

**CYCLISATIONS DE VILSMEIER-HAACK ET DE MANNICH EN CASCADE SUR UN AMIDE
CHIMIOSÉLECTIVEMENT ACTIVÉ. APPLICATION À LA SYNTHÈSE TOTALE DU (±)-SÉCURINOL B**

par

Robin Larouche-Gauthier

Thèse présentée au Département de chimie en vue
de l'obtention du grade de docteur ès sciences (Ph.D.)

FACULTÉ DES SCIENCES
UNIVERSITÉ DE SHERBROOKE

Sherbrooke, Québec, Canada, juillet 2009



Library and Archives
Canada

Published Heritage
Branch

395 Wellington Street
Ottawa ON K1A 0N4
Canada

Bibliothèque et
Archives Canada

Direction du
Patrimoine de l'édition

395, rue Wellington
Ottawa ON K1A 0N4
Canada

Your file *Votre référence*
ISBN: 978-0-494-52836-5
Our file *Notre référence*
ISBN: 978-0-494-52836-5

NOTICE:

The author has granted a non-exclusive license allowing Library and Archives Canada to reproduce, publish, archive, preserve, conserve, communicate to the public by telecommunication or on the Internet, loan, distribute and sell theses worldwide, for commercial or non-commercial purposes, in microform, paper, electronic and/or any other formats.

The author retains copyright ownership and moral rights in this thesis. Neither the thesis 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 may have been removed from this thesis.

While these forms may be included in the document page count, their removal does not represent any loss of content from the thesis.

AVIS:

L'auteur a accordé une licence non exclusive permettant à la Bibliothèque et Archives Canada de reproduire, publier, archiver, sauvegarder, conserver, transmettre au public par télécommunication ou par l'Internet, prêter, distribuer et vendre des thèses partout dans le monde, à des fins commerciales ou autres, sur support microforme, papier, électronique et/ou autres formats.

L'auteur conserve la propriété du droit d'auteur et des droits moraux qui protègent cette thèse. Ni la thèse ni des extraits substantiels de celle-ci ne doivent être imprimés ou autrement reproduits sans son autorisation.

Conformément à la loi canadienne sur la protection de la vie privée, quelques formulaires secondaires ont été enlevés de cette thèse.

Bien que ces formulaires aient inclus dans la pagination, il n'y aura aucun contenu manquant.


Canada

Le 4 août 2009

le jury a accepté la thèse de M. Robin Larouche-Gauthier dans sa version finale.

Membres du jury

M. Guillaume Bélanger
Directeur
Département de chimie

M. Claude Spino
Membre
Département de chimie

M. André B. Charrette
Membre externe
Université de Montréal
Département de chimie

M. Eli Zysman-Colman
Président-rapporteur
Département de chimie

*Si les découvertes scientifiques ont à la fois donné à l'humanité
le pouvoir de créer et le pouvoir de détruire, alors elles sont en
même temps un énorme défi et une grande épreuve.*

John Fitzgerald Kennedy

SOMMAIRE

Les travaux de recherches présentés dans cette thèse ont pour but le développement d'une nouvelle stratégie générale de synthèse d'alcaloïdes polycycliques via une cascade de cyclisations de Vilsmeier-Haack et de Mannich impliquant des nucléophiles π carbonés non aromatiques sur un amide chimiosélectivement activé.

Au premier chapitre, une étude sur la monocyclisation de Vilsmeier-Haack sera présentée. Dans l'ordre, le développement de conditions d'activation chimiosélectives d'amides en présence de nucléophiles π carbonés non aromatiques, l'étude sur l'étendue de la réaction de monocyclisation ainsi qu'une application à la synthèse de la tashiromine seront abordés.

Au deuxième chapitre, une étude sur la cascade de cyclisations de Vilsmeier-Haack et de Mannich impliquant des composés modèles silanes sera illustrée. Une attention particulière sera portée sur l'efficacité de la cyclisation de Mannich en fonction de la nature des nucléophiles entrants en jeux. La cyclisation sur des amidés vinylogues activés sera également abordée.

Au troisième chapitre, la mise au point d'une séquence synthétique ayant comme étape clé une biscyclisation en cascade sur un formamide activé menant à un intermédiaire avancé dans la synthèse totale du sécurinol B sera exposée. L'influence de la nature du nucléophile de la chaîne latérale sur la cascade de cyclisation sera également discutée. Le chapitre conclura sur les avenues à explorer afin de finaliser le projet.

REMERCIEMENTS

Je voudrais tout d'abord remercier mon directeur de recherche, le Pr. Guillaume Bélanger. Merci de m'avoir donné la chance de devenir le chercheur que je suis devenu. Merci pour ta grande confiance en moi ainsi que pour l'autonomie que tu m'as accordé. Ces cinq années passées dans ton laboratoire resteront comme un souvenir impérissable dans ma mémoire.

Merci à mes collègues de laboratoire: Ghislain Boucher, Étienne Dauphin, Guillaume Barbe, Frédéric Ménard, Myriam April, Michaël Doré, Véronique Darsigny et Jonathan Boudreault. Merci de m'avoir permis de travailler dans un environnement aussi stimulant. Un merci tout spécial à Miguel Nantel : sans ton travail de pionnier, nous n'aurions pu atteindre de si hauts sommets. Un merci particulier également à Gary O'brien, pour son travail sur la continuité du projet des cyclisations en cascades, ainsi que pour avoir été un partenaire de paillasse incroyable! Finalement, merci à François Lévesque. Merci pour ces années qui ont vu naître une véritable complicité. Ma porte sera toujours ouverte pour toi.

Merci à tous les étudiants sous-gradués que j'ai eu la chance de superviser: Francis Barabé, Joannie Mainville, Stéphanie Roy, Isabelle Dion et Frédéric Viens. Merci pour votre implication et votre apport au projet.

Merci aux professeurs du département. Un merci tout spécial aux membres de la brigade organique: les professeurs Claude Spino, Jean Lessard, Yves Dory, Pierre Deslongchamps, Eli Zysman-Colman et Claude Legault ainsi que le Dr Jean-Marc Chapuzet. Merci de m'avoir transmis vos connaissances et votre passion de la science et d'avoir poussé les standards toujours plus hauts.

Je désirerais également remercier les personnes que j'ai côtoyées lors de mes stages en milieu industriel, ainsi que mes superviseurs directs: Alan Hao, Youngsook Shin et Timothy Stammers. Un merci tout spécial à Marc Labelle. Merci d'avoir cru en moi.

Merci à Gaston Boulay (MS), Réal Dubuc (souffleur de verre), Luc Tremblay et Normand Pothier (RMN) et Daniel Fortin (rayon-X) pour leur expertise et l'aide apportée durant mon doctorat. Merci

également aux magasiniers Maurice Luc et François Rivard pour avoir transformé les visites au magasin de chimie. Merci à Philip Richter, Christine Leclerc et Solange Thériault pour votre compétence.

Un immense merci à mes parents qui m'ont transmis des valeurs exceptionnelles en plus de me supporter de manière inconditionnelle. Merci pour vos encouragements et pour votre accueil, même si je n'ai pas été aussi présent près de vous que je l'aurais voulu. Nul ne pourrait espérer avoir de meilleurs parents.

Je désirerais également remercier tous ceux qui m'ont permis de m'évader du laboratoire et que je n'ai malheureusement pu fréquenter assez souvent. Merci à Pascal Beaulieu d'être un si grand complice. Merci de faire en sorte que les choses soient comme si j'étais parti hier. Merci à Alexandre Blanchette et à Christian Perreault, ma famille adoptive de Drummond. Vous êtes comme des frères pour moi. Merci à Valérie Picard-Lavoie pour tous ces beaux voyages en ta compagnie.

Merci également à Lysanne pour sa compréhension, son support et sa douce folie. Je ne peux qu'imaginer combien ce peut être difficile de partager sa vie avec un étudiant gradué. Merci de tout laisser derrière pour moi.

Finalement, un merci spécial aux membres du jury; le Pr. Claude Spino, le Pr. Eli Zysman-Colman et le Pr. André Charette. Je suis très reconnaissant pour votre travail. Derniers remerciements aux organismes qui ont participé financièrement à ma réussite: l'Université de Sherbrooke et sa Fondation, le Conseil de Recherches en Sciences Naturelles et en Génie (CRSNG) du Canada, le Fond Québécois de Recherche sur la Nature et les Technologies (FQRNT) et finalement Boehringer Ingelheim Ltée.

TABLE DES MATIÈRES

SOMMAIRE	III
REMERCIEMENTS	IV
TABLE DES MATIERES.....	VI
LISTE DES ABREVIATIONS	IX
LISTE DES TABLEAUX.....	XIII
LISTE DES FIGURES.....	XIV
LISTE DES SCHEMAS.....	XV
INTRODUCTION.....	1
I.1. Ions iminium de degré d'oxydation II.....	2
I.1.1. Cyclisation sur les ions iminium: modes de cyclisation	3
I.1.2. Cyclisation sur les ions iminium: réactions de Mannich.....	4
I.2. Ions iminium de degré d'oxydation III.....	5
I.2.1. Préparation des ions iminium de degré d'oxydation III.....	5
I.2.2. Réactions d'addition sur les iminiums de degré d'oxydation III.....	6
I.3. Cyclisation de Vilsmeier-Haack et de Mannich en cascade sur un amide activé.....	7
I.3.1. Cyclisations en cascade impliquant des ions iminium : Précédents de la littérature	9
I.3.2. Précédents au Laboratoire Bélanger.....	12
CHAPITRE 1: MONOCYCLISATIONS DE NUCLEOPHILES π CARBONES NON AROMATIQUES SUR DES AMIDES ACTIVES	16
1.1. Introduction.....	16
1.2. Modèle 6- <i>exo</i> éther d'énol méthylique-amide	16
1.3. Modèle 5- <i>exo</i> éther d'énol silylé-amide: Développement des conditions d'activation d'amide.	18
1.4. Synthèse des composés modèles en vue d'une étude de l'étendue de la réaction	22
1.4.1. Synthèse des modèles éthers d'énols silylés- <i>exo</i> -amides	23
1.4.2. Synthèse des modèles éthers d'énols silylés- <i>endo</i> -amides.....	25
1.4.3. Synthèse des modèles éthers d'énols silylés- <i>endo</i> -lactames	27
1.4.4. Synthèse des modèles éthers d'énols silylés- <i>exo</i> -lactames	28
1.4.5. Synthèse du composé modèle allylsilane 5- <i>exo</i> -amide	29

1.4.6. Synthèse des composés modèles allylsilane 6- <i>exo</i> -lactame et allylsilane 6- <i>endo</i> -lactame.....	31
1.5. Étude de l'étendue de la réaction de monocyclisation sur des amides activés	31
1.5.1. Comparaison des types de cyclisation (5- ou 6-, <i>exo</i> ou <i>endo</i>)	36
1.5.2. Comparaison entre les différents nucléophiles étudiés	37
1.5.3. Comparaison entre les amides et les lactames.....	38
1.6. Synthèse de la (±)-tashiromine	39
1.7. Conclusions.....	40
CHAPITRE 2: ÉTUDE MODELE DE BISCYCLISATION SUR UN AMIDE ACTIVE.....	42
2.1. Introduction.....	42
2.2. Nature des précurseurs de biscyclisation	42
2.3. Modèle comportant deux chaînes allylsilanes substituées à la position nucléophile.....	44
2.4. Modèle comportant une chaîne allylsilane substituée à la position nucléophile et une chaîne vinylsilane.....	48
2.5. Modèle comportant deux chaînes allylsilanes non substituées à la position nucléophile.....	52
2.6. Biscyclisation séquentielle : cyclisation sur un amide vinylogue activé.....	58
2.7. Conclusions.....	62
CHAPITRE 3: ÉTUDE EN VUE DE LA SYNTHÈSE TOTALE DU SECURINOL B.....	64
3.1. Introduction.....	64
3.2. Alcaloïdes de la famille <i>Securinega</i>	64
3.3. Analyse rétrosynthétique pour le sécurinol B.....	66
3.4. Introduction de l'éther d'énol silylé sur le cyclohexane principal.....	68
3.4.1. Synthèse de l'azido-époxyde 3-14	68
3.4.2. Énolisation régiosélective.....	70
3.4.2. Énolisation via des α -halocétones	73
3.4.3. Hydrosilylation d'une énone	75
3.5. Introduction d'une chaîne nucléophile homoallylique sur l'atome d'azote.....	80
3.5.1. Aza-Wittig sur un aldéhyde homoallylique.....	80
3.5.2. Condensation avec un aldéhyde β,γ -insaturé par amination réductrice.....	81
3.5.3. Alkylation d'une amine primaire avec un électrophile homoallylique	84
3.6. Étude de biscyclisation: synthèse du squelette tricyclique du sécurinol B.....	85
3.6.1. Vinylsilane comme partenaire nucléophile	85

3.6.2. Allylsilanes comme partenaires nucléophiles.....	87
3.6.3. Nucléophile latent sur la chaîne latérale.....	91
3.7. Introduction du cycle buténolide.....	97
3.7.1. Introduction d'un atome d'oxygène en C10 par une oxydation de Baeyer-Villiger....	97
3.7.2. Fermeture de cycle par cyclisation réductrice	103
3.8. Projets futurs	105
3.9. Conclusions.....	107
CONCLUSION GENERALE	109
PARTIE EXPERIMENTALE.....	111
Remarques générales	111
Modes opératoires.....	114
REFERENCES ET NOTES	225
ANNEXE 1 : SPECTRES DE RESONANCE MAGNETIQUE NUCLEAIRE DES PROTONS	234
ANNEXE 2: SPECTRES DE RÉSONANCE MAGNÉTIQUE NUCLÉAIRE 2 DIMENSIONS	376
ANNEXE 3: COORDONNEES DE DIFFRACTION DES RAYONS-X DU COMPOSE 3-97	380
ANNEXE 4: COORDONNEES DE DIFFRACTION DES RAYONS-X DU COMPOSE 3-98	391

LISTE DES ABRÉVIATIONS

Å	Angstrom
Ac	Acétyle
ACS	Acide camphorsulphonique
aq.	Aqueux
Ar	Aryle
BHT	2,6-Di- <i>tert</i> -butyl-4-méthylphénol
Bn	Benzyle
Bt	Benzotriazole
Bu	Butyle
Bz	Benzoyle
Cbz	Benzyloxycarbonyle
CCM	Chromatographie sur couche mince
CNS	Système nerveux central
<i>m</i> -CPBA	Acide <i>méta</i> -chloroperbenzoïque
d	Doublet
DCC	<i>N,N'</i> -Dicyclohexylcarbodiimide
DCE	1,2-Dichloroéthane
DDQ	2,3-Dichloro-5,6-dicyano- <i>para</i> -benzoquinone
DHF	2,3-Dihydrofurane
DHP	2,3-Dihydro-4 <i>H</i> -pyrane
DIBALH	Hydruure de diisobutylaluminium
DIPEA	<i>N,N</i> -Diisopropyl- <i>N</i> -éthylamine
DMAP	4-(<i>N,N</i> -Diméthylamino)pyridine
DME	1,2-Diméthoxyéthane
DMF	<i>N,N</i> -Diméthylformamide
DMP	Périodinane de Dess-Martin (12- <i>I</i> -5-triacétoxyperiodinane)
DMSO	Diméthylsulfoxyde
DNPBA	Acide 3,5-dinitroperbenzoïque
DTBMP	2,6-Di- <i>tert</i> -butyl-4-méthylpyridine

DVS	Divinyltétraméthylsiloxane
équiv.	Équivalent
Et	Éthyle
GABA	Acide γ -aminobutyrique
GC	Chromatographie en phase gazeuse (<i>Gas Chromatography</i>)
GED	Groupe électro-donneur
HMPA	Hexaméthylphosphoramide
HOBt	<i>N</i> -Hydroxybenzotriazole
IBX	Acide 2-iodoxybenzoïque
<i>i</i>	<i>Iso</i>
IC	Ionisation chimique
IE	Ionisation électronique
Im	Imidazole
IR	Infrarouge
<i>J</i>	Constante de couplage
KHMDS	Bis(triméthylsilyl)amidure de potassium
LDA	<i>N,N</i> -Diisopropylamidure de lithium
LiHMDS	Bis(triméthylsilyl)amidure de lithium
LUMO	Orbitale moléculaire libre la plus basse en énergie (<i>Lowest Unoccupied Molecular Orbital</i>)
<i>m</i>	<i>Méta</i>
M.M.	Masse molaire
M^+	Masse ionisée
Me	Méthyle
MMPP	Momoperoxyphthalate de magnésium
Ms	Méthanesulfonyle
<i>n</i>	Linéaire
NOESY	<i>Nuclear Overhauser Enhancement Spectroscopy</i>
Nu	Nucléophile
<i>o</i>	<i>Ortho</i>
<i>p</i>	<i>Para</i>
PAA	Acide peracétique

PCC	Chlorochromate de pyridinium
Ph	Phényle
PMB	<i>para</i> -Méthoxybenzyle
ppm	Partie par million
PPTS	<i>para</i> -Toluènesulfonate de pyridinium
Pr	Propyle
pyr	Pyridine
q	Quadruplet
quin	Quintuplet
RCM	Fermeture de cycle par métathèse d'alcène
RMN ¹ H	Résonance magnétique nucléaire du proton
RMN ¹³ C	Résonance magnétique nucléaire du carbone-13
sex	Sextuplet
SMBR	Spectroscopie de masse à basse résolution
SMHR	Spectroscopie de masse à haute résolution
<i>t</i>	<i>Tertio</i>
t	Triplet
t.a.	Température ambiante
TBAB	Bromure de tétrabutylammonium
TBAC	Chlorure de tétrabutylammonium
TBAF	Fluorure de tétrabutylammonium
TBAI	Iodure de tétrabutylammonium
TBAT	Difluorotriphénylsilicate de tétrabutylammonium
TBHP	Hydroperoxyde de <i>tert</i> -butyle
TBPB	Bromure de triphénylphosphonium
TBS	<i>tert</i> -Butyldiméthylsilyle
TBDPS	<i>tert</i> -Butyldiphénylsilyle
TES	Triéthylsilyle
Tf	Trifluorométhanesulfonyle
TFA	Acide trifluoroacétique
TFAA	Anhydride trifluoroacétique
TFPAA	Acide trifluoroperacétique

THF	Tétrahydrofurane
TIPS	Triisopropylsilyle
TMEDA	<i>N,N,N',N'</i> -Tétraméthyléthylènediamine
T.M.	Tamis moléculaires
TMS	Triméthylsilyle
Ts	<i>para</i> -Toluènesulfonyle
UHP	Complexe urée-peroxyde d'hydrogène
X	Halogène

LISTE DES TABLEAUX

Tableau 1.1. Optimisation de l'activation chimiosélective et cyclisation 5- <i>exo</i> du composé modèle 15	20
Tableau 1.2. Essais de cyclisation des composés modèles éthers d'énols silylés.....	33
Tableau 1.3. Essais de cyclisation des composés modèles allylsilanes.....	35
Tableau 2.1. Essais de biscyclisation de l'amide 2-10	46
Tableau 2.2. Essais de biscyclisation sur l'amide 2-47	55
Tableau 3.1. Hydrosilylation de l'énone 3-43	77
Tableau 3.2. Essais de condensation entre l'amine 3-55 et l'aldéhyde 3-51	83
Tableau 3.3. Essais de biscyclisation impliquant le formamide 3-87	94
Tableau 3.4. Essais de Baeyer-Villiger impliquant l'aminocétone 3-11	101
Tableau G.1 : Agents desséchants utilisés pour la distillation de différents solvants et réactifs.	112

LISTE DES FIGURES

Figure I.1. Exemples représentatifs d'alcaloïdes polycycliques.....	1
Figure I.2. Description des modes de cyclisation proposée par Ben-Ishai.....	4
Figure I.3. Électrophilie des ions iminium de degré d'oxydation III.....	5
Figure I.4. Agents d'activation d'amides sélectionnés.....	6
Figure 1.1. Produit d'aldol 1-18	21
Figure 1.2. Hydrate de carbonyle 1-85	34
Figure 1.3. Alcaloïdes indolizidiniques.....	39
Figure 3.1. Exemples d'alcaloïdes de la famille <i>Securinega</i>	64
Figure 3.2. Structures du sécurinol A et B.	65
Figure 3.3. Conformation de la chlorocétone 3-35 déterminée par RMN ¹ H.	74
Figure 3.4. Structure de 3-97 par diffraction des rayons X.	96
Figure 3.5. Structure de la lactone 3-98 déterminée par diffraction des rayons X.	103

LISTE DES SCHÉMAS

Schéma I.1	1
Schéma I.2	2
Schéma I.3	3
Schéma I.4	4
Schéma I.5	6
Schéma I.6	7
Schéma I.7	8
Schéma I.8	9
Schéma I.9	10
Schéma I.10	10
Schéma I.11	11
Schéma I.12	12
Schéma I.13	13
Schéma I.14	13
Schéma I.15	14
Schéma 1.1	17
Schéma 1.2	18
Schéma 1.3	19
Schéma 1.4	23
Schéma 1.5	24
Schéma 1.6	25
Schéma 1.7	26
Schéma 1.8	27
Schéma 1.9	29
Schéma 1.10	30
Schéma 1.11	30
Schéma 1.12	31
Schéma 1.13	34
Schéma 1.14	36

Schéma 1.15	40
Schéma 2.1	43
Schéma 2.2	44
Schéma 2.3	45
Schéma 2.4	47
Schéma 2.5	48
Schéma 2.6	49
Schéma 2.7	50
Schéma 2.8	50
Schéma 2.9	51
Schéma 2.10	52
Schéma 2.11	53
Schéma 2.12	54
Schéma 2.13	57
Schéma 2.14	58
Schéma 2.15	59
Schéma 2.16	60
Schéma 2.17	61
Schéma 2.18	61
Schéma 2.19	62
Schéma 3.1	66
Schéma 3.2	67
Schéma 3.3	68
Schéma 3.4	69
Schéma 3.5	70
Schéma 3.6	71
Schéma 3.7	72
Schéma 3.8	73
Schéma 3.9	74
Schéma 3.10	76
Schéma 3.11	78
Schéma 3.12	79

Schéma 3.13	81
Schéma 3.14	81
Schéma 3.15	84
Schéma 3.16	84
Schéma 3.17	86
Schéma 3.18	86
Schéma 3.19	87
Schéma 3.20	88
Schéma 3.21	89
Schéma 3.22	89
Schéma 3.23	90
Schéma 3.24	91
Schéma 3.25	92
Schéma 3.26	95
Schéma 3.27	96
Schéma 3.28	98
Schéma 3.29	99
Schéma 3.30	99
Schéma 3.31	104
Schéma 3.32	105
Schéma 3.33	106
Schéma 3.34	108

INTRODUCTION

Les alcaloïdes sont des composés azotés d'origine naturelle ayant un caractère basique plus ou moins prononcé, et une grande proportion de ces composés possède au moins un atome d'azote faisant partie d'un cycle.¹ Les alcaloïdes polycycliques forment une classe de composés particulièrement prisée par les chimistes organiciens de synthèse non seulement en raison de leur vaste gamme d'activités biologiques mais également en raison du fait qu'ils possèdent des structures souvent complexes et très variées, présentant ainsi un sérieux défi synthétique. Bien qu'initialement, la volonté d'élucider la structure de ces composés a motivé les chimistes dans leurs efforts de synthèse, de nos jours, le désir de maîtriser la réactivité capricieuse des hétérocycles azotés inspire les chercheurs. Quelques exemples d'alcaloïdes polycycliques sont présentés à la figure I.1, certains étant plus célèbres que d'autres.

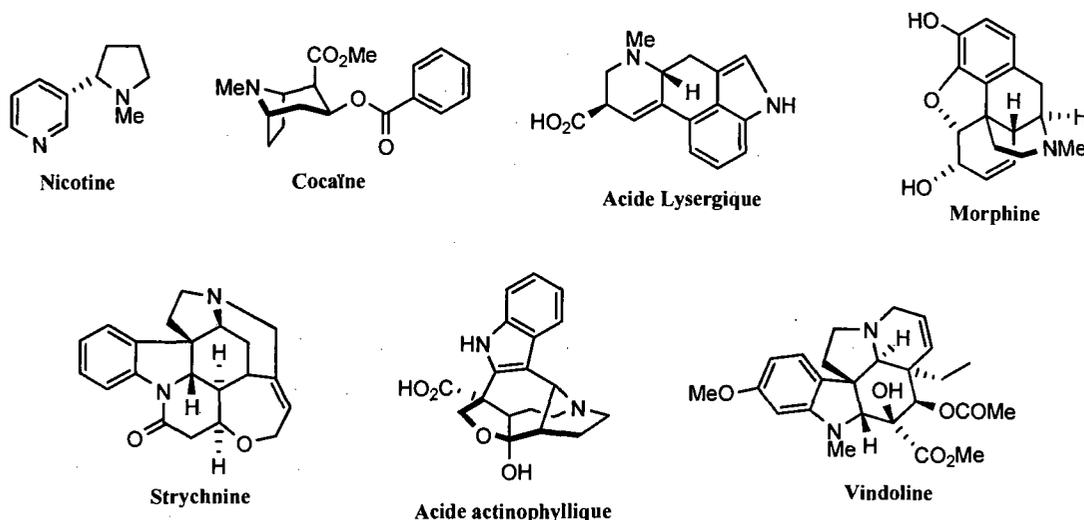


Figure I.1. Exemples représentatifs d'alcaloïdes polycycliques.

La première synthèse en laboratoire d'un alcaloïde a été rapportée en 1885. En effet, Ladenburg a publié la synthèse de la (\pm)-coniine (**I-3**) à partir de l' α -picoline (**I-1**, schéma I.1).² Cette synthèse a ouvert la voie à une riche histoire en synthèse totale d'alcaloïdes.

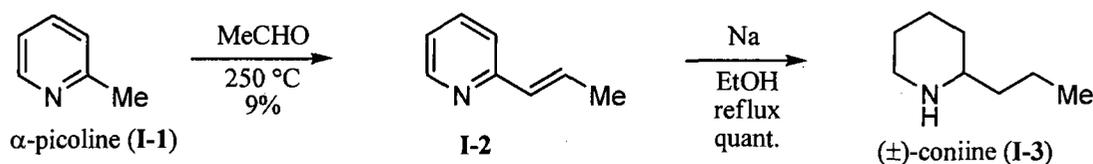


Schéma I.1

Malgré les récents progrès de la chimie organique moderne, la synthèse totale des alcaloïdes polycycliques demeure souvent ardue. Une multitude de stratégies a été développée pour la synthèse de ces composés, et une description de celles-ci dépasse le cadre de cette thèse. Par contre, il est juste d'affirmer que la formation de cycles azotés par cyclisation d'un nucléophile sur un ion iminium est l'une des stratégies les plus employée.³ Les recherches en cours dans le laboratoire du Pr. Bélanger ont pour objectif le développement d'une nouvelle approche de synthèse pour les alcaloïdes polycycliques basée sur la cyclisation en cascade de nucléophiles π non aromatiques sur un ion iminium de haut degré d'oxydation. Avant d'entrer dans le détail de cette stratégie novatrice, il apparaît toutefois nécessaire d'introduire certains concepts et principes qui ont permis la conception et le développement de cette dernière.

I.1. Ions iminium de degré d'oxydation II

Un ion iminium de degré d'oxydation II est un cation organique de formule générale $[R^1R^2C=NR^3R^4]^+$.³ Bien qu'une panoplie de méthodes ait été élaborée pour la formation d'ions iminium de degré d'oxydation II, ces derniers proviennent formellement de la condensation catalysée par un acide (avec perte d'une molécule d'eau) entre un aldéhyde (ou une cétone) et une amine secondaire (iminiums d'alkyles), un amide, une sulfonamine ou un carbamate (iminiums d'acyles) (schéma I.2).³

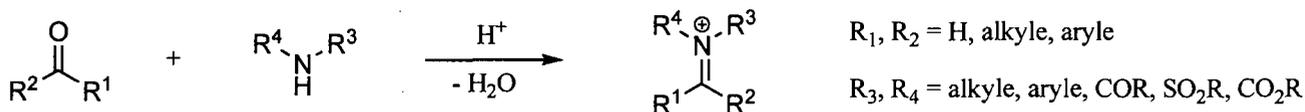


Schéma I.2

Les ions iminium de degré d'oxydation II sont des intermédiaires électrophiles relativement réactifs qui peuvent réagir avec une vaste gamme de nucléophiles. Ils sont généralement davantage réactifs que leurs précurseurs carbonylés face aux nucléophiles. Ce type d'activation est similaire à celui induit par un acide de Lewis ou de Brønsted, et cette réactivité peut être expliquée par un abaissement de l'énergie de la LUMO des ions iminium comparativement à celle des composés carbonylés.⁴ En raison de leur réactivité, ces cations sensibles sont habituellement préparés *in situ* et utilisés sans purification préalable.

I.1.1. Cyclisation sur les ions iminium: modes de cyclisation

La cyclisation de nucléophiles π sur des ions iminium est l'une des méthodes les plus employées pour la synthèse d'hétérocycles azotés. La nature du produit obtenu suite à une telle cyclisation est dépendante de la grandeur du cycle formé ainsi que de l'arrangement relatif entre le nucléophile et l'ion iminium. Ainsi, un nucléophile attaché à l'iminium par le carbone conduit à un composé comportant un atome d'azote *exo*-cyclique via une cyclisation de mode dit *exo* (schéma I.3). Inversement, une cyclisation de mode dit *endo* a lieu dans le cas où le nucléophile est attaché à l'ion iminium par l'atome d'azote, menant à un composé comportant un azote endocyclique (schéma I.3). De plus, l'hybridation de l'atome de carbone d'un ion iminium est sp^2 , et on dira que les cyclisations impliquant ceux-ci sont de type *trig* (de l'anglais *trigonal*). Ainsi, on dira d'une réaction formant un cycle à 5 membres via une cyclisation de type *exo* qu'il s'agit d'une cyclisation 5-*exo-trig*. Cette nomenclature sera abondamment utilisée dans cette thèse.

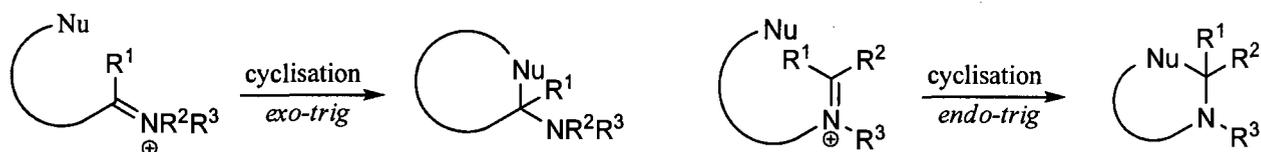


Schéma I.3

En 1976, Sir J. E. Baldwin a formulé une série d'indications qualifiant la facilité des différents types de cyclisations, basées sur les trajectoires d'approches de Bürgi-Dunitz⁵ des nucléophiles sur un système π connues sous le nom de Règles de Baldwin.⁶ Selon ces règles, les cyclisations de type 5-*endo-trig* sont défavorisées, mais elles peuvent procéder avec une certaine aise lorsque des ions iminium sont impliqués, essentiellement en raison de leur réactivité élevée. Il est à noter que ces indications, qui prennent en considération le rôle des effets stéréoelectroniques, ne sont valables que dans le cas où les atomes du cycle en formation appartiennent à la deuxième rangée du tableau périodique.

Pour les cyclisations cationiques impliquant des nucléophiles π , Ben-Ishai a introduit une description plus appropriée des cyclisations dans laquelle le mode de cyclisation aux deux extrémités du système est spécifié (figure I.2).⁷ Dans cette description, le mode 5-*endo-endo-trig* est défavorisé (l'alignement des systèmes π est presque impossible avec quatre centres sp^2 sur cinq dans le cycle à former), alors que le mode 5-*exo-endo-trig* devient accessible (trois centres sp^2 dans le cycle à former).

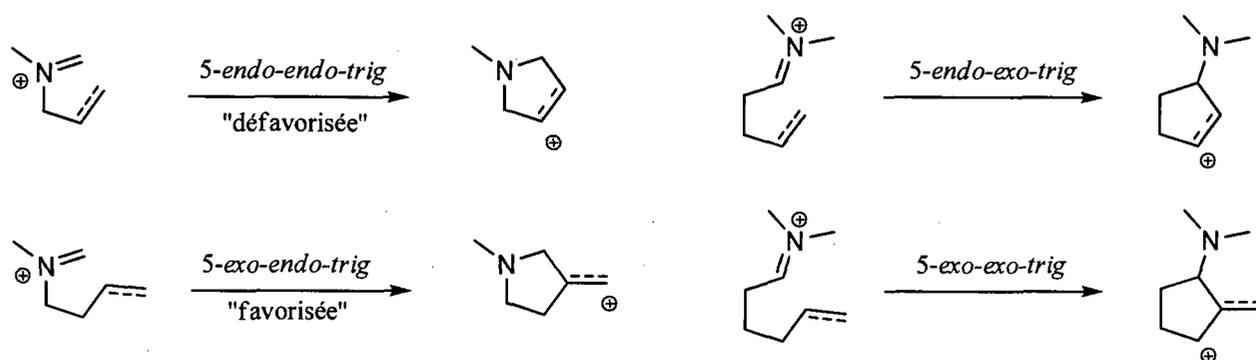


Figure I.2. Description des modes de cyclisation proposée par Ben-Ishai.

I.1.2. Cyclisation sur les ions iminium: réactions de Mannich

La réaction de Pictet-Spengler est l'une des premières cyclisations sur un ion iminium de degré d'oxydation II à avoir été observée (schéma I.4).⁸ Au cours de cette réaction, un composé de type β -aryléthylamine (**I-4**) réagit avec un aldéhyde (**I-5**), souvent le formaldéhyde, en milieu acide pour former un ion iminium (**I-6**). S'en suit une addition du noyau aromatique sur l'imine protonée pour former une tétrahydroisoquinoline (**I-7**).

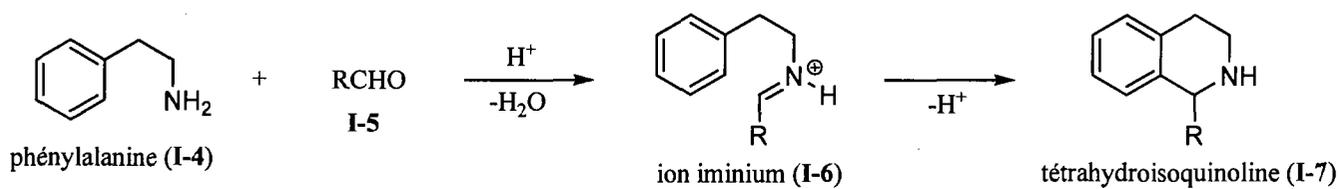


Schéma I.4

Plusieurs nucléophiles carbonés de type π peuvent additionner sur les ions iminium de degré d'oxydation II de manière intramoléculaire. Ainsi, des cyclisations impliquant des énols de carbonyles, des éthers d'énols, des β -dicarbonyles, des acétals de cétènes, des allylsilanes, des vinylsilanes, des aryles riches, des alcènes et des alcynes ont entre autres été rapportées.³ De manière générale, on dira que la réaction de Mannich consiste en l'addition de nucléophiles π carbonés sur un ion iminium de degré d'oxydation II ou sur une imine.^{9,10,11} De nombreux exemples de cyclisations de Mannich ont été rapportés dans lesquels cette dernière est l'étape-clé dans la synthèse d'alcaloïdes polycycliques complexes.¹² Une facette importante de cette transformation est qu'elle ne permet la formation que d'un seul cycle, résultat du degré d'oxydation de l'iminium piégé.

I.2. Ions iminium de degré d'oxydation III

Un ion iminium de degré d'oxydation III est un cation organique de formule générale $[R^1R^2C=NXR^3]^+$ où X est un hétéroatome. Ils possèdent donc une liaison carbone-hétéroatome de plus que les iminiums de degré d'oxydation II. Il a été démontré que l'électrophilie de ces iminiums est fortement influencée par la nature de X (figure I.3).¹³ Ainsi, lorsque X est un groupement électrodonneur, l'iminium sera peu électrophile et, inversement, la présence d'un groupement électroattracteur rendra l'iminium très électrophile en diminuant la densité électronique sur le carbone de l'iminium.

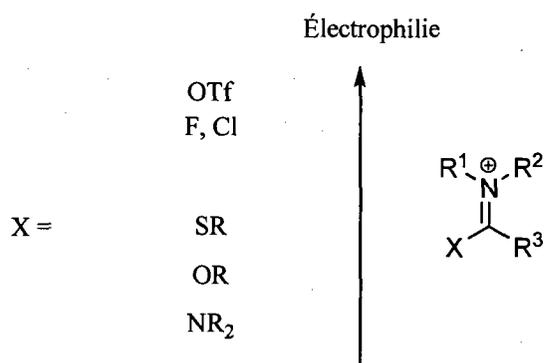


Figure I.3. Électrophilie des ions iminium de degré d'oxydation III.

I.2.1. Préparation des ions iminium de degré d'oxydation III

Les ions iminium de degré d'oxydation III où X est égal à NR₂, SR ou OR (R = alkyle, figure I.3) sont facilement accessibles par alkylation respectivement de l'amidine, du thioamide et de l'amide correspondant.¹⁴ Bien que ces derniers aient été largement utilisés dans une multitude de réactions, les iminiums ainsi obtenus sont généralement peu électrophiles, rendant leur piégeage difficile. Il en résulte donc qu'ils ne peuvent réagir qu'avec des nucléophiles puissants, diminuant leur utilité en synthèse. Par contre, un ion iminium de degré d'oxydation III très électrophile peut être généré lorsqu'un amide est placé en présence d'un agent d'activation (généralement un électrophile oxophile puissant).¹⁵ Par exemple, il a été démontré que la réactivité d'ions iminium de degré d'oxydation III où X = Cl est similaire à l'ion tropylium.¹⁶ Une vaste gamme de ces agents d'activations est connue et une liste représentative est donnée à la figure I.4.

	(COCl) ₂	BF ₃ ·OEt ₂
TFAA	PCl ₅	CoCl ₂
Tf ₂ O	POCl ₃	ZnCl ₂
	triphosgène	Acides de Brønsted

Figure I.4. Agents d'activation d'amides sélectionnés.

I.2.2. Réactions d'addition sur les iminiums de degré d'oxydation III

En 1927, A. Vilsmeier et Haack rapportaient que la réaction entre un dialkylformamide, l'oxychlorure de phosphore et un arène riche en électrons conduisait à des aldéhydes aromatiques substitués après traitement aqueux.¹⁷ Dans cette transformation, le formamide (**I-8**) réagit d'abord avec l'oxychlorure de phosphore pour donner le chloroiminium **I-9** (iminium de degré d'oxydation III) connu sous le nom de réactif de Vilsmeier. Ce dernier réagit ensuite avec l'arène pour donner une α -chloroamine (**I-10**), qui perd rapidement un ion chlorure pour donner un ion iminium de degré d'oxydation II (**I-11**). Cet iminium est finalement hydrolysé pour donner un benzaldéhyde substitué (**I-12**). Conséquemment, l'introduction d'un groupement formyle sur un composé aromatique riche en électrons à l'aide d'un réactif de Vilsmeier est connue sous le nom de formylation de Vilsmeier-Haack (Schéma I.5).

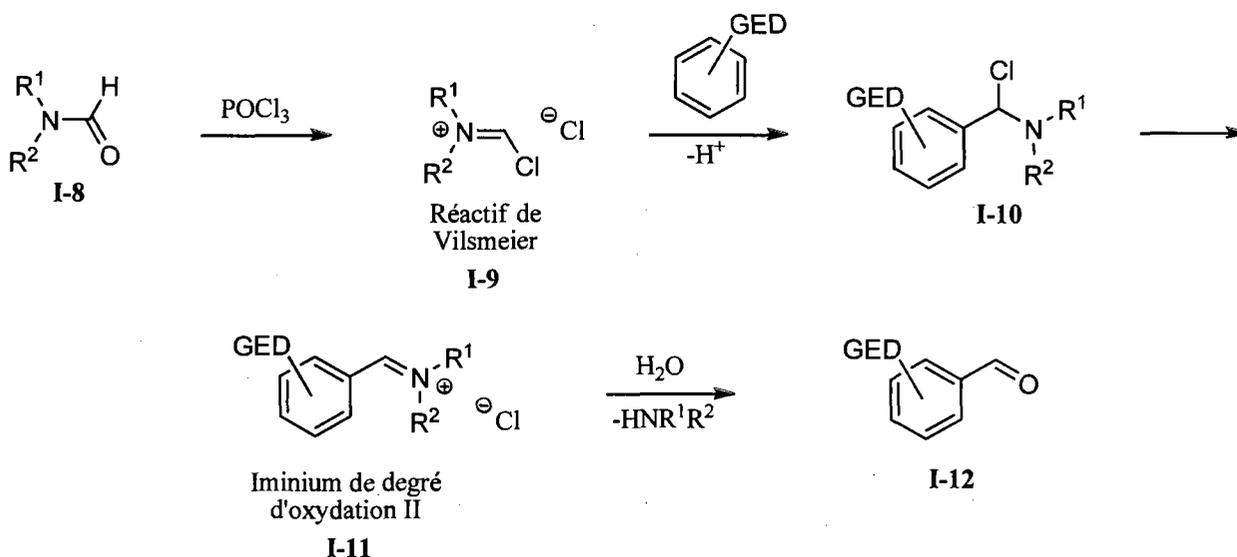


Schéma I.5

Lorsque la réaction entre un noyau aromatique riche et un amide activé s'effectue de manière intramoléculaire, celle-ci portera le nom de réaction de Bischler-Napieralski.¹⁸ Dans ce cas, l'iminium intermédiaire de degré d'oxydation II (**I-15**) obtenu après cyclisation est habituellement réduit avec une source d'hydrure pour obtenir des composés de type tétrahydroisoquinoline (**I-16**, schéma I.6). Les indoles¹⁹ de même que les arènes substitués²⁰ sont des nucléophiles compatibles pour ce type de réaction. Bon nombre de synthèses totales d'alcaloïdes indoliques font d'ailleurs appel à cette stratégie.²¹ Au meilleur de notre connaissance, aucun exemple de double addition de nucléophiles carbonés sur le même carbone d'un ion iminium de degré d'oxydation III n'a été rapporté dans la littérature, et ce malgré le potentiel indéniable que présente un tel procédé.

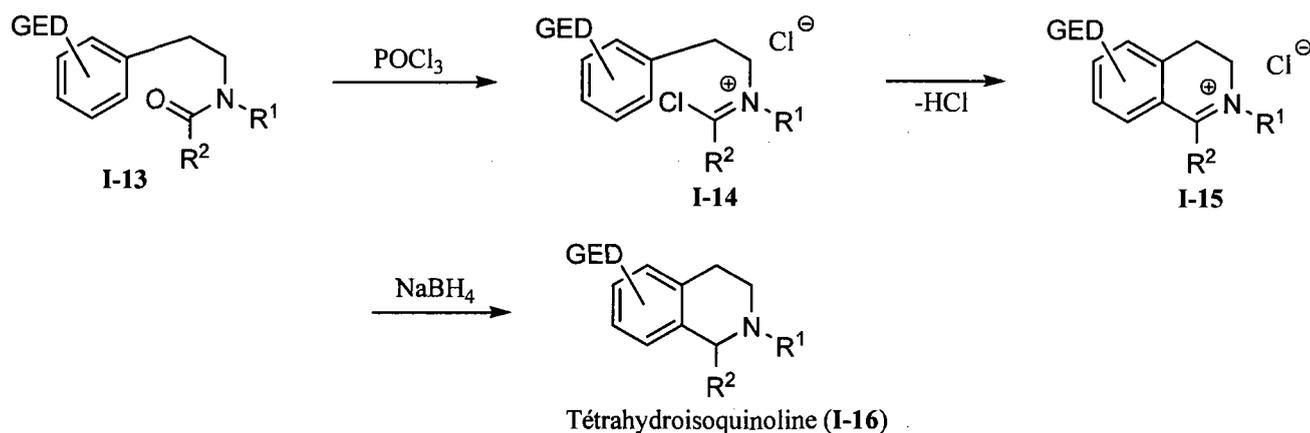


Schéma I.6

I.3. Cyclisation de Vilsmeier-Haack et de Mannich en cascade sur un amide activé

Un des projets en cours dans le laboratoire du Pr. Bélanger a pour but le développement d'une stratégie de synthèse d'alcaloïdes polycycliques complexes basée sur une cascade de cyclisations sur un iminium de haut degré d'oxydation. Cette stratégie, illustrée au schéma I.7, implique une cascade de cyclisation de nucléophiles π sur un amide activé. Ainsi, suite à l'activation d'un amide flanqué de deux nucléophiles (**I-17**), un premier iminium de haut degré d'oxydation (**I-18**) pourrait être obtenu. Cet iminium très électrophile pourrait réagir avec un premier nucléophile dans une cyclisation de type Vilsmeier-Haack, pour donner, après expulsion d'un groupement partant, un deuxième ion iminium de degré d'oxydation inférieur (**I-20**). Ce dernier pourrait par la suite réagir avec un deuxième nucléophile via une cyclisation de type Mannich, donnant ainsi accès à un composé aminé bicyclique (**I-21**) en une

seule transformation à partir d'un précurseur acyclique. Comme l'iminium de degré d'oxydation II formé après la cyclisation de type Vilsmeier-Haack est moins électrophile que l'amide activé, on peut donc s'attendre à ce que la cascade demande l'utilisation d'un nucléophile assez réactif pour la seconde cyclisation (Mannich). Un des points d'intérêt de cette stratégie est la diversité des structures accessibles. Des structures polycycliques complètement différentes sont facilement obtenues en modulant simplement la position relative des nucléophiles par rapport à la fonction amide (schéma I.7). Ainsi, des systèmes bicycliques fusionnés (**I-21**), spiros (**I-23**) ou encore pontés (**I-25**) pourraient être obtenus en positionnant les nucléophiles de manière appropriée autour de l'amide de départ. Également, il est à noter qu'un centre tertiaire ou quaternaire serait généré en α de l'atome d'azote lors de la cascade de cyclisations, dépendamment de si l'amide de départ était un formamide ou un alkylamide (ou une lactame) respectivement (schéma I.7).

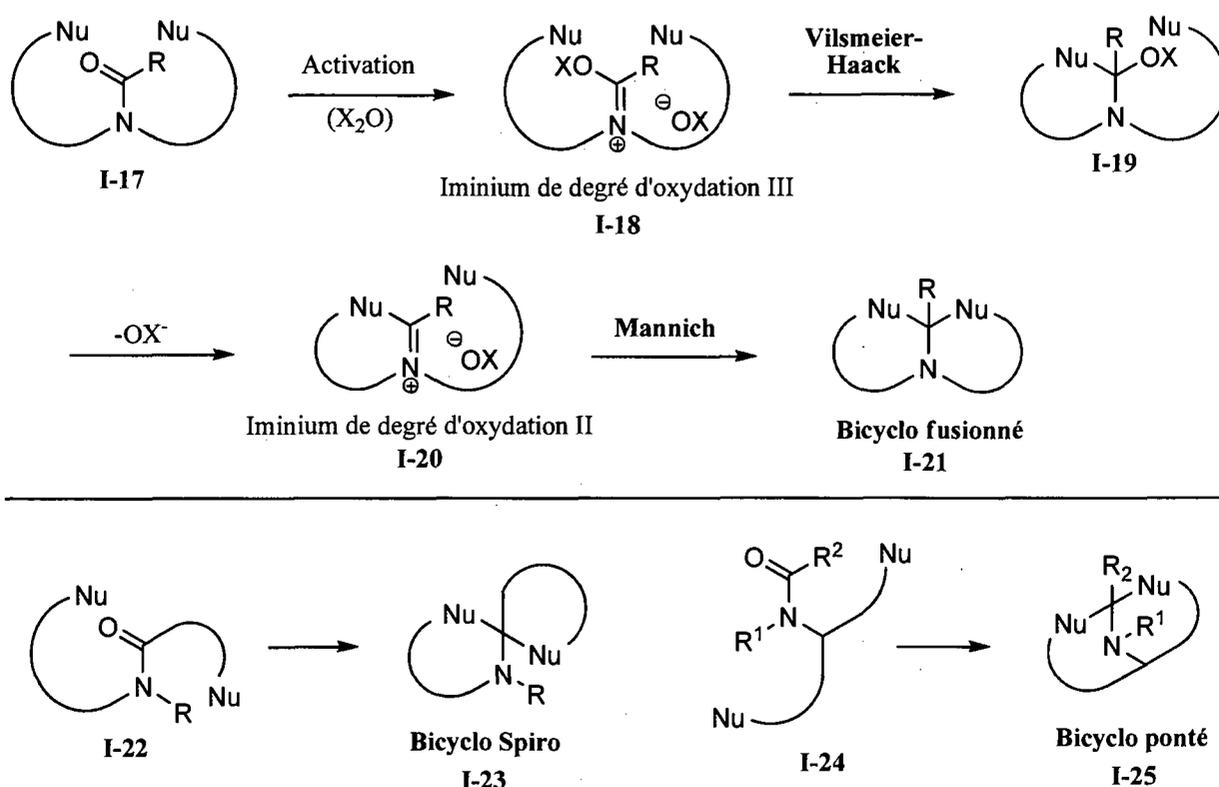


Schéma I.7

Dans le but de développer une cascade de cyclisation qui soit aussi versatile que possible, il serait hautement souhaitable d'être en mesure d'utiliser une vaste gamme de nucléophiles π carbonés. Or, les seuls nucléophiles connus pour réagir efficacement avec les amides activés dans un processus

intramoléculaire sont les arènes riches (voir section I.2.2). Cette limitation s'explique sans doute par le fait que les conditions d'activation d'amides impliquent ou génèrent habituellement des acides de Lewis ou de Brønsted forts qui pourraient aisément détruire tout nucléophile π non aromatique. Cependant, il nous est possible de croire que des conditions d'activation douces impliquant l'anhydride triflique en combinaison avec une base azotée pourraient permettre l'activation d'amides en présence de nucléophiles π carbonés non aromatiques. En effet, le Pr. André B. Charette a récemment démontré que des groupements amides pouvaient être activés chimiosélectivement en présence de différents groupements fonctionnels à l'aide de ce type de conditions, pour ensuite réagir avec différents nucléophiles hétéroatomiques, ajoutés au milieu réactionnel une fois l'activation de l'amide complétée.²² Quelques exemples représentatifs sont donnés au schéma I.8.

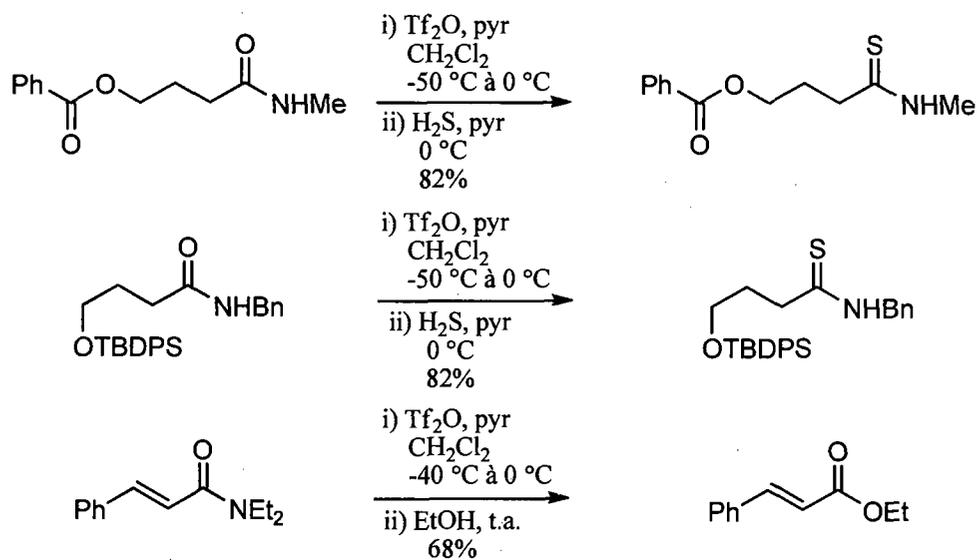


Schéma I.8

I.3.1. Cyclisations en cascade impliquant des ions iminium : Précédents de la littérature

Plusieurs exemples de cascades de cyclisations impliquant des ions iminium ont été rapportés dans la littérature. Dès 1917, Sir R. Robinson reconnaissait la puissance de cette stratégie et l'a mise à profit en effectuant la synthèse totale de la (\pm)-tropinone (**I-31**).²³ La voie synthétique retenue faisait appel à une approche biomimétique impliquant la condensation du succindialdéhyde (**I-26**), de la méthylamine et de l'acide 3-oxopentane-1,5-dioïque (schéma I.9). Deux réactions de Mannich consécutives, la première intermoléculaire et la deuxième intramoléculaire, suivies d'une double décarboxylation, permettent de

compléter en une seule étape une synthèse qui était bien avant son temps, tant en terme d'élégance qu'en terme de logique d'approche.

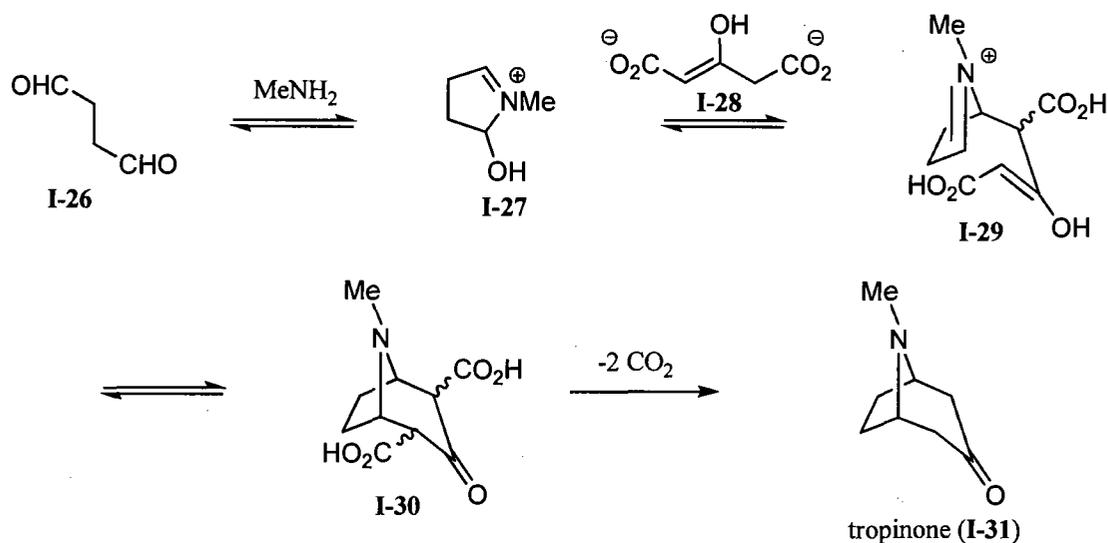


Schéma I.9

Un autre exemple particulièrement intéressant provenant du laboratoire du Pr. E. J. Corey est présenté au schéma I.10.²⁴ Au cours d'une étude menant à la synthèse d'un alcaloïde de la famille des aspidospermanes (I-38), un dialdéhyde (I-33) a réagi avec un composé de type aminoindole (I-32) dans une cascade de cyclisations de Mannich pour donner un composé pentacyclique (I-37). Au cours de la cascade, deux cycles ont été formés par des cyclisations de nucléophiles π sur des ions iminium de degré d'oxydation II, générés sur deux carbones différents au cours de la cascade.

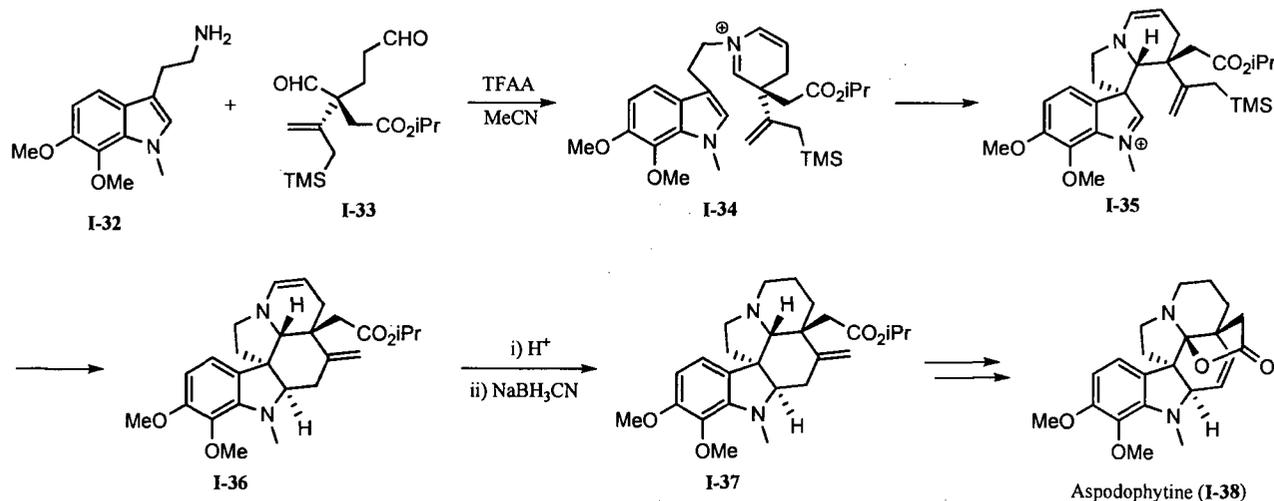
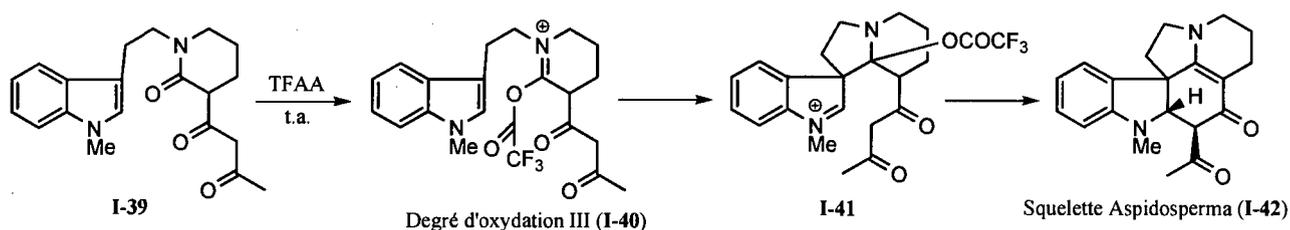


Schéma I.10

Un troisième exemple d'une cascade de cyclisations appliquée en synthèse totale est présenté au schéma I.11.²⁵ Au cours d'une approche vers le squelette des alcaloïdes aspidospermanes (**I-42**), une lactame (**I-39**) a été activée par l'anhydride trifluoroacétique et a ensuite été piégée par un noyau indolique dans une cyclisation de type Bischler-Napieralski. L'ion iminium de degré d'oxydation II (**I-41**) ainsi formé a finalement été neutralisé par la cyclisation d'une β -dicétone énoalisée. Cet exemple est particulièrement intéressant pour nous puisqu'il démontre qu'il est possible de développer des conditions d'activation d'amides chimiosélectives en présence de groupements nucléophiles π non aromatiques (ici une β -dicétone énoalisée). Bien que cette cascade de cyclisations implique un ion iminium de haut degré d'oxydation, il est important de noter que chacune des cyclisations s'est produite sur des carbones différents.



Le degré d'oxydation (II) des ions iminium impliqués dans la réaction de Mannich limite à une seule le nombre d'additions possibles sur le carbone de l'iminium. Au meilleur de notre connaissance, un seul exemple d'additions multiples de nucléophiles π sur un même carbone d'ion iminium a été publié jusqu'à maintenant. Cet exemple provient du laboratoire du groupe de Magnus, et implique une biscyclisation transannulaire de nucléophiles π sur un carbamate activé (schéma I.12).²⁶ Suite à une activation du carbamate **I-43**, l'iminium de degré d'oxydation IV **I-44** formé est piégé par le noyau indolique, générant ainsi un iminium de degré d'oxydation III (**I-45**), qui réagit à son tour avec un tautomère diénamine. L'hémiaminal **I-47** est finalement obtenu après traitement aqueux. Bien que cet exemple se rapproche de notre méthodologie de cyclisation en cascade sur un amide activé, elle souffre d'un désavantage majeur. En effet, les nucléophiles ne peuvent être attachés que par l'atome d'azote du carbamate, limitant ainsi la diversité des structures accessibles. De plus, il est possible de croire que l'ion iminium de degré d'oxydation III, obtenu suite à une première cyclisation sur un carbamate d'alkyle activé, possède un caractère électrophile faible (voir section I.2). Le fait que la cascade s'effectue de façon transannulaire et à une température relativement haute (40 °C) pour ce type de réactions vient d'ailleurs renforcer cette affirmation.

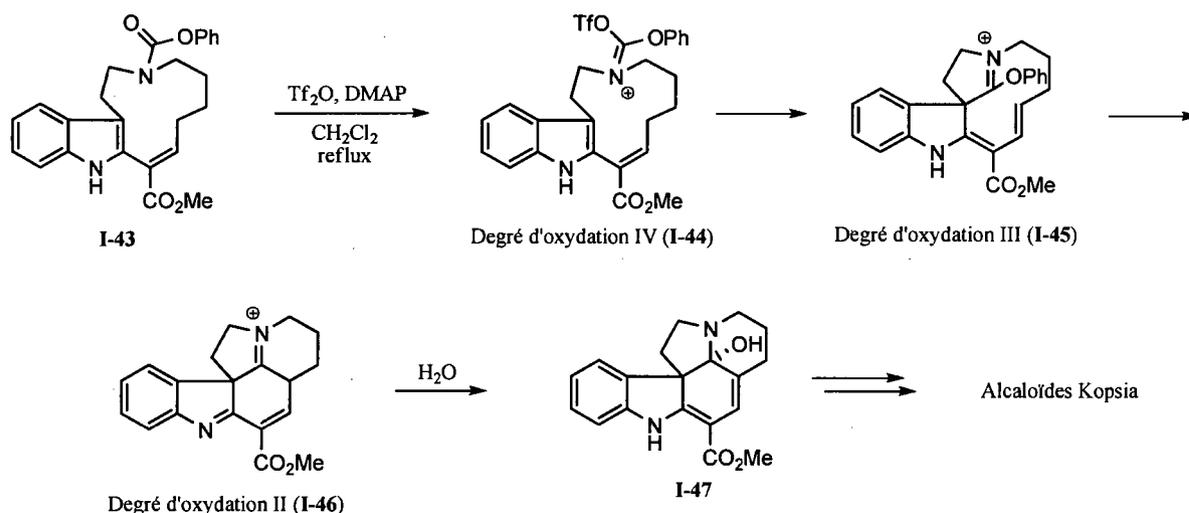
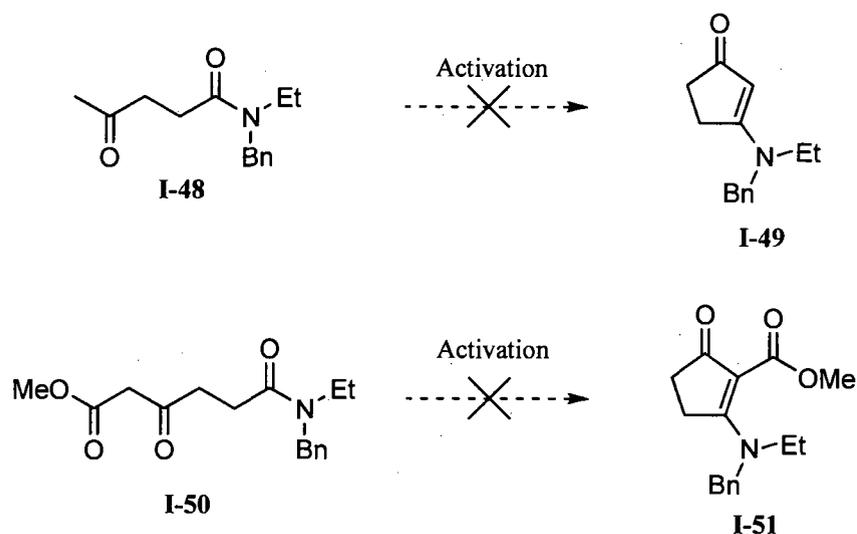


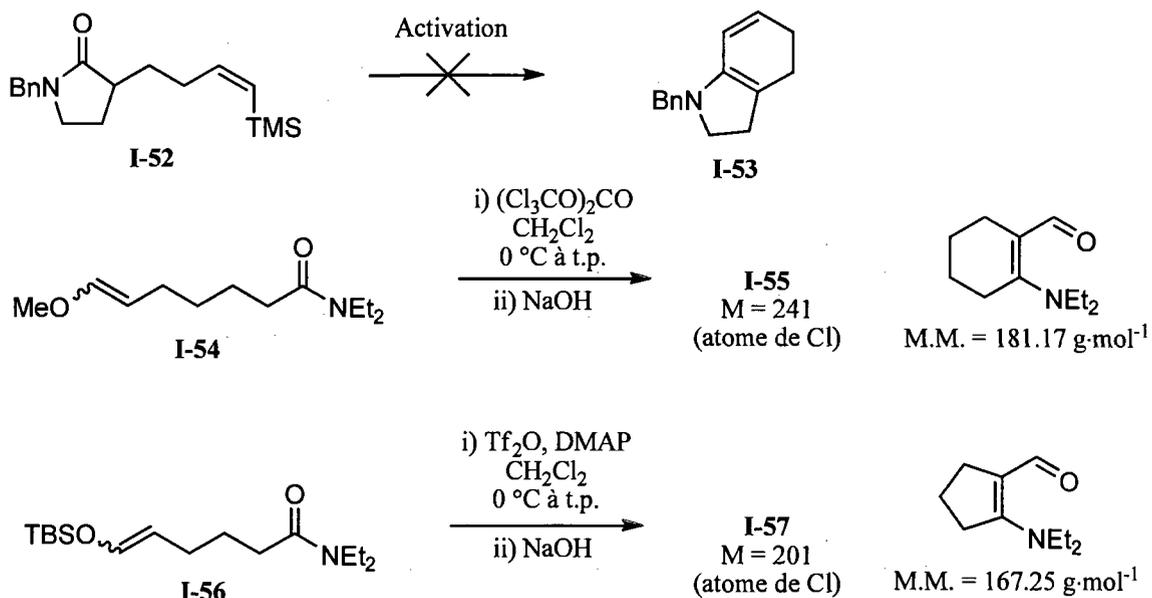
Schéma I.12

I.3.2. Précédents au Laboratoire Bélanger

Le défi principal auquel notre groupe a fait face en début de projet a été d'identifier des conditions de réaction qui permettent d'effectuer l'activation d'amide en présence de groupements nucléophiles π carbonés non aromatiques. Le premier étudiant à s'attaquer à ce problème d'envergure a été M. Nantel.²⁷ Au cours de ses études de maîtrise, il a tout d'abord synthétisé des composés modèles amides précurseurs de monocyclisation pour ensuite tenter de développer des conditions d'activations d'amides compatibles avec des nucléophiles de type énols (cétone, β -cétoester). Ainsi, l'amide **I-48** a été soumis à diverses conditions d'activation, sans jamais obtenir l'amide vinylogue **I-49** désiré (schéma I.13). De même, il a été impossible de développer des conditions compatibles avec le β -cétoester **I-50**. Dans chacun de ces cas, il semble que les nucléophiles aient interféré avec l'activation de l'amide.



M. Nantel s'est par la suite tourné vers des nucléophiles π non carbonylés, en espérant qu'ils n'interfèrent pas avec l'activation de l'amide. Ainsi, le vinylsilane **I-52** a été soumis à différentes conditions d'activation mais dans aucun cas, le produit de cyclisation (**I-53**) n'a été observé (schéma I.14). Dans la majorité des essais, un alcène terminal provenant de la protodésilylation du vinylsilane a été obtenu.



Le développement des conditions d'activation chimiosélectives s'est par la suite poursuivi en étudiant les composés éther d'énol méthylique **I-54** et éther d'énol silylé **I-56** comme substrats modèles. Malgré que ces deux composés aient été soumis à une myriade de conditions, aucun produit de cyclisation n'a pu être obtenu. Par contre, lorsque le composé modèle **I-54** a été activé avec du triphosgène, un composé possédant une masse de 241 a été isolé (**I-55**, schéma I.14). De plus, la signature spectrale obtenue par spectrométrie de masse pour ce composé semblait indiquer la présence d'un atome de chlore sur la molécule. Similairement, un composé chloré possédant une masse de 201 (**I-57**) a été isolé lorsque le composé modèle **I-56** a été traité avec de l'anhydride trifluorométhanesulfonique. Malgré la caractérisation effectuée, il n'a toutefois pas été possible de déterminer la structure de des composés **I-55** et **I-57**.

Étant dans l'impossibilité de mettre au point des conditions d'activation d'amides compatibles avec les nucléophiles testés, M. Nantel a décidé, dans le but d'acquérir une certaine expérience avec les conditions réactionnelles, de revisiter les cyclisations impliquant des nucléophiles aromatiques afin d'étudier la réactivité des ions iminium et d'en tirer des informations qui pourraient nous être utiles dans le choix d'autres avenues d'exploration. Une réaction de type Bischler-Napieralski mettant en jeu le composé indolique **I-58** a donc été tentée (schéma I.15). Tel que prédit par la littérature,^{21b} l'amide, activé par l'oxychlorure de phosphore de même que par l'anhydride triflique, a été piégé par le noyau indolique pour donner l'énaminone **I-60** dans un bon rendement pour les deux essais.

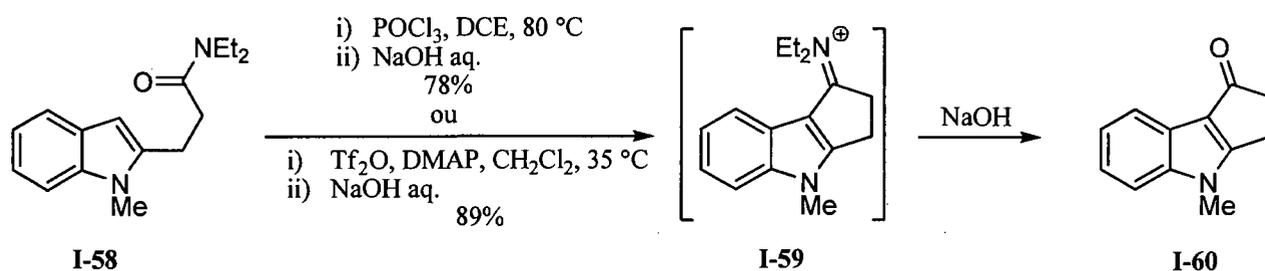


Schéma I.15

Puisque l'énamine de l'indole a donné des résultats là où les autres nucléophiles ont échoués, notre groupe a par la suite investi certains efforts pour vérifier la généralité des cyclisations d'énamines non aromatiques sur les amides activés. Ces travaux, effectués par F. Ménard, ont été réalisés parallèlement à mes travaux de doctorat et ne seront donc pas couverts dans cette thèse.²⁸

Cet ouvrage portera en premier lieu sur le développement de la cyclisation Vilsmeier-Haack impliquant des nucléophiles π non aromatiques de type éthers d'énols et silanes (chapitre 1), puis l'étude de la cascade de cyclisation impliquant des composés modèles sera exposée (chapitre 2) et finalement le développement d'une séquence synthétique impliquant une cascade de cyclisation de nucléophiles π non aromatiques sur un formamide activé conduisant à un intermédiaire avancé de la synthèse totale du sécurinol B sera abordé.

CHAPITRE 1: MONOCYCLISATIONS DE NUCLÉOPHILES π CARBONÉS NON AROMATIQUES SUR DES AMIDES ACTIVÉS

1.1. Introduction

Les premières tentatives de cyclisation de nucléophiles de type énol sur des amides activés se sont avérées infructueuses, tel que démontré par M. Nantel. Par contre, certains nucléophiles π non aromatiques tels que les éthers d'énols silylés et les éthers d'énols alkylés ont semblé donner des résultats encourageant, sans toutefois qu'il ne soit possible de tirer de conclusion quant à la compatibilité de ceux-ci avec les conditions d'activation d'amides (section I.3.2). Il a donc été décidé de retourner explorer les cyclisations sur des amides activés impliquant les éthers d'énols méthyliques et silylés et de considérer les allylsilanes comme nucléophiles potentiels. Dans ce chapitre, l'élaboration de conditions d'activation efficaces et compatibles avec ces différents nucléophiles π non aromatiques sera présentée. Par la suite, seront exposées les synthèses de différents composés modèles précurseurs de monocyclisation. Conséquemment, les résultats de cyclisation impliquant ces derniers seront présentés, permettant de comparer les cyclisations effectuées en fonction du mode de cyclisation, de la nature des nucléophiles ainsi que de la nature de l'amide ayant été activé. Finalement, la synthèse d'un alcaloïde d'indolizidine, la tashiromine, sera présentée brièvement. Pour la majeure partie, les résultats présentés dans ce chapitre ont fait l'objet de deux publications.²⁹

1.2. Modèle 6-*exo* éther d'énol méthylique-amide

Le premier modèle étudié (**1-7**) comportait un éther d'énol méthylique comme nucléophile. Le composé modèle a été fabriqué suivant la séquence développée par M. Nantel, avec quelques améliorations (schéma 1.1). La synthèse a débuté par la protection du 6-hydroxyhexanoate d'éthyle (**1-1**), commercialement disponible, par un groupement benzyle dans un rendement de 71%. L'hydrure de sodium a été ajouté au 6-hydroxyhexanoate d'éthyle (**1-1**) en présence de bromure de benzyle dans le but de minimiser la réaction de lactonisation. L'ester **1-2** a ensuite été hydrolysé en acide correspondant à l'aide d'hydroxyde de lithium avec un rendement de 95%. Par la suite, l'acide carboxylique **1-3** a été couplé avec la diéthylamine dans des conditions usuelles pour donner l'amide **1-4** dans un bon

rendement. Le groupement benzyle de l'amide ainsi obtenu a ensuite été hydrogénéolysé à l'aide d'un catalyseur de palladium et l'alcool **1-5** a été obtenu dans un rendement quasi quantitatif. Ce dernier a par la suite été oxydé en aldéhyde correspondant (**1-6**) en utilisant les conditions de Swern dans un rendement de 83%.³⁰ Finalement, l'aldéhyde **6** a subi une oléfination de Wittig pour donner le composé modèle **1-7** avec un rendement de 99%.³¹

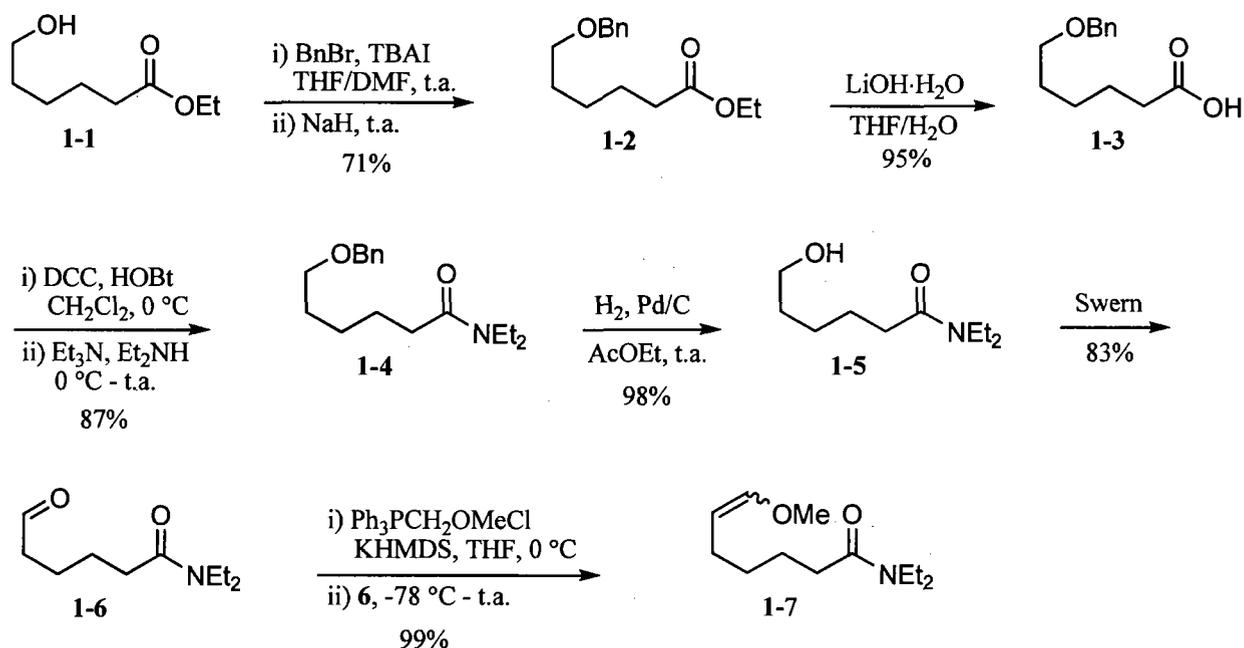
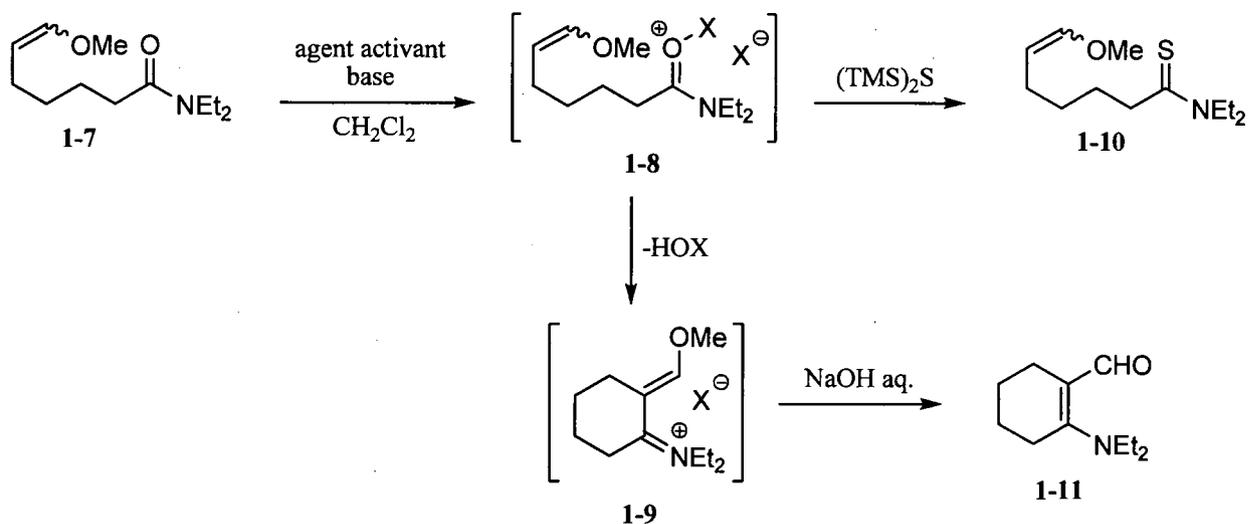


Schéma 1.1

Lors des essais d'activation d'amides et de cyclisation, nous avons en premier lieu cherché à observer l'iminium de degré d'oxydation II **1-9** en solution après l'ajout de l'agent d'activation à l'amide **1-7** (schéma 1.2). Suite à la formation de l'ion iminium **1-9**, il était possible d'espérer isoler l'amide vinylogue **1-11**, après traitement du mélange réactionnel avec de l'hydroxyde de sodium aqueux. À chaque essai, le milieu réactionnel (ou une portion du milieu réactionnel) a systématiquement été traité avec l'hexaméthylsilathiane dans le but de convertir l'amide activé **1-8** (ion iminium de degré d'oxydation III) qui n'aurait pas réagi avec l'éther d'énol méthylique en thioamide **1-10**, et ainsi démontrer que l'activation de l'amide avait bel et bien été réalisée et n'était pas l'étape problématique dans la séquence.^{15d}



Plusieurs agents d'activation ont été testés dont le triphosgène, le tétrachlorure de titane, l'anhydride trifluorométhanesulfonique (Tf₂O) et le trifluorométhanesulfonate de *tert*-butyldiméthylsilyle (TBSOTf) et, ce, avec ou sans la présence de *N,N*-diméthylaminopyridine (DMAP). En aucun cas, l'amide activé **1-8** ou l'ion iminium **1-9** n'a été observé dans le milieu réactionnel par analyse par résonance magnétique des protons (RMN ¹H), bien que dans tous les cas, une conversion complète de l'amide **1-7** ait été observée. Vu la complexité des spectres RMN ¹H obtenus, il a été impossible de déterminer avec précision la nature des produits formés lors de l'activation de l'amide **1-7**. De plus, ni le thioamide **1-10** ni l'amide vinylogue **1-11** n'ont été isolés après neutralisation du milieu réactionnel avec respectivement l'hexaméthylsilylthiane et l'hydroxyde de sodium aqueux. Finalement, en aucun cas un produit possédant une masse de 241 n'a pu être isolé du mélange réactionnel (voir schéma I.14). Habituellement, les bilans de masse obtenus après ces traitements étaient faibles, suggérant que des espèces polaires (chargées) aient été formées au cours de la réaction.

1.3. Modèle 5-*exo* éther d'énol silylé-amide: Développement des conditions d'activation d'amide.

À la lumière des derniers résultats, il a été décidé de fabriquer un nouveau composé modèle éther d'énol silylé-dibenzylamide (**1-15**) pour poursuivre le développement de conditions d'activation d'amides chimiosélectives (schéma 1.3). Le dibenzylamide a été sélectionné au détriment du diéthylamide de manière à ajouter un chromophore sur la molécule en plus d'augmenter la lipophilie du produit issu de la cyclisation, facilitant ainsi son isolement. La synthèse débute avec la ϵ -caprolactone (**1-12**), qui a subi

une ouverture par un complexe d'hydrure de diisobutylaluminium (DIBALH) et de dibenzylamine, conduisant à l'hydroxyamide **1-13** dans un rendement de 66%.³² Un large excès de ces deux réactifs a été utilisé, si bien que les tentatives initiales d'isoler l'hydroxyamide **1-13** ce sont avérées difficiles et ont donné de faibles rendements du produit brut. Après une certaine optimisation, le composé désiré a finalement été isolé efficacement après traitement du milieu réactionnel avec une solution d'acide chlorhydrique 3 N et une solution aqueuse saturée en sel de Rochelle (tartrate de sodium-potassium) suivi d'une filtration pour éliminer les sels d'hydrochlorures de la dibenzylamine. Il est à noter que 4 étapes de synthèse ont été nécessaires pour effectuer la synthèse de l'hydroxyamide **1-5** (voir schéma 1.1), un proche analogue de l'hydroxyamide **1-13**. Cette approche est donc beaucoup plus efficace pour la synthèse de ce type de composé. L'amide **1-13** a par la suite été oxydé à l'aide des conditions de Swern et l'aldéhyde **1-14** a été obtenu avec un rendement de 92%. Finalement, l'aldéhyde **1-14** a été traité avec le trifluorométhanesulfonate de *tert*-butyldiméthylsilyle pour donner un mélange d'isomères du précurseur de monocyclisation **1-15** avec un rendement de 89%. Il est à noter que les éthers d'énols silylés sont des composés sensibles en milieu acide, et des précautions doivent donc être prises lors de leur purification. Ainsi, le gel de silice utilisé pour purifier ces composés par chromatographie éclair a été saturé avec une base organique (triéthylamine) pour éviter la dégradation du matériel.

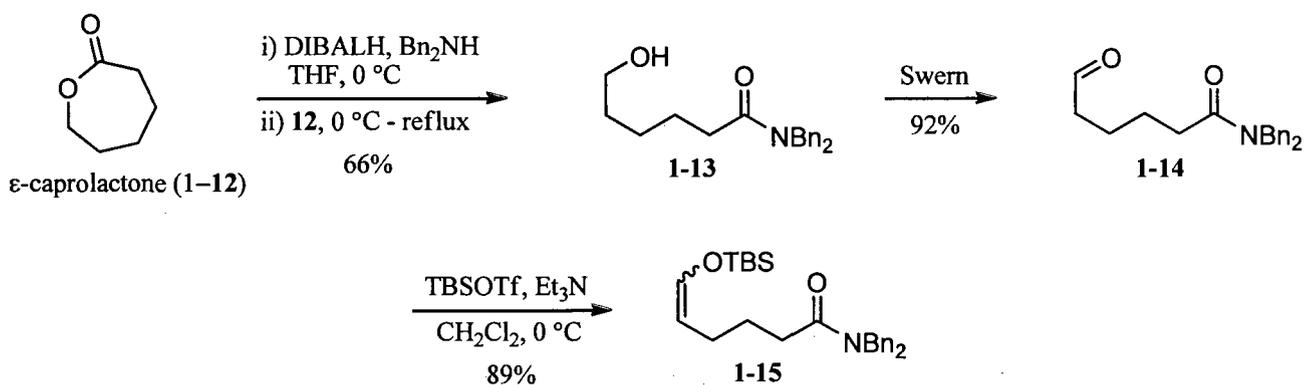
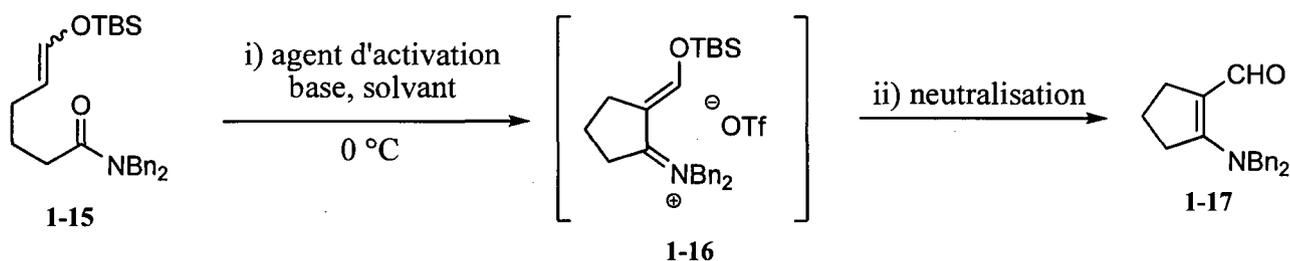


Schéma 1.3

Avec le composé modèle **1-15** en main, l'optimisation des conditions d'activation a pu être entreprise. Il avait été envisagé que, suite à l'activation de l'amide **1-15** et à l'addition de l'éther d'énol silylé, un ion iminium de degré d'oxydation II (**1-16**) serait formé (voir schéma dans le tableau 1.1). Une désilylation de ce dernier conduirait à l'amide vinylogue **1-17** qui devrait être isolable. Quatre paramètres ont été étudiés pour mettre au point des conditions chimiosélectives d'activation d'amides, soit: (1) la nature de l'agent d'activation, (2) la nécessité d'effectuer la réaction en présence d'une base ainsi que la nature de

cette dernière, (3) le solvant utilisé et, finalement, (4) la méthode de neutralisation de l'iminium intermédiaire (**1-16**). Les résultats d'une étude impliquant toutes ces variables effectuée sur le précurseur de cyclisation 5-*exo* **1-15** sont présentés au tableau 1.1.

Tableau 1.1. Optimisation de l'activation chimiosélective et cyclisation 5-*exo* du composé modèle **15**.



Entrée	Agent d'activation (1.1 équiv.)	Base (1.1 équiv.)	Solvant (0.1 M)	Neutralisation	Rendement en 1-17 (Observations)
1	POCl ₃	^t Pr ₂ NEt	CH ₂ Cl ₂	NaOH	0% (1-14 observé)
2	TFAA	DTBMP	CH ₂ Cl ₂	NaOH	0% (décomposition)
3	(Cl ₃ CO) ₂ CO	^t Pr ₂ NEt	CH ₂ Cl ₂	NaOH	0% (1-14 observé)
4	TMSOTf ^a	^t Pr ₂ NEt	CH ₂ Cl ₂	NaOH	0% (55% de 1-18)
5	(BrCO) ₂	DTBMP	CH ₂ Cl ₂	NaOH	0% (3% de 1-14 et 7% de 1-18)
6	Tf ₂ O	DTBMP	CH ₂ Cl ₂	NaOH	89%
7	Tf ₂ O	Pyridine ^b	CH ₂ Cl ₂	NaOH	0% (aucune réaction)
8	Tf ₂ O	Pyridine	CH ₂ Cl ₂	NaOH	46%
9	Tf ₂ O	DMAP	CH ₂ Cl ₂	NaOH	16% (+32% de 1-18)
10	Tf ₂ O	^t Pr ₂ NEt	CH ₂ Cl ₂	NaOH	85%
11	Tf ₂ O	-	CH ₂ Cl ₂	NaOH	31% (+28% de 1-18)
12	Tf ₂ O	DTBMP	Toluène	NaOH	63% (+11% de 1-18)
13	Tf ₂ O	DTBMP	1,4-dioxane ^c	NaOH	28% (+26% de 1-18)
14	Tf ₂ O	DTBMP	CH ₂ Cl ₂	HF-pyr	85%
15	Tf ₂ O	DTBMP	CH ₂ Cl ₂	NaOMe	65%
16	Tf ₂ O	^t Pr ₂ NEt	CH ₂ Cl ₂	Bu ₄ N ⁺ F ⁻	57%
17	Tf ₂ O	^t Pr ₂ NEt	CH ₂ Cl ₂	Al ₂ O ₃	55%

a) 0 °C à t.a. b) 1.3 équiv., -50 °C à 0 °C. c) Réaction effectuée à t.a.

Cette étude a premièrement permis de démontrer que la nature de l'agent d'activation utilisé a une influence marquée sur la réaction. Ainsi, l'oxychlorure de phosphore (entrée 1), l'anhydride trifluoroacétique (entrée 2) et le triphosgène (entrée 3) ont tous détruit l'éther d'énol silylé, conduisant à l'aldéhyde correspondant **1-14** ou bien à de la dégradation. Le trifluorométhanesulfonate de triméthylsilyle (entrée 4) a, quant à lui, conduit à la formation exclusive du produit d'aldol **1-18** (figure 1.1), alors que l'aldéhyde **1-14** et le produit d'aldol **1-18** ont été les seuls produits isolés lorsque l'amide **1-15** a été traité avec le bromure d'oxalyle (entrée 5). Nous croyons que le l'énal **1-18** provient de la désilylation de l'éther d'énol silylé en présence d'hydroxyde de sodium pour donner l'aldéhyde **1-14**, qui subit une dimérisation via une réaction d'aldol catalysée par l'hydroxyde de sodium Cette hypothèse est appuyée par le fait que l'énal **1-18** a été obtenu dans un rendement de 65% lorsque le composé modèle **1-15** a été traité directement avec une solution aqueuse d'hydroxyde de sodium dans le tétrahydrofurane. Il a finalement été démontré que le seul réactif permettant l'activation chimiosélective de l'amide **1-15** et la cyclisation subséquente s'avère être l'anhydride trifluorométhanesulfonique (Tf₂O, entrée 6).³³ L'intermédiaire iminium **1-16** a été caractérisé par analyse par spectroscopie RMN ¹H d'un aliquot tiré du mélange réactionnel³⁴, et l'énaminal **1-17** a été isolé dans un excellent rendement de 89% après traitement à l'hydroxyde de sodium.

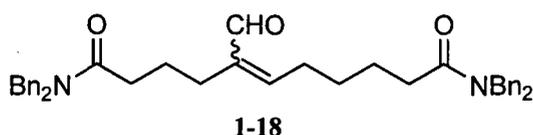


Figure 1.1. Produit d'aldol **1-18**.

L'effet de la nature de la base a également été étudié. Aucune réaction n'a été observée dans les conditions développées par le groupe du professeur Charette, soit lorsqu'un excès de pyridine (3 équiv.) à basse température (-50 °C à 0 °C, entrée 7) a été utilisé.³⁵ Lorsque 1.1 équivalent de la même base (entrée 8) a été utilisé à 0 °C, un faible rendement de 46% en amide vinylogue désiré **1-17** a été obtenu. Le triflate de triflylpyridinium formé lorsque la pyridine réagit avec l'anhydride triflique est connu pour être un agent d'activation d'amide moins réactif que l'anhydride triflique, ce qui pourrait expliquer les faibles rendements obtenus avec cette base.³⁶ L'utilisation de *N,N*-diméthylaminopyridine a conduit également à la formation d'un pyridinium insoluble (un précipité se forme lorsque l'anhydride triflique est ajouté), mais a permis tout de même d'isoler l'énaminal **1-17** dans un faible rendement (entrée 9). Les bases azotées encombrées telles la base de Hünig (*N,N*-diisopropyléthylamine, entrée 10) et la 2,6-

di-*tert*-butyl-4-méthylpyridine (DTBMP, entrée 6) ne semblent pas réagir avec l'anhydride triflique et semblent être les bases les plus appropriées pour effectuer cette transformation. Par contre, de manière générale, la DTBMP a conduit à des réactions de cyclisation plus propres avant neutralisation, tel qu'observé par analyse RMN ^1H d'aliquots prélevés du milieu réactionnel. La réaction a également été effectuée en absence de base (entrée 11), et un faible rendement a été obtenu, conséquence de la protolyse probable de l'éther d'énol dans ces conditions. De tous les solvants employés, le dichlorométhane (89%, entrée 6) s'est avéré être le meilleur choix, lorsque comparé au toluène (63%, entrée 12) et au 1,4-dioxane (28%, entrée 13). Il est à noter que l'anhydride triflique est incompatible avec le tétrahydrofurane, car il provoque la polymérisation rapide de ce dernier.

Finalement, l'un des paramètres ayant le plus d'influence sur l'efficacité de la réaction s'est avéré être les conditions employées pour effectuer le clivage du groupement silylé de l'iminium **1-16**. Lorsque ce dernier a été traité avec du HF-pyr, l'amide vinylogue **1-17** a été isolé dans un rendement de 85% (entrée 14). Le mélange réactionnel a également été concentré, puis dilué dans le tétrahydrofurane et traité avec une solution aqueuse d'hydroxyde de sodium, pour donner l'énaminal **1-17** avec un rendement de 89% (entrée 6). Bien que ces deux conditions de neutralisation aient donné des résultats similaires pour le substrat modèle **1-15**, ce n'est toutefois pas le cas pour tous les substrats investigués (*vide infra*). Le méthoxyde de sodium a conduit également au composé désiré **1-17**, dans un rendement toutefois modéré (65%, entrée 15). Une diminution de rendement a également été observée après neutralisation au fluorure de tétrabutylammonium (57%, entrée 16) et à l'alumine basique (55%, entrée 17). Nous ne comprenons pas très bien l'influence marquée des conditions de neutralisation sur l'efficacité de la réaction. Par contre, certaines possibilités permettant d'expliquer ce phénomène seront discutées à la section 1.5. Le but ultime de la stratégie en développement est d'effectuer une deuxième cyclisation sur l'iminium issu de la première cyclisation (ex. **1-16**). Il semble donc important de mentionner que les difficultés rencontrées au niveau de la neutralisation de l'iminium intermédiaire ne sont inhérentes qu'à la monocyclisation.

1.4. Synthèse des composés modèles en vue d'une étude de l'étendue de la réaction

Avec des conditions d'activation d'amides efficaces en main, la synthèse de différents modèles a été entreprise dans le but d'évaluer l'impact de certains paramètres sur la réaction. Ainsi, des modèles comportant des éthers d'énols silylés d'aldéhydes et de cétone de même que des allylsilanes ont été

sélectionnés pour évaluer l'impact de la nature des nucléophiles sur la cyclisation. De plus, différents modèles d'amides tertiaires, secondaires de même que de lactames ont été fabriqués dans le but d'investiguer l'effet de la nature de l'amide activé sur l'efficacité de la réaction. Finalement, d'autres modèles ont été synthétisés en utilisant plusieurs nucléophiles et amides combinés en différents agencements, dans le but de jauger l'impact du mode de cyclisation (c.a. 5-6, *exo-endo*) sur la monocyclisation. Lors de l'élaboration des voies synthétiques pour ces modèles, nous avons privilégié celles où les nucléophiles sensibles (tels les éthers d'énols silylés) pouvaient être introduits en fin de séquence. En tout, 15 modèles différents ont été sélectionnés, et leurs synthèses respectives seront présentées dans les sections suivantes.

1.4.1. Synthèse des modèles éthers d'énols silylés-*exo*-amides

La synthèse du composé modèle éther d'énol silylé d'aldéhyde 6-*exo*-amide tertiaire **1-21** a débuté par une oléfination de type Wittig effectuée sur l'aldéhyde **1-14** (schéma 1.4). L'éther d'énol méthylique **1-19** a été obtenu dans un excellent rendement. Ce dernier a par la suite été hydrolysé pour donner l'aldéhyde homologué **1-20** de manière quantitative.

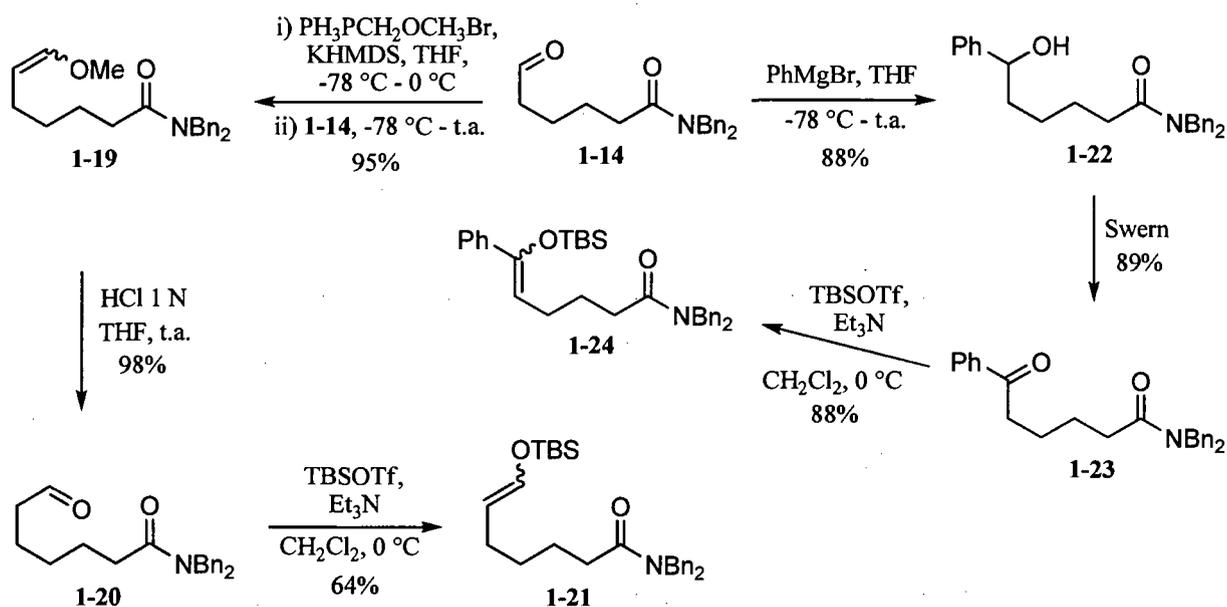


Schéma 1.4

L'aldéhyde **1-20** a ensuite été converti en éther d'énol silylé à l'aide du trifluorométhanesulfonate de *tert*-butyldiméthylsilyle en présence de triéthylamine et le composé modèle **1-21** a été isolé en mélange inséparable de stéréoisomères au niveau de la double liaison. D'autre part, la synthèse du modèle éther d'énol silylé de cétone 5-*exo*-amide tertiaire **1-24** a débuté également avec l'aldéhyde **1-14**. Dans une réaction de Grignard, le bromure de phénylmagnésium a été additionné sur l'aldéhyde et l'alcool correspondant **1-22** a été isolé dans un bon rendement. Une oxydation de type Swern a par la suite conduit à la cétone **1-23** qui a finalement été converti en éther d'énol silylé dans des conditions usuelles, donnant un mélange d'isomères inséparables du précurseur de cyclisation **1-24** avec un rendement de 88%.

Un composé modèle comportant un amide secondaire (**1-27**) a également été fabriqué (Schéma 1.5). Sa synthèse a débuté avec une oxydation du 6-hydroxyhexanoate d'éthyle (**1-1**) à l'aide du chlorochromate de pyridinium,³⁷ pour donner l'aldéhyde **1-25**³⁸. Ce dernier a par la suite été converti en éther d'énol silylé correspondant à l'aide du trifluorométhanesulfonate de *tert*-butyldiméthylsilyle. L'ester **1-26** a été obtenu avec un rendement de 58%. Ensuite, une transamidation avec un complexe de benzylamine et d'hydrure de diisobutylaluminium a permis d'obtenir le composé modèle **1-27**. Cette séquence synthétique a donc permis d'obtenir l'éther d'énol silylé-amide secondaire désiré efficacement, alors qu'une autre voie de synthèse au cours de laquelle l'introduction de l'éther d'énol silylé a été tentée sur un aldéhyde portant déjà le groupement amide secondaire s'est soldée par un échec.

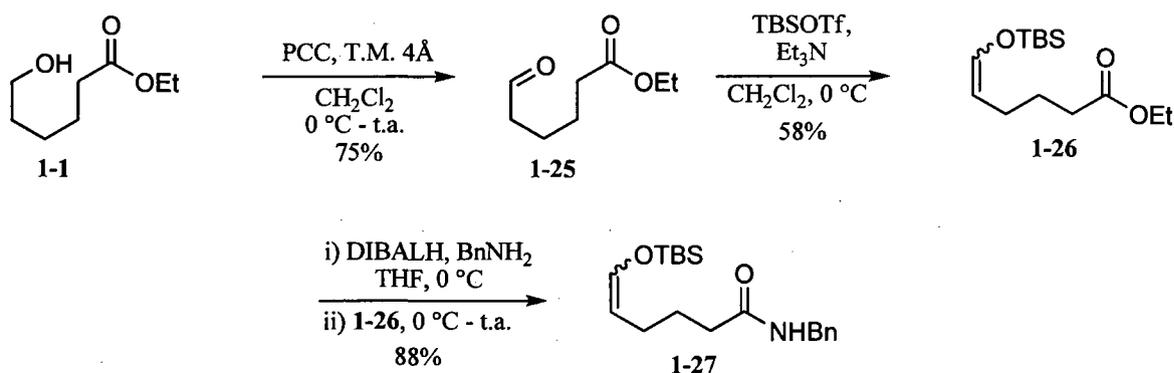


Schéma 1.5

1.4.2. Synthèse des modèles éthers d'énols silylés-*endo*-amides

La synthèse de deux composés modèles éthers d'énols silylés-*endo*-acétamides est présentée au schéma 1.6. La séquence synthétique menant au premier modèle a débuté avec la monoprotection du pentane-1,5-diol sous la forme d'un éther silylé à l'aide du chlorure de *tert*-butyldiméthylsilyle. Le diol protégé **1-29** a par la suite été oxydé dans les conditions de Swern pour donner l'aldéhyde **1-30**³⁹ avec un rendement de 90%. Ce dernier a ensuite été condensé avec la benzylamine, et l'imine résultante a été réduite par le borohydure de sodium pour conduire à l'amine secondaire **1-33** dans un rendement modeste de 46% pour ces deux étapes. En parallèle, la synthèse du deuxième modèle a commencé par l'ouverture du tétrahydrofur promue par le borohydure de sodium en combinaison avec l'iode. Le 4-iodobutanol ainsi obtenu a immédiatement été protégé en éther silylé sans purification préalable, pour donner l'iodure **1-31**⁴⁰ avec un excellent rendement pour les deux étapes. Une alkylation mettant en jeu un excès de benzylamine a par la suite permis d'obtenir l'amine secondaire **1-32** dans un bon rendement.

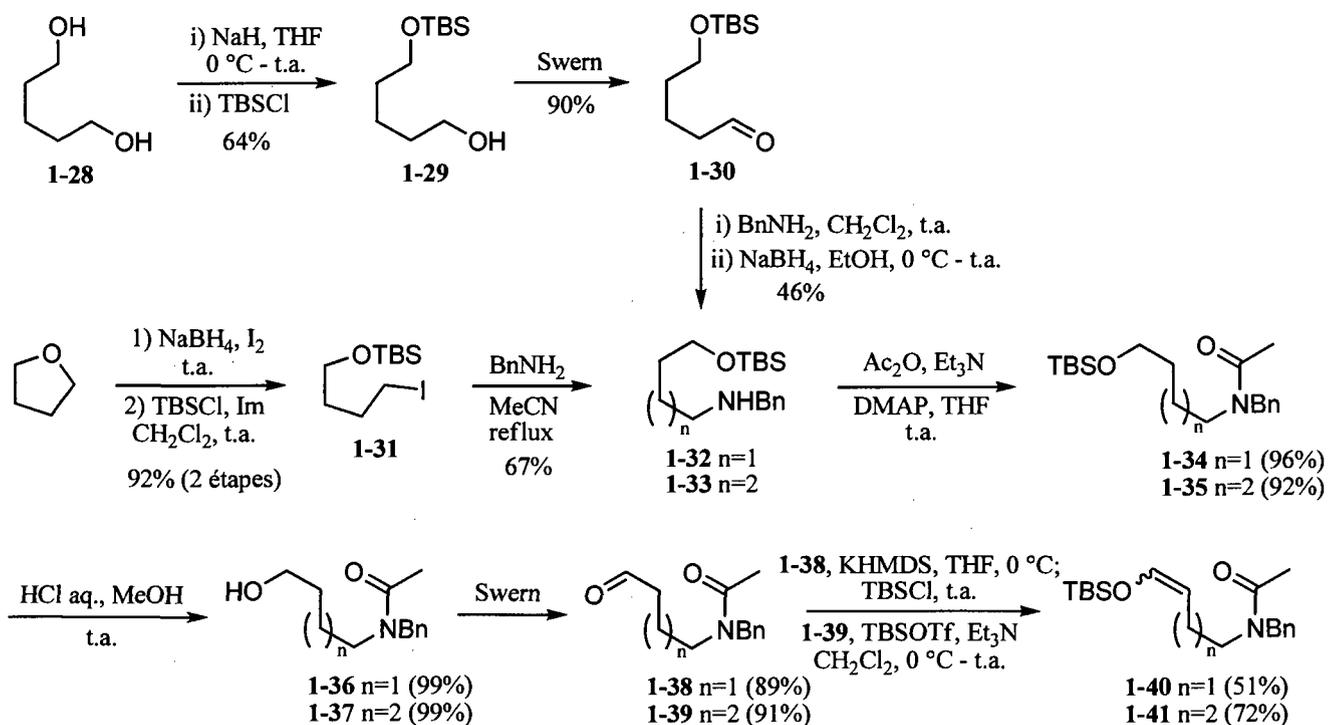


Schéma 1.6

À ce point de la séquence, les transformations subséquentes ont pu être effectuées en parallèles. Le tout a débuté par une acétylation des amides secondaires **1-32** et **1-33**, ce qui a permis d'isoler les acétamides correspondants **1-34** et **1-35** avec des rendements de 96% et 92% respectivement. Par la suite, les éthers silylés préalablement obtenus ont subi une méthanolyse en présence d'une quantité catalytique d'acide chlorhydrique, donnant ainsi accès aux alcools **1-36** et **1-37** de manière quantitative. Subséquemment, l'oxydation des alcools **1-36** et **1-37** dans les conditions de Swern a donné les aldéhydes correspondants **1-38** et **1-39** de manière efficace. Lorsque l'aldéhyde **1-38** a été mis en présence de trifluorométhanesulfonate de *tert*-butyldiméthylsilyle et de triéthylamine, un mélange de composés de nature inconnue a été isolé, et ces conditions n'ont pas permis d'obtenir l'éther d'énol silylé désiré **1-40** proprement. Il a donc été décidé de préformer l'énolate de l'aldéhyde à l'aide de bis(triméthylsilyl)amidure de potassium, et ce dernier a par la suite été traité avec du chlorure de *tert*-butyldiméthylsilyle, ce qui a permis d'isoler le composé modèle **1-40** dans un rendement satisfaisant. L'aldéhyde **1-39** a quant à lui été converti en éther d'énol silylé **1-41** en utilisant des conditions de réaction standard, concluant ainsi la synthèse du dernier modèle.

La synthèse du dernier composé *endo*-amide **1-47** a été réalisée par Francis Barabé, lors d'un stage estival dans le laboratoire du Pr. Bélanger et elle est présentée au schéma 1.7. Suite à une monoprotection du pentane-1,5-diol sous la forme d'éther benzylique, l'alcool **1-42** a été converti en iodure correspondant dans un rendement de 65% pour les deux étapes.

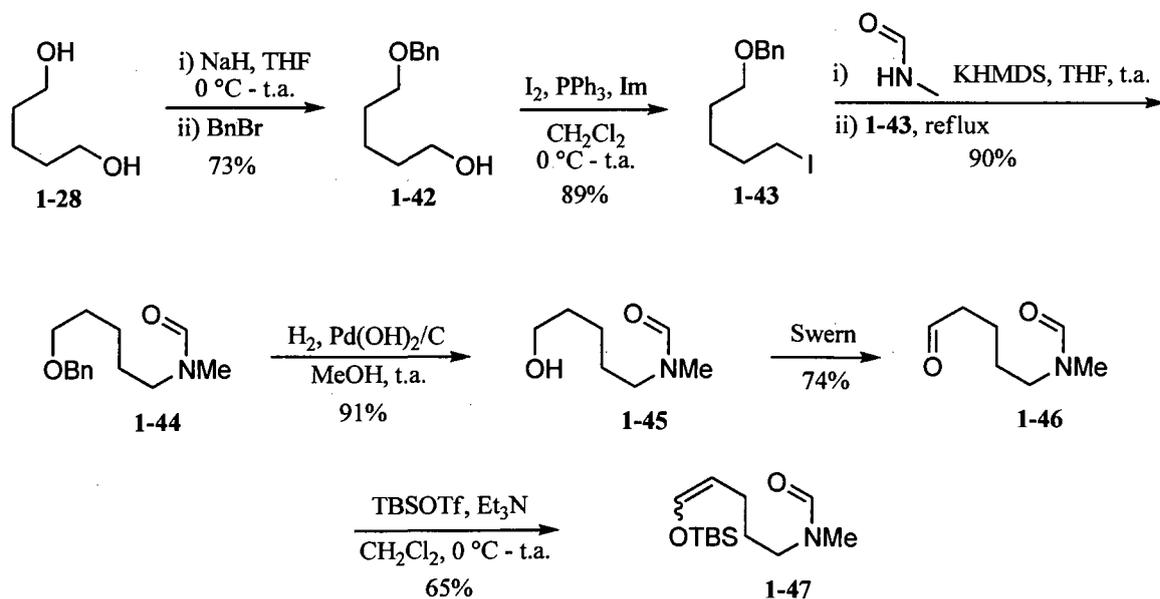


Schéma 1.7

La *N*-alkylation du *N*-méthylformamide par l'iodure **1-43**⁴¹ a par la suite conduit au formamide tertiaire **1-44**. Dans le cas présent, l'amidure de potassium s'est avéré beaucoup plus réactif que l'homologue sodique. Conséquemment, l'utilisation du bis(triméthylsilyl)amidure de potassium comme base a permis d'effectuer la transformation avec un excellent rendement. La séquence s'est poursuivie par l'hydrogénolyse du groupement benzyle à l'aide du catalyseur de Pearlman pour donner l'alcool **1-45** dans un rendement de 91%.⁴² Ce dernier a par la suite été oxydé dans les conditions de Swern et l'aldéhyde **1-46** résultant a finalement été traité avec le trifluorométhanesulfonate de *tert*-butyldiméthylsilyle pour donner le composé modèle éther d'énol silylé **1-47** dans un rendement de 65%.

1.4.3. Synthèse des modèles éthers d'énols silylés-*endo*-lactames

Pour synthétiser les modèles de cyclisation *endo* dans lesquels l'amide fait partie d'un cycle, la 2-pyrrolidinone a été choisie. La synthèse des composés modèles **1-56** et **1-57** est présentée au schéma 1.8.

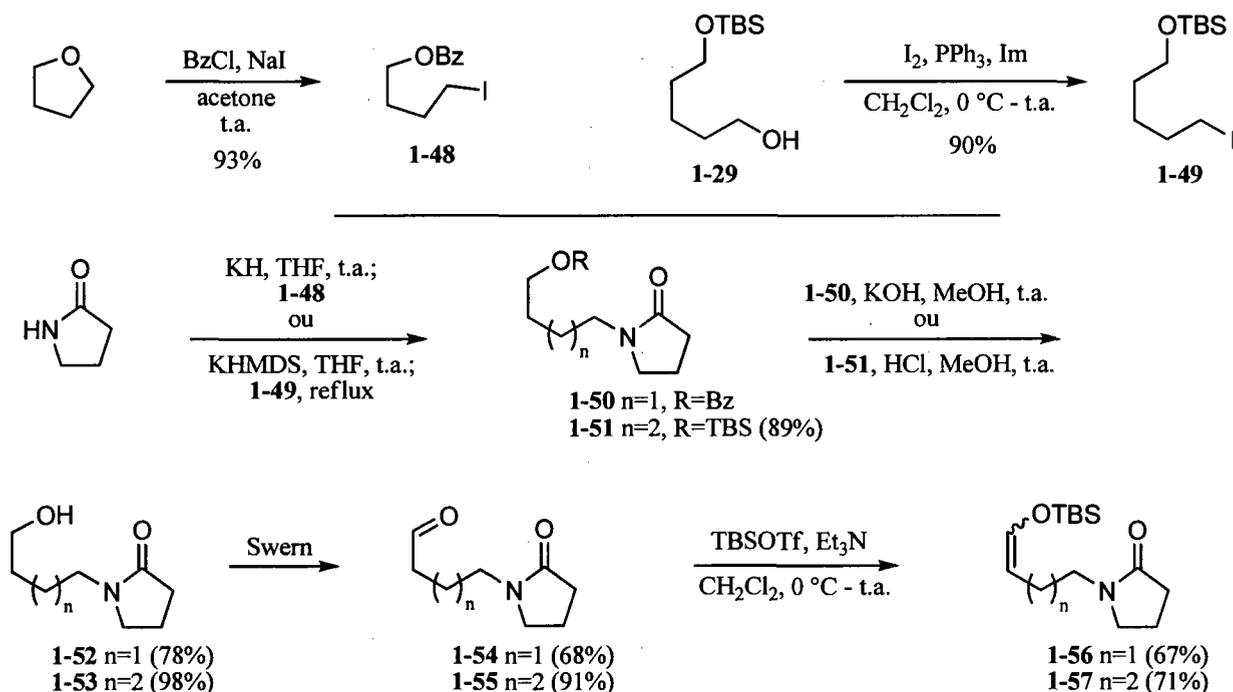


Schéma 1.8

La synthèse du substrat *5-endo* **1-56** a débuté par l'ouverture du tétrahydrofurane à l'aide de chlorure de benzoyle et d'iodure de sodium, pour obtenir l'iodure **1-48**.⁴³ De son côté, la synthèse du composé modèle *6-endo* **1-57** a débuté par la conversion de l'alcool **1-29** en iodure **1-49**⁴⁴ à l'aide d'iode et de triphénylphosphine.

La *N*-alkylation de la pyrrolidin-2-one a par la suite été effectuée en traitant son amidure de potassium avec les iodures **1-48** et **1-49**, pour donner les lactames **1-50** et **1-51**. Le benzoate **1-50** a par la suite été clivé immédiatement par méthanolyse pour donner l'alcool **1-52** dans un rendement de 78% sur deux étapes. Pour une raison encore inexplicée, l'hydroxylactame **1-52** s'est avérée particulièrement soluble dans l'eau (ce type d'hydrophilie a été observé seulement dans le cas des lactames). Alors, pour obtenir un rendement acceptable sur deux étapes, nous avons eu recours à des conditions de réaction permettant d'éviter un traitement aqueux de la réaction (c'est d'ailleurs la raison pour laquelle un benzoate a été utilisé comme groupement protecteur de l'iodo-alcool **1-48**). Le produit brut a subséquemment été purifié par chromatographie après simple évaporation des solvants de la réaction. L'homologue supérieur **1-51** a quant à lui été déprotégé en condition acide pour donner l'alcool **1-53** avec un rendement quantitatif. Il est intéressant de constater que ce dernier n'a pas présenté de problème d'hydrosolubilité. Une séquence usuelle d'oxydation et d'énolisation a finalement permis d'obtenir les lactames désirées **1-56** et **1-57** de manière efficace.

1.4.4. Synthèse des modèles éthers d'énols silylés-*exo*-lactames

La pyrrolidin-2-one a également été retenue comme unité lactame pour la synthèse des composés modèles *exo* dont la fonction amide est contenue dans un cycle. La synthèse de composés modèles **1-64** et **1-65** a également été effectuée en parallèle et débute avec la *C*-alkylation de la *N*-méthylpyrrolidinone par les iodures **1-31** et **1-49** pour donner les lactames **1-58** et **1-59** dans des rendements de 78% et 95% respectivement (schéma 1.9). Les éthers silylés ainsi générés ont par la suite été soumis à une méthanolyse acide pour donner les alcools libres correspondants avec un excellent rendement pour les deux composés. Lorsque l'alcool **1-60** a été oxydé dans les conditions de Swern, un composé de nature inconnue a été formé en plus de l'aldéhyde **1-62** et la séparation de ces deux composés s'est avérée difficile. Pour cette raison, l'alcool **1-60** a été oxydé à l'aide du périodine de Dess-Martin, ce qui a permis de générer proprement l'aldéhyde **1-62** qui a été isolé dans un rendement de 78%.⁴⁵ Suite à l'oxydation de l'alcool **1-61**, les aldéhydes **1-62** et **1-63** ont finalement été convertis en éthers d'énols

silylés correspondants pour donner les composés modèles **1-64** et **1-65** avec des rendements de 65% et 66% respectivement.

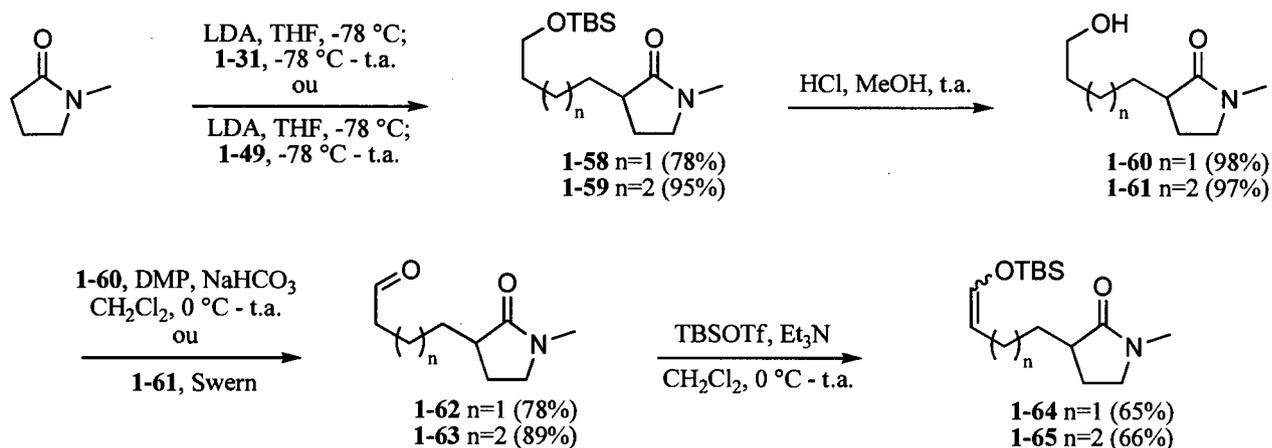


Schéma 1.9

1.4.5. Synthèse du composé modèle allylsilane 5-*exo*-amide

Lors du design des voies de synthèse des composés modèles allylsilanes, nous avons opté pour une stratégie permettant l'élaboration des fonctions allylsilanes à partir de certains aldéhydes que nous avons déjà en main via une oléfination de type Wittig. Toutefois, dans le but de comparer la cyclisation 5-*exo* de différents nucléophiles attachés à un dibenzylamide, le modèle allylsilane 5-*exo* amide a dû être élaboré à partir de l'acide hex-5-énoïque. La synthèse du composé modèle **1-68**, telle que décrite au schéma 1.10, a débuté par un couplage peptidique au carbodiimide de *N,N*-dicyclohexyle (DCC) avec la dibenzylamine pour donner le *N,N*-dibenzylhex-5-énamide (**1-66**) avec un rendement de 84%. L'ozonolyse de l'alcène a été suivie d'un traitement réducteur avec la triphénylphosphine et le cétoamide **1-67** a été isolé avec un rendement de 75%. Ce dernier a par la suite subi une oléfination avec le réactif de Seyferth-Wittig, ce qui a permis d'isoler le composé modèle allylsilane **1-68**.⁴⁶ Toutefois, un rendement particulièrement bas (39%) a été obtenu pour la transformation. La formation de l'alcool allylique silylé **1-69** au cours de l'oléfination est en partie responsable pour la faible efficacité de la transformation.

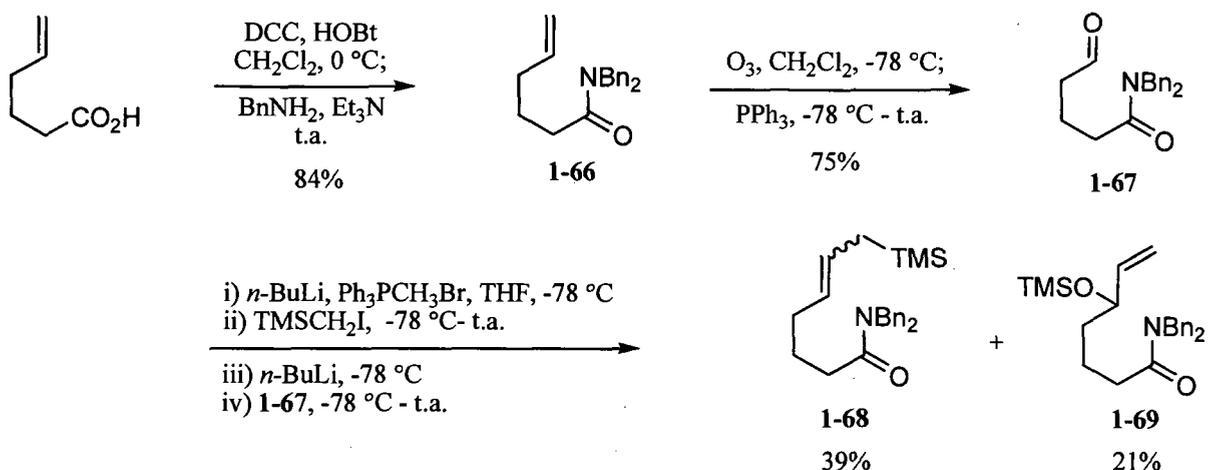


Schéma 1.10

Le mécanisme de formation de l'alcool allylique silylé **1-69** est présenté au schéma 1.11. L'addition de l'ylure **1-70** sur le céto-amide **1-67** conduit à la bêtaïne **1-71**. Alors que l'élimination d'oxyde de triphénylphosphine via la formation d'un oxaphosphétane (non-illustré) conduit à l'allylsilane désiré **1-68**, la formation du silicate cyclique **1-72** conduit à l'alcool allylique silylé **1-69** après perte de triphénylphosphine. Il a d'ailleurs été démontré que le ratio alcool allylique silylé / allylsilane pouvait être augmenté en diluant le milieu réactionnel, en introduisant des substituants électroattracteurs sur l'atome de silicium ou encore en incorporant des groupements électrodonneurs sur les phényles de l'ylure de phosphore.⁴⁷

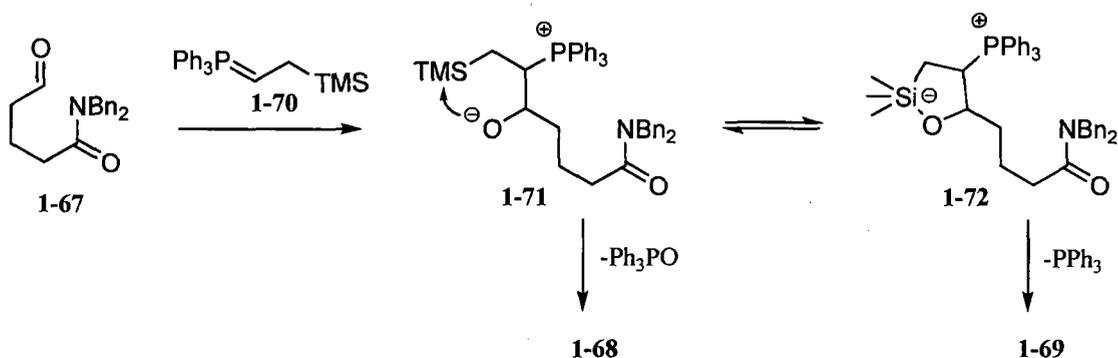


Schéma 1.11

1.4.6. Synthèse des composés modèles allylsilane 6-*exo*-lactame et allylsilane 6-*endo*-lactame

Finalement, la synthèse des composés modèles en vue de l'étude de l'étendue de la réaction s'est terminée par la synthèse des allylsilanes **1-73** et **1-74**. Ces derniers ont été obtenus à partir des aldéhydes **1-62** et **1-54** préalablement synthétisés via une oléfination impliquant le réactif de Seyferth-Wittig (schéma 1.12). Contrairement aux précédents de la littérature, le fait d'effectuer ces réactions avec une plus grande dilution n'a pas permis d'augmenter de manière significative les rendements en allylsilanes désirés, et des quantités appréciables d'alcools allyliques silylés parents (20-30%) ont également été isolées.⁴⁷

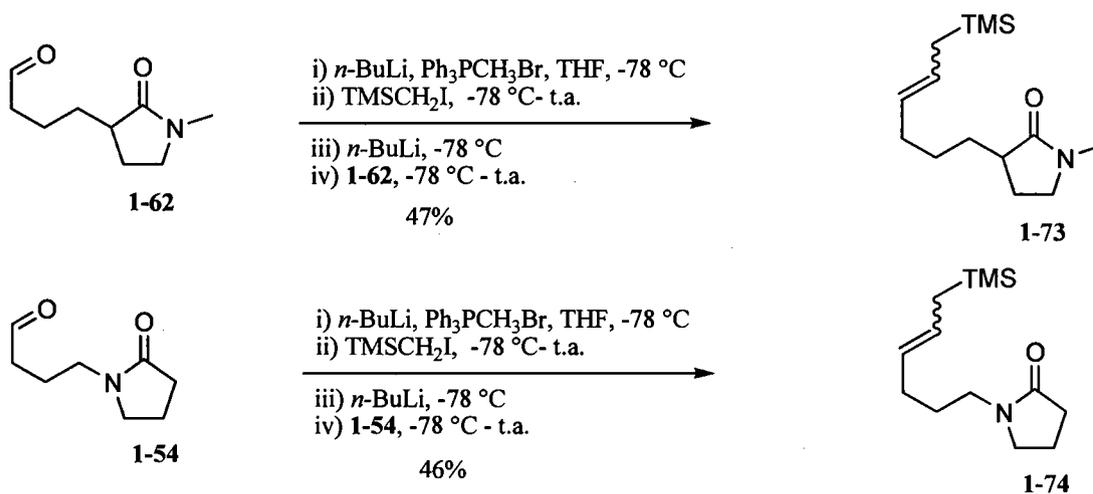


Schéma 1.12

1.5. Étude de l'étendue de la réaction de monocyclisation sur des amides activés

Avec tous les composés modèles en main, l'étude de l'étendue de la réaction de monocyclisation de nucléophiles π carbonés non aromatiques sur des amides activés a pu être entreprise. Les résultats de cette étude sont présentés au tableau 1.2 dans le cas des éthers d'énols silylés. Tous les substrats modèles ont été soumis aux conditions optimales d'activation chimiosélectives développées précédemment. De plus, dans le cas des modèles éthers d'énols silylés, les neutralisations avec NaOH 1 N et HF-pyridine ont été systématiquement investiguées.

Une constatation étonnante provient des résultats montrés au tableau 1.2. Les rendements obtenus en produits de cyclisation varient de manière significative en fonction de la méthode de neutralisation de l'iminium utilisée. Par exemple, lorsque l'ion iminium obtenu après la cyclisation du composé modèle **1-24** a été traité avec une solution aqueuse de NaOH 1 N, un rendement de 80% a été obtenu, alors qu'une neutralisation avec HF-pyr a donné l'amide vinylogue **1-76** dans un rendement de 43% (tableau 1.2, entrée 3). Des variations d'une amplitude semblable sont également observées dans le cas d'autres substrats modèles (ex. entrées 4, 7, 8, 9 et 10, tableau 1.2). Bien que nous ne comprenions pas réellement les causes engendrant de telles variations de rendements en produits isolés, nous croyons que la stabilité de certains amides vinylogues aux différentes conditions de neutralisation permet d'expliquer en partie ces divergences. Ainsi, lorsque le traitement NaOH 1 N est utilisé, un temps de réaction de 15 h est habituellement nécessaire pour assurer la conversion complète de l'ion iminium en amide vinylogue, ce qui implique une exposition prolongée de ce dernier à un milieu aqueux basique. Par contre, lorsque l'iminium est neutralisé par HF-pyr, l'amide vinylogue est habituellement isolé rapidement subséquent à un court lavage au NaOH 1 N, minimisant ainsi son exposition à l'eau. Un exemple d'instabilité du produit de cyclisation aux conditions de neutralisation est donné l'entrée 4. Des quantités variables de dibenzylamine ont été isolés lors des essais de cyclisation 6-*exo* impliquant le composé modèle **1-21** et nous croyons qu'un mécanisme d'addition 1,4 d'ion hydroxyde suivie d'élimination de dibenzylamine pourrait permettre d'expliquer ce résultat, et ainsi justifier le faible rendement obtenu en produit de cyclisation. C'est pourquoi nous avons tenté de minimiser le contact entre l'énaminal **1-77** et l'eau en neutralisant directement l'ion iminium issu de la cyclisation avec de l'alumine basique (entrée 5). Un rendement légèrement supérieur de 55% a été obtenu. Il est cependant possible que l'amide vinylogue **1-77** soit également instable en présence de d'alumine basique. De plus, nous avons observé que certains amides vinylogues montraient une stabilité limitée aux phases stationnaires utilisées en chromatographie éclair (alumine basique ou silice saturée en triéthylamine), ce qui peut également contribuer à expliquer les faibles rendements obtenus dans certains cas.

Tableau 1.2. Essais de cyclisation des composés modèles éthers d'énols silylés

Entrée	Substrat	Produit	Type de cyclisation	Condition d'activation ^a	Rendement (NaOH 1 N) ^b	Rendement (HF-pyr) ^c
1	1-27 R ¹ =H, R ² =H, n=1	1-75	5- <i>exo</i>	A	37%	29%
2	1-15 R ¹ =H, R ² =Bn, n=1	1-17	5- <i>exo</i>	B	89%	85%
3	1-24 R ¹ =Ph, R ² =Bn, n=1	1-76	5- <i>exo</i>	B	80%	43%
4	1-21 R ¹ =H, R ² =Bn, n=2	1-77	6- <i>exo</i>	B	35% ^d	51% ^d
5	1-21 R ¹ =H, R ² =Bn, n=2	1-77	6- <i>exo</i>	B	55%, Al ₂ O ₃ ^e	
6		1-17	5- <i>exo</i>	C	24%	-
7	1-64 , n=1	1-78	5- <i>exo</i>	B	29%	57%
8	1-65 , n=2	1-79	6- <i>exo</i>	B	32%	81%
9	1-40 R ¹ =Bn, R ² =Me, n=1	1-80	5- <i>endo</i>	B	13% ^f	39%
10	1-41 R ¹ =Bn, R ² =Me, n=2	1-81	6- <i>endo</i>	B	34%	71%
11	1-47 R ¹ =Me, R ² =H, n=2	1-82	6- <i>endo</i>	B	78%	63%
12	1-56 n=1	1-83	5- <i>endo</i>	B	35%	29%
13	1-57 n=2	1-84	6- <i>endo</i>	B	93%	73%

a) A) Tf₂O, pyr, CH₂Cl₂, -50 °C à 0 °C, B) Tf₂O, DTBMP, CH₂Cl₂, 0 °C, C) TMSOTf, ⁱPr₂NEt, 0 °C; Tf₂O, 0 °C. b) NaOH 1 N, THF, 0 °C - t.a. c) HF-pyr, 0 °C. d) De 20 à 30 mol% de dibenzylamine a également été isolée. e) Al₂O₃ basique, t.a. f) 23 % de **1-86** a également été isolé.

De plus, nous croyons que la propension de certains amides vinylogues à former des hydrates polaires solubles dans l'eau a pour effet de compliquer l'isolation des produits de cyclisation (voir figure 1.2). Par exemple, l'énaminal **1-79** a été obtenu avec un rendement nettement inférieur avec une neutralisation au NaOH 1 N qu'avec HF-pyridine (entrée 8). Intrigués par ce résultat, l'amide vinylogue **1-79** a été agité dans un mélange de NaOH 1 N et de tétrahydrofurane 1:1 pendant 15 h, ce qui a entraîné la perte complète du produit après extraction. Par contre, la formation d'hydrates de carbonyles stabilisés par ponts hydrogène tel que **1-85** est possible seulement dans le cas des amides vinylogues provenant d'une cyclisation *exo*, et elle ne peut donc pas expliquer les différences de rendements observés dans le cas du substrat 6-*endo* (entrée 10).

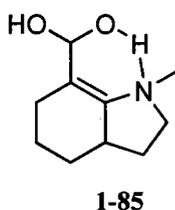


Figure 1.2. Hydrate de carbonyle **1-85**.

Un autre cas présentant une différence marquée des résultats en fonction du traitement final du milieu réactionnel et celui du modèle **1-40** (entrée 9, tableau 1.2). L'énaminal **1-80** a été le seul produit isolé après traitement au HF-pyridine, alors que l'utilisation de NaOH 1 N a provoqué l'apparition du produit réarrangé **1-86**. En théorie, l'amide vinylogue **1-80** devrait être le seul produit obtenu suivant la cyclisation de l'éther d'énol silylé sur l'amide activé. Nous avons donc émis l'hypothèse que l'énaminone **1-86** était le produit d'une addition 1,4 de l'ion hydroxyde sur l'énal **1-80**, suivie d'une ouverture de cycle conduisant au β -céto-aldéhyde **1-87** et d'une condensation de l'amide secondaire sur l'aldéhyde (schéma 1.13). Nous avons donc confirmé cette hypothèse en traitant indépendamment l'énaminal **1-80** et l'énaminone **1-86** avec du NaOH 1 N et, dans les deux cas, un mélange de **1-80** et **1-86** a été obtenu.

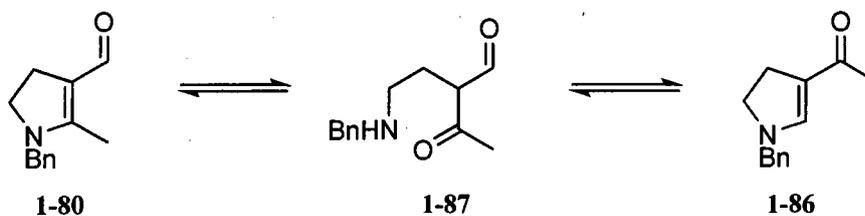
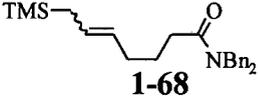
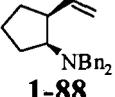
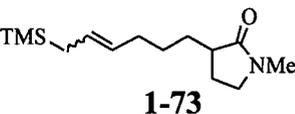
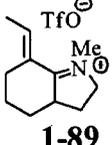
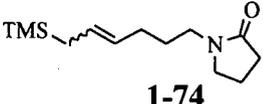
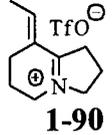


Schéma 1.13

Les résultats de l'étude de l'étendue de la réaction de monocyclisation impliquant des allylsilanes comme nucléophiles sont présentés au tableau 1.3. Comme nous savions que les cyclisations de mode 5-*endo* sont difficiles à réaliser, il a été décidé de ne pas étudier ce mode de cyclisation dans le cas des allylsilanes. Contrairement aux iminiums obtenus par cyclisation d'éthers d'énols silylés, il n'est pas possible de convertir les ions iminium provenant d'une cyclisation d'allylsilanes en composés neutres par désilylation de l'iminium intermédiaire. Ainsi, les ions iminium obtenus après cyclisation des modèles allylsilanes ont été soit réduits, soit isolés directement.

Tableau 1.3. Essais de cyclisation des composés modèles allylsilanes.

Entrée	Substrat	Produit	Type de cyclisation	Condition d'activation ^a	Traitement, rendement
1	 1-68	 1-88	5- <i>exo</i>	A	NaBH(OAc) ₃ ^b 81% (94:6 <i>cis</i> : <i>trans</i>)
2	 1-73	 1-89	6- <i>exo</i>	B	Reflux DCE ^c 93%
3	 1-74	 1-90	6- <i>endo</i>	B	Reflux DCE ^c 70%

a) A) Tf₂O, DTBMP, CH₂Cl₂, 0 °C, 20 min, B) Tf₂O, DTBMP, CH₂Cl₂, t.a. 15 h. b) -78 °C à t.a. 15 h. c) 15 h.

Dans le cas du composé modèle **1-68**, l'ion iminium provenant de la cyclisation de l'allylsilane a pu être réduit efficacement avec le triacétoxyborohydrure de sodium pour donner l'amine tertiaire **1-88** dans un bon rendement et avec bonne diastéréosélectivité (entrée 1, tableau 1.3). Par contre, les ions iminium obtenus après la cyclisation des composés **1-73** et **1-74** ce sont avérés beaucoup plus difficiles à réduire, si bien qu'il a été impossible de déterminer des conditions permettant d'effectuer la réduction de ceux-ci de manière efficace. Il a donc été décidé d'isoler directement les sels d'iminiums **1-89** et **1-90**. Dans les deux cas, un ion iminium non conjugué (ex. **1-91**, schéma 1.14) a été observé par analyse d'un aliquot du mélange réactionnel par résonance magnétique des protons après la cyclisation. Lorsque l'isolement de ces sels d'iminiums a été tenté par chromatographie sur gel de silice, un mélange d'iminiums

conjugués et non conjugués a été obtenu dans les deux cas. Ces derniers ont donc été totalement convertis en iminiums conjugués en les chauffant dans le dichloroéthane préalablement à leur isolation, ce qui a permis d'obtenir les sels d'iminiums **1-89** et **1-90** dans de bons rendements (entrées 2 et 3).

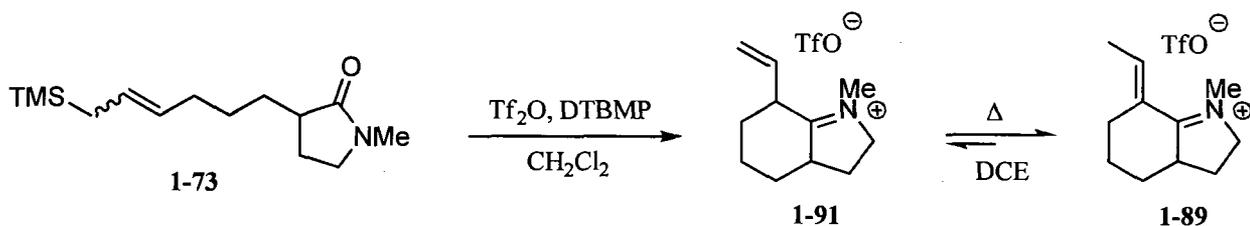


Schéma 1.14

Comme la totalité des ions iminium issus de la réaction de monocyclisation ont subi un traitement de manière à les rendre plus facilement isolables, il devient difficile de comparer les différents paramètres étudiés et leur effet sur l'efficacité de la cyclisation, puisqu'il nous est impossible de rapporter des rendements pour l'étape de cyclisation uniquement. Par contre, en choisissant de manière judicieuse les éléments de comparaison, il est toutefois possible de corréler les paramètres étudiés à l'efficacité de la monocyclisation.

1.5.1. Comparaison des types de cyclisation (5- ou 6-, *exo* ou *endo*)

L'efficacité de la cyclisation en fonction du type de cyclisation (5- ou 6-, *exo* ou *endo*) peut être comparée pour les substrats éthers d'énols silylés, en considérant les rendements obtenus avec HF-pyridine. La cyclisation sur des amides activés montre que le type 5-*exo* (85%, entrée 2, tableau 1.2) est le plus efficace, suivi du 6-*endo* (71%, entrée 10), du 6-*exo* (51%, entrée 4) et finalement du 5-*endo* (39%, entrée 9). L'ordre semble toutefois être différent dans le cas des lactames: le mode 6-*exo* semble être le meilleur (81%, entrée 8), suivi du 6-*endo* (73%, entrée 13), du 5-*exo* (57%, entrée 7) et du 5-*endo* (29%, entrée 12). Cette tendance semble suivre les règles de Baldwin, tout spécialement dans le cas de la cyclisation de type 5-*endo*, qui est reconnue pour être difficile. Comme les problèmes d'hydrolyse d'ions iminium n'ont pas été rencontrés dans le cas des cyclisations impliquant les allylsilanes, ces derniers devraient permettre une meilleure comparaison entre les différents modes de cyclisation. Ainsi, le mode de cyclisation 6-*exo* (93%, entrée 2, tableau 1.3) s'est avéré plus efficace que le mode 6-*endo*

(70%, entrée 3) et cette tendance est la même que celle observée dans le cas des éthers d'énols silylés-lactames (entrées 8 et 13, tableau 1.2, neutralisation HF-pyridine).

1.5.2. Comparaison entre les différents nucléophiles étudiés

Pour les cyclisations de type 5-*exo*, l'éther d'énol silylé **1-15** (89%, entrée 2, tableau 1.2) semble être supérieur à l'allylsilane correspondant **1-68** (81%, entrée 1, tableau 1.3). Une bonne sélectivité *cis: trans* (r.d. = 94 : 6) a été obtenue lors de la réduction de l'iminium conduisant à l'amine **1-88**, l'isomère majoritaire provenant de l'attaque de l'hydrure sur la face opposée au groupement vinyloxy. Il en va de même pour les cyclisations de type 6-*endo*. L'éther d'énol silylé semble être un meilleur nucléophile (93%, entrée 13, tableau 1.2) que l'allylsilane (70%, entrée 3, tableau 1.3). Par contre, les cyclisations de type 6-*exo* semblent être plus efficaces avec les allylsilanes (93%, entrée 2, tableau 1.3) qu'avec les éthers d'énols silylés (81%, entrée 8, tableau 1.2) comme nucléophile. Il semble donc que l'efficacité de la cyclisation peut être quelque peu associée avec la nucléophilie des nucléophiles π tabulée par Mayr, qui place les éthers d'énols devant les allylsilanes.¹⁶

L'éther d'énol silylé de cétone **1-24** nous a donné, de son côté, un rendement de cyclisation (80%, entrée 3, tableau 1.2) similaire à son homologue **1-15** (89%, entrée 2) lorsqu'on regarde le rendement obtenu après neutralisation au NaOH 1 N, mais un rendement fort différent a été obtenu après neutralisation avec HF-pyridine. Ces résultats semblent indiquer une faible influence de la substitution au niveau de l'éther d'énol silylé sur la cyclisation, mais une influence marquée sur la procédure utilisée pour cliver le groupement *tert*-butyldiméthylsilyloxy de l'ion iminium intermédiaire. Il semble y avoir également un net avantage à préparer l'éther d'énol silylé dans une opération différente de la cyclisation. À l'entrée 6, l'aldéhyde **1-14** a été silylé avec le trifluorométhanesulfonate de triméthylsilyloxy en présence de base, puis l'anhydride trifluorométhanesulfonique a été ajouté au mélange réactionnel sans isoler l'éther d'énol silylé. Après hydrolyse, l'énaminal **1-17** a été isolé avec un rendement de 24%, comparé à un rendement global de 79% pour la silylation (89%, schéma 1.3) et la cyclisation (89%, entrée 2, tableau 1.2) effectuées séquentiellement.

1.5.3. Comparaison entre les amides et les lactames

L'efficacité des cyclisations mettant en jeu des amides et des lactames comportant les mêmes portions nucléophiles a également été comparée (seul le traitement avec HF-pyridine est considéré ici, pour fins de comparaison). Pour la cyclisation 5-*exo* impliquant un éther d'énol silylé, un rendement plus élevé a été obtenu avec un amide (85%, entrée 2, tableau 1.2) qu'avec une lactame (57%, entrée 7). Par contre, cette ordre est renversé pour la cyclisation de type 6-*exo* (entrées 4 et 8, tableau 1.2) alors que le résultat est sensiblement identique pour la cyclisation 6-*endo* (entrées 10 et 13). Dans le cas des cyclisations 5-*endo*, les amides et les lactames ont tous deux donné des faibles rendements (entrées 9 et 12 respectivement). Il semble donc que les amides et les lactames sont de tout aussi bons précurseurs d'ion iminium de degré d'oxydation III, pouvant être piégés par différents nucléophiles dans un processus intramoléculaire. Par contre, la cyclisation sur l'amide secondaire **1-27** (entrée 1) s'est, de son côté, avérée problématique en comparaison avec l'amide tertiaire analogue **1-17** (entrée 2). Nous croyons que les amides secondaires activés sont rapidement convertis en imidates (après déprotonation de l'iminium) dans le milieu réactionnel, et que cette espèce neutre est beaucoup moins électrophile que l'iminium correspondant, diminuant ainsi la réactivité du système. Des conditions particulières impliquant la pyridine comme base inspirées largement de celle initialement développées par A. B. Charette ont d'ailleurs été nécessaires pour obtenir l'énaminal **1-75** à partir de l'amide secondaire **1-27** (entrée 1).³⁵ Nous croyons que l'utilisation de la base de Hünig (*N,N*-diisopropyléthylamine) ou de 2,6-di-*tert*-butyl-4-méthylpyridine (DTBMP) mène à la formation irréversible d'un imidate après activation de l'amide, alors que la pyridine permet la reprotonation partielle de l'imidate, nécessaire à la cyclisation du nucléophile. Finalement, nous avons également démontré que les formamides, tels **1-47**, sont efficacement convertis en énaminals (78%, entrée 11) à l'aide de notre méthodologie.

Bien que les cyclisations d'éthers d'énols silylés sur les amides et les lactames se sont toutes complétées en 15 minutes, la cyclisation d'un allylsilane sur un amide activé (entrée 1, tableau 1.3) s'est avérée beaucoup plus rapide (15 minutes) que les cyclisations sur des lactames (entrées 2 et 3) qui ont nécessité davantage de temps pour se compléter (15 heures). Ce phénomène est probablement attribuable à la plus grande congestion stérique des lactames (substitution additionnelle en α du carbonyle des lactames) combinée à la réactivité moindre des allylsilanes qui rend ces derniers davantage sensibles aux effets stériques (état de transition plus tard pour les allylsilanes).

1.6. Synthèse de la (±)-tashiromine

Les alcaloïdes d'indolizidine forment une famille très vaste dont des membres représentatifs sont présentés à la figure 1.3.^{1,48} Ils peuvent être isolés d'une myriade de sources, mais la plupart d'entre eux proviennent de fourmis, de grenouilles et de moisissures. La tashiromine (**1-92**) est un alcaloïde indolizidine ayant été isolé en 1990 des racines du *Maackia Tashiroi*, un arbuste d'Asie.⁴⁹ Plusieurs synthèses totales de ce dernier ont été rapportées jusqu'à présent.⁵⁰ Nous avons synthétisé la (±)-tashiromine en une seule étape à partir du composé **1-84** issu de notre étude de monocyclisation (schéma 1.15).

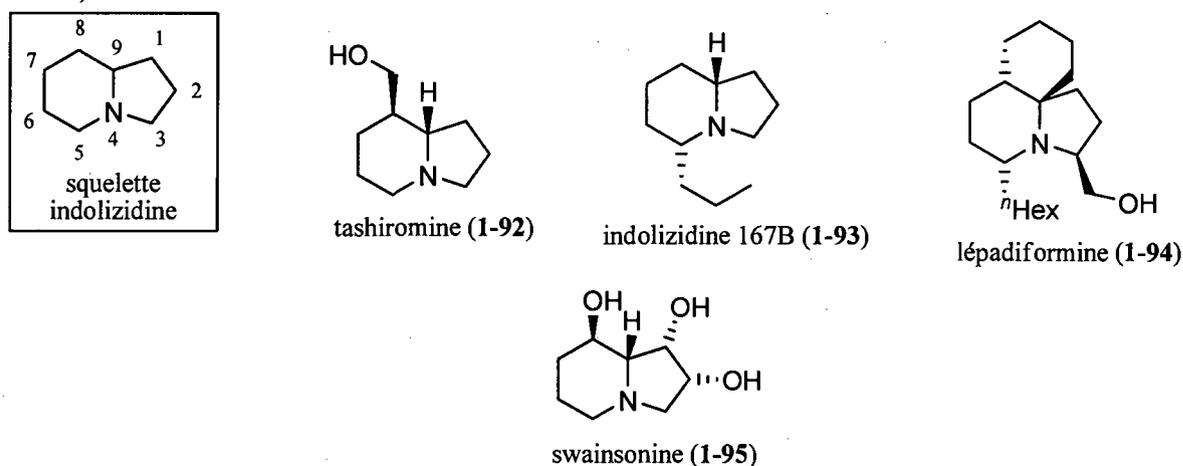


Figure 1.3. Alcaloïdes indolizidiniques

La réduction de l'amide vinylogue **1-84** a d'abord été tentée à l'aide de conditions de type Birch (Na, THF, *i*PrOH) mais, dans le meilleur des cas, un faible rendement en produit réduit a été obtenu. Suite à l'obtention de ces résultats insatisfaisants, l'énaminal **1-84** a été traité dans des conditions d'hydrogénation catalytique pour permettre, après optimisation, d'obtenir la (±)-tashiromine (**1-92**) et son épimère (**1-98**) dans un ratio de 20: 1 respectivement avec un rendement global de 77% (schéma 1.15). L'addition *syn* d'hydrogène devrait conduire à l'épi-tashiromine **1-98**, et nous croyons donc qu'après hydrogénation de l'alcène du composé **1-84**, le carbonate de sodium catalyse l'épimérisation en alpha de l'aldéhyde, plaçant le groupement formyle en position équatoriale, thermodynamiquement plus stable, avant l'hydrogénation de ce dernier (**1-97** à **1-92**). La synthèse totale de la tashiromine a donc été effectuée en six étapes avec un rendement global de 26%, ce qui se compare avantageusement avec les synthèses précédentes,⁵⁰ et se veut un prélude au potentiel de notre méthodologie d'activation d'amide - cyclisation en synthèse totale d'alcaloïdes.

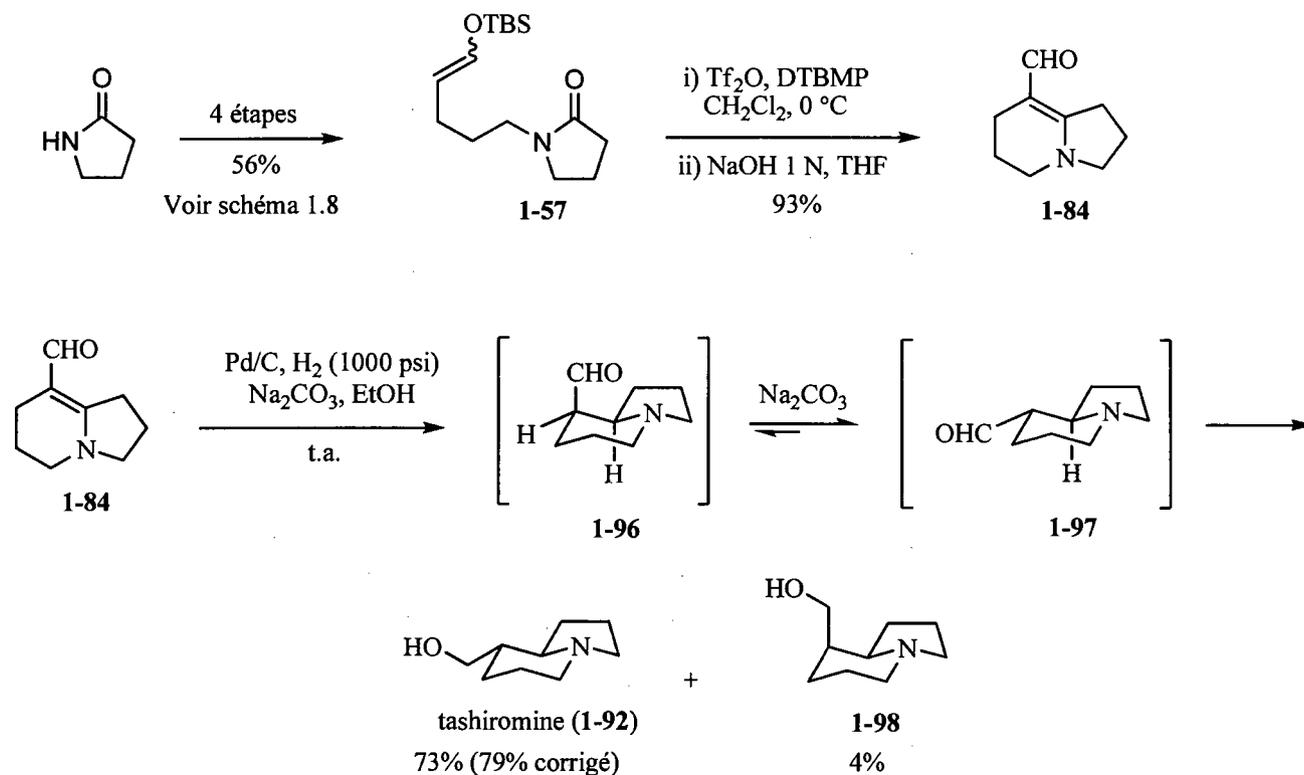


Schéma 1.15

1.7. Conclusions

Les informations obtenues par l'étude présentée dans ce chapitre sont d'une importance capitale. Tout d'abord, nous avons démontré pour la première fois que la cyclisation de nucléophiles π carbonés non aromatiques sur des amides activés peut être effectuée de manière efficace. L'étude a permis d'établir que l'anhydride trifluorométhanesulfonique est l'agent d'activation d'amides de choix en présence de nucléophiles sensibles. Les synthèses de 15 modèles en vue d'une étude de l'étendue de la réaction de cyclisation ont également été présentées. À l'aide de ces composés modèles, il nous a été possible de démontrer que les éthers d'énols silylés de même que les allylsilanes peuvent cycliser de manière efficace sur un amide chimiosélectivement activé, et que ces deux nucléophiles se comportent de manière similaire dans la réaction de cyclisation. Dans les cas où un éther d'énol silylé est utilisé comme nucléophile, des énaminals ou énamminones sont obtenus (éther d'énol silylé d'aldéhyde ou de cétone, respectivement), et ces types de composés sont des substrats particulièrement utiles en synthèse totale.⁵¹ Les allylsilanes, tel **1-68**, peuvent conduire de leur côté à des amines possédant un centre chiral en alpha après réduction de l'iminium intermédiaire. Ces amines pourraient être dérivées en acides β -

aminés chiraux après oxydation de la branche vinyle (sur le composé **1-88**, par exemple). De plus, l'étude a permis de démontrer que les amides se comportent de manière similaire aux lactames dans la réaction de monocyclisation, et ce dans tous les modes de cyclisation étudiés. Sans surprise, les cyclisations de mode *5-endo* ont conduit à des réactions nettement moins efficaces. Nous avons également observé une espèce activée (ion iminium de degré d'oxydation II) en solution, avant neutralisation du milieu réactionnel dans tous les cas étudiés, ce qui nous permet d'envisager avec optimisme la faisabilité de notre stratégie de biscyclisation sur un amide activé. Finalement, nous avons appliqué notre stratégie à la synthèse d'un alcaloïde d'indolizidine, la tashiromine. Cette synthèse expéditive se veut un aperçu du potentiel des cyclisations sur un amide activé appliquées à la synthèse d'alcaloïdes.

CHAPITRE 2: ÉTUDE MODÈLE DE BISCYCLISATION SUR UN AMIDE ACTIVÉ

2.1. Introduction

Avec le parachèvement de l'étude de la réaction de monocyclisation de nucléophiles π non aromatiques sur des amides activés, nous avons par la suite décidé de nous attaquer au développement de la cascade de cyclisations de Vilsmeier-Haack et de Mannich à l'aide de composés modèles. Dans ce chapitre, le choix des nucléophiles et de l'amide sélectionnés pour l'étude sera d'abord justifié. Par la suite, la synthèse de trois composés modèles précurseurs de biscyclisation ainsi que les essais de cyclisation s'y rattachant seront exposés. Finalement, une étude visant le développement d'une stratégie alternative de biscyclisation impliquant la génération de manière séquentielle d'ions iminium via un amide vinylogue sera également présentée.

2.2. Nature des précurseurs de biscyclisation

Comme il a été démontré au chapitre 1, les monocyclisations impliquant les éthers d'énols silylés et les allylsilanes conduisent toutes deux à un ion iminium de degré d'oxydation II. Par contre, la réactivité de cet ion iminium s'avèrent toutefois être fortement influencée par la nature du nucléophile ayant additionné sur l'amide activé. En effet, les cyclisations sur un amide activé mettant en jeu un éther d'énol silylé conduisent ultimement à des ions iminium substitués par un groupement énoxy (**2-2**, schéma 2.1). De leur côté, les monocyclisations impliquant des allylsilanes mènent à un ion iminium fort différent. Suite à la cyclisation d'un allylsilane sur un amide activé, un ion iminium non conjugué (**2-4**) est généré. Il a été précédemment démontré que l'insaturation migre relativement facilement de manière à obtenir un iminium conjugué tel que **2-5** (voir section 1.5). Lorsque l'on compare l'électrophilie des deux iminiums **2-2** et **2-5** ainsi obtenus, on constate que la présence du groupement énoxy conjugué avec l'ion iminium, dans le cas des cyclisations impliquant les éthers d'énols silylés, rend l'iminium beaucoup plus riche en électrons et ainsi moins électrophile que son homologue provenant d'une cyclisation d'un allylsilane.

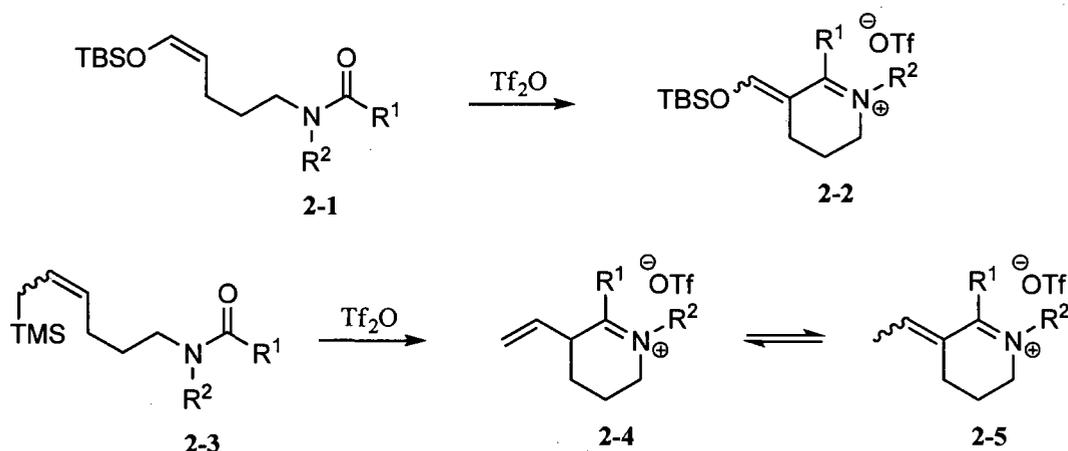


Schéma 2.1

Un parallèle avec la réaction de Bischler-Napieralsky peut également être fait (voir schéma I.6). Comme les arènes possèdent une nucléophilie limitée,¹⁶ il est nécessaire de substituer le noyau aromatique nucléophile avec des groupements électrodonneurs de manière obtenir une réactivité suffisante. Les ions iminium ainsi obtenus après l'addition d'un arène sur un amide activé se retrouvent grandement enrichis en électrons en raison de leur conjugaison avec l'arène riche. Il est raisonnable de penser que la richesse électronique de ces ions iminium a probablement limité à une seule le nombre de cyclisations de nucléophiles sur les amides activés. Parallèlement, la cyclisation de Mannich d'un nucléophile sur un iminium riche en électrons tel que **2-2** devrait s'avérer très difficile.

De manière à éviter d'obtenir un ion iminium inerte suite à la cyclisation de type Vilsmeier-Haack, nous avons donc décidé d'opter pour les allylsilanes comme nucléophiles dans cette étude modèle au détriment des éthers d'énols silylés.⁵² Nous avons démontré durant l'étude de monocyclisation que les allylsilanes sont davantage sensibles aux effets stériques que les éthers d'énols silylés. De manière à obtenir un ion iminium de degré d'oxydation II aussi stériquement accessible que possible après la cyclisation de Vilsmeier-Haack, nous avons opté pour un formamide comme précurseur d'iminium de degré d'oxydation III. Une fois la cascade de cyclisation terminée, les formamides sont les seuls amides qui permettent de générer un centre tertiaire en α de l'atome d'azote, tous les autres conduisant à des composés bicycliques comportant un centre quaternaire en α de l'azote (voir schéma I.7). Les deux chaînes devront donc être attachées par l'azote du formamide, conduisant à un précurseur de biscyclisation *endo/endo*. Comme la cyclisation *5-endo* s'est avérée difficile dans l'étude de monocyclisation, l'introduction de chaînes allylsilanes menant à des cyclisations *6-endo* a semblé présenter les meilleures chances de succès.

2.3. Modèle comportant deux chaînes allylsilanes substituées à la position nucléophile

Avec une bonne expérience des chaînes allylsilanes substituées à la position nucléophile provenant de l'étude de monocyclisation, nous avons donc opté pour ces chaînes nucléophiles dans le premier composé modèle (**2-10**). La synthèse du bisallylsilane **2-10**, présentée au schéma 2.2, débute avec l'hydratation du 2,3-dihydrofurane (DHF) pour donner le γ -butyrolactol (**2-6**).⁵³ Cette procédure s'est avérée efficace et beaucoup moins pénible à exécuter que la réduction partielle de la γ -butyrolactone, qui est souvent employée pour fabriquer le γ -butyrolactol.⁵⁴ Le lactol ainsi obtenu a par la suite subi une oléfination avec le réactif de Seyfresth-Wittig pour donner l'allylsilane **2-7** dans un rendement de 69%.⁵⁵ Contrairement aux oléfinations effectuées avec le même réactif sur des aldéhydes (voir section 1.4.5), aucune trace de l'analogue alcool allylique silylé n'a été observée. L'alcool **2-7** a par la suite été converti en iodure correspondant **2-8** à l'aide de triphénylphosphine et d'iode dans un rendement de 96%.⁵⁵

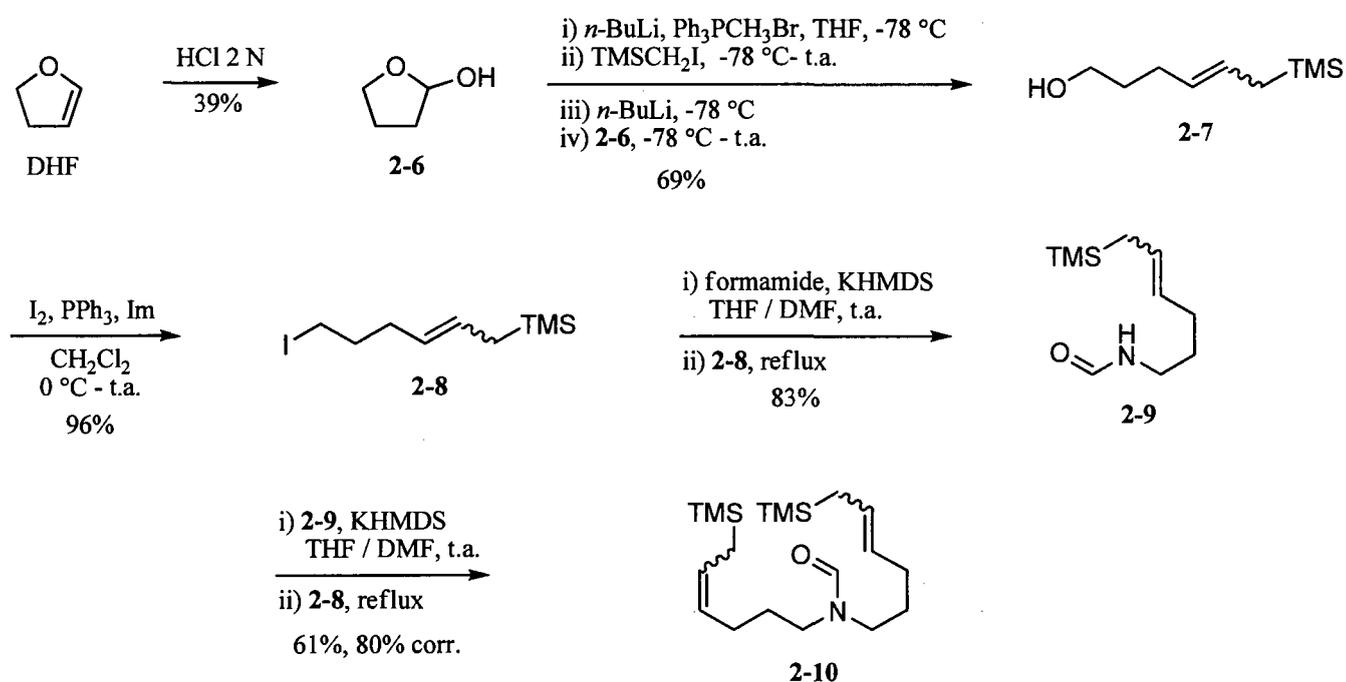


Schéma 2.2

L'alkylation du formamide a par la suite été considérée. À notre grand étonnement, aucune procédure n'a été rapportée dans la littérature pour l'alkylation directe de l'amidure du formamide. Comme première tentative d'alkylation, un équivalent de formamide a été traité avec deux équivalents de

bis(triméthylsilyl)amidure de potassium puis avec l'iodure **2-8**. Un mélange de formamide secondaire **2-9** et de formamide tertiaire **2-10** (dialkylé) a été obtenu dans un faible rendement. Suite à une certaine optimisation, l'alkylation du formamide a pu être effectuée de manière efficace. L'anion du formamide a d'abord été formé en faisant réagir un large excès de formamide avec un équivalent de bis(triméthylsilyl)amidure de potassium. L'amidure de potassium ainsi obtenu a ensuite été mis en présence de l'iodure **2-8**, ce qui a permis d'isoler le formamide **2-9** dans un rendement de 83%. L'ajout de diméthylformamide au mélange réactionnel a également contribué à augmenter l'efficacité de la réaction. Finalement, le formamide secondaire **2-9** a été alkylé encore une fois avec l'iodure **2-8** dans des conditions similaires pour donner le formamide tertiaire **2-10** avec un rendement de 61% (80% corrigé), ce qui a complété la synthèse du composé modèle.

Avec le bisallylsilane **2-10** en main, la cascade de cyclisation sur un amide activé a pu être tentée. Suite à l'activation du composé modèle **2-10** avec l'anhydride trifluorométhanesulfonique en présence de 2,6-di-*tert*-butyl-4-méthylpyridine, l'ion iminium **2-11** a été observé par analyse par RMN ^1H d'un aliquot prélevé du mélange réactionnel³⁴, signifiant que la migration de la double liaison pour obtenir un éniminium (iminium α,β -insaturé) est relativement rapide, même à température ambiante.

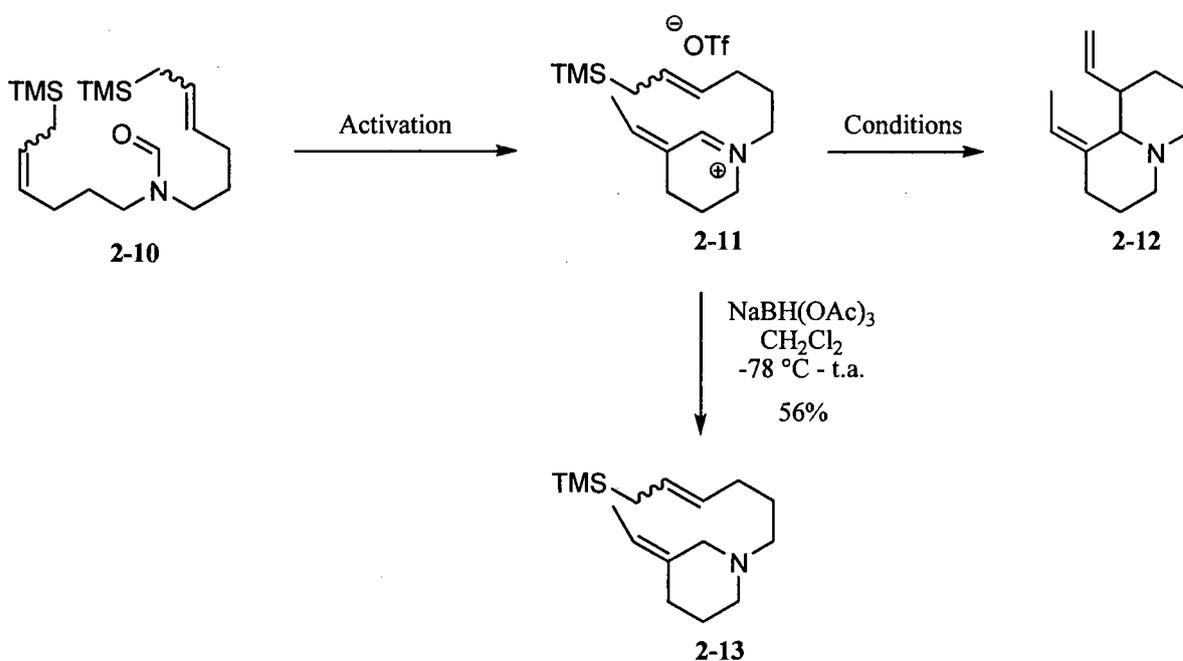


Schéma 2.3

Plusieurs conditions ont été tentées afin de promouvoir la cyclisation de Mannich de l'allylsilane sur l'iminium conjugué **2-11**, et une sélection est présentée au tableau 2.1. Au reflux du dichlorométhane, l'iminium **2-11** s'est avéré stable (entrée 1), mais après 1 h à 80 °C, la protodésilylation de l'allylsilane a été observée (entrée 2). L'ajout d'un excès de 2,6-di-*tert*-butyl-4-méthylpyridine (1.1 équiv. à 3.0 équiv.) a permis d'éviter la destruction de l'allylsilane, sans toutefois permettre à la cyclisation de Mannich d'avoir lieu (entrée 3). Cette dernière a donc été tentée à plus haute température (entrée 4), mais seulement de la dégradation a été observée. De plus, effectuer la réaction dans des solvants de polarité différente s'est avéré inefficace (entrées 5 et 6). L'utilisation de micro-ondes n'a également pas permis de promouvoir la cyclisation (entrée 7). Finalement, l'ajout difluorotriphénylsilicate de tétrabutylammonium a résulté en la dégradation de l'iminium (entrée 8). Dans tous les cas, la 2,6-di-*tert*-butyl-4-méthylpyridine a été le seul produit obtenu après neutralisation du milieu réactionnel avec de l'hydroxyde de sodium, signe que l'ion iminium de degré d'oxydation II n'a pas été transformé en un produit neutre au cours de la réaction.

Tableau 2.1. Essais de biscyclisation de l'amide **2-10**

Entrée	Activation ^a		Conditions cyclisation de Mannich				Observations ^c
	Solvant	Équiv. DTBMP	Solvant ^b	Température	Additifs	Temps	
1	CH ₂ Cl ₂	1.1	CH ₂ Cl ₂	35 °C	-	15 h	2-11 stable
2	DCE	1.1	DCE	80 °C	-	1 h	protodésilylation
3	DCE	3.0	DCE	80 °C	-	15 h	2-11 stable
4	<i>o</i> -Cl ₂ C ₆ H ₄	3.0	<i>o</i> -Cl ₂ C ₆ H ₄	130 °C	-	15 h	dégradation
5	CH ₂ Cl ₂	3.0	PhMe	100 °C	-	15 h	dégradation
6	CH ₂ Cl ₂	3.0	DMF	100 °C	-	15 h	dégradation
7	DCE	3.0	DCE	80 °C ^d	-	30 min	dégradation
8	CH ₂ Cl ₂	3.0	CH ₂ Cl ₂	35 °C	TBAT ^e	15 h	dégradation

a) Tf₂O (1.1 équiv.), DTBMP, 0.05 M, 0 °C à t.p. b) Dans les cas où les solvants diffèrent de ceux utilisés lors de l'activation, le mélange réactionnel a été concentré à l'aide d'un flux d'azote suite à l'activation, puis dilué dans le solvant mentionné. c) Tel que observé par analyse par RMN ¹H d'un aliquot prélevé du mélange réactionnel. d) 100 W, 200 psi. e) TBAT = difluorotriphénylsilicate de tétrabutylammonium.

Dans le but de prouver la formation de l'iminium **2-11**, le milieu réactionnel a été traité avec le tris(acétoxy)borohydrure de sodium suite à l'activation, ce qui a permis d'isoler la pipéridine **2-13** dans un rendement de 56% (schéma 2.3). La stéréochimie de la double liaison trisubstituée n'a pas été déterminée spectroscopiquement, mais est supposée *cis*, en comparaison avec des analyses effectuées sur un composé modèle analogue (*vide infra*).

La formation rapide de l'iminium conjugué **2-11** viendrait défavoriser la cyclisation de Mannich en réduisant la réactivité de l'iminium de degré d'oxydation II, et nous croyons qu'elle est la principale cause de l'insuccès rencontré avec le bisallylsilane **2-10**. En effet, plusieurs exemples de cyclisation de Mannich d'une chaîne allylsilane substituée au carbone nucléophile sur des ions iminium non conjugués ont été rapportés. Dans un exemple publié par Stephen F. Martin et ses collaborateurs, l'aminoallylsilane **2-14** est mis en présence d'un aldéhyde monoprotégé **2-15** (schéma 2.4).⁵⁶ L'imine résultante est par la suite traitée avec l'acide trifluoroacétique, ce qui initie une cyclisation de Mannich de l'allylsilane, conduisant à l'ion iminium **2-17** qui est finalement réduit avec le triéthylsilane. Nous croyons que la différence de réactivité entre ce système et le nôtre provient essentiellement de la conjugaison de l'ion iminium avec une double liaison. Nous avons donc décidé de synthétiser un composé modèle différent, qui aurait la possibilité de réagir sous la forme d'un ion iminium de degré d'oxydation II non conjugué.

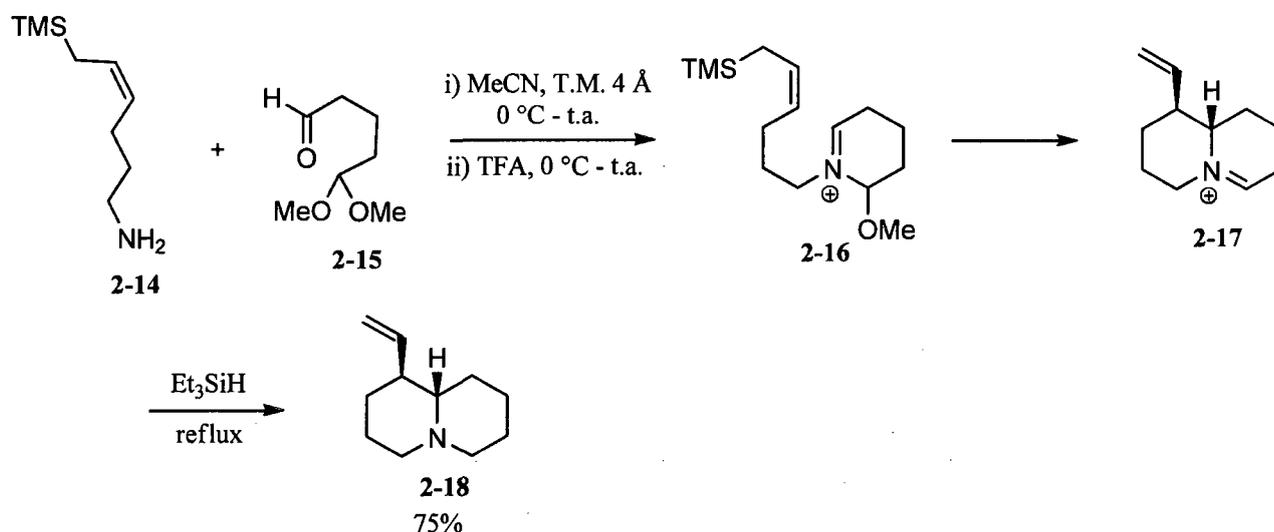


Schéma 2.4

2.4. Modèle comportant une chaîne allylsilane substituée à la position nucléophile et une chaîne vinyilsilane

Le deuxième composé modèle à avoir été considéré (**2-30**) dans l'étude de biscyclisation possède un allylsilane et un vinyilsilane comme nucléophiles. Le vinyilsilane a été étudié car il est connu que ce dernier peut être impliqué dans un réarrangement de type aza-Cope, et il a été démontré que le réarrangement est davantage favorisé que la cyclisation de Mannich du vinyilsilane sur l'iminium.⁵⁷ En effet, lorsque le groupe d'Overman a traité l'amine **2-19** avec le paraformaldéhyde, un réarrangement sigmatropique [3,3] s'est produit pour former l'allylsilane **2-20** (schéma 2.5). L'iminium ainsi formé a été piégé par un énol, générant ainsi la pyrrolidine **2-21**. Aucune trace de l'amine **2-22** produite par la cyclisation du vinyilsilane sur l'iminium n'a été détectée.

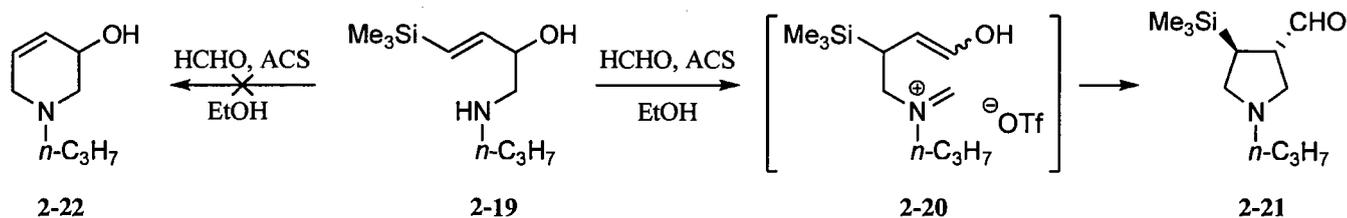


Schéma 2.5

La première avenue étudiée en vue de la synthèse du composé modèle **2-30** est présentée au schéma 2.6. Nous avons décidé de former l'unité vinyilsilane par hydrogénation formelle d'un silane alcynique, et la synthèse a donc débuté par la silylation du but-3-ynol (**2-23**). Ainsi, ce dernier a été déprotoné avec deux équivalents de bromure d'éthylmagnésium, et le dianion obtenu a été mis en présence de deux équivalents de chlorotriméthylsilane. Une hydrolyse acide a finalement donné le silane alcynique **2-24** avec un rendement de 80%.⁵⁸ Plusieurs conditions ont par la suite été tentées pour effectuer l'hydrogénation formelle de l'hydroxy-alcyne **2-24** (hydrogénation catalytique, hydroboration/protolyse, hydroalumination/protolyse), mais aucune de ces méthodes ne s'est avérée satisfaisante, des mélanges d'alcyne, d'alcène et d'alcane étant obtenus dans la majorité des cas. Nous avons donc décidé de masquer la fonction hydroxyle sous la forme d'éther tétrahydropyranique. Ainsi, le but-3-yn-1-ol a été mis en présence de 2,3-dihydro-4*H*-pyrane, et l'alcyne terminal **2-26** a été obtenu avec un rendement quantitatif.⁵⁹ Ce dernier a été silylé dans conditions similaires à celles utilisées précédemment pour donner le silane alcynique **2-27** avec un rendement de 62%.⁶⁰ Une séquence

d'hydroalumination/protolyse avec l'hydruure de diisobutylaluminium suivie de la déprotection du groupement tétrahydropyranyle en conditions acides a finalement permis d'obtenir l'hydroxyvinylsilane convoité **2-25** dans un rendement quantitatif.⁶¹ Avec en tête l'alkylation d'amide comme moyen d'introduire le vinylsilane sur le composé modèle, l'hydroxyvinylsilane **2-25** a été converti en iodure **2-28**⁶² et tosylate **2-29**⁶¹ correspondants. Malheureusement, le composé modèle **2-30** n'a pas été obtenu et l'amide **2-9** a été récupéré intact lorsque ce dernier a été déprotoné puis mis en présence des électrophiles homoallyliques **2-28** et **2-29**. Par contre, les électrophiles ont été totalement consommés dans ces conditions de réaction.

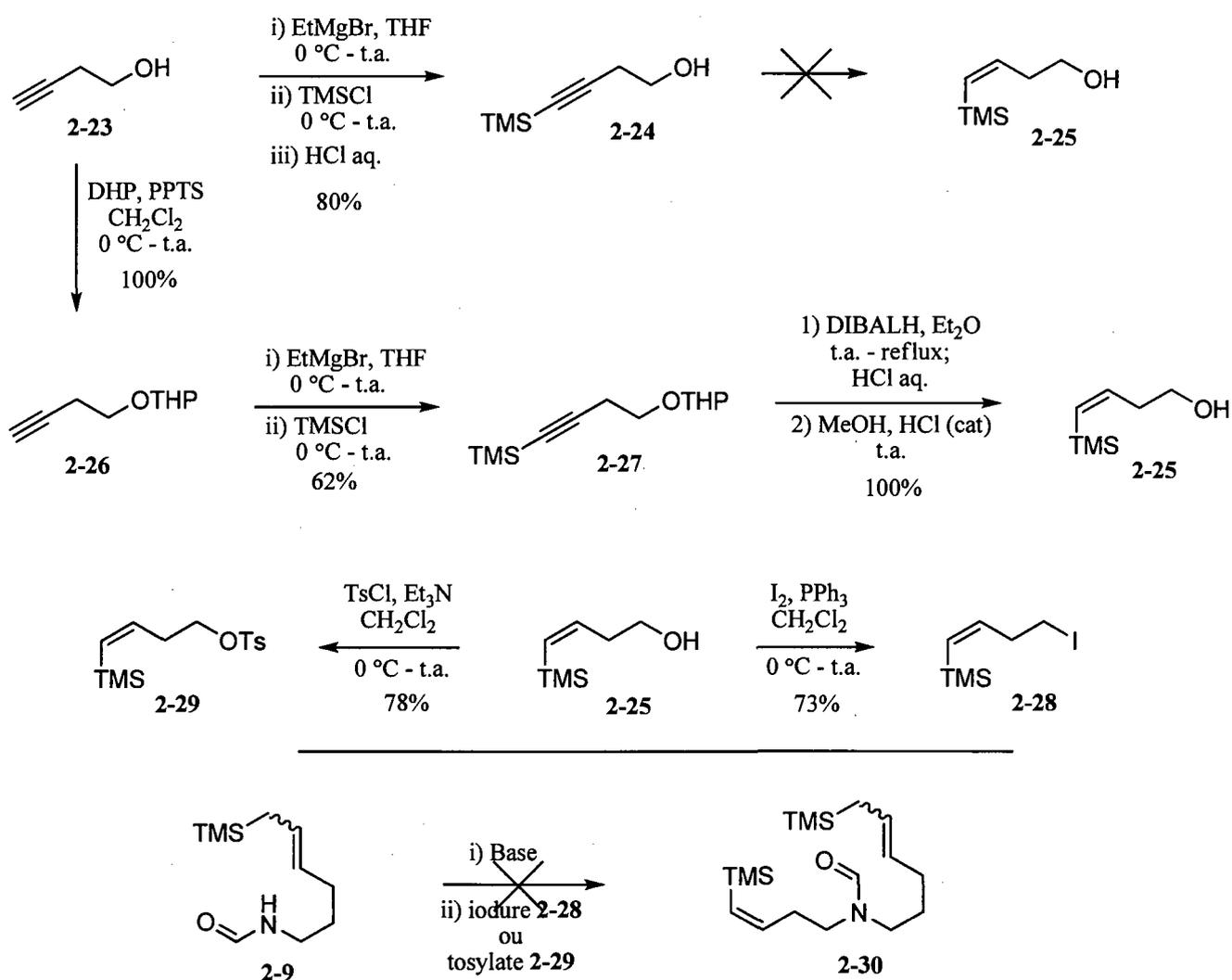


Schéma 2.6

L'homoallylation d'amide est difficile à accomplir par alkylation d'un amidure avec un électrophile homoallylique, et très peu d'exemples d'une telle transformation ont été rapportés dans la littérature.⁶³ Considérant le fait que les électrophiles ont été consommés dans les conditions de réaction alors que l'amide a été récupéré inchangé, nous croyons que l'échec de cette transformation peut s'expliquer par l'acidité relativement élevée des protons allyliques présents sur les électrophiles homoallyliques. En effet, il est fort probable que l'amidure **2-31** ait promu l'élimination des ions iodure et tosylate par arrachement des protons allyliques des électrophiles **2-28** et **2-29**, formant le diène **2-32** tout en reconduisant à l'amide secondaire **2-9** de départ (schéma 2.7).

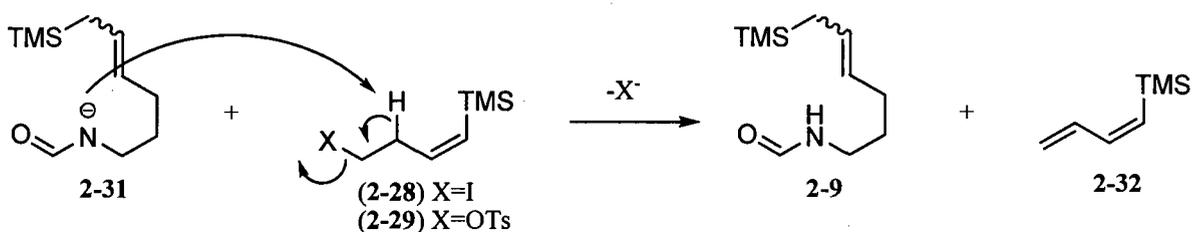


Schéma 2.7

Nous avons donc été contraints de ne pas utiliser d'alkylation d'amide pour l'introduction de la chaîne vinylosilane sur le composé modèle. Ainsi, le tosylate **2-29** a été mis en présence d'un très large excès d'ammoniac liquide, pour donner l'amine primaire correspondante (schéma 2.8). Cette dernière a été formylée⁶⁴ avec le *N*-formylbenzotriazole⁶⁵ (*N*-(CHO)Bt) et l'amide secondaire **2-33** a été obtenu dans un rendement de 79% pour ces deux étapes. Finalement, l'amide **2-33** a été alkylé avec l'iodure **2-8** dans un rendement de 82%, conduisant ainsi au composé modèle désiré **2-30**.

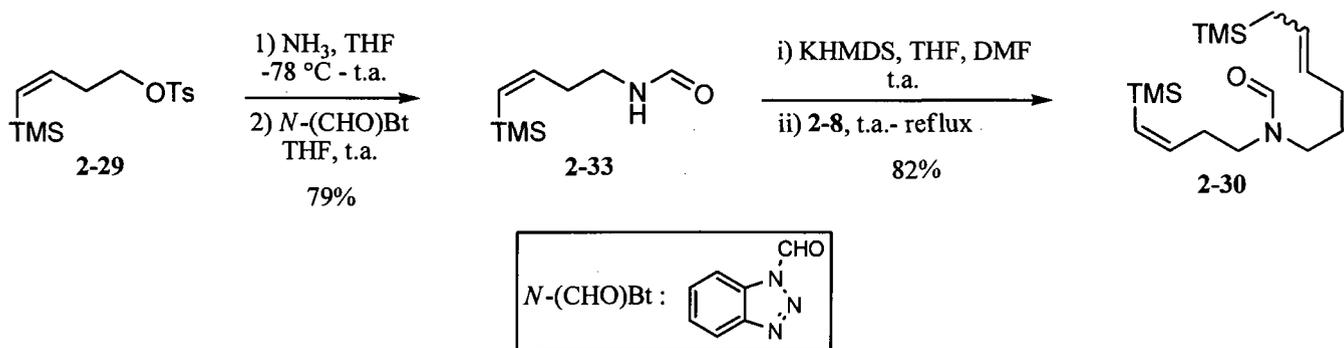


Schéma 2.8

Les allylsilanes sont beaucoup plus nucléophiles que les vinylsilanes.¹⁶ Ainsi, suite à l'activation du composé modèle **2-30**, nous nous attendions donc à obtenir l'ion iminium conjugué **2-34**, provenant de la cyclisation de l'allylsilane sur l'amide activé (schéma 2.9). Il est bien connu que les iminiums flanqués d'un vinylsilane tel **2-34** présentent la possibilité d'effectuer un réarrangement sigmatropique [3,3] réversible de type aza-Cope, pour conduire à un ion iminium différent (**2-35**).^{57,66} En plus d'être plus disponible stériquement pour une attaque nucléophile que son homologue conjugué (**2-34**), l'iminium **2-35** devrait posséder une électrophilie accrue par l'absence de conjugaison avec une double liaison. Également, au cours du réarrangement, le vinylsilane est converti en un allylsilane. Bien entendu, la conjugaison avec la double liaison devrait conférer une plus grande stabilité enthalpique à l'iminium **2-34**, mais nous avons espoir que l'iminium **2-35** puisse être généré, ne serait-ce qu'en faible proportion, via ce réarrangement d'aza-Cope et que l'amine bicyclique **2-36** puisse être obtenue après cyclisation de Mannich de l'allylsilane.

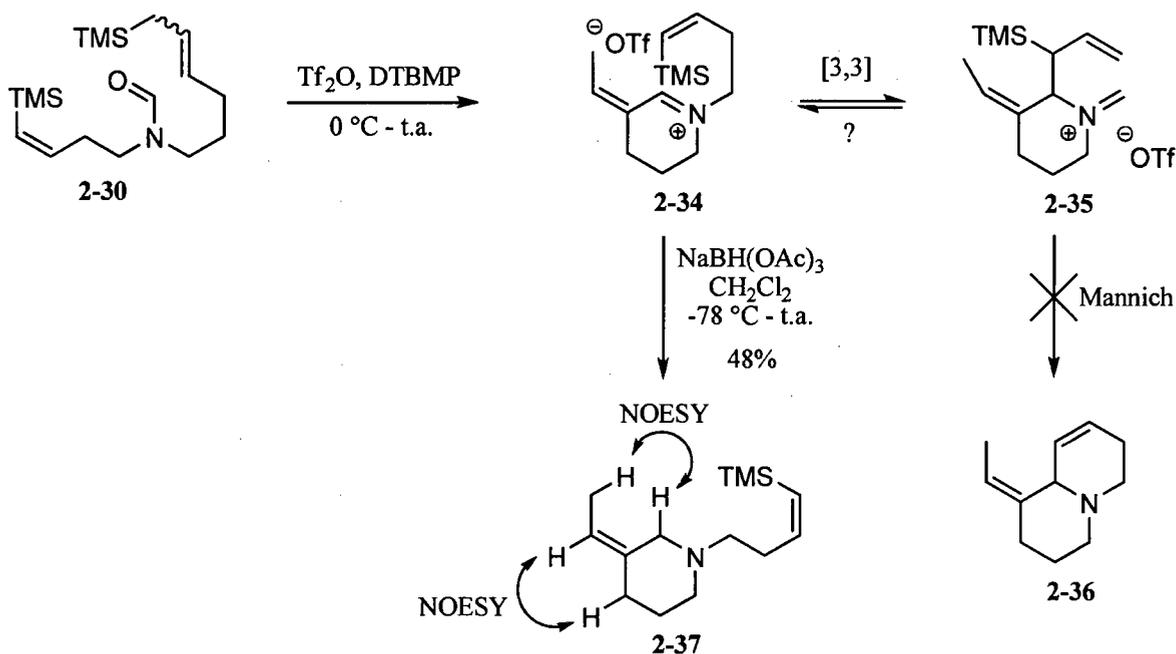


Schéma 2.9

Sans surprise, l'ion iminium **2-34** a été observé par analyse par RMN ^1H d'un aliquot prélevé du mélange réactionnel³⁴ suite à l'activation du composé modèle **2-30** avec l'anhydride trifluorométhanesulfonique (schéma 2.9). Plusieurs conditions de réactions ont été tentées dans le but de convertir cet iminium en amine bicyclique **2-36**. Ainsi, la nature du solvant (CH_2Cl_2 , DCE, *o*-1,2- $\text{Cl}_2\text{C}_6\text{H}_4$, PhMe, MeCN), la température de la réaction (t.a. à $130\text{ }^\circ\text{C}$) de même que l'ajout de certains

additifs (T.M. 4 Å, PPh₃) ont été investigués, sans qu'il ne soit possible d'observer la formation du composé attendu (**2-36**). Dans la plupart des cas, l'iminium **2-34** s'est avéré stable. Lorsque le mélange réactionnel a été soumis à de hautes températures (≥ 100 °C) durant de longues périodes, la dégradation de l'iminium **2-34** a été observée. Il semble donc que l'iminium non conjugué **2-35** n'a pu être formé dans ces conditions. Dans le but de prouver la formation de l'iminium **2-34**, le milieu réactionnel a été traité avec le tris(acétoxy)borohydrure de sodium suite à l'activation, ce qui a permis d'isoler la pipéridine **2-37** dans un rendement de 48%. La géométrie de la double liaison trisubstituée présente dans le composé **2-37** a été déterminée par NOESY. Suite à ce nouvel échec, nous avons décidé de considérer des allylsilanes davantage accessibles stériquement pour la biscyclisation en cascade sur des amides activés.

2.5. Modèle comportant deux chaînes allylsilanes non substituées à la position nucléophile

Plusieurs exemples de cyclisations d'allylsilanes sur des ions iminium de degré d'oxydation II enrichis en électrons par une conjugaison avec un groupement électrodonneur π impliquent des allylsilanes non substitués au carbone nucléophile. Un cas particulièrement intéressant de cyclisation d'un allylsilane sur un iminium riche en électron, rapporté par Rubiralta, est présenté au schéma 2.10.⁶⁷ Dans cet exemple, un composé de type *N*-sulfonylindole-3-carboxaldéhyde (**2-38**) est condensé avec l'amino-allylsilane **2-39** pour générer l'iminium riche en électron **2-40**. Ce dernier est ensuite piégé par l'allylsilane dans une cyclisation de Mannich, pour donner la pipéridine **2-41** dans un rendement de 50%.

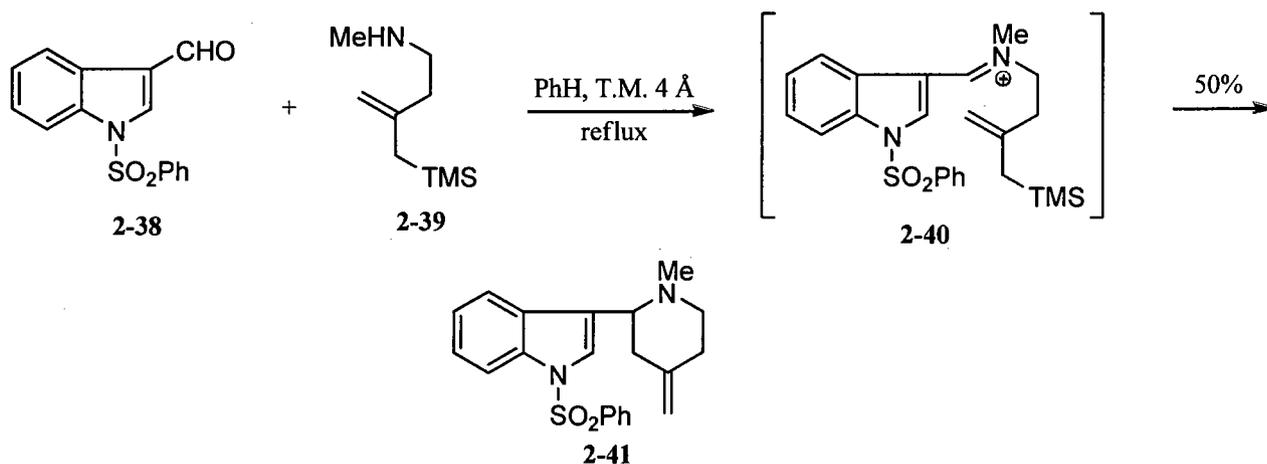


Schéma 2.10

Inspirés par ce résultat, nous avons supposé que nos chances de succès d'effectuer une cyclisation de Mannich sur un ion iminium conjugué obtenu après la cyclisation de Vilsmeier-Haack seraient optimales en employant des allylsilanes non substitués en position nucléophile comme partenaires de cyclisation. Ainsi, un nouveau précurseur de biscyclisation comportant deux chaînes allylsilanes non substitués à la position nucléophile (**2-47**) a été envisagé (schéma 2.11). Sa synthèse a débuté avec le 3-méthylbut-3-énol (**2-42**), qui a été déprotoné avec deux équivalents de *n*-butyllithium en présence de tétraméthyléthylènediamine. Le dianion ainsi obtenu a ensuite été traité avec deux équivalents de chlorotriméthylsilane, pour générer un allylsilane/éther silylé. Un traitement à l'acide sulfurique dilué a permis de cliver chimiosélectivement l'éther silylé pour conduire à l'alcool **2-43** dans un rendement de 56%.

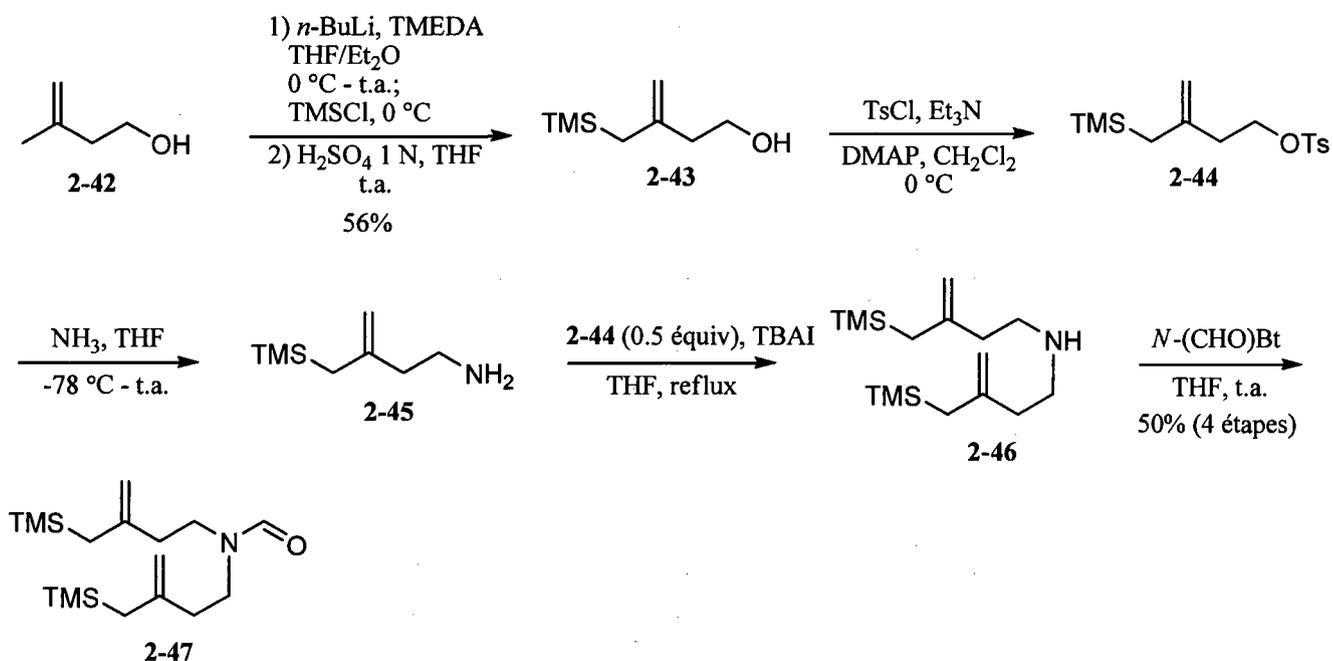


Schéma 2.11

Les premiers essais de dimétallation du substrat **2-42** impliquant une solution de *n*-butyllithium dans l'hexane ont donné de faibles rendements en allylsilane désiré **2-43**. Lorsque l'hexane de la solution commerciale de *n*-butyllithium a été évaporé sous un flux d'argon et que la métallation a été effectuée dans l'éther diéthylique pur, des rendements supérieurs d'au moins 30 % ont été obtenus, similairement à ce qui a été rapporté par Barry M. Trost dans le cas de la dimétallation de l'alcool α -méthallylique.⁶⁸ L'alcool **2-43** a par la suite été traité avec du chlorure de *p*-toluènesulfonyle pour donner le tosylate correspondant **2-44**, qui s'est avéré être relativement instable et a été utilisé sans purification préalable.

L'amine primaire **2-45** a par la suite été obtenue suite à l'amination du tosylate **2-44** en présence d'un excès d'ammoniac et cette dernière a ensuite été alkylée à nouveau par le tosylate **2-44** pour donner l'amine secondaire **2-46**. Finalement, une formylation avec le *N*-formylbenzotriazole a permis d'obtenir le bisallylsilane désiré **2-47** dans un rendement global de 50% pour les 4 dernières étapes.

Avec le composé modèle **2-47** en main, des essais de biscyclisation ont pu être entrepris. Nous nous sommes questionnés à savoir si la cyclisation de Mannich sur l'ion iminium **2-48**, obtenu directement après la première cyclisation de Vilsmeier-Haack, serait plus rapide que la génération de l'iminium conjugué **2-50** (schéma 2.12). Théoriquement, ce questionnement devrait facilement trouver réponse puisque la cyclisation sur chacun de ces deux iminiums conduit à deux amines bicycliques différentes (**2-51** et **2-52**).

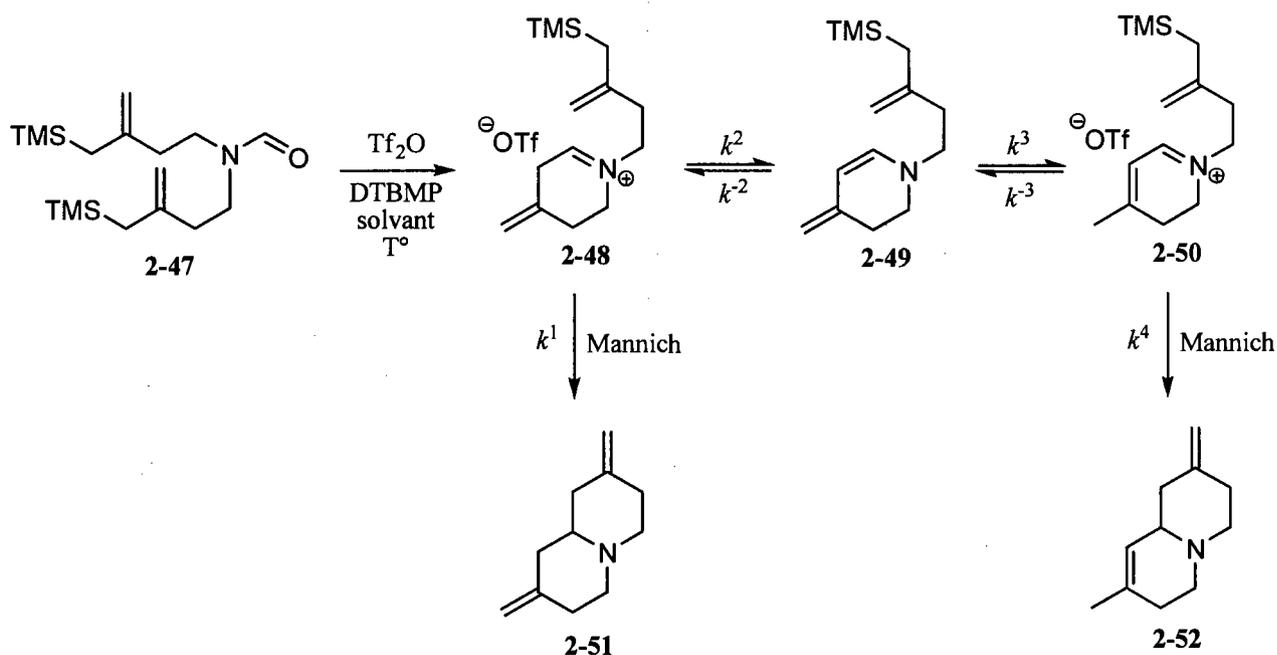


Schéma 2.12

Une sélection des conditions de biscyclisation investiguées est présentée au tableau 2.2. Dans chacun des cas, l'amide **2-47** a été activé dans les conditions décrites dans le schéma 2.12, à moins qu'il ne soit spécifié autrement.

Tableau 2.2. Essais de biscyclisation sur l'amide **2-47**.

Entrée	Solvant	Température (°C)	Temps (h)	Rendement (%)	Ratio 2-51/2-52 ^a
1 ^b	DCE	-25	18	40	1:1
2	DCE	0	18	56	1:1.6
3	DCE	25 ^d	18	48	1:1.6
4 ^c	DCE	25 ^d	18	≤ 10	-
5	DCE	50 ^d	18	44	1:1.7
6	PhMe	25 ^d	18	40	1.6:1

a) Déterminé par chromatographie en phase gazeuse. b) Essai effectué une seule fois. c) L'activation a été effectuée à 0 °C, puis la réaction a été agitée à la température indiquée. d) Réaction effectuée sans DTBMP.

Dans la presque totalité des essais effectués, un mélange d'amines bicycliques **2-51** et **2-52** a été isolé. En aucun cas, un ion iminium de degré d'oxydation II (**2-48** ou **2-50**) n'a pu être observé par analyse par RMN ¹H d'un aliquot prélevé du mélange réactionnel, démontrant sans l'ombre d'un doute que la substitution au carbone nucléophile de l'allylsilane a une influence marquée sur la cinétique de la cyclisation de Mannich. Une variation de la température de la réaction a permis de déterminer qu'un rendement optimal de 56% pouvait être obtenu à 0 °C (entrées 1, 2, 3 et 5). L'équilibre entre l'iminium **2-48** et l'iminium conjugué **2-50** implique la formation d'un intermédiaire diénamine (**2-49**), qui doit être catalysée par une base. Ainsi, nous avons tenté de minimiser la formation de cette diénamine en effectuant la réaction en absence de base (entrée 4), dans l'espoir de minimiser la formation de l'iminium conjugué **2-50** et ultimement la formation de l'amine bicyclique **2-52**. Malheureusement, un faible rendement en produit de biscyclisation a été obtenu, et il a été impossible de tirer des conclusions quant à la formation de l'amine **2-52** dans ces conditions. Il a également été possible d'observer une très faible variation du ratio entre les produits de cyclisation **2-51** et **2-52** (favorisant **2-52**) obtenus en fonction de l'accroissement de la température du milieu réactionnel (entrées 1, 2, 3 et 5).

Avec ces observations, il est possible de tirer certaines conclusions quant aux constantes de vitesses des réactions en compétition impliquées dans cette cascade de réaction, lorsqu'effectuée dans le 1,2-dichloroéthane. La formation de l'amine bicyclique **2-52** implique nécessairement $k^2 > k^1$ et $k^3 > k^1$, sans quoi seulement l'amine bicyclique **2-51** serait formée dans ces conditions. Aussi, en fonction des essais

de cyclisation précédents impliquant les modèles **2-30** et **2-10**, comme aucune trace d'un intermédiaire diénamine (similaire à **2-49**) n'a été observée, il est également possible d'affirmer que k^{-2} et k^{-3} devraient être supérieurs à k^2 et k^3 respectivement. Ceci revient à dire que la déprotonation d'un ion iminium par la 2,6-di-*tert*-butyl-4-méthylpyridine conduisant à une énamine est un processus réversible thermodynamiquement défavorisé. Les valeurs approximatives de pK_a pour un ion iminium (11) et un pyridinium (5) nous amènent également à penser dans ce sens.¹⁵⁸ Nous supposons donc que l'étape déterminante dans la formation de **2-52** est la cyclisation de **2-50** à **2-52**. Nous avons déjà affirmé que k^3 doit être supérieur à k^1 . Ceci veut dire que **2-48** peut se transformer plus rapidement en **2-50** que de cycliser en **2-51**. Or, si k^4 était plus grand que k^3 , tout iminium **2-50** généré mènerait à **2-52**, qui serait le seul produit observé. Il faut donc déduire que k^3 doit être plus grand que k^4 , ce qui revient à dire que l'équilibre entre l'iminium non conjugué **2-48** et l'iminium conjugué **2-50** est beaucoup plus rapide que les piégeages nucléophiles de ces derniers. Or, à l'équilibre, nous avons déjà observé que la proportion en iminium conjugué est plus élevée que celle en iminium non conjugué (section 2.3 et 2.4). Tout ceci nous amène à affirmer que k^1 doit être plus grand que k^4 , ce qui semble logique car il devrait être davantage facile de cycliser sur l'iminium non conjugué **2-48** que sur l'éniminium **2-50**. Comme l'amine bicyclique **2-52** est formée majoritairement à haute température, la différence d'amplitude entre k^1 et k^4 doit être relativement faible et le principe de Curtin-Hammet ne peut s'appliquer pas dans ce cas précis. Les fonctions de vitesse sont donc proportionnelles aux concentrations des ions iminiums **2-48** et **2-50** en solution. D'après ces affirmations, on obtient donc que $V_{2-51} = k^1[2-48]$ et $V_{2-52} = k^4[2-50]$. Comme $k^1 > k^4$, il semble donc nécessaire d'impliquer une très grande concentration en éniminium **2-50** (qui devrait être davantage stable que **2-48**) en solution pour expliquer la formation prépondérante de l'amine bicyclique **2-52** à haute température. Également, l'augmentation du ratio des quinolizidines formées en faveur de **2-51** avec l'abaissement de la température semble confirmer le fait que k^1 doit être plus grand que k^4 . Par contre, les valeurs de V_{2-51} et V_{2-52} doivent être du même ordre de grandeur pour expliquer la faible sélectivité obtenue. Ce raisonnement nous permet donc de tracer un diagramme d'énergie pour cette transformation qui est présenté au schéma 2.13.

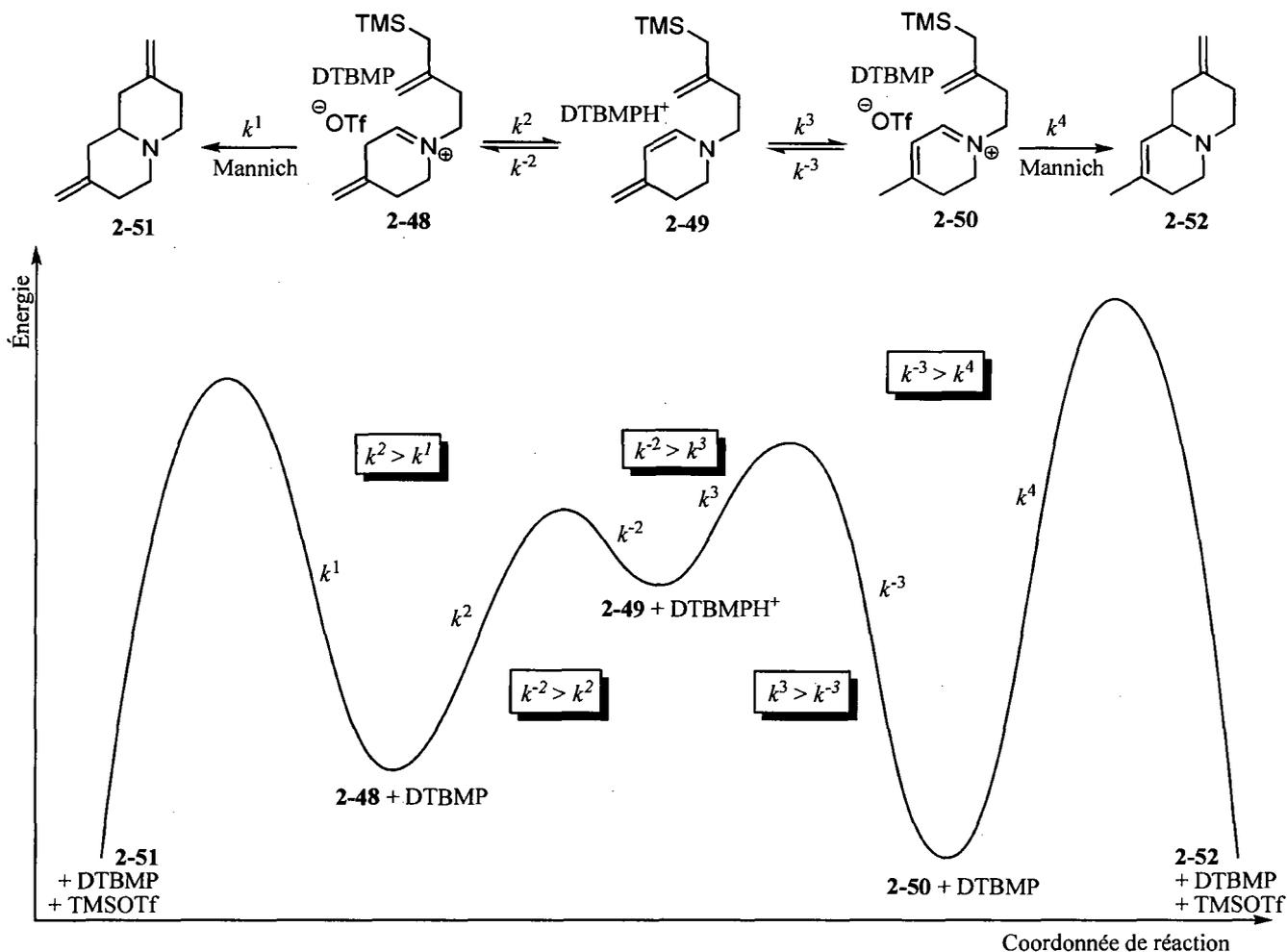


Schéma 2.13

Lors de l'essai effectué dans le toluène, le ratio a été inversé, maintenant en faveur de l'amine bicyclique **2-51** (entrée 6, tableau 2.2). Si on détaillait les états de transition aux étapes déterminantes, soit les cyclisations de Mannich, on verrait qu'ils ont une répartition des charges assez similaire, et donc une différence de polarité trop faible pour expliquer un effet de solvant. Par contre, il se pourrait que les étapes déterminantes soient autres dans un solvant très peu polaire. Par exemple, on peut facilement supposer que l'état de transition **2-53** menant à l'amine bicyclique **2-51** soit moins polaire (des espèces neutres sont formées) que celui menant à l'intermédiaire diénamine (**2-54**) (schéma 2.14). En effet, le triflate de pyridinium **2-55** est également formé lors de la génération du diénamine **2-49**, si bien qu'à l'état de transition, la charge positive n'est pas neutralisée. Nous croyons donc que l'état de transition **2-53** est moins déstabilisé que l'état de transition **2-54** lorsque la réaction est effectuée dans un milieu non polaire comme le toluène, ce qui a pour effet de diminuer la vitesse de formation du diénamine **2-49** et

ainsi minimiser la formation de l'amine bicyclique **2-52**. Finalement, il est à noter que la volatilité des amines bicycliques obtenues après la cascade de cyclisation est probablement en partie responsable pour les faibles rendements en produits de biscyclisation obtenus.⁶⁹

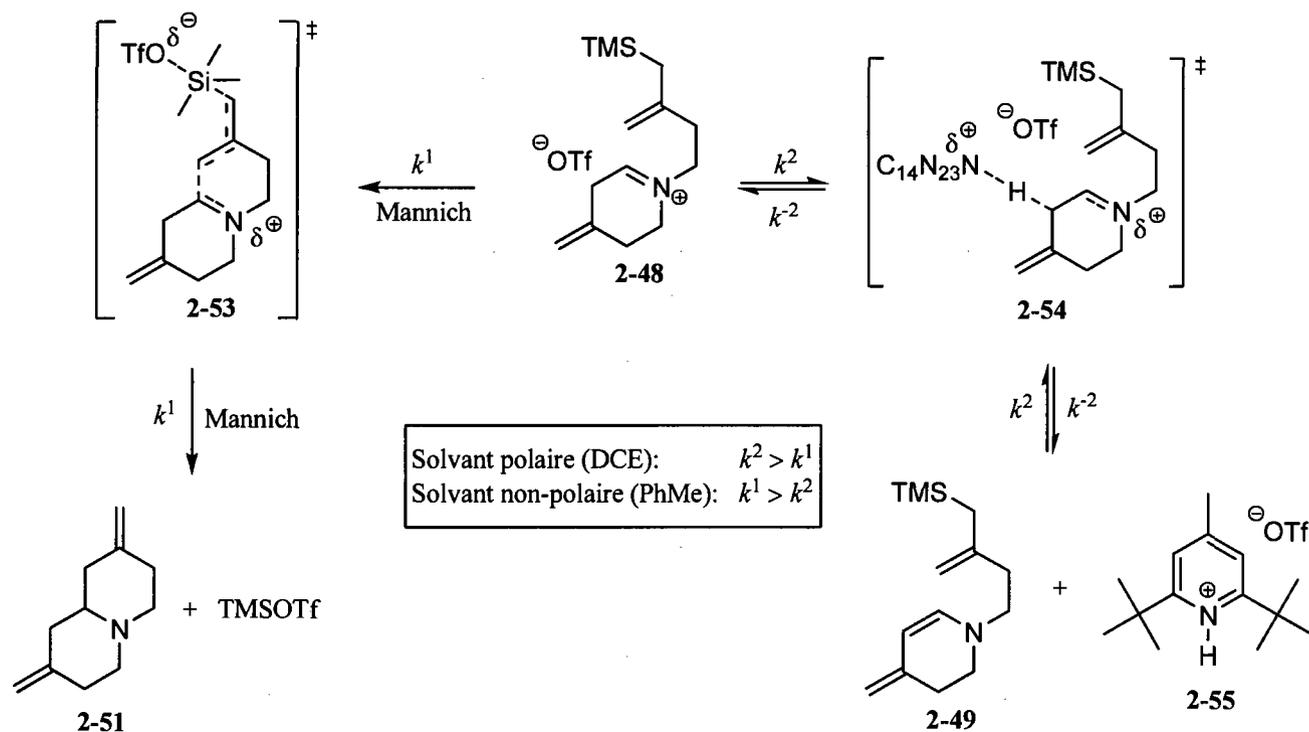


Schéma 2.14

2.6. Biscyclisation séquentielle : cyclisation sur un amide vinylogue activé

Nous avons également considéré effectuer la biscyclisation sur des ions iminium générés de manière séquentielle. Comme il a été démontré précédemment, la cyclisation Mannich sur un ion iminium peut s'avérer difficile, spécialement si la génération d'un iminium de degré d'oxydation II conjugué avec une double liaison est possible. Nous avons donc imaginé contourner ce problème en effectuant la deuxième cyclisation sur un iminium plus réactif. Ainsi, suite à l'activation de l'amide vinylogue **2-57**, un ion iminium de degré d'oxydation II **2-58** pourrait être généré (schéma 2.15). Les cyclisations sur les amides activés étant généralement rapides (chapitre 1), nous avons émis l'hypothèse que les cyclisations sur les amides vinylogues activés devraient également être relativement faciles. De plus, l'amine bicyclique obtenue suite à une telle cyclisation (**2-59**) comporterait un triflate d'énol qui, ultimement,

pourrait servir de levier synthétique pour une fonctionnalisation ultérieure via des réactions de couplages avec différents partenaires catalysées par des métaux de transitions.⁷⁰

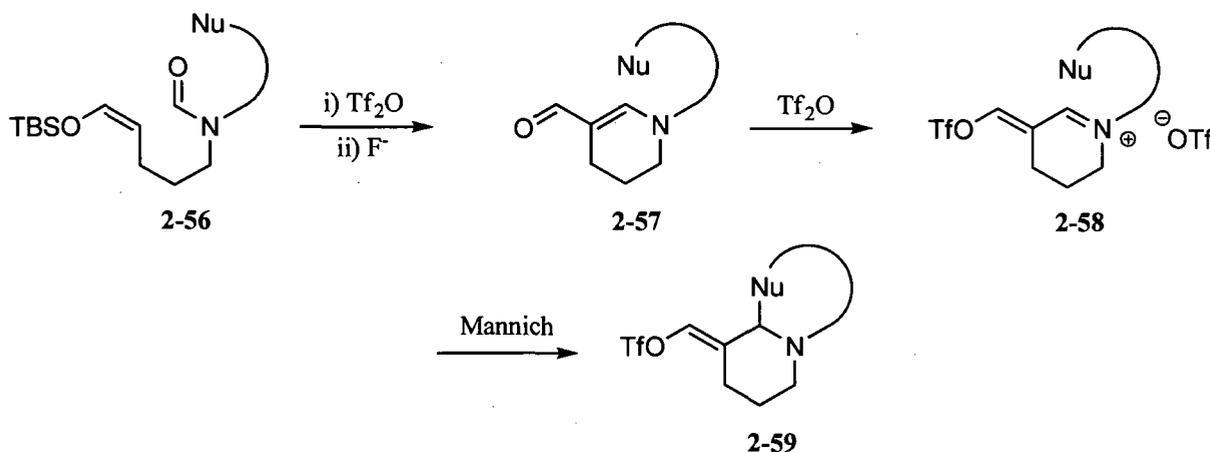


Schéma 2.15

Pour augmenter nos chances de succès, nous avons sélectionné un éther d'énol comme partenaire nucléophile pour la cyclisation sur l'amide vinylogue activé. Également, nous avons décidé d'installer ce nucléophile sur le substrat modèle une fois la cyclisation de Vilsmeier-Haack effectuée, de manière à éviter les problèmes de compatibilité avec les conditions de neutralisation conduisant à l'amide vinylogue. Ainsi, la voie de synthèse retenue pour le composé modèle amide vinylogue **2-67**, présentée au schéma 2.16, a débuté par l'alkylation du formamide avec l'iodure **1-49** suivie d'une autre alkylation avec l'iodure **1-43** pour donner le formamide tertiaire **2-61**. Une hydrogénation catalytique a par la suite permis d'obtenir l'alcool **2-62** dans un rendement de 75%. Une oxydation dans les conditions de Swern a donné l'aldéhyde **2-63**, qui a ensuite été converti en éther d'énol silylé **2-64** à l'aide de trifluorométhanesulfonate de *tert*-butyldiméthylsilyle. Le rendement de la réaction d'énolisation a été grandement affecté par la base utilisée, et la base de Hünig s'est avérée être le réactif de choix pour cette transformation. L'amide **2-64** a ensuite été traité dans les conditions de monocyclisation préalablement développées, et suite à une neutralisation avec HF-pyridine qui a également provoqué le clivage de l'éther silylé, l'amide vinylogue **2-65** a été obtenu dans un excellent rendement. L'oxydation de l'alcool **2-65** dans les conditions de Swern s'est par contre avérée problématique et n'a permis d'isoler l'aldéhyde **2-66** que dans un faible rendement de 11%. Suite à un survol exhaustif des méthodes d'oxydation d'alcool en aldéhyde, un rendement de 75% a été obtenu avec l'utilisation de IBX dans le diméthylsulfoxyde.⁷¹ La synthèse du composé modèle **2-67** s'est finalement achevée par l'énolisation de

l'aldéhyde **2-66**, et avec ce dernier en main, l'étude de la cyclisation d'un éther d'énol sur un amide vinylogue activé a pu être entreprise.

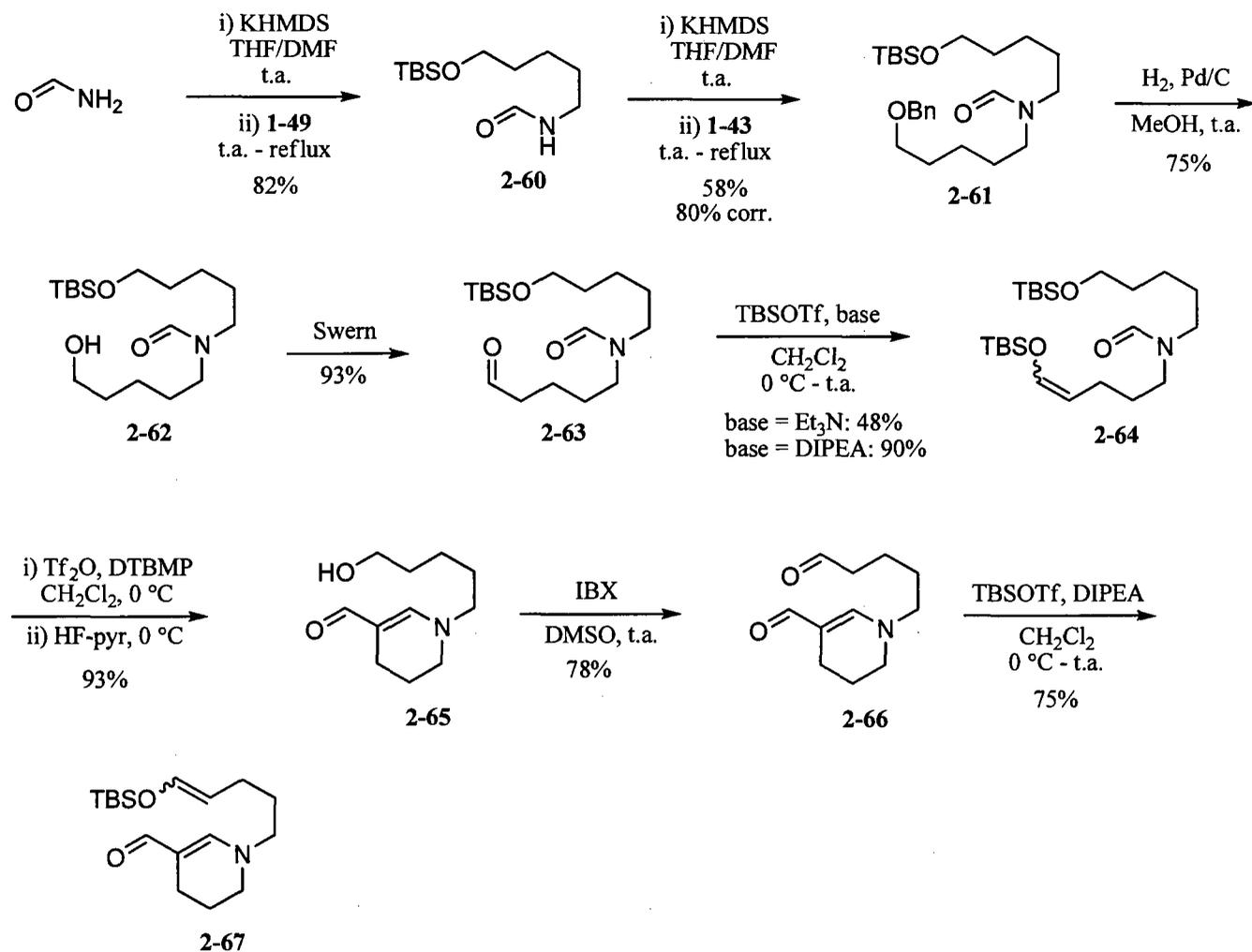


Schéma 2.16

Il est bien connu que les amides vinylogues réagissent rapidement avec l'anhydride trifluorométhanesulfonique.³³ Des deux sites potentiellement nucléophiles des amides vinylogues (carbone β et oxygène), seulement l'atome d'oxygène est touché pour donner des triflates de 3-triflyloxypropeniminiums tel que **2-69** (schéma 2.17), et cette réactivité peut être expliquée essentiellement par le caractère très oxophile de l'anhydride triflique.⁷²

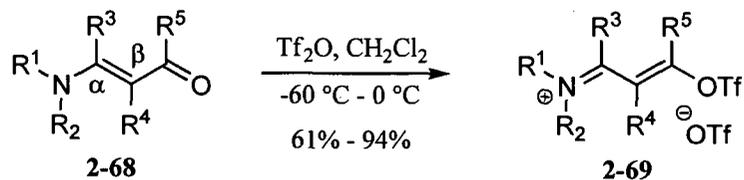


Schéma 2.17

Les amides vinylogues activés possèdent également deux sites potentiellement électrophiles, ce qui explique qu'ils peuvent subir une attaque 1,2, ou encore réagir via un processus d'addition/élimination impliquant une attaque 1,4. Maas a étudié les réactions intermoléculaires entre les amides vinylogues activés par l'anhydride triflique et les noyaux aromatiques riches.⁷³ Il a démontré que les énamines activés tel que **2-70** étaient des réactifs de choix pour effectuer la vinylformylation d'arènes riches en électrons, via une réaction de Vilsmeier-Haack vinylogue (schéma 2.18). Dans tous les cas, des énals provenant de l'addition en position 4 de l'aromatique sur l'amide vinylogue activé ont été isolés, et ce malgré l'encombrement stérique plus important à cette position. Ce comportement est probablement attribuable au fort pouvoir électroattracteur par induction du groupement partant trifluorométhanesulfonate, augmentant ainsi l'électrophilie au carbone 4 et favorisant le mécanisme d'addition/élimination.

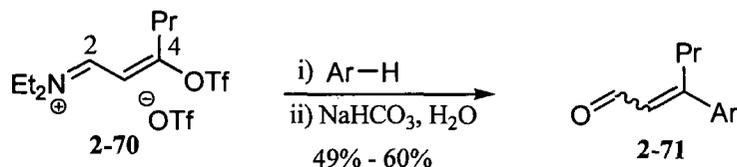


Schéma 2.18

Vue l'absence d'évidence nous permettant de croire que les amides vinylogues activés pouvaient réagir à la position 2 avec des nucléophiles carbonés, nous avons donc entrepris l'étude de cyclisation impliquant l'énaminal **2-67** avec un certain niveau de trépidation. Par contre, dans le cas du composé modèle **2-67**, la position 4 de l'amide vinylogue activé n'est pas géométriquement accessible pour subir une attaque de l'éther d'énol silylé, laissant la position 2 comme seul site électrophile disponible. Vu la faible quantité de matériel disponible, seulement quelques essais de cyclisation ont pu être effectués sur l'amide vinylogue **2-67**. Ainsi, ce dernier a été activé par l'anhydride triflique en présence de 2,6-di-*tert*-butyl-4-méthylpyridine, ce qui a permis d'observer la formation de l'amide vinylogue activé **2-72** par analyse par RMN ¹H d'un aliquot prélevé du mélange réactionnel³⁴, et ce dernier s'est avéré stable à température ambiante (schéma 2.19). Le mélange réactionnel a par la suite été chauffé graduellement

jusqu'au reflux du dichloroéthane, ce qui a provoqué la complète dégradation du matériel, sans qu'aucune trace de l'amine bicyclique désirée **2-73** ne soit observée. Ce résultat s'est avéré très surprenant, car l'électrophilie en position 2 d'un amide vinylogue activé devrait, en toute logique, être similaire à celle des ions iminium de degré d'oxydation II, qui sont bien connus pour réagir facilement avec les éthers d'énols.

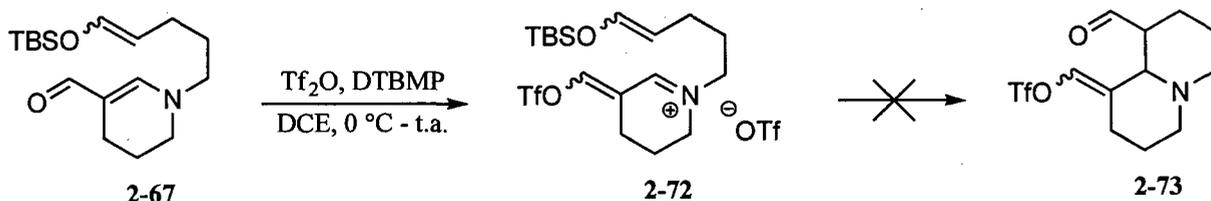


Schéma 2.19

Lorsque le tétrachlorure de titane a été employé comme agent d'activation, le mélange réactionnel a dû être chauffé à $70\text{ }^\circ\text{C}$ avant qu'une quelconque conversion du produit de départ ne soit observée. Malheureusement, seulement l'aldéhyde **2-66** a pu être isolé en compagnie d'une faible quantité de ce que nous croyons être un dimère formé via une réaction d'aldol intermoléculaire (similaire au produit d'aldol **1-18**). Finalement, aucune réaction n'a été observée quand le composé modèle **2-67** a été chauffé à $250\text{ }^\circ\text{C}$ dans le 1,2-dichlorobenzène pendant 18 h. Il semble donc que la propension des amides vinylogues activés à réagir via un mécanisme d'addition/élimination ait joué contre nous, ou encore que le produit triflate vinylique **2-73** formé dégrade très rapidement dans les conditions réactionnelles.

2.7. Conclusions

Les conclusions qui peuvent être tirées de ce chapitre ce sont avérées être très importantes pour l'avenir du projet. En effet, contrairement à la cyclisation de Vilsmeier-Haack de nucléophiles π carbonés non aromatiques sur des amides activés, la cyclisation de Mannich sur des iminiums de degré d'oxydation II s'est avérée beaucoup plus difficile à réaliser, tout spécialement quand un éniminium peut être généré par conjugaison de l'iminium obtenu suite à la cyclisation de Vilsmeier-Haack. Il a été démontré, au cours de l'étude modèle, que la substitution au niveau du carbone nucléophile d'un allylsilane avait un impact majeur sur la faisabilité de la cyclisation de Mannich, et que seuls les allylsilanes non substitués à la position nucléophile sont de bons partenaires nucléophiles. En effet, il a été impossible d'observer

la cyclisation de Mannich dans le cas où l'allylsilane était substitué au niveau du carbone nucléophile. De plus, nous n'avons pas été en mesure d'observer la cyclisation d'un vinylsilane sur un éniminium, ce qui indique probablement que les iminiums conjugués générés suite à la cyclisation de Vilsmeier-Haack sont beaucoup plus stables que leurs homologues non conjugués, empêchant ainsi la formation d'un iminium plus réactif, via un réarrangement de type aza-Cope, d'avoir lieu. Finalement, la faisabilité de la cyclisation impliquant un éther d'énol silylé sur un amide vinylogue activé n'a pas pu être démontrée. Il semble que la nette tendance de ces espèces à réagir via un mécanisme d'addition/élimination ait joué en notre défaveur. Par contre, compte tenu de ces résultats, l'application de notre stratégie de biscyclisation en cascade sur un amide activé en synthèse totale demeure possible. Toutefois, une attention particulière doit être portée à l'étape de biscyclisation. En effet, nous aurions probablement de meilleures chances de réussir la deuxième cyclisation (de Mannich) si l'iminium issu de la première cyclisation (de Vilsmeier-Haack) ne pouvait tout simplement pas conjuguer. Une étude en ce sens sera présentée au chapitre 3.

CHAPITRE 3: ÉTUDE EN VUE DE LA SYNTHÈSE TOTALE DU SÉCURINOL B

3.1. Introduction

Suite à l'achèvement l'étude de cyclisations de Vilsmeier-Haack et de Mannich en cascade impliquant des composés modèles, nous avons décidé de démontrer l'applicabilité de cette stratégie en synthèse totale d'alcaloïde polycyclique. Au cours de ce chapitre, la cible synthétique sélectionnée (sécurinol B) ainsi que la famille d'alcaloïdes à laquelle elle appartient seront d'abord présentées. Par la suite, le développement d'une séquence synthétique ayant comme étape clé une biscyclisation de nucléophiles π sur un formamide activé et menant à un intermédiaire avancé dans la synthèse totale du sécurinol B sera présenté. Finalement, un aperçu des travaux futurs connexes au projet sera abordé. Une portion des travaux présentés dans ce chapitre a fait l'objet d'une publication.⁷⁴

3.2. Alcaloïdes de la famille *Securinega*

Les alcaloïdes appartenant à la famille *Securinega* sont des bases organiques dérivées biosynthétiquement de la tyrosine et de la lysine.^{75,76,77} Environ 40 composés, isolés de diverses espèces de *Securinega* et de *Phyllanthus* appartenant à la famille de plante *Euphorbiaceae*, font partie de cette famille d'alcaloïdes.⁷⁸ Le plus abondant de ces alcaloïdes est la sécurinine (3-1, figure 3.1), qui a été isolée en 1956 des feuilles du *Securinega suffruticosa*.^{79,80} Sa structure a été déterminée en 1962 par des études de dégradation et spectroscopiques,⁸¹ puis confirmée en 1965 par diffraction des rayons X.⁸² Différents stéréoisomères de la sécurinine, soient l'allosécurinine (3-2), la virosécurinine (3-3) et la viroallosecurinine (3-4), ont entre autres été isolés.⁸³

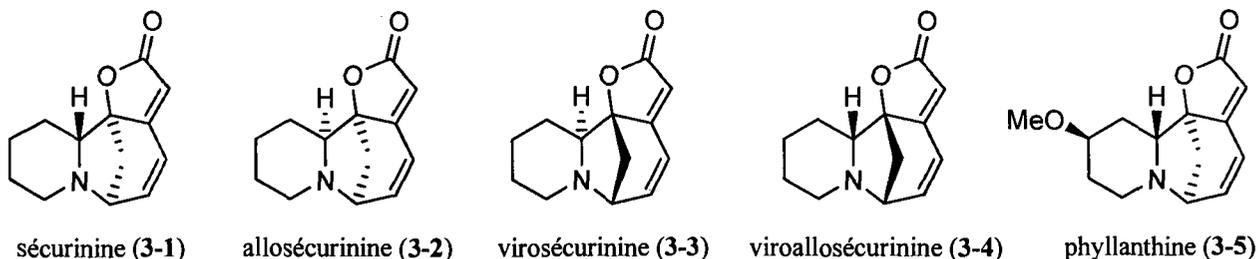


Figure 3.1. Exemples d'alcaloïdes de la famille *Securinega*.

Ces alcaloïdes sont associés à une vaste gamme d'activités biologiques,⁸⁴ et plusieurs ont trouvé des applications sporadiques pour le traitement de diverses maladies comme la poliomyélite et la sclérose amyotrophique latérale.⁸⁴ L'abondance relative de la sécurinine (**3-1**) explique en partie pourquoi elle a été le membre de cette famille d'alcaloïdes le plus étudié. Cette dernière cause une stimulation du système nerveux central (CNS) et provoque des convulsions chez les animaux de laboratoire. Ces activités proviennent du fait que l'alcaloïde agit comme un antagoniste du récepteur de l'acide γ -aminobutyrique (GABA).⁸⁵ Il a également été démontré que la sécurinine est un agent antipaludéen⁸⁶ en plus de posséder une activité antibactérienne.⁸⁷ Plus récemment, il a été établi que la sécurinine pouvait causer l'apoptose chez certaines cellules cancéreuses,⁸⁸ en plus de posséder une activité antifongique.⁸⁹ La sécurinine démontre également une activité protectrice contre la neurotoxicité induite par la protéine β -amyloïde, qui est l'une des marques pathologiques de la maladie d'Alzheimer.^{80,90} Vu ses innombrables activités biologiques, plusieurs synthèses totales de la sécurinine ont été rapportées (racémiques⁹¹ et non racémiques⁹²).

En 1965, un groupe de chimistes japonais a rapporté l'isolement de deux alcaloïdes *Securinega* hydroxysubstitués, le sécurinol A et B, de l'espèce *Securinega suffruticosa* (figure 3.2).⁹³ Contrairement à la sécurinine, dont la teneur est relativement élevée (0.3% - 0.9%), les sécurinols A et B s'avèrent être des substances beaucoup plus rares (0.0005% et 0.00009% respectivement). Avec les méthodes spectroscopiques disponibles à l'époque, les structures de ces alcaloïdes ont d'abord été assignées comme étant **3-6** et **3-7**.^{93,94}

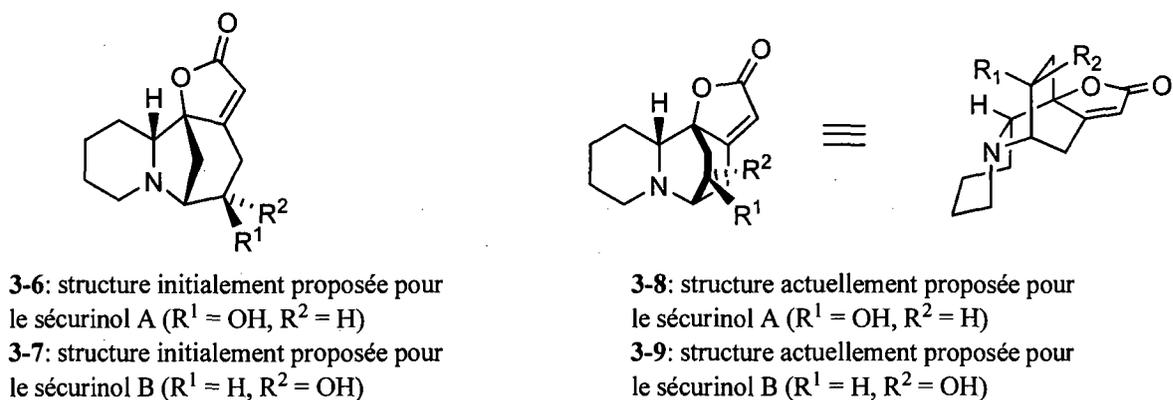


Figure 3.2. Structures du sécurinol A et B.

En 1991, Arbain et Sargent ont révisé la structure du sécurinol A comme étant **3-8**, suite à une analyse par diffraction des rayons X de son sel d'hydrobromure.⁹⁵ Tel que démontré par Horii, le sécurinol A et

le sécurinol B conduisent tous les deux à la viroallosécurinine (3-4) lorsqu'ils réagissent avec du chlorure de mésyle en présence de 2,6-collidine.⁹⁶ Il est donc actuellement proposé que la viroallosécurinine soit obtenue via un intermédiaire azidirinium (3-10) commun aux deux alcaloïdes (schéma 3.1), et que le sécurinol B ait la structure 3-9.⁹⁵ Vu les très faibles quantités de sécurinol A et de sécurinol B à avoir été isolées, aucune activité biologique n'est connue pour ces alcaloïdes.

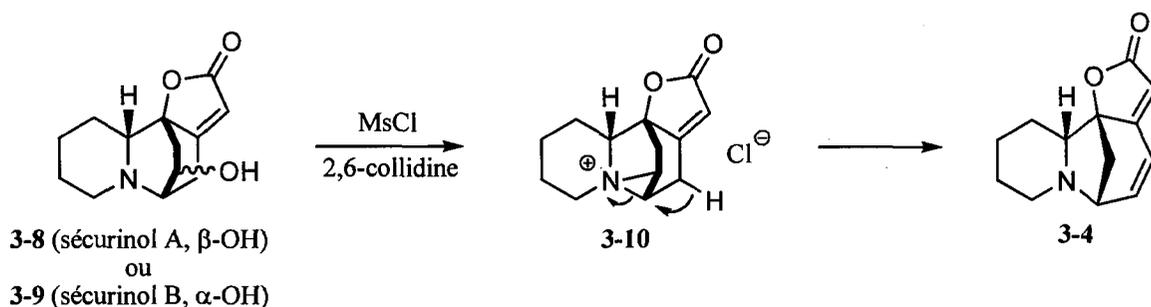


Schéma 3.1

En 2008, Ye a rapportée l'isolation de la virosine A, un nouvel alcaloïde de la famille *Securinega*.⁹⁷ Or, il s'avère que la structure proposée pour la virosine A soit la même que celle actuellement proposée pour le sécurinol B. Il devient donc ambigu de déterminer si l'alcaloïde ayant la structure 3-9 doit être appelé virosine A ou sécurinol B, et pour des raisons de clarté, seulement la dernière appellation sera employée dans ce chapitre. Toutefois, la publication de Ye donne accès à la caractérisation par résonance magnétique complète pour l'alcaloïde, données qui n'étaient auparavant pas disponible vu l'année où le sécurinol B a été initialement isolé.

3.3. Analyse rétrosynthétique pour le sécurinol B

Le squelette quinolizidine inusité fusionné à la sous-unité azabicyclo[2.2.2]octane du sécurinol B fait de ce dernier une cible synthétique attrayante. En effet, la grande majorité des alcaloïdes *Securinega* possèdent un squelette indolizidine faisant partie d'un système azabicyclo[3.2.1]octane. De plus, aucune synthèse totale du sécurinol A ou du sécurinol B n'a été rapportée jusqu'à présent. Finalement, une synthèse du sécurinol B pourrait permettre de lever le voile sur l'ambiguïté structurale associée à l'alcaloïde, en plus de rendre disponible une certaine quantité de ce dernier pour des études de propriétés biologiques.

Nous avons imaginé que le squelette principal du sécurinol B pourrait être facilement accessible suite à une biscyclisation de nucléophiles π sur un formamide activé, et nous avons donc élu cet alcaloïde comme cible synthétique permettant de démontrer l'efficacité de notre stratégie. L'analyse rétrosynthétique pour le sécurinol B, présentée au schéma 3.2, commence avec la déconnection du cycle buténolide, pour donner la cétone **3-11** contenant le squelette tricyclique de l'alcaloïde. Nous avons imaginé que la cétone **3-11** pourrait être produite suite à une cascade de cyclisations sur le formamide **3-13** activé. Une première cyclisation impliquant un éther silylé devrait conduire à l'iminium cyclique de degré d'oxydation II **3-12**, qui pourrait subir une seconde cyclisation d'un nucléophile dont la nature pourrait être modulée pour donner l'azabicyclo[2.2.2]octane **3-11**. Nous avons envisagé que la cyclisation de Mannich du nucléophile sur l'ion iminium **3-12** aurait lieu préférentiellement sur la face α du système bicyclique, plus disponible stériquement, conduisant au stéréoisomère désiré. Nous avons observé dans le chapitre précédent que la formation d'un ion iminium de degré d'oxydation II conjugué avec un groupement électrodonneur suite à la cyclisation de Vilsmeier-Haack semblait rendre difficile la cyclisation de Mannich en diminuant l'électrophilie de l'iminium intermédiaire. Il est cependant possible de croire que la biscyclisation sur le formamide **3-13** activé présente de bonnes chances de succès, puisque la génération d'un système ponté lors de la cyclisation de Vilsmeier-Haack rend la formation d'un énimum géométriquement impossible. Finalement, nous avons imaginé que le formamide **3-13** serait accessible en quelques étapes à partir de l'azido-époxyde **3-14**, ce dernier pouvant être synthétisé en 4 étapes à partir du cyclohexa-1,4-diène (**3-15**), suivant une séquence développée par Jacobsen.⁹⁸

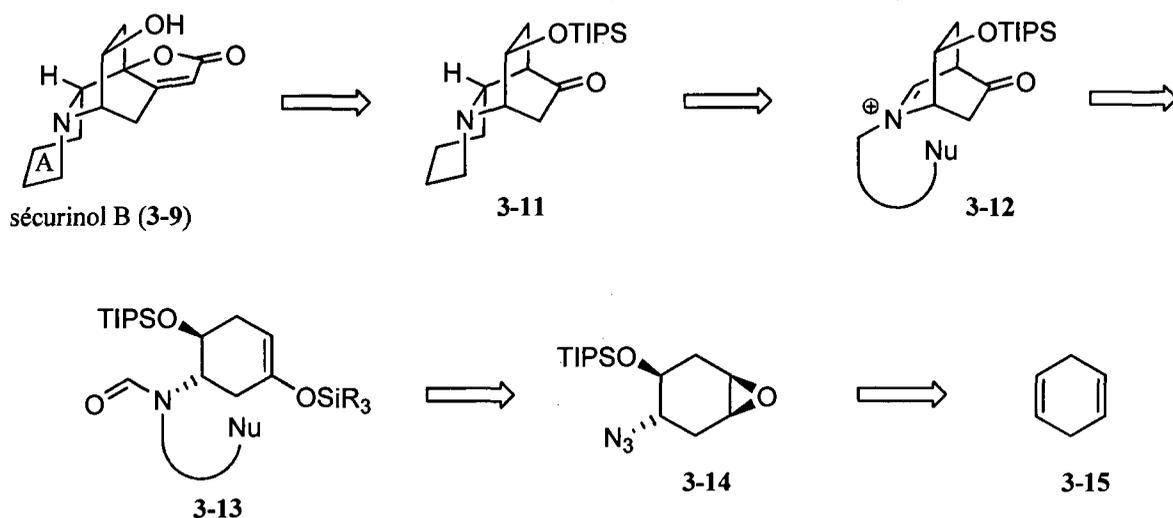


Schéma 3.2

3.4. Introduction de l'éther d'énol silylé sur le cyclohexane principal

Le premier défi auquel nous avons fait face dans la synthèse a été d'introduire régiosélectivement un éther d'énol silylé sur le cyclohexane principal à partir de l'époxyde **3-14**. Avant d'en arriver là, la synthèse de l'azido-époxyde **3-14** connue de la littérature a été adaptée, tel que présenté à la section 3.4.1.

3.4.1. Synthèse de l'azido-époxyde **3-14**

La synthèse de l'azido-époxyde **3-14** a débuté par la mono époxydation du cyclohexa-1,4-diène à l'aide de l'acide *mé*ta-chloroperbenzoïque, conduisant à l'époxyde **3-16** (schéma 3.3).⁹⁹ Par la suite, ce dernier a été converti en azidohydrine *trans* **3-17**. Suite à une certaine optimisation, il a été déterminé que l'ouverture de l'époxyde **3-16** pouvait s'effectuer en présence d'azoture de sodium en milieu faiblement acide pour donner l'azidohydrine **3-17** dans un rendement 72% pour les deux étapes.¹⁰⁰ Il s'est avéré avantageux de ne pas purifier l'époxyde **3-16** avant son utilisation, ce dernier ne pouvant être isolé qu'avec un rendement de 58% après distillation.

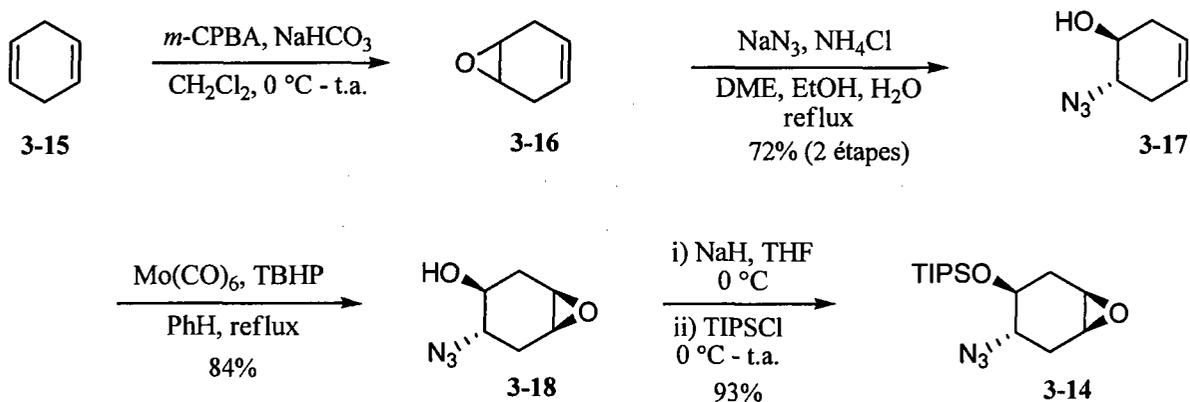


Schéma 3.3

Par la suite, une époxydation hydroxy-dirigée catalysée par l'hexacarbonyle de molybdène a permis d'obtenir l'époxyde **3-18**.¹⁰¹ En utilisant des solutions commerciales de différentes molarités en hydroperoxyde de *tert*-butyle, il a été impossible d'observer une conversion complète de l'alcène **3-17**. Nous avons soupçonné que la présence d'eau (provenant des solutions commerciales d'hydroperoxyde

de *tert*-butyle) dans le milieu réactionnel pouvait inhiber la réaction en provoquant la désactivation du catalyseur de molybdène. Conséquemment, la réaction a été effectuée avec une solution anhydre d'hydroperoxyde de *tert*-butyle dans le toluène, préparée par séchage azéotropique,¹⁰² ce qui a permis d'observer la conversion complète de l'hydroxy-alcène **3-17** et d'isoler l'époxyde **3-18** désiré dans un rendement de 84%. Finalement, ce dernier a été protégé sous la forme d'un éther de triisopropylsilyle, et l'azido-époxyde **3-14** a été obtenu avec un rendement de 93%.

Dans la synthèse du composé **3-14** rapportée par Jacobsen, une désymétrisation catalysée par un salen de chrome a été utilisée pour l'ouverture de l'époxyde *méso* **3-16**. Selon la voie de synthèse que nous avons retenue, tous les centres stéréogéniques présents dans le sécurinol B seraient contrôlés par la relation *trans* de l'azidohydrine **3-17**. Nous avons donc cherché à répéter la désymétrisation utilisée par Jacobsen, de manière à avoir accès à une synthèse non racémique pour le sécurinol B. Le complexe (salen)CrN₃ (*R,R*)-**3-20** a donc été synthétisé. Ainsi, le traitement de l'analogue chloré (salen)CrCl (*R,R*)-**3-19** disponible commercialement avec du perchlorate d'argent, suivi d'une filtration pour éliminer le chlorure d'argent et d'une exposition du filtrat à l'azoture de sodium, a permis d'isoler le (salen)CrN₃ (*R,R*)-**3-20** dans un rendement de 80% (schéma 3.4).¹⁰³

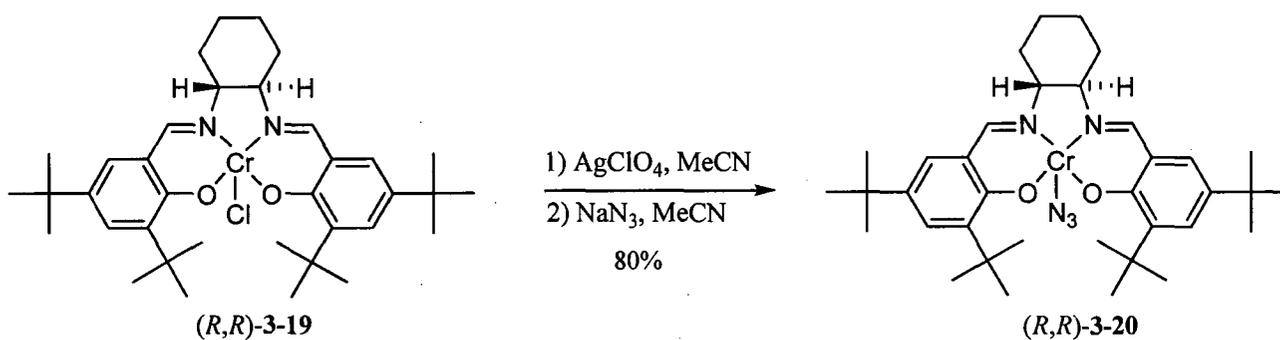


Schéma 3.4

La désymétrisation de l'époxyde *méso* **3-16** a ensuite pu être tentée. Ainsi, ce dernier a été traité avec de l'azoture de triméthylsilyle en présence du complexe (*R,R*)-**3-20**, ce qui a permis d'isoler l'azidohydrine (+)-**3-17** avec un excellent rendement de 93% et un ratio énantiomérique de 94:6 après 72h à -25 °C (schéma 3.5). Toutefois, le ratio énantiomérique que nous avons obtenu est moins élevé que ce lui rapporté par Jacobsen (i.e. 96:4),⁹⁸ mais demeure toutefois assez grand pour être synthétiquement utile, d'autant plus que l'époxyde **18** s'avère être un solide, ce qui ouvre la porte à un enrichissement

énantiomérique par recristallisation. Néanmoins, vu le coût élevé de l'azoture de triméthylsilyle, il a été décidé de poursuivre l'étude de la synthèse du sécurinol B avec le matériel racémique.

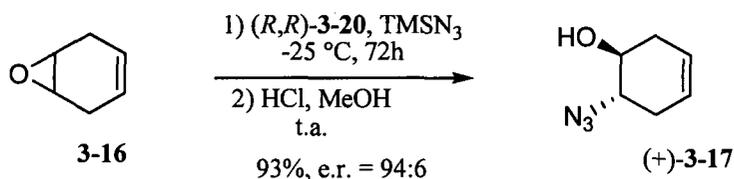


Schéma 3.5

3.4.2. Énolisation régiosélective

Avec l'azido-époxyde **3-14** en main, l'introduction régiosélective d'un éther d'énol silylé dans le cyclohexane principal a pu être investiguée. Ultimement, la fonction azoture devrait être convertie en amide portant une chaîne nucléophile. Comme les azotures sont connus pour être des groupements fonctionnels relativement sensibles, en plus d'être potentiellement incompatibles avec certaines réactions que nous comptons utiliser pour l'introduction de la fonction éther d'énol silylé, il a été décidé de convertir la fonction azoture en amide avant de tenter la manipulation de la fonction époxyde.

Selon l'analyse rétrosynthétique qui a été retenue, la formation du cycle A du sécurinol B (voir schéma 3.2) implique une cyclisation de Mannich *6-endo* d'une chaîne nucléophile homoallylique dans l'étape de biscyclisation. Comme il a été démontré (chapitre 2) que les homoallylations d'amides sont difficiles à réaliser et qu'il est bien connu que l'alkylation directe d'une amine primaire conduit souvent à des mélanges de produits de monoalkylation et de dialkylation, il nous a semblé qu'une condensation avec un aldéhyde (amination réductrice, aza-Wittig) était le meilleur moyen pour introduire une chaîne homoallylique sur l'atome d'azote.

Bien que nous ayons déjà étudié la monocyclisation d'un éther d'énol silylé sur un formamide activé (chapitre 1), la formation d'un système ponté en utilisant cette réaction n'avait jamais été tentée. De manière à éviter toute cyclisation compétitive, nous avons donc décidé d'introduire en premier lieu une chaîne non nucléophile sur l'atome d'azote et de tester la formation d'un tel système via une monocyclisation de type Vilsmeier-Haack. Ainsi, l'azoture **3-14** a été soumis à une séquence Staudinger/aza-Wittig/réduction impliquant l'hydrocinnamaldéhyde (schéma 3.6).¹⁰⁴ De toutes les

phosphines ayant été testées (PMe₃, PPh₃, PBu₃), la tributylphosphine a été la seule qui a permis d'observer la conversion complète de l'azoture **3-14**. Aucune réaction n'a été observée lorsque la triphénylphosphine a été utilisée.

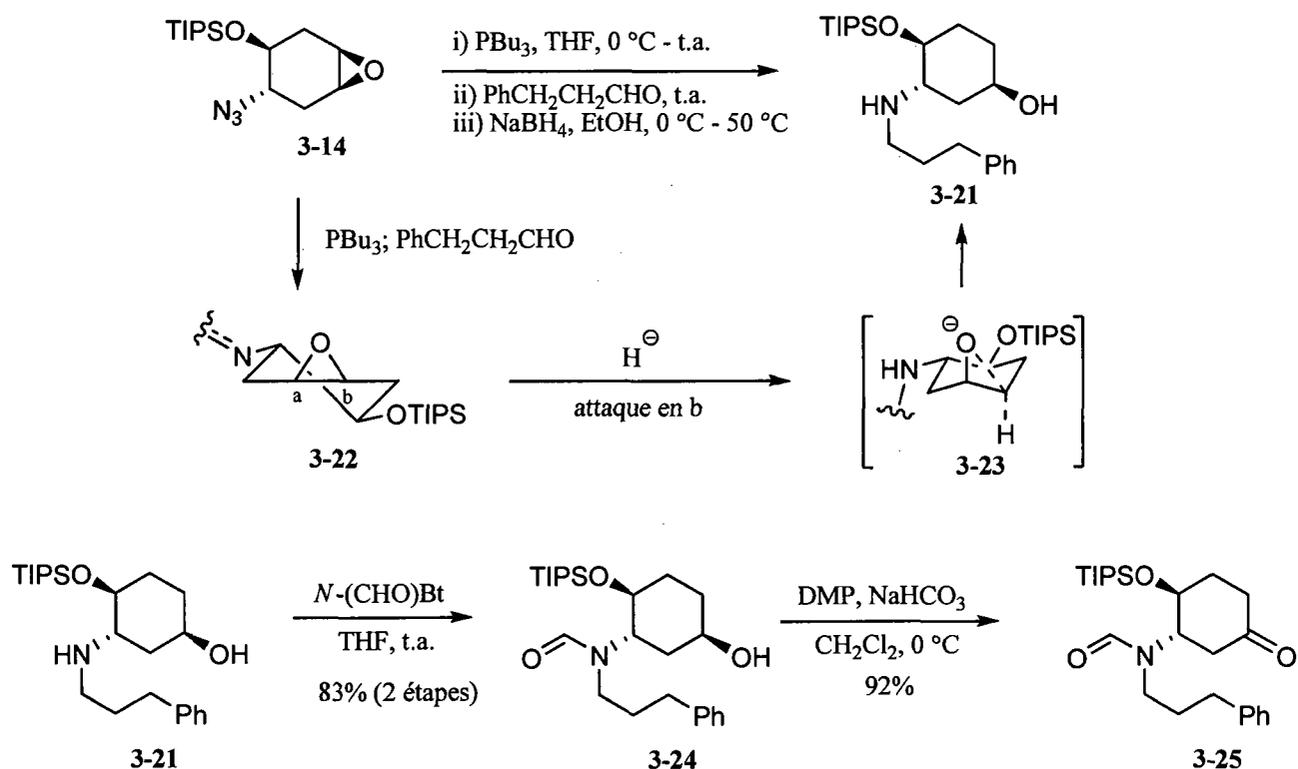


Schéma 3.6

Nous avons également observé que le réarrangement de l'azidophosphoranylidène **3-26** à l'imino-phosphorane **3-27** était très lent. Ainsi, lorsque l'hydrocinnamaldéhyde et la tributylphosphine ont été ajoutées à l'azoture **3-14** de manière simultanée, l'apparition d'un triplet à 8.36 ppm (H_a, **3-28**, schéma 3.7) a été observée par analyse par RMN ¹H d'un aliquot prélevé de milieu réactionnel. Par contre, lorsque l'azoture **3-14** a été mis en présence de la tributylphosphine pendant 15 h avant que ne soit ajoutée l'hydrocinnamaldéhyde, un triplet à 7.64 ppm (H_b, **3-29**) est apparu sans aucune trace du triplet à 8.36 ppm. Nous croyons que ces observations peuvent s'expliquer par la conversion relativement lente de l'azidophosphoranylidène **3-26** en imino-phosphorane **3-27** à température ambiante, ce qui permet la formation d'un produit d'addition (**3-28**) de l'azidophosphoranylidène non réarrangé **3-26** sur l'hydrocinnamaldéhyde dans le cas de l'addition simultanée des réactifs. Lorsque l'imine désirée **3-29** a été traitée avec du borohydrure de sodium, l'amino-alcool **3-21**, provenant d'une réduction concomitante hautement régiosélective de la fonction époxyde, a été isolé (schéma 3.6). Seul

l'isomère provenant de l'attaque à la position b (voir 3-22) sur l'époxyde conduisant à un état de transition chaise a été obtenu.¹⁰⁵ Sans purification, l'amino-alcool 3-21 a été formylée avec le *N*-formylbenzotriazole pour donner le formamide 3-24 dans un rendement de 83% pour les deux étapes. Finalement, l'alcool 3-24 a été oxydé avec le périodinane de Dess-Martin, ce qui a permis d'isoler la cétone 3-25 dans un rendement de 92%.

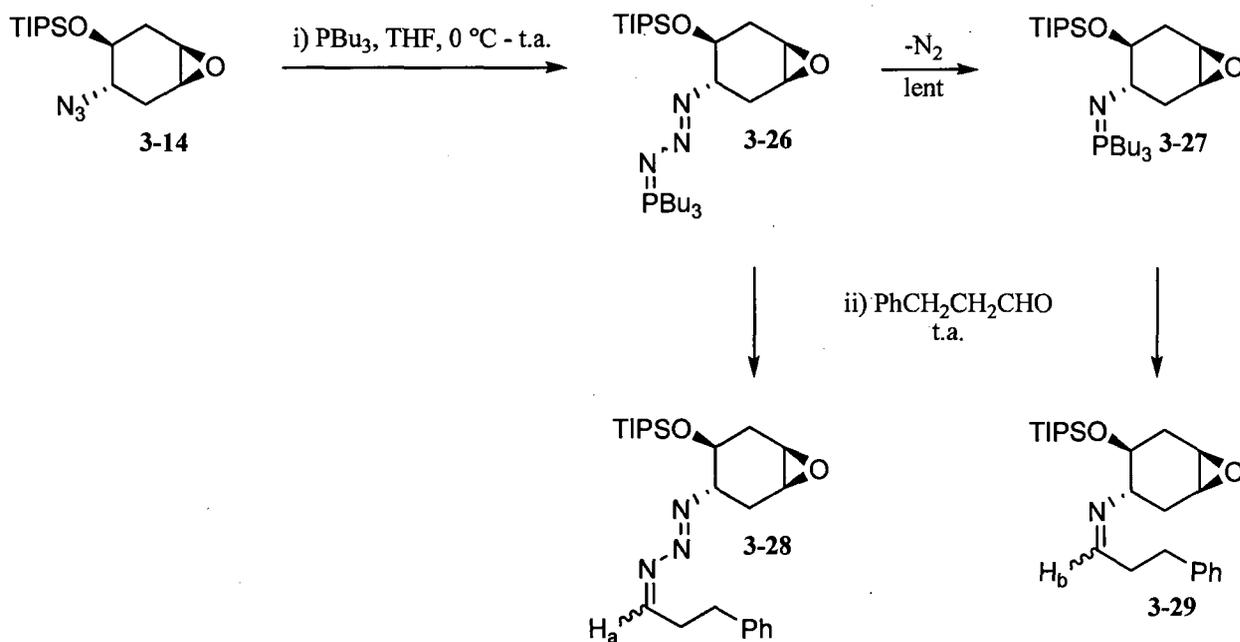


Schéma 3.7

L'énolisation régiosélective de la cétone 3-25 a par la suite été investiguée. Nous avons espoir que des effets conformationnels¹⁰⁶ puissent permettre l'énolisation sélective des protons H_a , conduisant à l'éther d'énol silylé 3-30 de régiochimie désirée (schéma 3.8). La cétone 3-25 a donc d'abord été déprotonée avec du bis(triméthylsilyl)amidure de lithium. Après ajout de *tert*-butyldiméthylchlorosilane, seulement l'énone 3-31 a pu être isolée dans un faible rendement de 26%. Conséquemment, la cétone 3-25 a ensuite été mise en présence de trifluorométhanesulfonate de *tert*-butyldiméthylsilyle et de la base de Hünig, ce qui a permis d'isoler l'éther d'énol silylé 3-32 comme seul régioisomère dans un rendement de 65%. Il semble que donc que l'effet inductif du groupement formamide ait rendu les protons H_b plus acides que les protons H_a , conduisant à l'énolisation à la position non désirée, peu importent les conditions essayées. Comme il a été impossible d'avoir accès à l'éther d'énol silylé 3-30 par énolisation

de la cétone **3-25**, nous nous sommes retrouvés dans l'obligation de trouver une stratégie alternative pour contrôler l'introduction de ce nucléophile sur le cyclohexane principal.

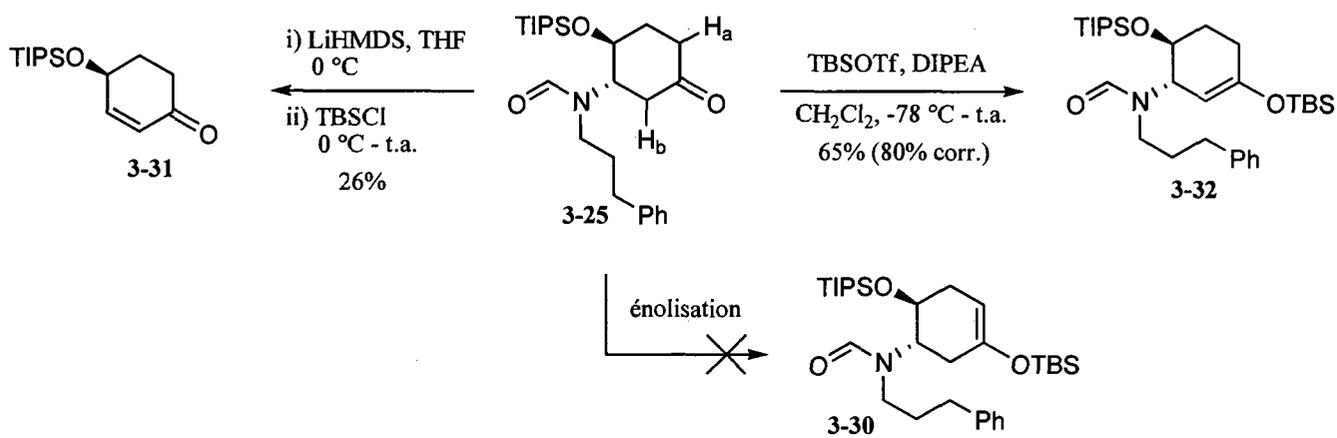
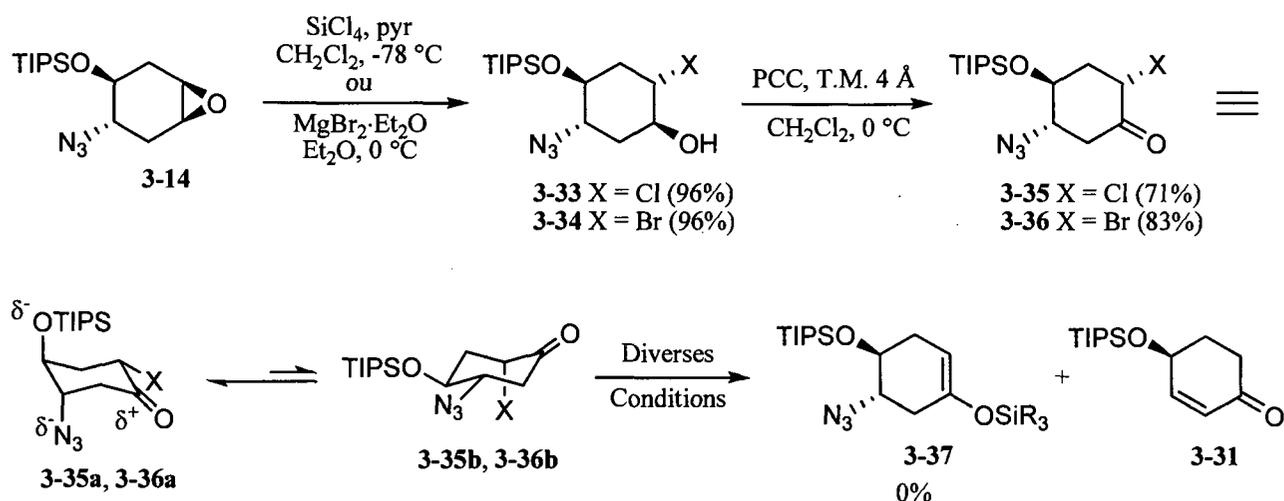


Schéma 3.8

3.4.2. Énolisation via des α -halocétones

Comme la régiosélectivité de l'énolisation de la cétone **3-25** semble être dictée par la position relative des hétéroatomes par rapport à la cétone sur cyclohexane principal, il s'est avéré clair que l'incorporation d'un groupement fonctionnel sur ce dernier était essentielle à l'introduction régiosélective d'un éther d'énol silylé. La première stratégie en ce sens à avoir été considérée a été d'utiliser une réaction de Reformatsky d'une α -halocétone pour forcer l'énolisation à la position désirée.¹⁰⁷ Comme la force du lien carbone halogène a une influence marquée sur la réaction de Reformatsky, il a été décidé de fabriquer les dérivés chlorés et bromés. Ainsi, la chlorohydrine **3-33** a été obtenue dans un rendement de 96% suite au traitement de l'azidohydrine **3-14** avec du tétrachlorosilane et une quantité catalytique de pyridine, tel que décrit par Denmark (schéma 3.9).¹⁰⁸ Parallèlement, le traitement de l'azidohydrine **3-14** avec du dibromure de magnésium a donné la bromohydrine **3-34** dans un rendement de 96%.¹⁰⁹ Dans chacun des cas, seul l'isomère provenant de l'attaque axiale sur l'époxyde a été obtenu.¹¹⁰ Les halohydrines **3-33** et **3-34** ont par la suite été oxydées en α -halocétones correspondantes **3-35** et **3-36** à l'aide du chlorochromate de pyridinium.



Contre toute attente, l'analyse des spectres RMN ^1H des α -halocétone **3-35** et **3-36** a révélé que la conformation la plus basse en énergie pour ces composés est celle plaçant les groupements azoture et silyloxy en positions axiales et l'halogène en position équatoriale (**3-35a** et **3-36a**), et ce, malgré la propension des α -halocétone à adopter une conformation plaçant la liaison carbone-halogène parallèle au système π du carbonyle.¹¹¹ En effet, la constante de couplage entre les protons Ha et Hb a été déterminée comme étant de 4.0 Hz, démontrant la relation gauche entre ces deux protons (figure 3.3). De plus, une constante de couplage de 11.5 Hz a été observée entre les protons Hc et Hd, ce qui implique que le proton sur l'atome de carbone portant le chlore se trouve dans une position axiale (et donc que l'atome de chlore est en position équatoriale).

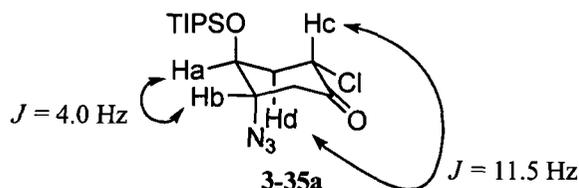


Figure 3.3. Conformation de la chlorocétone **3-35** déterminée par RMN ^1H .

Comme la conformation **3-35b/3-36b** plaçant l'halogène en position axiale est la seule permettant le recouvrement entre l'orbitale σ C-X (X=halogène) et l'orbitale π^* C=O, cette observation nous permettait de croire que la réaction de Reformatsky impliquant ces α -halocétone pourrait être difficile. Néanmoins, l' α -chlorocétone **3-35** et l' α -bromocétone **3-36** ont été traitées avec du zinc et du chlorure de *tert*-butyldiméthylsilyle, dans l'espoir d'obtenir l'éther d'énol silylé **3-37**. Dans tous les cas, des

températures supérieures à la température ambiante ont été nécessaires pour observer une conversion des α -halocétone.¹¹² En aucun cas, l'éther d'énol silylé **3-37** n'a pu être observé; dans la plupart des cas, la dégradation du matériel a été observée et, dans certains cas, l'énone **3-31** a même pu être isolée du mélange réactionnel. Les α -halocétone **3-35** et **3-36** ont également été traités avec de l'iodure de samarium (II) en présence de chlorure de *tert*-butyldiméthylsilyle sans qu'il ne soit possible d'isoler l'éther d'énol silylé désiré **3-37**.¹¹³ Lors des essais effectués, une faible conversion des α -halocétone a été observée.

Nous croyons que la faible proportion d' α -halocétone dans la conformation réactive est en partie responsable de l'échec de la réaction de Reformatsky, spécialement pour les essais effectués avec du zinc. En effet, des températures élevées pour ce genre de réaction ont dû être atteintes pour observer une quelconque conversion des α -halocétone, et il est possible que l'éther d'énol silylé **3-37** soit instable dans ces conditions. Il est fort probable que la préférence conformationnelle observée pour les α -halocétone **3-35** et **3-36** soit dictée par des effets électrostatiques attractifs (favorables) entre le carbone du carbonyle, chargé partiellement positivement, et les substituants silyloxy et azoture, chargés partiellement négativement. Ces mêmes effets ont été observés pour la 4-méthoxycyclohexanone, qui préfère adopter une conformation plaçant le substituant méthoxy en position axiale.¹¹⁴ Étant dans l'impossibilité d'introduire un éther d'énol silylé dans le cyclohexane principal avec cette stratégie, nous avons opté pour une méthode qui serait peu influencée par la conformation du cyclohexane.

3.4.3. Hydrosilylation d'une énone

Nous nous sommes par la suite tournés vers une hydrosilylation d'énone comme alternative à une énoisation de carbonyle pour l'introduction de la fonction éther d'énol silylé. La séquence synthétique menant à l'énone **3-43** a débuté par l'ouverture de l'époxyde **3-14** avec le phénylséléniate de sodium, ce qui a permis d'isoler le sélénure **3-38** dans un rendement de 95% comme un seul isomère (schéma 3.10). Ce dernier a été oxydé en sélénioxyde correspondant avec du peroxyde d'hydrogène, qui a ensuite été éliminé thermiquement. Il s'est avéré crucial de neutraliser l'excès de peroxyde d'hydrogène avec une solution aqueuse de sulfite de sodium avant de procéder à l'élimination du sélénioxyde, sans quoi de faibles rendements en alcool allylique **3-39** sont obtenus.¹¹⁵

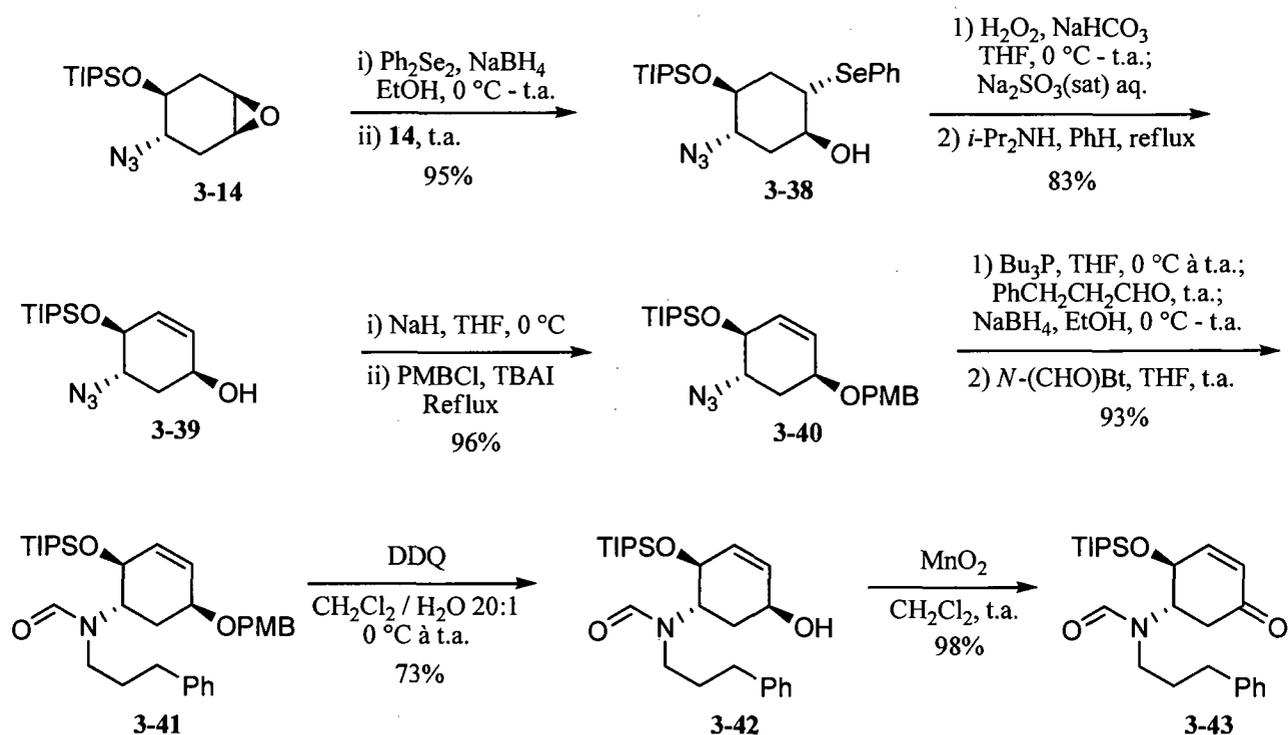


Schéma 3.10

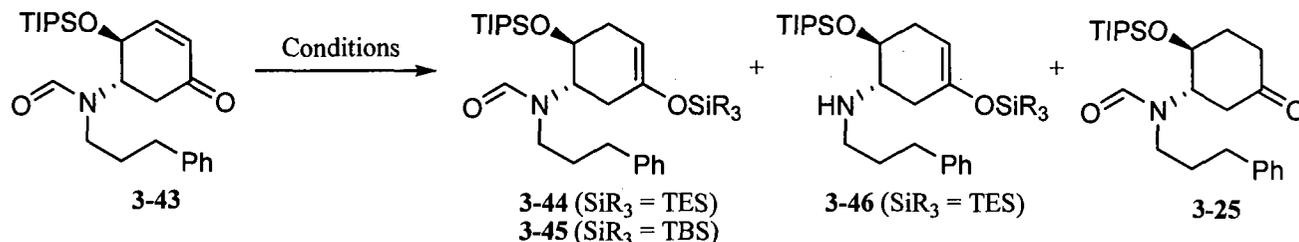
Plusieurs stratégies permettent d'effectuer l'hydrosilylation formelles d'énones.¹¹⁶ Des méthodes basées sur la réduction conjuguée d'énones¹¹⁷ avec des hydrures de cuivre^{118,119} ou de bore¹²⁰ ont été rapportées, certaines impliquant une activation de l'énone par un acide de Lewis ou un silane.¹²¹ D'autres méthodes font plutôt appel à l'addition d'un silane catalysée par différents métaux de transitions.¹²² Nous nous sommes questionnés quant à la stabilité de la fonction azoture dans plusieurs des conditions réactionnelles d'hydrosilylation mentionnées ci-haut et nous avons donc décidé de la convertir en amide avant de procéder à l'hydrosilylation.

L'introduction de la fonction amide a d'abord été tentée à partir de l'alcool allylique **3-39** via une séquence de Staudinger/aza-Wittig/réduction suivie d'une formylation. Malheureusement, il semble que la fonction hydroxyle libre présente sur le composé **3-39** ait nuit à la réaction, et l'imine formée par condensation avec l'hydrocinnamaldéhyde n'a jamais été observée. L'alcool allylique **3-39** a donc été protégé sous la forme d'un éther *p*-méthoxybenzylique. L'azoture **3-40** a par la suite été converti en amide **3-41** avec un rendement de 93% suite à une séquence de Staudinger/aza-Wittig/réduction et d'une formylation avec le *N*-formylbenzotriazole. La fonction hydroxyle a ensuite été démasquée à l'aide de 2,3-dichloro-5,6-dicyano-*para*-benzoquinone (DDQ), et l'alcool allylique **3-42** a été obtenu

dans un rendement de 73%. L'énone **3-43** a finalement été obtenue après une oxydation au dioxyde de manganèse de l'alcool allylique précédemment obtenu.¹²³

L'hydrosilylation de l'énone **3-43** a par la suite pu être investiguée, et une sélection des différentes conditions testées est présentée au tableau 3.1. Lorsque le catalyseur de Wilkinson ($\text{Rh}(\text{PPh}_3)_3\text{Cl}$) a été utilisé en compagnie de triéthylsilane ou encore de *tert*-butyldiméthylsilane,¹²⁴ les éthers d'énol silylés **3-44** et **3-45** ont été isolés dans des rendements modérés en compagnie de la cétone **3-23**, provenant d'une protodésilylation de la fonction éther d'énol silylé (entrées 1 et 2). Les essais d'hydrosilylation impliquant le triéthylsilane et le *tert*-butyldiméthylsilane le catalysés par le catalyseur de Karstedt ont également permis d'obtenir les éthers d'énols silylés **3-44** et **3-45** (entrées 2 et 4).^{122,125} Par contre, l'amine secondaire **3-46** a également été isolée dans un rendement significatif lorsque le triéthylsilane a été utilisé, et l'essai impliquant le *tert*-butyldiméthylsilane n'a pas permis d'isoler l'éther d'énol silylé **3-45** dans un rendement satisfaisant.

Tableau 3.1. Hydrosilylation de l'énone **3-43**.



Entrée	Conditions	Résultats
1	$\text{Rh}(\text{PPh}_3)_3\text{Cl}$, TESH, PhMe, t.a.	3-44 (56%) + 3-23 (25%)
2	$\text{Rh}(\text{PPh}_3)_3\text{Cl}$, TBSh, PhMe, 80 °C	3-45 (53%) + 3-23 (35%)
3	$\text{Pt}(\text{DVS})_2^{\text{a}}$, TESH, PhMe, t.a.	3-44 (52%) + 3-46 (22%)
4	$\text{Pt}(\text{DVS})_2^{\text{a}}$, TBSh, PhMe, 80 °C	3-45 (46%)
5	$\text{B}(\text{C}_6\text{F}_5)_3$, TBSh, PhMe, 80 °C	3-25 (faible conversion)
6	L-sélectride, THF, -78 °C - 0 °C; TBSCl, 0 °C - t.a.	Mélange complexe de produits

(a) DVS = Divinyltétraméthylsiloxane.

Au meilleur de notre connaissance, aucun exemple de réduction d'amides en amines impliquant le bris de la liaison N-CO à l'aide de complexes de type hydrure de platine n'a été rapporté. Par contre, en 1996, Buchwald a rapporté une procédure de réduction d'amide en aldéhyde faisant appel à un hydrure de titane généré in situ à l'aide de tétraisopropoxyde de titane et de diphenylsilane.¹²⁶ Il est donc possible qu'un hydrure de platine soit à l'origine de la réduction de la fonction amide lors des essais d'hydrosilylation. L'utilisation des conditions d'hydrosilylation d'énones catalysée par le tris(pentafluorophényl)borane développées par Piers n'ont malheureusement permis d'isoler que la cétone **3-25** (entrée 5).¹²¹ Finalement, nous avons également tenté la réduction 1,4 de l'énone **3-43** suivie d'un piégeage avec le chlorure de *tert*-butyldiméthylsilyle (entrée 6). Dans ces conditions, un mélange complexe de produits a été obtenu. Malgré un criblage relativement exhaustif des conditions de réaction, il nous a donc été impossible de promouvoir l'hydrosilylation de l'énone **3-43** de manière satisfaisante, et nous avons donc décidé, contrairement à nos appréhensions initiales, d'investiguer l'hydrosilylation d'énone en présence de la fonction azoture.

La nouvelle séquence synthétique, présentée au schéma 3.11, a débuté par l'oxydation de l'alcool allylique **3-39** avec le periodinane de Dess-Martin, donnant ainsi accès à l'énone **3-47** avec un rendement de 95%. Avec un certain étonnement, nous avons réalisé que la fonction azoture présente sur l'énone **3-47** s'est avérée stable dans différentes conditions de réaction d'hydrosilylation catalysées par des métaux de transition (Pt, Rh). Après une brève optimisation, l'éther d'énol silylé **3-48** a été isolé dans un rendement quasi quantitatif suite à l'hydrosilylation de l'énone **3-47** mettant en jeu le *tert*-butyldiméthylsilane et le catalyseur de Karstedt (bis(divinyltétraméthylsiloxane) de platine). Finalement, le formamide **3-45** a été obtenu après la séquence de réaction habituelle.

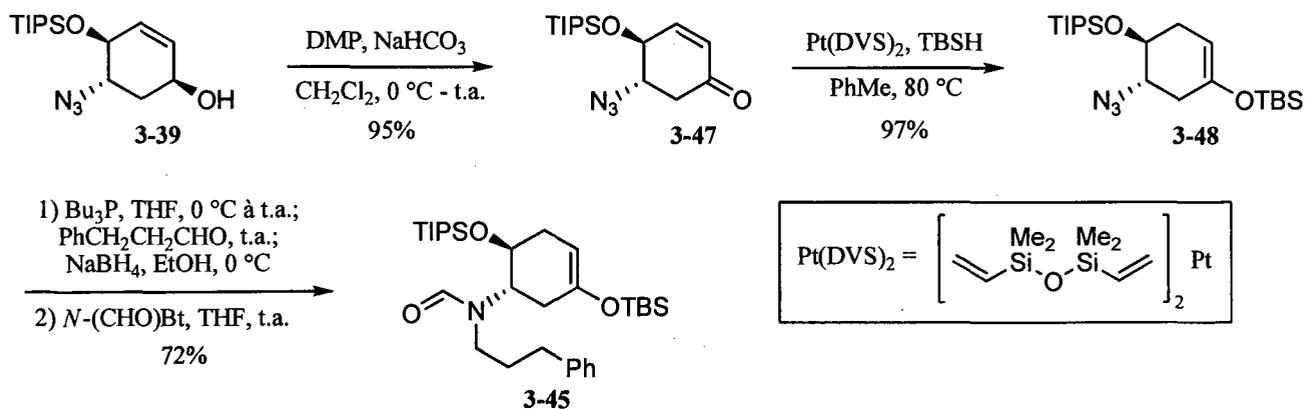


Schéma 3.11

Avec le formamide **3-45** en main, la cyclisation de Vilsmeier-Haack d'un éther d'énol silylé sur un formamide menant à un système ponté a pu être tentée. Ainsi, lorsque le formamide **3-45** a été activé avec de l'anhydride trifluorométhanesulfonique en présence de 2,6-di-*tert*-butylpyridine, la cyclisation de Vilsmeier-Haack a procédé efficacement à température ambiante pour générer l'iminium de degré d'oxydation II **3-49**, tel qu'observé par analyse par RMN ^1H d'un aliquot prélevé du milieu réactionnel (schéma 3.12).³⁴ Contrairement à la monocyclisation très rapide et complète en moins de 20 minutes à 0 °C d'un éther d'énol silylé sur un formamide activé pour générer un système non ponté (**1-82**), la cyclisation de l'éther d'énol contenu dans le cyclohexène **3-45** a nécessité plusieurs heures pour parvenir à une conversion complète. Ce ralentissement est probablement attribuable à la conformation bateau, haute en énergie, que le cyclohexène doit adopter pour permettre un bon alignement entre l'éther d'énol silylé et le formamide activé. Néanmoins, la cyclisation de Vilsmeier-Haack a procédé facilement à température ambiante, et l'ion iminium **3-49** a finalement été réduit avec le tris(acétoxy)borohydrure de sodium, ce qui a permis d'isoler la céto-amine **3-50** dans un rendement de 69%.

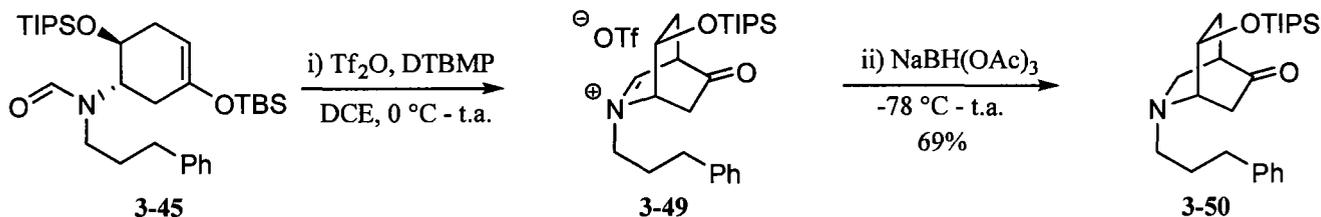


Schéma 3.12

Cet accomplissement est venu confirmer qu'il était possible d'avoir accès au squelette azabicyclo[2,2,2]octane du sécurinol B à l'aide d'une cyclisation de Vilsmeier-Haack d'un éther d'énol silylé sur un formamide activé. De plus, l'observation de l'iminium **3-49** suite à la cyclisation nous a permis d'envisager avec optimisme la cascade de cyclisations menant au squelette tricyclique du sécurinol B. La prochaine section portera donc sur l'introduction d'une chaîne nucléophile homoallylique sur l'atome d'azote, dernier défi nous séparant de l'étape de biscyclisation.

3.5. Introduction d'une chaîne nucléophile homoallylique sur l'atome d'azote

Comme nous avons réussi à introduire une chaîne non nucléophile sur l'atome d'azote à l'aide d'une condensation sur un aldéhyde, nous avons décidé de considérer cette avenue en premier pour l'introduction d'une chaîne nucléophile homoallylique sur l'atome d'azote. Comme plusieurs nucléophiles pourraient être des candidats pour la cyclisation de Mannich, nous avons opté pour l'étude de l'introduction de la chaîne nucléophile en utilisant un aldéhyde homoallylique abondamment disponible dans notre laboratoire et facile d'accès.

3.5.1. Aza-Wittig sur un aldéhyde homoallylique

L'aldéhyde sélectionné **3-51** a été obtenu suite à l'oxydation de l'alcool homoallylique **2-43** avec le périodinanane de Dess-Martin (schéma 3.13). Parmi les réactifs testés, le périodinanane de Dess-Martin tamponné avec du bicarbonate de sodium a été le seul à permettre l'oxydation propre de l'alcool **2-43** sans migration de la double liaison conduisant à l'aldéhyde α,β -insaturé correspondant. Néanmoins, l'aldéhyde **3-51** est relativement instable, et il a donc été utilisé sans délai suite à sa préparation. Lorsque la séquence Staudinger/aza-Wittig/réduction/formylation entre l'azoture **3-48** et l'aldéhyde β,γ -insaturé **3-51** a été tentée, le formamide secondaire **3-55** a été le seul produit à avoir été isolé dans un faible rendement. De plus, il nous a été impossible de confirmer la formation de l'imine **3-53** par analyse d'un aliquot prélevé du mélange réactionnel par RMN ^1H suite à l'ajout de l'aldéhyde. Nous croyons que l'échec de cette réaction de condensation est causé par l'acidité relativement élevée de l'aldéhyde **3-51**. En effet, il est probable que la valeur du pK_a de l'aldéhyde **3-51** soit près de celle de l'acide conjugué de l'imino-phosphorane **3-52**. Ainsi, ce dernier pourrait avoir été protoné lorsque mis en présence de l'aldéhyde **3-51**, conduisant au phosphonium **3-54**. Finalement, une hydrolyse suivie d'une formylation auraient mené au formamide secondaire **3-55**. Comme la basicité de l'imino-phosphorane **3-52** a semblé lui empêcher de réagir de la manière désirée avec l'aldéhyde β,γ -insaturé **3-51**, nous avons donc décidé de tenter la condensation par amination réductrice impliquant une amine primaire, espèce beaucoup moins basique qu'un imino-phosphorane.

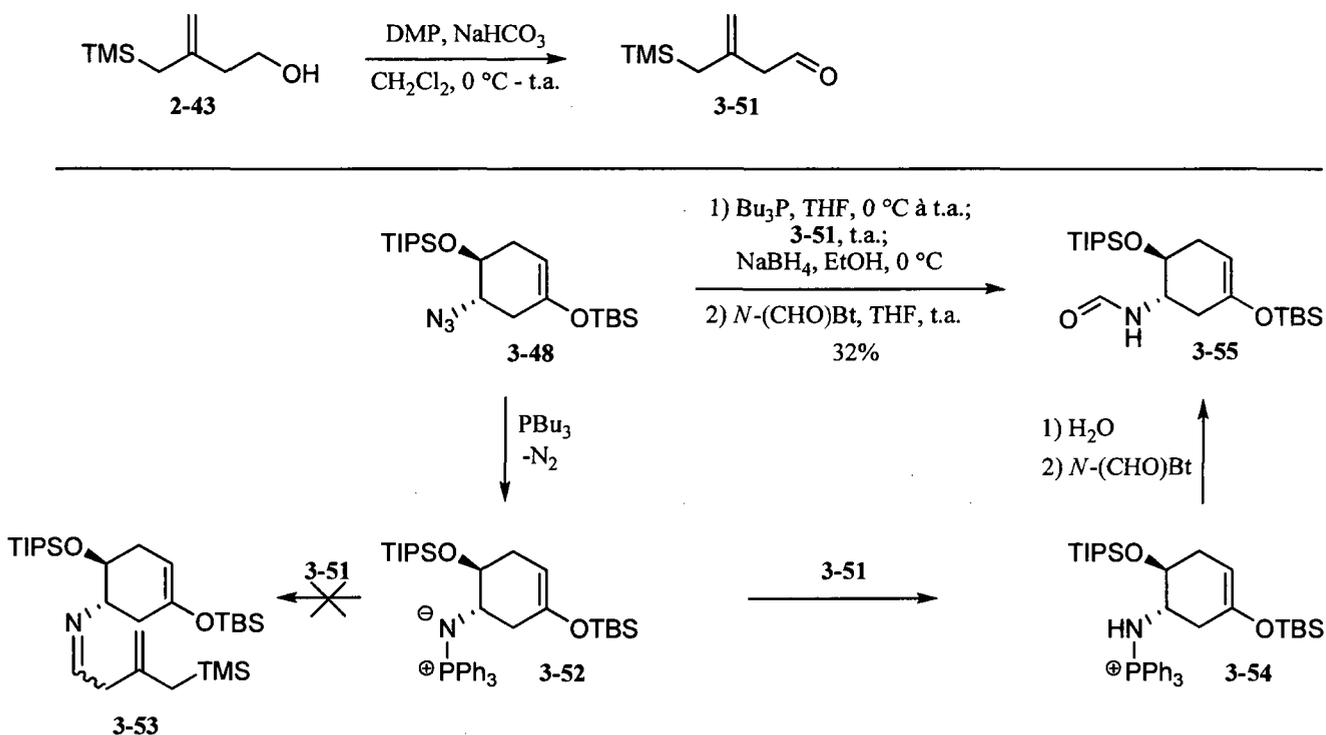


Schéma 3.13

3.5.2. Condensation avec un aldéhyde β,γ -insaturé par amination réductrice

L'amine primaire 3-56 a donc été obtenue dans un rendement de 79% suite à la réduction de l'azoture 3-48 avec la tributylphosphine en présence d'eau (schéma 3.14). Des essais de réduction impliquant l'hydruure de lithium aluminium ont donné des rendements nettement inférieurs. Par la suite, l'amine 3-56 a été mise en présence de l'aldéhyde 3-51. Suite à une réduction avec le borohydrure de sodium et à une formylation, le formamide 3-57 a été isolé dans un rendement de 52%. Vraisemblablement, l'imine β,γ -insaturée initialement formé par la condensation directe entre l'amine 3-56 et l'aldéhyde 3-51 semble avoir subi une tautomérie en imine α,β -insaturée, suivie d'une protodésilylation avant la réduction, pour conduire ultimement à l'amide 3-57 après formylation (mécanisme détaillé plus bas).

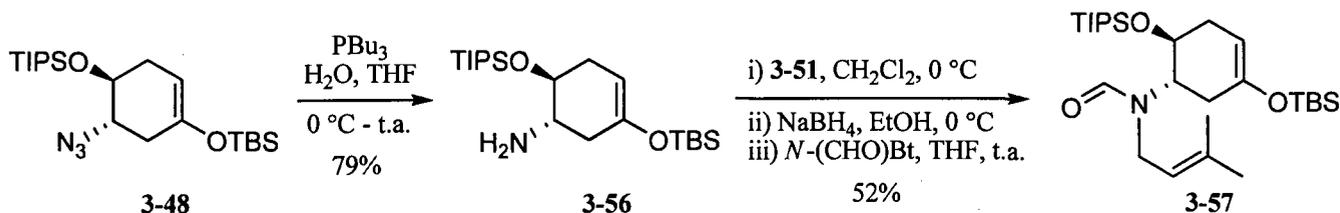
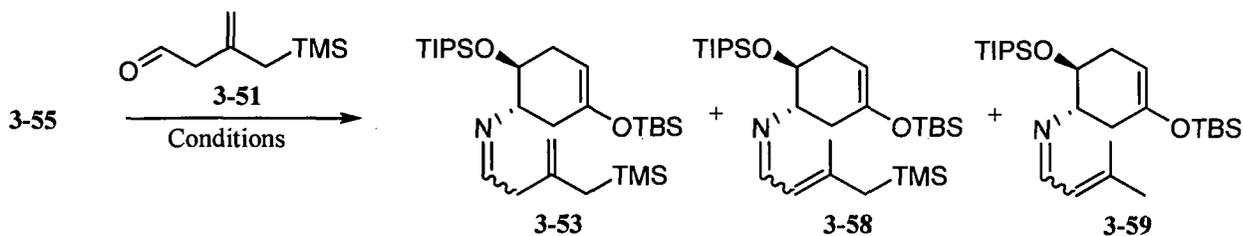


Schéma 3.14

Étant dans l'impossibilité d'effectuer la condensation entre l'aldéhyde **3-51** et l'amine primaire **3-56** de manière satisfaisante, nous nous sommes donc lancés dans l'optimisation de cette dernière. Une sélection des conditions des réactions testées est présentée au tableau 3.2. Ainsi, la condensation directe de l'amine **3-56** avec 3 équivalents de l'aldéhyde **3-51** dans le dichlorométhane a donné un mélange des imines α,β -insaturées **3-58** et **3-59** comme produits exclusifs, tel que déterminé par analyse par RMN ^1H d'un aliquot prélevé du milieu réactionnel (entrée 1). L'ajout de bases inorganiques a permis d'observer la formation de l'imine β,γ -insaturée désirée **3-53**, en compagnie des imines conjuguées **3-58** et **3-59** (entrées 2 et 3). Tenter de piéger l'eau formée au cours de la réaction à l'aide de tamis moléculaires n'a également pas semblé être profitable pour la réaction (entrée 4). Lorsque la condensation a été tentée dans le méthanol, l'imine conjuguée **3-59** a été le seul produit formé (entrée 5 et 6). Ce résultat semble mettre en évidence la plus grande propension à la protodésilylation de l'imine conjuguée **3-58** dans les solvants protiques. Bien que l'ajout d'eau (10% v/v) au milieu réactionnel ait été néfaste à la condensation en termes de conversion (entrée 7), seulement l'imine β,γ -insaturée **3-53** a été observée comme produit de réaction dans ces conditions. Encouragé par ce résultat, nous avons investigué en détail l'effet de l'ajout de solutions aqueuses de différents pH sur la réaction de condensation. Ainsi, l'ajout d'une solution d'hydroxyde de sodium (10% v/v) a donné un résultat similaire à l'ajout d'eau (entrée 8). L'utilisation d'une solution de phosphate tamponnée (10% v/v) a permis d'augmenter la conversion en imine **3-53** à 50% (entrée 9). Finalement, une conversion complète a été obtenue en diminuant la quantité de tampon phosphate à 5% v/v et en augmentant la quantité d'aldéhyde **3-51** utilisée à 5 équivalents (entrée 10), et ces conditions ce sont avérées être très reproductibles. Ce résultat est surprenant dans la mesure où il semble contre-intuitif d'introduire de l'eau dans une condensation à l'équilibre produisant de l'eau comme sous produit de réaction. Toutefois, l'eau s'avère être très peu miscible avec le dichlorométhane, si bien qu'il y a très peu d'eau en phase organique pour déplacer l'équilibre vers les réactifs. D'ailleurs, notre groupe de recherche a déjà observé des conversions d'aldéhydes en énamines beaucoup plus propres lorsque les condensations ont été effectuées sans que des précautions particulières ne soient prises pour éviter la présence d'eau dans le milieu réactionnel.²⁸ Nous croyons que la très grande sélectivité obtenue avec les conditions optimisées en faveur de la formation de l'imine β,γ -insaturée **3-53** provient du pH virtuellement neutre en phase organique lors de la condensation, empêchant la tautomérie de l'imine **3-53** et, du même coup, la formation des imines indésirables **3-58** et **3-59**.

Tableau 3.2. Essais de condensation entre l'amine **3-55** et l'aldéhyde **3-51**.



Entrée	Équiv. 3-51	Conditions	Conversion ^a	Produit(s)
1	3	CH ₂ Cl ₂ , 0 °C, 1 h	100%	3-58 + 3-59
2	3	CH ₂ Cl ₂ , NaHCO ₃ , 0 °C, 1 h	100%	3-58 + 3-59
3	3	CH ₂ Cl ₂ , Cs ₂ CO ₃ , 0 °C, 20 min	100%	3-53 + 3-58 + 3-59
4	3	CH ₂ Cl ₂ , Cs ₂ CO ₃ , T. M. 4 Å, 0 °C, 1 h	100%	3-53 + 3-58 + 3-59
5	3	MeOH, 0°C, 1 h	100%	3-59
6	3	MeOH, Cs ₂ CO ₃ , 0 °C, 1 h	80%	3-59
7	3	CH ₂ Cl ₂ , Cs ₂ CO ₃ , H ₂ O (10 v/v), 0 °C, 1 h	30%	3-53
8	3	CH ₂ Cl ₂ , NaOH 1 N (10% v/v), 0 °C, 1 h	20%	3-53
9	3	CH ₂ Cl ₂ , Tampon PO ₄ pH 7 (10% v/v), 0 °C, 1 h	50%	3-53
10	5	CH ₂ Cl ₂ , Tampon PO ₄ pH 7 (5% v/v), 0 °C, 1 h	100%	3-53

(a) Déterminé par analyse d'un aliquot prélevé du milieu réactionnel par RMN ¹H.

La réduction de l'imine β,γ-insaturée **3-53** a par la suite été tentée (schéma 3.15). Malgré que plusieurs agents réducteurs à base d'hydrures (NaBH₄, LiAlH₄, DIBALH) ou donneurs d'électrons (Na, Li, SmI₂) aient été testés, et ce dans différentes conditions réactionnelles, il a été impossible d'effectuer proprement la réduction de l'iminium **3-53** (schéma 3.15). En plus de l'amine secondaire **3-60**, les amines provenant de la réduction des imines **3-58** et **3-59** ont également été isolées dans la plupart des cas. De plus, les conditions employant des métaux alcalins ont également données des composés dont la fonction éther d'énol silylé a été réduite à l'alcool correspondant, vraisemblablement via une déprotection de l'éther d'énol en cétone. Vu cet insuccès, nous avons donc été forcés de considérer l'alkylation directe de l'amine primaire **3-56** avec un électrophile homoallylique.

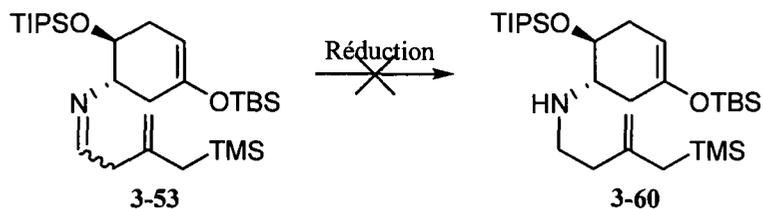


Schéma 3.15

3.5.3. Alkylation d'une amine primaire avec un électrophile homoallylique

L'alkylation de l'amine primaire **3-56** a d'abord été tentée avec l'iodure **3-61**¹²⁷, abondamment disponible dans notre laboratoire. Suite à une brève optimisation, l'amine secondaire **3-62** pu être obtenue dans un rendement de 60% (schéma 3.16) lorsque l'amine primaire **3-56** et l'iodure **3-61** ont été chauffés dans un mélange de tétrahydrofurane et de *N,N*-diméthylformamide en présence de base de Hünig. Dans ces conditions, 4 équivalents de l'iodure **3-61** ont du être utilisés de manière à obtenir une bonne conversion de l'amine **3-56**. À notre étonnement, seulement des traces de produit de dialkylation ont été observées dans ces conditions. Nous croyons que l'encombrement stérique provenant du groupement silyloxy voisin est responsable de la réactivité relativement faible de l'amine primaire, en plus de prévenir la sur-alkylation.

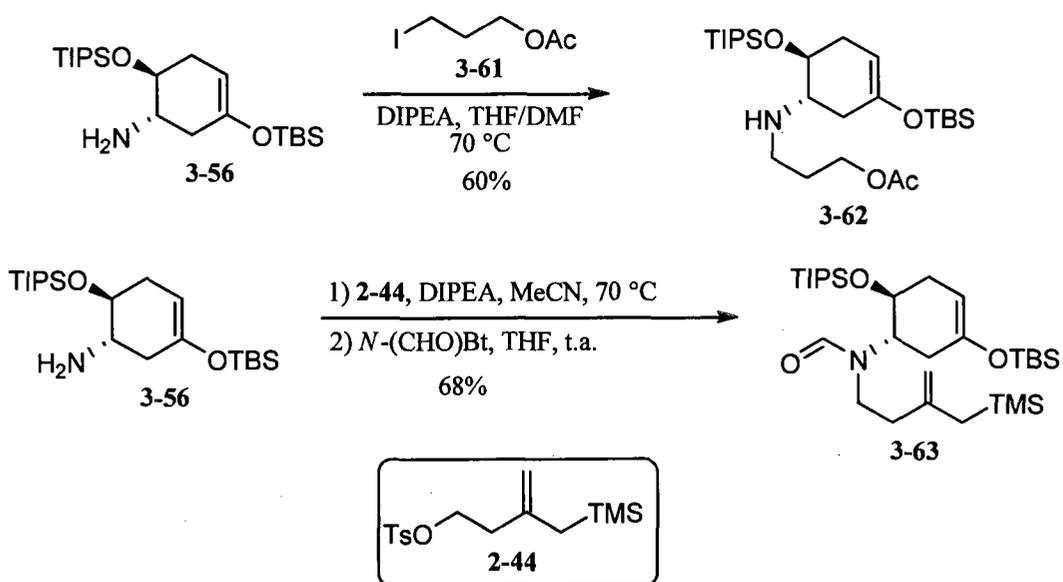


Schéma 3.16

L'alkylation de l'amine primaire **3-56** a par la suite été tentée avec le tosylate homoallylique **2-44**. L'alkylation a bien procédé lorsque ces derniers ont été chauffés dans l'acétonitrile en présence de base de Hünig, et le formamide **3-63** a pu être obtenu dans un rendement de 68% suite à une formylation. Encore une fois, seulement des traces ($\leq 5\%$) de produit de dialkylation ont été formées dans ces conditions de réaction. Avec en main une méthode efficace pour l'introduction de chaînes nucléophiles homoallyliques sur l'atome d'azote, la biscyclisation de nucléophiles π sur un formamide en vu de la synthèse du squelette tricyclique du sécurinol B a finalement pu être étudiée.

3.6. Étude de biscyclisation: synthèse du squelette tricyclique du sécurinol B

3.6.1. Vinylsilane comme partenaire nucléophile

Parmi les différents partenaires nucléophiles envisageables pour la biscyclisation, un vinylsilane a semblé clairement l'option la plus attrayante en vu de la synthèse du squelette du sécurinol B. En effet, suite à la biscyclisation impliquant ce nucléophile, une simple hydrogénation mènerait directement au cycle A saturé du sécurinol B (voir schéma 3.2). De plus, la cyclisation de vinylsilanes sur des ions iminium de degré d'oxydation II est un processus bien connu ayant été largement étudié.¹²⁸ Les vinylsilanes *cis* et *trans* se sont donc retrouvés comme candidats potentiels. Le vinylsilane *trans* a été sélectionné pour deux raisons: (1) la cyclisation impliquant le vinylsilane *cis* force le groupement silyle à se positionner sous l'iminium bicyclique lors de la cyclisation de Mannich (*vide infra*), ce qui n'est pas le cas pour le vinylsilane *trans* et (2) l'hydroxyvinylsilane *trans* **3-67** (schéma 3.17) est beaucoup plus facile d'accès que son homologue *cis* **2-25**.

L'hydroxyvinylsilane **3-67** a donc été fabriqué selon la méthode rapportée par Ardisson (schéma 3.17).¹²⁹ Ainsi, l'anion du 2,3-dihydrofurane a été traité avec un silylcyanocuprate d'ordre supérieur, générant le vinylcuprate **3-65**, qui a ensuite subi un réarrangement dyotropique (réarrangement 1,2 de métalate), conduisant au vinylcuprate réarrangé (**3-66**). Un traitement aqueux a finalement permis d'isoler l'hydroxyvinylsilane **3-67** avec un rendement de 91%.

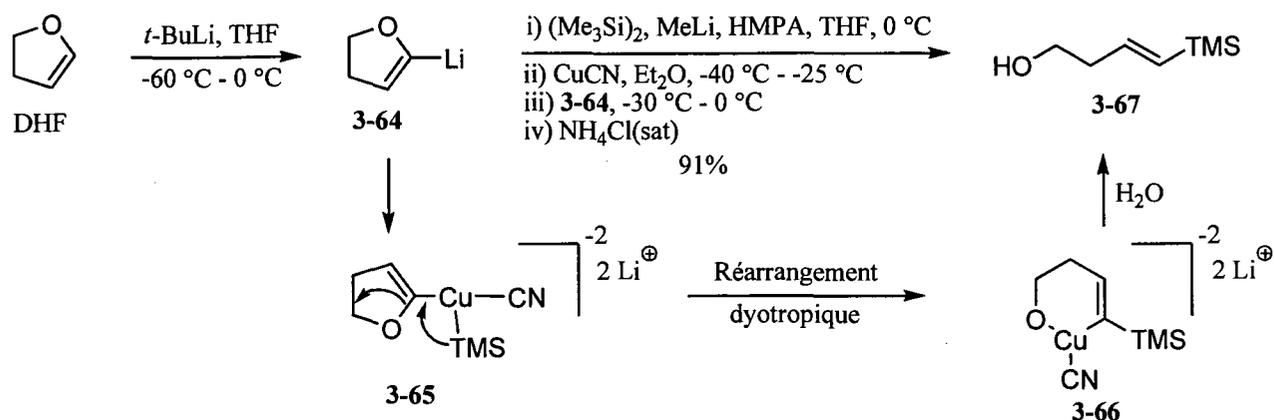


Schéma 3.17

Le tosylate **3-68** a par la suite été obtenu dans un rendement de 93% à partir de l'alcool **3-67** (schéma 3.18). L'alkylation de l'amine primaire **3-56** a ensuite été effectuée dans les conditions préalablement développées, et une formylation a conduit au précurseur de biscyclisation **3-69** dans un rendement de 83% pour les deux étapes.

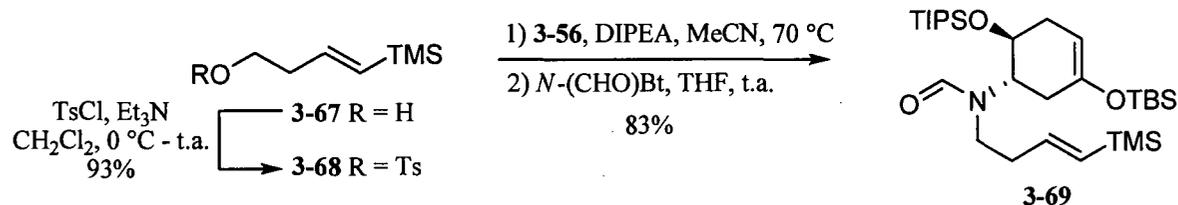


Schéma 3.18

L'amide **3-69** a par la suite été activé avec l'anhydride trifluorométhanesulfonique et sans surprise, l'éther d'énol silylé a cyclisé sur le formamide activé pour générer l'iminium bicyclique **3-70**, tel qu'observé par analyse de RMN ^1H d'un aliquot prélevé du milieu réactionnel (schéma 3.19).³⁴ Malheureusement, il n'a pas été possible de promouvoir la cyclisation de Mannich finale (i.e. **3-70** à **3-72**) et, malgré un survol des conditions de réactions (solvants: dichloroéthane, chlorobenzène, acétonitrile, toluène; ajout de tamis moléculaires), seulement de la décomposition a été observée. La génération de l'iminium **3-70** a néanmoins été prouvée à l'aide d'un piégeage nucléophile externe impliquant l'ion cyanure généré *in situ* par la réaction entre le *N,N*-diméthylaminopyridine et le cyanure de triméthylsilyle, ce qui a permis d'isoler l'aminonitrile **3-72** comme un mélange de diastéréoisomères dans un rendement de 88%.²⁶ Soupçonnant qu'un sous-produit provenant de l'activation d'amide ne soit responsable de la décomposition de l'iminium **3-70**, ce dernier a été régénéré à partir de l'aminonitrile

3-72 à l'aide de sels d'argent.¹³⁰ Malheureusement, la cyclisation de Mannich n'a pas eu lieu dans ces conditions également. Avec l'espoir d'augmenter notre niveau de connaissance du système nucléophiles/électrophiles impliqué dans la cascade de cyclisation, nous avons ensuite décidé d'introduire des partenaires nucléophiles allylsilanes sur la chaîne latérale, tout en étant conscient que ceux-ci conduiraient à une approche beaucoup moins directe au cycle A du sécurinol B que le vinylsilane. Une étude en ce sens sera d'ailleurs présentée à la prochaine section.

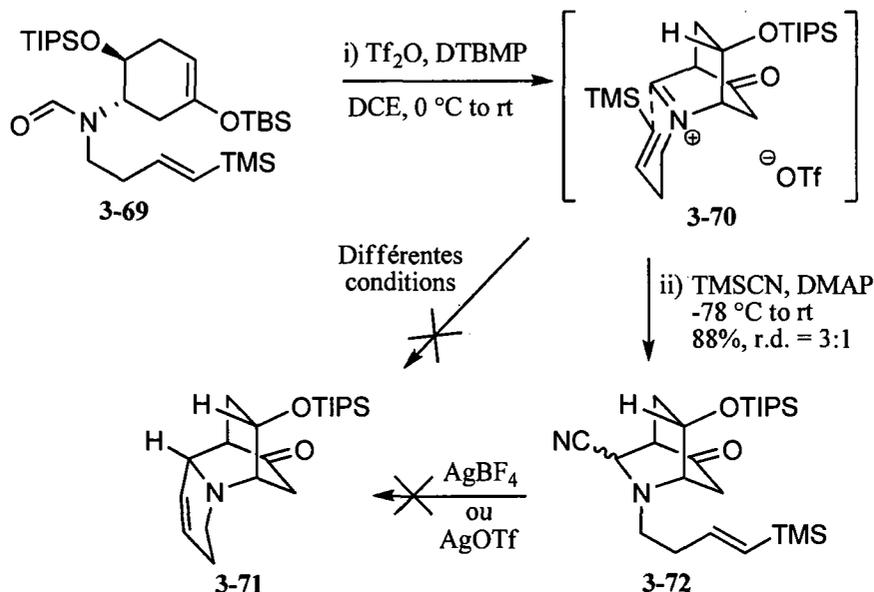


Schéma 3.19

3.6.2. Allylsilanes comme partenaires nucléophiles

Comme l'allylsilane **3-63** avait été obtenu précédemment lors du développement de l'alkylation de l'amine **3-55** avec des électrophiles homoallyliques, ce dernier a été le premier précurseur de biscyclisation comportant un allylsilane à avoir été testé. Ainsi, suite à l'activation de l'amide **3-63** avec l'anhydride triflique, l'iminium α,β -insaturé **3-73** a été la seule espèce formée, telle qu'observée par analyse de RMN ^1H d'un aliquot prélevé du milieu réactionnel (schéma 3.20).³⁴ Ce résultat a semblé surprenant à première vue, puisque la nucléophilie des éthers d'énols silylés est supérieure à celle des allylsilanes par plusieurs ordres de grandeur.¹⁶ Il est donc plus que probable que la conformation bateau haute en énergie que le cyclohexène doit adopter pour permettre un bon alignement entre l'éther d'énol silylé et le formamide activé ait permis à l'allylsilane de cycliser sur le formamide activé au détriment

de l'éther d'énol. Chauffer l'ion iminium **3-73** dans différents solvants (dichloroéthane, toluène, acétonitrile) n'a pas permis d'observer la formation de l'amine tricyclique **3-74**, pas plus que l'addition de certains additifs (tamis moléculaires 4 Å, difluorotriphénylsilicate de tétrabutylammonium (TBAT)). Dans la majorité des cas, le pyridinium **3-75** a été formé, tel qu'observé par analyse de RMN ^1H d'un aliquot prélevé du milieu réactionnel.³⁴ Sans réelle surprise, ce dernier s'est avéré complètement inerte face à l'éther d'énol silylé. Nous avons initialement émis l'hypothèse que le pyridinium **3-75** était formé suite à l'oxydation par des traces d'oxygène d'un intermédiaire diénamine (*vide infra*). Un essai a donc été effectué en prenant soin de dégazer le solvant de la réaction, mais le pyridinium **3-75** a tout de même été formé majoritairement. Toutes les tentatives d'isoler ou de réduire ce sel de pyridinium ce sont soldées par un échec.

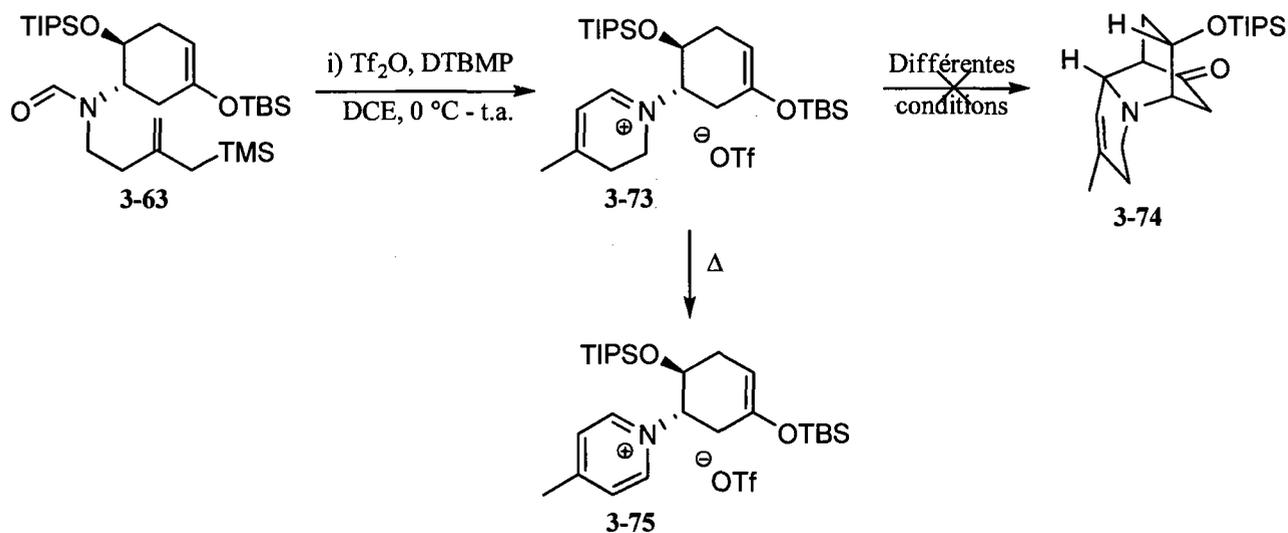


Schéma 3.20

Nous sommes incertains du mécanisme de formation du pyridinium **3-75**. Une étude plus poussée visant à déterminer le mécanisme d'oxydation des iminiums α,β -insaturés en pyridiniums pour des composés analogues a d'ailleurs été réalisée dans notre groupe par G. O'Brien.¹³¹ Bien que cette étude n'ait pas permis de déterminer le mécanisme d'oxydation avec certitude, l'hypothèse la plus probable que nous ayons retenue est que le pyridinium **3-75** provient d'une réaction de dismutation entre l'intermédiaire diénamine **3-76** et l'éniminium **3-73** (schéma 3.21).¹³² Cependant, aucun produit de réduction tel que **3-77** n'a pu être isolé ou même observé. Il est toutefois possible que ce dernier soit instable dans les conditions de réaction (spécialement si une énamine est formée au cours de la dismutation).

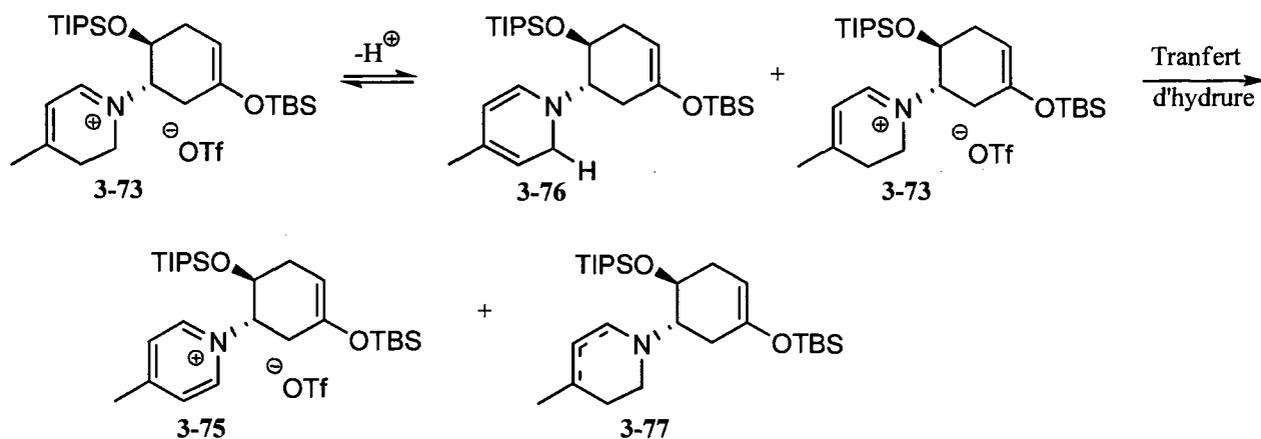


Schéma 3.21

Le deuxième précurseur de biscyclisation comportant un allylsilane comme nucléophile sur la chaîne latérale à avoir été testé a été l'allylsilane **3-79**. Ce dernier est substitué en position nucléophile, et nous avons espoir que cette substitution puisse permettre à l'éther d'énol silylé de cycliser en premier sur le formamide activé. La synthèse du formamide **3-79** a donc débuté par la tosylation de l'hydroxyallylsilane **2-7** (schéma 3.22). Le tosylate **3-78**¹³³ ainsi obtenu a ensuite été utilisé dans une réaction d'alkylation impliquant l'amine primaire **3-56**, et le composé **3-79** a finalement été obtenu suite à l'action du *N*-formylbenzotriazole dans un rendement de 78% pour les deux étapes.

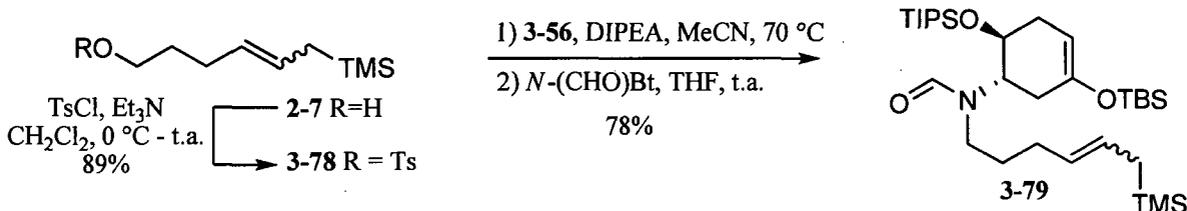


Schéma 3.22

Encore une fois, nous avons été surpris de constater que l'ion iminium **3-80**, provenant d'une cyclisation de l'allylsilane substitué en position nucléophile sur le formamide activé, a été formé préférentiellement suite au traitement du formamide **3-79** avec l'anhydride trifluorométhanesulfonique (schéma 3.23), tel qu'observé par analyse par RMN ¹H d'un aliquot prélevé du milieu réactionnel.³⁴ Lorsque l'iminium **3-80** a été chauffé au reflux du dichloroéthane, il nous a été possible d'isoler des traces d'un composé que nous croyons être un produit de biscyclisation. Bien que de trop faibles quantités de ce composé aient été isolées pour être en mesure d'effectuer sa caractérisation complète, les données recueillies par RMN ¹H et spectrométrie de masse semblent indiquer qu'il s'agit de l'amine

tricyclique **3-82** comportant un vinyle *exo*-cyclique. Si ce dernier a bel et bien été formé, ce résultat indique clairement que l'électrophilie réduite des éniminiums représente un obstacle aux cyclisations de Mannich de l'unité éther d'énol silylé sur ces derniers (schéma 3.20 et 3.23). En effet, l'amine tricyclique **3-82** proviendrait d'une cyclisation de Mannich sur le tautomère de l'iminium **3-80** non conjugué (**3-81**). Cette déconjugaison, qui semble être essentielle pour permettre à la cyclisation finale d'avoir lieu, peut se produire en raison de la nature de l'iminium α,β -insaturé **3-80**, qui ne peut aromatiser contrairement à l'éniminium **3-73**, donnant ainsi une chance supplémentaire à la cyclisation de Mannich de procéder. Dans la totalité des conditions examinées pour promouvoir la cyclisation de Mannich, l'énone **3-31** a été formée majoritairement. Cette dernière provient du clivage de la fonction éther d'énol (probablement induite par des traces d'acide et/ou par l'ion triflate) suivie d'une élimination. La réaction a donc été conduite en présence d'un large excès de base de Hünig dans le but d'augmenter la durée de vie de la fonction nucléophile, sans toutefois donner les résultats escomptés.

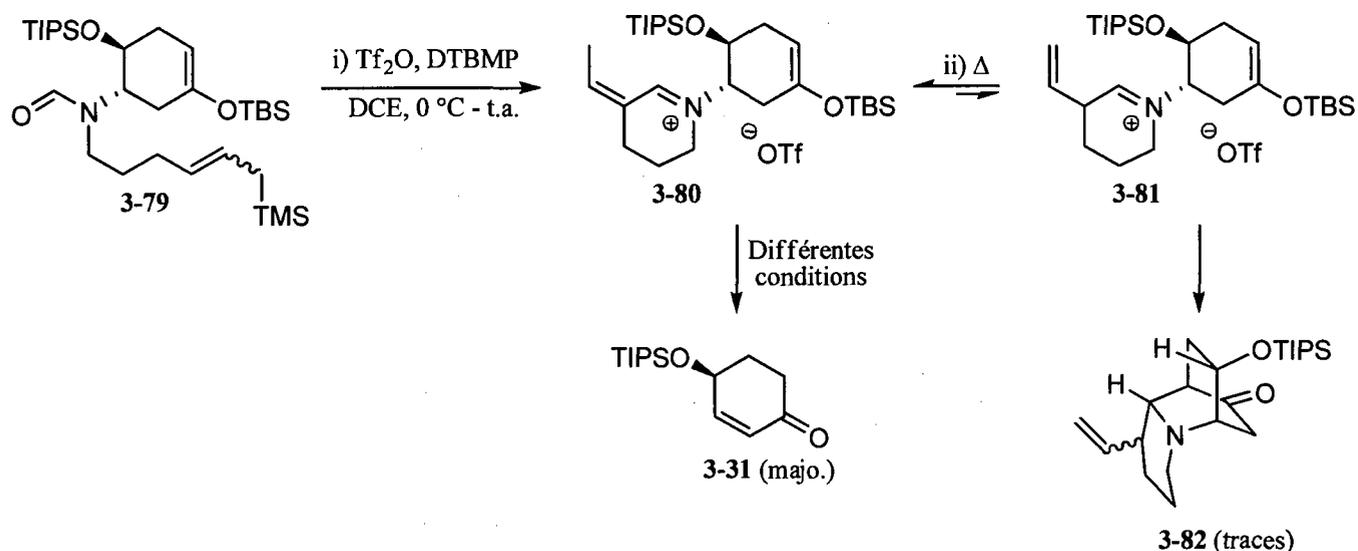


Schéma 3.23

Suite à l'obtention de ces résultats, nous nous retrouvions avec un scénario pour le moins défavorable. En effet, peu importe si l'éther d'énol silylé ou le nucléophile sur la chaîne latérale cyclisait en premier sur le formamide activé, il nous était impossible de promouvoir la cyclisation de Mannich du deuxième nucléophile. Vu la cyclisation difficile de l'éther d'énol silylé pour former le système azabicyclo[2,2,2]octane en raison de contraintes conformationnelles, le seul cas permettant la cyclisation préférentielle de l'éther d'énol silylé sur le formamide a été celui impliquant un substituant faiblement

nucléophile sur la chaîne latérale (vinylosilane, voir schéma 3.19) et, en raison de la nucléophilie limitée de ce dernier, la cyclisation de Mannich finale n'a pas procédé. Lorsque de meilleurs nucléophiles ont été introduits sur la chaîne latérale (allylsilanes, voir schéma 3.20 et 3.23), ceux-ci ont cyclisé en premier sur le formamide activé pour conduire à des éniminiums, qui ont montré une faible réactivité face à la fonction éther d'énol silylé. Comme il peut paraître difficile d'augmenter la nucléophilie de l'éther d'énol silylé pour permettre sa cyclisation sur un éniminium, nous avons conclu que notre meilleure option consistait à introduire un nucléophile latent sur la chaîne latérale, qui pourrait être activé suite à la cyclisation de l'éther d'énol silylé sur le formamide activé.

3.6.3. Nucléophile latent sur la chaîne latérale

Nous avons donc décidé de tourner notre attention vers la cyclisation d'alcynes sur des ions iminium promue par des sels d'halogénures développée par Overman.¹³⁴ Dans un exemple d'application, présenté au schéma 3.24, l'hémiaminal **3-83** a été traité avec du bromure de triméthylsilyle pour donner la tétrahydropyridine **3-86**.^{134d} Il est proposé que l'étape déterminante de cette transformation soit l'attaque de l'halogénure sur un complexe π (**3-85**) généré par une interaction réversible entre l'ion iminium et le groupement alcyne.^{134a}

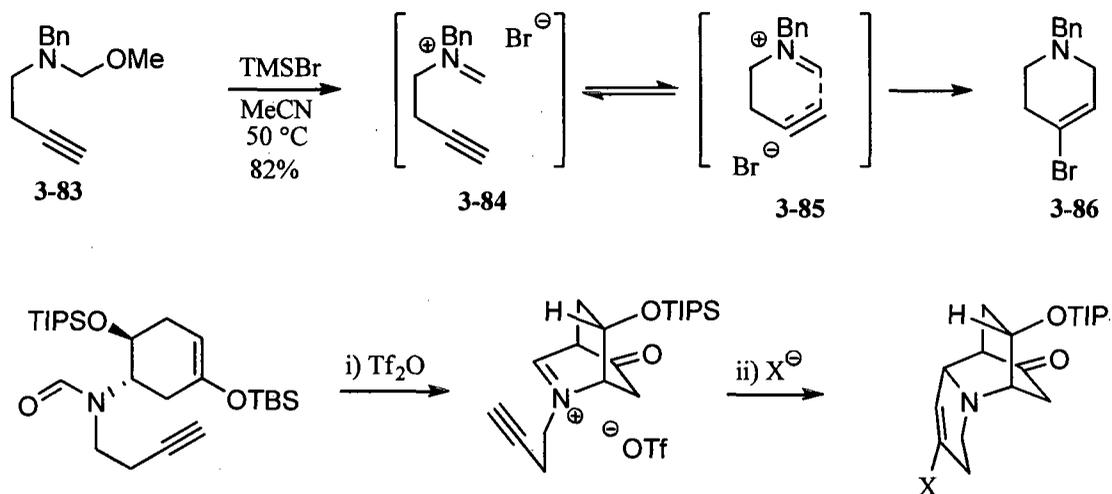


Schéma 3.24

Conséquemment, les réactions effectuées avec le plus nucléophile des halogénures, l'iodure, donnent habituellement des rendements plus élevés que celles induites par les ions chlorures et bromures.

Inspirés par ce résultat, nous avons espoir qu'un formamide homopropargylique tel que **3-87** puisse donner l'ion iminium bicyclique **3-88** sous l'action de l'anhydride triflique, et que l'ajout d'un sel d'halogénure à ce point pourrait permettre de former l'amine **3-89** convoitée comportant le squelette tricyclique du sécurinol B.

Le précurseur de biscyclisation **3-87** a donc été fabriqué de manière analogue aux précédents. Le tosylate **3-90**¹³⁵ a été obtenu efficacement à partir du but-3-yn-1-ol (**2-23**) (schéma 3.25). Subséquemment, une réaction d'alkylation avec l'amine primaire **3-56** suivie d'une formylation a donné le formamide **3-87** avec un rendement de 87% pour ces deux étapes. Des essais de biscyclisation ont ensuite pu être entrepris avec le précurseur de biscyclisation **3-87**.

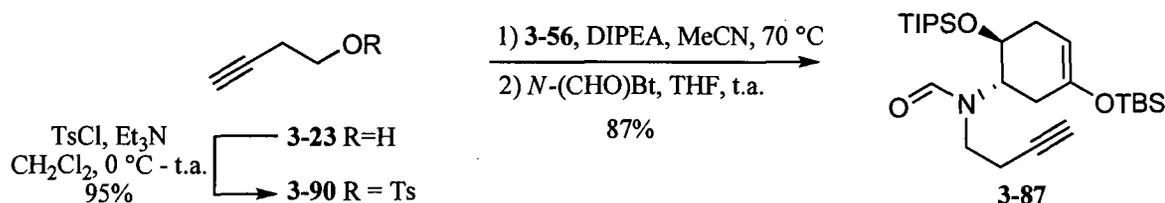
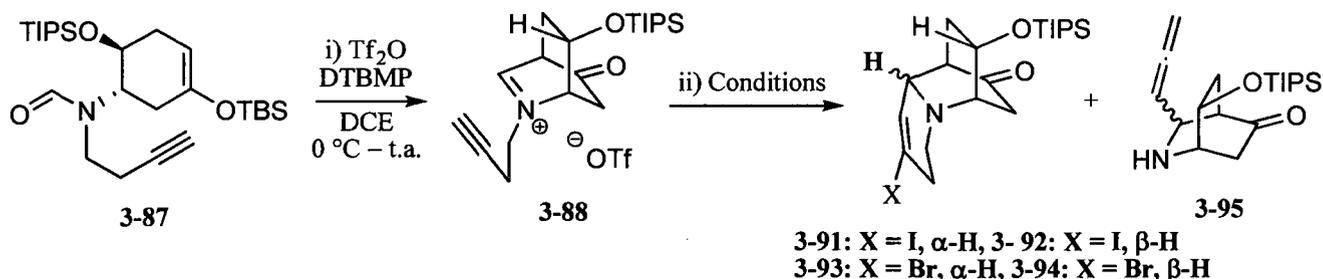


Schéma 3.25

Comme nous nous y attendions, l'ion iminium **3-88** a été observé en solution par RMN ¹H suite à l'activation du formamide **3-87** avec l'anhydride triflique.³⁴ À ce point, l'étude de la cyclisation de la branche alcyne sur l'ion iminium **3-88** induite par des sels d'halogénures a débuté, et une sélection des conditions de réactions investiguées est présentée au tableau 3.3. L'iminium **3-88** a d'abord été traité avec l'iodure de tétrabutylammonium (5 équiv.) dans l'acétonitrile à 70 °C, fidèlement aux conditions d'halocyclisation en milieu anhydre rapportées initialement par Overman (entrée 1).^{134a} Dans ces conditions, nous avons été enchantés de constater la formation des amines tricycliques **3-91** et **3-92** qui ont été isolées dans un rendement combiné de 60% et un ratio de 2.1:1 favorisant l'épimère désiré! Des différents sels d'halogénures de tétrabutylammonium testés, l'iodure (60%, entrée 1) s'est avéré être un meilleur promoteur de cyclisation que le bromure (50%, entrée 2), sans toutefois conduire à une cyclisation aussi diastéréosélective que ce dernier (2.1:1 vs 3.1:1 respectivement). De son côté, le sel de chlorure n'a permis la formation d'aucun produit de cyclisation (entrée 3). Malheureusement, lorsque la cyclisation impliquant l'iodure de tétrabutylammonium a été tentée sur une plus grande échelle, un rendement nettement inférieur en amines tricycliques **3-91** et **3-92** a été obtenu (entrée 4). De plus, les iodures vinyliques **3-91** et **3-92** sont très sensibles à la lumière et ont démontré une certaine instabilité

sur gel de silice, compliquant ainsi leur isolation. Il a donc été décidé de continuer l'optimisation de la réaction de cyclisation en employant des sels de bromures, la stabilité des bromures vinyliques **3-93** et **3-94** ainsi que la plus grande diastéréosélectivité obtenue avec ce promoteur nous ayant incité à prendre cette direction. Une variation du nombre d'équivalents de bromure de tétrabutylammonium (TBAB) utilisé a démontré une influence relativement faible de ce paramètre en termes de rendement de la réaction mais nous a révélé que la diastéréosélectivité maximale pouvait être obtenue lorsque deux équivalents étaient utilisés (entrées 2 et 5-8). De manière satisfaisante, la cyclisation promue par un ion bromure s'est comporté de manière similaire lorsque effectuée sur une plus grande échelle (entrées 6 et 9). Parmi tous les solvants testés, l'acétonitrile est le solvant de choix pour cette transformation. En effet, des rendements inférieurs ont été obtenus lorsque le toluène, le dichloroéthane, le méthanol et le *N,N*-diméthylformamide ont été employés (entrées 10 à 13). De plus, l'ajout de tamis moléculaires (pour piéger l'eau potentiellement contenue dans le TBAB, qui est hygroscopique) a semblé avoir un effet négligeable sur la réaction (entrée 14). Finalement, d'autres sources de bromures ont également été testées. Alors que le bromure de césium a conduit à un rendement faible pour la réaction (entrée 15), l'utilisation de bromure de tétrabutylphosphonium (TBPB) a permis de faire passer le rendement de la cyclisation à 56% tout en conservant la même diastéréosélectivité que lorsque le TBAB a été utilisé comme promoteur (entrées 6 et 16). Finalement, la cyclisation effectuée dans les conditions optimisées (TBAB, MeCN, 70 °C) a démontré une bonne reproductibilité sur différentes échelles; un rendement de 50% a été obtenu lorsque la réaction a été effectuée sur une 1.00 g de matériel. Au meilleur de notre connaissance, cet accomplissement est le premier exemple d'une double addition de nucléophiles carbonés sur un même carbone d'un ion iminium généré par activation d'amide.¹³⁶

Tableau 3.3. Essais de biscyclisation impliquant le formamide **3-87**.



Entrée ^a	Conditions (équiv.)	Rdt ^b 3-91 - 3-94 (r.d.)	Rdt ^b 3-95 (r.d.)
1	TBAI (5), MeCN, 70 °C, 15 h	60% 3-91 : 3-92 =1:2.1	n.d.
2	TBAB (5), MeCN, 70 °C, 15 h	50% 3-93 : 3-94 = 1:3.1	n.d.
3	TBAC (5), MeCN, 100 °C, 15 h	0%	n.d.
4 ^c	TBAI (5), MeCN, 70 °C, 15 h	38% 3-91 : 3-92 =1:2.4	n.d.
5	TBAB (1), MeCN, 70 °C, 15 h	43% 3-93 : 3-94 = 1:3.1	n.d.
6	TBAB (2), MeCN, 70 °C, 15 h	50% 3-93 : 3-94 = 1:3.2	n.d.
7	TBAB (3), MeCN, 70 °C, 15 h	51% 3-93 : 3-94 = 1:3.0	n.d.
8	TBAB (4), MeCN, 70 °C, 15 h	53% 3-93 : 3-94 = 1:2.9	n.d.
9 ^d	TBAB (2), MeCN, 70 °C, 15 h	45% 3-93 : 3-94 = 1:3.1	8% (2.3:1)
10	TBAB (2), PhMe, 70 °C., 15 h	37% 3-93 : 3-94 = 1:3.3	15% (1.3:1)
11	TBAB (2), DCE, 70 °C., 15 h	16% 3-93 : 3-94 = 1:2.3	15% (1.3:1)
12	TBAB (2), MeOH, 70 °C., 15 h	trace	trace
13	TBAB (2), DMF, 70 °C, 15 h	15% 3-93 : 3-94 = 1:2.3	19% (1.4:1)
14	TBAB (2), MeCN, T. M. 4 Å, 70 °C, 15 h	45% 3-93 : 3-94 = 1:2.9	12% (1.5:1)
15	CsBr (2), MeCN, 70 °C, 15 h	16% 3-93 : 3-94 = 1:4.5	n.d.
16	TBPB ^e (2), MeCN, 70 °C, 15 h	56% 3-93 : 3-94 = 1:3.1	14% (1.5:1)
17 ^f	TBPB ^e (2), MeCN, 70 °C, 15 h	50% 3-93 : 3-94 = 1:3.0	12% (1.4:1)

(a) Réactions effectuées sur 50 mg. (b) rendement isolé. (c) Réaction effectuée sur 200 mg. (d) Réaction effectuée sur 250 mg. (e) TBPB = bromure de tétrabutylphosphonium. (f) Réaction effectuée sur 1.00 g.

Les amines tricycliques **3-93** et **3-94** ne sont cependant pas les seuls produits ayant été formés au cours de la cyclisation de Mannich promue par des sels de bromures. En effet, un mélange diastéréomérique de l'aminoallène **3-95** a également été isolé dans la plupart des cas, dans un rendement toutefois inférieur à 20%. La formation de l'aminoallène **3-95** suggère un scénario mécanistique dans lequel un

équilibre entre les ions iminium **3-88** et **3-96**, via un réarrangement sigmatropique [3,3] de type aza-Cope, entre en compétition avec l'halocyclisation impliquant l'iminium **3-88** (schéma 3.26). Pour des raisons qui nous échappent, il semble que nous n'ayons pas été en mesure de complètement déplacer l'équilibre vers les produits de biscyclisation, ce qui a entraîné la formation de l'aminoallène **3-95** suite à l'hydrolyse de l'iminium **3-96** lors du traitement aqueux du milieu réactionnel. Malheureusement, différentes tentatives pour récupérer l'amine **3-95** en la transformant en composé désiré **3-93/3-94**, soit par traitement au paraformaldéhyde en milieu acide⁴⁷ de façon à régénérer l'iminium **3-96** et convertir ce dernier en **3-93/3-94** ont échouées.

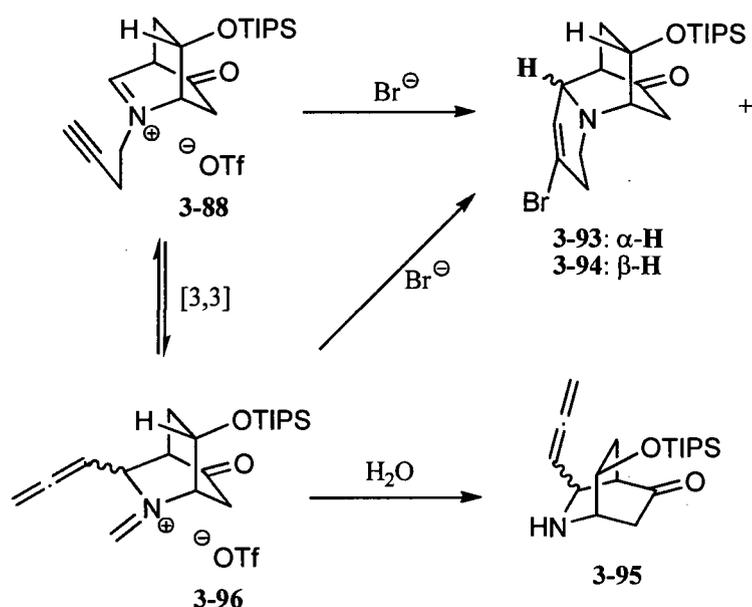


Schéma 3.26

Comme le cycle A du sécurinol B est complètement saturé (voir schéma 3.2), la réduction complète du bromure vinylique **3-94** a ensuite été effectuée via une hydrogénation catalytique (schéma 3.27). Bien que l'hydrogénolyse du bromure vinylique se soit avérée rapide sous une pression de un atmosphère d'hydrogène, l'hydrogénation de l'alcène a été plus difficile. Ainsi, sous une pression de cinquante psi d'hydrogène, il a été possible d'obtenir l'aminocétone **3-11** dans un rendement de 90%.

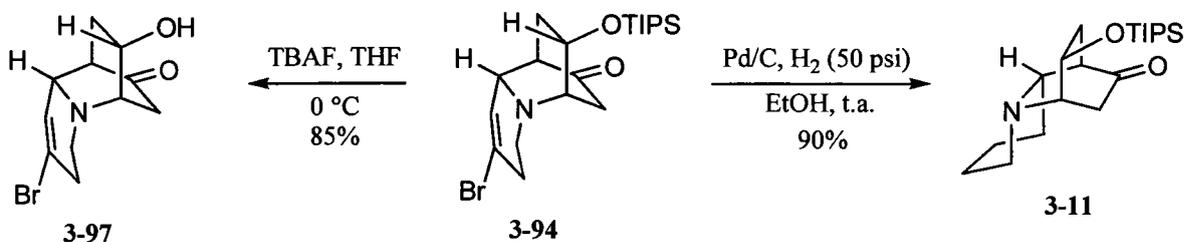


Schéma 3.27

Nous avons envisagé que la cyclisation de Mannich d'un nucléophile sur la chaîne latérale s'effectuerait de manière à obtenir préférentiellement le diastéréoisomère requis pour la synthèse du sécurinol B (voir section 3.3). Afin de déterminer la stéréochimie de l'amine tricyclique majoritaire **3-94**, cette dernière a été convertie en l'amino-alcool **3-97** suite à un traitement avec du fluorure de tétrabutylammonium avec un rendement de 85% (schéma 3.27). L'analyse de diffraction des rayons X des cristaux obtenus de **3-97** nous a permis de confirmer, hors de tout doute, que l'alcyne avait additionné majoritairement sur la face α de l'iminium **3-88**, davantage disponible stériquement lors de la cyclisation de Mannich pour conduire majoritairement à l'épimère **3-94** (figure 3.4).

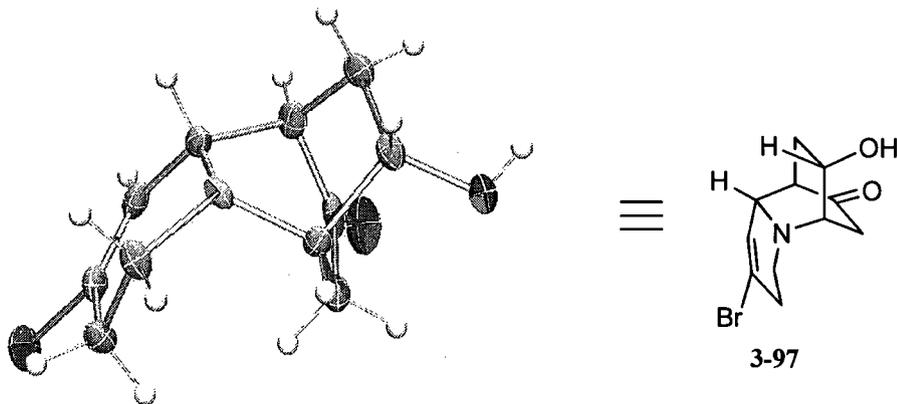


Figure 3.4. Structure de **3-97** par diffraction des rayons X.

3.7. Introduction du cycle buténolide

À ce point de la synthèse, seul l'introduction d'un cycle buténolide et une déprotection sépare l'aminocétone **3-11** du sécurinol B (schéma 3.28). Clairement, d'un point de vue synthétique, le plus grand défi dans l'introduction du cycle buténolide résidait dans l'introduction d'un atome d'oxygène en C10, ce dernier étant un atome de carbone complètement saturé en plus d'être positionné en jonction d'un système bicyclique. Pour ajouter à la difficulté de la tâche, cette oxydation devra s'effectuer en présence d'une fonction amine tertiaire, susceptible d'être oxydée dans les différentes conditions de réaction envisageables pour cette transformation. Comme la manière la plus directe d'introduction d'un atome d'oxygène à cette position était d'effectuer l'oxydation de la liaison C10-H, nous avons en premier lieu brièvement tenté l'oxydation l'aminocétone **3-11** et son sel d'hydrochlorure avec le diméthylidioxirane¹³⁷ dans l'espoir d'obtenir un dérivé oxygéné à la position désirée, mais malheureusement sans succès. Nous avons donc conclu, suite à ce résultat, que le centre quaternaire hydroxylé en C10 devait être élaboré de manière détournée.

3.7.1. Introduction d'un atome d'oxygène en C10 par une oxydation de Baeyer-Villiger

Nous avons donc cherché à utiliser le carbonyle en C14 comme levier pour introduire la liaison C10-O via une réaction de type Baeyer-Villiger.¹³⁸ Il est bien connu que la régiosélectivité de l'insertion de l'atome d'oxygène peut habituellement être prédite en supposant que l'atome de carbone le plus apte à supporter une charge positive devrait migrer de manière préférentielle et, selon cette tendance, il est possible de penser que la migration de C10 devrait être favorisée par rapport à la migration de C15 dans le cas qui nous intéresse.¹³⁹ Par contre, plusieurs exemples «anormaux» de régiosélectivité ont été rapportés dans la littérature, spécialement pour les cétones faisant parti d'un système bicyclique, menant à la conclusion que d'autres facteurs que la richesse électronique relative des atomes de carbone impliqués doivent avoir un effet dans ces systèmes.¹⁴⁰

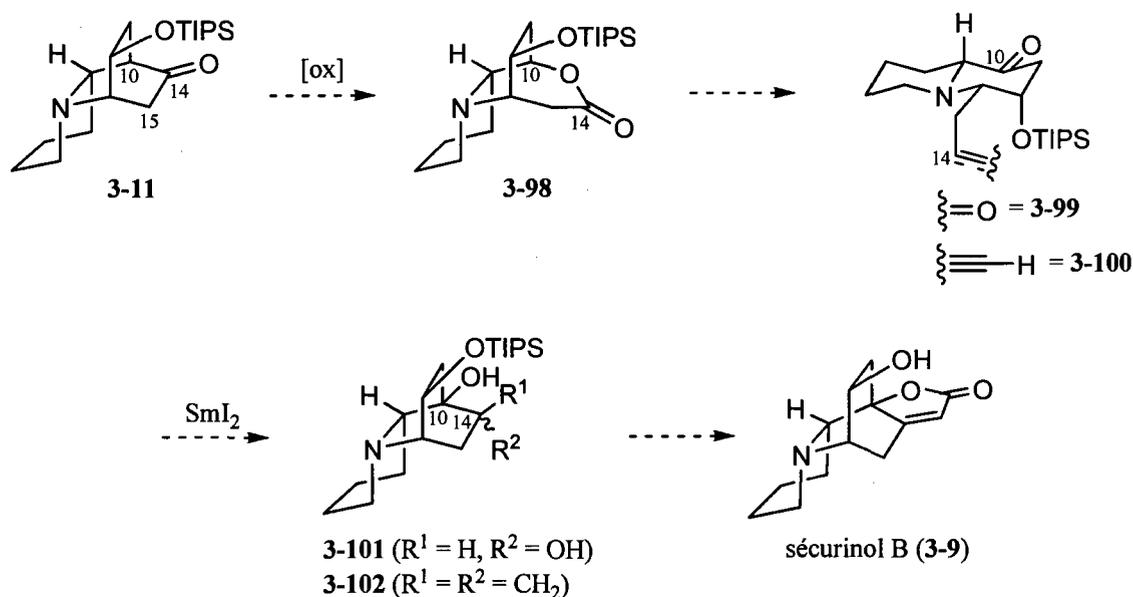


Schéma 3.28

Une fois le Baeyer-Villiger effectué, nous avons imaginé que la lactone **3-98** pourrait être ouverte et que la liaison C10-C14 clivée lors de l'oxydation de type Baeyer-Villiger pourrait être reformée suite à une cyclisation réductrice¹⁴¹ induite par l'iodure de samarium (II) impliquant un substrat correctement fonctionnalisé (**3-99** ou **3-100**), pour ainsi reformer le squelette tricyclique du sécurinol B comportant un centre quaternaire hydroxylé (C10). Finalement, nous croyions que quelques étapes devraient nous permettre d'accéder au sécurinol B à partir des composés **3-101** ou **3-102**.

La régiosélectivité de l'oxydation de type Baeyer-Villiger d'isoquinuclidin-5-ones (2-azabicyclo[2,2,2]octan-5-ones) a été étudiée par la groupe de Krow. Il a ainsi démontré que la régiochimie d'oxydation de la cétone **3-103** était fortement influencée par le réactif utilisé (schéma 3.29).¹⁴² En effet, lorsque la réaction a été effectuée avec l'acide *m*-chloroperbenzoïque (*m*-CPBA), un mélange des régioisomères **3-104** et **3-105** a été obtenu, favorisant le produit issu de la migration d'un méthylène. À l'opposé, le composé **3-105**, provenant de la migration du carbone 4, a été isolé comme seul régioisomère sous l'action de l'acide trifluoroperbenzoïque (TFPAA) ou de l'acide peracétique (PAA).

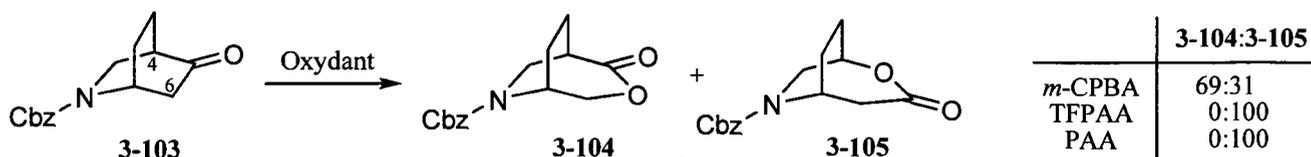


Schéma 3.29

Très peu d'exemples de Baeyer-Villiger effectués en présence d'atome d'azotes basiques ont été rapportés dans la littérature. Dans un de ces exemples provenant du laboratoire du Pr. Holmes, présenté au schéma 3.30, l'aminocétone **3-106** a été traitée avec l'acide *m*-chloroperbenzoïque, et l'oxydation rapide de l'atome d'azote conduisant au *N*-oxyde **3-107** a été observée dans ces conditions.¹⁴³ Suite à une exposition prolongée du *N*-oxyde **3-107** au peracide, les lactones **3-108** et **3-109** ont pu être formées. Ces dernières ont par la suite subi un traitement au bisulfite de sodium de manière à réduire le *N*-oxyde pour conduire aux lactones **3-110** et **3-111** qui ont pu être isolées dans un ratio de 89:11 avec un rendement de 65%.

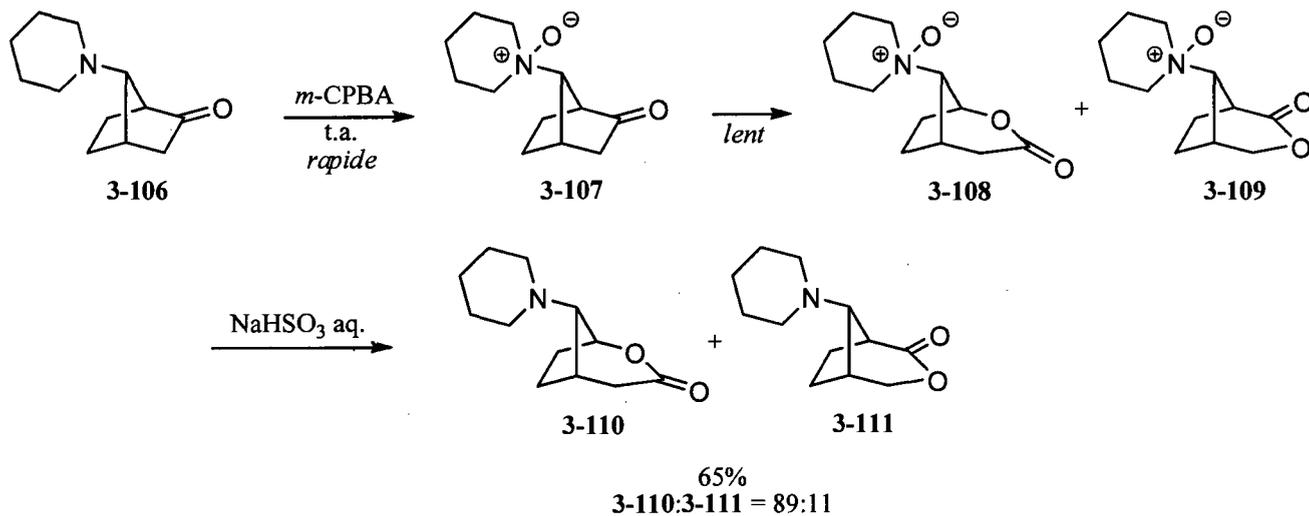
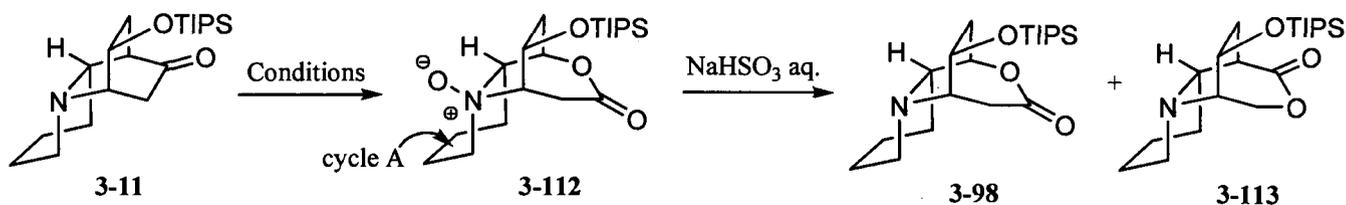


Schéma 3.30

Équipés de ces précieuses informations, nous nous sommes ensuite lancés dans l'étude de l'oxydation de l'aminocétone **3-11** en lactone correspondante, et une sélection des conditions de réactions investiguées est présentée au tableau 3.4. Lorsque l'aminocétone **3-11** a été mise en présence d'acide *m*-chloroperbenzoïque et d'une base inorganique, la conversion en *N*-oxyde **3-112** a été rapidement observée à température ambiante, et le traitement de ce dernier avec une solution aqueuse de bisulfite de

sodium a permis de récupérer le produit de départ (**3-11**) quantitativement. La conversion du *N*-oxyde **3-112** n'a été observée que lorsque le mélange réactionnel a été chauffé à 70 °C, et suite à un traitement au bisulfite de sodium, la lactone **3-113** a été isolée dans un faible rendement comme étant le seul produit d'oxydation formé (entrée 1). Nous avons été relativement étonnés de constater qu'une température élevée était requise pour que le Baeyer-Villiger se produise. La faible réactivité de l'aminocétone **3-11** peut probablement s'expliquer par la proximité du groupement silyloxy venant encombrer la face β de la fonction cétone et par la présence du cycle pipéridine A (voir sur **3-112**) venant congestionner la face α , rendant la fonction cétone moins disponible. La réaction impliquant le même agent d'oxydation a également été tentée en milieu acide, dans le but d'empêcher l'oxydation de l'amine tertiaire, par protonation en ammonium, et d'étudier l'impact de la catalyse acide sur la réaction de Baeyer-Villiger. Malheureusement, seulement de la décomposition a été observée lorsque la réaction a été effectuée dans l'acide trifluoroacétique ou en présence d'acide trifluorométhanesulfonique¹⁴⁴ (entrées 2 et 3 respectivement). L'acide dinitroperbenzoïque¹⁴⁵ (DNPBA, entrée 4) et le monoperoxyphthalate de magnésium¹⁴⁶ (MMPP, entrée 5) ont également été brièvement testés comme promoteur de la réaction de Baeyer-Villiger, mais sans succès.

Tableau 3.4. Essais de Baeyer-Villiger impliquant l'aminocétone **3-11**.



Entrée	Conditions (équiv.) ^a	Ratio 3-98 / 3-11 ^b	Résultat ^c
1	<i>m</i> -CPBA (5), NaHCO ₃ (5), BHT (0.2), DCE, 70 °C	n.d.	3-113 (10%)
2	<i>m</i> -CPBA (5), TFA, 50 °C	n.d.	Décomposition
3	<i>m</i> -CPBA (5), TfOH (1.2), CH ₂ Cl ₂ , 0 °C	n.d.	Décomposition
4	MMPP (5), NaHCO ₃ (5), H ₂ O, MeOH, 50 °C	n.d.	Décomposition
5	DNPBA (5), DCE, 0 °C à 50 °C	n.d.	Décomposition
6	UHP (10), TFAA (5), Na ₂ HPO ₄ (9), CH ₂ Cl ₂ , 0 °C à t.p.	0:1	0%
7	UHP (10), TFAA (5), CH ₂ Cl ₂ , 0 °C à t.p.	1:4	n.d.
8	30% H ₂ O ₂ (100), TFAA, 0 °C à t.p.	n.d.	Inconnu
9	90% H ₂ O ₂ (6), TFAA (8), Na ₂ HPO ₄ (15), CH ₂ Cl ₂ , 0 °C à t.p.	1:2	n.d.
10	90% H ₂ O ₂ (6), TFAA (8), CH ₂ Cl ₂ , 0 °C à t.p.	2:1	n.d.
11 ^d	90% H ₂ O ₂ (10), TFAA (12), CH ₂ Cl ₂ , 0 °C à t.p.	9:1	3-98 (35%)
12 ^d	90% H ₂ O ₂ (10), TFAA (12), CH ₂ Cl ₂ , -20 °C	2:1	3-98 (48%, 67% corr.)
13 ^e	90% H ₂ O ₂ (10), TFAA (12), CH ₂ Cl ₂ , -20 °C	1:4	3-98 (10%, 16% corr.)
14	90% H ₂ O ₂ (6), TFAA (8), Na ₂ HPO ₄ (15), CH ₂ Cl ₂ , 0 °C à 40 °C	1:3	n.d.
15 ^{d,f}	90% H ₂ O ₂ (5), TFAA (6), CH ₂ Cl ₂ , 0 °C	6:1	3-98 (47%, 53% corr.)

(a) Réactions effectuées sur 10 mg. (b) Ratio observé par RMN ¹H dans le mélange réactionnel non purifié. (c) Rendement en produit isolé. (d) Réaction effectuée sur 50 mg. (e) Réaction effectuée sur 100 mg. (f) Trois additions de TFPAA à une heure d'intervalle chacune.

Notre attention a par la suite été portée vers l'acide trifluoroperacétique (TFPAA) comme agent d'oxydation.¹³⁸ Ainsi, lorsque la réaction a été effectuée avec ce dernier ayant été généré à partir du complexe urée-peroxyde d'hydrogène¹⁴⁷ (UHP) et d'anhydride trifluoroacétique en présence de phosphate de sodium dibasique, aucune conversion n'a été observée (entrée 6). Par contre, en absence de base, la lactone **3-98** a pu être observée malgré que la réaction ait montré une faible conversion, et

aucune trace de la lactone régioisomérique **3-113** n'a été observée dans ces conditions (entrée 7). D'autres sources de peroxyde d'hydrogène pour la génération de l'acide trifluoroacétique ont ensuite été investiguées. Lorsqu'une solution aqueuse de peroxyde d'hydrogène 30% a été utilisée, un composé de nature inconnue a été généré (entrée 8). Le peroxyde d'hydrogène 90% a, quant à lui, permis d'obtenir de bien meilleures conversions en lactone désirée **3-98**. Similairement aux résultats obtenus avec UHP, effectuer la réaction en absence de base (entrées 9 et 10) s'est avéré profitable en termes de conversion du produit de départ. Lorsque le nombre d'équivalent d'acide trifluoroacétique a été augmenté de 6 à 10, la lactone **3-98** n'a pu être isolée que dans un rendement de 35%, et ce, malgré la conversion apparemment bonne de l'aminocétone **3-11** ayant été observé dans le mélange réactionnel non purifié (entrée 11). Ce résultat semblait indiquer que des réactions secondaires consommaient l'aminocétone **3-11** de départ, ou encore que la lactone **3-98** était instable dans les conditions de réaction, et nous avons donc cherché à expliquer les faibles rendements obtenus. Ainsi, la lactone **3-98** a été récupérée quantitativement après qu'elle ait été diluée dans le dichlorométhane et agitée en présence d'une solution de bisulfite de sodium, démontrant sa stabilité dans les conditions de neutralisation réductrice utilisées durant l'étude. Par contre, la lactone **3-98** a été récupérée dans un rendement de 40% lorsqu'elle a été soumise aux conditions présentées à l'entrée 11 suivies du traitement réducteur! Clairement, ce résultat venait prouver la dégradation de la lactone dans les conditions de réaction. Dans le but de minimiser cette dégradation, la réaction a été effectuée à plus basse température (entrée 12), ce qui a permis d'isoler la lactone dans un rendement de 48% (67% corr.). Malheureusement, lorsque ces conditions ont été appliquées à plus grande échelle, un faible rendement a été obtenu (entrée 13).

Nous avons émis l'hypothèse que la perte de la lactone **3-98** dans ces conditions de réaction provenait de l'hydrolyse de la fonction lactone catalysée par l'acide trifluoroacétique formée au cours de la réaction, conduisant à un acide aminé hydrophile suite au traitement réducteur. Comme nous avons précédemment démontré que la présence d'une base causait une diminution de la conversion, la réaction a été tentée à nouveau en présence de phosphate de sodium dibasique mais à plus haute température (entrée 14). Toutefois, une faible conversion de l'aminocétone **3-11** en lactone **3-98** a été observée.

Nous avons également remarqué que de prolonger le temps de réaction au-delà de 5 h n'avait aucune influence sur la conversion du produit de départ observée à la fin de la réaction, ce qui suggérait qu'après un certain temps, il ne restait plus de peracide dans le milieu réactionnel pour faire avancer la réaction. Nous avons donc tenté d'ajouter de l'acide trifluoroacétique à intervalles réguliers au

mélange réactionnel (entrée 15) et, dans ces conditions, la conversion complète de l'aminocétone **3-11** a été observée et la lactone **3-98** a pu être isolé avec un rendement de 47% (53% corr). À ce point, il a été décidé de laisser de côté l'optimisation de la réaction de Baeyer-Villiger, vue la fin imminente de mes études graduées, pour poursuivre la séquence synthétique avec le matériel que nous avons en main. Nous avons néanmoins été en mesure de confirmer la structure de la lactone **3-98** par analyse de diffraction des rayons X d'un de ses cristaux (figure 3.5).

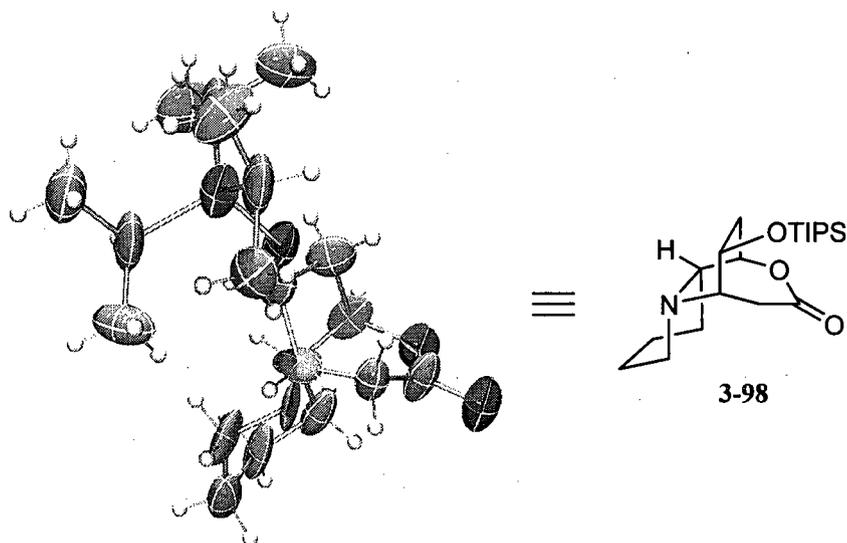


Figure 3.5. Structure de la lactone **3-98** déterminée par diffraction des rayons X.

3.7.2. Fermeture de cycle par cyclisation réductrice

La synthèse s'est poursuivie par la réduction de la lactone **3-98** avec l'hydruide de lithium aluminium, ce qui a permis d'obtenir le diol **3-114** avec un rendement de 85% (schéma 3.31). Avec l'idée d'effectuer une cyclisation réductrice impliquant l'analogue dicarbonylé **3-101** (voir schéma 3.28), nous avons tenté la double oxydation du diol **3-114**. Dans ce cas précis, il s'avérait impératif d'utiliser une méthode d'oxydation ne permettant pas l'oxydation du diol **3-114** en lactone **3-98**. Une oxydation de Swern a donc été sélectionnée puis tentée sur le diol **3-114**, en raison du fait qu'avec cette méthode, l'étape d'activation de l'atome d'oxygène peut être opérationnellement séparée de l'étape d'oxydation proprement dite (déprotonation et élimination de Me_2S), empêchant ainsi la formation d'un lactol provenant d'une mono oxydation. Malheureusement, dans ces conditions, seulement l'hydroxyaldéhyde **3-315** semble avoir été formée, et ce, malgré les excès de réactifs utilisés et les durées de réaction prolongées à chaque étape. L'hydroxyaldéhyde **3-115** est relativement instable et il nous a donc fallu

l'utiliser dans la prochaine étape sans purification préalable. Afin de reformer le squelette azabicyclo[2,2,2]octane du sécurinol B via une cyclisation réductrice impliquant le céto-alcyne **3-100** (voir schéma 3.28), l'hydroxyaldéhyde **3-116** a été soumis à une homologation de Seyferth-Gilbert¹⁴⁸ dans les conditions modifiées par Ohira et Bestmann¹⁴⁹, ce qui a permis d'isoler l'alcyne **3-117** avec un rendement non-optimisé de 40% sur deux étapes. Avec très peu de matériel en main, l'oxydation de l'hydroxy-alcyne **3-117** n'a été tentée qu'une seule fois. Malheureusement, suite au traitement de ce dernier avec le periodinane de Dess-Martin, il nous a été impossible de confirmer la formation du céto-alcyne **3-100**. C'est donc à court de matériel pour continuer ces études que le projet s'est terminé. Il semble toutefois évident que cette dernière séquence de réactions devra être investiguée à nouveau, considérant le peu de matériel que nous avons en notre possession et la quantité limitée de conditions de réactions investiguées pour effectuer les transformations impliquées.

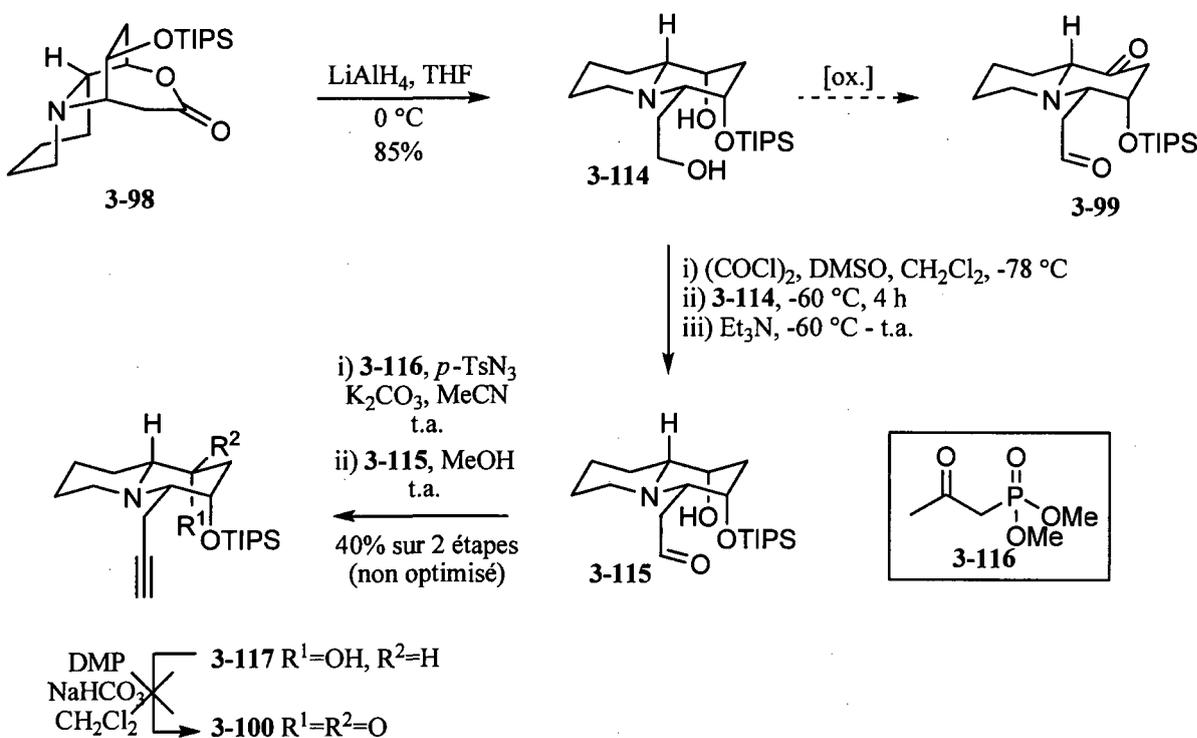


Schéma 3.31

3.8. Projets futurs

Le projet devrait se poursuivre par un retour sur la double oxydation du diol **3-114**. En effet, il serait intéressant de tester diverses conditions et de voir s'il est possible d'accéder au céto-aldéhyde **3-99**. Il est probable que l'équilibre entre l'hydroxy-aldéhyde **3-115** obtenu par mono oxydation du diol **3-114** et sa forme lactol (**3-118**) soit grandement déplacé vers l'hydroxy-aldéhyde **3-115** en raison du fait que la formation d'un cycle à sept est entropiquement défavorisée (schéma 3.32). Si tel est le cas, il devrait être possible d'oxyder le diol **3-114** en céto-aldéhyde **99** dans une vaste gamme de conditions de réaction. Suite à l'obtention du céto-aldéhyde **3-99**, une cyclisation réductrice induite par l'iodure de samarium devrait donner accès au diol **3-101**. Une oxydation, suivie de la formation du cycle buténolide à l'aide du triphénylphosphoranylidène de cétène¹⁵⁰ et de la libération du groupement hydroxyle en C8 devrait finalement compléter la synthèse du sécurinol B.

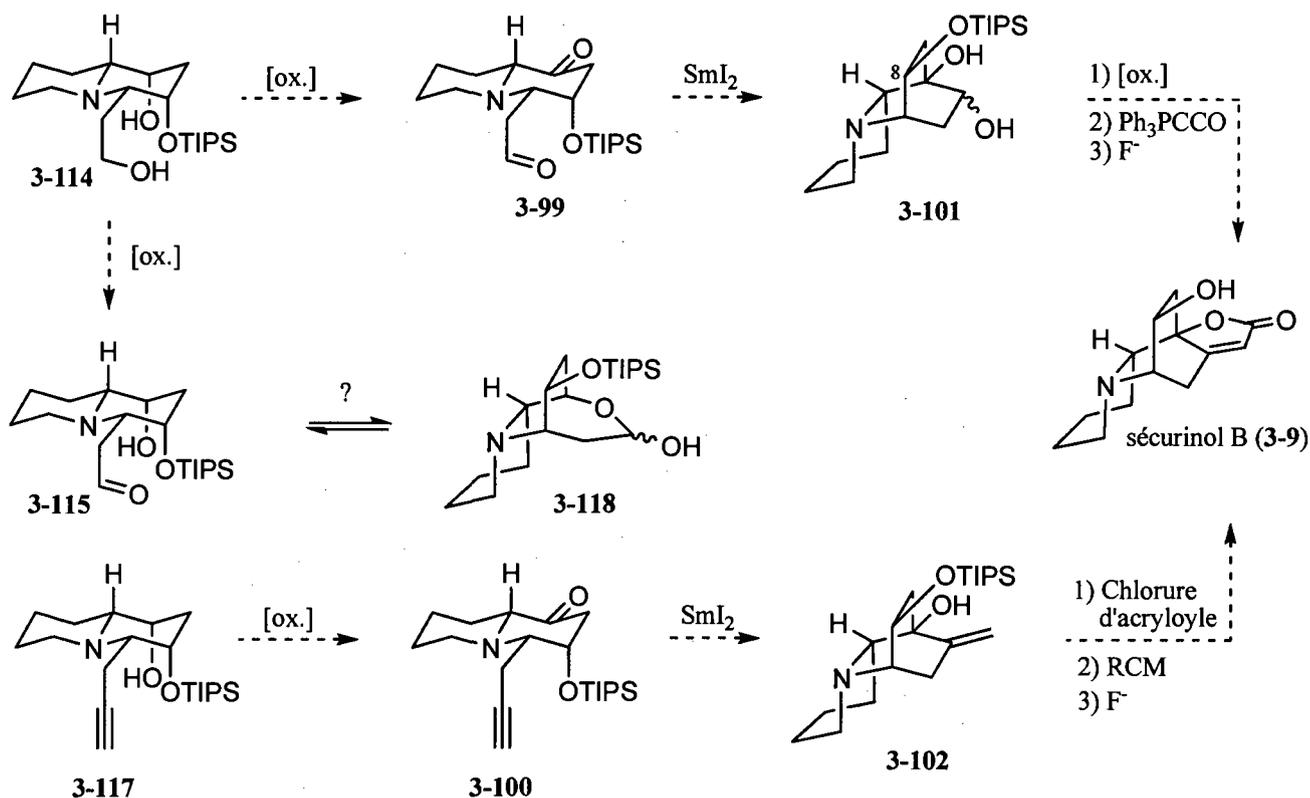


Schéma 3.32

Il serait également intéressant d'investiguer à nouveau l'oxydation de l'hydroxy-alcyne **3-117**, pour ensuite tenter une cyclisation réductrice impliquant la cétone **3-100**. L'alcène **3-102**, obtenu suite à une

telle cyclisation, devrait pouvoir être acylé avec le chlorure d'acryloyle, et une fermeture de cycle par métathèse d'alcène (RCM)¹⁵¹ suivie d'une déprotection du groupement silyloxy devrait donner accès au sécurinol B.

Il semble évident que l'introduction d'un atome d'oxygène en C10 suite à la bicyclisation s'est avérée être l'une des difficultés majeures rencontrée au cours du développement de la voie synthétique menant au sécurinol B. Il serait donc également très intéressant de vérifier la possibilité d'installer le cycle buténolide avant d'effectuer la bicyclisation. Ainsi, l'éther d'énol silylé **3-87** pourrait être converti en α -hydroxycétone **3-119** suite à une oxydation de Rubottom.¹⁵² Par la suite, formation du cycle buténolide à l'aide du triphénylphosphoranylidène de cétène pourrait conduire au composé **3-120** qui, suite à une énoilisation, pourrait donner accès au furanne **3-121**. La bicyclisation impliquant le formamide **3-121** conduirait directement au composé tétracyclique **3-122**, qui pourrait être rapidement dérivé en sécurinol B en quelques étapes.

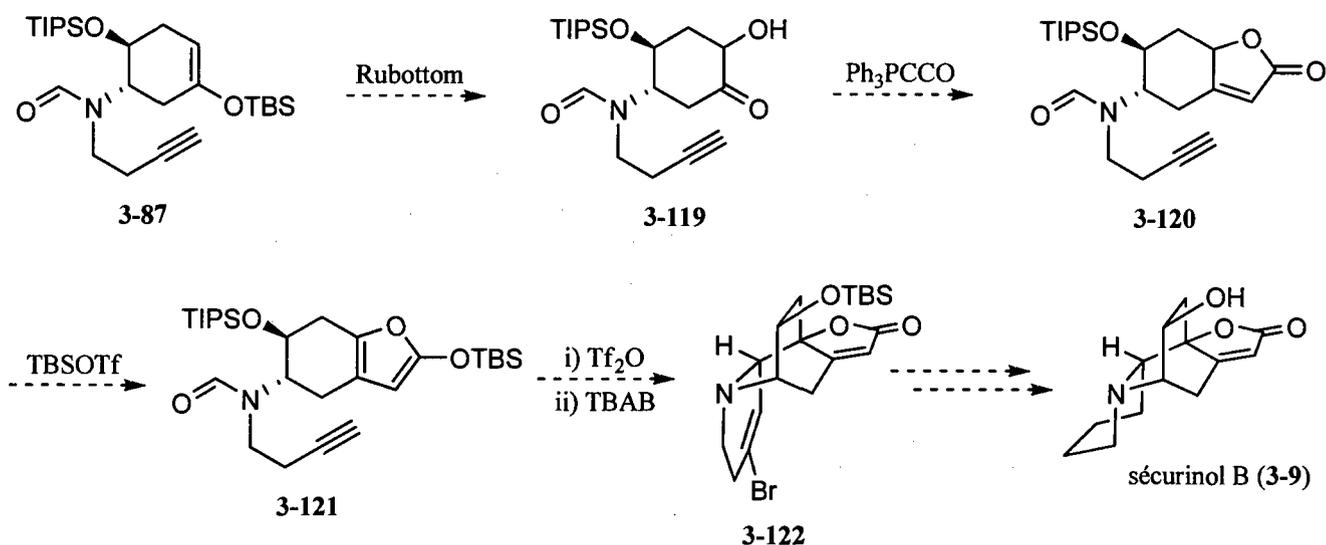


Schéma 3.33

Cette dernière approche offre un avantage important sur les approches que nous avons étudiées jusqu'à présent pour la synthèse du sécurinol B. En fait, nous devons installer le degré d'oxydation au carbone C10 en brisant un des cycles par réaction de Baeyer-Villiger et réduction de la lactone résultante, pour ensuite travailler à refermer ce même cycle en régénérant un lien carbone-carbone déjà existant après l'étape clé de double cyclisation d'iminiums. Une des raisons évidentes pour lesquelles nous n'avons pas décidé de terminer la synthèse actuelle telle que présentée dans ce chapitre est que, tant qu'à

reprendre la synthèse du début pour remonter du matériel, autant travailler sur une approche plus directe et plus élégante telle que décrite au schéma 3.33, ne nécessitant pas d'ouverture et de refermeture de cycle. Or, comme nous n'avons encore jamais utilisé de furane dans les réactions de Vilsmeier-Haack, et comme cette nouvelle approche comporte son lot de développement et d'incertitudes, cette séquence devrait plutôt faire l'objet d'un projet d'études graduées d'un nouvel étudiant.

3.9. Conclusions

Plusieurs éléments d'une importance capitale ont été révélés par cette étude visant la synthèse totale du sécurinol B. Premièrement, il a été démontré qu'une fonction éther d'énol silylé pouvait être régiosélectivement installée dans le cyclohexane principal à l'aide d'une hydrosilylation d'énone, contournant ainsi la propension de la cétone analogue à énoiser de manière à conduire à l'éther d'énol silylé de régiochimie non désirée. Ensuite, il a été démontré qu'une multitude de chaînes nucléophiles pouvaient être introduits sur l'atome d'azote via une alkylation hautement sélective impliquant des électrophiles homoallyliques. Comme point tournant de cette étude, il a été exposé que le squelette tricyclique du sécurinol B pouvait être accessible suite à une cascade de cyclisations de Vilsmeier-Haack et de Mannich impliquant un éther d'énol silylé et un alcyne comme nucléophile latent, démontrant ainsi le potentiel de notre stratégie lorsque appliquée à la synthèse d'alkaloïdes polycycliques complexes. Nous avons également été en mesure d'introduire un atome d'oxygène en C10 à l'aide d'une oxydation de type Baeyer-Villiger hautement régiosélective. Finalement, certaines avenues quant à la finalisation de la synthèse du sécurinol B ont été présentées et explorées brièvement. La voie de synthèse actuelle pour le sécurinol B est résumée au schéma 3.34.

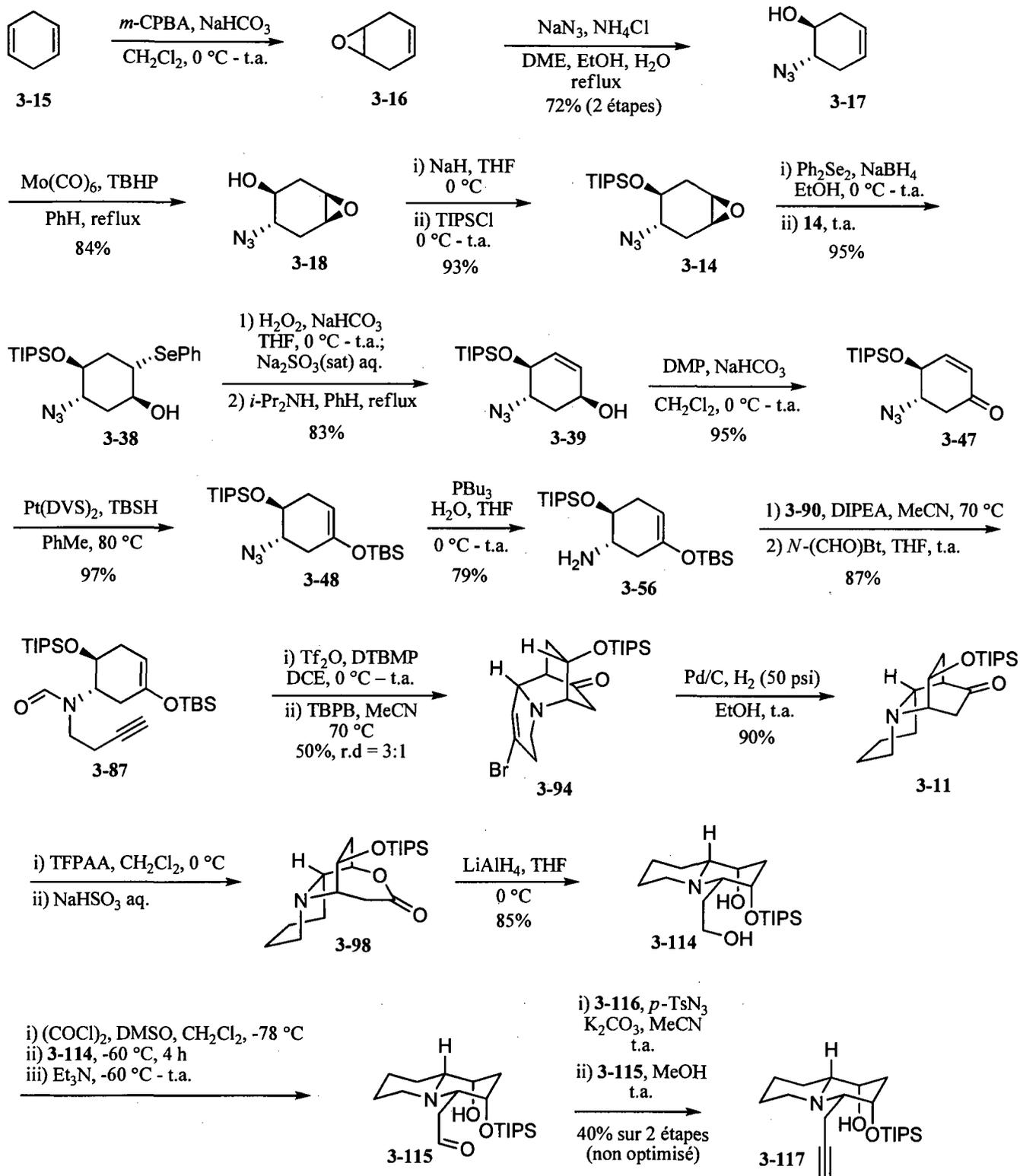


Schéma 3.34

CONCLUSION GÉNÉRALE

À l'aube des travaux présentés dans cette thèse, notre groupe de recherche n'avait pas à sa disposition de conditions d'activation chimiosélectives compatibles avec des nucléophiles π non aromatiques attachés à la fonction amide. Ce problème a donc été attaqué de front lors de l'étude de mono cyclisation, qui a été présentée au chapitre 1. Il a été découvert que les amides pouvaient être activés dans des conditions douces avec l'anhydride trifluorométhanesulfonique, permettant ainsi la cyclisation d'éthers d'énols silylés et d'allylsilanes. Au cours de cette étude, il a de plus été démontré que les lactames pouvaient être utilisés comme précurseurs d'iminium de degré d'oxydation III au même titre que les amides, et qu'ils pouvaient réagir avec des nucléophiles dans des réactions de cyclisation. À l'exception des cyclisations 5-*endo*, tous les modes de cyclisations étudiés ont conduit à des cyclisations de Vilsmeier-Haack efficaces. De plus, il a été observé que, peu importe la nature des nucléophiles et des amides en présence, un ion iminium de degré d'oxydation II était formé suite à la cyclisation, ce qui nous a permis d'envisager avec optimisme la cascade de cyclisation sur des amides activés. Finalement, la synthèse d'un alcaloïde d'indolizidine simple, la tashiromine, a été effectuée.

Au chapitre 2, la faisabilité de notre stratégie de cyclisations de Vilsmeier-Haack et de Mannich en cascade a ensuite été démontrée au cours d'une étude impliquant des composés modèles de types silanes. Ainsi, il a été découvert que la génération d'éniminiums suite à la cyclisation de Vilsmeier-Haack d'allylsilanes sur des formamides activés avait pour effet de rendre difficile la cyclisation de Mannich. Conséquemment, il a également été démontré que la substitution au niveau du carbone nucléophile des allylsilanes avait une influence marquée sur l'efficacité de la cascade de cyclisations. De plus, l'addition de nucléophiles π sur des amides vinylogues activés a été explorée, et il a été observé que la propension de ces derniers à réagir via un mécanisme d'addition-élimination empêchait la cyclisation au carbone en α de l'azote.

L'applicabilité de notre stratégie de biscyclisation sur des amides activés a ensuite été démontrée au chapitre 3, alors que la synthèse d'intermédiaire avancé dans la synthèse du sécurinol B a été effectuée. Dans un premier temps, l'installation régiosélective d'un éther d'énol silylé dans le cyclohexane principale a été effectuée grâce à une hydrosilylation d'énone. Par la suite, il a été démontré que plusieurs électrophiles homoallyliques pouvaient être introduits sur l'atome d'azote via une alkylation à

haute température, générant ainsi une gamme de précurseurs de biscyclisation. Les assises de notre stratégie ont ensuite été établies alors qu'une cascade de cyclisation de Vilsmeier-Haack et de Mannich sur un amide activé a permis de synthétiser le squelette tricyclique du sécurinol B. En dernier lieu, des efforts pour introduire le dernier cycle buténolide ont été présentés. Nous avons réussi l'introduction de la fonction oxygénée régiosélective au carbone 10 du sécurinol B, sans toutefois pouvoir compléter la refermeture du cycle ouvert par oxydation de Baeyer-Villiger

PARTIE EXPÉRIMENTALE

Remarques générales

Toutes les réactions ont été effectuées sous atmosphère d'azote dans de la verrerie séchée à la flamme sous une pression positive d'azote ou encore à l'étuve pour une période minimale de 30 minutes. Les solvants anhydres et certains réactifs liquides ont été distillés avant leur utilisation, et ils sont rapportés dans le tableau G.1.

En cas d'indications contraires, les réactifs et les produits de départ ont été utilisés comme reçus du manufacturier. La concentration des solutions commerciales d'alkyllithium et d'aryllithium, de même que les solutions commerciales d'alkylmagnésien et d'arylmagnésien a été déterminée à l'aide de la méthode décrite de Love.¹⁵³ Le IBX a été synthétisé selon la procédure de Santagostino¹⁵⁴ et le périodinanane de Dess-Martin selon celle d'Ireland.¹⁵⁵ Le *N*-formylbenzotriazole a été synthétisé selon la méthode décrite par Katritzky.⁶⁵ La 2,6-di-*tert*-butyl-4-méthylpyridine a été synthétisée selon la méthode rapportée par Stang.¹⁵⁶ Les tamis moléculaires 4 Å ont été séchés à l'étuve pendant un minimum de 16 h à une température de 120 °C avant usage. Le chlorure de *para*-toluènesulfonyle a été recristallisé dans le benzène avant utilisation. L'acide *mé*ta-chloroperbenzoïque a été purifiée de la manière suivante: 40 g de *m*-CPBA ont été dissouts dans 800 mL de benzène. La solution résultante a été lavée quatre fois avec une solution aqueuse de phosphate de potassium monobasique et d'hydroxyde de sodium tamponnée à pH 7.4, séchée avec de sulfate de sodium et concentrée sous pression réduite, pour donner 30,4 g de *m*-CPBA purifié. L'ozone a été synthétisé avec l'aide d'un ozoniseur en passant une décharge électrique dans un courant d'oxygène sec. La solution anhydre d'hydroperoxyde de *tert*-butyle a été préparée tel que décrit par Sharpless.¹⁰² La solution de peroxyde d'hydrogène 90% a été préparée de la manière suivante: Une solution de peroxyde d'hydrogène 50% (30 g) a été placée dans un ballon de 100 mL préalablement lavé avec de l'acide nitrique conc, de l'eau (5x), une solution aqueuse d'hydroxyde de sodium 1 N, de l'eau (5x) et de l'acétone. Le ballon a été placé sur un évaporateur rotatif et l'eau a été éliminée par distillation sous vide (pompe mécanique, T° du bain = 30 °C) jusqu'à ce que la masse du résidu restant dans le ballon soit de 15 g. La solution de peroxyde d'hydrogène ainsi obtenue a été entreposée au congélateur dans un contenant de nalgène dont le bouchon a été percé avec une aiguille pour laisser échapper l'oxygène formée par la décomposition du peroxyde d'hydrogène.

Tableau G.1 : Agents desséchants utilisés pour la distillation de différents solvants et réactifs.

Solvant / Réactif distillé	Agent desséchant
Acétonitrile	Hydrure de calcium
Anhydride trifluoroacétique	Aucun
Anhydride trifluorométhanesulfonique	P ₂ O ₅
Azoture de triméthylsilyle	Aucun
Benzène	Hydrure de calcium
Chlorobenzène	Hydrure de calcium
Cyanure de triméthylsilyle	Aucun
1,2-Dichlorobenzène	Hydrure de calcium
Dichloroéthane	Hydrure de calcium
Dichlorométhane	Hydrure de calcium
2,3-Dihydrofurane	Aucun
<i>N,N</i> -Diisopropylamine	Hydrure de calcium
<i>N,N</i> -Diisopropyléthylamine	Hydrure de calcium
<i>N,N</i> -Diméthylformamide	Tamis moléculaire 4 Å
Éther diéthylique	Sodium, benzophénone
Hexaméthylphosphoramide	Hydrure de calcium
Hydrocinnamaldéhyde	Aucun
Méthanol	Tamis moléculaire 4 Å
Pyridine	Hydrure de calcium
Tétrahydrofurane	Potassium, benzophénone
<i>N,N,N',N'</i> -Tétraméthyléthylènediamine	Sodium
<i>N,N,N</i> -Triéthylamine	Hydrure de calcium
TBSOTf	Aucun
Toluène	Hydrure de calcium

Les chromatographies sur couche mince ont été effectuées sur des plaques de verre recouvertes de gel de silice (0.25 mm, Silicycle) ou bien sur des plaques de verre recouvertes d'oxyde d'alumine activée (0.25 mm, EMD Chemicals). Les produits en chromatographie sur couche mince ont été révélés à la lampe UV, puis par trempage dans différents révélateurs, suivi d'un chauffage. Les chromatographies

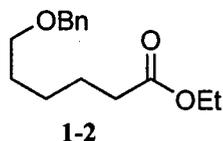
éclair ont été effectuées avec du gel de silice (40-63 μm , Silicyle) ou bien avec de l'oxyde d'alumine activée (150 Mesh, Aldrich).

Les spectres infrarouge ont été obtenus par dépôt d'un film de produit sur une pastille de bromure de potassium, avec un spectromètre Perkin-Elmer 1600 FT-IR. Les spectres de résonance magnétique nucléaire (^1H , ^{13}C) ont été enregistrés avec un appareil Bruker AC-300. L'étalon interne est le chloroforme (7,26 ppm) ou l'acétone (2.05 ppm) pour la résonance des protons et le chloroforme (77,0 ppm), le benzène (128.1 ppm) ou l'acétone (206.3 ppm) pour la résonance des carbones. Les déplacements chimiques (δ) sont rapportés en ppm et les constantes de couplage en Hertz (Hz). Les abréviations utilisées pour les différents signaux en RMN ^1H sont: singulet (s), doublet (d), triplet (t), quadruplet (q), quintuplet (quin), sextuplet (sext), multiplet (m), doublets de doublet (dd), doublets de triplet (dt), etc. Les spectres de masse ont été enregistrés avec un spectromètre VG Micromass ZAB-2F. Les analyses de diffraction de rayons-X ont été effectuées sur un diffractomètre automatique Enraf-Nonius CAD-4 utilisant $\omega/2$ scans θ . Le programme DIFRAC a été utilisé pour centrer, indexer et faire l'acquisition des données.

La formule $[\alpha]_D^{20} = \alpha / (l \times c)$ a été utilisée pour le calcul du pouvoir rotatoire, où α = angle de rotation observé ($^\circ$), l = longueur de la cellule utilisée (dm), c = concentration de l'échantillon (g / 100 mL) à partir de la moyenne de quinze lectures de α obtenues à 20.0 $^\circ\text{C}$ sur un polarimètre Perkin Elmer 343 et sont rapportés avec la concentration et le solvant.

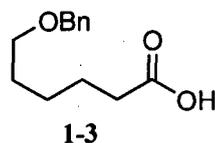
Modes opératoires

6-(Benzyloxy)hexanoate d'éthyle (1-2)



À une solution de 6-hydroxyhexanoate d'éthyle (1-1) (10.0 g, 62.7 mmol) dissous dans un mélange de THF (35 mL) et de DMF (5 mL) à température ambiante ont été ajoutés le bromure de benzyle (37.0 mL, 312 mmol), l'iodure de tétrabutylammonium (4.63 g, 12.5 mmol) et l'hydrure de sodium (60% dans l'huile, 3.76 g, 94.1 mmol) en cinq portions sur 2 h. Le mélange réactionnel a été agité durant 15 h, puis de l'eau a été ajoutée avec précaution et le mélange réactionnel a été concentré sous pression réduite. La phase aqueuse résultante a été extraite avec de l'éther diéthylique. Les phases organiques ont été combinées puis lavées avec de la saumure, séchées avec du sulfate de sodium anhydre, filtrées et concentrées sous pression réduite. Le produit brut a été purifié par chromatographie éclair sur gel de silice en éluant avec un mélange d'hexanes et d'acétate d'éthyle (19:1 à 9:1) pour donner l'ester 1-2 sous forme d'une huile légèrement jaunâtre (11.1 g, 71%). **RMN ¹H** (300 MHz, CDCl₃) δ (ppm) 7.35 - 7.25 (m, 5H), 4.50 (s, 2H), 4.12 (q, *J* = 7.0 Hz, 2H), 3.47 (t, *J* = 6.5 Hz, 2H), 2.30 (t, *J* = 7.5 Hz, 2H), 1.70 - 1.59 (m, 4H), 1.46 - 1.38 (m, 2H), 1.25 (t, *J* = 7.0 Hz, 3H). **RMN ¹³C** (75.5 MHz, CDCl₃) δ (ppm) 173.7, 138.5, 128.3, 127.6, 127.5, 72.9, 70.1, 60.2, 34.3, 29.4, 25.8, 24.8, 14.2. **SMHR** (IE) calculée pour C₁₅H₂₂O₃ (M⁺): 250.1569, trouvée: 250.1573.

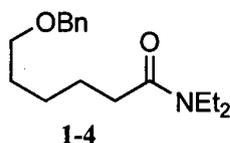
Acide 6-(benzyloxy)hexanoïque (1-3)



A une solution de l'ester 1-2 (11.1 g, 44.3 mmol) dissous dans un mélange de THF (630 mL) et d'eau (220 mL) à température ambiante, a été ajouté de l'hydroxyde de lithium monohydraté (7.44 g, 177 mmol). La solution a été agitée à reflux durant 4 h, amenée à t.a. puis a été acidifiée avec une solution

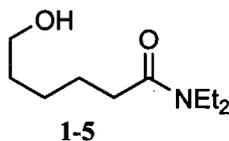
aqueuse de d'acide chlorhydrique 12 N jusqu'à $pH=2$. Le mélange réactionnel a été concentré sous pression réduite, puis la phase aqueuse résultante a été extraite avec de l'acétate d'éthyle. Les phases organiques ont été combinées et lavées avec une solution de saumure, séchées avec du sulfate de sodium anhydre, filtrées et concentrées sous pression réduite pour donner l'acide **1-3** sous forme d'une huile légèrement jaunâtre (9.32 g, 95%). **RMN 1H** (300 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm) 7.35 - 7.27 (m, 5H), 4.51 (s, 2H), 3.48 (t, $J = 6.5$ Hz, 2H), 2.35 (t, $J = 7.5$ Hz, 2H), 1.71 - 1.60 (m, 4H), 1.48 - 1.40 (m, 2H). **RMN ^{13}C** (75.5 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm) 180.0, 138.3, 128.3, 127.6, 127.5, 127.0, 72.8, 70.0, 33.9, 29.25, 25.6, 24.4. **IR** (film) ν (cm^{-1}) 3600-2300 (bs), 3037, 2939, 2862, 1707. **SMHR** (IE) calculée pour $C_{13}H_{18}O_3$ (M^+): 222.1261, trouvée: 222.1256.

6-(Benzyloxy)-*N,N*-diéthylhexanamide (**1-4**)



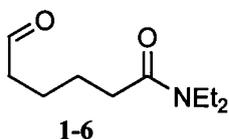
À une solution de l'acide **1-3** (9.23 g, 41.5 mmol) dissous dans le dichlorométhane (500 mL) à 0 °C ont été ajoutés le 1-hydroxybenzotriazole (6.17 g, 45.7 mmol) puis le *N,N'*-dicyclohexylcarbodiimide (8.57 g, 41.5 mmol). Le mélange a été agité 30 min à 0 °C avant que ne soit additionnées la diéthylamine (5.15 mL, 49.8 mmol) et la triéthylamine (11.2 mL, 83.0 mmol). Le mélange réactionnel a été agité 24 h à température ambiante. Une solution aqueuse saturée de chlorure d'ammonium a ensuite été ajoutée et la phase aqueuse résultante a été extraite avec du dichlorométhane. Les phases organiques ont été combinées, séchées avec du sulfate de sodium anhydre, filtrées et concentrées sous pression réduite. Le produit brut a été purifié par chromatographie éclair sur gel de silice avec un mélange d'hexanes et d'acétate d'éthyle (4:1 à 2:1 à 1:1) pour donner l'amide **1-4** sous la forme d'une huile légèrement jaunâtre (10.1 g, 87%). **RMN 1H** (300 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm) 7.34 - 7.26 (m, 5H), 4.49 (s, 2H), 3.48 (t, $J = 6.5$ Hz, 2H), 3.36 (q, $J = 7.0$ Hz, 2H), 3.28 (q, $J = 7.0$ Hz, 2H), 2.29 (t, $J = 7.5$ Hz, 2H), 1.71-1.61 (m, 4H), 1.48 - 1.38 (m, 2H), 1.15 (t, $J = 7.0$ Hz, 3H), 1.10 (t, $J = 7.0$ Hz, 3H). **RMN ^{13}C** (75.5 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm) 171.8, 138.3, 128.0, 127.3, 127.2, 72.5, 70.0, 41.6, 39.7, 32.7, 29.3, 25.8, 25.5, 25.0, 14.0, 12.8. **IR** (film) ν (cm^{-1}) 2969, 2941, 2856, 1639. **SMHR** (IE) calculée pour $C_{17}H_{27}NO_3$ (M^+): 277.2042, trouvée: 277.2049.

N,N-Diéthyl-6-hydroxyhexanamide (1-5)



À une solution de l'amide **1-4** (9.68 g, 34.9 mmol) dissous dans l'acétate d'éthyle (350 mL) à température ambiante a été ajouté le palladium sur charbon (10% massique, 1.00 g). Le ballon réactionnel a été purgé (3x) sous vide (trompe à eau), rempli d'hydrogène et le mélange a été agité durant 15 h à température ambiante. De l'azote a été bullé dans la solution hétérogène pendant 5 minutes, puis cette dernière a été filtrée sur Célite® et concentrée sous pression réduite pour donner l'alcool **1-5** sous la forme d'une huile incolore (6.40 g, 98%). **RMN** ¹H (300 MHz, CDCl₃) δ (ppm) 3.67 (t, *J* = 6.5 Hz, 2H), 3.41-3.26 (m, 5H), 2.32 (t, *J* = 7.5 Hz, 2H), 1.73 - 1.55 (m, 4H), 1.47-1.38 (m, 2H), 1.19 - 1.08 (m, 6H). **RMN** ¹³C (75.5 MHz, CDCl₃) δ (ppm) 172.2, 62.1, 41.9, 40.0, 32.8, 32.2, 25.4, 24.80, 14.2, 12.9. **IR** (film) ν (cm⁻¹) 3600-3000 (bs), 2930, 2866, 1622. **SMHR** (IE) calculée pour C₁₀H₂₁NO₂ (M⁺): 187.1572, trouvée: 187.1567.

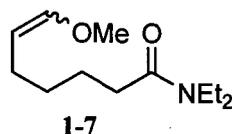
N,N-Diéthyl-6-oxohexanamide (1-6)



À une solution de chlorure d'oxalyle (3.30 mL, 37.0 mmol) dissous dans le dichlorométhane (150 mL) à -78 °C a été ajoutée le diméthylsulfoxyde (5.30 mL, 74.0mmol), puis le mélange réactionnel a été agité à -78 °C durant 10 minutes. Une solution de l'alcool **1-5** (6.30 g, 33.6 mmol) dans le dichlorométhane (30 mL) a ensuite été ajoutée, le mélange réactionnel a été agité 1 h à -78°C, puis la triéthylamine (23.5 mL, 168 mmol) a été ajoutée. L'agitation a été poursuivie 5 min à -78°C puis 1 h à température ambiante. Le mélange réactionnel a été dilué avec du dichlorométhane, la phase organique a été lavée avec de l'eau, avec une solution aqueuse d'acide chlorhydrique 1 N et avec une solution aqueuse saturée en bicarbonate de sodium. La phase organique a été séchée avec du sulfate de sodium anhydre, filtrée et concentrée sous pression réduite. Le produit brut a été purifié par chromatographie éclair sur gel de

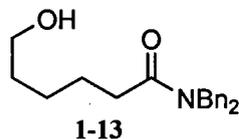
silice en éluant avec un mélange d'hexanes et d'acétate d'éthyle (1:3) pour donner l'aldéhyde **1-6** sous forme d'une huile jaunâtre (5.14 g, 83%). **RMN** ^1H (300 MHz, CDCl_3) δ (ppm) 9.77 (t, $J = 1.5$ Hz, 1H), 3.36 (q, $J = 7.0$ Hz, 2H), 3.29 (q, $J = 7.0$ Hz, 2H), 2.50 - 2.45 (m, 2H), 2.34 - 2.29 (m, 2H), 1.70 - 1.66 (m, 4H), 1.17 (t, $J = 7.0$ Hz, 3H), 1.13 (t, $J = 7.0$ Hz, 3H). **RMN** ^{13}C (75.5 MHz, CDCl_3) δ (ppm) 201.9, 171.0, 43.3, 41.5, 39.6, 32.2, 24.3, 21.4, 13.9, 12.6. **IR** (film) ν (cm^{-1}) 2975, 2940, 1724, 1635. **SMHR** (IE) calculée pour $\text{C}_{10}\text{H}_{19}\text{NO}_2$ (M^+): 185.1416, trouvée: 185.1398.

***N,N*-Diéthyl-7-méthoxyhept-6-énamide (1-7)**



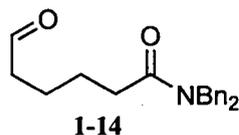
À une solution de chlorure de méthoxyméthyltriphenylphosphonium (5.93g, 17.3 mmol) dissous dans le THF (100 mL) à 0 °C a été ajoutée une solution de bis(triméthylsilyl)amidure de potassium (0.50 M dans le toluène, 32.4 mL, 16.2 mmol). Le mélange a ensuite été agité 1 h à 0 °C puis refroidit à -78 °C avant l'addition par canule durant 5 min d'une solution de l'aldéhyde **1-6** (1.00 g, 5.40 mmol) dans le THF (120 mL). Le mélange réactionnel a ensuite été agité 30 minutes à -78 °C puis 15 h à température ambiante. De l'eau a été ajoutée et le mélange réactionnel a été concentré sous pression réduite. La phase aqueuse résultante a été extraite avec de l'acétate d'éthyle, les phases organiques ont été combinées et lavées avec une solution de saumure, séchées avec du sulfate de magnésium anhydre, filtrées et concentrées sous pression réduite. Le produit brut a été purifié par chromatographie éclair sur gel de silice en éluant avec un mélange d'hexanes et d'acétate d'éthyle (1:3 à 1:1) pour donner un mélange inséparable (2.5:1 *E/Z*) d'isomères de l'amide **1-7** sous la forme d'une huile jaunâtre (1.14 g, 99%). **RMN** ^1H (300 MHz, CDCl_3 , mélange d'isomères) δ (ppm) 6.29 (d, $J = 12.5$ Hz, 1H), 5.87 (d, $J = 6.0$ Hz, 1H), 4.71 (dt, $J = 12.5, 7.5$ Hz, 1H, *E*-1-7), 4.33 (q, $J = 6.5$ Hz, 1H, *Z*-1-7), 3.57 (s, 3H, *Z*-1-7), 3.49 (s, 3H, *E*-1-7), 3.36 (q, $J = 7.0$ Hz, 2H), 3.29 (q, $J = 7.0$ Hz, 2H), 2.28 (t, $J = 7.5$ Hz, 2H), 2.12 - 2.04 (m, 2H, *Z*-1-7), 1.95 (q, $J = 7.5$ Hz, 2H, *E*-1-7), 1.71 - 1.60 (m, 2H), 1.44 - 1.33 (m, 2H), 1.16 (t, $J = 7.0$ Hz, 3H), 1.10 (t, $J = 7.0$ Hz, 3H). **RMN** ^{13}C (75.5 MHz, CDCl_3) δ (ppm) 173.5, 147.2, 146.4, 137.6, 136.7, 129.0, 128.6, 128.2, 127.6, 127.3, 126.4, 106.3, 102.4, 59.3, 55.7, 49.9, 48.1, 33.0, 30.5, 29.4, 27.5, 24.9, 24.7, 23.5. **IR** (film) ν (cm^{-1}) 3033, 2940, 1650, 1452, 1421, 1209, 1107, 750, 697. **SMHR** (IE) calculée pour $\text{C}_{12}\text{H}_{23}\text{NO}_2$ (M^+): 213.1729, trouvée: 213.1730.

N,N-Dibenzyl-6-hydroxyhexanamide (**1-13**)



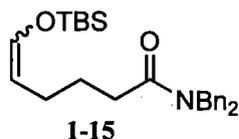
Une solution d'hydruure de diisobutylaluminium (1.0 M dans le toluène, 50,0 mL, 50.0 mmol) a été ajoutée à une solution de dibenzylamine (10.4 mL, 54.1 mmol) dissous dans le THF (75 mL) à 0 °C. Après 5 h à 0 °C (ou après que l'évolution d'hydrogène ait cessé), la ϵ -caprolactone (**1-12**) (2.00 mL, 18.1 mmol) a été ajoutée, le mélange résultant a été agité à reflux pendant 15 h puis amené à 0 °C. Une solution d'acide chlorhydrique 1 N (10 mL) a été ajoutée lentement, suivie de 100 mL d'une solution d'acide chlorhydrique 3 N et de 100 mL d'une solution aqueuse saturée de tartrate de sodium-potassium. Après 15 h sous agitation vigoureuse, du dichlorométhane a été ajouté (250 mL) et le précipité blanc formé ($\text{Bn}_2\text{NH}_2\text{Cl}$) a été éliminé par filtration. Le filtrat a été extrait avec du dichlorométhane, les phases organiques ont été combinées, lavées avec une solution d'acide chlorhydrique 3 N et une solution aqueuse saturée de tartrate de sodium-potassium, séchées avec du sulfate de sodium anhydre, filtrées puis concentrées sous pression réduite. Le produit brut a été purifié par chromatographie éclair sur gel de silice en éluant avec un mélange d'hexanes et d'acétate d'éthyle (1:1 à 3:7) pour donner l'alcool **1-13** sous la forme d'une huile incolore (3.70 g, 66%). **RMN** ^1H (300 MHz, CDCl_3) δ (ppm) 7.40 - 7.13 (m, 10H), 4.61 (s, 2H), 4.45 (s, 2H), 3.65 (t, $J = 6.0$ Hz, 2H), 2.44 (t, $J = 7.0$ Hz, 2H), 1.75 (quin, $J = 7.0$ Hz, 2H), 1.62 - 1.53 (m, 3H), 1.46 - 1.37 (m, 2H). **RMN** ^{13}C (75.5 MHz, CDCl_3) δ (ppm) 173.8, 137.3, 136.5, 129.0, 128.6, 128.2, 127.6, 127.4, 126.4, 62.1, 49.9, 48.1, 33.1, 32.4, 25.5, 25.0. **IR** (film) ν (cm^{-1}) 3421 (br), 3033, 2935, 1637, 1452, 1421, 1218, 1076. **SMBR** (IE), m/z (ion, intensité relative): 311(M^+ , 1), 220 (30), 106 (100). **SMHR** (IE) calculée pour $\text{C}_{20}\text{H}_{25}\text{NO}_2$ (M^+): 311.1885, trouvée: 311.1879.

N,N-Dibenzyl-6-oxohexanamide (**1-14**)



En utilisant la procédure ayant été utilisée pour la préparation de l'aldéhyde **1-6**, l'alcool **1-13** (2.80 g, 8.99 mmol) a été traité avec du chlorure d'oxalyle (0.94 mL, 10.8 mmol), du diméthylsulfoxyde (1.53 mL, 21.6 mmol) et de la triéthylamine (6.30 mL, 45.0 mmol) dans du dichlorométhane (50 mL) pour donner, suite à une purification par chromatographie éclair sur gel de silice en éluant avec un mélange d'hexanes et d'acétate d'éthyle (7:3), l'aldéhyde **1-14** sous la forme d'une huile jaunâtre (2.56 g, 92%). **RMN** ¹H (300 MHz, CDCl₃) δ (ppm) 9.75 (s, 1H), 7.40 - 7.13 (m, 10H), 4.61 (s, 2H), 4.45 (s, 2H), 2.48 - 2.41 (m, 4H), 1.80 - 1.62 (m, 4H). **RMN** ¹³C (75.5 MHz, CDCl₃) δ (ppm) 202.3, 173.0, 137.4, 136.5, 129.0, 128.6, 128.2, 127.6, 127.4, 126.2, 49.9, 48.3, 43.7, 32.8, 24.7, 21.7. **IR** (film) ν (cm⁻¹) 3033, 2940, 1721, 1646, 1452, 1421, 1218, 1076. **SMBR** (IE), m/z (ion, intensité relative): 309 (M⁺, 1), 218 (70), 106 (100). **SMHR** (IE) calculée pour C₂₀H₂₃NO₂ (M⁺): 309.1729, trouvée: 309.1732.

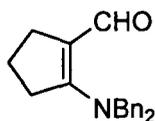
N,N-Dibenzyl-6-(*tert*-butyldiméthylsilyloxy)hex-5-énamide (**1-15**)



Du trifluorométhanesulfonate de *tert*-butyldiméthylsilyle (0.41 mL, 1.78 mmol) a été ajouté à une solution de l'aldéhyde **1-14** (500 mg, 1.62 mmol) et de triéthylamine (0.34 mL, 2.43 mmol) dissous dans du dichlorométhane (8 mL) à 0 °C. Après 2 h à 0 °C, une solution aqueuse saturée de carbonate de sodium ainsi qu'une solution de saumure ont été ajoutées et les phases ont été séparées. La phase aqueuse a été extraite avec du dichlorométhane, les phases organiques ont été combinées, séchées avec du sulfate de sodium anhydre, filtrées puis concentrées sous pression réduite. Le produit brut a été purifié par chromatographie éclair sur gel de silice saturé en triéthylamine¹⁵⁷ en éluant avec un mélange d'hexanes et d'acétate d'éthyle (19:1) pour donner un mélange inséparable (4.7:1 *Z/E*) d'isomères de l'éther d'énol silylé **1-15** sous la forme d'une huile incolore (610 mg, 89%). **RMN** ¹H (300 MHz, CDCl₃, mélange d'isomères) δ (ppm) 7.39 - 7.14 (m, 10H), 6.22 (d, *J* = 12.0 Hz, 1H, *E*-**1-15**), 6.17 (d, *J* = 7.0 Hz, 1H, *Z*-**1-15**), 4.95 (dt, *J* = 12.0, 7.0 Hz, 1H, *E*-**1-15**), 4.59 (s, 2H), 4.44 - 4.38 (m, 3H), 2.47 -

2.40 (m, 2H), 2.15 (q, $J = 7.0$ Hz, 2H, **Z-1-15**), 1.96 (q, $J = 7.0$ Hz, 2H, **E-1-15**), 1.79 (quin, $J = 8.0$ Hz, 2H), 0.90 (s, 9H, **E-1-15**), 0.88 (s, 9H, **Z-1-15**), 0.10 (s, 6H, **E-1-15**), 0.08 (s, 6H, **Z-1-15**). **RMN** ^{13}C (75.5 MHz, CDCl_3) δ (ppm) 173.9, 173.5, 140.8, 139.2, 137.6, 136.6, 128.9, 128.6, 128.3, 127.5, 127.3, 126.4, 110.5, 109.5, 49.9, 47.9, 32.9, 32.4, 27.0, 26.1, 25.6, 23.3, 18.2, -5.4. **IR** (film) ν (cm^{-1}) 3033, 2931, 1655, 1452, 1416, 1257, 1112. **SMBR** (IE), m/z (ion, intensité relative): 423 (M^+ , 1), 108 ($\text{M}^+ - \text{CH}_3$, 2), 366 ($\text{M}^+ - \text{C}_4\text{H}_9$, 45), 148 (90), 91 (100). **SMHR** (IE) calculée pour $\text{C}_{26}\text{H}_{37}\text{NO}_2\text{Si}$ (M^+): 423.2593, trouvée: 423.2591.

2-(Dibenzylamino)cyclopent-1-ènecarbaldéhyde (**1-17**)



1-17

L'anhydride trifluorométhanesulfonique (66 μL , 0.35 mmol) a été ajoutée goutte à goutte à une solution de l'amide **1-15** (150 mg, 0.35 mmol) et de 2,6-di-*tert*-butyl-4-méthylpyridine (80 mg, 0.39 mmol) dissous dans le dichlorométhane (4 mL) à 0 °C. Le mélange réactionnel a été agité à 0 °C durant 20 minutes.

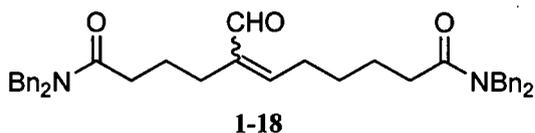
Neutralisation au NaOH 1 N: Le mélange réactionnel a été concentré sous un flux d'azote, puis du tétrahydrofurane (4 mL) et une solution aqueuse d'hydroxyde de sodium 1 N (4 mL) ont été ajoutés et la mixture résultante a été agitée vigoureusement pendant 15 h à température ambiante. Le tétrahydrofurane a été évaporé sous pression réduite, et la phase aqueuse résultante a été extraite avec du dichlorométhane. Les phases organiques ont été combinées, séchées avec du sulfate de sodium anhydre, filtrées puis concentrées sous pression réduite. Le produit brut a été purifié par chromatographie éclair sur gel d'alumine basique en éluant avec un mélange d'hexanes et d'acétate d'éthyle (7:3) pour donner l'amide vinylogue **1-17** sous la forme d'une huile brunâtre (92 mg, 89%).

Neutralisation au HF-pyr: Une solution préparée de HF-pyr (Aldrich)/pyridine/THF (4:5:20, 0.22 mL) a été ajoutée goutte à goutte à 0 °C, puis le mélange réactionnel a été agité pendant 20 minutes à 0 °C. Une solution aqueuse d'hydroxyde de sodium 1 N a ensuite été ajoutée, les phases ont été séparées et la phase aqueuse a été extraite avec du dichlorométhane. Les phases organiques ont été combinées, séchées avec du sulfate de magnésium anhydre, filtrées puis concentrées sous pression réduite. Le produit brut a été purifié par chromatographie éclair sur gel d'alumine basique en éluant avec un

mélange d'hexanes et d'acétate d'éthyle (7:3) pour donner l'amide vinylogue **1-17** sous la forme d'une huile brunâtre (88 mg, 85%).

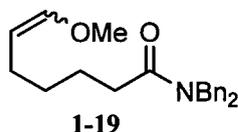
RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃) δ (ppm) 9.48 (s, 1H), 7.39 - 7.26 (m, 6H), 7.15 (d, *J* = 7.0 Hz, 4H), 4.65 (s, 4H), 2.86 (t, *J* = 7.0 Hz, 2H), 2.73 (t, *J* = 7.0 Hz, 2H), 1.85 (quin, *J* = 7.0 Hz, 2H). **RMN ¹³C** (75.5 MHz, CDCl₃) δ (ppm) 184.3, 164.7, 135.6, 129.1, 127.7, 126.2, 111.9, 56.8, 37.1, 30.2, 20.5. **IR** (film) ν (cm⁻¹) 2927, 1559, 1488, 734. **SMBR** (IE), *m/z* (ion, intensité relative): 291 (M⁺, 20), 200 (100), 91 (100). **SMHR** (IE) calculée pour C₂₀H₂₁NO (M⁺): 291.1623, trouvée: 291.1632.

N,N,N',N'-Tétrabenzyl-5-formylundec-5-ène-1,11-diamide (**1-18**)



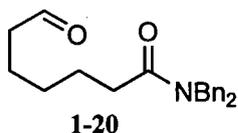
Du trifluorométhanesulfonate de triméthylsilyle (47 μL, 0.26 mmol) a été ajouté goutte à goutte à une solution de l'amide **1-15** (100 mg, 0.24 mmol) et de diisopropyléthylamine (45 μL, 0.26 mmol) dissous dans le dichlorométhane (3 mL) à 0 °C. Le mélange réactionnel a ensuite été agité à température ambiante durant 2 h. Le mélange réactionnel a été concentré sous un flux d'azote, puis du tétrahydrofurane (3 mL) et une solution aqueuse d'hydroxyde de sodium 1 N (3 mL) ont été ajoutés et la mixture résultante a été agitée vigoureusement pendant 15 h à température ambiante. Le tétrahydrofurane a été évaporé sous pression réduite, et la phase aqueuse résultante a été extraite avec du dichlorométhane. Les phases organiques ont été combinées, séchées avec du sulfate de sodium anhydre, filtrées puis concentrées sous pression réduite. Le produit brut a été purifié par chromatographie éclair sur gel de silice en éluant avec un mélange d'hexanes et d'acétate d'éthyle (3:2) pour donner le diamide **1-18** sous la forme d'une huile blanchâtre (39 mg, 55%). **RMN ¹H** (300 MHz, CDCl₃) δ (ppm) 9.33 (s, 1H), 7.38 - 7.21 (m) et 7.13 (d, *J* = 7.0 Hz) (20H), 6.45 (t, *J* = 7.0 Hz, 1H), 4.61 (s, 2H), 4.59 (s, 2H), 4.45 (s, 2H), 4.42 (s, 2H), 2.47 - 2.36 (m, 6H), 2.27 (dd, *J* = 8.5, 7.0 Hz, 2H), 1.82 - 1.69 (m, 4H), 1.54 (quin, *J* = 7.0 Hz, 2H). **RMN ¹³C** (75.5 MHz, CDCl₃) δ (ppm) 195.1, 173.1, 155.5, 143.2, 137.4, 136.5, 129.0, 128.6, 128.2, 127.6, 127.3, 126.4, 49.9, 48.3, 48.1, 32.8, 29.7, 28.7, 28.3, 24.9, 24.3, 23.5. **IR** (film) ν (cm⁻¹) 3028, 2924, 2854, 1642, 1451, 1214. **SMBR** (IE), *m/z* (ion, intensité relative): 600 (M⁺, 25), 509 (M⁺-CH₂Ph, 40), 196 (80), 91 (100). **SMHR** (IE) calculée pour C₄₀H₄₄N₂O₃ (M⁺): 600.3352, trouvée: 600.3337.

N,N-Benzyl-7-méthoxyhept-6-énamide (1-19)



En utilisant la procédure ayant été utilisée pour la préparation de l'éther d'énol méthylique 1-7, l'aldéhyde 1-14 (2.19 g, 7.09 mmol) a été traité avec du chlorure du bis(triméthylsilyl)amidure de potassium (0.50 M dans le toluène, 27.0 mL, 13.5 mmol) et du chlorure de méthoxyméthyltriphenylphosphonium (4.85 g, 14.2 mmol) dans du tétrahydrofurane (75 mL) pour donner, suite à une purification par chromatographie éclair sur gel de silice en éluant avec un mélange d'hexanes et d'acétate d'éthyle (17:3 à 4:1), un mélange inséparable (2.2:1 *E/Z*) d'isomères de l'éther d'énol silylé 1-19 sous la forme d'une huile incolore (2.26 g, 95%). **RMN ¹H** (300 MHz, CDCl₃, mélange d'isomères) δ (ppm) 7.40 - 7.20 (m, 8H), 7.15 (d, *J* = 7.0 Hz, 2H), 6.26 (d, *J* = 12.5 Hz, 1H, *E*-1-19), 5.85 (d, *J* = 7.0 Hz, 1H, *Z*-1-19), 4.69 (dt, *J* = 12.5, 7.0 Hz, 1H, *E*-1-19), 4.60 (s, 2H, *E*-1-19), 4.59 (s, 2H, *Z*-1-19), 4.44 (s, 2H), 4.31 (q, *J* = 7.0 Hz, 1H, *Z*-1-19), 3.53 (s, 3H, *Z*-1-19), 3.48 (s, 3H, *E*-1-19), 2.43 (t, *J* = 7.0 Hz, 2H, *Z*-1-19), 2.41 (t, *J* = 7.0 Hz, 2H, *E*-1-19), 2.07 (q, *J* = 7.0 Hz, 2H, *Z*-1-19), 1.92 (q, *J* = 7.0 Hz, 2H, *E*-1-19), 1.79 - 1.67 (m, 2H), 1.45 - 1.33 (m, 2H). **RMN ¹³C** (75.5 MHz, CDCl₃) δ (ppm) 173.5, 147.2, 146.4, 137.6, 136.7, 129.0, 128.6, 128.2, 127.6, 127.3, 126.4, 106.3, 102.4, 59.3, 55.7, 49.9, 48.1, 33.0, 30.5, 29.4, 27.5, 24.9, 24.7, 23.5. **IR** (film) ν (cm⁻¹) 3033, 2940, 1650, 1452, 1421, 1209, 1107, 750, 697. **SMBR** (IE), *m/z* (ion, intensité relative): 337 (M⁺, 30), 322 (M⁺-CH₃, 30), 106 (100). **SMHR** (IE) calculée pour C₂₂H₂₇NO₂ (M⁺): 337.2042, trouvée: 337.2036.

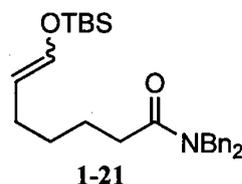
N,N-Dibenzyl-7-oxoheptanamide (1-20)



Une solution d'acide chlorhydrique 1 N (10 mL) a été ajoutée à une solution de l'éther d'énol méthylique 1-19 (2.25g, 6.67 mmol) dissous dans du tétrahydrofurane (30 mL) à température ambiante. Après 4 h à température ambiante, le mélange réactionnel a été concentré sous pression et la phase aqueuse résultante a été extraite avec de l'acétate d'éthyle. Les phases organiques ont été combinées,

séchées avec du sulfate de sodium anhydre, filtrées puis concentrées sous pression réduite. Le produit brut a été purifié par chromatographie éclair sur gel de silice en éluant avec un mélange d'hexanes et d'acétate d'éthyle (7:3 à 3:2) pour donner l'aldéhyde **1-20** sous la forme d'une huile incolore (2.11g, 98%). **RMN ¹H** (300 MHz, CDCl₃) δ (ppm) 9.75 (t, *J* = 1.5 Hz, 1H), 7.39 - 7.20 (m, 8H), 7.14 (d, *J* = 7.0 Hz, 2H), 4.61 (s, 2H), 4.44 (s, 2H), 2.43 (td, *J* = 7.0, 1.5 Hz, 2H), 2.42 (t, *J* = 7.0 Hz, 2H), 1.73 (quin, *J* = 7.0 Hz, 2H), 1.64 (quin, *J* = 7.0 Hz, 2H), 1.42 - 1.31 (m, 2H). **RMN ¹³C** (75.5 MHz, CDCl₃) δ (ppm) 202.3, 173.2, 137.5, 136.6, 128.9, 128.6, 128.2, 127.5, 127.3, 126.3, 49.9, 48.1, 43.6, 32.8, 28.7, 25.0, 21.8. **IR** (film) ν (cm⁻¹) 3028, 2935, 2724, 1721, 1646, 1452, 1421, 1213, 701. **SMBR** (IE), m/z (ion, intensité relative): 323 (M⁺, 5), 232 (M⁺-CH₂Ph, 100), 91 (100). **SMHR** (IE) calculée pour C₂₁H₂₅NO₂ (M⁺): 323.1885, trouvée: 323.1888.

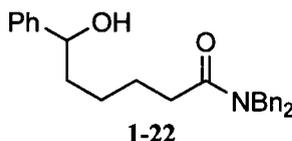
N,N-Dibenzyl-7-(*tert*-butyldiméthylsilyloxy)hept-6-enamide (**1-21**)



En utilisant la procédure ayant été utilisée pour la préparation de l'éther d'énol silylé **1-15**, l'aldéhyde **1-20** (2.20 g, 6.80 mmol) a été traité avec du trifluorométhanesulfonate de *tert*-butyldiméthylsilyle (1.90 mL, 8.16 mmol) et de la triéthylamine (1.14 mL, 8.16 mmol) dans le dichlorométhane (35 mL) pour donner, suite à une purification par chromatographie éclair sur gel de silice saturé en triéthylamine¹⁵⁷ en éluant avec un mélange d'hexanes et d'acétate d'éthyle (19:1 à 9:1), un mélange inséparable (4:1 *Z/E*) d'isomères de l'éther d'énol silylé **1-21** sous la forme d'une huile incolore (1.92 g, 64%). **RMN ¹H** (300 MHz, CDCl₃, mélange d'isomères) δ (ppm) 7.39 - 7.20 (m, 8H), 7.15 (d, *J* = 7.0 Hz, 2H) 6.21 (d, *J* = 12.0 Hz, 1H, *E*-**1-21**), 6.16 (d, *J* = 6.0 Hz, 1H, *Z*-**1-21**), 4.96 (dt, *J* = 12.0, 7.0 Hz, 1H, *E*-**1-21**), 4.60 (s, 2H), 4.44 (s, 2H), 4.43 (q, *J* = 6.0 Hz, 2H, *Z*-**1-21**), 2.45 - 2.38 (m, 2H), 2.10 (q, *J* = 7.0 Hz, 2H, *Z*-**1-21**), 1.89 (q, *J* = 7.0 Hz, 2H, *E*-**1-21**), 1.74 (quin, *J* = 7.0 Hz, 2H), 1.39 (quin, *J* = 7.5 Hz, 2H), 0.91 (s, 9H, *E*-**1-21**), 0.90 (s, 9H, *Z*-**1-21**), 0.12 (s, 6H, *E*-**1-21**), 0.10 (s, 6H, *Z*-**1-21**). **RMN ¹³C** (75.5 MHz, CDCl₃) δ (ppm) 173.6, 140.3, 137.6, 136.7, 128.9, 128.6, 128.2, 127.5, 127.3, 126.4, 111.0, 110.2, 110.1, 49.9, 47.9, 33.1, 30.2, 29.4, 27.2, 25.7, 25.1, 24.9, 23.4, 18.3, -5.2, -5.4. **IR** (film) ν (cm⁻¹) 3030, 2954, 2929, 2856, 1650, 1454, 1256, 1114, 1073, 839. **SMBR** (IE), m/z (ion, intensité relative): 437

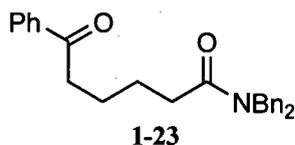
(M⁺, 5), 380 (M⁺-C₄H₉, 70), 106 (50), 91 (100). **SMHR** (IE) calculée pour C₂₇H₃₉NO₂Si (M⁺): 437.2750, trouvée: 437.2754.

***N,N*-Dibenzyl-6-hydroxy-6-phénylhexanamide (1-22)**



Une solution de bromure de phénylmagnésium (2.88 M dans l'éther diéthylique, 3.00 mL, 8.65 mmol) a été ajoutée goutte à goutte à une solution de l'aldéhyde **1-14** (2.55 g, 8.24 mmol) dans le tétrahydrofurane (40 mL) à -78 °C. Le mélange réactionnel a été agité à température ambiante durant 15 h puis neutralisé avec de l'eau. De l'acétate d'éthyle a été ajoutée et les phases ont ensuite été séparées. La phase aqueuse a été extraite avec de l'acétate d'éthyle, les phases organiques ont été combinées, séchées avec du sulfate de sodium anhydre, filtrées puis concentrées sous pression réduite. Le produit brut a été purifié par chromatographie éclair sur gel de silice en éluant avec un mélange d'hexanes et d'acétate d'éthyle (3:2) pour donner l'alcool **1-22** sous la forme d'une huile incolore (2.82g, 88%). **RMN** ¹H (300 MHz, CDCl₃) δ (ppm) 7.39 - 7.12 (m, 15H), 4.70 (dd, *J* = 7.0, 6.0 Hz, 1H), 4.60 (s, 2H), 4.42 (s, 2H), 2.41 (t, *J* = 7.0 Hz, 2H), 1.87 - 1.66 (m, 5H), 1.52 - 1.30 (m, 2H). **RMN** ¹³C (75.5 MHz, CDCl₃) δ (ppm) 173.9, 145.1, 137.4, 136.5, 129.0, 128.6, 128.3, 127.7, 127.4, 127.3, 126.4, 125.9, 74.0, 49.9, 48.1, 38.9, 33.1, 25.6, 25.1. **IR** (film) ν (cm⁻¹) 3411 (br), 3030, 2930, 1634, 1455, 1422, 1223, 1079, 1030, 702. **SMBR** (IE), *m/z* (ion, intensité relative): 387 (M⁺, 10), 369 (M⁺-H₂O, 25), 106 (95), 91 (100). **SMHR** (IE) calculée pour C₂₆H₂₉NO₂ (M⁺): 387.2198, trouvée: 387.2191.

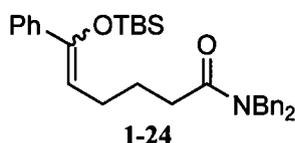
***N,N*-Dibenzyl-6-oxo-6-phénylhexanamide (1-23)**



En utilisant la procédure ayant été utilisée pour la préparation de l'aldéhyde **1-6**, l'alcool **1-22** (2.82 g, 7.28 mmol) a été traité avec du chlorure d'oxalyle (0.96 mL, 10.9 mmol), du diméthylsulfoxyde (1. 1.55 mL, 21.9 mmol) et de la triéthylamine (6.00 mL, 44.0 mmol) dans du dichlorométhane (35 mL) pour

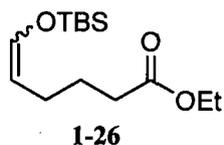
donner, suite à une purification par chromatographie éclair sur gel de silice en éluant avec un mélange d'hexanes et d'acétate d'éthyle (4:1 à 3:2), la cétone **1-23** sous la forme d'une huile incolore (2.49 g, 89%). **RMN** ¹H (300 MHz, CDCl₃) δ (ppm) 7.95 - 7.92 (m, 2H), 7.58 - 7.14 (m, 13H), 4.62 (s, 2H), 4.46 (s, 2H), 3.00 (t, *J* = 6.5 Hz, 2H), 2.48 (t, *J* = 6.5 Hz, 2H), 1.81 - 1.79 (m, 4H). **RMN** ¹³C (75.5 MHz, CDCl₃) δ (ppm) 200.0, 173.4, 137.5, 136.9, 133.0, 129.0, 128.6, 128.2, 128.0, 127.6, 127.4, 126.4, 50.0, 48.3, 38.3, 33.1, 25.0, 23.9. **IR** (film) ν (cm⁻¹) 3029, 2940, 1682, 1651, 1453, 1417, 1216, 1078, 1028, 733, 696. **SMBR** (IE), *m/z* (ion, intensité relative): 385 (M⁺, 5), 294 (M⁺-CH₂Ph, 100). **SMHR** (IE) calculée pour C₂₆H₂₇NO₂ (M⁺): 385.2042, trouvée: 385.2045.

***N,N*-Dibenzyl-6-(*tert*-butyldiméthylsilyloxy)-6-phénylhex-5-énamide (1-24)**



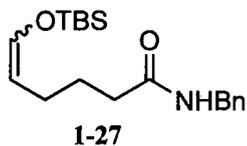
En utilisant la procédure ayant été utilisée pour la préparation de l'éther d'énol silylé **1-15**, la cétone **1-23** (1.39 g, 3.62 mmol) a été traité avec du trifluorométhanesulfonate de *tert*-butyldiméthylsilyle (1.00 mL, 4.34 mmol) et de la triéthylamine (0.76 mL, 5.42 mmol) dans le dichlorométhane (18 mL) pour donner, suite à une purification par chromatographie éclair sur gel de silice saturé en triéthylamine¹⁵⁷ en éluant avec un mélange d'hexanes et d'acétate d'éthyle (19:1 à 9:1), un mélange inséparable (5.1:1) d'isomères de l'éther d'énol silylé **1-24** sous la forme d'une huile incolore (1.58 g, 88%). **RMN** ¹H (300 MHz, CDCl₃, mélange d'isomères) δ (ppm) 7.39 - 7.10 (m, 15H), 5.05 (t, *J* = 7.0 Hz, 1H, *maj*-**1-24**), 4.99 (t, *J* = 7.0 Hz, 1H, *min*-**1-24**), 4.60 (s, 2H, *maj*-**1-24**), 4.58 (s, 2H, *min*-**1-24**), 4.44 (s, 2H, *maj*-**1-24**), 4.39 (s, 2H, *min*-**1-24**), 2.46 (t, *J* = 7.0 Hz, 2H, *maj*-**1-24**), 2.38 (t, *J* = 7.0 Hz, 2H, *min*-**1-24**), 2.25 (q, *J* = 7.0 Hz, 2H, *maj*-**1-24**), 2.15 (q, *J* = 7.0 Hz, 2H, *min*-**1-24**), 1.90 - 1.76 (m, 2H), 0.93 (s, 9H, *maj*-**1-24**), 0.89 (s, 9H, *min*-**1-24**), 0.00 (s, 6H, *min*-**1-24**), -0.09 (s, 6H, *maj*-**1-24**). **RMN** ¹³C (75.5 MHz, acétone-d₆) δ (ppm) 177.7, 154.9, 144.8, 143.4, 412.8, 133.9, 133.5, 133.4, 133.1, 132.6, 132.4, 132.2, 131.7, 131.0, 54.9, 53.1, 37.4, 37.3, 32.2, 31.9, 30.8, 30.6, 30.4, 23.2, 23.0, 0.6, 0.0. **IR** (film) ν (cm⁻¹) 3030, 2930, 1651, 1453, 1422, 1255, 1028, 839, 699. **SMBR** (IE), *m/z* (ion, intensité relative): 499 (M⁺, 5), 484 (M⁺-CH₃, 2), 442 (100). **SMHR** (IE) calculée pour C₃₂H₄₁NO₂Si (M⁺): 499.2906, trouvée: 499.2900.

6-(*tert*-Butyldiméthylsilyloxy)hex-5-énoate d'éthyle (1-26)



En utilisant la procédure ayant été utilisée pour la préparation de l'éther d'énol silylé **1-15**, le 6-oxohexanoate d'éthyle³⁸ (1.50 g, 9.48 mmol) a été traité avec du trifluorométhanesulfonate de *tert*-butyldiméthylsilyle (2.80 mL, 12.3 mmol) et de la triéthylamine (1.70 mL, 12.3 mmol) dans le dichlorométhane (50 mL) pour donner, suite à une purification par chromatographie éclair sur gel de silice saturé en triéthylamine¹⁵⁷ en éluant avec un mélange d'hexanes et d'acétate d'éthyle (98:2), un mélange inséparable (6.3:1 *Z/E*) d'isomères de l'éther d'énol silylé **1-26** sous la forme d'une huile incolore (1.50 g, 58%). **RMN** ¹H (300 MHz, CDCl₃, mélange d'isomères) δ (ppm) 6.23 (d, *J* = 11.5 Hz, 1H, *E*-**1-26**), 6.20 (d, *J* = 6.0 Hz, 1H, *Z*-**1-26**), 4.94 (dt, *J* = 11.5, 7.0 Hz, 1H, *E*-**1-26**), 4.41 (q, *J* = 7.0 Hz, 1H, *Z*-**1-26**), 4.11 (q, *J* = 7.0 Hz, 2H), 2.30 (t, *J* = 7.0 Hz, 2H, *Z*-**1-26**), 2.28 (t, *J* = 7.0 Hz, 2H, *E*-**1-26**), 2.12 (qd, *J* = 7.0, 1.0 Hz, 2H, *Z*-**1-26**), 1.92 (q, *J* = 7.0 Hz, 2H, *E*-**1-26**), 1.67 (quin, *J* = 7.0 Hz, 2H), 1.25 (t, *J* = 7.0 Hz, 2H), 0.91 (s, 9H), 0.12 (s, 6H, *E*-**1-26**), 0.11 (s, 6H, *Z*-**1-26**). **RMN** ¹³C (75.5 MHz, CDCl₃) δ (ppm) 173.5, 140.8, 139.0, 110.0, 109.0, 59.9, 33.7, 33.3, 26.5, 25.5, 24.8, 22.9, 18.1, 14.1, -5.4, -5.6. **IR** (film) ν (cm⁻¹) 2958, 2933, 1739, 1658, 1262, 1114, 837. **SMBR** (IE), *m/z* (ion, intensité relative): 227 (M⁺-OC₂H₅, 15), 215 (31), 169 (36). **SMHR** (IE) calculée pour C₁₂H₂₃O₂Si (M⁺-OC₂H₅): 227.1467, trouvée: 227.1477.

N-Benzyl-6-(*tert*-butyldiméthylsilyloxy)hex-5-énamide (1-27)



Une solution d'hydru de diisobutylaluminium (1.0 M dans le toluène, 17.7 mL, 17.7 mmol) a été ajoutée à une solution de benzylamine (2.00 mL, 18.3 mmol) dans le tétrahydrofurane (25 mL) à 0 °C. Après 5 h à 0 °C (ou après que l'évolution d'hydrogène ait cessé), l'ester **1-26** (830 mg, 3.05 mmol) a été ajouté et le mélange résultant a été agité à température ambiante pendant 15 h puis amené à 0 °C.

Une solution aqueuse saturée de bicarbonate de sodium (5 mL) a été ajoutée lentement, suivie d'une solution aqueuse saturée en tartrate de sodium et de potassium (20 mL). Après 15 h d'agitation à température ambiante, du dichlorométhane a été ajouté et le précipité blanc formé (sel d'hydrochlorure de la benzylamine) a été éliminé par filtration. Le filtrat a été extrait avec du dichlorométhane, les phases organiques ont été combinées, lavées avec une solution aqueuse saturée en tartrate de sodium et de potassium, séchées avec du sulfate de sodium anhydre, filtrées puis concentrées sous pression réduite. Le produit brut a été purifié par chromatographie éclair sur gel de silice saturé en triéthylamine¹⁵⁷ en éluant avec un mélange d'hexanes et d'acétate d'éthyle (4:1) pour donner un mélange inséparable (9.7:1 *Z/E*) d'isomères de l'amide secondaire **1-27** sous la forme d'une huile incolore (900 mg, 88%). **RMN ¹H** (300 MHz, CDCl₃, mélange d'isomères) δ (ppm) 7.36 - 7.25 (m, 5H), 6.21 (d, *J* = 12.0 Hz, 1H, *E*-**1-27**), 6.20 (d, *J* = 6.0 Hz, 1H, *Z*-**1-27**), 5.73 (s, 1H), 4.94 (dt, *J* = 12.0, 6.0 Hz, 1H, *E*-**1-27**), 4.44 (d, *J* = 5.5 Hz, 2H), 4.42 (q, *J* = 6.0 Hz, 1H, *Z*-**1-27**), 2.23 (t, *J* = 7.0 Hz, 2H), 2.14 (qd, *J* = 7.0, 1.0 Hz, 2H, *Z*-**1-27**), 1.94 (q, *J* = 7.0 Hz, 2H, *E*-**1-27**), 1.72 (quin, *J* = 7.0 Hz, 2H), 0.90 (s, 9H), 0.11 (s, 6H). **RMN ¹³C** (75.5 MHz, CDCl₃) δ (ppm) 173.5, 173.3, 140.6, 139.0, 138.7, 110.5, 109.5, 77.5, 43.2, 36.0, 35.7, 26.9, 26.5, 25.8, 25.6, 25.0, 23.2, 18.3, -5.4. **IR** (film) ν (cm⁻¹) 3288 (br), 2954, 2930, 2859, 1651, 1549, 1257, 1117, 836. **SMBR** (IE), *m/z* (ion, intensité relative): 318 (M⁺-CH₃, 3), 276 (M⁺-C₄H₉, 100). **SMHR** (IE) calculée pour C₁₈H₂₈NO₂Si (M⁺-CH₃): 318.1889, trouvée: 318.1897.

***N*-Benzyl-4-aminobutan-1-oxy(*tert*-butyl)diméthylsilane (**1-32**)**

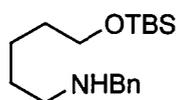


1-32

Une solution de l'iodure **1-31**⁴⁰ (1.00 g, 3.18 mmol) dissous dans de l'acétonitrile (8 mL) a été ajoutée sur une période de 3 h à une solution de benzylamine (1.40 mL, 12.8 mmol) dissoute dans de l'acétonitrile (12 mL) à reflux. Après 15 h à reflux, le mélange réactionnel a été concentré sous pression réduite, le résidu a été dissous dans l'acétate d'éthyle et lavé avec de l'eau. Les phases ont été séparées, la phase organique a été séchée sur du sulfate de sodium anhydre, filtrée et concentrée sous pression réduite. Le produit brut a été purifié par chromatographie éclair sur gel de silice saturé en triéthylamine¹⁵⁷ en éluant avec un mélange d'hexanes et d'acétate d'éthyle (9:1 à 85:15) pour donner

l'amine secondaire **1-32** sous la forme d'une huile incolore (625 mg, 67%). **RMN ¹H** (300 MHz, CDCl₃) δ (ppm) 7.36 - 7.22 (m, 5H), 3.80 (s, 2H), 3.61 (t, *J* = 6.0 Hz, 2H), 2.66 (t, *J* = 6.5 Hz, 2H), 2.28 (br s, 1H), 1.60 - 1.49 (m, 4H), 0.88 (s, 9H), 0.03 (s, 6H). **RMN ¹³C** (75.5 MHz, CDCl₃) δ (ppm) 140.0, 128.3, 128.2, 126.9, 63.0, 53.7, 49.0, 30.5, 26.3, 26.0, 18.3, -5.3. **SMBR** (IE), *m/z* (ion, intensité relative): 293 (M⁺, 5), 236 (M⁺-C₄H₉, 25), 202 (15), 91 (100). **SMHR** (IE) calculée pour C₁₇H₃₁NOSi (M⁺): 293.2175, trouvée: 293.2168.

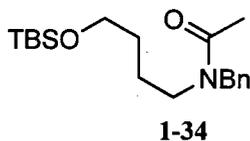
***N*-Benzyl-5-aminopentan-1-oxy(*tert*-butyl)diméthylsilane (1-33)**



1-33

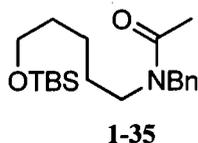
La benzylamine (1.28 mL, 11.7 mmol) a été ajoutée à une solution de l'aldéhyde **1-30**³⁹ (2.53 g, 11.7 mmol) dissous dans le dichlorométhane (50 mL) à température ambiante. Après 5 h à température ambiante, le mélange réactionnel a été concentré sous pression réduite. Le résidu a été dissous dans l'éthanol (50 mL), la solution résultante a été amenée à 0 °C. Le borohydrure de sodium (450 mg, 11.7 mmol) a été ajouté en une portion et le mélange réactionnel a été agité à température ambiante durant 15 h puis amené à 0 °C. De l'eau, de l'acétate d'éthyle ainsi qu'une solution aqueuse saturée en tartrate de sodium-potassium (10 mL) ont été ajoutés et les phases ont été séparées. La phase aqueuse a été extraite avec de l'acétate d'éthyle, les phases organiques combinées, ont été séchées avec du sulfate de sodium anhydre, filtrées et concentrées sous pression réduite. Le produit brut a été purifié par chromatographie éclair sur gel de silice saturé en triéthylamine¹⁵⁷ en éluant avec un mélange d'hexanes et d'acétate d'éthyle (4:1) pour donner l'amine secondaire **1-33** sous la forme d'une huile incolore (1.63 g, 46%). **RMN ¹H** (300 MHz, CDCl₃) δ (ppm) 7.35 - 7.23 (m, 5H), 3.80 (s, 2H), 3.59 (t, *J* = 6.5 Hz, 2H), 2.64 (t, *J* = 7.0 Hz, 2H), 1.60 - 1.47 (m, 5H), 1.40 - 1.30 (m, 2H), 0.88 (s, 9H), 0.04 (s, 6H). **RMN ¹³C** (75.5 MHz, CDCl₃) δ (ppm) 140.3, 128.4, 128.1, 126.9, 63.1, 54.0, 49.4, 32.7, 29.8, 26.0, 23.6, 18.3, -5.3. **IR** (film) ν (cm⁻¹) 3028, 2931, 2860, 1469, 1253, 1098, 838. **SMBR** (IE), *m/z* (ion, intensité relative): 307 (M⁺, 5), 292 (M⁺-CH₃, 10), 250 (50), 216 (25), 120 (100). **SMHR** (IE) calculée pour C₁₈H₃₃NOSi (M⁺): 307.2331, trouvée: 307.2335.

***N*-Benzyl-*N*-(4-(*tert*-butyldiméthylsilyloxy)butyl)acétamide (1-34)**



De l'anhydride acétique a été ajouté à une solution de l'amine secondaire **1-32** (1.90 g, 6.48 mmol), de triéthylamine (1.80 mL, 13.0 mmol) et de *N,N*-diméthylaminopyridine (environ 10 mg) dissoutes dans le tétrahydrofurane (30 mL) à température ambiante. Après 3 h à température ambiante, le mélange réactionnel a été concentré sous pression réduite. Une solution aqueuse saturée en chlorure d'ammonium et de l'acétate d'éthyle ont été ajoutés et les phases ont été séparées. La phase aqueuse a été extraite avec de l'acétate d'éthyle, les phases organiques ont été combinées, séchées avec du sulfate de sodium anhydre, filtrées et concentrées sous pression réduite. Le produit brut a été purifié par chromatographie éclair sur gel de silice en éluant avec un mélange d'hexanes et d'acétate d'éthyle (7:3) pour donner l'amide **1-34** sous la forme d'une huile incolore (2.08 g, 96%). **RMN ¹H** (300 MHz, CDCl₃, mélange de rotamères) δ (ppm) 7.38 - 7.15 (m, 5H), 4.60 (s) et 4.53 (s) (2H, rotamères), 3.59 (t, *J* = 6.0 Hz, 2H), 3.39 (t, *J* = 7.0 Hz) et 3.21 (t, *J* = 7.0 Hz) (2H, rotamères), 2.18 (s) et 2.11 (s) (3H, rotamères), 1.67 - 1.41 (m, 4H), 0.88 (s) et 0.87 (s) (9H, rotamères), 0.03 (s) et 0.02 (s) (6H, rotamères). **RMN ¹³C** (75.5 MHz, CDCl₃) δ (ppm) 170.8, 170.4, 137.7, 136.8, 128.7, 128.4, 127.8, 127.3, 127.1, 126.0, 77.6, 62.6, 62.2, 51.7, 47.9, 47.7, 45.6, 30.0, 29.7, 25.8, 24.9, 23.9, 21.6, 21.2, 18.1, -5.4. **IR** (film) ν (cm⁻¹) 2955, 2860, 1650, 1421, 1253, 1098, 838. **SMBR** (IE), *m/z* (ion, intensité relative): 320 (M⁺-CH₃, 5), 278 (M⁺-C₄H₉, 70), 91 (100). **SMHR** (IE) calculée pour C₁₈H₃₀NO₂Si (M⁺-CH₃): 320.2046, trouvée: 320.2048.

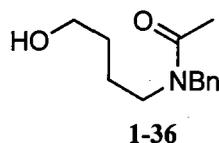
***N*-Benzyl-*N*-(5-(*tert*-butyldiméthylsilyloxy)pentyl)acétamide (1-35)**



En utilisant la procédure ayant été utilisée pour la préparation de l'acétamide **1-34**, l'amine secondaire **1-33** (750 mg, 2.45 mmol) a été traitée avec de l'anhydride acétique (460 μL, 4.90 mmol), de la

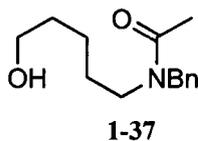
triéthylamine (1.03 mL, 7.36 mmol) et de *N,N*-diméthylaminopyridine (environ 10 mg) dans du tétrahydrofurane (15 mL) pour donner, suite à une purification par chromatographie éclair sur gel de silice en éluant avec un mélange d'hexanes et d'acétate d'éthyle (7:3), l'amide **1-35** sous la forme d'une huile incolore (775 mg, 92%). **RMN ¹H** (300 MHz, CDCl₃, mélange de rotamères) δ (ppm) 7.39 - 7.16 (m, 5H), 4.60 (s) et 4.52 (s) (2H, rotamères), 3.58 (t, *J* = 6.0 Hz, 2H), 3.35 (t, *J* = 7.5 Hz,) et 3.18 (t, *J* = 7.5 Hz), 2.18 (s) et 2.10 (s) (3H, rotamères), 1.60 - 1.45 (m, 4H), 1.35 - 1.25 (m, 2H), 0.88 (s) et 0.87 (s) (9H, rotamères), 0.04 (s) et 0.03 (s) (6H, rotamères). **IR** (film) ν (cm⁻¹) 2930, 2857, 1651, 1422, 1235, 1101, 835. **SMBR** (IE), m/z (ion, intensité relative): 349 (M⁺, 3), 334 (M⁺-CH₃, 8), 292 (M⁺-C₄H₉, 100). **SMHR** (IE) calculée pour C₂₀H₃₅NO₂Si (M⁺): 349.2437, trouvée: 349.2445.

***N*-Benzyl-*N*-(4-hydroxybutyl)acétamide (1-36)**



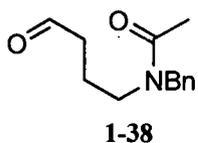
Une solution aqueuse d'acide chlorhydrique 1 N (10 mL) a été ajoutée à une solution de l'éther silylé **1-34** (1.77g, 5.27 mmol) dans le méthanol (50 mL) à température ambiante. Après 4 h à température ambiante, le mélange réactionnel a été concentré sous pression réduite et la phase aqueuse résultante a été extraite avec de l'acétate d'éthyle. Les phases organiques ont été combinées, séchées avec du sulfate de sodium anhydre, filtrées et concentrées sous pression réduite. Le produit brut a été coévaporé avec de l'acétate d'éthyle pour donner l'alcool **1-36** sous la forme d'une huile incolore (1.15 g, 99%). **RMN ¹H** (300 MHz, CDCl₃, mélange de rotamères) δ (ppm) 7.39 - 7.16 (m, 5H), 4.61 (s) et 4.54 (s) (2H, rotamères), 3.65 (q, *J* = 6.0 Hz, 2H), 3.41 (t, *J* = 7.0 Hz) et 3.23 (t, *J* = 7.0 Hz) (2H, rotamères), 2.19 (s) et 2.12 (s) (3H, rotamères), 1.99 (br s, 1H), 1.69 - 1.47 (m, 4H). **RMN ¹³C** (75.5 MHz, CDCl₃) δ (ppm) 171.3, 170.8, 137.6, 136.6, 128.9, 128.4, 127.8, 127.5, 127.2, 126.2, 61.8, 61.6, 51.9, 47.9, 47.8, 45.7, 29.6, 24.9, 23.8, 21.7, 21.3. **IR** (film) ν (cm⁻¹) 3400, 2935, 2874, 1633, 1425, 1063, 732. **SMBR** (IE), m/z (ion, intensité relative): 221 (M⁺, 30), 178 (60), 120 (95), 91 (95), 84 (100). **SMHR** (IE) calculée pour C₁₃H₁₉NO₂ (M⁺): 221.1416, trouvée: 221.1411.

***N*-Benzyl-*N*-(5-hydroxypentyl)acétamide (1-37)**



En utilisant la procédure ayant été utilisée pour la préparation de l'alcool **1-36**, l'éther silylé **1-35** (770 mg, 2.20 mmol) a été traité avec une solution aqueuse d'acide chlorhydrique 1 N (3 mL) dans du méthanol (30 mL) pour donner, suite à une purification par chromatographie éclair sur gel de silice en éluant avec un mélange d'acétate d'éthyle et de méthanol (1:0 à 100:1), l'alcool **1-37** sous la forme d'une huile incolore (512 mg, 99%). **RMN** ¹H (300 MHz, CDCl₃, mélange de rotamères) δ (ppm) 7.37 - 7.14 (m, 5H), 4.58 (s) et 4.51 (s) (2H, rotamères), 3.60 (t, *J* = 6.5 Hz, 2H), 3.35 (t, *J* = 7.0 Hz) et 3.18 (t, *J* = 7.0 Hz) (2H, rotamères), 2.16 (s) et 2.09 (s) (3H, rotamères), 2.05 (br s, 1H), 1.60 - 1.49 (m, 4H), 1.37 - 1.28 (m, 2H). **RMN** ¹³C (75.5 MHz, CDCl₃) δ (ppm) 171.2, 170.7, 137.6, 136.7, 128.9, 128.5, 127.9, 127.5, 127.2, 126.2, 77.3, 62.3, 62.2, 51.9, 48.0, 14.9, 45.9, 32.2, 28.2, 27.2, 23.0, 21.7, 21.4. **IR** (film) ν (cm⁻¹) 3404, 2935, 2865, 1633, 1430, 1363, 1249, 1054, 728. **SMBR** (IE), *m/z* (ion, intensité relative): 235 (M⁺, 25), 192 (15), 120 (75), 91 (100). **SMHR** (IE) calculée pour C₁₄H₂₁NO₂ (M⁺): 235.1572, trouvée: 235.1568.

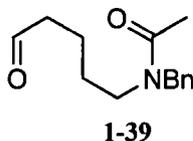
***N*-Benzyl-*N*-(4-oxobutyl)acétamide (1-38)**



En utilisant la procédure ayant été utilisée pour la préparation de l'aldéhyde **1-6**, l'alcool **1-36** (1.12 g, 5.05 mmol) a été traité avec du chlorure d'oxalyle (670 μL, 7.57 mmol), du diméthylsulfoxyde (1.08 mL, 15.1 mmol) et de la triéthylamine (4.20 mL, 30.3 mmol) dans du dichlorométhane (35 mL) pour donner, suite à une purification par chromatographie éclair sur gel de silice en éluant avec de l'acétate d'éthyle, l'aldéhyde **1-38** sous la forme d'une huile incolore (991 mg, 90%). **RMN** ¹H (300 MHz, CDCl₃, mélange de rotamères) δ (ppm) 9.70 (s, 1H), 7.35 - 7.12 (m, 5H), 4.57 (s) et 4.49 (s) (2H, rotamères), 3.35 (t, *J* = 7.0 Hz) et 3.18 (t, *J* = 7.0 Hz) (2H, rotamères), 2.42 (q, *J* = 7.0 Hz, 2H), 2.16 (s)

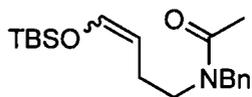
et 2.07 (s) (3H, rotamères), 1.82 (quin, $J = 7.0$ Hz, 2H). **RMN** ^{13}C (75.5 MHz, CDCl_3) δ (ppm) 201.7, 200.7, 171.3, 170.6, 137.6, 136.6, 128.9, 128.5, 128.0, 127.6, 127.3, 126.2, 51.8, 47.9, 46.8, 45.0, 41.2, 40.5, 21.7, 21.4, 20.6, 19.9. **IR** (film) ν (cm^{-1}) 3031, 2936, 1715, 1644, 1434, 1233. **SMBR** (IE), m/z (ion, intensité relative): 219 (M^+ , 12), 176 (45), 120 (75), 91 (100). **SMHR** (IE) calculée pour $\text{C}_{13}\text{H}_{17}\text{NO}_2$ (M^+): 219.1259, trouvée: 219.1255.

***N*-Benzyl-*N*-(5-oxopentyl)acétamide (1-39)**



En utilisant la procédure ayant été utilisée pour la préparation de l'aldéhyde **1-6**, l'alcool **1-37** (1.18 g, 5.01 mmol) a été traité avec du chlorure d'oxalyle (660 μL , 7.52 mmol), du diméthylsulfoxyde (1.07 mL, 15.0 mmol) et de la triéthylamine (4.20 mL, 30.3 mmol) dans du dichlorométhane (35 mL) pour donner, suite à une purification par chromatographie éclair sur gel de silice en éluant un mélange d'hexanes et d'acétate d'éthyle (7:3 à 0:1), l'aldéhyde **1-39** sous la forme d'une huile incolore (1.08 g, 92%). **RMN** ^1H (300 MHz, CDCl_3 , mélange de rotamères) δ (ppm) 9.72 (s, 1H), 7.37 - 7.14 (m, 5H), 4.58 (s) et 4.52 (s) (2H, rotamères), 3.36 (t, $J = 6.5$ Hz) et 3.20 (t, $J = 6.5$ Hz) (2H, rotamères), 2.43 (q, $J = 5.5$ Hz, 2H), 2.16 (s) et 2.09 (s) (3H, rotamères), 1.56 (br s, 4H). **RMN** ^{13}C (75.5 MHz, CDCl_3) δ (ppm) 202.0, 201.5, 170.8, 170.3, 137.6, 136.8, 128.8, 128.4, 127.8, 127.4, 127.1, 126.1, 51.7, 47.9, 47.6, 45.3, 43.2, 43.1, 27.6, 26.7, 21.6, 21.3, 19.2, 19.0. **IR** (film) ν (cm^{-1}) 2934, 1722, 1644, 1422, 1253. **SMBR** (IC), m/z (ion, intensité relative): 251 (MNH_4^+ , 15), 234 (MH^+ , 100) [MH^+]. **SMHR** (IC) calculée pour $\text{C}_{14}\text{H}_{20}\text{NO}_2$ (MH^+): 234.1494, trouvée: 234.1488.

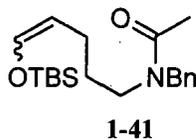
***N*-Benzyl-*N*-(4-(*tert*-butyldiméthylsilyloxy)but-3-ényl)acétamide (1-40)**



1-40

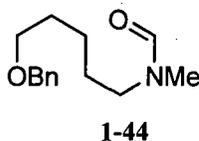
Une solution de bis(triméthylsilyl)amidure de potassium (0.50 M dans le toluène, 14.0 mL, 7.00 mmol) a été ajoutée à une solution de l'aldéhyde **1-38** (972 mg, 4.43 mmol) et de chlorure de *tert*-butyldiméthylsilyle (1.34 g, 8.86 mmol) dans le tétrahydrofurane (22 mL) à 0 °C. Après 1 h à 0 °C, une solution aqueuse saturée en bicarbonate de sodium (10 mL) et de l'acétate d'éthyle ont été ajoutés et les phases ont été séparées. La phase aqueuse a été extraite avec de l'acétate d'éthyle, les phases organiques ont été combinées, séchées avec du sulfate de sodium anhydre, filtrées et concentrées sous pression réduite. Le produit brut a été purifié par chromatographie éclair sur gel de silice saturé en triéthylamine¹⁵⁷ en éluant avec un mélange d'hexanes et d'acétate d'éthyle (4:1) pour donner un mélange inséparable (*Z/E*) de l'éther d'énol silylé **1-40** sous la forme d'une huile incolore (760 mg, 51%). **RMN ¹H** (300 MHz, CDCl₃, mélange de rotamères et d'isomères) δ (ppm) 7.37 - 7.15 (m, 5H), 6.25 (d, $J = 6.0$ Hz, 1H, *Z*-**1-40**), 6.21 (d, $J = 5.5$ Hz, 1H, *E*-**1-40**), 4.95 - 4.84 (m, 1H, *E*-**1-40**), 4.62 (s, 2H, rotamère de *Z*-**1-40**), 4.60 (s, 2H, rotamère de *E*-**1-40**), 4.55 (s, 2H, rotamère de *Z*-**1-40**), 4.53 (s, 2H, rotamère de *E*-**1-40**), 4.44 (q, $J = 7.0$ Hz, 1H, rotamère de *Z*-**1-40**), 4.36 (q, $J = 7.0$ Hz, 1H, rotamère de *Z*-**1-40**), 3.40 (t, $J = 7.0$ Hz, 2H, rotamère de *Z*-**1-40**), 3.33 (t, $J = 7.0$ Hz, 2H, rotamère de *E*-**1-40**), 3.22 - 3.16 (m, 2H, rotamère), 2.33 (quin, $J = 7.0$ Hz, 2H, rotamère), 2.20 (s, 3H, rotamère de *Z*-**1-40**), 2.20 - 2.05 (m, 2H, rotamère), 2.17 (s, 3H, rotamère de *E*-**1-40**), 2.09 (s, 3H, rotamère), 0.91 (s, 9H, rotamère), 0.90 (s, 9H, rotamère), 0.89 (s, 9H, rotamère), 0.13 (s, 6H, rotamère), 0.12 (s, 6H rotamère), 0.11 (s, 6H, rotamère), 0.10 (s, 6H, rotamère). **RMN ¹³C** (75.5 MHz, CDCl₃) δ (ppm) 170.6, 170.4, 142.3, 141.8, 140.9, 140.0, 137.8, 137.0, 128.8, 128.4, 127.9, 127.3, 127.1, 126.1, 107.5, 106.5, 104.9, 52.4, 51.7, 48.6, 48.1, 47.8, 14.2, 46.9, 45.2, 26.6, 25.6, 22.8, 22.1, 21.7, 21.4, 18.1, -5.5. **IR** (film) ν (cm⁻¹) 3031, 2929, 2856, 1648, 1421, 1255, 1123, 839. **SMBR** (IE), m/z (ion, intensité relative): 276 (M^+ -C₄H₉, 15), 201 (20), 184 (70), 120 (100). **SMHR** (IE) calculée pour C₁₅H₂₂NO₂Si (M^+ -C₄H₉): 276.1420, trouvée: 276.1425.

***N*-Benzyl-*N*-(5-(*tert*-butyldiméthylsilyloxy)pent-4-ényl)acétamide (1-41)**



En utilisant la procédure ayant été utilisée pour la préparation de l'éther d'énol silylé **1-15**, l'aldéhyde **1-39** (1.05 g, 4.42 mmol) a été traité avec du trifluorométhanesulfonate de *tert*-butyldiméthylsilyle (1.25 mL, 5.42 mmol) et de la triéthylamine (760 μ L, 5.42 mmol) dans le dichlorométhane (20 mL) pour donner, suite à une purification par chromatographie éclair sur gel de silice saturé en triéthylamine¹⁵⁷ en éluant avec un mélange d'hexanes et d'acétate d'éthyle (3:1), un mélange inséparable (3.2:1 *Z/E*) d'isomères de l'éther d'énol silylé **1-41** sous la forme d'une huile incolore (1.13 g, 72%). **RMN ¹H** (300 MHz, CDCl₃, mélange de rotamères et d'isomères) δ (ppm) 7.38 - 7.15 (m, 5H), 6.23 - 6.15 (m, 1H), 4.97 - 4.85 (m, 1H, *E*-**1-41**), 4.59 (s) et 4.52 (s) (2H, rotamères), 4.45 - 4.35 (m, 1H, *Z*-**1-41**), 3.38 - 3.32 (m) et 3.18 (t, $J = 7.5$ Hz) (2H, rotamères), 2.17 (s), 2.10 (s, *E*-**1-41**) et 2.09 (s, *Z*-**1-41**) (3H, rotamères), 2.13 - 2.01 (m, 2H, *Z*-**1-41**), 1.91 - 1.83 (m, 2H, *E*-**1-41**), 1.65 - 1.51 (m, 2H), 0.91 (s), 0.90 (s) et 0.89 (s) (9H), 0.11 (s), 0.10 (s) et 0.09 (s) (6H). **RMN ¹³C** (75.5 MHz, CDCl₃) δ (ppm) 170.7, 170.4, 141.1, 140.1, 139.6, 138.9, 137.8, 137.0, 128.8, 128.4, 127.9, 127.4, 127.1, 126.1, 110.3, 109.4, 108.4, 52.0, 47.9, 47.4, 45.8, 45.7, 28.9, 28.2, 27.3, 25.6, 24.9, 24.5, 21.7, 21.3, 20.8, 18.1, -5.4. **IR** (film) ν (cm⁻¹) 3030, 2930, 2858, 1650, 1416, 1257, 1164, 1122, 1087, 836. **SMBR** (IE), m/z (ion, intensité relative): 332 (M⁺-CH₃, 5), 290 (M⁺-C₄H₉, 65), 216 (40), 91 (100). **SMHR** (IE) calculée pour C₁₉H₃₀NO₂Si (M⁺-CH₃): 332.2046, trouvée: 332.2049.

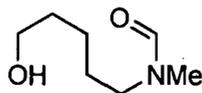
***N*-(5-(Benzyloxy)pentyl)-*N*-méthylformamide (1-44)**



Une solution de bis(triméthylsilyl)amidure de potassium (0.50 M dans le toluène, 21.7 mL, 10.8 mmol) a été ajoutée goutte à goutte à une solution de *N*-méthylformamide (0.64 mL, 10.8 mmol) dans le tétrahydrofurane (50 mL) à température ambiante. Après 2 h à température ambiante, une solution de

l'iodure **1-43**⁴¹ (3.00 g, 9.86 mmol) dans le tétrahydrofurane (20 mL) a été ajoutée lentement. Le mélange réactionnel a été agité durant 4 h à reflux, de l'eau a été ajoutée et le mélange réactionnel a été concentré sous pression réduite. La phase aqueuse résultante a été extraite avec de l'acétate d'éthyle, les phases organiques ont été combinées, séchées avec du sulfate de sodium anhydre, filtrées et concentrées sous pression réduite. Le produit brut a été purifié par chromatographie éclair sur gel de silice en éluant avec un mélange de dichlorométhane et de méthanol (100:3) pour donner le formamide **1-44** sous la forme d'une huile jaunâtre (2.20 g, 90%). **RMN** ¹H (300 MHz, CDCl₃, mélange de rotamères) δ (ppm) 8.03 (s, 1H), 7.35 - 7.28 (m, 5H), 4.49 (s, 2H), 3.46 (t, *J* = 6.5 Hz, 2H), 3.32 (t, *J* = 7.0 Hz) et 3.22 (t, *J* = 7.0 Hz) (2H, rotamères), 2.91 (s) et 2.84 (s) (3H, rotamères), 1.69 - 1.50 (m, 4H), 1.43 - 1.31 (m, 2H). **RMN** ¹³C (75.5 MHz, CDCl₃) δ (ppm) 162.5, 162.3, 138.4, 128.3, 127.5, 72.9, 70.0, 69.8, 49.4, 43.9, 34.4, 29.3, 27.7, 26.4, 23.4, 23.0. **IR** (film) ν (cm⁻¹) 3029, 2932, 1673, 1453, 1396, 1101, 740. **SMBR** (IE), *m/z* (ion, intensité relative): 235 (M⁺, 3), 129 (90), 91 (100). **SMHR** (IE) calculée pour C₁₄H₂₁NO₂ (M⁺): 235.1572, trouvée: 235.1568.

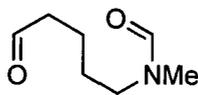
***N*-(5-Hydroxypentyl)-*N*-méthylformamide (1-45)**



1-45

À une solution de l'amide **1-44** (2.20 g, 9.36 mmol) dans le méthanol (50 mL) à température ambiante a été ajouté l'hydroxyde de palladium sur charbon (20% massique, 50% d'humidité, 0.67 g, 0.47 mmol). Le ballon réactionnel a été purgé (3x) sous vide (trompe à eau), rempli d'hydrogène et le mélange a été agité durant 3 h à température ambiante. De l'azote a été bullé dans la solution hétérogène pendant 5 minutes, puis cette dernière a été filtrée sur Célite® et concentrée sous pression réduite pour donner l'alcool **1-45** sous la forme d'une huile incolore (1.19 g, 91%). **RMN** ¹H (300 MHz, CDCl₃, mélange de rotamères) δ (ppm) 8.04 (s, 1H), 3.68 - 3.63 (m, 2H), 3.35 (t, *J* = 7.0 Hz) et 3.24 (t, *J* = 7.0 Hz) (2H, rotamères), 2.93 (s) et 2.86 (s) (3H, rotamères), 1.65 - 1.53 (m, 4H), 1.43 - 1.32 (m, 3H). **RMN** ¹³C (75.5 MHz, CDCl₃) δ (ppm) 162.4, 61.1, 49.0, 43.6, 34.1, 31.8, 31.6, 28.9, 27.2, 25.9, 22.5, 22.1. **IR** (film) ν (cm⁻¹) 3513 (br), 2931, 1663, 1458, 1422, 1052, 759, 656. **SMBR** (IE), *m/z* (ion, intensité relative): 146 (MH⁺, 40), 145 (M⁺, 60), 144 (M⁺-H, 65), 86 (100). **SMHR** (IE) calculée pour C₇H₁₅NO₂ (M⁺): 145.1103, trouvée: 145.1099.

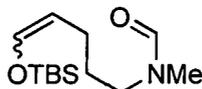
N-Méthyl-*N*-(5-oxopentyl)formamide (1-46)



1-46

En utilisant la procédure ayant été utilisée pour la préparation de l'aldéhyde **1-6**, l'alcool **1-45** (1.00 g, 6.90 mmol) a été traité avec du chlorure d'oxalyle (0.91 mL, 10.4 mmol), du diméthylsulfoxyde (1.47 mL, 20.7 mmol) et de la triéthylamine (5.80 mL, 41.4 mmol) dans du dichlorométhane (25 mL) pour donner, suite à une purification par chromatographie éclair sur gel de silice en éluant avec un mélange de dichlorométhane et de méthanol (100:2 à 100:3), l'aldéhyde **1-46** sous la forme d'une huile incolore (730 mg, 74%). **RMN** ¹H (300 MHz, CDCl₃, mélange de rotamères) δ (ppm) 9.77 (d, *J* = 1.5 Hz, 1H), 8.04 (d, *J* = 2.5 Hz, 1H), 3.35 (t, *J* = 6.5 Hz) et 3.27 - 3.23 (m) (2H, rotamères), 2.93 (s) et 2.86 (s) (3H, rotamères), 2.51 (t, *J* = 6.5 Hz, 2H), 1.65 - 1.56 (m, 4H). **RMN** ¹³C (75.5 MHz, CDCl₃) δ (ppm) 202.0, 201.5, 162.5, 49.2, 43.4, 43.0, 34.3, 29.2, 27.2, 25.8, 18.8, 18.6. **IR** (film) ν (cm⁻¹) 3503 (br), 2929, 1718, 1668, 1452, 1400. **SMBR** (IE), *m/z* (ion, intensité relative): 144 (MH⁺, 75), 143 (M⁺, 15), 114 (100). **SMHR** (IE) calculée pour C₇H₁₃NO₂ (M⁺): 143.0946, trouvée: 143.0943.

N-(5-(*tert*-Butyldiméthylsilyloxy)pent-4-enyl)-*N*-méthylformamide (1-47)

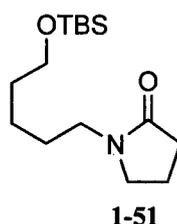


1-47

En utilisant la procédure ayant été utilisée pour la préparation de l'éther d'énol silylé **1-15**, l'aldéhyde **1-46** (100 mg, 0.70 mmol) a été traité avec du trifluorométhanesulfonate de *tert*-butyldiméthylsilyle (0.23 mL, 0.98 mmol) et de la triéthylamine (0.14 mL, 0.98 mmol) dans le dichlorométhane (5 mL) pour donner, suite à une purification par chromatographie éclair sur gel de silice saturé en triéthylamine¹⁵⁷ en éluant avec un mélange d'hexanes et d'acétate d'éthyle (4:1 à 7:3), un mélange inséparable (2:1 *Z/E*) d'isomères de l'éther d'énol silylé **1-47** sous la forme d'une huile incolore (117 mg, 65%). **RMN** ¹H (300 MHz, CDCl₃, mélange de rotamères et d'isomères) δ (ppm) 8.02 (s, 1H), 6.26 - 6.18 (m, 1H), 5.01 - 4.88 (m, 1H, *E*-**1-47**), 4.48 - 4.36 (m, 1H, *Z*-**1-47**), 3.35 - 3.28 (m) et 3.22 (t, *J* = 7.0 Hz) (2H,

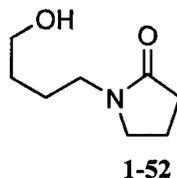
rotamères), 2.92 (s) et 2.85 (s) (3H, rotamères), 2.08 (quin, $J = 7.0$ Hz, *Z*-1-47, 2H), 1.90 (quin, $J = 7.0$ Hz, *E*-1-47, 2H), 1.65 - 1.53 (m, 2H), 0.91 (s, 9H), 0.12 (s, 6H). **RMN ^{13}C** (75.5 MHz, CDCl_3) δ (ppm) 162.5, 162.3, 141.1, 140.7, 139.6, 139.1, 110.0, 109.4, 108.9, 108.1, 49.0, 48.5, 43.8, 43.6, 34.4, 29.3, 28.3, 27.8, 27.4, 26.5, 25.5, 24.6, 23.8, 20.8, 20.3, 18.1, -5.4, -5.5. **IR** (film) ν (cm^{-1}) 2931, 1678, 1393, 1251, 839, 682. **SMBR** (IE), m/z (ion, intensité relative): 242 ($\text{M}^+ - \text{CH}_3$, 2), 200 ($\text{M}^+ - \text{C}_4\text{H}_9$, 50), 126 (45), 86 (100). **SMHR** (IE) calculée pour $\text{C}_9\text{H}_{18}\text{NO}_2\text{Si}$ ($\text{M}^+ - \text{C}_4\text{H}_9$): 200.1107, trouvée: 200.1103.

***N*-(5-(*tert*-Butyldiméthylsilyloxy)pentyl)pyrrolidin-2-one (1-51)**



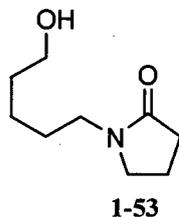
Une solution de bis(triméthylsilyl)amidure de potassium (0.50 M dans le toluène, 6.10 mL, 3.05 mmol) a été ajoutée goutte à goutte à une solution de 2-pyrrolidinone (0.24 mL, 3.05 mmol) dans le tétrahydrofurane (10 mL) à température ambiante. Après 2 h à température ambiante, une solution de l'iodure **1-49**⁴⁴ (1.00 g, 3.05 mmol) dans le tétrahydrofurane (5 mL) a été ajoutée lentement. Le mélange réactionnel a été agité durant 4 h à reflux du tétrahydrofurane, de l'eau a été ajoutée et le mélange réactionnel a été concentré sous pression réduite. La phase aqueuse résultante a été extraite avec de l'acétate d'éthyle, les phases organiques ont été combinées, séchées avec du sulfate de sodium anhydre, filtrées et concentrées sous pression réduite. Le produit brut a été purifié par chromatographie éclair sur gel de silice en éluant avec un mélange d'hexanes et d'acétate d'éthyle (2:3) pour donner la lactame **1-51** sous la forme d'une huile légèrement jaunâtre (0.78 g, 89%). **RMN ^1H** (300 MHz, CDCl_3) δ (ppm) 3.56 (t, $J = 6.5$ Hz, 2H), 3.37 (t, $J = 7.0$ Hz, 2H), 3.26 (t, $J = 7.0$ Hz, 2H), 2.37 (t, $J = 7.0$ Hz, 2H), 2.00 (quin, $J = 7.0$ Hz, 2H), 1.58 - 1.48 (m, 4H), 1.37 - 1.29 (m, 2H), 0.88 (s, 9H), 0.03 (s, 6H). **RMN ^{13}C** (75.5 MHz, CDCl_3) δ (ppm) 174.1, 62.4, 46.7, 42.0, 32.0, 30.7, 26.7, 25.6, 22.8, 17.6. **IR** (film) ν (cm^{-1}) 2929, 1692, 1462, 1426, 1255, 836. **SMBR** (IE), m/z (ion, intensité relative): 270 ($\text{M}^+ - \text{CH}_3$, 5), 228 ($\text{M}^+ - \text{C}_4\text{H}_9$, 100), 142 (20). **SMHR** (IE) calculée pour $\text{C}_{11}\text{H}_{22}\text{NO}_2\text{Si}$ ($\text{M}^+ - \text{C}_4\text{H}_9$): 228.1420, trouvée: 228.1425.

N-(4-Hydroxybutyl)pyrrolidin-2-one (**1-52**)



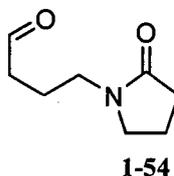
Une suspension d'hydrure de potassium (30% massique dans l'huile, ~ 3.0 mL) a été lavée avec de l'hexanes (3 x 10 mL) et séchée sous le vide de la pompe mécanique. Sous azote, l'hydrure de potassium résultant (solide gris amorphe, 1.50 g, 37.4 mmol) a été suspendu dans le tétrahydrofurane (100 mL), puis la pyrrolidin-2-one (3.31 mL, 43.6 mmol) a été ajoutée lentement et le mélange résultant a été agité à température ambiante pendant 1 h. Une solution de l'iodure **1-48**²⁸ (5.02 g, 16.5 mmol) dans le tétrahydrofurane (10 mL) a été ajoutée à température ambiante et le mélange a été agité 16 h à température ambiante. De l'eau (100 mL) et du dichlorométhane (100 mL) ont été ajoutés, les phases ont été séparées et la phase aqueuse a été extraite avec du dichlorométhane. Les phases organiques combinées ont été lavées successivement avec une solution aqueuse saturée de bicarbonate de sodium et une solution de saumure, séchées avec du sulfate de sodium anhydre, filtrées et concentrées sous pression réduite. Le benzoate de 4-(2-oxopyrrolidin-1-yl)butyle (**1-50**) brut résultant (3.84 g) a été dilué dans un mélange de méthanol (25 mL) et de benzène (25 mL). De l'hydroxyde de potassium (1.8 g, 35 mmol) a été ajouté et la suspension a été agitée 30 min à température ambiante. Le mélange réactionnel a été concentré sous pression réduite et le résidu brut a été purifié directement par chromatographie éclair sur gel de silice en éluant avec un mélange de méthanol et de dichlorométhane (1:19 à 1:9) pour donner l'alcool **1-52** sous forme d'huile incolore (2.01 g, 78% pour 2 étapes). **RMN** ¹H (300 MHz, CDCl₃) δ (ppm) 3.90 (s, 1H), 3.42 (t, *J* = 6.0 Hz, 2H), 3.22 (t, *J* = 8.0 Hz, 2H), 3.11 (t, *J* = 7.0 Hz, 2H), 2.19 (t, *J* = 8.0 Hz, 2H), 1.84 (quin, *J* = 8.0 Hz, 2H), 1.47 - 1.26 (m, 4H). **RMN** ¹³C (75.5 MHz, CDCl₃) δ (ppm) 175.0, 61.5, 47.0, 42.1, 30.9, 29.5, 23.6, 17.7. **IR** (film) ν (cm⁻¹) 3370, 2943, 2869, 1667, 1497, 1468, 1427, 1291, 1065. **SMHR** (IE) calculée pour C₈H₁₅NO₂ (M⁺): 157.1103, trouvée: 157.1106.

***N*-(5-Hydroxypentyl)pyrrolidin-2-one (1-53)**



En utilisant la procédure ayant été utilisée pour la préparation de l'alcool **1-36**, l'éther silylé **1-51** (3.89 g, 13.6 mmol) a été traité avec une solution aqueuse d'acide chlorhydrique 1 N (2 mL) dans du méthanol (75 mL) pour donner, suite à la coévaporation du résidu brut avec de l'acétate d'éthyle, l'alcool **1-53** sous la forme d'une huile jaunâtre (2.28 g, 98%). **RMN** ^1H (300 MHz, CDCl_3) δ (ppm) 3.64 (t, $J = 6.5$ Hz, 2H), 3.37 (t, $J = 7.0$ Hz, 2H), 3.29 (t, $J = 7.0$ Hz, 2H), 2.39 (t, $J = 7.0$ Hz, 2H), 2.01 (quin, $J = 7.0$ Hz, 2H), 1.65 - 1.50 (m, 5H), 1.42 - 1.34 (m, 2H). **RMN** ^{13}C (75.5 MHz, CDCl_3) δ (ppm) 175.0, 61.6, 47.0, 42.2, 32.0, 30.9, 26.7, 22.8, 17.6. **IR** (film) ν (cm^{-1}) 3412 (br), 2931, 1664, 1427, 1055, 653, 573. **SMBR** (IE), m/z (ion, intensité relative): 171 (M^+ , 10), 126 (10), 98 (100). **SMHR** (IE) calculée pour $\text{C}_9\text{H}_{17}\text{NO}_2$ (M^+): 171.1259, trouvée: 171.1255.

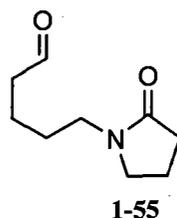
4-(2-Oxopyrrolidin-1-yl)butanal (1-54)



En utilisant la procédure ayant été utilisée pour la préparation de l'aldéhyde **1-6**, l'alcool **1-52** (1.44 g, 9.16 mmol) a été traité avec du chlorure d'oxalyle (0.96 mL, 11 mmol), du diméthylsulfoxyde (1.56 mL, 22.0 mmol) et de la triéthylamine (6.30 mL, 45.7 mmol) dans du dichlorométhane (15 mL) pour donner, suite à une purification par chromatographie éclair sur gel de silice en éluant avec un mélange de tétrahydrofurane et de méthanol (1:0 à 19:1), l'aldéhyde **1-54** sous la forme d'une huile jaunâtre (1.17 g, 68%). **RMN** ^1H (300 MHz, CDCl_3) δ (ppm) 9.74 (s, 1H), 3.36 (t, $J = 7.5$ Hz, 2H), 3.27 (t, $J = 7.5$ Hz, 2H), 2.47 (t, $J = 7.5$ Hz, 2H), 2.34 (t, $J = 7.5$ Hz, 2H), 1.98 (quin, $J = 7.5$ Hz, 2H), 1.82 (quin, $J = 7.5$ Hz, 2H). **RMN** ^{13}C (75.5 MHz, CDCl_3) δ (ppm) 201.2, 174.9, 46.8, 41.5, 40.9, 30.7, 19.5, 17.7. **IR**

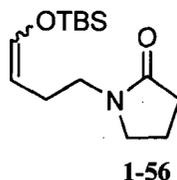
(film) ν (cm⁻¹) 2929, 1716, 1660, 1467, 1427. **SMHR** (IE) calculée pour C₈H₁₃NO₂ (M⁺): 155.0946, trouvée: 155.0949.

5-(2-Oxopyrrolidin-1-yl)pentanal (1-55)



En utilisant la procédure ayant été utilisée pour la préparation de l'aldéhyde **1-6**, l'alcool **1-53** (427 mg, 2.49 mmol) a été traité avec du chlorure d'oxalyle (0.33 mL, 3.74 mmol), du diméthylsulfoxyde (0.53 mL, 7.48 mmol) et de la triéthylamine (6.30 mL, 45.7 mmol) dans du dichlorométhane (10 mL) pour donner, suite à une purification par chromatographie éclair sur gel de silice en éluant avec un mélange de d'acétate d'éthyle et de méthanol (100:3), l'aldéhyde **1-55** sous la forme d'une huile incolore (385 mg, 91%). **RMN** ¹H (300 MHz, CDCl₃) δ (ppm) 9.77 (s, 1H), 3.37 (t, $J = 7.0$ Hz, 2H), 3.29 (t, $J = 7.0$ Hz, 2H), 2.50 (t, $J = 5.5$ Hz, 2H), 2.39 (t, $J = 7.5$ Hz, 2H), 2.02 (quin, $J = 7.0$ Hz, 2H), 1.67 - 1.51 (m, 4H). **RMN** ¹³C (75.5 MHz, CDCl₃) δ (ppm) 201.8, 174.6, 46.7, 42.9, 41.5, 30.7, 26.3, 18.8, 17.6. **IR** (film) ν (cm⁻¹) 2940, 1719, 1680, 1453, 1425, 652. **SMBR** (IE), m/z (ion, intensité relative): 169 (M⁺, 5), 141 (20), 126 (75), 98 (100). **SMHR** (IE) calculée pour C₉H₁₅NO₂ (M⁺): 169.1103, trouvée: 169.1100.

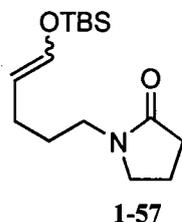
N-(4-(*tert*-Butyldiméthylsilyloxy)but-3-ényl)pyrrolidin-2-one (1-56)



En utilisant la procédure ayant été utilisée pour la préparation de l'éther d'énol silylé **1-15**, l'aldéhyde **1-54** (860 mg, 5.54 mmol) a été traité avec du trifluorométhanesulfonate de *tert*-butyldiméthylsilyle (1.65 mL, 7.20 mmol) et de la triéthylamine (1.00 mL, 7.20 mmol) dans le dichlorométhane (30 mL) pour

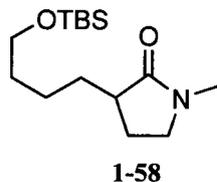
donner, suite à une purification par chromatographie éclair sur gel de silice saturé en triéthylamine¹⁵⁷ en éluant avec un mélange d'hexanes et d'acétate d'éthyle (1:1), un mélange inséparable (5:1 *Z/E*) d'isomères de l'éther d'énol silylé **1-56** sous la forme d'une huile incolore (1.00 g, 67%). **RMN** ¹H (300 MHz, CDCl₃, mélange d'isomères) δ (ppm) 6.28 (d, *J* = 12.0 Hz, 1H, *E*-**1-56**), 6.23 (d, *J* = 7.0 Hz, 1H, *Z*-**1-56**), 4.91 (dt, *J* = 12.0, 7.5 Hz, 1H, *E*-**1-56**), 4.41 (q, *J* = 7.0 Hz, 1H, *Z*-**1-56**), 3.43 - 3.36 (m, 2H), 3.33 - 3.23 (m, 2H), 2.40 - 2.28 (m, 3H), 2.12 (q, *J* = 7.5 Hz, 1H, *E*-**1-56**), 2.03 - 1.94 (m, 2H), 0.92 (s, 9H, *Z*-**1-56**), 0.91 (s, 9H, *E*-**1-56**), 0.12 (s, 6H). **RMN** ¹³C (75.5 MHz, CDCl₃) δ (ppm) .2, 141.5, 139.9, 107.0, 106.1, 47.0, 46.5, 42.6, 41.7, 30.7, 25.3, 21.7, 17.9, 17.6, -5.6, -5.7. **IR** (film) ν (cm⁻¹) 2930, 1691, 1464, 1423, 1258, 839. **SMBR** (IE), *m/z* (ion, intensité relative): 254 (M⁺-CH₃, 5), 212 (M⁺-C₄H₉, 35), 127 (100). **SMHR** (IE) calculée pour C₁₄H₂₈NO₂Si (MH⁺): 270.1889, trouvée: 270.1891.

***N*-(5-(*tert*-Butyldiméthylsilyloxy)pent-4-enyl)pyrrolidin-2-one (**1-57**)**



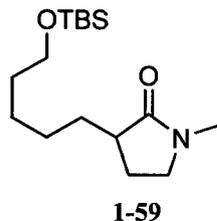
En utilisant la procédure ayant été utilisée pour la préparation de l'éther d'énol silylé **1-15**, l'aldéhyde **1-55** (390 mg, 2.30 mmol) a été traité avec du trifluorométhanesulfonate de *tert*-butyldiméthylsilyle (0.64 mL, 2.77 mmol) et de la triéthylamine (0.39 mL, 2.77 mmol) dans le dichlorométhane (15 mL) pour donner, suite à une purification par chromatographie éclair sur gel de silice saturé en triéthylamine¹⁵⁷ en éluant avec un mélange d'hexanes et d'acétate d'éthyle (3:2), un mélange inséparable (2.4:1 *Z/E*) d'isomères de l'éther d'énol silylé **1-57** sous la forme d'une huile incolore (460 mg, 71%). **RMN** ¹H (300 MHz, CDCl₃, mélange d'isomères) δ (ppm) 6.24 (d, *J* = 12.0 Hz, 1H, *E*-**1-57**), 6.19 (d, *J* = 7.0 Hz, 1H, *Z*-**1-57**), 4.96 (dt, *J* = 12.0, 8.0, 1H, *E*-**1-57**), 4.44 (q, *J* = 7.0 Hz, 1H, *Z*-**1-57**), 3.40 - 3.34 (m, 2H), 3.30 - 3.24 (m, 2H), 2.37 (t, *J* = 8.0 Hz, 2H), 2.11 - 1.95 (m, 4H), 1.89 (q, *J* = 7.0 Hz, 2H, *E*-**1-57**), 1.63 - 1.51 (m, 2H), 0.91 (s, 9H, *Z*-**1-57**), 0.90 (s, 9H, *E*-**1-57**), 0.12 (s, 6H, *E*-**1-57**), 0.12 (s, 6H, *Z*-**1-57**). **RMN** ¹³C (75.5 MHz, CDCl₃) δ (ppm) 174.4, 140.5, 138.9, 109.9, 108.9, 46.9, 42.0, 41.8, 30.9, 27.9, 27.1, 25.4, 24.5, 20.8, 18.0, 17.7, -5.6. **IR** (film) ν (cm⁻¹) 2931, 1693, 1463, 1425, 1257, 838. **SMBR** (IE), *m/z* (ion, intensité relative): 268 (M⁺-CH₃, 3), 226 (M⁺-C₄H₉, 75), 152 (100). **SMHR** (IE) calculée pour C₁₁H₂₀NO₂Si (M⁺-C₄H₉): 226.1263, trouvée: 226.1259.

3-(4-(*tert*-Butyldiméthylsilyloxy)butyl)-*N*-méthylpyrrolidin-2-one (1-58)



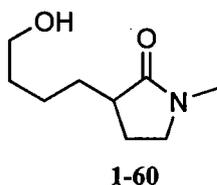
Une solution de *n*-butyllithium (2.53 M dans l'hexanes, 10.8 mL, 27.4 mmol) a été ajoutée à une solution de diisopropylamine (3.80 mL, 27.4 mmol) dissoute dans le tétrahydrofurane (100 mL) à 0 °C. Le mélange résultant a été agité durant 30 minutes à 0 °C puis amené à -78 °C. La *N*-méthylpyrrolidinone-2-one (2.40 mL, 24.9 mmol) a été ajoutée goutte à goutte et le mélange réactionnel a été agité durant 1 h à -78 °C. Une solution de l'iodure **1-31**⁴⁰ (7.82g, 24.9 mmol) dissous dans le tétrahydrofurane (20 mL) a été ajoutée goutte à goutte à -78 °C, le mélange réactionnel a été réchauffé à température ambiante et agité durant 15 h à la même température. De l'eau a été ajoutée et le mélange réactionnel a été concentré sous pression réduite. La phase aqueuse résultante a été extraite avec de l'acétate d'éthyle, les phases organiques ont été combinées, séchées avec du sulfate de sodium anhydre, filtrées et concentrées sous pression réduite. Le produit brut a été purifié par chromatographie éclair sur gel de silice en éluant avec un mélange d'hexanes et d'acétate d'éthyle (1:1) pour donner la lactame **1-58** sous la forme d'une huile légèrement jaunâtre (5.50 g, 78%). **RMN** ¹H (300 MHz, CDCl₃) δ (ppm) 3.61 (t, *J* = 6.5 Hz, 2H), 3.29 (dd, *J* = 8.5, 5.5 Hz, 2H), 2.84 (s, 3H), 2.42 - 2.32 (m, 1H), 2.24 - 2.13 (m, 1H), 1.92 - 1.82 (m, 1H), 1.66 (dq, *J* = 12.5, 8.5 Hz, 1H), 1.57 - 1.26 (m, 5H), 0.88 (s, 9H), 0.04 (s, 6H). **RMN** ¹³C (75.5 MHz, CDCl₃) δ (ppm) 176.2, 62.5, 47.3, 41.4, 32.4, 30.9, 29.3, 25.6, 24.5, 23.1, 17.9, -5.6. **IR** (film) ν (cm⁻¹) 2933, 2858, 1694, 1472, 1256, 1098, 837, 776. **SMBR** (IE), *m/z* (ion, intensité relative): 284 (M⁺, 5), 270 (M⁺-CH₃, 10), 228 (100). **SMHR** (IE) calculée pour C₁₄H₂₈NO₂Si (M⁺-CH₃): 270.1889, trouvée: 270.1894.

3-(5-(*tert*-Butyldiméthylsilyloxy)pentyl)-*N*-méthylpyrrolidin-2-one (1-59)



En utilisant la procédure ayant été utilisée pour la préparation de l'éther silylé **1-58**, méthylpyrrolidinone-2-one (1.35 mL, 14.0 mmol) a été traitée avec une solution de *n*-butyllithium (2.53 M dans l'hexanes, 6.10 mL, 15.4 mmol), de la diisopropylamine (2.16 mL, 15.4 mmol) et une solution de l'iodure **1-49**²⁸ (5.51g, 16.8 mmol) dans le tétrahydrofurane (50mL + 25 mL) pour donner, suite à une purification par chromatographie éclair sur gel de silice en éluant avec un mélange d'hexanes et d'acétate d'éthyle (7:3 à 1:1), l'éther silylé **1-59** sous la forme d'une huile légèrement jaunâtre (3.98 g, 95%). **RMN** ¹H (300 MHz, CDCl₃) δ (ppm) 3.59 (t, *J* = 6.0 Hz, 2H), 3.28 (dd, *J* = 8.0, 5.5 Hz, 2H), 2.83 (s, 3H), 2.41 - 2.31 (m, 1H), 2.23 - 2.13 (m, 1H), 1.89 - 1.82 (m, 1H), 1.66 (dtd, *J* = 12.5, 9.0, 8.5 Hz, 1H), 1.52 (quin, *J* = 6.5 Hz, 2H), 1.40 - 1.30 (m, 5H), 0.88 (s, 9H), 0.04 (s, 6H). **RMN** ¹³C (75.5 MHz, CDCl₃) δ (ppm) 176.3, 62.8, 47.3, 41.4, 32.4, 31.2, 29.3, 26.7, 25.7, 25.6, 24.5, 18.0, -5.6. **IR** (film) ν (cm⁻¹) 2929, 1699, 1472, 1432, 1256, 836. **SMBR** (IE), *m/z* (ion, intensité relative): 298 (M⁺-H, 1), 284 (M⁺-CH₃, 15), 242 (M⁺-C₄H₉, 100). **SMHR** (IE) calculée pour C₁₆H₃₃NO₂Si (M⁺): 299.2280, trouvée: 299.2282.

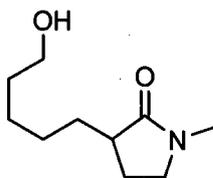
3-(4-Hydroxybutyl)-*N*-méthylpyrrolidin-2-one (1-60)



En utilisant la procédure ayant été utilisée pour la préparation de l'alcool **1-36**, l'éther silylé **1-58** (5.50 g, 19.3 mmol) a été traité avec une solution aqueuse d'acide chlorhydrique 1 N (5 mL) dans du méthanol (100 mL) pour donner, suite à une purification par chromatographie éclair sur gel de silice en éluant avec un mélange d'acétate d'éthyle et de méthanol (20:1 à 10:1), l'alcool **1-60** sous la forme

d'une huile incolore (3.28 g, 98%). **RMN ¹H** (300 MHz, CDCl₃) δ (ppm) 3.66 (t, *J* = 6.0 Hz, 2H), 3.29 (dd, *J* = 8.0, 5.5 Hz, 2H), 2.83 (s, 3H), 2.44 - 2.34 (m, 1H), 2.24 - 2.13 (m, 1H), 1.89 - 1.81 (m, 1H), 1.74 - 1.55 (m, 4H), 1.49 - 1.32 (m, 3H). **RMN ¹³C** (75.5 MHz, CDCl₃) δ (ppm) 176.6, 61.5, 47.4, 41.1, 32.2, 30.7, 29.3, 24.3, 23.0. **SMBR** (IE), *m/z* (ion, intensité relative): 172 (MH⁺, 10), 171 (M⁺, 3), 112 (90), 99 (100). **SMHR** (IE) calculée pour C₉H₁₈NO₂ (MH⁺): 172.1337, trouvée: 172.1340.

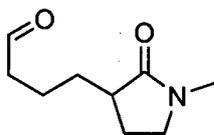
3-(5-Hydroxypentyl)-*N*-méthylpyrrolidin-2-one (1-61)



1-61

En utilisant la procédure ayant été utilisée pour la préparation de l'alcool **1-36**, l'éther silylé **1-59** (3.79 g, 12.7 mmol) a été traité avec une solution aqueuse d'acide chlorhydrique 1 N (2 mL) dans du méthanol (60 mL) pour donner, suite à la coévaporation du résidu brut avec de l'acétate d'éthyle, l'alcool **1-61** sous la forme d'une huile jaunâtre (2.27 g, 97%). **RMN ¹H** (300 MHz, CDCl₃) δ (ppm) 3.64 (t, *J* = 6.0 Hz, 2H), 3.31 - 3.26 (m, 2H), 2.83 (s, 3H), 2.43 - 2.33 (m, 1H), 2.23 - 2.13 (m, 1H), 1.89 - 1.81 (m, 1H), 1.68 (q, *J* = 8.0 Hz, 1H), 1.68 - 1.53 (m, 2H), 1.41 - 1.38 (m, 6H). **RMN ¹³C** (75.5 MHz, CDCl₃) δ (ppm) 176.7, 61.7, 47.4, 41.4, 32.2, 31.0, 29.4, 26.7, 25.5, 24.4. **IR** (film) ν (cm⁻¹) 3409 (br), 2928, 1676, 1456, 1436, 1057. **SMBR** (IE), *m/z* (ion, intensité relative): 185 (M⁺, 1), 154 (M⁺-CH₂OH, 5), 112 (50), 99 (100). **SMHR** (IE) calculée pour C₁₀H₁₉NO₂ (M⁺): 185.1416, trouvée: 185.1409.

4-(*N*-Méthyl-2-oxopyrrolidin-3-yl)butanal (1-62)

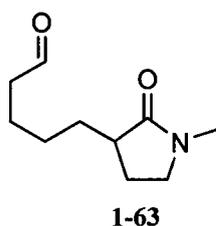


1-62

Une solution de périodine de Dess-Martin (8.24g, 19.4 mmol) dissous dans le dichlorométhane (50 mL) a été ajoutée sur une période de 5 minutes à une solution de l'alcool **1-60** (2.77 g, 16.2 mmol) dans

le dichlorométhane (50 mL) à 0 °C. Après 2 h d'agitation à température pièce, une solution aqueuse saturée de bicarbonate de sodium (50 mL) et une solution aqueuse saturée de thiosulfate de sodium (50 mL) ont été ajoutées, et le mélange biphasique résultant a été agité vigoureusement durant 1h à température ambiante. Les phases ont été séparées, la phase aqueuse a été extraite avec du dichlorométhane, les phases organiques ont été combinées, lavées avec de l'eau, séchées avec du sulfate de sodium anhydre, filtrées et concentrées sous pression réduite. Le produit brut a été purifié par chromatographie éclair sur gel de silice en éluant avec un mélange de dichlorométhane et de méthanol (98:2 à 97:3) pour donner l'aldéhyde **1-62** sous la forme d'une huile incolore (2.15 g, 78%). **RMN ¹H** (300 MHz, CDCl₃) δ (ppm) 9.77 (s, 1H), 3.30 (dd, *J* = 8.0, 5.0 Hz, 2H), 2.83 (s, 3H), 2.48 (t, *J* = 7.0 Hz, 2H), 2.39 (qd, *J* = 9.0, 4.5 Hz, 1H), 2.26 - 2.16 (m, 1H), 1.91 - 1.80 (m, 1H), 1.75 - 1.63 (m, 3H), 1.45 - 1.35 (m, 1H). **RMN ¹³C** (75.5 MHz, CDCl₃) δ (ppm) 201.9, 175.9, 47.3, 43.4, 41.2, 30.6, 29.3, 24.3, 19.4. **IR** (film) ν (cm⁻¹) 2934, 1723, 1681, 1456, 1401, 1298, 732. **SMBR** (IE), *m/z* (ion, intensité relative): 170 (MH⁺, 10), 140 (10), 112 (55), 99 (100). **SMHR** (IE) calculée pour C₉H₁₆NO₂ (MH⁺): 170.1181, trouvée: 170.1185.

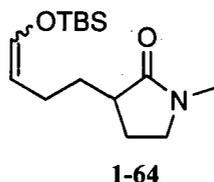
5-(*N*-Méthyl-2-oxopyrrolidin-3-yl)pentanal (**1-63**)



En utilisant la procédure ayant été utilisée pour la préparation de l'aldéhyde **1-6**, l'alcool **1-61** (2.27 g, 12.3 mmol) a été traité avec du chlorure d'oxalyle (1.60 mL, 18.4 mmol), du diméthylsulfoxyde (2.60 mL, 36.8 mmol) et de la triéthylamine (10.0 mL, 73.5 mmol) dans du dichlorométhane (65 mL) pour donner, suite à une purification par chromatographie éclair sur gel de silice en éluant avec de l'acétate d'éthyle, l'aldéhyde **1-63** sous la forme d'une huile incolore (1.99 g, 89%). **RMN ¹H** (300 MHz, CDCl₃) δ (ppm) 9.76 (t, *J* = 1.5 Hz, 1H), 3.28 (dd, *J* = 9.0, 5.5 Hz, 2H), 2.83 (s, 3H), 2.45 (td, *J* = 7.0, 1.5 Hz, 2H), 2.39 - 2.33 (m, 1H), 2.24 - 2.13 (m, 1H), 1.91 - 1.82 (m, 1H), 1.71 - 1.58 (m, 3H), 1.45 - 1.29 (m, 3H). **RMN ¹³C** (75.5 MHz, CDCl₃) δ (ppm) 202.1, 176.0, 47.3, 43.3, 41.1, 30.9, 29.3, 26.3, 24.5, 21.6. **IR** (film) ν (cm⁻¹) 2935, 1723, 1681, 1456, 1433. **SMBR** (IE), *m/z* (ion, intensité relative):

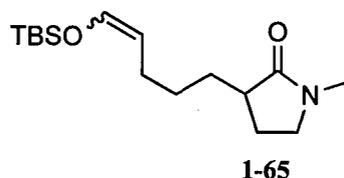
184 (MH⁺, 1), 154 (M⁺-CHO, 15), 112 (70), 99 (100). **SMHR** (IE) calculée pour C₁₀H₁₈NO₂ (MH⁺): 184.1337, trouvée: 184.1342.

3-(4-(*tert*-Butyldiméthylsilyloxy)but-3-ényl)-*N*-méthylpyrrolidin-2-one (1-64)



En utilisant la procédure ayant été utilisée pour la préparation de l'éther d'énol silylé **1-15**, l'aldéhyde **1-62** (995 mg, 5.88 mmol) a été traité avec du trifluorométhanesulfonate de *tert*-butyldiméthylsilyle (1.62 mL, 7.06 mmol) et de la triéthylamine (0.98 mL, 7.06 mmol) dans le dichlorométhane (30 mL) pour donner, suite à une purification par chromatographie éclair sur gel de silice saturé en triéthylamine¹⁵⁷ en éluant avec un mélange d'hexanes et d'acétate d'éthyle (1:1), un mélange inséparable (4.7:1 *Z/E*) d'isomères de l'éther d'énol silylé **1-64** sous la forme d'une huile incolore (1.08 g, 65%). **RMN** ¹H (300 MHz, CDCl₃, mélange d'isomères) δ (ppm) 6.25 (d, *J* = 12.0 Hz, 1H, *E*-**1-64**), 6.19 (d, *J* = 6.0 Hz, 1H, *Z*-**1-64**), 4.97 (dt, *J* = 12.0, 7.0 Hz, 1H, *E*-**1-64**), 4.44 (q, *J* = 7.0 Hz, 1H, *Z*-**1-64**), 3.30 - 3.26 (m, 2H), 2.39 (qd, *J* = 9.0, 3.5 Hz, 1H), 2.27 - 2.11 (m, 2H), 1.99 - 1.88 (m, 1H), 1.68 (dq, *J* = 12.0, 9.0 Hz, 1H), 1.40 - 1.28 (m, 1H), 0.92 (s, 9H, *Z*-**1-64**), 0.90 (s, 9H, *E*-**1-64**), 0.12 (s, 6H). **RMN** ¹³C (75.5 MHz, CDCl₃) δ (ppm) 176.6, 140.5, 138.9, 110.3, 109.3, 47.4, 41.2, 40.8, 32.1, 31.1, 29.4, 25.5, 24.9, 24.7, 21.2, 18.1. **IR** (film) ν (cm⁻¹) 2933, 2857, 1693, 1401, 1258, 1123, 1082, 838, 781. **SMHR** (IE) calculée pour C₁₅H₂₉NO₂Si (M⁺): 283.1967, trouvée: 283.1974.

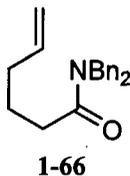
3-(5-(*tert*-Butyldiméthylsilyloxy)pent-4-ényl)-*N*-méthylpyrrolidin-2-one (1-65)



En utilisant la procédure ayant été utilisée pour la préparation de l'éther d'énol silylé **1-15**, l'aldéhyde **1-63** (1.05 g, 5.35 mmol) a été traité avec du trifluorométhanesulfonate de *tert*-butyldiméthylsilyle

(1.60 mL, 6.95 mmol) et de la triéthylamine (0.97 mL, 6.95 mmol) dans le dichlorométhane (25 mL) pour donner, suite à une purification par chromatographie éclair sur gel de silice saturé en triéthylamine¹⁵⁷ en éluant avec un mélange d'hexanes et d'acétate d'éthyle (3:2), un mélange inséparable (7.1:1 *Z/E*) d'isomères de l'éther d'énol silylé **1-65** sous la forme d'une huile incolore (1.05 g, 66%). **RMN** ¹H (300 MHz, CDCl₃, mélange d'isomères) δ (ppm) 6.22 (d, *J* = 12.0 Hz, 1H, *E*-**1-65**), 6.17 (d, *J* = 7.0 Hz, 1H, *Z*-**1-65**), 4.97 (dt, *J* = 12.0, 7.5 Hz, 1H, *E*-**1-65**), 4.45 (q, *J* = 7.0 Hz, 1H, *Z*-**1-65**), 3.30 - 3.26 (m, 2H), 2.83 (s, 3H), 2.43 - 2.32 (m, 1H), 2.23 - 2.06 (m, 3H), 1.93 - 1.84 (m, 1H), 1.72 - 1.59 (m, 1H), 1.45 - 1.27 (m, 3H), 0.91 (s, 9H), 0.11 (s, 6H). **RMN** ¹³C (75.5 MHz, CDCl₃) δ (ppm) 176.4, 140.1, 138.5, 110.8, 109.9, 47.4, 41.4, 30.9, 30.7, 29.4, 28.0, 27.1, 25.4, 24.6, 23.3, 18.1, -5.4, -5.6. **IR** (film) ν (cm⁻¹) 2932, 1693, 1472, 1429, 1256, 838, 782. **SMBR** (IE), *m/z* (ion, intensité relative): 282 (M⁺-CH₃, 5), 240 (100), 166 (100). **SMHR** (IE) calculée pour C₁₅H₂₈NO₂Si (M⁺-CH₃): 282.1889, trouvée: 282.1884.

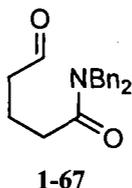
N,N-Dibenzylhex-5-énamide (**1-66**)



Du *N,N*'-dicyclohexylcarbodiimide (4.38 g, 21.2 mmol) et du 1-hydroxybenzotriazole hydraté (2.87 g, 21.2 mmol) ont été ajoutés à une solution d'acide pent-4-énoïque (**1-65**) (2.20 g, 19.3 mmol) dans le dichlorométhane (150 mL) à 0 °C, et le mélange résultant a été agité 30 min à 0 °C. La dibenzylamine (4.50 mL, 23.1 mmol) et la triéthylamine (5.40 mL, 38.6 mmol) ont été ajoutés à 0 °C et le mélange réactionnel a été agité durant 15 h à température ambiante. Une solution aqueuse saturée de chlorure d'ammonium (20 mL) a été ajoutée suivie d'une solution d'acide chlorhydrique 3 N (30 mL), les phases ont été séparées et la phase aqueuse a été extraite avec du dichlorométhane. Les phases organiques ont été combinées, lavées avec une solution aqueuse d'hydroxyde de sodium 1 N, séchées avec du sulfate de sodium anhydre, filtrées et concentrées sous pression réduite. Le produit brut a été purifié par chromatographie éclair sur gel de silice en éluant avec un mélange d'hexanes et d'acétate d'éthyle (9:1) pour donner l'amide **1-66** sous la forme d'une huile incolore (4.75 g, 84%). **RMN** ¹H (300 MHz, CDCl₃) δ (ppm) 7.39 - 7.14 (m, 10H), 5.77 (ddt, *J* = 17.0, 10.0, 7.0 Hz, 1H), 5.03 - 4.94 (m, 2H), 2.43 (t, *J* = 7.0 Hz, 2H), 2.11 (q, *J* = 7.0 Hz, 2H), 1.83 (quin, *J* = 7.0 Hz, 2H). **RMN** ¹³C (75.5 MHz, CDCl₃)

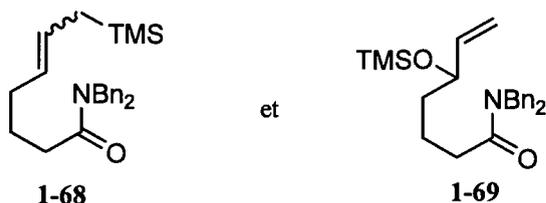
δ (ppm) 173.1, 138.1, 137.6, 136.7, 128.9, 128.6, 128.2, 127.6, 127.3, 126.4, 115.2, 49.9, 48.1, 33.3, 32.3, 24.5. **IR** (film) ν (cm^{-1}) 3030, 2930, 1649, 1452, 1421, 1028, 913, 732. **SMBR** (IE), m/z (ion, intensité relative): 293 (M^+ , 15), 202 ($M^+ - \text{CH}_2\text{Ph}$, 95), 106 (100). **SMHR** (IE) calculée pour $\text{C}_{20}\text{H}_{23}\text{NO}$ (M^+): 293.1780, trouvée: 293.1787.

***N,N*-Dibenzyl-5-oxopentanamide (1-67)**



De l'ozone a été bullé dans une solution de l'amide **1-66** (4.70 g, 16.0 mmol) dissous dans le dichlorométhane (80 mL) à -78 °C jusqu'à ce que le suivi de la réaction par chromatographie sur couche mince indique la complétion de la réaction (environ 15 minutes). De la triphénylphosphine (5.04 g, 16.0 mol) a été ajoutée à -78 °C, le mélange réactionnel a été amené à température et agité durant 2 h. De la silice a été ajoutée, le mélange réactionnel a été concentré sous pression réduite et purifié par chromatographie éclair sur gel de silice en éluant avec un mélange d'hexanes et d'acétate d'éthyle (7:3 à 3:2) pour donner l'aldéhyde **1-67** sous la forme d'une huile légèrement jaunâtre (3.56 g, 75%). **RMN** ^1H (300 MHz, CDCl_3) δ (ppm) 9.76 (s, 1H), 7.40 - 7.12 (m, 10H), 4.61 (s, 2H), 4.45 (s, 2H), 2.56 (t, $J = 7.0$ Hz, 2H), 2.47 (t, $J = 7.0$ Hz, 2H), 2.04 (quin, $J = 7.0$ Hz). **RMN** ^{13}C (75.5 MHz, CDCl_3) δ (ppm) 202.0, 172.6, 137.4, 136.5, 129.0, 128.6, 128.2, 127.6, 127.4, 126.3, 49.8, 48.3, 43.1, 32.0, 17.1. **IR** (film) ν (cm^{-1}) 3029, 2933, 1723, 1644, 1453, 1423, 1076, 733, 700. **SMBR** (IE), m/z (ion, intensité relative): 295 (M^+ , 5), 204 ($M^+ - \text{CH}_2\text{Ph}$, 100), 106 (90). **SMHR** (IE) calculée pour $\text{C}_{19}\text{H}_{21}\text{NO}_2$ (M^+): 295.1572, trouvée: 295.1578.

***N,N*-Dibenzyl-7-(triméthylsilyl)hept-5-énamide (1-68) et *N,N*-dibenzyl-5-(triméthylsilyl-oxy)hept-6-énamide (1-69)**

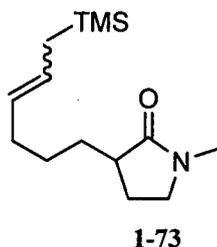


Une solution de *n*-butyllithium (2.50 M dans l'hexanes, 1.02 mL, 2.54 mmol) a été ajoutée goutte à goutte à une solution de bromure de méthyltriphenylphosphonium (836 mg, 2.34 mmol) dissous dans le tétrahydrofurane (5 mL) à -78 °C. Le mélange réactionnel a été agité à température ambiante durant 30 minutes puis amené à -78 °C. De l'iodométhyltriméthylsilane (0.35 mL, 2.3 mmol) a été ajouté goutte à goutte à -78 °C, le mélange réactionnel a été agité durant 30 minutes à température ambiante puis amené à -78 °C. Une solution de *n*-butyllithium (2.50 M dans l'hexanes, 1.02 mL, 2.54 mmol) a été ajoutée goutte à goutte, le mélange réactionnel a été agité à température ambiante durant 30 minutes puis amené à -78 °C. Une solution de l'aldéhyde **1-67** (627 mg, 2.12 mmol) dissous dans le tétrahydrofurane (7 mL) a été ajoutée à -78 °C et le mélange réactionnel a été agité durant 15 h à température ambiante. Une solution aqueuse saturée en chlorure d'ammonium (15 mL) a été ajoutée et le mélange réactionnel a été concentré sous pression réduite. La phase aqueuse résultante a été extraite avec de l'acétate d'éthyle, les phases organiques ont été combinées, séchées avec du sulfate de sodium anhydre, filtrées et concentrées sous pression réduite. Le produit brut a été purifié par chromatographie éclair sur gel de silice en éluant avec un mélange d'hexanes et d'acétate d'éthyle (9:1 à 17:3) pour donner un mélange inséparable d'isomères (2.9:1) de l'allylsilane **1-68** sous la forme d'une huile incolore (310 mg, 39%) et l'éther silylé **1-69** sous la forme d'une huile incolore (176 mg, 21%).

Allylsilane **1-68**: **RMN** ¹H (300 MHz, CDCl₃, mélange d'isomères) δ (ppm) 7.40 - 7.15 (m, 10H), 5.46 - 5.33 (m, 1H), 5.27 - 5.19 (m, 1H), 4.61 (s, 2H), 4.45 (s, 2H), 2.47 - 2.40 (m, 2H), 2.06 (q, *J* = 7.0 Hz, 2H), 1.84 - 1.75 (m, 2H), 1.44 (d, *J* = 8.0 Hz, 2H, *maj*-**1-68**), 1.38 (d, *J* = 8.0 Hz, 2H, *min*-**1-68**), -0.01 (s, 6H, *maj*-**1-68**), -0.04 (s, 6H, *min*-**1-68**). **RMN** ¹³C (75.5 MHz, CDCl₃) δ (ppm) 173.5, 129.0, 218.6, 128.3, 127.6, 127.3, 126.6, 126.4, 49.9, 48.1, 32.7, 32.4, 26.6, 25.6, 25.4, 22.7, 18.5. **IR** (film) ν (cm⁻¹) 3030, 2952, 1649, 1451, 1421, 1247, 1028, 854, 699. **SMBR** (IE), *m/z* (ion, intensité relative): 379 (M⁺, 10), 288 (M⁺-CH₂Ph, 20), 239 (25), 91 (100). **SMHR** (IE) calculée pour C₂₄H₃₃NOSi (M⁺): 379.2331, trouvée: 379.2325.

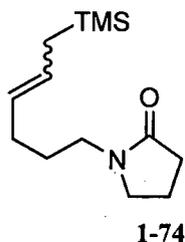
Éther silylé **1-69**: **RMN** ^1H (300 MHz, CDCl_3) δ (ppm) 7.39 - 7.19 (m, 10H), 5.79 (ddd, $J = 17.0, 10.5, 6.0$ Hz, 1H), 5.13 (dt, $J = 17.0, 1.5$ Hz, 1H), 5.02 (dt, $J = 10.5, 1.5$ Hz, 1H), 4.60 (s, 2H), 4.44 (s, 2H), 4.07 (q, $J = 6.0$ Hz, 1H), 2.43 (t, $J = 7.5$ Hz, 2H), 1.88 - 1.67 (m, 2H), 1.58 - 1.47 (m, 2H), 0.09 (s, 9H). **RMN** ^{13}C (75.5 MHz, CDCl_3) δ (ppm) 173.0, 141.1, 137.2, 136.3, 128.6, 128.3, 128.0, 127.3, 127.1, 126.1, 113.6, 73.4, 49.6, 47.8, 37.2, 32.8, 21.3, 0.0. **IR** (film) ν (cm^{-1}) 2955, 1652, 1422, 1247, 1028, 842, 698. **SMBR** (IE), m/z (ion, intensité relative): 395 (M^+ , 3), 380 ($\text{M}^+ - \text{CH}_3$, 26), 304 (25), 214 (55), 91 (100). **SMHR** (IE) calculée pour $\text{C}_{24}\text{H}_{33}\text{NO}_2\text{Si}$ (M^+): 395.2280, trouvée: 395.2290.

***N*-Méthyl-3-(6-(triméthylsilyl)hex-4-ényl)pyrrolidin-2-one (1-73)**



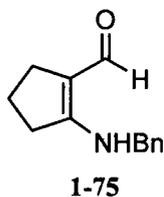
En utilisant la procédure ayant été utilisée pour la préparation de l'allylsilane **1-68**, l'aldéhyde **1-62** (2.59 g, 15.3 mmol) a été traité avec une solution de *n*-butyllithium (2.21 M dans l'hexanes, 7.60 mL, 16.8 mmol), du bromure de méthyltriphenylphosphonium (6.01 g, 16.8 mmol), de l'iodométhyltriméthylsilane (2.50 mL, 16.5 mmol) et une solution de *n*-butyllithium (2.21 M dans l'hexanes, 7.60 mL, 16.8 mmol) dans le tétrahydrofurane (75 mL + 25 mL) pour donner, suite à une purification par chromatographie éclair sur gel de silice en éluant avec un mélange d'hexanes et d'acétate d'éthyle (3:2), un mélange inséparable (4.9:1) d'isomères de l'allylsilane **1-73** sous la forme d'une huile incolore (1.45 g, 47%). **RMN** ^1H (300 MHz, CDCl_3 , mélange d'isomères) δ (ppm) 5.44 - 5.18 (m, 2H), 3.31 - 3.26 (m, 2H), 2.83 (s, 3H), 2.42 - 2.32 (m, 1H), 2.24 - 2.13 (m, 1H), 2.05 - 1.97 (m, 2H), 1.92 - 1.82 (m, 1H), 1.72 - 1.59 (m, 1H), 1.45 (d, $J = 8.5$ Hz, 2H), 1.44 - 1.31 (m, 3H), -0.01 (s, 9H, *maj*-**1-73**), -0.03 (s, 9H, *min*-**1-73**). **RMN** ^{13}C (75.5 MHz, CDCl_3) δ (ppm) 176.2, 128.0, 126.8, 126.0, 125.3, 47.3, 41.3, 32.4, 30.9, 30.7, 29.3, 27.3, 27.1, 26.7, 24.5, 22.3, 18.1, -2.1, -2.3. **IR** (film) ν (cm^{-1}) 2933, 1689, 1430, 1401, 1246, 1151. **SMBR** (IE), m/z (ion, intensité relative): 253 (M^+ , 10), 184 (100), 171 (50). **SMHR** (IE) calculée pour $\text{C}_{14}\text{H}_{27}\text{NOSi}$ (M^+): 253.1862, trouvée: 253.1857.

***N*-(6-(Triméthylsilyl)hex-4-ényl)pyrrolidin-2-one (1-74)**



En utilisant la procédure ayant été utilisée pour la préparation de l'allylsilane **1-68**, l'aldéhyde **1-54** (1.94 g, 12.5 mmol) a été traité avec une solution de *n*-butyllithium (2.21 M dans l'hexanes, 6.20 mL, 13.8 mmol), du bromure de méthyltriphénylphosphonium (4.91 g, 13.8 mmol), de l'iodométhyltriméthylsilane (2.05 mL, 13.8 mmol) et une solution de *n*-butyllithium (2.21 M dans l'hexanes, 6.20 mL, 13.8 mmol) dans le tétrahydrofurane (60 mL + 20 mL) pour donner, suite à une purification par chromatographie éclair sur gel de silice en éluant avec un mélange d'hexanes et d'acétate d'éthyle (3:2), un mélange inséparable (2.7:1) d'isomères de l'allylsilane **1-74** sous la forme d'une huile incolore (1.38 g, 46%). **RMN** ¹H (300 MHz, CDCl₃, mélange d'isomères) δ (ppm) 5.47 - 5.35 (m, 1H), 5.28 - 5.17 (m, 1H), 3.37 (t, *J* = 7.0 Hz, 2H), 3.27 (q, *J* = 7.0 Hz, 2H), 2.38 (t, *J* = 7.5 Hz, 2H), 2.05 - 1.96 (m, 4H), 1.61 - 1.49 (m, 2H), 1.45 (d, *J* = 9.0 Hz, 2H, *maj*-**1-74**), 1.40 (d, *J* = 7.5 Hz, 2H, *min*-**1-74**), -0.01 (s, 6H, *maj*-**1-74**), -0.02 (s, 6H, *min*-**1-74**). **RMN** ¹³C (75.5 MHz, CDCl₃) δ (ppm) 174.4, 127.2, 126.7, 126.0, 46.8, 42.0, 30.8, 29.8, 27.4, 27.1, 24.1, 22.4, 18.2, 17.7, -2.0, -2.2. **IR** (film) ν (cm⁻¹) 2954, 1684, 1423, 1285, 1246, 1150. **SMBR** (IE), *m/z* (ion, intensité relative): 239 (M⁺, 20), 184 (100), 170 (45). **SMHR** (IE) calculée pour C₁₃H₂₅NOSi (M⁺): 239.1705, trouvée: 239.1711.

2-(Benzylamino)cyclopent-1-ènecarbaldéhyde (1-75)



L'anhydride trifluorométhanesulfonique (56 μ L, 0.33 mmol) a été ajoutée goutte à goutte à une solution de l'amide **1-27** (100 mg, 0.30 mmol) et de pyridine (27 μ L, 0.33 mmol) dissous dans le

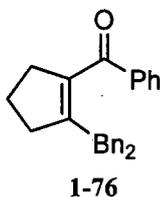
dichlorométhane (3 mL) à -50 °C. Le mélange réactionnel a été amené à 0 °C sur une période de 2 h puis agité à 0 °C durant 1 h.

Neutralisation au NaOH 1 N: En utilisant la procédure ayant été utilisée pour la préparation l'amide vinylogue 1-17, le mélange réactionnel a été concentré sous un flux d'azote, le résidu a été dissous dans du tétrahydrofurane (3 mL) et une solution aqueuse d'hydroxyde de sodium 1 N (3 mL) a été ajoutée pour donner, suite à une purification par chromatographie éclair sur alumine basique en éluant avec un mélange d'hexanes et d'acétate d'éthyle (3:2), l'amide vinylogue 1-75 sous la forme d'une huile brunâtre (22 mg, 37%).

Neutralisation au HF-pyr: En utilisant la procédure ayant été utilisée pour la préparation l'amide vinylogue 1-17, une solution préparée de HF-pyr (aldrich)/pyridine/THF (4:5:20, 0.21 mL) a été ajoutée au mélange réactionnel à 0 °C pour donner, suite à une purification par chromatographie éclair sur alumine basique en éluant avec un mélange d'hexanes et d'acétate d'éthyle (3:2), l'amide vinylogue 1-75 sous la forme d'une huile brunâtre (17 mg, 29%).

RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃) δ (ppm) 9.68 (br s, 1H), 9.16 (s, 1H), 7.37 - 7.23 (m, 5H), 4.45 (d, *J* = 6.0 Hz, 2H), 2.61 (quin, *J* = 7.5 Hz, 4H), 1.88 (quin, *J* = 7.5 Hz, 2H). **RMN ¹³C** (75.5 MHz, CDCl₃) δ (ppm) 185.2, 168.3, 137.9, 128.8, 127.5, 126.8, 106.8, 48.5, 32.2, 27.8, 22.4. **IR** (film) ν (cm⁻¹) 3028, 2926, 1630, 1565, 1332, 1252. **SMBR** (IC), *m/z* (ion, intensité relative): 202 (MH⁺, 100). **SMHR** (IC) calculée pour C₁₃H₁₅NO (MH⁺): 202.1232, trouvée: 202.1218.

(2-Dibenzylaminocyclopent-1-ényl)phénylméthanone (1-76)



L'anhydride trifluorométhanesulfonique (37 μL, 0.22 mmol) a été ajoutée goutte à goutte à une solution de l'amide 1-24 (100 mg, 0.20 mmol) et de 2,6-di-*tert*-butyl-4-méthylpyridine (45 mg, 0.22 mmol) dissous dans le dichlorométhane (2 mL) à 0 °C. Le mélange réactionnel a été agité à 0 °C durant 20 minutes.

Neutralisation au NaOH 1 N: En utilisant la procédure ayant été utilisée pour la préparation l'amide vinylogue 1-17, le mélange réactionnel a été concentré sous un flux d'azote, le résidu a été dissous dans

du tétrahydrofurane (2 mL) et une solution aqueuse d'hydroxyde de sodium 1 N (2 mL) a été ajoutée pour donner, suite à une purification par chromatographie éclair sur alumine basique en éluant avec un mélange d'hexanes et d'acétate d'éthyle (9:1), l'amide vinylogue **1-76** sous la forme d'une huile brunâtre (59 mg, 80%).

Neutralisation au HF-pyr: En utilisant la procédure ayant été utilisée pour la préparation l'amide vinylogue **1-17**, une solution préparée de HF-pyr (aldrich)/pyridine/THF (4:5:20, 0.14 mL) a été ajoutée au mélange réactionnel à 0 °C pour donner, suite à une purification par chromatographie éclair sur alumine basique en éluant avec un mélange d'hexanes et d'acétate d'éthyle (9:1), l'amide vinylogue **1-76** sous la forme d'une huile brunâtre (32 mg, 43%).

RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃) δ (ppm) 7.27 - 7.15 (m, 15H), 4.53 (s, 4H), 2.79 (t, *J* = 7.5 Hz, 2H), 2.62 (t, *J* = 7.5 Hz, 2H), 1.76 (quin, *J* = 7.5 Hz, 2H). **RMN ¹³C** (75.5 MHz, acétone-d₆) δ (ppm) 189.8, 160.4, 142.2, 137.9, 129.8, 128.3, 127.7, 127.4, 127.0, 126.8, 108.4, 56.6, 35.5, 35.1, 21.3. **IR** (film) ν (cm⁻¹) 3030, 2954, 1612, 1452, 735. **SMBR** (IE), *m/z* (ion, intensité relative): 367 (M⁺, 15), 276 (M⁺-CH₂Ph, 85), 91 (100). **SMHR** (IE) calculée pour C₂₆H₂₅NO (M⁺): 367.1936, trouvée: 367.1930.

2-(Dibenzylamino)cyclohex-1-ène-carbaldéhyde (**1-77**)



L'anhydride trifluorométhanesulfonique (43 μL, 0.25 mmol) a été ajoutée goutte à goutte à une solution de l'amide **1-21** (100 mg, 0.23 mmol) et de 2,6-di-*tert*-butyl-4-méthylpyridine (51 mg, 0.25 mmol) dissous dans le dichlorométhane (2 mL) à 0 °C. Le mélange réactionnel a été agité à 0 °C durant 20 minutes.

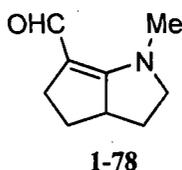
Neutralisation au NaOH 1 N: En utilisant la procédure ayant été utilisée pour la préparation l'amide vinylogue **1-17**, le mélange réactionnel a été concentré sous un flux d'azote, le résidu a été dissous dans du tétrahydrofurane (2 mL) et une solution aqueuse d'hydroxyde de sodium 1 N (2 mL) a été ajoutée pour donner, suite à une purification par chromatographie éclair sur alumine basique en éluant avec un mélange d'hexanes et d'acétate d'éthyle (3:2), l'amide vinylogue **1-77** sous la forme d'une huile brunâtre (25 mg, 35%).

Neutralisation au HF-pyr: En utilisant la procédure ayant été utilisée pour la préparation l'amide vinylogue 1-17, une solution préparée de HF-pyr (aldrich)/pyridine/THF (4:5:20, 0.22 mL) a été ajoutée au mélange réactionnel à 0 °C pour donner, suite à une purification par chromatographie éclair sur alumine basique en éluant avec un mélange d'hexanes et d'acétate d'éthyle (3:2), l'amide vinylogue 1-77 sous la forme d'une huile brunâtre (36 mg, 51%).

Neutralisation à l'alumine basique: Le mélange réactionnel a été traité directement avec de l'alumine basique (200 mg) à 0 °C, concentré et purifié par chromatographie éclair sur alumine basique en éluant avec un mélange d'hexanes et d'acétate d'éthyle (3:2) pour donner l'amide vinylogue 1-77 sous la forme d'une huile brunâtre (39 mg, 55%).

RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃) δ (ppm) 9.80 (s, 1H), 7.41 - 7.14 (m, 10H), 4.44 (s, 4H), 2.46 (t, *J* = 6.0 Hz, 2H), 2.36 (t, *J* = 6.0 Hz, 2H), 1.70 (quin, *J* = 6.0 Hz, 2H), 1.59 (quin, *J* = 6.0 Hz, 2H). **RMN ¹³C** (75.5 MHz, acétone-d₆) δ (ppm) 188.5, 167.2, 137.6, 129.1, 128.8, 127.7, 127.5, 127.3, 116.9, 57.5, 30.0, 23.3, 22.0. **IR** (film) ν (cm⁻¹) 3029, 2931, 2855, 1631, 1556, 1422, 1165, 749, 699. **SMHR** (IE) calculée pour C₂₁H₂₃NO (M⁺): 305.1780, trouvée: 305.1773.

***N*-Méthyl-1,2,3,3a,4,5-hexahydrocyclopenta[*b*]pyrrole-6-carbaldéhyde (1-78)**



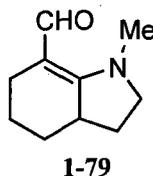
L'anhydride trifluorométhanesulfonique (65 μL, 0.39 mmol) a été ajoutée goutte à goutte à une solution de la lactame 1-64 (100 mg, 0.35 mmol) et de 2,6-di-*tert*-butyl-4-méthylpyridine (80 mg, 0.39 mmol) dissous dans le dichlorométhane (4 mL) à 0 °C. Le mélange réactionnel a été agité à 0 °C durant 20 minutes.

Neutralisation au NaOH 1 N: En utilisant la procédure ayant été utilisée pour la préparation l'amide vinylogue 1-17, le mélange réactionnel a été concentré sous un flux d'azote, le résidu a été dissous dans du tétrahydrofurane (4 mL) et une solution aqueuse d'hydroxyde de sodium 1 N (4 mL) a été ajoutée pour donner, suite à une purification par chromatographie éclair sur alumine basique en éluant avec un mélange de dichlorométhane et de méthanol (100:1), l'amide vinylogue 1-78 sous la forme d'une huile brunâtre (15 mg, 29%).

Neutralisation au HF-pyr: En utilisant la procédure ayant été utilisée pour la préparation l'amide vinylogue **1-17**, une solution préparée de HF-pyr (aldrich)/pyridine/THF (4:5:20, 0.22 mL) a été ajoutée au mélange réactionnel à 0 °C pour donner, suite à une purification par chromatographie éclair sur alumine basique en éluant avec un mélange de dichlorométhane et de méthanol (100:1), l'amide vinylogue **1-78** sous la forme d'une huile brunâtre (30 mg, 57%).

RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃) δ (ppm) 9.54 (s, 1H), 3.99 (td, *J* = 11.0, 6.0 Hz, 1H), 3.62 (t, *J* = 11.0 Hz, 1H), 3.33 (tt, *J* = 11.5, 7.0 Hz, 1H), 3.17 (s, 3H), 2.94 (dd, *J* = 14.0, 8.5 Hz, 1H), 2.71 (ddd, *J* = 14.0, 11.0, 6.0 Hz, 1H), 2.09 (ddd, *J* = 12.0, 7.0, 6.0 Hz, 1H), 2.00 (dt, *J* = 12.0, 6.0 Hz, 1H), 1.71 (qd, *J* = 11.5, 8.5 Hz, 1H), 1.38 (qd, *J* = 11.5, 8.5 Hz, 1H). **RMN ¹³C** (75.5 MHz, CDCl₃) δ (ppm) 180.3, 172.2, 104.4, 62.4, 54.7, 36.8, 33.1, 19.6, 19.3. **IR** (film) ν (cm⁻¹) 2940, 2863, 1632, 1583, 1413, 1370, 1252, 941. **SMBR** (IE), *m/z* (ion, intensité relative): 151 (MH⁺, 100), 122 (90). **SMHR** (IE) calculée pour C₉H₁₃NO (M⁺): 151.0997, trouvée: 151.0994.

***N*-Méthyl-2,3,3a,4,5,6-hexahydroindole-7-carbaldéhyde (1-79)**



L'anhydride trifluorométhanesulfonique (93 μL, 0.55 mmol) a été ajoutée goutte à goutte à une solution de la lactame **1-65** (150 mg, 0.51 mmol) et de 2,6-di-*tert*-butyl-4-méthylpyridine (114 mg, 0.55 mmol) dissous dans le dichlorométhane (5 mL) à 0 °C. Le mélange réactionnel a été agité à 0 °C durant 20 minutes.

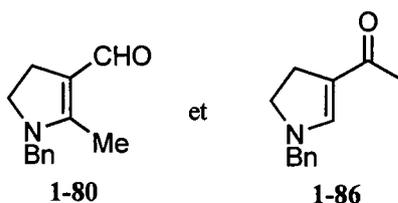
Neutralisation au NaOH 1 N: En utilisant la procédure ayant été utilisée pour la préparation l'amide vinylogue **1-17**, le mélange réactionnel a été concentré sous un flux d'azote, le résidu a été dissous dans du tétrahydrofurane (5 mL) et une solution aqueuse d'hydroxyde de sodium 1 N (5 mL) a été ajoutée pour donner, suite à une purification par chromatographie éclair sur alumine basique en éluant avec un mélange de dichlorométhane et de méthanol (100:1 à 100:3), l'amide vinylogue **1-79** sous la forme d'une huile jaunâtre (27 mg, 32%).

Neutralisation au HF-pyr: En utilisant la procédure ayant été utilisée pour la préparation l'amide vinylogue **1-17**, une solution préparée de HF-pyr (aldrich)/pyridine/THF (4:5:20, 0.30 mL) a été ajoutée au mélange réactionnel à 0 °C pour donner, suite à une purification par chromatographie éclair sur

alumine basique en éluant avec un mélange de dichlorométhane et de méthanol (100:1 à 100:3), l'amide vinylogue **1-79** sous la forme d'une huile jaunâtre (68 mg, 81%).

RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃) δ (ppm) 9.77 (s, 1H), 3.56 (td, *J* = 10.5, 6.0 Hz, 1H), 3.36 (t, *J* = 9.0 Hz, 1H), 3.24 (s, 3H), 2.64 (tdd, *J* = 12.0, 6.5, 5.5 Hz, 1H), 2.51 (dd, *J* = 16.0, 5.0 Hz, 1H), 2.30 - 2.08 (m, 2H), 2.04 - 1.87 (m, 2H), 1.61 (qd, *J* = 11.5, 9.0 Hz, 1H), 1.56 - 1.37 (m, 1H), 1.23 (qd, *J* = 12.0, 3.5 Hz, 1H). **RMN ¹³C** (75.5 MHz, CDCl₃) δ (ppm) 184.9, 165.2, 104.9, 56.2, 45.1, 40.5, 29.2, 28.4, 22.3, 21.8. **IR** (film) ν (cm⁻¹) 2931, 1585, 1414, 1254, 1064, 913. **SMBR** (IE), *m/z* (ion, intensité relative): 166 (MH⁺, 100), 152 (15). **SMHR** (IE) calculée pour C₁₀H₁₅NO (M⁺): 165.1154, trouvée: 165.1156.

***N*-Benzyl-2-méthyl-4,5-dihydro-1*H*-pyrrole-3-carbaldéhyde (1-80) et *N*-(1-benzyl-4,5-dihydro-1*H*-pyrrol-3-yl)éthanone (1-86)**



L'anhydride trifluorométhanesulfonique (56 μL, 0.33 mmol) a été ajoutée goutte à goutte à une solution de l'amide **1-40** (100 mg, 0.30 mmol) et de 2,6-di-*tert*-butyl-4-méthylpyridine (68 mg, 0.33 mmol) dissous dans le dichlorométhane (3 mL) à 0 °C. Le mélange réactionnel a été agité à 0 °C durant 20 minutes.

Neutralisation au NaOH 1 N: En utilisant la procédure ayant été utilisée pour la préparation l'amide vinylogue **1-17**, le mélange réactionnel a été concentré sous un flux d'azote, le résidu a été dissous dans du tétrahydrofurane (3 mL) et une solution aqueuse d'hydroxyde de sodium 1 N (3 mL) a été ajoutée pour donner, suite à une purification par chromatographie éclair sur alumine basique en éluant avec un mélange d'acétate d'éthyle et de méthanol (50:1 à 25:3), l'amide vinylogue **1-80** sous la forme d'une huile brunâtre (8 mg, 13%) et l'amide vinylogue réarrangé **1-86** sous la forme d'une huile brunâtre (14 mg, 23%).

Neutralisation au HF-pyr: En utilisant la procédure ayant été utilisée pour la préparation l'amide vinylogue **1-17**, une solution préparée de HF-pyr (aldrich)/pyridine/THF (4:5:20, 0.22 mL) a été ajoutée au mélange réactionnel à 0 °C pour donner, suite à une purification par chromatographie éclair sur

alumine basique en éluant avec un mélange d'acétate d'éthyle et de méthanol (50:1 à 25:3), l'amide vinylogue **1-80** sous la forme d'une huile brunâtre (24 mg, 39%).

Amide vinylogue **1-80**: **RMN** ¹H (300 MHz, CDCl₃) δ (ppm) 9.43 (s, 1H), 7.40 - 7.30 (m, 3H), 7.16 (d, *J* = 7.0 Hz, 2H), 4.43 (s, 2H), 3.49 (t, *J* = 10.0 Hz, 2H), 2.78 (t, *J* = 10.0 Hz, 2H), 2.19 (s, 3H). **RMN** ¹³C (75.5 MHz, CDCl₃) δ (ppm) 180.6, 165.0, 135.7, 129.0, 127.9, 126.9, 112.6, 51.2, 49.9, 24.2, 10.6. **IR** (film) ν (cm⁻¹) 2927, 2865, 1598, 1295, 1240, 1067. **SMBR** (IE), *m/z* (ion, intensité relative): 201 (M⁺, 50), 91 (100). **SMHR** (IE) calculée pour C₁₃H₁₅NO (M⁺): 201.1154, trouvée: 201.1148.

Amide vinylogue réarrangé **1-86**: **RMN** ¹H (300 MHz, CDCl₃) δ (ppm) 7.42 - 7.15 (m, 5H), 4.31 (s, 2H), 3.42, (t, *J* = 10.0 Hz, 2H), 2.82 (t, *J* = 10.0 Hz, 2H), 2.14 (s, 3H). **RMN** ¹³C (75.5 MHz, CDCl₃) δ (ppm) 152.4, 135.9, 128.9, 128.2, 128.0, 127.8, 114.3, 54.3, 51.5, 27.1, 25.8, 25.2. **IR** (film) ν (cm⁻¹) 3029, 2927. 1556, 1543, 1358, 1279, 1190. **SMBR** (IE), *m/z* (ion, intensité relative): 201 (M⁺, 70), 186 (35), 91 (100). **SMHR** (IE) calculée pour C₁₃H₁₅NO (M⁺): 201.1154, trouvée: 201.1148.

***N*-Benzyl-2-méthyl-1,4,5,6-tétrahydropyridine-3-carbaldéhyde (1-81)**



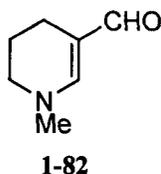
L'anhydride trifluorométhanesulfonique (54 μL, 0.32 mmol) a été ajoutée goutte à goutte à une solution de l'amide **1-41** (100 mg, 0.29 mmol) et de 2,6-di-*tert*-butyl-4-méthylpyridine (65 mg, 0.32 mmol) dissous dans le dichlorométhane (3 mL) à 0 °C. Le mélange réactionnel a été agité à 0 °C durant 20 minutes.

Neutralisation au NaOH 1 N: En utilisant la procédure ayant été utilisée pour la préparation l'amide vinylogue **1-17**, le mélange réactionnel a été concentré sous un flux d'azote, le résidu a été dissous dans du tétrahydrofurane (3 mL) et une solution aqueuse d'hydroxyde de sodium 1 N (3 mL) a été ajoutée pour donner, suite à une purification par chromatographie éclair sur alumine basique en éluant avec un mélange d'acétate d'éthyle et de méthanol (100:1 à), l'amide vinylogue **1-81** sous la forme d'une huile brunâtre (21 mg, 34%).

Neutralisation au HF-pyr: En utilisant la procédure ayant été utilisée pour la préparation l'amide vinylogue **1-17**, une solution préparée de HF-pyr (aldrich)/pyridine/THF (4:5:20, 0.20 mL) a été ajoutée au mélange réactionnel à 0 °C pour donner, suite à une purification par chromatographie éclair sur

alumine basique en éluant avec un mélange d'acétate d'éthyle et de méthanol (100:1 à), l'amide vinylogue **1-81** sous la forme d'une huile brunâtre (44 mg, 71%). **RMN ¹H** (300 MHz, CDCl₃) δ (ppm) 9.65 (s, 1H), 7.40 - 7.28 (m, 3H), 7.15, (d, *J* = 7.5 Hz, 2H), 4.56 (s, 2H), 3.27 (t, *J* = 6.0 Hz, 2H), 2.41 (t, *J* = 6.0 Hz, 2H), 2.28 (s, 3H), 1.82 (quin, *J* = 6.0 Hz, 2H). **RMN ¹³C** (75.5 MHz, CDCl₃) δ (ppm) 184.9, 158.9, 136.7, 129.0, 127.7, 126.0, 109.4, 54.4, 49.8, 20.9, 19.7, 13.4. **SMBR** (IE), *m/z* (ion, intensité relative): 215 (M⁺, 90), 186 (35), 91 (100). **SMHR** (IE) calculée pour C₁₄H₁₇NO (M⁺): 215.1310, trouvée: 215.1306.

***N*-Méthyl-1,4,5,6-tétrahydropyridine-3-carbaldéhyde (1-82)**

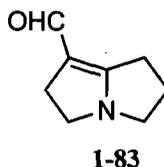


L'anhydride trifluorométhanesulfonique (66 µL, 0.36 mmol) a été ajoutée goutte à goutte à une solution du formamide **1-47** (87 mg, 0.31 mmol) et de 2,6-di-*tert*-butyl-4-méthylpyridine (80 mg, 0.36 mmol) dissous dans le dichlorométhane (4 mL) à 0 °C. Le mélange réactionnel a été agité à 0 °C durant 20 minutes.

Neutralisation au NaOH 1 N: En utilisant la procédure ayant été utilisée pour la préparation l'amide vinylogue **1-17**, le mélange réactionnel a été concentré sous un flux d'azote, le résidu a été dissous dans du tétrahydrofurane (4 mL) et une solution aqueuse d'hydroxyde de sodium 1 N (4 mL) a été ajoutée pour donner, suite à une purification par chromatographie éclair sur alumine basique en éluant avec de l'acétate d'éthyle, l'amide vinylogue **1-82** sous la forme d'une huile jaunâtre (33 mg, 78%).

Neutralisation au HF-pyr: En utilisant la procédure ayant été utilisée pour la préparation l'amide vinylogue **1-17**, une solution préparée de HF-pyr (aldrich)/pyridine/THF (4:5:20, 0.24 mL) a été ajoutée au mélange réactionnel à 0 °C pour donner, suite à une purification par chromatographie éclair sur alumine basique en éluant avec de l'acétate d'éthyle, l'amide vinylogue **1-82** sous la forme d'une huile jaunâtre (27 mg, 63%). **RMN ¹H** (300 MHz, CDCl₃) δ (ppm) 8.83 (s, 1H), 6.83 (s, 1H), 3.18 (t, *J* = 6.0 Hz, 2H), 3.04 (s, 3H), 2.27 (t, *J* = 6.0 Hz, 2H), 1.83 (quin, *J* = 6.0 Hz, 2H). **RMN ¹³C** (75.5 MHz, CDCl₃) δ (ppm) 186.4, 155.5, 111.0, 48.9, 43.1, 20.5, 17.2. **IR** (film) ν (cm⁻¹) 2933, 1587, 1409, 1160, 720. **SMBR** (IE), *m/z* (ion, intensité relative): 125 (M⁺, 100), 96 (90). **SMHR** (IE) calculée pour C₇H₁₁NO (M⁺): 125.0841, trouvée: 125.0844.

2,3,5,6-Tétrahydro-1*H*-pyrrolizine-7-carbaldéhyde (1-83)

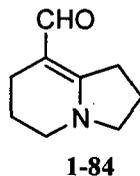


L'anhydride trifluorométhanesulfonique (66 μ L, 0.36 mmol) a été ajoutée goutte à goutte à une solution de la lactone **1-45** (87 mg, 0.31 mmol) et de 2,6-di-*tert*-butyl-4-méthylpyridine (80 mg, 0.36 mmol) dissous dans le dichlorométhane (4 mL) à 0 °C. Le mélange réactionnel a été agité à 0 °C durant 20 minutes.

Neutralisation au NaOH 1 N: En utilisant la procédure ayant été utilisée pour la préparation l'amide vinylogue **1-17**, le mélange réactionnel a été concentré sous un flux d'azote, le résidu a été dissous dans du tétrahydrofurane (4 mL) et une solution aqueuse d'hydroxyde de sodium 1 N (4 mL) a été ajoutée pour donner, suite à une purification par chromatographie éclair sur alumine basique en éluant avec de l'acétate d'éthyle, l'amide vinylogue **1-83** sous la forme d'une huile jaunâtre (9 mg, 35%).

Neutralisation au HF-pyr: En utilisant la procédure ayant été utilisée pour la préparation l'amide vinylogue **1-17**, une solution préparée de HF-pyr (aldrich)/pyridine/THF (4:5:20, 0.24 mL) a été ajoutée au mélange réactionnel à 0 °C pour donner, suite à une purification par chromatographie éclair sur alumine basique en éluant avec de l'acétate d'éthyle, l'amide vinylogue **1-83** sous la forme d'une huile jaunâtre (8 mg, 29%). **RMN ¹H** (300 MHz, CDCl₃) δ (ppm) 9.12 (s, 1H), 3.50 (t, J = 9.0 Hz, 2H), 3.27 (t, J = 6.5 Hz, 2H), 3.12 (t, J = 9.0 Hz, 2H), 2.71 (t, J = 6.5 Hz, 2H), 2.42 (quin, J = 6.5 Hz, 2H). **RMN ¹³C** (75.5 MHz, CDCl₃) δ (ppm) 179.0, 176.0, 105.5, 48.3, 47.2, 29.6, 26.0, 23.5. **SMBR** (IE), m/z (ion, intensité relative): 137 (M^+ , 10), 136 (M^+ -H, 9), 86 (100). **SMHR** (IE) calculée pour C₈H₁₁NO (M^+): 137.0841, trouvée: 137.0838.

1,2,3,5,6,7-Hexahydroindolizine-8-carbaldéhyde (1-84)

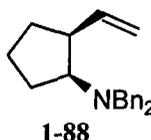


L'anhydride trifluorométhanesulfonique (33 μ L, 0.19 mmol) a été ajoutée goutte à goutte à une solution de la lactone **1-57** (50 mg, 0.18 mmol) et de 2,6-di-*tert*-butyl-4-méthylpyridine (40 mg, 0.19 mmol) dissous dans le dichlorométhane (3 mL) à 0 °C. Le mélange réactionnel a été agité à 0 °C durant 20 minutes.

Neutralisation au NaOH 1 N: En utilisant la procédure ayant été utilisée pour la préparation l'amide vinylogue **1-17**, le mélange réactionnel a été concentré sous un flux d'azote, le résidu a été dissous dans du tétrahydrofurane (2 mL) et une solution aqueuse d'hydroxyde de sodium 1 N (2 mL) a été à ajoutée pour donner, suite à une purification par chromatographie éclair sur alumine basique en éluant avec un mélange d'acétate d'éthyle et de méthanol (100:2), l'amide vinylogue **1-84** sous la forme d'une huile jaunâtre (25 mg, 93%).

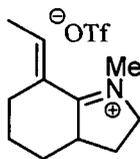
Neutralisation au HF-pyr: En utilisant la procédure ayant été utilisée pour la préparation l'amide vinylogue **1-17**, une solution préparée de HF-pyr (aldrich)/pyridine/THF (4:5:20, 0.15 mL) a été ajoutée au mélange réactionnel à 0 °C pour donner, suite à une purification par chromatographie éclair sur alumine basique en éluant avec un mélange d'acétate d'éthyle et de méthanol (100:2), l'amide vinylogue **1-84** sous la forme d'une huile jaunâtre (20 mg, 73%). **RMN ¹H** (300 MHz, CDCl₃) δ (ppm) 9.22 (s, 1H), 3.45 (t, $J = 7.0$ Hz, 2H), 3.26 (t, $J = 5.5$ Hz, 2H), 2.99 (t, $J = 7.0$ Hz, 2H), 2.33 (t, $J = 5.5$ Hz, 2H), 2.05 (quin, $J = 7.0$ Hz, 2H), 1.83 (quin, $J = 5.5$ Hz, 2H). **RMN ¹³C** (75.5 MHz, CDCl₃) δ (ppm) 183.0, 164.4, 103.6, 53.4, 45.2, 28.5, 20.8, 20.6, 17.7. **IR** (film) ν (cm⁻¹) 2939, 1577, 1438, 1108. **SMBR** (IE), m/z (ion, intensité relative): 151 (M⁺, 80), 150 (M⁺-H, 100), 122 (95). **SMHR** (IE) calculée pour C₉H₁₃NO (M⁺): 151.0997, trouvée: 151.0994.

N,N-Dibenzyl-2-vinylcyclopentanamine (1-88)



L'anhydride trifluorométhanesulfonique (49 μ L, 0.29 mmol) a été ajoutée goutte à goutte à une solution de l'amide **1-68** (100 mg, 0.26 mmol) et de 2,6-di-*tert*-butyl-4-méthylpyridine (60 mg, 0.29 mmol) dissous dans le dichlorométhane (3 mL) à 0 °C. Le mélange réactionnel a été agité à 0 °C durant 20 minutes et amené à -78 °C. Du tris(acétoxy)borohydrure de sodium (168 mg, 0.79 mmol) finement broyé a été ajouté en une portion, le mélange réactionnel a été amené à température ambiante sur une période de 2 h puis agité à la même température durant 15 h. Une solution aqueuse d'hydroxyde de sodium (3 mL) a été ajoutée, les phases ont été séparées et la phase aqueuse a été extraite avec du dichlorométhane. Les phases organiques ont été combinées, séchées avec du sulfate de sodium anhydre, filtrées et concentrées sous pression réduite. Le produit brut a été purifié par chromatographie éclair sur gel de silice saturé en triéthylamine¹⁵⁷ en éluant avec de l'hexanes pour donner un mélange inséparable d'isomères (96:4 *syn/anti*) de l'amine **1-88** sous la forme d'une huile incolore (62 mg, 81%). **RMN** ¹H (300 MHz, CDCl₃, mélange d'isomères) δ (ppm) 7.41 - 7.18 (m, 10H), 6.22 (ddd, $J = 16.5, 10.0, 7.5$ Hz, 1H, *syn-1-88*), 5.76 (ddd, $J = 17.5, 10.0, 7.5$ Hz, 1H, *anti-1-88*), 5.09 - 4.80 (m, 2H, *anti-1-88*), 5.07 (d, $J = 10.0$ Hz, 1H), 5.06 (d, $J = 17.5$ Hz, 1H), 3.80 (d, $J = 15.5$ Hz, 2H, *anti-1-88*), 3.73 (d, $J = 14.0$ Hz, 2H, *syn-1-88*), 3.52 (d, $J = 14.0$ Hz, 2H, *syn-1-88*), 3.49 (d, $J = 14.0$ Hz, 2H, *anti-1-88*), 3.11 - 3.03 (m, 1H, *syn-1-88*), 3.03 - 2.94 (m, 1H, *anti-1-88*), 2.86 - 2.78 (m, 1H, *syn-1-88*), 2.59 (quin, $J = 8.0$ Hz, 1H, *anti-1-88*), 1.91 - 1.49 (m, 6H). **RMN** ¹³C (150 MHz, CDCl₃) δ (ppm, *syn-1-88* seulement) 140.4, 140.3, 128.9, 128.1, 126.7, 113.7, 66.3, 56.2, 46.4, 30.8, 28.0, 22.2. **IR** (film) ν (cm⁻¹) 3025, 2952, 1494, 1454, 1127, 906, 745, 699. **SMBR** (IE), m/z (ion, intensité relative): 291 (M^+ , 2), 276 ($M^+ - CH_3$, 1), 236 (40), 200 ($M^+ - CH_2Ph$, 10), 91 (100). **SMHR** (IE) calculée pour C₂₁H₂₅N (M^+): 291.1987, trouvée: 291.1992.

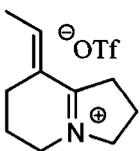
Trifluoromethanesulfonate de 7-éthylidène-1-méthyl-3,3a,4,5,6,7-hexahydro-2H-indolium (1-89)



1-89

L'anhydride trifluorométhanesulfonique (73 μL , 0.43 mmol) a été ajoutée goutte à goutte à une solution de l'amide **1-73** (100 mg, 0.40 mmol) et de 2,6-di-*tert*-butyl-4-méthylpyridine (89 mg, 0.43 mmol) dissous dans le dichlorométhane (4 mL) à 0 °C. Après 20 minutes à 0 °C, le mélange réactionnel a été amené à température ambiante, agité durant 15 h à la même température puis concentré sous pression réduite. Le résidu a été dissous dans du 1,2-dichloroéthane (4 mL), et le mélange résultant a été porté à reflux, agité durant 15 h puis concentré sous pression réduite. Le produit brut a été purifié par chromatographie éclair sur gel de silice en éluant avec un mélange de dichlorométhane, de méthanol et d'acide acétique (100:5:2) pour l'iminium **1-89** sous la forme d'un composé semi-solide jaunâtre (115 mg, 93%). **RMN ^1H** (300 MHz, CDCl_3) δ 6.39 (qd, $J = 6.0, 1.5$ Hz, 1H), 4.42 (q, $J = 10.5$ Hz, 1H), 4.08 (dd, $J = 12.5, 10.5$ Hz, 1H), 3.58 (d, $J = 1.5$ Hz, 3H), 3.40 - 3.31 (m, 1H), 2.93 (dm, $J = 11.0$ Hz, 1H), 2.46 (dtd, $J = 12.5, 9.0, 1.5$ Hz, 1H), 2.33 - 2.25 (m, 1H), 2.16 - 2.06 (m, 1H), 2.02 - 1.54 (m, 4H), 1.93 (dd, $J = 6.0, 1.5$ Hz, 3H). **RMN ^{13}C** (75.5 MHz, CDCl_3) δ (ppm) 185.9, 138.9, 128.8, 61.4, 49.8, 38.6, 32.2, 27.8, 25.8, 24.1, 14.4. **IR** (film) ν (cm^{-1}) 2946, 2867, 1664, 1658, 1639, 1444, 1262, 1157, 1031. **SMBR** (IE), m/z (ion, intensité relative): 163 ($\text{M}^+ - \text{H}$, 75), 148 (50), 120 (30). **SMHR** (IE) calculée pour $\text{C}_{11}\text{H}_{17}\text{N}$ ($\text{M}^+ - \text{H}$): 163.1361, trouvée: 163.1363.

Trifluorométhanesulfonate de 8-éthylidène-2,3,5,6,7,8-hexahydro-1H-indolizinylium (1-90)

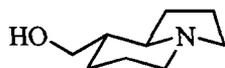


1-90

L'anhydride trifluorométhanesulfonique (77 μL , 0.46 mmol) a été ajoutée goutte à goutte à une solution de l'amide **1-74** (100 mg, 0.42 mmol) et de 2,6-di-*tert*-butyl-4-méthylpyridine (95 mg, 0.46 mmol) dissous dans le dichlorométhane (4 mL) à 0 °C. Après 20 minutes à 0 °C, le mélange réactionnel a été

amené à température ambiante, agité durant 15 h à la même température puis concentré sous pression réduite. Le résidu a été dissous dans du 1,2-dichloroéthane (4 mL), et le mélange résultant a été porté à reflux, agité durant 15 h puis concentré sous pression réduite. Le produit brut a été purifié par chromatographie éclair sur gel de silice en éluant avec un mélange de dichlorométhane, de méthanol et d'acide acétique (100:5:2) pour l'iminium **1-90** sous la forme d'un composé semi-solide jaunâtre (88 mg, 70%). **RMN ¹H** (300 MHz, CDCl₃) δ 6.93 (q, *J* = 7.0 Hz, 1H), 4.28 (t, *J* = 7.5 Hz, 2H), 3.81 (br t, *J* = 6.0 Hz, 2H), 3.37 (t, *J* = 7.5 Hz, 2H), 2.57 (t, *J* = 6.0 Hz, 2H), 2.33 (quin, *J* = 7.5 Hz, 2H), 2.10 (quin, *J* = 6.0 Hz, 2H), 2.03 (d, *J* = 7.0 Hz, 3H). **RMN ¹³C** (75.5 MHz, CDCl₃) δ (ppm) 178.8, 149.9, 128.0, 60.6, 48.0, 33.7, 20.4, 20.0, 18.2, 15.7. **IR** (film) ν (cm⁻¹) 2966, 1641, 1260, 1156, 1029. **SMBR** (IE), *m/z* (ion, intensité relative): 149 (M⁺, 70), 148 (M⁺ - H, 100), 122 (25). **SMHR** (IE) calculée pour C₁₀H₁₅N (M⁺): 149.1204, trouvée: 149.1194.

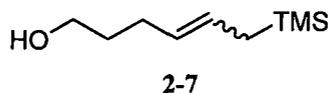
(±)-Tashiromine (1-92)



(±)-tashiromine (1-92)

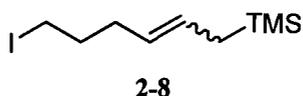
Du palladium sur charbon (10% massique, 37 mg, 0.034 mmol) a été ajouté à une solution de l'amide vinylogue **1-84** (48 mg, 0.32 mmol) et de carbonate de sodium (36 mg, 0.34 mmol) dans l'éthanol (4 mL). Le mélange hétérogène résultant a été introduit dans une bombe à hydrogénation. La bombe a été purgée (3x) avec de l'hydrogène, remplie d'hydrogène (1000 psi) et le mélange réactionnel a été agité durant 24 h. Le mélange réactionnel a été filtré sur Célite® (lavage avec de l'acétate d'éthyle) et concentré sous pression réduite. Le résidu a été retraité dans les conditions d'hydrogénation décrites ci-haut [palladium sur charbon (10% massique, 37 mg, 0.034 mmol), carbonate de sodium (36 mg, 0.34 mmol), éthanol (4 mL), 1000 psi] et le mélange réactionnel a été agité durant 72 h. Le mélange réactionnel a été filtré sur Célite® (lavage avec de l'acétate d'éthyle) et concentré sous pression réduite. Le produit brut a été purifié par chromatographie éclair sur alumine basique en éluant avec un mélange de dichlorométhane et de méthanol (50:1) pour donner 42 mg d'un mélange inséparable (20:1:2) de (±)-tashiromine (**1-92**) (73%, 79% corrigé) de (±)-épitashiromine (**1-98**) et d'amide vinylogue **1-84** respectivement sous la forme d'une huile jaunâtre. La caractérisation d'une petite quantité de (±)-tashiromine (**1-92**) pure correspond à celle rapportée dans la littérature.^{50h}

6-(Triméthylsilyl)hex-4-én-1-ol (2-7)



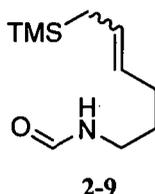
En utilisant la procédure ayant été utilisée pour la préparation de l'allylsilane **1-68**, le γ -butyrolactol⁵³ (**2-6**) (4.00 g, 45.5 mmol) a été traité avec une solution de *n*-butyllithium (2.65 M dans l'hexanes, 38.0 mL, 100 mmol), du bromure de méthyltriphenylphosphonium (34.1 g, 95.5 mmol), de l'iodométhyltriméthylsilane (14.2 mL, 95.5 mmol) et une solution de *n*-butyllithium (2.65 M dans l'hexanes, 38.0 mL, 100 mmol) dans le tétrahydrofurane (200 mL + 50 mL) pour donner, suite à une purification par chromatographie éclair sur gel de silice en éluant avec un mélange d'hexanes et d'acétate d'éthyle (9:1 à 87:13), un mélange inséparable (*E/Z*) d'isomères de l'allylsilane **2-7** sous la forme d'une huile incolore (5.40 g, 69%). La caractérisation de l'allylsilane **2-7** correspond à celle rapportée dans la littérature.⁵⁵

(6-Iodohex-2-ényl)triméthylsilane (2-8)



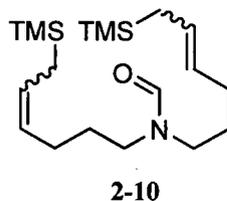
De l'iode (6.85 g, 27.0 mmol) a été ajoutée en trois portions à une solution de triphénylphosphine (6.95 g, 26.5 mmol) et d'imidazole (3.34g, 49.0 mmol) dissous dans le dichlorométhane (100 mL) dans un ballon protégé de la lumière à 0 °C. Le mélange réactionnel a été agité durant 30 minutes à 0 °C. Une solution de l'hydroxyallylsilane **2-7** (4.23 g, 24.5 mmol) dissous dans le dichlorométhane (30 mL) a été ajoutée lentement, et le mélange résultant a été agité durant 15 h à température ambiante. Une solution aqueuse saturée en bisulfite de sodium (25 mL) a été ajoutée et le mélange biphasique a été agité vigoureusement à température ambiante durant 10 minutes. Les phases ont été séparées, la phase aqueuse a été extraite avec de l'acétate d'éthyle, les phases organiques ont été combinées, lavées avec une solution aqueuse saturée en thiosulfate de sodium, séchées avec du sulfate de sodium anhydre et filtrées. De la silice a été ajoutée et le mélange brut a été concentré sous pression réduite pour ensuite être purifié par chromatographie éclair sur gel de silice en éluant avec du pentane pour donner un l'iodure **2-8** sous la forme d'une huile incolore (6.65 g, 96%). La caractérisation de l'iodure **2-8** correspond à celle rapportée dans la littérature.⁵⁵

N-(6-(Triméthylsilyl)hex-4-ényl)formamide (**2-9**)



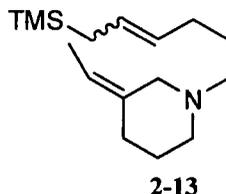
Une solution de bis(triméthylsilyl)amidure de potassium (0.50 M dans le toluène, 20.4 mL, 10.2 mmol) a été ajoutée à une solution de formamide (14.5 mL, 363 mmol) dissous dans le tétrahydrofurane (60 mL) et le *N,N*-diméthylformamide (15 mL) à température ambiante. La solution résultante a été agitée durant 1 h à température ambiante. Une solution de l'iodure **2-8** (2.50 g, 8.86 mmol) dissous dans le tétrahydrofurane (25 mL) a été ajoutée et le mélange a été porté à reflux et agité durant 4 h. De l'eau a été ajoutée et le mélange réactionnel a été concentré sous pression réduite. La phase aqueuse résultante a été extraite avec de l'acétate d'éthyle, les phases organiques ont été combinées, lavées avec de l'eau (1x), séchées avec du sulfate de sodium et concentrées sous pression réduite. Le produit brut a été purifié par chromatographie éclair sur gel de silice en éluant avec un mélange d'hexanes et d'acétate d'éthyle (1:1) pour donner un mélange inséparable d'isomères du formamide secondaire **2-9** sous la forme d'une huile légèrement jaunâtre (1.46 g, 83%). **RMN** ^1H (300 MHz, CDCl_3 , mélange d'isomères et de rotamères) δ 8.17 (s) et 8.03 (d, $J = 12.0$ Hz) (1H, rotamères), 5.56 (br s, 1H), 5.52 - 5.44 (m, 1H), 5.29 - 5.23 (m, 1H), 3.32 (dd, $J = 13.5, 6.5$ Hz) et 3.26 - 3.22 (m) (2H, rotamères), 2.04 (t, $J = 7.0$ Hz, 2H), 1.64 - 1.59 (m, 2H), 1.46 (d, $J = 8.0$ Hz, 2H, *maj-2-9*), 1.40 (d, $J = 8.5$ Hz, 2H, *min-2-9*), 0.00 (s, 9H, *maj-2-9*), -0.01 (s, 9H, *min-2-9*). **RMN** ^{13}C (75.5 MHz, CDCl_3) δ (ppm) 164.6, 161.3, 127.0, 126.2, 125.7, 125.2, 41.1, 40.8, 37.6, 37.4, 30.9, 30.8, 29.8, 29.4, 29.2, 24.1, 23.4, 22.3, 18.2, -2.1, -2.3. **IR** (film) ν (cm^{-1}) 3285 (br), 2953, 1667, 1534, 1385, 1247, 849, 724. **SMBR** (IE), m/z (ion, intensité relative): 199 (M^+ , 10), 155 ($\text{M}^+ - \text{CH}_3$, 10), 145 (75), 73 (100). **SMHR** (IE) calculée pour $\text{C}_{10}\text{H}_{21}\text{NOSi}$ (M^+): 199.1392, trouvée: 199.1390.

***N,N*-bis(6-(Triméthylsilyl)hex-4-ényl)formamide (2-10)**



Une solution de bis(triméthylsilyl)amidure de potassium (0.50 M dans le toluène, 13.6 mL, 6.80 mmol) a été ajoutée à une solution du formamide secondaire **2-9** (1.28 g, 6.46 mmol) dissous dans le tétrahydrofurane (60 mL) et le *N,N*-diméthylformamide (12 mL) à température ambiante. La solution résultante a été agitée durant 1 h à température ambiante. Une solution de l'iodure **2-8** (1.91 g, 6.78 mmol) dissous dans le tétrahydrofurane (20 mL) a été ajoutée et le mélange a été agité durant 36 h à 50 °C. De l'eau a été ajoutée et le mélange réactionnel a été concentré sous pression réduite. La phase aqueuse résultante a été extraite avec de l'acétate d'éthyle, les phases organiques ont été combinées, lavées avec de l'eau (3x), séchées avec du sulfate de sodium et concentrées sous pression réduite. Le produit brut a été purifié par chromatographie éclair sur gel de silice en éluant avec un mélange d'hexanes et d'acétate d'éthyle (17:3 à 7:3) pour donner un mélange d'isomères du formamide **2-10** sous la forme d'une huile incolore (1.39 g, 61%, 80% corr.) et le formamide secondaire **2-9** (304 mg). **RMN ¹H** (300 MHz, CDCl₃, mélange d'isomères) δ 8.03 (s, 1H), 5.51 - 5.45 (m, 2H), 5.30 - 5.23 (m, 2H), 3.32 - 3.24 (m, 4H), 1.99 (quin, *J* = 6.5 Hz, 4H), 1.64 - 1.59 (m, 4H), 1.45 (d, *J* = 8.5 Hz) et 1.41 - 1.40 (m) (4H, isomères), 0.00 (s) et -0.01 (s) et -0.02 (s) (9H, isomères) **RMN ¹³C** (75.5 MHz, CDCl₃) δ (ppm) 162.0, 127.2, 127.0, 126.5, 126.4, 125.7, 125.0, 46.4, 46.1, 41.3, 41.2, 29.7, 28.9, 28.2, 28.1, 27.1, 26.9, 24.0, 23.3, 22.1, 18.1, 18.0, -2.3, -2.5. **IR** (film) ν (cm⁻¹) 2951, 1676, 1423, 1249, 1152, 852, 702. **SMBR** (IE), *m/z* (ion, intensité relative): 353 (M⁺, 65), 264 (M⁺ - C₄H₁₁Si, 40), 226 (100), 159 (70). **SMHR** (IE) calculée pour C₁₉H₃₉NOSi₂ (M⁺): 353.2570, trouvée: 353.2577.

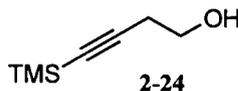
(3Z)-3-Éthylidène-1-(6-(triméthylsilyl)hex-4-ényl)pipéridine (2-13)



L'anhydride trifluorométhanesulfonique (157 μL , 0.933 mmol) a été ajoutée goutte à goutte à une solution du formamide **2-10** (300 mg, 0.848 mmol) et de 2,6-di-*tert*-butyl-4-méthylpyridine (522 mg, 2.54 mmol) dissous dans le dichlorométhane (8 mL) à 0 °C. Après 20 minutes à 0 °C, le mélange réactionnel a été amené à température ambiante et agité durant 15 h à la même température. Le mélange réactionnel a été amené à -78 °C et du tris(acétoxy)borohydrure de sodium finement broyé (899 mg, 4.24 mmol) a été ajouté en une portion. Le mélange réactionnel a été amené à température ambiante sur un période de 2 h puis agité durant 15 h à la même température. Une solution aqueuse d'hydroxyde de sodium 1 N (5 mL) a été ajoutée à température ambiante et le mélange réactionnel a été agité vigoureusement durant 30 minutes. Les phases ont été séparées, la phase aqueuse a été extraite avec du dichlorométhane, les phases organiques ont été combinées, séchées avec du sulfate de sodium et concentrées sous pression réduite. Le produit brut a été purifié par chromatographie éclair sur gel de silice saturé en triéthylamine¹⁵⁷ en éluant avec un mélange d'hexanes et d'acétate d'éthyle (50:1) pour donner un mélange d'isomères de la pipéridine **2-13** sous la forme d'une huile incolore (125 mg, 56%).

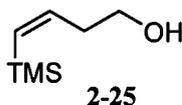
RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃, mélange d'isomères) δ 5.44 - 5.18 (m, 3H), 2.84 (s, 2H), 2.48 (t, $J = 5.5$ Hz, 2H), 2.34 - 2.27 (m, 2H), 2.14 (t, $J = 6.0$ Hz, 2H), 1.98 (q, $J = 7.0$ Hz, 2H), 1.66 - 1.51 (M, 4H), 1.58, d, $J = 6.5$ Hz, 3H), 1.45 (d, $J = 8.5$ Hz, 2H, *maj-2-13*), 1.39 (d, $J = 7.5$ Hz, 2H, *min-2-13*), -0.01 (s, 9H, *maj-2-13*), -0.03 (s, 9H, *min-2-13*). **RMN ¹³C** (75.5 MHz, CDCl₃) δ (ppm) 135.2, 128.3, 127.1, 126.4, 125.7, 118.3, 62.5, 58.5, 54.5, 30.9, 27.1, 26.1, 25.9, 25.1, 22.6, 18.4, 12.7, -1.8, -2.0. **IR** (film) ν (cm⁻¹) 2951, 1442, 1246, 1150, 855. **SMBR** (IE), m/z (ion, intensité relative): 265 (M⁺, 25), 250 (M⁺-CH₃, 60), 124 (100). **SMHR** (IE) calculée pour C₁₆H₃₁NSi (M⁺): 265.2226, trouvée: 265.2220.

4-(Triméthylsilyl)but-3-yn-1-ol (2-24)



Une solution de bromure d'éthylmagnésium (1.00 M dans le tétrahydrofurane, 33.0 mL, 33.0 mmol) a été ajoutée goutte à goutte à une solution de but-3-yn-1-ol (1.00 mL, 13.2 mmol) dissous dans le tétrahydrofurane (60 mL) à °C. Le mélange réactionnel a été amené à température ambiante et a été agité durant 5 h à la même température puis amené à °C. Du chlorure de triméthylsilyle (6.70 mL, 52.8 mmol) a été ajouté, le mélange réactionnel a été amené à température ambiante et agité durant 15 h à la même température. Une solution aqueuse d'acide chlorhydrique 3 N (25 mL) a ensuite été ajoutée lentement à température ambiante et le mélange résultant a été agité durant 1 h à température ambiante avant d'être concentré sous pression réduite. La phase aqueuse résultante a été extraite avec de l'acétate d'éthyle, les phases organiques ont été combinées, lavées avec de la saumure, séchées avec du sulfate de magnésium anhydre, filtrées puis concentrées sous pression réduite. Le produit brut a été purifié par chromatographie éclair sur gel de silice en éluant avec un mélange d'hexanes et d'acétate d'éthyle (17:3) pour donner le l'alcool **2-24** sous la forme d'une huile incolore (1.50 g, 80%). La caractérisation de l'alcool **2-24** correspond à celle rapportée dans la littérature.⁵⁸

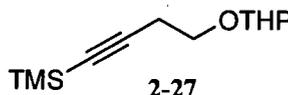
(Z)-4-(Triméthylsilyl)but-3-én-1-ol (2-25)



Une solution d'hydrure de diisobutylaluminium (1.0 M dans le dichlorométhane, 6.0 mL, 6.0 mmol) a été ajoutée à une solution de l'alcyne **2-27** (1.05g, 4.65 mmol) dissous dans l'éther diéthylique (20 mL) à température ambiante. Le mélange réactionnel a été porté à reflux et agité durant 15 h. Une solution aqueuse d'acide chlorhydrique 1 N (10 mL) a été ajoutée lentement à température ambiante, les phases ont été séparées, la phase aqueuse a été extraite avec de l'éther diéthylique, les phases organiques ont été combinées, lavées avec une solution aqueuse d'acide chlorhydrique 1 N, séchées avec du sulfate de magnésium anhydre, filtrées puis concentrées sous pression réduite. Le résidu a ensuite été dissous dans du méthanol (20 mL) et quelques gouttes d'une solution aqueuse d'acide chlorhydrique 3 N ont été

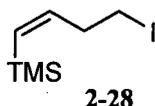
ajoutées à température ambiante. Le mélange réactionnel a été agité 2 h à température ambiante puis concentré sous pression réduite. Le résidu a été dissous dans du dichlorométhane, séché sur du sulfate de magnésium anhydre, filtré et concentré sous pression réduite, ce qui a permis d'obtenir le vinylsilane **2-25** sous la forme d'une huile incolore (665 mg, 100%). La caractérisation du vinylsilane **2-25** correspond à celle rapportée dans la littérature.⁶¹

Triméthyl(4-(tétrahydro-2H-pyran-2-yloxy)but-1-ynyl)silane (**2-27**)



Une solution de *n*-butyllithium (2.39 M dans l'hexanes, 3.00 mL, 7.13 mmol) a été ajoutée goutte à goutte à une solution de l'éther **2-26**⁵⁹ (1.00 g, 6.48 mmol) dissous dans le tétrahydrofurane (30 mL) à °C. Le mélange réactionnel a été agité durant 2 h à la même température puis du chlorure de triméthylsilyle (0.99 mL, 7.8 mmol) a été ajouté, le mélange réactionnel a été amené à température ambiante et agité durant 15 h à la même température. De l'eau a été ajoutée et le mélange réactionnel a été concentré sous pression réduite. La phase aqueuse résultante a été extraite avec de l'acétate d'éthyle, les phases organiques ont été combinées, lavées avec de la saumure, séchées avec du sulfate de sodium anhydre, filtrées puis concentrées sous pression réduite. Le produit brut a été purifié par chromatographie éclair sur gel de silice en éluant avec un mélange d'hexanes et d'acétate d'éthyle (100:4) pour donner le silane **2-27** sous la forme d'une huile incolore (910 mg, 62%). La caractérisation du silane **2-27** correspond à celle rapportée dans la littérature.⁶⁰

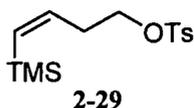
(*Z*)-(4-Iodobut-1-ényl)triméthylsilane (**2-28**)



En utilisant la procédure ayant été utilisée pour effectuer la préparation de l'iodure **2-8**, l'alcool **2-25** (591 mg, 4.10 mmol) a été traité avec de l'iode (1.15g, 4.51 mmol), de la triphénylphosphine (1.15 g, 4.38 mmol) et de l'imidazole (558 mg, 8.20 mmol) dans le dichlorométhane (15 mL+10 mL) pour donner, suite à une purification par chromatographie éclair sur gel de silice en éluant avec du pentane,

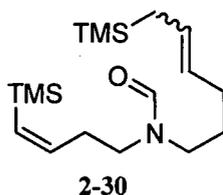
l'iodure **2-28** (attention: volatile!) sous la forme d'une huile incolore (760 mg, 73%). La caractérisation de l'iodure **2-28** correspond à celle rapportée dans la littérature.⁶²

4-Méthylbenzenesulfonate de (*Z*)-4-(triméthylsilyl)but-3-ényle (**2-29**)



Du chlorure de *para*-toluènesulfonyl (1.04g, 5.45 mmol) a été ajouté en trois portions à une solution de l'alcool **2-25** (750 mg, 5.20 mmol) et de triéthylamine (0.87 mL, 6.24 mmol) dissous dans le dichlorométhane (25 mL) à 0°C. Le mélange réactionnel a été amené à température pièce puis agité durant 2h à la même température. De l'eau a été ajoutée et les phases ont été séparées. La phase aqueuse a été extraite avec du dichlorométhane, les phases organiques ont été combinées, lavées avec une solution aqueuse d'hydroxyde de sodium 1 N, séchées avec du sulfate de sodium anhydre, filtrées puis concentrées sous pression réduite. Le produit brut a été purifié par chromatographie éclair sur gel de silice en éluant avec un mélange d'hexanes et d'acétate d'éthyle (100:1) pour donner le tosylate **2-29** sous la forme d'une huile incolore (824 mg, 78%). La caractérisation du tosylate **2-29** correspond à celle rapportée dans la littérature.⁶¹

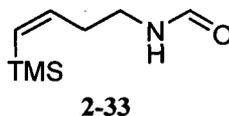
N-((*Z*)-4-(Triméthylsilyl)but-3-ényl)-*N*-(6-(triméthylsilyl)hex-4-ényl)formamide (**2-30**)



En utilisant la procédure ayant été utilisée pour la préparation du formamide **2-10**, Le formamide secondaire **2-33** (642 mg, 3.75 mmol) a été traité avec une solution de bis(triméthylsilyl)amidure de potassium (0.50 M dans le toluène, 8.3 mL, 4.1 mmol), l'iodure **2-8** (1.16 g, 4.12 mmol) dans le tétrahydrofurane (10 mL + 12 mL) et le *N,N*-diméthylformamide (5 mL) pour donner, suite à une purification par chromatographie éclair sur gel de silice en éluant avec un mélange d'hexanes et d'acétate d'éthyle (17:3), le formamide **2-30** sous la forme d'une huile incolore (995 mg, 82%).

RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃, mélange d'isomères et de rotamères) δ 8.04 (s) et 8.04 (s) (1H, rotamères), 6.29 - 6.13 (m, 1H), 5.68 - 5.58 (m, 1H), 5.51 - 5.38 (m, 1H), 5.30 - 5.16 (m, 1H), 3.37 - 3.18 (m, 4H), 2.41 - 2.33 (m, 2H), 2.04 - 1.95 (m, 2H), 1.65 - 1.54 (m, 2H), 1.45 (d, *J* = 8.5 Hz, 2H, *maj-2-30*), 1.41 - 1.39 (m, 2H, *min-2-30*), 0.12 (s, 9H), 0.00 (s, 9H, *maj-2-30*), -0.02 (s, 9H, *min-2-30*). **RMN ¹³C** (75.5 MHz, CDCl₃) δ (ppm) 162.3, 162.2, 144.1, 142.9, 132.5, 131.4, 127.5, 126.8, 126.4, 126.1, 125.7, 125.0, 46.9, 46.8, 46.6, 41.8, 41.6, 32.6, 31.2, 29.8, 29.1, 28.2, 27.2, 27.0, 24.1, 23.4, 22.3, 18.3, 18.2, -0.2, -2.1. **IR** (film) ν (cm⁻¹) 2955, 1679, 1442, 1247, 1150, 846, 763. **SMBR** (IE), *m/z* (ion, intensité relative): 325 (M⁺, 5), 310 (M⁺-CH₃, 15), 252 (10), 212 (100), 198 (25), 84 (80). **SMHR** (IE) calculée pour C₁₇H₃₅NOSi₂ (M⁺): 325.2257, trouvée: 325.2255.

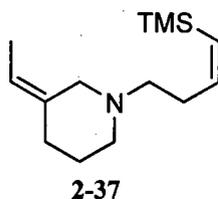
(*Z*)-*N*-(4-(Triméthylsilyl)but-3-ényl)formamide (2-33)



De l'ammoniac (environ 15 mL) a été condensé dans une solution du tosylate **2-29** (3.37 g, 11.3 mmol) dissous dans le tétrahydrofurane (25 mL) à -78 °C contenue dans un tube scellé de 60 mL. Le tube a été scellé, le mélange réactionnel a été amené à température ambiante et agité durant 5 jours à la même température. Le mélange réactionnel a été amené à -78 °C et le tube a été ouvert. Le mélange réactionnel a été amené graduellement à température ambiante sur une période d'environ 3 h. Attention au dégagement d'ammoniac! S'assurer que la ventilation est adéquate. Une solution aqueuse saturée en carbonate de sodium et de l'éther éthylique ont été ajoutés et les phases ont été séparées. La phase aqueuse a été extraite avec de l'éther éthylique, les phases organiques ont été combinées, séchées avec du sulfate de sodium anhydre, filtrées puis concentrées sous pression réduite. Le produit brut (attention volatil!) a été dilué dans le tétrahydrofurane (60 mL) et du *N*-formylbenzotriazole (2.00 g, 13.6 g) a été ajouté à température ambiante. Après 15 h à la même température, le mélange réactionnel a été concentré sous pression réduite, du dichlorométhane et une solution aqueuse d'hydroxyde de sodium 1 N ont été ajoutés et les phases ont été séparées. La phase organique a été lavée avec une aqueuse d'hydroxyde de sodium 1 N, les phases aqueuses ont été combinées et extraites avec du dichlorométhane. Les phases organiques ont été combinées, séchées avec du sulfate de sodium anhydre, filtrées puis concentrées sous pression réduite. Le produit brut a été purifié par chromatographie éclair sur gel de silice en éluant avec un mélange d'hexanes et d'acétate d'éthyle (4:1 à 1:1) pour donner le

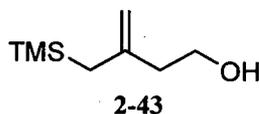
formamide secondaire **2-33** sous la forme d'une huile incolore (1.53 g, 79% sur deux étapes). **RMN ¹H** (300 MHz, CDCl₃, mélange de rotamères) δ 8.17 (s) et 8.06 (d, *J* = 12.0 Hz) (1H, rotamères), 6.23 (td, *J* = 14.5, 7.5 Hz) et 6.21 (dt, *J* = 14.5, 7.5 Hz) (1H, rotamères), 5.71 (dt, *J* = 14.5, 1.5 Hz) et 5.68 (dt, *J* = 14.5, 1.5 Hz) (1H, rotamères), 5.52 (br s, 1H), 3.38 (q, *J* = 6.5 Hz, 1H) et 3.30 (q, *J* = 6.5 Hz, 1H) (2H, rotamères), 2.37 (qd, *J* = 6.5, 1.5 Hz, 2H), 0.13 (s, 9H). **RMN ¹³C** (75.5 MHz, CDCl₃) δ (ppm) 164.5, 161.3, 144.1, 143.0, 133.0, 132.0, 41.3, 37.5, 34.7, 33.0, -0.1. **IR** (film) ν (cm⁻¹) 3287 (br), 2956, 1686, 1605, 1540, 1383, 1248, 847, 761, 689. **SMBR** (IE), m/z (ion, intensité relative): 171 (M⁺, 10), 170 (M⁺-H, 10), 156 (M⁺-CH₃, 30), 111 (50), 82 (80), 74 (100). **SMHR** (IE) calculée pour C₈H₁₇NOSi (M⁺): 171.1079, trouvée: 171.1081.

(Z)-3-Éthylidène-1-((i)-N-(triméthylsilyl)but-3-ényl)pipéridine (2-37)



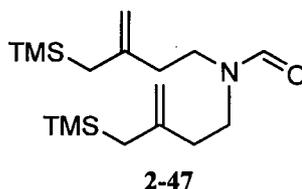
En utilisant la procédure ayant été utilisée pour la préparation de la pipéridine **2-13**, une solution du formamide **2-30** (100 mg, 0.307 mmol) et de 2,6-di-*tert*-butyl-4-méthylpyridine (189 mg, 0.921 mmol) dissous dans le dichlorométhane (3 mL) a été traité avec de l'anhydride trifluorométhanesulfonique (57 μL, 0.34 mmol) pour donner, suite à une purification par chromatographie éclair sur gel de silice saturé en triéthylamine¹⁵⁷ en éluant avec un mélange d'hexanes et d'acétate d'éthyle (100:3), la pipéridine **2-37** sous la forme d'une huile incolore (35 mg, 48%). **RMN ¹H** (300 MHz, CDCl₃) δ 6.31 - 6.22 (m, 1H), 5.54 (d, *J* = 14.0 Hz, 1H), 5.33 (q, *J* = 6.5 Hz, 1H), 2.87 (s, 2H), 2.53 - 2.50 (m, 2H), 2.42 - 2.30 (m, 4H), 2.15 (t, *J* = 6.0 Hz, 2H), 1.67 - 1.60 (m, 2H), 1.59 (d, *J* = 6.5 Hz, 3H), 0.1 (s, 9H). **RMN ¹³C** (75.5 MHz, CDCl₃) δ (ppm) 146.2, 135.0, 130.4, 118.6, 62.3, 58.3, 54.4, 31.0, 26.0, 25.8, 12.7, 0.2. **IR** (film) ν (cm⁻¹) 2953, 1607, 1247, 836, 762. **SMBR** (IE), m/z (ion, intensité relative): 237 (M⁺, 5), 222 (M⁺-H, 10), 124 (100). **SMHR** (IE) calculée pour C₁₄H₂₇NSi (M⁺): 237.1913, trouvée: 237.1908.

3-((Triméthylsilyl)méthyl)but-3-én-1-ol (2-43)



Une solution de *n*-butyllithium (2.55 M dans l'hexanes, 240 mL, 619 mmol) a été placée dans un tricol de 5 L équipé d'un agitateur mécanique, puis concentrée sous un flux d'azote (hélice de l'agitateur en mouvement au dessus de la solution, environ 5 h) jusqu'à ce qu'un volume minimal ait été atteint. De l'éther diéthylique a été ajouté (750 mL) et le mélange résultant a été amené à 0 °C. La *N,N,N,N*-tétraméthyléthylènediamine (94.0 mL, 619 mmol) et le tétrahydrofurane (375 mL) ont été ajoutés lentement à 0 °C suivis du 3-méthylbut-3-énol (25.0 mL, 248 mmol) qui a été ajouté sur une période de 5 minutes à 0 °C. Le mélange réactionnel a été amené à température ambiante puis agité durant 15 h à la même température avant d'être amené à 0 °C. Le chlorure de triméthylsilyle (157 mL, 1.24 mol) a été ajouté lentement et le mélange réactionnel a été agité durant 1 h à 0 °C. Une solution aqueuse saturée en bicarbonate de sodium a été ajoutée (500 mL) de même que de l'éther diéthylique ont été ajoutés et les phases ont été séparées. La phase aqueuse a été extraite avec de l'éther diéthylique, les phases organiques ont été combinées, lavées avec de l'eau, lavées avec une solution aqueuse saturée en sulfate de cuivre (2x), lavées avec de l'eau, lavées avec de la saumure, séchées avec du sulfate de magnésium anhydre, filtrées puis concentrées sous pression réduite. Le résidu ainsi obtenu a été dilué dans le tétrahydrofurane (800 mL) et une solution aqueuse d'acide sulfurique 1 N (300 mL) a été ajoutée à température ambiante. Après 30 minutes à température ambiante, du carbonate de potassium a été ajouté par portion jusqu'à ce que cesse l'évolution de gaz carbonique, puis de l'éther diéthylique a été ajouté. Les phases ont été séparées, la phase organique a été lavée avec une solution aqueuse saturée en bicarbonate de sodium, les phases aqueuses ont été combinées et extraites avec de l'éther diéthylique. Les phases organiques ont été combinées, séchées avec du sulfate de magnésium anhydre, filtrées et concentrées sous pression réduite. Le produit brut a été purifié par chromatographie éclair sur gel de silice en éluant avec un mélange d'hexanes et d'acétate d'éthyle (9:1 à 87:13) pour donner le l'alcool **2-43** sous la forme d'une huile incolore (22.0 g, 56%). La caractérisation de l'alcool **2-43** correspond à celle rapportée dans la littérature.¹³²

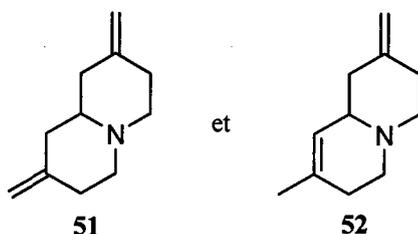
***N,N*-bis(3-((Triméthylsilyl)méthyl)but-3-ényl)formamide (2-47)**



Du chlorure de *para*-toluènesulfonyle (6.18 g, 32.4 mmol) a été ajouté à une solution de l'alcool **2-47** (4.89 g, 30.9 mmol), de triéthylamine (4.8 mL, 34 mmol) et de *N,N*-diméthylaminopyridine (50 mg) dissous dans le dichlorométhane (150 mL) à 0 °C. Le mélange réactionnel a été amené à température ambiante puis agité durant 3 h. Une solution aqueuse d'hydroxyde de sodium 1 N (40 mL) a été ajoutée à température ambiante et le mélange biphasique a été agité vigoureusement durant 20 minutes. Les phases ont été séparées, la phase aqueuse a été extraite avec du dichlorométhane, les phases organiques ont été combinées, séchées avec du sulfate de magnésium anhydre, filtrées puis concentrées sous pression réduite. Le tosylate **2-44** ainsi obtenu a été utilisé directement. De l'ammoniac (environ 80 mL) a été condensé dans une solution du tosylate **2-44** préalablement obtenu dissous dans le tétrahydrofurane (150 mL) à -78 °C contenue dans un tube scellé de 500 mL. Le tube a été scellé, le mélange réactionnel a été amené à température ambiante et agité durant 5 jours à la même température. Le mélange réactionnel a été amené à -78 °C et le tube a été ouvert. Le mélange réactionnel a été amené graduellement à température ambiante sur une période d'environ 3 h. Attention au dégagement d'ammoniac! S'assurer que la ventilation est adéquate. Une solution aqueuse saturée en carbonate de sodium et de l'éther diéthylique ont été ajoutés et les phases ont été séparées. La phase aqueuse a été extraite avec de l'éther éthylique, les phases organiques ont été combinées, séchées avec du sulfate de magnésium anhydre, filtrées puis concentrées sous pression réduite. L'amine primaire **2-45** ainsi obtenue (attention, volatile!) a été utilisée directement. Une solution du tosylate **2-44** (4.80 g, 15.4 mmol) dissous dans le tétrahydrofurane (50 mL) a été ajoutée sur une période de 5 h à une solution de l'amine primaire **2-45** obtenue précédemment et d'iodure de tétrabutylammonium (569 mg, 1.54 mmol) dissous dans le tétrahydrofurane (100 mL) à reflux, puis le mélange réactionnel a été agité au reflux du tétrahydrofurane durant 15 h. Le mélange réactionnel a été amené à 0 °C, une solution aqueuse d'hydroxyde de sodium 1 N (25 mL) et de l'éther diéthylique ont été ajoutés et les phases ont été séparées. La phase aqueuse a été extraite avec de l'éther éthylique, les phases organiques ont été combinées, séchées avec du sulfate de magnésium anhydre, filtrées puis concentrées sous pression

réduite. L'amine secondaire **2-46** ainsi obtenue a été utilisée directement. Du *N*-formylbenzotriazole (4.55 g, 40.2 mmol) a été ajouté en une portion à une solution de l'amine secondaire **2-46** obtenue précédemment dissoute dans le tétrahydrofurane (150 mL) à température ambiante. Après 3 h à température ambiante, le mélange réactionnel a été concentré sous pression réduite, du dichlorométhane et une solution aqueuse d'hydroxyde de sodium 1 N ont été ajoutés et les phases ont été séparées. La phase organique a été lavée avec une aqueuse d'hydroxyde de sodium 1 N, les phases aqueuses ont été combinées et extraites avec du dichlorométhane. Les phases organiques ont été combinées, séchées avec du sulfate de sodium anhydre, filtrées puis concentrées sous pression réduite. Le produit brut a été purifié par chromatographie éclair sur gel de silice en éluant avec un mélange d'hexanes et d'acétate d'éthyle (9:1 à 1:1) pour donner le formamide **2-47** sous la forme d'une huile légèrement jaunâtre (2.54 g, 50% sur quatre étapes). **RMN ¹H** (300 MHz, CDCl₃) δ 8.02 (s, 1H), 4.63 (s, 2H), 4.61 - 4.59 (m, 2H), 3.45 - 3.40 (m, 2H), 3.34 - 3.29 (m, 2H), 2.18 (dd, *J* = 13.5, 6.5 Hz, 4H), 1.56 (s, 2H), 1.51 (s, 2H), 0.03 (s, 19H). **RMN ¹³C** (75.5 MHz, CDCl₃) δ (ppm) 162.6, 144.4, 143.3, 109.9, 109.0, 46.1, 41.0, 37.5, 35.7, 26.6, -1.5. **IR** (film) ν (cm⁻¹) 2954, 1678, 1422, 1248, 1159, 851, 694. **SMBR** (IE), *m/z* (ion, intensité relative): 325 (M⁺, 2), 310 (M⁺-CH₃, 4), 236 (20), 198 (100). **SMHR** (IE) calculée pour C₁₇H₃₅NOSi (M⁺): 325.2257, trouvée: 325.2261.

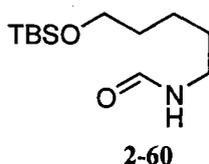
2,8-Diméthylèneoctahydro-1*H*-quinolizine (2-51) et 8-méthyl-2-méthylène-2,3,4,6,7,9a-hexahydro-1*H*-quinolizine (2-52)



De l'anhydride trifluorométhanesulfonique (29 μL, 0.17 mmol) a été ajouté à une solution du formamide **2-47** (50 mg, 0.15 mmol) et de 2,6-di-*tert*-butyl-4-méthylpyridine (95 mg, 0.46 mmol) dissous dans le dichloroéthane (3 mL) à 0 °C. Le mélange réactionnel a été agité durant 15 h à 0 °C puis une solution aqueuse d'hydroxyde de sodium 1 N (2 mL) a été ajoutée. Les phases ont été séparées et la phase aqueuse a été extraite avec du dichlorométhane. Les phases organiques ont été combinées, séchées avec du sulfate de sodium anhydre, filtrées et concentrées sous pression réduite. Le produit brut a été purifié par chromatographie éclair sur gel de silice saturé en triéthylamine¹⁵⁷ en éluant avec un

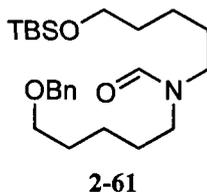
mélange de pentane et d'éther diéthylique (17:3) pour donner un mélange inséparable des amines bicycliques **2-51** et **2-52** (1:1.6) sous la forme d'une huile incolore (14 mg, 56%). **RMN ¹H** (300 MHz, CDCl₃, mélange des composés **2-51** et **2-52**) δ 5.15 (s, 1H, **2-52**), 4.69 - 4.65 (m, 5H, **2-51** et **2-52**), 2.94 (dtd, *J* = 6.5, 4.5, 2.0 Hz, 3H), 2.88 - 2.83, m, 1H), 2.46 - 2.30 (m, 6H), 2.30 - 2.10 (m, 7H), 2.07 - 1.95 (m, 4H), 1.90 - 1.71 (m, 3H), 1.68 (s, 3H, **2-52**). **RMN ¹³C** (75.5 MHz, CDCl₃) δ (ppm) 146.3, 145.5, 132.6, 129.5, 126.9, 123.9, 108.2, 107.7, 63.9, 61.7, 56.6, 56.2, 51.8, 41.7, 40.9, 34.6, 34.3, 30.7, 22.8. **IR** (film) ν (cm⁻¹) 2938, 1657, 1358, 1291, 887. **SMBR** (**2-51**, IE, GC-MS), *m/z* (ion, intensité relative): 163 (M⁺, 30), 162 (M⁺-H, 100), 148 (55). **SMBR** (**2-52**, IE, GC-MS), *m/z* (ion, intensité relative): 163 (M⁺, 100), 162 (M⁺-H, 70), 148 (65) **SMHR** (IE) calculée pour C₁₁H₁₇N (M⁺): 163.1361, trouvée: 163.1354.

***N*-(5-(*tert*-Butyldiméthylsilyloxy)pentyl)formamide (2-60)**



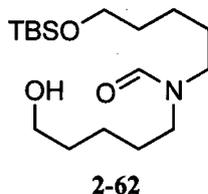
En utilisant la procédure utilisée pour la préparation du formamide **2-9**, le formamide (99.0 mL, 2.50 mol) a été traité avec une solution de bis(triméthylsilyl)amidure de potassium (0.50 M dans le toluène, 146 mL, 73.0 mmol) et avec l'iodure **1-49** (20.0g, 61.0 mmol) dans un mélange de tétrahydrofurane (200 mL + 200 mL) et de *N,N*-diméthylformamide (200 mL) pour donner, suite à une purification par chromatographie éclair sur gel de silice en éluant avec un mélange d'hexanes et d'acétate d'éthyle (1:1 à 1:4), le formamide secondaire **2-60** sous la forme d'une huile incolore (12.4 g, 83%). **RMN ¹H** (300 MHz, CDCl₃, mélange de rotamères) δ 8.17 (s) et 8.05 (d, *J* = 12.0 Hz) (1H, rotamères), 5.51 (br s, 1H), 3.61 (t, *J* = 6.5 Hz, 1H), 3.31 (q, *J* = 7.0 Hz) et 3.23 (q, *J* = 7.0 Hz) (2H, rotamères), 1.61 - 1.49 (m, 4H), 1.43 - 1.35 (m, 2H), 0.89 (s, 9H), 0.04 (s, 6H). **RMN ¹³C** (75.5 MHz, CDCl₃) δ (ppm) 164.6, 161.4, 62.6, 41.7, 37.9, 32.1, 30.8, 28.9, 25.7, 23.0, 22.5, 18.1, -5.6. **IR** (film) ν (cm⁻¹) 3285 (br), 2928, 1680, 1535, 1471, 1383, 1254, 1099, 835, 778. **SMBR** (IE), *m/z* (ion, intensité relative): 230 (M⁺-CH₃, 5), 188 (M⁺-C₄H₉, 80), 102 (25), 74 (100). **SMHR** (IE) calculée pour C₁₁H₂₄NO₂Si (M⁺-CH₃): 230.1576, trouvée: 230.1581.

***N*-(5-(Benzyloxy)pentyl)-*N*-(5-(*tert*-butyldiméthylsilyloxy)pentyl)formamide (2-61)**



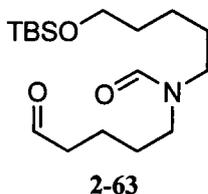
Une solution de bis(triméthylsilyl)amidure de potassium (0.50 M dans le toluène, 101 mL, 50.5 mmol) a été ajoutée à une solution du formamide secondaire **2-60** (12.4 g, 50.5 mmol) dissous dans le tétrahydrofurane (200 mL) et le *N,N*-diméthylformamide (50 mL) à température ambiante. La solution résultante a été agitée durant 1 h à température ambiante. Une solution de l'iodure **1-43** (17.4 g, 53.0 mmol) dissous dans le tétrahydrofurane (200 mL) a été ajoutée et le mélange a été agité durant 15 h à température ambiante puis 4 h au reflux du tétrahydrofurane. De l'eau a été ajoutée et le mélange réactionnel a été concentré sous pression réduite. La phase aqueuse résultante a été extraite avec de l'acétate d'éthyle, les phases organiques ont été combinées, lavées avec de l'eau (3x), séchées avec du sulfate de sodium et concentrées sous pression réduite. Le produit brut a été purifié par chromatographie éclair sur gel de silice en éluant avec un mélange d'hexanes et d'acétate d'éthyle (25:1 à 7:3 à 3:7) pour donner le formamide **2-61** sous la forme d'une huile incolore (12.5 g, 58%, 80% corr.) et le formamide secondaire **2-60** (2.13 g) récupéré. **RMN ¹H** (300 MHz, CDCl₃, mélange de rotamères) δ 8.03 (s, 1H), 7.35 - 7.30 (m, 5H), 4.49 (s, 2H), 3.59 (dt, *J* = 6.5, 1.5 Hz, 2H), 3.46 (t, *J* = 6.5 Hz, 2H), 3.30 - 3.24 (m, 2H), 3.18 (dt, *J* = 7.5, 1.5 Hz, 2H), 1.69 - 1.48 (m, 8H), 1.43 - 1.26 (m, 4H), 0.89 (s, 9H), 0.04 (s, 6H). **RMN ¹³C** (75.5 MHz, CDCl₃) δ (ppm) 162.1, 138.2, 138.0, 127.8, 127.1, 72.4, 69.6, 69.4, 62.4, 62.3, 46.9, 41.5, 32.0, 31.8, 28.9, 28.8, 28.0, 26.6, 25.5, 23.2, 22.8, 22.4, -5.7. **IR** (film) ν (cm⁻¹) 2930, 1680, 1428, 1252, 1100, 835, 777, 735. **SMBR** (IE), *m/z* (ion, intensité relative): 421 (M⁺, 2), 406 (M⁺-CH₃, 5), 364 (M⁺-C₄H₉, 100), 91 (50). **SMHR** (IE) calculée pour C₂₄H₄₃NO₃Si (M⁺): 421.3012, trouvée: 421.3005.

***N*-(5-(*tert*-Butyldiméthylsilyloxy)pentyl)-*N*-(5-hydroxypentyl)formamide (2-62)**



En utilisant la procédure utilisée pour la préparation de l'alcool 1-5, l'éther benzyle 2-61 (14.1 g, 33.5 mmol) a été traité avec du palladium sur charbon (10% massique, 1.78 g) dans du méthanol (200 mL) sous une pression de 1 atmosphère d'hydrogène pour donner, suite à une purification par chromatographie éclair sur gel de silice en éluant avec un mélange d'hexanes et acétone (4:1 à 3:2), le l'alcool 2-62 sous la forme d'une huile incolore (8.33 g, 75%). **RMN ¹H** (300 MHz, CDCl₃, mélange de rotamères) δ 8.04 (s, 1H), 3.67 - 3.57 (m, 4H), 3.29 (dd, *J* = 14.0, 6.5 Hz, 2H), 3.20 (td, *J* = 7.0, 3.5 Hz, 2H), 1.65 - 1.49 (m, 8H), 1.42 - 1.23 (m, 4H), 0.89 (s, 9H), 0.04 (s, 6H). **RMN ¹³C** (75.5 MHz, CDCl₃) δ (ppm) 162.7, 62.8, 62.6, 61.1, 47.3, 41.8, 32.3, 32.1, 28.3, 26.9, 25.8, 23.1, 22.9, 22.7, 18.2, -5.4. **IR** (film) ν (cm⁻¹) 3417 (br), 2929, 1666, 1469, 1254, 1099, 834. **SMBR** (IE), *m/z* (ion, intensité relative): 316 (M⁺-CH₃, 3), 274 (M⁺-C₄H₉, 100). **SMHR** (IE) calculée pour C₁₃H₂₈NO₃Si (M⁺-C₄H₉): 274.1838, trouvée: 274.1843.

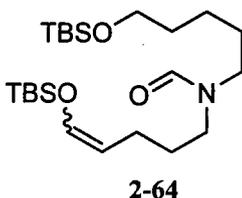
***N*-(5-(*tert*-Butyldiméthylsilyloxy)pentyl)-*N*-(5-oxopentyl)formamide (2-63)**



En utilisant la procédure ayant été utilisée pour la préparation de l'aldéhyde 1-6, l'alcool 2-62 (8.33 g, 25.1 mmol) a été traité avec du chlorure d'oxalyle (3.30 mL, 37.7 mmol), du diméthylsulfoxyde (5.40 mL, 75.4 mmol) et de la triéthylamine (17.5 mL, 126 mmol) dans du dichlorométhane (150 mL) pour donner, suite à une purification par chromatographie éclair sur gel de silice en éluant avec un mélange d'hexanes et d'acétone (4:1), l'aldéhyde 2-63 sous la forme d'une huile incolore (7.74 g, 93%). **RMN ¹H** (300 MHz, CDCl₃, mélange de rotamères) δ (ppm) 9.76 (s, 1H), 8.04 (s, 1H), 3.59 (dt, *J* = 6.5, 2.0 Hz, 2H), 3.29 (dd, *J* = 14.5, 7.5 Hz, 2H), 3.21 (dd, *J* = 13.0, 6.5 Hz, 2H), 2.50 (t, *J* = 6.0 Hz, 2H), 1.65 - 1.48 (m, 8H), 1.38 - 1.29 (m, 2H), 0.88 (s, 9H), 0.04 (s, 6H). **RMN ¹³C** (75.5 MHz, CDCl₃) δ

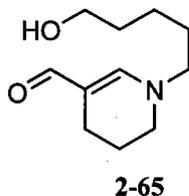
(ppm) 201.1, 200.7, 162.0, 161.9, 62.2, 62.1, 46.7, 46.4, 42.7, 42.6, 41.4, 40.8, 31.8, 31.6, 27.9, 27.5, 26.4, 26.1, 25.4, 22.6, 22.4, 18.6, 18.3, 17.7, -5.9. **IR** (film) ν (cm^{-1}) 2930, 1723, 1664, 1462, 1427, 1396, 1256, 1100, 834, 777. **SMBR** (IE), m/z (ion, intensité relative): 314 (M^+ - CH_3 , 5), 272 (M^+ - C_4H_9 , 100), 244 (15). **SMHR** (IE) calculée pour $\text{C}_{16}\text{H}_{32}\text{NO}_3\text{Si}$ (M^+ - CH_3): 314.2151, trouvée: 314.2158.

***N*-(5-(*tert*-Butyldiméthylsilyloxy)pent-4-ényl)-*N*-(5-(*tert*-butyldiméthylsilyloxy)pen-tyl)formamide
(2-64)**



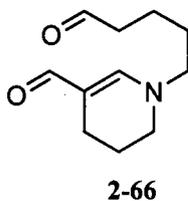
En utilisant la procédure ayant été utilisée pour la préparation de l'éther d'énol silylé **1-15**, l'aldéhyde **2-63** (6.74 g, 20.5 mmol) a été traité avec du trifluorométhanesulfonate de *tert*-butyldiméthylsilyle (6.10 mL, 26.6 mmol) et de la diisopropyléthylamine (4.6 mL, 26.6 mmol) dans le dichlorométhane (100 mL) pour donner, suite à une purification par chromatographie éclair sur gel de silice saturé en triéthylamine¹⁵⁷ en éluant avec un mélange d'hexanes et d'acétate d'éthyle (17:3), un mélange inséparable (3.2:1) d'isomères de l'éther d'énol silylé **2-64** sous la forme d'une huile légèrement jaunâtre (8.18 g, 90%). **RMN** ^1H (300 MHz, CDCl_3 , mélange de rotamères et d'isomères) δ (ppm) 8.03 (s, 1H), 6.27 - 6.18 (m, 1H), 5.00 - 4.88 (m, 1H, *min*-**2-64**), 4.48 - 4.36 (m, 1H, *maj*-**2-64**), 3.59 (dt, $J = 6.5, 1.5$ Hz, 2H), 3.31 - 3.25 (m, 2H), 3.19 (t, $J = 7.5$ Hz, 2H), 2.12 - 2.03 (m, 2H, *maj*-**2-64**), 1.94 - 1.85 (m, 2H, *min*-**2-64**), 1.63 - 1.49 (m, 8H), 1.37 - 1.25 (m, 2H), 0.92 (s) et 0.89 (s) (18H), 0.13 (s) et 0.12 (s) et 0.04 (s) et 0.04 (s) (12H). **RMN** ^{13}C (75.5 MHz, CDCl_3) δ (ppm) 162.2, 140.9, 140.5, 139.3, 138.9, 109.8, 109.2, 108.8, 108.0, 62.6, 62.4, 47.2, 46.6, 46.2, 41.8, 41.4, 32.1, 32.0, 28.8, 28.3, 27.8, 26.8, 25.7, 25.3, 23.8, 22.9, 22.5, 20.8, 20.2, 18.0, -5.6, -5.7. **IR** (film) ν (cm^{-1}) 2930, 1680, 1471, 1398, 1255, 1111, 837, 776. **SMBR** (IE), m/z (ion, intensité relative): 428 (M^+ - CH_3 , 5), 386 (M^+ - C_4H_9 , 100), 312 (20). **SMHR** (IE) calculée pour $\text{C}_{19}\text{H}_{40}\text{NO}_3\text{Si}_2$ (M^+ - CH_3): 386.2547, trouvée: 386.2552.

N-(5-Hydroxypentyl)-1,4,5,6-tétrahydropyridine-3-carbaldéhyde (2-65)



De l'anhydride trifluorométhanesulfonique (0.42 mL, 2.48 mmol) a été ajouté goutte à goutte à une solution de l'éther d'énol silylé **2-64** (1.00 g, 2.25 mmol) et de 2,6-di-*tert*-butyl-4-méthylpyridine (509 mg, 2.48 mmol) dissous dans le dichlorométhane (25 mL) à 0 °C. Le mélange réactionnel a été agité durant 2 h à 0 °C, puis une solution préparée de HF-pyr (aldrich)/pyridine/THF (4:5:20, 3.2 mL) a été ajoutée à 0 °C et le mélange réactionnel a été agité durant 15 h à température ambiante. Une solution aqueuse d'hydroxyde de sodium 0.1 N a été ajoutée jusqu'à obtention d'un pH \geq 9 et les phases ont été séparées. La phase aqueuse a été extraite avec du dichlorométhane (8x), les phases organiques ont été combinées, séchées avec du sulfate de sodium et concentrées sous pression réduite. Le produit brut a été purifié par chromatographie éclair sur gel de silice en éluant avec un mélange de dichlorométhane et de méthanol (25:1 à 25:2) pour donner l'amide vinylogue **2-65** sous la forme d'une huile incolore (411 mg, 93%). **RMN ¹H** (300 MHz, CDCl₃) δ (ppm) 8.80 (s, 1H), 6.88 (s, 1H), 3.64 (t, $J = 6.5$ Hz, 2H), 3.21 (dd, $J = 14.0, 6.5$ Hz, 4H), 2.28 (t, $J = 6.5$ Hz, 1H), 2.10 (br s, 1H), 1.81 (quin, $J = 6.0$ Hz, 2H), 1.68 - 1.54 (m, 4H), 1.42 - 1.32 (m, 2H). **RMN ¹³C** (75.5 MHz, CDCl₃) δ (ppm) 186.0, 155.9, 110.1, 61.6, 56.3, 46.7, 32.0, 27.8, 22.7, 20.3, 17.4. **IR** (film) ν (cm⁻¹) 3377 (br), 2937, 1596, 1452, 1334, 1247, 1172, 1073, 729. **SMBR** (IE), m/z (ion, intensité relative): 197 (M^+ , 15), 127 (100), 84 (45). **SMHR** (IE) calculée pour C₁₁H₁₉NO₂ (M^+): 197.1416, trouvée: 197.1412.

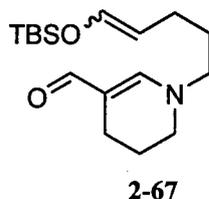
N-(5-Oxopentyl)-1,4,5,6-tétrahydropyridine-3-carbaldéhyde (2-66)



Le IBX (1.21 g, 4.33 mmol) a été ajouté en une portion à une solution de l'alcool **2-65** (610 mmol, 3.09 mmol) dissous dans le diméthylsulfoxyde (10 mL) à 5 °C. Le mélange réactionnel a été agité durant 2 h

à température ambiante, puis de l'eau et du dichlorométhane ont été ajoutés. Les phases ont été séparées, la phase aqueuse a été extraite avec du dichlorométhane, les phases organiques ont été combinées, lavées avec de l'eau (3x), séchées avec du sulfate de sodium et concentrées sous pression réduite. L'aldéhyde **2-66** brut ainsi obtenu (471 mg, 78%) a été utilisé directement. Une petite quantité de matériel a été purifié par chromatographie éclair sur gel de silice en éluant avec un mélange de dichlorométhane et de méthanol (25:1 à 20:1) pour la caractérisation. **RMN ¹H** (300 MHz, CDCl₃) δ (ppm) 9.79 (s, 1H), 8.86 (s, 1H), 6.87 (s, 1H), 3.27 - 3.19 (m, 4H), 2.54 - 2.50 (m, 2H), 2.30 (t, *J* = 6.0 Hz, 2H), 1.83 (quin, *J* = 6.0 Hz, 2H), 1.63 (quin, *J* = 3.5 Hz, 4H). **RMN ¹³C** (75.5 MHz, CDCl₃) δ (ppm) 201.6, 186.2, 155.2, 110.5, 56.0, 46.7, 43.1, 27.6, 20.4, 18.8, 17.5. **IR** (film) ν (cm⁻¹) 2932, 1728, 1596, 1430, 1339, 1248, 1178, 1038, 730. **SMBR** (IE), *m/z* (ion, intensité relative): 195 (M⁺, 30), 124 (100). **SMHR** (IE) calculée pour C₁₁H₁₇NO₂ (M⁺): 195.1259, trouvée: 195.1264.

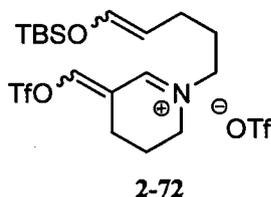
***N*-(5-(*tert*-Butyldiméthylsilyloxy)pent-4-ényl)-1,4,5,6-tétrahydropyridine-3-carbaldéhyde (**2-67**)**



En utilisant la procédure ayant été utilisée pour la préparation de l'éther d'énol silylé **1-15**, l'aldéhyde **2-66** (100 mg, 0.512 mmol) a été traité avec du trifluorométhanesulfonate de *tert*-butyldiméthylsilyle (153 µL, 0.667 mmol) et de la diisopropyléthylamine (101 µL, 0.667 mmol) dans le dichlorométhane (3 mL) pour donner, suite à une purification par chromatographie éclair sur gel de silice saturé en triéthylamine¹⁵⁷ en éluant avec un mélange d'hexanes et d'acétate d'éthyle (3:2), un mélange inséparable (3.2:1 *Z/E*) d'isomères de l'éther d'énol silylé **2-67** sous la forme d'une huile incolore (119 mg, 75%). **RMN ¹H** (300 MHz, CDCl₃, mélange d'isomères) δ (ppm) 8.45 (s, 1H), 6.87 (s, 1H, *Z-2-67*), 6.86 (s, 1H, *E-2-67*), 6.28 - 6.21 (m, 1H), 4.93 (dt, *J* = 12.5, 7.0 Hz, 1H, *E-2-67*), 4.40 (td, *J* = 7.5, 6.0 Hz, 1H, *Z-2-67*), 3.24 - 3.17 (m, 4H), 2.30 (t, *J* = 6.0 Hz, 2H), 2.09 (dq, *J* = 7.5, 1.5 Hz, 1H, *Z-2-67*), 1.97 - 1.86 (m, 2H, *E-2-67*), 1.86 - 1.78 (m, 2H), 1.69 - 1.60 (m, 2H), 0.91 (s, 9H), 0.13 (s, 6H, *E-2-67*), 0.12 (s, 6H, *Z-2-67*). **RMN ¹³C** (75.5 MHz, CDCl₃) δ (ppm) 186.3, 155.3, 141.2, 139.7, 110.5, 109.3, 108.2, 55.9, 55.4, 47.0, 46.8, 28.6, 28.1, 25.5, 24.0, 20.1, 17.6, -5.3, -5.4. **IR** (film) ν (cm⁻¹) 2931, 1600, 1427, 1253, 1176, 1071, 836, 783. **SMBR** (IE), *m/z* (ion, intensité relative): 309 (M⁺, 30),

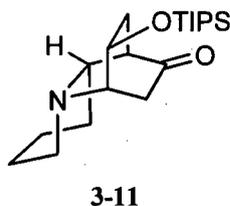
252 (M^+ - C_4H_9 , 100), 178 (30), 124 (60). **SMHR** (IE) calculée pour $C_{17}H_{31}NO_2Si$ (M^+): 309.2124, trouvée: 309.2119.

Amide vinylogue activé 2-72



De l'anhydride trifluorométhanesulfonique (30 μ L, 0.18 mmol) a été ajouté à une solution de l'amide vinylogue **2-67** (50 mg, 0.16 mmol) et de 2,6-di-*tert*-butyl-4-méthylpyridine (73 mg, 0.36 mmol) dissous dans le 1,2-dichloroéthane (2 mL) à 0 °C. Le mélange réactionnel a été agité durant 20 minutes à 0 °C. L'analyse d'un aliquot prélevé du milieu réactionnel par RMN 1H a permis d'observer la formation de l'amide vinylogue activé **2-72**. **RMN 1H** (300 MHz, $CDCl_3$, signaux caractéristiques à **2-69**) 8.73 - 8.64 (m, 1H), 8.19 - 8.15 (m, 1H), 6.30 - 6.25 (m, 1H), 4.90 (dt, $J = 12.0, 7.0$ Hz, 1H, isomère) et 4.42 (td, $J = 7.0, 6.0$ Hz, 1H, isomère), 3.84 (t, $J = 7.5$ Hz, 2H), 3.76 - 3.71 (m, 2H), 2.65 - 2.60 (m, 2H), 2.20 - 1.99 (m, 4H), 1.91 - 1.82 (m, 2H), 0.91 (s, 9H, isomère), 0.90 (s, 9H, isomère), 0.13 (s, 6H)

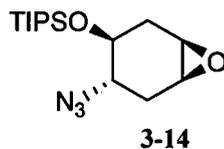
Amine bicyclique 3-11



À une solution de l'amine bicyclique **3-94** (335 mg, 0.782 mmol) dans l'éthanol (10 mL) à température ambiante a été ajouté le palladium sur charbon (10% massique, 80 mg) dans une bombe à hydrogénation. La bombe a été purgée (5x) puis remplie d'hydrogène (50 psi) et le mélange a été agité durant 15 h à température ambiante. De l'azote a été bullé dans la solution hétérogène pendant 5 minutes, puis cette dernière a été filtrée sur Célite® (lavage acétate d'éthyle) et concentrée sous pression

réduite. Le résidu a été dissous dans le dichlorométhane et lavé avec une solution aqueuse d'hydroxyde de sodium 1 N. La phase aqueuse a été extraite avec du dichlorométhane, les phases organiques ont été combinées, lavées avec de la saumure, séchées avec du sulfate de magnésium anhydre, filtrées et concentrées sous pression réduite. Le produit brut a été purifié par chromatographie éclair sur gel de silice saturé en triéthylamine¹⁵⁷ en éluant avec un mélange d'hexanes et d'acétate d'éthyle (49:1) pour donner un l'amine tricyclique **3-11** sous la forme d'une huile incolore (246 mg, 90%). **RMN ¹H** (300 MHz, CDCl₃) δ (ppm) 4.39 - 4.33 (m, 1H), 2.91 - 2.83 (m, 2H), 2.71 - 2.64 (m, 2H), 2.46 - 2.27 (m, 3H), 2.15 (d, *J* = 4.0 Hz, 1H), 1.78 - 1.73 (m, 1H), 1.64 - 1.44 (m, 4H), 1.27 - 1.16 (m, 2H), 1.06 - 1.01 (m, 21H). **RMN ¹³C** (75.5 MHz, C₆D₆) δ (ppm) 210.2, 65.0, 63.4, 61.8, 52.5, 49.7, 42.3, 35.1, 31.4, 26.7, 24.9, 17.9, 12.0. **IR** (film) ν (cm⁻¹) 2939, 1731, 1462, 1294, 1064, 882, 682. **SMBR** (IE), *m/z* (ion, intensité relative): 351 (M⁺, 10), 308 (M⁺-C₃H₇, 100), 178 (25), 151 (90), 123 (40). **SMHR** (IE) C₂₀H₃₄NO₂Si (M⁺): 351.2593, trouvée: 351.2585.

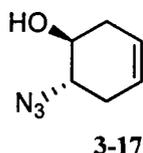
***rac*-((1*R*,3*S*,4*S*,6*S*)-4-Azido-7-oxabicyclo[4.1.0]heptan-3-yloxy)triisopropylsilane (3-14)**



De l'hydruure de sodium (60% massique dans l'huile minérale, 1.88 g, 47.1 mmol) a été ajouté par portion à une solution de l'azidohydrine **3-18** (6.09 g, 39.3 mmol) dissous dans le tétrahydrofurane (250 mL) à 0 °C. Le mélange résultant a été agité durant 1.5 h à température ambiante puis amené à 0 °C. Du chlorure de triisopropylsilyle (10.9 mL, 51.0 mmol) a été ajouté lentement et le mélange réactionnel a été agité durant 15 h à température ambiante. De l'eau a été ajoutée prudemment et le mélange résultant a été concentré sous pression réduite. La phase aqueuse résultante a été extraite avec de l'acétate d'éthyle, les phases organiques ont été combinées, lavées avec de la saumure, séchées avec du sulfate de sodium et concentrées sous pression réduite. Le produit brut a été purifié par chromatographie éclair sur gel de silice en éluant avec un mélange d'hexanes et d'acétate d'éthyle (100:1 à 100:2) pour donner l'azido-époxyde **3-14** sous la forme d'une huile incolore (11.2 g, 92). **RMN ¹H** (300 MHz, CDCl₃) δ (ppm) 3.64 (td, *J* = 10.0, 7.0 Hz, 1H), 3.40 (ddd, *J* = 11.0, 10.0, 5.0 Hz, 1H), 3.17 (dt, *J* = 4.0, 2.0 Hz, 1H), 3.08 (dd, *J* = 5.0, 4.0 Hz, 1H), 2.50 (ddd, *J* = 15.0, 5.0, 2.0 Hz, 1H), 2.40 (ddd, *J* = 15.0, 7.0, 5.0 Hz, 1H), 1.98 (dd, *J* = 15.0, 10.0 Hz, 1H), 1.67 (ddd, *J* = 15.0, 11.0, 2.0 Hz, 1H), 1.15 - 0.99 (m, 21H).

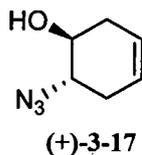
RMN ^{13}C (75.5 MHz, CDCl_3) δ (ppm) 71.2, 61.4, 52.3, 50.5, 34.1, 30.4, 18.0, 12.7. **IR** (film) ν (cm^{-1}) 2940, 2105, 1465, 1256, 1110, 818, 681. **SMBR** (IC), m/z (ion, intensité relative): 312 (MH^+ , 100), 240 (20). **SMHR** (IC) $\text{C}_{15}\text{H}_{30}\text{N}_3\text{O}_2\text{Si}$ (M^+H): 312.2107, trouvée: 312.2120.

***rac*-(1*S*,6*S*)-6-Azidocyclohex-3-énol (3-17)**



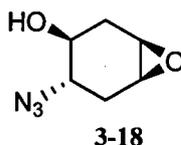
L'acide *mé*ta-chloroperbenzoïque (30.7 g, 179 mmol) a été ajouté à une solution de cyclohexa-1,4-diène (17.0 mL, 179 mmol) dissous dans le dichlorométhane (800 mL) contenant du bicarbonate de sodium (21.5 g, 257 mmol) à 0 °C. Le mélange réactionnel a été agité durant 15 h à température ambiante. Une solution aqueuse saturée en carbonate de sodium (200 mL) de même que de l'eau (200 mL) ont été ajoutés et les phases ont été séparées. La phase organique a été séchée sur du sulfate de sodium anhydre, filtrée et concentrée sous pression réduite. L'époxyde **3-16** brut ainsi obtenu (23.5 g) a été dissous dans du diméthoxyéthane (420 mL) et de l'éthanol (280 mL). De l'azoture de sodium (34.9 g, 537 mmol), du chlorure d'ammonium (29.0 g, 537 mmol) de même que de l'eau (210 mL) ont été ajoutés à température ambiante, et le mélange résultant a été agité durant 15 h au reflux du mélange. Le mélange réactionnel a été dilué avec de l'acétate d'éthyle, de l'eau et de la saumure ont été ajoutés et les phases ont été séparées. La phase aqueuse a été extraite avec de l'acétate d'éthyle, les phases organiques ont été combinées, lavées avec de la saumure, séchées avec du sulfate de sodium et concentrées sous pression réduite. Le produit brut a été purifié par chromatographie éclair sur gel de silice en éluant avec un mélange d'hexanes et d'acétate d'éthyle (9:1) pour donner l'azidohydrine **3-17** sous la forme d'une huile incolore (18.0 g, 72% sur deux étapes). **RMN** ^1H (300 MHz, CDCl_3) δ (ppm) 5.64 - 5.54 (m, 2H), 3.74 (tdd, $J = 9.0, 6.0, 3.0$ Hz, 1H), 3.55 (dt, $J = 9.0, 6.0$ Hz, 1H), 2.59 - 2.47 (m, 2H), 2.26 (d, $J = 3.0$ Hz, 1H), 2.22 - 2.05 (m, 2H). **RMN** ^{13}C (75.5 MHz, CDCl_3) δ (ppm) 124.4, 123.2, 69.8, 63.0, 32.8, 30.0. **IR** (film) ν (cm^{-1}) 3402 (br), 3035, 2914, 2108, 1658, 1254, 1062, 667. **SMBR** (IE), m/z (ion, intensité relative): 139 (M^+ , 1), 94 (45), 83 (50), 55 (100). **SMHR** (IE) $\text{C}_6\text{H}_9\text{N}_3\text{O}$ (M^+): 139.0746, trouvée: 139.0748.

(+)-(1*S*,6*S*)-6-Azidocyclohex-3-énol (3-17)



De l'azote a été bullée dans l'époxyde **3-16**⁹⁹ (1224 mg, 12.7 mmol) durant 10 minutes, ce dernier a été amené à -25 °C puis le salen (*R,R*)-**20** (610 mg, 0.95 mmol) suivi de l'azoture de triméthylsilyle (1.77 mL, 13.4 mmol) ont été ajoutés à -25 °C. Le mélange réactionnel a été agité durant 5 jours à -25 °C puis filtré sur 5 cm de silice en éluant avec 400 mL d'un mélange d'hexanes et d'acétate d'éthyle (17:3). Le filtrat a été concentré sous pression réduite, dilué avec du méthanol (50 mL) et une solution aqueuse d'acide chlorhydrique 1 N (5 gouttes) a été ajoutée à température ambiante. Le mélange résultant a été agité durant 1 h à température ambiante, concentré sous pression réduite et dilué avec du dichlorométhane. La phase organique a été séchée avec du sulfate de sodium anhydre, filtrée et concentrée sous pression réduite. Le produit brut a été purifié par chromatographie éclair sur gel de silice en éluant avec un mélange d'hexanes et d'acétate d'éthyle (9:1) pour donner l'azidohydrine (+)-**3-17** sous la forme d'une huile légèrement brunâtre (1.65 g, 93%). **Ratio énantiométrique** (GC, colonne RT-BetaDexsp, 30 m x 0.25 mm x 0.25 µm): 94:6. $[\alpha]_D^{20}$: +100 ($c = 1.25$, CHCl₃).

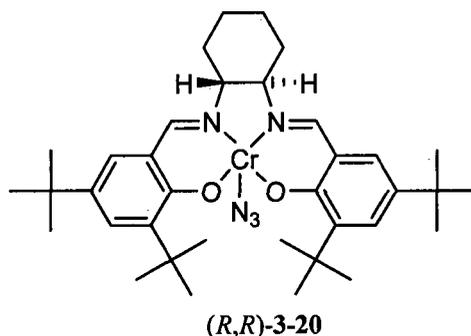
***rac*-(1*R*,3*S*,4*S*,6*S*)-4-azido-7-oxabicyclo[4.1.0]heptan-3-ol (3-18)**



Une solution anhydre d'hydroperoxyde de *tert*-butyle (2.30 M dans le toluène, 41.8 mL, 96.1 mmol) a été ajoutée sur une période de 5 minutes à une solution du cyclohexène **3-17** (6.08 g, 43.7 mmol) et d'hexacarbonyle de molybdène (580 mg, 2.20 mmol) dans le benzène (300 mL) à reflux. Après avoir été agité durant 2 h au reflux du benzène, le mélange réactionnel a été amené à 0 °C et une solution aqueuse saturée en thiosulfate de sodium (50 mL) a été ajoutée lentement. De l'eau a été ajoutée et les phases ont été séparées. La phase aqueuse a été extraite avec de l'acétate d'éthyle, les phases organiques ont été combinées, lavées avec de la saumure, séchées avec du sulfate de sodium et concentrées sous

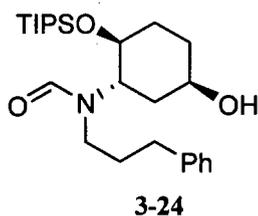
pression réduite. Le produit brut a été purifié par chromatographie éclair sur gel de silice en éluant avec un mélange d'hexanes et d'acétate d'éthyle (2:1 à 3:2) pour donner l'azidohydride **3-18** sous la forme d'un solide blanc (5.60 g, 83%). T_{fus} 59 - 61 °C. **RMN** ^1H (300 MHz, CDCl_3) δ (ppm) 3.63 - 3.54 (m, 2H), 3.27 - 3.24 (m, 1H), 3.22 (t, $J = 4.0$ Hz, 1H), 2.59 - 2.58 (m, 1H), 2.54 (dd, $J = 4.0, 1.0$ Hz, 1H), 2.37 (ddd, $J = 16.0, 5.5, 4.0$ Hz, 1H), 2.06 (dd, $J = 16.0, 7.0$ Hz, 1H), 1.98 - 1.89 (m, 1H). **RMN** ^{13}C (75.5 MHz, CDCl_3) δ (ppm) 68.5, 59.7, 51.8, 51.2, 30.0, 28.0. **IR** (film) ν (cm^{-1}) 3327 (br), 3012, 2924, 2118, 1436, 1256, 1065, 953, 714. **SMBR** (IC), m/z (ion, intensité relative): 156 (MH^+ , 35), 113 (50), 98 (75), 82 (100). **SMHR** (IC) $\text{C}_6\text{H}_{10}\text{N}_3\text{O}_2$ (MH^+): 156.0773, trouvée: 156.0777.

(*R,R*)-SalenCrN₃ (**3-20**)



Une solution de (*R,R*)-SalenCrCl **3-19** (1.00 g, 1.58 mmol) dissous dans l'acétonitrile (5 mL) a été ajoutée à une suspension de perchlorate d'argent (345 mg, 1.66 mmol) dans l'acétonitrile (5 mL) à température ambiante. Le mélange résultant a été agité durant 48 h à température ambiante puis filtré sur Célite® (lavage avec ≈ 70 mL d'acétonitrile). Le filtrat a été concentré à un volume d'environ 10 mL, de l'azoture de sodium (205 mg, 3.16 mmol) a été ajouté à température ambiante et le mélange a été agité durant 24 h à température ambiante. De l'éther méthyle-*tert*-butylique (MTBE) et de l'eau ont été ajoutés et les phases ont été séparées. La phase organique a été lavée avec de l'eau (2x), séchée sur du sulfate de sodium anhydre et concentrée sous pression réduite pour donner le salen **3-20** sous la forme d'un solide brun.

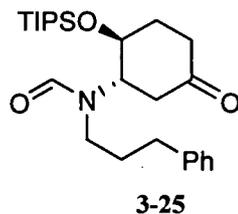
rac-N-((1S,2S,5R)-5-Hydroxy-2-(triisopropylsilyloxy)cyclohexyl)-N-(3-phénylpropyl)formamide
(3-24)



De la tributylphosphine (0.81 mL, 3.3 mmol) a été ajoutée goutte à goutte à une solution de l'azido-époxyde **3-14** (1.00 g, 3.21 mmol) dissous dans le tétrahydrofurane (50 mL) à 0 °C. Le mélange réactionnel a été agité durant 15 h à température ambiante, puis a été amené à 0 °C. L'hydrocinnamaldéhyde (0.47 mL, 3.5 mmol) a été ajoutée goutte à goutte, le mélange résultant a été agité durant 15 h à température ambiante et concentré sous pression réduite. Le résidu a été dissous dans l'éthanol (50 mL) et la solution résultante a été amenée à 0 °C. Du borohydrure de sodium (607 mg, 16.1 mmol) a été ajouté en 3 portions et le mélange réactionnel a été agité durant 15 h à 50 °C. Une solution aqueuse d'hydroxyde de sodium 1 N (5 mL) et de l'acétate d'éthyle ont été ajoutés et les phases ont été séparées. La phase aqueuse a été extraite avec de l'acétate d'éthyle, les phases organiques ont été combinées, lavées avec de la saumure, séchées avec du sulfate de sodium et concentrées sous pression réduite. Le résidu ainsi obtenu a été dissous dans le tétrahydrofurane (50 mL), le *N*-formylbenzotriazole (520 mg, 3.53 mmol) a été ajouté à température ambiante, le mélange réactionnel a été agité durant 15 h à température ambiante puis concentré sous pression réduite. Le résidu a été dissous dans du dichlorométhane et lavé avec une solution aqueuse d'hydroxyde de sodium 1 N. Les phases ont été séparées, la phase aqueuse a été extraite avec du dichlorométhane, les phases organiques ont été combinées, séchées avec du sulfate de sodium anhydre et concentrées sous pression réduite. Le produit brut a été purifié par chromatographie éclair sur gel de silice en éluant avec un mélange d'hexanes et d'acétone (17:3 à 4:1) pour donner le formamide **3-24** sous la forme d'une huile incolore (1.15 g, 83% sur 2 étapes). **RMN ¹H** (300 MHz, CDCl₃, mélange de rotamères) δ (ppm) 8.11 (s) et 8.04 (s) (1H, rotamères), 7.32 - 7.16 (m, 5H), 4.56 - 4.44 (m) et 4.18 - 4.16 (m) (1H, rotamères), 3.74 - 3.45 (m, 3H), 3.31 - 3.25 (m) et 2.99 - 2.89 (m) (1H, rotamères), 2.75 - 2.52 (m) et 2.17 - 2.03 (m), 3H, rotamères), 1.96 - 1.23 *m, 7H), 1.03 (s, 21H). **RMN ¹³C** (75.5 MHz, CDCl₃) δ (ppm) 163.9, 163.4, 141.3, 140.6, 128.4, 128.2, 126.0, 125.7, 71.5, 70.4, 65.6, 65.0, 59.3, 41.4, 37.2, 35.3, 33.4, 32.6, 30.7, 30.6, 29.8, 29.3, 18.0, 12.8, 12.7. **IR** (film) ν (cm⁻¹) 3400 (br), 2943, 1656, 1461, 1117, 990, 909, 883, 732. **SMBR**

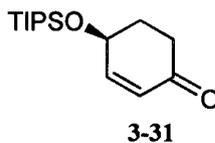
(IC), m/z (ion, intensité relative): 434 (MH^+ , 40), 390 ($M^+-C_4H_9$, 100), 260 (30), 91 (15). **SMHR** (IC) $C_{25}H_{44}NO_3Si$ (MH^+): 434.3090, trouvée: 434.3095.

rac-N-((1S,2S)-5-Oxo-2-(triisopropylsilyloxy)cyclohexyl)-N-(3-phénylpropyl)formamide (3-25)



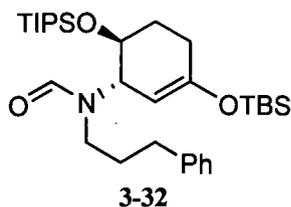
Une solution de périodine de Dess-Martin (709 mg, 1.67 mmol) dissous dans le dichlorométhane (10 mL) a été ajoutée lentement à une solution de l'alcool **3-24** (483 mg, 1.11 mmol) dans le dichlorométhane (15 mL) à 0 °C. Après 2 h d'agitation à température pièce, une solution aqueuse saturée de bicarbonate de sodium (10 mL) et une solution aqueuse saturée de thiosulfate de sodium (10 mL) ont été ajoutées, et le mélange biphasique résultant a été agité vigoureusement durant 1h à température ambiante. Les phases ont été séparées, la phase aqueuse a été extraite avec du dichlorométhane, les phases organiques ont été combinées, lavées avec de l'eau, séchées avec du sulfate de sodium anhydre, filtrées et concentrées sous pression réduite. Le produit brut a été purifié par chromatographie éclair sur gel de silice en éluant avec un mélange d'hexanes et d'acétate d'éthyle (3:1) pour donner la cétone **3-25** sous la forme d'une huile légèrement jaunâtre (440 mg, 92%). **RMN 1H** (300 MHz, $CDCl_3$, mélange de rotamères) δ (ppm) 8.08 (s) et 8.04 (s) (1H, rotamères), 7.33 - 7.14 (m, 5H), 4.78 (ddd, $J = 8.0, 5.5, 4.0$ Hz) et 4.02 (td, $J = 8.5, 4.0$ Hz) (1H, rotamères), 3.58 - 3.40 (m) et 3.36 - 3.17 (m) et 3.05 (ddd, $J = 13.5, 11.0, 5.0$ Hz) (4H, rotamères), 2.74 - 2.41 (m, 5H), H), 2.36 - 2.03 (m) et 1.94 - 1.60 (m) (4H, rotamères). **RMN ^{13}C** (75.5 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm) 207.4, 206.2, 163.3, 162.9, 141.0, 140.2, 128.5, 128.3, 128.2, 128.1, 126.2, 125.9, 69.4, 68.6, 62.4, 62.0, 50.3, 43.7, 41.9, 41.6, 37.6, 33.3, 32.4, 31.2, 30.9, 30.3, 18.0, 12.6, 12.4. **IR** (film) ν (cm^{-1}) 2941, 1721, 1672, 1461, 1246, 1111, 882, 682. **SMBR** (IE), m/z (ion, intensité relative): 431 (M^+ , 1), 388 ($M^+-C_3H_7$, 100), 276 (15), 225 (85). **SMHR** (IE) $C_{25}H_{41}NO_3Si$ (M^+): 431.2856, trouvée: 431.2853.

***rac*-(*S*)-4-(Triisopropylsilyloxy)cyclohex-2-énone (3-31)**



Une solution de bis(triméthylsilyl)amidure de lithium (1.0 M dans le tétrahydrofurane, 230 μ L, 0.230 mmol) a été ajoutée à une solution de la cétone **3-25** (90 mg, 0.21 mmol) et de chlorure de *tert*-butyldiméthylsilyle (38 mg, 0.25 mmol) dissous dans le tétrahydrofurane (2 mL) à 0 °C. Le mélange réactionnel a été agité à température ambiante durant 15 h et une solution aqueuse saturée en bicarbonate de sodium et de l'acétate d'éthyle ont été ajoutés. Les phases ont été séparées, la phase aqueuse a été extraite avec de l'acétate d'éthyle, les phases organiques ont été combinées, lavées avec de la saumure, séchées avec du sulfate de sodium anhydre, filtrées et concentrées sous pression réduite. Le produit brut a été purifié par chromatographie éclair sur gel de silice en éluant avec un mélange d'hexanes et d'acétate d'éthyle (19:1) pour donner la l'énone **3-31** sous la forme d'une huile incolore (8 mg, 26%). **RMN ¹H** (300 MHz, CDCl₃) δ (ppm) 6.91 (td, $J = 10.0, 2.0$ Hz, 1H), 5.93 (dt, $J = 10.0, 1.0$ Hz, 1H), 4.62 (ddt, $J = 8.5, 4.0, 2.0$ Hz, 1H), 2.59 (dt, $J = 17.5, 4.5$ Hz, 1H), 2.40 - 2.23 (m, 2H), 2.04 (tdd, $J = 12.5, 9.0, 4.0$ Hz, 1H), 1.11 - 1.05 (m, 21H). **RMN ¹³C** (75.5 MHz, CDCl₃) δ (ppm) 199.0, 154.0, 128.6, 66.9, 35.5, 33.1, 18.0, 12.2. **IR** (film) ν (cm⁻¹) 2944, 1691, 1463, 1382, 1109, 881, 836, 681. **SMBR** (IE), m/z (ion, intensité relative): 268 (M^+ , 1), 225 ($M^+ - C_3H_7$, 100), 183 (20), 75 (40). **SMHR** (IE) C₁₅H₂₈O₂Si (M^+): 268.1858, trouvée: 268.1855.

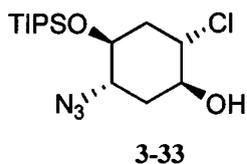
***rac*-*N*-((1*S*,6*S*)-3-(*tert*-Butyldiméthylsilyloxy)-6-(triisopropylsilyloxy)cyclohex-2-ényl)-*N*-(3-phénylpropyl)formamide (3-32)**



Du trifluorométhanesulfonate de *tert*-butyldiméthylsilyle (30 μ L, 0.13 mmol) a été ajouté à une solution de la cétone **3-25** (50 mg, 0.12 mmol) et de diisopropyléthylamine (24 μ L, 0.14 mmol) dissous dans du

dichlorométhane (2 mL) à -78 °C. Le mélange réactionnel a été amené à température ambiante sur une période de 2 h et agité à température ambiante durant 2 h. Une solution aqueuse saturée de carbonate de sodium a été ajoutée et les phases ont été séparées. La phase aqueuse a été extraite avec du dichlorométhane, les phases organiques ont été combinées, séchées avec du sulfate de sodium anhydre, filtrées puis concentrées sous pression réduite. Le produit brut a été purifié par chromatographie éclair sur gel de silice saturé en triéthylamine¹⁵⁷ en éluant avec un mélange d'hexanes et d'acétone (19:1 à 3:1) pour donner l'éther d'énol silylé **3-32** sous la forme d'une huile incolore (41 mg, 65%, 80% corr.) et la cétone **3-25** (10 mg). **RMN ¹H** (300 MHz, CD₂Cl₂) δ (ppm) 8.11 (s, 1H), 7.27 - 7.12 (m, 5H), 4.56 (d, *J* = 3.0 Hz, 1H), 3.91 - 3.87 (m, 1H), 3.79 (ddd, *J* = 9.0, 6.0, 3.0 Hz, 1H), 3.26 (ddd, *J* = 13.5, 10.5, 6.0 Hz, 1H), 3.14 (ddd, *J* = 13.5, 10.5, 6.0 Hz, 1H), 2.59 (t, *J* = 8.0 Hz, 2H), 2.13 - 2.09 (m, 2H), 1.97 - 1.72 (m, 4H), 1.02 (s, 21H), 0.90 (s, 9H), 0.13 (s, 6H). **RMN ¹³C** (75.5 MHz, CDCl₃) δ (ppm) 163.4, 154.4, 141.4, 128.3, 128.2, 125.8, 101.3, 69.9, 62.4, 42.7, 33.6, 30.2, 28.8, 27.6, 25.5, 18.1, 12.6, -4.4, -4.5. **IR** (film) ν (cm⁻¹) 2943, 1681, 1462, 1374, 1254, 1196, 1129, 898, 836, 681. **SMBR** (IE), *m/z* (ion, intensité relative): 530 (M⁺-CH₃, 2), 488 (M⁺-C₄H₁₀, 100), 382 (60), 276 (70), 184 (85), 151 (80), 91 (85), 75 (90). **SMHR** (IE) C₃₀H₅₂NO₃Si₂ (M⁺-CH₃): 530.3486, trouvée: 530.3473.

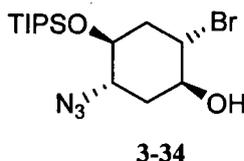
***rac*-(1*S*,2*S*,4*S*,5*S*)-5-Azido-2-chloro-4-(triisopropylsilyloxy)cyclohexanol (3-33)**



Du tétrachlorosilane (0.41 mL, 3.5 mmol) a été ajouté goutte à goutte à une solution de l'azido-époxyde **3-14** (1.00 g, 3.21 mmol) et de pyridine (26 µL, 0.32 mmol) dissous dans le dichlorométhane (50 mL) à -78 °C. Le mélange réactionnel a été agité durant 30 minutes à -78 °C et versé dans un mélange composé d'une solution aqueuse saturée en bicarbonate de sodium et de glace. Une fois la glace fondue, le mélange a été filtré sur Célite® (lavage avec du dichlorométhane) et les phases ont été séparées. La phase aqueuse a été extraite avec du dichlorométhane, les phases organiques ont été combinées, lavées avec de la saumure, séchées avec du sulfate de sodium anhydre, filtrées puis concentrées sous pression réduite. Le produit brut a été purifié par chromatographie éclair sur gel de silice en éluant avec un mélange d'hexanes et d'acétate d'éthyle (93:7) pour donner la chlorohydrine **3-33** sous la forme d'une huile incolore (1.07 g, 96%). **RMN ¹H** (300 MHz, CDCl₃) δ (ppm) 4.09 (ddd, *J* = 11.5, 9.0, 4.5 Hz,

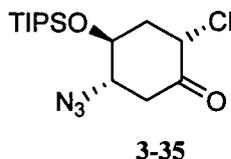
1H), 3.97 (dd, $J = 6.5, 3.0$ Hz), 3.85 - 3.76 (m, 2H), 2.47 (d, $J = 2.5$ Hz, 1H), 2.25 - 1.96 (m, 4H), 1.08 - 1.06 (m, 21H). **RMN** ^{13}C (75.5 MHz, CDCl_3) δ (ppm) 70.7, 69.2, 62.2, 62.0, 37.4, 31.6, 17.9, 12.1. **IR** (film) ν (cm^{-1}) 3415 (br), 2948, 2102, 1462, 1253, 1108, 884, 682. **SMBR** (IE), m/z (ion, intensité relative): 304 ($\text{M}^+ - \text{C}_3\text{H}_7$, 5), 276 (40), 222 (75), 131 (40), 103 (60), 74 (100). **SMHR** (IE) $\text{C}_{12}\text{H}_{23}\text{N}_3\text{O}_2\text{Si}$ ($\text{M}^+ - \text{C}_3\text{H}_7$): 304.1248, trouvée: 304.1245.

***rac*-(1*S*,2*S*,4*S*,5*S*)-5-Azido-2-bromo-4-(triisopropylsilyloxy)cyclohexanol (3-34)**



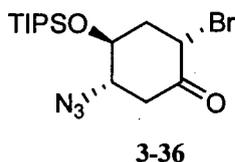
De l' étherate de bromure de magnésium (497 mg, 1.92 mmol) a été ajouté à une solution de l'azido-époxyde **3-14** (200 mg, 0.642 mmol) dissous dans l'éther diéthylique (6 mL) à 0 °C. Le mélange réactionnel a été agité durant 2 h à 0 °C et une solution aqueuse saturée en bicarbonate de sodium (10 mL) a été ajoutée. Les phases ont été séparées, la phase aqueuse a été extraite avec de l'éther diéthylique, les phases organiques ont été combinées, lavées avec de la saumure, séchées avec du sulfate de sodium anhydre, filtrées puis concentrées sous pression réduite. Le produit brut a été purifié par chromatographie éclair sur gel de silice en éluant avec un mélange d'hexanes et d'acétate d'éthyle (93:7) pour donner la bromohydrine **3-34** sous la forme d'une huile incolore (242 mg, 96%). **RMN** ^1H (300 MHz, CDCl_3) δ (ppm) 4.22 (ddd, $J = 11.0, 9.5, 5.0$ Hz, 1H), 3.93 - 3.81 (m, 3H), 2.45 (d, $J = 2.5$ Hz, 1H), 2.36 - 2.14 (m, 3H), 2.02 (ddd, $J = 14.0, 10.5, 3.5$ Hz, 1H). **RMN** ^{13}C (75.5 MHz, CDCl_3) δ (ppm) 70.6, 69.6, 62.1, 55.8, 38.4, 31.8, 18.0, 12.1. **IR** (film) ν (cm^{-1}) 3406 (br), 2944, 2104, 1463, 1255, 1107, 881, 683. **SMBR** (IE), m/z (ion, intensité relative): 350 ($\text{M}^+ [^{81}\text{Br}] - \text{C}_3\text{H}_7$, 3), 348 ($\text{M}^+ [^{79}\text{Br}] - \text{C}_3\text{H}_7$, 3), 222 (100). **SMHR** (IE) $\text{C}_{12}\text{H}_{23}\text{BrN}_3\text{O}_2\text{Si}$ ($\text{M}^+ - \text{C}_3\text{H}_7$): 348.0743, trouvée: 348.0739.

***rac*-(2*S*,4*S*,5*S*)-5-Azido-2-chloro-4-(triisopropylsilyloxy)cyclohexanone (3-35)**



Du chlorochromate de pyridinium (867 mg, 4.02 mmol) a été ajouté à une solution de la chlorohydrine **3-33** (700 mg, 2.01 mmol) dissous dans le dichlorométhane (20 mL) contenant des tamis moléculaires (2.00 g) à 0 °C. Le mélange réactionnel a été agité durant 4 h à 0 °C, de la silice a été ajoutée et le mélange brut a été concentré sous pression réduite pour ensuite être purifié par chromatographie éclair sur gel de silice en éluant avec un mélange d'hexanes et d'acétate d'éthyle (97:3) pour donner un la chlorocétone **3-35** sous la forme d'une huile incolore (490 mg, 71%). **RMN** ¹H (300 MHz, CDCl₃) δ (ppm) 4.77 (dd, *J* = 11.5, 6.5 Hz, 1H), 4.17 (q, *J* = 4.0 Hz, 1H), 4.07 (qd, *J* = 4.0, 1.5 Hz, 1H), 3.03 (dd, *J* = 14.5, 4.0 Hz, 1H), 2.76 (ddd, *J* = 14.5, 4.0, 1.5 Hz, 1H), 2.53 - 2.36 (m, 2H), 1.15 - 1.09 (m, 21H). **RMN** ¹³C (75.5 MHz, CDCl₃) δ (ppm) 198.8, 68.7, 64.4, 59.3, 40.4, 40.3, 17.9, 12.1. **IR** (film) ν (cm⁻¹) 2946, 2110, 1739, 1463, 1254, 1092, 1012, 881, 787, 684. **SMBR** (IE), *m/z* (ion, intensité relative): 302 (M⁺-C₃H₇, 1), 259 (100), 231 (40), 121 (70). **SMHR** (IE) C₁₂H₂₁N₃O₂Si (M⁺-C₃H₇): 302.1091, trouvée: 302.1100.

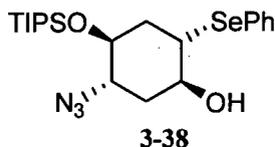
***rac*-(2*S*,4*S*,5*S*)-5-Azido-2-bromo-4-(triisopropylsilyloxy)cyclohexanone (3-36)**



Du chlorochromate de pyridinium (191 mg, 0.887 mmol) a été ajouté à une solution de la bromohydrine **3-34** (232 mg, 0.591 mmol) dissous dans le dichlorométhane (5 mL) contenant des tamis moléculaires (500 mg) à 0 °C. Le mélange réactionnel a été agité durant 5 h à 0 °C, de la silice a été ajoutée et le mélange brut a été concentré sous pression réduite pour ensuite être purifié par chromatographie éclair sur gel de silice en éluant avec un mélange d'hexanes et d'acétate d'éthyle (25:1) pour donner un la bromocétone **3-36** sous la forme d'une huile incolore (192 mg, 83%). **RMN** ¹H (300 MHz, CDCl₃) δ (ppm) 4.79 (dd, *J* = 9.5, 6.5 Hz, 1H), 4.16 (q, *J* = 4.5 Hz, 1H), 3.99 (q, *J* = 4.5 Hz, 1H), 2.99 (ddd, *J* =

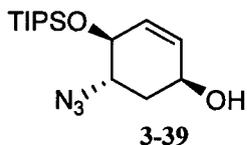
14.5, 4.5, 1.0 Hz, 1H), 2.86 (dd, $J = 14.5, 4.5$ Hz, 1H), 2.59 - 2.44 (m, 2H), 1.17 - 1.06 (m, 21H). **IR** (film) ν (cm^{-1}) 2949, 2112, 1734, 1449, 1254, 1092, 876, 685. **SMBR** (IE), m/z (ion, intensité relative): 348 ($M^+ [^{81}\text{Br}] - \text{C}_3\text{H}_7$, 26), 346 ($M^+ [^{79}\text{Br}] - \text{C}_3\text{H}_7$, 25), 222 (100), 320 (52), 318 (50), 75 (100). **SMHR** (IE) $\text{C}_{12}\text{H}_{21}\text{BrN}_3\text{O}_2\text{Si}$ (M^+): 346.0586, trouvée: 346.0582.

***rac*-(1*S*,2*S*,4*S*,5*S*)-5-Azido-2-(phénylsélanyl)-4-(triisopropylsilyloxy)cyclohexanol (3-38)**



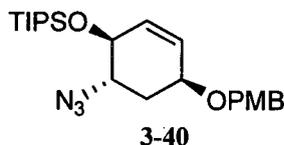
Du borohydrure de sodium (0.67 g, 18 mmol) a été ajouté par portion sur une période de 5 minutes à une solution de disélénure de diphenyle (2.66 g, 8.51 mmol) dissous dans l'éthanol (60 mL) à 0 °C, le mélange a été amené à température ambiante et agité durant 1 h. La solution incolore résultante a été transférée par canule dans une solution de l'azido-époxyde **3-14** (5.40 g, 16.1 mmol) dissous dans l'éthanol (60 mL) à température ambiante. Le mélange réactionnel a été agité durant 15 h puis de l'eau a été ajoutée. Le mélange réactionnel a été concentré sous pression réduite, la phase aqueuse a été diluée avec une solution aqueuse saturée en carbonate de sodium (60 mL) et extraite avec de l'acétate d'éthyle. Les phases organiques ont été combinées, lavées avec de la saumure, séchées avec du sulfate de magnésium anhydre, filtrées puis concentrées sous pression réduite. Le produit brut a été purifié par chromatographie éclair sur gel de silice en éluant avec un mélange d'hexanes et d'acétate d'éthyle (19:1 à 9:1) pour donner le sélénure **3-38** sous la forme d'une huile incolore (7.15 g, 95%). **RMN ^1H** (300 MHz, CDCl_3) δ (ppm) 7.59 - 7.56 (m, 2H), 7.33 - 7.28 (m, 3H), 3.85 (m, 1H), 3.80 - 3.76 (m, 1H), 3.65 (tdd, $J = 10.5, 4.0, 2.5$ Hz, 1H), 3.34 (ddd, $J = 12.0, 10.0, 4.0$ Hz, 1H), 2.74 (d, $J = 2.0$ Hz, 1H), 2.20 - 2.11 (m, 2H), 2.01 (ddd, $J = 14.5, 10.5, 3.5$ Hz, 1H), 1.88 (ddd, $J = 14.5, 12.5, 2.5$ Hz, 1H), 1.05 - 0.99 (m, 21H). **RMN ^{13}C** (75.5 MHz, CDCl_3) δ (ppm) 135.7, 129.1, 128.2, 126.8, 69.2, 67.9, 62.6, 47.3, 35.8, 32.3, 18.0, 12.1. **IR** (film) ν (cm^{-1}) ν 3425 (br), 2943, 2098, 1462, 1257, 1101, 1022, 882, 740, 690. **SMBR** (IE), m/z (ion, intensité relative): 469 (M^+ , 2), 426 ($M^+ - \text{C}_3\text{H}_7$, 40), 240 (75), 223 (80), 75 (100). **SMHR** (IE) $\text{C}_{21}\text{H}_{35}\text{N}_3\text{O}_2\text{SiSe}$ (M^+): 469.1664, trouvée: 469.1653.

***rac*-(1*S*,4*S*,5*S*)-5-Azido-4-(triisopropylsilyloxy)cyclohex-2-énol (3-39)**



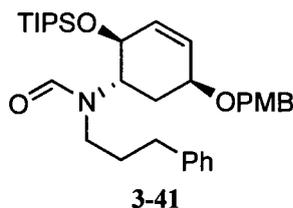
Une solution aqueuse de peroxyde d'hydrogène (30%, 14.7 mL, 143 mmol) a été ajoutée sur une période de 5 minutes à une solution du sélénoxyde **3-38** (6.70 g, 14.3 mmol) dissous dans le tétrahydrofurane (90 mL) contenant du bicarbonate de sodium (3.60 g, 42.9 mmol) à 0 °C. Le mélange réactionnel a été agité durant 15 h à température ambiante, amené à 0 °C et neutralisé en ajoutant avec précaution par ajout d'une solution aqueuse saturée en sulfite de sodium (50 mL). Le mélange biphasique a été extrait avec de l'acétate d'éthyle, les phases organiques ont été combinées, lavées avec de la saumure, séchées avec sur sulfate de magnésium anhydre, filtrées et concentrées sous pression réduite. Le sélénoxyde brut ainsi obtenu a été dissous dans du benzène (100 mL), de la diisopropylamine (10.0 mL, 71.6 mmol) a été ajoutée et le mélange résultant a été agité au reflux du benzène durant 1 h. Le mélange réactionnel a été amené à température ambiante et dilué avec de la saumure et de l'acétate d'éthyle. Les phases ont été séparées, la phase aqueuse a été extraite avec de l'acétate d'éthyle, les phases organiques ont été combinées, lavées avec de la saumure, séchées avec du sulfate de magnésium anhydre, filtrées puis concentrées sous pression réduite. Le produit brut a été purifié par chromatographie éclair sur gel de silice en éluant avec un mélange d'hexanes et d'acétate d'éthyle (9:1 à 17:3) pour donner le l'alcool allylique **3-39** sous la forme d'une huile incolore (3.69 g, 83%). **RMN** ¹H (300 MHz, CDCl₃) δ (ppm) 5.84 - 5.74 (m, 2H), 4.32 - 4.29 (m, 1H), 4.15 (br d, *J* = 7.0 Hz, 1H), 3.72 (ddd, *J* = 11.0, 7.0, 3.5 Hz, 1H), 2.07 (dt, *J* = 13.5, 3.5 Hz, 1H), 1.85 (ddd, *J* = 13.5, 11.0, 4.5 Hz, 1H), 1.64 - 1.61 (m, 1H), 1.19 - 1.02 (m, 21H). **RMN** ¹³C (75.5 MHz, CDCl₃) δ (ppm) 132.3, 129.4, 71.1, 63.9, 61.3, 34.3, 18.0, 12.5. **IR** (film) ν (cm⁻¹) ν 3336 (br), 2945, 2105, 1463, 1255, 1108, 881, 680. **SMBR** (IE), *m/z* (ion, intensité relative): 310 (M⁺-H, 1), 283 (M⁺-N₂, 1), 222 (90), 75 (100). **SMHR** (IE) C₁₅H₂₈N₃O₂Si (M⁺-H): 310.1951, trouvée: 310.1961.

***rac*-((1*S*,4*S*,6*S*)-6-Azido-4-(4-méthoxybenzyloxy)cyclohex-2-ényloxy)triisopropylsilane (3-40)**



De l'hydruure de sodium (60% massique dans l'huile minérale, 200 mg, 5.01 mmol) a été ajouté par portion à une solution de l'alcool allylique **3-39** (1.30 g, 4.17 mmol) dissous dans le tétrahydrofurane (25 mL) à 0 °C. Le mélange réactionnel a été agité durant 1 h 30 à 0 °C puis le chlorure de *para*-méthoxybenzyle (0.76 mL, 5.42 mmol), l'iodure de tétrabutylammonium (1.54 g, 4.17 mmol) et le *N,N*-diméthylformamide (5 mL) ont été ajoutés. Le mélange réactionnel a été agité au reflux du tétrahydrofurane durant 15 h puis amené à température ambiante. De l'eau et de l'acétate d'éthyle ont été ajoutés et les phases ont été séparées. La phase aqueuse a été extraite avec de l'acétate d'éthyle, les phases organiques ont été combinées, lavées avec de l'eau (3x) et de la saumure, séchées avec du sulfate de magnésium anhydre, filtrées puis concentrées sous pression réduite. Le produit brut a été purifié par chromatographie éclair sur gel de silice en éluant avec un mélange d'hexanes et d'acétate d'éthyle (97:3) pour donner le l'éther de *para*-méthoxybenzyle **3-40** sous la forme d'une huile incolore (1.72 g, 96%). **RMN ¹H** (300 MHz, CDCl₃) δ (ppm) 7.28 (d, *J* = 8.5 Hz, 2H), 6.89 (d, *J* = 8.5 Hz, 2H), 5.82 (dd, *J* = 10.0, 3.5 Hz, 1H), 5.76 (dd, *J* = 10.0, 1.5 Hz, 1H), 4.54 (d, *J* = 11.5 Hz, 1H), 4.49 (d, *J* = 11.5 Hz, 1H), 4.14 dt, *J* = 7.0, 1.5 Hz, 1H), 3.97 (q, *J* = 3.5 Hz, 1H), 3.81 (s, 3H), 3.74 (ddd, *J* = 11.0, 7.0, 3.5 Hz, 1H), 2.17 (dt, *J* = 13.5, 3.5 Hz, 1H), 1.72 (ddd, *J* = 13.5, 11.0, 4.5 Hz, 1H), 1.13 - 1.05 (m, 21H). **RMN ¹³C** (75.5 MHz, CDCl₃) δ (ppm) 159.3, 132.7, 130.4, 129.3, 127.5, 113.9, 71.6, 70.7, 70.1, 61.7, 55.2, 31.3, 18.0, 12.6. **IR** (film) ν (cm⁻¹) ν 2944, 2103, 1613, 1513, 1463, 1249, 1108, 882, 809, 681. **SMBR** (IE), *m/z* (ion, intensité relative): 388 (M⁺-C₃H₇, 20), 121 (100). **SMHR** (IE) C₂₀H₃₀N₃O₃Si (M⁺-C₃H₇): 388.2056, trouvée: 388.2051.

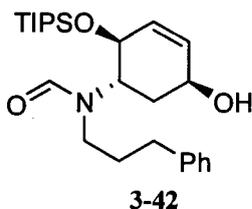
rac-N-((1S,2S,5S)-5-(4-Méthoxybenzyloxy)-2-(triisopropylsilyloxy)cyclohex-3-ényl)-N-(3-phénylpropyl)formamide (3-41)



De la tributylphosphine (1.00 mL, 4.06 mmol) a été ajoutée goutte à goutte à une solution de l'azoture **3-40** (1.72 g, 3.98 mmol) dissous dans le tétrahydrofurane (50 mL) à 0 °C. Le mélange réactionnel a été agité durant 15 h à température ambiante, puis a été amené à 0 °C. L'hydrocinnamaldéhyde (0.58 mL, 4.4 mmol) a été ajoutée goutte à goutte, le mélange résultant a été agité durant 15 h à température ambiante et concentré sous pression réduite. Le résidu a été dissous dans l'éthanol (50 mL) et la solution résultante a été amenée à 0 °C. Du borohydrure de sodium (752 mg, 19.9 mmol) a été ajouté en 3 portions et le mélange réactionnel a été agité durant 15 h à température ambiante. Une solution aqueuse d'hydroxyde de sodium 1 N (5 mL) et de l'acétate d'éthyle ont été ajoutés et les phases ont été séparées. La phase aqueuse a été extraite avec de l'acétate d'éthyle, les phases organiques ont été combinées, lavées avec de la saumure, séchées avec du sulfate de sodium et concentrées sous pression réduite. Le résidu ainsi obtenu a été dissous dans le tétrahydrofurane (50 mL), le *N*-formylbenzotriazole (937 mg, 6.37 mmol) a été ajouté à température ambiante, le mélange réactionnel a été agité durant 15 h à température ambiante puis concentré sous pression réduite. Le résidu a été dissous dans du dichlorométhane et lavé avec une solution aqueuse d'hydroxyde de sodium 1 N. Les phases ont été séparées, la phase aqueuse a été extraite avec du dichlorométhane, les phases organiques ont été combinées, séchées avec du sulfate de sodium anhydre et concentrées sous pression réduite. Le produit brut a été purifié par chromatographie éclair sur gel de silice en éluant avec un mélange d'hexanes et d'acétate d'éthyle (4:1) pour donner le formamide **3-41** sous la forme d'une huile incolore (1.94 g, 93% sur deux étapes). **RMN ¹H** (300 MHz, CDCl₃, mélange de rotamères) δ (ppm) 8.15 (s) et 8.08 (s) (1H, rotamères), 7.31 - 7.17 (m, 8H), 6.89 - 6.79 (m, 2H), 5.85 - 5.72 (m, 2H), 5.19 (ddd, *J* = 9.0, 2.5, 1.5 Hz) et 4.30 - 4.26 (m) (1H, rotamères), 4.52 - 4.44 (m, 2H), 3.99 - 3.94 (m, 2H), 3.79 (s, 3H), 3.74 - 3.65 (m) et 3.55 - 3.42 (m) et 3.38 - 3.29 (m) et 3.06 (ddd, *J* = 13.5, 10.5, 5.5 Hz) et 2.85 - 2.54 (m) (5H, rotamères), 2.12 - 1.87 (m) et 1.78 (ddd, *J* = 13.5, 7.0, 4.0 Hz) (4H, rotamères), 1.03 (s, 21H). **RMN ¹³C** (75.5 MHz, CDCl₃) δ (ppm) 163.2, 163.1, 159.0, 158.9, 141.1, 140.5, 135.4, 134.0, 130.2,

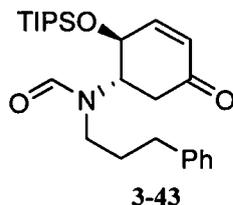
130.0, 128.9, 128.8, 128.2, 128.0, 126.3, 125.9, 125.8, 125.6, 113.6, 113.5, 71.0, 70.7, 70.6, 70.3, 69.9, 68.5, 57.7, 57.3, 54.8, 51.1, 41.6, 33.3, 32.4, 32.2, 30.5, 30.4, 17.8, 12.5, 12.3. **IR** (film) ν (cm⁻¹) 2948, 1681, 1613, 1513, 1453, 1248, 1105, 881, 749. **SMBR** (IE), m/z (ion, intensité relative): 508 (M⁺-C₃H₇, 60), 362 (15), 252 (15), 121 (100). **SMHR** (IE) C₃₀H₄₂NO₄Si (M⁺-C₃H₇): 508.2883, trouvée: 508.2888.

rac-N-((1S,2S,5S)-5-Hydroxy-2-(triisopropylsilyloxy)cyclohex-3-ényl)-N-(3-phénylpropyl)formamide (3-42)



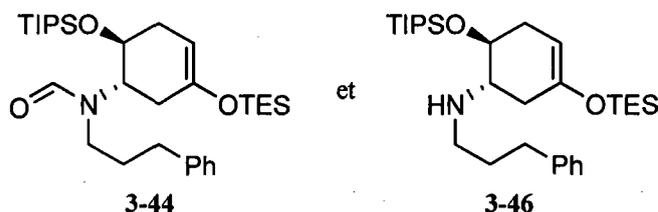
Du 2,3-dichloro-5,6-dicyano-*para*-benzoquinone (1.01 g, 4.44 mmol) a été ajouté en une portion à une solution de l'éther de *para*-méthoxybenzyle **3-41** (1.94 g, 3.70 mmol) dissous dans un mélange de dichlorométhane (30 mL) et d'eau (1.5 mL) à 0 °C. Le mélange réactionnel a été agité durant 2 h à température ambiante et amené à 0 °C. Une solution aqueuse saturée en bicarbonate de sodium (20 mL) a été ajoutée et le mélange biphasique a été filtré à l'aide d'un papier filtre (lavage avec du dichlorométhane). Les phases ont été séparées, la phase aqueuse a été extraite avec du dichlorométhane, les phases organiques ont été combinées, lavées avec de la saumure, séchées avec du sulfate de sodium anhydre et concentrées sous pression réduite. Le produit brut a été purifié par chromatographie éclair sur gel de silice en éluant avec un mélange d'hexanes et d'acétate d'éthyle (1:1) pour donner le l'alcool allylique **3-42** sous la forme d'une huile incolore (1.16 g, 73%). **RMN** ¹H (300 MHz, CDCl₃, mélange de rotamères) δ (ppm) 8.17 (s) et 8.08 (s) (1H, rotamères), 7.32 - 7.16 (m, 5H), 5.85 - 5.77 (m, 2H), 5.17 (dd, $J = 9.0, 1.0$ Hz) et 4.29 (d, $J = 9.0$ Hz,) (1H, rotamères), 4.37 - 4.31 (m, 1H), 3.69 (ddd, $J = 13.5, 9.0, 4.5$ Hz) et 3.51 (ddd, $J = 13.5, 10.5, 5.0$ Hz) et 3.35 - 3.29 (m) et 3.03 (ddd, $J = 13.5, 10.5, 5.0$ Hz) et 2.87 (td, $J = 13.5, 4.5$ Hz) (3H, rotamères), 2.75 - 2.54 (m, 2H), 2.16 - 1.71 (m, 4H), 1.66 (d, $J = 5.5$ Hz) et 1.59 (d, $J = 5.5$ Hz) (1H, rotamères), 1.04 (s, 21H). **RMN** ¹³C (75.5 MHz, CDCl₃) δ (ppm) 163.7, 163.5, 141.2, 140.5, 134.7, 133.4, 128.4, 128.2, 128.1, 128.0, 126.0, 125.8, 69.7, 68.5, 64.4, 63.8, 57.2, 56.9, 50.5, 41.7, 35.4, 34.2, 33.4, 32.6, 30.8, 30.5, 17.9, 12.6, 12.5. **IR** (film) ν (cm⁻¹) 3385 (br), 2943, 1659, 1406, 1258, 1106, 883, 749, 680. **SMBR** (IE), m/z (ion, intensité relative): 388 (M⁺-C₃H₇, 100), 276 (15), 242 (65). **SMHR** (IE) C₂₂H₃₄NO₃Si (M⁺-C₃H₇): 388.2308, trouvée: 388.2298.

rac-N-((1S,2S)-5-Oxo-2-(triisopropylsilyloxy)cyclohex-3-ényl)-N-(3-phénylpropyl)formamide (3-43)



Du dioxyde de manganèse (2.14 g, 24.6 mmol) a été ajouté en une portion à une solution de l'alcool allylique **3-42** (1.06 g, 2.46 mmol) dissous dans le dichlorométhane (40 mL) à température ambiante. Le mélange réactionnel a été agité durant 15 h puis filtré sur de la Célite® (lavage avec du dichlorométhane). Le filtrat a été concentré et le produit brut a été purifié par chromatographie éclair sur gel de silice en éluant avec un mélange d'hexanes et d'acétone (4:1 à 7:3) pour donner l'énone **3-43** sous la forme d'une huile incolore (1.03 g, 98%). **RMN ¹H** (300 MHz, CDCl₃, mélange de rotamères) δ (ppm) 8.14 (s) et 8.09 (d, *J* = 1.0 Hz) (1H, rotamères), 7.33 - 7.14 (m, 5H), 6.88 (dd, *J* = 10.5, 1.0 Hz, 1H), 6.03 - 5.94 (m, 1H), 5.60 (dt, *J* = 9.0, 2.0 Hz) et 4.60 (dt, *J* = 9.0, 2.0 Hz) (1H, rotamères), 3.78 (ddd, *J* = 13.5, 9.0, 4.5 Hz) et 3.73 - 3.21 (m) et 2.97 (ddd, *J* = 13.5, 11.0, 5.0 Hz) et 2.77 - 2.47 (m) (7H, rotamères), 2.17 - 2.04 (m) et 1.78 - 1.64 (m) (1H, rotamères), 1.97 - 1.85 (m, 1H), 1.12 - 1.02 (m, 21H). **RMN ¹³C** (75.5 MHz, CDCl₃) δ (ppm) 197.0, 195.3, 163.2, 162.9, 152.9, 151.5, 140.7, 139.9, 128.2, 128.0, 127.4, 125.9, 125.6, 68.7, 67.8, 61.3, 61.2, 50.4, 41.3, 40.9, 39.8, 33.1, 32.2, 30.5, 30.1, 17.6, 12.3, 12.2. **IR** (film) ν (cm⁻¹) 2951, 1682, 1463, 1248, 1118, 884, 681. **SMBR** (IE), *m/z* (ion, intensité relative): 429 (M⁺, 1), 386 (M⁺-C₃H₇, 100), 266 (50), 167 (80). **SMHR** (IE) C₂₅H₃₉NO₃Si (M⁺): 429.2699, trouvée: 429.2690.

rac-N-((1S,6S)-3-(Triéthylsilyloxy)-6-(triisopropylsilyloxy)cyclohex-3-ényl)-N-(3-phénylpropyl)formamide (3-44) et (1S,6S)-N-(3-phénylpropyl)-3-(triéthylsilyloxy)-6-(triisopropylsilyloxy)-cyclohex-3-énamine (3-46)



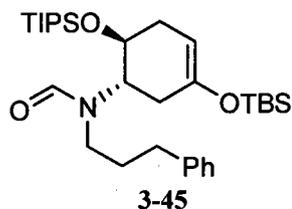
Une solution de divinyltétraméthylsiloxane de platine (0.10 M dans le toluène, 25 µL, 0.003 mmol) a été ajoutée à une solution de triéthylsilane (37 µL, 0.23 mmol) dans le toluène (2 mL) à température

ambiante. La solution résultante a été agitée durant 15 minutes et transférée par canule dans une solution de l'énone **3-43** (50 mg, 0.12 mmol) dissoute dans le toluène (2 mL) à température ambiante. Le mélange réactionnel a été agité durant 15 h à température ambiante puis concentré sous pression réduite. Le produit brut a été purifié par chromatographie éclair sur gel de silice saturée en triéthylamine¹⁵⁷ en éluant avec un mélange d'hexanes et d'acétate d'éthyle (99:1 à 98:2 à 94:6) pour donner l'amide **3-44** sous la forme d'une huile incolore (33 mg, 52%) et l'amine secondaire **3-46** sous la forme d'une huile incolore (13 mg, 22%).

Formamide **3-44** RMN ¹H (300 MHz, CD₂Cl₂, mélange de rotamères) δ (ppm) 8.09 (s) et 8.07 (s) (1H, rotamères), 7.32 - 7.16 (m, 5H), 4.71 - 4.69 (m, 1H), 4.55 (td, *J* = 8.5, 6.0 Hz) et 3.92 (td, *J* = 8.5, 6.0 Hz) (1H, rotamères), 3.61 - 3.39 (m) et 3.32 - 3.19 (m) et 0.07 - 2.93 (m) (4H, rotamères), 2.72 - 2.55 (m) et 2.48 - 2.29 (m) et 2.20 - 2.01 (m) (6H, rotamères), 1.97 - 1.87 (m, 1H), 1.77 - 1.63 (m, 1H), 1.07 - 1.02 (m, 21H), 0.98 (t, *J* = 8.0 Hz, 9H), 0.67 (q, *J* = 8.0 Hz, 6H). **SMBR** (IE), *m/z* (ion, intensité relative): 545 (M⁺, 1), 516 (M⁺-C₂H₅, 70), 502 (M⁺-C₃H₇, 40), 208 (100). **SMHR** (IE) C₃₁H₅₅NO₃Si₂ (M⁺): 545.3720, trouvée: 545.3708.

Amine secondaire **3-46** RMN ¹H (300 MHz, CD₂Cl₂) δ (ppm) 7.26 - 7.11 (m, 5H), 4.66 - 4.63 (m, 1H), 3.77 (td, *J* = 7.5, 5.0 Hz, 1H), 2.76 - 2.60 (m, 3H), 2.49 (dt, *J* = 11.0, 7.0 Hz, 1H), 2.37 - 2.26 (m, 2H), 2.07 - 1.98 (m, 1H), 1.94 - 1.83 (m, 1H), 1.73 (quin, *J* = 7.5 Hz, 2H), 1.41 (s, 2H), 1.07 - 1.04 (m, 21H), 0.94 (t, *J* = 8.0 Hz, 9H), 0.62 (q, *J* = 8.0 Hz, 6H). **SMBR** (IE), *m/z* (ion, intensité relative): 517 (M⁺, 3), 474 (M⁺-C₃H₇, 15), 330 (100). **SMHR** (IE) C₃₀H₅₅NO₂Si₂ (M⁺): 517.3771, trouvée: 517.3776.

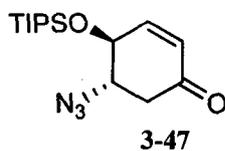
rac-N-((1S,6S)-3-(tert-Butyldiméthylsilyloxy)-6-(triisopropylsilyloxy)cyclohex-3-ényl)-N-(3-phénylpropyl)formamide (3-45)



De la tributylphosphine (0.82 mL, 1.20 mmol) a été ajoutée goutte à goutte à une solution de l'azoture **3-48** (0.50 g, 1.2 mmol) dissous dans le tétrahydrofurane (15 mL) à 0 °C. Le mélange réactionnel a été agité durant 15 h à température ambiante, puis a été amené à 0 °C. L'hydrocinnamaldéhyde (171 µL, 1.30 mmol) a été ajoutée goutte à goutte, le mélange résultant a été agité durant 15 h à température

ambiante et concentré sous pression réduite. Le résidu a été dissous dans l'éthanol (10 mL) et la solution résultante a été amenée à 0 °C. Du borohydrure de sodium (223 mg, 5.90 mmol) a été ajouté en 3 portions et le mélange réactionnel a été agité durant 1 h à 0 °C. Une solution aqueuse d'hydroxyde de sodium 1 N (4 mL) et de l'acétate d'éthyle ont été ajoutés et les phases ont été séparées. La phase aqueuse a été extraite avec de l'acétate d'éthyle, les phases organiques ont été combinées, lavées avec de la saumure, séchées avec du sulfate de sodium et concentrées sous pression réduite. Le résidu ainsi obtenu a été dissous dans le tétrahydrofurane (10 mL), le *N*-formylbenzotriazole (278 mg, 1.89 mmol) a été ajouté à température ambiante, le mélange réactionnel a été agité durant 15 h à température ambiante puis concentré sous pression réduite. Le résidu a été dissous dans du dichlorométhane et lavé avec une solution aqueuse d'hydroxyde de sodium 1 N. Les phases ont été séparées, la phase aqueuse a été extraite avec du dichlorométhane, les phases organiques ont été combinées, séchées avec du sulfate de sodium anhydre et concentrées sous pression réduite. Le produit brut a été purifié par chromatographie éclair sur gel de silice saturée en triéthylamine¹⁵⁷ en éluant avec un mélange d'hexanes et d'acétate d'éthyle (100:6) pour donner le formamide **3-45** sous la forme d'une huile incolore (0.42 g, 72% sur deux étapes). **RMN ¹H** (300 MHz, CDCl₃, mélange de rotamères) δ (ppm) 8.12 (s) et 8.08 (s) (1H, rotamères), 7.32 - 7.15 (m, 5H), 4.63 - 4.68 (m, 1H), 4.58 (td, *J* = 9.0, 5.5 Hz) et 3.89 (td, *J* = 9.0, 5.5 Hz) (1H, rotamères), 3.58 - 3.41 (m) et 3.35 - 3.20 (m) (2H, rotamères), 3.03 (ddd, *J* = 13.5, 11.0, 5.0 Hz, 1H), 2.76 - 2.54 (m, 2H), 2.45 - 2.28 (m), 2.18 - 2.06 (m), 1.96 - 1.88 (m) et 1.78 - 1.65 (m) (6H, rotamères), 1.04 - 1.03 (m, 21H), 0.92 - 0.91 (m, 9H), 0.13 (s, 6H). **RMN ¹³C** (75.5 MHz, CDCl₃) δ (ppm) 163.4, 163.2, 148.2, 147.5, 141.4, 140.7, 128.3, 126.2, 125.9, 100.0, 68.2, 67.6, 60.3, 59.3, 49.4, 42.2, 34.4, 33.5, 33.0, 32.8, 32.6, 32.2, 31.6, 30.5, 25.6, 18.1, 17.9, 12.8, -4.5. **IR** (film) ν (cm⁻¹) 2941, 1682, 1463, 1254, 1201, 1138, 1105, 884, 839, 780, 680. **SMBR** (IE), *m/z* (ion, intensité relative): 545 (M⁺, 1), 502 (M⁺-C₃H₇, 55), 488 (M⁺-C₄H₉, 80), 151 (100). **SMHR** (IE) C₃₁H₅₅NO₃Si₂ (M⁺): 545.3720, trouvée: 545.3713.

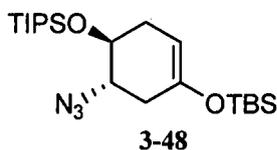
***rac*-(4*S*,5*S*)-5-Azido-4-(triisopropylsilyloxy)cyclohex-2-énone (3-47)**



Une solution de périodine de Dess-Martin (10.4 g, 24.4 mmol) dissous dans le dichlorométhane (60 mL) a été ajoutée lentement à une solution de l'alcool allylique **3-39** (3.80 g, 12.2 mmol) dans le

dichlorométhane (60 mL) contenant du bicarbonate de sodium (4.10 g, 48.8 mmol) à 0 °C. Après 2 h d'agitation à 0 °C, une solution aqueuse saturée de bicarbonate de sodium (40 mL) et une solution aqueuse saturée de thiosulfate de sodium (40 mL) ont été ajoutées, et le mélange biphasique résultant a été agité vigoureusement durant 1h à température ambiante. Les phases ont été séparées, la phase aqueuse a été extraite avec du dichlorométhane, les phases organiques ont été combinées, lavées avec de l'eau, séchées avec du sulfate de sodium anhydre, filtrées et concentrées sous pression réduite. Le produit brut a été purifié par chromatographie éclair sur gel de silice en éluant avec un mélange d'hexanes et d'acétate d'éthyle (19:1) pour donner l'énone **3-47** sous la forme d'une huile incolore (3.60 g, 95%). **RMN ¹H** (300 MHz, CDCl₃) δ (ppm) 6.84 (dd, *J* = 10.5, 2.5 Hz, 1H), 6.01 (d, *J* = 10.5 Hz, 1H), 4.51 (dt, *J* = 7.5, 2.5 Hz, 1H), 3.87 (ddd, *J* = 12.0, 7.5, 4.5 Hz, 1H), 2.85 (dd, *J* = 16.5, 4.5 Hz, 1H), 2.42 (dd, *J* = 16.5, 12.0 Hz, 1H), 1.22 - 1.05 (m, 21H). **RMN ¹³C** (75.5 MHz, CDCl₃) δ (ppm) 195.1, 150.5, 129.1, 71.4, 64.3, 41.2, 17.9, 12.4. **IR** (film) ν (cm⁻¹) 2945, 2112, 1696, 1464, 1248, 1117, 881, 682. **SMBR** (IE), *m/z* (ion, intensité relative): 266 (M⁺-C₃H₇, 100), 238 (25), 128 (40). **SMHR** (IE) C₁₂H₂₀N₃O₂Si (M⁺-C₃H₇): 266.1325, trouvée: 266.1321.

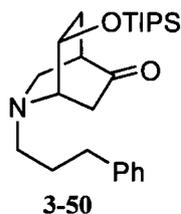
***rac*-((1*S*,6*S*)-6-Azido-4-(*tert*-butyldiméthylsilyloxy)cyclohex-3-ényloxy)triisopropylsilane (3-48)**



Une solution de divinyltétraméthylsiloxane de platine (0.10 M dans le toluène, 0.84 mL, 0.084 mmol) a été ajoutée goutte à goutte à une solution de *tert*-butyldiméthylsilane (1.35 mL, 8.42 mmol) dans le toluène (20 mL) à température ambiante. La solution résultante a été agitée durant 15 minutes et transférée par canule dans une solution de l'énone **3-47** (1.30 g, 4.21 mmol) dissoute dans le toluène (20 mL) à température ambiante. Le mélange réactionnel a été agité durant 15 h à 80 °C puis concentré sous pression réduite. Le produit brut a été purifié par chromatographie éclair sur gel de silice saturée en triéthylamine¹⁵⁷ en éluant avec de l'hexanes pour donner l'éther d'énol silylé **3-48** sous la forme d'une huile brunâtre (1.74 g, 97%). **RMN ¹H** (300 MHz, CDCl₃) δ (ppm) 4.70 - 4.67 (m, 1H), 3.86 (td, *J* = 7.0, 6.0 Hz, 1H), 3.61 (td, *J* = 8.0, 6.0 Hz, 1H), 2.48 - 2.33 (m, 2H), 2.15 - 2.01 (m, 2H), 1.11 - 0.82 (m, 21H), 0.91 (s, 9H), 0.12 (s, 6H). **RMN ¹³C** (75.5 MHz, CDCl₃) δ (ppm) 146.7, 120.5, 100.3, 70.4, 62.8, 33.8, 31.3, 25.6, 18.0, 12.6, -4.6. **IR** (film) ν (cm⁻¹) 2947, 2109, 1673, 1462, 1258, 1122, 894, 682.

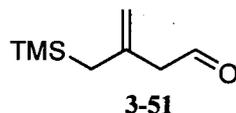
SMBR (IE), m/z (ion, intensité relative): 410 (M^+ , 1), 382 ($M^+ - C_3H_7$, 50), 354 (45), 73 (100). **SMHR** (IE) $C_{18}H_{36}N_3O_2Si_2$ ($M^+ - C_3H_7$): 382.2346, trouvée: 382.2356.

rac-(1S,4R,7S)-2-(3-Phénylpropyl)-7-(triisopropylsilyloxy)-2-azabicyclo[2.2.2]octan-5-one (3-50)



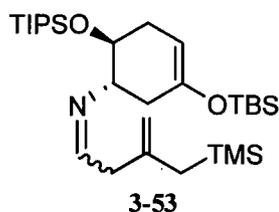
L'anhydride trifluorométhanesulfonique (25 μ L, 0.15 mmol) a été ajoutée goutte à goutte à une solution du formamide **3-45** (72 mg, 0.13 mmol) et de 2,6-di-*tert*-butyl-4-méthylpyridine (81 mg, 0.40 mmol) dissous dans le dichloroéthane (6 mL) à 0 °C. Le mélange réactionnel a été agité à température ambiante durant 15 h. Du tris(acétoxy)borohydrure de sodium (140 mg, 0.66 mmol) finement broyé a été ajouté en une portion, le mélange réactionnel a été agité durant 5 h. Une solution aqueuse saturée en bicarbonate de sodium (5 mL) a été ajoutée, les phases ont été séparées et la phase aqueuse a été extraite avec du dichlorométhane. Les phases organiques ont été combinées, séchées avec du sulfate de sodium anhydre, filtrées et concentrées sous pression réduite. Le produit brut a été purifié par chromatographie éclair sur gel de silice en éluant avec un mélange d'hexanes et d'acétate d'éthyle (4:1) pour donner l'amine bicyclique **3-50** sous la forme d'une huile incolore (38 mg, 69%). **RMN 1H** (300 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm) 7.28 - 7.24 (m, 2H), 7.19 - 7.14 (m, 3H), 4.31 - 4.29 (m, 1H), 3.02 (dd, $J = 6.0, 3.0$ Hz, 1H), 2.87 (dd, $J = 10.5, 2.0$ Hz, 1H), 2.79 - 2.74 (m, 1H), 2.69 - 2.58 (m, 5H), 2.48 (d, $J = 3.0$ Hz), 2.42 (t, $J = 3.0$ Hz) et 2.39 - 2.33 (m) (3H), 1.80 - 1.69 (m, 3H), 1.07 - 0.79 (m, 21H). **RMN ^{13}C** (75.5 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm) 214.6, 142.0, 128.4, 128.3, 125.8, 66.2, 58.9, 54.9, 51.8, 44.5, 36.3, 35.9, 33.1, 29.7, 17.9, 12.0. **IR** (film) ν (cm^{-1}) 2943, 1732, 1463, 1426, 1144, 1086, 882, 682. **SMBR** (IE), m/z (ion, intensité relative): 415 (M^+ , 10), 372 ($M^+ - C_3H_7$, 100), 215 (45). **SMHR** (IE) $C_{25}H_{41}NO_2Si$ (M^+): 415.2906, trouvée: 415.2896.

3-((Triméthylsilyl)méthyl)but-3-éanal (3-51)



Une solution de périodinane de Dess-Martin (1.07 g, 2.53 mmol) dissous dans le dichlorométhane (10 mL) a été ajoutée lentement à une solution de l'alcool homoallylique **2-43** (200 mg, 1.27 mmol) dans le dichlorométhane (10 mL) contenant du bicarbonate de sodium (425 mg, 5.06 mmol) à 0 °C. Après 2 h d'agitation à 0 °C, le mélange réactionnel a été dilué avec de l'éther diéthylique, une solution aqueuse saturée de bicarbonate de sodium (5 mL) et une solution aqueuse saturée de thiosulfate de sodium (5 mL) ont été ajoutées, et le mélange biphasique résultant a été agité vigoureusement durant 1h à 0 °C. Les phases ont été séparées, la phase aqueuse a été extraite avec du dichlorométhane, les phases organiques ont été combinées, lavées avec de la saumure, séchées avec du sulfate de magnésium anhydre, filtrées et concentrées sous pression réduite. L'aldéhyde **3-51** (115 mg, 58%) ainsi obtenu a été utilisé sans purification. RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃) δ (ppm) 9.63 (t, *J* = 2.5 Hz, 1H), 4.83 (d, *J* = 1.0 Hz, 1H), 4.76 (dd, *J* = 2.5, 1.0 Hz, 1H), 3.02 (dd, *J* = 2.5, 1.0 Hz, 2H), 1.58 (d, *J* = 1.0 Hz, 2H), 0.04 (s, 9H).

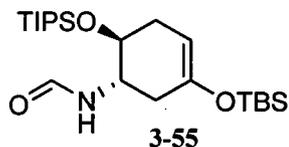
rac-(1*S*,6*S*,*Z*)-3-(*tert*-butyldiméthylsilyloxy)-6-(triisopropylsilyloxy)-*N*-(3-((triméthylsilyl)méthyl)but-3-énylidène)cyclohex-3-énamine (3-53)



Une solution de l'aldéhyde **3-51** (95 mg, 0.61 mmol) dissous dans le dichlorométhane (4 mL) a été ajoutée lentement à une solution de l'amine primaire **3-56** (49 mg, 0.12 mmol) dissous dans le dichloroéthane (4 mL) contenant une solution tampon de phosphate (pH 7.0, 0.4 mL) à 0 °C. Le mélange réactionnel a été agité durant 45 minutes à 0 °C et dilué avec du dichlorométhane. Les phases ont été séparées, la phase organique a été séchée avec du sulfate de magnésium anhydre, filtrée et concentrée sous pression réduite pour donner l'imine **3-53** brut qui a été utilisé sans purification.

RMN ^1H (300 MHz, CDCl_3) δ (ppm) 7.61 (t, $J = 5.0$ Hz, 1H), 4.72 (t, $J = 2.5$ Hz, 1H), 4.65 (s, 2H), 3.98 (td, $J = 8.5, 6.0$ Hz, 1H), 3.23 (td, $J = 8.5, 6.0$ Hz, 1H), 2.88 (d, $J = 5.0$ Hz, 2H), 2.44 - 2.30 (m, 2H), 2.19 - 2.04 (m, 2H), 1.56 (s, 2H), 1.04 (s, 21H), 0.90 (s, 9H), 0.12 (s, 6H), 0.03 (s, 9H).

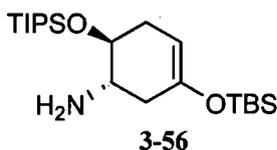
rac-N-((1S,6S)-3-(tert-Butyldiméthylsilyloxy)-6-(triisopropylsilyloxy)cyclohex-3-ényl)formamide (3-55)



De la tributylphosphine (118 μL , 0.479 mmol) a été ajoutée goutte à goutte à une solution de l'azoture **3-48** (200 mg, 0.471 mmol) dissous dans le tétrahydrofurane (6 mL) à 0 °C. Le mélange réactionnel a été agité durant 15 h à température ambiante, puis a été amené à 0 °C. L'aldéhyde **3-51** (81 mg, 0.520 mmol) en solution dans le tétrahydrofurane (3 mL) a été ajoutée goutte à goutte, le mélange résultant a été agité durant 15 h à température ambiante et concentré sous pression réduite. Le résidu a été dissous dans l'éthanol (6 mL) et la solution résultante a été amenée à 0 °C. Du borohydrure de sodium (90 mg, 2.36 mmol) a été ajouté en 3 portions et le mélange réactionnel a été agité durant 1 h à 0 °C. Une solution aqueuse d'hydroxyde de sodium 1 N (2 mL) et de l'acétate d'éthyle ont été ajoutés et les phases ont été séparées. La phase aqueuse a été extraite avec de l'acétate d'éthyle, les phases organiques ont été combinées, lavées avec de la saumure, séchées avec du sulfate de sodium et concentrées sous pression réduite. Le résidu ainsi obtenu a été dissous dans le tétrahydrofurane (6 mL), le *N*-formylbenzotriazole (118 mg, 0.802 mmol) a été ajouté à température ambiante, le mélange réactionnel a été agité durant 15 h à température ambiante puis concentré sous pression réduite. Le résidu a été dissous dans du dichlorométhane et lavé avec une solution aqueuse d'hydroxyde de sodium 1 N. Les phases ont été séparées, la phase aqueuse a été extraite avec du dichlorométhane, les phases organiques ont été combinées, séchées avec du sulfate de sodium anhydre et concentrées sous pression réduite. Le produit brut a été purifié par chromatographie éclair sur gel de silice saturée en triéthylamine¹⁵⁷ en éluant avec un mélange d'hexanes et d'acétate d'éthyle (4:1) pour donner le formamide **3-55** sous la forme d'un solide blanc (64 mg, 32% sur deux étapes). $T_{\text{fus}} = 83 - 84$ °C. RMN ^1H (300 MHz, CDCl_3 , mélange de rotamères) δ (ppm) 8.14 (s) et 8.10 (s) (1H, rotamères), 5.59 (d, $J = 7.5$ Hz) et 5.51 - 5.43 (m) (1H, rotamères), 4.76 - 4.71 (m, 1H), 4.26 (dt, $J = 12.5, 4.0$ Hz) et 3.67 - 3.56 (m) 1H, rotamères), 4.00 (dd, J

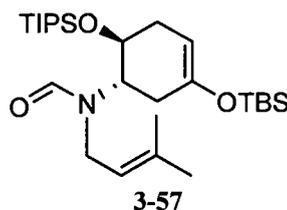
= 9.0, 4.0 Hz) et 3.79 (dt, $J = 7.5, 5.0$ Hz) (1H, rotamères), 2.78 - 2.68 (m) et 2.63 - 2.53 (m) (1H, rotamères), 2.43 - 2.28 (m, 1H), 2.18 - 2.09 (m, 1H), 2.05 - 1.96 (m) et 1.86 (dd, $J = 17.5, 4.0$ Hz) (1H, rotamères), 1.08 - 1.04 (m, 21H), 0.91 (s, 9H), 0.13 (s) et 0.12 (s) (6H, rotamères). **RMN** ^{13}C (75.5 MHz, CDCl_3) δ (ppm) 164.4, 160.8, 147.0, 100.2, 100.0, 69.9, 66.0, 53.4, 48.0, 34.4, 31.7, 30.8, 29.3, 25.5, 17.9, 12.3, 12.1, -4.4, -4.8. **IR** (film) ν (cm^{-1}) 3263 (br), 2940, 1675, 1464, 1379, 1254, 1195, 1094, 840. **SMBR** (IE), m/z (ion, intensité relative): 412 ($\text{M}^+ - \text{CH}_3$, 2), 384 ($\text{M}^+ - \text{C}_3\text{H}_7$, 100), 158 (30). **SMHR** (IE) $\text{C}_{19}\text{H}_{38}\text{NO}_3\text{Si}_2$ ($\text{M}^+ - \text{C}_3\text{H}_7$): 384.2390, trouvée: 384.2383.

***rac*-(1*S*,6*S*)-3-(*tert*-Butyldiméthylsilyloxy)-6-(triisopropylsilyloxy)cyclohex-3-énamine (3-56)**



De la tributylphosphine (5.40 mL, 21.9 mmol) a été ajoutée goutte à goutte à une solution de l'azoture **3-48** (4.65 g, 10.9 mmol) et d'eau (4 mL) dissous dans le tétrahydrofurane (100 mL) à 0 °C. Le mélange réactionnel a été agité durant 4 h à température ambiante et concentré sous pression réduite. Du dichlorométhane et une solution aqueuse d'hydroxyde de sodium 1 N ont été ajoutés au résidu et les phases ont été séparées. La phase aqueuse a été extraite avec du dichlorométhane, les phases organiques ont été combinées, séchées avec du sulfate de magnésium anhydre et concentrées sous pression réduite. Le produit brut a été purifié par chromatographie éclair sur gel de silice saturée en triéthylamine¹⁵⁷ en éluant avec un mélange d'hexanes et d'acétate d'éthyle (10:1) pour donner le l'amine primaire **3-56** sous la forme d'une huile incolore (3.44 g, 79% sur deux étapes). **RMN** ^1H (300 MHz, CDCl_3) δ (ppm) 4.71 - 4.68 (m, 1H), 3.62 (td, $J = 8.5, 5.0$ Hz, 1H), 2.95 (td, $J = 8.5, 6.0$ Hz, 1H), 2.43 - 2.29 (m, 2H), 2.11 - 2.00 (m, 1H), 1.98 - 1.87 (m, 1H), 1.49 - 1.38 (br s, 2H), 1.09 - 1.06 (m, 21H), 0.91 (s, 9H), 0.12 (s, 6H). **RMN** ^{13}C (75.5 MHz, CDCl_3) δ (ppm) 148.0, 100.7, 73.5, 53.1, 37.2, 31.5, 25.6, 18.1, 12.6, -4.5. **IR** (film) ν (cm^{-1}) 2942, 1673, 1463, 1252, 1101, 838. **SMBR** (IE), m/z (ion, intensité relative): 399 (M^+ , 1), 356 ($\text{M}^+ - \text{C}_3\text{H}_7$, 80), 225 (100), 130 (60). **SMHR** (IE) $\text{C}_{21}\text{H}_{45}\text{NO}_2\text{Si}_2$ (M^+): 399.2989, trouvée: 399.2982.

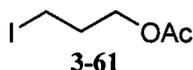
rac-N-((1S,6S)-3-(tert-Butyldiméthylsilyloxy)-6-(triisopropylsilyloxy)cyclohex-3-ényl)-N-(3-méthylbut-2-ényl)formamide (3-57)



Une solution de l'aldéhyde **3-51** (22 mg, 0.135 mmol) dissous dans le dichlorométhane (1.5 mL) a été ajoutée à une solution de l'amine primaire **3-56** (18 mg, 0.046 mmol) dissous dans le dichlorométhane (1.5 mL) à 0 °C. Le mélange réactionnel a été agité durant 1 h à 0 °C puis concentré sous pression réduite. Le résidu a été dissous dans l'éthanol (2 mL) et la solution résultante a été amenée à 0 °C. Du borohydrure de sodium (10 mg, 0.23 mmol) a été ajouté en 1 portions et le mélange réactionnel a été agité durant 1 h à 0 °C. Une solution aqueuse d'hydroxyde de sodium 1 N (2 mL) et de l'acétate d'éthyle ont été ajoutés et les phases ont été séparées. La phase aqueuse a été extraite avec de l'acétate d'éthyle, les phases organiques ont été combinées, lavées avec de la saumure, séchées avec du sulfate de sodium et concentrées sous pression réduite. Le résidu ainsi obtenu a été dissous dans le tétrahydrofurane (2 mL), le *N*-formylbenzotriazole (12 mg, 0.077 mmol) a été ajouté à température ambiante, le mélange réactionnel a été agité durant 15 h à température ambiante puis concentré sous pression réduite. Le résidu a été dissous dans du dichlorométhane et lavé avec une solution aqueuse d'hydroxyde de sodium 1 N. Les phases ont été séparées, la phase aqueuse a été extraite avec du dichlorométhane, les phases organiques ont été combinées, séchées avec du sulfate de magnésium anhydre et concentrées sous pression réduite. Le produit brut a été purifié par chromatographie éclair sur gel de silice saturée en triéthylamine¹⁵⁷ en éluant avec un mélange d'hexanes et d'acétate d'éthyle (9:1) pour donner le formamide **3-57** sous la forme d'une huile incolore (12 mg, 52% sur deux étapes). **RMN ¹H** (300 MHz, CDCl₃, mélange de rotamères) δ (ppm) 8.15 (s) et 8.12 (s) (1H, rotamères), 5.15 (q, *J* = 7.0 Hz, 1H), 4.71 - 4.66 (m, 1H), 4.49 (td, *J* = 9.0, 5.5 Hz) et 3.99 (td, *J* = 9.0, 5.5 Hz) (1H, rotamères), 4.09 (dd, *J* = 15.0, 5.5 Hz) et 3.87 - 3.84 (m) et 3.76 (dd, *J* = 15.0, 7.0 Hz) et 3.67 (dd, *J* = 10.0, 4.0 Hz) (2H, rotamères), 3.50 (td, *J* = 9.0, 7.0 Hz) et 2.93 - 2.81 (m) (1H, rotamères), 2.47 - 2.23 (m) et 2.17 - 2.03 (m) (4H, rotamères), 1.74 - 1.68 (m, 6H), 1.06 (s) et 1.05 (s) (21H, rotamères), 0.90 (s) et 0.89 (s) (9H, rotamères), 0.12 (s) et 0.11 (s) (6H, rotamères). **RMN ¹³C** (75.5 MHz, CDCl₃) δ (ppm) 163.2, 163.1, 148.3, 147.7, 136.3, 134.3, 121.1, 120.9, 100.2, 68.3, 67.6, 59.9, 57.6, 46.5, 39.9,

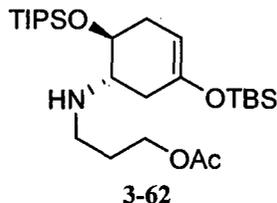
34.3, 32.7, 32.1, 25.6, 18.1, 12.8, -4.5. **IR** (film) ν (cm⁻¹) 2928, 1678, 1462, 1254, 1122, 838. **SMBR** (IE), *m/z* (ion, intensité relative): 495 (M⁺, 1), 480 (M⁺-CH₃, 1), 452 (M⁺-C₃H₇, 25), 438 (45), 208 (85), 151 (100). **SMHR** (IE) C₂₇H₅₃NO₃Si (M⁺): 495.3564, trouvée: 495.3561.

Acétate de 3-iodopropyle (3-61)



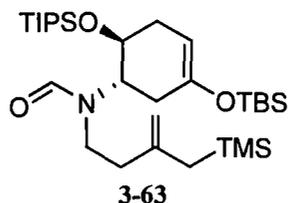
De l'anhydride acétique (7.5 mL, 79 mmol) a été ajouté goutte à goutte à une solution de 3-chloropropan-1-ol (4.4 mL, 53 mmol), de triéthylamine (15.0 mL, 106 mmol) et de *N,N*-diméthylaminopyridine (65 mg, 0.53 mmol) dissous dans le tétrahydrofurane (150 mL) à 0 °C. Le mélange réactionnel a été agité durant 2 h à température ambiante, une solution aqueuse saturée en bicarbonate de sodium (75 mL) a été ajoutée et le mélange biphasique a été concentré sous pression réduite. La phase aqueuse résultante a été extraite avec de l'éther diéthylique, les phases organiques ont été combinées, lavées avec une solution aqueuse d'acide chlorhydrique 1 N, séchées avec du sulfate de magnésium anhydre et concentrées sous pression réduite. L'acétate de 3-chloropropyle brut ainsi obtenu été dissous dans l'acétone (150 mL) et de l'iodure de sodium a été ajouté à température ambiante. Le mélange réactionnel a été protégé de la lumière et porté au reflux de l'acétone durant 15 h. Une solution aqueuse saturée en bicarbonate de sodium (75 mL), une solution aqueuse saturée en thiosulfate de sodium (75 mL) et de l'eau ont été ajoutées et le mélange réactionnel a été concentré sous pression réduite. La phase aqueuse résultante a été extraite avec de l'éther diéthylique, les phases organiques ont été combinées, lavées avec de l'eau et de la saumure, séchées avec du sulfate de magnésium anhydre et concentrées sous pression réduite. Le produit brut a été purifié par chromatographie éclair sur gel de silice en éluant avec un mélange d'hexanes et d'acétate d'éthyle (19:1) pour donner l'acétate de 3-iodopropyle (**3-61**) sous la forme d'une huile incolore (9.02 g, 75% sur deux étapes). La caractérisation de l'acétate de 3-iodopropyle (**3-61**) correspond à celle rapportée dans la littérature.¹²⁷

Acétate de *rac*-3-((1*S*,6*S*)-3-(*tert*-butyldiméthylsilyloxy)-6-(triisopropylsilyloxy)cyclohex-3-énylamino)propyle (3-62)



De l'acétate de 3-iodopropyle (3-61) (43 μ L, 0.30 mmol) a été ajouté à une solution de l'amine primaire 3-56 (30 mg, 0.075 mmol) et de diisopropyléthylamine (52 μ L, .300 mmol) dissous dans un mélange de tétrahydrofurane (1 mL) et de *N,N*-diméthylformamide (0.25 mL) à température ambiante. Le mélange réactionnel a été agité à 70 °C durant 15 h et concentré sous pression réduite. Le résidu a été dissous dans l'acétate d'éthyle et a été lavé avec une solution aqueuse saturée en bicarbonate de sodium. La phase organique a été séchée avec du sulfate de magnésium anhydre, filtrée et concentrée sous pression réduite. Le produit brut a été purifié par chromatographie éclair sur gel de silice saturée en triéthylamine¹⁵⁷ en éluant avec un mélange d'hexanes et d'acétate d'éthyle (19:1) pour donner l'amine secondaire 3-62 sous la forme d'une huile incolore (22 mg, 60%). **RMN 1H** (300 MHz, CDCl₃) δ (ppm) 4.68 (br s, 1H), 4.13 (td, $J = 7.0, 0.5$ Hz, 2H), 3.78 (td, $J = 8.0, 5.5$ Hz, 1H), 2.79 - 2.70 (m, 2H), 2.57 (dt, $J = 11.5, 7.0$ Hz, 1H), 2.40 - 2.28 (m, 2H), 2.11 - 2.00 (m, 1H), 2.04 (s, 21H), 1.99 - 1.89 (m, 1H), 1.80 (quin, $J = 7.0$ Hz, 2H), 1.73 (br s, 1H), 1.07 (s, 21H), 0.91 (s, 9H), 0.12 (s, 6H). **RMN 13C** (75.5 MHz, CDCl₃) δ (ppm) 171.1, 148.0, 100.6, 71.0, 62.7, 59.3, 44.0, 34.6, 31.5, 29.4, 21.0, 18.1, 12.6, -4.5. **IR** (film) ν (cm⁻¹) 2929, 1744, 1463, 1237, 1101, 838. **SMBR** (IE), *m/z* (ion, intensité relative): 499 (M⁺, 10), 456 (M⁺-C₃H₇, 15), 325 (100), 312 (90). **SMHR** (IE) C₂₆H₅₃NO₄Si₂ (M⁺): 499.3513, trouvée: 499.3517.

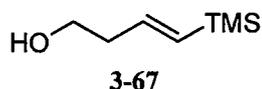
rac-*N*-((1*S*,6*S*)-3-(*tert*-Butyldiméthylsilyloxy)-6-(triisopropylsilyloxy)cyclohex-3-ényl)-*N*-(3-((triméthylsilyl)méthyl)but-3-ényl)formamide (3-63)



Une solution du tosylate 2-44 (235 mg, 0.752 mmol) dissous dans l'acétonitrile (2 mL) a été ajoutée à une solution de l'amine primaire 3-56 (150 mg, 0.376 mmol) et de diisopropyléthylamine (144 μ L,

0.827 mmol) dissous dans l'acétonitrile (2 mL) à température ambiante. Le mélange réactionnel a été agité durant 48 h à 70 °C puis a été amené à température ambiante. De l'acétate d'éthyle et une solution aqueuse saturée en bicarbonate de sodium ont été ajoutés et les phases ont été séparées. La phase aqueuse résultante a été extraite avec de l'acétate d'éthyle, les phases organiques ont été combinées, lavées avec de la saumure, séchées avec du sulfate de magnésium anhydre et concentrées sous pression réduite. Le résidu ainsi obtenu a été dissous dans le tétrahydrofurane (4 mL), le *N*-formylbenzotriazole (83 mg, 0.564 mmol) a été ajouté à température ambiante, le mélange réactionnel a été agité durant 15 h à température ambiante puis concentré sous pression réduite. Le résidu a été dissous dans du dichlorométhane et lavé avec une solution aqueuse d'hydroxyde de sodium 1 N. Les phases ont été séparées, la phase aqueuse a été extraite avec du dichlorométhane, les phases organiques ont été combinées, séchées avec du sulfate de magnésium anhydre et concentrées sous pression réduite. Le produit brut a été purifié par chromatographie éclair sur gel de silice saturée en triéthylamine¹⁵⁷ en éluant avec un mélange d'hexanes et d'acétate d'éthyle (25:1) pour donner le formamide **3-63** sous la forme d'une huile incolore (145 mg, 68% sur deux étapes). **RMN ¹H** (300 MHz, CDCl₃, mélange de rotamères) δ (ppm) 8.11 (s) et 8.09 (s) (1H, rotamères), 4.70 - 4.50 (m, 3H), 3.95 (td, *J* = 8.5, 5.5 Hz) et 3.64 - 3.25 (m) (3H, rotamères), 3.12 (ddd, *J* = 13.5, 11.0, 5.5 Hz) et 3.05 - 2.93 (m) (1H, rotamères), 2.49 - 1.97 (m, 6H), 1.55 (s) et 1.52 (s) (2H, rotamères), 1.04 (s, 21H), 0.91 (s) et 0.90 (s) (9H, rotamères), 0.14 (s) et 0.13 (s) (6H, rotamères), 0.03 (s) et 0.02 (s) (9H, rotamères). **RMN ¹³C** (75.5 MHz, CDCl₃) δ (ppm) 163.3, 148.2, 147.5, 144.7, 143.6, 109.5, 108.3, 100.0, 68.3, 67.6, 60.3, 59.1, 48.3, 41.4, 39.2, 37.1, 34.2, 32.9, 32.5, 32.1, 27.0, 26.8, 25.6, 18.1, 12.8, -1.4, -4.6. **IR** (film) ν (cm⁻¹) 2948, 1680, 1463, 1250, 839. **SMBR** (IE), *m/z* (ion, intensité relative): 567 (M⁺, 5), 524 (M⁺-CH₃, 10), 510 (60), 368 (60), 208 (65), 151 (100), 73 (100). **SMHR** (IE) C₃₀H₆₁NO₃Si₃ (M⁺): 567.3959, trouvée: 567.3969.

(*E*)-4-(Triméthylsilyl)but-3-én-1-ol (3-67)



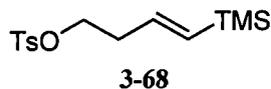
Une solution de *tert*-butyllithium (1.48 M dans le pentane, 43.0 mL, 63.6 mmol) a été ajoutée lentement à une solution de 2,3-dihydrofurane (4.00 mL, 53.0 mmol) dissous dans le tétrahydrofurane (40 mL) à -

60 °C. Le mélange a été agité durant 10 minutes à -60 °C puis durant 1 h à 0 °C, conduisant à une solution jaune pâle.

Une solution de méthyllithium (1.54 M dans l'éther diéthylique, 72 mL, 111 mmol) a été ajoutée lentement à une solution d'hexaméthylsilane (23.4 mL, 117 mmol) et d'hexaméthylphosphoramidate (16 mL) dissous dans le tétrahydrofurane (100 mL) à 0 °C. Le mélange a été agité durant 30 minutes à 0 °C, et la solution verte foncée résultante a été transférée par canule dans une suspension de cyanure de cuivre(I) (4.77 g, 53.0 mmol) dans l'éther diéthylique à -40 °C. Le mélange a été agité durant 1 h à -25 °C pour conduire à une solution brune foncée qui a ensuite été amenée à -30 °C.

La solution jaune pâle contenant l'anion du 2,3-dihydrofurane (0 °C) a été transférée par canule dans la solution brune contenant le cyanocuprate (-30 °C) et le mélange réactionnel a été agité durant 2 h à 0 °C. Une solution aqueuse saturée en chlorure d'ammonium (50 mL) a été ajoutée lentement à 0 °C. Le mélange réactionnel a été dilué avec de l'acétate d'éthyle et de l'eau et une solution aqueuse d'hydroxyde d'ammonium (conc., 200 mL) a été ajoutée. Les phases ont été séparées et la phase aqueuse a été extraite avec de l'acétate d'éthyle. Les phases organiques ont été combinées, lavées avec de l'eau, lavées avec une solution aqueuse de sulfate de cuivre(II) 1 N (2x), lavées avec de l'eau, lavées avec de la saumure, séchées avec du sulfate de magnésium anhydre, filtrées et concentrées sous pression réduite. Le produit brut a été purifié par chromatographie éclair sur gel de silice en éluant avec un mélange d'hexanes et d'acétate d'éthyle (9:1) pour donner le l'hydroxyvinylsilane **3-67** sous la forme d'une huile incolore (6.91 g, 91%). La caractérisation du (*E*)-4-(Triméthylsilyl)but-3-én-1-ol (**3-67**) correspond à celle rapportée dans la littérature.¹²⁹

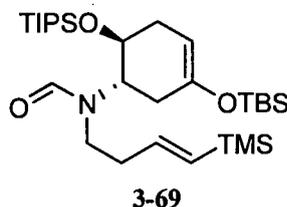
(*E*)-4-(Triméthylsilyl)but-3-ényl 4-méthylbenzènesulfonate (3-68**)**



Du chlorure de *para*-toluènesulfonyl (10.9 g, 57.6 mmol) a été ajouté en trois portions à une solution de l'alcool **3-67** (6.91 g, 48.0 mmol) et de triéthylamine (10.0 mL, 72.0 mmol) dissous dans le dichlorométhane (150 mL) à 0°C. Le mélange réactionnel a été amené à température pièce puis agité durant 2h à la même température. Une solution aqueuse d'hydroxyde de sodium 1 N (75 mL) a été ajoutée et le mélange biphasique résultant a été agité vigoureusement durant 15 minutes à température ambiante. De l'eau a été ajoutée et les phases ont été séparées. La phase aqueuse a été extraite avec du

dichlorométhane, les phases organiques ont été combinées, lavées avec une solution aqueuse d'acide chlorhydrique 1 N, séchées avec du sulfate de magnésium anhydre, filtrées puis concentrées sous pression réduite pour donner le tosylate **3-68** sous la forme d'une huile incolore (13.2 g, 93%). **RMN ¹H** (300 MHz, CDCl₃) δ (ppm) 7.79 (d, *J* = 8.5 Hz, 2H), 7.34 (d, *J* = 8.5 Hz, 2H), 5.83 (dt, *J* = 18.5, 6.0 Hz, 1H), 5.68 (dt, *J* = 18.5, 1.0 Hz, 1H), 4.07 (t, *J* = 6.0 Hz, 2H), 2.44 (qd, *J* = 6.0, 1.0 Hz, 2H), 2.45 (s, 3H), 0.01 (s, 9H), . **RMN ¹³C** (75.5 MHz, CDCl₃) δ (ppm) 144.7, 140.1, 134.1, 133.0, 129.8, 127.8, 69.3, 35.6, 21.5, -1.4. **IR** (film) ν (cm⁻¹) 2955, 1360, 1247, 1176, 1097, 974, 836, 664. **SMBR** (IE), *m/z* (ion, intensité relative): 283 (M⁺-CH₃, 10), 229 (100), 91 (60). **SMHR** (IE) C₁₃H₁₉O₃SSi (M⁺-CH₃): 283.0824, trouvée: 283.0830.

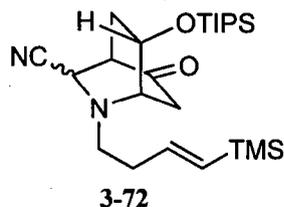
rac-N-((1S,6S)-3-(tert-Butyldiméthylsilyloxy)-6-(triisopropylsilyloxy)cyclohex-3-ényl)-N-((E)-4-(triméthylsilyl)but-3-ényl)formamide (3-69)



En utilisant la procédure ayant été utilisée pour la préparation du formamide **3-63**, une solution de l'amine primaire **3-56** (300 mg, 0.752 mmol) dissoute dans l'acétonitrile (5 mL) a été traitée avec une solution du tosylate **3-68** (447 mg, 1.50 mmol) dissous dans l'acétonitrile (4 mL) et avec de la diisopropyléthylamine (290 µL, 1.65 mmol). Après neutralisation, l'amine secondaire brut a été traitée avec du *N*-formylbenzotriazole (182 mg, 1.24 mmol) dans le tétrahydrofurane (5 mL) pour donner, suite à une purification par chromatographie éclair sur gel de silice saturé en triéthylamine¹⁵⁷ en éluant avec un mélange d'hexanes et d'acétate d'éthyle (25:1), le formamide **3-69** sous la forme d'une huile incolore (346 mg, 83% sur deux étapes). **RMN ¹H** (300 MHz, CDCl₃, mélange de rotamères) δ (ppm) 8.12 (s) et 8.08 (s) (1H, rotamères), 5.98 (dt, *J* = 19.0, 6.5 Hz) et 5.92 (dt, *J* = 19.0, 6.0 Hz) (1H, rotamères), 5.75 (d, *J* = 19.0 Hz) et 5.71 (d, *J* = 19.0 Hz) (1H, rotamères), 4.69 - 4.63 (m, 1H), 4.57 (td, *J* = 8.5, 5.5 Hz) et 3.95 (td, *J* = 8.5, 5.5 Hz) (1H, rotamères), 3.55 - 3.23 (m), 3.13 (ddd, *J* = 13.5, 9.5, 5.5 Hz) et 3.06 - 2.94 (m, rotamères) (4H), 2.60 - 2.05 (m, 5H), 1.04 (s, 21H), 0.91 - 0.90 (m, 9H), 0.14 - 0.13 (m, 6H), 0.04 - 0.05 (m, 9H). **RMN ¹³C** (75.5 MHz, CDCl₃) δ (ppm) 163.2, 148.2, 147.5, 143.0, 141.8, 134.1, 132.5, 99.6, 68.3, 67.6, 60.2, 59.3, 49.3, 41.9, 37.3, 35.9, 34.4, 32.9, 32.2, 32.0, 25.5,

18.1, 12.8, -1.4, -4.5, -4.7. **IR** (film) ν (cm⁻¹) 2948, 1681, 1462, 1248, 1139, 838, 680. **SMBR** (IE), *m/z* (ion, intensité relative): 553 (M⁺, 2), 538 (M⁺-CH₃, 10), 510 (M⁺-C₃H₇, 70), 496 (M⁺-C₄H₉, 80), 151 (100). **SMHR** (IE) C₂₉H₅₉NO₃Si₃ (M⁺): 553.3803, trouvée: 553.3795.

***rac*-(1*S*,4*R*,7*S*)-5-Oxo-7-(triisopropylsilyloxy)-2-((*E*)-4-(triméthylsilyl)but-3-ényl)-2-azabicyclo[2.2.2]octane-3-carbonitrile (3-72)**



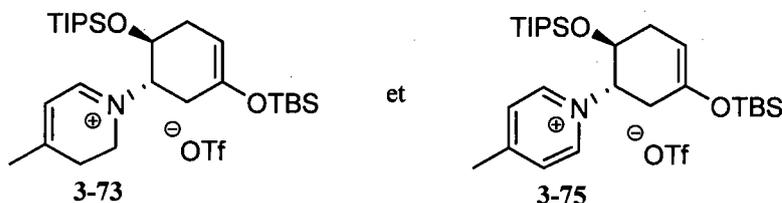
L'anhydride trifluorométhanesulfonique (32 μ L, 0.19 mmol) a été ajoutée goutte à goutte à une solution du formamide **3-69** (96 mg, 0.17 mmol) et de 2,6-di-*tert*-butyl-4-méthylpyridine (106 mg, 0.519 mmol) dissous dans le dichloroéthane (5 mL) à 0 °C. Le mélange réactionnel a été agité à température ambiante durant 15 h et amené à -78 °C. Du cyanure de triméthylsilyle (65 μ L, 0.52 mmol) et du *N,N*-diméthylaminopyridine (85 mg, 0.69 mmol) ont été ajoutés et le mélange réactionnel a été agité durant 15 h à température ambiante. Une solution aqueuse saturée en bicarbonate de sodium (5 mL) a été ajoutée, les phases ont été séparées et la phase aqueuse a été extraite avec du dichlorométhane. Les phases organiques ont été combinées, séchées avec du sulfate de sodium anhydre, filtrées et concentrées sous pression réduite. Le produit brut a été purifié par chromatographie éclair sur gel de silice saturé en triéthylamine¹⁵⁷ en éluant avec un mélange d'hexanes et d'acétate d'éthyle (93:7) pour donner l'aminonitrile **3-72** (**diastéréoisomère minoritaire**) sous la forme d'une huile légèrement brunâtre (17 mg, 22%) et l'aminonitrile **3-72** (**diastéréoisomère majoritaire**) sous la forme d'une huile légèrement brunâtre (52 mg, 66%).

Aminonitrile **3-72** (**diastéréoisomère minoritaire**) **RMN** ¹H (300 MHz, CDCl₃) δ (ppm) 5.99 (dt, *J* = 18.5, 6.0 Hz, 1H), 5.74 (dt, *J* = 18.5, 1.5 Hz, 1H), 4.35 - 4.30 (m, 1H), 3.74 (s, 1H), 3.15 (dd, *J* = 6.0, 3.0 Hz, 1H), 2.89 - 2.69 (m, 2H), 2.80 (t, *J* = 7.5 Hz, 2H), 2.62 (dd, *J* = 6.0, 3.0 Hz, 1H), 2.45 (dd, *J* = 19.0, 3.0 Hz) et 2.42 - 2.32 (m) (3H), 1.78 (ddd, *J* = 15.0, 5.0, 3.0 Hz, 1H), 1.06 - 1.01 (m, 21H), 0.05 (s, 9H). **RMN** ¹³C (75.5 MHz, CDCl₃) δ (ppm) 209.3, 142.8, 132.8, 118.0, 66.7, 57.3, 53.5, 52.3, 46.8, 35.2, 32.7, 17.9, 11.9, 1.4. **IR** (film) ν (cm⁻¹) 2945, 1741 1464, 1247, 1145, 1090, 838, 686. **SMBR**

(IE), m/z (ion, intensité relative): 448 (M^+ , 2), 433 (M^+-CH_3 , 3), 405 ($M^+-C_3H_7$, 5), 335 (100). **SMHR** (IE) $C_{24}H_{44}N_2O_2Si_2$ (M^+): 448.2941, trouvée: 448.2925.

Aminonitrile **3-72** (diastéréoisomère majoritaire) **RMN** 1H (300 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm) 5.99 (dt, $J = 18.5, 6.0$ Hz, 1H), 5.74 (dt, $J = 18.5, 1.5$ Hz, 1H), 4.29 - 4.24 (m, 1H), 3.75 (d, $J = 3.0$ Hz, 1H), 3.18 (dd, $J = 6.5, 3.0$ Hz, 1H), 2.98 - 2.79 (m, 3H), 2.67 (dd, $J = 6.0, 3.0$ Hz, 1H), 2.56 (dd, $J = 19.0, 3.0$ Hz, 1H), 2.42 - 2.32 (m, 3H), 1.84 (dt, $J = 14.5, 3.0$ Hz, 1H), 1.09 - 0.98 (m, 21H), 0.05 (s, 9H). **RMN** ^{13}C (75.5 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm) 208.5, 142.9, 132.8, 118.1, 64.1, 57.8, 53.1, 52.4, 47.8, 38.7, 35.7, 35.5, 17.9, 11.9, -1.3. **IR** (film) ν (cm^{-1}) 2945, 1741, 1464, 1247, 1145, 1090, 838, 686. **SMBR** (IE), m/z (ion, intensité relative): 448 (M^+ , 1), 447 (M^+-H , 2), 335 (100). **SMHR** (IE) $C_{24}H_{43}N_2O_2Si_2$ (M^+-H): 447.2863, trouvée: 447.2856.

Ion iminium **3-73** et ion pyridinium **3-75**

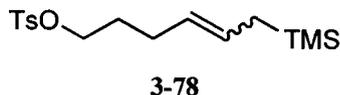


De l'anhydride trifluorométhanesulfonique (9 μ L, 0.05 mmol) a été ajouté à une solution du formamide **3-63** (30 mg, 0.05 mmol) et de 2,6-di-*tert*-butyl-4-méthylpyridine (33 mg, 0.16 mmol) dissous dans le 1,2-dichloroéthane (2 mL) à 0 °C. Le mélange réactionnel a été agité durant 20 minutes à 0 °C. L'analyse d'un aliquot prélevé du milieu réactionnel par RMN 1H a permis d'observer la formation de l'éniminium **3-73**. Le mélange réactionnel a été agité durant 4 h à 80 °C. L'analyse d'un aliquot prélevé du milieu réactionnel par RMN 1H a permis d'observer la formation du pyridinium **3-75**.

Éniminium **3-73** **RMN** 1H (300 MHz, $CDCl_3$, signaux caractéristiques) δ (ppm) 8.39 (t, $J = 4.5$ Hz, 1H), 6.41 (s, 1H), 4.70 - 4.68 (m, 1H), 4.17 (t, $J = 4.5$ Hz, 1H).

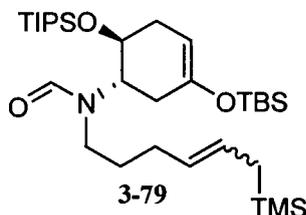
Pyridinium **3-75** **RMN** 1H (300 MHz, $CDCl_3$, signaux caractéristiques) δ (ppm) 8.79 (d, $J = 7.0$ Hz, 1H), 7.91 (d, $J = 7.0$ Hz, 1H).

6-(Triméthylsilyl)hex-4-ényl 4-méthylbenzènesulfonate (3-78)



En utilisant la procédure ayant été utilisée pour la préparation du tosylate **3-68**, l'hydroxyallylsilane **2-7** (1.00 g, 5.81 mmol) a été traité avec du chlorure de *para*-toluènesulfonyle (1.33 g, 6.98 mmol) et de la triéthylamine (1.21 mL, 8.72 mmol) dans le dichlorométhane (30 mL) pour donner, suite à une purification par chromatographie éclair sur gel de silice en éluant avec un mélange d'hexanes et d'acétate d'éthyle (25:1), le tosylate **3-78** sous la forme d'une huile incolore (1.69 g, 89%). La caractérisation du tosylate **3-78** correspond à celle rapportée dans la littérature.¹³³

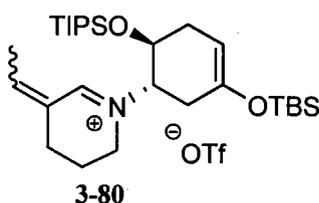
rac-N-((1S,6S)-3-(tert-Butyldiméthylsilyloxy)-6-(triisopropylsilyloxy)cyclohex-3-ényl)-N-(6-(triméthylsilyl)hex-4-ényl)formamide (3-79)



En utilisant la procédure ayant été utilisée pour la préparation du formamide **3-63**, une solution de l'amine primaire **3-56** (200 mg, 0.501 mmol) dissoute dans l'acétonitrile (3 mL) a été traitée avec une solution du tosylate **3-78** (326 mg, 1.00 mmol) dissous dans l'acétonitrile (3 mL) et avec de la diisopropyléthylamine (192 μ L, 1.10 mmol). Après neutralisation, l'amine secondaire brut a été traitée avec du *N*-formylbenzotriazole (147 mg, 1.00 mmol) dans le tétrahydrofurane (5 mL) pour donner, suite à une purification par chromatographie éclair sur gel de silice saturé en triéthylamine¹⁵⁷ en éluant avec un mélange d'hexanes et d'acétate d'éthyle (25:1), le formamide **3-79** sous la forme d'une huile incolore (229 mg, 78% sur deux étapes). RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃, mélange de rotamères et d'isomères) δ (ppm) 8.10 (s) et 8.09 (s) (1H, rotamères), 5.50 - 5.36 (m, 1H), 5.28 - 5.17 (m, 1H), 4.69 - 4.63 (m, 1H), 4.57 (td, $J = 9.5, 6.0$ Hz) et 3.94 (td, $J = 8.5, 5.5$ Hz) (1H, rotamères), 3.60 - 3.14 (m, 2H), 3.01 (ddd, $J = 13.5, 11.0, 5.0$ Hz, 1H), 2.47- 2.26 (m) et 2.12 (dd, $J = 17.0, 6.5$ Hz) et 2.01 (dd, $J = 14.0, 7.0$ Hz) et 1.92 - 1.78 (m) et 1.67 - 1.58 (m) (8H, rotamères), 1.45 (d, $J = 8.0$ Hz, 2H, *maj-3-79*) et 1.39

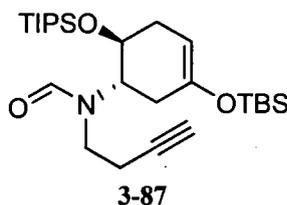
(d, $J = 8.0$ Hz, 2H, *min*-**3-79**), 1.03 (s, 21H), 0.91 (s) et 0.89 (s) (9H, rotamères), 0.14 (s) et 0.12 (s) (6H, rotamères), 0.00 (s) et -0.01 (s) (9H, rotamères de *maj*-**3-79**), -0.02 (s) et -0.03 (s) (9H, rotamères de *min*-**3-79**). **RMN** ^{13}C (75.5 MHz, CDCl_3) δ (ppm) 163.4, 163.3, 148.2, 147.6, 127.5, 127.0, 126.4, 126.1, 125.4, 100.0, 68.2, 67.6, 60.3, 59.1, 49.4, 42.1, 34.5, 34.4, 33.0, 32.6, 32.2, 30.5, 30.2, 29.6, 29.4, 29.1, 28.9, 25.6, 24.7, 24.0, 22.6, 18.5, 18.1, 17.9, 12.8, 12.7, -1.8, -2.0, -4.4, -4.6. **IR** (film) ν (cm^{-1}) 2948, 1679, 1463, 1248, 1131, 840. **SMBR** (IE), m/z (ion, intensité relative): 581 (M^+ , 10), 538 ($\text{M}^+ - \text{C}_3\text{H}_7$, 50), 382 (20), 84 (100). **SMHR** (IE) $\text{C}_{31}\text{H}_{63}\text{NO}_3\text{Si}_3$ (M^+): 581.4116, trouvée: 581.4112.

Ion iminium **3-80**



De l'anhydride trifluorométhanesulfonique (10 μL , 0.06 mmol) a été ajouté à une solution du formamide **3-79** (32 mg, 0.06 mmol) et de 2,6-di-*tert*-butyl-4-méthylpyridine (34 mg, 0.17 mmol) dissous dans le 1,2-dichloroéthane (3 mL) à 0 °C. Le mélange réactionnel a été agité durant 20 minutes à 0 °C. L'analyse d'un aliquot prélevé du milieu réactionnel par RMN ^1H a permis d'observer la formation de l'éniminium **3-80**. **RMN** ^1H (300 MHz, CDCl_3 , signaux caractéristiques) δ (ppm) 8.71 (s, 1H), 7.33 (q, $J = 7.0$ Hz, 1H), 4.68 (d, $J = 6.0$ Hz, 1H), 4.29 - 4.14 (m, 2H), 3.81 - 3.59 (m, 2H), 2.09 (d, $J = 7.0$ Hz, 3H), 1.02 (s, 21H), 0.90 (s, 9H), 0.16 (s, 6H).

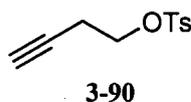
rac-*N*-(But-3-ynyl)-*N*-((1*S*,6*S*)-3-(*tert*-butyldiméthylsilyloxy)-6-(triisopropylsilyloxy)cyclohex-3-ényl)formamide (**3-87**)



En utilisant la procédure ayant été utilisée pour la préparation du formamide **3-63**, une solution de l'amine primaire **3-56** (1.70 g, 4.26 mmol) dissoute dans l'acétonitrile (20 mL) a été traitée avec une solution du tosylate **3-90** (1.91g, 8.52 mmol) dissous dans l'acétonitrile (20 mL) et avec de la

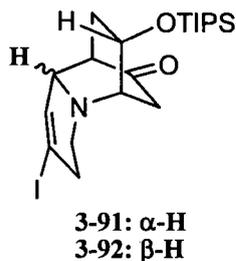
diisopropyléthylamine (1.62 mL, 9.37 mmol). Après neutralisation, l'amine secondaire brut a été traitée avec du *N*-formylbenzotriazole (1.25 g, 8.52 mmol) dans le tétrahydrofurane (20 mL) pour donner, suite à une purification par chromatographie éclair sur gel de silice saturé en triéthylamine¹⁵⁷ en éluant avec un mélange d'hexanes et d'acétate d'éthyle (93:7), le formamide **3-87** sous la forme d'une huile incolore (1.77 g, 87% sur deux étapes). **RMN** ¹H (300 MHz, CDCl₃, mélange de rotamères) δ (ppm) 8.17 (s) et 8.13 (s) (1H, rotamères), 4.70 - 4.63 (m, 1H), 4.58 (td, *J* = 9.5, 5.5 Hz) et 3.94 (td, *J* = 9.0, 5.5 Hz) (1H, rotamères), 3.62 - 3.33 (m), 3.30 - 3.20 (m) et 3.11 - 3.00 (m) (4H, rotamères), 2.70 - 2.59 (m), 2.53 - 2.33 (m) et 2.22 - 2.08 (m) (5H, rotamères), 2.06 (t, *J* = 2.5 Hz) et 1.99 (t, *J* = 2.5 Hz) (1H, rotamères), 1.04 (s, 21H), 0.92 - 0.89 (m, 9H), 0.14 - 0.13 (m, 6H). **RMN** ¹³C (75.5 MHz, CDCl₃) δ (ppm) 163.5, 163.3, 148.2, 147.5, 99.8, 81.5, 80.2, 71.2, 69.8, 68.5, 67.6, 60.4, 59.7, 48.6, 41.5, 34.5, 32.9, 32.4, 32.1, 25.5, 20.3, 18.3, 18.1, 17.9, 12.8, 12.6, -4.6. **IR** (film) ν (cm⁻¹) 3313, 2941, 1677, 1463, 1253, 1149, 839, 679. **SMBR** (IE), *m/z* (ion, intensité relative): 479 (M⁺, 2), 464 (M⁺-CH₃, 3), 436 (M⁺-C₃H₇, 100), 422 (M⁺-C₄H₉, 95), 382 (40), 201 (80), 208 (85), 151 (90). **SMHR** (IE) C₂₆H₄₉NO₃Si₂ (M⁺): 479.3251, trouvée: 479.3243.

But-3-ynyl-4-méthylbenzènesulfonate (3-90)



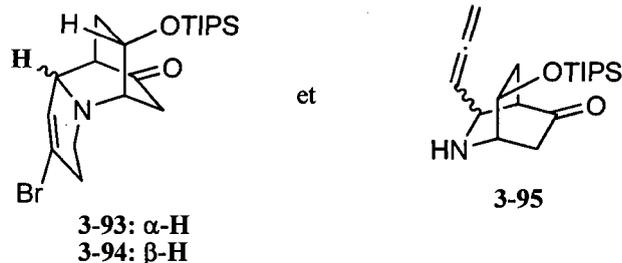
En utilisant la procédure ayant été utilisée pour la préparation du tosylate **3-68**, le but-3-yn-1-ol (9.10 mL, 120 mmol) a été traité avec du chlorure de *para*-toluènesulfonyle (24.1 g, 126 mmol) et de la triéthylamine (20.0 mL, 144 mmol) dans le dichlorométhane (400 mL) pour donner le tosylate **3-90** sous la forme d'une légèrement jaunâtre (25.6 g, 95%). La caractérisation du tosylate **3-90** correspond à celle rapportée dans la littérature.¹³⁵

Amines bicycliques 3-91 et 3-92



L'anhydride trifluorométhanesulfonique (18 μ L, 0.11 mmol) a été ajoutée à une solution du formamide **3-87** (46 mg, 0.10 mmol) et de 2,6-di-*tert*-butyl-4-méthylpyridine (59 mg, 0.29 mmol) dissous dans le dichloroéthane (3 mL) à 0 °C. Le mélange réactionnel a été agité à température ambiante durant 15 h et concentré sous pression réduite. Le résidu obtenu a été dissous dans l'acétonitrile (3 mL) et l'iodure de tétrabutylammonium (106 mg, 0.29 mmol) a été ajouté à température ambiante. Le mélange réactionnel a été protégé de la lumière et a été agité durant 15 h à 70 °C. Une solution aqueuse saturée en bicarbonate de sodium (20 mL) et de l'acétate d'éthyle ont été ajoutés et les phases ont été séparées. La phase aqueuse a été extraite avec de l'acétate d'éthyle, les phases organiques ont été combinées, lavées avec de la saumure, séchées avec du sulfate de magnésium anhydre, filtrées et concentrées sous pression réduite. Le produit brut a été purifié par chromatographie éclair sur gel de silice saturé en triéthylamine¹⁵⁷ en éluant avec un mélange d'hexanes et d'acétate d'éthyle (100:4) pour donner un mélange inséparable des amines bicycliques **3-91** et **3-92** (1:2.1) sous la forme d'une huile orangée (27 mg, 60%). **RMN** ¹H (300 MHz, CDCl₃, mélange de **3-91** et **3-92**) δ (ppm) 6.30 (s, 1H, **3-91**), 6.25 (s, 1H, **3-92**), 4.40 - 4.23 (m, 2H), 4.00 (s, 1H, **3-92**), 3.88 (s, 1H, **3-91**), 3.58 (t, $J = 7.5$ Hz, 1H), 3.36 - 3.14 (m, 3H), 3.07 - 3.05 (m, 2H), 3.02 - 2.04 (m, 1H), 2.87 - 2.83 (m, 1H), 2.79 - 2.77 (m, 1H), 2.73 - 2.38 (m, 7H), 2.29 (dd, $J = 19.0, 3.0$ Hz, 2H), 1.88 - 1.72 (m, 2H), 1.48 (t, $J = 7.5$ Hz, 2H), 1.05 - 1.01 (m, 21H). **SMBR** (IE), m/z (ion, intensité relative): 475 (M^+ , 30), 432 ($M^+ - C_3H_7$, 100), 274 (80). **SMHR** (IE) C₂₀H₃₄INO₂Si (M^+): 475.1403, trouvée: 475.1407.

Amines bicycliques 3-93 - 3-94 et aminoallène 3-95



L'anhydride trifluorométhanesulfonique (422 μ L, 2.51 mmol) a été ajoutée goutte à goutte à une solution du formamide **3-87** (1.09 g, 2.28 mmol) et de 2,6-di-*tert*-butyl-4-méthylpyridine (1.40 g, 6.84 mmol) dissous dans le dichloroéthane (40 mL) à 0 °C. Le mélange réactionnel a été agité à température ambiante durant 15 h et concentré sous pression réduite. Le résidu obtenu a été dissous dans l'acétonitrile (40 mL) et le bromure de tributylphosphonium (1.55 g, 4.56 mmol) a été ajouté à température ambiante. Le mélange réactionnel a été protégé de la lumière et a été agité durant 15 h à 70 °C. Une solution aqueuse saturée en bicarbonate de sodium (20 mL) et de l'acétate d'éthyle ont été ajoutés et les phases ont été séparées. La phase aqueuse a été extraite avec de l'acétate d'éthyle, les phases organiques ont été combinées, lavées avec de la saumure, séchées avec du sulfate de magnésium anhydre, filtrées et concentrées sous pression réduite. Le produit brut a été purifié par chromatographie éclair sur gel de silice saturé en triéthylamine¹⁵⁷ en éluant avec un mélange d'hexanes et d'acétate d'éthyle (24:1 à 12:1 à 3:1) pour donner un mélange des amines bicycliques **3-93** et **3-94** (1:3) sous la forme d'une huile orangée (484 mg, 50%) et un mélange de stéréoisomères de l'aminoallène **3-95** (1.4:1) sous la forme d'une huile orangée (88 mg, 12%). Les amines bicycliques **3-93** et **3-94** ont été séparées par chromatographie éclair sur gel de silice saturé en triéthylamine¹⁵⁷ en éluant avec un mélange d'hexanes et de toluène (1:1 à 0:1). Les diastéréoisomères de l'aminoallène **3-95** ont été séparés par chromatographie éclair sur gel de silice saturé en triéthylamine¹⁵⁷ en éluant avec un mélange d'hexanes, de toluène et d'acétate d'éthyle (3:7:0 à 0:1:0 à 0:93:7).

Amine bicyclique **3-93** (huile jaunâtre) **RMN** ¹H (300 MHz, CDCl₃) δ (ppm) 5.98 (t, $J = 2.0$ Hz, 1H), 4.30 (dd, $J = 8.0, 4.5$ Hz, 1H), 3.83 (s, 1H), 3.28 (ddd, $J = 15.0, 11.0, 4.0$ Hz, 1H), 3.14 (dd, $J = 15.0, 4.5$ Hz, 1H), 3.07 (dt, $J = 5.0, 3.0$ Hz, 1H), 2.82 (d, $J = 19.0$ Hz, 1H), 2.62 (ddt, $J = 19.0, 11.0, 2.0$ Hz, 1H), 2.50 (dd, $J = 8.5, 2.0$ Hz) et 2.47 - 2.43 (m) (2H), 2.32 - 2.29 (m, 1H), 2.26 - 2.24 (m, 1H), 1.81 - 1.74 (m, 1H), 1.09 - 0.98 (m, 21H). **RMN** ¹³C (75.5 MHz, CDCl₃) δ (ppm) 212.2, 131.3, 121.7, 67.9, 60.2, 57.6, 49.6, 49.3, 39.4, 36.4, 33.9, 17.9, 17.9, 11.9. **IR** (film) ν (cm⁻¹) 2942, 1731, 1463, 1132,

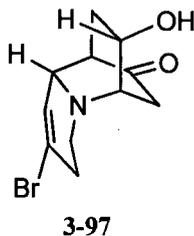
1089, 1067, 882, 682. **SMBR** (IE), m/z (ion, intensité relative): 429 ($M^+[^{81}\text{Br}]$, 5), 427 ($M^+[^{79}\text{Br}]$, 5), 386 ($M^+-\text{C}_3\text{H}_7[^{81}\text{Br}]$, 97), 384 ($M^+-\text{C}_3\text{H}_7[^{79}\text{Br}]$, 100), 348 ($M^+-\text{Br}$, 40). **SMHR** (IE) $\text{C}_{20}\text{H}_{34}\text{BrNO}_2\text{Si}$ (M^+): 427.1542, trouvée: 427.1527.

Amine bicyclique **3-94** (huile jaunâtre) **RMN ^1H** (300 MHz, CDCl_3) δ (ppm) 5.93 (s, 1H), 4.25 - 4.29 (m, 1H), 3.95 (s, 1H), 3.21 (ddd, $J = 14.5, 11.0, 4.5$ Hz, 1H), 3.10 - 3.03 (m, 2H), 2.81 (dd, $J = 18.0, 1.0$ Hz, 1H), 2.61 - 2.47 (m, 1H), 2.44 - 2.31 (m, 4H), 1.54 - 1.47 (m, 1H), 1.09 - 1.00 (m, 21H). **RMN ^{13}C** (75.5 MHz, CDCl_3) δ (ppm) 213.5, 130.8, 121.2, 66.8, 62.6, 55.3, 48.9, 48.7, 41.5, 34.5, 30.2, 17.9, 12.0. **IR** (film) ν (cm^{-1}) 2943, 1735, 1462, 1059, 881, 681. **SMBR** (IE), m/z (ion, intensité relative): 429 ($M^+[^{81}\text{Br}]$, 29), 427 ($M^+[^{79}\text{Br}]$, 30), 386 ($M^+-\text{C}_3\text{H}_7[^{81}\text{Br}]$, 63), 384 ($M^+-\text{C}_3\text{H}_7[^{79}\text{Br}]$, 65), 348 ($M^+-\text{Br}$, 40), 228 (97), 226 (100). **SMHR** (IE) $\text{C}_{20}\text{H}_{34}\text{BrNO}_2\text{Si}$ (M^+): 427.1542, trouvée: 427.1527.

Diastéréoisomère majoritaire de l'amino-allène **3-95** (huile jaunâtre) **RMN ^1H** (300 MHz, CDCl_3) δ (ppm) 5.15 (td, $J = 6.0, 5.0$ Hz, 1H), 4.98 - 4.66 (m, 2H), 4.30 - 4.25 (m, 1H), 3.72 (dq, $J = 6.0, 3.0$ Hz, 1H), 3.29 (dq, $J = 4.0, 2.0$ Hz, 1H), 2.83 (dd, $J = 19.0, 2.0$ Hz, 1H), 2.45 (ddd, $J = 14.0, 9.0, 3.0$ Hz, 1H), 2.37 (dd, $J = 6.0, 3.0$ Hz, 1H), 2.21 (dd, $J = 19.0, 3.0$ Hz, 1H), 1.80 (dt, $J = 14.0, 3.0$ Hz, 1H), 1.70 (br s, 1H), 1.10 - 1.00 (s, 21H). **RMN ^{13}C** (75.5 MHz, CDCl_3) δ (ppm) 121.4, 206.6, 94.9, 79.3, 67.6, 52.7, 49.2, 41.1, 36.0, 17.9, 12.0. **IR** (film) ν (cm^{-1}) 2942, 1950, 1733, 1458, 1085, 881, 682. **SMBR** (IE), m/z (ion, intensité relative): 335 (M^+ , 5), 292 ($M^+-\text{C}_3\text{H}_7$, 70), 93 (100), 75 (95). **SMHR** (IE) $\text{C}_{19}\text{H}_{33}\text{NO}_2\text{Si}$ (M^+): 335.2280, trouvée: 335.2274.

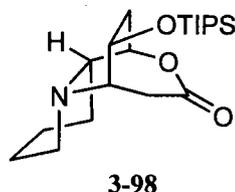
Diastéréoisomère minoritaire de l'amino-allène **3-95** (huile jaunâtre) **RMN ^1H** (300 MHz, CDCl_3) δ (ppm) 5.14 (td, $J = 6.5, 5.0$ Hz, 1H), 5.04 - 4.90 (m, 2H), 4.10 - 4.04 (m, 1H), 3.84 - 3.80 (m, 1H), 3.28 (dd, $J = 6.0, 3.5$ Hz, 1H), 2.82 (dd, $J = 18.5, 2.5$ Hz, 1H), 2.52 (ddd, $J = 14.5, 9.0, 3.0$ Hz, 1H), 2.41 (dd, $J = 18.5, 2.5$ Hz, 1H), 2.32, (dd, $J = 5.0, 3.0$ Hz, 1H), 1.65 - 1.58 (m, 2H), 1.11 - 0.97 (m, 21H). **RMN ^{13}C** (75.5 MHz, CDCl_3) δ (ppm) 213.6, 206.9, 92.9, 79.5, 67.6, 53.5, 49.8, 48.9, 39.2, 30.8, 17.9, 12.0. **IR** (film) ν (cm^{-1}) 2941, 1954, 1731, 1462, 1086, 882, 681. **SMBR** (IE), m/z (ion, intensité relative): 335 (M^+ , 15), 292 ($M^+-\text{C}_3\text{H}_7$, 100), 250 (20), 74 (40). **SMHR** (IE) $\text{C}_{19}\text{H}_{33}\text{NO}_2\text{Si}$ (M^+): 335.2280, trouvée: 335.2287.

Amino-alcool tricyclique 3-97



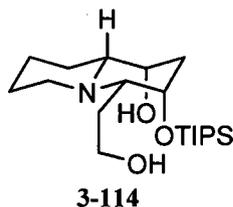
Une solution de fluorure de tétrabutylammonium (1.0 M dans le tétrahydrofurane, 252 μ L, 0.252 mmol) a été ajoutée goutte à goutte à une solution de l'amine tricyclique **3-94** (98 mg, 0.23 mmol) dissous dans le tétrahydrofurane (5 mL) à 0 °C. Le mélange réactionnel a été agité durant 3 h à température ambiante, une solution aqueuse d'hydroxyde de sodium 1 N (1 mL) et de l'acétate d'éthyle ont été ajoutés et les phases ont été séparées. La phase aqueuse a été extraite avec de l'acétate d'éthyle, les phases organiques ont été combinées, lavées avec de la saumure, séchées avec du sulfate de magnésium anhydre, filtrées et concentrées sous pression réduite. Le produit brut a été purifié par chromatographie éclair sur gel de silice saturé en triéthylamine¹⁵⁷ en éluant avec un mélange d'hexanes et d'acétate d'éthyle (100:4) pour donner un l' amino-alcool tricyclique **3-97** sous la forme d'un solide blanc (57 mg, 91%). L' amino-alcool tricyclique **3-97** a été recristallisé dans un mélange d'hexanes et d'acétate d'éthyle, ce qui a permis d'obtenir des cristaux pour l'analyse par diffraction des rayons-X. T_{fus} 128 - 130 °C. **RMN** ^1H (300 MHz, CDCl_3) δ (ppm) 5.96 (t, $J = 2.0$ Hz, 1H), 4.31 (dd, $J = 8.5, 4.5$ Hz, 1H), 3.84 (br s, 1H), 3.27 (ddd, $J = 14.5, 11.5, 4.5$ Hz, 1H), 3.17 - 3.10 (m, 2H), 2.76 (d, $J = 20.0$ Hz, 1H), 2.62 (dddd, $J = 20.0, 11.5, 6.0, 3.0$ Hz, 1H), 2.51 (dd, $J = 8.5, 2.5$ Hz) et 2.47 - 2.43 (m) (2H), 2.32 - 2.22 (m, 2H), 1.98 (br s, 1H), 1.73 - 1.66 (m, 1H). **RMN** ^{13}C (75.5 MHz, CDCl_3) δ (ppm) 212.4, 131.2, 121.8, 67.3, 59.5, 57.5, 49.4, 49.2, 39.4, 34.9, 33.5. **IR** (film) ν (cm^{-1}) 3421 (br), 2926, 1724, 1300, 967, 759. **SMBR** (IE), m/z (ion, intensité relative): 273 ($\text{M}^+ [^{81}\text{Br}]$, 23), 272 ($\text{M}^+ - \text{H} [^{81}\text{Br}]$, 20), 271 ($\text{M}^+ [^{79}\text{Br}]$, 25), 270 ($\text{M}^+ - \text{H} [^{79}\text{Br}]$, 18), 228 (35), 192 ($\text{M}^+ - \text{Br}$, 100). **SMHR** (IE) $\text{C}_{11}\text{H}_{14}\text{BrNO}_2$ (M^+): 271.0208, trouvée: 271.0202.

Lactone 3-98



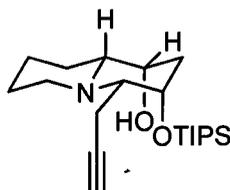
De l'anhydride trifluoroacétique (126 μL , 0.906 mmol) a été ajouté lentement à une solution de peroxyde d'hydrogène (90%, 26 mg, 0.76 mmol) dans le dichlorométhane (2 mL) à 0 °C et le mélange a été agité durant 1 h à 0 °C. Une solution de la cétone **3-11** (53 mg, 0.15 mmol) dissous dans le dichlorométhane (2 mL) a été ajoutée à 0 °C et le mélange réactionnel a été agité durant 2 h à 0 °C. Une solution d'acide trifluoroperacétique dans le dichlorométhane préparée tel que ci-haut a été ajoutée à 0 °C et le mélange réactionnel a été agité durant 1 h à 0 °C. Une solution d'acide trifluoroperacétique dans le dichlorométhane préparée tel que ci-haut a été ajoutée à 0 °C et le mélange réactionnel a été agité durant 1 h à 0 °C. Une solution d'acide trifluoroperacétique dans le dichlorométhane préparée tel que ci-haut a été ajoutée à 0 °C et le mélange réactionnel a été agité durant 1 h à 0 °C. Une solution aqueuse de bisulfite de sodium (10%, 3 mL) a été ajoutée à 0 °C et le mélange biphasique a été agité vigoureusement durant 45 minutes à température ambiante. Une solution aqueuse d'hydroxyde de sodium 1 N a été ajoutée jusqu'à obtention d'un $\text{pH} \geq 10$ et les phases ont été séparées. La phase aqueuse a été extraite avec du dichlorométhane, les phases organiques ont été combinées, séchées avec du sulfate de magnésium anhydre, filtrées et concentrées sous pression réduite. Le produit brut a été purifié par chromatographie éclair sur gel de silice saturé en triéthylamine¹⁵⁷ en éluant avec un mélange d'hexanes et d'acétate d'éthyle (19:1) pour donner la lactone **3-97** sous la forme d'une huile incolore (27 mg, 47%, 53% corr.) et le cétone **11** (6 mg). La lactone **3-97** a été recristallisé dans l'éther d'éthylique, ce qui a permis d'obtenir des cristaux pour l'analyse par diffraction des rayons-X. T_{fus} 92 - 94 °C. **RMN** ^1H (300 MHz, CDCl_3) δ (ppm) 4.26 (td, $J = 8.0, 3.5$ Hz, 1H), 4.18 (d, $J = 7.0$ Hz, 1H), 3.12 (d, $J = 17.5$ Hz, 1H), 2.94 - 2.73 (m, 3H), 2.67 (dd, $J = 7.5, 3.5$ Hz, 1H), 2.52 (dt, $J = 15.5, 8.0$ Hz, 1 H), 2.39 (dd, $J = 10.5, 2.0$ Hz, 1H), 2.00 (dd, $J = 15.5, 8.0$ Hz, 1H), 1.82 (dt, $J = 12.5, 2.0$ Hz, 1H), 1.64 - 1.45 (m, 4H), 1.33 - 1.17 (m, 1H), 1.09 - 1.01 (m, 21H). **RMN** ^{13}C (75.5 MHz, CDCl_3) δ (ppm) 173.1, 76.2, 65.2, 60.9, 59.7, 54.6, 37.9, 37.7, 29.5, 26.4, 24.9, 17.9, 12.0. **IR** (film) ν (cm^{-1}) 2939, 1729, 1462, 1244, 1083, 881. **SMBR** (IE), m/z (ion, intensité relative): 367 (M^+ , 15), 324 ($\text{M}^+ - \text{C}_3\text{H}_3$, 100). **SMHR** (IE) $\text{C}_{20}\text{H}_{37}\text{NO}_3\text{Si}$ (M^+): 367.2543, trouvée: 367.2534.

rac-(1*R*,3*S*,4*S*,9*R*)-4-(2-Hydroxyethyl)-3-(triisopropylsilyloxy)octahydro-1*H*-quinolizin-1-ol (3-114)



De l'hydruure de lithium-aluminium (19 mg, 0.50 mmol) a été ajouté en une portion à une solution de la lactone **3-98** (46 mg, 0.13 mmol) dissoute dans le tétrahydrofurane (5 mL) à 0 °C. Le mélange réactionnel a été agité durant 30 minutes à 0 °C puis une solution aqueuse saturée en chlorure d'ammonium (2 mL) et une solution aqueuse saturée en tartrate de sodium potassium (3 mL) ont été ajoutés. Le mélange a été agité vigoureusement durant 2 h à température ambiante et amené à un *pH* ≥ 10 par ajout d'une solution aqueuse d'hydroxyde d'ammonium 1 N. De l'acétate d'éthyle a été ajoutée et les phases ont été séparées. La phase aqueuse a été extraite avec de l'acétate d'éthyle (6x), les phases organiques ont été combinées, lavées avec de la saumure, séchées avec du sulfate de magnésium anhydre, filtrées et concentrées sous pression réduite. Le produit brut a été purifié par chromatographie éclair sur gel de silice saturé en triéthylamine¹⁵⁷ en éluant avec un mélange d'hexanes et d'acétone (17:3) pour donner le diol **3-114** sous la forme d'un solide blanc (39 mg, 85%) *T*_{fus} 74 - 76 °C **RMN** ¹H (300 MHz, CDCl₃) δ (ppm) 4.12 (qd, *J* = 3.5, 1.0 Hz, 1H), 3.80 (t, *J* = 6.5 Hz, 2H), 3.52 (dt, *J* = 11.0, 3.0 Hz, 1H), 3.36 (d, *J* = 11.0 Hz, 1H), 3.24 (dt, *J* = 11.0, 3.0 Hz, 1H), 2.24 (t, *J* = 3.0 Hz) et 3.20 - 3.14 (m) (3H), 2.00 - 1.43 (m, 11H), 1.34 - 1.23 (m, 1H), 1.17 - 1.09 (m, 21H). **RMN** ¹³C (75.5 MHz, CDCl₃) δ (ppm) 71.5, 69.8, 66.0, 65.5, 61.9, 52.9, 37.5, 33.1, 29.4, 26.1, 24.3, 18.3, 12.9. **IR** (film) *v* (cm⁻¹) 3442 (br), 2941, 1464, 1102, 1049, 883, 754, 679. **SMBR** (IE), *m/z* (ion, intensité relative): 371 (M⁺, 5), 328 (M⁺-C₃H₇, 40), 326 (M⁺-C₂H₅O, 40). **SMHR** (IE) C₂₀H₄₁NO₃Si (M⁺): 371.2856, trouvée: 371.2859.

***rac*-(1*R*,3*S*,4*S*,9*R*)-4-(Prop-2-ynyl)-3-(triisopropylsilyloxy)octahydro-1*H*-quinolizin-1-ol (3-117)**



3-117

À une solution de chlorure d'oxalyle (28 μ L, 0.32 mmol) dissous dans le dichlorométhane (3 mL) à -78 °C a été ajoutée une solution de diméthylsulfoxyde (44 μ L, 0.62 mmol) dissous dans le dichlorométhane (1 mL), puis le mélange réactionnel a été agité à -78 °C durant 10 minutes. Une solution du diol **3-114** (29 mg, 0.078 mmol) dans le dichlorométhane (2 mL) a ensuite été ajoutée, le mélange réactionnel a été agité 4 h à -78°C, puis la triéthylamine (174 μ L, 1.15 mmol) a été ajoutée. L'agitation a été poursuivie 5 minutes à -78°C puis 10 minutes à 0 °C. Le mélange réactionnel a été dilué avec du dichlorométhane et une solution aqueuse saturée en carbonate de sodium a été ajoutée. Les phases ont été séparées, la phase aqueuse a été extraite avec du dichlorométhane, les phases organiques ont été combinées, lavées avec de l'eau, séchée avec du sulfate de magnésium anhydre, filtrée et concentrée sous pression réduite pour donner le céto-aldéhyde brut **3-115** (29 mg).

Le diméthyl-1-diazo-2-oxopropylphosphonate (**3-116**) (13 μ L, 0.094 mmol) a été ajouté à une solution d'azoture de *para*-toluènesulfonyle (19 mg, 0.094 mmol) dissous dans l'acétonitrile (3 mL) contenant du carbonate de potassium (32 mg, 0.23 mmol) à température ambiante. Le mélange réactionnel a été agité durant 2 h à température ambiante et une solution du céto-aldéhyde **3-115** dissous dans le méthanol (1 mL) a été ajoutée. Le mélange réactionnel a été agité durant 15 h à température ambiante et concentré sous pression réduite. De l'acétate d'éthyle et une solution aqueuse d'hydroxyde de sodium 1 N ont été ajoutés et les phases ont été séparées. La phase aqueuse a été extraite avec de l'acétate d'éthyle, les phases organiques ont été combinées, lavées avec de la saumure, séchées avec du sulfate de magnésium anhydre, filtrées et concentrées sous pression réduite. Le produit brut a été purifié par chromatographie éclair sur gel de silice saturé en triéthylamine¹⁵⁷ en éluant avec un mélange d'hexanes et d'acétone (24:1 à 23:2) pour donner l'alcyne **3-117** sous la forme d'une huile incolore (11 mg, 40%).
RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃) δ (ppm) 4.45 (ddd, $J = 5.5, 3.0, 1.0$ Hz, 1H), 4.01 (d, $J = 11.0$ Hz, 1H), 2.42 - 2.38 (m, 1H), 3.10 - 3.07 (m, 1H), 2.66 - 2.59 (m, 2H), 2.46 (td, $J = 11.0, 3.5$ Hz, 1H), 2.32 - 2.27 (m, 1H), 2.16 - 2.04 (m, 2H), 1.98 (t, $J = 3.0$ Hz, 1H), 1.96 - 1.82 (m, 1H), 1.79 - 1.72 (m, 2H), 1.65 - 1.55 (m, 1H), 1.50 (dt, $J = 12.0, 4.0$ Hz, 1H), 1.45 - 1.39 (m, 1H), 1.21 - 1.14 (m, 1H), 1.12 - 1.08 (m,

21H). **RMN** ^{13}C (75.5 MHz, CDCl_3) δ (ppm) 82.6, 70.4, 69.2, 69.0, 65.2, 56.9, 52.0, 32.0, 28.1, 26.1, 24.3, 18.0, 12.2, 12.0. **IR** (film) ν (cm^{-1}) 3511 (br), 2940, 1463, 1102, 881, 680. **SMBR** (IE), m/z (ion, intensité relative): 365 (M^+ , 1), 326 ($\text{M}^+ - \text{C}_3\text{H}_3$, 100), 322 ($\text{M}^+ - \text{C}_3\text{H}_7$, 10). **SMHR** (IE) $\text{C}_{21}\text{H}_{39}\text{NO}_2\text{Si}$ (M^+): 365.2750, trouvée: 365.2740.

RÉFÉRENCES ET NOTES

- 1 Hesse, M. *Alkaloids - Nature's Curse or Blessing?*; Wiley-VCH: Zürich, 2002; p 5.
- 2 Ladenburg. *Ber. Dtsch. Chem. Ges.* **1886**, *19*, 439.
- 3 Overman, L. E.; Ricca, D. J. *Comprehensive Organic Syntheses*; Trost, B. M.; Fleming, I.; Heathcock, C. H., Eds; Pergamon, Oxford, 1991; Vol. 2, p.1007.
- 4 Fleming, I. *Frontier Orbitals and Organic Chemical Reactions*; John Wiley & Sons, 1976, 247 pages.
- 5 Buergi, H. B.; Dunitz, J. D. *Acc. Chem. Res.* **1983**, *16*, 153.
- 6 Baldwin, J. E. *J. Chem. Soc. Chem. Com.* **1976**, 734.
- 7 (a) Ben-Ishai, D. *J. Chem. Soc. Chem. Comm.* **1980**, 687. (b) Lothead, A. W.; Proctor, G. R.; Caton, M. P. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1* **1984**, 2477.
- 8 Pictet, A.; Spengler, T. *Ber.* **1911**, *44*, 2030.
- 9 (a) Mannich, C. *J. Chem. Soc.*, Abstracts **1917**, *112*, 634. (b) Mannich, C. *Arch. Pharm.* **1917**, *225*, 261.
- 10 Pour une revue sur la reaction de Mannich, voir réf. 3.
- 11 Arend, M.; Westermann, B.; Risch, N. *Angew. Chem. Int. Ed.* **1998**, *37*, 1044.
- 12 Royer, J.; Bonin, M.; Micouin, L. *Chem. Rev.* **2004**, *104*, 2311-2352.
- 13 Pour une revue, voir Paukstellis, J. V.; Cook, A.G. *Enamines*; Cook, A.G., Ed.; Marcel Dekker, New York, 1968, p. 275.
- 14 (a) Kantlehner, W. *Comprehensive Organic Syntheses*; Trost, B. M.; Fleming, I.; Heathcock, C. H., Eds; Pergamon, Oxford, 1991; Vol. 2, p.485. (b) Alkylation d'amidine: Kantlehner, W. *Adv. Org. Chem.* **1979**, *9*, 321. (c) Alkylation de thioamide: Kantlehner, W. *Adv. Org. Chem.* **1979**, *9*, 279. (d) Alkylation d'amide: Kantlehner, W. *Adv. Org. Chem.* **1979**, *9*, 181.
- 15 (a) Nishiyama, H.; Nagase, H.; Ohno, K. *Tetrahedron Lett.* **1979**, *48*, 4671. (b) Keck, G. E.; McLaws, M. D.; Wager, T. T. *Tetrahedron* **2000**, *56*, 9875. Voir également les références citées dans (c) Kuhnert, N.; Clemens, I.; Walsh, R. *Org. Biomol. Chem.* **2005**, *3*, 1694, et dans (d) Smith, D. C.; Lee, S. W.; Fuchs, P. L. *J. Org. Chem.* **1994**, *59*, 348.
- 16 Mayr, H.; Kempf, B.; Ofial, A. R. *Acc. Chem. Res.* **2003**, *36*, 66.
- 17 Vilsmeier, A.; Haack, A. *Ber.* **1927**, *60B*, 119.

- 18 Bischler, A.; Napieralski, B. *Ber.* **1893**, *26*, 1903.
- 19 Desmaële, D.; Mekouar, K. *J. Org. Chem.* **1997**, *62*, 3890-3901.
- 20 Wang, Y.-C.; Georghiou, P.E. *Org. Lett.* **2002**, *4*, 2675-2678.
- 21 (a) Fodor, G.; Escolano, C.; Merino, A.; Bonjoch, J. *J. Org. Chem.* **1998**, *63*, 968. (b) Dieters, A.; Martin, S. F. *Org. Lett.* **2002**, *4*, 3243. (c) Bergmeier, S. C.; Seth, P. P. *J. Org. Chem.* **1999**, *64*, 3237.
- 22 (a) Charette, A. B.; Chua, P. *Tetrahedron Lett.* **1998**, *39*, 245. (b) Charette, A. B.; Chua, P. *Synlett* **1998**, 163.
- 23 Robinson, R. *J. Chem. Soc.* **1917**, *111*, 762.
- 24 He, F.; Bo, Y.; Altom, D.; Corey, E. J. *J. Am. Chem. Soc.* **1999**, *121*, 6771.
- 25 Jackson, A. H.; Shannon, P. V. R.; Wilkins, D. J. *Tetrahedron Lett.* **1987**, *28*, 4901.
- 26 Magnus, P.; Gazzard, L.; Hobson, L.; Payne, A. H.; Rainey, T. J.; Westlund, N.; Lynch, V. *Tetrahedron* **2002**, *58*, 3423.
- 27 Nantel, M. *Mémoire de maîtrise*, Université de Sherbrooke, 2004, 123 pages.
- 28 Ménard, F. *Mémoire de maîtrise*, Université de Sherbrooke, 2006, 168 pages.
- 29 (a) Bélanger, G.; Larouche-Gauthier, R.; Ménard, F.; Nantel, M.; Barabé, F. *Org. Lett.* **2005**, *7*, 4431. (b) Bélanger, G.; Larouche-Gauthier, R.; Ménard, F.; Nantel, M.; Barabé, F. *J. Org. Chem.* **2006**, *71*, 704.
- 30 Mancuso, A. J.; Swern, D. *Synthesis* **1981**, 165.
- 31 (a) Wittig, G.; Rieber, N. *Ann.* **1949**, *562*, 187. (b) Gensler, W. J. *Chem. Rev.* **1957**, *57*, 191.
- 32 Huang, P. -Q.; Zheng, X.; Deng, X. -M. *Tetrahedron Lett.* **2001**, *42*, 9039.
- 33 Pour une revue des transformations induites par l'anhydride trifluorométhanesulfonique, voir Baraznenok, I. L.; Nanejdenko, V. G.; Balenkova, E. S. *Tetrahedron* **2000**, *56*, 3077.
- 34 Voir annexe 1.
- 35 Chua, P.; Charette, A. B. *Tetrahedron Lett.* **1997**, *38*, 8499.
- 36 Charette, A. B.; Grenon, M. *Can. J. Chem.* **2001**, *79*, 1694-1703.
- 37 (a) Corey, E. J.; Suggs, W. *Tetrahedron Lett.* **1975**, *16*, 2647. (b) Agarwal, S.; Tiwari, H. P.; Sharma J. P. *Tetrahedron* **1990**, *46*, 4417.
- 38 Taber, D. F.; Teng, D. *J. Org. Chem.* **2002**, *67*, 1607.
- 39 Marshall, J. A.; Shearer, B. G.; Crooks, S. L. *J. Org. Chem.* **1987**, *52*, 1236.
- 40 Fall, Y.; Vidal, B.; Alonso, D.; Gomez, G. *Tetrahedron Lett.* **2003**, *44*, 4467.

- 41 Davison, E. C.; Fox, M. E.; Holmes, A. B.; Roughley, S. D.; Smith, C. J.; Williams, G. M.; Davies, J. E.; Raithby, P. R.; Adams, J. P.; Forbes, I. T.; Press, N. J.; Thompson, M. J. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1* **2002**, 1494.
- 42 Pearlman, W. M. *Tetrahedron Lett.* **1967**, 8, 1663.
- 43 Ott, M. M.; Little, R. D. *J. Org. Chem.* **1997**, 62, 1610.
- 44 Deng, Y.; Salomon, R. C. *J. Org. Chem.* **1998**, 63, 3504.
- 45 Dess, D. B.; Martin, J. C. *J. Am. Chem. Soc.* **1991**, 113, 7277.
- 46 (a) Seyferth, D.; Wursthorn, K. R.; Mammarella, R. E. *J. Org. Chem.* **1977**, 42, 3104. (b) Fleming, I.; Paterson, I. *Synthesis* **1979**, 446.
- 47 (a) Tsukamoto, M.; Iio, H.; Tokoroyama, T. *Tetrahedron Lett.* **1985**, 26, 4471. (b) *Idem.* *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* **1986**, 880.
- 48 (a) Michael, J. P. *Nat. Prod. Rep.* **2000**, 17, 579. (b) Michael, J. P. *Nat. Prod. Rep.* **2001**, 18, 520. (c) Michael, J. P. *Nat. Prod. Rep.* **2003**, 20, 458.
- 49 Ohmiya, S.; Kubo, H.; Otomasu, H.; Saito, K.; Murakoshi, I. *Heterocycles* **1990**, 30, 537.
- 50 Pour des exemples récents de synthèses de la tashiromine, voir: (a) Nagao, Y.; Dai, W.-M.; Ochiai, M.; Tsukagoshi, S.; Fujita, E. *J. Org. Chem.* **1990**, 55, 1148. (b) Paulvannan, K.; Stille, J. R. *J. Org. Chem.* **1994**, 59, 1613. (c) Gage, J. L.; Branchaud, B. P. *Tetrahedron Lett.* **1997**, 38, 7007. (d) David, O.; Blot, J.; Bellec, C.; Fargeau-Bellassoued, M. -C.; Haviari, G.; Célérier, J.-P.; Lhomme, G.; Gramain, J. -C.; Gardette, D. *J. Org. Chem.* **1999**, 64, 3122. (e) Kim, S. -H.; Kim, S.-I.; Lai, S.; Cha, J. K. *J. Org. Chem.* **1999**, 64, 6771. (f) Bates, R. W.; Boonsombat, J. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1* **2001**, 654. (g) Dieter, R. K.; Watson, R. T. *Tetrahedron Lett.* **2002**, 43, 7725. (h) Banwell, M. G.; Beck, D. A. S.; Smith, J. A. *Org. Biomol. Chem.* **2004**, 2, 157. (i) McElhinney, A. D.; Marsden, S. P. *Synlett* **2005**, 2528. (j) Dieter, R.; Chen, N.; Watson, R. T. *Tetrahedron* **2005**, 61, 3221. (k) Marsden, S.P.; McElhinney, A. D. *Beilstein J. Org. Chem.* **2008**, 4, 8. (l) Pohmakotr, M.; Prateptongkum, S.; Chooprayoon, S.; Tuchinda, P.; Reutrakul, V. *Tetrahedron* **2008**, 64, 2339.
- 51 Michael, J. P.; de Koning, C. B.; Gravestock, D.; Hosken, G. D.; Howard, A. S.; Jungmann, C. M.; Krause, R. W. M.; Parsons, A. S.; Pelly, S. C.; Stanbury, T. V. *Pure Appl. Chem.* **1999**, 71, 979.
- 52 Bien que les allylsilanes conduisent à des iminiums (degré d'oxydation II) plus réactifs que les éthers d'énols silylés après addition sur un amide activé, il est toutefois possible d'obtenir un

iminium de réactivité comparable à ceux obtenus avec les allylsilanes par addition d'un éther d'énol silylé sur un amide activé en empêchant la conjugaison du groupement énoxy avec l'iminium. Une des manières d'y parvenir est de former un système cyclique ou la conjugaison entre le groupement énoxy et l'iminium est géométriquement impossible. Également, les éthers d'énols disubstitués à la position nucléophile conduisent à des amines comportant un centre quaternaire en β de l'azote, ce qui rend impossible la conjugaison.

- 53 Bates, H. A.; Farina, J. *J. Org. Chem.* **1985**, *50*, 3843.
- 54 (a) Corey, E. J.; Cheng, H.; Baker, C. H.; Matsuda, S. P. T.; Li, D.; Song, X. *J. Am. Chem. Soc.* **1997**, *119*, 1277. (b) Wilson, S. R.; Augelli-Szafran, C. E. *Tetrahedron* **1988**, *44*, 3983.
- 55 Paquette, L. A.; Mendez-Andino, J. L. *J. Org. Chem.* **1998**, *63*, 9061.
- 56 Amorde, S. M.; Judd, A. S.; Martin, S. F. *Org. Lett.* **2005**, *7*, 2031.
- 57 Overman, E. L.; Malone, C. T.; Meier, G. P. *J. Am. Chem. Soc.* **1983**, *105*, 6993.
- 58 Dieter, R. K.; Chen, N. *J. Org. Chem.* **2006**, *71*, 5674.
- 59 Miura, K.; Hondo, T.; Okajima, S.; Nakagawa, T.; Takahashi, T.; Hosomi, A. *J. Org. Chem.* **2002**, *67*, 6082.
- 60 Bestmann, H. J.; Zeibig, T.; Vostrowsky, O. *Synthesis*, **1990**, 1039.
- 61 Overman, L. E.; Brown, M. J.; McCann, S. F. *Org. Synth.* **1989**, *68*, 182.
- 62 Wei, X.; Taylor, X.; Richard, J. K. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2000**, *39*, 409.
- 63 Pour une sélection d'exemples d'alkylation d'amide avec des électrophiles homoallyliques voir: (a) Cappe, C. O.; Cochran, J. E.; Padwa, A. *Tetrahedron Lett.* **1995**, *36*, 9285. (b) Padwa, A.; Dimitroff, M.; Waterson, A. G.; Wu, T. *J. Org. Chem.* **1998**, *63*, 3986. (c) Duboc, R.; Hénaut, C.; Savignac, M.; Genet, J.-P.; Bhatnagar, M. *Tetrahedron Lett.* **2001**, *42*, 2461.
- 64 Pour une revue des méthodes de formylation, voir Olah, G. A.; Ohannesian, L.; Arvanaghi, M. *Chem. Rev.* **1987**, *87*, 671.
- 65 Katritzky, A. R.; Chang, H. X.; Yang, B. *Synthesis* **1995**, 503.
- 66 Flann, C.; Malone, T. C.; Overman, L. E. *J. Am. Chem. Soc.* **1987**, *109*, 6097.
- 67 Miguel, D.; Diez, A.; Blache, Y.; Luque, J.; Orozco, M.; Remuson, R.; Gelas-Mialhe, Y.; Rubiralta, M. *Tetrahedron* **1995**, *51*, 7527.
- 68 Trost, B. M.; Chan, D. M. T. *J. Am. Chem. Soc.* **1985**, *105*, 2315.
- 69 Une perte importante en amines bicycliques **2-51** et **2-52** a été constatée suite à une exposition prolongée à des pressions de 0.1 mm Hg (pompe mécanique).

- 70 (a) Stille, J. K. *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1986**, *25*, 508. (b) Scott, W. J.; McMurray, J. E. *Acc. Chem. Res.* **1988**, *21*, 47.
- 71 (a) Frigerio, M.; Santagostino, M. *Tetrahedron Lett.* **1994**, *35*, 8019-8022. (b) Wirth, T. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2001**, *40*, 2812.
- 72 Singer, B.; Maas, G. *Chem. Ber.* **1987**, *120*, 485.
- 73 Maas, G.; Rahm, R.; Schletz, M.; Wurtwein, E. U. *J. Org. Chem.* **1994**, *59*, 6862.
- 74 Larouche-Gauthier, R.; Bélanger, G. *Org. Lett.* **2008**, *10*, 4501.
- 75 Snieckus, V. *The Alkaloids*; Academic Press: New York, 1973; Vol. 14, pp 425-506.
- 76 Golebiewski, W. M.; Horsewood, P.; Spencer, I. D. *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* **1976**, 217.
- 77 Sankawa, U.; Ebizuka, Y. Yamasaki, K. *Phytochemistry* **1977**, *16*, 561.
- 78 Qin, S.; Liang, J-Y.; Guo, Y-W. *Helv. Chim. Acta* **2009**, *92*, 399.
- 79 Murav'eva, V. I.; Ban'kovskii, A. I. *Dokl. Akad. Nauk SSSR* **1956**, *110*, 998.
- 80 Raj, D.; Łuczkiwicz, M. *Fitoterapia* **2008**, *79*, 419.
- 81 (a) Satoda, I.; Murayama, M.; Tsuji, Y.; Yoshii, E. *Tetrahedron Lett.* **1962**, *3*, 1199. (b) Nakano, T.; Yang, T. H.; Terao, S. *Tetrahedron* **1963**, *19*, 609.
- 82 Imado, S.; Shiro, M.; Horii, Z. *Chem. Pharm. Bull.* **1965**, *13*, 643.
- 83 a) Pour l'isolation de l'allosécurinine, voir réf.79. b) Pour l'isolation de la virosécurinine, voir: Nakano, T.; Yang, T. H.; Terao, S. *Tetrahedron* **1963**, 609. c) Pour l'isolation de la viroallosécurinine, voir: Saito, S.; Iwamoto, T.; Tanaka, T.; Matsumura, C.; Sugimoto, N.; Horii, Z.; Tumara, Y. *Chem. Ind.* **1964**, *28*, 1263.
- 84 Beutler, J. A.; Brubaker, A. N. *Drugs Fut.* **1987**, *12*, 957.
- 85 (a) Rognan, D.; Boulanger, T.; Hoffmann, R.; Vercauteren, D. P.; Andre, J.-M.; Durant, F.; Wermuth, C.-G. *J. Med. Chem.* **1992**, *35*, 1969. (b) Galvez-Ruano, E.; Aprison, M. H.; Robertson, D. H.; Lipkowitz, K. B. *J. Neurosci. Res.* **1995**, *42*, 666.
- 86 Weenen, H.; Nkunya, M. H. H.; Bray, D. H.; Mwasumbi, L. B.; Kinabo, L. S.; Kilimali, V. A.; Wijnberg, J. B. *Planta Med.* **1990**, *56*, 371.
- 87 Mensah, J. L.; Lagarde, I.; Ceschin, C.; Michel, G.; Gleye, J.; Fouraste, I. *J. Ethnopharmacol.* **1990**, *28*, 129.
- 88 Dong, N. Z.; Gu, Z. L.; Chou, W. H.; Kwok, C. Y. *Chung Kuo Li Hsueh Pao* **1999**, *20*, 267; *Chem Abstr.* **1999**, *130*, 346993n.
- 89 Singh, A. K.; Pandey, M. B.; Singh, S; Singh, A. K.; Singh, U. P. *Mycobiology* **2008**, *36*, 99.

- ⁹⁰ Yuan, W.; Lu, Z.; Liu, Y.; Meng, C.; Cheng, K. D.; Zhu, P. *Chem. Pharm. Bull.* **2005**, *53*, 1610.
- ⁹¹ (a) Liras, S.; Davoren, J. E.; Bordner, J. *Org. Lett.*, **2001**, *3*, 703. (b) Horii, Z.; Hanaoka, M.; Yamawaki, Y.; Tamura, Y.; Saito, S.; Shigematsu, N.; Kotera, K.; Yoshikawa, H.; Sato, Y.; Nakai, H.; Sugimoto, N. *Tetrahedron* **1967**, *23*, 1165. (c) Honda, T.; Namiki, H.; Kudoh, M.; Watanabe, N.; Nagase H.; Mizutani, H. *Tetrahedron Lett.* **2000**, *41*, 5927.
- ⁹² (a) Honda, T.; Namiki, H.; Kaneda, K.; Mizutani, H. *Org. Lett.* **2004**, *6*, 87. (b) Katoh, M.; Mizutani, H.; Honda, T. *Heterocycles* **2006**, *69*, 193. (c) Alibés, R.; Ballbé, M.; Busqué, F.; de March, P.; Elias, L.; Figueredo, M.; Font, J. *Org. Lett.* **2004**, *6*, 1813. (d) Dhudshia, B.; Cooper, B. F. T.; Macdonaldz, C. L. B.; Thadani, A. N. *Chem. Commun.* **2009**, 463.
- ⁹³ Horri, Z.; Ikeda, M.; Tamura, Y.; Saito, S.; Kotera, K.; Iwamoto, T. *Chem. Pharm. Bull.* **1965**, *13*, 1307.
- ⁹⁴ Horri, Z.; Yamauchi, M.; Ikeda, M.; Momose, T. *Chem. Pharm. Bull.* **1970**, *18*, 2009.
- ⁹⁵ Arbain, D.; Birkbeck, A. A.; Byrne, L. T.; Sargent, M. V.; Skelton, B. W.; White, A. H. *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 1* **1991**, 1863.
- ⁹⁶ Horii, Z.; Yamauchi, M.; Ikeda, M.; Monose, T. *Chem. Pharm. Bull. Jpn.* **1970**, *18*, 2009.
- ⁹⁷ Wang, G.-G.; Wang, Y.; Li, Q.; Liang, J.-P.; Zhang, X.-Q.; Yao, X.-S.; Ye, W.-C. *Helv. Chim. Acta* **2008**, *91*, 1124.
- ⁹⁸ Wu, M. H.; Jacobsen, E. N. *Tetrahedron Lett.* **1997**, *38*, 7641.
- ⁹⁹ Gültekin, M. S.; Salamci, E.; Balci, M. *Carbohydrate Research* **2003**, *338*, 1615.
- ¹⁰⁰ Nugent, T. C.; Hudlicky, T. *J. Org. Chem.* **1998**, *63*, 510.
- ¹⁰¹ Sharpless, K. B.; Michaelson, R. C. *J. Am. Chem. Soc.* **1973**, *95*, 6136.
- ¹⁰² Gordon Hill, J.; Rossiter, B. E.; Sharpless, K. B. *J. Org. Chem.* **1983**, *48*, 3607.
- ¹⁰³ Leighton, J. L.; Jacobsen, E. N. *J. Org. Chem.* **1996**, *61*, 389.
- ¹⁰⁴ Staudinger, H.; Meyer, J. *Helv. Chim. Acta* **1919**, *2*, 635.
- ¹⁰⁵ Eliel, E. L.; Wilen, S. H. *Stereochemistry of Organic Compounds*; Wiley-Interscience: New York, 1995; p 730.
- ¹⁰⁶ D'Angelo, J. *Tetrahedron* **1976**, *32*, 2979.
- ¹⁰⁷ Rubottom, G. M.; Mott, R. C.; Krueger, D. S. *Synth. Commun.* **1977**, *7*, 327.
- ¹⁰⁸ Denmark, S. E.; Barsanti, P. A.; Wong, K.-T.; Stavenger, R. A. *J. Org. Chem.* **1998**, *63*, 2428.
- ¹⁰⁹ Martin, S. F.; Li, W. *J. Org. Chem.* **1991**, *56*, 642.

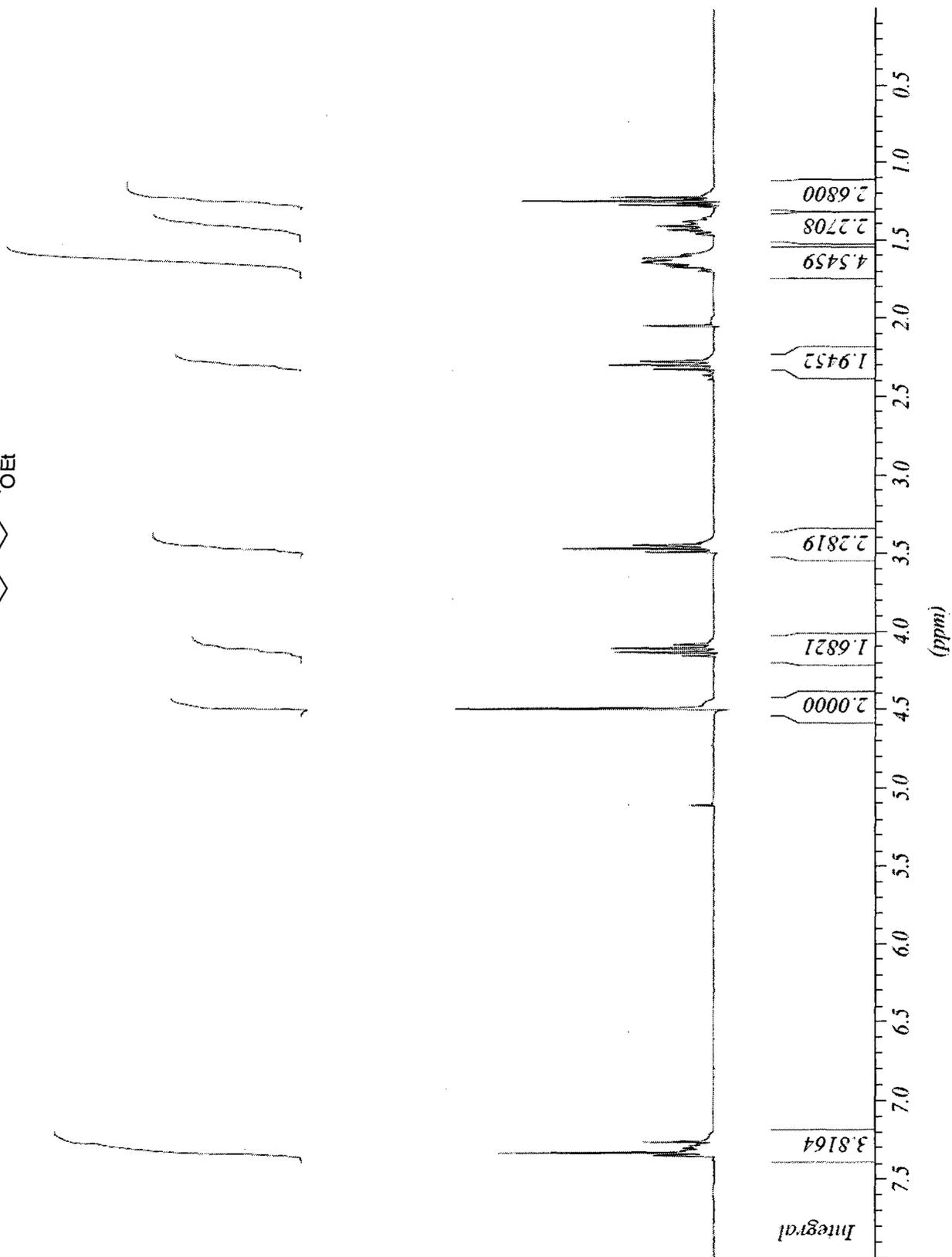
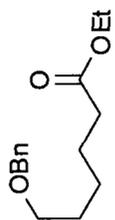
- 110 Eliel, E. L.; Wilen, S. H. *Stereochemistry of Organic Compounds*; Wiley-Interscience: New York, 1995; p 730.
- 111 Corey, E. J.; Burke, E. *J. Am. Chem. Soc.* **1955**, *77*, 5418.
- 112 La réaction de Réformatsky en présence de zinc impliquant des α -chlorocétones et des α -bromocétones simples est connue pour procéder à une température inférieure à 0 °C. Voir réf.107.
- 113 Demonds, D. J.; Johnston, D.; Procter, D. J. *Chem. Rev.* **2004**, *104*, 3371.
- 114 (a) Stolow, R. D.; Giants, T. W. *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* **1971**, 528. (b) Baldry, K. W.; Gordon, M. H.; Hafter, R.; Robinson, M. J. T. *Tetrahedron* **1976**, *32*, 2589.
- 115 Tel que suggéré par le professeur Eric N. Jacobsen, Harvard University (communication personnelle).
- 116 Marciniak, B. *Hydrosilylation: A Comprehensive Review on Recent Advances*; Springer: Netherlands, 2009.
- 117 Keinan, E.; Greenspoon, N. *Comprehensive Organic Synthesis*, Trost, B. M., Fleming, I., Eds.; Pergamon: New York, 1991; Vol. 3, p 523.
- 118 (a) Mahoney, W. S.; Brestensky, D. M.; Stryker, J. M. *J. Am. Chem. Soc.* **1988**, *110*, 291. (b) Lipshutz, B. H.; Lee, C-T.; Servesko, J. M. *Org. Lett.* **2007**, *9*, 4713 et les références citées dans l'article.
- 119 Lipshutz, B. H. *Modern Organocopper Chemistry*; Kraus, N. Eds; Wiley-VCH: Weinheim, 2002; p. 167.
- 120 Kim, K. E.; Park, S. B.; Yoon, N. M. *Synth. Commun.* **1988**, *18*, 89.
- 121 Blackwell, J. M. ; Morrison, D. J.; Piers, W. E. *Tetrahedron* **2002**, *58*, 8247 et les références citées dans l'article.
- 122 Johnson, C. R.; Raheja, R. K. *J. Org. Chem.* **1994**, *59*, 2287 et les références citées dans l'article.
- 123 Gritter, R. J.; Wallace, T. J. *J. Org. Chem.* **1959**, *24*, 1051.
- 124 Ojima, I.; Kogure, T. *Organometallics* **1982**, *1*, 1390.
- 125 Miller, K. A.; Martin, S. F. *Org. Lett.* **2007**, *9*, 1113.
- 126 Bower, S.; Kreutzer, K. A.; Buchwald, S. L. *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1996**, *35*, 1515.
- 127 Miura, K.; Fujisawa, N.; Saito, H.; Wang, D.; Hosomi, A. *Org. Lett.* **2001**, *3*, 2591.
- 128 Blumenkopf, T. A.; Overman, L. A. *Chem. Rev.* **1986**, *86*, 857.
- 129 Le Menez, P.; Brion, J-D.; Lensen, N.; Chelain, E.; Pancrazi, A.; Ardisson, J. *Synthesis* **2003**, 2530.

- ¹³⁰ (a) Flann, C. J.; Malone T. C.; Overman, L. E. *J. Am. Chem. Soc.* **1987**, *109*, 6097. (b) Daub, G. W.; Heerding D. A.; Overman, L. E. *Tetrahedron* **1988**, *44*, 3919. (c) Castro, P.; Overman, L. E.; Zhang X. M.; Mariano, P. S. *Tetrahedron Lett.* **1993**, *34*, 5243.
- ¹³¹ O'Brien, Gary, *Mémoire de maîtrise*, Université de Sherbrooke, 2009, 154 pages.
- ¹³² Pour un exemple de dismutation impliquant une énamine, voir: Ahmed-Schofield, R.; Mariano, S. *P. J. Org. Chem.* **1985**, *50*, 5667.
- ¹³³ Padwa, A.; Zhang, J, *Heterocycles* **1994**, *37*, 441.
- ¹³⁴ (a) Overman, L. E.; Sharp, M. J. *J. Am. Chem. Soc.* **1988**, *110*, 612. (b) Overman, L. E.; Rodriguez-Campos, I. M. *Synlett* **1992**, 995. (c) Overman, L. E.; Sarkar, A. K. *Tetrahedron Lett.* **1992**, *33*, 4103. (d) Overman, L. E.; Murata, Y. *Heterocycles* **1996**, *42*, 549. (e) Lin, N. H.; Overman, L. E.; Rabinowitz, M. H.; Robinson, L. A.; Sharp, M. J.; Zablocki, J. *J. Am. Chem. Soc.* **1996**, *118*, 9062.
- ¹³⁵ Deng, B.-L.; Hartman, T. L.; Buckheit, R. W., Jr.; Pannecouque, C.; De Clercq, E.; Fanwick, P. E.; Cushman, M. *J. Med. Chem.* **2005**, *48*, 6140.
- ¹³⁶ Un seul exemple de cyclisations séquentielles de nucléophiles carbonés sur le même atome d'un ion iminium généré à partir d'un carbamate a été rapporté (voir section I.3.1).
- ¹³⁷ Murray, R. W.; Jeyaraman, R.; Mohan, L. *J. Am. Chem. Soc.* **1986**, *108*, 2470.
- ¹³⁸ (a) Baeyer, A.; Villiger, V. *Ber. Dtsch. Chem. Ges.* **1899**, *32*, 3625. (b) Pour une revue sur la réaction de Baeyer-Villiger, voir: Krow, G. R. *Org. React.* **1993**, *43*, 251.
- ¹³⁹ (a) Lee, J. B.; Uff, B. C. *Quart. Rev.* **1967**, *21*, 429. (b) Noyori, R.; Sato, T.; Kobayashi, H. *Tetrahedron Lett.* **1980**, *21*, 2569.
- ¹⁴⁰ Krow, G. R. *Tetrahedron* **1981**, *37*, 2697.
- ¹⁴¹ Edmons, D. J.; Johnston, D.; Procter, D. J. *Chem. Rev.* **2004**, *104*, 3371.
- ¹⁴² (a) Krow, G. R.; Jonhson, C. *Synthesis* **1979**, 50. (b) Krow, G. R.; Jonhson, C.; Guare, J. P.; Kubrak, D.; Henz, K. J.; Shaw, D. A.; Szczpanski, S. W.; Carey, J. T. *J. Org. Chem.* **1982**, *47*, 5239.
- ¹⁴³ Hamley, P.; Holmes, A. B.; Marshall, D. R.; Mackinnon, J. W. M. *J. Chem. Soc. Perkin Trans.1* **1991**, 1793.
- ¹⁴⁴ Kotsuki, H.; Arimura, K.; Araki, T.; Shinohara, T. *Synlett* **1999**, *4*, 462.
- ¹⁴⁵ Rastetter, W. H.; Richard, T. J.; Lewis, M. D. *J. Org. Chem.* **1978**, *43*, 3163.

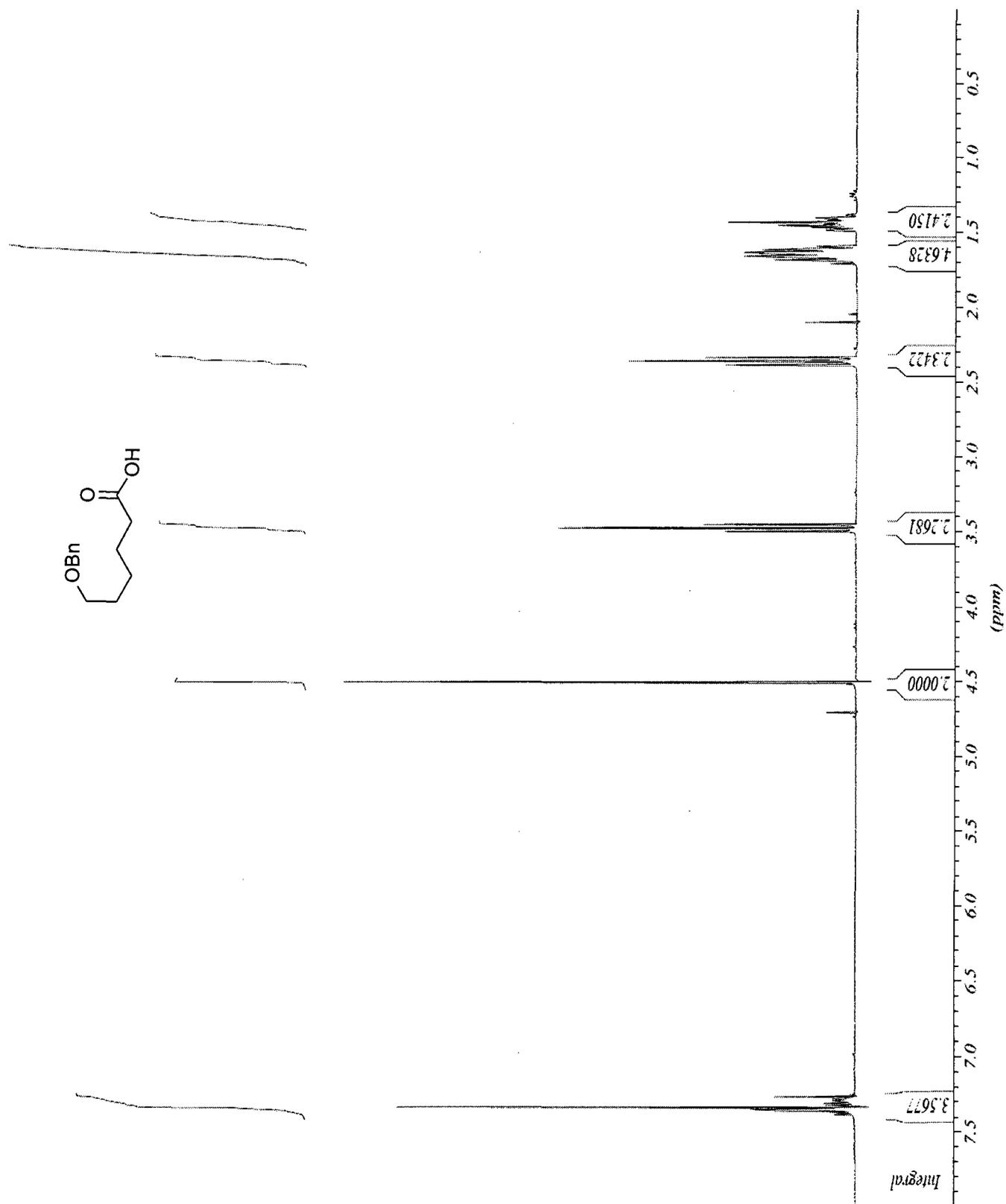
- 146 (a) Brougham, P.; Cooper, M. S.; Cummerson, D. A.; Neaney, H.; Thompson, N. *Synthesis* **1987**, 1015. (b) Mino, T.; Masuda, S.; Nishio, M.; Yamashita, M. *J. Org. Chem.* **1997**, *62*, 2633.
- 147 Cooper, M. S.; Heaney, H.; Newbold, A. J.; Sanderson, W. R. *Synlett*, **1990**, 533.
- 148 (a) Seyferth, D.; Marmor, R. S. *Tetrahedron Lett.* **1970**, *11*, 2493. (b) Colvin, E. W.; Hamill, B. J. *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 1* **1977**, 869. (c) Gilbert, J. C.; Weerasooriya, U. *J. Org. Chem.* **1979**, *44*, 4997.
- 149 (a) Ohira, S. *Synth. Commun.* **1989**, *19*, 561. (b) Mueller, S.; Liepold, B.; Roth, G. J.; Bestmann, H. J. *Synlett* **1996**, 521. (c) Roth, G. J.; Liepold, B.; Mueller, S.; Bestmann, H. J. *Synthesis* **2004**, 59.
- 150 (a) Bestmann, H. J.; Sandmeier, D. *Chem. Ber.* **1980**, *113*, 2038 b) Stork, G.; West, F.; Lee, H. Y.; Isaacs, R. C. A.; Manabe, S. *J. Am. Chem. Soc.* **1996**, *118*, 10660.
- 151 Pour des revues sélectionnées traitant de la métathèse d'oléfines catalysée par des métaux de transitions, voir: a) Hoveyda, A. H.; Zhugralin, A. R. *Nature* **2007**, *450*, 243. b) Grubbs, R. H. *Handbook of Metathesis*; Wiley-VCH :Weinheim, 2003. c) Furstner, A. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2000**, *39*, 3012.
- 152 (a) Rubottom, G. M.; Vazquez, M. A.; Pelegrina, D. R. *Tetrahedron Lett.* **1974**, *15*, 4319 (b) Hassner, A.; Reuss, R. H.; Pinnick, H. W. *J. Org. Chem.* **1975**, *40*, 3427.
- 153 Love, B. E.; Jones, E. G. *J. Org. Chem.* **1999**, *64*, 3755-56.
- 154 Frigerio, M.; Santagostino, M.; Sputore, S. *J. Org. Chem.* **1999**, *64*, 4537.
- 155 Ireland, R. E.; Liu, L. *J. Org. Chem.* **1993**, *58*, 2899.
- 156 (a) Anderson, A. G.; Stang, P. J. *Org. Synth.* **1981**, *60*, 34. (b) Anderson, A. G.; Stang, P. J. *J. Org. Chem.* **1976**, *41*, 3034.
- 157 De la triéthylamine a été ajoutée avec une pipette au mélange de gel de silice et de l'éluant jusqu'à ce qu'une odeur de triéthylamine persiste. Cette suspension de gel de silice a été chargée dans la colonne utilisée pour la chromatographie éclair puis a été lavée avec l'éluant. Une élution normale a ensuite été employée (sans que de la triéthylamine ne soit ajoutée à l'éluant). En utilisant cette procédure, pratiquement aucune trace de triéthylamine n'était présente dans les fractions collectées.
- 158 Courtoisie de Jeffrey S. Moore, Department of Chemistry, University of Illinois at Urbana-Champaign.

ANNEXE 1 : SPECTRES DE RÉSONANCE MAGNÉTIQUE NUCLÉAIRE DES PROTONS

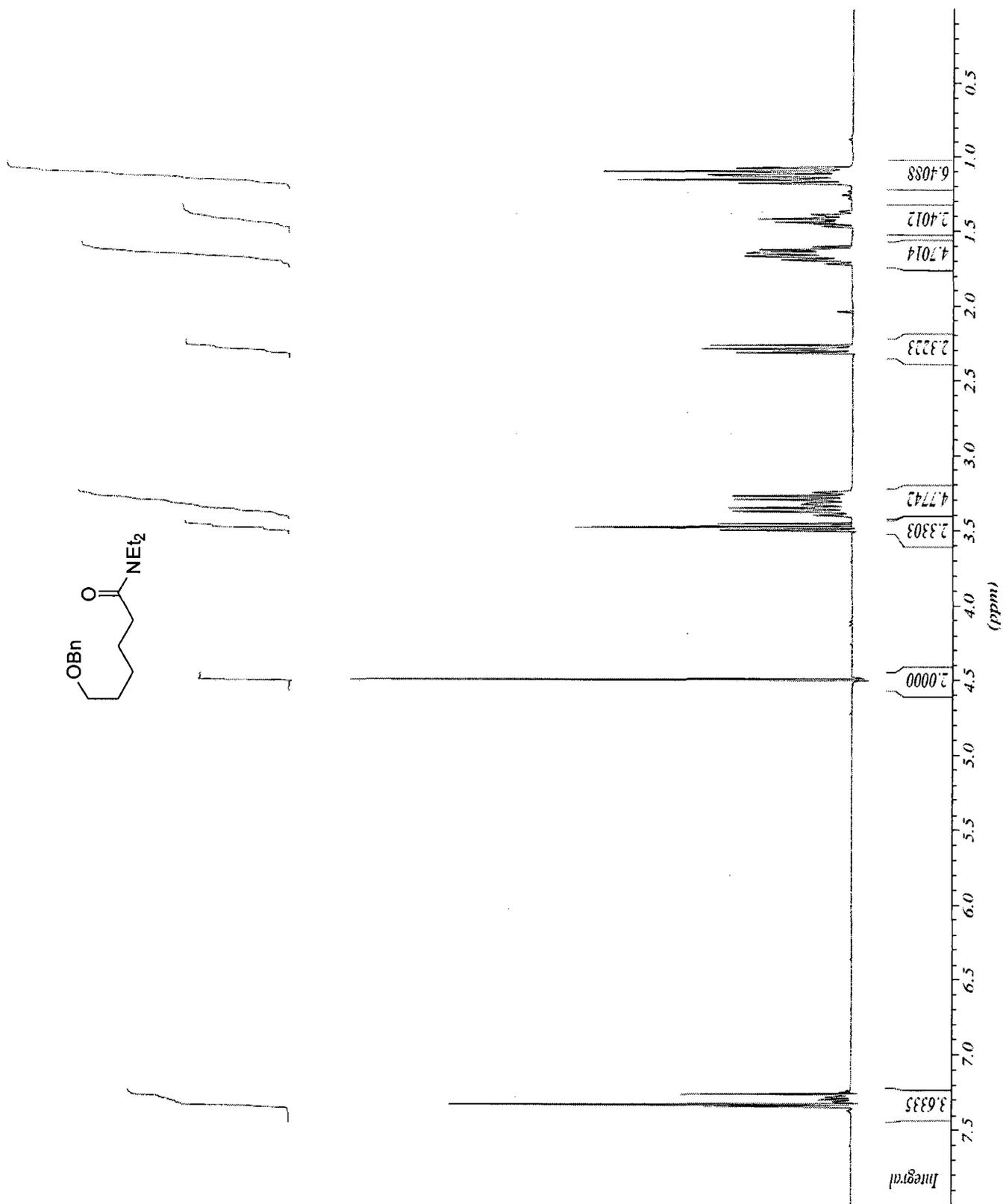
6-(Benzyloxy)hexanoate d'éthyle (1-2)



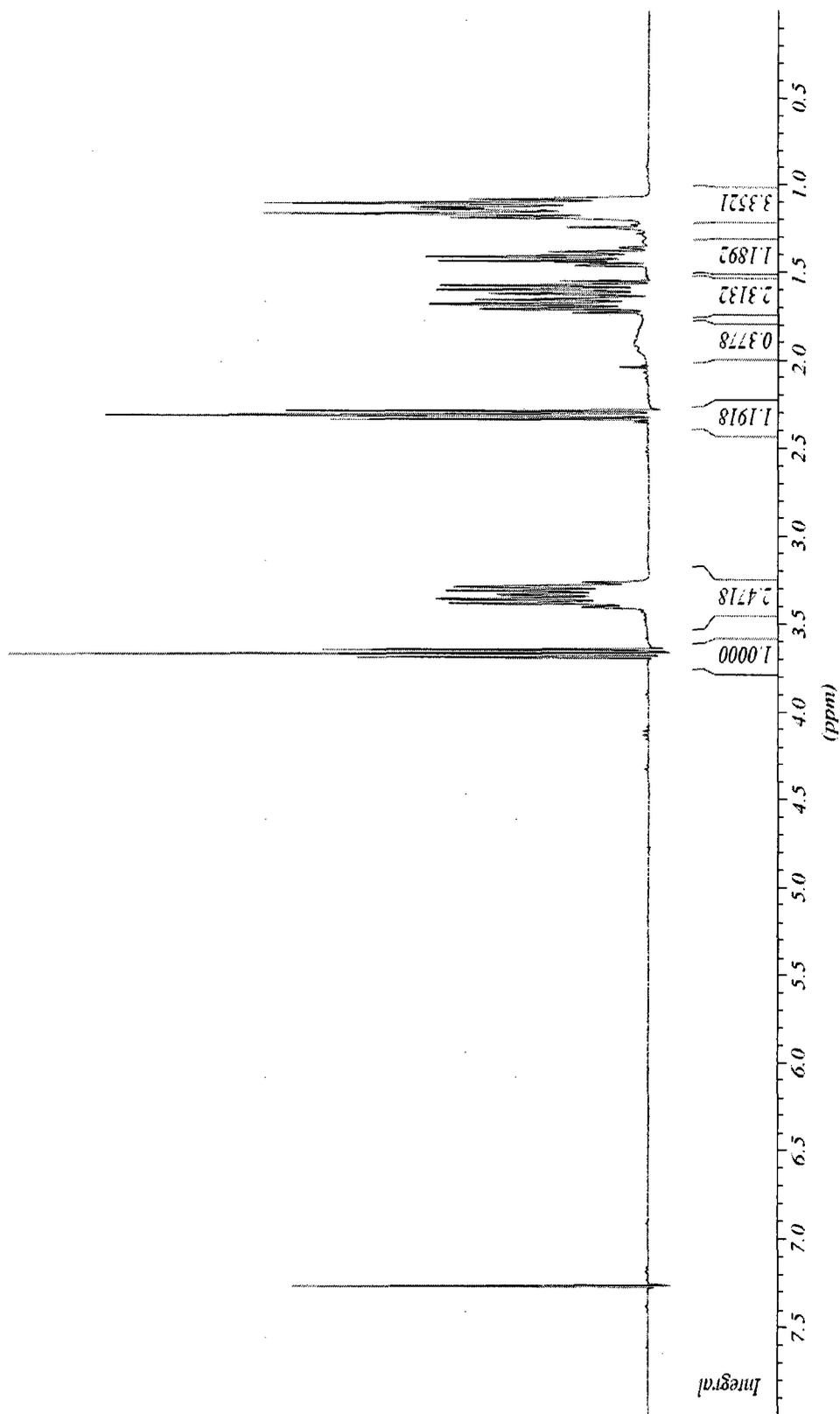
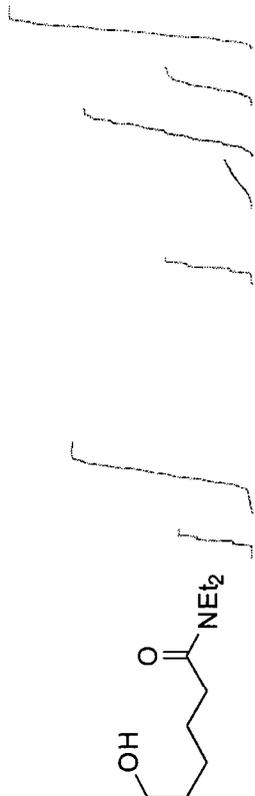
Acide 6-(benzyloxy)hexanoïque (1-3)



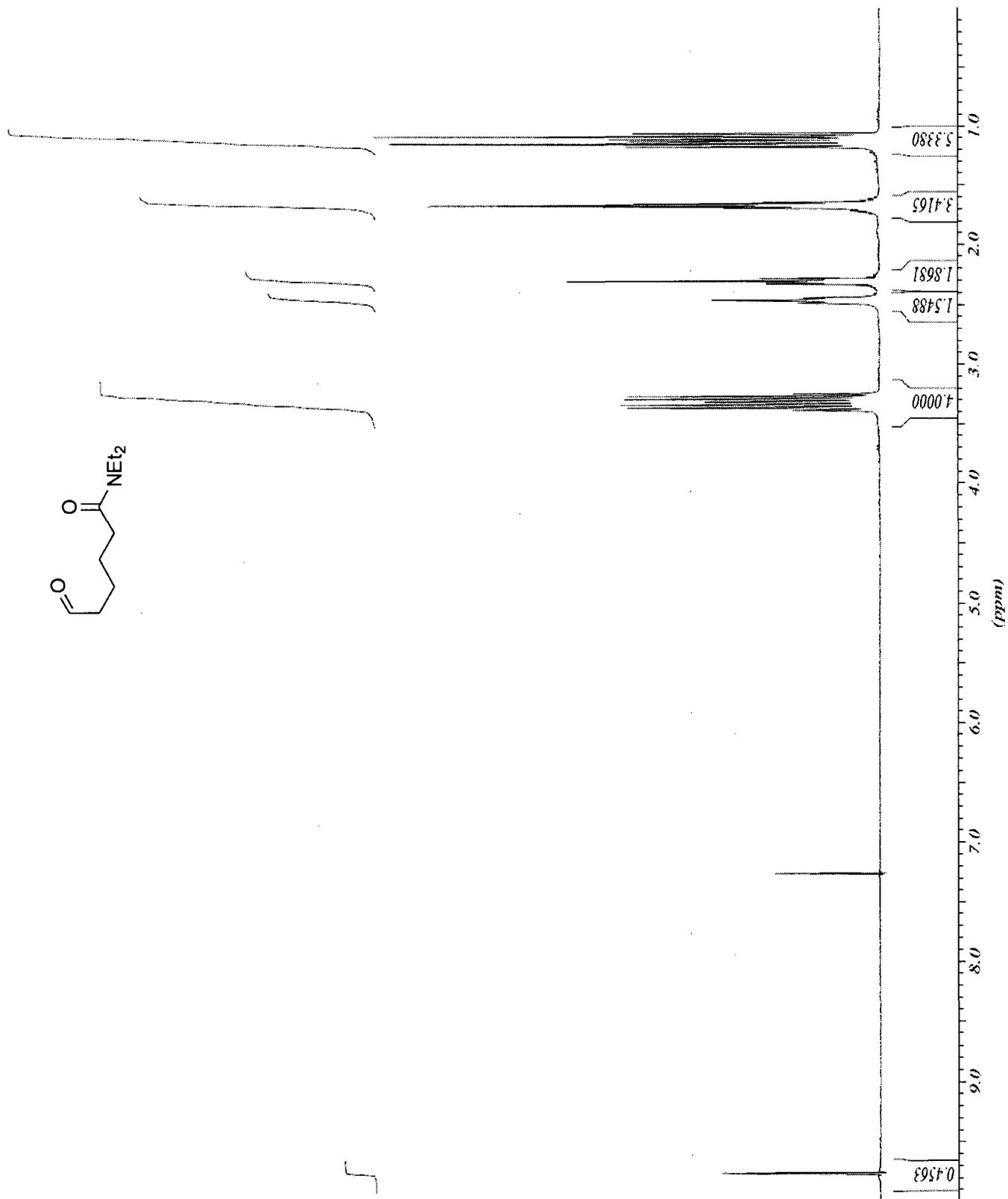
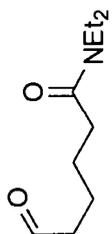
6-(Benzyloxy)-*N,N*-diethylhexanamide (1-4)



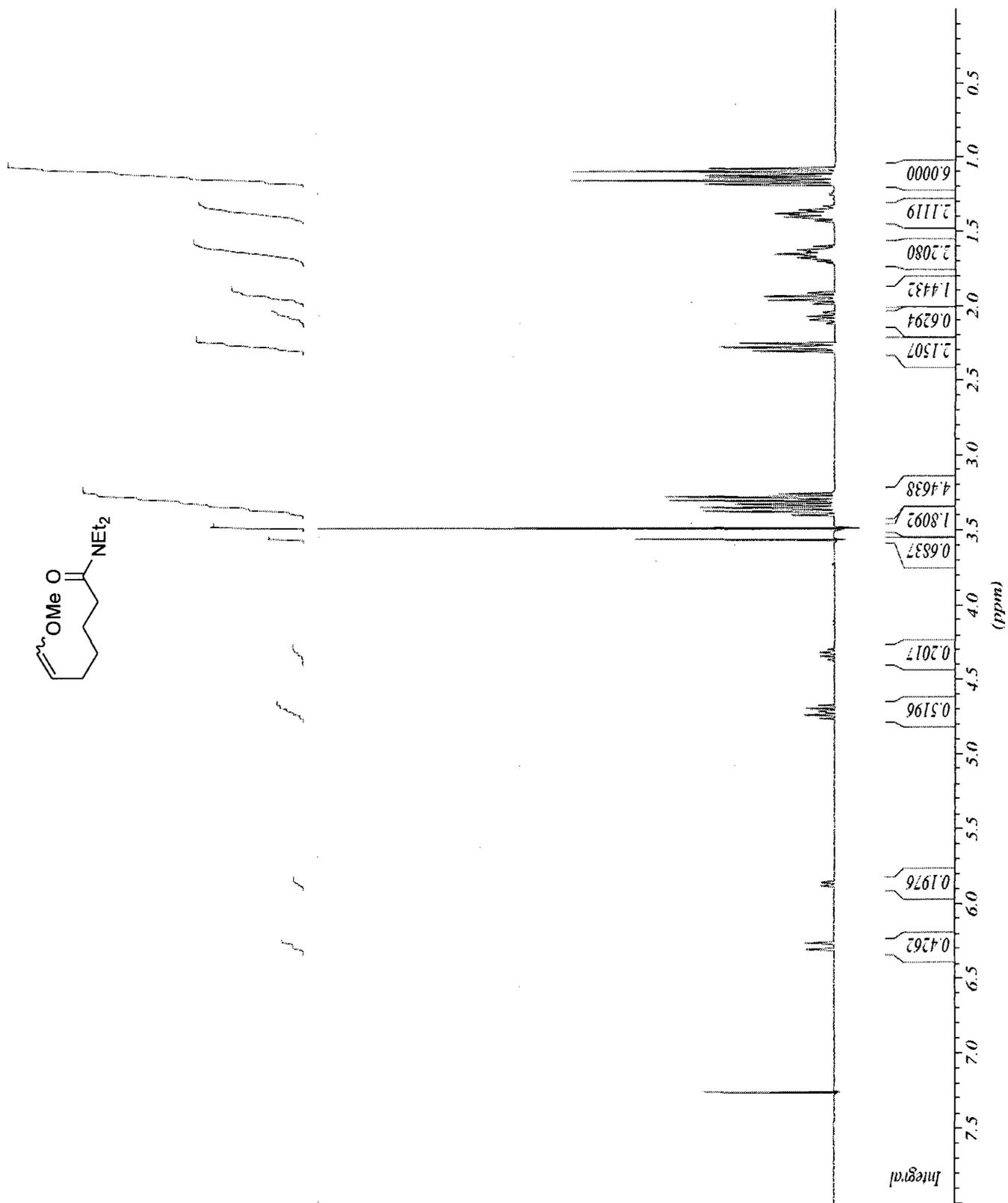
***N,N*-Diethyl-6-hydroxyhexanamide (1-5)**



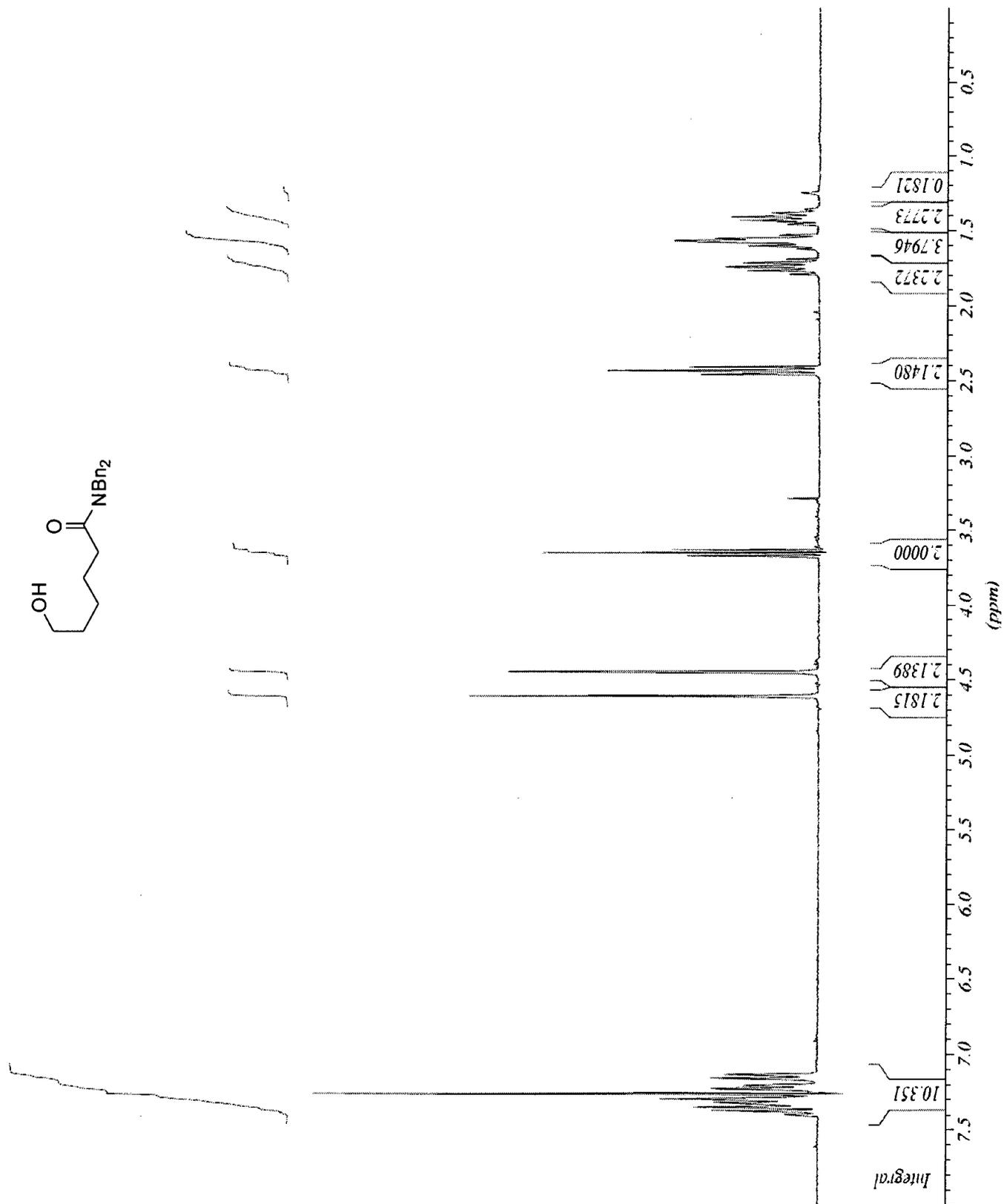
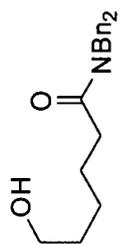
***N,N*-Diethyl-6-oxohexanamide (1-6)**



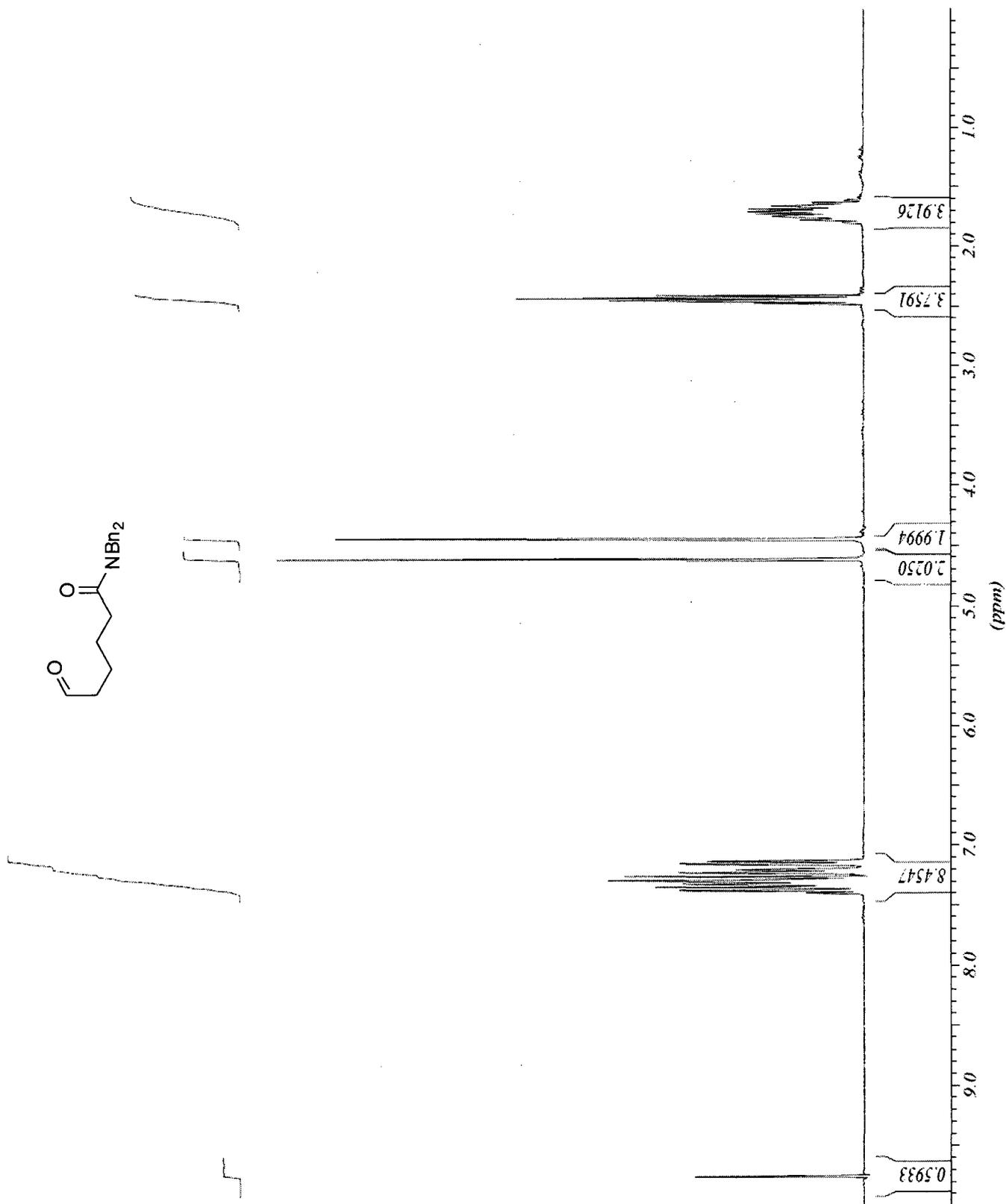
***N,N*-Diéthyl-7-méthoxyhept-6-énamide (1-7)**



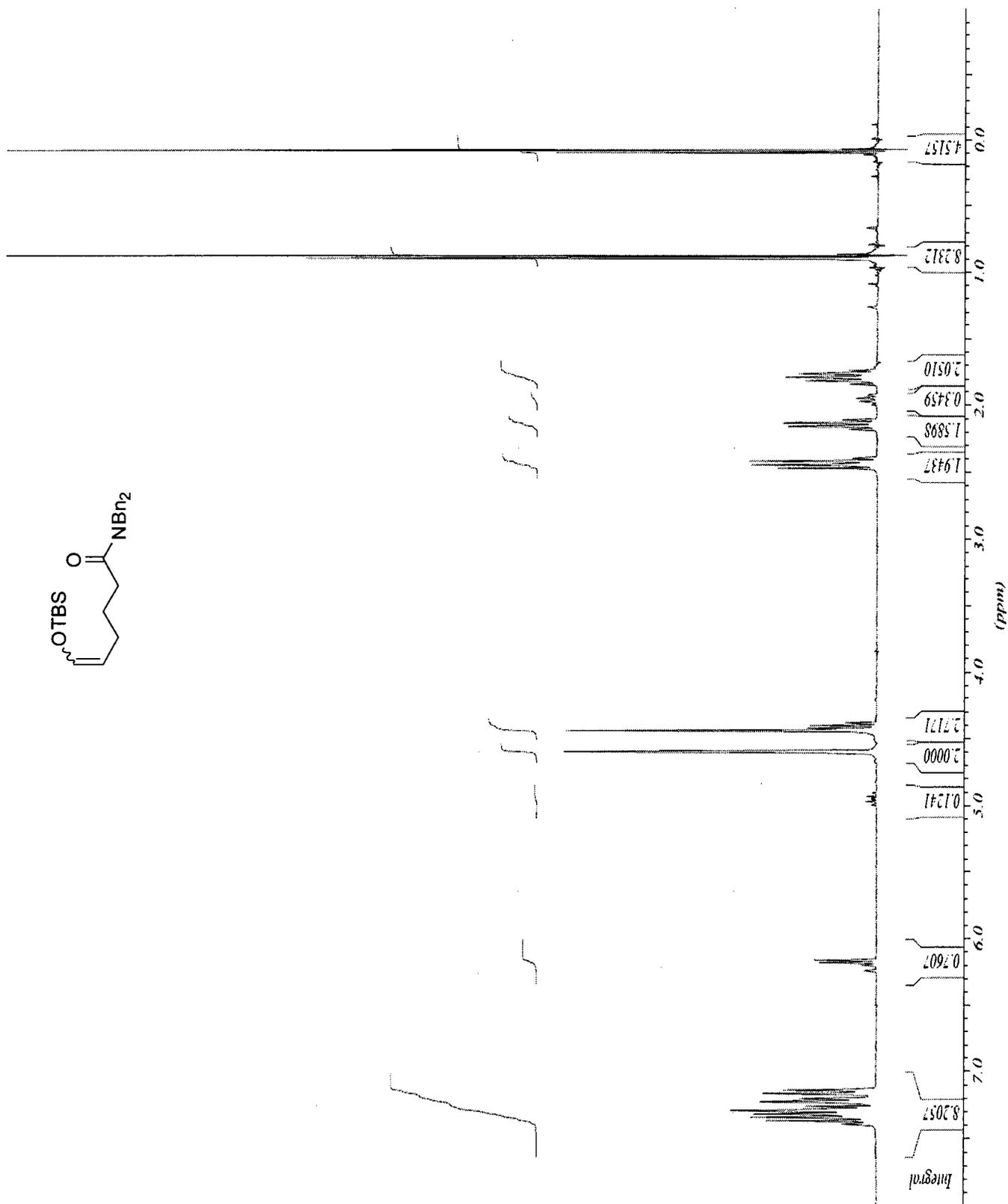
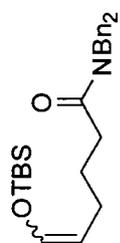
***N,N*-Dibenzyl-6-hydroxyhexanamide (1-13)**



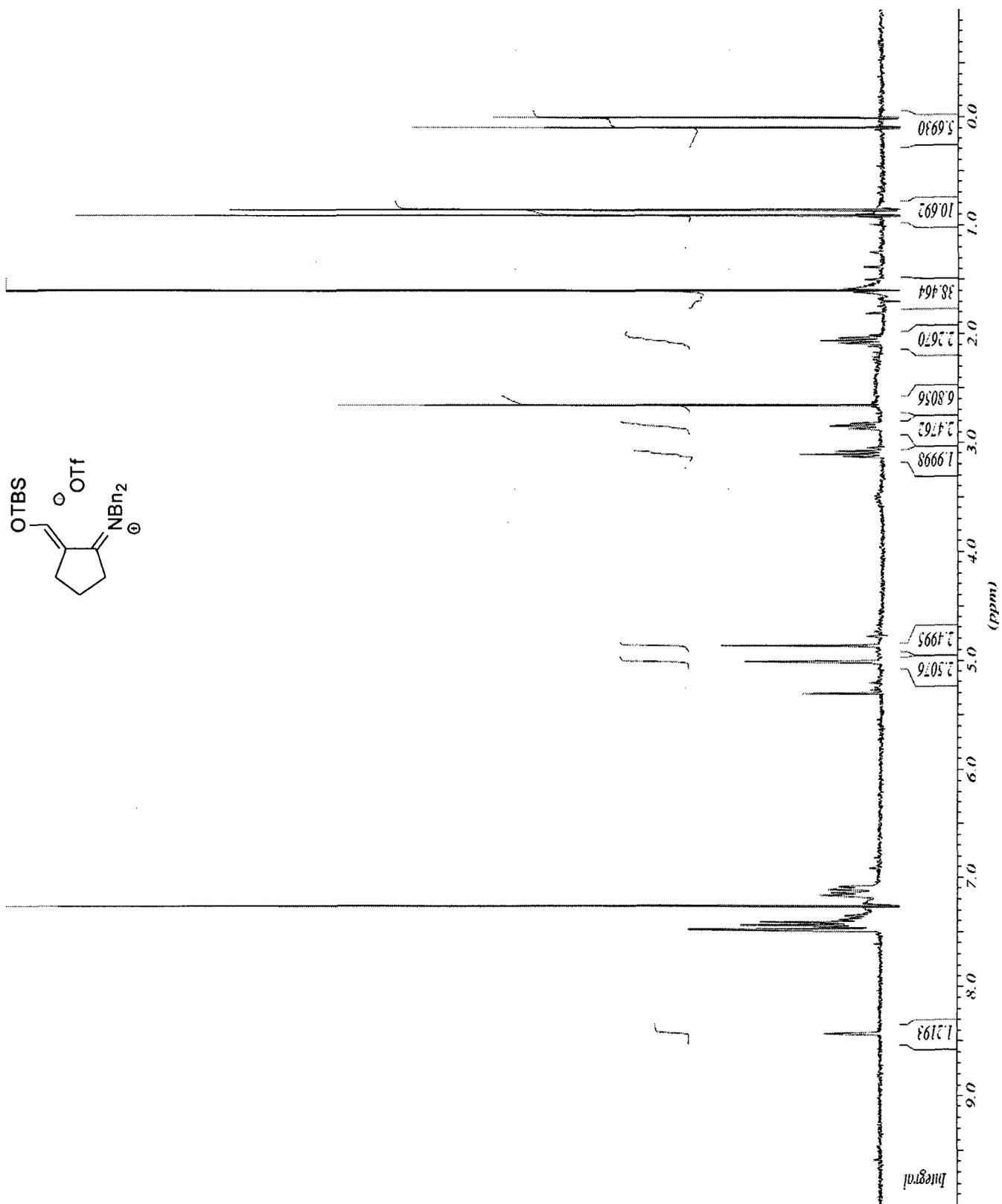
***N,N*-Dibenzyl-6-oxohexanamide (1-14)**



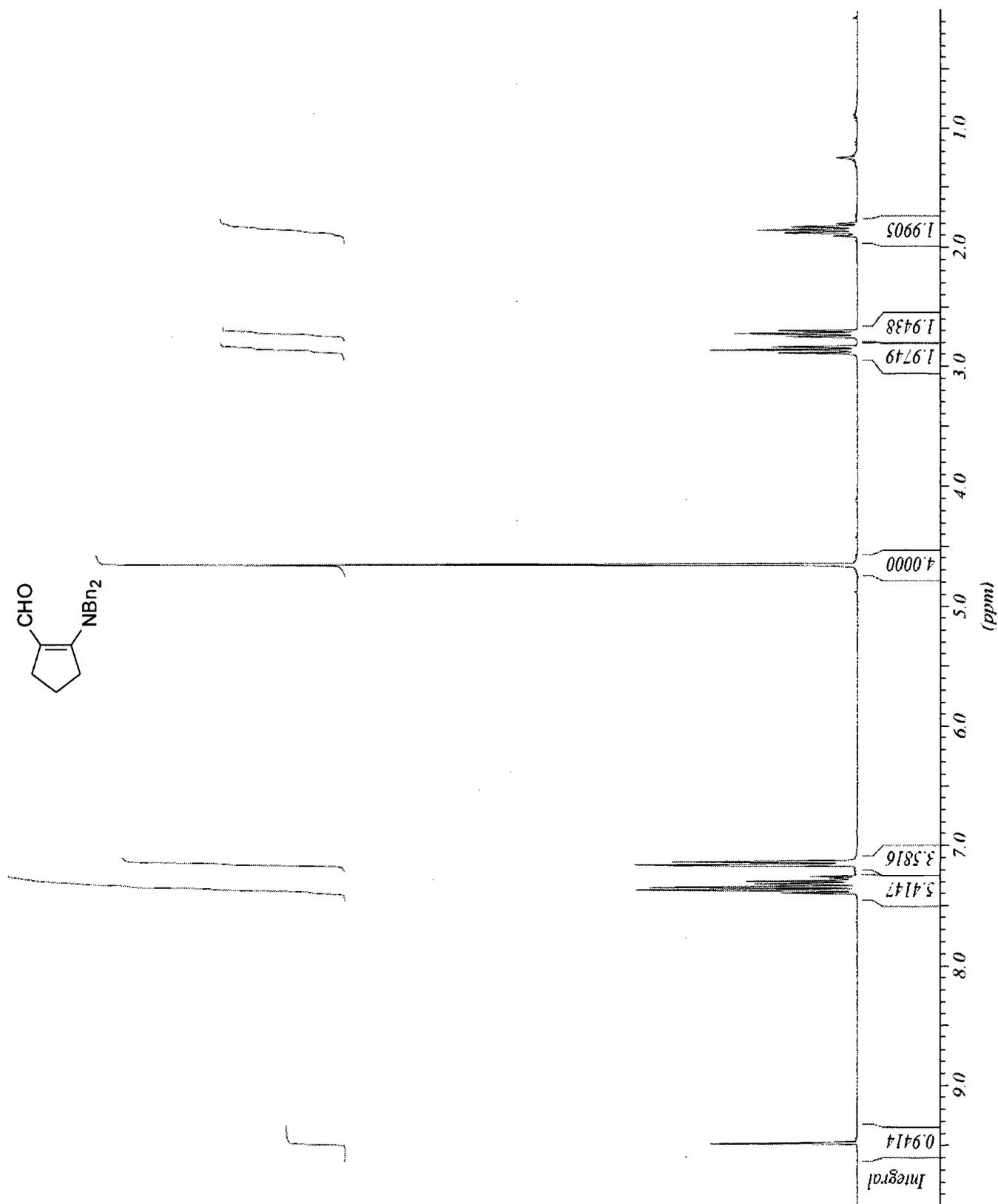
***N,N*-Dibenzyl-6-(*tert*-butyldiméthylsilyloxy)hex-5-énamide (1-15)**



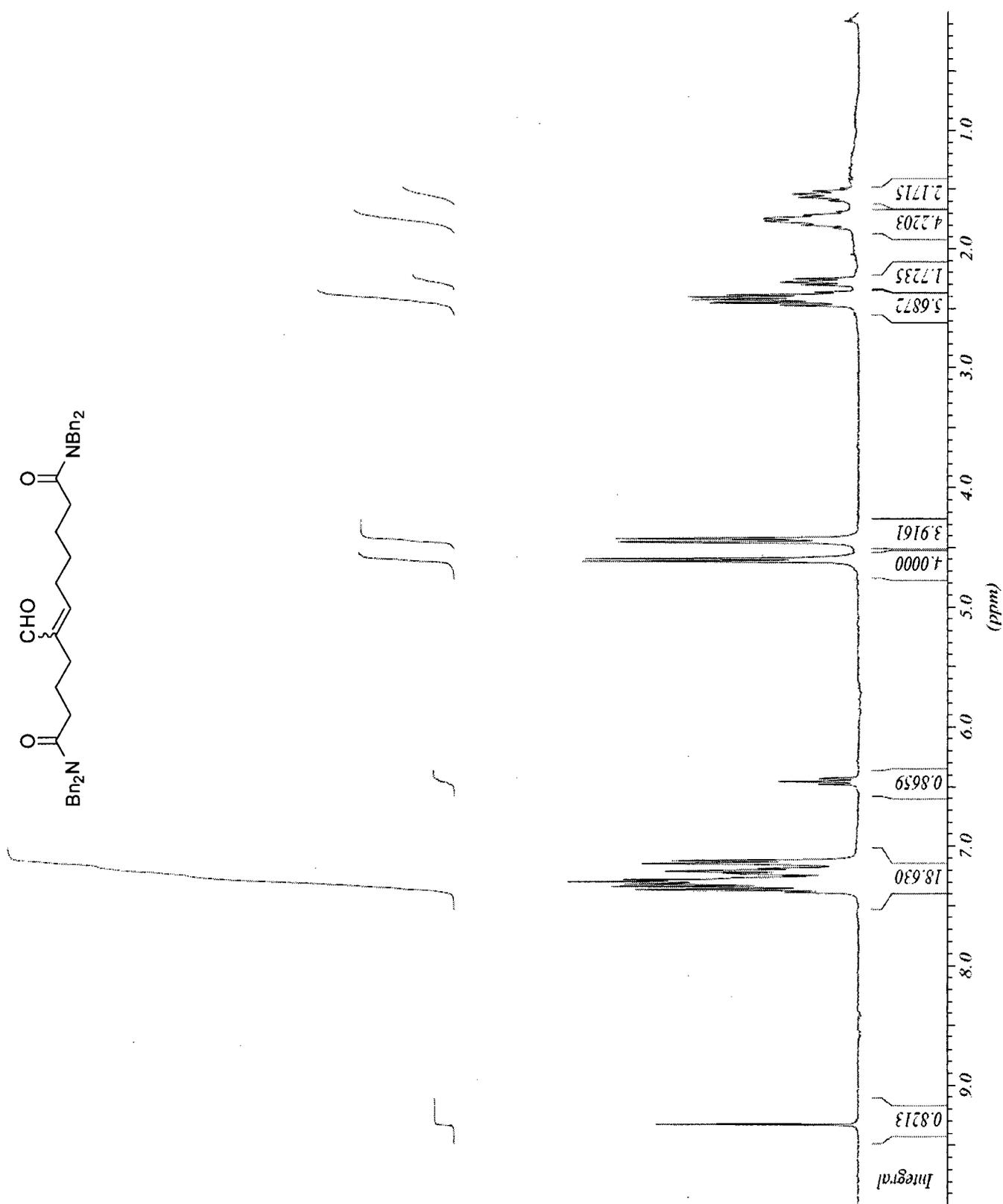
Ion iminium 1-16



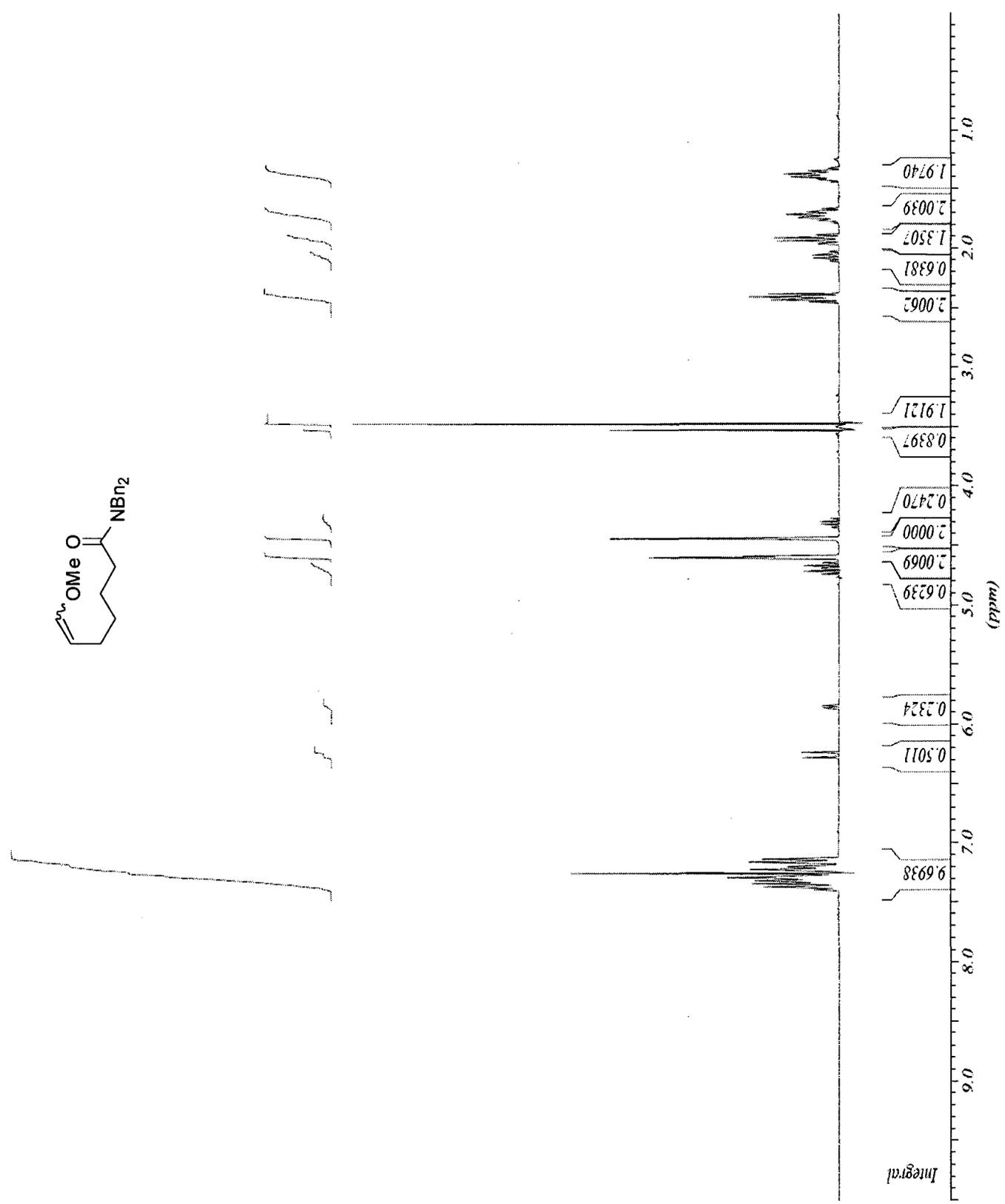
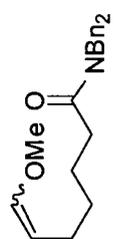
2-(Dibenzylamino)cyclopent-1-èncaraldéhyde (1-17)



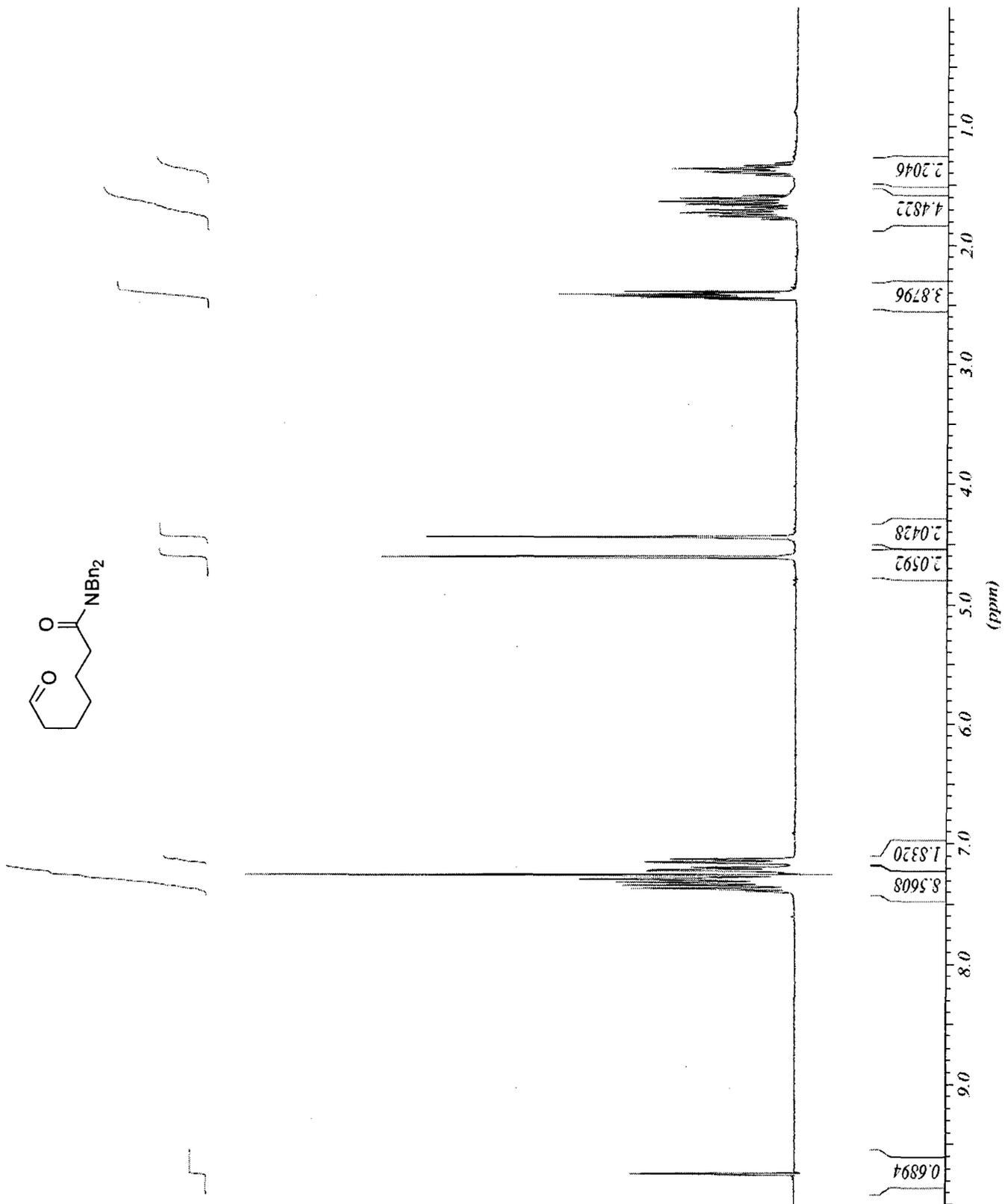
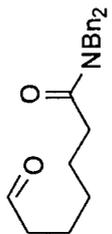
***N,N,N',N'*-Tétrabenzyl-5-formylundec-5-ène-1,11-diamide (1-18)**



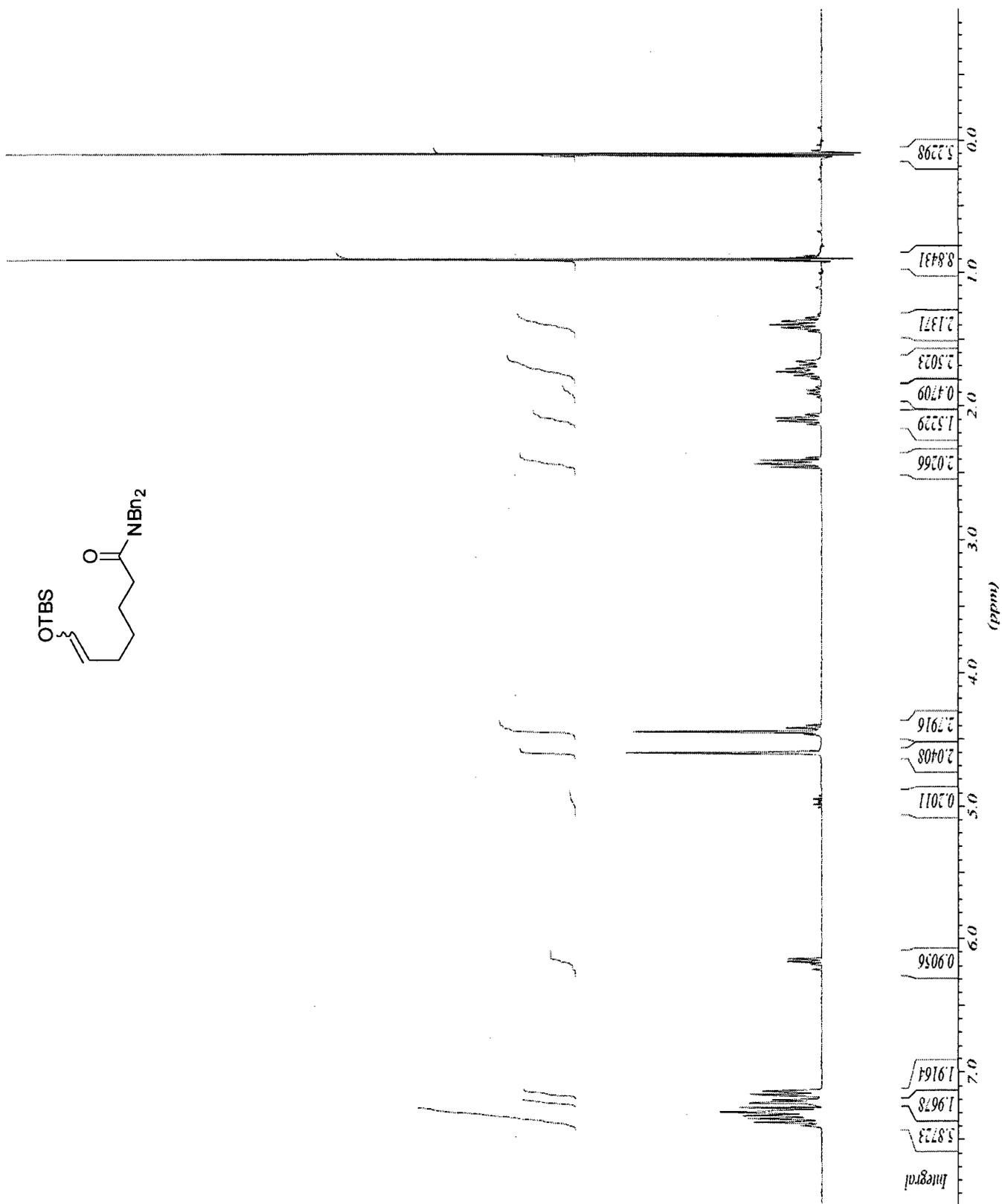
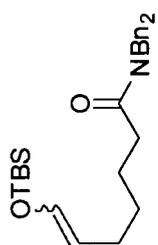
***N,N*-Benzyl-7-méthoxyhept-6-énamide (1-19)**



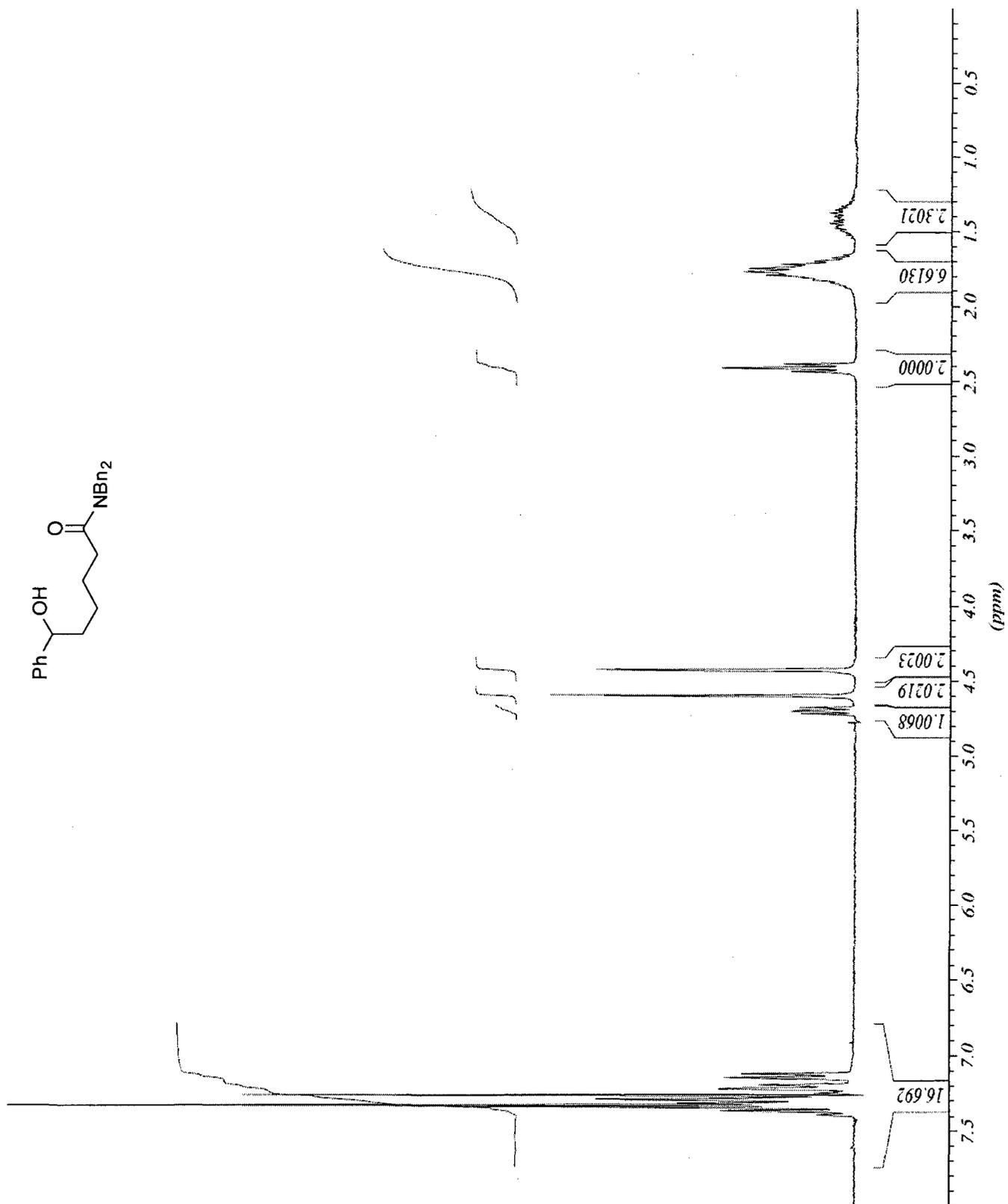
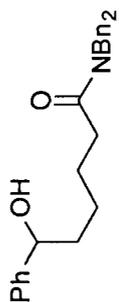
***N,N*-Dibenzyl-7-oxoheptanamide (1-20)**



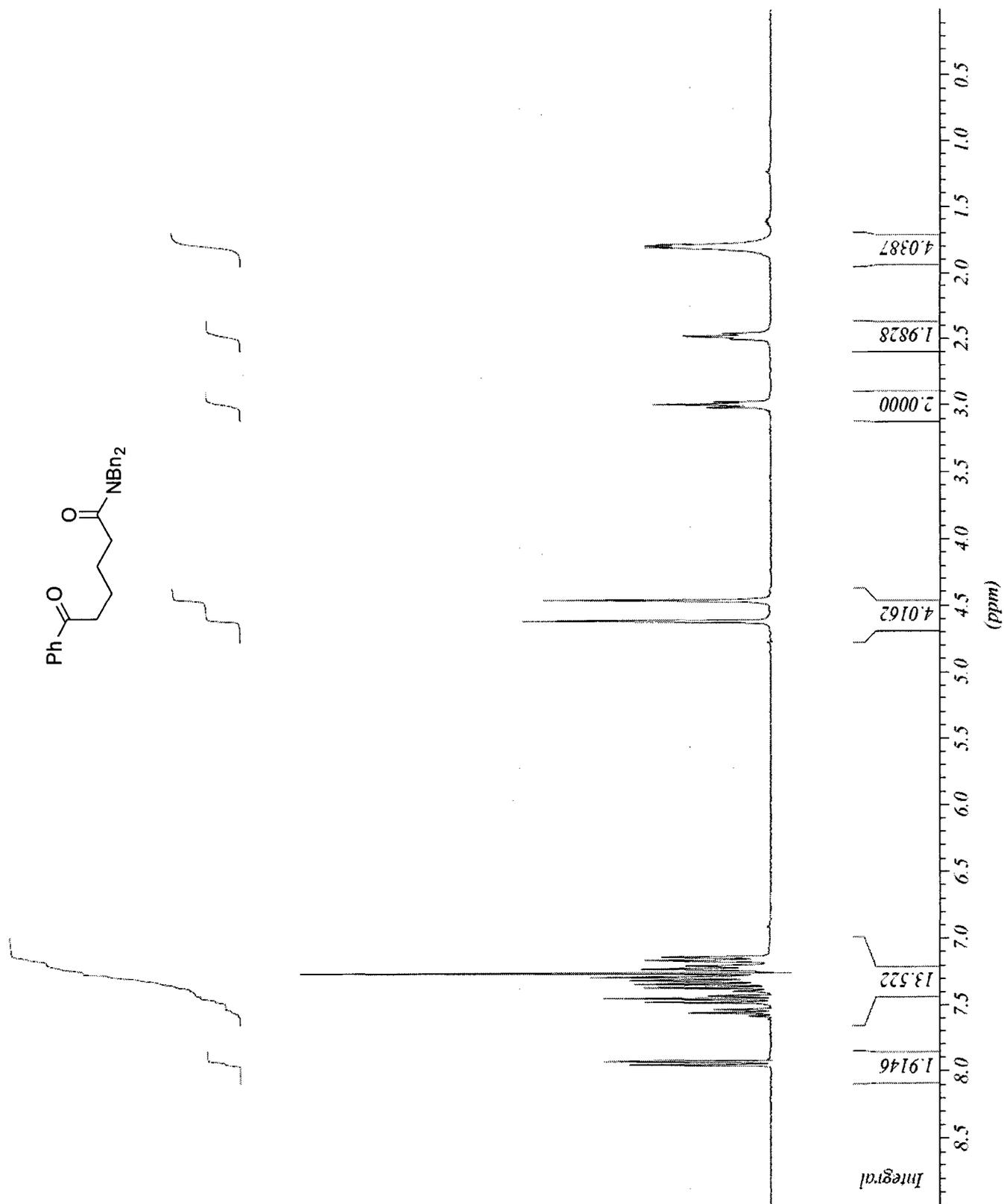
***N,N*-Dibenzyl-7-(*tert*-butyldiméthylsilyloxy)hept-6-enamide (1-21)**



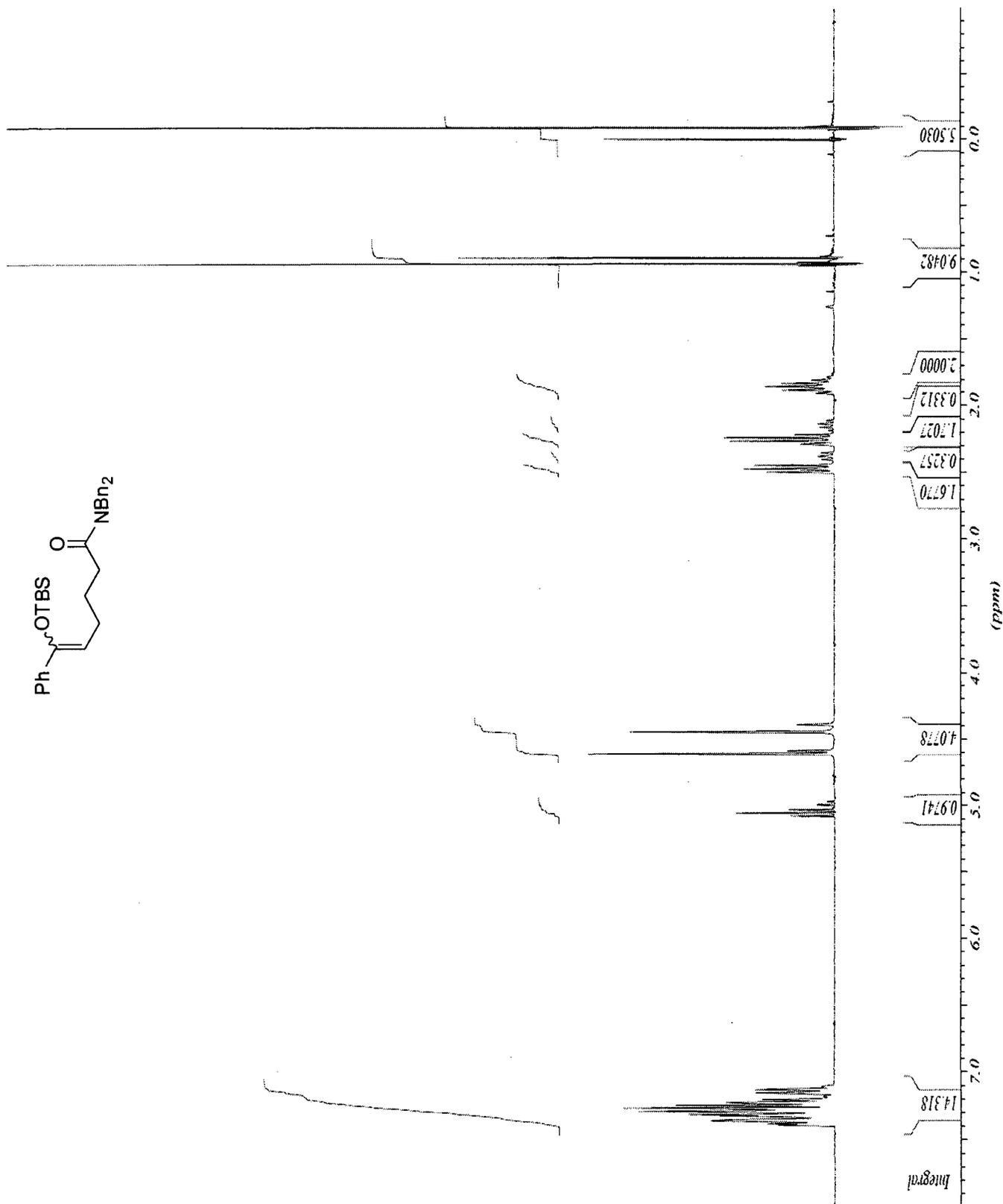
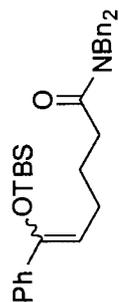
***N,N*-Dibenzyl-6-hydroxy-6-phénylhexanamide (1-22)**



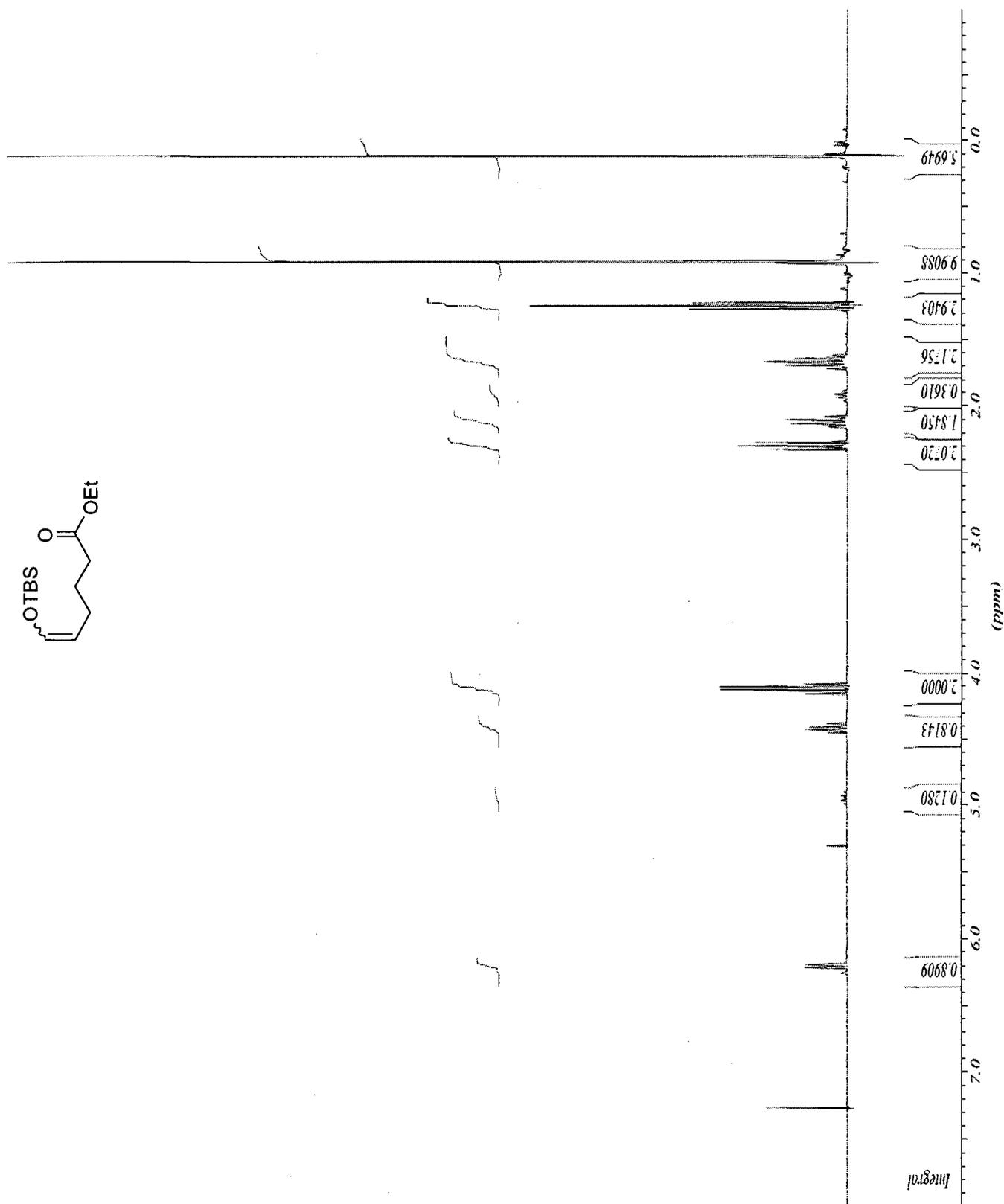
***N,N*-Dibenzyl-6-oxo-6-phénylhexanamide (1-23)**



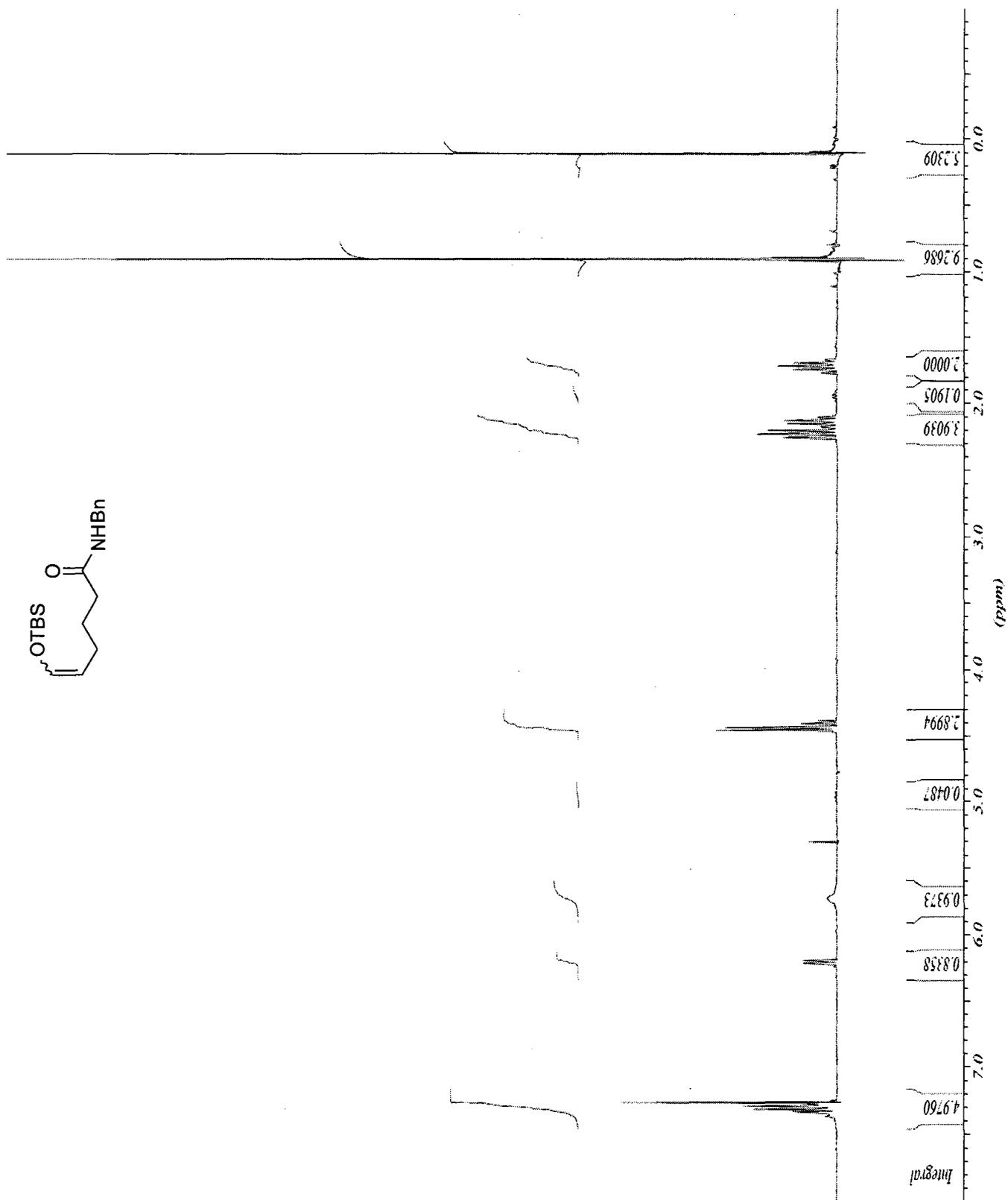
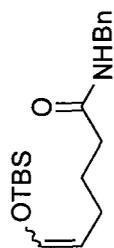
***N,N*-Dibenzyl-6-(*tert*-butyldiméthylsilyloxy)-6-phénylhéx-5-énamide (1-24)**



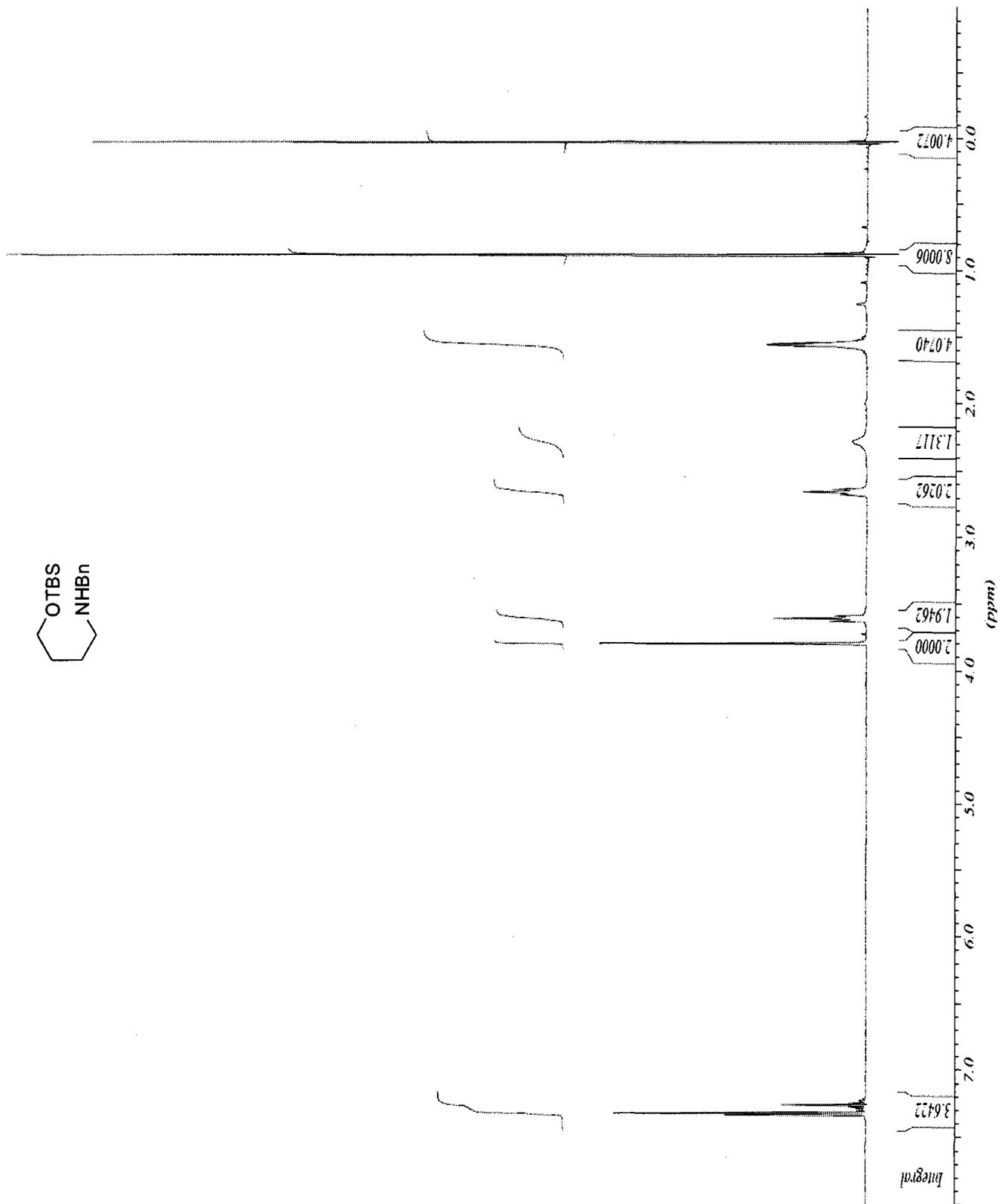
6-(*tert*-Butyldiméthylsilyloxy)hex-5-énoate d'éthyle (1-26)



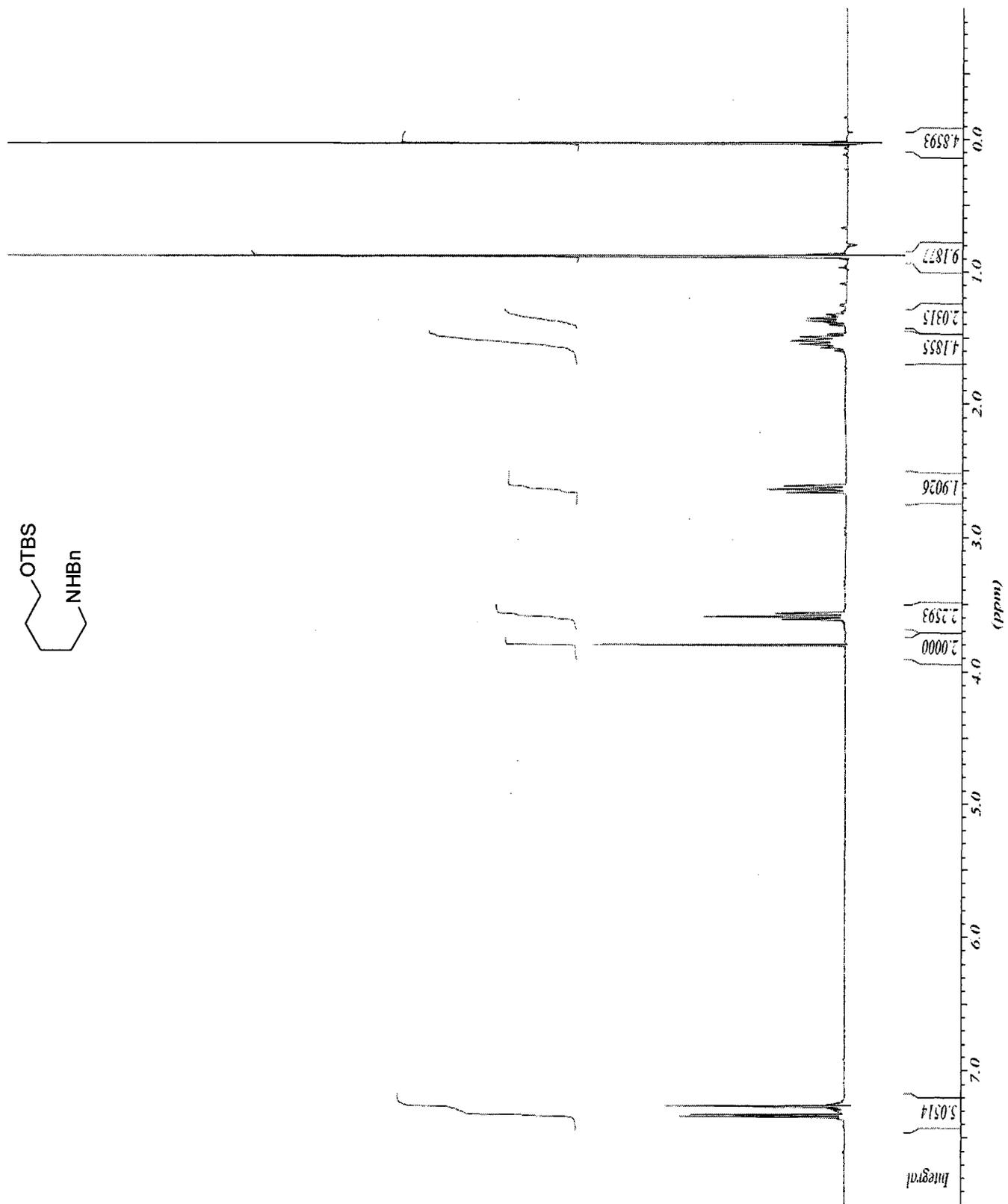
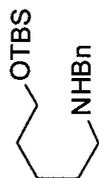
***N*-Benzyl-6-(*tert*-butyldiméthylsilyloxy)hex-5-énamide (1-27)**



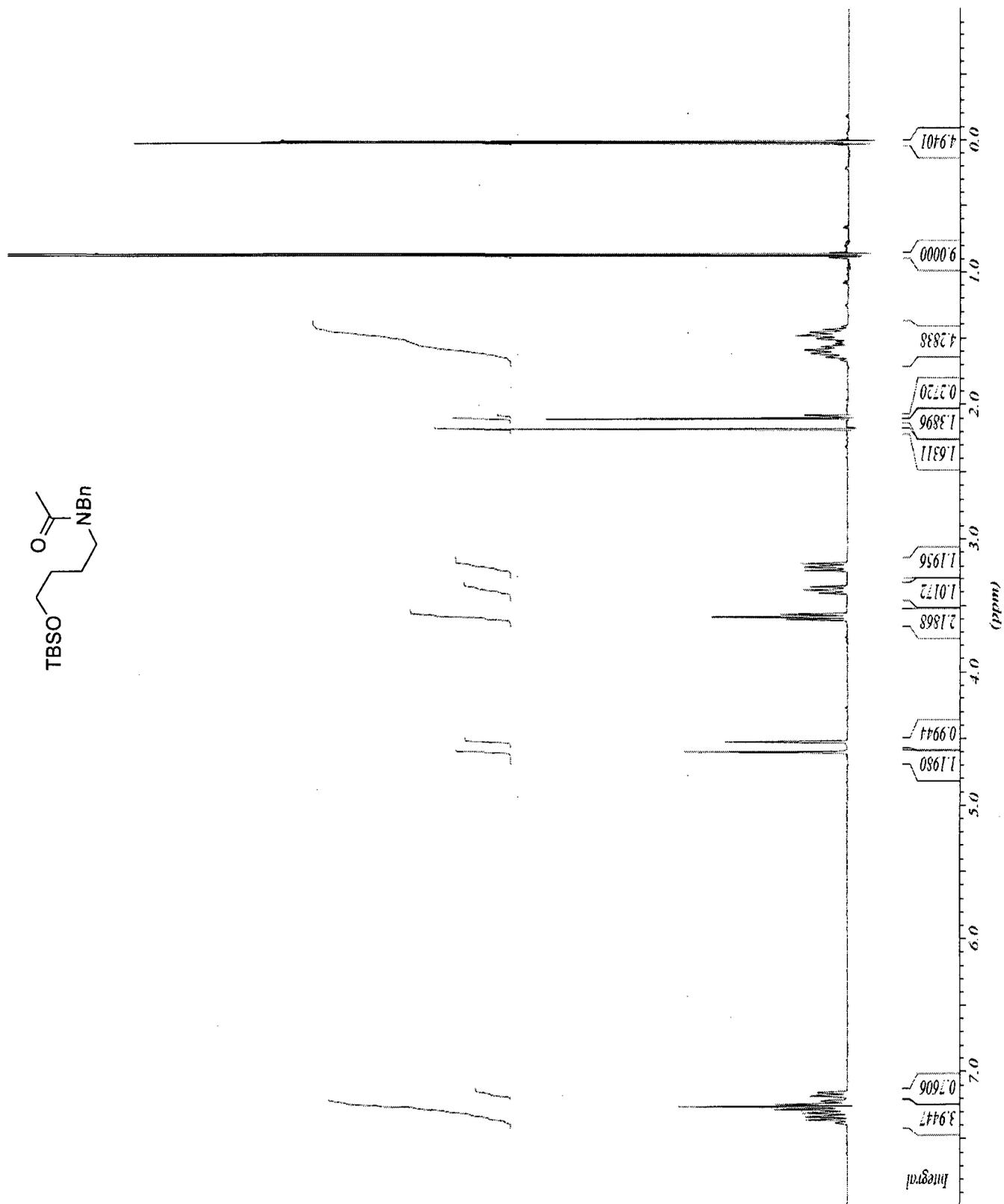
***N*-Benzyl-4-aminobutan-1-oxy(*tert*-butyl)diméthylsilane (1-32)**



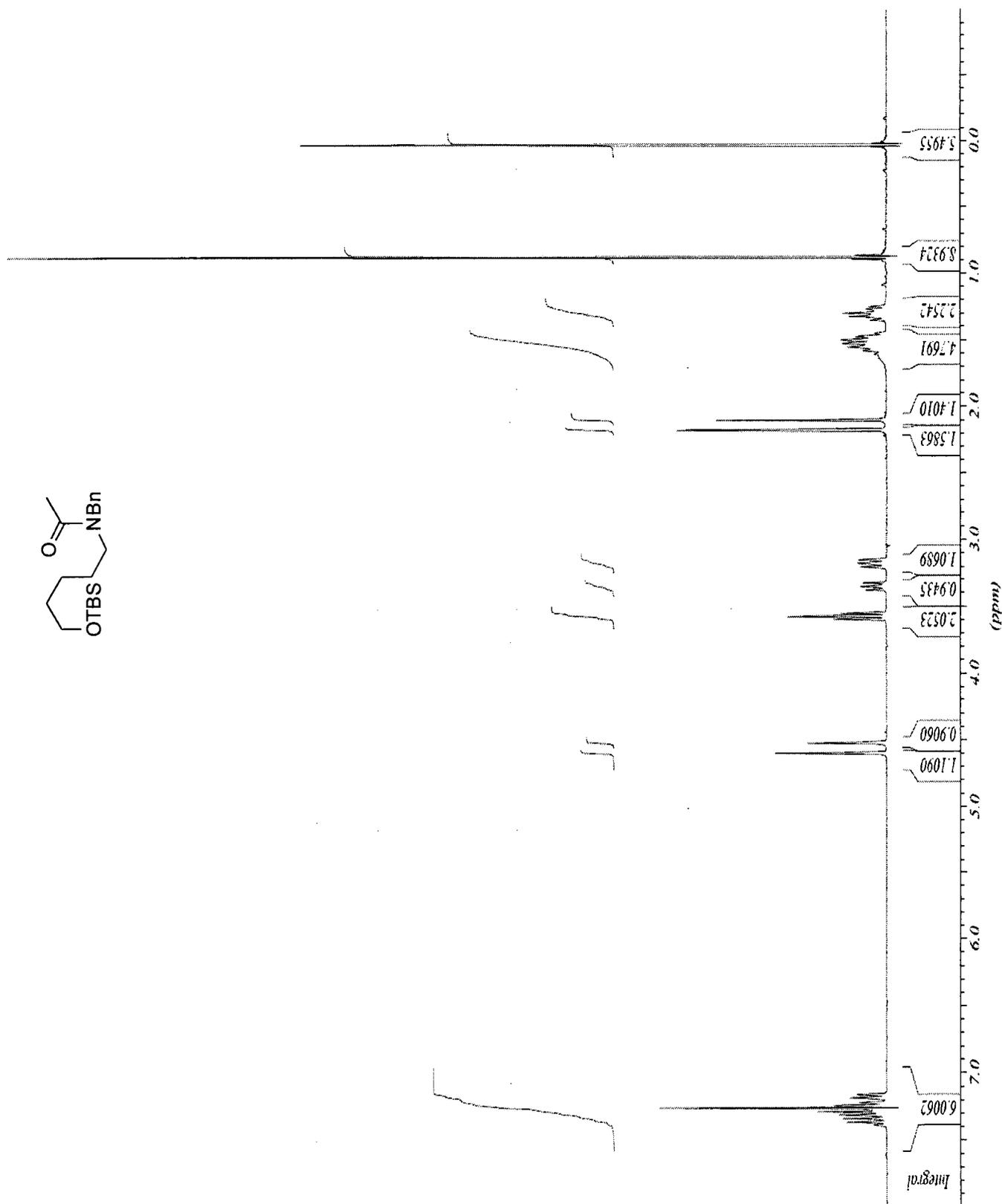
***N*-Benzyl-5-aminopentan-1-oxyl(*tert*-butyl)diméthylsilane (1-33)**



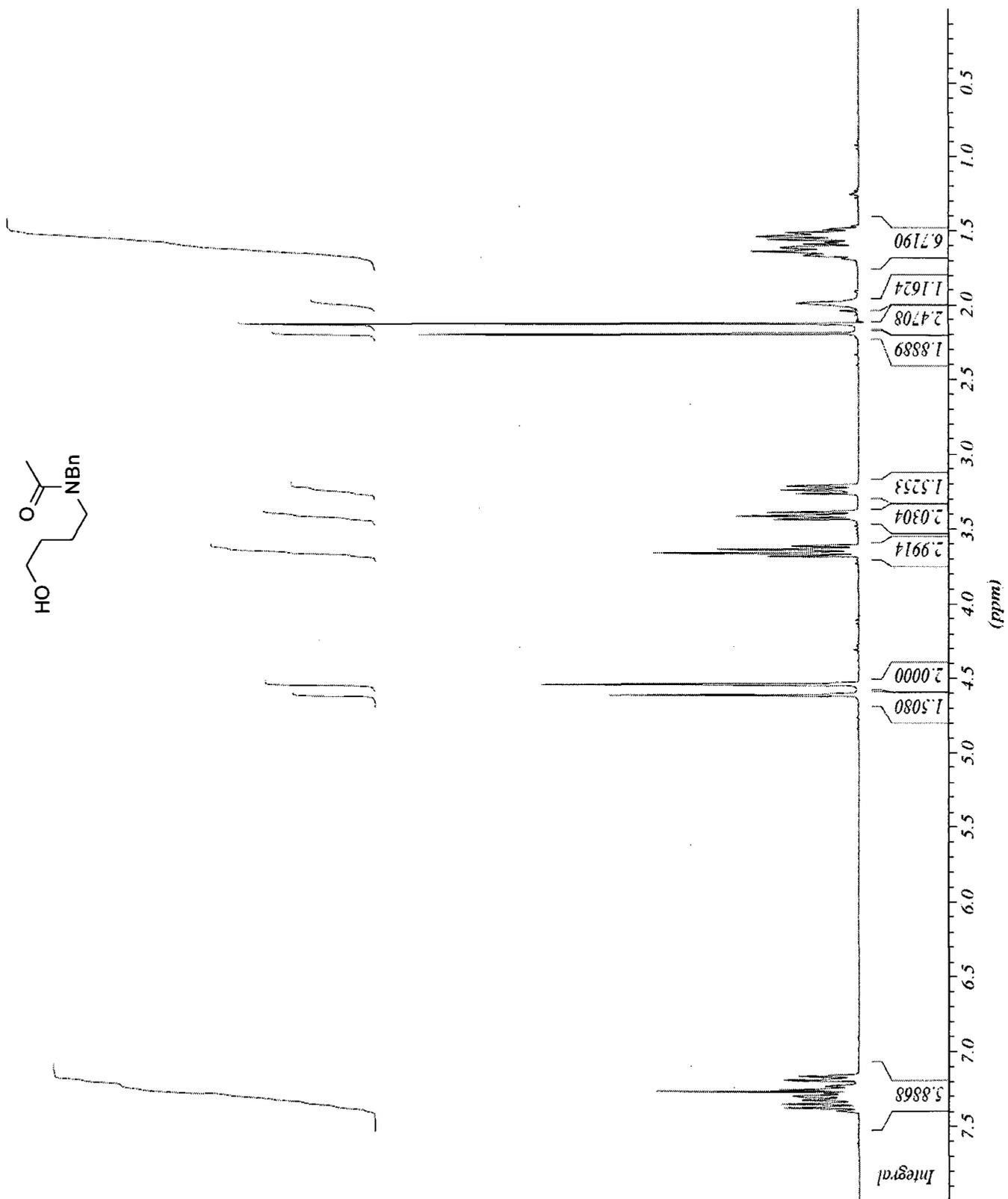
N-Benzyl-*N*-(4-(*tert*-butyldiméthylsilyloxy)butyl)acétamide (1-34)



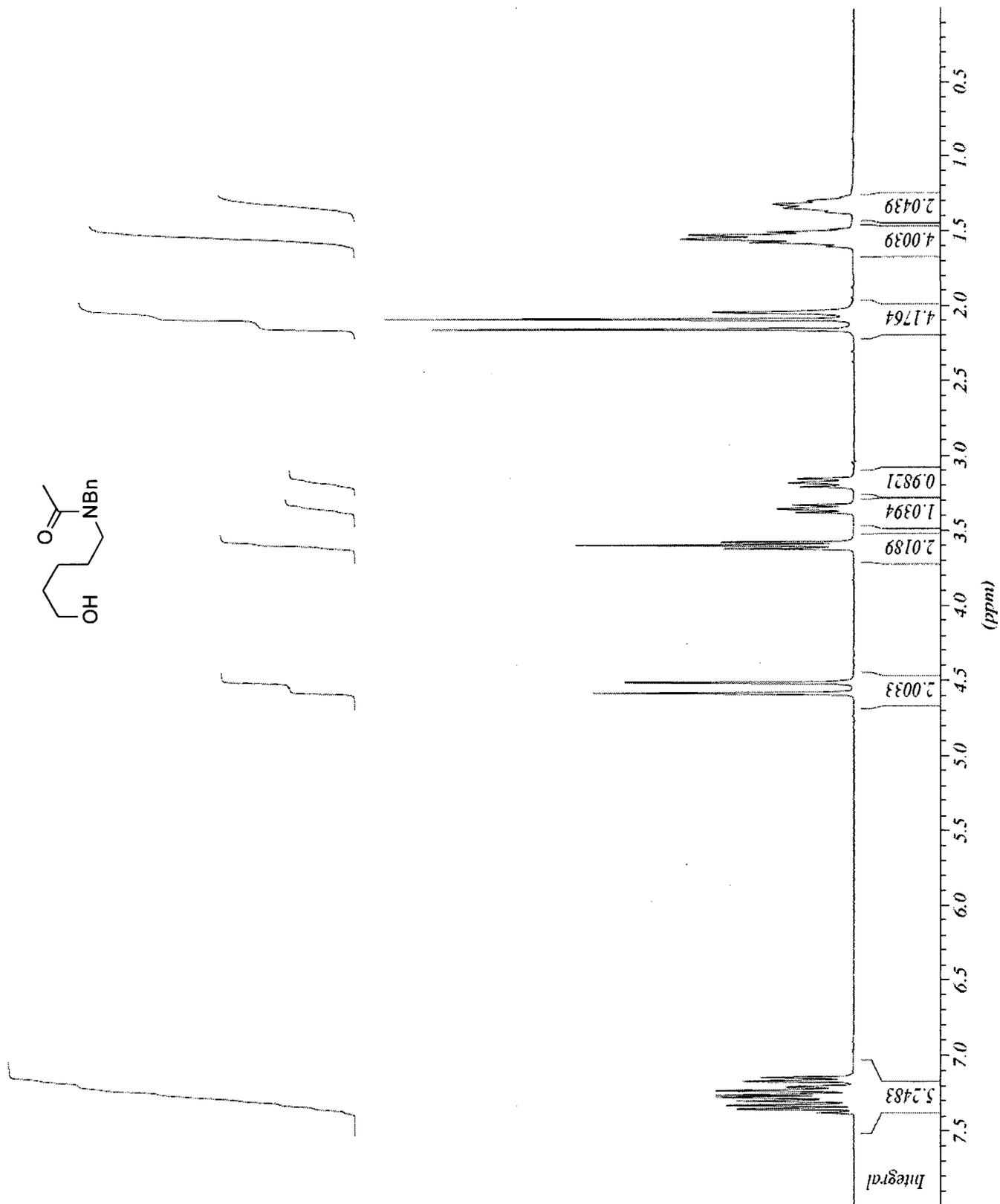
N-Benzyl-*N*-(5-(*tert*-butyldiméthylsilyloxy)pentyl)acétamide (1-35)



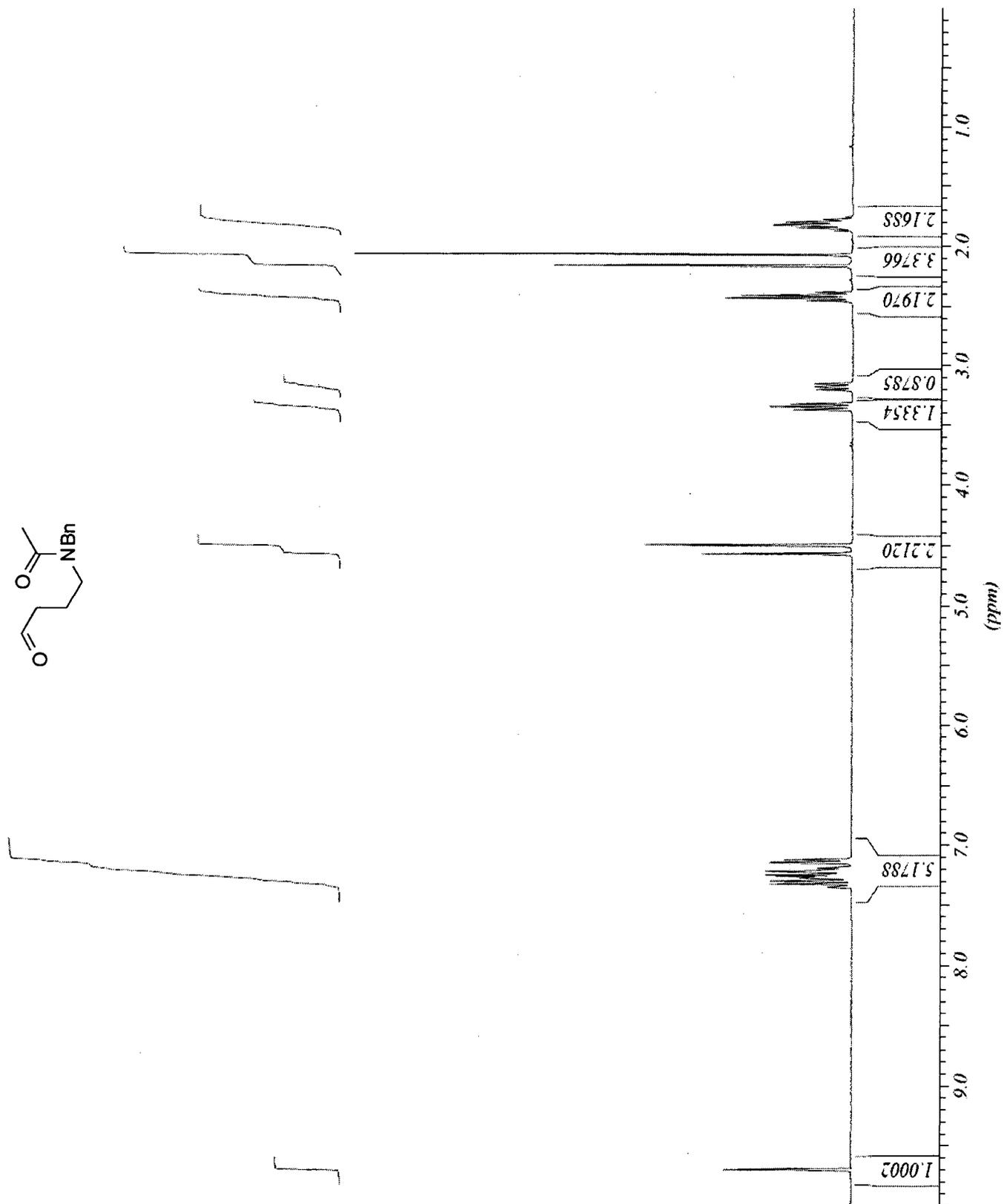
***N*-Benzyl-*N*-(4-hydroxybutyl)acétamide (1-36)**



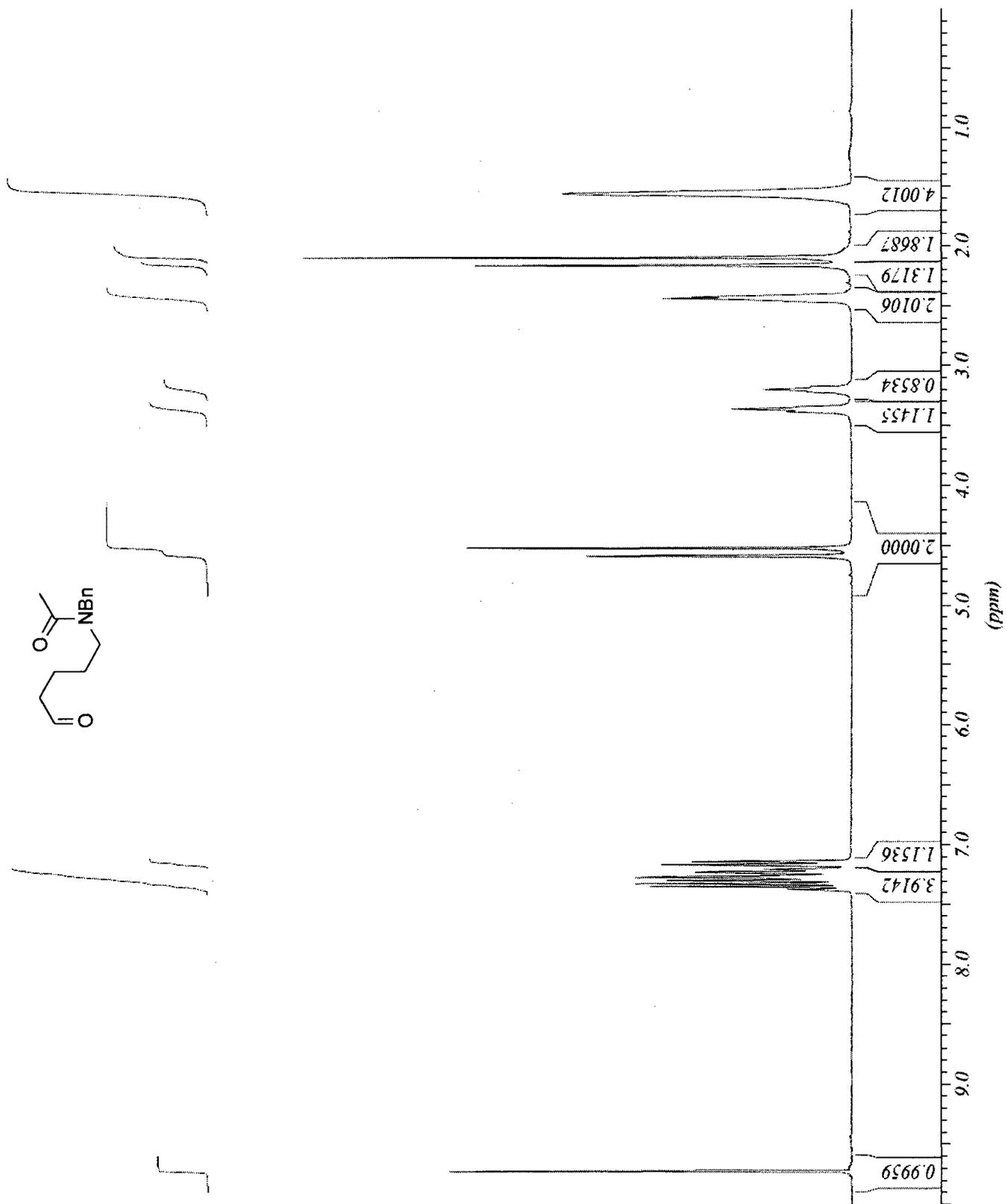
***N*-Benzyl-*N*-(5-hydroxypentyl)acétamide (1-37)**



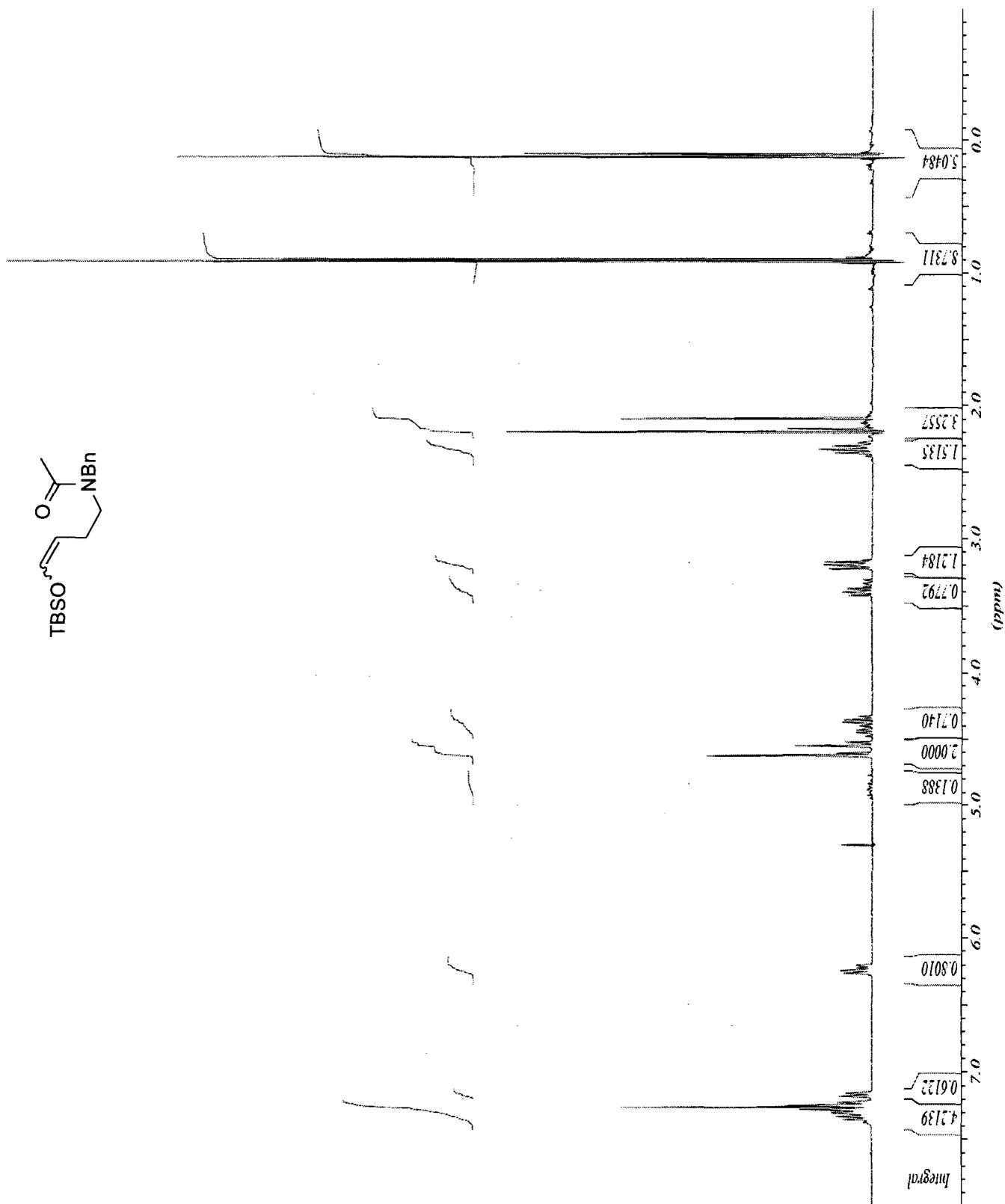
***N*-Benzyl-*N*-(4-oxobutyl)acétamide (1-38)**



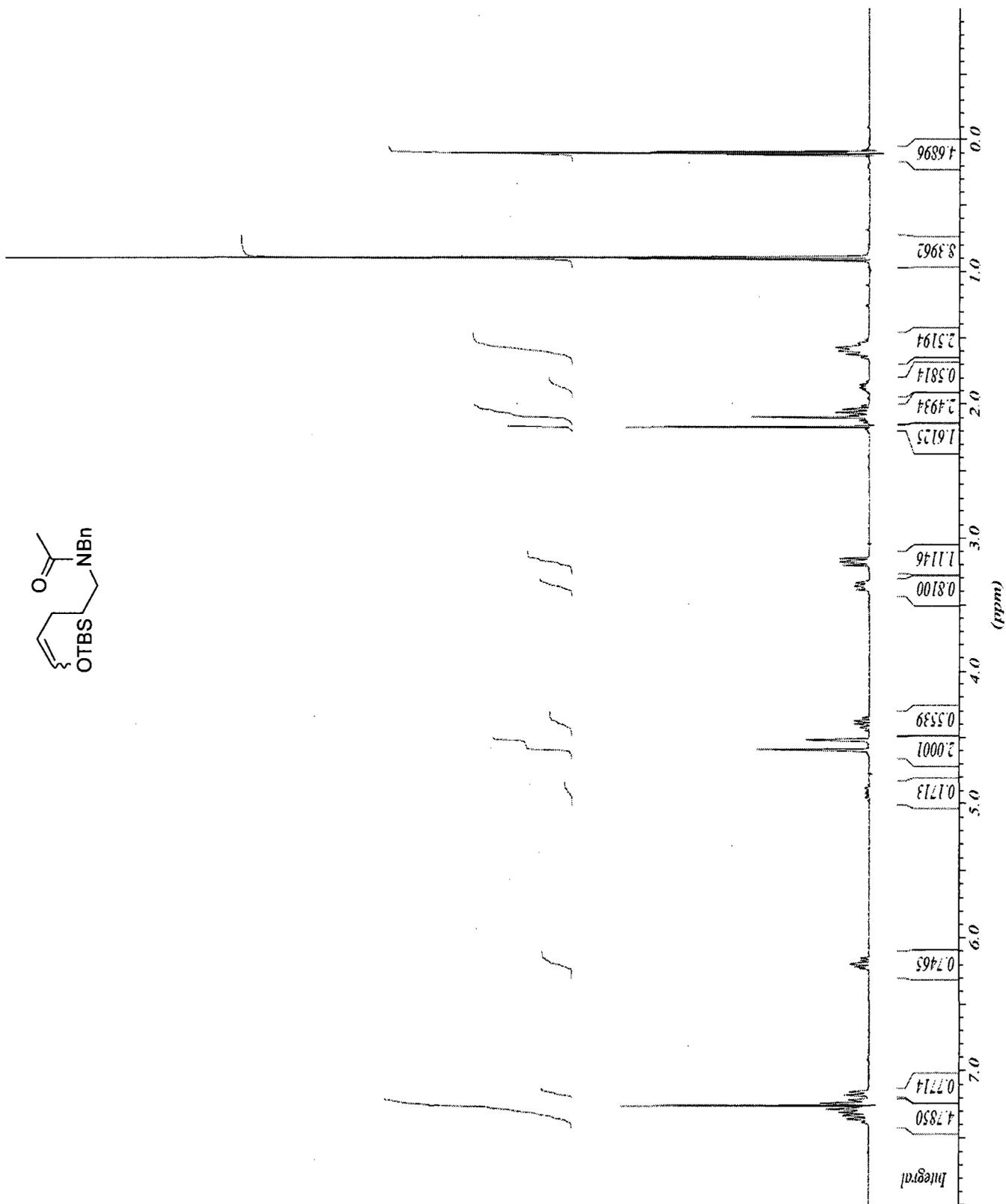
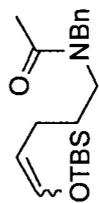
***N*-Benzyl-*N*-(5-oxopentyl)acétamide (1-39)**



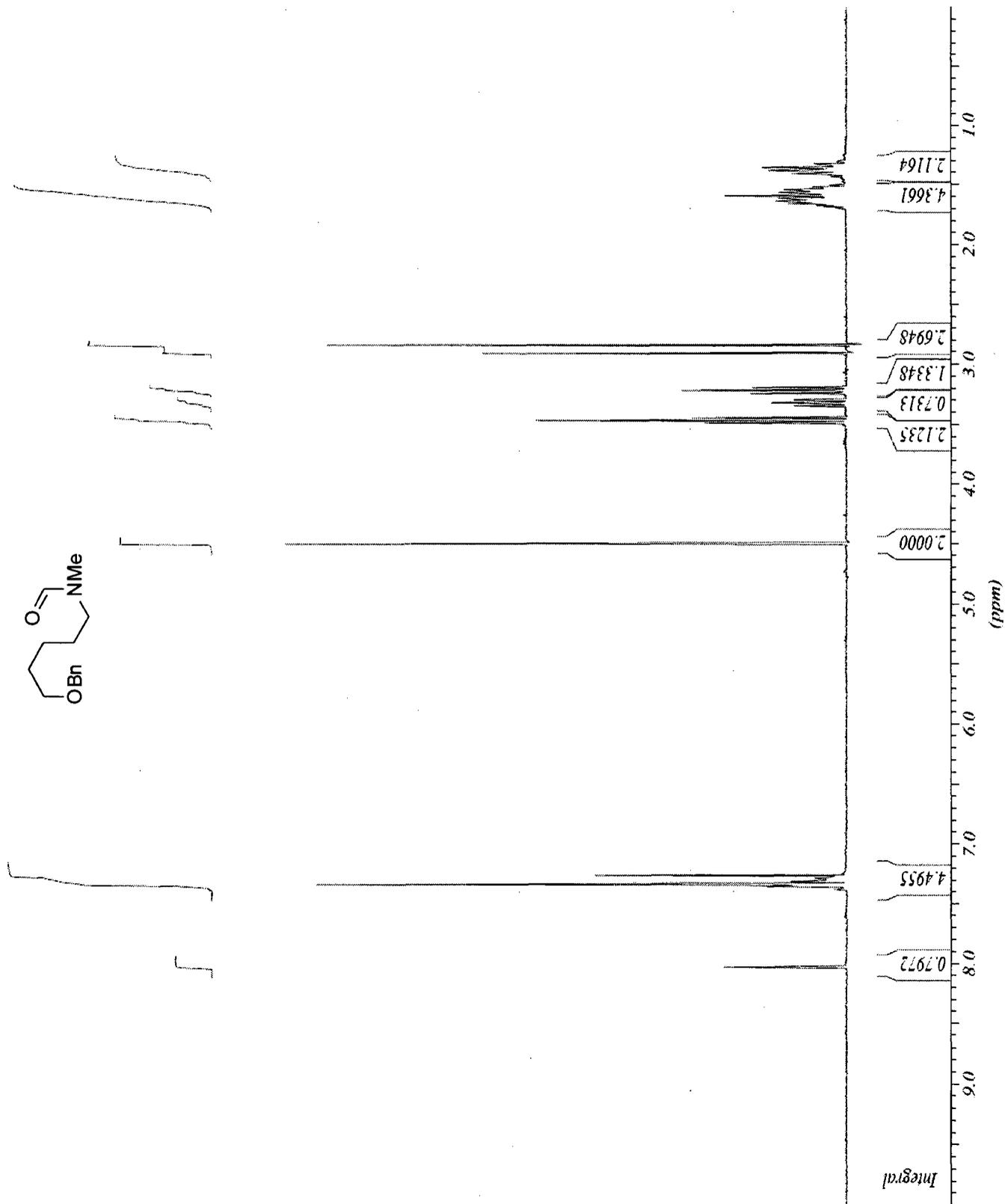
***N*-Benzyl-*N*-(4-(*tert*-butyldiméthylsilyloxy)but-3-ényl)acétamide (1-40)**



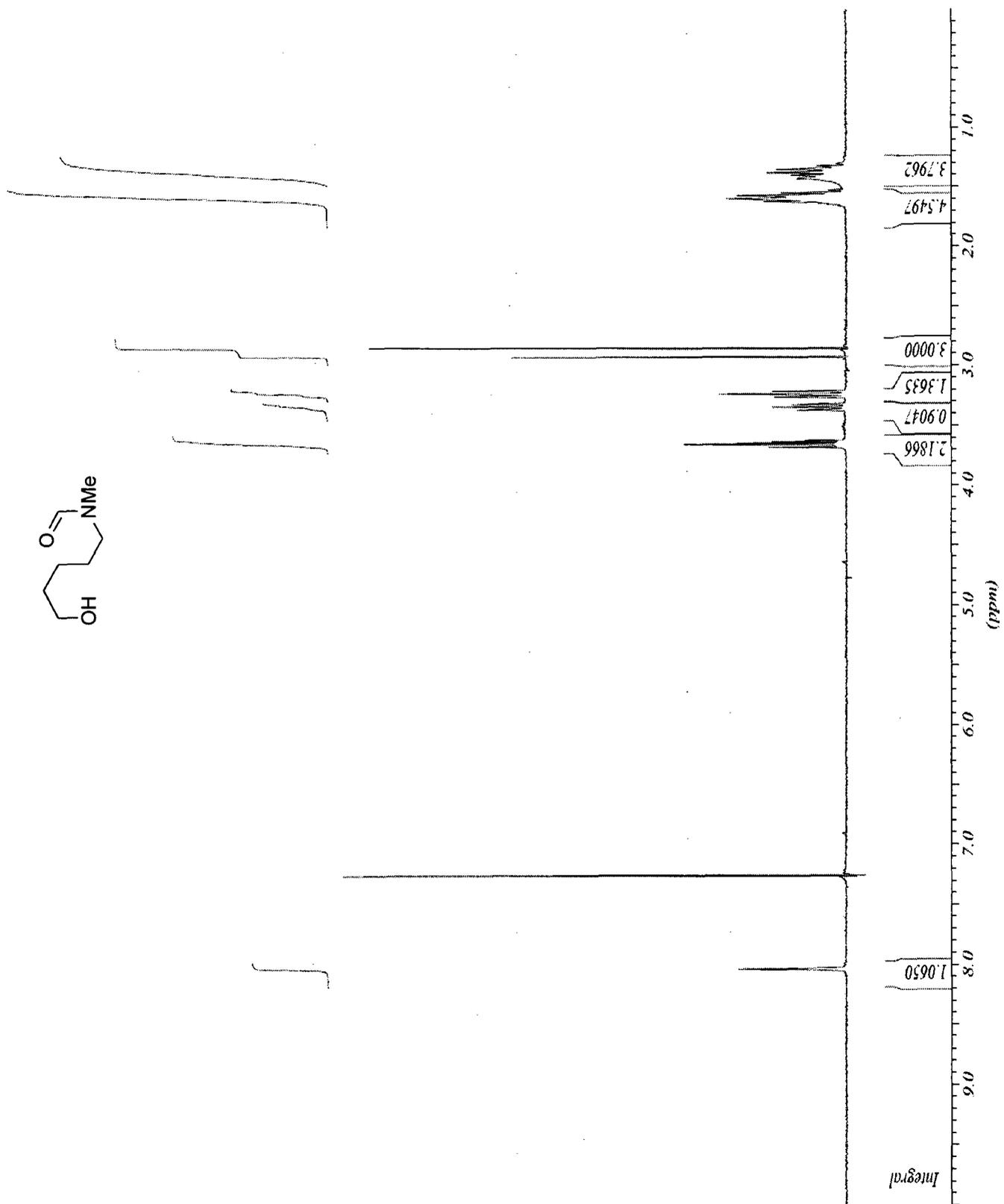
***N*-Benzyl-*N*-(5-(*tert*-butyldiméthylsilyloxy)pent-4-ényl)acétamide (1-41)**



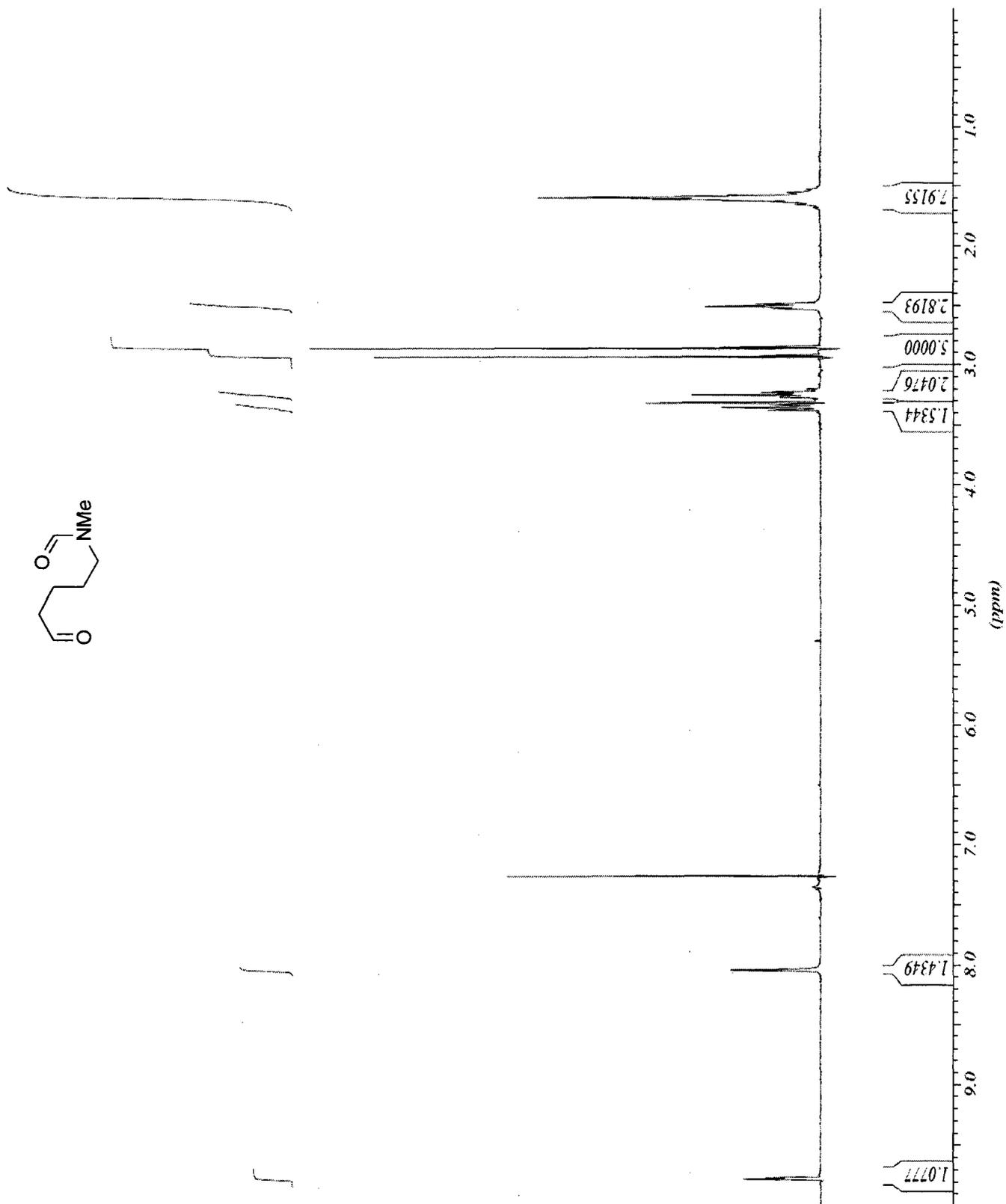
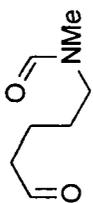
***N*-(5-(Benzyloxy)pentyl)-*N*-méthylformamide (1-44)**



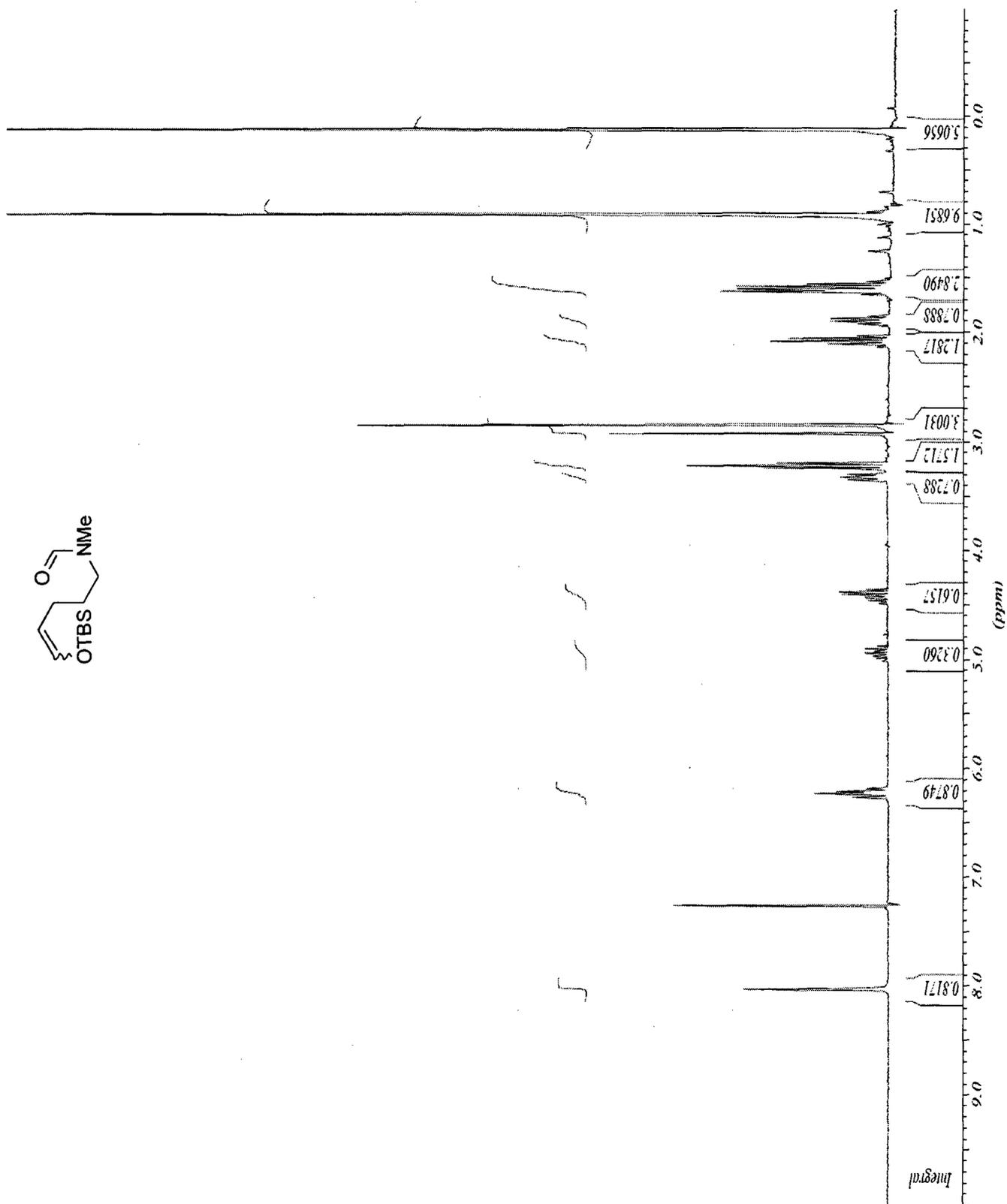
***N*-(5-Hydroxypentyl)-*N*-méthylformamide (1-45)**



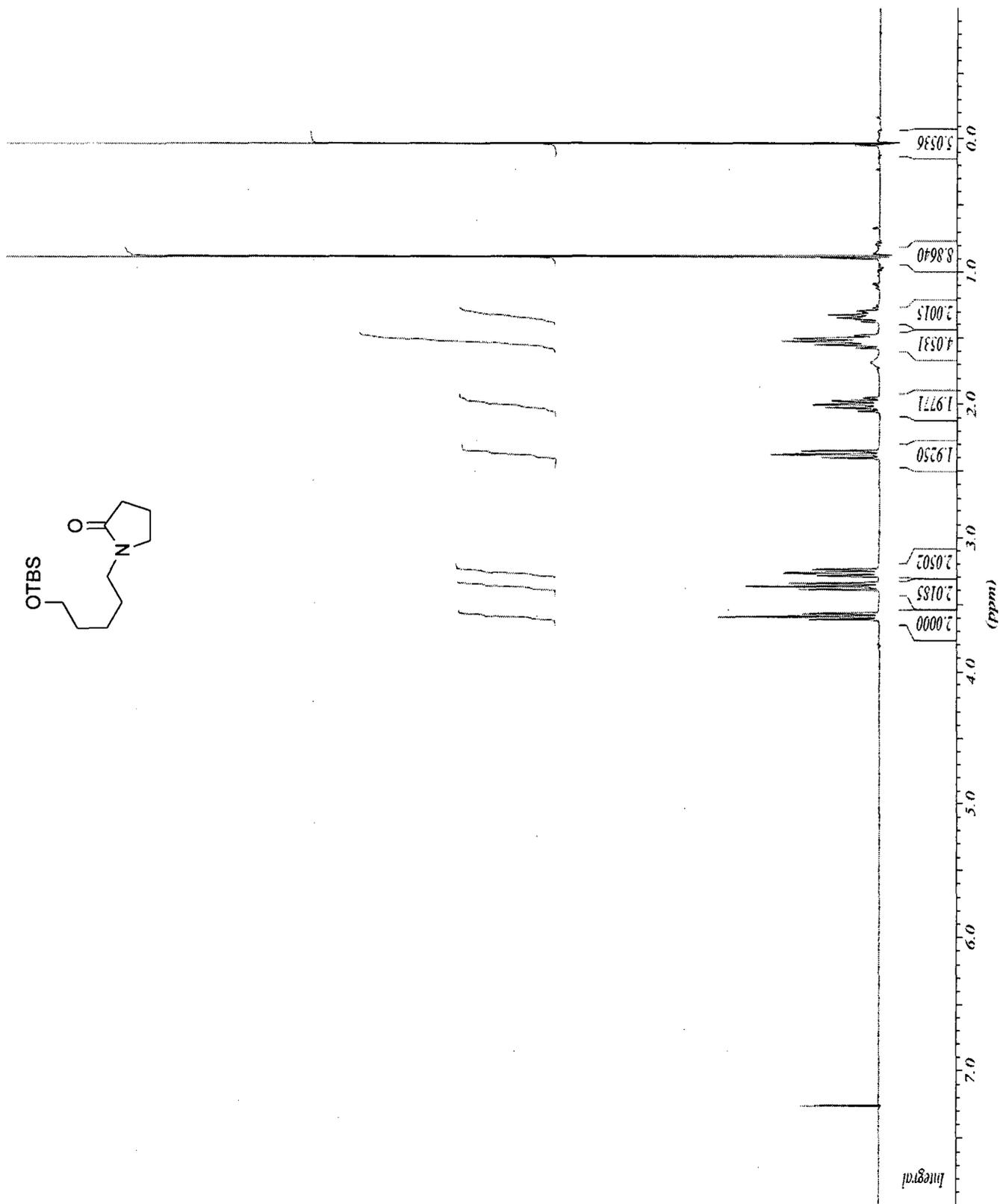
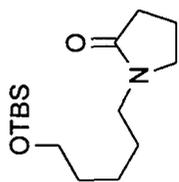
***N*-Méthyl-*N*-(5-oxopentyl)formamide (1-46)**



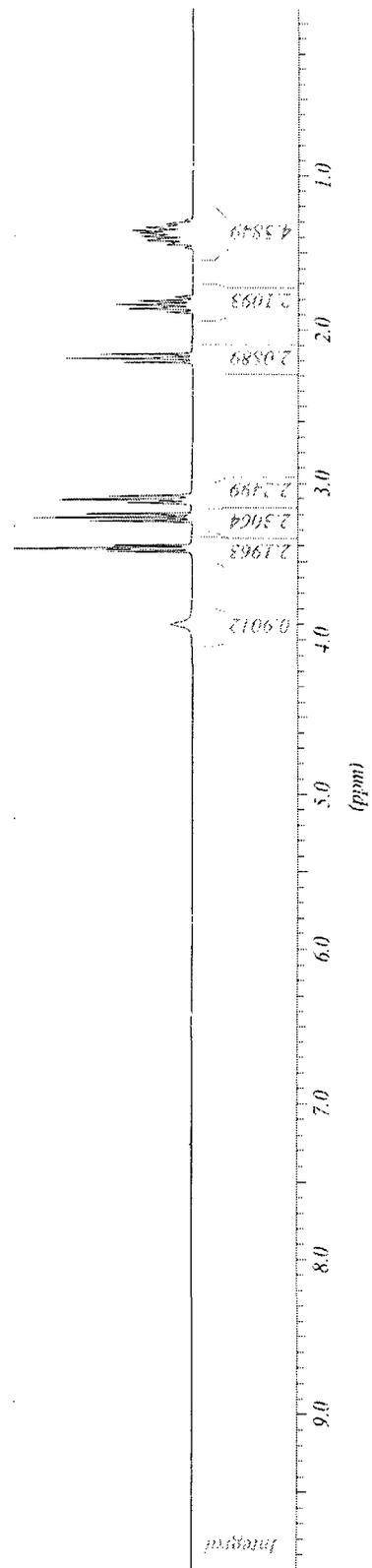
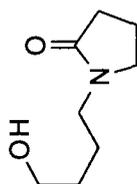
***N*-(5-(*tert*-Butyldiméthylsilyloxy)pent-4-enyl)-*N*-méthylformamide (1-47)**



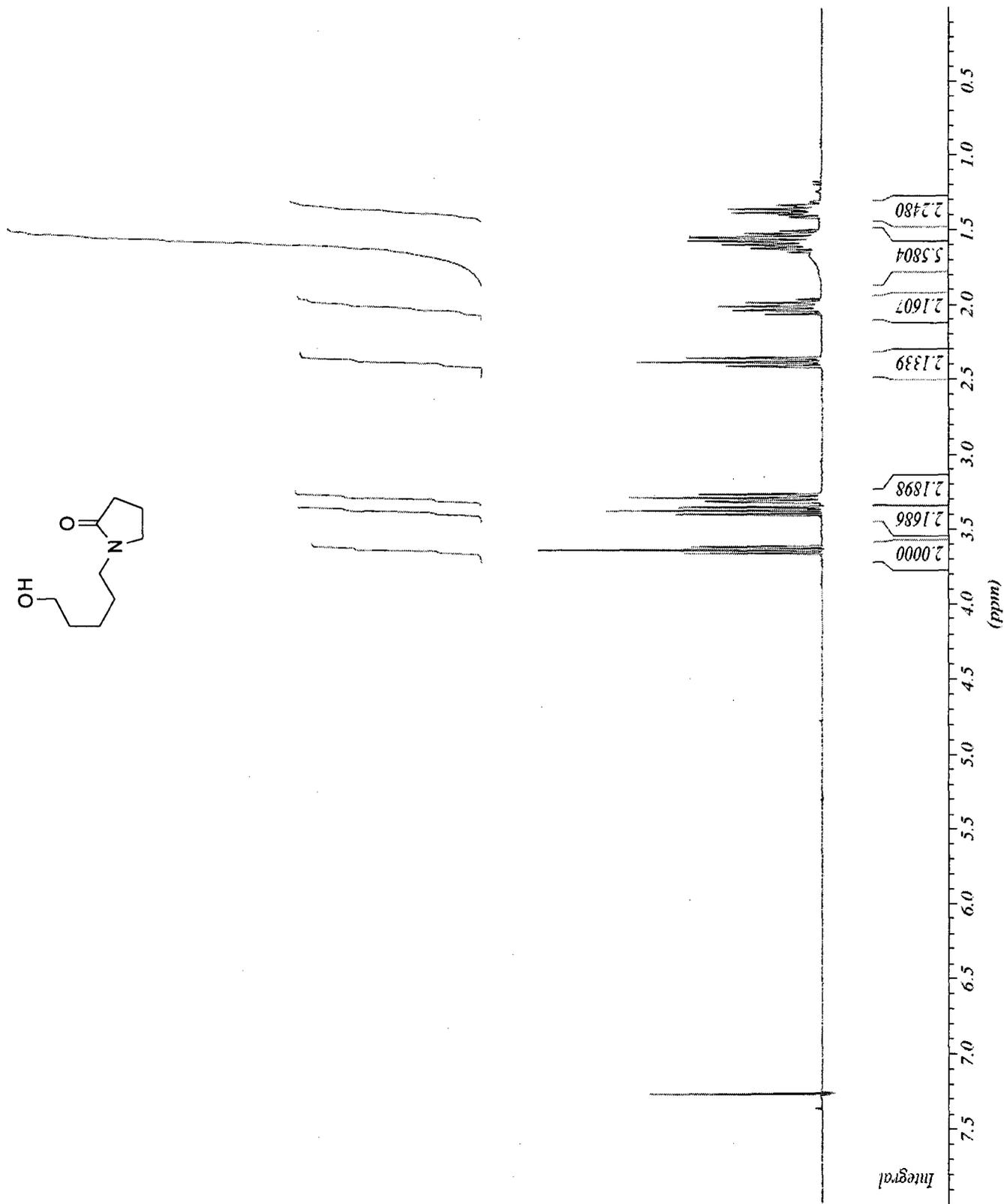
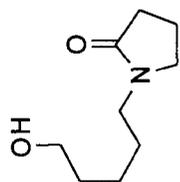
***N*-(5-(*tert*-Butyldiméthylsilyloxy)pentyl)pyrrolidin-2-one (1-51)**



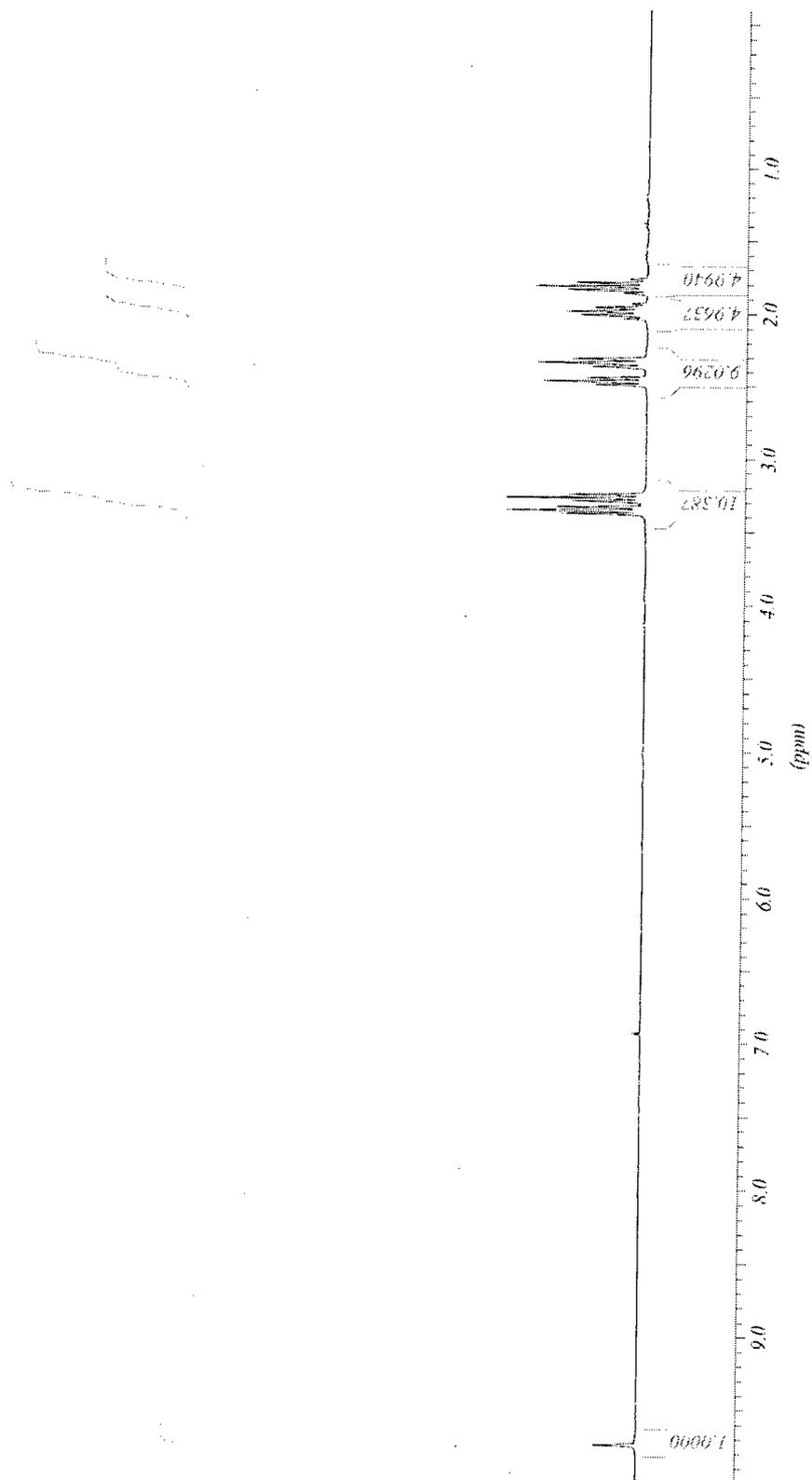
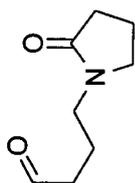
N-(4-Hydroxybutyl)pyrrolidin-2-one (1-52)



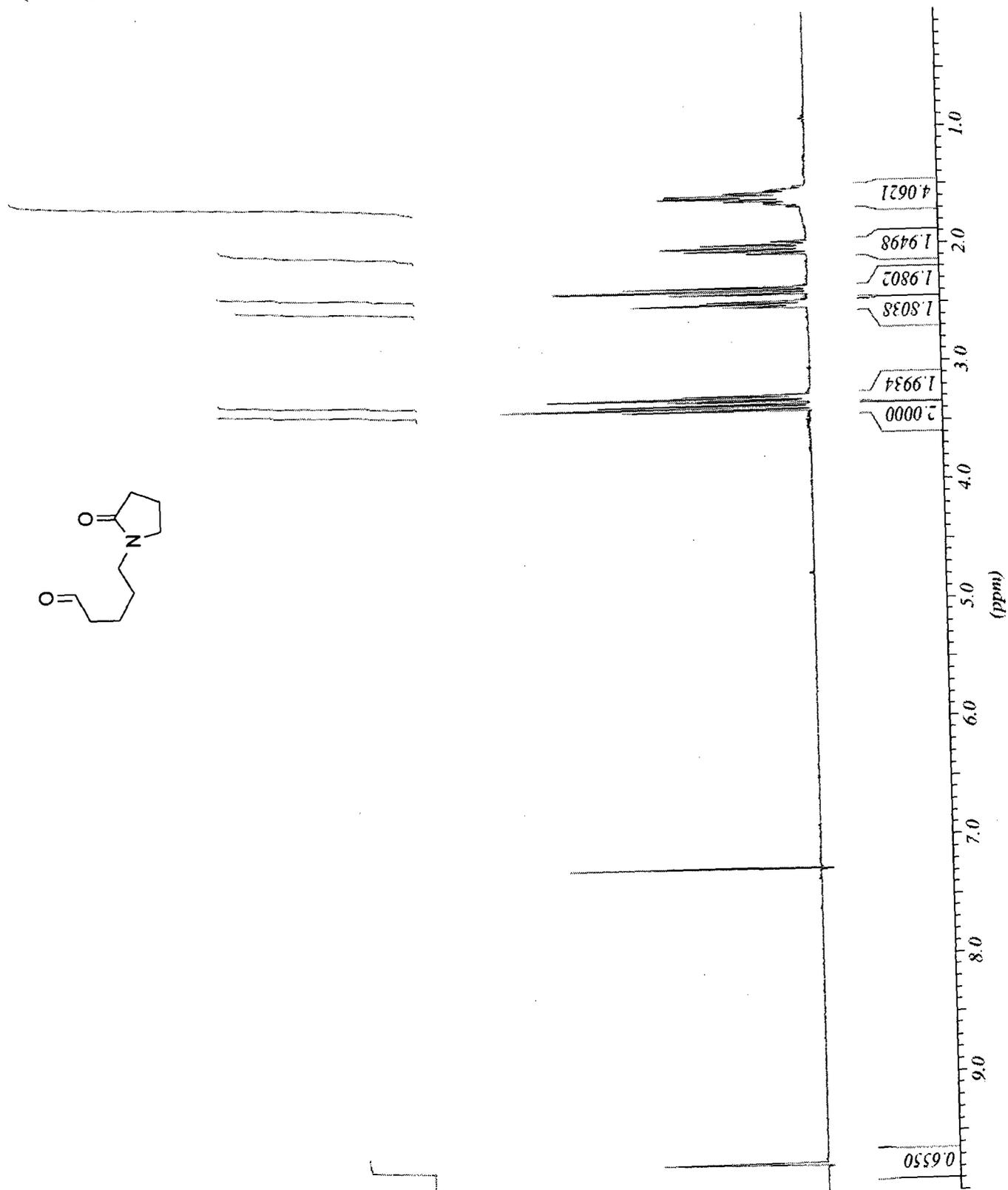
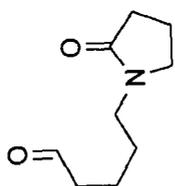
N-(5-Hydroxypentyl)pyrrolidin-2-one (1-53)



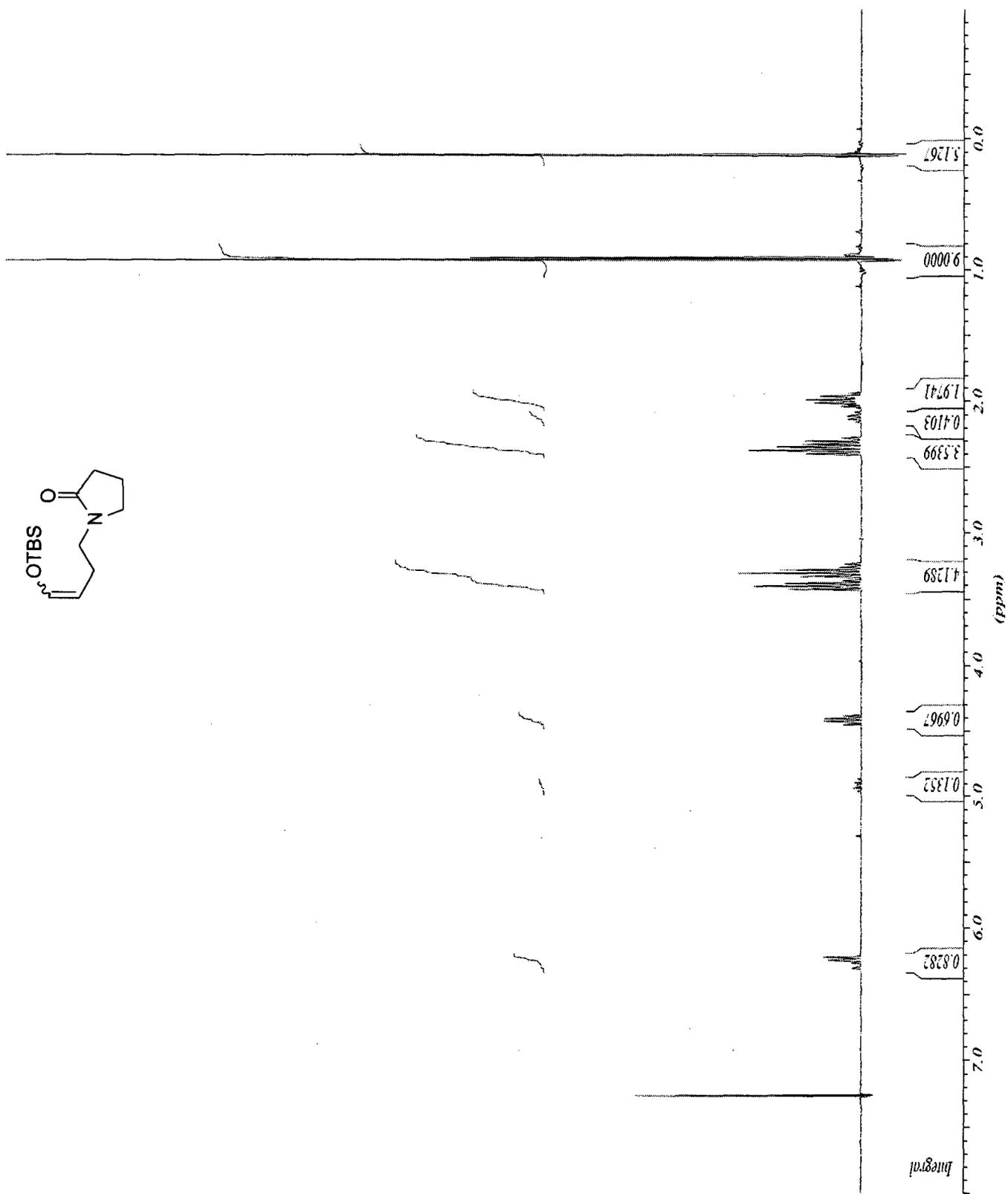
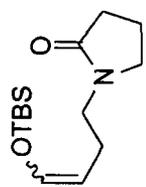
4-(2-Oxopyrrolidin-1-yl)butanal (1-54)



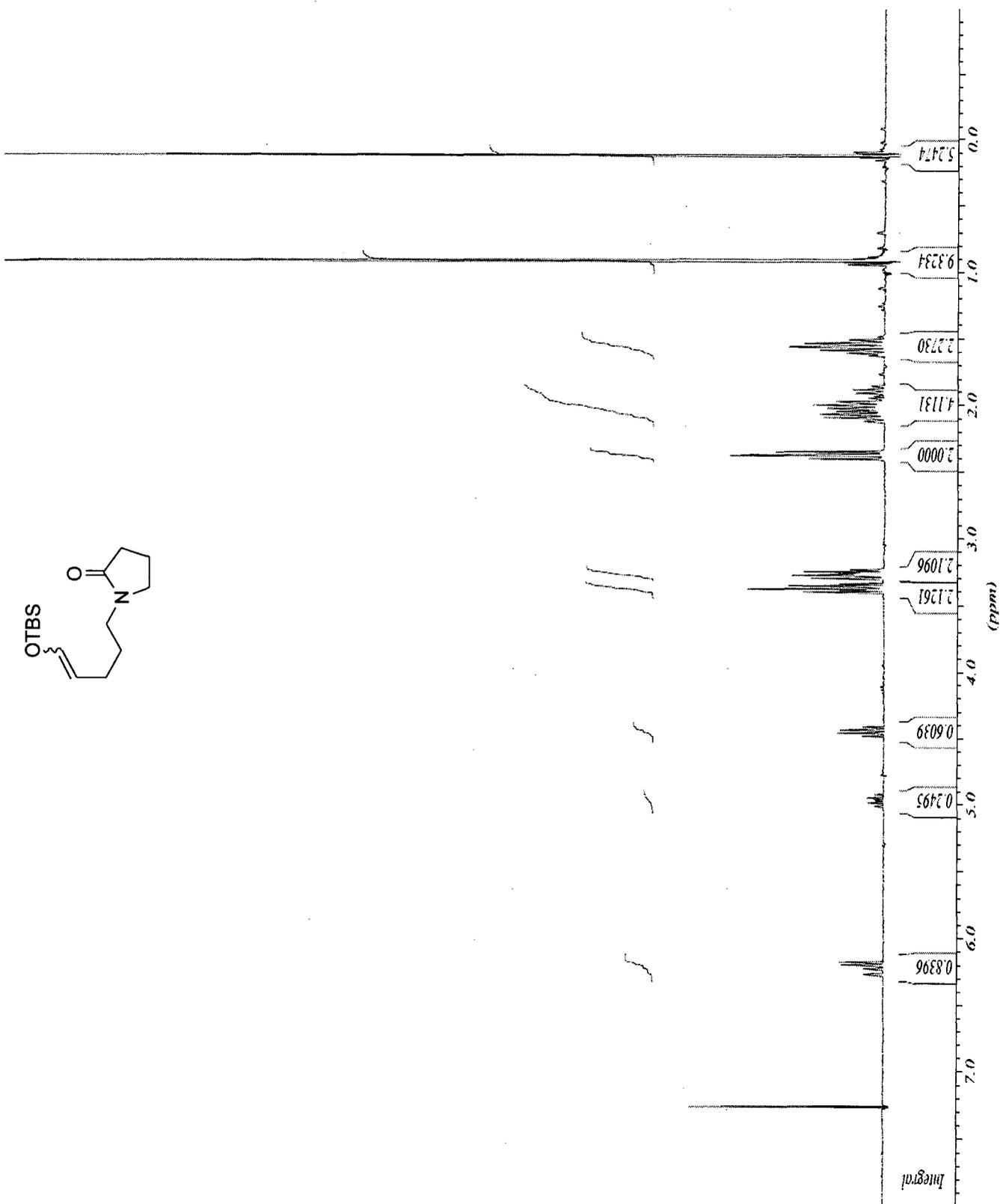
5-(2-Oxopyrrolidin-1-yl)pentanal (1-55)



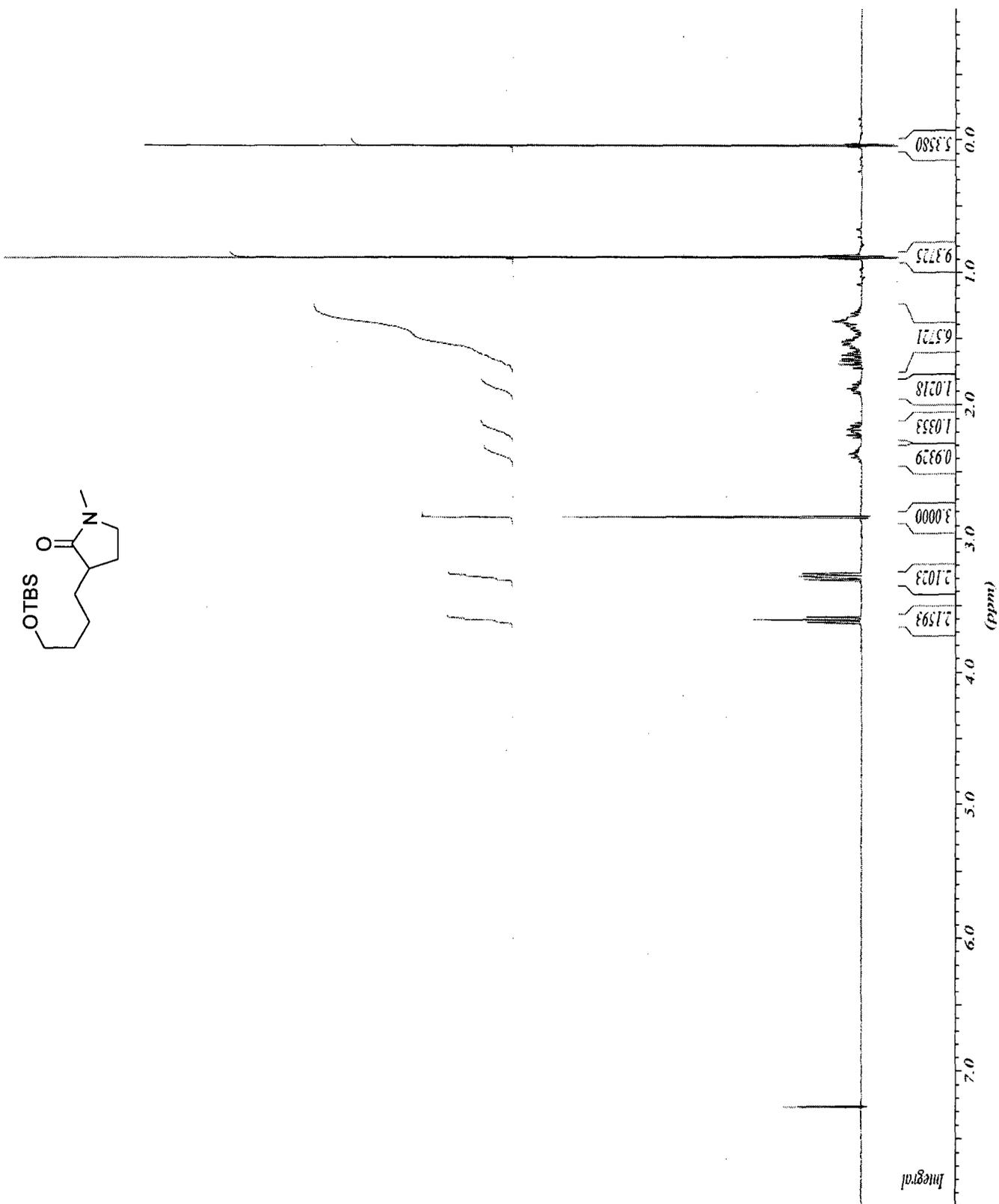
***N*-(4-*tert*-Butyldiméthylsilyloxy)but-3-ényl)pyrrolidin-2-one (1-56)**



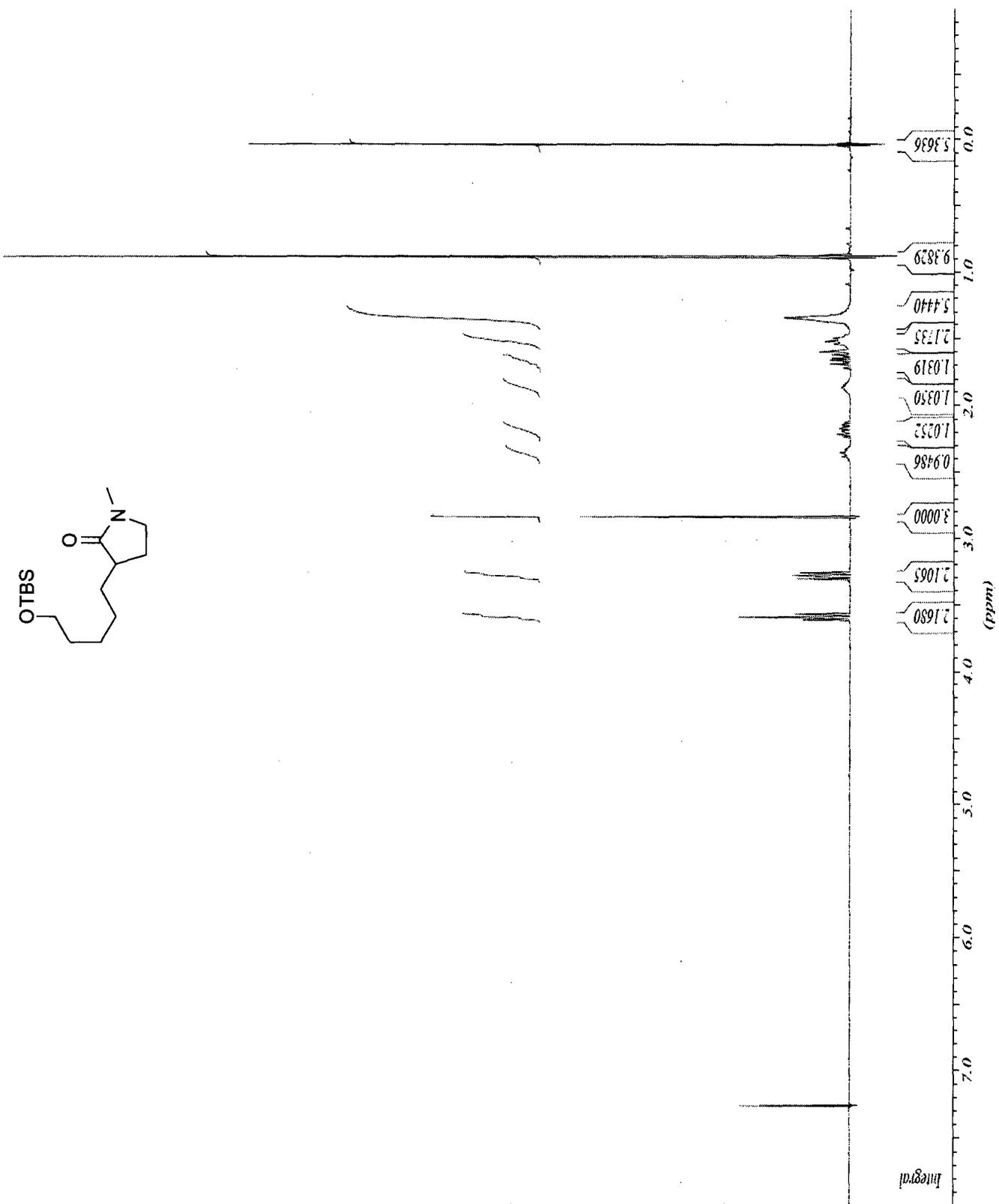
***N*-(5-(*tert*-Butyldiméthylsilyloxy)pent-4-enyl)pyrrolidin-2-one (1-57)**



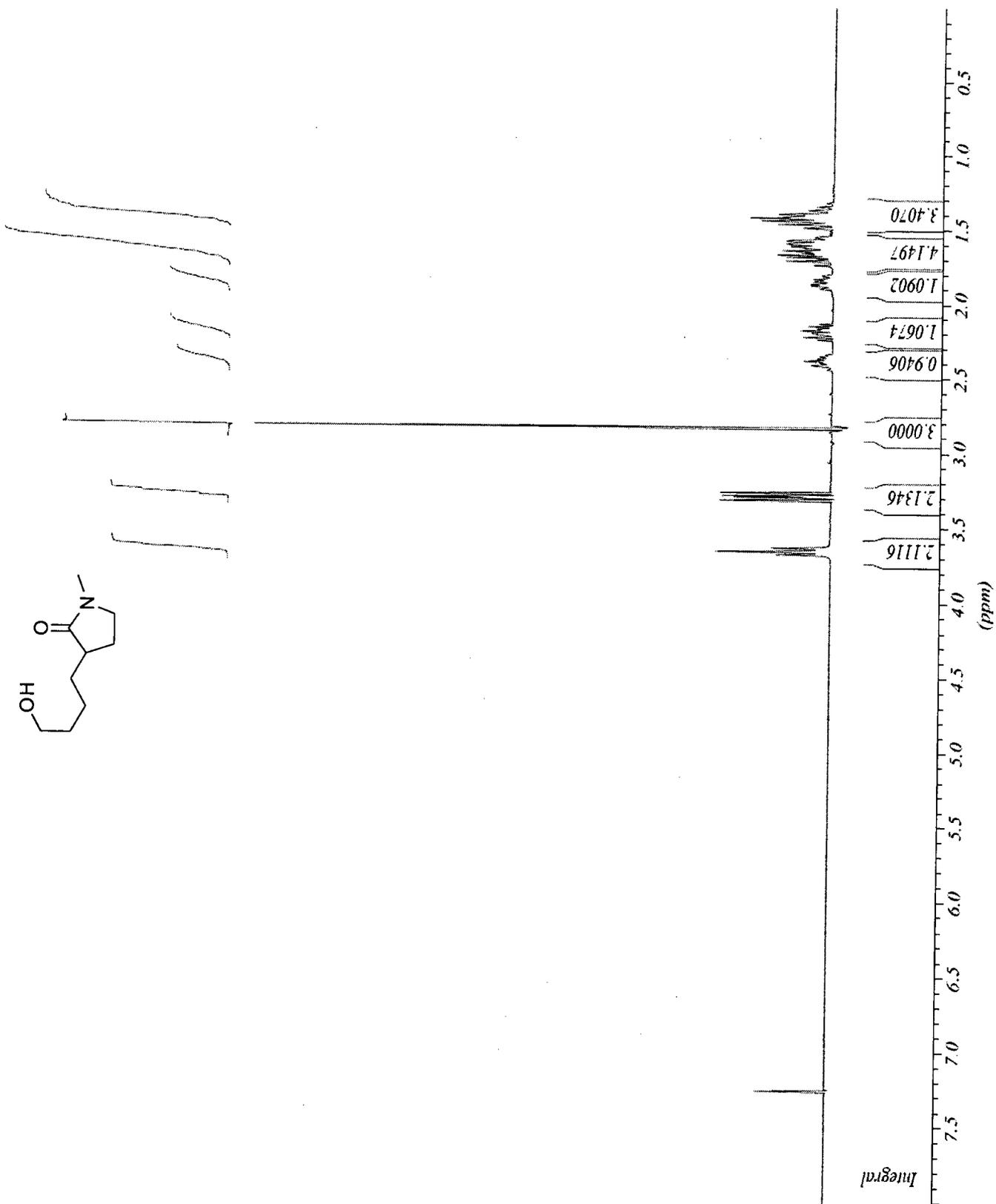
3-(4-(*tert*-Butyldiméthylsilyloxy)butyl)-*N*-méthylpyrrolidin-2-one (1-58)



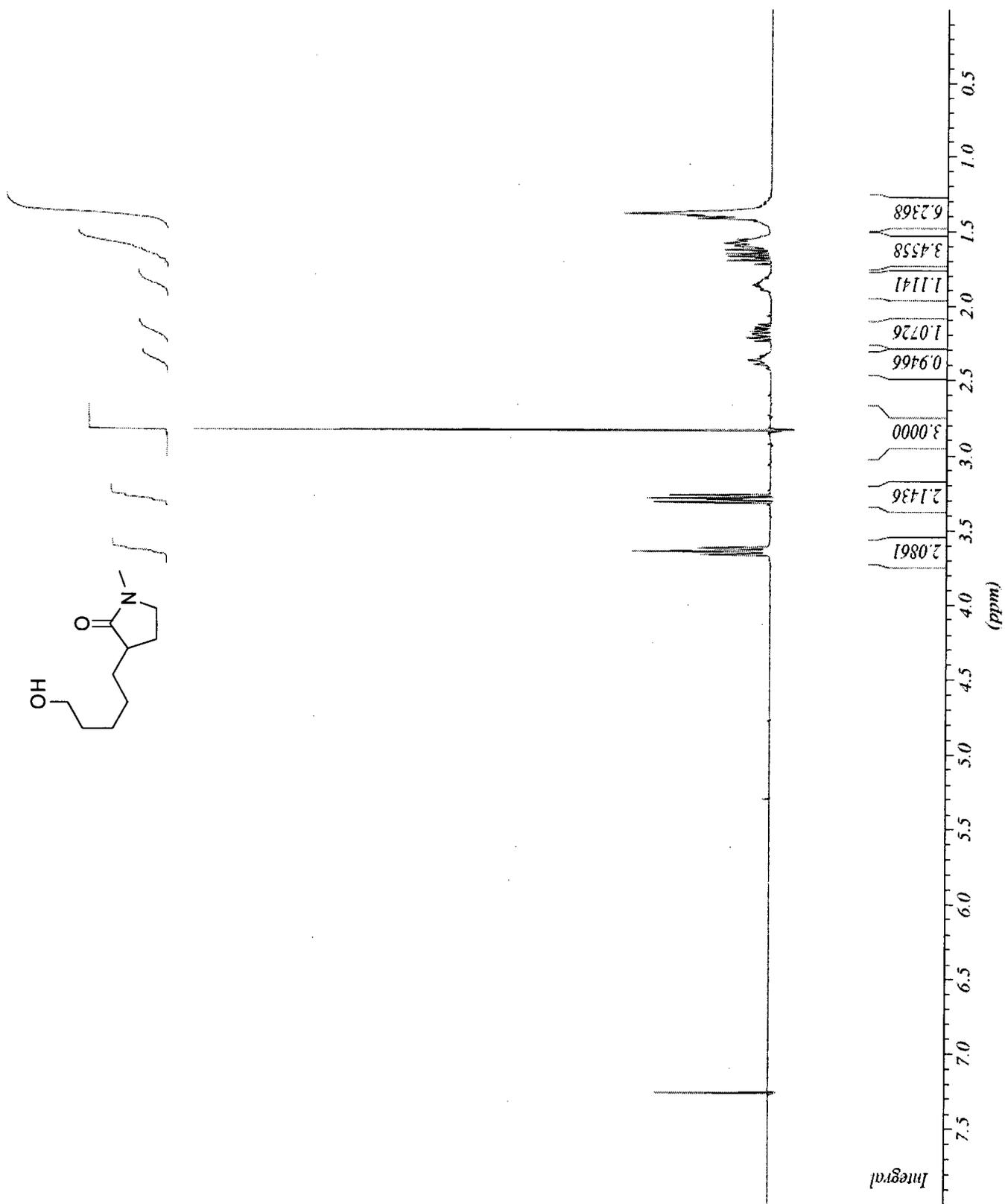
3-(5-(*tert*-Butyldiméthylsilyloxy)pentyl)-*N*-méthylpyrrolidin-2-one (1-59)



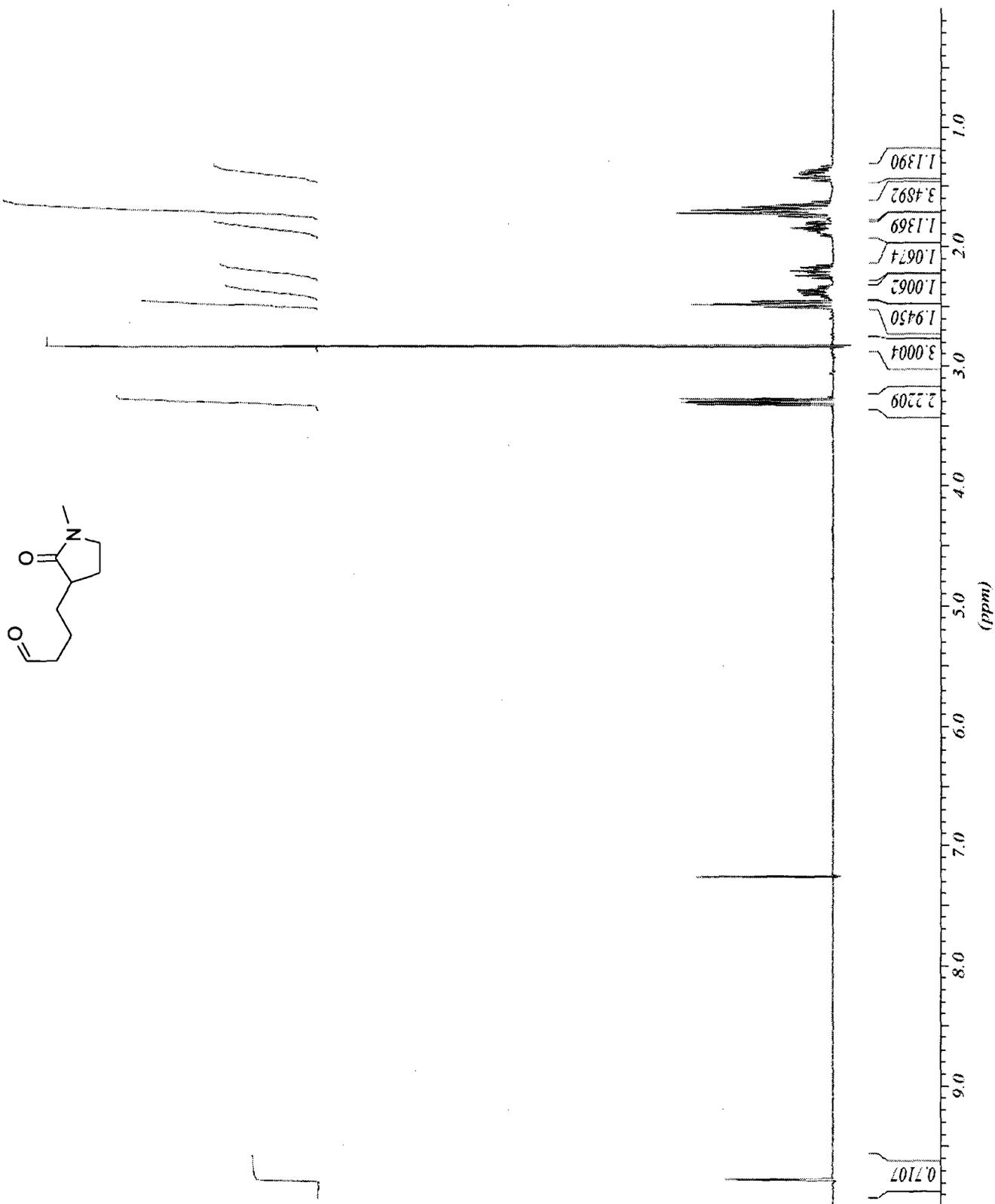
3-(4-Hydroxybutyl)-N-méthylpyrrolidin-2-one (1-60)



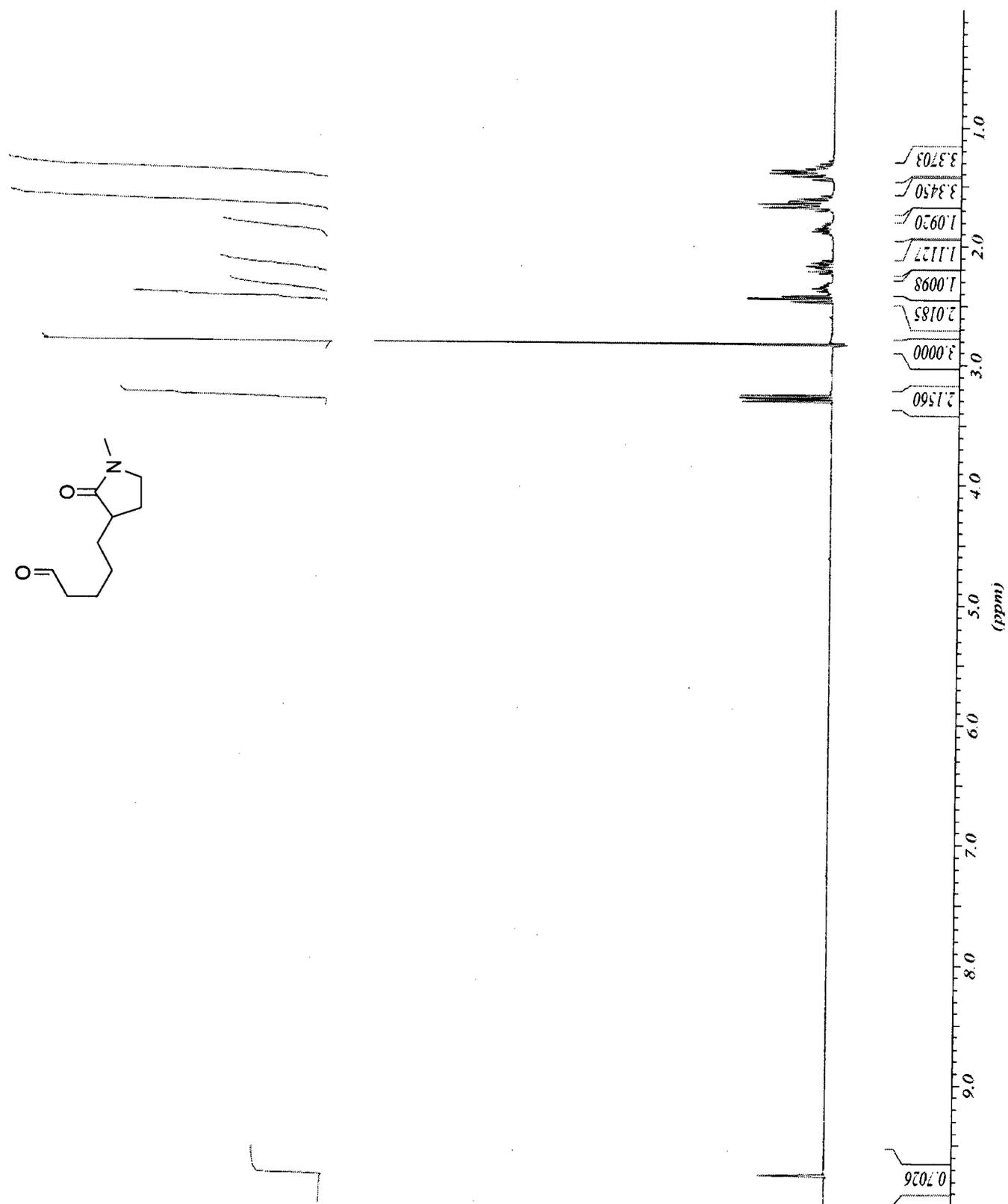
3-(5-Hydroxypentyl)-N-méthylpyrrolidin-2-one (1-61)



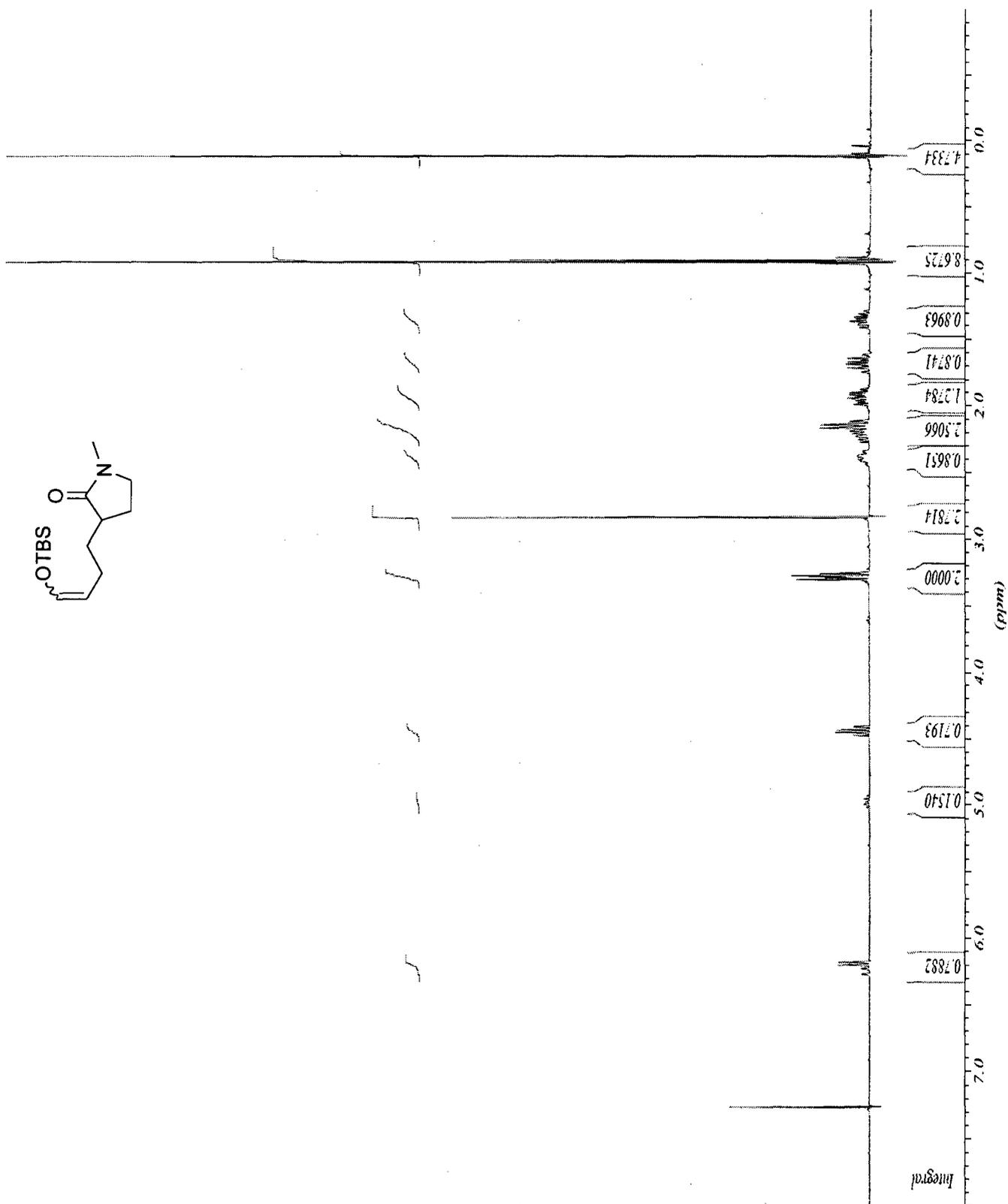
4-(*N*-Méthyl-2-oxopyrrolidin-3-yl)butanal (1-62)



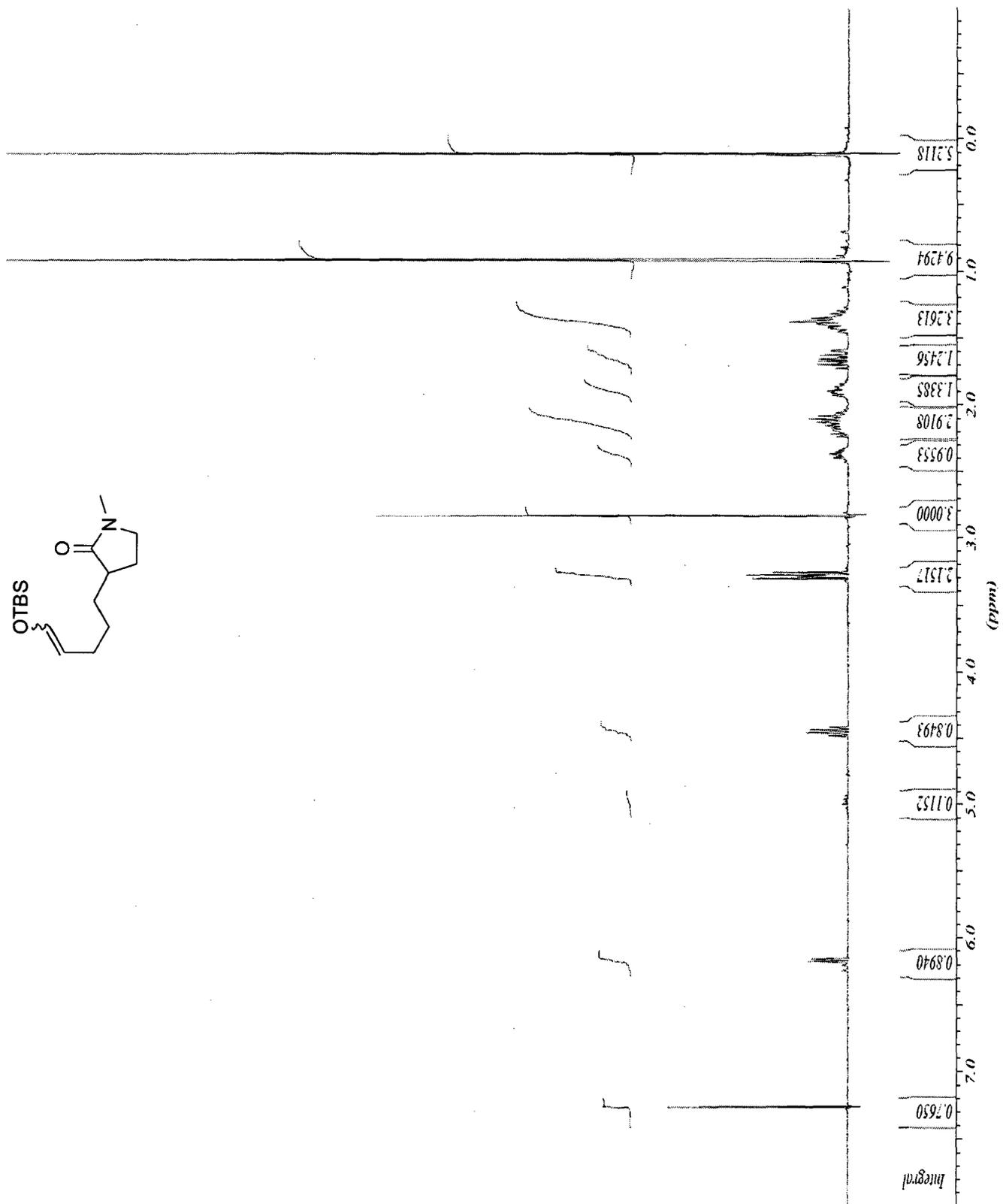
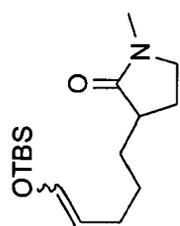
5-(*N*-Méthyl-2-oxopyrrolidin-3-yl)pentanal (1-63)



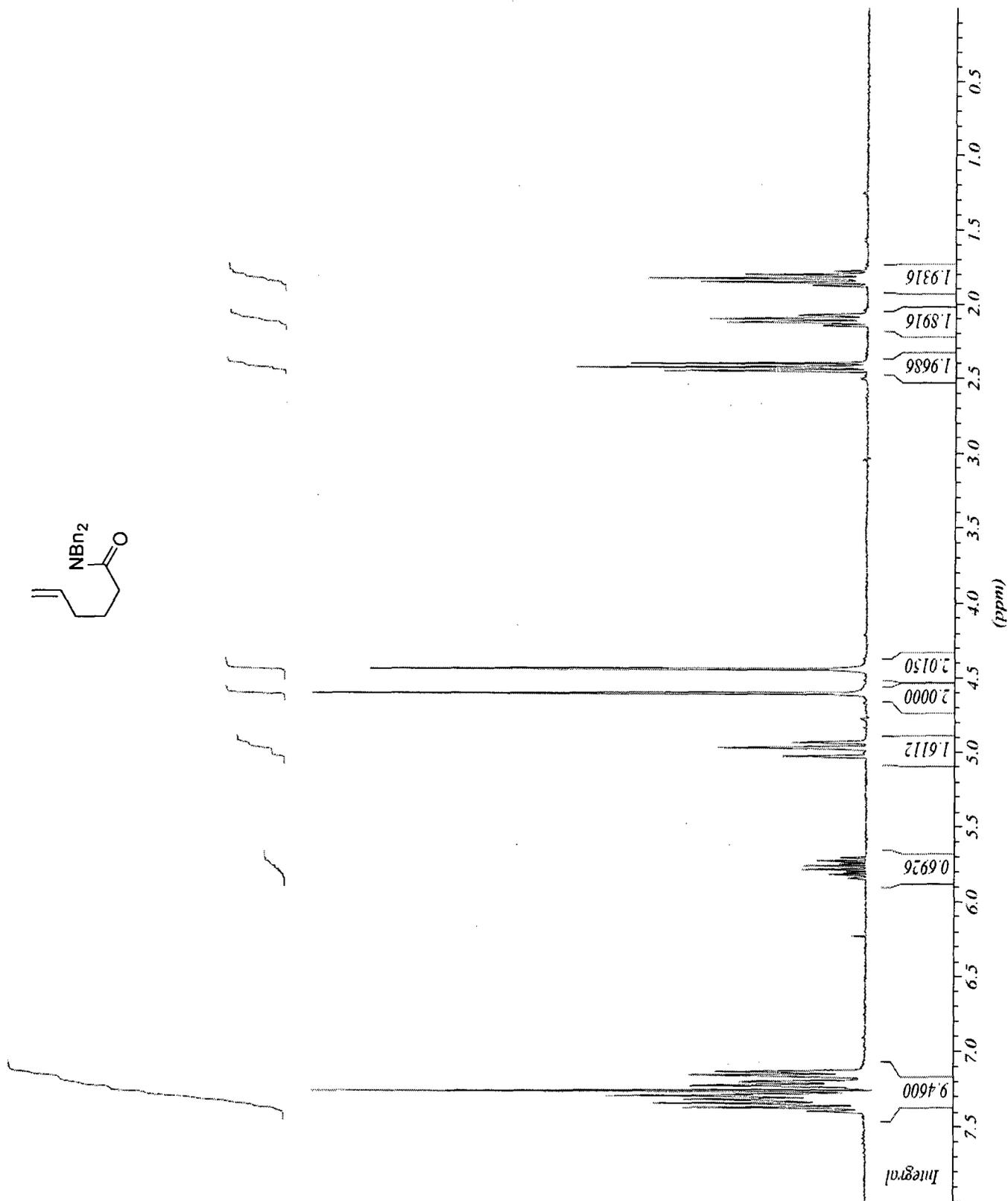
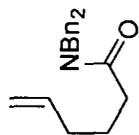
3-(4-(*tert*-Butyldiméthylsilyloxy)but-3-ényl)-*N*-méthylpyrrolidin-2-one (1-64)



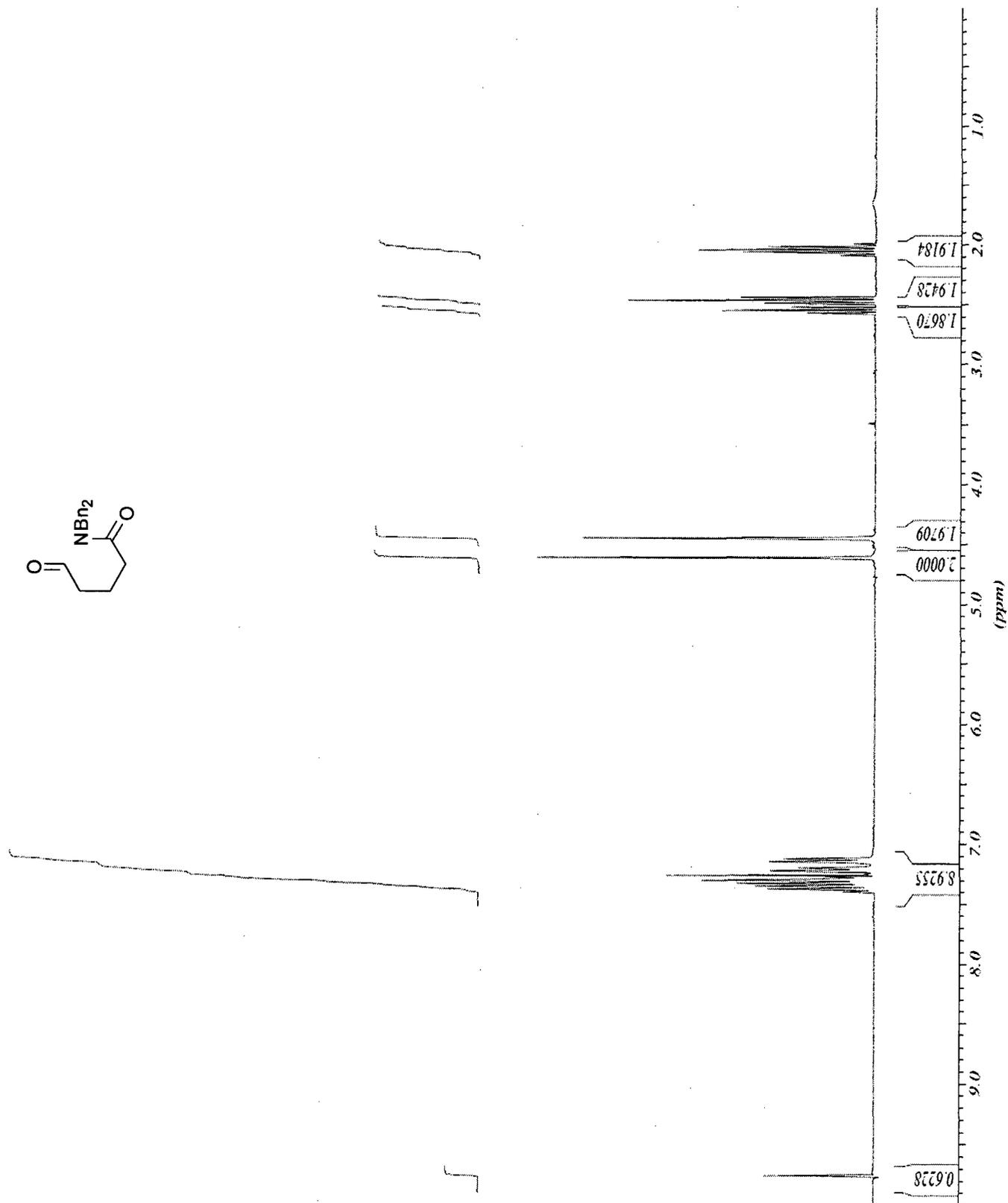
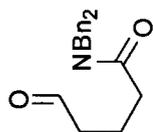
3-(5-(*tert*-Butyldiméthylsilyloxy)pent-4-ényl)-*N*-méthylpyrrolidin-2-one (1-65)



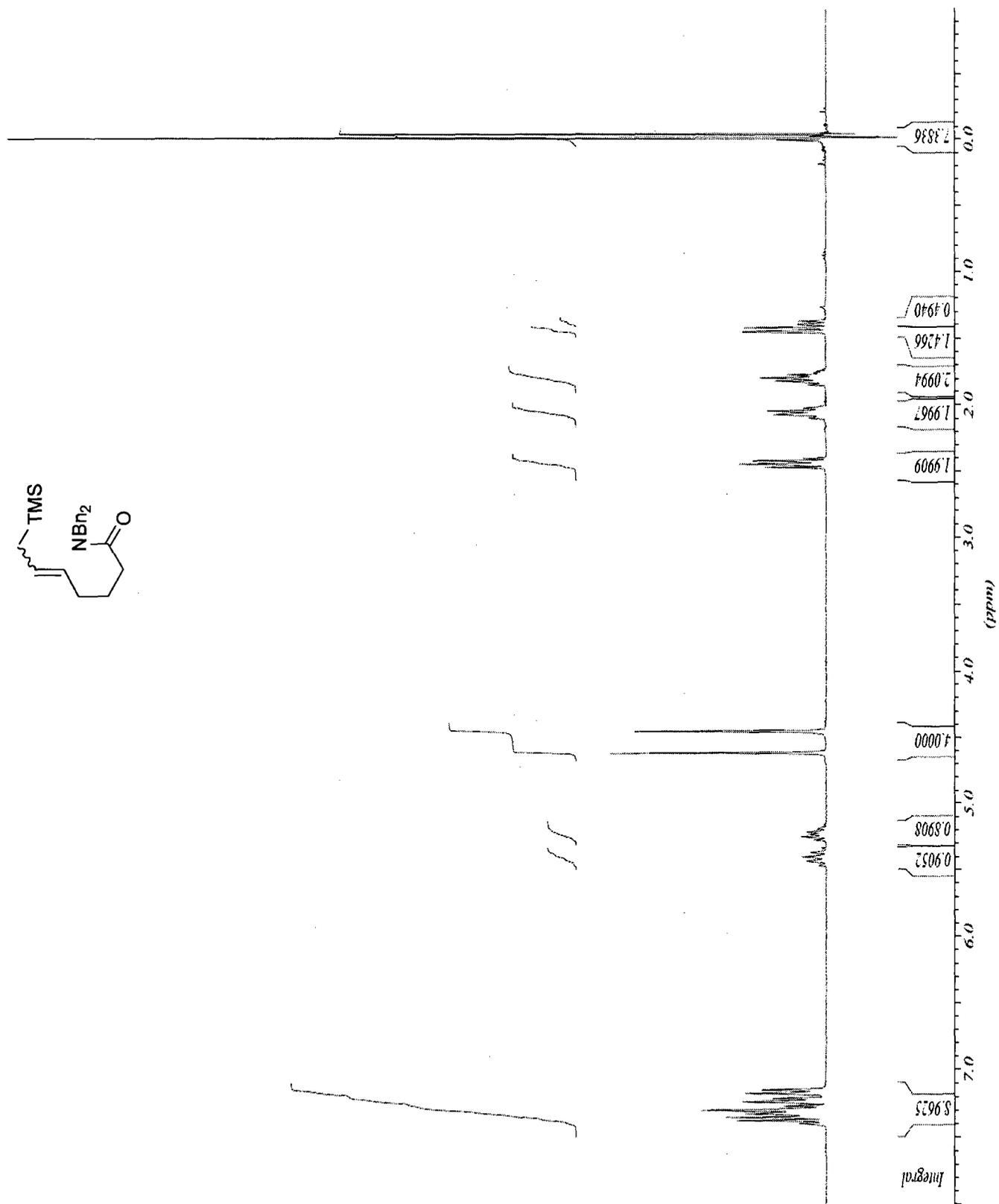
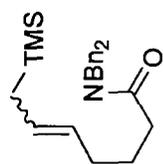
N,N-Dibenzylhex-5-énamide (1-66)



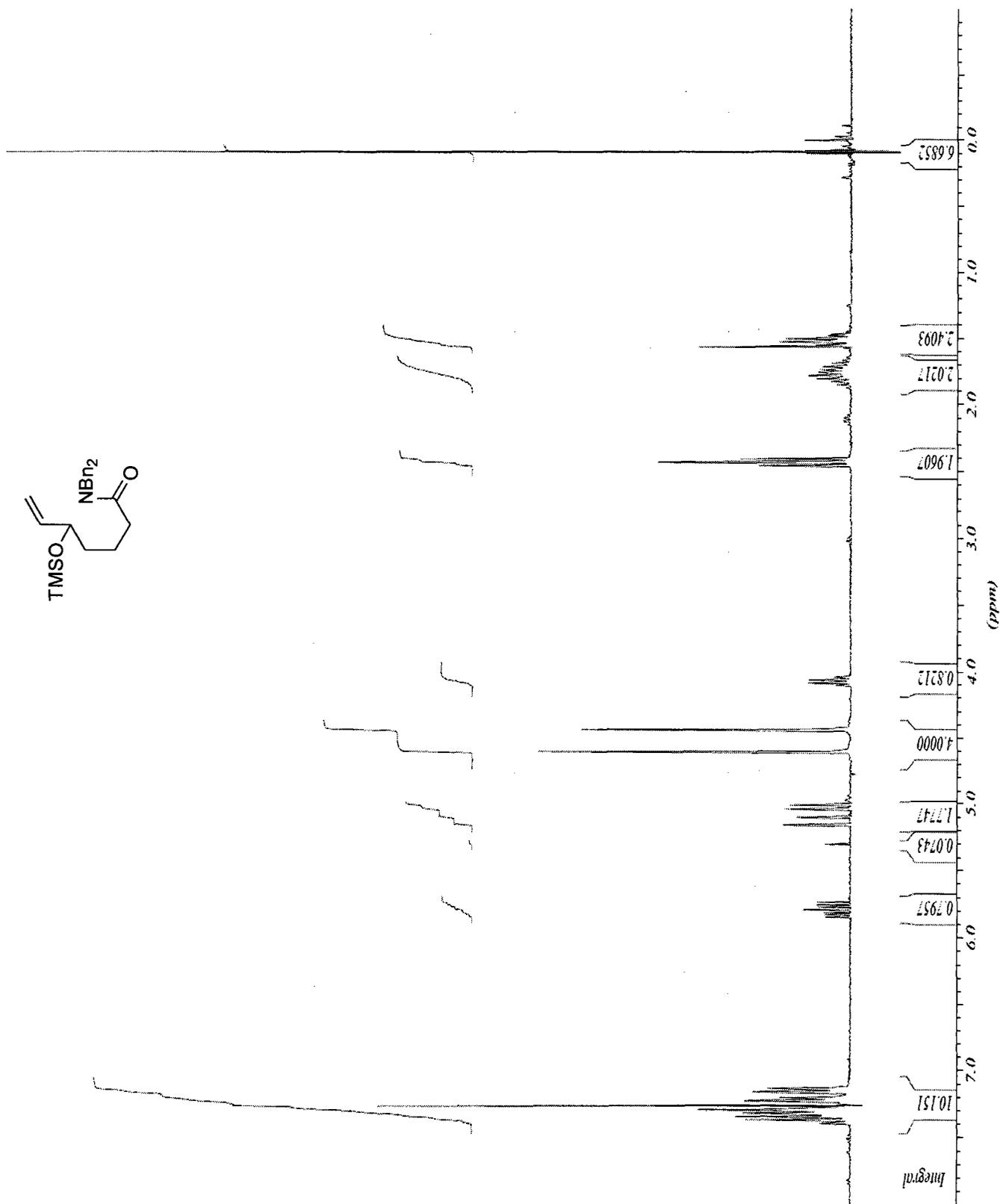
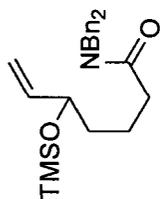
***N,N*-Dibenzyl-5-oxopentanamide (1-67)**



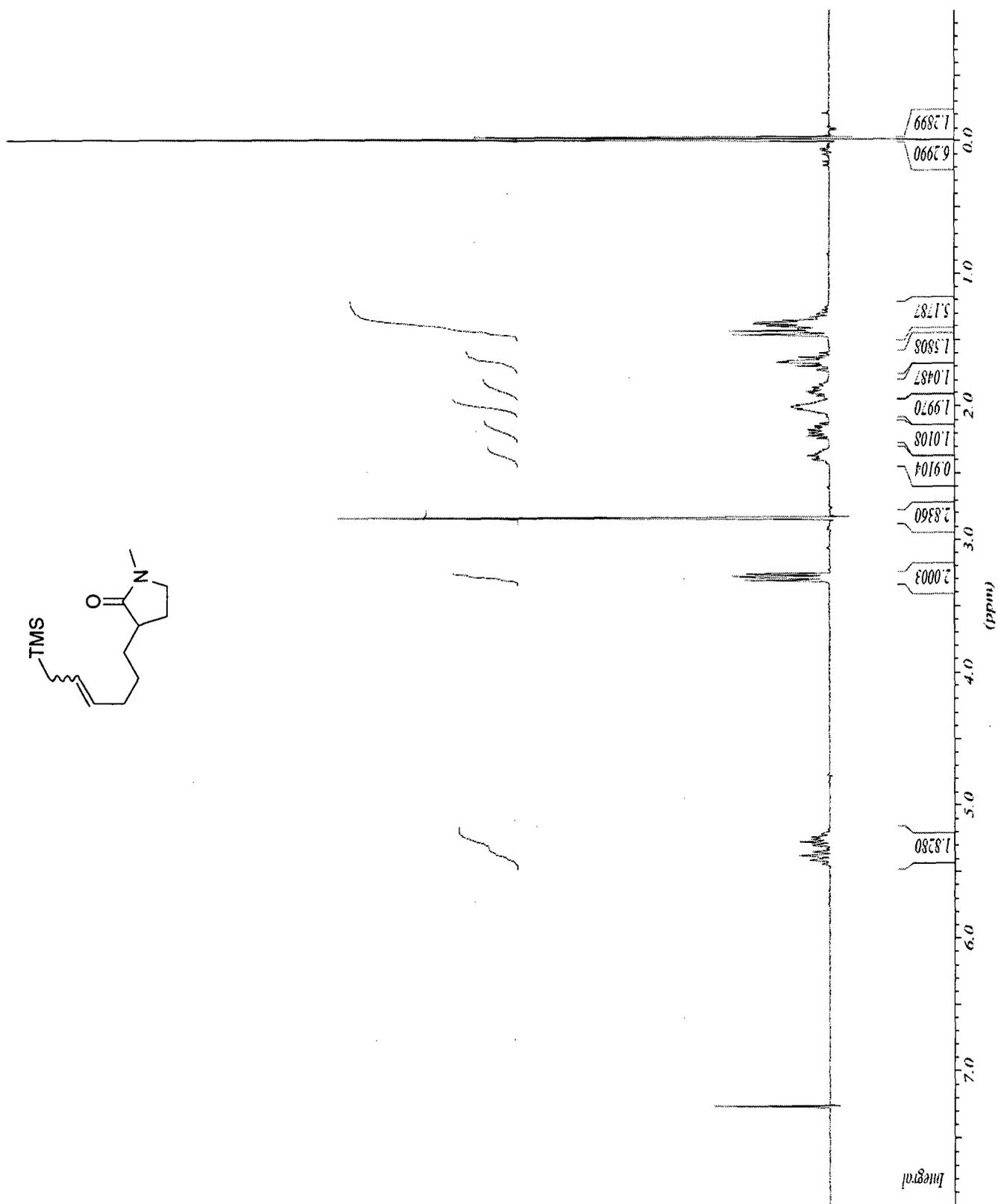
***N,N*-Dibenzyl-7-(triméthylsilyl)hept-5-énamide (1-68)**



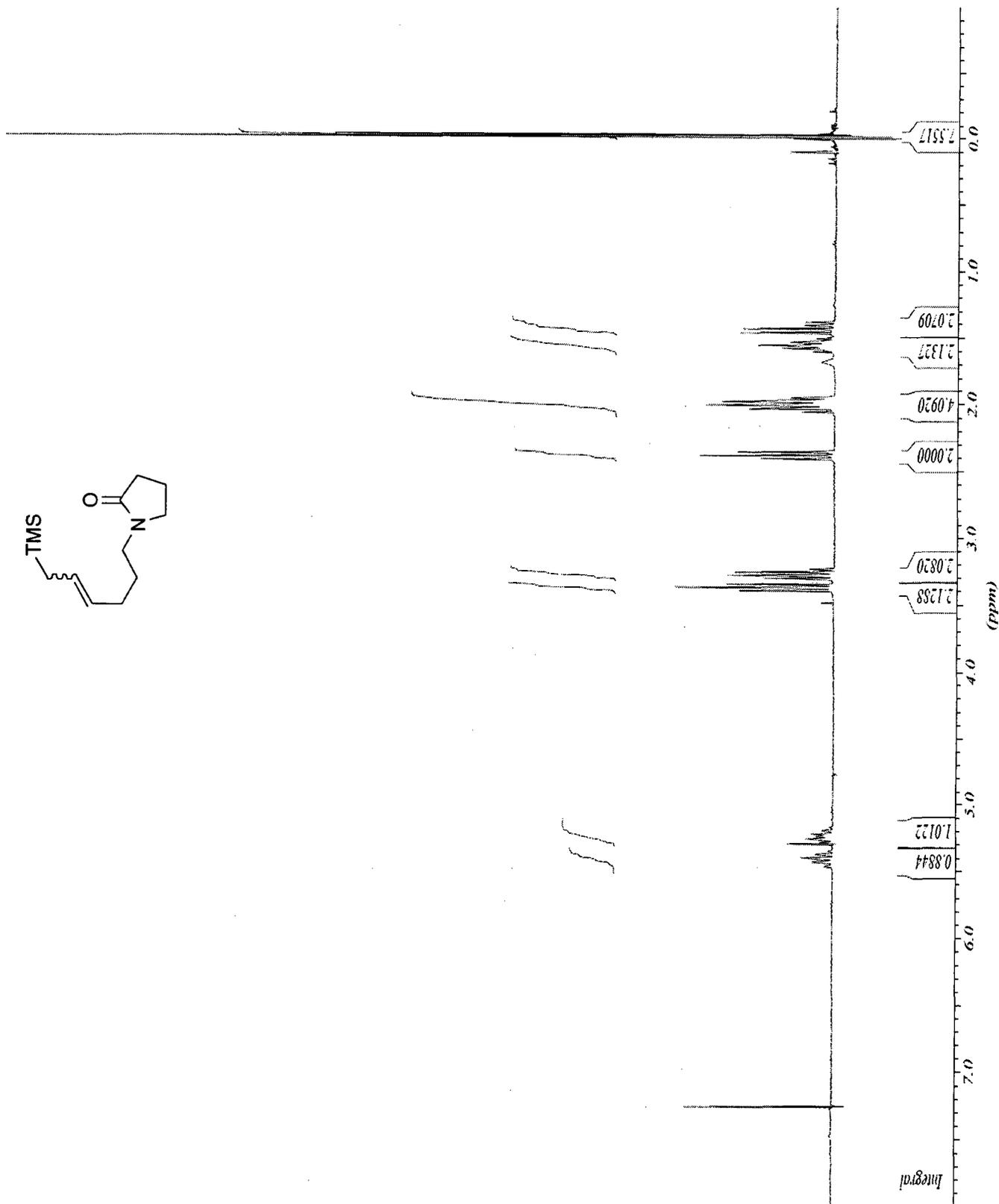
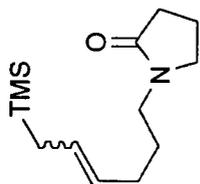
***N,N*-dibenzyl-5-(triméthylsilyloxy)hept-6-énamide (1-69)**



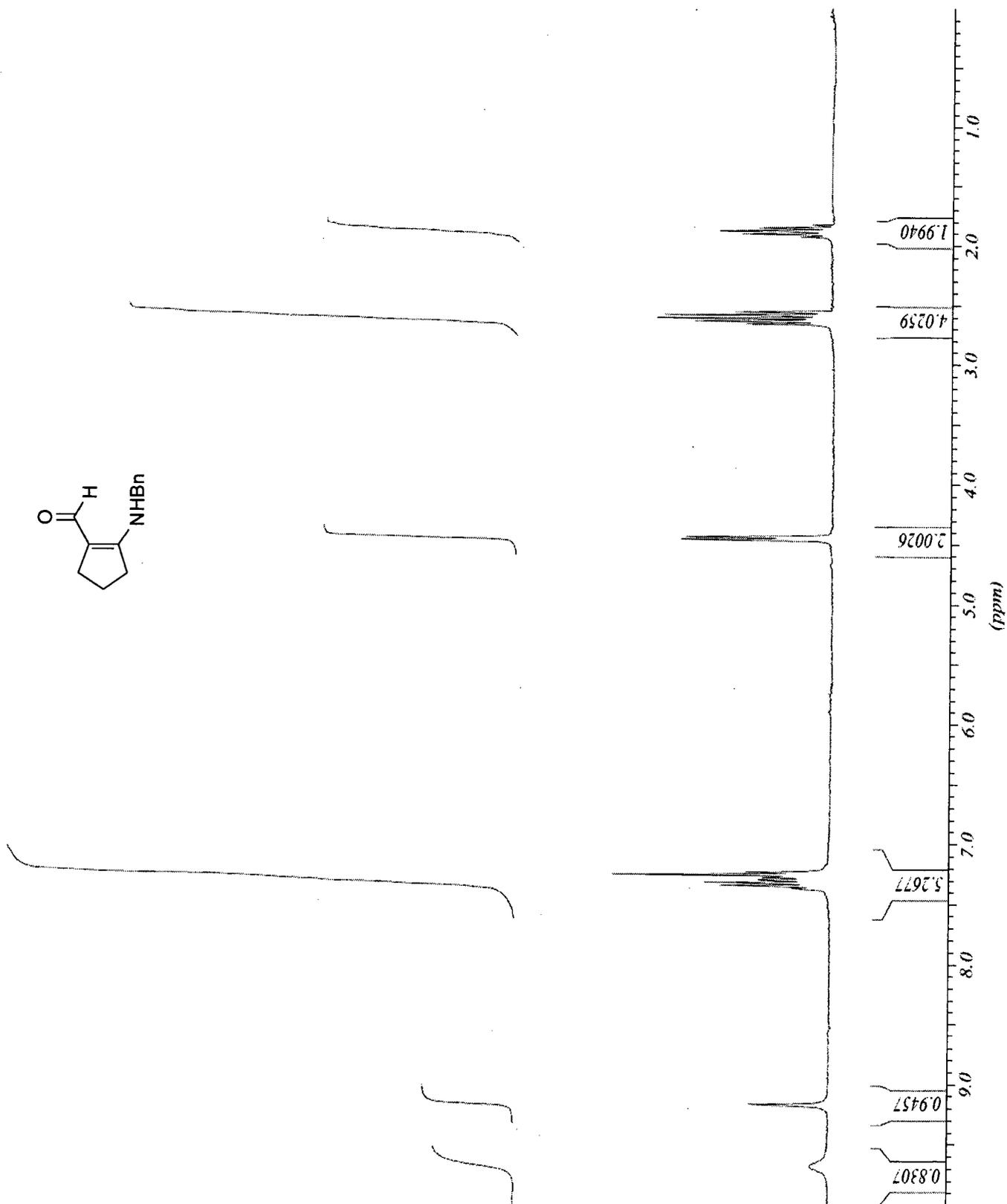
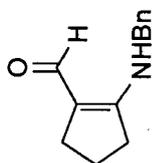
N-Méthyl-3-(6-(triméthylsilyl)hex-4-ényl)pyrrolidin-2-one (1-73)



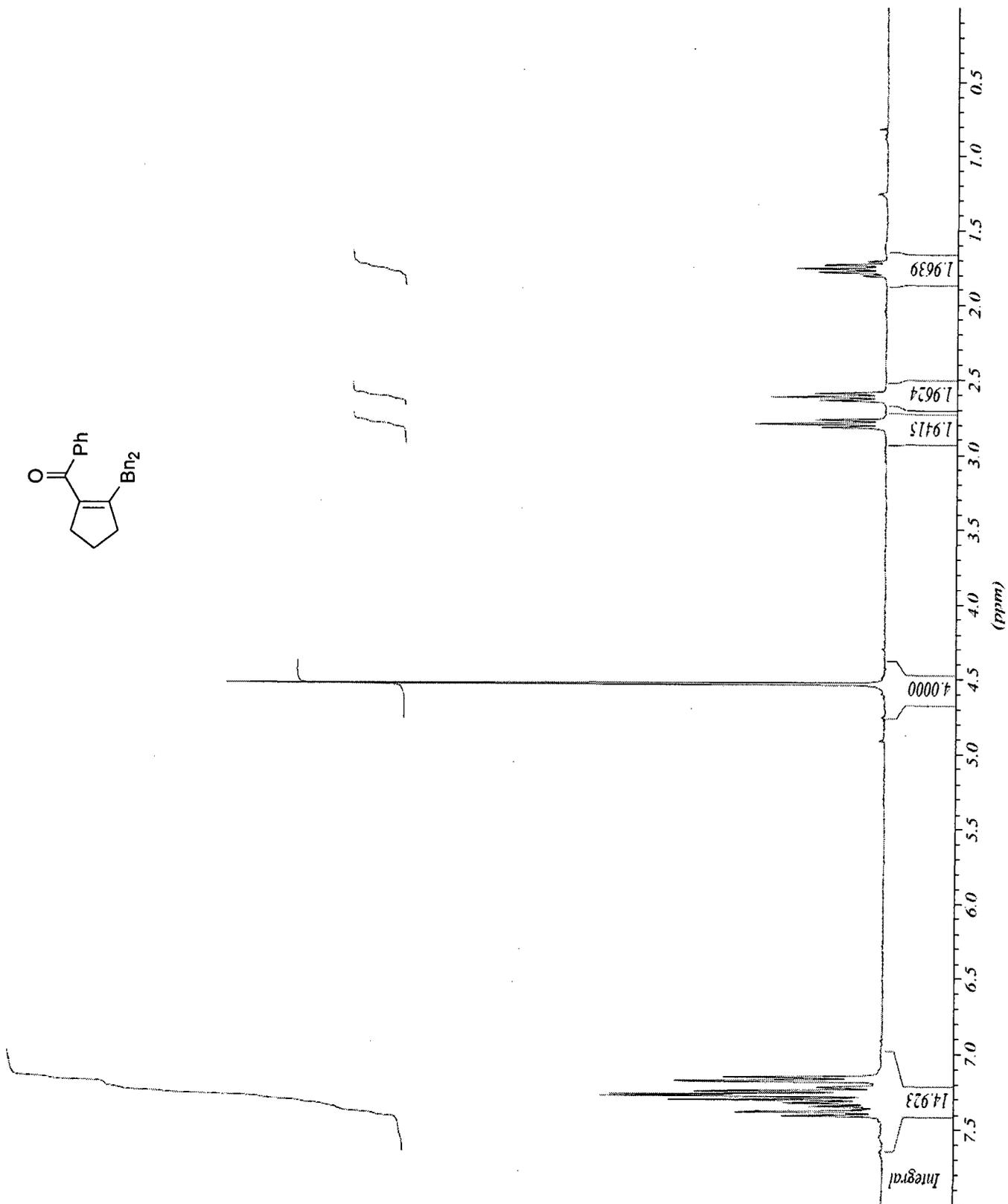
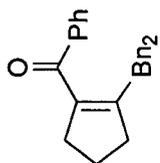
***N*-(6-(Triméthylsilyl)hex-4-ényl)pyrrolidin-2-one (1-74)**



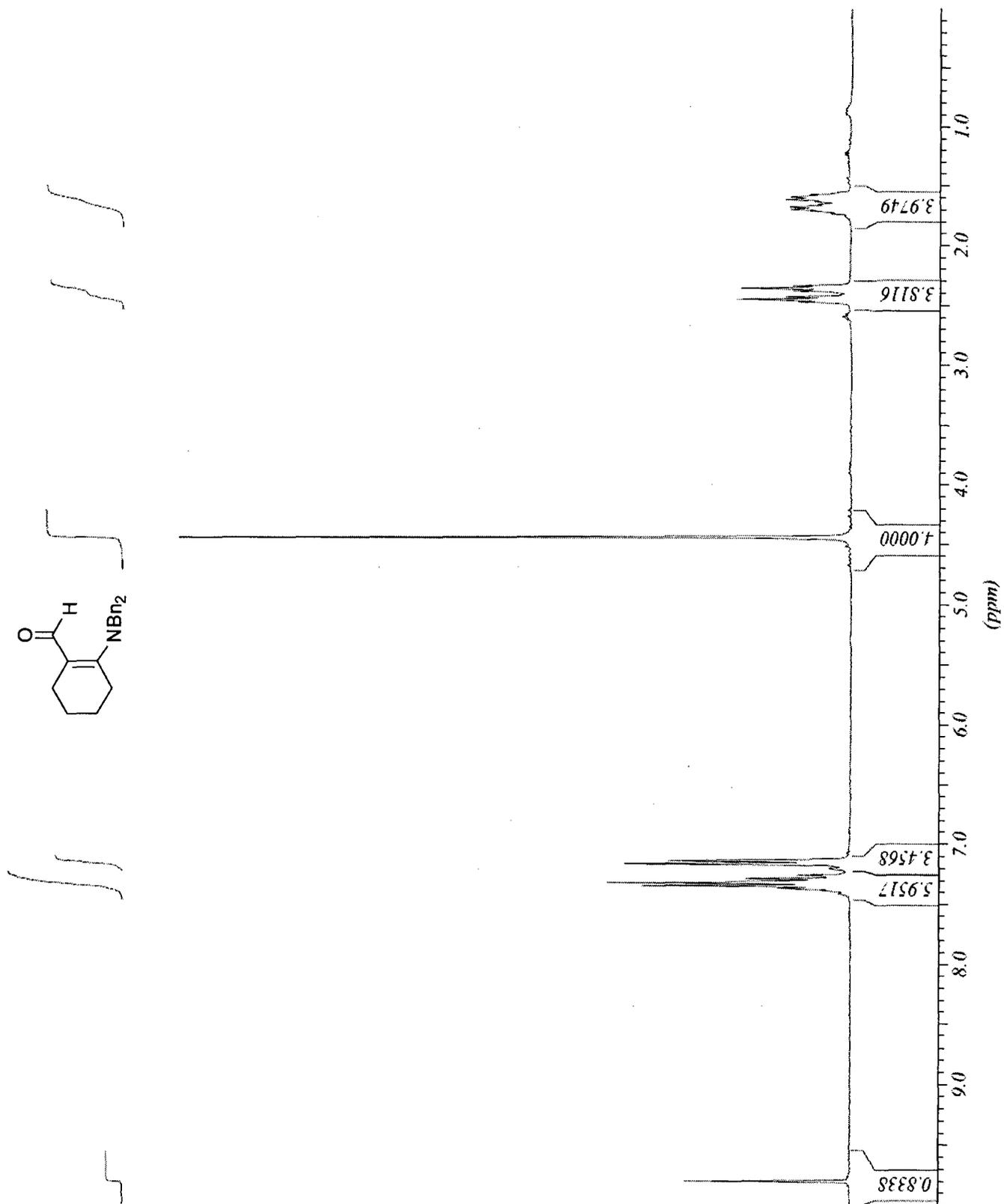
2-(Benzylamino)cyclopent-1-èncaraldéhyde (1-75)



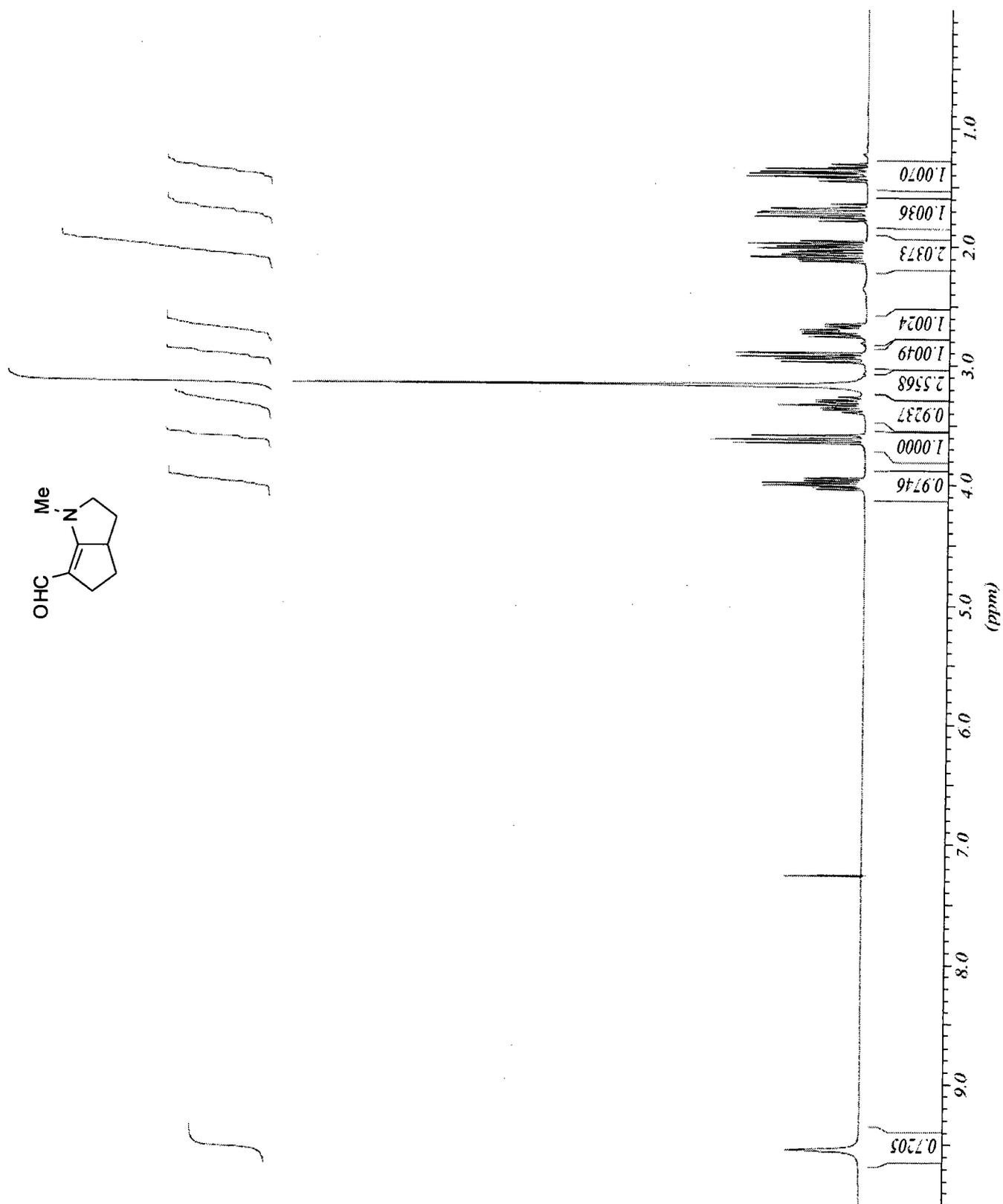
(2-Dibenzylaminocyclopent-1-ényl)phénylméthanone (1-76)



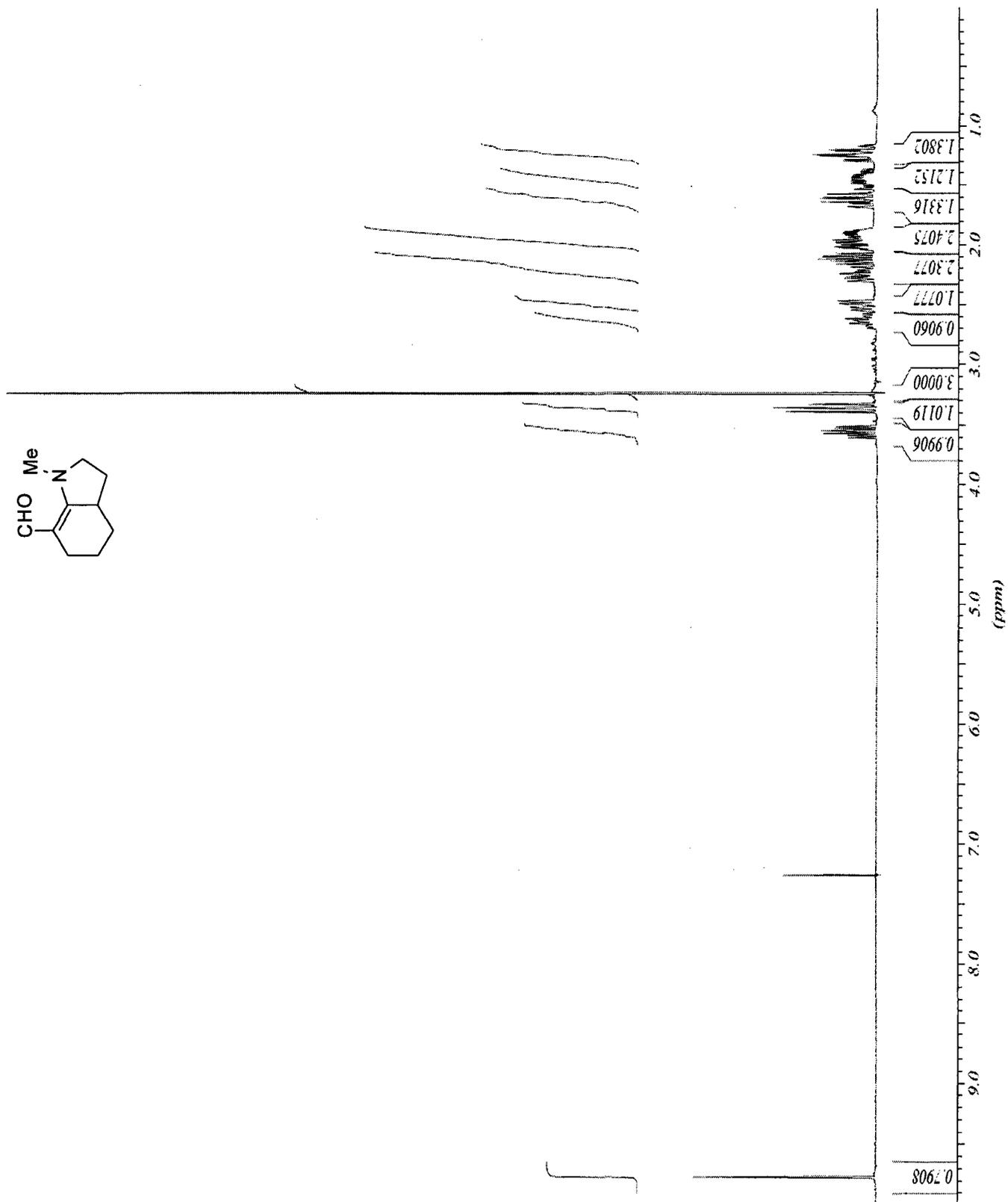
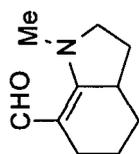
2-(Dibenzylamino)cyclohex-1-ène-carbaldéhyde (1-77)



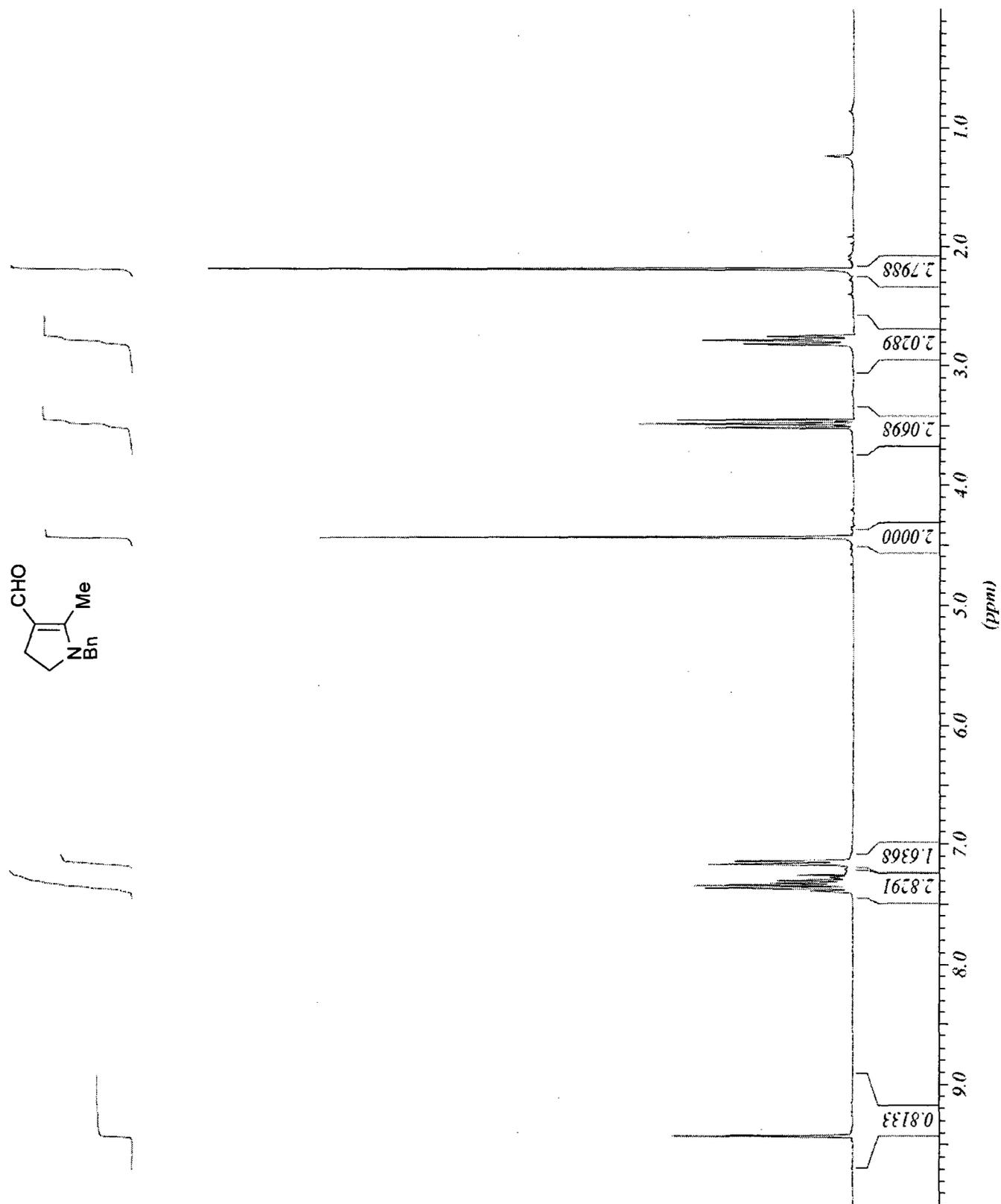
N-Méthyl-1,2,3,3a,4,5-hexahydrocyclopenta[b]pyrrole-6-carbaldéhyde (1-78)



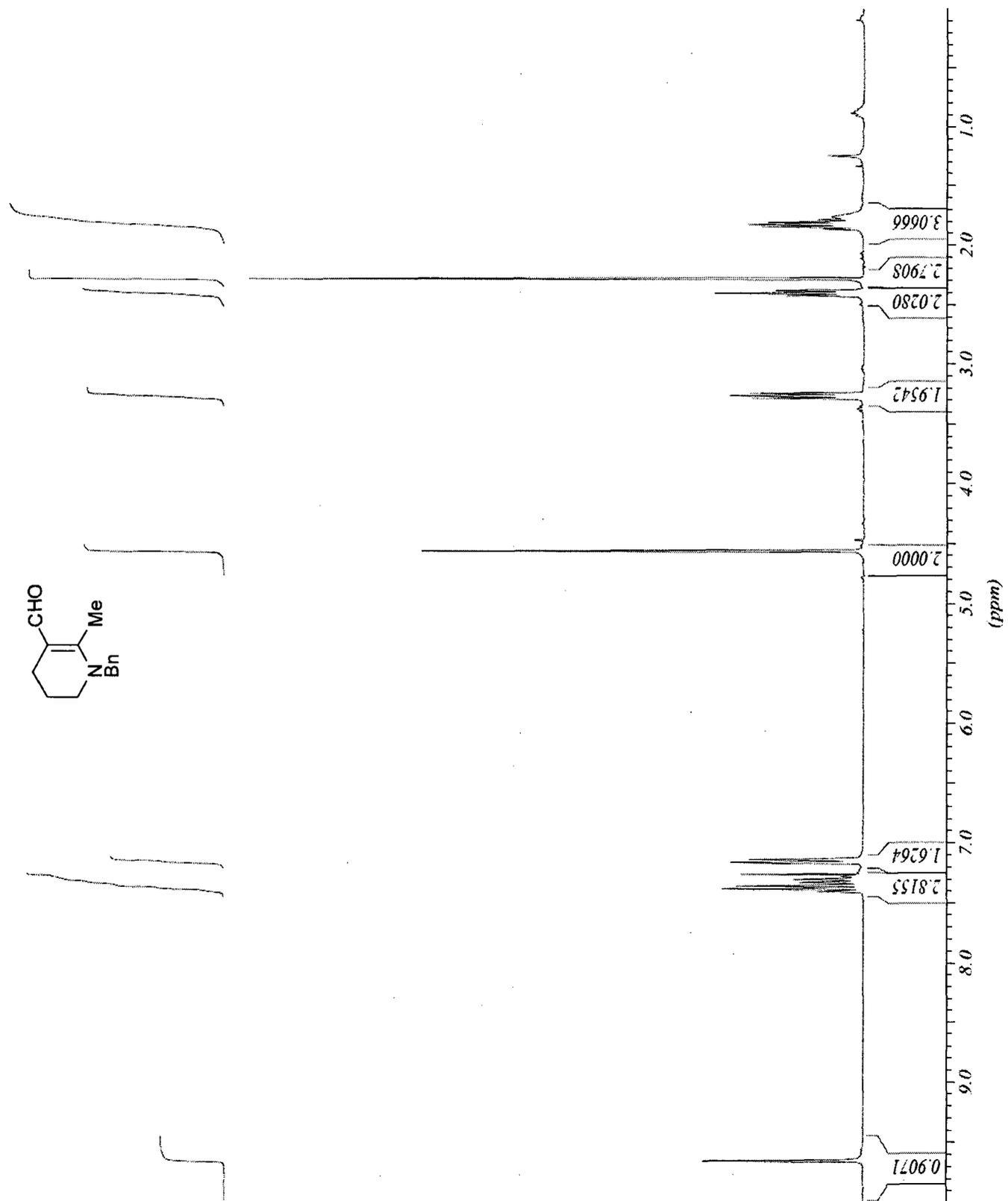
***N*-Méthyl-2,3,3a,4,5,6-hexahydroindole-7-carbaldéhyde (1-79)**



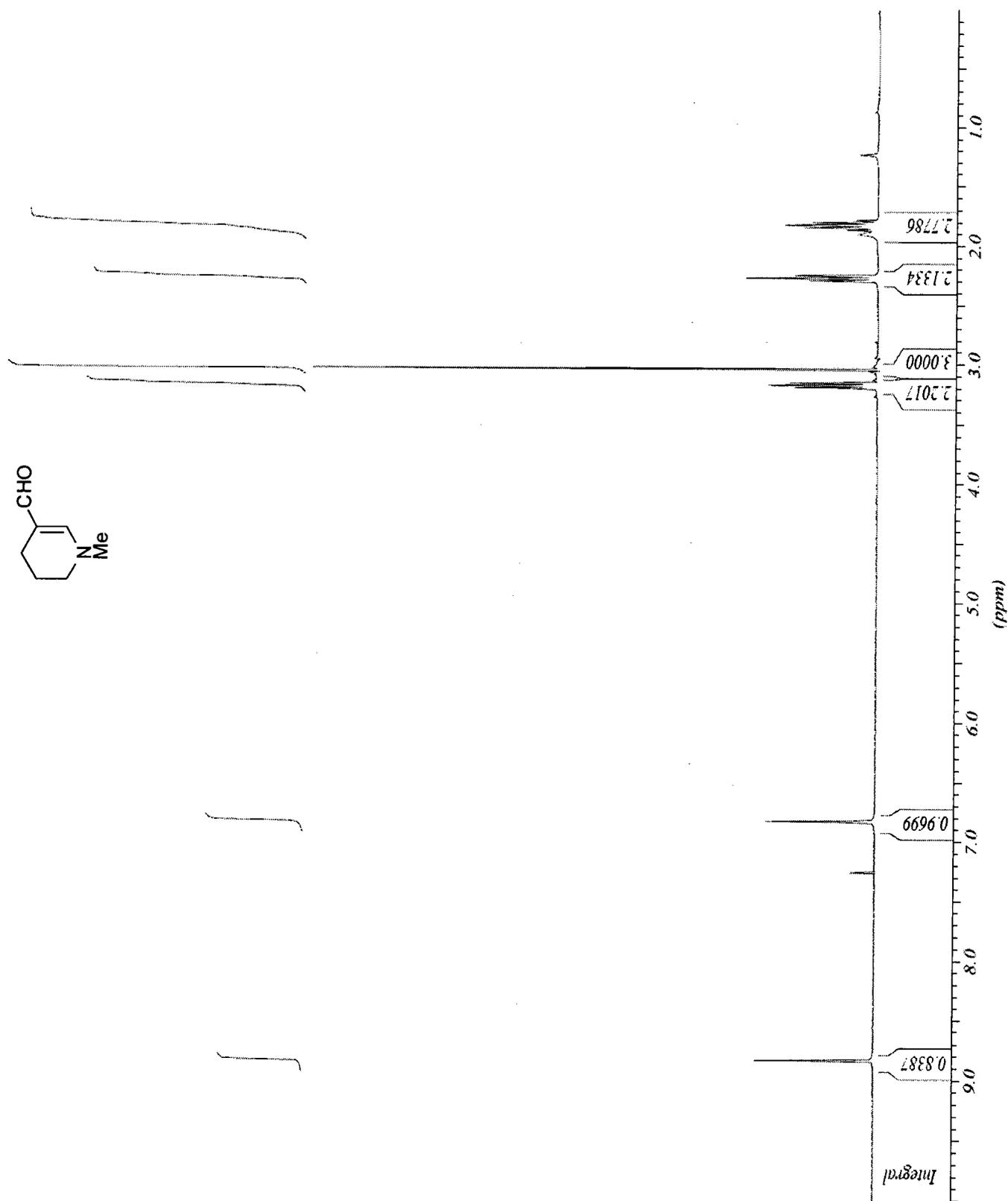
***N*-Benzyl-2-méthyl-4,5-dihydro-1*H*-pyrrole-3-carbaldéhyde (1-80)**



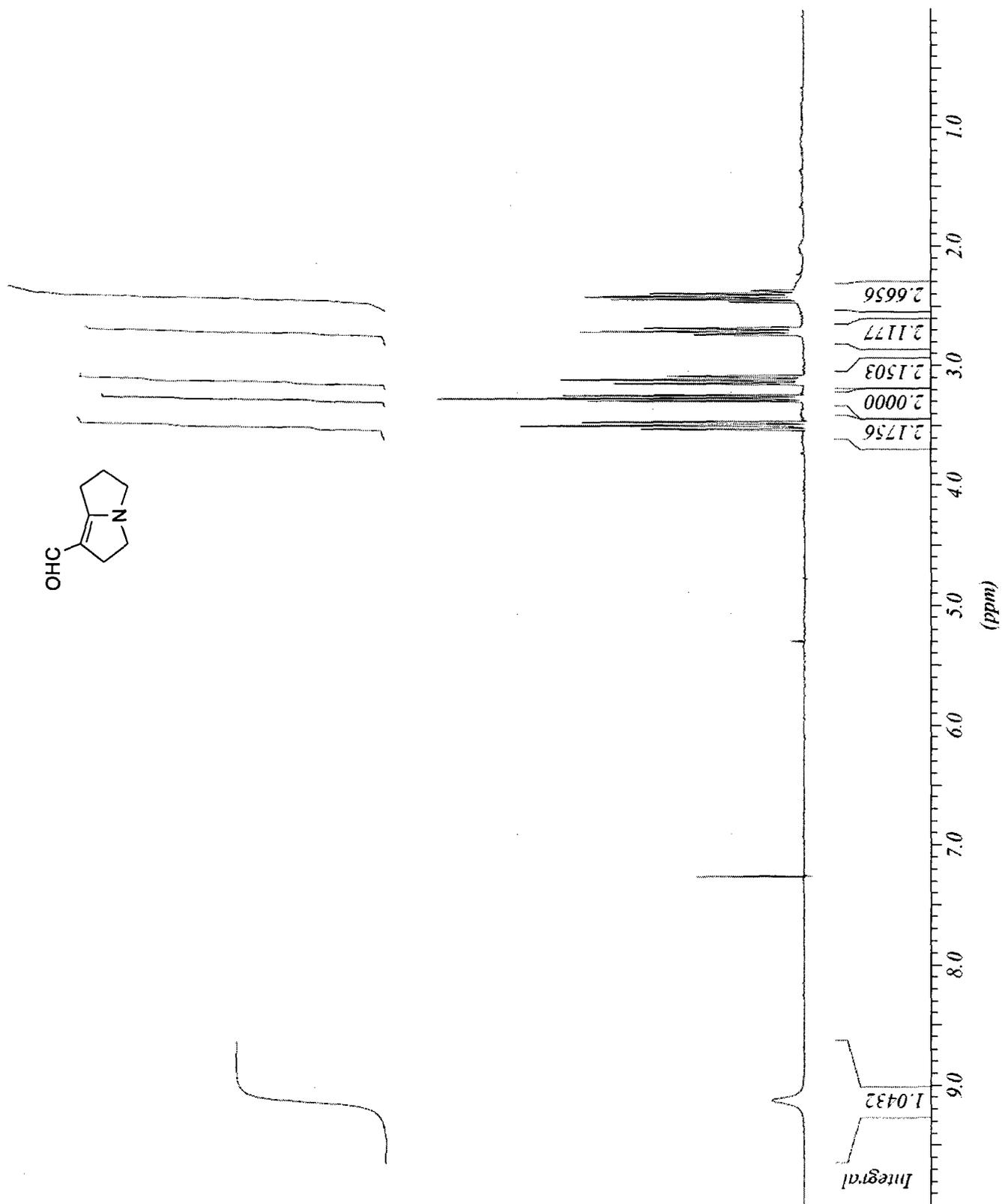
***N*-Benzyl-2-méthyl-1,4,5,6-tétrahydropyridine-3-carbaldéhyde (1-81)**



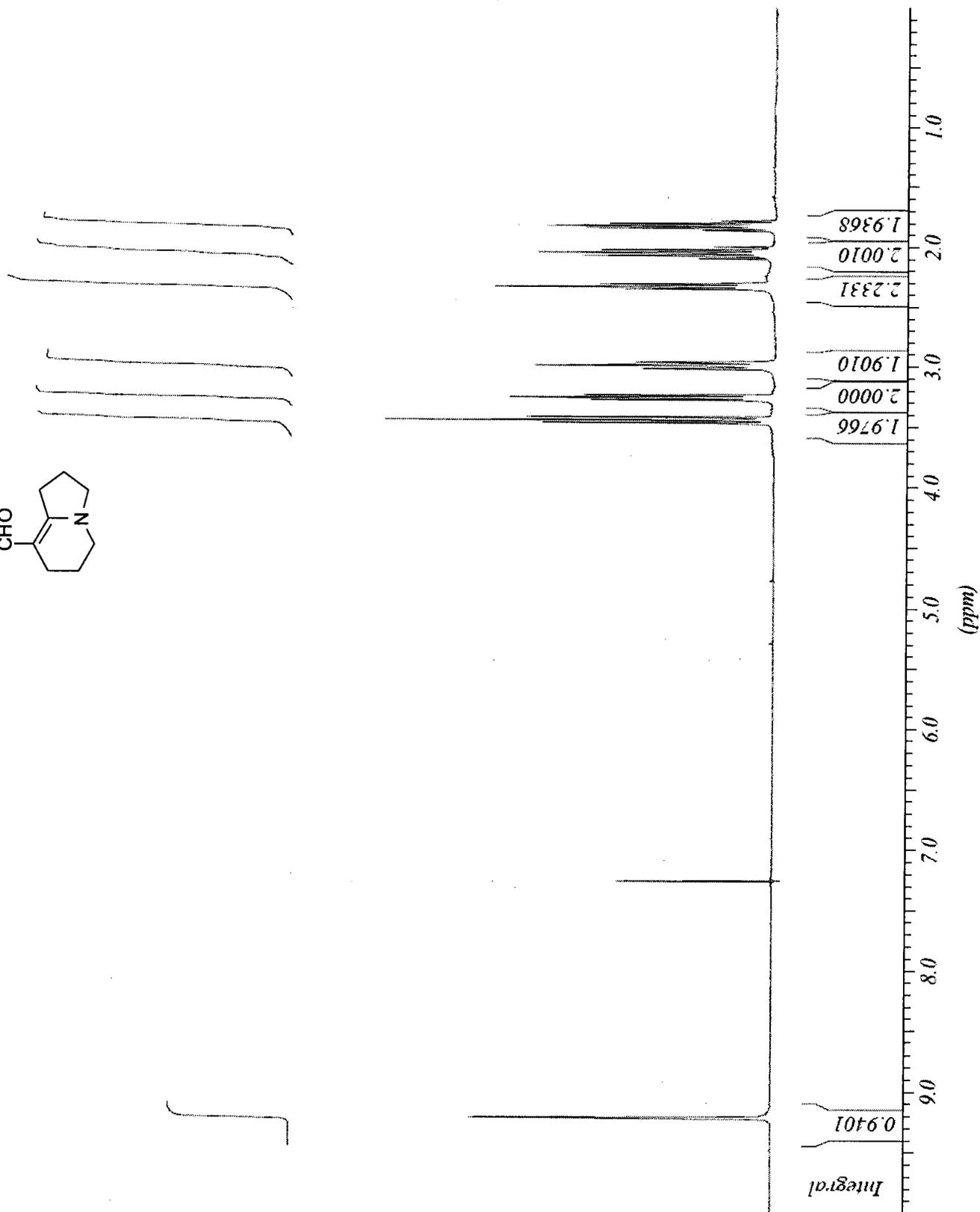
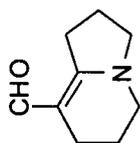
N-Méthyl-1,4,5,6-tétrahydropyridine-3-carbaldéhyde (1-82)



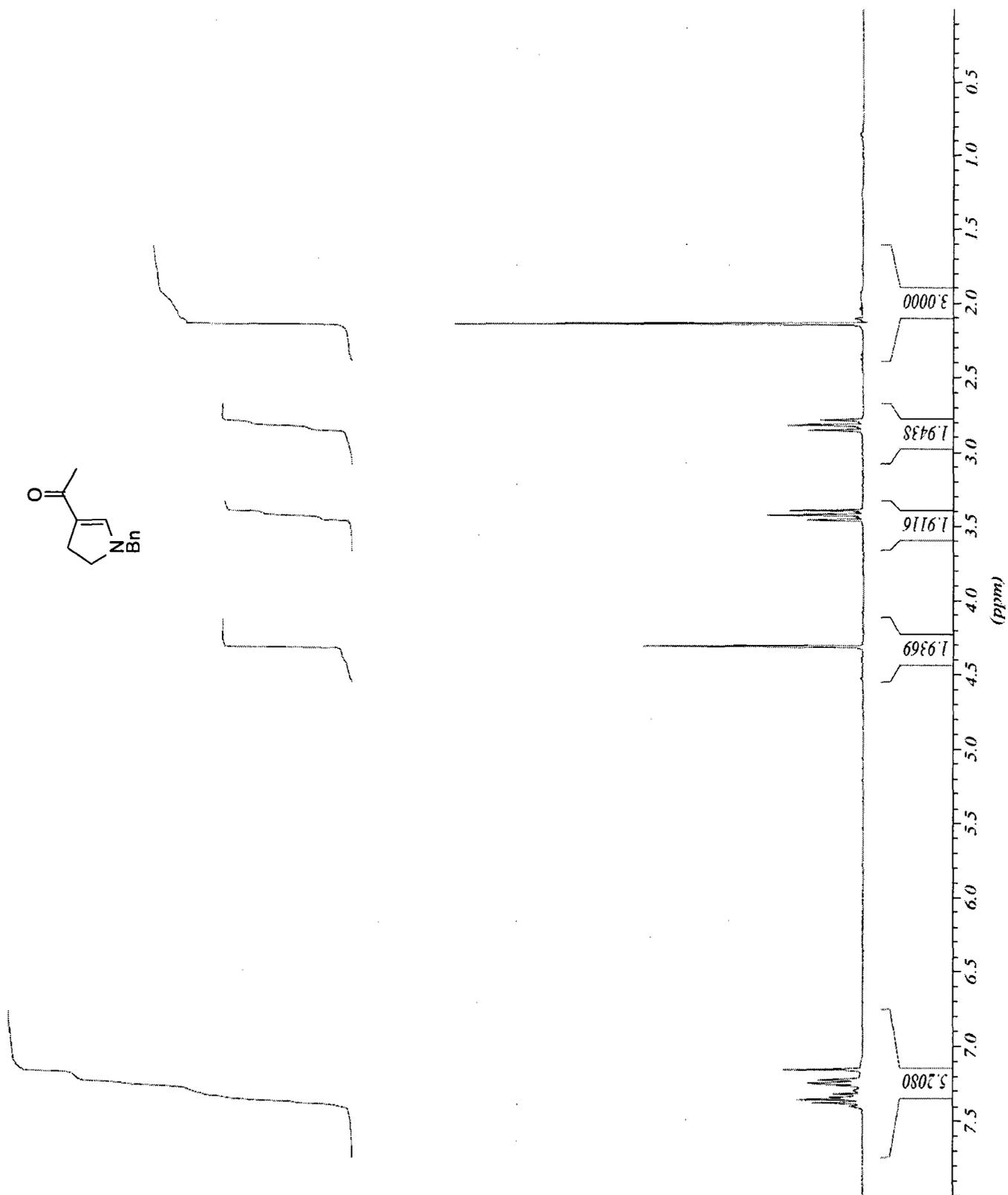
2,3,5,6-Tetrahydro-1H-pyrrolizine-7-carbaldehyde (1-83)



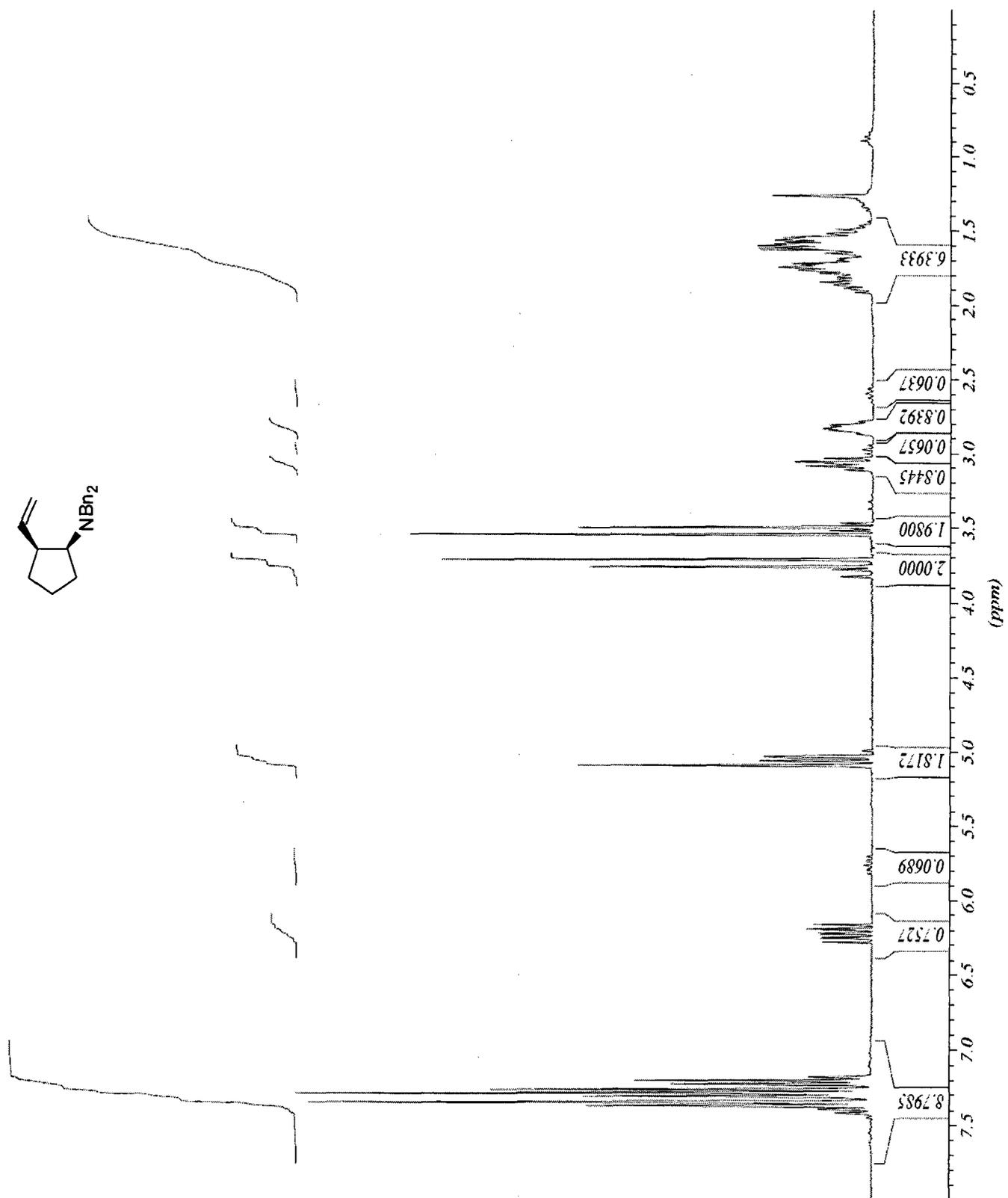
1,2,3,5,6,7-Hexahydroindolizine-8-carbaldehyde (1-84)



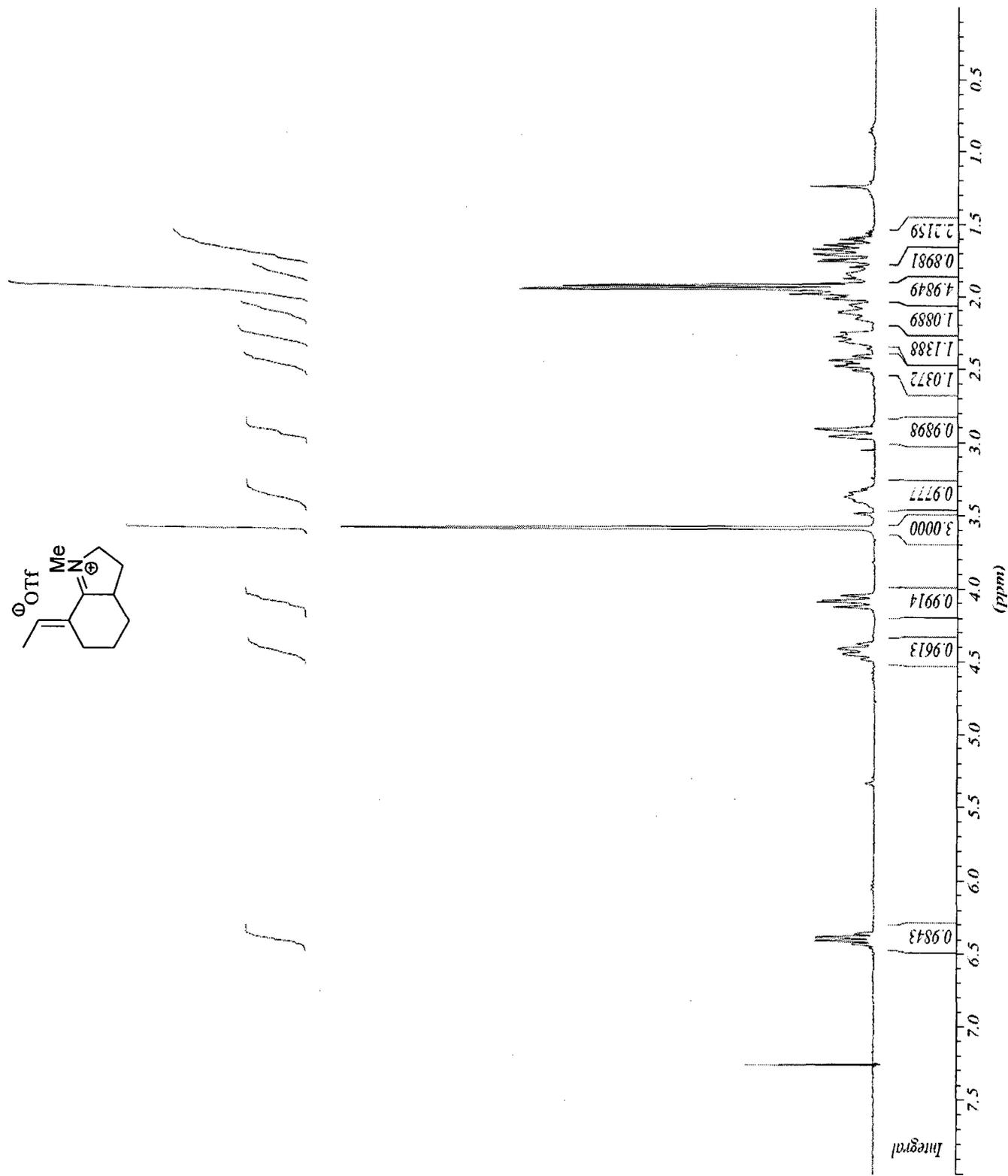
***N*-(1-benzyl-4,5-dihydro-1*H*-pyrrol-3-yl)éthanone (1-86)**



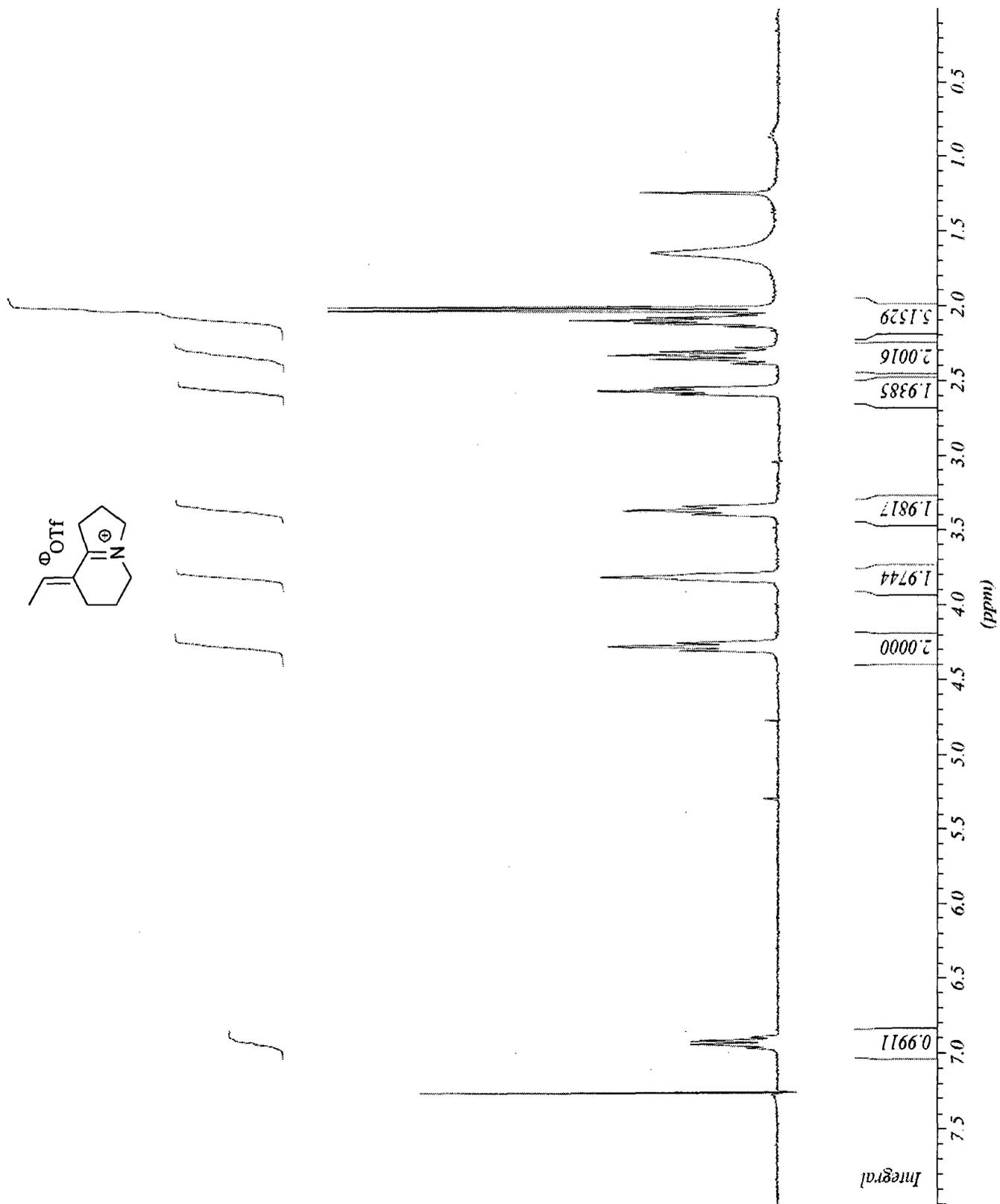
***N,N*-Dibenzyl-2-vinylcyclopentanamine (1-88)**



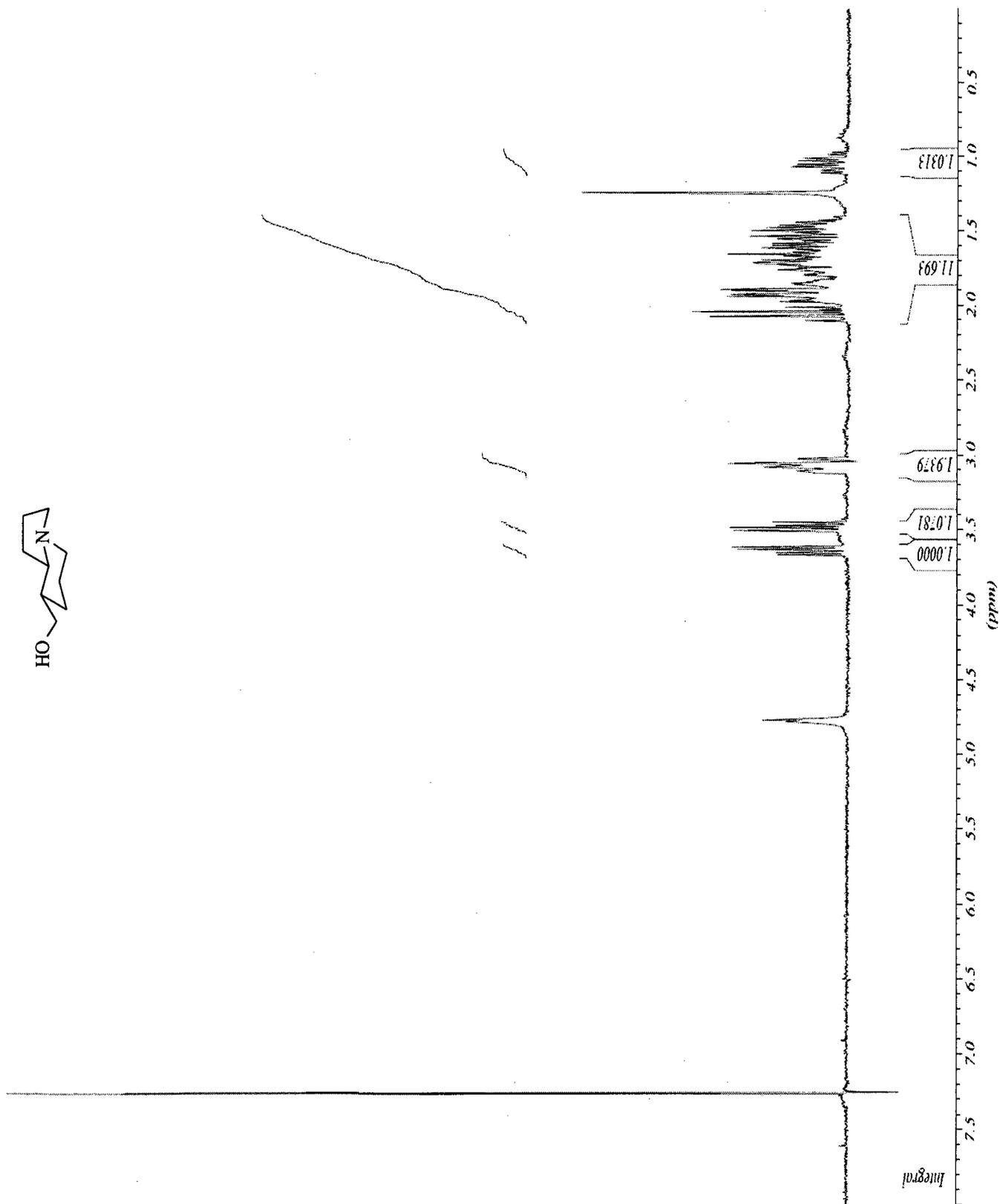
Trifluoromethanesulfonate de 7-éthylidène-1-méthyl-3,3a,4,5,6,7-hexahydro-2H-indolium (1-89)



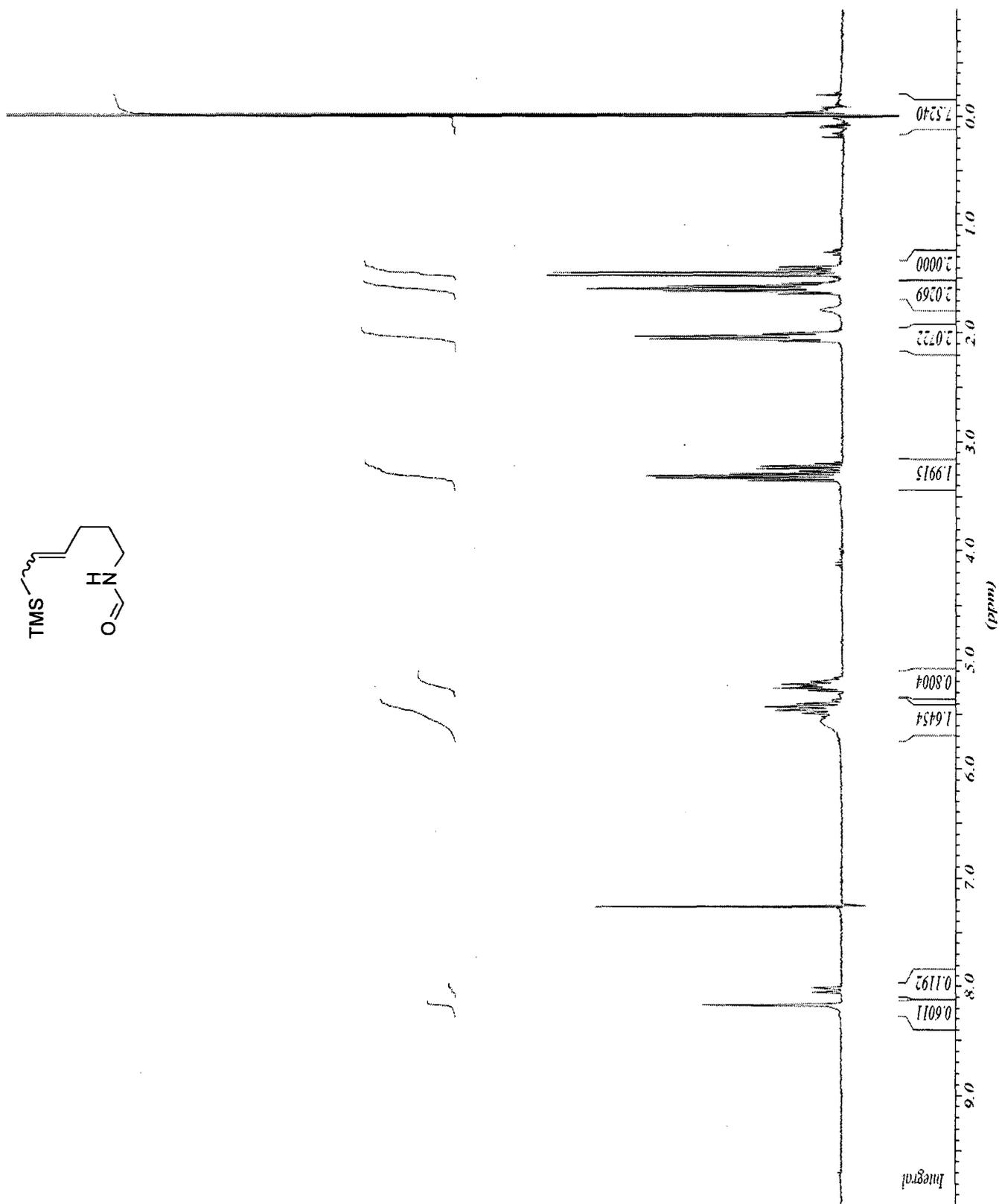
Trifluorométhanesulfonate de 8-éthylidène-2,3,5,6,7,8-hexahydro-1H-indolizinylium (1-90)



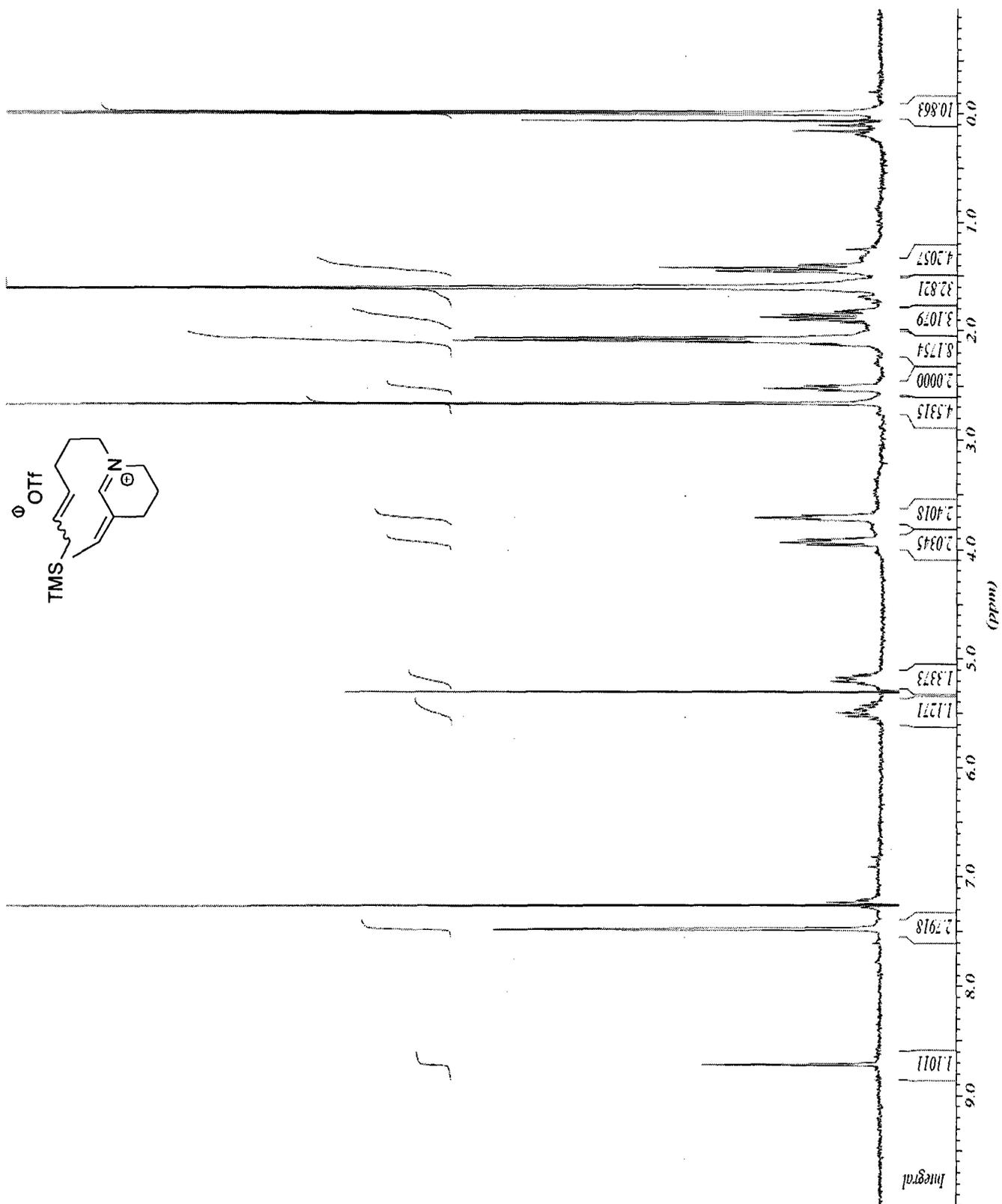
(±)-Tashiromine (1-92)



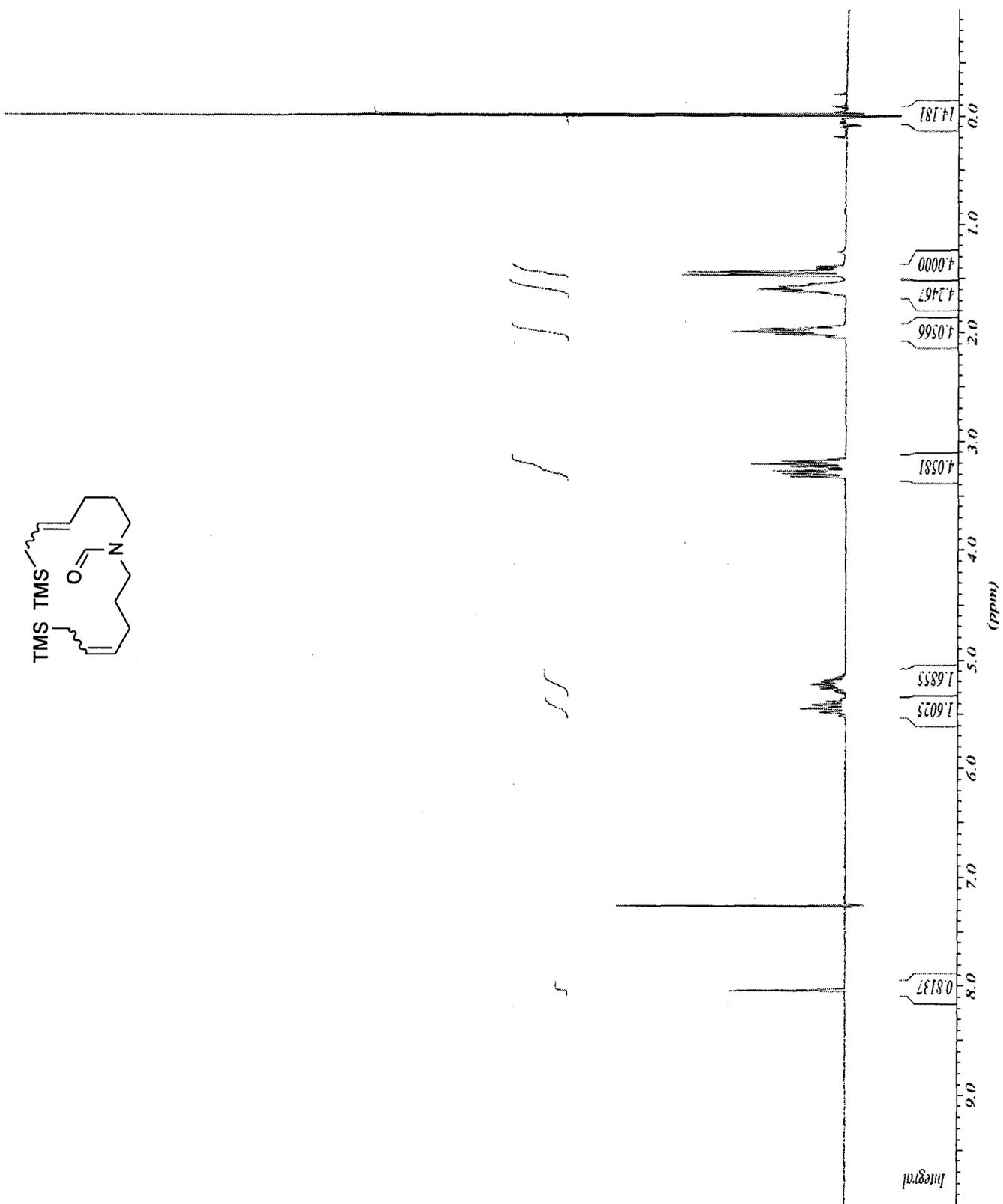
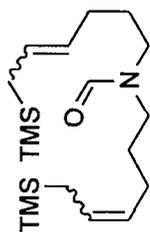
***N*-(6-(Triméthylsilyl)hex-4-ényl)formamide (2-9)**



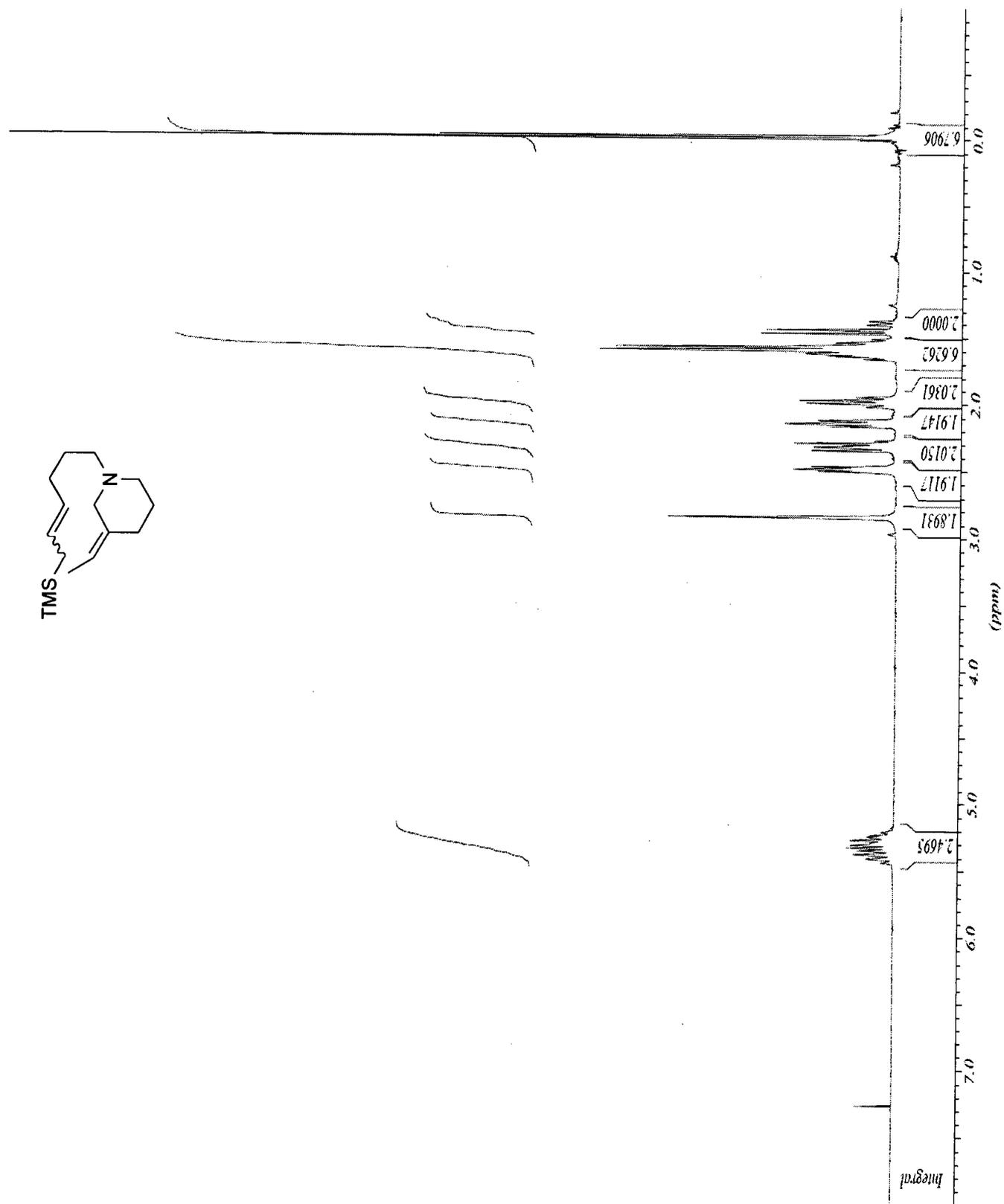
Ion iminium 2-11



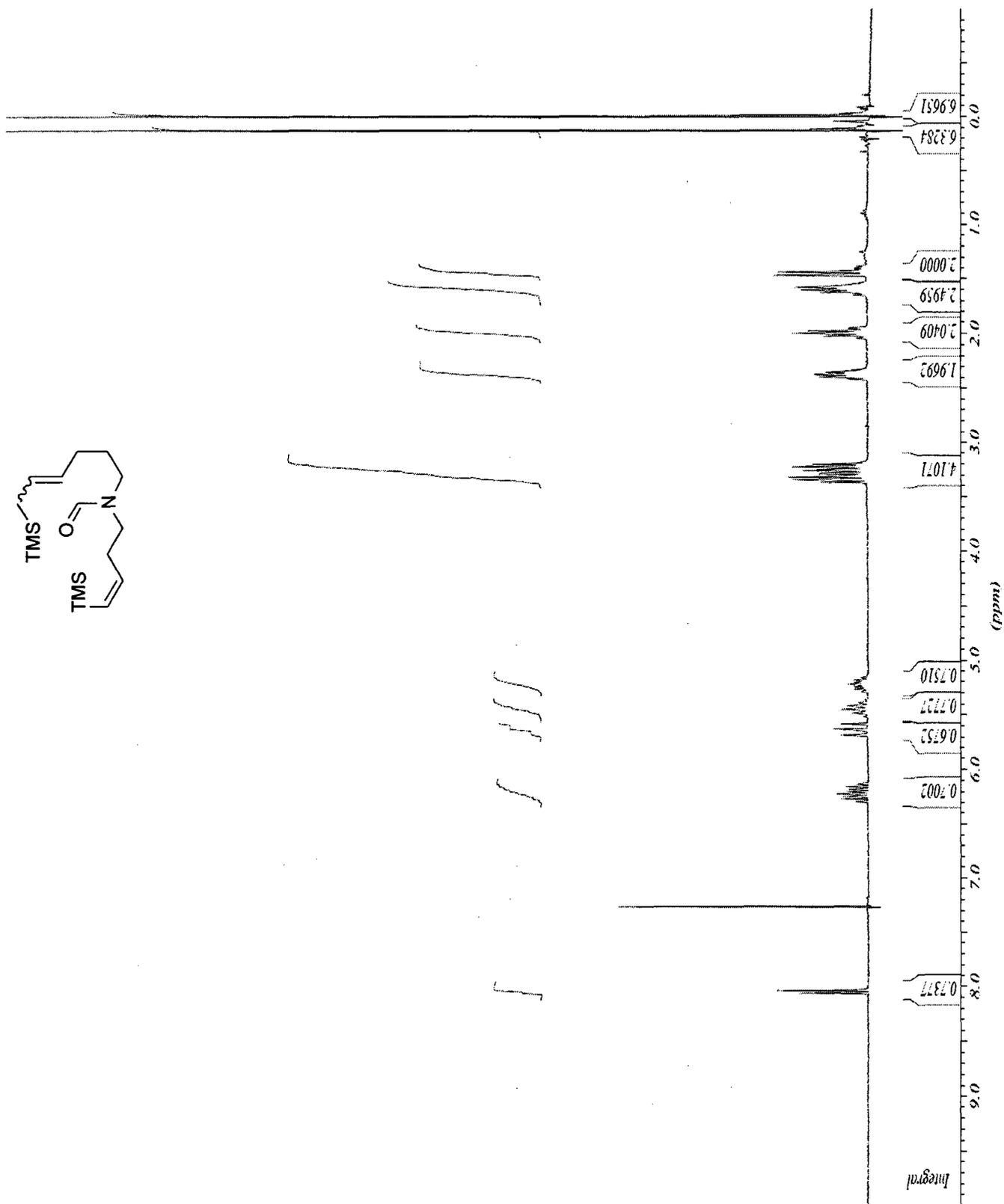
***N,N*-bis(6-(Triméthylsilyl)hex-4-ényl)formamide (2-10)**



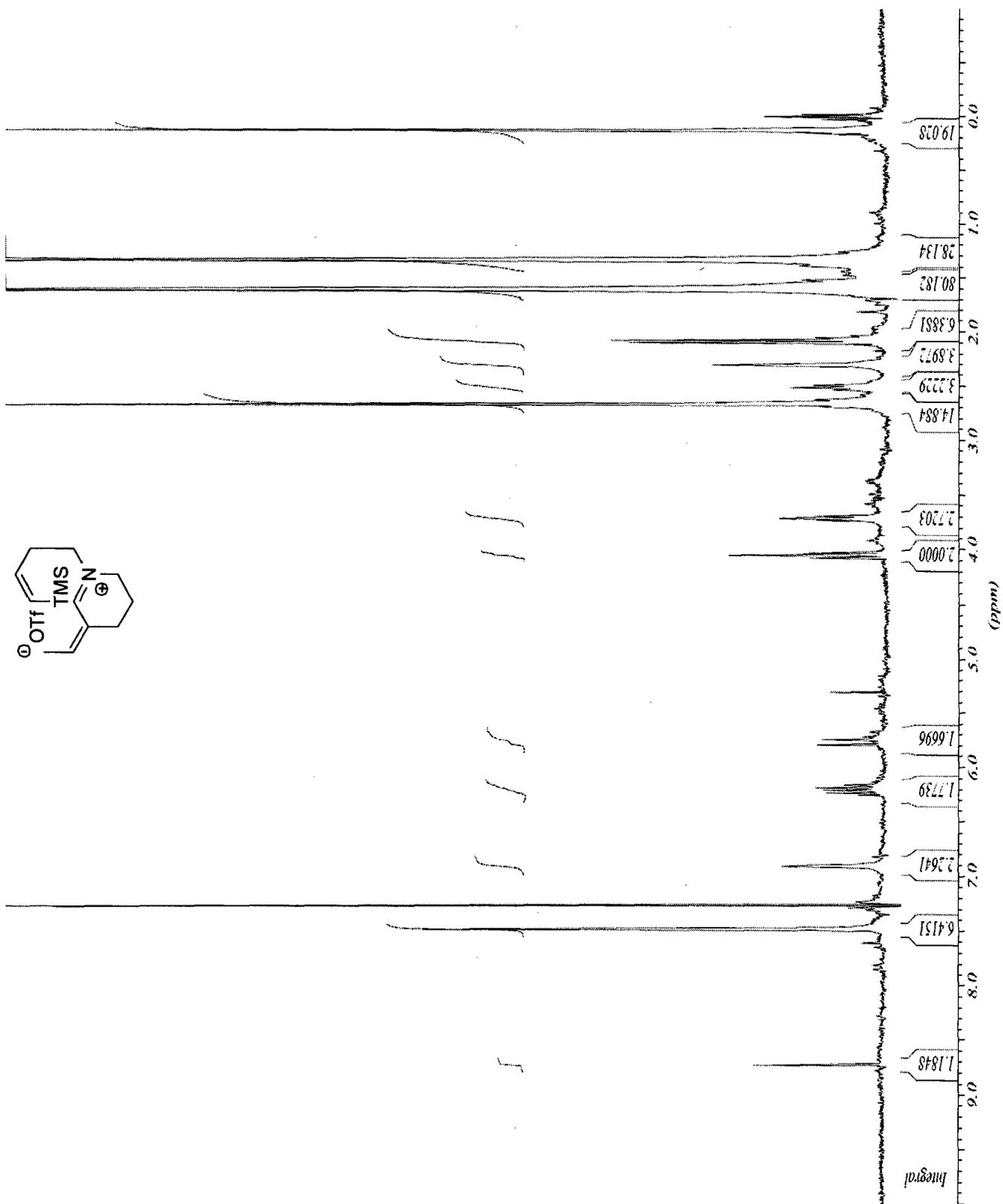
(3Z)-3-Éthylidène-1-(6-(triméthylsilyl)hex-4-ényl)pipéridine (2-13)



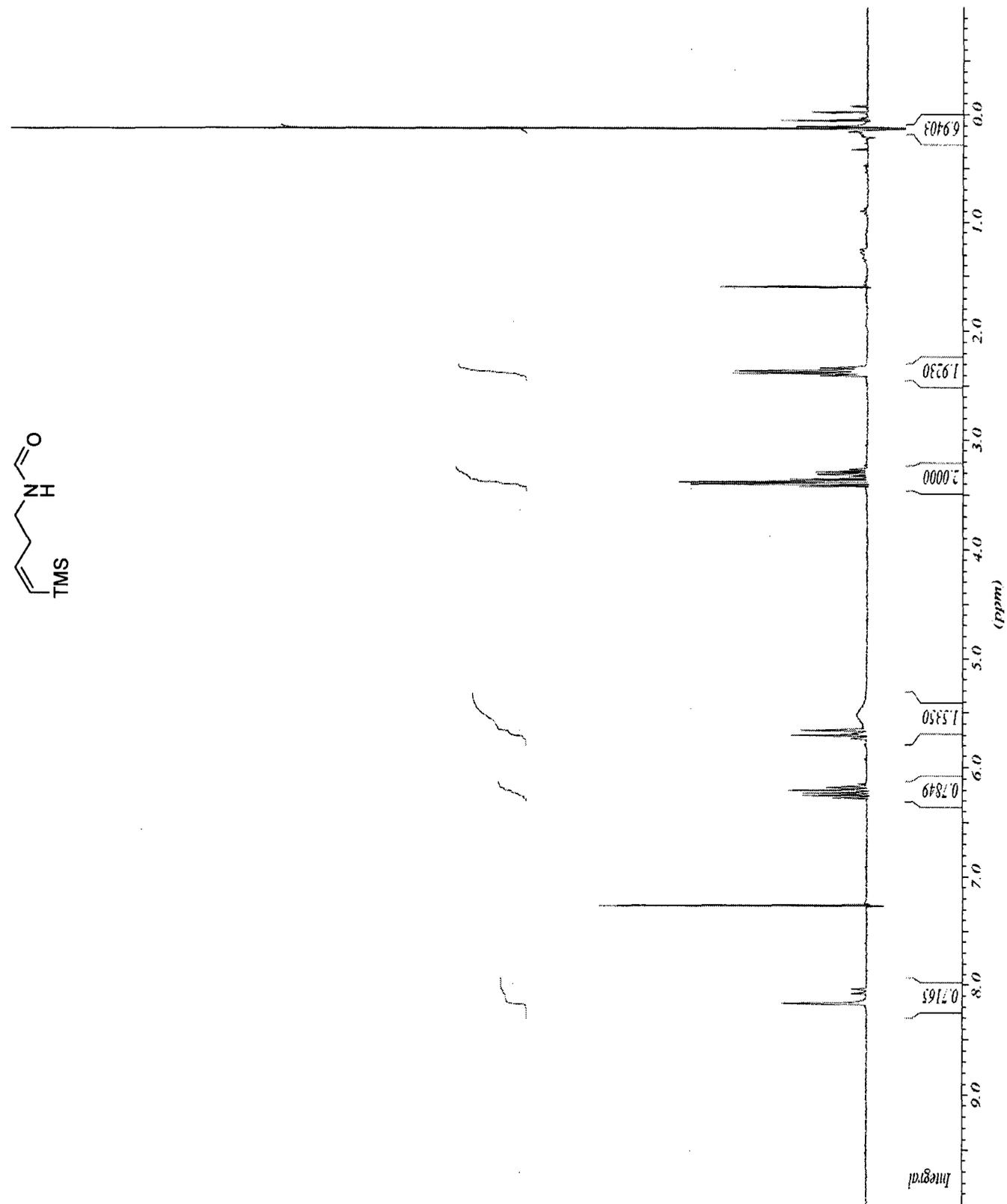
N-((*Z*)-4-(Triméthylsilyl)but-3-ényl)-*N*-(6-(triméthylsilyl)hex-4-ényl)formamide (2-30)



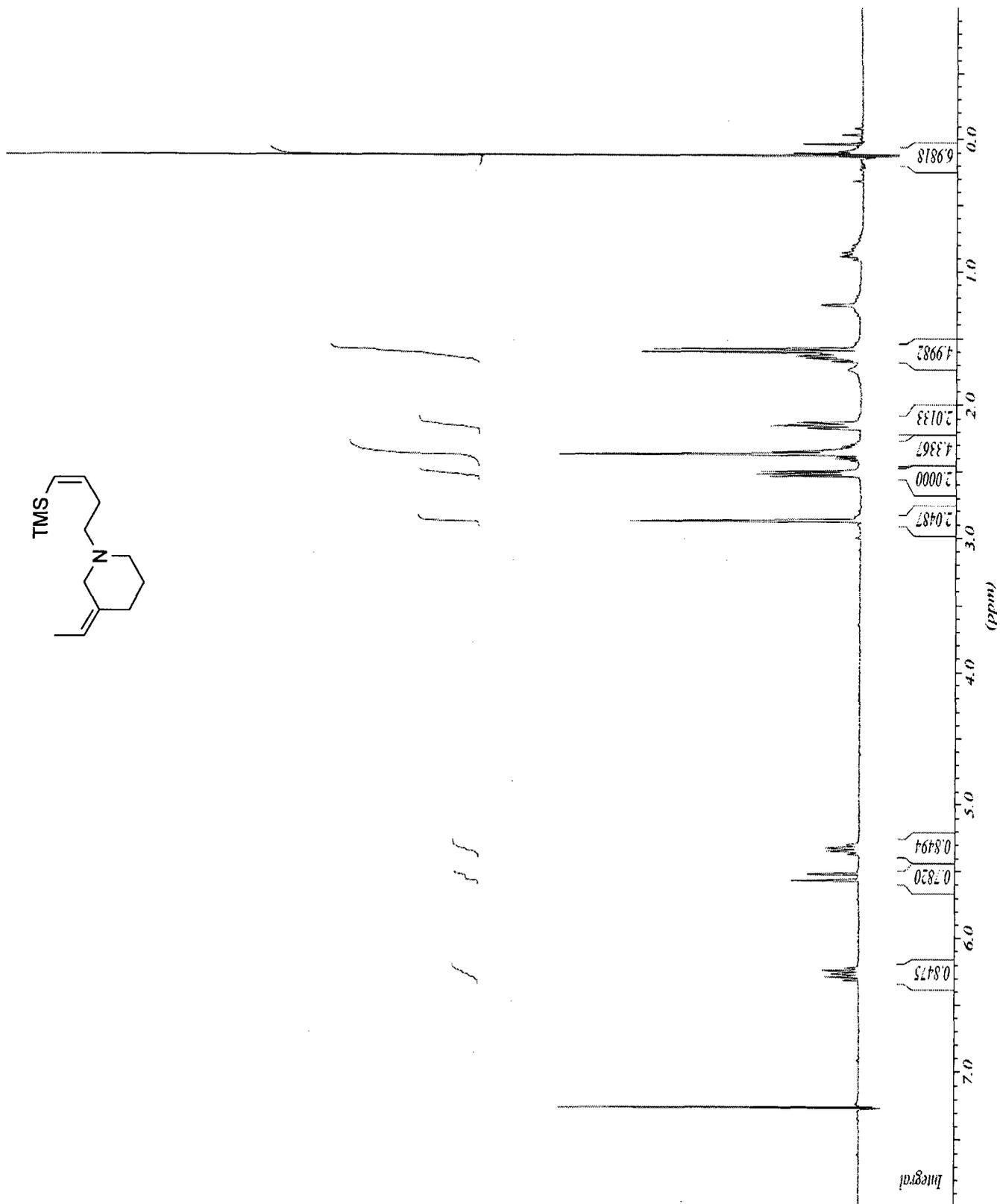
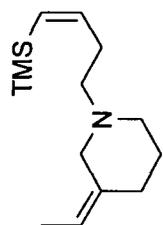
Ion iminium 2-34



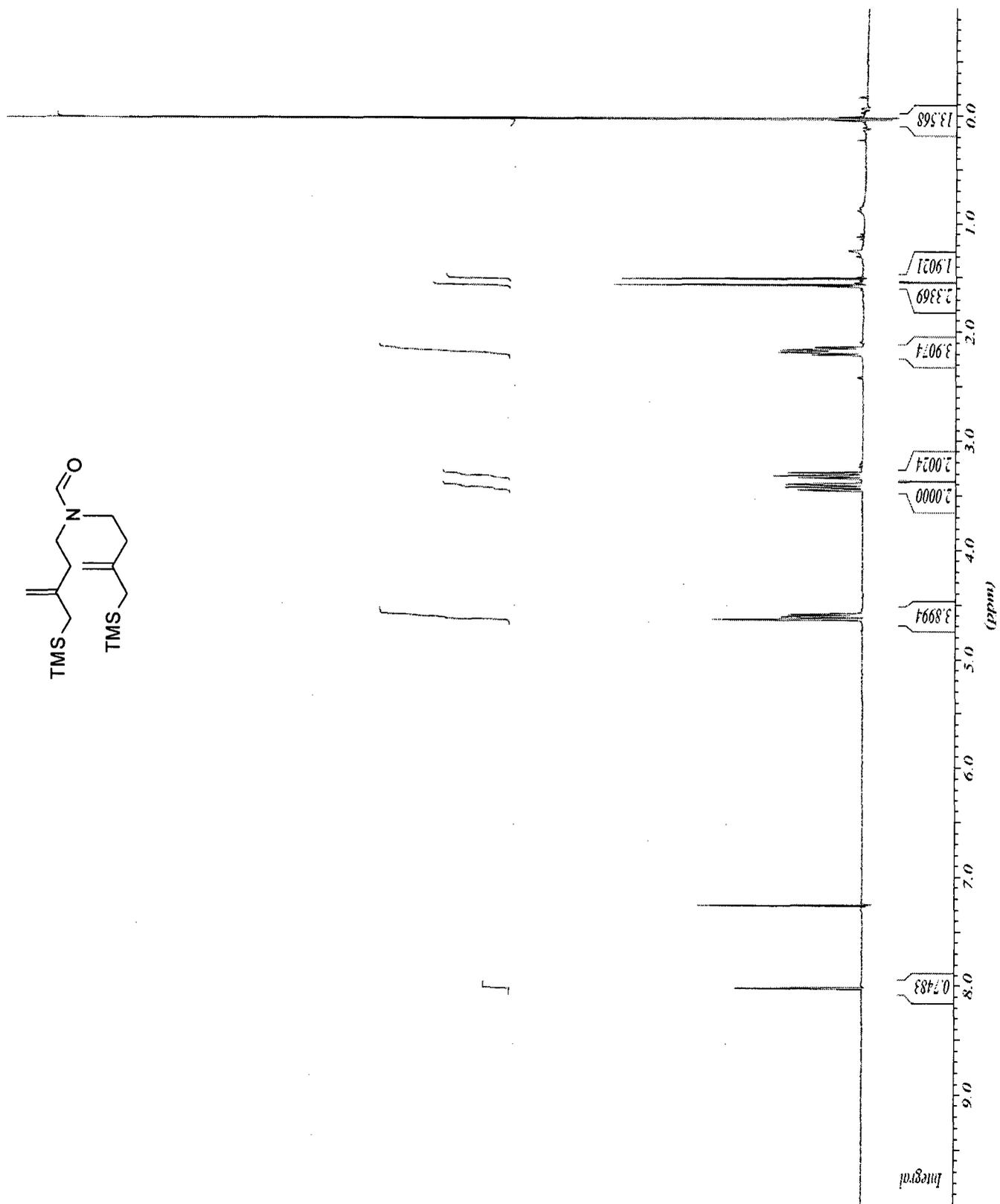
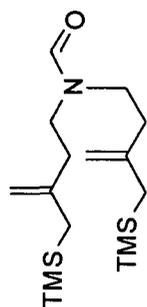
(Z)-N-(4-(Triméthylsilyl)but-3-ényl)formamide (2-33)



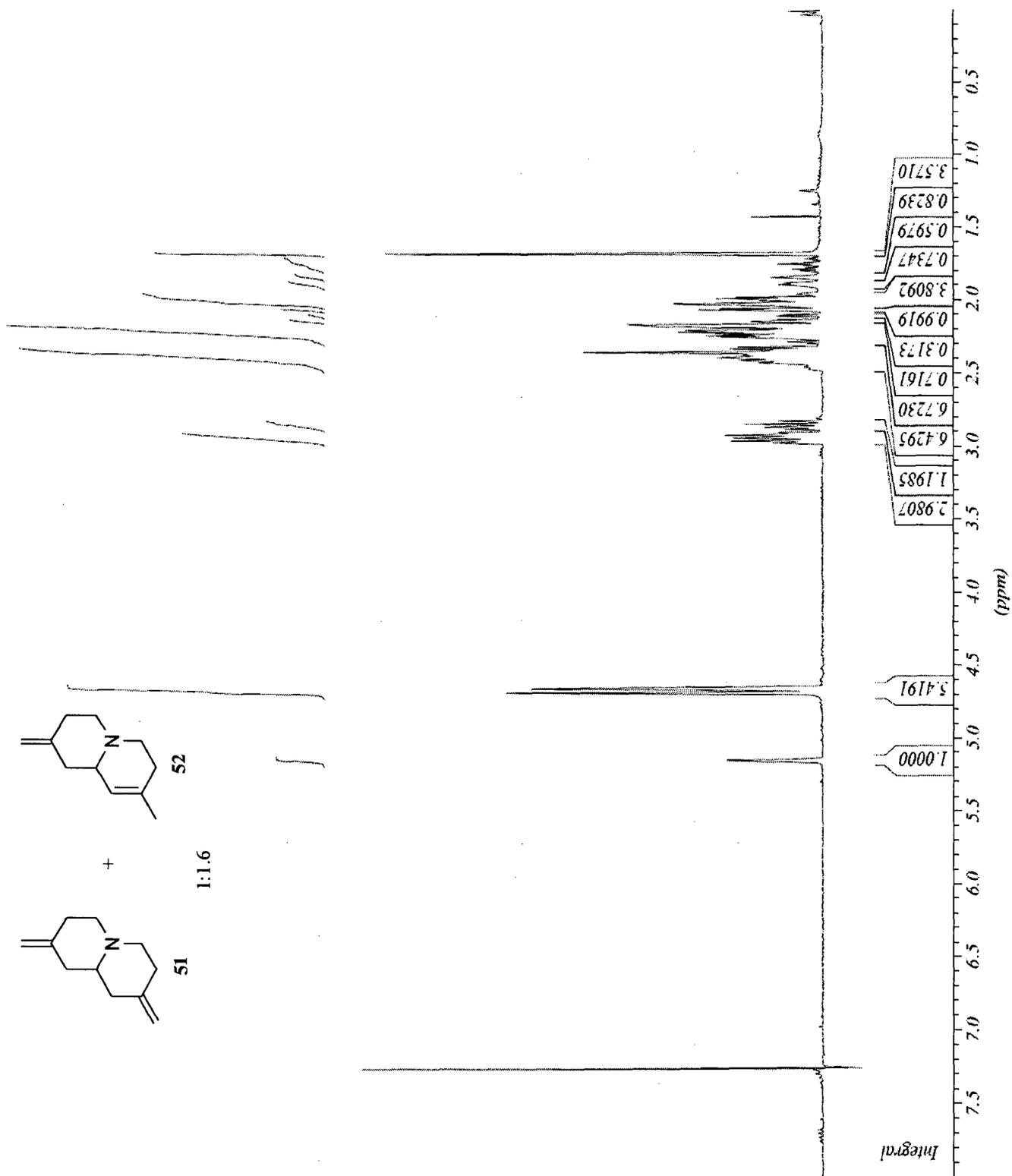
(Z)-3-Éthylidène-1-((i)-N-(triméthylsilyl)but-3-ényl)pipéridine (2-37)



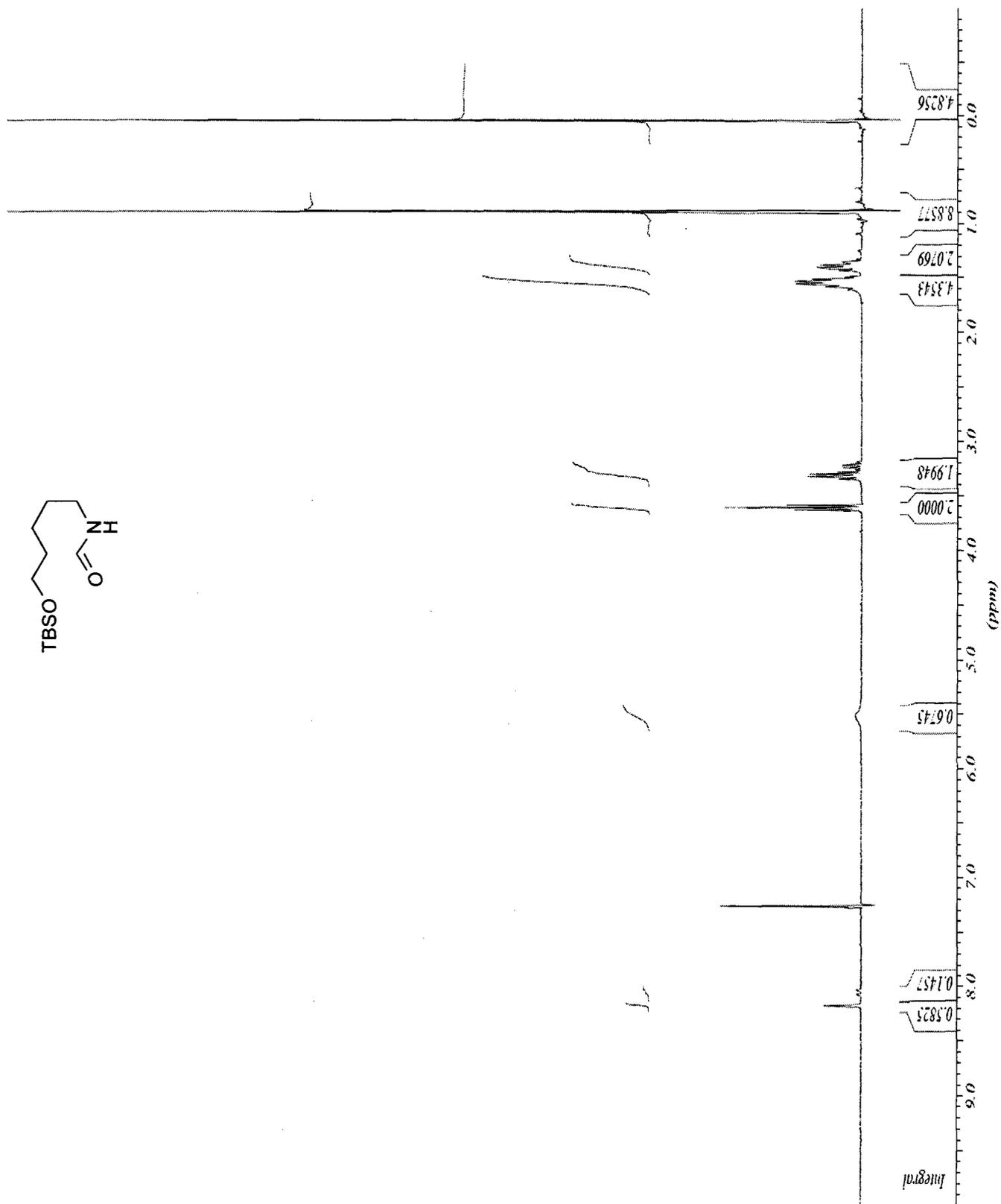
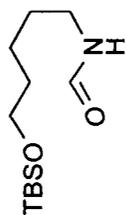
N,N-bis(3-((Triméthylsilyl)méthyl)but-3-ényl)formamide (2-47)



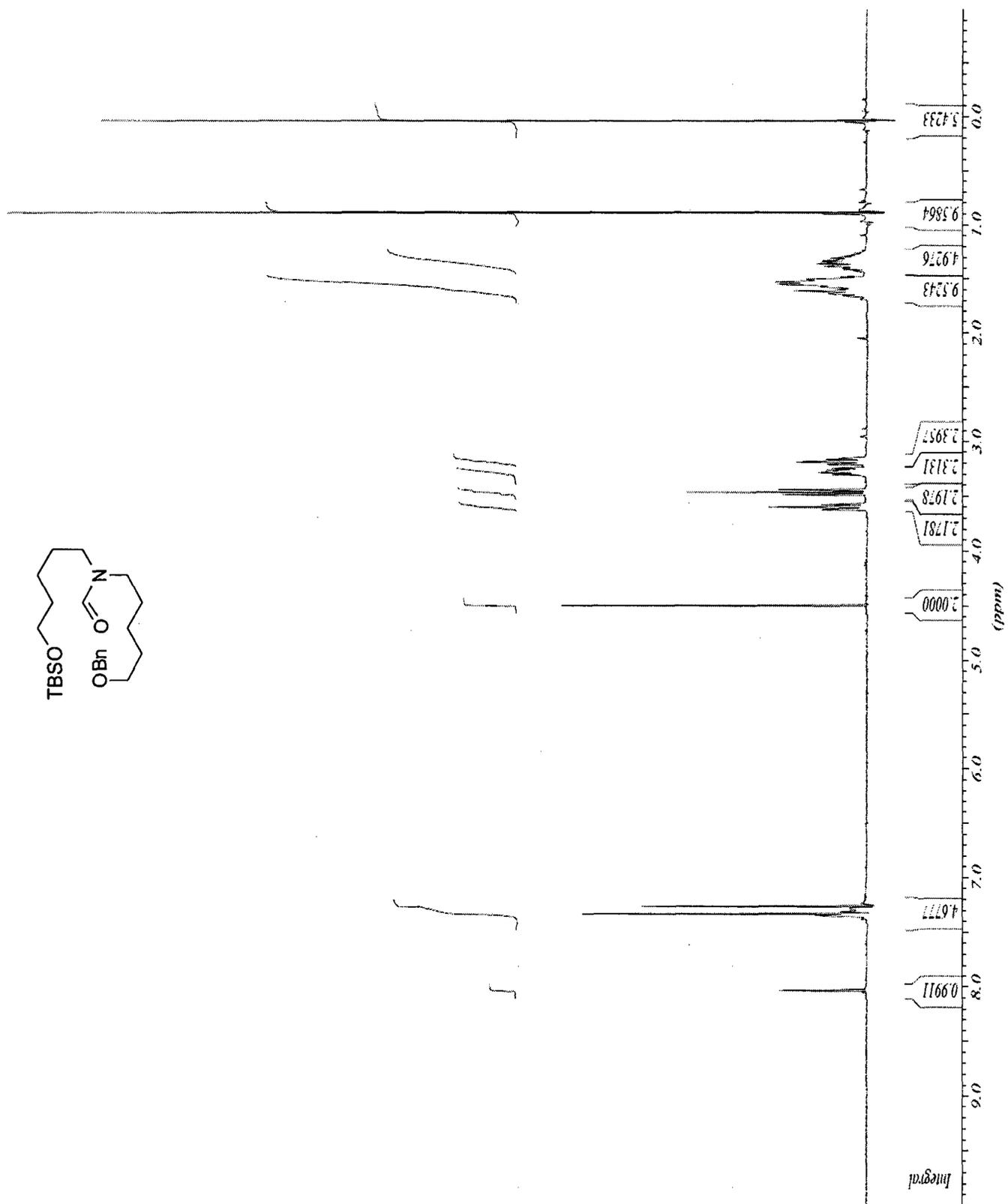
2,8-Diméthylèneoctahydro-1*H*-quinolizine (2-51) et 8-méthyl-2-méthylène-2,3,4,6,7,9a-hexahydro-1*H*-quinolizine (2-52)



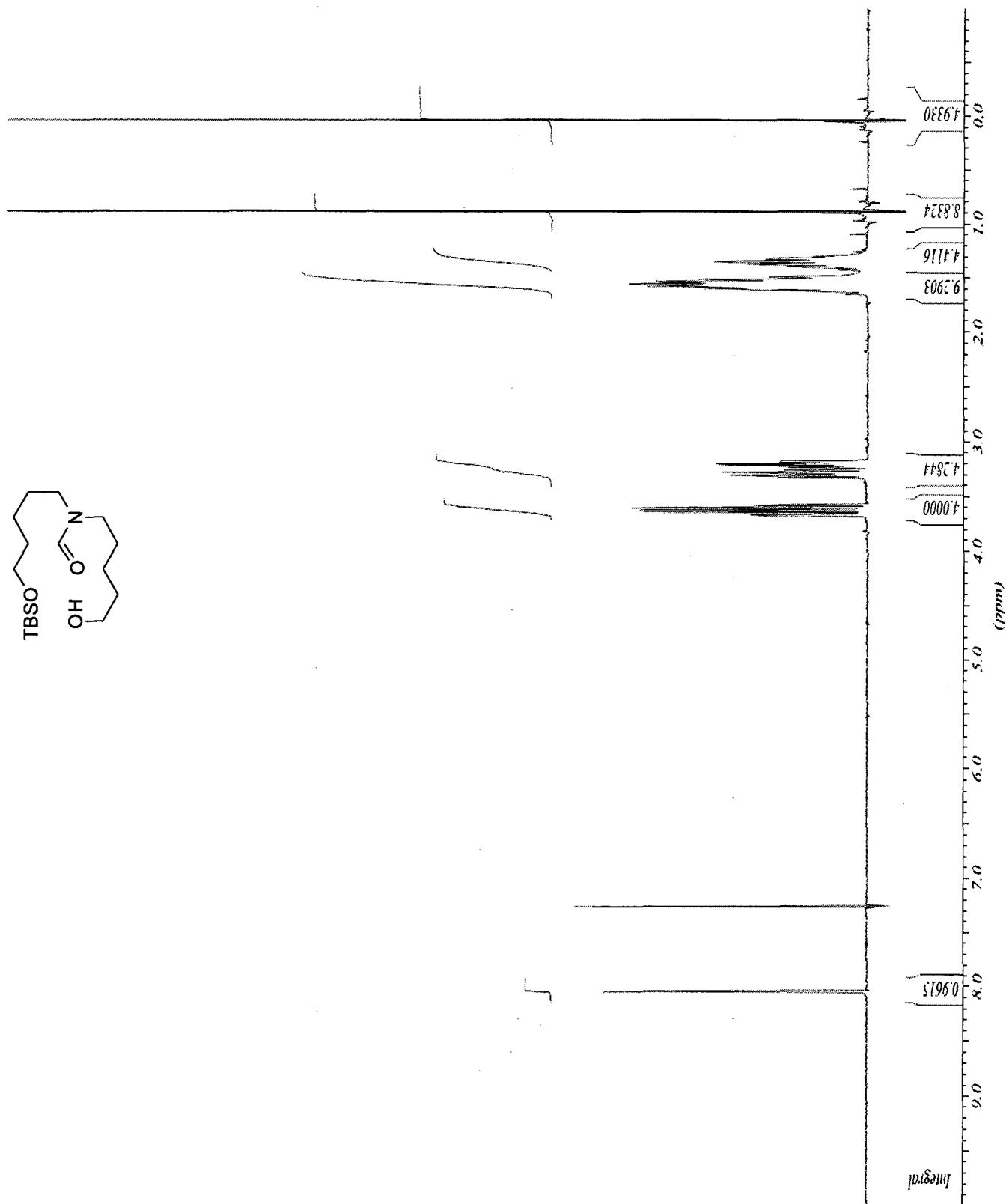
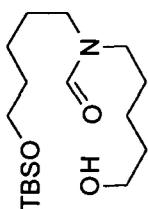
***N*-5-(*tert*-Butyldiméthylsilyloxy)pentylformamide (2-60)**



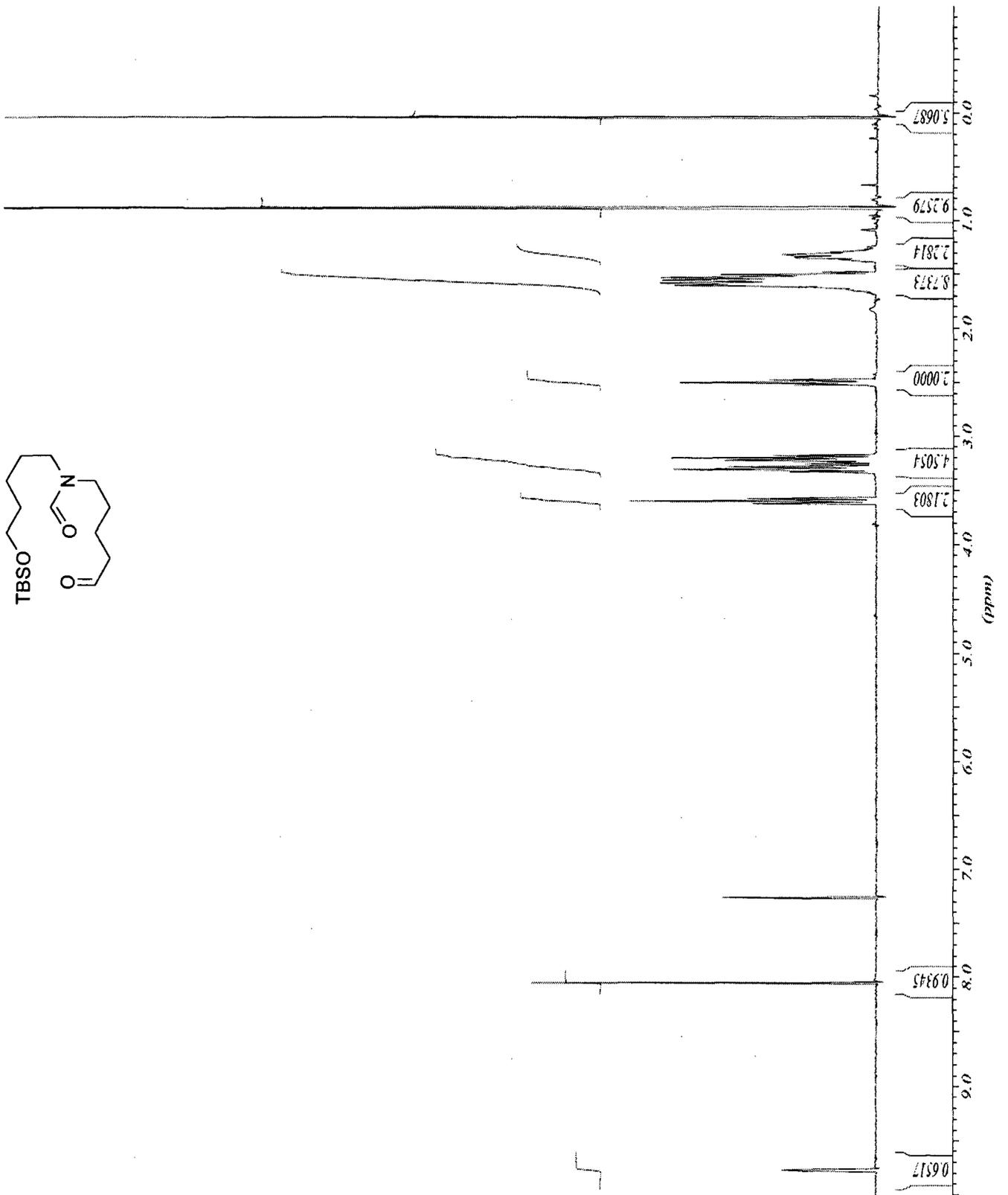
***N*-(5-(Benzyloxy)pentyl)-*N*-(5-(*tert*-butyldiméthylsilyloxy)pentyl)formamide (2-61)**



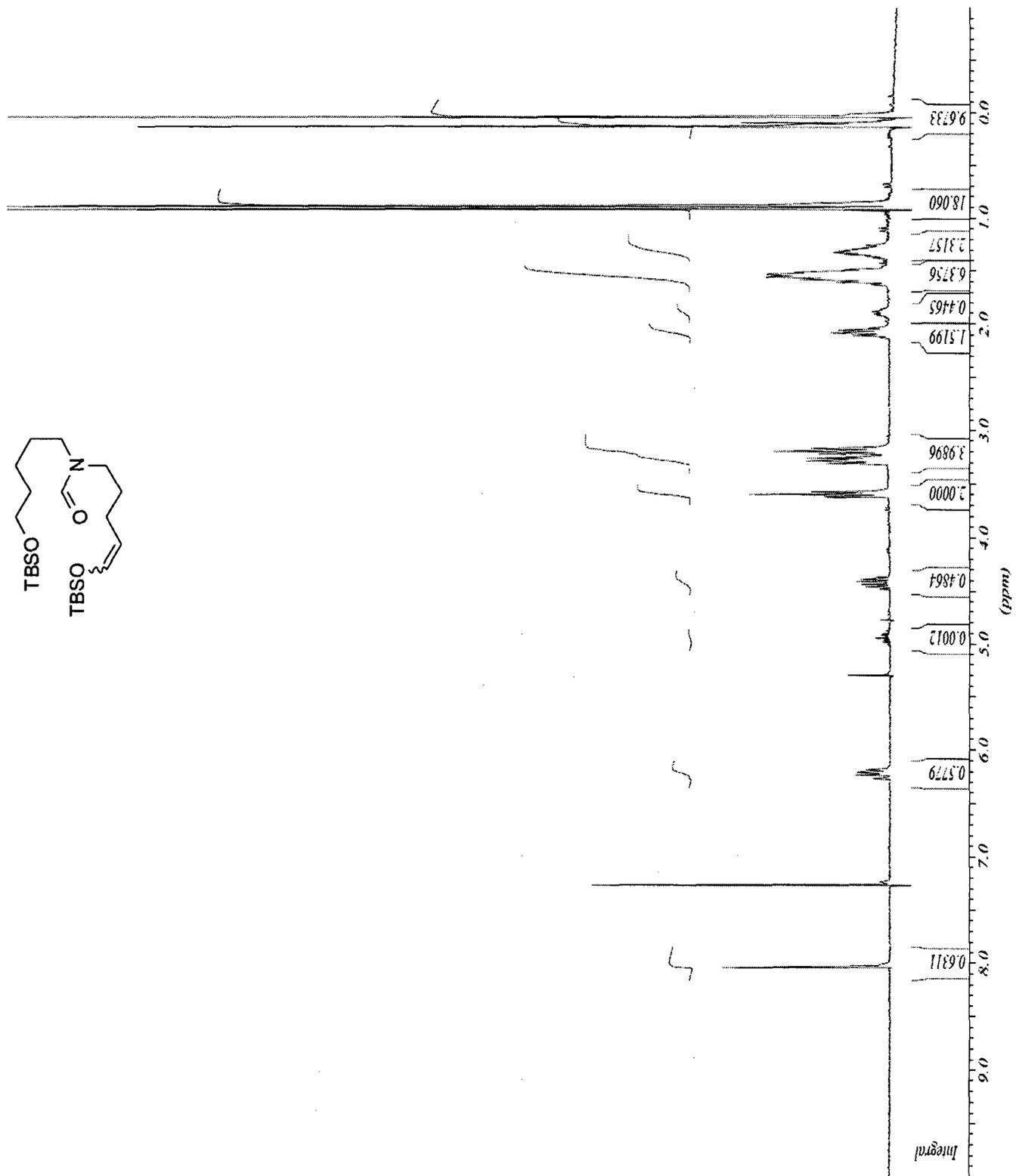
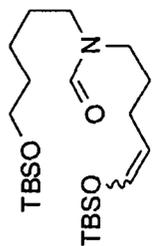
***N*-(5-(*tert*-Butyldiméthylsilyloxy)pentyl)-*N*-(5-hydroxypentyl)formamide (2-62)**



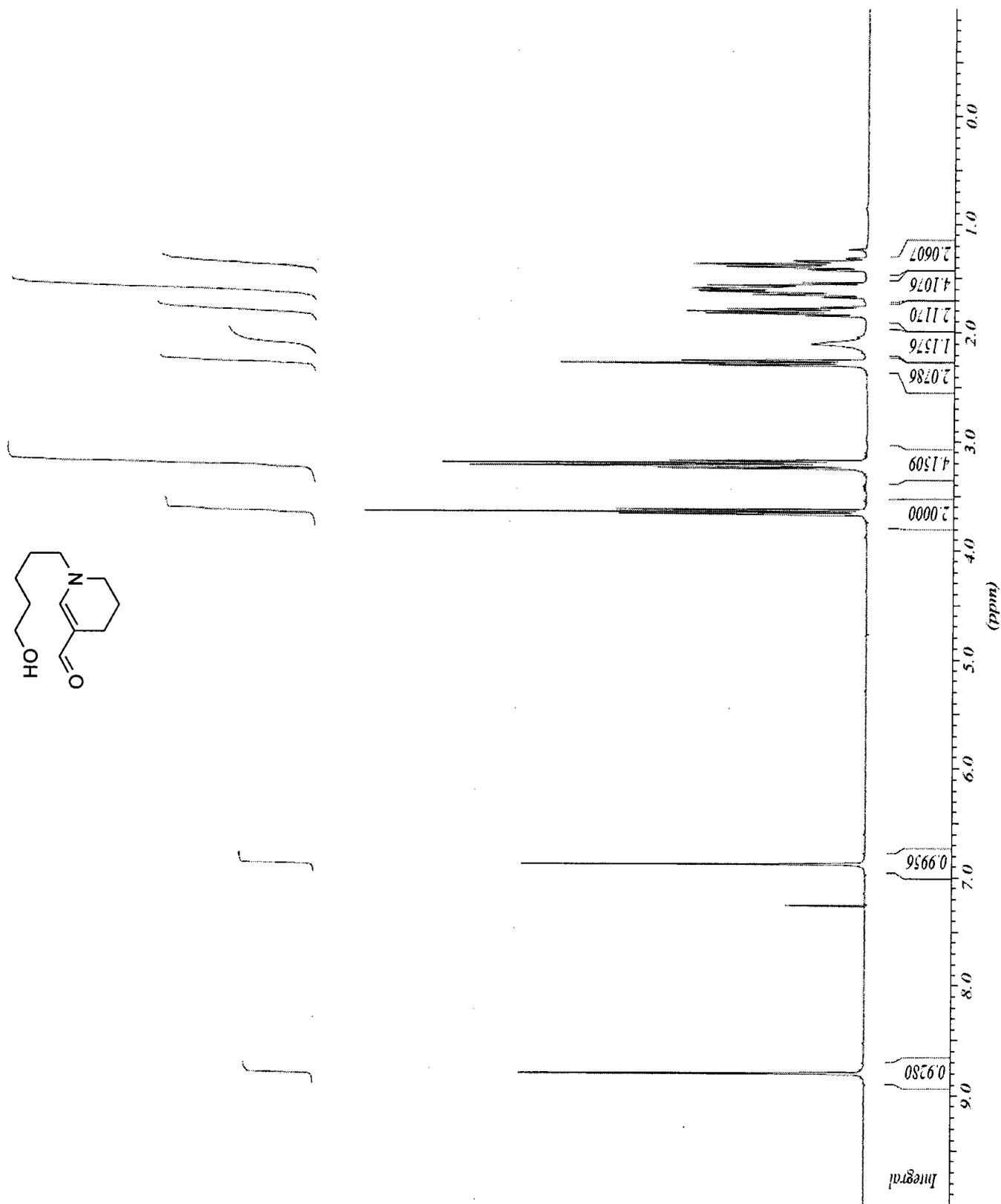
***N*-(5-(*tert*-Butyldiméthylsilyloxy)pentyl)-*N*-(5-oxopentyl)formamide (2-63)**



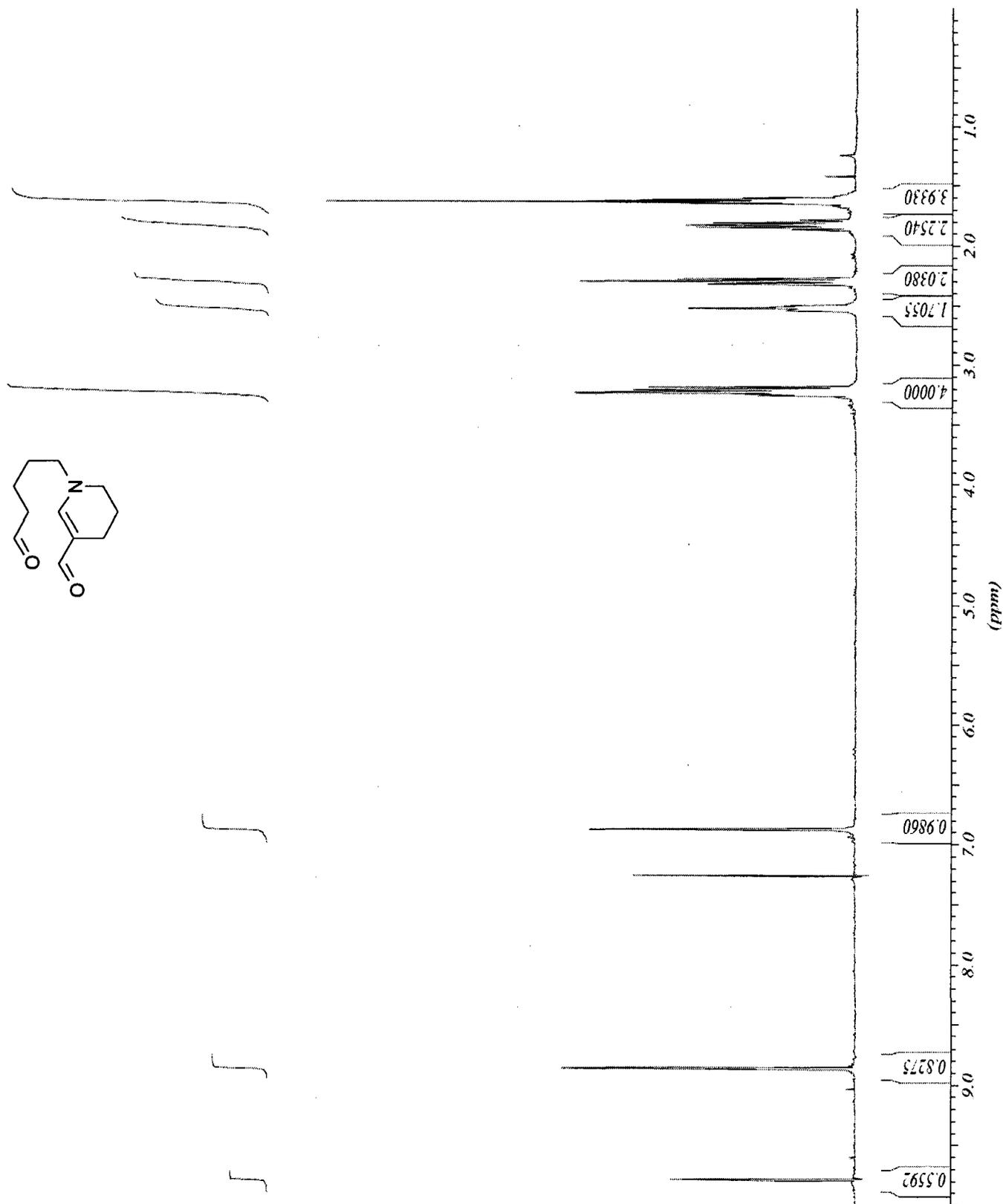
***N*-(5-(*tert*-Butyldiméthylsilyloxy)pent-4-ényl)-*N*-(5-(*tert*-butyldiméthylsilyloxy)pen-tyl)formamide
(2-64)**



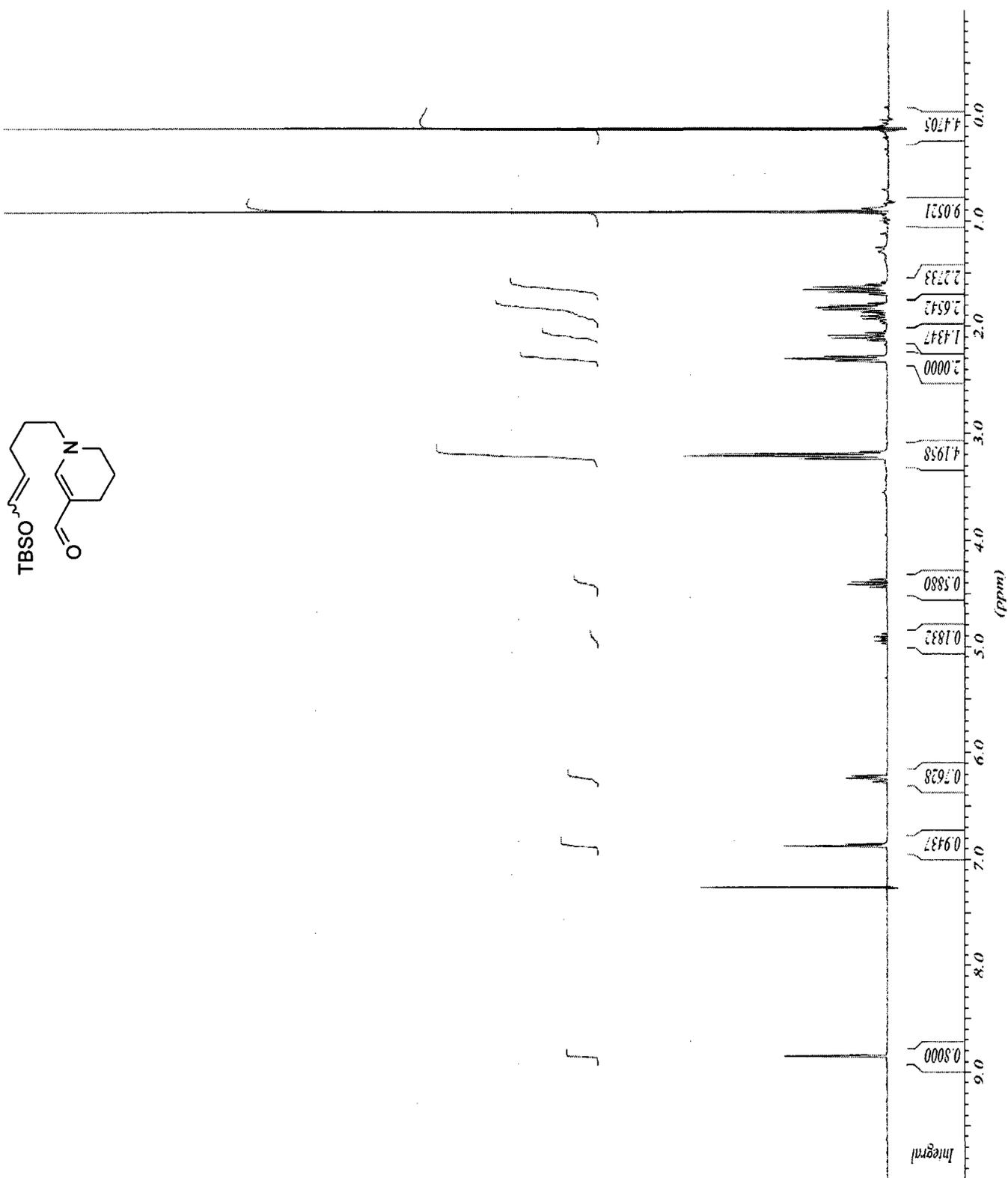
N-(5-Hydroxypentyl)-1,4,5,6-tétrahydropyridine-3-carbaldéhyde (2-65)



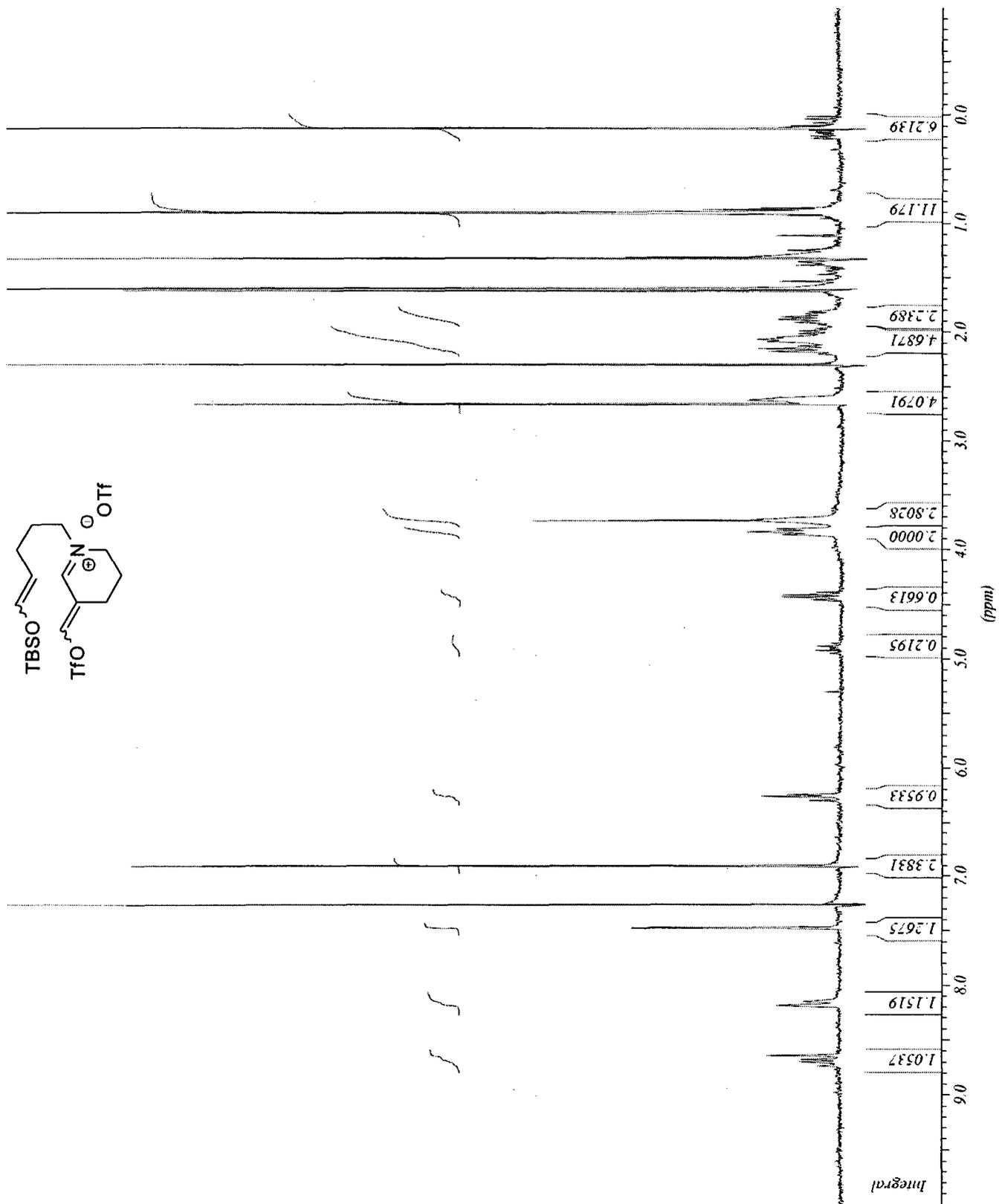
***N*-(5-Oxopentyl)-1,4,5,6-tétrahydropyridine-3-carbaldéhyde (2-66)**



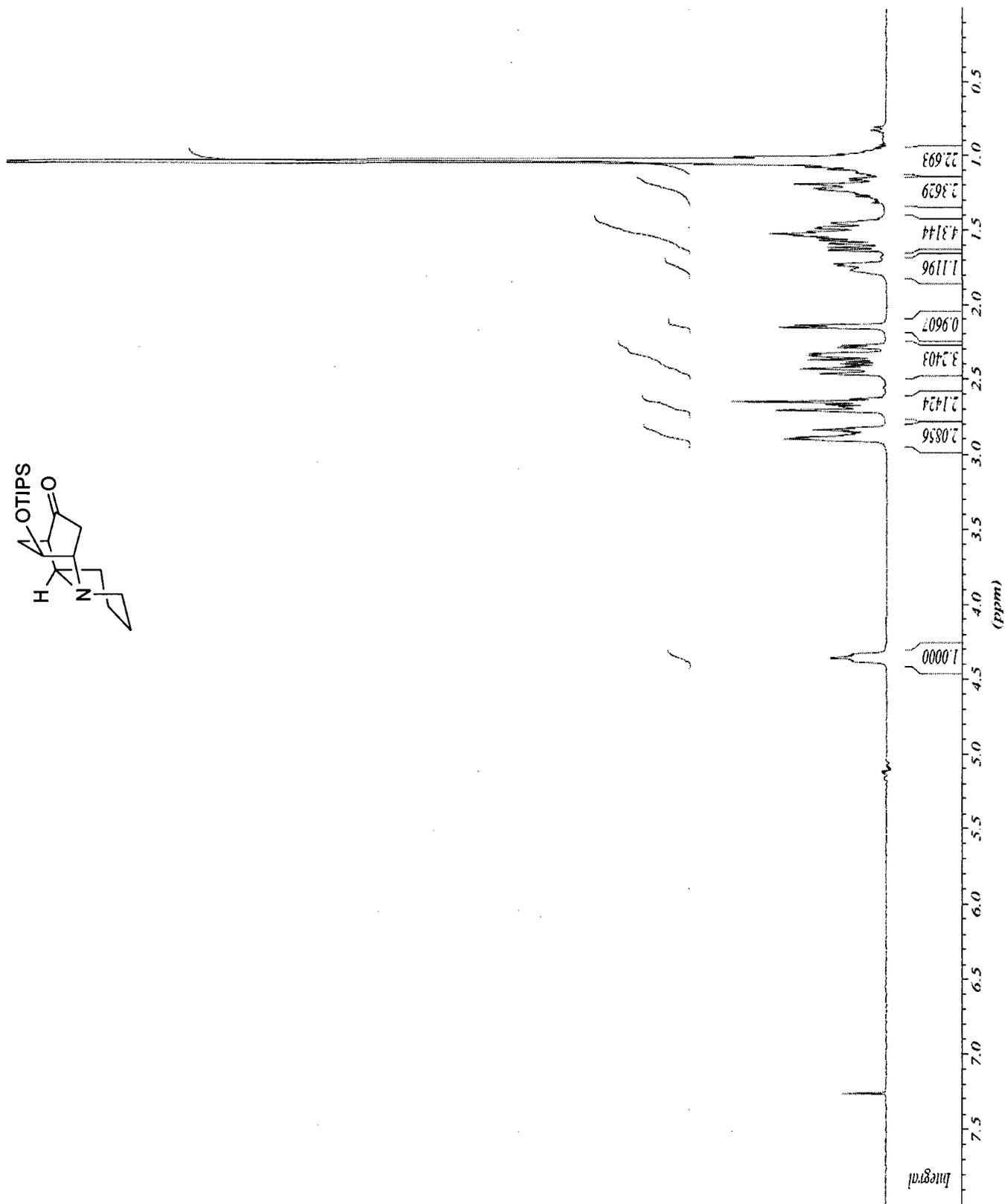
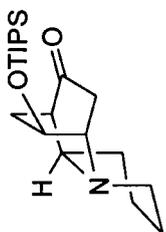
***N*-[5-(*tert*-Butyldiméthylsilyloxy)pent-4-ényl]-1,4,5,6-tétrahydropyridine-3-carbaldéhyde (2-67)**



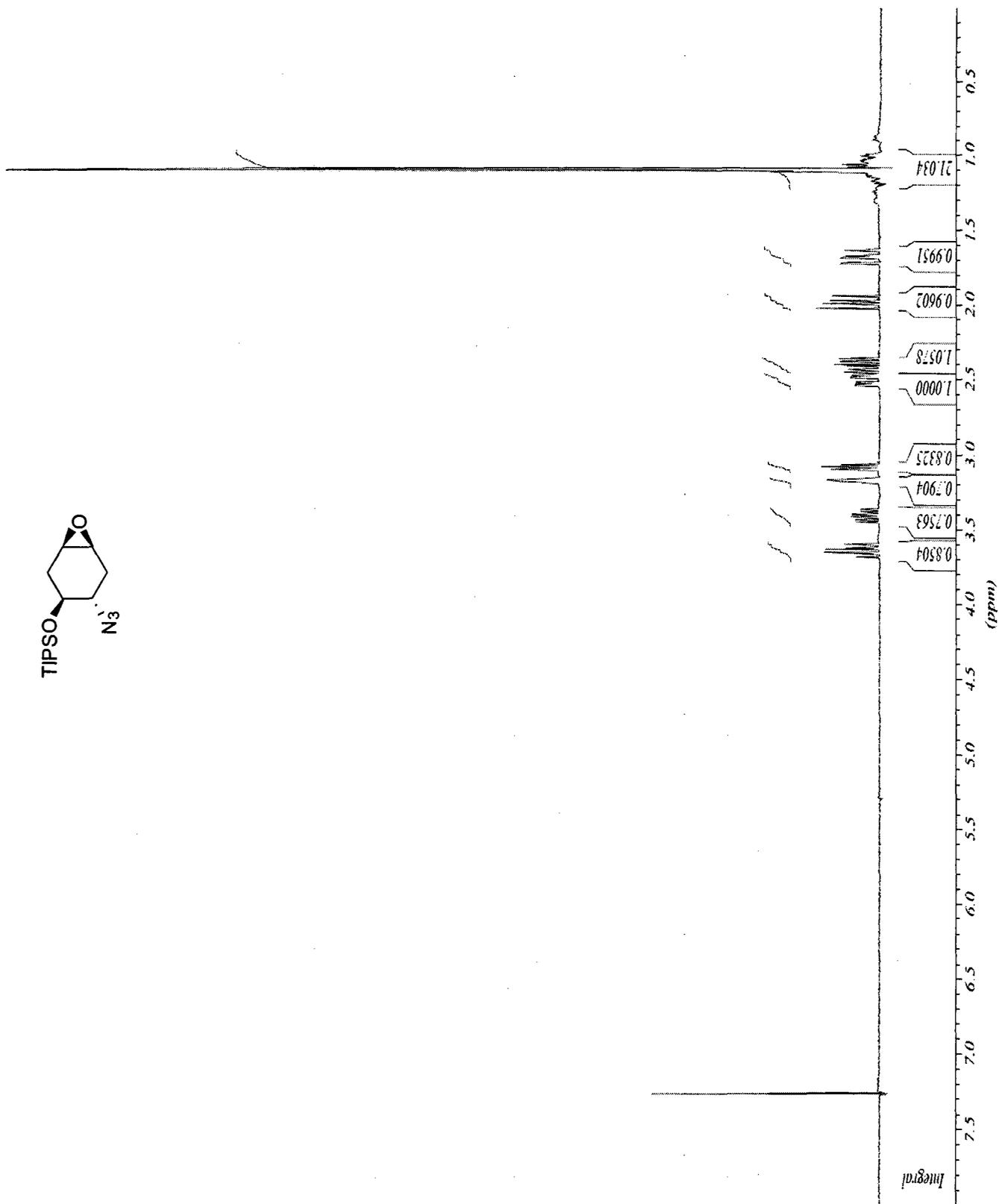
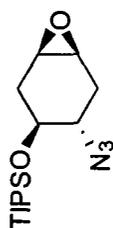
Amide vinylogue activé 2-72



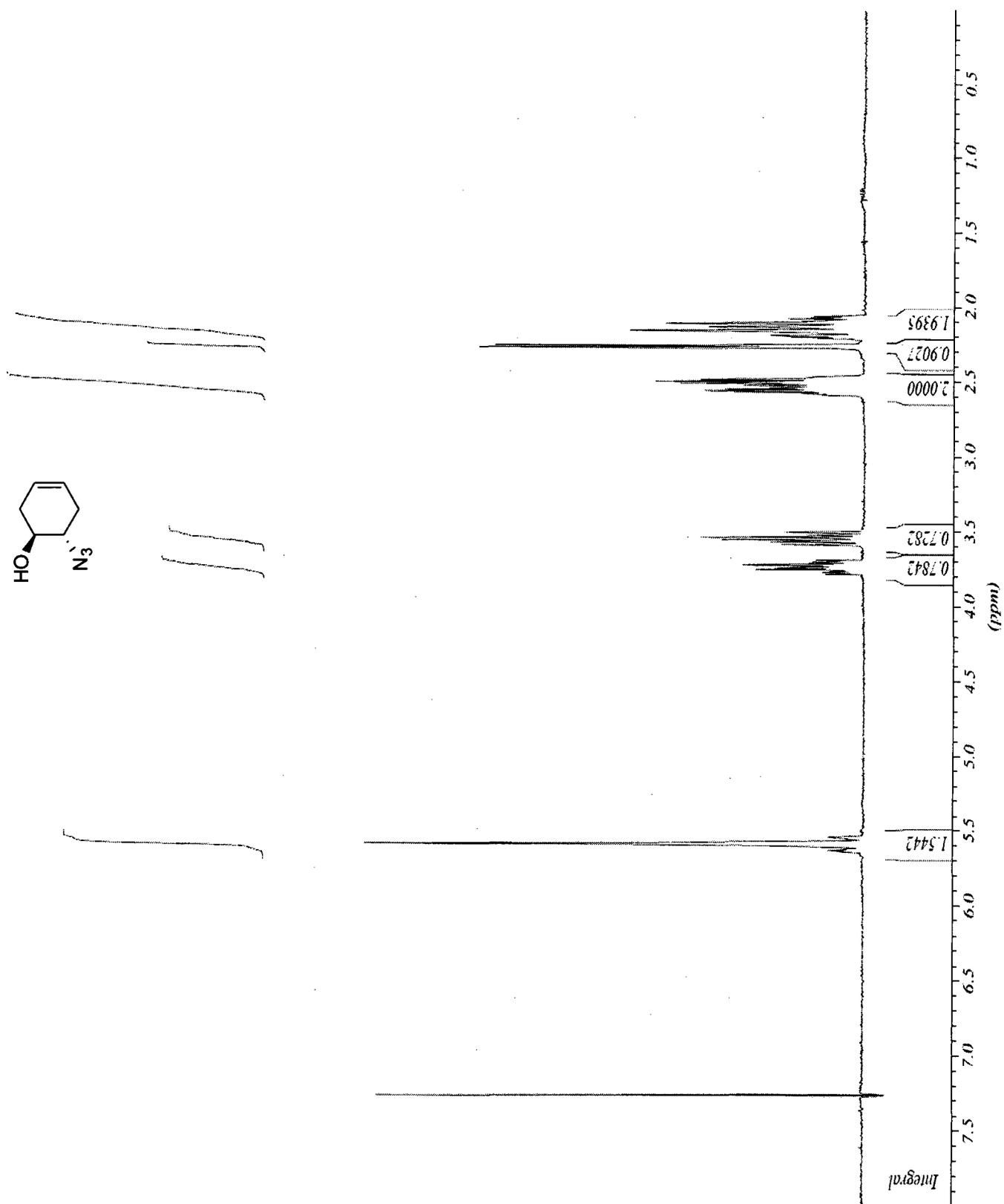
Amine bicyclique 3-11



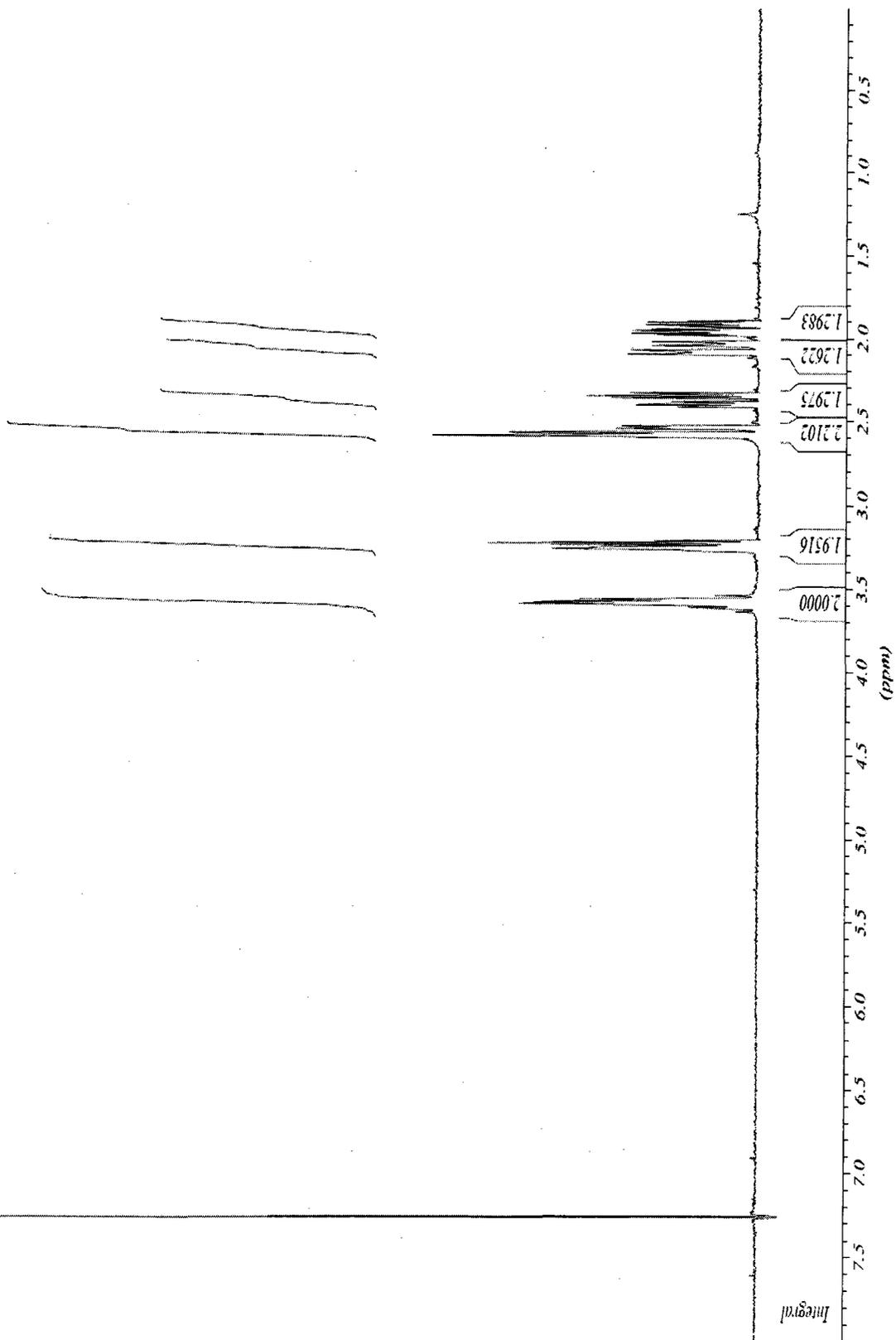
rac-((1*R*,3*S*,4*S*,6*S*)-4-Azido-7-oxabicyclo[4.1.0]heptan-3-yloxy)triisopropylsilane (3-14)



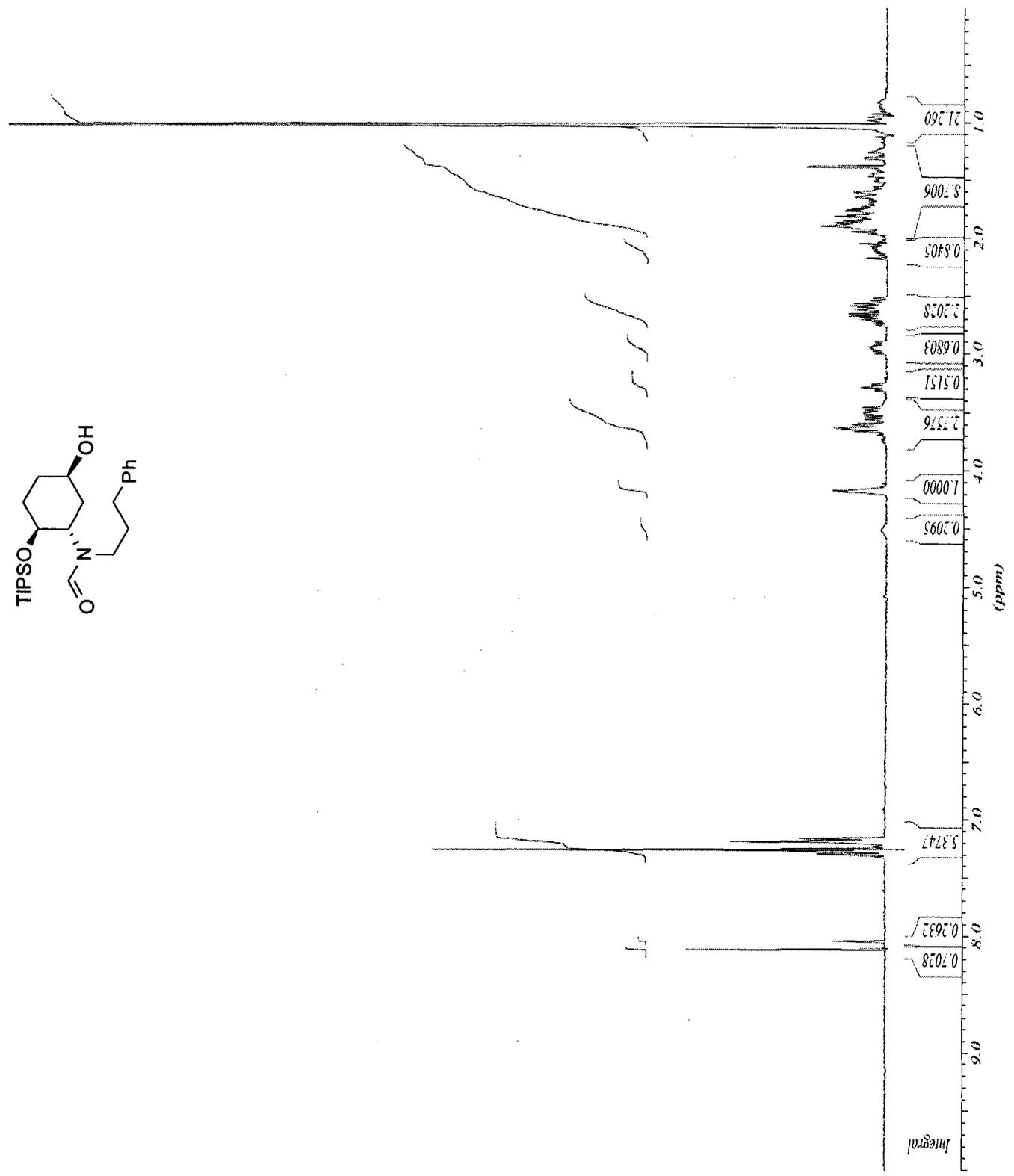
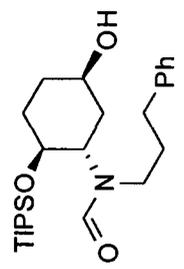
rac-(1*S*,6*S*)-6-Azidocyclohex-3-énol (3-17)



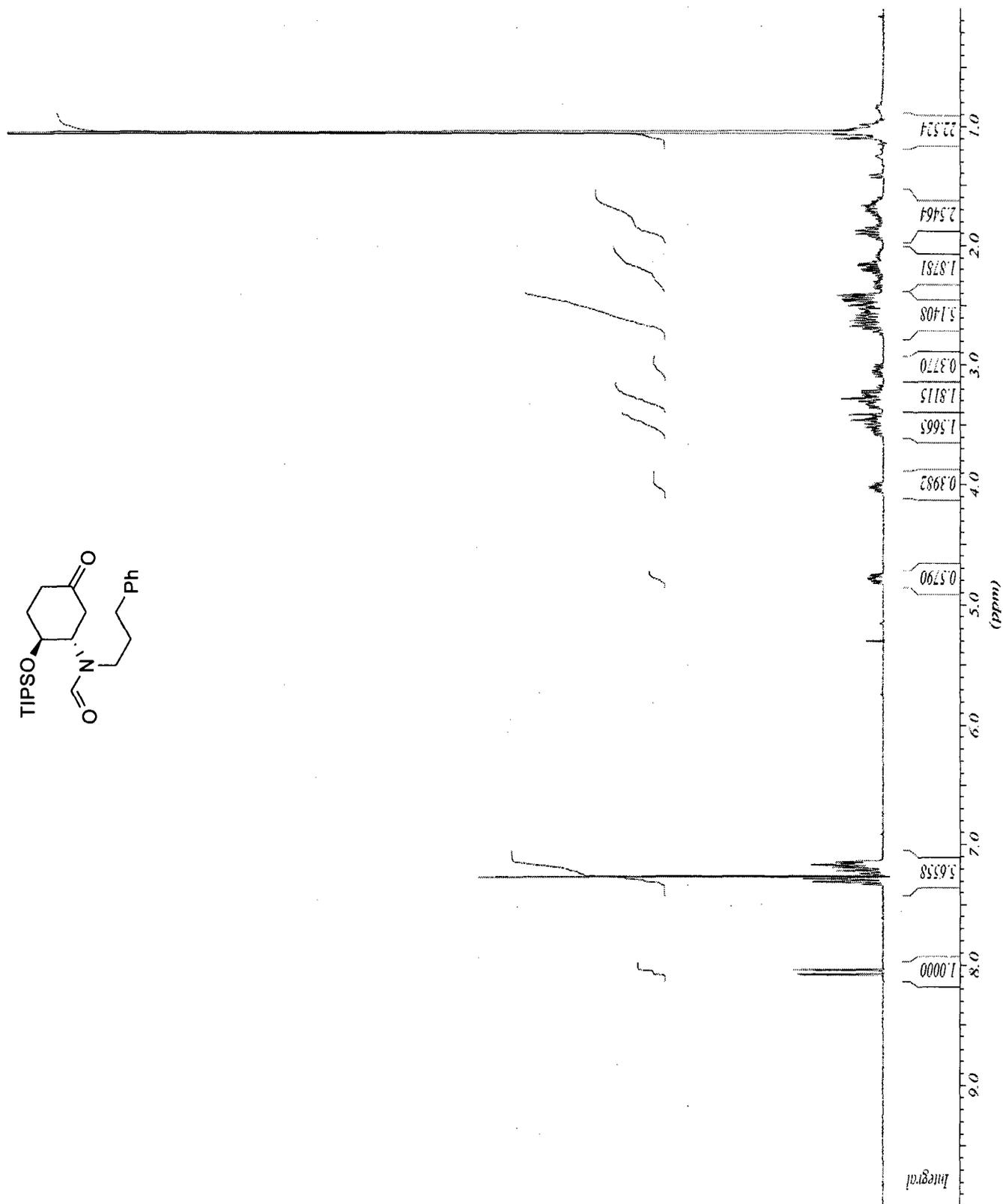
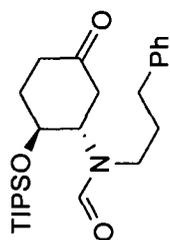
rac-(1*R*,3*S*,4*S*,6*S*)-4-azido-7-oxabicyclo[4.1.0]heptan-3-ol (3-18)



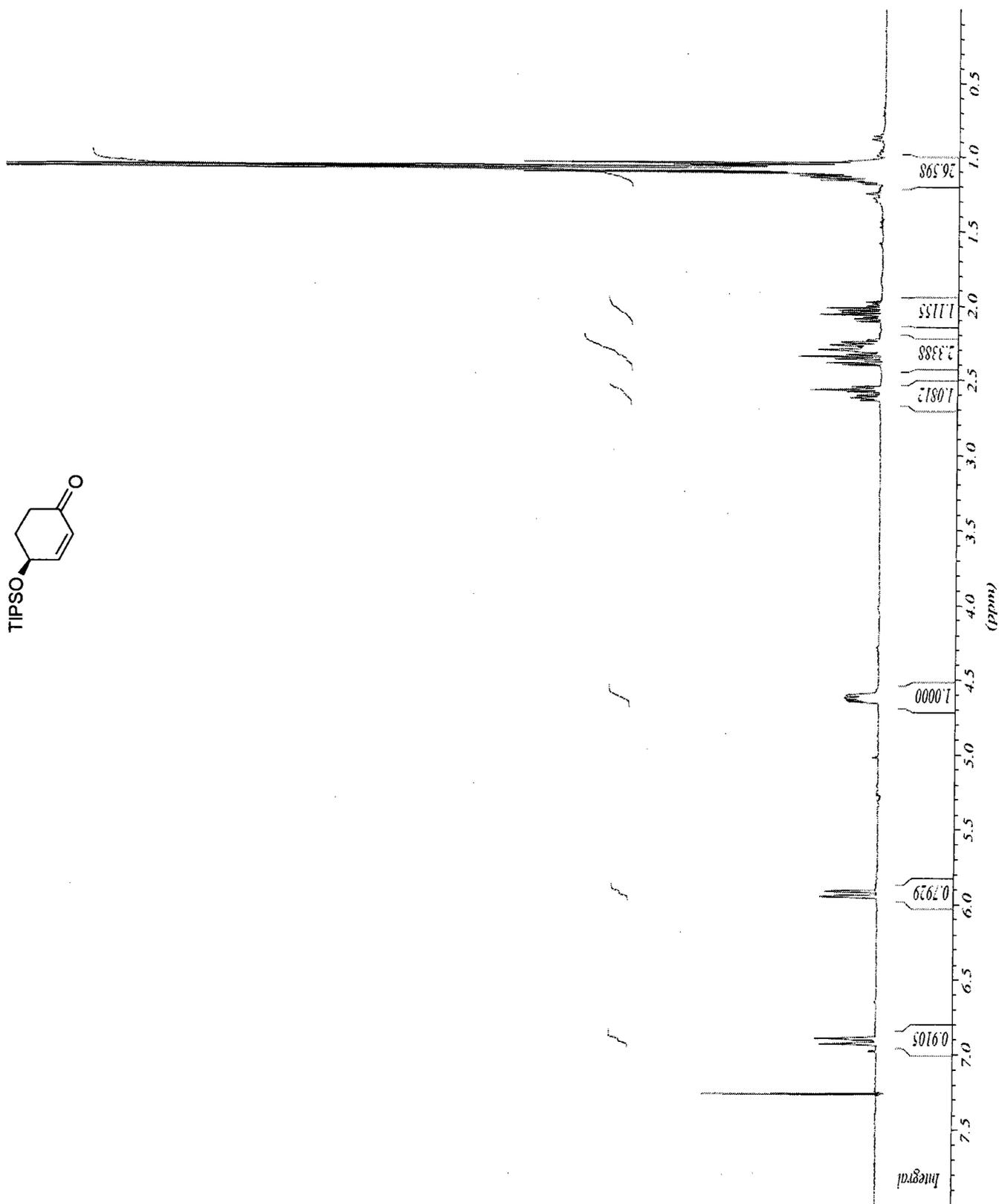
rac-N-((1S,2S,5R)-5-Hydroxy-2-(triisopropylsilyloxy)cyclohexyl)-N-(3-phénylpropyl)formamide
(3-24)



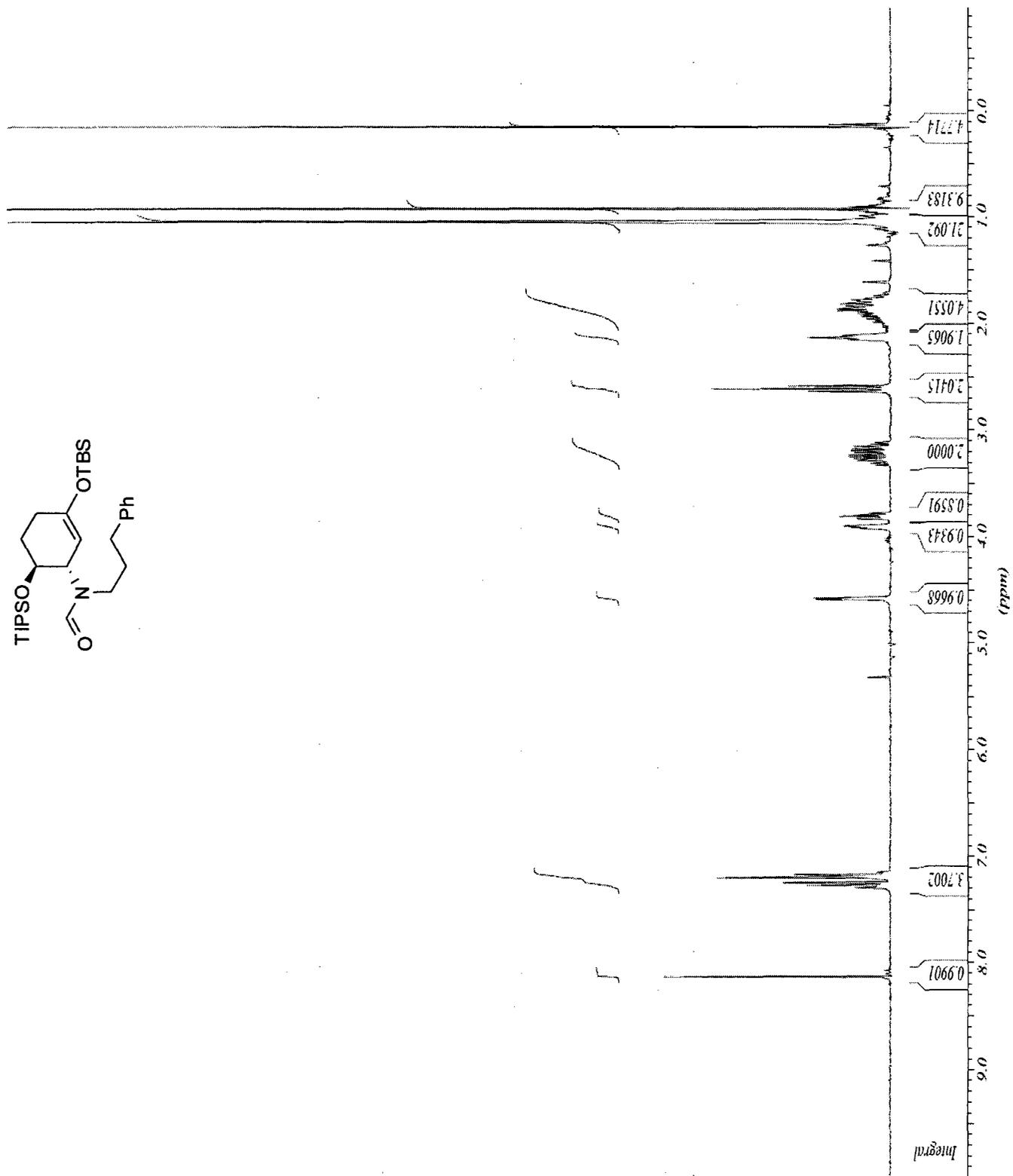
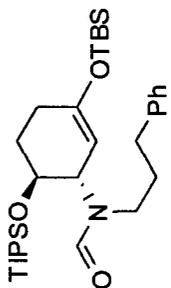
rac-N-((1S,2S)-5-Oxo-2-(triisopropylsilyloxy)cyclohexyl)-N-(3-phénylpropyl)formamide (3-25)



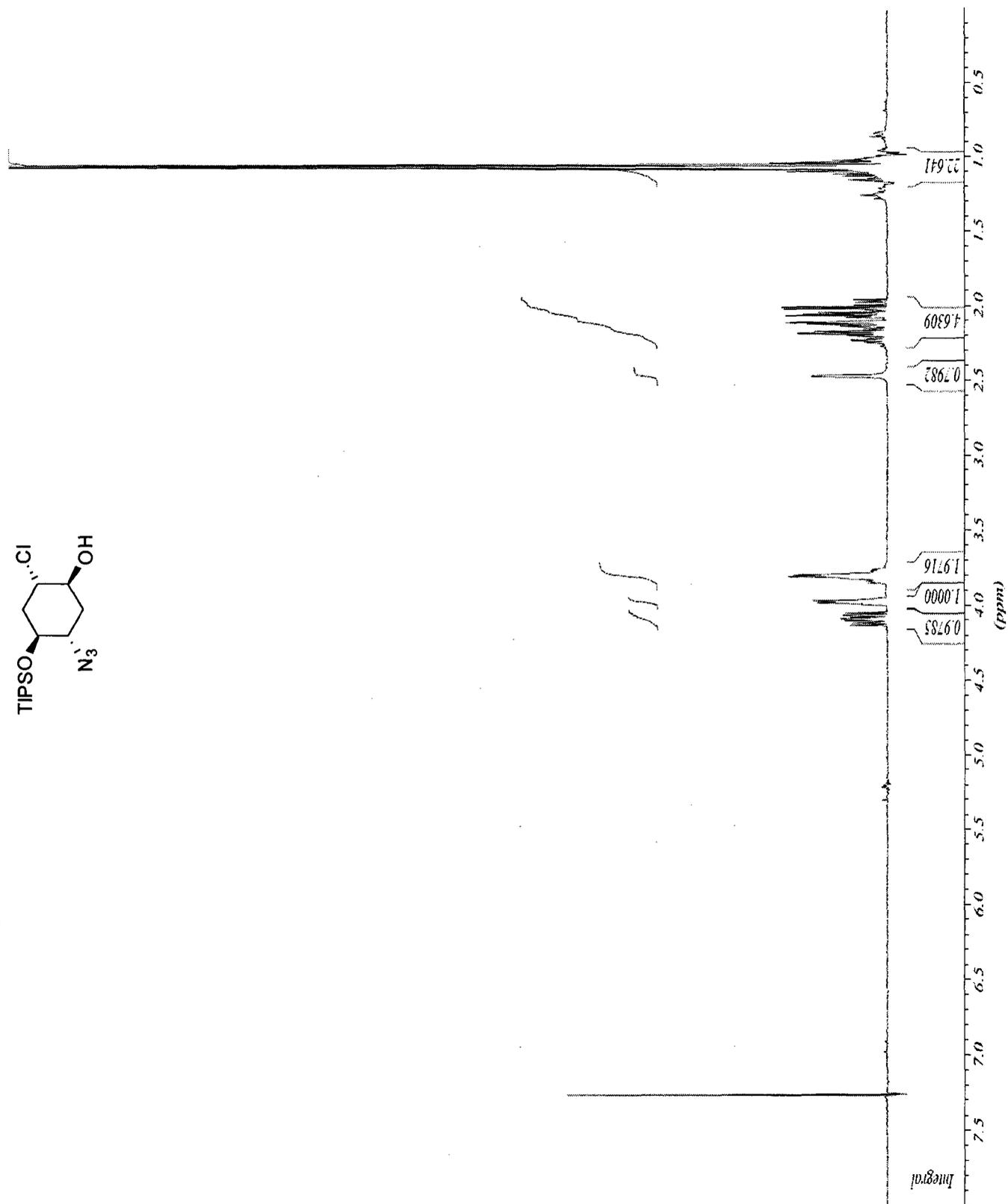
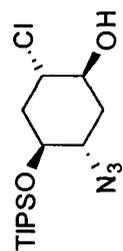
rac-(*S*)-4-(Triisopropylsilyloxy)cyclohex-2-énone (3-31)



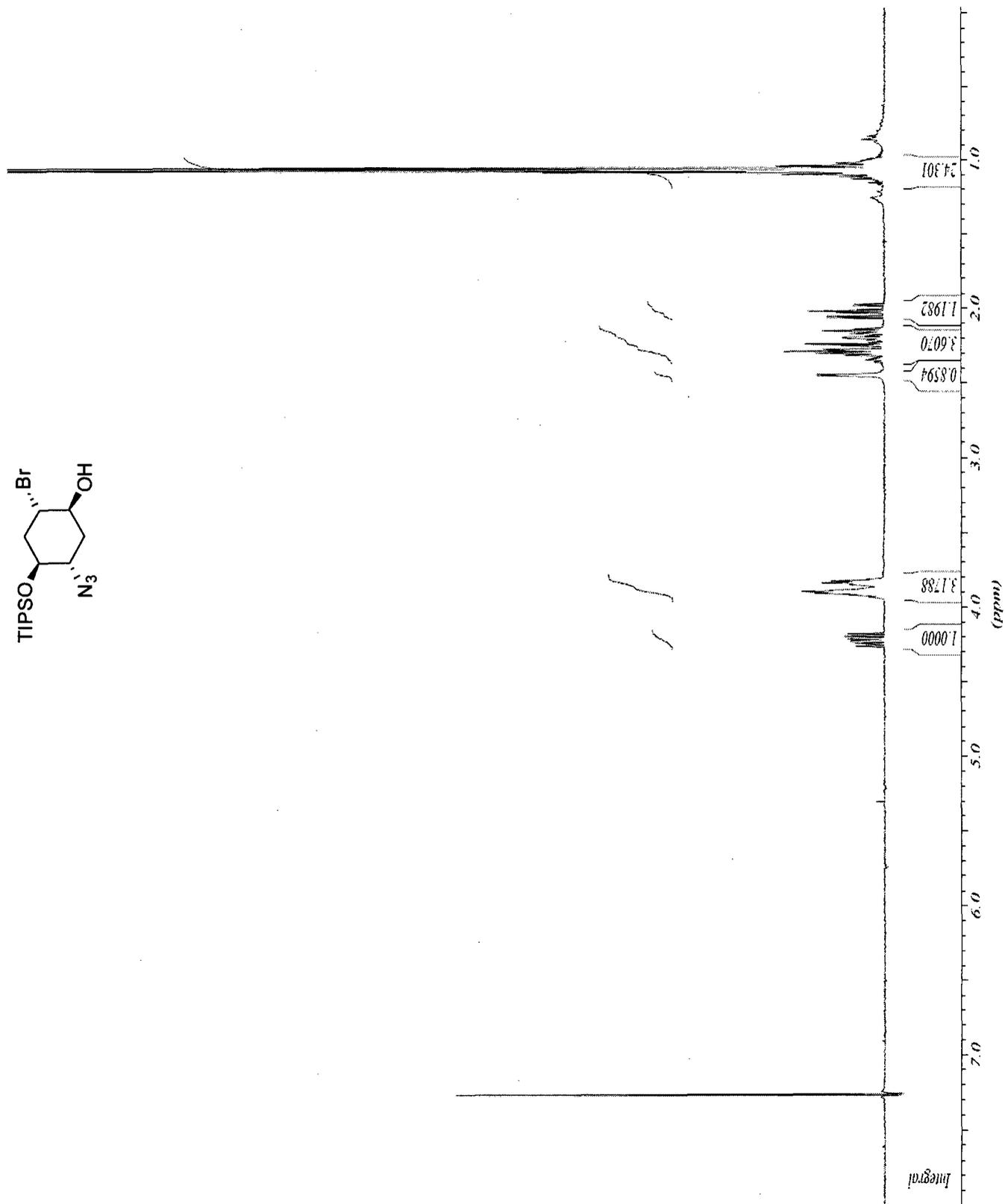
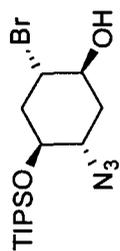
rac-N-((1S,6S)-3-(tert-Butyldiméthylsilyloxy)-6-(triisopropylsilyloxy)cyclohex-2-ényl)-N-(3-phénylpropyl)formamide (3-32)



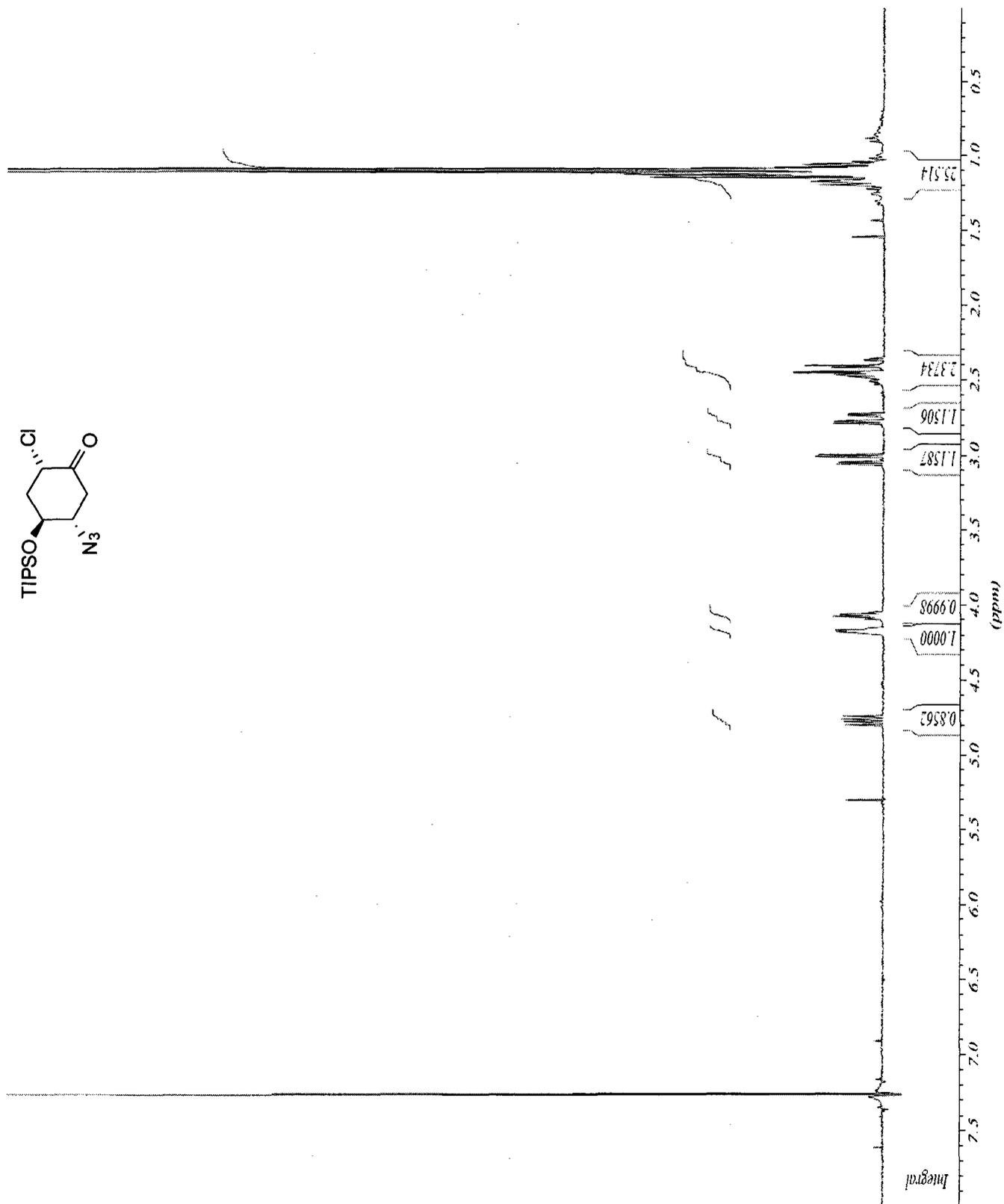
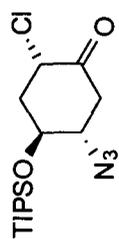
***rac*-(1*S*,2*S*,4*S*,5*S*)-5-Azido-2-chloro-4-(triisopropylsilyloxy)cyclohexanol (3-33)**



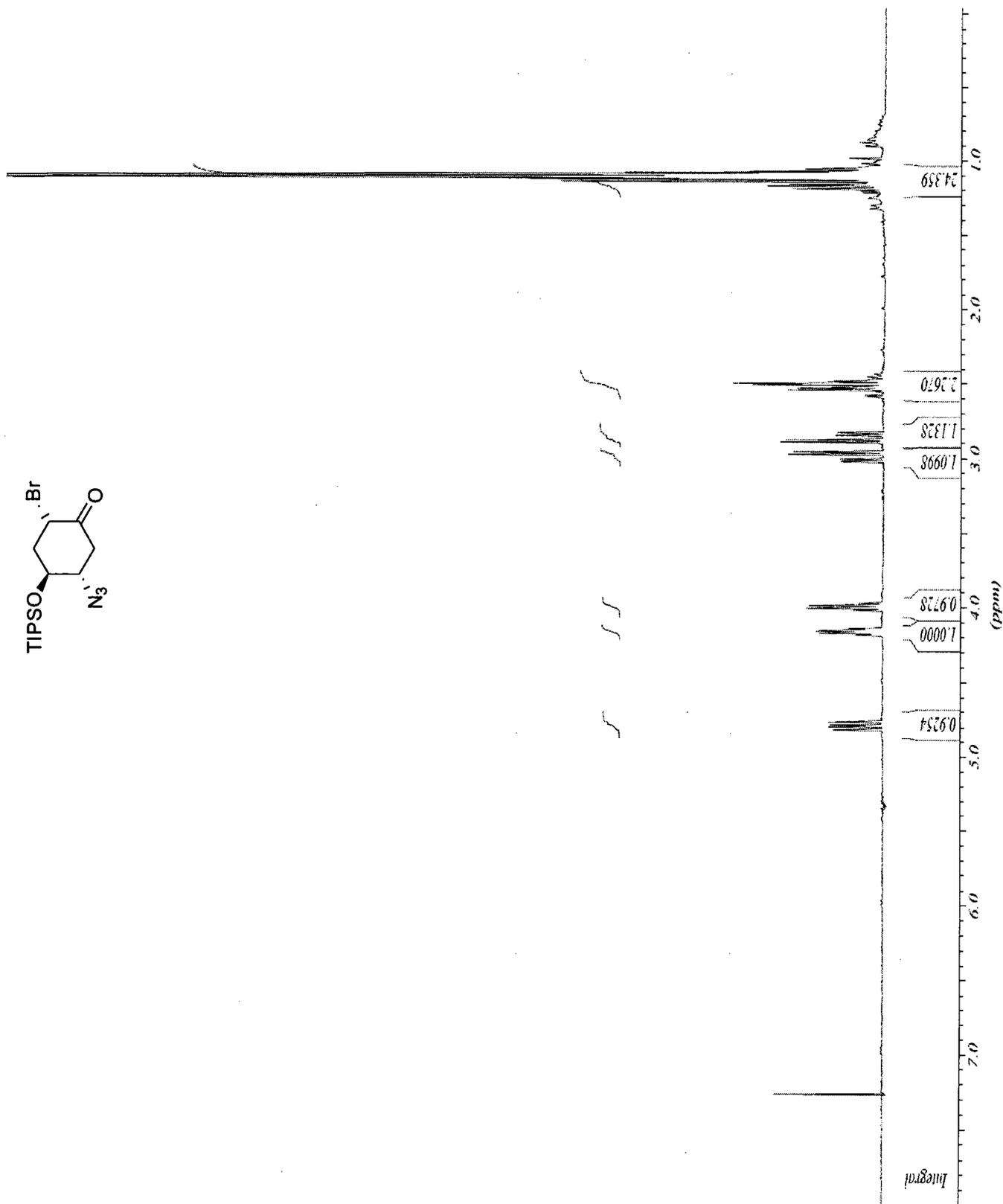
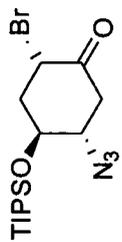
***rac*-(1*S*,2*S*,4*S*,5*S*)-5-Azido-2-bromo-4-(triisopropylsilyloxy)cyclohexanol (3-34)**



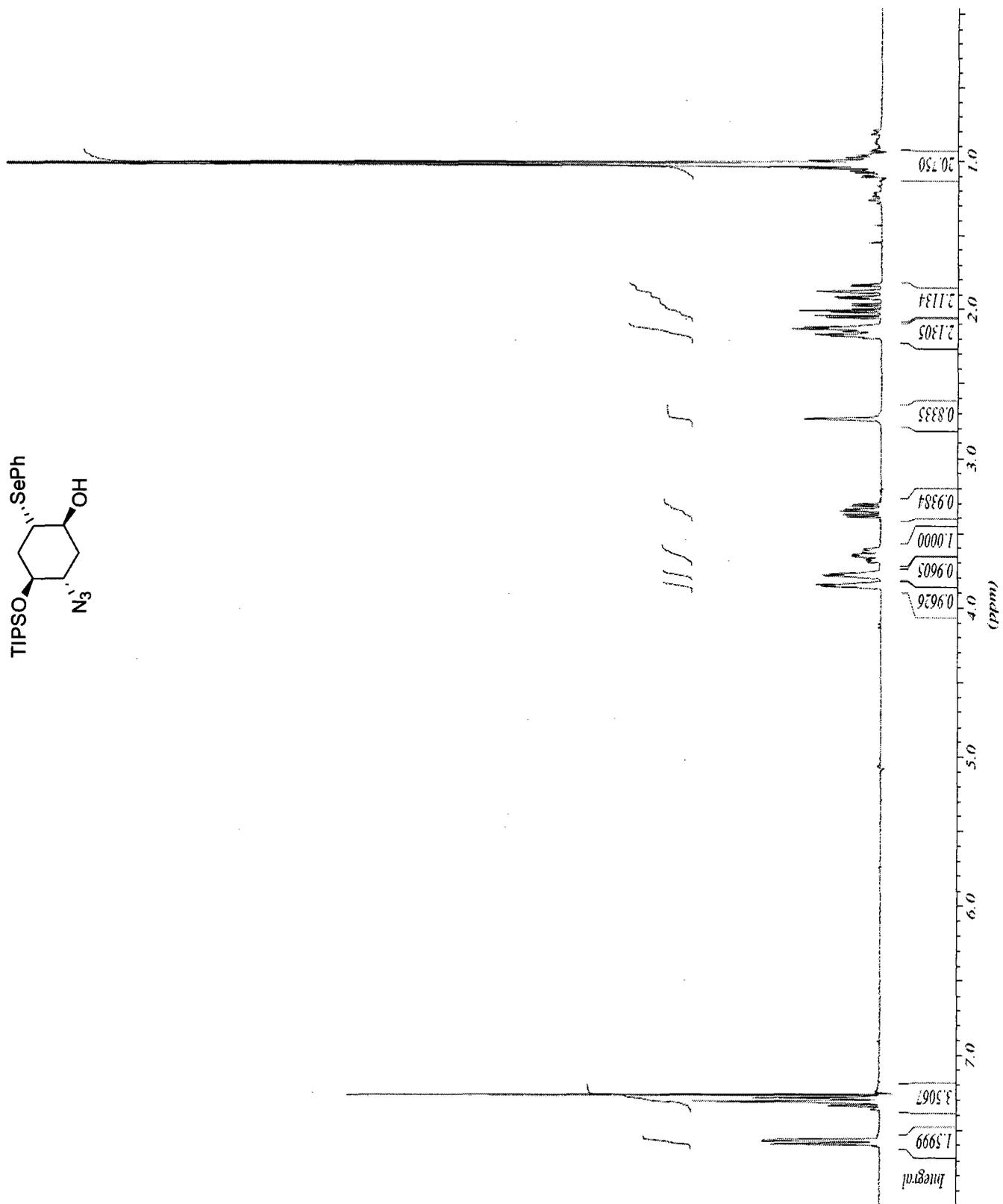
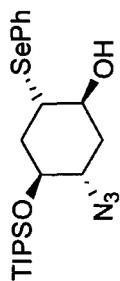
***rac*-(2*S*,4*S*,5*S*)-5-Azido-2-chloro-4-(triisopropylsilyloxy)cyclohexanone (3-35)**



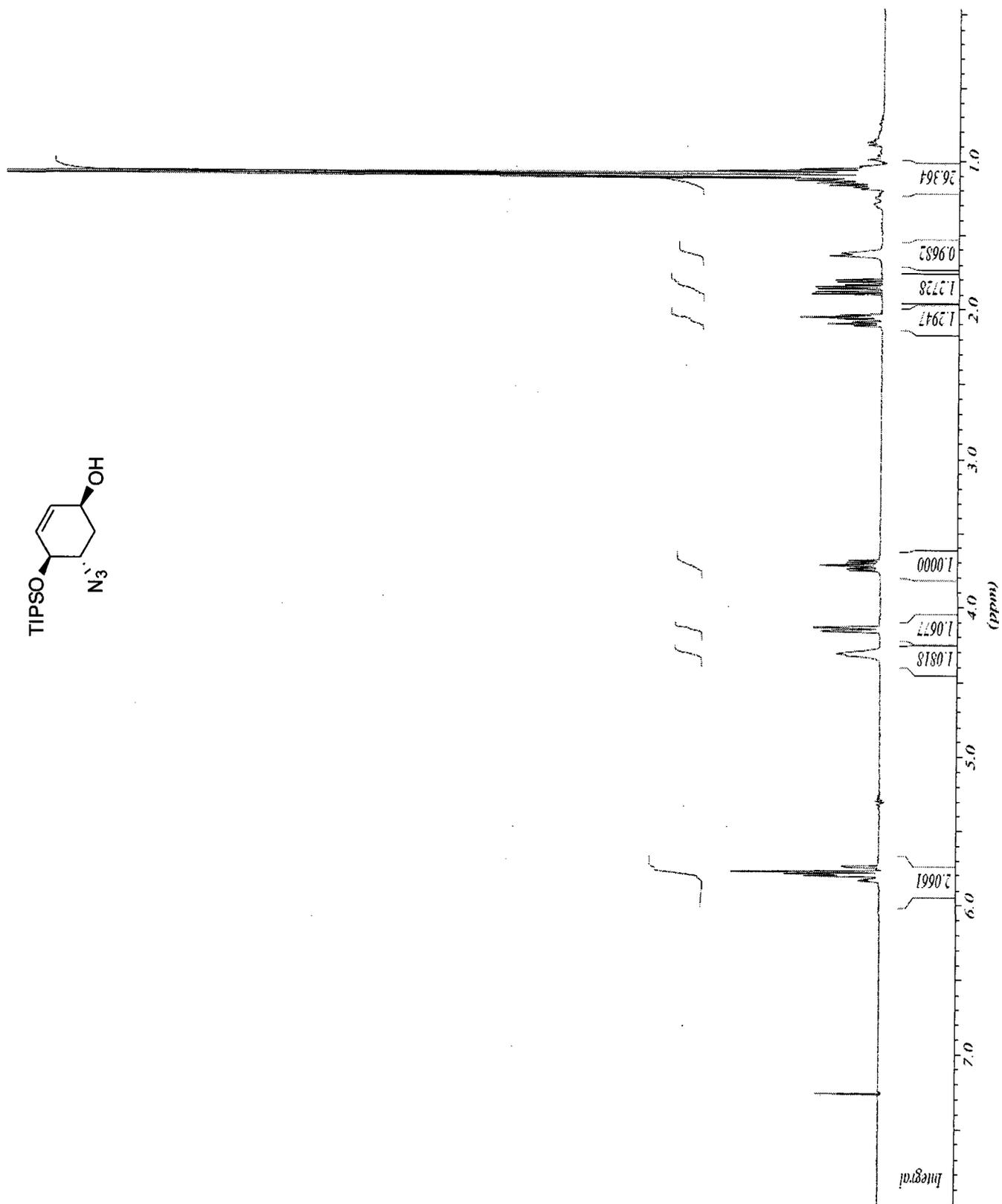
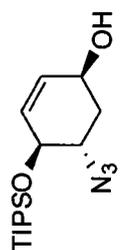
rac-(2*S*,4*S*,5*S*)-5-Azido-2-bromo-4-(triisopropylsilyloxy)cyclohexanone (3-36)



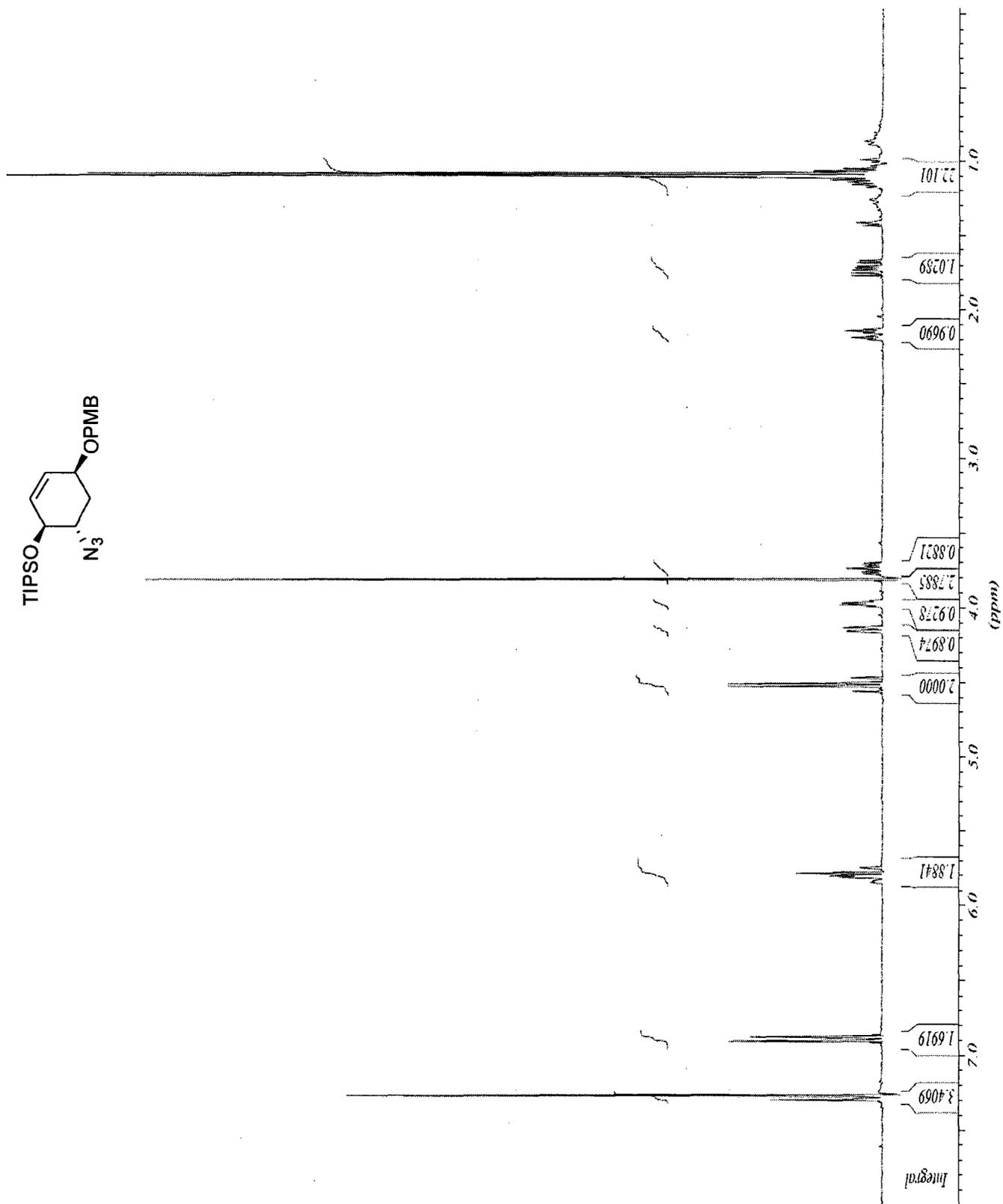
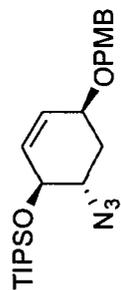
rac-(1*S*,2*S*,4*S*,5*S*)-5-Azido-2-(phénylsélanyl)-4-(triisopropylsilyloxy)cyclohexanol (3-38)



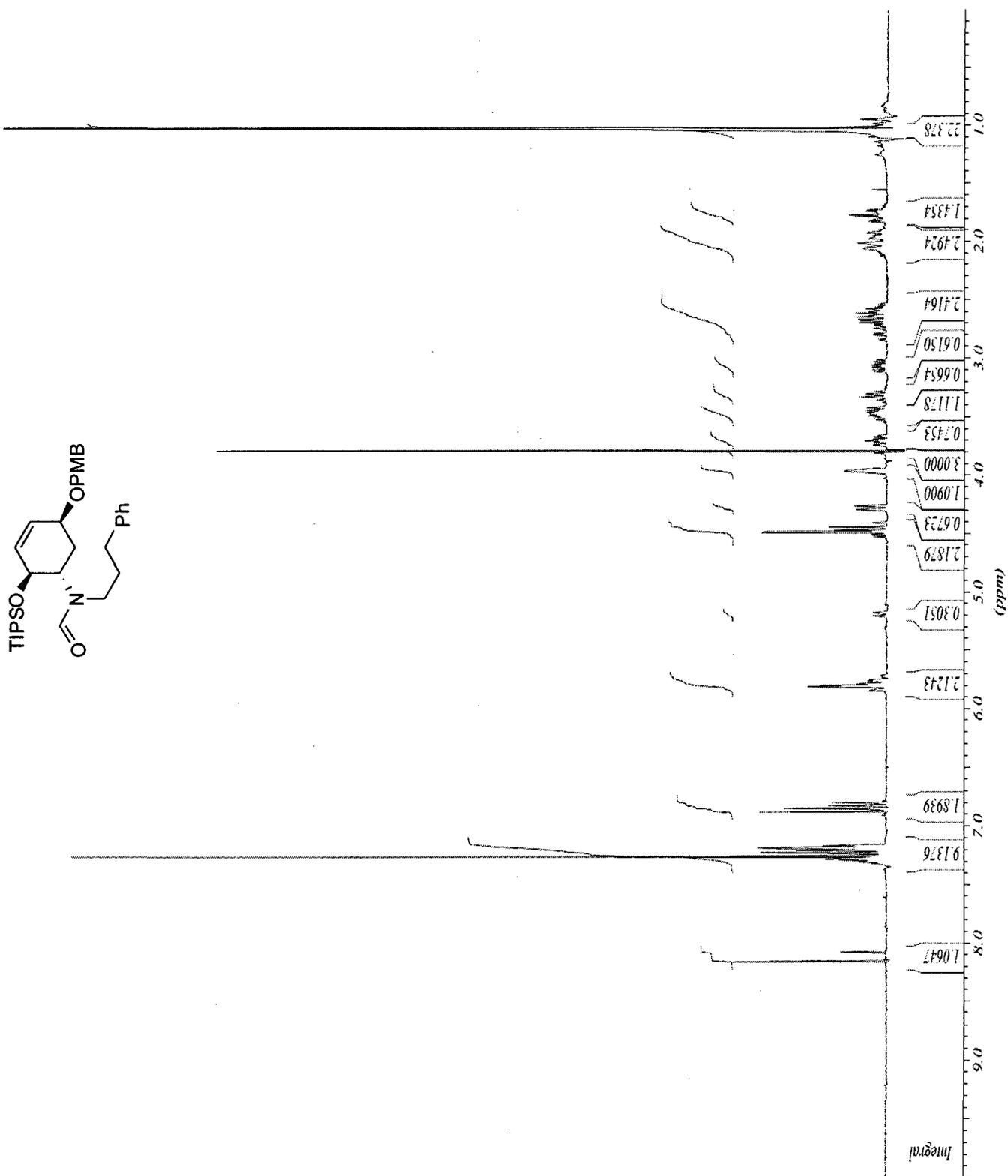
rac-(1*S*,4*S*,5*S*)-5-Azido-4-(triisopropylsilyloxy)cyclohex-2-énol (3-39)



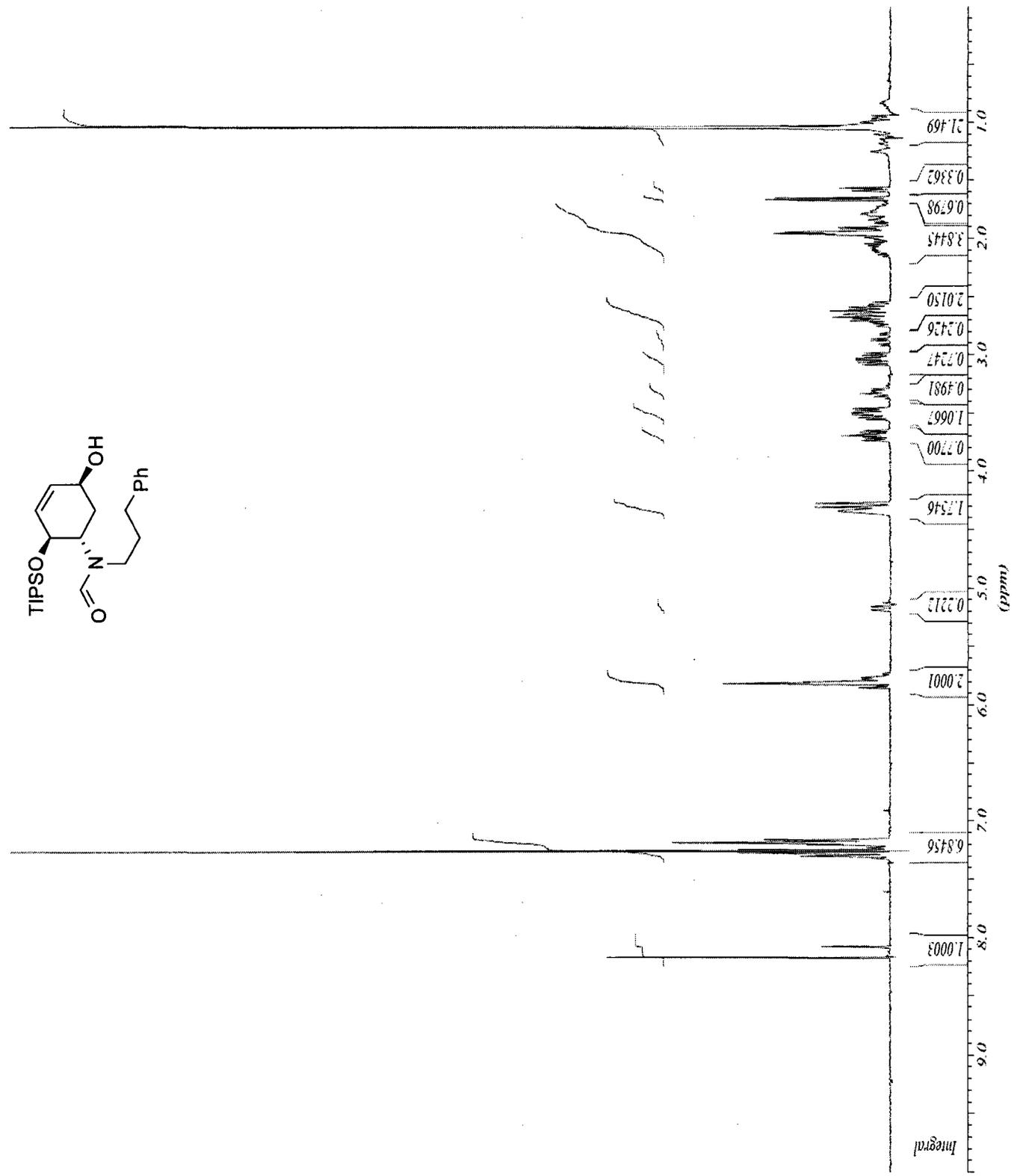
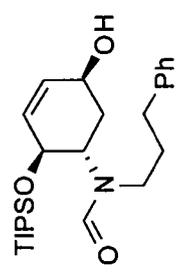
rac-((1*S*,4*S*,6*S*)-6-Azido-4-(4-méthoxybenzyloxy)cyclohex-2-ényloxy)triisopropylsilane (3-40)



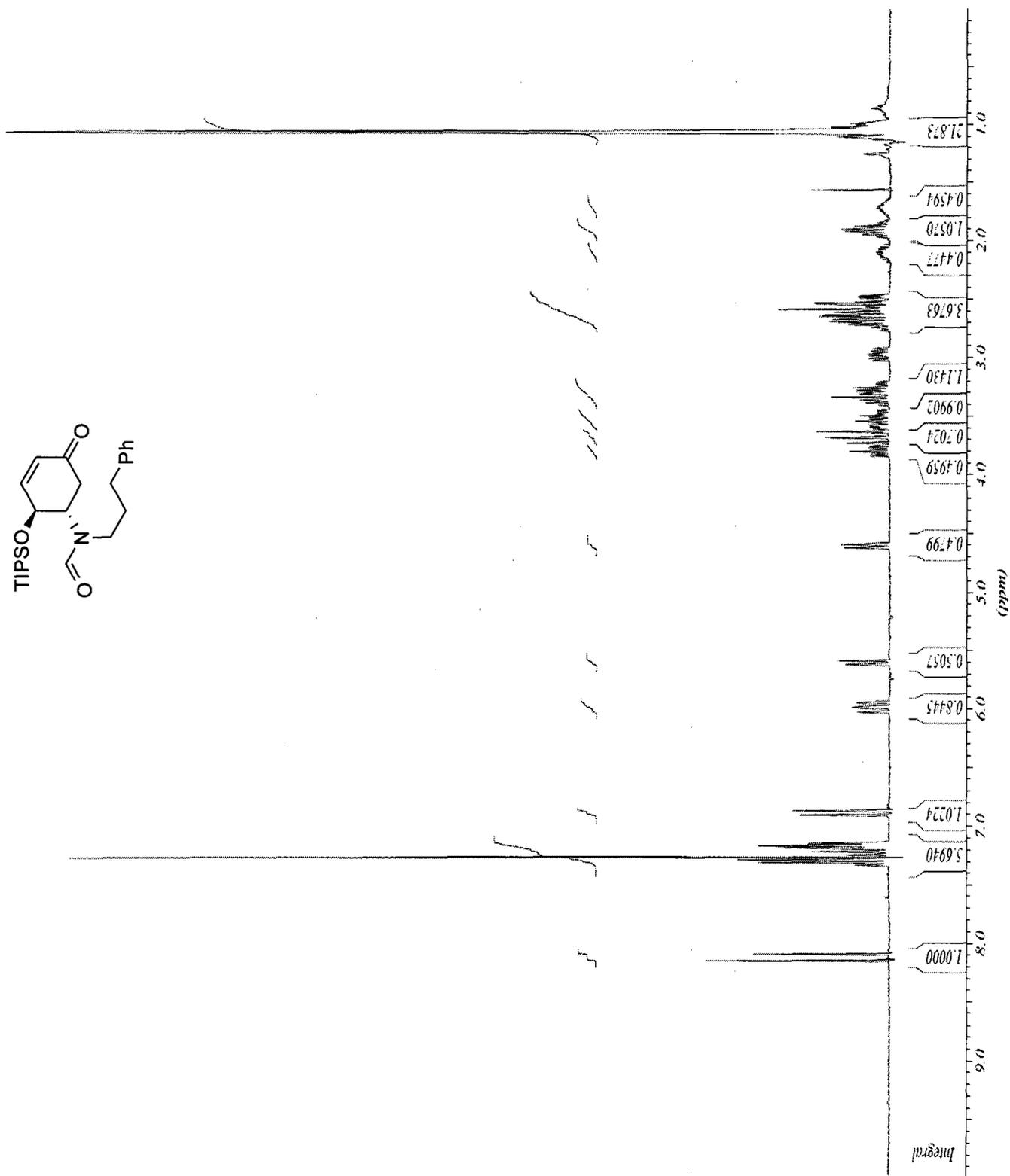
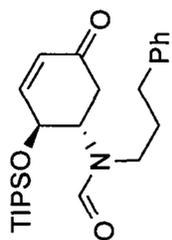
rac-N-((1S,2S,5S)-5-(4-Méthoxybenzyloxy)-2-(triisopropylsilyloxy)cyclohex-3-ényl)-N-(3-phénylpropyl)formamide (3-41)



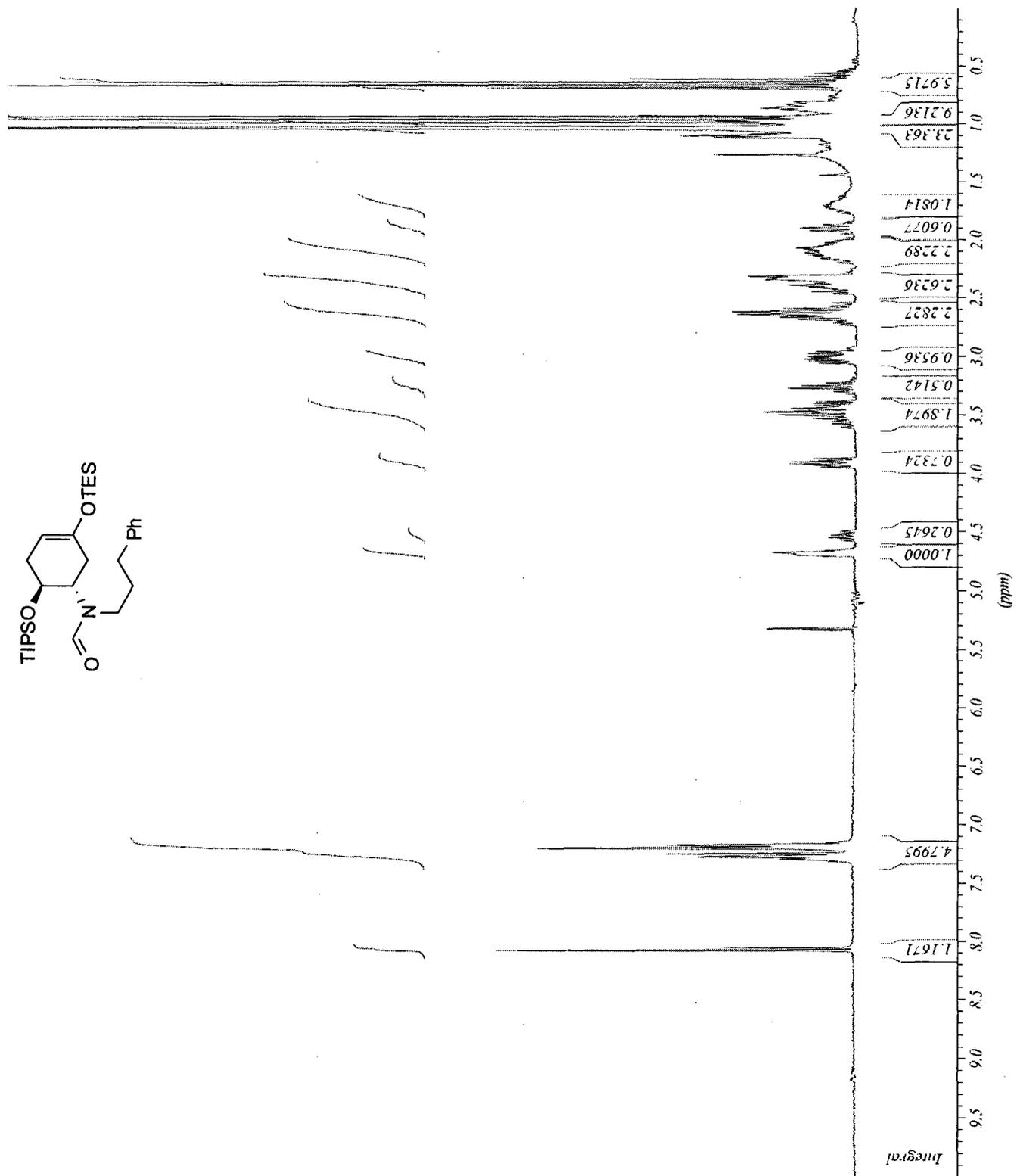
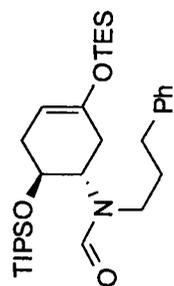
***rac*-N-((1*S*,2*S*,5*S*)-5-Hydroxy-2-(triisopropylsilyloxy)cyclohex-3-ényl)-N-(3-phénylpropyl)formamide (3-42)**



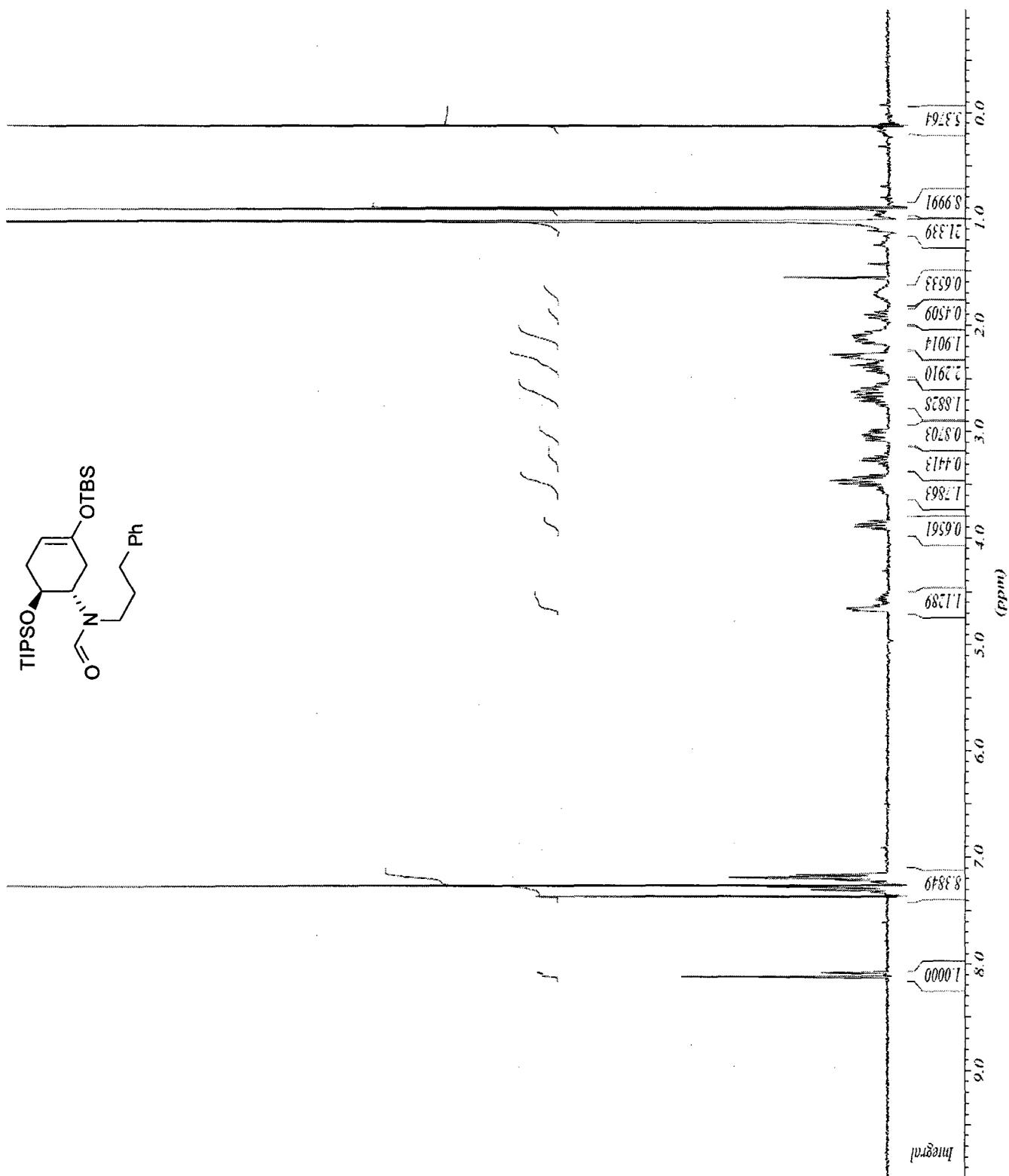
rac-N-((1S,2S)-5-Oxo-2-(triisopropylsilyloxy)cyclohex-3-ényl)-N-(3-phénylpropyl)formamide (3-43)



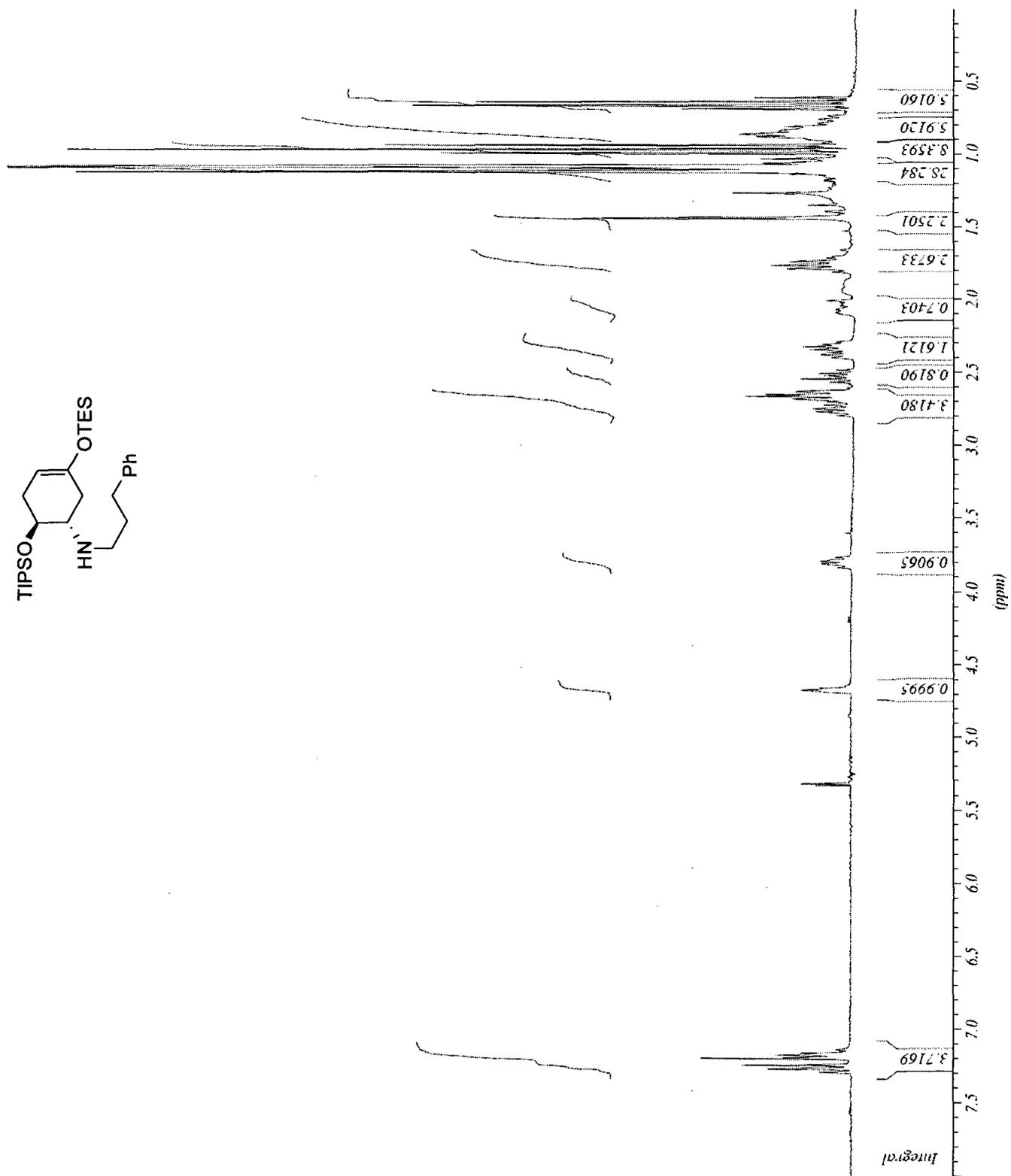
rac-N-((1S,6S)-3-(Triéthylsilyloxy)-6-(triisopropylsilyloxy)cyclohex-3-ényl)-N-(3-phénylpropyl)formamide (3-44)



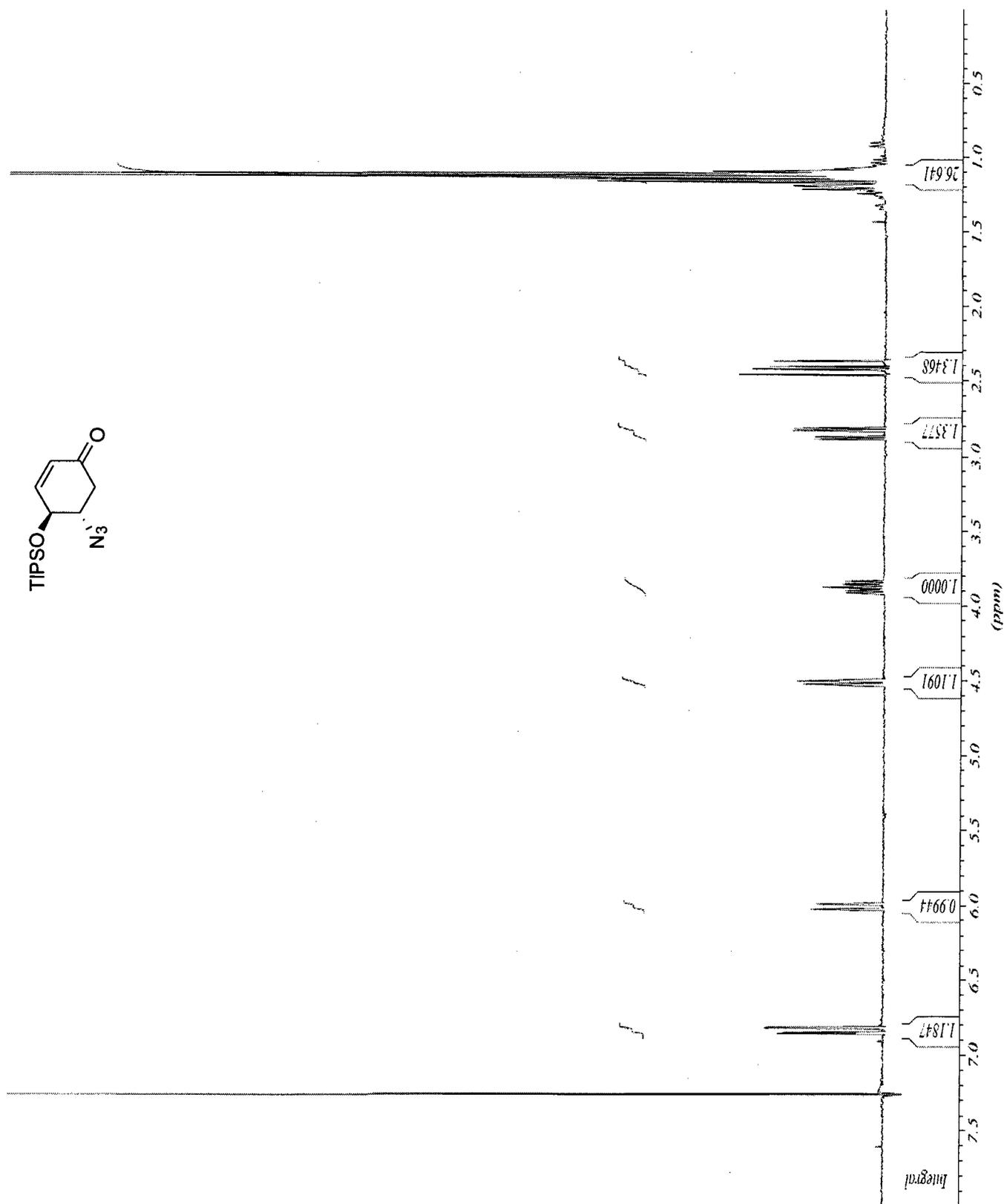
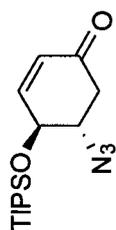
rac-N-((1S,6S)-3-(tert-Butyldiméthylsilyloxy)-6-(triisopropylsilyloxy)cyclohex-3-ényl)-N-(3-phénylpropyl)formamide (3-45)



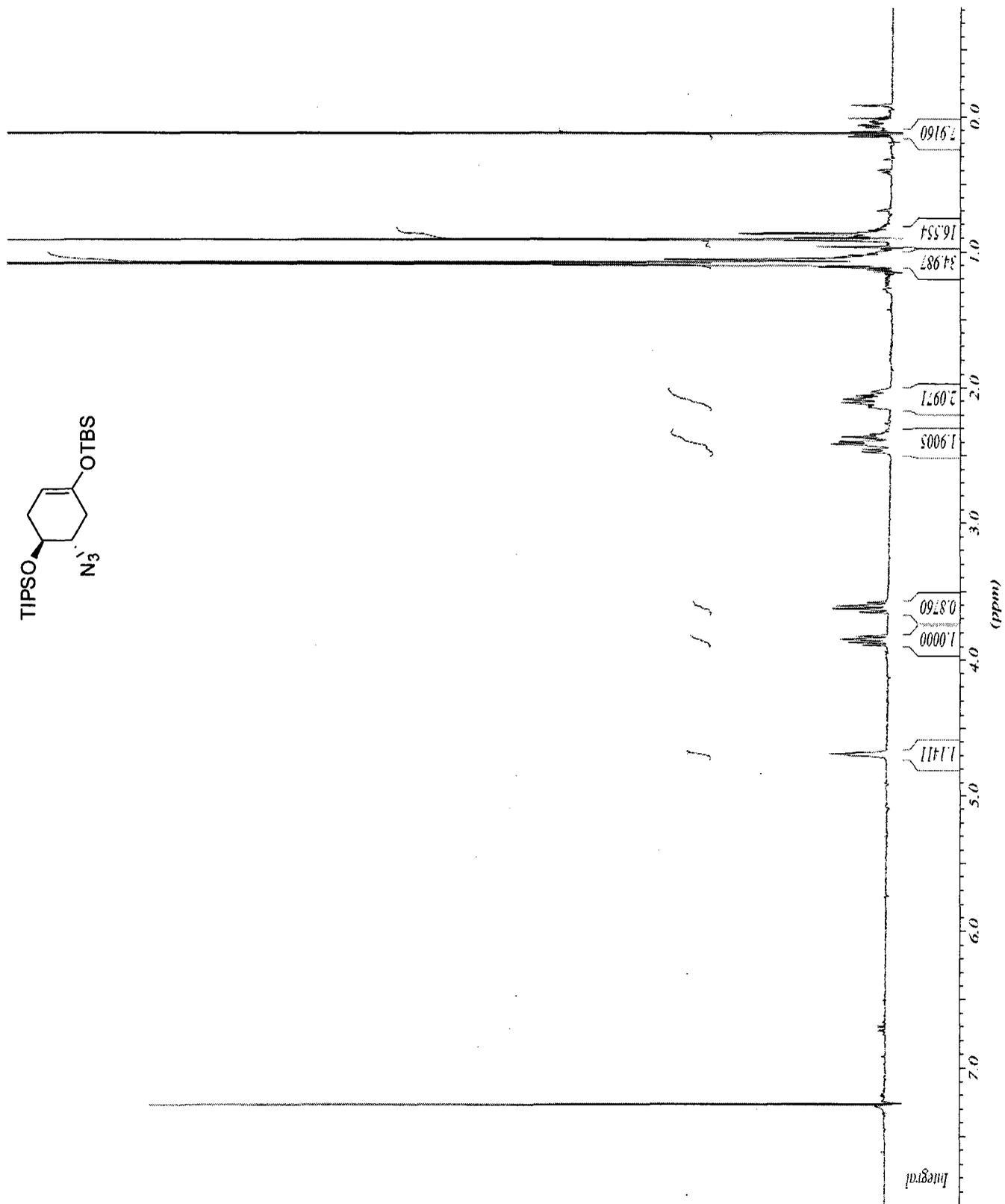
(1*S*,6*S*)-*N*-(3-phénylpropyl)-3-(triéthylsilyloxy)-6-(triisopropylsilyl-oxy)-cyclohex-3-énamine (3-46)



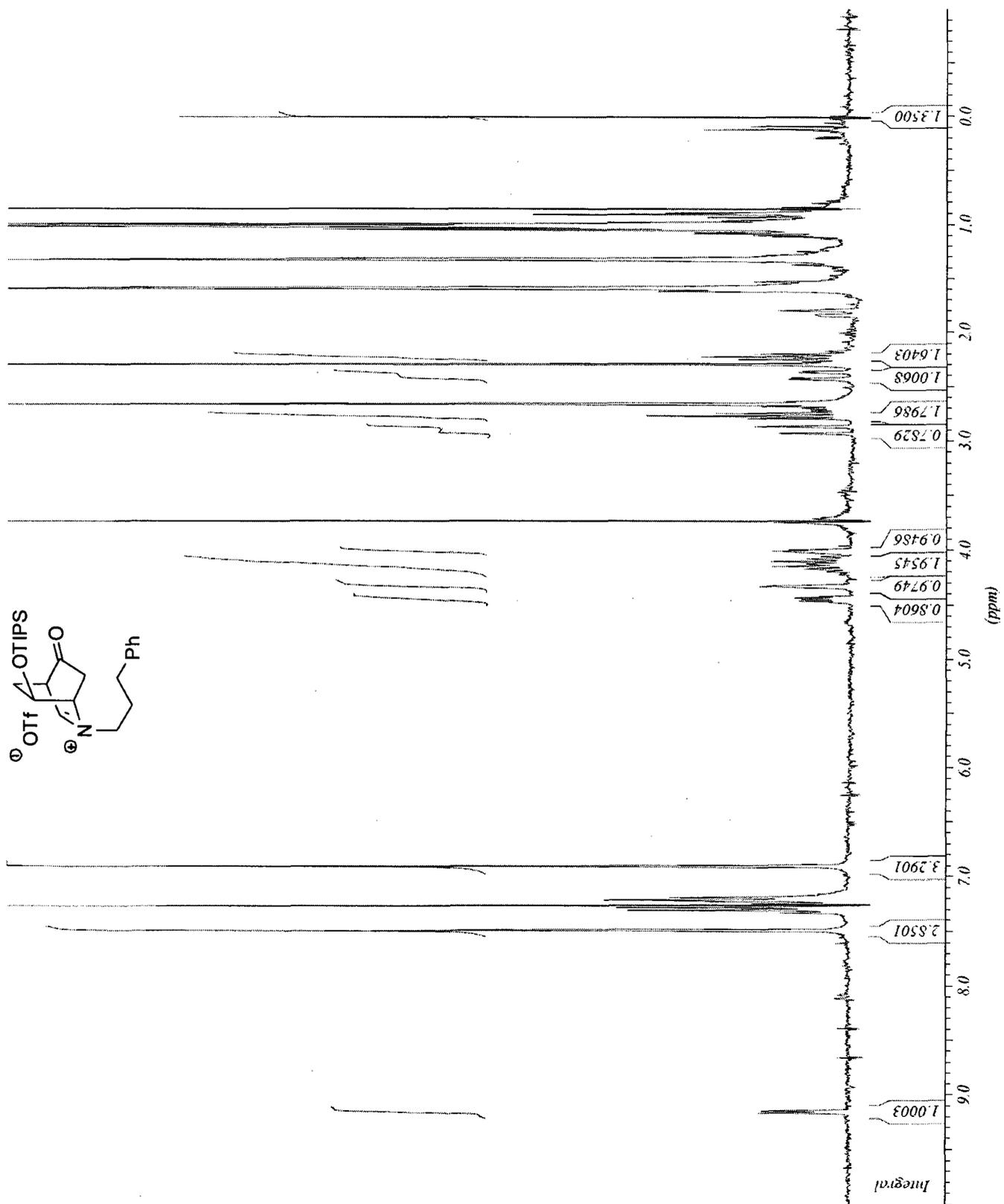
rac-(4*S*,5*S*)-5-Azido-4-(triisopropylsilyloxy)cyclohex-2-énone (3-47)



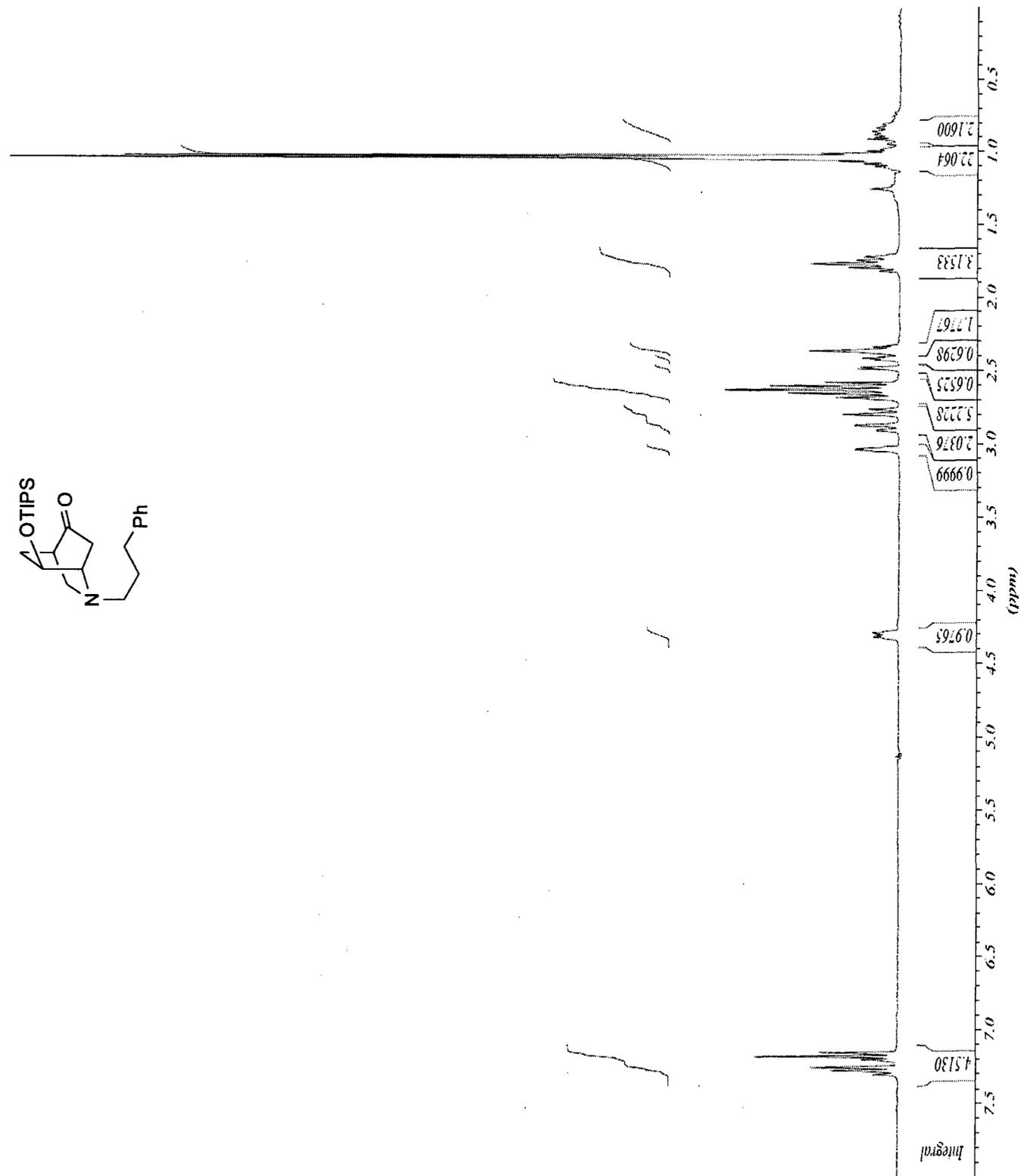
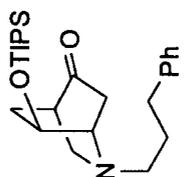
***rac*-((1*S*,6*S*)-6-Azido-4-(*tert*-butyldiméthylsilyloxy)cyclohex-3-ényloxy)triisopropylsilane (3-48)**



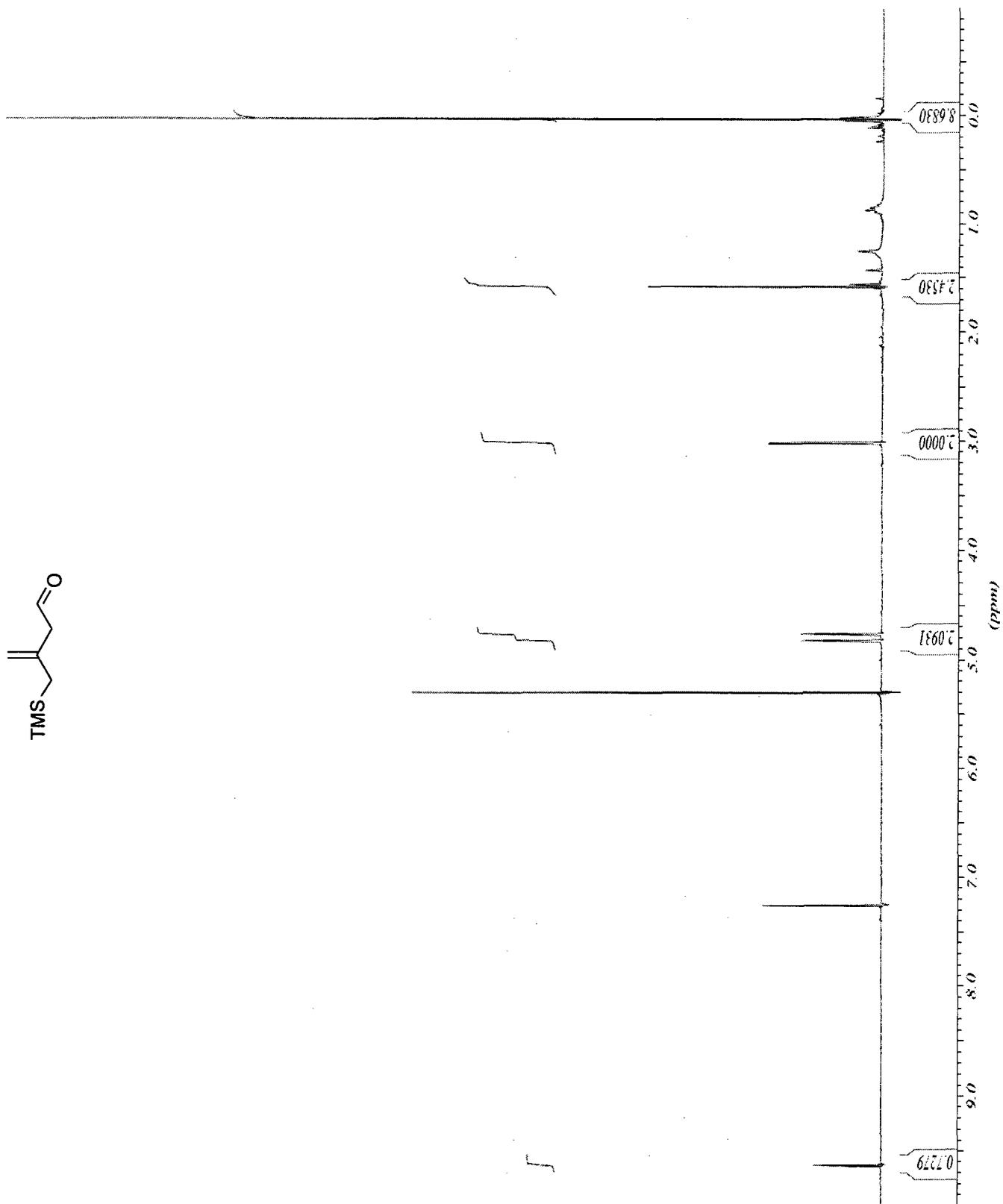
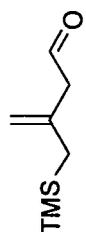
Ion iminium 3-49



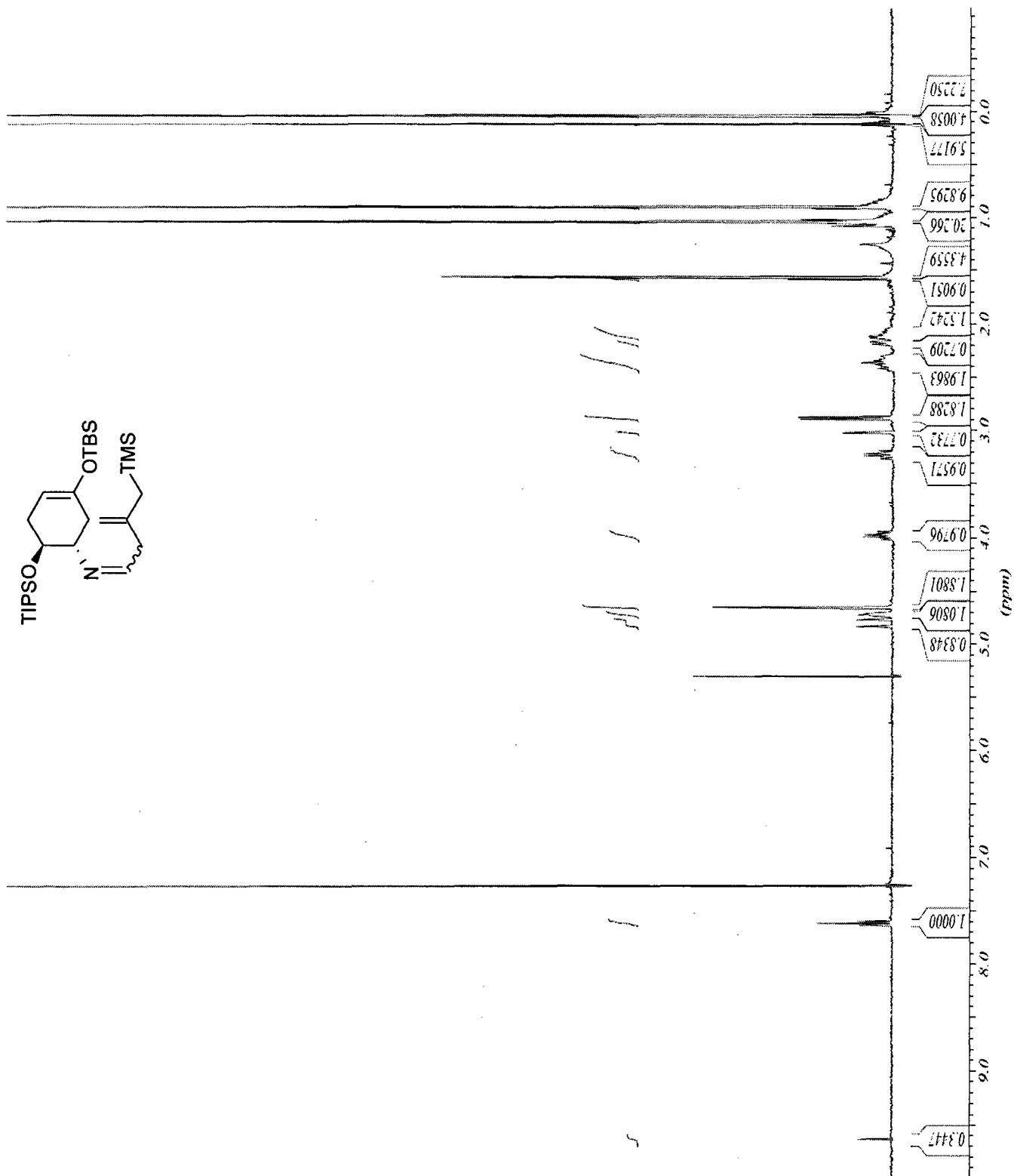
***rac*-(1*S*,4*R*,7*S*)-2-(3-Phénylpropyl)-7-(triisopropylsilyloxy)-2-azabicyclo[2.2.2]octan-5-one (3-50)**



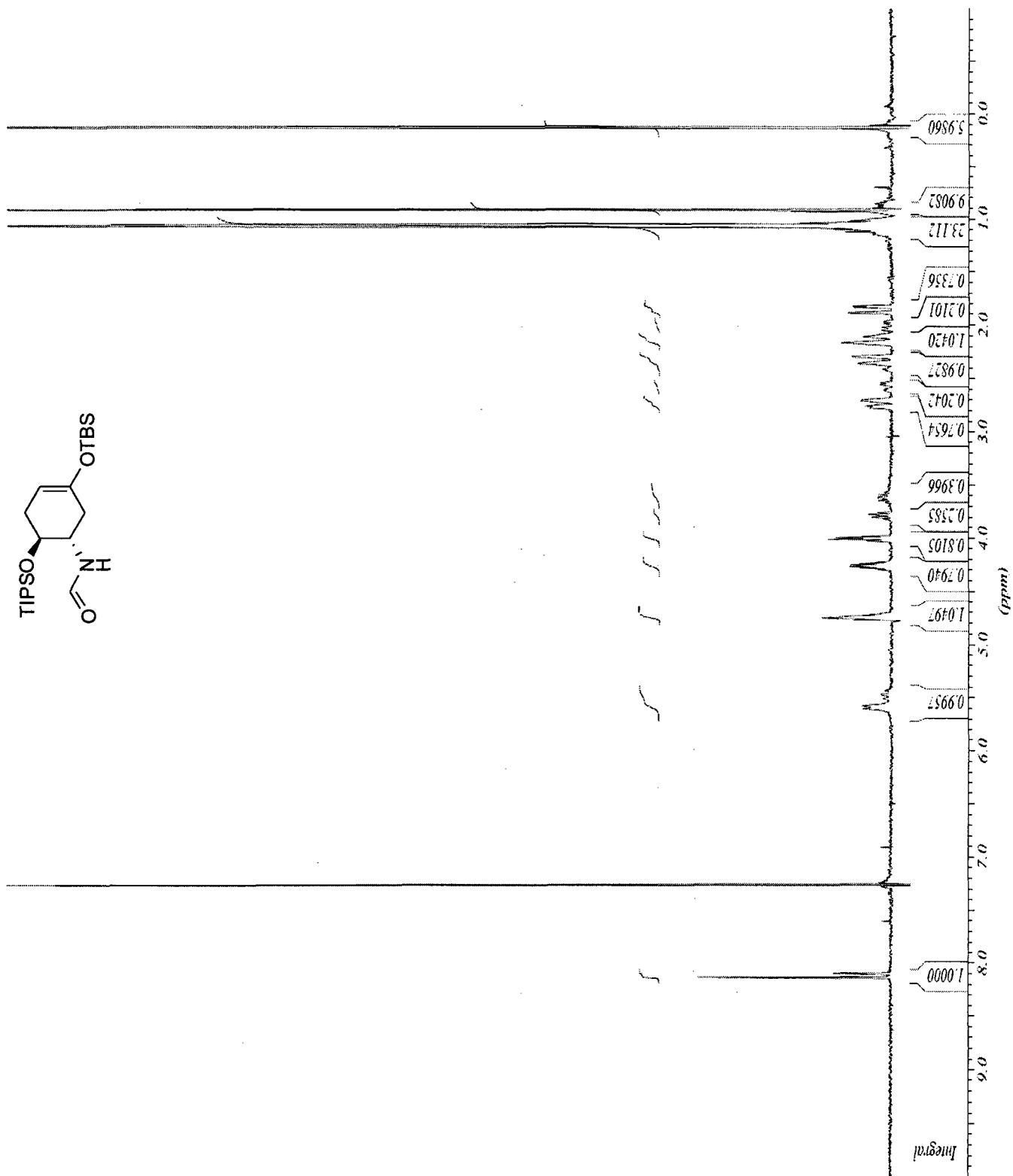
3-((Triméthylsilyl)méthyl)but-3-éanal (3-51)



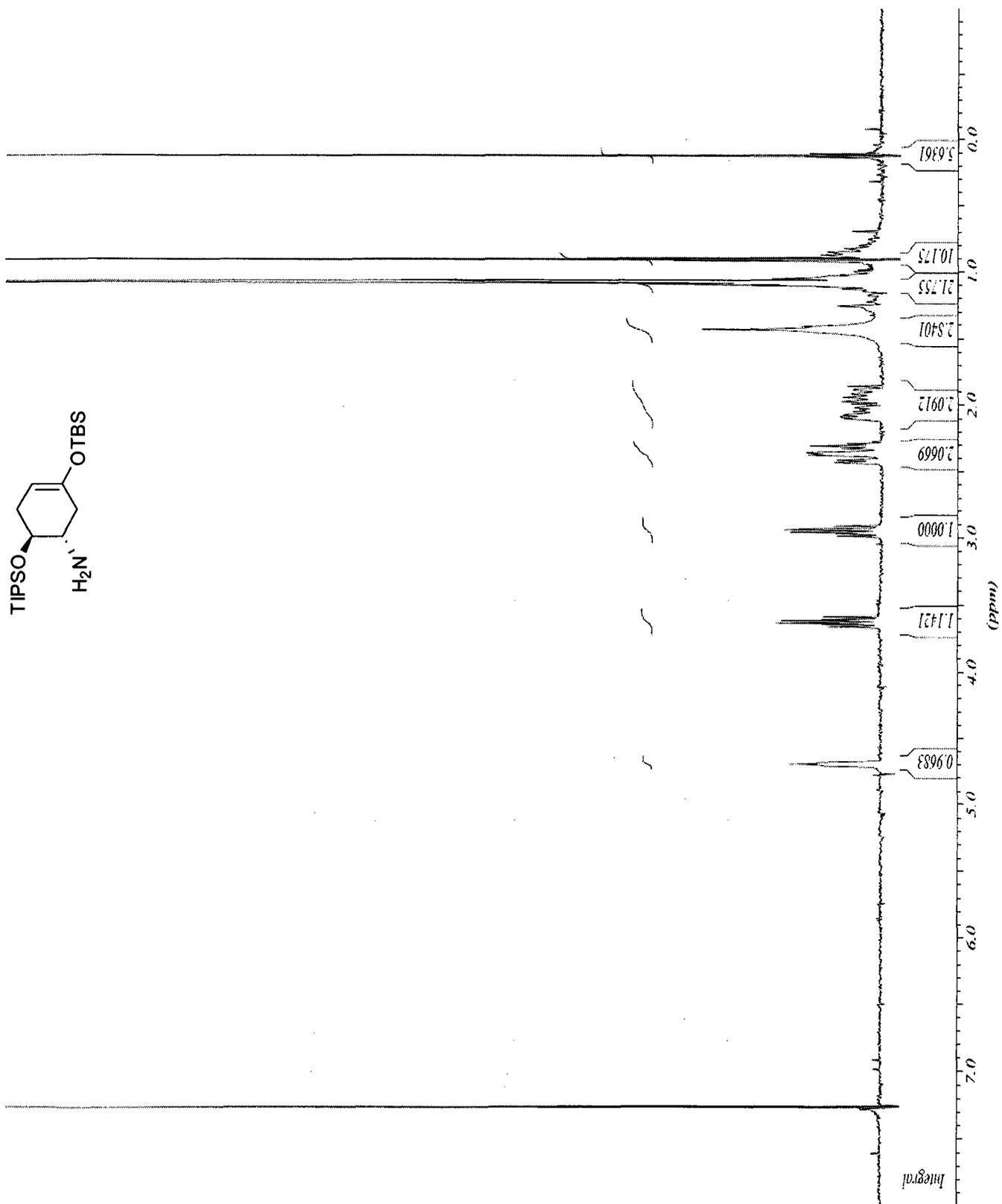
***rac*-(1*S*,6*S*,*Z*)-3-(*tert*-butyldiméthylsilyloxy)-6-(triisopropylsilyloxy)-*N*-(3-((triméthylsilyl)méthyl)but-3-énylidène)cyclohex-3-énamine (3-53)**



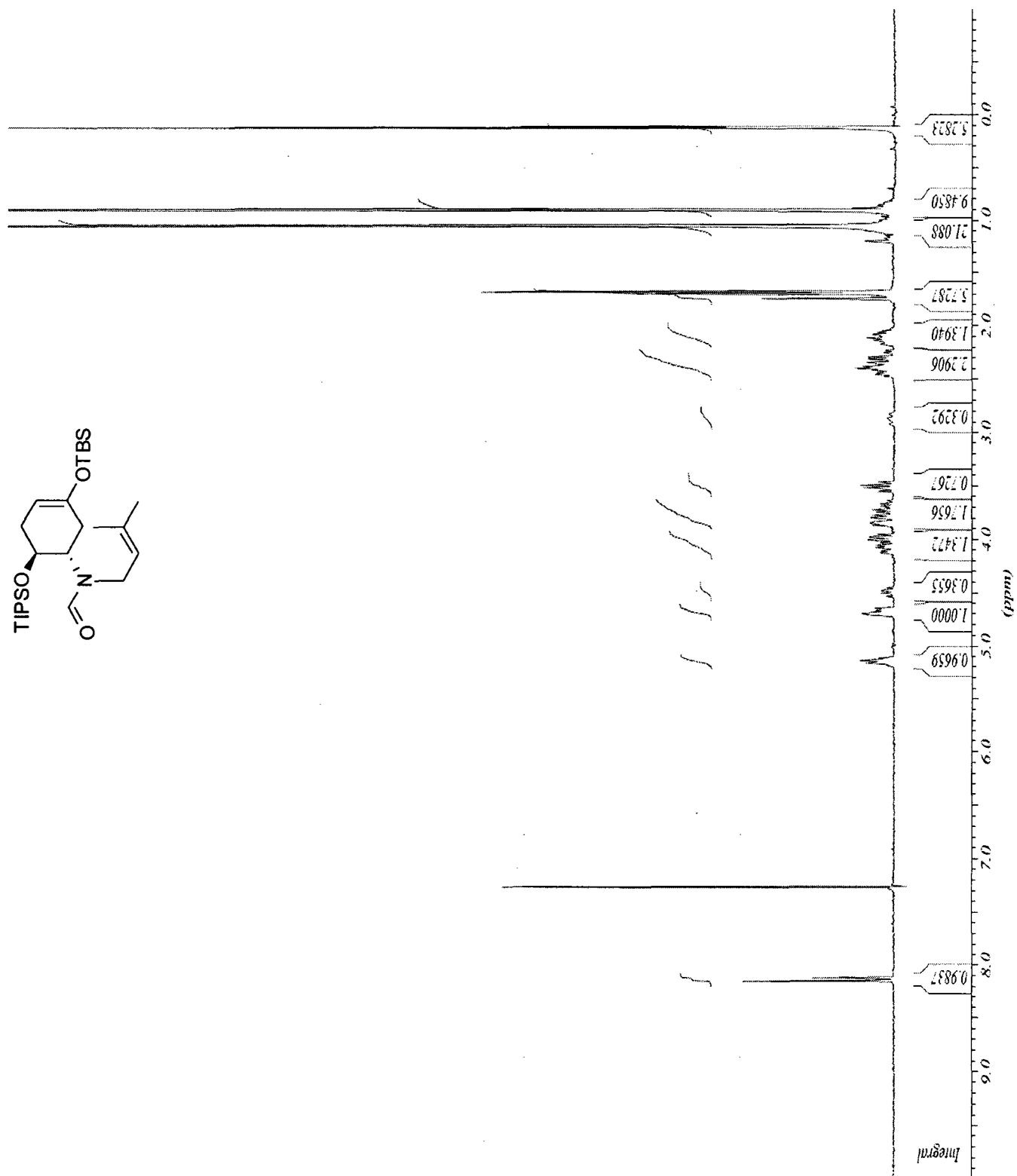
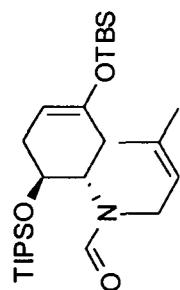
rac-N-((1S,6S)-3-(tert-Butyldiméthylsilyloxy)-6-(triisopropylsilyloxy)cyclohex-3-ényl)formamide
(3-55)



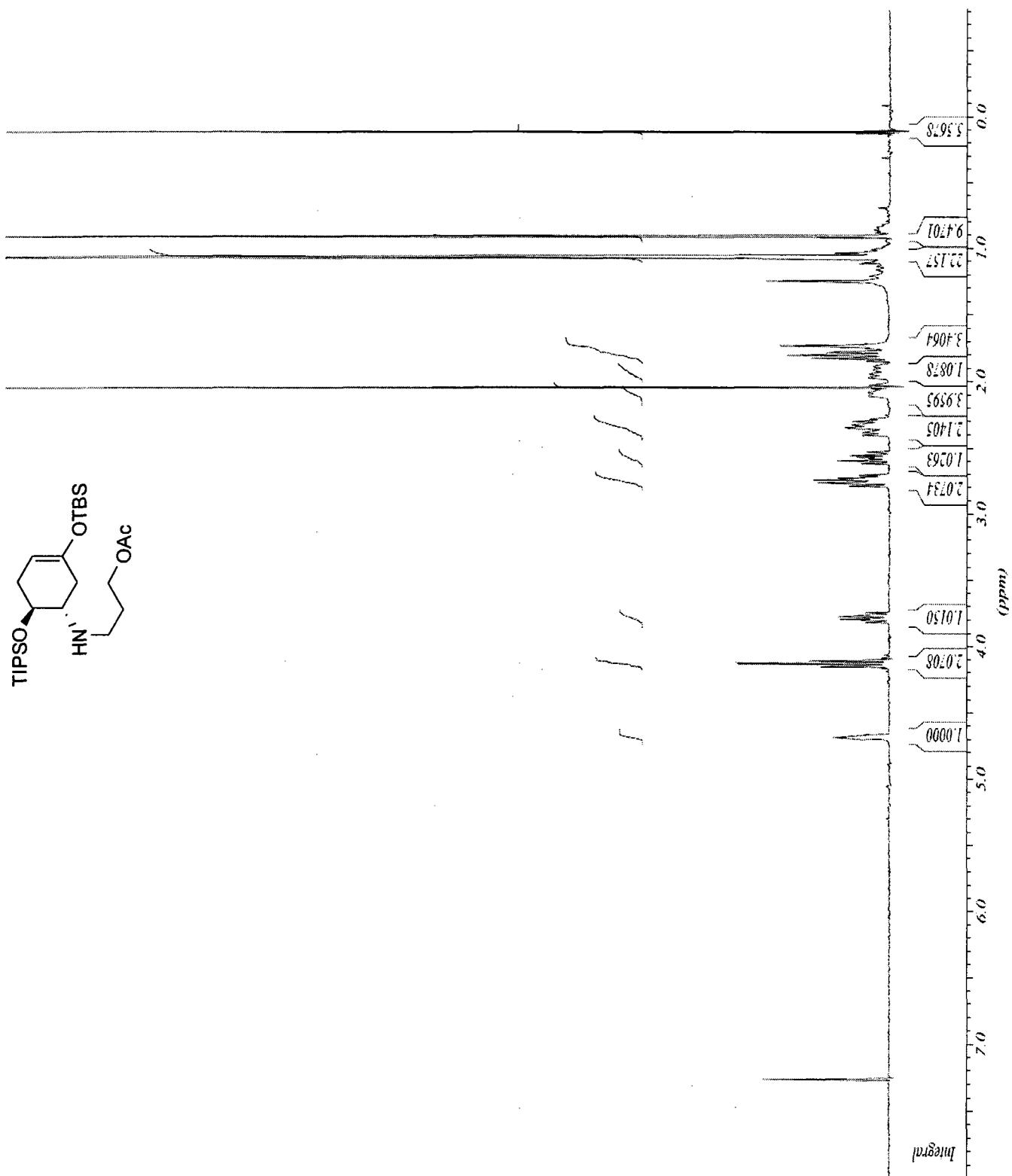
***rac*-(1*S*,6*S*)-3-(*tert*-Butyldiméthylsilyloxy)-6-(triisopropylsilyloxy)cyclohex-3-énamine (3-56)**



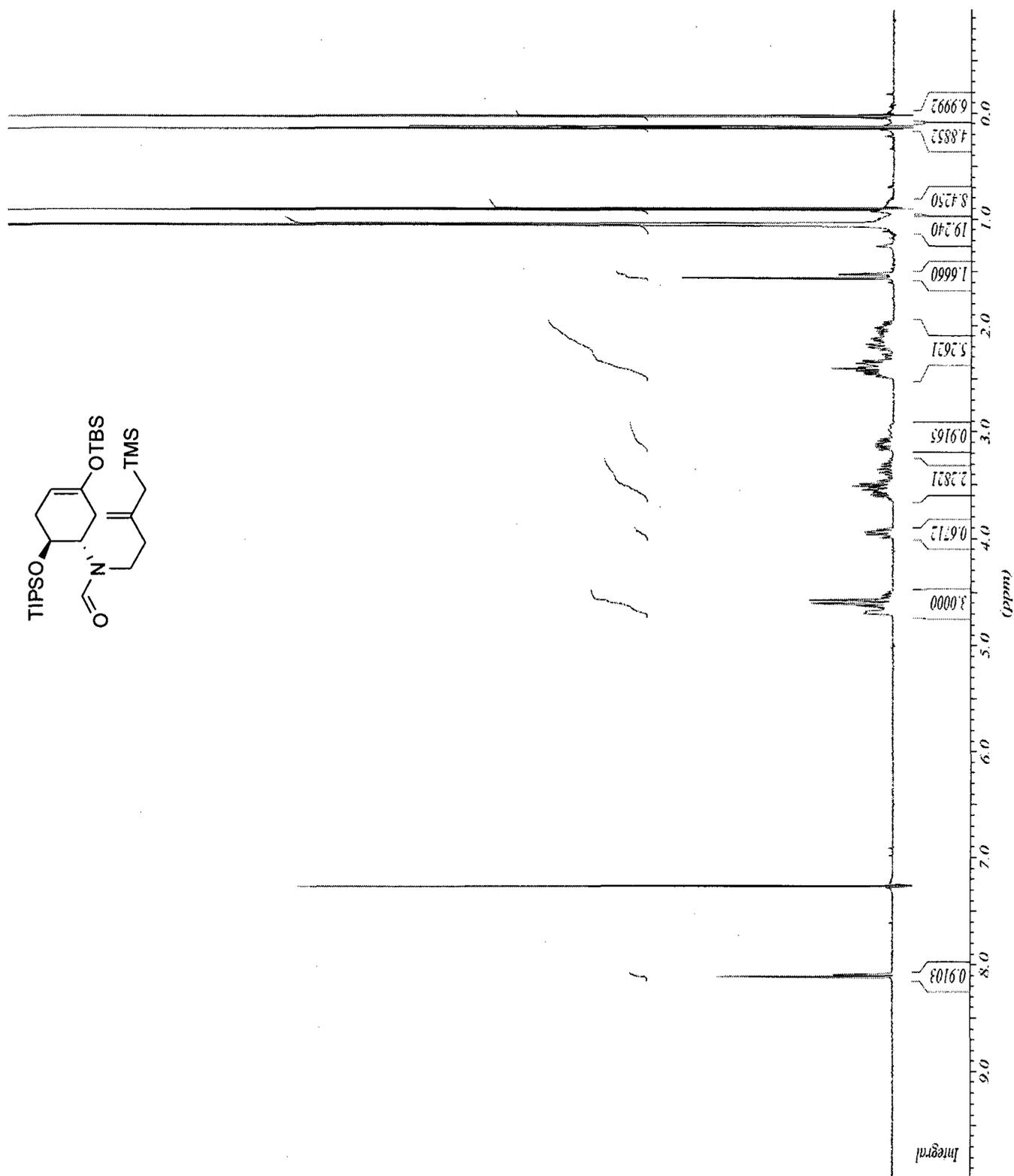
rac-N-((1S,6S)-3-(tert-Butyldiméthylsilyloxy)-6-(triisopropylsilyloxy)cyclohex-3-ényl)-N-(3-méthylbut-2-ényl)formamide (3-57)



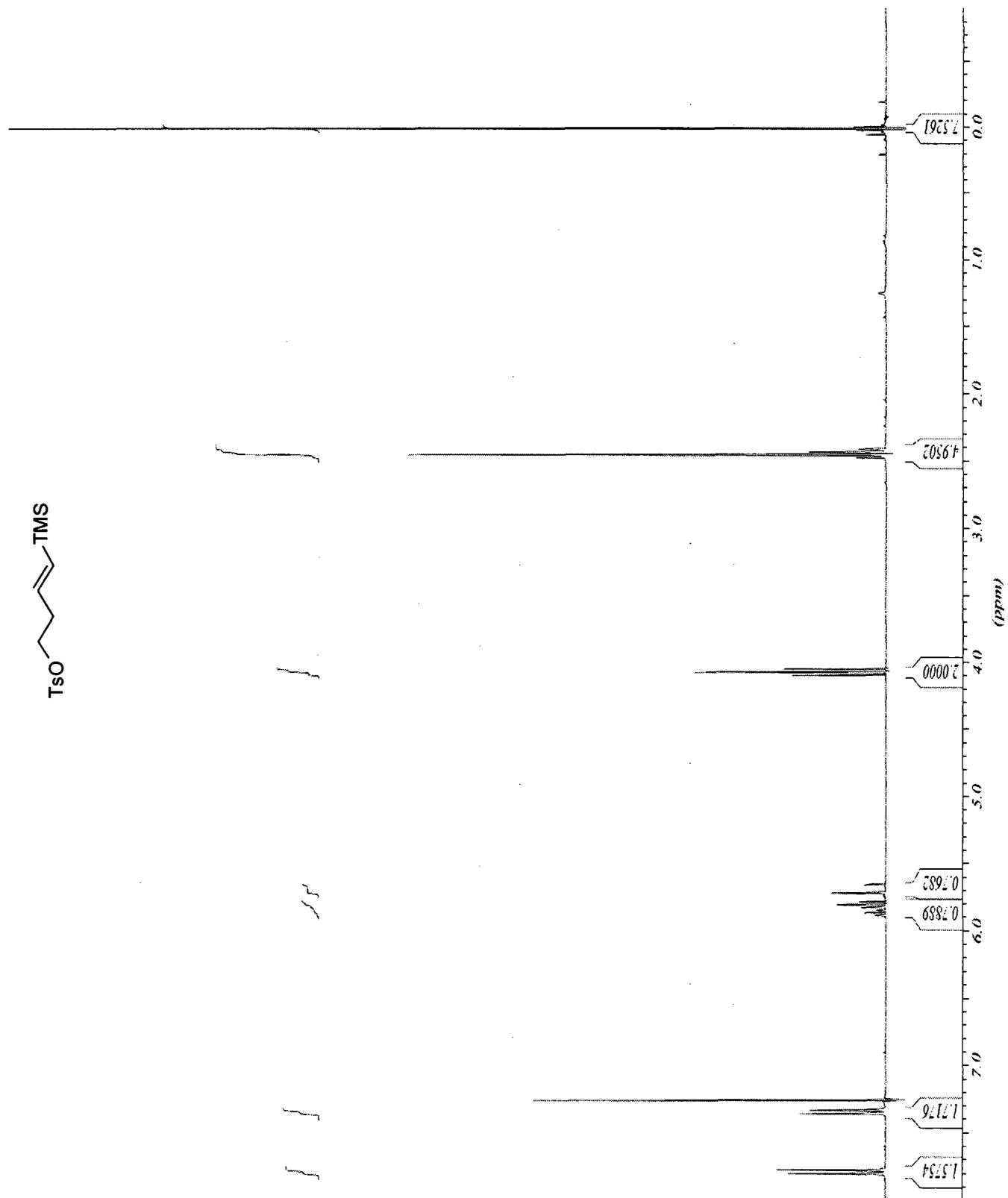
Acétate de *rac*-3-((1*S*,6*S*)-3-(*tert*-butyldiméthylsilyloxy)-6-(triisopropylsilyloxy) cyclohex-3-énylamino)propyle (3-62)



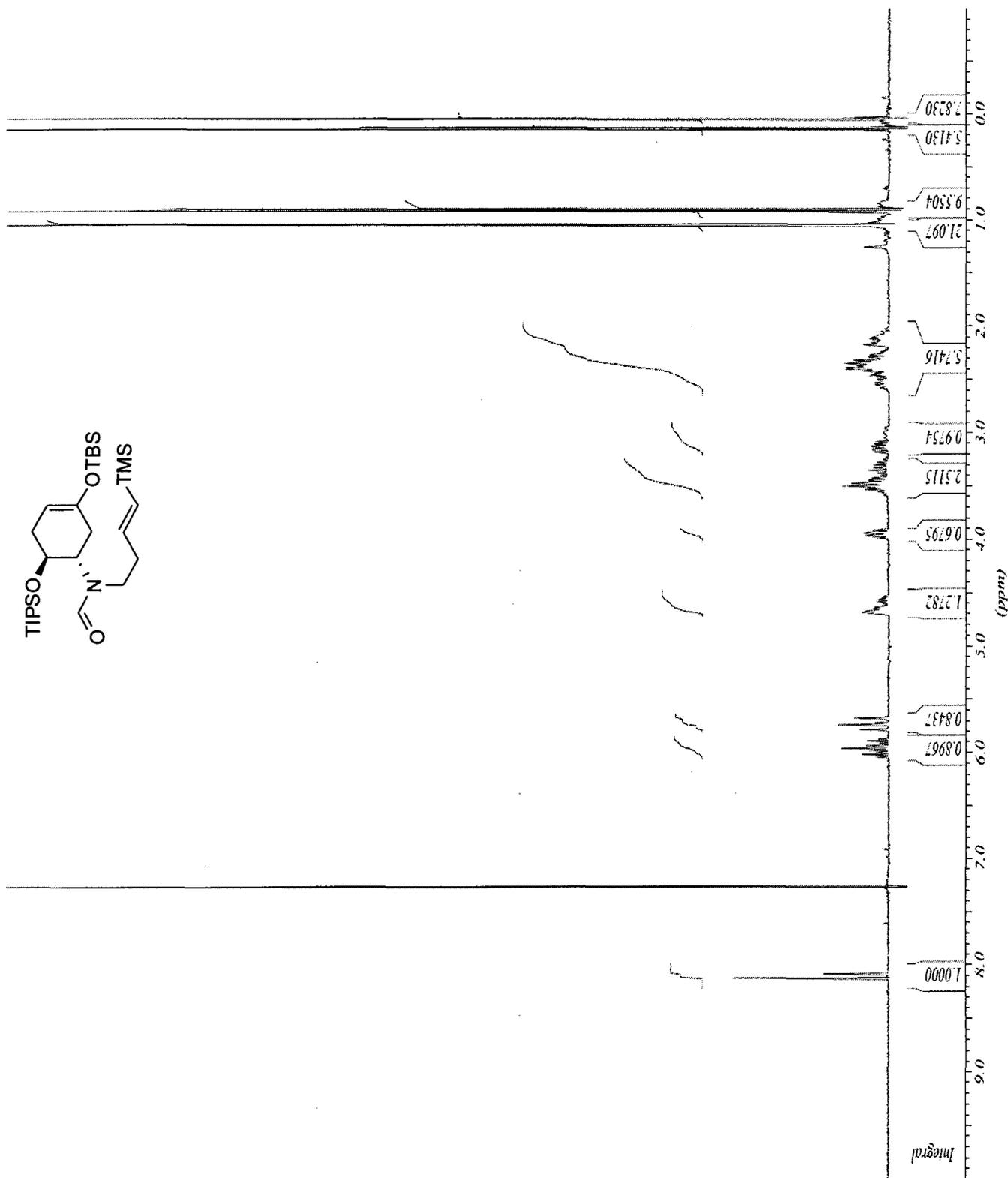
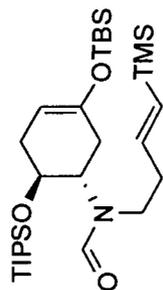
rac-N-((1S,6S)-3-(tert-Butyldiméthylsilyloxy)-6-(triisopropylsilyloxy)cyclohex-3-ényl)-N-(3-((triméthylsilyl)méthyl)but-3-ényl)formamide (3-63)



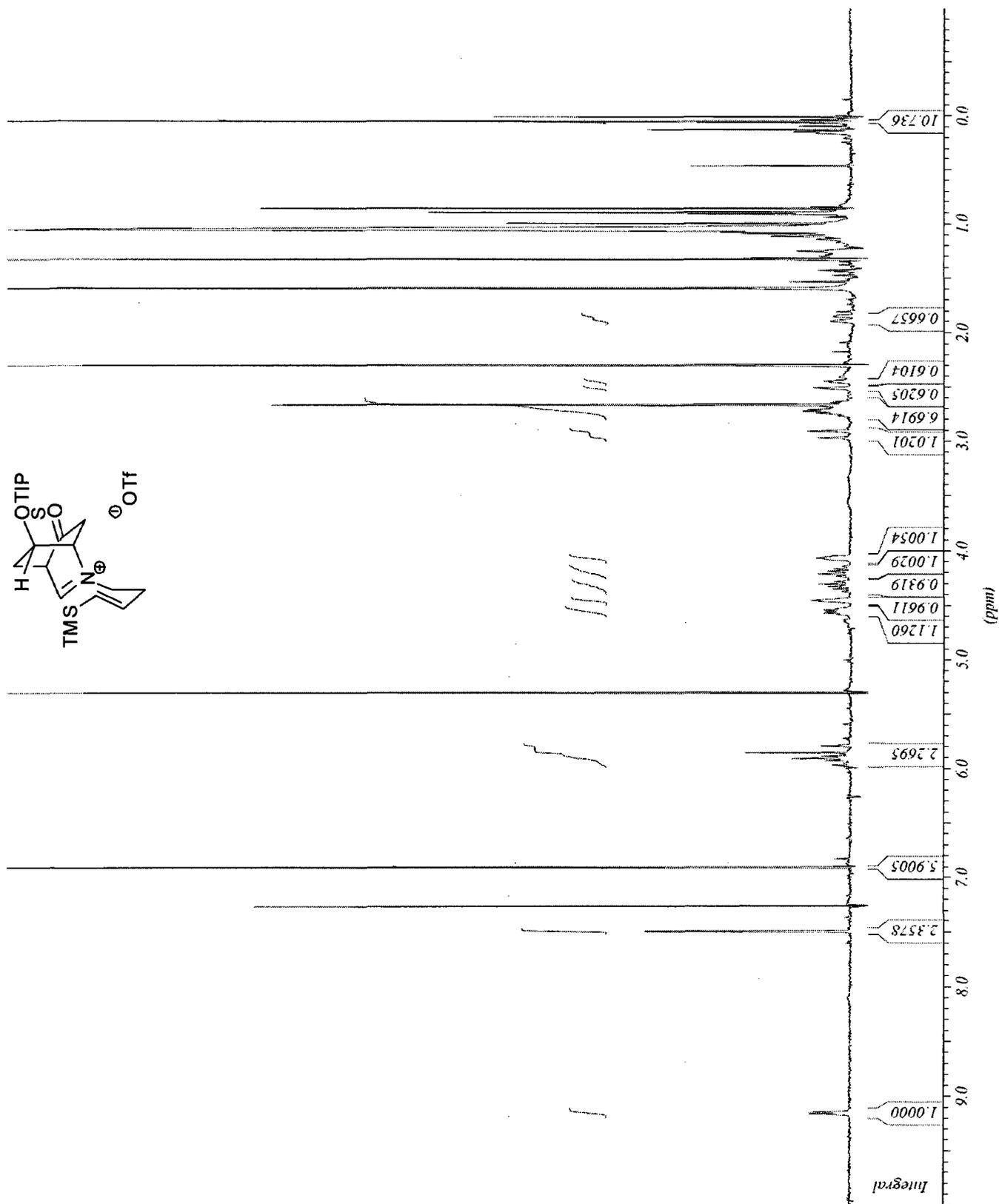
(E)-4-(Triméthylsilyl)but-3-ényl 4-méthylbenzènesulfonate (3-68)



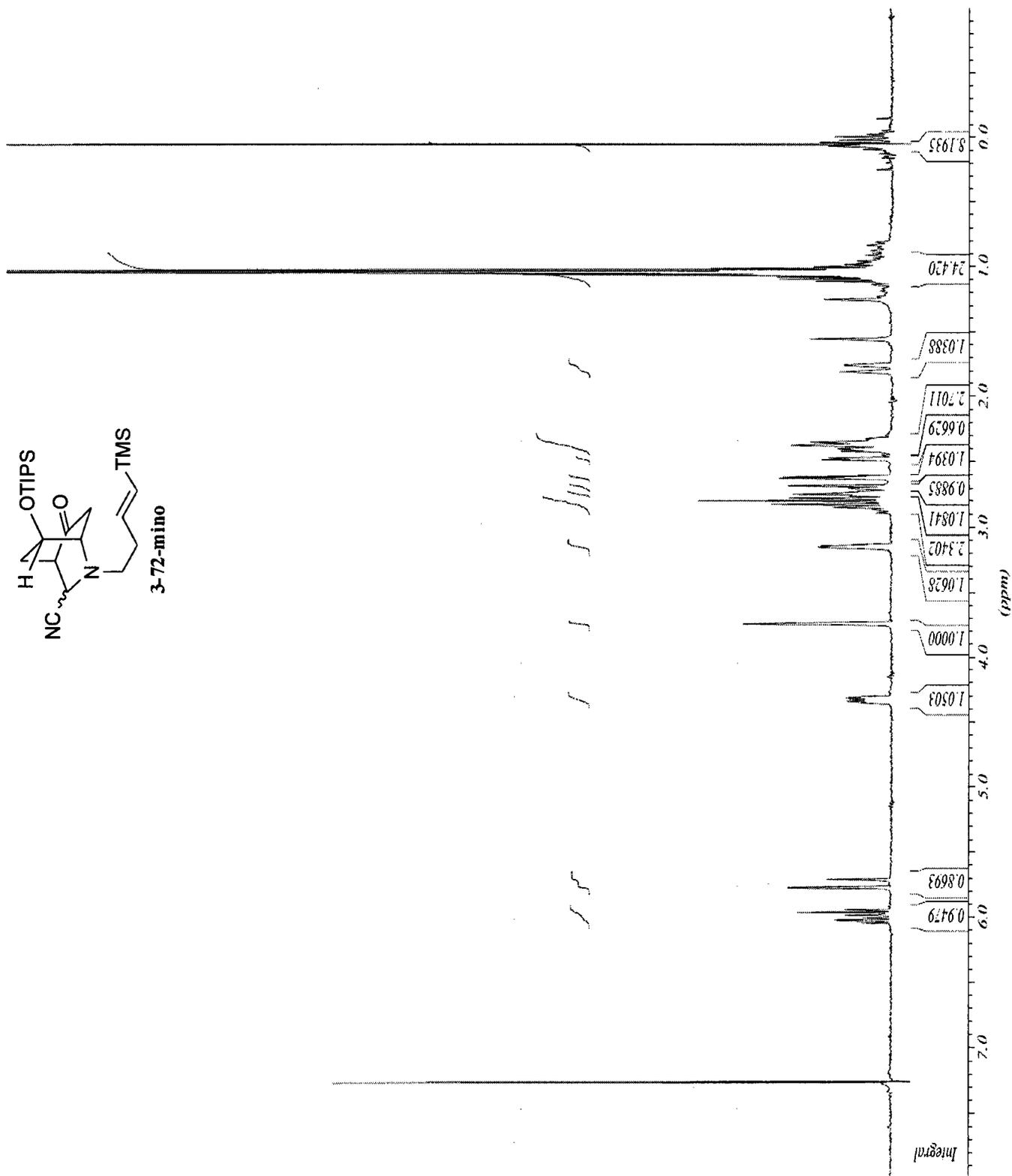
***rac*-N-((1*S*,6*S*)-3-(*tert*-Butyldiméthylsilyloxy)-6-(triisopropylsilyloxy)cyclohex-3-ényl)-N-((*E*)-4-(triméthylsilyl)but-3-ényl)formamide (3-69)**



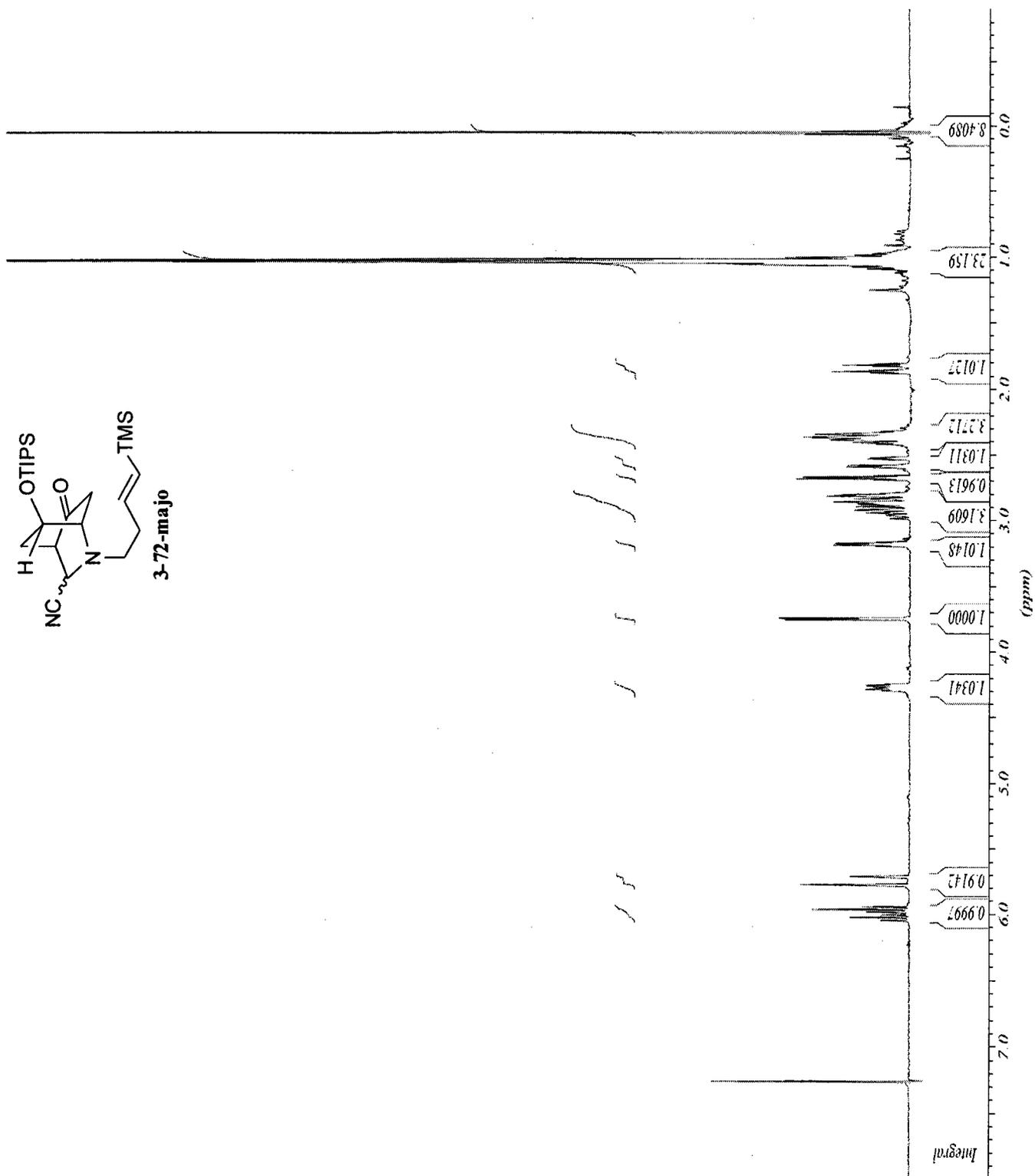
Ion iminium 3-70



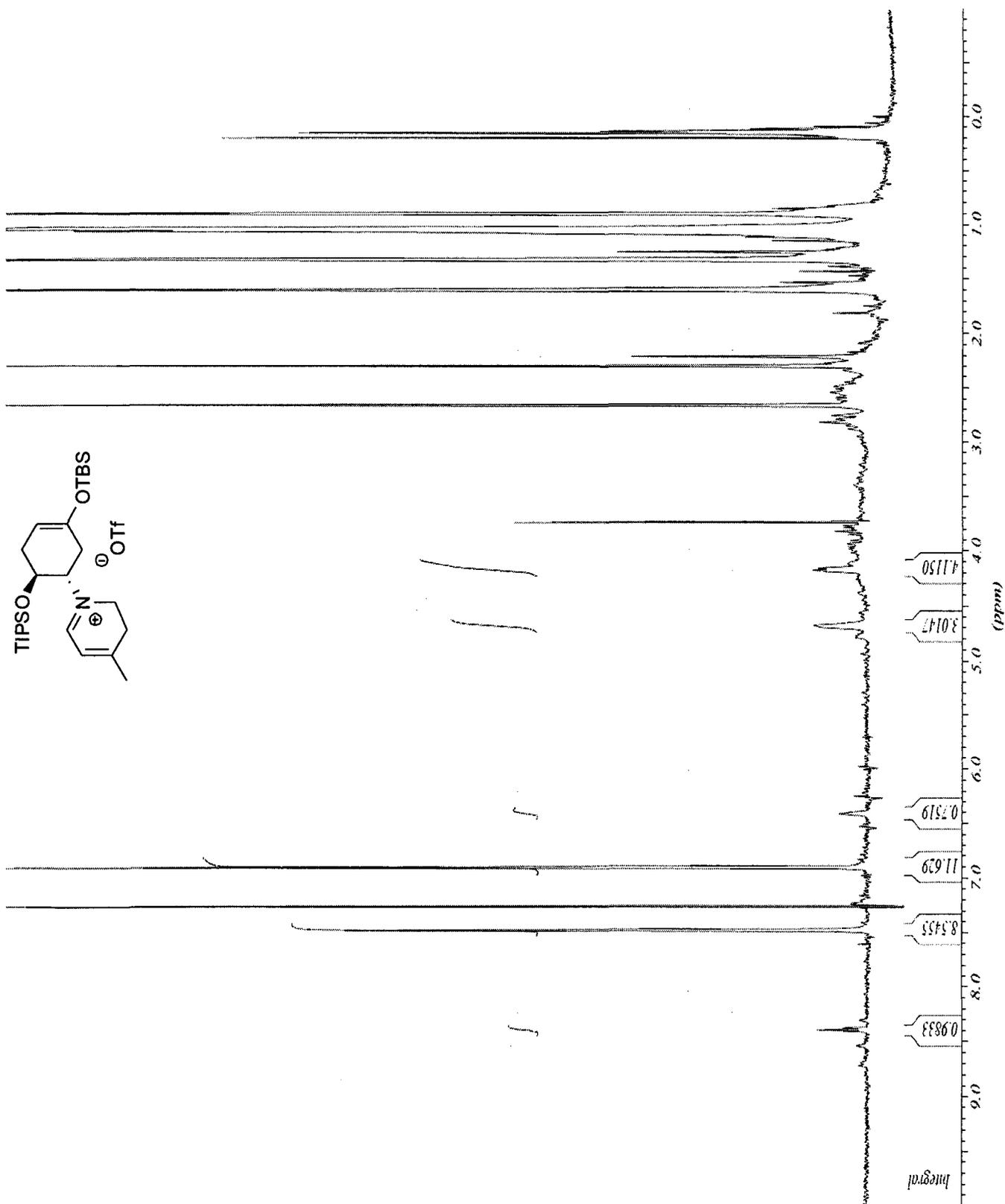
***rac*-(1*S*,4*R*,7*S*)-5-Oxo-7-(triisopropylsilyloxy)-2-((*E*)-4-(triméthylsilyl)but-3-ényl)-2-azabicyclo[2.2.2]octane-3-carbonitrile (3-72, isomère minoritaire)**



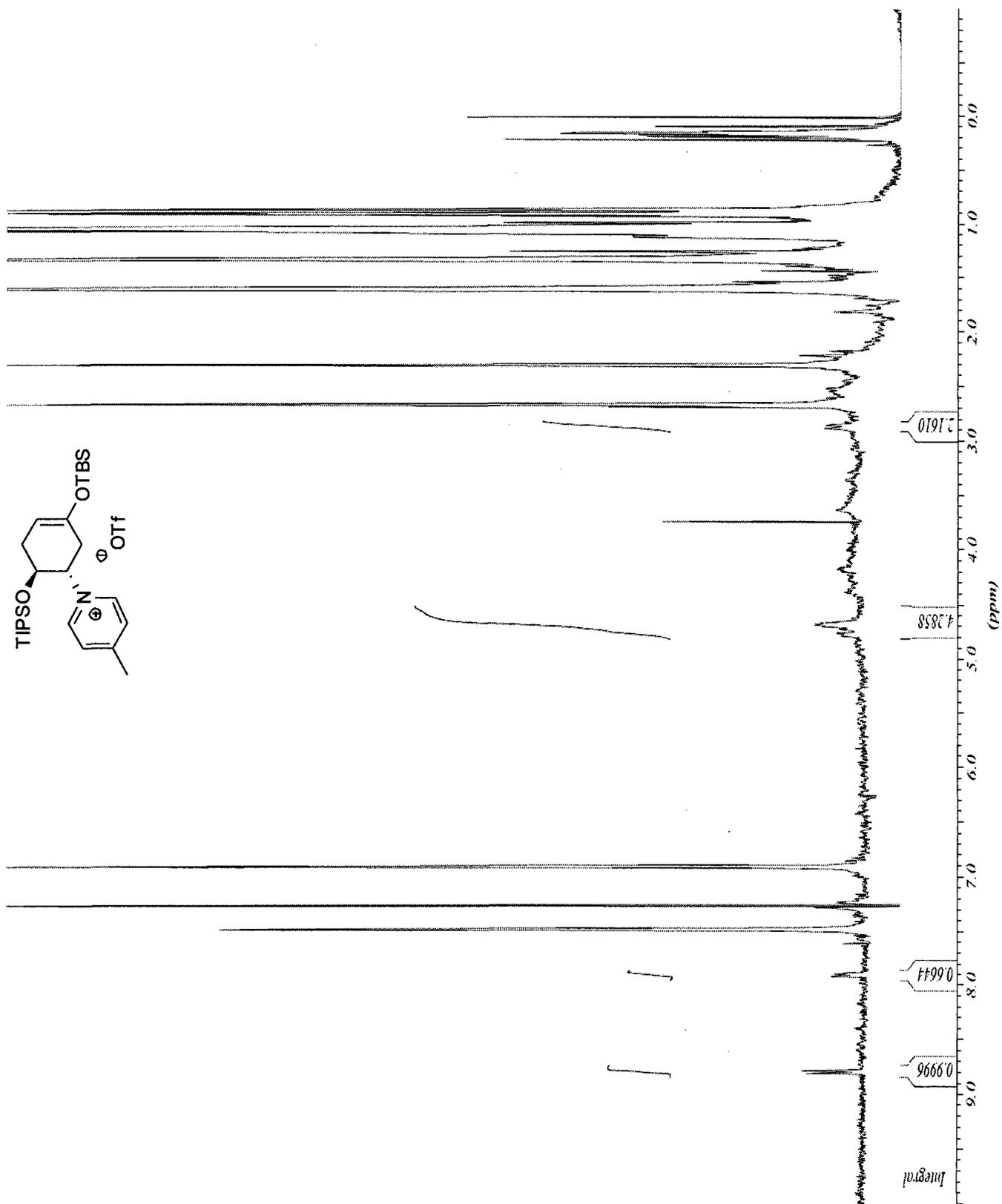
***rac*-(1*S*,4*R*,7*S*)-5-Oxo-7-(triisopropylsilyloxy)-2-((*E*)-4-(triméthylsilyl)but-3-ényl)-2-azabicyclo[2.2.2]octane-3-carbonitrile (3-72, isomère majoritaire)**



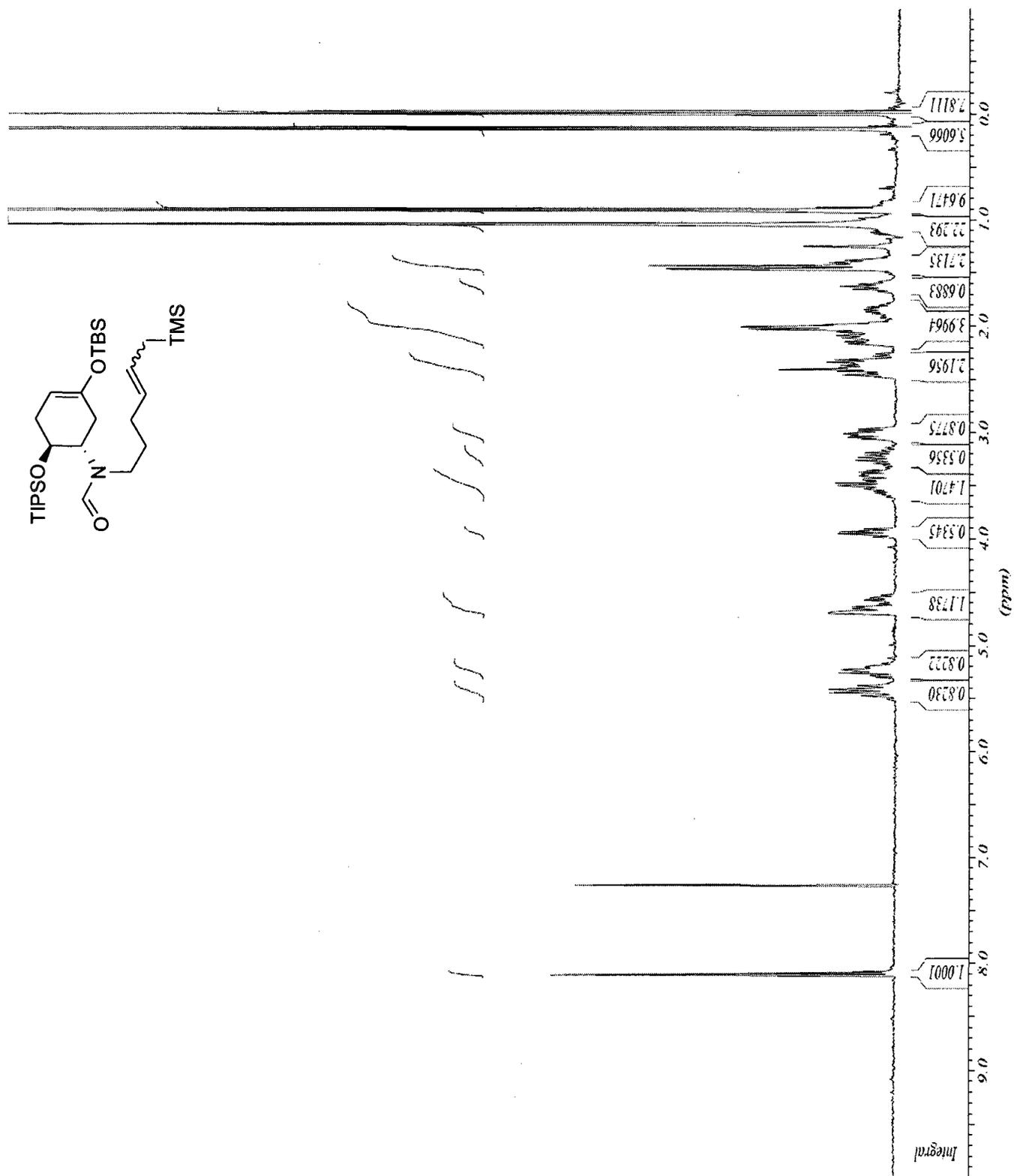
Ion iminium 3-73



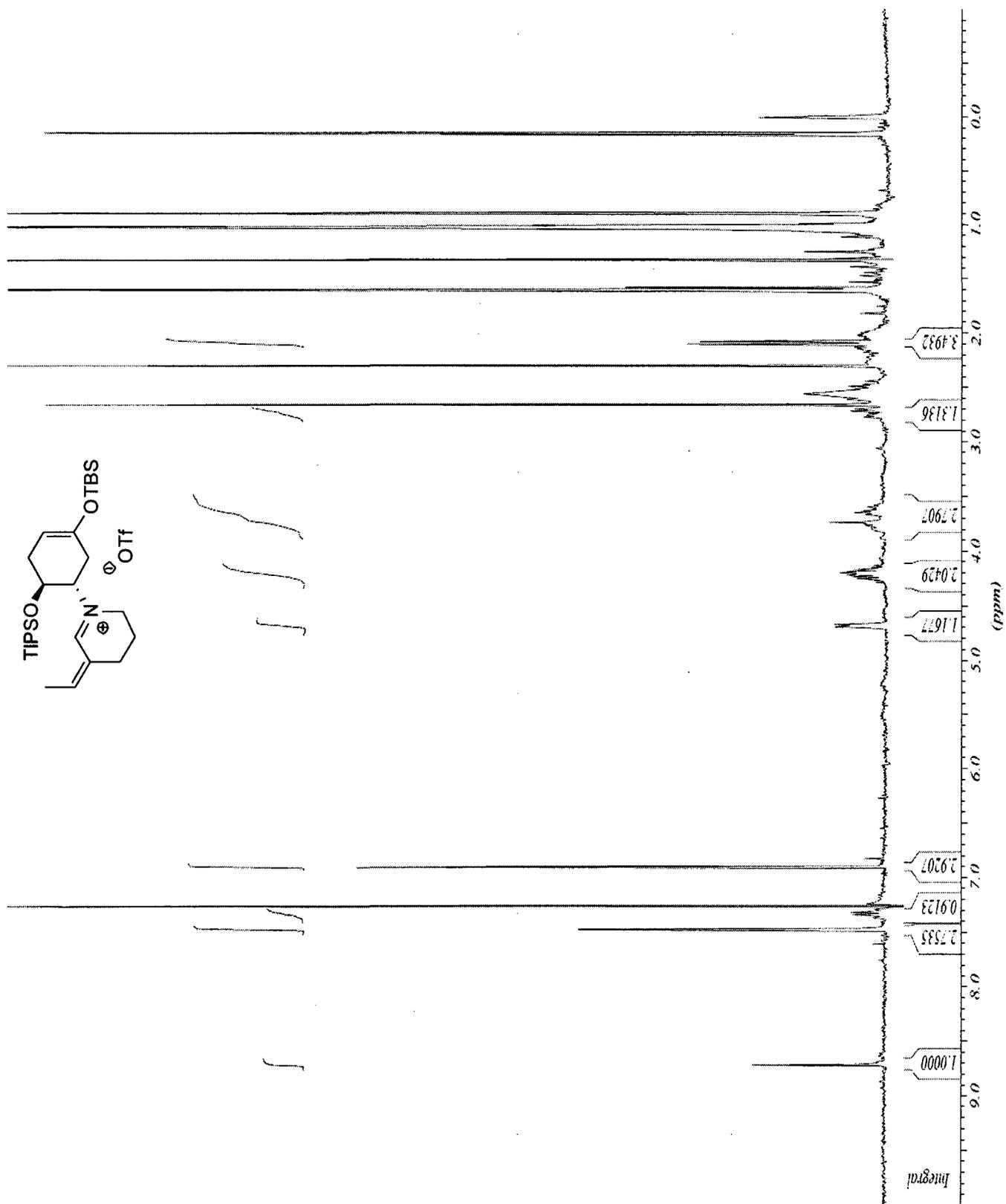
Ion pyridinium 3-75



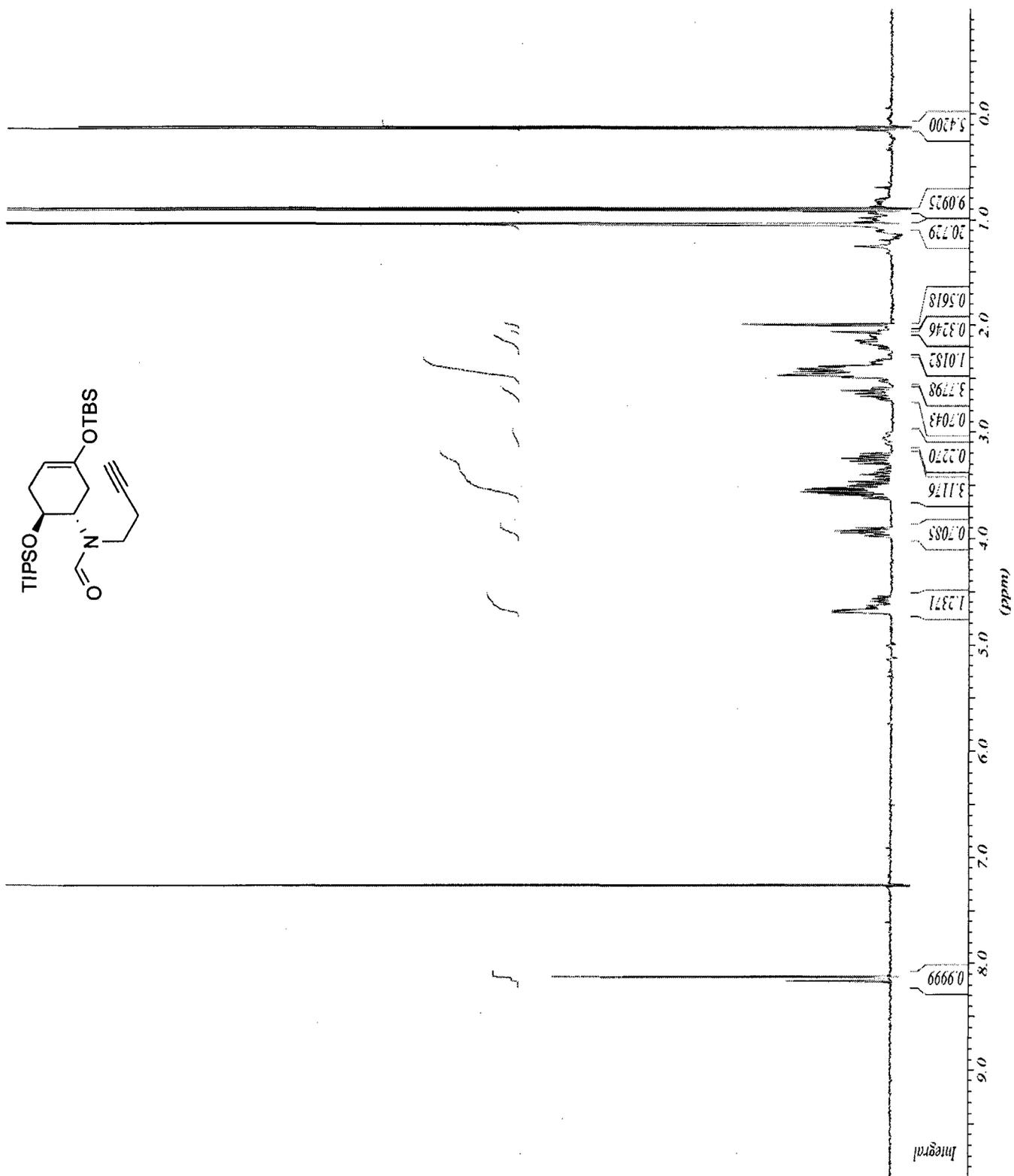
rac-N-((1S,6S)-3-(tert-Butyldiméthylsilyloxy)-6-(triisopropylsilyloxy)cyclohex-3-ényl)-N-(6-(triméthylsilyl)hex-4-ényl)formamide (3-79)



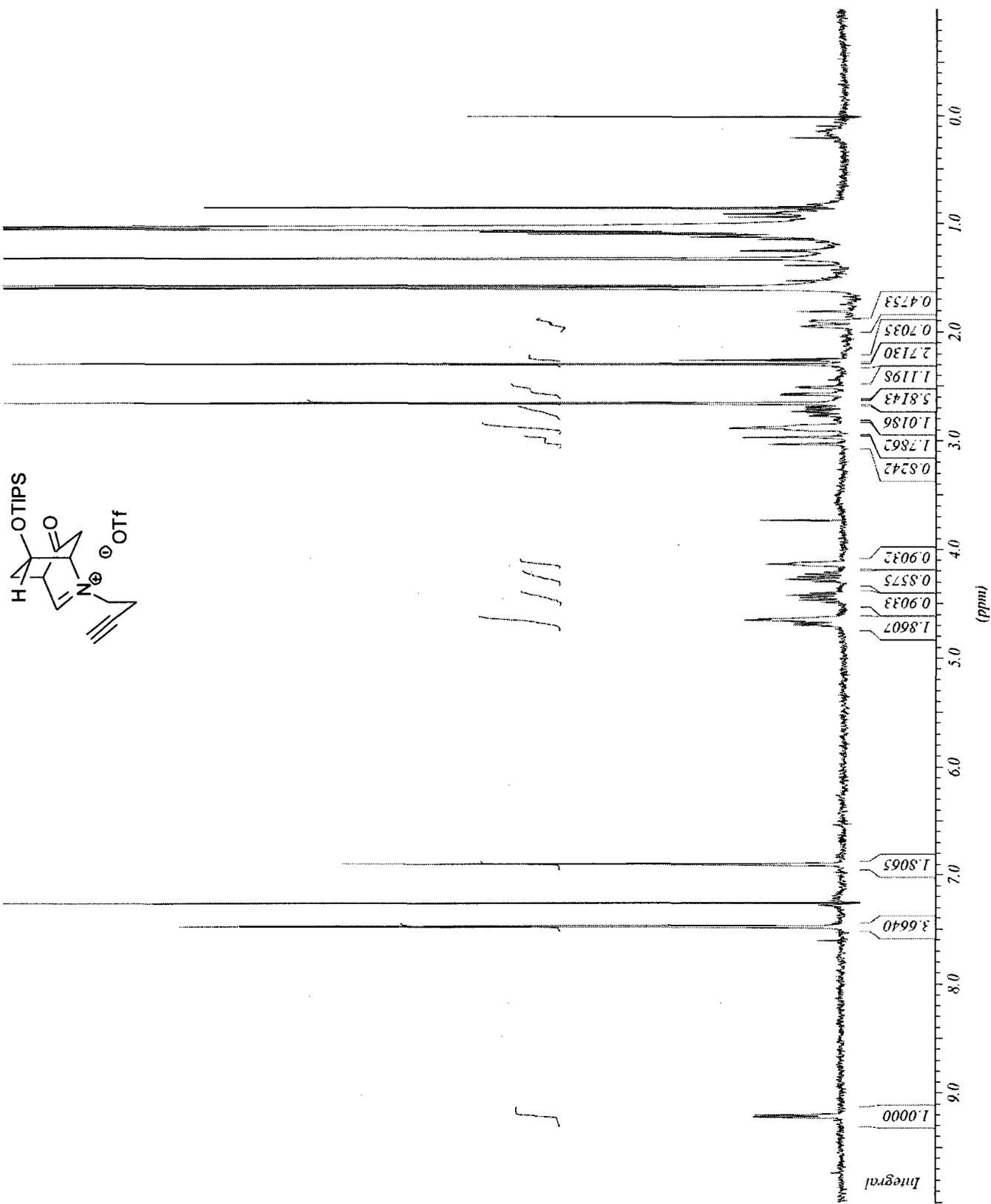
Ion iminum 3-80



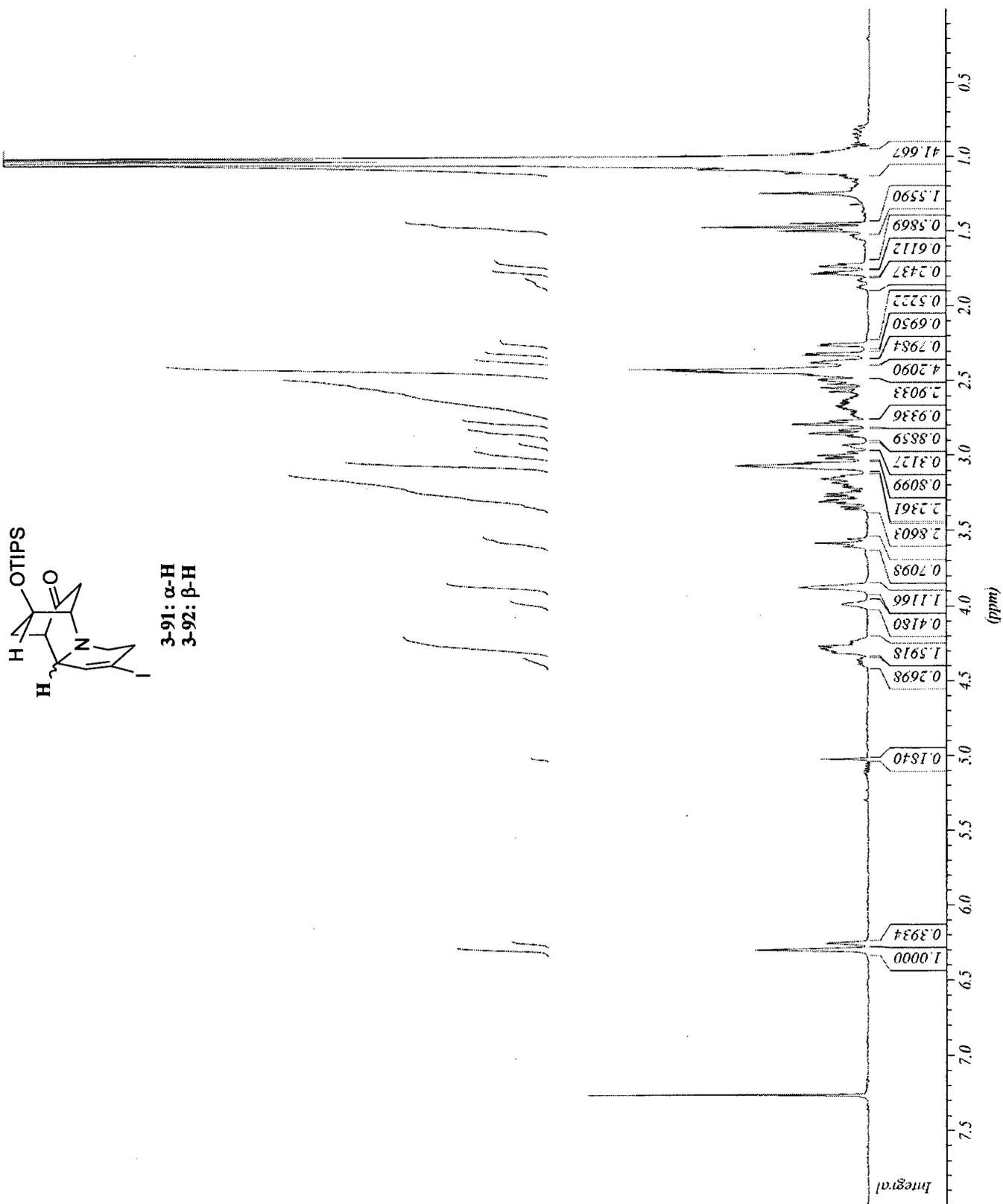
rac-*N*-(But-3-ynyl)-*N*-((1*S*,6*S*)-3-(*tert*-butyldiméthylsilyloxy)-6-(triisopropylsilyloxy)cyclohex-3-ényl)formamide (3-87)



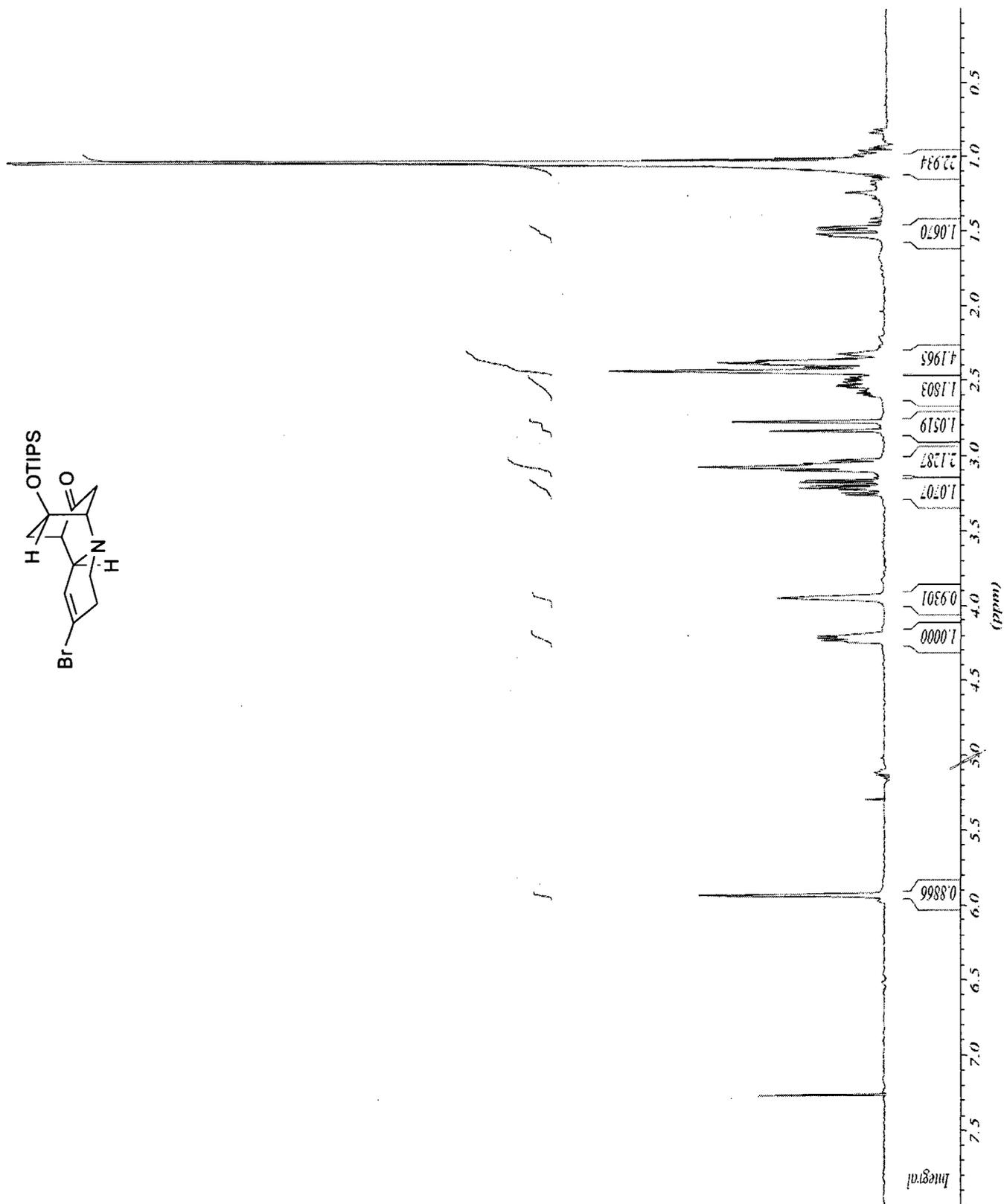
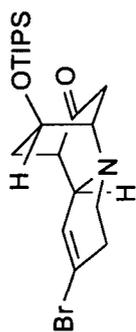
Ion iminium 3-88



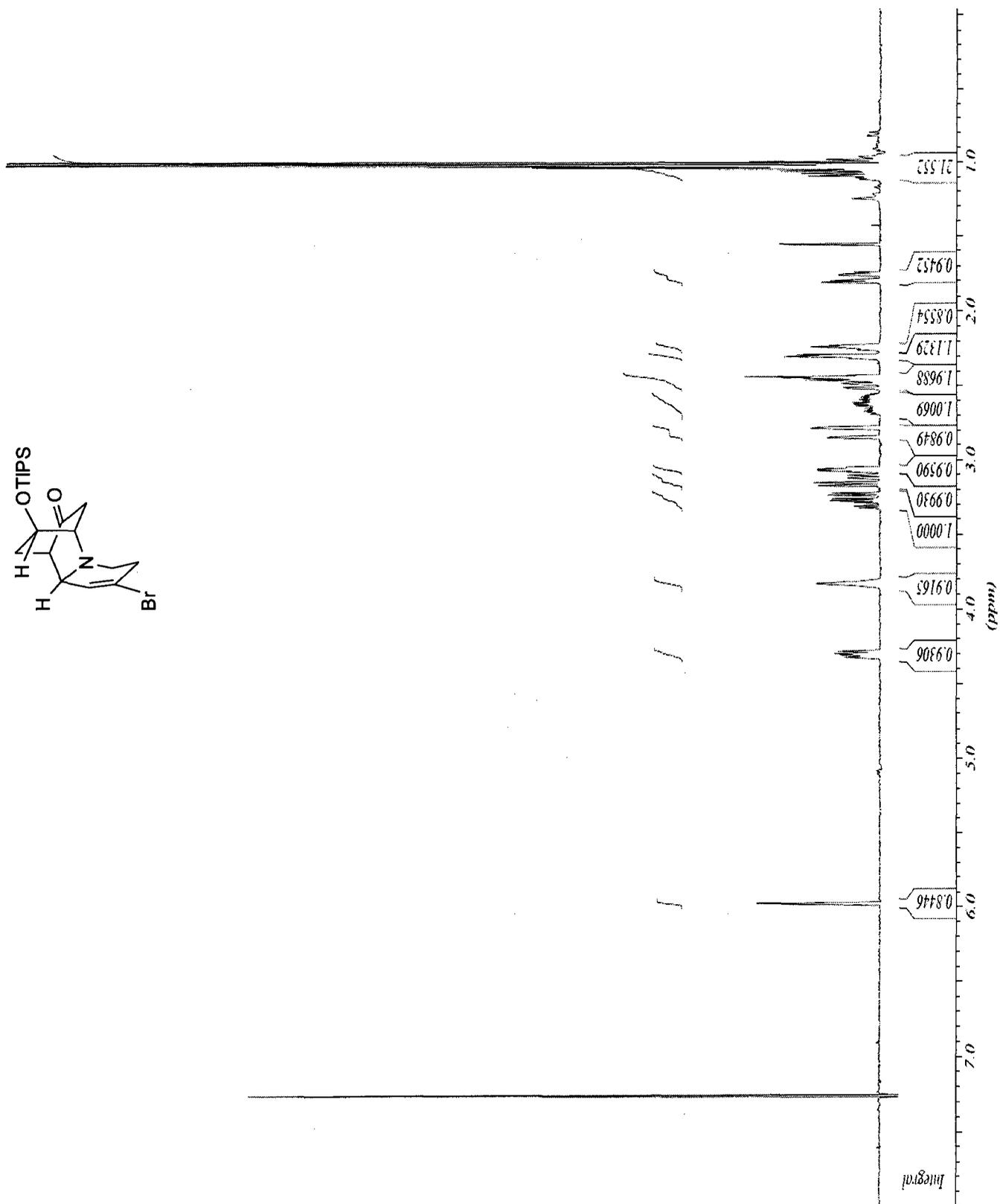
Amines bicycliques 3-91 et 3-92



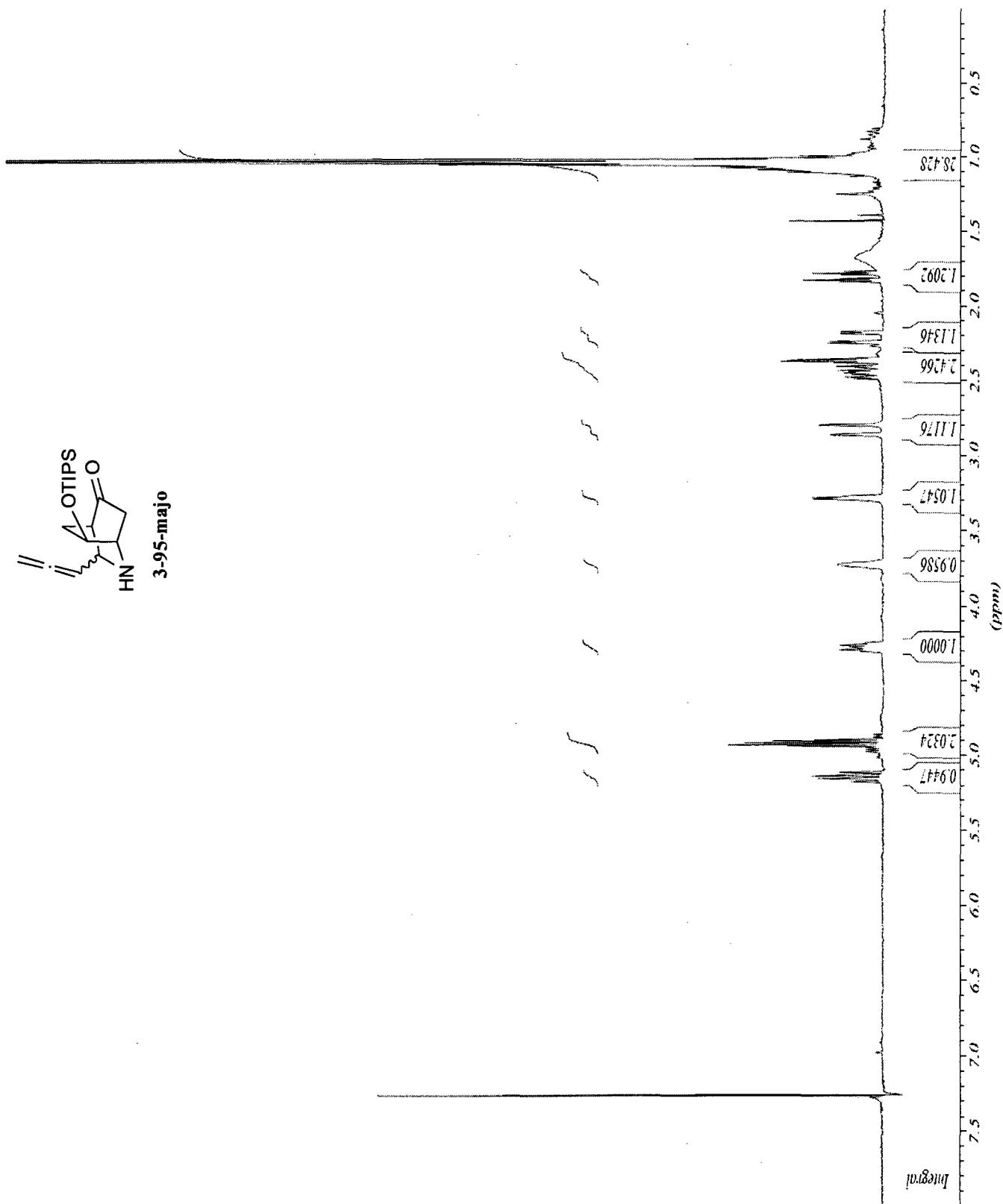
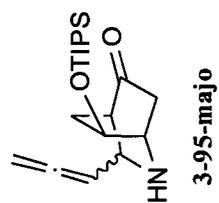
Amines bicycliques 3-93



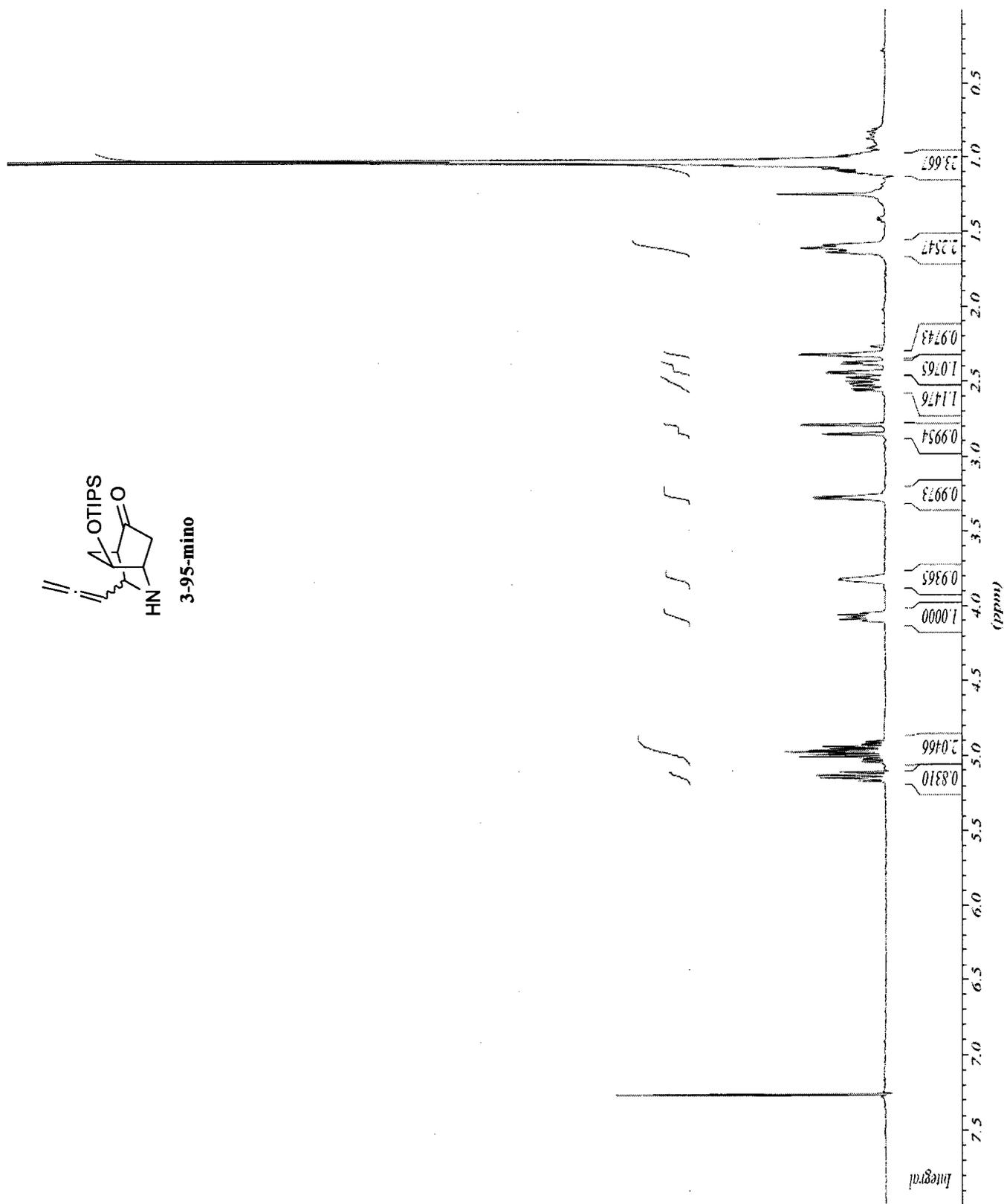
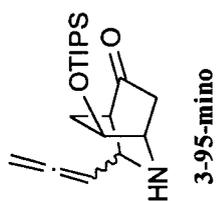
Amines bicycliques 3-94



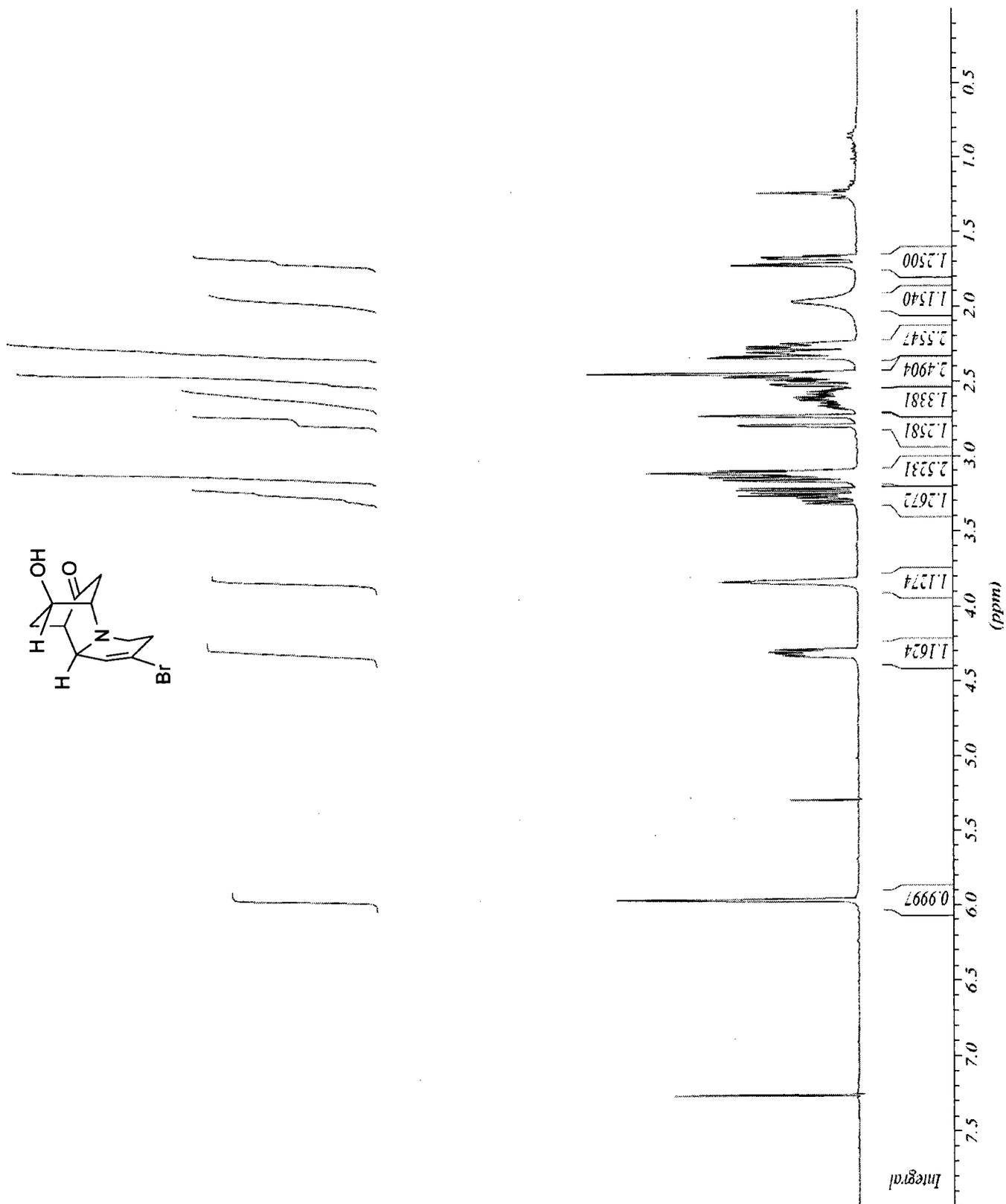
Aminoallène 3-95 (isomère majoritaire)



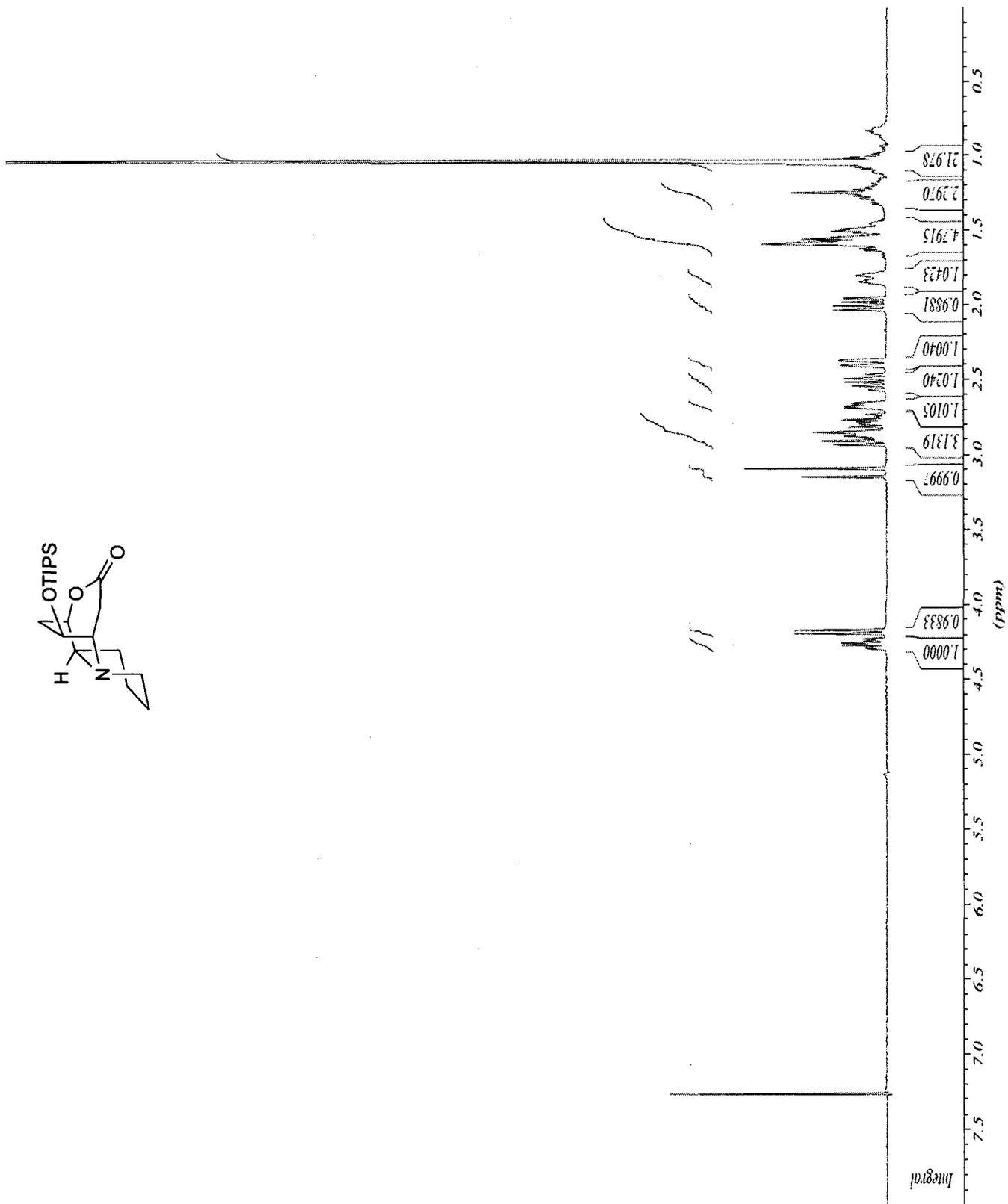
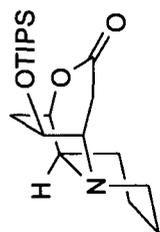
Aminoallène 3-95 (isomère minoritaire)



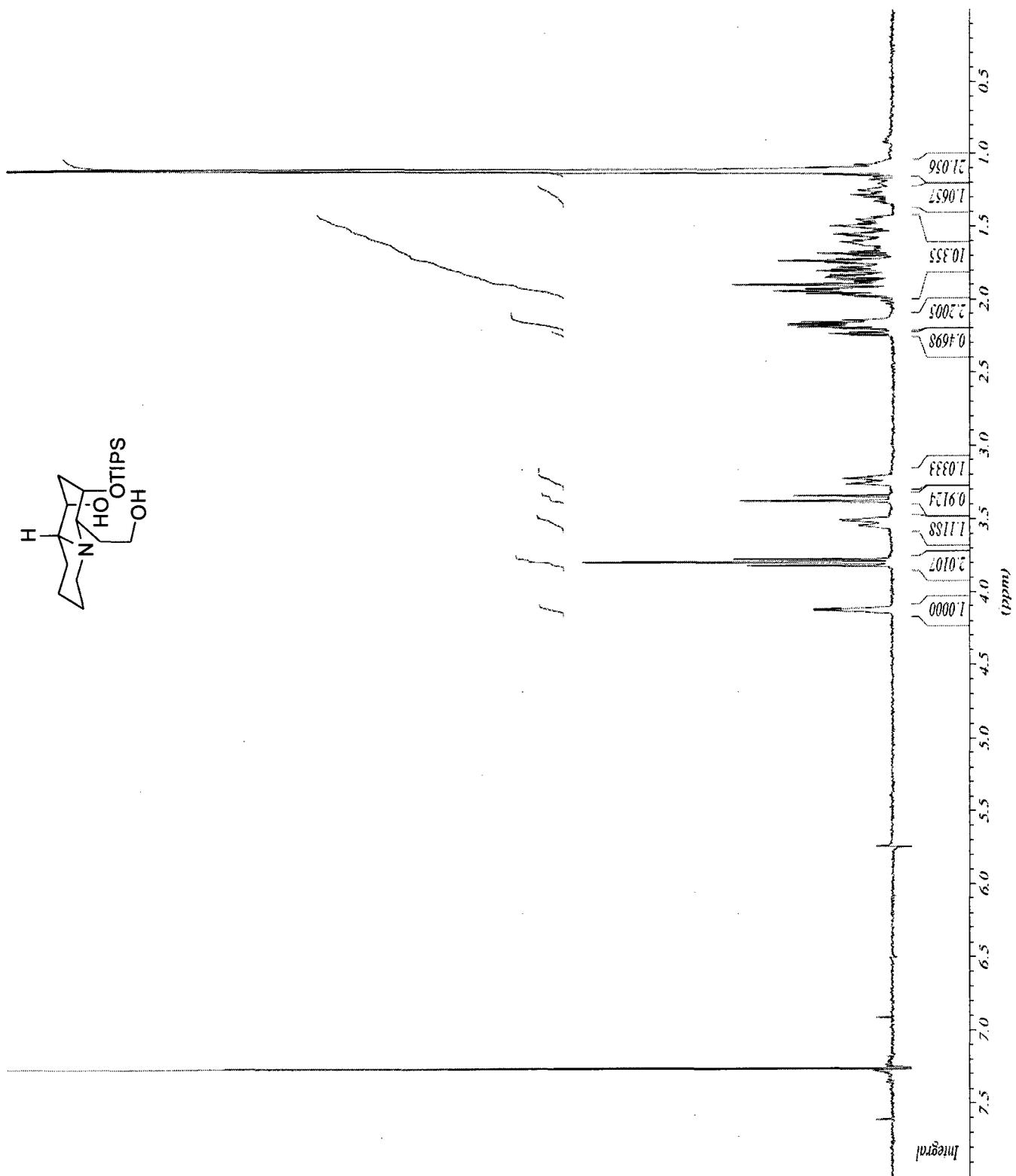
Amino-alcool tricyclique 3-97



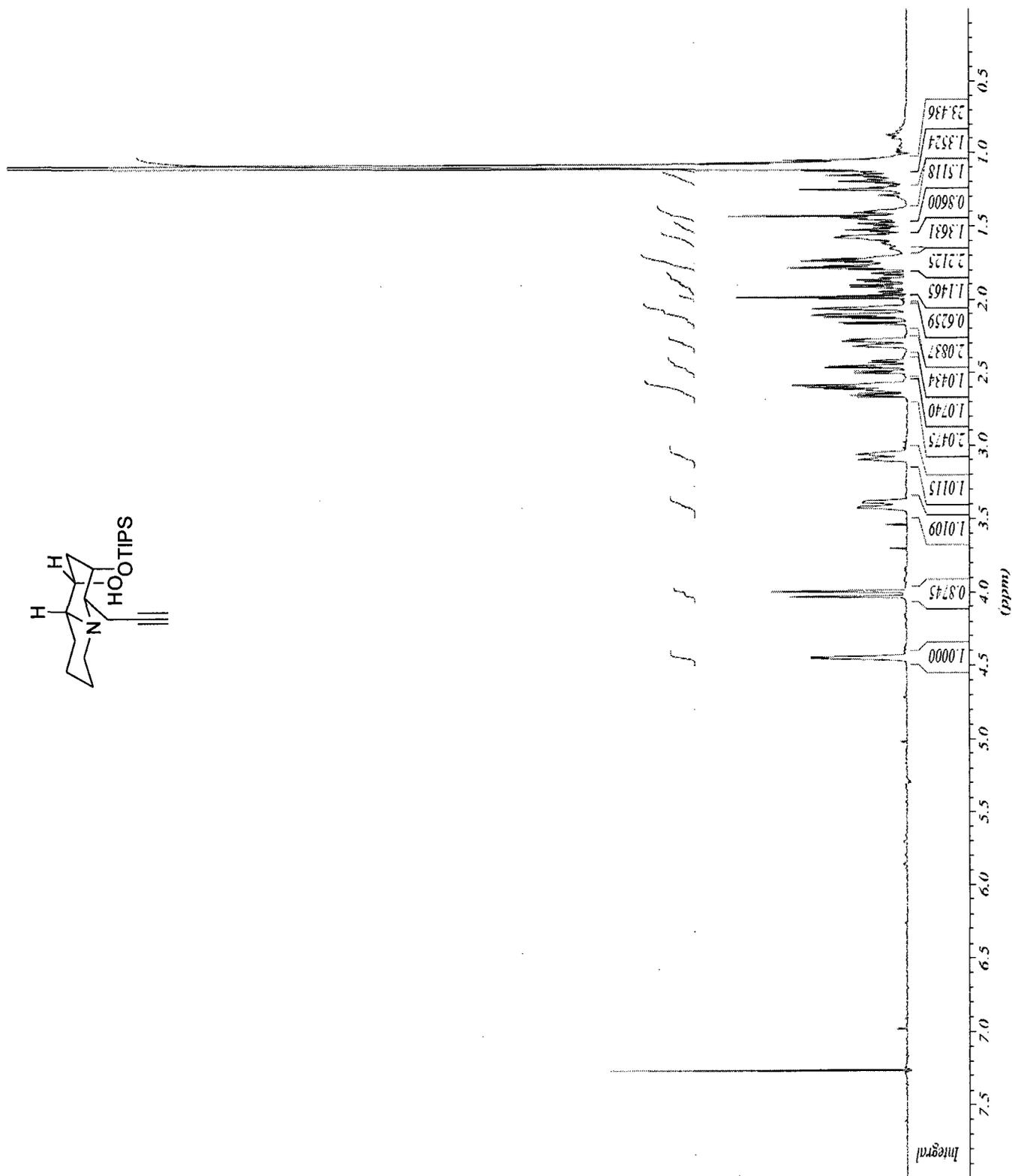
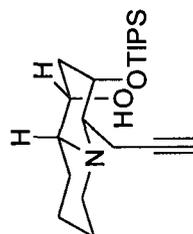
Lactone 3-98



rac-(1*R*,3*S*,4*S*,9*R*)-4-(2-hydroxyethyl)-3-(triisopropylsilyloxy)octahydro-1*H*-quinolizin-1-ol (3-114)

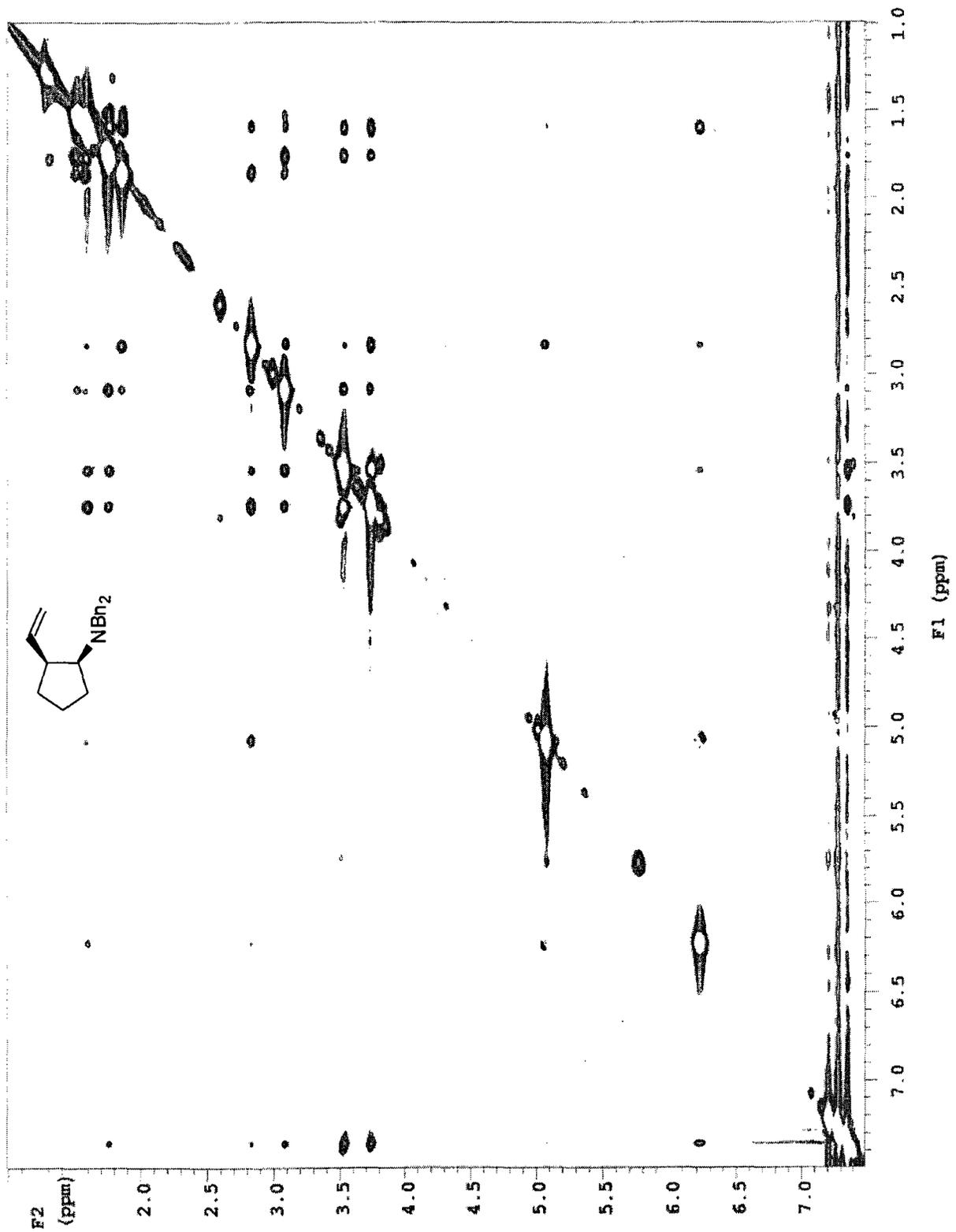


rac-(1*R*,3*S*,4*S*,9*R*)-4-(prop-2-ynyl)-3-(triisopropylsilyloxy)octahydro-1*H*-quinolizin-1-ol (3-117)

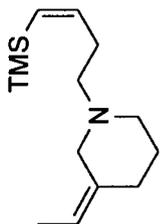


ANNEXE 2: SPECTRES DE RÉSONANCE MAGNÉTIQUE NUCLÉAIRE 2 DIMENSIONS

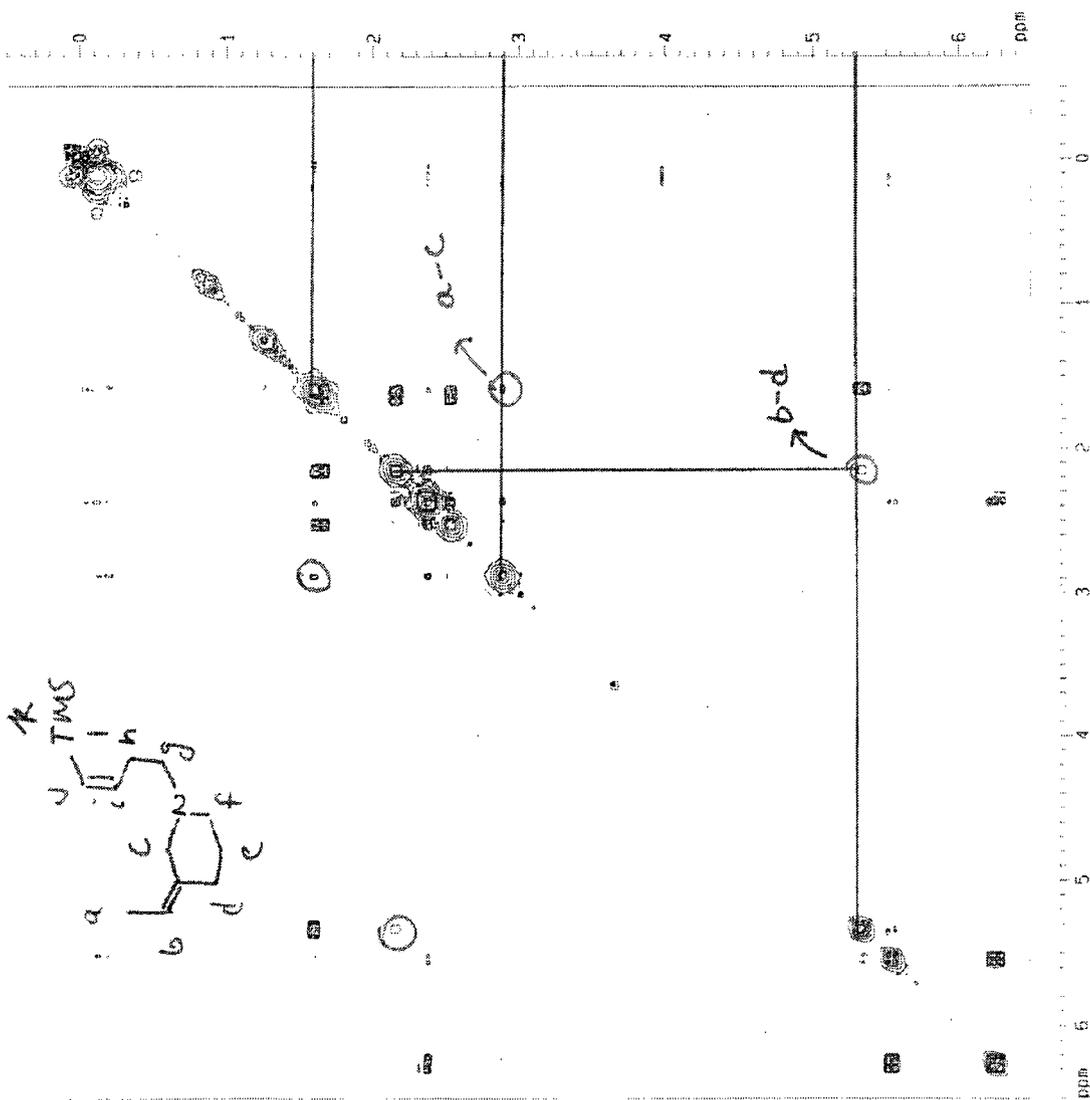
NOESY pour *N,N*-Dibenzyl-2-vinylcyclopentanamine (1-88)



NOESY pour (Z)-3-Éthylidène-1-((i)-4-(triméthylsilyl)but-3-ényl)pipéridine (2-37)



HL 4044A NOESY



Current Data Processing
 NAME: 2-37
 EXPNO: 3
 PROCNO: 1

F2 - Acquisition Parameters
 DATE_: 01/23/11
 TIME: 19:35
 ACQREN: SPECI
 PROBHD: 5 mm BBO-1H
 PULPROG: zgpg30
 TD: 65536
 SFO: 300.13
 AQ: 201.2
 RG: 2048
 INJ: 10
 SOLVENT: CDCL3
 NS: 512
 DS: 4
 SWH: 2597.502 Hz
 FIDRES: 1.463873 Hz
 AQRES: 0.3445854 Hz
 F2: 201.2
 DQ: 115.460 usec
 DE: 5.00 usec
 TE: 300.2 K
 SE: 0.00007300 sec
 D1: 2.00000000 sec
 D2: 0.20000000 sec
 D3: 0.00000000 sec
 D4: 0.00000000 sec
 D5: 0.00000000 sec
 D6: 0.00000000 sec

PROBHD: CHANNEL F1 1H
 NUC1: 1H
 P1: 9.00 usec
 PL1: 4.00 dB
 PL2: 2.00 dB
 SFO1: 300.1312000 MHz

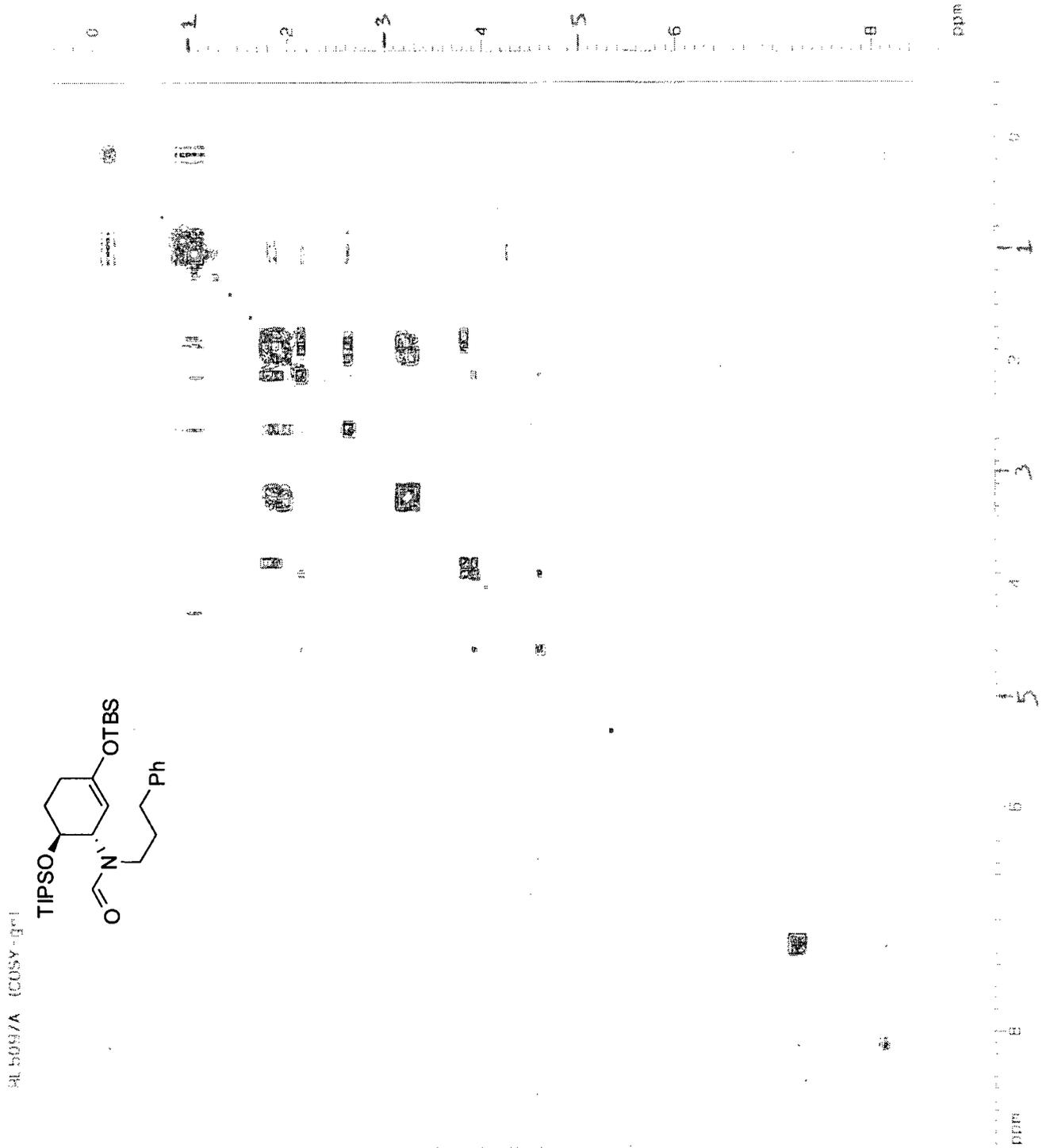
F1 - Acquisition parameters
 NU0: 1
 TD: 128
 SFO: 300.1312 MHz
 FIDRES: 23.418754 Hz
 INJ: 9.968 usec

F2 - Processing Parameters
 SI: 1024
 SF: 300.1300593 MHz
 WDW: SINE
 SSB: 0
 LB: 0.00 Hz
 GB: 0
 PC: 1.00

F1 - Processing parameters
 SI: 1024
 SF: 300.1300593 MHz
 WDW: SINE
 SSB: 0
 LB: 0.00 Hz
 GB: 0

2D NMR list parameters
 CQZ: 17.00 sec
 CE1: 17.00 sec
 F2PUL: 6.500 usec
 F2D: 1951.88 Hz
 F2PH: 6.500 usec
 F2P2: -152.00 Hz
 F2P3: 6.500 usec
 F2P4: -10.500 usec
 F2P5: 6.500 Hz
 F2P6: 6.500 Hz
 F2P7: 6.500 Hz
 F2P8: 6.500 Hz
 F2P9: 6.500 Hz
 F2P10: 6.500 Hz
 F2P11: 6.500 Hz
 F2P12: 6.500 Hz
 F2P13: 6.500 Hz
 F2P14: 6.500 Hz
 F2P15: 6.500 Hz
 F2P16: 6.500 Hz
 F2P17: 6.500 Hz
 F2P18: 6.500 Hz
 F2P19: 6.500 Hz
 F2P20: 6.500 Hz
 F2P21: 6.500 Hz
 F2P22: 6.500 Hz
 F2P23: 6.500 Hz
 F2P24: 6.500 Hz
 F2P25: 6.500 Hz
 F2P26: 6.500 Hz
 F2P27: 6.500 Hz
 F2P28: 6.500 Hz
 F2P29: 6.500 Hz
 F2P30: 6.500 Hz
 F2P31: 6.500 Hz
 F2P32: 6.500 Hz
 F2P33: 6.500 Hz
 F2P34: 6.500 Hz
 F2P35: 6.500 Hz
 F2P36: 6.500 Hz
 F2P37: 6.500 Hz
 F2P38: 6.500 Hz
 F2P39: 6.500 Hz
 F2P40: 6.500 Hz
 F2P41: 6.500 Hz
 F2P42: 6.500 Hz
 F2P43: 6.500 Hz
 F2P44: 6.500 Hz
 F2P45: 6.500 Hz
 F2P46: 6.500 Hz
 F2P47: 6.500 Hz
 F2P48: 6.500 Hz
 F2P49: 6.500 Hz
 F2P50: 6.500 Hz
 F2P51: 6.500 Hz
 F2P52: 6.500 Hz
 F2P53: 6.500 Hz
 F2P54: 6.500 Hz
 F2P55: 6.500 Hz
 F2P56: 6.500 Hz
 F2P57: 6.500 Hz
 F2P58: 6.500 Hz
 F2P59: 6.500 Hz
 F2P60: 6.500 Hz
 F2P61: 6.500 Hz
 F2P62: 6.500 Hz
 F2P63: 6.500 Hz
 F2P64: 6.500 Hz
 F2P65: 6.500 Hz
 F2P66: 6.500 Hz
 F2P67: 6.500 Hz
 F2P68: 6.500 Hz
 F2P69: 6.500 Hz
 F2P70: 6.500 Hz
 F2P71: 6.500 Hz
 F2P72: 6.500 Hz
 F2P73: 6.500 Hz
 F2P74: 6.500 Hz
 F2P75: 6.500 Hz
 F2P76: 6.500 Hz
 F2P77: 6.500 Hz
 F2P78: 6.500 Hz
 F2P79: 6.500 Hz
 F2P80: 6.500 Hz
 F2P81: 6.500 Hz
 F2P82: 6.500 Hz
 F2P83: 6.500 Hz
 F2P84: 6.500 Hz
 F2P85: 6.500 Hz
 F2P86: 6.500 Hz
 F2P87: 6.500 Hz
 F2P88: 6.500 Hz
 F2P89: 6.500 Hz
 F2P90: 6.500 Hz
 F2P91: 6.500 Hz
 F2P92: 6.500 Hz
 F2P93: 6.500 Hz
 F2P94: 6.500 Hz
 F2P95: 6.500 Hz
 F2P96: 6.500 Hz
 F2P97: 6.500 Hz
 F2P98: 6.500 Hz
 F2P99: 6.500 Hz
 F2P100: 6.500 Hz

COSY pour *rac-N-((1S,6S)-3-(tert-Butyldiméthylsilyloxy)-6-(triisopropylsilyloxy)cyclo-hex-2-ényl)-N-(3-phénylpropyl)formamide (3-32)*



ANNEXE 3: COORDONNÉES DE DIFFRACTION DES RAYONS-X DU COMPOSÉ 3-97

Crystallography:

Experimental : The crystals were grown by vapor diffusion of hexane on an ethyl acetate solution. One single crystal of 0.40 X 0.50 X 0.60mm³ was mounted using a glass fiber on the goniometer. Data were collected on an Enraf-Nonius CAD-4 automatic diffractometer at the Université de Sherbrooke using omega scans at 198(2) K. The DIFRAC⁽¹⁾ program was used for centering, indexing, and data collection. One standard reflection was measured every 100 reflections, no intensity decay was observed during data collection. The data were corrected for absorption by empirical methods based on psi scans and reduced with the NRCVAX⁽²⁾ programs. They were solved using SHELXS-97⁽³⁾ and refined by full-matrix least squares on F² with SHELXL-97⁽⁴⁾. The non-hydrogen atoms were refined anisotropically. The hydrogen atoms were placed at idealized calculated geometric position and refined isotropically using a riding model.

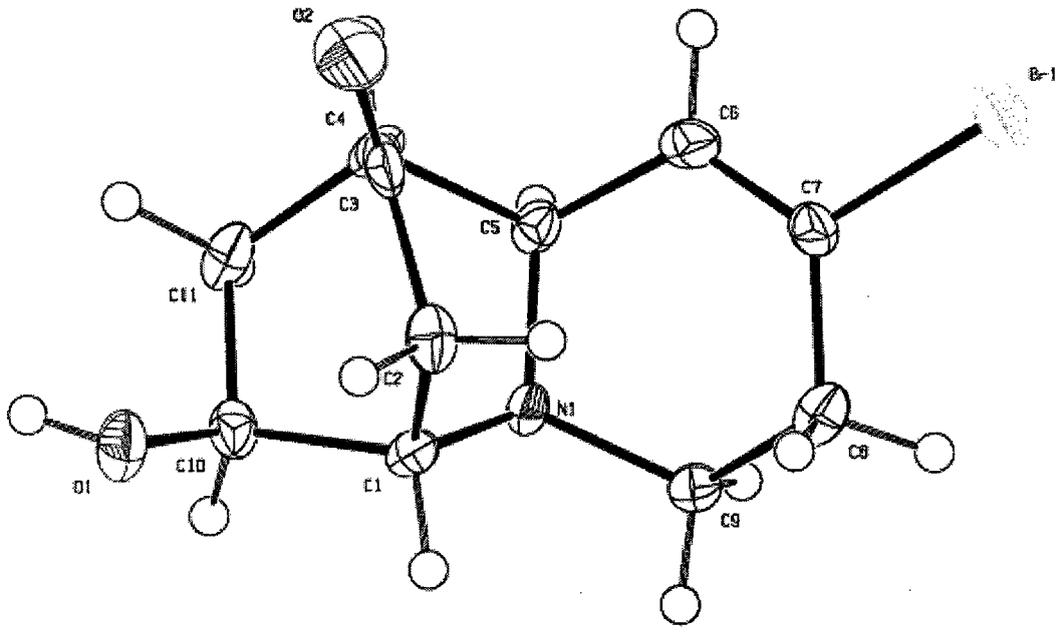
- (1) H.D. Flack, E. Blanc and D. Schwarzenbach (1992), *J. Appl. Cryst.*, **25**, 455-459.
- (2) E.J. Gabe, Y. Le Page, J.-P. Charland, F.L. Lee, and P.S. White, (1989) *J. Appl. Cryst.*, **22**, 384-387.
- (3) G. M. Sheldrick, SHELXS-97, G.M. Sheldrick, University of Göttingen, Germany, 1997, Release 97-2.
- (4) G. M. Sheldrick, SHELXL-97, G.M. Sheldrick, University of Göttingen, Germany, 1997, Release 97-2.

19 Y

PLATON-May 14 21:01:06 2008 - (290408)

VIEW: F0RCE

Prob = 50
Temp = 198



Z 124 rL7130a P21/n R = 0.04 RES= 0 -145 X

Table 1. Crystal data and structure refinement for r17130a.

Identification code	r17130a	
Empirical formula	C11 H14 Br N O2	
Formula weight	272.14	
Temperature	198(2) K	
Wavelength	0.71073 Å	
Crystal system	Monoclinic	
Space group	P21/n	
Unit cell dimensions	a = 6.9549(17) Å	$\alpha = 90^\circ$.
	b = 8.454(4) Å	$\beta = 95.02(3)^\circ$.
	c = 17.994(7) Å	$\gamma = 90^\circ$.
Volume	1053.9(7) Å ³	
Z	4	
Density (calculated)	1.715 Mg/m ³	
Absorption coefficient	3.879 mm ⁻¹	
F(000)	552	
Crystal size	0.6 x 0.5 x 0.4 mm ³	
Theta range for data collection	2.27 to 25.51°.	
Index ranges	-8 ≤ h ≤ 8, 0 ≤ k ≤ 10, 0 ≤ l ≤ 21	
Reflections collected	1973	
Independent reflections	1973 [R(int) = 0.0000]	
Completeness to theta = 25.51°	100.0 %	
Absorption correction	Psi-Scan	
Max. and min. transmission	0.9996 and 0.6482	
Refinement method	Full-matrix least-squares on F ²	
Data / restraints / parameters	1973 / 0 / 138	
Goodness-of-fit on F ²	1.006	
Final R indices [I > 2σ(I)]	R1 = 0.0352, wR2 = 0.0811	
R indices (all data)	R1 = 0.0954, wR2 = 0.0960	
Extinction coefficient	0.0123(11)	
Largest diff. peak and hole	0.704 and -0.716 e.Å ⁻³	

Table 2. Atomic coordinates ($\times 10^4$) and equivalent isotropic displacement parameters ($\text{\AA}^2 \times 10^3$) for r17130a. $U(\text{eq})$ is defined as one third of the trace of the orthogonalized U^j tensor.

	x	y	z	$U(\text{eq})$
C(1)	6650(6)8308(5)		11504(2)	17(1)
C(2)	5971(6)9643(5)		10974(2)	23(1)
C(3)	4578(6)10654(5)		11362(3)	25(1)
C(4)	3933(6)9823(5)		12034(3)	23(1)
C(5)	3312(6)8131(5)		11816(2)	18(1)
C(6)	1768(6)8174(5)		11163(2)	22(1)
C(7)	1907(5)7344(6)		10558(2)	20(1)
C(8)	3532(6)6265(5)		10426(2)	23(1)
C(9)	4654(6)5887(5)		11172(2)	21(1)
C(10)	7414(6)9051(5)		12252(2)	20(1)
C(11)	5659(7)9677(5)		12625(2)	24(1)
Br(1)	-80(1) 7509(1)		9757(1)	31(1)
N(1)	5064(5)7233(4)		11679(2)	18(1)
O(1)	8718(5)10254(4)		12080(2)	26(1)
O(2)	4106(5)11975(4)		11170(2)	39(1)

Table 3. Bond lengths [Å] and angles [°] for r17130a.

C(1)-N(1)	1.484(5)
C(1)-C(2)	1.526(6)
C(1)-C(10)	1.537(6)
C(2)-C(3)	1.508(7)
C(3)-O(2)	1.206(5)
C(3)-C(4)	1.499(7)
C(4)-C(11)	1.537(6)
C(4)-C(5)	1.536(6)
C(5)-N(1)	1.475(5)
C(5)-C(6)	1.521(6)
C(6)-C(7)	1.305(6)
C(7)-C(8)	1.487(6)
C(7)-Br(1)	1.914(4)
C(8)-C(9)	1.526(6)
C(9)-N(1)	1.470(5)
C(10)-O(1)	1.416(5)
C(10)-C(11)	1.537(6)
N(1)-C(1)-C(2)	113.0(4)
N(1)-C(1)-C(10)	105.8(3)
C(2)-C(1)-C(10)	108.0(3)
C(3)-C(2)-C(1)	107.8(4)
O(2)-C(3)-C(4)	124.9(5)
O(2)-C(3)-C(2)	124.1(5)
C(4)-C(3)-C(2)	110.9(4)
C(3)-C(4)-C(11)	108.9(4)
C(3)-C(4)-C(5)	109.1(4)
C(11)-C(4)-C(5)	106.7(4)
N(1)-C(5)-C(6)	114.9(3)
N(1)-C(5)-C(4)	107.7(3)
C(6)-C(5)-C(4)	109.8(4)
C(7)-C(6)-C(5)	122.1(4)
C(6)-C(7)-C(8)	125.1(4)
C(6)-C(7)-Br(1)	119.2(3)

C(8)-C(7)-Br(1)	115.7(3)
C(7)-C(8)-C(9)	109.0(4)
N(1)-C(9)-C(8)	116.1(3)
O(1)-C(10)-C(1)	106.3(3)
O(1)-C(10)-C(11)	113.4(4)
C(1)-C(10)-C(11)	107.2(4)
C(4)-C(11)-C(10)	109.1(4)
C(9)-N(1)-C(5)	112.6(3)
C(9)-N(1)-C(1)	116.8(3)
C(5)-N(1)-C(1)	111.1(3)

Symmetry transformations used to generate equivalent atoms:

Table 4. Anisotropic displacement parameters ($\text{\AA}^2 \times 10^3$) for r17130a. The anisotropic displacement factor exponent takes the form: $-2\pi^2 [h^2 a^{*2} U^{11} + \dots + 2 h k a^* b^* U^{12}]$

	U^{11}	$U^{22} U^{33}$	U^{23}	U^{13}	U^{12}
C(1)	18(2)	14(2)20(2)	-2(2)	5(2)	0(2)
C(2)	26(2)	22(2)21(2)	1(2)	-2(2)	-7(2)
C(3)	21(2)	19(2)33(3)	-2(2)	-12(2)	-6(2)
C(4)	23(2)	15(2)33(2)	-9(2)	8(2)	-1(2)
C(5)	19(2)	15(2)20(2)	-2(2)	5(2)	-3(2)
C(6)	15(2)	17(2)34(3)	-1(2)	9(2)	-2(2)
C(7)	15(2)	19(2)25(2)	-1(2)	-1(2)	-3(2)
C(8)	29(2)	21(2)21(2)	-5(2)	5(2)	-2(2)
C(9)	21(2)	16(2)25(2)	-3(2)	-3(2)	4(2)
C(10)	22(2)	17(2)19(2)	1(2)	-5(2)	-1(2)
C(11)	32(3)	19(2)23(2)	-7(2)	5(2)	-6(2)
Br(1)	24(1)	32(1)34(1)	2(1)	-10(1)	-3(1)
N(1)	20(2)	17(2)16(2)	-5(2)	-2(1)	1(2)
O(1)	27(2)	25(2)27(2)	-6(2)	1(2)	-9(2)
O(2)	38(2)	16(2)60(2)	8(2)	-11(2)	1(2)

Table 5. Hydrogen coordinates ($\times 10^4$) and isotropic displacement parameters ($\text{\AA}^2 \times 10^3$) for r17130a.

	x	y	z	U(eq)
H(1)	7677	7703	11295	21
H(2A)	7063	10273	10849	28
H(2B)	5338	9211	10517	28
H(4)	2871	10399	12235	28
H(5)	2747	7649	12242	22
H(6)	690	8813	11195	26
H(8A)	4378	6766	10096	28
H(8B)	3036	5297	10192	28
H(9A)	3931	5106	11428	25
H(9B)	5871	5405	11073	25
H(10)	8089	8250	12571	24
H(11A)	5343	8958	13016	29
H(11B)	5956	10703	12848	29
H(1A)	8996	10797	12452	40

Table 6. Torsion angles [°] for rl7130a.

N(1)-C(1)-C(2)-C(3)	63.6(4)
C(10)-C(1)-C(2)-C(3)	-53.0(4)
C(1)-C(2)-C(3)-O(2)	163.2(4)
C(1)-C(2)-C(3)-C(4)	-14.4(5)
O(2)-C(3)-C(4)-C(11)	-109.8(5)
C(2)-C(3)-C(4)-C(11)	67.7(4)
O(2)-C(3)-C(4)-C(5)	134.0(4)
C(2)-C(3)-C(4)-C(5)	-48.4(5)
C(3)-C(4)-C(5)-N(1)	70.3(4)
C(11)-C(4)-C(5)-N(1)	-47.2(4)
C(3)-C(4)-C(5)-C(6)	-55.4(5)
C(11)-C(4)-C(5)-C(6)	-173.0(4)
N(1)-C(5)-C(6)-C(7)	6.8(6)
C(4)-C(5)-C(6)-C(7)	128.3(5)
C(5)-C(6)-C(7)-C(8)	0.4(7)
C(5)-C(6)-C(7)-Br(1)	-178.7(3)
C(6)-C(7)-C(8)-C(9)	17.4(6)
Br(1)-C(7)-C(8)-C(9)	-163.5(3)
C(7)-C(8)-C(9)-N(1)	-44.3(5)
N(1)-C(1)-C(10)-O(1)	-171.2(3)
C(2)-C(1)-C(10)-O(1)	-50.0(4)
N(1)-C(1)-C(10)-C(11)	-49.7(4)
C(2)-C(1)-C(10)-C(11)	71.5(4)
C(3)-C(4)-C(11)-C(10)	-47.7(5)
C(5)-C(4)-C(11)-C(10)	70.0(5)
O(1)-C(10)-C(11)-C(4)	99.1(4)
C(1)-C(10)-C(11)-C(4)	-17.9(5)
C(8)-C(9)-N(1)-C(5)	53.3(5)
C(8)-C(9)-N(1)-C(1)	-77.0(5)
C(6)-C(5)-N(1)-C(9)	-32.4(5)
C(4)-C(5)-N(1)-C(9)	-155.1(3)
C(6)-C(5)-N(1)-C(1)	100.8(4)
C(4)-C(5)-N(1)-C(1)	-21.9(4)
C(2)-C(1)-N(1)-C(9)	88.4(4)

C(10)-C(1)-N(1)-C(9) -153.7(3)

C(2)-C(1)-N(1)-C(5) -42.6(4)

C(10)-C(1)-N(1)-C(5) 75.3(4)

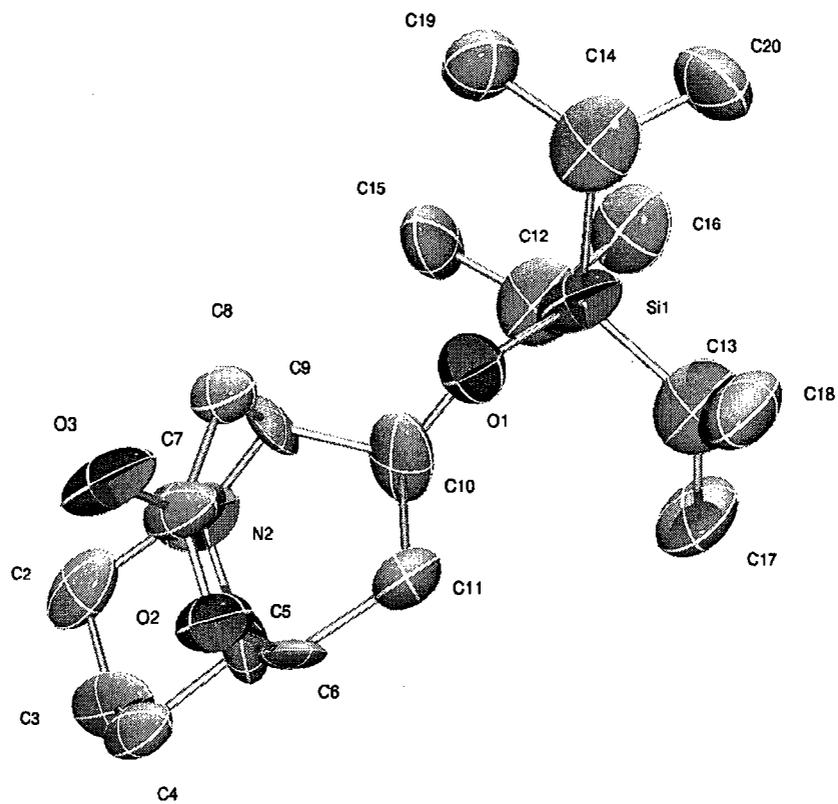
Symmetry transformations used to generate equivalent atoms:

ANNEXE 4: COORDONNÉES DE DIFFRACTION DES RAYONS-X DU COMPOSÉ 3-98

Crystallography:

Experimental : The crystals were grown by slow evaporation on a diethyl ether solution. One single crystal of 0.10 X 0.20 X 0.65 mm³ was mounted using a glass fiber on the goniometer. Data were collected on an Enraf-Nonius CAD-4 automatic diffractometer at the Université de Sherbrooke using omega scans at 293(2) K. The DIFRAC⁽¹⁾ program was used for centering, indexing, and data collection. One standard reflection was measured every 100 reflections, no intensity decay was observed during data collection. The data were corrected for absorption by empirical methods based on psi scans and reduced with the NRCVAX⁽²⁾ programs. They were solved using SHELXS-97⁽³⁾ and refined by full-matrix least squares on F² with SHELXL-97⁽⁴⁾. The non-hydrogen atoms were refined anisotropically. The hydrogen atoms were placed at idealized calculated geometric position and refined isotropically using a riding model.

- (1) H.D. Flack, E. Blanc and D. Schwarzenbach (1992), *J. Appl. Cryst.*, **25**, 455-459.
- (2) E.J. Gabe, Y. Le Page, J.-P. Charland, F.L. Lee, and P.S. White, (1989) *J. Appl. Cryst.*, **22**, 384-387.
- (3) G. M. Sheldrick, SHELXS-97, G.M. Sheldrick, University of Göttingen, Germany, 1997, Release 97-2.
- (4) G. M. Sheldrick, SHELXL-97, G.M. Sheldrick, University of Göttingen, Germany, 1997, Release 97-2.



Ellipsoid probability set at 15%.

Table 1. Crystal data and structure refinement for r18052b.

Identification code	r18052b	
Empirical formula	C ₂₀ H ₃₇ N O ₃ Si	
Formula weight	367.60	
Temperature	293(2) K	
Wavelength	1.54176 Å	
Crystal system	Monoclinic	
Space group	Cc	
Unit cell dimensions	a = 11.258(3) Å	$\alpha = 90^\circ$.
	b = 27.133(6) Å	$\beta = 106.899(18)^\circ$.
	c = 7.6228(14) Å	$\gamma = 90^\circ$.
Volume	2228.0(8) Å ³	
Z	4	
Density (calculated)	1.096 Mg/m ³	
Absorption coefficient	1.055 mm ⁻¹	
F(000)	808	
Crystal size	0.65 x 0.20 x 0.10 mm ³	
Theta range for data collection	3.26 to 69.85°.	
Index ranges	-13 ≤ h ≤ 0, -32 ≤ k ≤ 0, -8 ≤ l ≤ 9	
Reflections collected	1957	
Independent reflections	1957 [R(int) = 0.0000]	
Completeness to theta = 69.85°	92.4 %	
Absorption correction	Empirical	
Max. and min. transmission	0.9018 and 0.5471	
Refinement method	Full-matrix least-squares on F ²	
Data / restraints / parameters	1957 / 8 / 215	
Goodness-of-fit on F ²	0.880	
Final R indices [I > 2σ(I)]	R1 = 0.0916, wR2 = 0.2407	
R indices (all data)	R1 = 0.2240, wR2 = 0.3103	
Absolute structure parameter	0.03(12)	
Extinction coefficient	0.015(2)	
Largest diff. peak and hole	0.134 and -0.146 e.Å ⁻³	

Table 2. Atomic coordinates ($\times 10^4$) and equivalent isotropic displacement parameters ($\text{\AA}^2 \times 10^3$) for r18052b. $U(\text{eq})$ is defined as one third of the trace of the orthogonalized U^j tensor.

	x	y	z	$U(\text{eq})$
Si(1)	1326(8)3526(2)		4465(8)	211(3)
O(1)	306(14)3735(5)		2567(16)	186(4)
O(3)	-2191(17)4066(3)		-3912(18)	239(7)
C(9)	-1827(9)3658(5)		710(20)	148(5)
O(2)	-2285(12)4534(4)		-1754(18)	191(4)
C(10)	-820(30)3915(9)		2240(30)	231(11)
C(6)	-2250(20)4599(5)		270(20)	183(8)
N(2)	-3059(15)3835(4)		485(11)	184(6)
C(14)	2390(30)3102(9)		3500(30)	268(7)
C(8)	-1624(14)3665(5)		-1096(17)	148(5)
C(7)	-2130(20)4119(6)		-2202(19)	190(7)
C(12)	360(30)3231(9)		5870(30)	268(7)
C(4)	-4450(20)4557(5)		-190(20)	202(9)
C(11)	-912(18)4472(6)		1440(30)	212(8)
C(3)	-5190(30)4285(8)		760(20)	250(12)
C(5)	-3135(16)4377(7)		950(30)	222(11)
C(1)	-3800(20)3641(8)		1575(17)	218(9)
C(2)	-5270(30)3726(8)		910(20)	230(10)
C(13)	1970(30)4068(10)		5750(30)	268(7)
C(18)	2780(20)4307(10)		4650(40)	271(13)
C(19)	1600(20)2638(6)		2490(30)	220(8)
C(20)	3620(20)3001(11)		4910(40)	287(14)
C(15)	-493(18)2818(8)		4920(40)	272(15)
C(16)	1360(30)2971(11)		7620(30)	289(12)
C(17)	1300(30)4389(12)		6560(50)	324(18)

Table 3. Bond lengths [Å] and angles [°] for r18052b.

Si(1)-O(1)	1.664(16)
Si(1)-C(13)	1.80(3)
Si(1)-C(12)	1.91(2)
Si(1)-C(14)	1.95(3)
O(1)-C(10)	1.31(3)
O(3)-C(7)	1.292(17)
C(9)-N(2)	1.431(17)
C(9)-C(8)	1.457(18)
C(9)-C(10)	1.54(3)
O(2)-C(7)	1.206(15)
O(2)-C(6)	1.54(2)
C(10)-C(11)	1.62(2)
C(6)-C(5)	1.39(2)
C(6)-C(11)	1.55(2)
N(2)-C(1)	1.43(2)
N(2)-C(5)	1.52(2)
C(14)-C(20)	1.51(3)
C(14)-C(19)	1.60(3)
C(8)-C(7)	1.507(19)
C(12)-C(15)	1.52(3)
C(12)-C(16)	1.63(3)
C(4)-C(3)	1.45(3)
C(4)-C(5)	1.56(2)
C(3)-C(2)	1.53(3)
C(1)-C(2)	1.60(3)
C(13)-C(17)	1.40(3)
C(13)-C(18)	1.55(3)
O(1)-Si(1)-C(13)	105.2(9)
O(1)-Si(1)-C(12)	105.7(10)
C(13)-Si(1)-C(12)	104.0(11)
O(1)-Si(1)-C(14)	102.5(8)
C(13)-Si(1)-C(14)	119.5(15)
C(12)-Si(1)-C(14)	118.4(11)

C(10)-O(1)-Si(1)	132.5(13)
N(2)-C(9)-C(8)	107.3(12)
N(2)-C(9)-C(10)	114.3(18)
C(8)-C(9)-C(10)	115.3(14)
C(7)-O(2)-C(6)	115.3(12)
O(1)-C(10)-C(9)	116(2)
O(1)-C(10)-C(11)	111.7(19)
C(9)-C(10)-C(11)	100.6(13)
C(5)-C(6)-O(2)	120.6(18)
C(5)-C(6)-C(11)	111.9(15)
O(2)-C(6)-C(11)	106.9(18)
C(9)-N(2)-C(1)	121.0(12)
C(9)-N(2)-C(5)	114.5(14)
C(1)-N(2)-C(5)	97.9(15)
C(20)-C(14)-C(19)	118(2)
C(20)-C(14)-Si(1)	111.9(17)
C(19)-C(14)-Si(1)	109(2)
C(9)-C(8)-C(7)	113.7(12)
O(2)-C(7)-O(3)	114.8(15)
O(2)-C(7)-C(8)	131.9(13)
O(3)-C(7)-C(8)	112.0(14)
C(15)-C(12)-C(16)	105.2(18)
C(15)-C(12)-Si(1)	115.2(17)
C(16)-C(12)-Si(1)	105.8(19)
C(3)-C(4)-C(5)	98.6(16)
C(6)-C(11)-C(10)	111.7(17)
C(4)-C(3)-C(2)	126.9(19)
C(6)-C(5)-N(2)	103.7(19)
C(6)-C(5)-C(4)	109.1(18)
N(2)-C(5)-C(4)	106.3(12)
N(2)-C(1)-C(2)	119.0(13)
C(3)-C(2)-C(1)	94.9(18)
C(17)-C(13)-C(18)	117(3)
C(17)-C(13)-Si(1)	124(3)
C(18)-C(13)-Si(1)	104.8(17)

Table 4. Anisotropic displacement parameters ($\text{\AA}^2 \times 10^3$) for r18052b. The anisotropic displacement factor exponent takes the form: $-2\pi^2 [h^2 a^{*2} U^{11} + \dots + 2 h k a^* b^* U^{12}]$

	U ¹¹	U ²² U ³³	U ²³	U ¹³	U ¹²	
Si(1)	353(8)	121(3)	157(4)	0(3)	74(5)	14(4)
O(1)	218(10)	182(9)	140(8)	31(7)	25(8)	25(9)
O(3)	470(20)	99(6)155(9)	-11(5)	95(12)	13(7)	
C(9)	43(3)	165(10)	222(16)	30(11)	16(6)	32(6)
O(2)	265(13)	115(7)	191(10)	-11(6)	63(8)	25(7)
C(10)	250(20)	230(20)	170(16)	99(14)	-19(17)	-39(18)
C(6)	260(20)	60(6)182(15)	-9(7)	-6(14)	85(10)	
N(2)	350(20)	160(10)	54(4)	16(5)	88(8)	14(10)
C(14)	410(20)	254(13)	139(8)	79(10)	84(11)	-30(15)
C(8)	204(14)	120(8)	125(9)	-2(7)	53(9)	19(9)
C(7)	330(20)	118(11)	103(10)	-13(8)	32(11)	47(11)
C(12)	410(20)	254(13)	139(8)	79(10)	84(11)	-30(15)
C(4)	350(30)	117(9)	107(10)	-10(8)	14(13)	38(12)
C(11)	230(20)	127(11)	250(20)	-55(13)	32(16)	-1(12)
C(3)	440(40)	187(17)	103(10)	68(11)	54(14)	78(19)
C(5)	165(14)	153(16)	260(20)	47(15)	-82(14)	-43(12)
C(1)	300(20)	290(20)	65(6)	-5(9)	58(11)	114(19)
C(2)	370(30)	202(19)	130(13)	-35(13)	85(16)	-60(20)
C(13)	410(20)	254(13)	139(8)	79(10)	84(11)	-30(15)
C(18)	240(20)	240(20)	350(30)	-150(20)	110(20)	-44(17)
C(19)	257(19)	152(13)	240(20)	11(14)	60(16)	2(13)
C(20)	250(20)	330(30)	230(20)	-20(20)	-24(17)	130(20)
C(15)	160(14)	193(15)	410(40)	31(19)	-4(18)	-22(12)
C(16)	390(40)	290(30)	174(18)	36(19)	70(20)	-30(30)
C(17)	350(30)	290(30)	320(40)	-180(30)	90(30)	0(20)

Table 5. Hydrogen coordinates ($\times 10^4$) and isotropic displacement parameters ($\text{\AA}^2 \times 10^3$) for rl8052b.

	x	y	z	U(eq)
H(9)	-1822	3310	1061	178
H(10)	-1065	3913	3373	277
H(6)	-2337	4954	436	219
H(14)	2586	3293	2527	322
H(8A)	-2013	3376	-1775	178
H(8B)	-740	3643	-943	178
H(12)	-113	3484	6297	322
H(4A)	-4549	4910	-101	243
H(4B)	-4645	4462	-1472	243
H(11A)	-653	4702	2452	254
H(11B)	-351	4506	693	254
H(3A)	-6036	4397	231	300
H(3B)	-4931	4406	2009	300
H(5)	-2980	4432	2269	266
H(1A)	-3485	3780	2795	261
H(1B)	-3652	3289	1689	261
H(2A)	-5671	3569	-257	275
H(2B)	-5673	3625	1820	275
H(13)	2592	3930	6818	322
H(18A)	3246	4056	4254	406
H(18B)	3344	4539	5417	406
H(18C)	2258	4475	3602	406
H(19A)	811	2748	1725	330
H(19B)	1485	2411	3389	330
H(19C)	2045	2477	1745	330
H(20A)	3974	3305	5451	430
H(20B)	4169	2845	4323	430
H(20C)	3489	2787	5838	430
H(15A)	-1116	2948	3880	408
H(15B)	-886	2674	5759	408

H(15C)	-19	2571	4520	408
H(16A)	1961	3210	8244	433
H(16B)	1765	2706	7197	433
H(16C)	929	2845	8446	433
H(17A)	981	4210	7403	486
H(17B)	626	4531	5617	486
H(17C)	1841	4647	7195	486

Table 6. Torsion angles [°] for rl8052b.

C(13)-Si(1)-O(1)-C(10)	-77(2)
C(12)-Si(1)-O(1)-C(10)	33(2)
C(14)-Si(1)-O(1)-C(10)	157.6(19)
Si(1)-O(1)-C(10)-C(9)	-125.2(16)
Si(1)-O(1)-C(10)-C(11)	120.5(16)
N(2)-C(9)-C(10)-O(1)	175.0(13)
C(8)-C(9)-C(10)-O(1)	-59.9(18)
N(2)-C(9)-C(10)-C(11)	-64(2)
C(8)-C(9)-C(10)-C(11)	61(2)
C(7)-O(2)-C(6)-C(5)	-64(2)
C(7)-O(2)-C(6)-C(11)	65(2)
C(8)-C(9)-N(2)-C(1)	145.4(14)
C(10)-C(9)-N(2)-C(1)	-85.4(17)
C(8)-C(9)-N(2)-C(5)	-97.9(15)
C(10)-C(9)-N(2)-C(5)	31.4(18)
O(1)-Si(1)-C(14)-C(20)	161.4(19)
C(13)-Si(1)-C(14)-C(20)	46(2)
C(12)-Si(1)-C(14)-C(20)	-83(2)
O(1)-Si(1)-C(14)-C(19)	-66.6(13)
C(13)-Si(1)-C(14)-C(19)	177.7(12)
C(12)-Si(1)-C(14)-C(19)	49.1(17)
N(2)-C(9)-C(8)-C(7)	41.6(18)
C(10)-C(9)-C(8)-C(7)	-87.0(19)
C(6)-O(2)-C(7)-O(3)	178.5(18)
C(6)-O(2)-C(7)-C(8)	-16(3)
C(9)-C(8)-C(7)-O(2)	28(3)
C(9)-C(8)-C(7)-O(3)	-165.3(15)
O(1)-Si(1)-C(12)-C(15)	58(2)
C(13)-Si(1)-C(12)-C(15)	168.6(19)
C(14)-Si(1)-C(12)-C(15)	-56(2)
O(1)-Si(1)-C(12)-C(16)	173.8(14)
C(13)-Si(1)-C(12)-C(16)	-75.7(19)
C(14)-Si(1)-C(12)-C(16)	60(2)
C(5)-C(6)-C(11)-C(10)	35(2)

O(2)-C(6)-C(11)-C(10)	-99(2)
O(1)-C(10)-C(11)-C(6)	154.4(17)
C(9)-C(10)-C(11)-C(6)	31(3)
C(5)-C(4)-C(3)-C(2)	-62(2)
O(2)-C(6)-C(5)-N(2)	55.2(16)
C(11)-C(6)-C(5)-N(2)	-71.8(17)
O(2)-C(6)-C(5)-C(4)	-58(2)
C(11)-C(6)-C(5)-C(4)	175.3(12)
C(9)-N(2)-C(5)-C(6)	39.0(18)
C(1)-N(2)-C(5)-C(6)	168.3(14)
C(9)-N(2)-C(5)-C(4)	153.9(16)
C(1)-N(2)-C(5)-C(4)	-76.8(19)
C(3)-C(4)-C(5)-C(6)	-179.6(16)
C(3)-C(4)-C(5)-N(2)	69.1(19)
C(9)-N(2)-C(1)-C(2)	-162.2(15)
C(5)-N(2)-C(1)-C(2)	72.9(18)
C(4)-C(3)-C(2)-C(1)	50(2)
N(2)-C(1)-C(2)-C(3)	-54.3(18)
O(1)-Si(1)-C(13)-C(17)	68(2)
C(12)-Si(1)-C(13)-C(17)	-43(3)
C(14)-Si(1)-C(13)-C(17)	-178(2)
O(1)-Si(1)-C(13)-C(18)	-70(2)
C(12)-Si(1)-C(13)-C(18)	179(2)
C(14)-Si(1)-C(13)-C(18)	44(2)

Symmetry transformations used to generate equivalent atoms: