{C}_{21}\text{H}_{28}\text{NO}_4$ : 358,1940, calculée: 358,1950.

### 5.73 (2S)-1,1-Diéthoxy-3-phénylpropyl-2-amine (73)



Procédure normalisée pour une millimole: Le diéthylacétale **72** (357 mg, 1 équivalent) est dissout dans 3 mL d'éthanol sec. À côté, on prépare 2 mL d'éthanol sec dans un appareil d'hydrogénation sous pression. On le refroidit à  $0^\circ\text{C}$  avant d'y ajouter 35 mg de palladium sur charbon actif (10% P/P sur charbon). On ajoute à la suspension noire la solution préparée juste auparavant et on purge le système avec de l'azote 2 fois avant d'y ajouter de l'hydrogène. On purge l'appareil 2 fois avec de

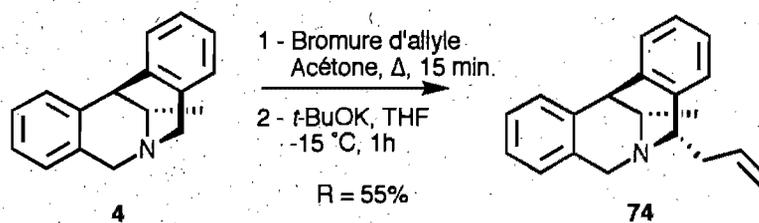
l'hydrogène et on y insère une pression de 60 psi en hydrogène. On laisse la réaction 24 heures sous pression d'hydrogène et on la remet après à pression ambiante. On filtre la suspension et on évapore le filtrat sous pression réduite. On obtient 170 mg d'une huile incolore qui est suffisamment pure (tel que déterminé par RMN  $^1\text{H}$  et  $^{13}\text{C}$ ) pour ne pas avoir à être purifiée subséquemment. Le rendement de la transformation est de 75%.  $R_f = 0,1$  (50% EtOAc/Hex);  $[\alpha]_D = -27,3^\circ$  ( $c = 1$ ,  $\text{CHCl}_3$ ); RMN  $^1\text{H}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ); 7,35-7,15 (m, 5H); 4,25 (d,  $J = 5,5$  Hz, 1H); 3,80-3,62 (m, 2H); 3,60-3,52 (m, 2H); 3,06 (ddd,  $J = 4,7$ ; 5,5 et 9,0 Hz, 1H); 2,96 (dd,  $J = 4,7$  et 13,5 Hz, 1H); 2,53 (dd,  $J = 9,0$  et 13,5 Hz, 1H); 1,24 (t,  $J = 7,1$  Hz, 3H); 1,21 (t,  $J = 7,1$  Hz, 3H). RMN  $^{13}\text{C}$  (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) 140,1; 130,4 (2C); 129,7 (2C); 127,5; 106,3; 64,6; 64,3; 55,9; 39,3; 15,9; 15,9. Formule moléculaire:  $\text{C}_{13}\text{H}_{21}\text{NO}_2$ ; masse exacte pour  $(M + 1) \text{C}_{13}\text{H}_{22}\text{NO}_2$ : 224,1622, calculée: 224,1616.

#### 5.74 Préparation de l'azocine substituée **74** (produit majoritaire du réarrangement de Stevens [3,2] et 2 produits minoritaires, **75** et **78**)

Procédure typique pour une millimole: L'azocine **4** (235 mg, 1 équivalent) est dissoute dans un minimum d'acétone (environ 0,5 mL). On ajoute à cette solution du bromure d'allyle (260  $\mu\text{L}$ , 3 équivalents). On chauffe légèrement le ballon et presque immédiatement un précipité blanc est formé. On ajoute à la suspension quelques millilitres d'éther (5 ou 10 mL) pour disperser le solide et diminuer le pouvoir solubilisant du mélange de solvant. On décante le liquide surnageant et on lave le solide 2 fois avec une dizaine de millilitres d'éther. On sèche le solide sous vide puis on ajoute 7 mL de THF. On refroidit le mélange à  $-15^\circ\text{C}$  à l'aide d'un bain composé d'acétone et de glace. On y ajoute une solution 1 M de tert-butoxyde de potassium (3 mL, 3 équivalents). On laisse réagir pour 1 heure à cette température et on ajoute 10 mL d'eau. On extrait le mélange 3 fois avec 50 mL de chlorure de méthylène. On combine les extraits organiques pour les laver avec une solution de saumure saturée. On sèche l'extrait organique sur du sulfate de sodium et on concentre sous pression

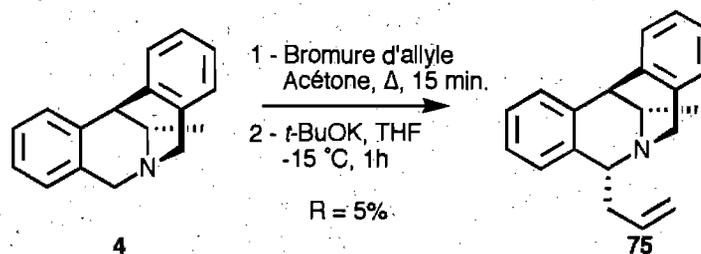
réduite pour obtenir une huile brune (450 mg). On purifie ce produit brut par chromatographie (solvant: 10% EtOAc/Hex) puis par HPLC pour obtenir un échantillon analytique de l'isomère minoritaire.

**5.74 (5*S*, 12*S*, 13*S*)-5-Allyl-13-méthyl-7,12-dihydro-5*H*-6,12-méthano-dibenzo[*c,f*]azocine, produit majoritaire 74**



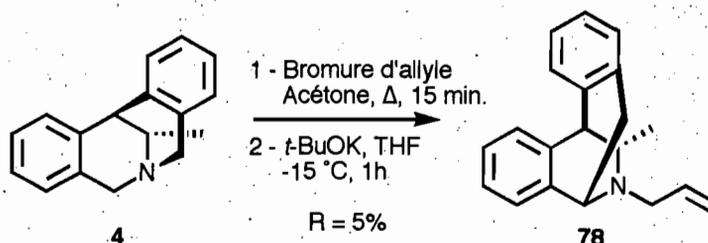
Tr (HPLC, phase normale) = 8,8 min. (éluant = 4% EtOAc/Hex,  $\lambda = 254$  nm, flux = 5 mL/min.  $\mu$ -Porasil 5 mm X 300 mm);  $[\alpha]_D = +18,9^\circ$  ( $c = 1$ ,  $\text{CHCl}_3$ ). RMN  $^1\text{H}$  (400 Mhz,  $\text{CDCl}_3$ ) 7,20-7,15 (m, 2H); 7,10-7,00 (m, 4H); 6,95 (d,  $J = 6,9$  Hz, 1H); 6,78 (d,  $J = 7,0$  Hz, 1H); 6,33 (dddd,  $J = 3,8$ ; 7,7; 11,2 et 17,1 Hz; 1H); 5,30-5,20 (m; 2H); 4,54 (d,  $J = 18,4$  Hz, 1H); 3,80 (dd,  $J = 3,8$  et 10,5 Hz, 1H); 3,57 (d,  $J = 18,4$  Hz, 1H); 3,48 (q;  $J = 6,9$  Hz, 1H); 3,36 (s, 1H); 2,68-2,62 (m, 1H); 2,53-2,46 (m, 1H); 1,18 (d,  $J = 6,9$  Hz, 3H). RMN  $^{13}\text{C}$  (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) 143,2; 139,2; 138,6; 138,6; 138,1; 129,0; 128,9; 128,7; 127,8; 126,7; 126,6; 126,5; 126,3; 115,5; 68,6; 54,1; 47,9; 42,9; 42,6; 17,6. Formule moléculaire:  $\text{C}_{20}\text{H}_{21}\text{N}$ , masse exacte pour ( $M + 1$ )  $\text{C}_{20}\text{H}_{22}\text{N}$ : 276,1743, calculée 276,1753.

**5.75 (7*R*, 12*S*, 13*S*)-7-Allyl-13-méthyl-7,12-dihydro-5*H*-6,12-méthano-dibenzo[*c,f*]azocine, produit minoritaire 75**



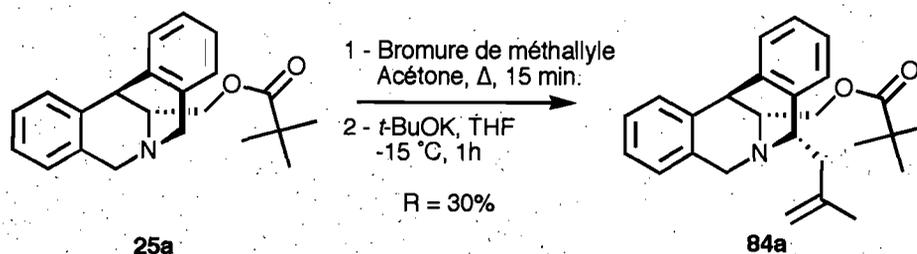
Tr (HPLC, phase normale) = 8,5 min. (éluant = 4% EtOAc/Hex,  $\lambda = 254$  nm, flux = 5 mL/min.,  $\mu$ -Porasil 5 mm X 300 mm);  $[\alpha]_D = -31,1^\circ$  ( $c = 1$ ,  $\text{CHCl}_3$ ). RMN  $^1\text{H}$  (400MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) 7,10-6,90 (m, 7H); 6,72 (d,  $J = 6,9$  Hz, 1H); 6,30-6,20 (m, 1H); 5,20-5,10 (m, 2H); 4,29 (d,  $J = 17,0$  Hz, 1H); 3,60 (d,  $J = 17,0$  Hz, 1H); 3,47 (dd,  $J = 4,2$  et  $8,9$  Hz, 1H); 3,34 (s, 1H); 3,21 (q,  $J = 7,1$  Hz, 1H); 2,65-2,55 (m, 1H); 2,50-2,42 (m, 1H); 0,94 (d,  $J = 7,1$  Hz, 3H). RMN  $^{13}\text{C}$  (100MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) 138,5; 136,4; 135,7; 134,9; 132,4; 125,9; 125,0; 123,8; 123,8; 123,7; 123,6; 123,5; 123,5; 112,9; 59,8; 59,2; 49,7; 40,9; 40,4; 17,1. Formule moléculaire:  $\text{C}_{20}\text{H}_{21}\text{N}$ , masse exacte pour  $(M + 1) \text{C}_{20}\text{H}_{22}\text{N}$ : 276,1745, calculée 276,1753.

#### 5.78 (5*R*,6*S*,12*S*)-*N*-Allyl-6-méthylisopavine, produit minoritaire **78**



$R_f = 0,4$  (10% EtOAc/Hex);  $[\alpha]_D = -78,8^\circ$  ( $c = 1$ ,  $\text{CHCl}_3$ ). RMN  $^1\text{H}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) 7,25-6,95 (m, 8H); 5,97 (dddd,  $J = 4,1$ ; 7,7; 11,8 et 17,4 Hz, 1H); 5,29 (dt,  $J = 1,8$  et 17,4 Hz, 1H); 5,16 (dt,  $J = 1,8$  et 11,8 Hz, 1H); 4,18 (t,  $J = 3,3$  Hz, 1H); 3,67 (dd,  $J = 3,3$  et 16,9 Hz, 1H); 3,55 (s, 1H); 3,50-3,40 (m, 2H); 3,27 (q,  $J = 6,9$  Hz, 1H); 2,73 (dd,  $J = 3,3$  et 16,9 Hz, 1H); 1,08 (d,  $J = 6,9$  Hz; 3H). RMN  $^{13}\text{C}$  (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) 142,0; 138,5; 136,7; 135,3; 133,1; 131,9; 128,0; 127,2; 126,5; 126,4; 126,4; 125,5; 125,0; 116,9; 62,5; 58,1; 56,3; 53,9; 33,2; 22,8. Formule moléculaire:  $\text{C}_{20}\text{H}_{21}\text{N}$ , masse exacte pour  $(M + 1) \text{C}_{20}\text{H}_{22}\text{N}$ : 276,1740, calculée 276,1753.

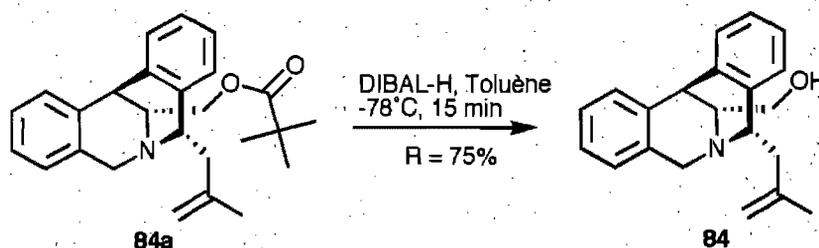
**5.84a** 2',2'-Diméthylpropionate de (5*S*, 12*S*, 13*R*)-[5-(2'-méthylpropèn-3'-yl)-7,12-Dihydro-5*H*-6,12-méthanodibenzo[*c*,*f*]azocin-13-yl]-méthyle (**84a**)



Procédure typique pour une millimole: L'azocine **25a** (335 mg, 1 équivalent) est dissouts dans un minimum d'acétone (environ 0,5 mL). On ajoute à cette solution du bromure de méthallyle (290  $\mu$ L, 3 équivalents). On chauffe légèrement le ballon et presque immédiatement un précipité blanc est formé. On ajoute à la suspension quelques millilitres d'éther (5 ou 10 mL) pour disperser le solide et diminuer le pouvoir solubilisant du mélange de solvant. On décante le liquide surnageant et on lave le solide 2 fois avec une dizaine de millilitres d'éther. On sèche le solide sous vide puis on ajoute 7 mL de THF. On refroidit le mélange à -15°C à l'aide d'un bain composé d'acétone et de glace. On y ajoute une solution 1 M de tert-butoxyde de potassium (3 mmol, 3 équivalents). On laisse réagir pour 1 heure à cette température et on ajoute 10 mL d'eau. On extrait le mélange 3 fois avec 50 mL de chlorure de méthylène. On combine les extraits organiques pour les laver avec une solution de saumure saturée. On sèche l'extrait organique sur du sulfate de sodium et on concentre sous pression réduite pour obtenir une huile brune (240 mg). On purifie ce produit brut par chromatographie (solvant: 10% EtOAc/Hex). Le produit purifié est une huile incolore obtenue dans un rendement de 30% (115 mg).  $R_f = 0,35$  (10% EtOAc/Hex);  $[\alpha]_D = -52,5^\circ$  ( $c = 1$ ,  $\text{CHCl}_3$ ). RMN  $^1\text{H}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) 7,25-6,90 (m, 8H); 4,88 (s, 1H); 4,84 (s, 1H); 4,53 (d,  $J = 18,6$  Hz, 1H); 4,21 (dd,  $J = 6,6$  et 11,0 Hz, 1H); 4,05-3,70 (m, 5H); 2,58 (dd,  $J = 10,7$  et 14,7 Hz, 1H); 2,41 (dd,  $J = 3,9$  et 14,7 Hz, 1H); 1,93 (s, 3H); 1,20 (s, 9H). RMN  $^{13}\text{C}$  (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) 177,9; 141,4; 136,3; 134,7; 135,4; 132,9; 128,6; 127,3; 126,8; 125,8; 125,7; 125,6; 125,4;

125,1; 113,2; 62,3; 57,9; 53,9; 51,9; 43,2; 37,5; 36,0; 26,9 (3C); 22,2. Formule moléculaire:  $C_{26}H_{31}NO_2$ , exacte pour (M+1)  $C_{26}H_{32}NO_2$ : 390,2425, calc.: 390,2434.

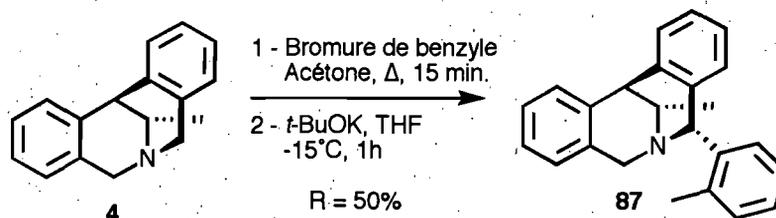
**5.84** (5*S*, 13*R*)-[5-(2'-Méthylpropèn-3'-yl)-7,12-Dihydro-5*H*-6,12-méthano-dibenzo[*c*,*f*]azocin-13-yl]méthanol (**84**)



Procédure typique pour une millimole: L'azocine réarrangée **84a** (389 mg, 1 équivalent) (*O*-protégée par un ester pivaloylé) est dissoute dans 7 mL de toluène sec. On refroidit la solution à  $-78^\circ\text{C}$  et on ajoute de l'hydrure de diisobutylaluminium en solution 1M dans le toluène (3 mL, 3 équivalents). On laisse réagir 15 minutes à cette température et on détruit l'excès de réactif en y ajoutant 1 mL de méthanol. À ce moment, on laisse remonter vers la température et on ajoute 5 mL d'une solution saturée en sels de Rochelle. On laisse sous agitation vigoureuse le mélange gélatineux pour une durée de 4 heures. À ce moment, le mélange a repris une consistance liquide et on l'extrait 3 fois avec 30 mL d'acétate d'éthyle. On combine les extraits organiques pour les laver avec une solution saturée en saumure (40 mL). On sèche la phase organique avec du sulfate de sodium et on concentre sous vide. On récupère un produit brut sous forme d'une huile incolore (325 mg) qu'on purifie par chromatographie avec du gel de silice (éluant: 30% EtOAc/Hex). On récupère le produit purifié sous forme d'une huile incolore (230 mg) avec un rendement de 75%.  $R_f = 0,4$  (40% EtOAc/Hex);  $P_f = 64-68^\circ\text{C}$ ;  $[\alpha]_D = +96,0^\circ$  ( $c = 1$ ,  $\text{CHCl}_3$ ). RMN  $^1\text{H}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) 7,23 (m, 8H); 4,87 (s, 1H); 4,83 (s, 1H); 4,21 (d,  $J = 18,5$  Hz, 1H); 3,73 (dd,  $J = 4,4$  et  $11,4$  Hz, 1H); 3,50-3,40 (m, 2H); 3,37-3,33 (m, 1H); 3,30 (d,  $J = 18,5$  Hz, 1H); 3,16 (s, 1H); 2,35 (dd,  $J = 11,5$  et  $14,9$  Hz, 1H); 2,18 (dd,  $J = 4,3$  et  $14,9$  Hz, 1H); 1,68 (s, 3H). RMN  $^{13}\text{C}$  (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) 141,4; 139,3; 135,7; 135,4; 130,9; 125,9; 125,3; 124,8; 123,8; 123,7; 123,6; 123,4; 123,1; 110,2; 62,3;

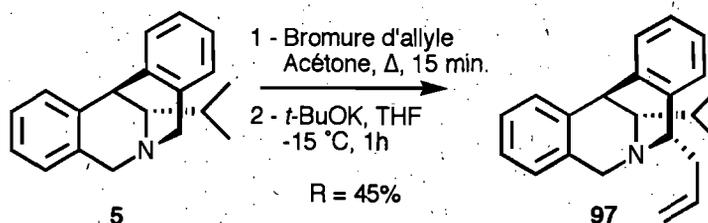
57,9; 50,9; 50,3; 43,2; 36,0; 19,0. Formule moléculaire:  $C_{21}H_{23}NO$ , masse exacte pour  $(M + 1) C_{21}H_{24}NO$ : 306,1866, calculée: 306,1859.

**5.87** (5*S*, 12*S*, 13*S*)-5-(2'-Méthylphényl)-13-méthyl-7,12-dihydro-5*H*-6,12-méthanodibenzo[*c*,*f*]azocine (**87**)



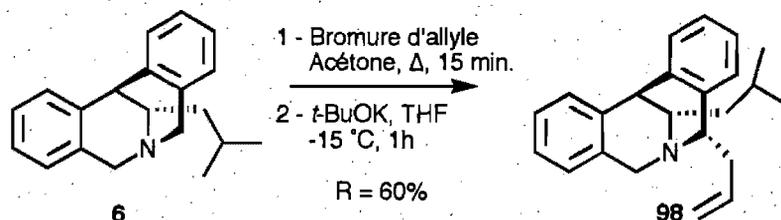
Même procédure que pour **5.74**, sauf qu'on utilise le bromure de benzyle (180  $\mu$ L, 1,5 équivalent) au lieu du bromure d'allyle. Le produit brut est une huile brune (390 mg). On purifie ce produit brut par chromatographie (solvant: 10% EtOAc/Hex). Le produit purifié est une huile incolore obtenue dans un rendement de 50% (160 mg).  $R_f = 0,4$  (10% EtOAc/Hex);  $[\alpha]_D = -40,8^\circ$  ( $c = 1$ ,  $CHCl_3$ ). RMN  $^1H$  (400 MHz,  $CDCl_3$ ) 7,35-7,00 (m, 10H); 6,84 (d,  $J = 7,6$  Hz, 1H); 6,59 (d,  $J = 7,3$  Hz, 1H); 5,22 (s, 1H); 4,67 (d,  $J = 18,4$  Hz, 1H); 4,07 (d,  $J = 18,4$  Hz, 1H); 3,68-3,60 (m, 2H); 2,66 (s, 3H); 1,06 (d,  $J = 6,9$  Hz, 3H). RMN  $^{13}C$  (100 MHz,  $CDCl_3$ ) 143,3; 138,8; 137,9; 137,9; 135,0; 133,6; 130,2; 129,1; 128,4; 128,3; 127,6; 126,6; 126,5; 126,2; 125,9; 125,6; 125,4; 124,9; 68,0; 53,2; 46,5; 42,1; 19,8; 17,4. Formule moléculaire:  $C_{24}H_{23}N$ , masse exacte pour  $(M + 1) C_{24}H_{24}N$ : 326,1901, calculée: 326,1909.

**5.97** (5*S*, 12*S*, 13*S*)-5-Allyl-13-isopropyl-7,12-dihydro-5*H*-6,12-méthano-dibenzo[*c*,*f*]azocine (**97**)



Même procédure que pour **5.74**, sauf qu'on utilise l'azocine **5** (263 mg, 1 équivalent) au lieu de **4**. Le produit brut est une huile brune (475 mg). On purifie ce produit brut par chromatographie (solvant: 5% EtOAc/Hex). Le produit purifié est une huile incolore obtenue dans un rendement de 45% (135 mg).  $R_f = 0,45$  (5% EtOAc/Hex);  $[\alpha]_D = +61,1^\circ$  ( $c = 1$ ,  $\text{CHCl}_3$ ). RMN  $^1\text{H}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) 7,24-7,22 (m, 2H); 7,10-7,05 (m, 5H); 6,93-6,91 (m, 1H); 6,25-6,15 (m, 1H); 5,17 (d,  $J = 17,4$  Hz, 1H); 5,12 (d,  $J = 10,3$  Hz, 1H); 4,49 (d,  $J = 18,5$  Hz, 1H); 3,92-3,90 (m, 2H); 3,83 (s, 1H); 3,72 (d,  $J = 18,5$  Hz, 1H); 2,67-2,57 (m, 1H); 2,50-2,40 (m, 1H); 1,65-1,56 (m, 1H); 1,11 (d,  $J = 6,2$  Hz, 3H); 0,95 (d,  $J = 6,6$  Hz, 3H). RMN  $^{13}\text{C}$  (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) 142,5; 141,0; 139,3; 139,0; 138,5; 128,5; 128,4; 127,7; 127,7; 126,7; 126,4; 126,3; 126,0; 115,7; 69,1; 59,1; 54,3; 42,4; 39,3; 27,7; 20,8; 20,4. Formule moléculaire:  $\text{C}_{22}\text{H}_{25}\text{N}$ , masse exacte pour  $(M + 1) \text{C}_{22}\text{H}_{26}\text{N}$ : 304,2063, calculée: 304,2066.

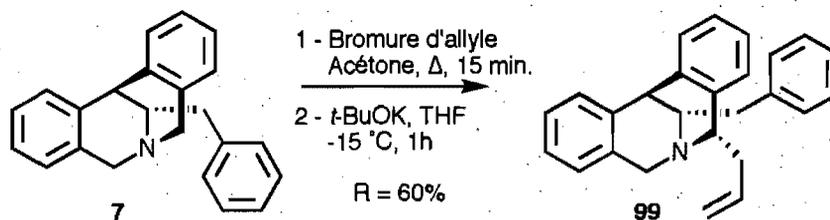
**5.98 (5S, 12S, 13S)-5-Allyl-13-isobutyl-7,12-dihydro-5H-6,12-méthano-dibenzo[*c,f*]azocine**



Même procédure que pour **5.74**, sauf qu'on utilise l'azocine **6** (277 mg, 1 équivalent) au lieu de **4**. Le produit brut est une huile brune (505 mg). On purifie ce produit brut par chromatographie (solvant: 10% EtOAc/Hex). Le produit purifié est un solide blanc obtenu dans un rendement de 65% (200 mg).  $R_f = 0,5$  (10% EtOAc/Hex);  $[\alpha]_D = +27,5^\circ$  ( $c = 1$ ,  $\text{CHCl}_3$ ). RMN  $^1\text{H}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) 7,27-7,24 (m, 2H); 7,19-7,07 (m, 5H); 6,98-6,95 (m, 1H); 6,23 (dddd;  $J = 4,1$ ; 8,0; 11,0 et 17,3 Hz, 1H); 5,20 (d,  $J = 17,3$  Hz, 1H); 5,16 (d,  $J = 11,0$  Hz, 1H); 4,52 (d,  $J = 18,4$  Hz, 1H); 3,94 (dd,  $J = 3,6$  et 10,4 Hz, 1H); 3,77 (d,  $J = 18,4$  Hz, 1H); 3,56-3,51 (m, 2H); 2,74-2,63 (m, 1H); 2,56-2,48 (m, 1H); 2,10-1,93 (m, 1H); 1,59-1,49 (m, 1H); 1,26-1,17 (m, 1H); 0,97 (deux doublets,  $J = 6,6$  Hz, 6H). RMN  $^{13}\text{C}$  (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) 143,1; 139,3; 138,5;

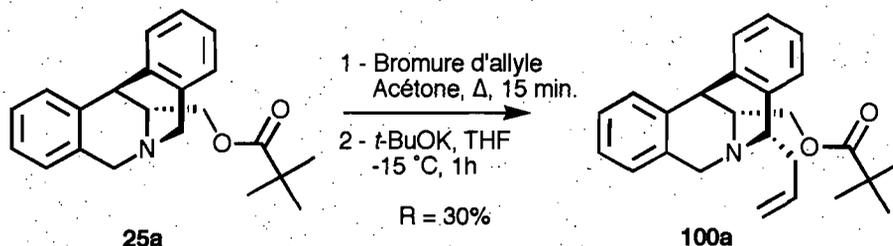
138,4; 134,6; 128,7; 128,1; 127,8; 126,7; 126,6; 126,4; 126,3; 126,1; 115,9; 68,8; 54,1; 50,3; 42,8; 42,2; 40,4; 25,1; 24,1; 22,8. Formule moléculaire:  $C_{23}H_{27}N$ , masse exacte pour  $(M + 1) C_{23}H_{28}N$ : 318,2225, calculée: 318,2218.

**5.99** (5*S*, 12*S*, 13*S*)-5-Allyl-13-benzyl-7,12-dihydro-5*H*-6,12-méthano-dibenzo[*c,f*]azocine (**99**)



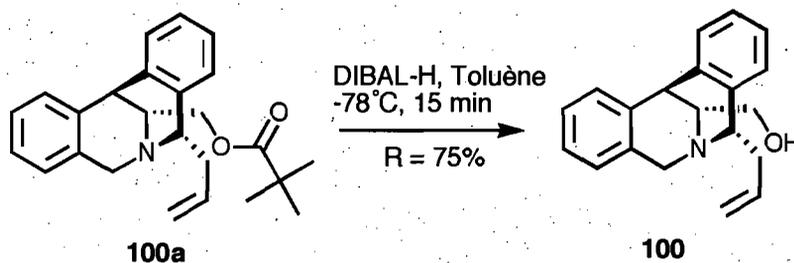
Même procédure que pour **5.74**, sauf qu'on utilise l'azocine **7** (311 mg, 1 équivalent) au lieu de **4**. Le produit brut est une huile brune (525 mg). On purifie ce produit brut par chromatographie (solvant: 10% EtOAc/Hex). Le produit purifié est une huile incolore obtenue dans un rendement de 60% (210 mg).  $R_f = 0,4$  (10% EtOAc/Hex);  $[\alpha]_D^{20} = +70,0^\circ$  ( $c = 1$ ,  $CHCl_3$ ). RMN  $^1H$  (400 MHz,  $CDCl_3$ ) 7,35-7,00 (m, 13H); 6,10 (dddd;  $J = 3,9; 7,4; 11,5$  et  $17,4$  Hz, 1H); 5,15-5,05 (m, 2H); 4,78 (d,  $J = 17,9$  Hz, 1H); 4,10-4,05 (m, 1H); 3,97 (d,  $J = 17,9$  Hz, 1H); 3,84 (t,  $J = 6,8$  Hz, 1H); 3,63 (s, 1H); 3,00-2,90 (m, 1H); 2,84 (dd,  $J = 7,4$  et  $16,3$  Hz, 1H); 2,80-2,70 (m, 1H); 2,65-2,55 (m, 1H). RMN  $^{13}C$  (100 MHz,  $CDCl_3$ ) 142,4; 140,3; 138,8; 138,1; 138,1; 134,4; 129,7 (2C); 128,8 (2C); 128,4; 127,8; 126,9; 126,8; 126,7; 126,6; 126,4; 126,3; 126,3; 116,1; 69,1; 54,6; 54,5; 42,7; 40,3; 38,1. Formule moléculaire:  $C_{26}H_{25}N$ , masse exacte pour  $(M + 1) C_{26}H_{26}N$ : 352,2061, calculée: 352,2064.

**5.100a** 2',2'-Diméthylpropionate de (5*S*, 12*S*, 13*R*)-(5-Allyl-7,12-Dihydro-5*H*-6,12-méthanodibenzo[*c*,*f*]azocin-13-yl)méthyle (**100a**)



Même procédure que pour **5.74**, sauf qu'on utilise l'azocine **25a** (335 mg, 1 équivalent) au lieu de **4**. Le produit brut est une huile brune (260 mg). On purifie ce produit brut par chromatographie (solvant: 10% EtOAc/Hex). Le produit purifié est une huile incolore obtenue dans un rendement de 30% (110 mg).  $R_f = 0,35$  (10% EtOAc/Hex);  $[\alpha]_D = -41,8^\circ$  ( $c = 1$ ,  $\text{CHCl}_3$ ). RMN  $^1\text{H}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) 7,25-6,90 (m, 8H); 6,09-6,00 (m, 1H); 5,14-5,07 (m, 2H); 4,53 (d,  $J = 18,3$  Hz, 1H); 4,21 (dd,  $J = 6,6$  et  $10,5$  Hz, 1H); 4,12 (d,  $J = 18,3$  Hz, 1H); 4,05-3,80 (m, 4H); 2,68-2,61 (m, 1H); 2,48-2,40 (m, 1H) 1,15 (s, 9H). RMN  $^{13}\text{C}$  (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) 176,9; 141,9; 135,7; 134,6; 135,4; 130,3; 128,5; 127,4; 126,7; 125,8; 125,7; 125,7; 125,4; 125,2; 111,2; 62,0; 57,0; 53,6; 52,5; 43,2; 37,5; 35,7; 26,9 (3C). Formule moléculaire:  $\text{C}_{25}\text{H}_{29}\text{NO}_2$ , masse exacte pour ( $M + 1$ )  $\text{C}_{25}\text{H}_{30}\text{NO}_2$ : 376,2265, calculée: 376,2277.

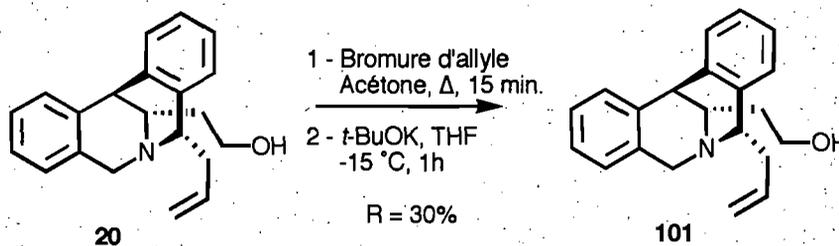
**5.100** (5*S*, 12*S*, 13*R*)-(5-Allyl-7,12-Dihydro-5*H*-6,12-méthanodibenzo[*c*,*f*]azocin-13-yl)méthanol (**100**)



Procédure typique pour une millimole: L'azocine réarrangée **100a** (375 mg, 1 équivalent) (*O*-protégée par un ester pivaloylé) est dissoute dans 7 mL de toluène sec. On refroidit la solution à  $-78^\circ\text{C}$  et on ajoute de l'hydrure de diisobutylaluminium

en solution 1M dans le toluène (3 mL, 3 équivalents). On laisse réagir 15 minutes à cette température et on détruit l'excès de réactif en y ajoutant 1 mL de méthanol. À ce moment, on laisse remonter vers la température et on ajoute 5 mL d'une solution saturée en sels de Rochelle. On laisse sous agitation vigoureuse le mélange gélatineux pour une durée de 4 heures. À ce moment, le mélange est redevenu de consistance liquide et on extrait 3 fois le mélange avec 30 mL d'acétate d'éthyle. On combine les extraits organiques pour les laver avec une solution saturée en saumure (40 mL). On sèche la phase organique avec du sulfate de sodium et on concentre sous vide. On récupère un produit brut sous forme d'une huile incolore (305 mg) qu'on purifie par chromatographie avec du gel de silice (éluant: 30% EtOAc/Hex). On récupère le produit purifié sous forme d'une huile incolore (220 mg) avec un rendement de 75%.  $R_f = 0,4$  (40% EtOAc/Hex);  $[\alpha]_D = +66,2^\circ (c = 1, \text{CHCl}_3)$ . RMN  $^1\text{H}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) 7,23 (m, 8H); 5,99-5,90 (m, 1H); 5,03-4,96 (m, 2H); 4,21 (d,  $J = 18,3$  Hz, 1H); 3,82 (dd,  $J = 4,4$  et 11,4 Hz, 1H); 3,47-3,34 (m, 3H); 3,27 (d,  $J = 18,3$  Hz, 1H); 3,19 (s, 1H); 2,40-2,32 (m, 1H); 2,25-2,15 (m, 1H). RMN  $^{13}\text{C}$  (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) 140,9; 138,5; 135,7; 134,9; 132,9; 125,8; 125,2; 124,8; 123,6; 123,5; 123,5; 123,4; 123,1; 114,3; 63,3; 56,5; 51,4; 50,2; 43,2; 36,0. Formule moléculaire:  $\text{C}_{20}\text{H}_{21}\text{NO}$ , masse exacte pour  $(M + 1) \text{C}_{20}\text{H}_{22}\text{NO}$ : 292,1695, calculée: 292,1702.

**5.101** (5*S*, 12*S*, 13*R*)-2-(5-Allyl-7,12-Dihydro-5*H*-6,12-méthano-dibenzo[*c,f*]azocin-13-yl)-éthan-1-ol (**101**)



Même procédure que pour **5.74**, sauf qu'on utilise l'azocine **20** (265 mg, 1 équivalent) au lieu de **4**. Le produit brut est une huile brune (180 mg). On purifie ce produit brut par chromatographie (solvant: 10% EtOAc/Hex). Le produit purifié est une huile incolore obtenue dans un rendement de 30% (95 mg).  $R_f = 0,2$  (40%

EtOAc/Hex);  $[\alpha]_D = +17,8^\circ$  ( $c = 1$ ,  $\text{CHCl}_3$ ). RMN  $^1\text{H}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) 7,30-7,20 (m, 2H); 7,17-7,07 (m, 5H); 6,98 (d,  $J = 6,8$  Hz, 1H); 5,93-5,81 (m, 1H); 5,09-5,02 (m, 2H); 4,15 (dd,  $J = 3,3$  et 8,1 Hz, 1H); 3,98-3,60 (m, 5H); 3,56 (s, 1H); 2,73-2,67 (m, 1H); 2,56-2,49 (m, 1H); 1,92-1,80 (m, 1H); 1,55-1,48 (m, 1H). RMN  $^{13}\text{C}$  (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) 144,0; 141,8; 138,1; 136,8; 133,7; 127,5; 127,4; 127,1; 126,2; 126,1; 126,0; 126,0; 125,8; 112,8; 65,2; 63,9; 54,0; 53,5; 46,2; 42,1; 31,7. Formule moléculaire:  $\text{C}_{21}\text{H}_{23}\text{NO}$ , masse exacte pour (M + 1)  $\text{C}_{21}\text{H}_{24}\text{NO}$ : 306,2007, calculée: 306,2015.

## 6. RÉFÉRENCES BIBLIOGRAPHIQUES

**Bibliographie**

- 1 - (a) Gözler, B. dans *The Alkaloids*, Vol. 31; Roberts, M.F., Wink, M., Eds.; Plenum: New York, **1981**, 317-389; (b) Kametani, T. dans *The Chemistry of Isoquinoline Alkaloids*; Phillipson, J.D., Roberts, M.F., Zenk, M.H., Eds.; Springer-Verlag: New York, **1985**, 205-289.
- 2 - Rubriques choisies, *The Merck Index*, 12th edition, Wiley Interscience: New York, **1998**
- 3 - Pictet-Spengler Reaction; Cox, A.D., Cook, J.M. *Chem. Rev.*, **1995**, *95*, 1797
- 4 - Bischler-Napieralski cyclization/asymmetric hydrogenation; Rozwadowska, M.D. *Heterocycles* **1994**, *39*, 903
- 5 - Tetrahydroisoquinolines synthesis; Bringmann, M.D. *Liebigs Ann. Chem.*, **1993**, 877.
- 6 - 3- and 1,3-Substituted tetrahydroisoquinolines; Monsees, A., Laschat, S., Dix, I. *J. Org. Chem.* **1998**, *63*, 10018.
- 7 - 3,4-Substituted tetrahydroisoquinolines; Vicario, J.L., Badia, D., Dominguez, D., Carrilo, L. *J. Org. Chem.* **1999**, *64*, 4610.
- 8 - A General Synthesis of Dibenz [*c,f*]-1-aza-bicyclo [3.3.1] -nonane and its Related Compounds; Takayama, H. *Tetrahedron Lett.* **1978**, *15*, 1307
- 9 - (a) Enantioselective copper-catalyzed 1,4-addition of organozinc reagents to enones using chiral oxazoline-phosphite ligands; Knoebel, A.K.H., Escher, I.H., Pfaltz, A. *Synlett* **1997**, *12*, 1429; (b) Chiral phosphorus ligands for the asymmetric

conjugate addition of organocopper reagents; Alexakis, A., Frutos, J., Mangeney, P. *Tetrahedron: Asymmetry* **1993**, (12), 2427; (c) Kinetic Resolution of Allylic Alcohols Using a Chiral Phosphine Catalyst; Vedejs, E., MacKay, J.A. *Org. Lett.* **2001**; 3, (4), 535; (d) Allylic alkylation. Palladium-catalyzed substitutions of allylic carboxylates. Stereo- and regiochemistry; Trost, B.M., Verhoeven, T.R. *J. Am. Chem. Soc.* **1980**; 102, (14), 2095; (e) Catalytic asymmetric induction. Highly enantioselective addition of dialkylzincs to aldehydes; Kitamura, M., Suga, S., Kawai, K., Noyori, R. *J. Am. Chem. Soc.* **1986** 108, (19), 6071; (f) Bis(oxazoline)copper(II) complexes as chiral catalysts for the enantioselective Diels-Alder reaction; Evans, D.A., Miller, S.J., Lectka, T. *J. Am. Chem. Soc.* **1993**, 115, 6460; (g) A Rational Approach to Catalytic Enantioselective Enolate Alkylation Using a Structurally Rigidified and Defined Chiral Quaternary Ammonium Salt under Phase Transfer Conditions; Corey, E.J., Xu, F., Noe, M. C. *J. Am. Chem. Soc.* **1997**, 119, (50), 12414; (h) New Strategies for Organic Catalysis: The First Highly Enantioselective Organocatalytic Diels-Alder Reaction; Ahrendt, K.A., Borths, C.J., MacMillan, D.W.C. *J. Am. Chem. Soc.* **2000**, 122, (17), 4243

10 - Synthesis of Desymmetrized, Enantiopure Dihydro-Methano-Diarylazocines – Topologically Interesting Eyeteaser Molecules; Hanessian, S., Mauduit, M., Demont, E., Talbot, C. *Tetrahedron* **2002**, 58, 1485

11 - Highly Diastereoselective Intramolecular [1,2]-Stevens Rearrangements – Asymmetric Syntheses of Functionalized Isopavines as Morphinomimetics; Hanessian, S., Mauduit, M. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2001**, 40, 3810

12 - The Power of Visual Imagery in Drug Design – Isopavines as a New Class of Morphinomimetics, and their Human Opioid Receptor Binding Activity; Hanessian, S., Saravanan, P., Mauduit, M. *J. Med. Chem.* **2003**, 46, 34

13 - Isopavines as a New Class of Morphinomimetics; Casiraghi, G., Zanardi, F., Auzzas, L., Appendino, G., *Chemtracts - Organic Chemistry*, **2003**, *16*, 830

14 - Importance of the Nitrogen Lone Electron Pair Orientation in Stereospecific Opiates; Belleau, B., Conway, T., Ahmed, F. R., Hardy, A. D *J. Med. Chem.* **1974**, *17*, 907.

15 - (a) Friedel-Crafts reactions dans Additions to C-X bonds; Eyley, S.C. *Comp. Org. Syn.* **1991**, *2*, 707-731; (b) Friedel-Crafts reactions dans Additions to C-X bonds, Heany, H. *Comp. Org. Syn.* **1991**, *2*, 733-752 (c) Intramolecular Friedel-Crafts Reactions, Knölker, H.-J. *Angew. Chem. Int. Ed.* **1999**, *38*, 2583.

16 - Base-induced Reactions of *N*-methyl Quaternary salts of 1-aza-dibenzo [*c,f*] bicyclo [3.3.1] nona-3,6-diene and related compounds; Takayama, H., Nomoto, T., Suzuki, T. *Heterocycles* **1978**, *9*, *11*, 1545.

17 - (a) Synthesis and Diastereoselective Reactions of *N,N*-Dibenzylamino Aldehydes and Related Compounds; Reetz, M. T. *Chem. Rev.* **1999**, *99*, (5); 1121; (b) Reetz, M. T., Drewes, M. W., Schmitz, A. *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1987**, *26*, 1141.

17a - Nuclear magnetic resonance enantiomer reagents. Configurational correlations via nuclear magnetic resonance chemical shifts of diastereomeric mandelate, *O*-methylmandelate, and  $\alpha$ -methoxy- $\alpha$ -trifluoromethylphenylacetate (MTPA) esters; Dale, J.A., Mosher, H.S. *J. Am. Chem. Soc.* **1973**; *95*, 512

18 - 10,5-(Iminomethano)-10,11-dihydro-5H-dibenzo[*a,d*]cycloheptene and derivatives. Potent PCP receptor ligands; Gee, K.R., Barmettler, P., Rhodes, M.R., McBurney, R.M., Reddy, N.L., Hu, L.Y., Cotter, R.E., Hamilton, P.N., Weber, E., Keana, J.F.W. *J. Med. Chem.* **1993**, *36*, (14), 1938

19 - Total synthesis of isopavine and intermediates for the preparation of substituted amitriptyline analogs: facile routes to substituted dibenzocyclooctatrienes and dibenzocycloheptatrienes; Jung, M.E., Miller, S.J., *J. Am. Chem. Soc.* **1981**, *103*(8), 1984

20 - The Stevens and Related Rearrangements; Markó, I. dans *Comprehensive Organic Synthesis*, Trost, B.M., Fleming, I., Pattenden, I., eds., Pergamon: New York, **1991**, Vol. 3, 913

21 - (a) Unexpected Migration of Benzyl Moeity from a Quaternary Ammonium Salt to a Tertiary Amine; Stevens, T.S., Creighton, E.M., Gordon, A.B., Macnicol, M. *J. Chem. Soc.* **1928**, 3193; (b) Pine, S. H. *Org. React.* **1970**, *18*, 403:

22 - CIDNP experiments to probe the Mechanism of the Stevens [1,2] Rearrangement; R. P. Gellatly, W. D. Ollis and I. O. Sutherland, *J. Chem. Soc., Perkin Trans.1*, **1976**, 913

23 - (a) Base Catalysed Rearrangement involving Ylide Intermediates. Part 15. The Mechanism of the Stevens [1,2] Rearrangement; Ollis, W.D., Rey, M., Sutherland, I.O. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. I*, **1983**, 1009; (b) Base Catalysed Rearrangement involving Ylide Intermediates. Part 16. Mechanism of the [1,2] Stevens Rearrangement; Chantrapomma, K., Ollis, W.D., Sutherland, I.O. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. I*, **1983**, 1028

24 - Hoffmann Degradation by Exhaustive Methylation; Cope, A. C., Trumbull, E. *R. Org. React.* **1960**, *11*, 317

25 - Base Catalysed Rearrangement involving Ylide Intermediates. Part 17. The [3,2]-Stevens Rearrangement; Chantrapomma, K., Ollis, W.D., Somanathan, R., Sutherland, I.O. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. I* **1983**, 1041

26 - (a) Aromatic moiety shifting from nitrogen to carbon on nitrogen ylides; Sommelet, M.; Kantor, C. R. *Hebd. Seances Acad. Sci.* **1937**, 205, 56. (b) Rearrangements of Benzyltrimethylammonium Ion and Related Quaternary Ammonium Ions by Sodium Amide Involving Migration into the Ring; Kantor, M.; Hauser, C.R. *J. Am. Chem. Soc.* **1951**, 73, 4122. (c) Ortho Substitution Rearrangement vs. Elimination Reaction of Ring-substituted Benzyltrimethylammonium Ions; Jones, F. N.; Hauser, C. R. *J. Org. Chem.* **1962**, 27, 1542. (d) Influence of Basicity of Benzylic Carbanion on the ortho-Substitution Rearrangement of Certain Carbonyl Benzyltrimethylammonium Compounds; Puterbaugh, W. H.; Hauser, C. R. *J. Am. Chem. Soc.* **1964**, 86, 1108; (e) Selection of a Sommelet-Hauser or a Stevens rearrangement pathway of *N,N*-dimethyl(substituted benzyl)ammonium *N*-alkylides; Tanaka, T.; Shirai, N.; Sugimori, J.; Sato, Y. *J. Org. Chem.* **1992**, 57(18), 5034-5036

27 - A New Reagent for the Selective, High-Yield *N*-Dealkylation of Tertiary Amines: Improved Syntheses of Naltrexone and Nalbuphine; Olofson, R. A., Martz, J. T., Senet, J.-P., Piteau, M., Malfroot, T. *J. Org. Chem.* **1984**, 49, (11), 2081

28 - *N*-Demethylation of tertiary amines: a bio-mimetic approach; Chaudhuri, N.K. *J. Indian Chem. Soc.* **1975**, 899

29 - Synthesis of chiral  $\alpha$ -alkyl phenethylamines via organometallic addition to chiral 2-aryl-1,3-oxazolidines; Wu, M.J., Pridgen, L.N. *J. Org. Chem.* **1991**, 56, (3), 1340

30 - Base Catalysed Rearrangement involving Ylide Intermediates. Part 2. The Stevens [1,2] and [3,2] Sigmatropic Rearrangements of Allylic Ammonium Ylides; Jemison, R.W., Laird, T., Ollis, D.W., Sutherland, I.O. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. I* **1980**, 1450

31 - Base Catalysed Rearrangement involving Ylide Intermediates. Part 9. The Rearrangement Reactions of Cyclic Allylic Ammonium and Sulphonium Ylides; Mageswaran, S., Ollis, D.W., Sutherland, I.O. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. I* **1981**, 1953

32 - (a) The Conservation of Orbital Symmetry, Woodward, R.B., Hoffmann, R. *Angew. Chem. Int. Ed. Eng.* **1969**, 8, (11), 781; (b) Selection Rules for Sigmatropic Reactions; Woodward, R. B., Hoffmann R. *J. Am. Chem. Soc.* **1965**, 87, (11), 2511

33 - From Amino Acids to Polycyclic Heterocycles – Synthesis of Enantiopure, Functionally Diverse Isopavines and Dihydromethanodibenzoazocines; Hanessian, S., Talbot, C., Mauduit, M., Saravanan, P., Gone, J. R. *Heterocycles* **2006**, 67, 205.

34 - Diastereoselective [3,2]-Stevens and Sommelet-Hauser Rearrangements in the Dihydromethanodibenzoazocine Series; Hanessian, S., Talbot, C., Saravanan, P. *Synthesis*, **2006**, 4, 723

**7. ANNEXES**

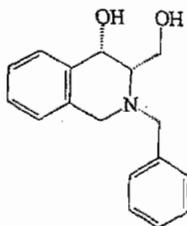
CRYSTAL AND MOLECULAR STRUCTURE OF  
C<sub>17</sub> H<sub>19</sub> N O<sub>2</sub> COMPOUND (HAN375)

Monday, March 08, 2004

Equipe Kanessian

Département de chimie, Université de Montréal,

C.P. 6128, Succ. Centre-Ville, Montréal, Québec, H3C 3J7 (Canada)



Structure solved and refined in the laboratory of X-ray diffraction  
Université de Montréal by Dr. Michel Simard.

Table 1. Crystal data and structure refinement for C<sub>17</sub> H<sub>19</sub> N O<sub>2</sub>.

|                                   |   |         |
|-----------------------------------|---|---------|
| Identification code               | HAN375  |         |
| Empirical formula                 | C <sub>17</sub> H <sub>19</sub> N O <sub>2</sub>  |         |
| Formula weight                    | 269.33  |         |
| Temperature                       | 220(2)K   |         |
| Wavelength                        | 1.54178 Å   |         |
| Crystal system                    | Orthorhombic                                      |         |
| Space group                       | P2 <sub>1</sub> 2 <sub>1</sub> 2 <sub>1</sub>     |         |
| Unit cell dimensions              | a = 5.8597(3) Å                                   | α = 90° |
|                                   | b = 13.9086(8) Å                                  | β = 90° |
|                                   | c = 17.6005(11) Å                                 | γ = 90° |
| Volume                            | 1434.44(14) Å <sup>3</sup>                        |         |
| Z                                 | 4   |         |
| Density (calculated)              | 1.247 Mg/m <sup>3</sup>                           |         |
| Absorption coefficient            | 0.647 mm <sup>-1</sup>                            |         |
| F(000)                            | 576   |         |
| Crystal size                      | 0.73 x 0.20 x 0.15 mm                             |         |
| Theta range for data collection   | 4.05 to 55.16°                                    |         |
| Index ranges                      | -6 ≤ h ≤ 6, -14 ≤ k ≤ 14, -18 ≤ l ≤ 18            |         |
| Reflections collected             | 17645   |         |
| Independent reflections           | 1802 [R <sub>int</sub> = 0.103]                   |         |
| Absorption correction             | Semi-empirical from equivalents                   |         |
| Max. and min. transmission        | 0.9300 and 0.5400                                 |         |
| Refinement method                 | Full-matrix least-squares on F <sup>2</sup>       |         |
| Data / restraints / parameters    | 1802 / 0 / 184                                    |         |
| Goodness-of-fit on F <sup>2</sup> | 1.189   |         |
| Final R indices [I > 2σ(I)]       | R <sub>1</sub> = 0.1009, wR <sub>2</sub> = 0.2673 |         |
| R indices (all data)              | R <sub>1</sub> = 0.1109, wR <sub>2</sub> = 0.2731 |         |
| Absolute structure parameter      | 0.4(11)   |         |

|                             |                                   |
|-----------------------------|-----------------------------------|
| Extinction coefficient      | 0.012(3)                          |
| Largest diff. peak and hole | 0.478 and -0.522 e/Å <sup>3</sup> |

Table 2. Atomic coordinates ( $\times 10^4$ ) and equivalent isotropic displacement parameters ( $\text{\AA}^2 \times 10^3$ ) for C17 H19 N O2.

$U_{eq}$  is defined as one third of the trace of the orthogonalized  $U_{ij}$  tensor.

|       | x         | y       | z       | $U_{eq}$ |
|-------|-----------|---------|---------|----------|
| O(12) | 3473(9)   | 3269(4) | 4480(3) | 46(2)    |
| O(19) | 8962(9)   | 3421(4) | 4763(3) | 43(2)    |
| N(7)  | 6946(10)  | 5488(4) | 4314(3) | 36(2)    |
| C(1)  | 10825(14) | 4402(6) | 6127(4) | 44(2)    |
| C(2)  | 12326(16) | 4995(8) | 6511(5) | 58(3)    |
| C(3)  | 12304(16) | 5969(8) | 6393(5) | 61(3)    |
| C(4)  | 10754(16) | 6360(7) | 5885(5) | 53(2)    |
| C(5)  | 9199(13)  | 5758(6) | 5482(4) | 36(2)    |
| C(6)  | 7579(14)  | 6189(6) | 4918(4) | 45(2)    |
| C(8)  | 6006(12)  | 4651(5) | 4677(4) | 35(2)    |
| C(9)  | 7653(14)  | 4108(6) | 5195(4) | 41(2)    |
| C(10) | 9252(12)  | 4781(5) | 5615(4) | 32(2)    |
| C(11) | 4793(14)  | 3985(6) | 4109(4) | 43(2)    |
| C(13) | 8951(13)  | 5293(6) | 3812(4) | 39(2)    |
| C(14) | 9188(13)  | 6103(5) | 3286(4) | 33(2)    |
| C(15) | 11517(13) | 6596(6) | 3280(5) | 42(2)    |
| C(16) | 11944(15) | 7292(6) | 2762(5) | 52(2)    |
| C(17) | 10371(15) | 7537(6) | 2205(5) | 47(2)    |
| C(18) | 8296(14)  | 7047(6) | 2200(4) | 41(2)    |
| C(19) | 7822(14)  | 6350(6) | 2718(4) | 39(2)    |

Table 3. Hydrogen coordinates ( $\times 10^4$ ) and isotropic displacement parameters ( $\text{\AA}^2 \times 10^3$ ) for C17 H19 N O2.

|        | x     | y    | z    | Ueq |
|--------|-------|------|------|-----|
| H(12)  | 3992  | 2730 | 4376 | 68  |
| H(19)  | 8865  | 2884 | 4966 | 64  |
| H(1)   | 10866 | 3735 | 6212 | 52  |
| H(2)   | 13372 | 4728 | 6857 | 69  |
| H(3)   | 13333 | 6368 | 6654 | 73  |
| H(4)   | 10727 | 7028 | 5806 | 64  |
| H(6A)  | 6196  | 6401 | 5182 | 54  |
| H(6B)  | 8288  | 6754 | 4684 | 54  |
| H(8)   | 4789  | 4896 | 5016 | 42  |
| H(9)   | 6744  | 3751 | 5576 | 49  |
| H(11A) | 3795  | 4371 | 3782 | 52  |
| H(11B) | 5935  | 3674 | 3785 | 52  |
| H(13A) | 10305 | 5185 | 4127 | 47  |
| H(13B) | 8668  | 4708 | 3517 | 47  |
| H(15)  | 12639 | 6436 | 3641 | 50  |
| H(16)  | 13346 | 7620 | 2780 | 62  |
| H(17)  | 10694 | 8016 | 1844 | 57  |
| H(18)  | 7199  | 7202 | 1830 | 50  |
| H(19A) | 6414  | 6027 | 2695 | 47  |

Table 4. Anisotropic parameters ( $\text{\AA}^2 \times 10^3$ ) for C17 H19 N O2.

The anisotropic displacement factor exponent takes the form:

$$-2 \pi^2 [ h^2 a^{*2} U_{11} + \dots + 2 h k a^* b^* U_{12} ]$$

|       | U11   | U22   | U33   | U23    | U13    | U12    |
|-------|-------|-------|-------|--------|--------|--------|
| O(12) | 24(3) | 44(3) | 69(4) | 2(3)   | 4(3)   | 0(3)   |
| O(19) | 20(3) | 50(3) | 58(3) | 0(3)   | 6(3)   | 7(3)   |
| N(7)  | 28(4) | 42(4) | 38(3) | 8(3)   | 10(3)  | 0(3)   |
| C(1)  | 30(5) | 50(5) | 50(5) | 11(4)  | -1(4)  | -18(4) |
| C(2)  | 38(5) | 86(7) | 50(6) | 7(5)   | -10(4) | -3(5)  |
| C(3)  | 48(6) | 81(8) | 52(5) | -22(5) | -12(5) | -25(5) |
| C(4)  | 48(6) | 57(5) | 54(5) | -18(4) | 13(5)  | -19(5) |
| C(5)  | 27(4) | 51(5) | 31(4) | -4(3)  | 5(4)   | 0(4)   |
| C(6)  | 35(5) | 51(5) | 48(5) | 10(4)  | 14(4)  | 7(4)   |
| C(8)  | 21(4) | 37(4) | 46(4) | 4(4)   | 3(4)   | 4(3)   |
| C(9)  | 36(5) | 48(5) | 38(4) | 9(4)   | 13(4)  | 0(4)   |
| C(10) | 20(4) | 40(5) | 35(4) | 2(3)   | 0(3)   | -9(3)  |
| C(11) | 35(5) | 49(5) | 45(4) | 5(4)   | -3(4)  | 12(4)  |
| C(13) | 20(4) | 59(5) | 38(4) | 1(4)   | 10(3)  | 3(4)   |
| C(14) | 25(4) | 45(4) | 31(4) | 2(4)   | 4(3)   | 3(3)   |
| C(15) | 24(4) | 59(5) | 43(4) | 8(4)   | -4(4)  | -3(4)  |
| C(16) | 22(5) | 63(6) | 71(6) | 7(5)   | 12(5)  | -12(4) |
| C(17) | 45(6) | 46(5) | 51(5) | 17(4)  | 9(5)   | -6(4)  |
| C(18) | 27(5) | 64(6) | 33(4) | 3(4)   | -6(4)  | 12(4)  |
| C(19) | 18(4) | 51(5) | 47(5) | 2(4)   | 2(4)   | -1(3)  |

Table 5. Bond lengths [Å] and angles [°] for C17 H19 N O2

|                 |           |                   |          |
|-----------------|-----------|-------------------|----------|
| O(12)-C(11)     | 1.420(9)  | C(3)-C(2)-C(1)    | 120.6(8) |
| O(19)-C(9)      | 1.441(9)  | C(2)-C(3)-C(4)    | 119.5(8) |
| N(7)-C(8)       | 1.438(9)  | C(3)-C(4)-C(5)    | 120.6(8) |
| N(7)-C(6)       | 1.49(1)   | C(10)-C(5)-C(4)   | 118.6(7) |
| N(7)-C(13)      | 1.494(9)  | C(10)-C(5)-C(6)   | 121.4(7) |
| C(1)-C(2)       | 1.384(12) | C(4)-C(5)-C(6)    | 120.0(7) |
| C(1)-C(10)      | 1.392(11) | N(7)-C(6)-C(5)    | 111.7(6) |
| C(2)-C(3)       | 1.370(13) | N(7)-C(8)-C(9)    | 115.1(6) |
| C(3)-C(4)       | 1.386(13) | N(7)-C(8)-C(11)   | 112.0(6) |
| C(4)-C(5)       | 1.426(12) | C(9)-C(8)-C(11)   | 112.5(6) |
| C(5)-C(10)      | 1.38(1)   | O(19)-C(9)-C(10)  | 109.7(6) |
| C(5)-C(6)       | 1.498(11) | O(19)-C(9)-C(8)   | 110.5(6) |
| C(8)-C(9)       | 1.527(11) | C(10)-C(9)-C(8)   | 112.1(6) |
| C(8)-C(11)      | 1.537(10) | C(5)-C(10)-C(1)   | 119.9(7) |
| C(9)-C(10)      | 1.517(11) | C(5)-C(10)-C(9)   | 120.8(7) |
| C(13)-C(14)     | 1.479(10) | C(1)-C(10)-C(9)   | 119.4(6) |
| C(14)-C(15)     | 1.400(11) | O(12)-C(11)-C(8)  | 112.1(6) |
| C(14)-C(15)     | 1.423(10) | C(14)-C(13)-N(7)  | 111.6(6) |
| C(15)-C(16)     | 1.354(11) | C(19)-C(14)-C(15) | 116.8(7) |
| C(16)-C(17)     | 1.388(12) | C(19)-C(14)-C(13) | 121.3(7) |
| C(17)-C(18)     | 1.394(12) | C(15)-C(14)-C(13) | 121.6(7) |
| C(18)-C(19)     | 1.360(11) | C(16)-C(15)-C(14) | 120.8(7) |
|                 |           | C(15)-C(16)-C(17) | 121.9(8) |
| C(8)-N(7)-C(6)  | 107.9(5)  | C(16)-C(17)-C(18) | 117.6(7) |
| C(8)-N(7)-C(13) | 114.7(6)  | C(19)-C(18)-C(17) | 121.5(7) |
| C(6)-N(7)-C(13) | 110.2(6)  | C(18)-C(19)-C(14) | 121.3(7) |
| C(2)-C(1)-C(10) | 120.8(8)  |                   |          |

Table 5. Torsion angles [°] for C17 H19 N O2.

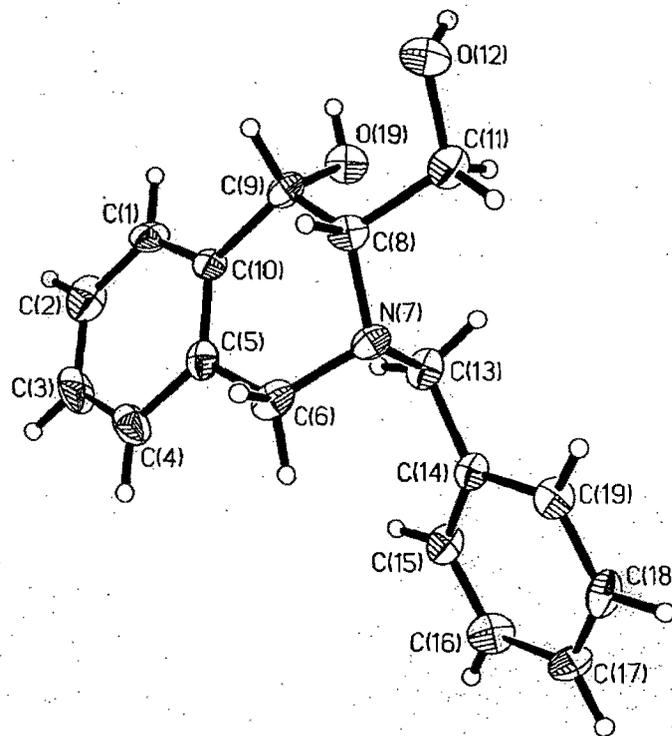
|                       |           |                         |           |
|-----------------------|-----------|-------------------------|-----------|
| C(10)-C(1)-C(2)-C(3)  | -0.30(13) | C(2)-C(1)-C(10)-C(5)    | 0.70(12)  |
| C(1)-C(2)-C(3)-C(4)   | 0.30(14)  | C(2)-C(1)-C(10)-C(9)    | 179.2(7)  |
| C(2)-C(3)-C(4)-C(5)   | -0.50(13) | O(19)-C(9)-C(10)-C(5)   | 119.9(7)  |
| C(3)-C(4)-C(5)-C(10)  | 0.80(12)  | C(8)-C(9)-C(10)-C(5)    | -3.2(1)   |
| C(3)-C(4)-C(5)-C(6)   | -178.2(7) | O(19)-C(9)-C(10)-C(1)   | -58.6(8)  |
| C(8)-N(7)-C(6)-C(5)   | 56.4(8)   | C(8)-C(9)-C(10)-C(1)    | 178.3(6)  |
| C(13)-N(7)-C(6)-C(5)  | -69.4(7)  | N(7)-C(8)-C(11)-O(12)   | -167.9(6) |
| C(10)-C(5)-C(6)-N(7)  | -26.5(1)  | C(9)-C(8)-C(11)-O(12)   | 60.6(8)   |
| C(4)-C(5)-C(6)-N(7)   | 152.5(7)  | C(8)-N(7)-C(13)-C(14)   | 162.8(6)  |
| C(6)-N(7)-C(8)-C(9)   | -63.1(8)  | C(6)-N(7)-C(13)-C(14)   | -75.3(7)  |
| C(13)-N(7)-C(8)-C(9)  | 60.0(8)   | N(7)-C(13)-C(14)-C(19)  | -65.5(9)  |
| C(6)-N(7)-C(8)-C(11)  | 166.7(6)  | N(7)-C(13)-C(14)-C(15)  | 121.4(8)  |
| C(13)-N(7)-C(8)-C(11) | -70.1(8)  | C(19)-C(14)-C(15)-C(16) | 2.20(11)  |
| N(7)-C(8)-C(9)-O(19)  | -86.6(7)  | C(13)-C(14)-C(15)-C(16) | 175.6(7)  |
| C(11)-C(8)-C(9)-O(19) | 43.4(8)   | C(14)-C(15)-C(16)-C(17) | -1.80(13) |
| N(7)-C(8)-C(9)-C(10)  | 36.1(8)   | C(15)-C(16)-C(17)-C(18) | 0.80(13)  |
| C(11)-C(8)-C(9)-C(10) | 166.0(6)  | C(16)-C(17)-C(18)-C(19) | -0.40(12) |
| C(4)-C(5)-C(10)-C(1)  | -0.90(11) | C(17)-C(18)-C(19)-C(14) | 0.90(11)  |
| C(6)-C(5)-C(10)-C(1)  | 178.2(7)  | C(15)-C(14)-C(19)-C(18) | -1.80(11) |
| C(4)-C(5)-C(10)-C(9)  | -179.4(7) | C(13)-C(14)-C(19)-C(18) | -175.1(7) |
| C(6)-C(5)-C(10)-C(9)  | -0.30(11) |                         |           |

Table 7. Bond lengths (Å) and angles (°) related to the hydrogen bonding for C17 H19 N O2.

| D-H         | ..A     | d(D-H) | d(H..A) | d(D..A)  | <DHA  |
|-------------|---------|--------|---------|----------|-------|
| O(12)-H(12) | O(19)#1 | 0.83   | 2.2     | 2.718(7) | 120.2 |
| O(19)-H(19) | O(12)#2 | 0.83   | 1.89    | 2.718(7) | 173.5 |

Symmetry transformations used to generate equivalent atoms:

#1  $x-1/2, -y+1/2, -z+1$  #2  $x+1/2, -y+1/2, -z+1$



ORTEP view of the C<sub>17</sub> H<sub>19</sub> N O<sub>2</sub> compound with the numbering scheme adopted. Ellipsoids drawn at 30% probability level. Hydrogens represented by sphere of arbitrary size.

## REFERENCES

- Flack, H.D. (1983). Acta Cryst. A39, 876-881.
- International Tables for Crystallography (1992). Vol. C. Tables 4.2.6.8 and 6.1.1.4, Dordrecht: Kluwer Academic Publishers.
- SAINT (1999) Release 6.06; Integration Software for Single Crystal Data. Bruker AXS Inc., Madison, WI 53719-1173.
- Sheldrick, G.M. (1996). SADABS, Bruker Area Detector Absorption Corrections. Bruker AXS Inc., Madison, WI 53719-1173.
- Sheldrick, G.M. (1997). SHELXS97, Program for the Solution of Crystal Structures. Univ. of Gottingen, Germany.
- Sheldrick, G.M. (1997). SHELXL97, Program for the Refinement of Crystal Structures. Univ. of Gottingen, Germany.
- SHELXTL (1997) Release 5.10; The Complete Software Package for Single Crystal Structure Determination. Bruker AXS Inc., Madison, WI 53719-1173.
- SMART (1999) Release 5.059; Bruker Molecular Analysis Research Tool. Bruker AXS Inc., Madison, WI 53719-1173.
- Spek, A.L. (2000). PLATON, Molecular Geometry Program, 2000 version. University of Utrecht, Utrecht, Holland.
- XPREP (1997) Release 5.10; X-ray data Preparation and Reciprocal space Exploration Program. Bruker AXS Inc., Madison, WI 53719-1173.

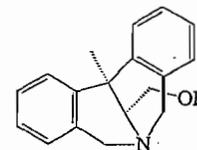
Université  
de Montréal

CRYSTAL AND MOLECULAR STRUCTURE OF  
C18 H19 N O COMPOUND (HAN363)

Thursday, July 17, 2003

Equipe Hanessian

Département de chimie, Université de Montréal,  
C.P. 6128, Succ. Centre-Ville, Montréal, Québec, H3C 3J7 (Canada)



Structure solved and refined in the laboratory of X-ray diffraction,  
Université de Montréal by Dr. Michel Simard.

Table 1. Crystal data and structure refinement for C<sub>18</sub>H<sub>19</sub>N O.

|                                   |   |         |
|-----------------------------------|---|---------|
| Identification code               | HAN363  |         |
| Empirical formula                 | C <sub>18</sub> H <sub>19</sub> N O               |         |
| Formula weight                    | 265.34  |         |
| Temperature                       | 293 (2) K   |         |
| Wavelength                        | 1.54178 Å   |         |
| Crystal system                    | Orthorhombic                                      |         |
| Space group                       | P2 <sub>1</sub> 2 <sub>1</sub> 2 <sub>1</sub>     |         |
| Unit cell dimensions              | a = 7.469 (2) Å                                   | α = 90° |
|                                   | b = 12.638 (5) Å                                  | β = 90° |
|                                   | c = 14.765 (7) Å                                  | γ = 90° |
| Volume                            | 1393.7 (9) Å <sup>3</sup>                         |         |
| Z                                 | 4   |         |
| Density (calculated)              | 1.265 Mg/m <sup>3</sup>                           |         |
| Absorption coefficient            | 0.605 mm <sup>-1</sup>                            |         |
| F(000)                            | 568   |         |
| Crystal size                      | 0.52 × 0.44 × 0.17 mm                             |         |
| Theta range for data collection   | 4.61 to 70.03°                                    |         |
| Index ranges                      | -9 ≤ h ≤ 9, -15 ≤ k ≤ 15, -17 ≤ l ≤ 17            |         |
| Reflections collected             | 10335   |         |
| Independent reflections           | 2634 [R <sub>int</sub> = 0.038]                   |         |
| Absorption correction             | None  |         |
| Max. and min. transmission        | 0.9000 and 0.7400                                 |         |
| Refinement method                 | Full-matrix least-squares on F <sup>2</sup>       |         |
| Data / restraints / parameters    | 2634 / 0 / 184                                    |         |
| Goodness-of-fit on F <sup>2</sup> | 1.061   |         |
| Final R indices [I > 2σ(I)]       | R <sub>1</sub> = 0.0371, wR <sub>2</sub> = 0.1123 |         |
| R indices (all data)              | R <sub>1</sub> = 0.0468, wR <sub>2</sub> = 0.1159 |         |
| Absolute structure parameter      | -0.6 (5)  |         |

|                             |                                   |
|-----------------------------|-----------------------------------|
| Extinction coefficient      | 0.0065 (6)                        |
| Largest diff. peak and hole | 0.132 and -0.119 e/Å <sup>3</sup> |

Table 2. Atomic coordinates ( $\times 10^4$ ) and equivalent isotropic displacement parameters ( $\text{\AA}^2 \times 10^3$ ) for C<sub>18</sub>H<sub>19</sub>N O.

$U_{eq}$  is defined as one third of the trace of the orthogonalized  $U_{ij}$  tensor.

|       | x        | y       | z       | $U_{eq}$ |
|-------|----------|---------|---------|----------|
| C(1)  | 11548(4) | 1940(2) | 3887(2) | 68(1)    |
| C(2)  | 11680(4) | 1203(2) | 4568(2) | 79(1)    |
| C(3)  | 10176(4) | 734(2)  | 4917(2) | 82(1)    |
| C(4)  | 8539(4)  | 1001(2) | 4564(2) | 75(1)    |
| C(5)  | 8565(4)  | 1387(2) | 676(2)  | 73(1)    |
| C(6)  | 10222(5) | 1210(2) | 294(2)  | 82(1)    |
| C(7)  | 11713(5) | 1620(2) | 694(2)  | 84(1)    |
| C(8)  | 11569(4) | 2216(2) | 1472(2) | 73(1)    |
| C(9)  | 6530(3)  | 2001(2) | 3520(2) | 62(1)    |
| N(10) | 6457(2)  | 2699(1) | 2729(1) | 57(1)    |
| C(11) | 6558(4)  | 2154(2) | 1855(2) | 66(1)    |
| C(12) | 9735(3)  | 3030(2) | 2753(1) | 55(1)    |
| C(13) | 7854(3)  | 3516(2) | 2812(2) | 57(1)    |
| C(14) | 7482(4)  | 4398(2) | 2139(2) | 72(1)    |
| O(15) | 5660(3)  | 4715(1) | 2190(2) | 99(1)    |
| C(16) | 11128(3) | 3926(2) | 2831(2) | 78(1)    |
| C(17) | 9904(3)  | 2224(2) | 3527(1) | 56(1)    |
| C(18) | 8381(3)  | 1734(2) | 3860(2) | 58(1)    |
| C(19) | 8403(4)  | 1967(2) | 1470(2) | 58(1)    |
| C(20) | 9917(3)  | 2401(2) | 1870(1) | 56(1)    |

Table 3. Hydrogen coordinates ( $\times 10^4$ ) and isotropic displacement parameters ( $\text{\AA}^2 \times 10^3$ ) for C<sub>18</sub>H<sub>19</sub>N O.

|        | x     | y    | z    | $U_{eq}$ |
|--------|-------|------|------|----------|
| H(1)   | 12583 | 2253 | 3662 | 81       |
| H(2)   | 12800 | 1021 | 4795 | 95       |
| H(3)   | 10264 | 244  | 5384 | 98       |
| H(4)   | 7512  | 687  | 4798 | 90       |
| H(5)   | 7545  | 1115 | 399  | 88       |
| H(6)   | 10321 | 814  | -234 | 99       |
| H(7)   | 12834 | 1497 | 440  | 101      |
| H(8)   | 12595 | 2497 | 1735 | 88       |
| H(9A)  | 5921  | 1346 | 3370 | 75       |
| H(9B)  | 5869  | 2332 | 4009 | 75       |
| H(11A) | 5877  | 2561 | 1418 | 79       |
| H(11B) | 5971  | 1473 | 1918 | 79       |
| H(13)  | 7739  | 3824 | 3418 | 68       |
| H(14A) | 8250  | 4998 | 2269 | 86       |
| H(14B) | 7747  | 4154 | 1530 | 86       |
| H(15)  | 5053  | 4222 | 2381 | 149      |
| H(16A) | 12303 | 3626 | 2887 | 116      |
| H(16B) | 10870 | 4348 | 3356 | 116      |
| H(16C) | 11077 | 4362 | 2299 | 116      |

Table 4. Anisotropic parameters ( $\text{\AA}^2 \times 10^3$ ) for C18 H19 N O.

The anisotropic displacement factor exponent takes the form:

$$-2 \pi^2 [ h^2 a^{*2} U_{11} + \dots + 2 h k a^* b^* U_{12} ]$$

|       | U11    | U22   | U33    | U23    | U13    | U12    |
|-------|--------|-------|--------|--------|--------|--------|
| C(1)  | 76(2)  | 63(1) | 65(2)  | -10(1) | -7(1)  | 6(1)   |
| C(2)  | 95(2)  | 72(2) | 71(2)  | -8(1)  | -19(2) | 22(2)  |
| C(3)  | 115(3) | 63(2) | 67(2)  | 6(1)   | -11(2) | 15(2)  |
| C(4)  | 102(2) | 54(1) | 70(2)  | 11(1)  | 4(2)   | 2(2)   |
| C(5)  | 105(2) | 52(1) | 63(2)  | -6(1)  | -2(2)  | -1(1)  |
| C(6)  | 126(3) | 59(1) | 63(2)  | -5(1)  | 17(2)  | 12(2)  |
| C(7)  | 103(2) | 76(2) | 74(2)  | 3(1)   | 27(2)  | 17(2)  |
| C(8)  | 80(2)  | 71(2) | 69(2)  | 0(1)   | 15(1)  | 4(2)   |
| C(9)  | 74(2)  | 48(1) | 64(1)  | 5(1)   | 8(1)   | -5(1)  |
| N(10) | 67(1)  | 45(1) | 59(1)  | 2(1)   | 2(1)   | -2(1)  |
| C(11) | 73(2)  | 59(1) | 66(1)  | -3(1)  | -4(1)  | -5(1)  |
| C(12) | 65(1)  | 43(1) | 57(1)  | -1(1)  | 0(1)   | -5(1)  |
| C(13) | 72(1)  | 41(1) | 57(1)  | 0(1)   | 3(1)   | 0(1)   |
| C(14) | 84(2)  | 48(1) | 84(2)  | 10(1)  | 4(2)   | 5(1)   |
| O(15) | 93(1)  | 66(1) | 138(2) | 26(1)  | 6(1)   | 22(1)  |
| C(16) | 83(2)  | 59(1) | 91(2)  | -3(1)  | -2(2)  | -16(1) |
| C(17) | 72(2)  | 43(1) | 53(1)  | -7(1)  | -3(1)  | 2(1)   |
| C(18) | 77(2)  | 42(1) | 56(1)  | -1(1)  | -1(1)  | 3(1)   |
| C(19) | 78(2)  | 42(1) | 54(1)  | 0(1)   | 1(1)   | 1(1)   |
| C(20) | 69(2)  | 44(1) | 55(1)  | 3(1)   | 6(1)   | 1(1)   |

Table 5. Bond lengths [ $\text{\AA}$ ] and angles [ $^\circ$ ] for C18 H19 N O

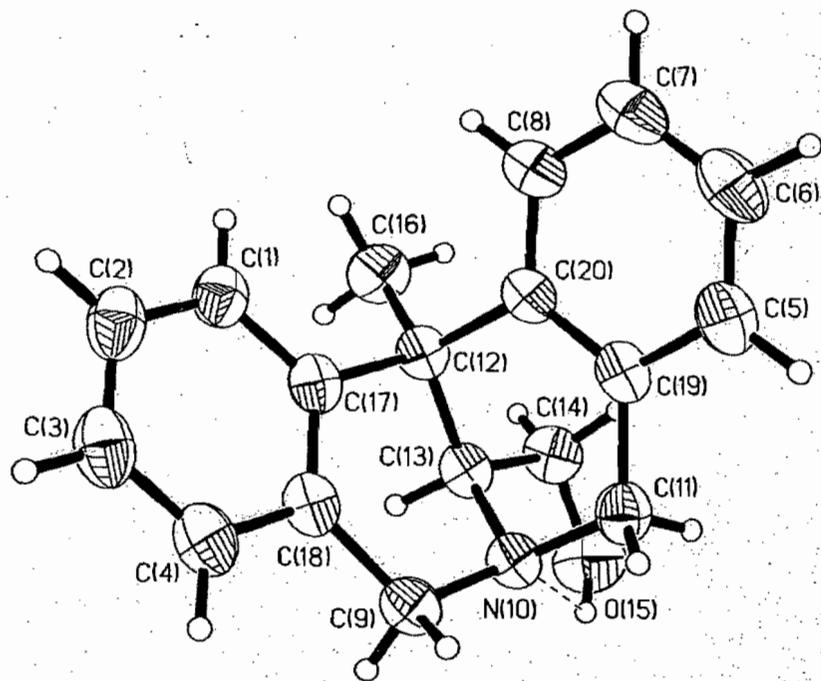
|                 |          |                   |            |
|-----------------|----------|-------------------|------------|
| C(1)-C(2)       | 1.375(3) | C(6)-C(7)-C(8)    | 120.3(3)   |
| C(1)-C(17)      | 1.385(3) | C(7)-C(8)-C(20)   | 121.0(3)   |
| C(2)-C(3)       | 1.370(4) | N(10)-C(9)-C(18)  | 115.66(19) |
| C(3)-C(4)       | 1.371(4) | C(9)-N(10)-C(11)  | 114.65(16) |
| C(4)-C(18)      | 1.397(3) | C(9)-N(10)-C(13)  | 109.31(18) |
| C(5)-C(6)       | 1.378(4) | C(11)-N(10)-C(13) | 111.49(18) |
| C(5)-C(19)      | 1.389(3) | N(10)-C(11)-C(19) | 116.9(2)   |
| C(6)-C(7)       | 1.363(4) | C(20)-C(12)-C(13) | 109.70(18) |
| C(7)-C(8)       | 1.378(4) | C(20)-C(12)-C(17) | 106.36(15) |
| C(8)-C(20)      | 1.386(3) | C(13)-C(12)-C(17) | 107.33(18) |
| C(9)-N(10)      | 1.465(3) | C(20)-C(12)-C(16) | 112.65(18) |
| C(9)-C(18)      | 1.509(3) | C(13)-C(12)-C(16) | 108.59(17) |
| N(10)-C(11)     | 1.465(3) | C(17)-C(12)-C(16) | 112.06(19) |
| N(10)-C(13)     | 1.473(3) | N(10)-C(13)-C(14) | 109.31(18) |
| C(11)-C(19)     | 1.509(3) | N(10)-C(13)-C(12) | 111.24(16) |
| C(12)-C(20)     | 1.533(3) | C(14)-C(13)-C(12) | 115.08(18) |
| C(12)-C(13)     | 1.536(3) | O(15)-C(14)-C(13) | 110.3(2)   |
| C(12)-C(17)     | 1.537(3) | C(18)-C(17)-C(11) | 118.5(2)   |
| C(12)-C(16)     | 1.542(3) | C(18)-C(17)-C(12) | 119.5(2)   |
| C(13)-C(14)     | 1.518(3) | C(1)-C(17)-C(12)  | 122.0(2)   |
| C(14)-O(15)     | 1.421(3) | C(17)-C(18)-C(4)  | 119.4(2)   |
| C(17)-C(18)     | 1.385(3) | C(17)-C(18)-C(9)  | 122.36(19) |
| C(19)-C(20)     | 1.388(3) | C(4)-C(18)-C(9)   | 118.2(2)   |
| C(2)-C(1)-C(17) | 121.3(3) | C(20)-C(19)-C(5)  | 119.8(2)   |
| C(3)-C(2)-C(1)  | 120.6(3) | C(20)-C(19)-C(11) | 121.49(19) |
| C(2)-C(3)-C(4)  | 118.8(2) | C(5)-C(19)-C(11)  | 118.7(2)   |
| C(3)-C(4)-C(18) | 121.4(3) | C(8)-C(20)-C(19)  | 118.6(2)   |
| C(6)-C(5)-C(19) | 120.6(3) | C(8)-C(20)-C(12)  | 121.8(2)   |
| C(7)-C(6)-C(5)  | 119.7(2) | C(19)-C(20)-C(12) | 119.6(2)   |

Table 6. Torsion angles [°] for C18 H19 N O.

|                         |             |                         |             |
|-------------------------|-------------|-------------------------|-------------|
| C(17)-C(1)-C(2)-C(3)    | -0.5(4)     | C(13)-C(12)-C(17)-C(1)  | -155.23(19) |
| C(1)-C(2)-C(3)-C(4)     | 1.0(4)      | C(16)-C(12)-C(17)-C(1)  | -36.1(3)    |
| C(2)-C(3)-C(4)-C(18)    | 0.1(4)      | C(1)-C(17)-C(18)-C(4)   | 2.2(3)      |
| C(19)-C(5)-C(6)-C(7)    | -0.8(4)     | C(12)-C(17)-C(18)-C(4)  | 179.94(19)  |
| C(5)-C(6)-C(7)-C(8)     | -0.5(4)     | C(1)-C(17)-C(18)-C(9)   | 179.2(2)    |
| C(6)-C(7)-C(8)-C(20)    | 0.7(4)      | C(12)-C(17)-C(18)-C(9)  | -3.1(3)     |
| C(18)-C(9)-N(10)-C(11)  | 87.2(2)     | C(3)-C(4)-C(18)-C(17)   | -1.8(3)     |
| C(18)-C(9)-N(10)-C(13)  | -38.8(2)    | C(3)-C(4)-C(18)-C(9)    | -178.9(2)   |
| C(9)-N(10)-C(11)-C(19)  | -88.9(2)    | N(10)-C(9)-C(18)-C(17)  | 8.3(3)      |
| C(13)-N(10)-C(11)-C(19) | 36.0(3)     | N(10)-C(9)-C(18)-C(4)   | -174.67(18) |
| C(9)-N(10)-C(13)-C(14)  | -165.21(19) | C(6)-C(5)-C(19)-C(20)   | 1.9(3)      |
| C(11)-N(10)-C(13)-C(14) | 67.0(2)     | C(6)-C(5)-C(19)-C(11)   | 179.1(2)    |
| C(9)-N(10)-C(13)-C(12)  | 66.6(2)     | N(10)-C(11)-C(19)-C(20) | -7.4(3)     |
| C(11)-N(10)-C(13)-C(12) | -61.2(2)    | N(10)-C(11)-C(19)-C(5)  | 175.47(19)  |
| C(20)-C(12)-C(13)-N(10) | 55.8(2)     | C(7)-C(8)-C(20)-C(19)   | 0.4(3)      |
| C(17)-C(12)-C(13)-N(10) | -59.4(2)    | C(7)-C(8)-C(20)-C(12)   | 178.0(2)    |
| C(16)-C(12)-C(13)-N(10) | 179.3(2)    | C(5)-C(19)-C(20)-C(8)   | -1.7(3)     |
| C(20)-C(12)-C(13)-C(14) | -69.2(2)    | C(11)-C(19)-C(20)-C(8)  | -178.8(2)   |
| C(17)-C(12)-C(13)-C(14) | 175.62(18)  | C(5)-C(19)-C(20)-C(12)  | -179.32(19) |
| C(16)-C(12)-C(13)-C(14) | 54.3(3)     | C(11)-C(19)-C(20)-C(12) | 3.6(3)      |
| N(10)-C(13)-C(14)-O(15) | 48.1(3)     | C(13)-C(12)-C(20)-C(8)  | 155.5(2)    |
| C(12)-C(13)-C(14)-O(15) | 174.1(2)    | C(17)-C(12)-C(20)-C(8)  | -88.7(2)    |
| C(2)-C(1)-C(17)-C(18)   | -1.1(3)     | C(16)-C(12)-C(20)-C(8)  | 34.4(3)     |
| C(2)-C(1)-C(17)-C(12)   | -178.8(2)   | C(13)-C(12)-C(20)-C(19) | -27.0(2)    |
| C(20)-C(12)-C(17)-C(18) | -90.2(2)    | C(17)-C(12)-C(20)-C(19) | 88.8(2)     |
| C(13)-C(12)-C(17)-C(18) | 27.1(2)     | C(16)-C(12)-C(20)-C(19) | -148.1(2)   |
| C(16)-C(12)-C(17)-C(18) | 146.26(19)  |                         |             |
| C(20)-C(12)-C(17)-C(1)  | 87.4(2)     |                         |             |

Table 7. Bond lengths [Å] and angles [°] related to the hydrogen bonding for C18 H19 N O.

| D-H         | ...A  | d(D-H) | d(H...A) | d(D...A) | <DHA  |
|-------------|-------|--------|----------|----------|-------|
| O(15)-H(15) | N(10) | 0.82   | 2.25     | 2.735(2) | 118.1 |



ORTEP view of the C<sub>18</sub>H<sub>19</sub>N<sub>1</sub>O compound with the numbering scheme adopted. Ellipsoids drawn at 30% probability level. Hydrogens represented by sphere of arbitrary size.

## REFERENCES

- Ahmed, F.R., Hall, S.R., Pippy, M.E. and Huber, C.P. (1973). NRC Crystallographic Computer Programs for the IBM/360. Accession Nos. 133-147 in *J. Appl. Cryst.* 6, 309-346.
- Enraf-Nonius (1989). CAD-4 Software, Version 5.0. Enraf-Nonius, Delft, Holland.
- Flack, H.D. (1983). *Acta Cryst.* A39, 876-881.
- Gabe, E.J., Le Page, Y., Charland, J.-P., Lee, F.L. and White, P.S. (1989). *J. Appl. Cryst.* 22, 384-387.
- International Tables for Crystallography (1992). Vol. C. Tables 4.2.6.8 and 6.1.1.4, Dordrecht: Kluwer Academic Publishers.
- Sheldrick, G.M. (1997). SHELXS97, Program for the Solution of Crystal Structures Univ. of Gottingen, Germany.
- Sheldrick, G.M. (1997). SHELXL97, Program for the Refinement of Crystal Structures. Univ. of Gottingen, Germany.
- SHELXTL (1997) Release 5.10; The Complete Software Package for Single Crystal Structure Determination. Bruker AXS Inc., Madison, WI 53719-1173.
- Spek, A.L. (2000). PLATON, Molecular Geometry Program, 2000 Version. University of Utrecht, Utrecht, Holland.

CRYSTAL AND MOLECULAR STRUCTURE OF  
C21 H23 N O COMPOUND (HAN290)

Equipe HANESSIAN

Département de chimie, Université de Montréal,  
C.P. 6128, Succ. Centre-Ville, Montréal, Québec, H3C 3J7 (Canada)

Structure résolue au laboratoire de diffraction des rayons X de l'Université de  
Montréal par Dr. Michel Simard.

Table 1. Crystal data and structure refinement for C21 H23 N O.

|                                   |   |
|-----------------------------------|---|
| Identification code               | HAN290  |
| Empirical formula                 | C21 H23 N O   |
| Formula weight                    | 305.404   |
| Temperature                       | 293(2)K   |
| Wavelength                        | 1.54178Å  |
| Crystal system                    | Monoclinic  |
| Space group                       | P2 <sub>1</sub>   |
| Unit cell dimensions              | a = 6.496(2)Å    α = 90°<br>b = 8.190(3)Å    β = 99.89(3)°<br>c = 16.369(7)Å    γ = 90° |
| Volume                            | 857.9(6)Å <sup>3</sup>  |
| Z                                 | 2   |
| Density (calculated)              | 1.1822 Mg/m <sup>3</sup>  |
| Absorption coefficient            | 0.555 mm <sup>-1</sup>  |
| F(000)                            | 328.0   |
| Crystal size                      | 0.79 x 0.44 x 0.09 mm   |
| Theta range for data collection   | 2.74 to 69.93°  |
| Index ranges                      | -7<h<=7, -9<k<=9, -19<l<=19   |
| Reflections collected             | 43167   |
| Independent reflections           | 3240 [R(int) = 0.064]   |
| Absorption correction             | Integration   |
| Max. and min. transmission        | 0.9556 and 0.7423   |
| Refinement method                 | Full-matrix least-squares on F <sup>2</sup>   |
| Data / restraints / parameters    | 3240 / 1 / 211  |
| Goodness-of-fit on F <sup>2</sup> | 0.975   |
| Final R indices [I>2sigma(I)]     | R1 = 0.0439, wR2 = 0.1156   |

R indices (all data)  $R_1 = 0.0509$ ,  $WR_2 = 0.1202$   
 Absolute structure parameter  $-0.2(4)$   
 Extinction coefficient  $0.0238(18)$   
 Largest diff. peak and hole  $0.178$  and  $-0.168$  e.Å<sup>-3</sup>

Table 2. Atomic coordinates ( $\times 10^4$ ) and equivalent isotropic displacement parameters ( $\text{Å}^2 \times 10^3$ ) for C21 H23 N O.

U(eq) is defined as one third of the trace of the orthogonalized  $U_{ij}$  tensor.

|        | x        | y       | z        | U(eq)  |
|--------|----------|---------|----------|--------|
| C(1)   | 6201(4)  | 1896(3) | 7888(2)  | 71(1)  |
| C(2)   | 4404(5)  | 1327(3) | 7395(2)  | 82(1)  |
| C(3)   | 3459(4)  | 2248(4) | 6721(2)  | 83(1)  |
| C(4)   | 4302(4)  | 3723(3) | 6558(2)  | 75(1)  |
| C(5)   | 6958(4)  | 5996(3) | 6869(1)  | 60(1)  |
| N(6)   | 8677(3)  | 6573(2) | 7506(1)  | 54(1)  |
| C(7)   | 8052(3)  | 7513(3) | 8185(1)  | 58(1)  |
| C(8)   | 7033(3)  | 7354(3) | 9592(1)  | 64(1)  |
| C(9)   | 6822(4)  | 6521(4) | 10309(1) | 71(1)  |
| C(10)  | 7347(4)  | 4903(4) | 10394(1) | 72(1)  |
| C(11)  | 8088(4)  | 4088(3) | 9759(1)  | 66(1)  |
| C(12)  | 8979(3)  | 4044(3) | 8305(1)  | 57(1)  |
| C(13)  | 10096(3) | 5226(3) | 7807(1)  | 57(1)  |
| C(14)  | 12137(3) | 5930(3) | 8261(2)  | 67(1)  |
| O(14)  | 12826(3) | 7207(2) | 7789(1)  | 79(1)  |
| C(15)  | 7670(4)  | 6035(4) | 6017(2)  | 72(1)  |
| C(16)  | 8521(5)  | 7660(4) | 5822(1)  | 77(1)  |
| C(17)  | 10390(6) | 7793(5) | 5621(2)  | 106(1) |
| C(18)  | 7192(6)  | 9115(5) | 5873(2)  | 116(1) |
| C(4A)  | 6117(4)  | 4323(3) | 7053(1)  | 59(1)  |
| C(7A)  | 7756(3)  | 6555(3) | 8946(1)  | 54(1)  |
| C(11A) | 8271(3)  | 4913(3) | 9025(1)  | 55(1)  |
| C(12A) | 7058(4)  | 3396(3) | 7727(1)  | 58(1)  |

Table 3. Hydrogen coordinates ( $\times 10^4$ ) and isotropic displacement parameters ( $\text{\AA}^2 \times 10^3$ ) for C21 H23 N O.

|        | x     | y     | z     | U(eq) |
|--------|-------|-------|-------|-------|
| H(1)   | 6846  | 1269  | 8333  | 86    |
| H(2)   | 3829  | 333   | 7513  | 99    |
| H(3)   | 2260  | 1866  | 6382  | 100   |
| H(4)   | 3654  | 4338  | 6109  | 90    |
| H(5)   | 5808  | 6777  | 6847  | 71    |
| H(7A)  | 6751  | 8069  | 7973  | 69    |
| H(7B)  | 9101  | 8346  | 8354  | 69    |
| H(8)   | 6689  | 8456  | 9542  | 76    |
| H(9)   | 6322  | 7062  | 10735 | 85    |
| H(10)  | 7208  | 4349  | 10877 | 87    |
| H(11)  | 8463  | 2994  | 9821  | 79    |
| H(12)  | 9911  | 3138  | 8510  | 69    |
| H(13)  | 10403 | 4635  | 7321  | 68    |
| H(14A) | 11938 | 6348  | 8796  | 80    |
| H(14B) | 13189 | 5078  | 8354  | 80    |
| H(14)  | 11829 | 7574  | 7466  | 118   |
| H(15A) | 8736  | 5209  | 6008  | 87    |
| H(15B) | 6492  | 5762  | 5590  | 87    |
| H(17A) | 10900 | 8815  | 5507  | 127   |
| H(17B) | 11202 | 6866  | 5592  | 127   |
| H(18A) | 7835  | 10055 | 5673  | 174   |
| H(18B) | 7036  | 9290  | 6439  | 174   |
| H(18C) | 5842  | 8942  | 5539  | 174   |

Table 4. Anisotropic parameters ( $\text{\AA}^2 \times 10^3$ ) for C21 H23 N O.

The anisotropic displacement factor exponent takes the form:

$$-2 \pi^2 (h^2 a^{*2} U_{11} + \dots + 2 h k a^* b^* U_{12})$$

|        | U11    | U22    | U33    | U23    | U13   | U12    |
|--------|--------|--------|--------|--------|-------|--------|
| C(1)   | 84(2)  | 57(1)  | 77(2)  | -4(1)  | 23(1) | -5(1)  |
| C(2)   | 85(2)  | 64(2)  | 100(2) | -15(1) | 26(2) | -18(1) |
| C(3)   | 78(2)  | 82(2)  | 90(2)  | -20(2) | 14(1) | -18(2) |
| C(4)   | 74(2)  | 80(2)  | 71(2)  | -10(1) | 6(1)  | -6(1)  |
| C(5)   | 62(1)  | 65(1)  | 52(1)  | -1(1)  | 9(1)  | -2(1)  |
| N(6)   | 58(1)  | 55(1)  | 50(1)  | 1(1)   | 12(1) | 2(1)   |
| C(7)   | 59(1)  | 58(1)  | 56(1)  | -1(1)  | 13(1) | 2(1)   |
| C(8)   | 60(1)  | 72(2)  | 60(1)  | -8(1)  | 13(1) | -1(1)  |
| C(9)   | 65(1)  | 96(2)  | 54(1)  | -8(1)  | 17(1) | -5(1)  |
| C(10)  | 65(1)  | 99(2)  | 53(1)  | 7(1)   | 10(1) | -9(1)  |
| C(11)  | 64(1)  | 74(2)  | 60(1)  | 10(1)  | 9(1)  | -1(1)  |
| C(12)  | 55(1)  | 56(1)  | 62(1)  | 1(1)   | 12(1) | 6(1)   |
| C(13)  | 52(1)  | 60(1)  | 59(1)  | -2(1)  | 15(1) | 2(1)   |
| C(14)  | 53(1)  | 76(2)  | 71(1)  | 2(1)   | 13(1) | -2(1)  |
| O(14)  | 61(1)  | 86(1)  | 92(1)  | 5(1)   | 20(1) | -12(1) |
| C(15)  | 85(2)  | 82(2)  | 52(1)  | -4(1)  | 14(1) | -4(1)  |
| C(16)  | 98(2)  | 87(2)  | 49(1)  | 9(1)   | 19(1) | -1(2)  |
| C(17)  | 118(3) | 113(2) | 96(2)  | 13(2)  | 45(2) | -10(2) |
| C(18)  | 153(3) | 99(2)  | 106(2) | 40(2)  | 48(2) | 27(2)  |
| C(4A)  | 62(1)  | 60(1)  | 57(1)  | -7(1)  | 14(1) | -1(1)  |
| C(7A)  | 49(1)  | 62(1)  | 50(1)  | -2(1)  | 9(1)  | 1(1)   |
| C(11A) | 49(1)  | 63(1)  | 53(1)  | 2(1)   | 7(1)  | -1(1)  |
| C(12A) | 63(1)  | 56(1)  | 58(1)  | -7(1)  | 18(1) | 0(1)   |

Table 5. Bond lengths [Å] and angles [°] for C21 H23 N O

|                    |            |                     |            |
|--------------------|------------|---------------------|------------|
| C(1)-C(2)          | 1.381(4)   | C(1)-C(12A)         | 1.393(3)   |
| C(2)-C(3)          | 1.389(4)   | C(3)-C(4)           | 1.371(4)   |
| C(4)-C(4A)         | 1.400(3)   | C(5)-N(6)           | 1.468(3)   |
| C(5)-C(4A)         | 1.524(3)   | C(5)-C(15)          | 1.543(3)   |
| N(6)-C(7)          | 1.466(3)   | N(6)-C(13)          | 1.468(3)   |
| C(7)-C(7A)         | 1.512(3)   | C(8)-C(9)           | 1.384(3)   |
| C(8)-C(7A)         | 1.393(3)   | C(9)-C(10)          | 1.369(4)   |
| C(10)-C(11)        | 1.388(3)   | C(11)-C(11A)        | 1.401(3)   |
| C(12)-C(11A)       | 1.514(3)   | C(12)-C(12A)        | 1.525(3)   |
| C(12)-C(13)        | 1.527(3)   | C(13)-C(14)         | 1.518(3)   |
| C(14)-O(14)        | 1.418(3)   | C(15)-C(16)         | 1.497(4)   |
| C(16)-C(17)        | 1.316(4)   | C(16)-C(18)         | 1.482(4)   |
| C(4A)-C(12A)       | 1.392(3)   | C(7A)-C(11A)        | 1.386(3)   |
|                    |            |                     |            |
| C(2)-C(1)-C(12A)   | 120.8(3)   | C(1)-C(2)-C(3)      | 119.7(3)   |
| C(4)-C(3)-C(2)     | 119.8(3)   | C(3)-C(4)-C(4A)     | 121.4(3)   |
| N(6)-C(5)-C(4A)    | 113.84(19) | N(6)-C(5)-C(15)     | 108.97(18) |
| C(4A)-C(5)-C(15)   | 111.74(19) | C(7)-N(6)-C(13)     | 112.34(16) |
| C(7)-N(6)-C(5)     | 115.55(16) | C(13)-N(6)-C(5)     | 110.71(17) |
| N(6)-C(7)-C(7A)    | 116.29(18) | C(9)-C(8)-C(7A)     | 120.5(2)   |
| C(10)-C(9)-C(8)    | 120.2(2)   | C(9)-C(10)-C(11)    | 120.1(2)   |
| C(10)-C(11)-C(11A) | 120.1(2)   | C(11A)-C(12)-C(12A) | 108.71(17) |
| C(11A)-C(12)-C(13) | 110.69(19) | C(12A)-C(12)-C(13)  | 107.64(18) |
| N(6)-C(13)-C(14)   | 108.92(18) | N(6)-C(13)-C(12)    | 109.09(16) |
| C(14)-C(13)-C(12)  | 115.77(18) | O(14)-C(14)-C(13)   | 110.14(19) |
| C(16)-C(15)-C(5)   | 113.0(2)   | C(17)-C(16)-C(15)   | 121.2(3)   |
| C(17)-C(16)-C(15)  | 121.2(3)   | C(18)-C(16)-C(15)   | 117.5(2)   |
| C(12A)-C(4A)-C(4)  | 118.6(2)   | C(12A)-C(4A)-C(5)   | 121.6(2)   |
| C(4)-C(4A)-C(5)    | 119.7(2)   | C(11A)-C(7A)-C(8)   | 119.5(2)   |
| C(11A)-C(7A)-C(7)  | 121.16(19) | C(8)-C(7A)-C(7)     | 119.3(2)   |
| C(7A)-C(11A)-C(11) | 119.5(2)   | C(7A)-C(11A)-C(12)  | 118.94(19) |
| C(11)-C(11A)-C(12) | 121.5(2)   | C(4A)-C(12A)-C(1)   | 119.7(2)   |
| C(4A)-C(12A)-C(12) | 120.2(2)   | C(1)-C(12A)-C(12)   | 120.1(2)   |

Table 6. Torsion angles [°] for C21 H23 N O.

|                           |             |
|---------------------------|-------------|
| C(12A)-C(1)-C(2)-C(3)     | 1.1(4)      |
| C(1)-C(2)-C(3)-C(4)       | -0.8(4)     |
| C(2)-C(3)-C(4)-C(4A)      | 0.6(4)      |
| C(4A)-C(5)-N(6)-C(7)      | -89.5(2)    |
| C(15)-C(5)-N(6)-C(7)      | 145.0(2)    |
| C(4A)-C(5)-N(6)-C(13)     | 39.6(2)     |
| C(15)-C(5)-N(6)-C(13)     | -85.9(2)    |
| C(13)-N(6)-C(7)-C(7A)     | -35.7(2)    |
| C(5)-N(6)-C(7)-C(7A)      | 92.7(2)     |
| C(7A)-C(8)-C(9)-C(10)     | 0.8(4)      |
| C(8)-C(9)-C(10)-C(11)     | -0.2(4)     |
| C(9)-C(10)-C(11)-C(11A)   | -1.0(3)     |
| C(7)-N(6)-C(13)-C(14)     | -65.6(2)    |
| C(5)-N(6)-C(13)-C(14)     | 163.60(17)  |
| C(7)-N(6)-C(13)-C(12)     | 61.7(2)     |
| C(5)-N(6)-C(13)-C(12)     | -69.2(2)    |
| C(11A)-C(12)-C(13)-N(6)   | -58.3(2)    |
| C(12A)-C(12)-C(13)-N(6)   | 60.4(2)     |
| C(11A)-C(12)-C(13)-C(14)  | 64.9(2)     |
| C(12A)-C(12)-C(13)-C(14)  | -176.40(19) |
| N(6)-C(13)-C(14)-O(14)    | -46.6(2)    |
| C(12)-C(13)-C(14)-O(14)   | -169.94(19) |
| N(6)-C(15)-C(16)-C(17)    | -52.9(3)    |
| C(4A)-C(5)-C(15)-C(16)    | -179.5(2)   |
| C(5)-C(15)-C(16)-C(17)    | 125.6(3)    |
| C(5)-C(15)-C(16)-C(18)    | -53.8(3)    |
| C(3)-C(4)-C(4A)-C(12A)    | -0.6(4)     |
| C(3)-C(4)-C(4A)-C(5)      | -177.8(2)   |
| N(6)-C(5)-C(4A)-C(12A)    | -5.7(3)     |
| C(15)-C(5)-C(4A)-C(12A)   | 118.3(2)    |
| N(6)-C(5)-C(4A)-C(4)      | 171.5(2)    |
| C(15)-C(5)-C(4A)-C(4)     | -64.6(3)    |
| C(9)-C(8)-C(7A)-C(11A)    | -0.2(3)     |
| C(9)-C(8)-C(7A)-C(7)      | -177.6(2)   |
| N(6)-C(7)-C(7A)-C(11A)    | 6.8(3)      |
| N(6)-C(7)-C(7A)-C(8)      | -175.90(18) |
| C(8)-C(7A)-C(11A)-C(11)   | -1.0(3)     |
| C(7)-C(7A)-C(11A)-C(11)   | 176.4(2)    |
| C(8)-C(7A)-C(11A)-C(12)   | 177.75(19)  |
| C(7)-C(7A)-C(11A)-C(12)   | -4.9(3)     |
| C(10)-C(11)-C(11A)-C(7A)  | 1.5(3)      |
| C(10)-C(11)-C(11A)-C(12)  | -177.1(2)   |
| C(12A)-C(12)-C(11A)-C(7A) | -87.6(2)    |
| C(13)-C(12)-C(11A)-C(7A)  | 30.4(3)     |
| C(12A)-C(12)-C(11A)-C(11) | 91.1(2)     |
| C(13)-C(12)-C(11A)-C(11)  | -150.9(2)   |
| C(4)-C(4A)-C(12A)-C(1)    | 0.8(3)      |
| C(5)-C(4A)-C(12A)-C(1)    | 178.0(2)    |
| C(4)-C(4A)-C(12A)-C(12)   | -177.2(2)   |

iv

|                           |          |
|---------------------------|----------|
| C(5)-C(4A)-C(12A)-C(12)   | 0.0(3)   |
| C(2)-C(1)-C(12A)-C(4A)    | -1.1(3)  |
| C(2)-C(1)-C(12A)-C(12)    | 176.9(2) |
| C(11A)-C(12)-C(12A)-C(4A) | 93.4(2)  |
| C(13)-C(12)-C(12A)-C(4A)  | -26.5(3) |
| C(11A)-C(12)-C(12A)-C(1)  | -84.6(2) |
| C(13)-C(12)-C(12A)-C(1)   | 155.5(2) |

Table 7. Bond lengths (Å) and angles (°) related to the hydrogen bonding for C21 H23 N O.

| D-H         | d(D-H) | d(H...A) | <DHA  | d(D...A) | ...A   |
|-------------|--------|----------|-------|----------|--------|
| O(14)-H(14) | 0.82   | 2.22     | 118.5 | 2.706(2) | N(6)#1 |

Symmetry transformations used to generate equivalent atoms:

#1 x,y,z

ORTEP view of the C<sub>21</sub> H<sub>23</sub> N O

compound with the numbering scheme adopted. Ellipsoids drawn at 30% probability level. Hydrogens represented by sphere of arbitrary size.

## REFERENCES

- Ahmed, F.R., Hall, S.R., Pippy, M.E. and Huber, C.P. (1973). NRC Crystallographic Computer Programs for the IBM/360. Accession Nos. 133-147 in *J. Appl. Cryst.* 6, 309-346.
- Enraf-Nonius (1989). CAD-4 Software, Version 5.0. Enraf-Nonius, Delft, Holland.
- Flack, H.D. (1983). *Acta Cryst.* A39, 876-881.
- Flack, H.D. and Schwarzenbach, D. (1988). *Acta Cryst.* A44, 499-506.
- Gabe, E.J., Le Page, Y., Charland, J.-P., Lee, F.L. and White, P.S. (1989). *J. Appl. Cryst.* 22, 384-387.
- International Tables for Crystallography (1992). Vol. C, Tables 4.2.6.8 and 6.1.1.4, Dordrecht: Kluwer Academic Publishers.
- Sheldrick, G.M. (1997). SHELXS97, Program for the Solution of Crystal Structures. Univ. of Gottingen, Germany.
- Sheldrick, G.M. (1996). SHELXL96, Program for the Refinement of Crystal Structures. Univ. of Gottingen, Germany.
- SHELXTL (1997) Release 5.10; The Complete Software Package for Single Crystal Structure Determination. Bruker AXS Inc., Madison, WI 53719-1173.
- Spek, A.L. (1995). PLATON, Molecular Geometry Program, July 1995 version. University of Utrecht, Utrecht, Holland.