

**DÉVELOPPEMENT D'UNE CASCADE RÉACTIONNELLE CONVERGENTE COMME OUTIL POUR LA MISE SUR
PIED D'UNE LIBRAIRIE DE POLYHYDROQUINOLÉINES POLYSUBSTITUÉES**

par

Shawn Gallagher-Duval

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 2018

Le 31 juillet 2018

*le jury a accepté la thèse de Monsieur Shawn Gallagher-Duval
dans sa version finale.*

Membres du jury

Professeur Guillaume Bélanger

Directeur de recherche

Département de chimie

Professeur Fabien Gagosz

Évaluateur externe

Université d'Ottawa

Professeur Claude Spino

Évaluateur interne

Département de chimie

Professeur Claude Legault

Évaluateur interne

Département de chimie

Professeur Pierre Harvey

Président-rapporteur

Département de chimie

SOMMAIRE

Cette thèse porte sur le développement d'une nouvelle cascade réactionnelle pour accéder à des polyhydroquinoléines substituées à partir de substrats simples. Le premier chapitre fait état d'une preuve de concept pour démontrer l'utilisation de l'éther d'énol méthylé comme relais dans une cascade réactionnelle avec un nucléophile interne. En deuxième lieu, l'étude de l'addition de différents nucléophiles sur l'ion oxocarbénium intermédiaire en fonction de différents paramètres est présentée. Enfin, une troisième étude est présentée sur les types de dinucléophiles utilisés pour la mise au point de la deuxième cyclisation qui génèrerait le squelette polyhydroquinoléine.

Le deuxième chapitre présente les ajustements faits au niveau du formamide pour favoriser la formation du squelette de polyhydroquinoléine. Il s'en suit une optimisation des conditions pour obtenir un composé neutre et isolable.

L'étendue de la méthodologie développée est présentée au chapitre trois et appliquée à divers substrats. La substitution au centre quaternaire, la taille de cycle formé, la substitution sur le cycle carboné de la polyhydroquinoléine ainsi que la diastéréosélectivité ont été évaluées.

Au quatrième chapitre, la tolérance des groupements fonctionnels impliqués dans la cascade réactionnelle a été mise à l'épreuve. À la lumière des résultats présentés tout au long de ce document, des clarifications mécanistiques sont apportées.

Mots clés : activation de carbamate, éther d'énol méthylé, dinucléophiles, polyhydroquinoléine, ion iminium, alcaloïde

REMERCIEMENTS

Je tiens tout d'abord à remercier le professeur Guillaume Bélanger pour m'avoir accueilli dans son groupe de recherche. Ta supervision personnalisée m'a permis de rapidement développer mon autonomie. Sans la confiance que tu as mise en moi et en ce projet, sans la liberté que tu m'as donnée, les deux premières années d'incertitudes du projet auraient été plus obscures. Merci beaucoup.

Je tiens à remercier mes collègues du laboratoire qui sont une des raisons pour lesquelles j'avais envie de venir au laboratoire tous les matins : Jonathan, Nicolas, Ludovic, Clémence, Johanne, Patrick et le nouveau venu Jean-Philippe. Votre présence et votre humour font du laboratoire un endroit plaisant et détendu où travailler et se dépasser. Je tiens à remercier plus spécifiquement Jonathan pour m'avoir pris sous son aile lorsque je suis entré dans le groupe de recherche et pour avoir placé les premières pierres du projet. Un merci particulier à Pat, Ludo et J-P, voisins de bureau, très bon amis et partenaires de discussions enrichissantes.

Je voudrais remercier le corps enseignant du département, impliqué dans la réussite des étudiants, plus particulièrement les professeurs Claude Spino, Claude Legault et Jean Lessard, toujours passionnés et passionnants. Un merci également à leurs groupes de recherche pour leur aide et l'apport dynamique que ces derniers ont eu et ont toujours sur la vie départementale. Une mention spéciale à Antoine, Yoann, Rob, Vincent, Tony, Sam, Martin, Phil, Florian et Pascal.

Un grand merci au personnel du département de chimie pour leur précieuse aide. Le meilleur coordonnateur Jean-Marc Chapuzet, nos adjointes administratives dévouées Sylvie Carrier et Solange Thériault, René Gagnon et Philippe Venne pour les analyses de masses, Daniel Fortin et Samuel Aubert-Nicol pour la spectroscopie RMN, Philip Richter au soutien technique, Michel Trottier, Maurice Luc et François Rivard. Je souhaite aussi remercier le CCVC, Hydro-Québec, la division de chimie organique de l'ACS, la famille Roger-Beaudoin et l'Université de Sherbrooke pour le soutien financier apporté.

J'aimerais remercier les membres du jury qui ont accepté de corriger ma thèse. Merci pour votre générosité et vos conseils : Pr Pierre Harvey, Pr Claude Spino, Pr Claude Legault et Pr Fabien Gagosz.

Tout au long de mon parcours, j'ai eu la chance de côtoyer des gens extraordinaires qui ont su me supporter et qui sont entrés dans ma vie. D'abord, un merci tout particulier à Patrick et Samuel, les paléontologues amateurs apprentis forgerons grimpeurs, vous êtes très importants à mes yeux. Un merci à Ludo, joueur étoile des Gilles et coloc de bureau durant trois ans, Tony, un bon partner quand il faut décrocher, Mélissa, source éternelle de fraîcheur, Yoann pour son sourire contagieux, Forain qui n'a pas toujours eu ses pompes et J-P que j'ai pu voir progresser avec qui j'ai eu la chance de partager le labo durant la dernière année. Finalement, merci aux 6 qui ont facilité la transition du laboratoire à la fin de semaine.

Je n'aurais certainement pas pu autant profiter de mon parcours sans la présence d'acteurs importants dans ma vie personnelle. Tout d'abord, je tiens à remercier les membres de ma famille, mes parents, Frances et Dominique, mon frère Xavier et ma grand-mère Lucienne pour leur support incommensurable. C'est de vous que vient mon désir continu de me dépasser. Une mention spéciale également à ma belle-famille, Alain, Josée, Judith, Katherine, Louis et Delphine pour vos encouragements. Un merci à Patricia et Marie-Pier, vous occupez une place importante dans mon cœur.

Je tiens finalement à remercier Emmanuelle, ton soutien tout au long de cette aventure a été plus que nécessaire, il y a une bonne partie de toi dans ce projet. Merci pour tes sacrifices et tes encouragements, tu as toujours su trouver le mot pour me donner le courage de continuer, tu as réussi avec brio à me faire décrocher dans les moments difficiles. Je t'aime.

TABLE DES MATIÈRES

SOMMAIRE	III
REMERCIEMENTS	IV
TABLE DES MATIÈRES	VI
LISTE DES ABRÉVIATIONS.....	IX
LISTE DES TABLEAUX.....	XII
LISTE DES FIGURES.....	XIII
LISTE DES SCHÉMAS.....	XIV
INTRODUCTION.....	1
I.1 Mise en contexte.....	1
I.2. Les polyhydroquinoléines	3
I.3. Antécédents du laboratoire	7
I.4. Mise en place du projet.....	8
CHAPITRE 1 : ÉTUDE DE L'UTILISATION D'AMIDE ET DE LA DOUBLE CYCLISATION	12
1.1 Introduction.....	12
1.2. Mononucléophiles externes	13
1.2.1. Cyclisation 6- <i>endo</i>	14
1.2.2. Cyclisation 6- <i>exo</i>	15
1.2.3. Cyclisation 5- <i>exo</i>	16
1.2.4. Nature du nucléophile	17
1.3 Dinucléophiles externes.....	18
1.3.1. Dinucléophiles-1,2	19
1.3.1.1. Aryles riches en électrons	19
1.3.1.2. Allylsilane et éther d'énol silylé.....	21
1.3.2. Dinucléophiles-1,3	23
1.3.2.1. Dinucléophiles inspirés de l'allyltriméthylsilane	23
1.3.2.2 Dinucléophile énamine	24
1.3.2.3 Dinucléophile éther d'énol	27
1.4 Conclusion.....	29
CHAPITRE 2 : ÉTUDE ET VARIATION DE LA RÉACTIVITÉ DE L'ION IMINIUM.....	31
2.1. Introduction.....	31

2.2. Activation d'acides hydroxamiques.....	31
2.3. Variation de l'hybridation.....	33
2.4. Activation d'imides.....	35
2.5. Activation de carbamates.....	40
2.5.1. Activation de carbamates dans la littérature.....	41
2.5.2. Développement du substrat modèle	43
2.5.2.1. Hypothèses	43
2.5.2.2. Synthèse du substrat modèle	45
2.5.2.3. Test de cascade réactionnelle et détails expérimentaux cruciaux	46
2.5.2.4. Étude des dinucléophiles.....	48
2.5.3. Valorisation de l'ion iminium	49
2.6. Conclusion	54
CHAPITRE 3 : ÉTUDE DE L'ÉTENDUE DE LA CASCADE RÉACTIONNELLE : MODIFICATION DE LA SUBSTITUTION DU SUBSTRAT	55
3.1. Les énaminones.....	55
3.1.1. Formation	56
3.1.2. Réactivité.....	59
3.2. Introduction.....	62
3.3. Variation des grandeurs de cycles azotés formés	63
3.3.1. Synthèse des précurseurs de cyclisation.....	63
3.3.2. Cascade réactionnelle et formation d'énaminone	64
3.4. Variation de la substitution au centre quaternaire (R ¹).....	66
3.4.1. Synthèse des précurseurs de cyclisation.....	66
3.4.1.1. Synthèse de 3-89	66
3.4.1.2. Synthèse de 3-93	67
3.4.1.2. Synthèse de 3-100	68
3.4.2. Cascade réactionnelle et formation d'énaminone	69
3.5. Étude de la substitution en R ²	70
3.5.1. Synthèse des précurseurs de cyclisation.....	71
3.5.1.1. Synthèse des précurseurs acycliques	71
3.5.1.2. Synthèse du précurseur cyclique 3-135	76
3.5.2. Cascade réactionnelle et formation d'énaminone	77
3.6. Étude de la substitution en R ³	79
3.6.1. Synthèse des précurseurs de cyclisation.....	80

3.6.1.1. Synthèse des précurseurs 3-160 , 3-161 et 3-162	80
3.6.1.2. Synthèse du précurseur 3-167	81
3.6.2. Cascade réactionnelle et formation d'énaminones.....	81
3.7. Étude de la substitution en R ⁴	84
3.7.1. Synthèse des précurseurs de cyclisation.....	85
3.7.2. Cascade réactionnelle.....	87
3.8. Conclusion	87
CHAPITRE 4 : ÉTUDE DE L'ÉTENDUE DE LA RÉACTION : MODIFICATION DES GROUPEMENTS RÉACTIFS	91
4.1. Introduction.....	91
4.2. Variation du carbamate.....	91
4.2.1. Activation de pyrrole <i>N</i> -carbamate	91
4.2.2. Activation de carbamates cycliques	93
4.3. Variation du dinucléophile externe.....	95
4.4. Variation de l'éther d'énol.....	99
4.4.1. Éther d'énol silylé	99
4.4.2 Éther d'énol cyclique.....	100
4.4.2.1. Alkylation de lactone.....	101
4.4.2.2. Alkylation d'oxazolidinone	102
4.4.2.3. Alkylation d'acide de Meldrum et hydroboration.....	104
4.4.2.4. Alkylation d'acide de Meldrum et ozonolyse.....	109
4.5. Conclusion	119
CONCLUSION GÉNÉRALE.....	120
RÉFÉRENCES ET NOTES.....	123
ANNEXE 1 : PARTIE EXPÉRIMENTALE	129
ANNEXE 2 : SPECTRES DE RÉSONANCE MAGNÉTIQUE NUCLÉAIRE DES PROTONS ET DES CARBONES.....	198

LISTE DES ABRÉVIATIONS

Ac	Acétyle
acac	Acétylacétonate
ACN	Acétonitrile
Ala	Alanine
Ar	Aryle
9-BBN	9-Borabicyclo[3.3.1]nonane
Boc	<i>tert</i> -Butoxycarbonyl
Bn	Benzyle
brs	Broad singlet
Bu	Butyle
18-C-6	Éther 18-couronne-6
CCM	Chromatographie sur couche mince
CDI	Carbonyle diimidazole
Corr.	Corrigé
COSY	Correlation spectroscopy
CSA	Acide camphorsulfonique
d	Doublet
DBU	1,8-Diazabicyclo[5.4.0]undec-7-ène
DCM	Dichlorométhane
DIBAL-H	Hydruure de di- <i>iso</i> -butylaluminium
DIPEA	Di- <i>iso</i> -propyléthylamine
DMAP	<i>N,N</i> -Diméthyl-4-aminopyridine
DME	1,2-Diméthoxyéthane
DMF	<i>N,N</i> -Diméthylformamide
DMSO	Diméthylsulfoxyde
DTBMP	2,6-Di- <i>tert</i> -butyl-4-méthylpyridine
éq.	Équivalent
ESI	Electrospray ionisation
Et	Éthyle

GEA	Groupement électroattracteur
h	Heure
HMDS	Hexaméthylidisilazane
HMPA	Hexaméthylphosphoramide
HRMS	High resolution mass spectrometry
<i>i</i>	<i>iso</i>
IR	Infrarouge
<i>J</i>	Constante de couplage
KHMDS	<i>N,N</i> -bis(triméthylsilyl)amidure de potassium
LDA	<i>N,N</i> -Di- <i>iso</i> -propylamidure de lithium
m	Multiplet
M ⁺	Masse ionisée
Me	Méthyle
Mes	Mésityle
min	Minute
m.p.	Melting point
Ms	méthanesulfonyle
MW	Micro-ondes
NaHMDS	<i>N,N</i> -Bis(triméthylsilyl)amidure de sodium
NOE	Nuclear Overhauser effect
NOESY	Nuclear Overhauser effect spectroscopy
NHC	Carbène <i>N</i> -hétérocyclique
NMR	Nuclear magnetic resonance
<i>o</i>	<i>ortho</i>
<i>p</i>	<i>para</i>
Ph	Phényle
Phe	Phénylalanine
PhMe	Toluène
Piv	Pivaloyle
PPTS	Pyridinium <i>p</i> -toluenesulfonate
Pr	Propyle
Pro	Proline

Pyr	Pyridine
q	Quadruplet
qn	Quintet
r.d.	Ratio diastéréomérique
rdt	Rendement
RMN	Résonance magnétique nucléaire
s	Singlet
<i>s</i>	<i>sec</i>
S _N 2	Substitution nucléophile de type 2
t	Triplet
<i>t</i>	<i>tert</i>
t.a.	Température ambiante
TBAF	Fluorure de tétrabutylammonium
TBDMS	<i>tert</i> -Butyldiméthylsilyle
TBDPS	<i>tert</i> -Butyldiphénylsilyle
TEMPO	(2,2,6,6-Tétraméthylpipéridin-1-yl)oxyl
Tf	Trifluorométhanesulfonyle
TFAA	Anhydride trifluoroacétique
THF	Tétrahydrofurane
TMEDA	<i>N,N,N',N'</i> -Tétraméthyléthylènediamine
TMS	Triméthylsilyle
TOF	<i>Time of flight</i>
Ts	<i>para</i> -Toluènesulfonyle
Val	Valine

LISTE DES TABLEAUX

Tableau 2.1. Hydrolyse de l'ion iminium 2-66 en 2-81	50
---	----

LISTE DES FIGURES

Figure I.1 Squelette et numérotation de polyhydroquinoléine.....	1
Figure I.2 Développement du Maraviroc© à partir d'une librairie de composés.....	2
Figure I.3 Différentes polyhydroquinoléines et leurs activités biologiques.....	3
Figure 1.1 Dinucléophiles 1,2 : groupes aryles riches en électrons.....	19
Figure 1.2 Dinucléophiles-1,2 inspirés de l'allylsilane.....	21
Figure 1.3 Conformations et encombrement stérique de 1-39	23
Figure 1.4 Dinucléophiles 1,3 inspirés de l'allyltriméthylsilane.....	23
Figure 1.5 Représentation 3D des diastéréoisomères possibles de l'ion iminium 1-53	26
Figure 1.6 Dinucléophiles 1,3 éther d'énol et représentation 3D.....	27
Figure 2.1 Molécules tests pour l'activation d'imides.....	36
Figure 2.2 Modifications de l'électrophilie de l'ion iminium.....	40
Figure 3.1. Évolution de l'intérêt envers les énaminones.....	56
Figure 3.2 Substitutions étudiées.....	62
Figure 3.3 Tailles de cycles cibles.....	63
Figure 3.4 Substitution du centre quaternaire.....	66
Figure 3.5 Variations de la substitution en R ²	71
Figure 3.6 Variations de la substitution en R ³	79
Figure 3.7 Étude NOESY des diastéréoisomères de 3-141	84
Figure 4.1 Lactone cycle à cinq membres 4-88	109
Figure 4.2 Encombrement lors de l'addition sur l'ion oxocarbénium 4-108	116
Figure 4.3 Intermédiaires dicationiques rapportés par Pr Movassaghi.....	117

LISTE DES SCHÉMAS

Schéma I.1	4
Schéma I.2	4
Schéma I.3	5
Schéma I.4	5
Schéma I.5	6
Schéma I.6	7
Schéma I.7	8
Schéma I.8	8
Schéma I.9	9
Schéma I.10	10
Schéma I.11	11
Schéma 1.1	12
Schéma 1.2	13
Schéma 1.3	14
Schéma 1.4	15
Schéma 1.5	16
Schéma 1.6	17
Schéma 1.7	18
Schéma 1.8	19
Schéma 1.9	20
Schéma 1.10	21
Schéma 1.11	22
Schéma 1.12	24
Schéma 1.13	24
Schéma 1.14	25
Schéma 1.15	25
Schéma 1.16	27
Schéma 1.17	28
Schéma 2.1	31

Schéma 2.2	32
Schéma 2.3	33
Schéma 2.4	34
Schéma 2.5	34
Schéma 2.6	35
Schéma 2.7	36
Schéma 2.8	37
Schéma 2.9	37
Schéma 2.10	38
Schéma 2.11	39
Schéma 2.12	40
Schéma 2.13	41
Schéma 2.14	42
Schéma 2.15	42
Schéma 2.16	43
Schéma 2.17	44
Schéma 2.18	45
Schéma 2.19	46
Schéma 2.20	47
Schéma 2.21	48
Schéma 2.22	49
Schéma 2.23	49
Schéma 2.24	51
Schéma 2.25	52
Schéma 2.26	53
Schéma 2.27	54
Schéma 3.1	55
Schéma 3.2	56
Schéma 3.3	57
Schéma 3.4	57
Schéma 3.5	58
Schéma 3.6	58

Schéma 3.7	59
Schéma 3.8	59
Schéma 3.9	60
Schéma 3.10	60
Schéma 3.11	61
Schéma 3.12	64
Schéma 3.13	65
Schéma 3.14	66
Schéma 3.15	67
Schéma 3.16	68
Schéma 3.17	69
Schéma 3.18	70
Schéma 3.19	70
Schéma 3.20	71
Schéma 3.21	72
Schéma 3.22	72
Schéma 3.23	73
Schéma 3.24	74
Schéma 3.25	75
Schéma 3.26	76
Schéma 3.27	77
Schéma 3.28	78
Schéma 3.29	78
Schéma 3.30	78
Schéma 3.31	79
Schéma 3.32	80
Schéma 3.33	81
Schéma 3.34	82
Schéma 3.35	82
Schéma 3.36	83
Schéma 3.37	83
Schéma 3.38	85

Schéma 3.39	86
Schéma 3.40	87
Schéma 3.41	87
Schéma 3.42	88
Schéma 3.43	89
Schéma 3.44	90
Schéma 4.1	92
Schéma 4.2	92
Schéma 4.3	93
Schéma 4.4	94
Schéma 4.5	95
Schéma 4.6	96
Schéma 4.7	97
Schéma 4.8	98
Schéma 4.9	99
Schéma 4.10	100
Schéma 4.11	101
Schéma 4.12	101
Schéma 4.13	102
Schéma 4.14	103
Schéma 4.15	103
Schéma 4.16	104
Schéma 4.17	105
Schéma 4.18	106
Schéma 4.19	107
Schéma 4.20	108
Schéma 4.21	109
Schéma 4.22	110
Schéma 4.23	111
Schéma 4.24	111
Schéma 4.25	112
Schéma 4.26	114

Schéma 4.27	115
Schéma 4.28	116
Schéma 4.29	118
Schéma 4.30	118
Schéma C.1.....	122

INTRODUCTION

Cette introduction se veut une mise en contexte de l'origine du projet ainsi qu'un aperçu des thèmes généraux qui seront abordés de façon récurrente tout au long de la thèse. Des descriptions plus explicites de certains concepts seront apportées lorsque ces derniers seront introduits.

Les bibliothèques de composés sont le principal allié des groupes de recherche et compagnies pharmaceutiques lorsque vient le temps de mettre au point un nouveau médicament. Le design d'une bibliothèque bien garnie dépend de l'efficacité des synthèses développées pour arriver à un squelette avancé et à la possibilité de divergence des chemins de synthèse afin d'accéder à une variété de structures similaires

Le squelette polyhydroquinoléine (figure I.1) est présent dans plusieurs composés naturels bioactifs et substances actives, tel qu'il sera montré à la section I.2. Dans le but d'accéder à des bibliothèques de composés contenant ce squelette, nous voulons développer une cascade réactionnelle convergente permettant d'accéder rapidement à des polyhydroquinoléines prêtes à être fonctionnalisées et diversifiées. Cette cascade réactionnelle constitue une extension de la chimie déjà développée au laboratoire Bélanger (section I.3).

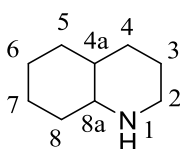


Figure I.1 Squelette et numérotation de polyhydroquinoléine.

I.1 Mise en contexte

L'arrivée du criblage à haut débit au tournant des années 90^{1,2} dans l'industrie pharmaceutique a révolutionné le processus de découverte de médicaments.³ Cette méthode automatisée permet d'évaluer l'efficacité de plusieurs molécules, sur plusieurs cibles différentes, tout en variant une pléthore de paramètres. Cette approche a permis la mise au point d'une multitude de médicaments tel le Maraviroc[®],⁴ médicament développé par Pfizer prévenant l'entrée du virus VIH-1 dans les cellules (figure I.2). Un

criblage à haut débit d'environ 500 000 molécules a été réalisé sur le récepteur CC-chimiokine 5 (CCR5; connu sous le nom MIP1), corécepteur avec CD4, et la molécule UK-107,543 a donné des résultats encourageants. Un travail d'optimisation de trois ans s'en est suivi et a permis l'élaboration du Maraviroc[®].

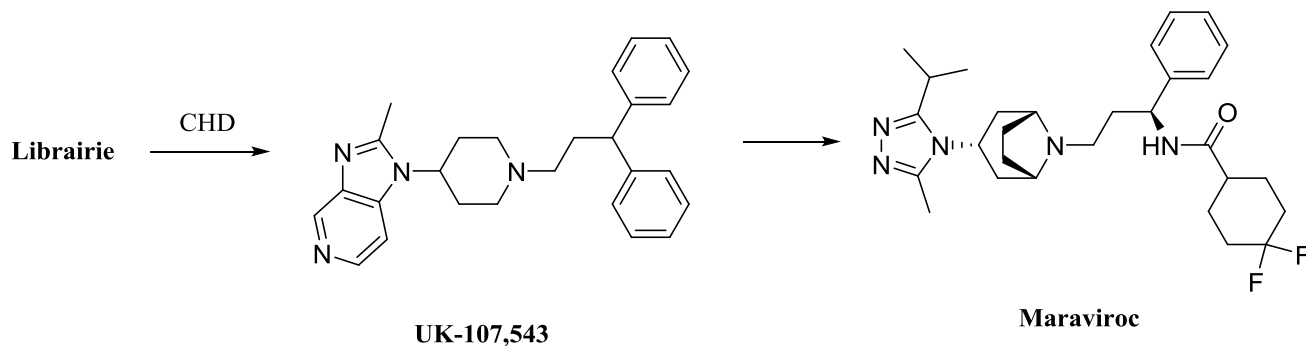


Figure I.2 Développement du Maraviroc[®] à partir d'une bibliothèque de composés.

Les bibliothèques de criblage continuent d'évoluer, supportées par le progrès fulgurant du criblage à haut débit,⁵ à mesure que les chercheurs acquièrent une meilleure appréciation de la pertinence des petites molécules pour la découverte de composés actifs.⁶ Pour augmenter les chances d'obtenir un résultat positif lors de ces analyses, il est par conséquent primordial d'avoir sous la main une bibliothèque de composés variés avec un nombre important de molécules⁷ et couvrant plus largement l'espace chimique.

Lorsqu'une molécule de la bibliothèque présente des propriétés attrayantes, vient le temps de modifier sa structure pour en faire rapidement des analogues afin d'identifier le composé optimal dans les plus brefs délais. La méthode la plus efficace est de produire un intermédiaire commun, de complexité avancée, pouvant être dérivé en un minimum d'étapes en différents analogues, ce qui nécessite un levier synthétique polyvalent. En plus de développer une méthode pour générer différentes polyhydroquinoléines, un sous-objectif du projet est d'incorporer une fonction, connue pour sa polyvalence, pouvant être dérivée à notre guise en une multitude de groupements fonctionnels.

I.2. Les polyhydroquinoléines

Les polyhydroquinoléines sont des molécules d'un grand intérêt pour plusieurs raisons. D'abord, il s'agit d'un squelette retrouvé dans plusieurs molécules naturelles et synthétiques ayant des propriétés biologiques attrayantes (figure I.3). Nous pouvons penser aux alcaloïdes tels l'aspidospermidine connue pour ses propriétés antibiotiques^{8,9} et la crinine, un agent anticancer intéressant.¹⁰ D'autres molécules bioactives comme l'azastéroïde **I-1**,¹¹ régulateur de la 5 α -réductase, ou la molécule **I-2**,¹² optimisée pour l'inhibition de la thymidilate synthase ont été récemment développées et comportent un squelette de type polyhydroquinoléine. D'un point de vue plus synthétique, les polyhydroquinoléines représentent un défi stimulant par leurs structures complexes et diversifiées, poussant les chimistes à innover et développer de nouvelles stratégies pour y accéder.

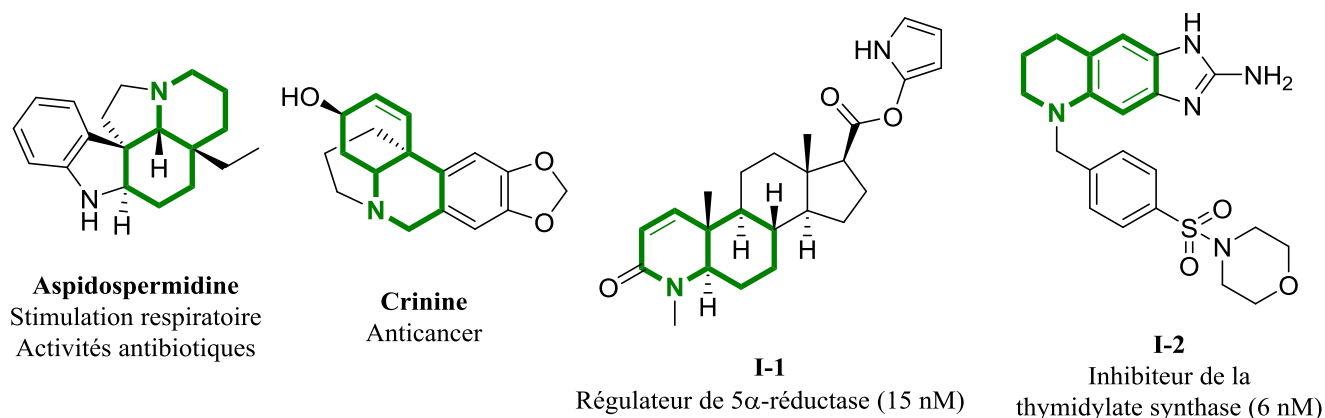
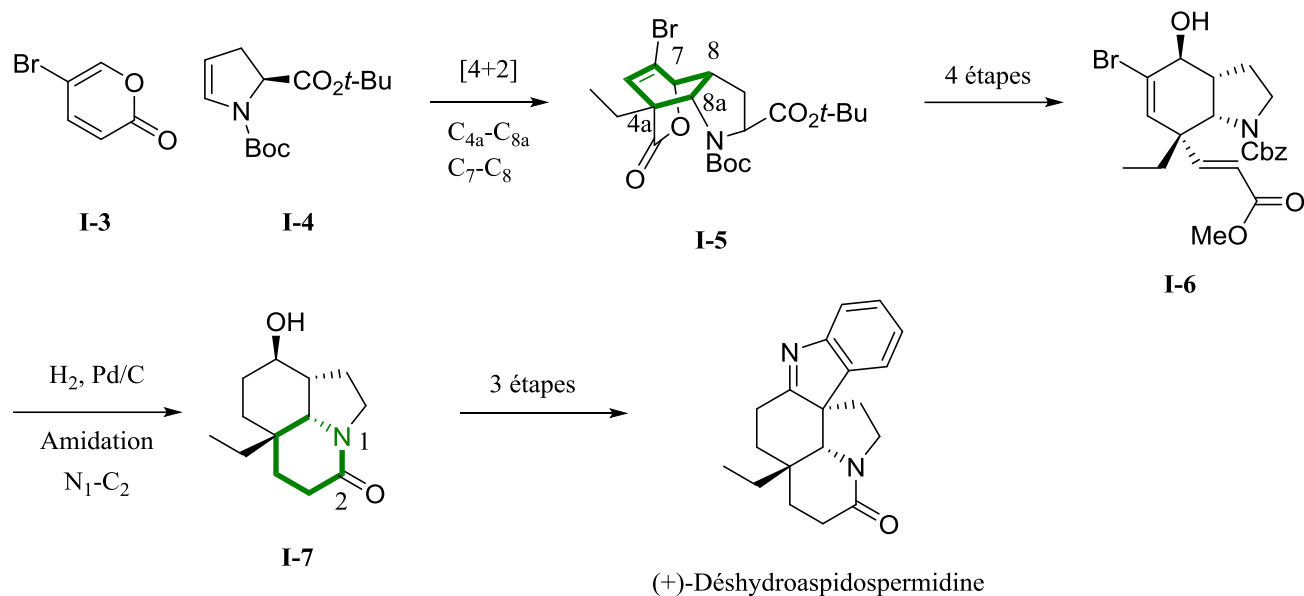
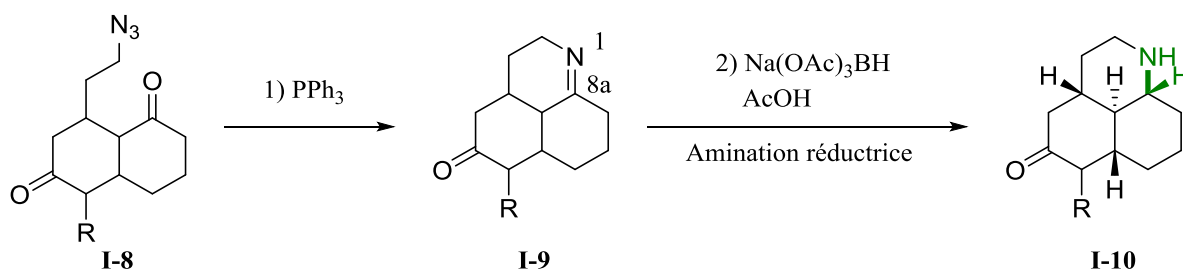


Figure I.3 Différentes polyhydroquinoléines et leurs activités biologiques.

Plusieurs approches ont été développées pour former le bicyclic azoté des polyhydroquinoléines au courant des dernières années, chacune ayant ses avantages et ses inconvénients. Le groupe du Pr Jiang a formé la portion polyhydroquinoléine de la (+)-déshydroaspidospermidine¹³ séquentiellement, en générant le cycle complètement carboné et le lien C_{4a}-C_{8a} par réaction de Diels-Alder à partir des deux partenaires **I-3** et **I-4** (schéma I.1). L'intermédiaire **I-5** a ensuite été transformé en quatre étapes en énoate **I-6**. Le cycle azoté de la polyhydroquinoléine **I-7** a été généré lorsque l'azote a cyclisé sur l'ester en formant le lien N₁-C₂. La synthèse a ensuite été complétée en trois étapes. Cette approche multi-étapes est bien adéquate pour générer des membres de la famille des *Aspidosperma*, mais dans un contexte de génération de polyhydroquinoléines, ou dans l'optique de mise sur pied d'une librairie de composés, cette séquence n'est pas viable de par son manque de convergence.

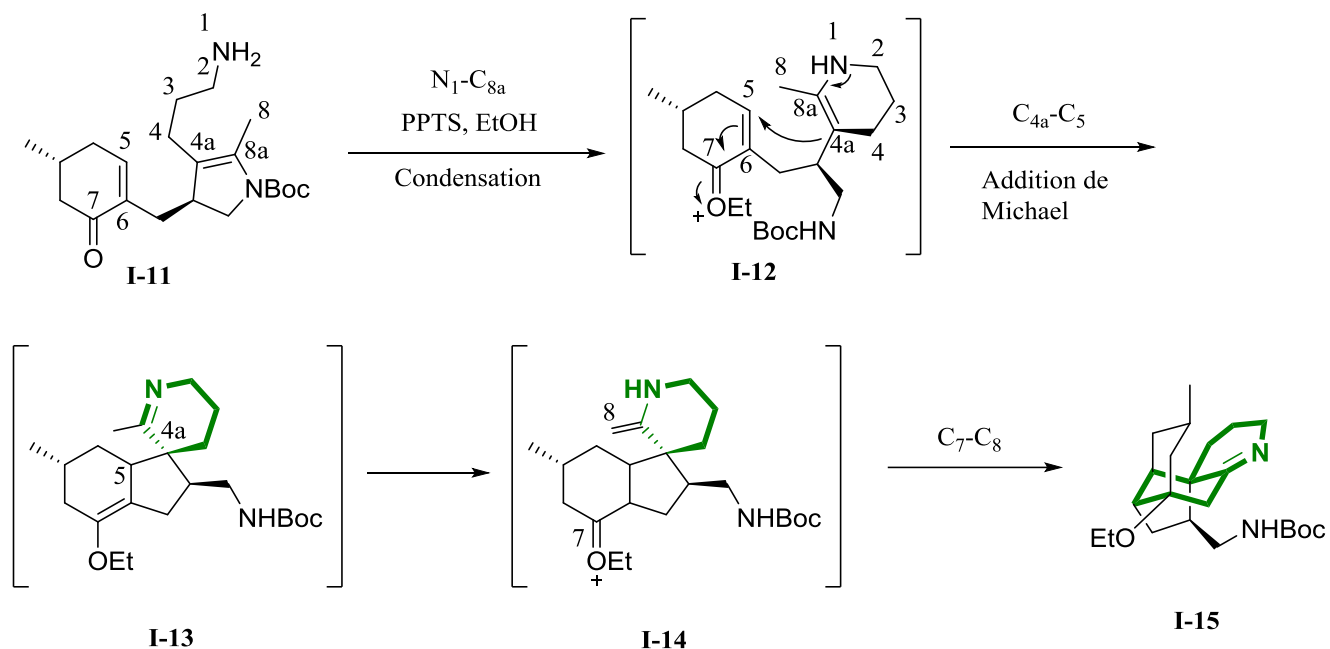


Une autre approche multi-étapes a été utilisée par le groupe du Pr Jeffrey Aubé pour établir une librairie de composés tricycliques azotés.¹⁴ L'azoture **I-8** a été réduit dans les conditions de Staudinger et la réduction de l'imine **I-9** a permis de produire le composé tricyclique **I-10** et former le lien N₁-C_{8a} (schéma I.2). Cette approche, bien qu'intéressante et robuste, est limitée par l'utilisation de produit de départ comportant déjà le cycle complètement carboné de la polyhydroquinoléine.

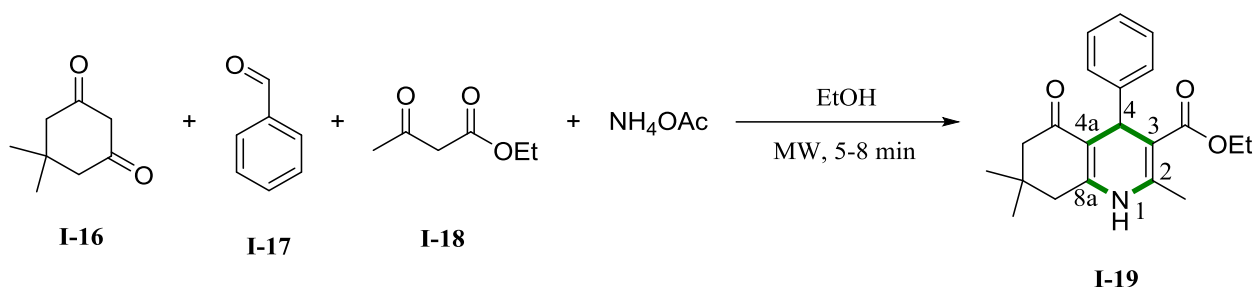


Le groupe du Pr Shair a développé une cascade réactionnelle¹⁵ où l'azote N₁ de l'amine **I-11**, en présence d'acide, condense sur le carbone C_{8a} pour former l'énamine **I-12** (schéma I.3). L'addition de Michael de l'énamine sur l'ion oxocarbénium vinylique permet de former le lien C_{4a}-C₅ pour générer l'imine **I-13**. Suite à une tautomérisation, l'addition de l'énamine **I-14** sur l'ion oxocarbénium a permis de former le lien C₇-C₈ et le squelette polyhydroquinoléine du composé tétracyclique **I-15**. Bien qu'élégante et très efficace, cette méthode n'est pas appropriée pour le développement d'une librairie de composés, car très

limitée par ses substituants, et presque aucune modification subséquente n'est possible sur le squelette polyhydroquinoléine.



Une approche de type RMC à quatre partenaires a été développée par le groupe du professeur Pal. Elle est basée sur la condensation de l'azote pour former le cycle azoté de la polyhydroquinoléine **I-19** (schéma I.4).¹⁶ Cette réaction pourrait être appropriée pour le développement d'une librairie de composés, car elle permet de former des produits à haute valeur ajoutée très rapidement avec la création séquentielle des liens N₁-C₂, C₃-C₄, C₄-C_{4a} et N₁-C_{8a} (en vert sur la structure **I-19**).



La lacune principale qui rend cette approche peu attrayante pour la construction d'une librairie est le peu de liberté quant au choix de produits de départ. Le β -dicarbone **I-16** doit être symétrique, l'aldéhyde **I-17** doit être aromatique et le β -dicarbone **I-18** doit soit comporter un ester ou être symétrique, limitant grandement la substitution de la polyhydroquinoléine.

Ces méthodes répondent bien à des besoins que ce soit en synthèse totale ou pour approcher une famille distincte de squelettes (voir le résumé des méthodes de Jiang, Aubé, Shair et Pal au schéma I.5). Dans l'optique de générer de la diversité, nous voulons développer une approche complémentaire à celles rapportées et donnant accès à une grande variété de squelettes polyhydroquinoléine.

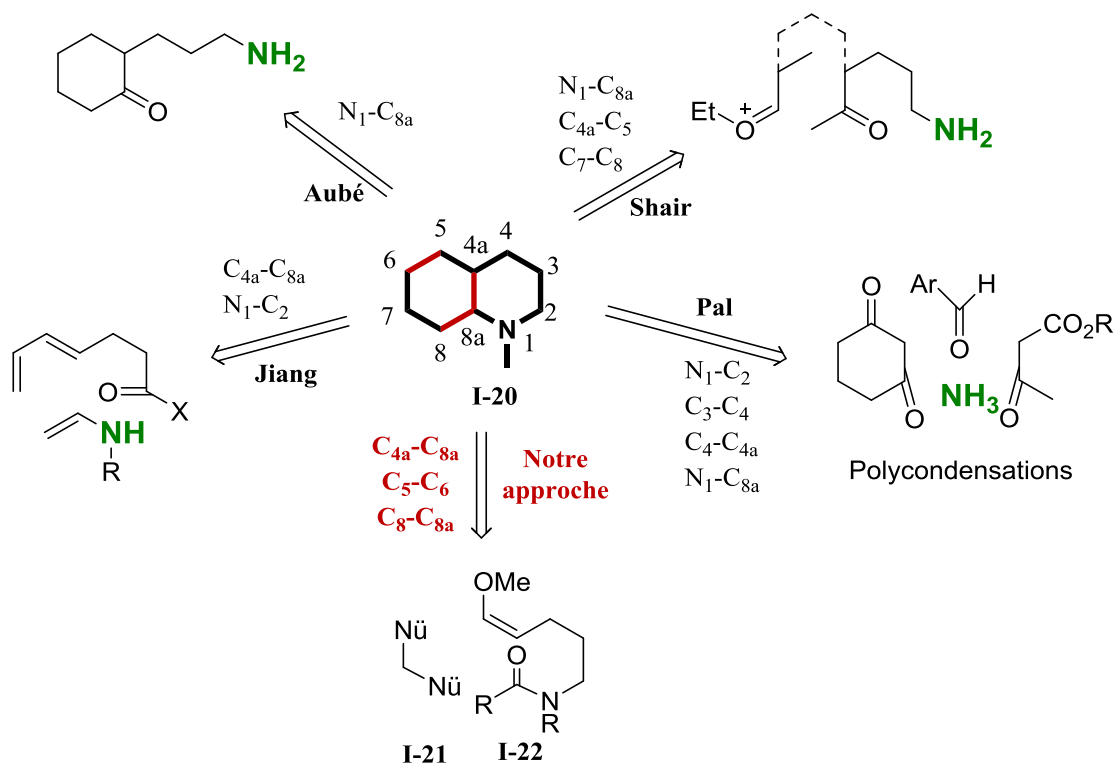


Schéma I.5

L'approche que nous proposons n'exploite pas la nucléophilie de l'atome d'azote comme dans les approches précédemment présentées. La méthode que nous voulons développer utiliserait un précurseur de cascade réactionnelle de type **I-22** ainsi qu'un dinucléophile externe **I-21** (schéma I.5). Ce faisant, notre méthode convergente pourrait nous permettre d'obtenir des polyhydroquinoléines hautement substituées rapidement. Nous pourrions, dans le même pot réactionnel, former les trois liens $C_{4a}-C_{8a}$, C_5-C_6 et C_8-C_{8a} , suite à l'activation de l'amide.

I.3. Antécédents du laboratoire

L'activation de formamide a largement été exploitée antérieurement au laboratoire, permettant de former rapidement des composés bicycliques à partir d'un composé linéaire et de deux nucléophiles π carbonés internes comme des allylsilanes, énamines, éthers d'énol silylés et noyaux aromatiques riches en électrons. Par exemple, à partir du précurseur linéaire **I-23**, l'activation du formamide par l'anhydride triflique mène à la formation de l'intermédiaire ion triflyliminium **I-24**. Ce dernier subit alors une double addition des nucléophiles internes pour générer le composé quinolizidine **I-25** avec un rendement de 56%.¹⁷

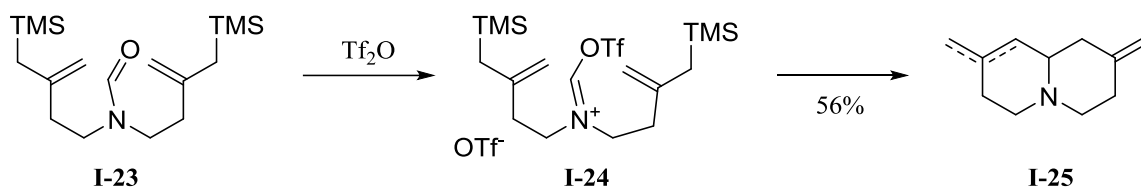
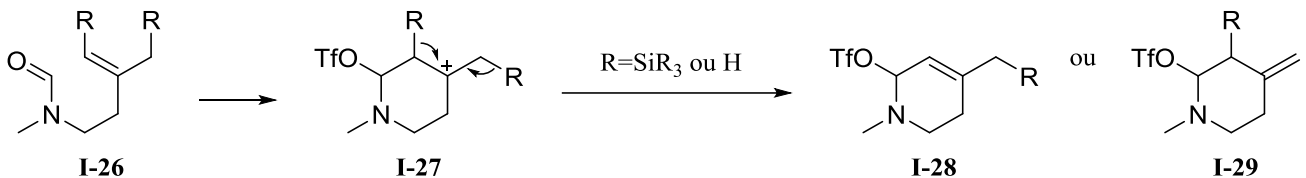


Schéma I.6

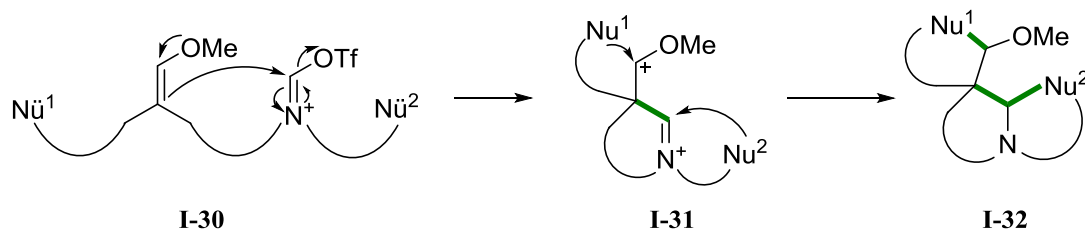
L'avantage et l'élégance de cette méthode réside dans le fait qu'il est possible de construire une molécule en y ajoutant des groupements nucléophiles autour d'un groupement formamide, un électrophile très peu réactif. Lors de l'ajout d'anhydride triflique, le formamide devient un ion triflyliminium **I-24**,¹⁸ extrêmement électrophile, et la réaction avec les nucléophiles internes peut avoir lieu. Le formamide agit ainsi comme électrophile latent.

Tous les nucléophiles π carbonés utilisés jusqu'à présent avaient comme point commun qu'une fois l'addition sur l'ion triflyliminium faite, la charge positive générée (cf. **I-27**, schéma I.7) avait la possibilité d'être neutralisée du fait de la présence en position alpha de groupements pouvant être éliminés. La déprotonation ou la désilylation du carbone en α de la charge sur l'intermédiaire **I-26** étaient responsables de cette neutralisation, menant aux produits alcéniques **I-28** et/ou **I-29**.^{19,20}



I.4. Mise en place du projet

L'idée du projet est venue lorsque nous nous sommes demandé si nous pouvions utiliser un nucléophile interne π carboné, mais dont la charge générée (voir **I-27**) ne pouvait être neutralisée. Il fallait donc penser à un système ne présentant aucun proton en α du carbocation, et l'éther d'énol méthylé pleinement substitué sur le carbone nucléophile semblait un bon choix (schéma I.8). Cette modification nous permettrait de générer un lien carbone-carbone supplémentaire lors de la cascade réactionnelle. Alors que l'éther d'énol méthylé pourrait s'additionner sur l'ion triflyliminium **I-30** par cyclisation de type Vilsmeier-Haack, la charge positive sur l'intermédiaire carbocationique **I-31** ne pourrait pas être neutralisée autrement que par l'addition du nucléophile interne Nu¹. Le nucléophile interne Nu², cyclisant à son tour sur l'ion iminium, permettrait de fournir le produit tricyclique **I-32**.



Nous savions d'emblée que la synthèse d'un précurseur de cascade réactionnelle tel que **I-33** serait laborieuse en raison des trois groupements nucléophiles présents (schéma I.9). La complexité du modèle et le peu de retombées possibles nous ont poussés à modifier notre approche, tout en conservant l'idée d'utiliser un éther d'énol méthylé comme relais dans une réaction. Pour ce faire, nous avons pensé détacher les deux nucléophiles du précurseur de cascade réactionnelle contenant le formamide et l'éther d'énol méthylé pour en faciliter la synthèse. Les deux nucléophiles pourraient être reliés par un pont carboné (**I-35**), ce qui nous permettrait d'accéder au squelette de polyhydroquinoléines **I-36**. Dans le cas où Nu¹ et Nu² seraient des nucléophiles externes π carbonés, la réaction d'addition sur un l'ion

oxocarbénium intermédiaire serait apparentée à une réaction de Prins. Typiquement, les réactions de Prins se font en présence d'un acide fort.

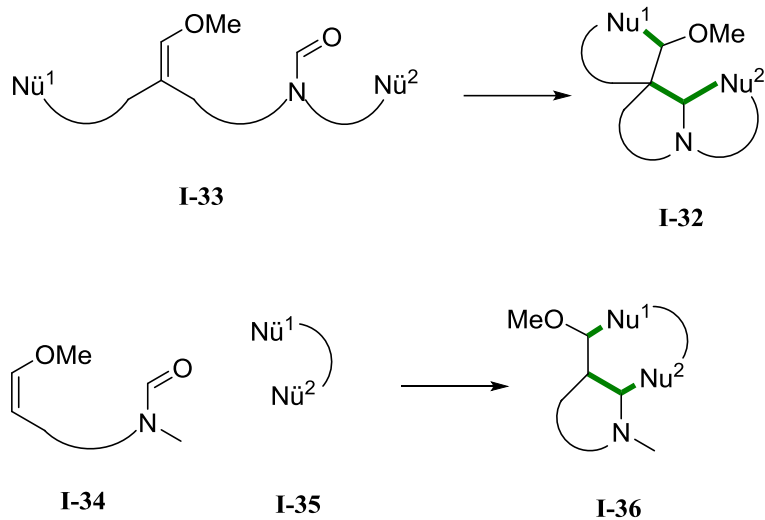


Schéma I.9

Plusieurs approches permettent de former différents types d'ion oxocarbénium grâce à des combinaisons différentes de partenaires (schéma I.10). Par exemple, (a) une fonction carbonyle activée par un acide (**I-37**),^{21,22} (b) la condensation d'un alcool sur une fonction carbonyle **I-39**,²³ (c) un éther **I-42** comportant un groupement partant en position alpha de l'atome d'oxygène^{24,25} et (d) la protonation d'un éther d'énol méthylé **I-43**. Dans tous les cas, un ion oxocarbénium (**I-37**, **I-40** ou **I-44**) est formé, sur lequel un autre alcène²⁶ ou un hétéroatome peut s'ajouter.²⁷ Notre approche diffère de ce qui a déjà été rapporté dans la littérature puisque l'ion oxocarbénium ne serait pas généré par la protonation d'un éther d'énol méthylé, mais par son alkylation avec un ion triflyliminium. Une fois généré, l'ion oxocarbénium pourrait être piégé par un nucléophile selon une réaction de Prins, ce qui permettrait de former deux liens carbone-carbone lors de cette réaction, contrairement à un seul lien carbone-carbone dans la réaction de Prins standard.

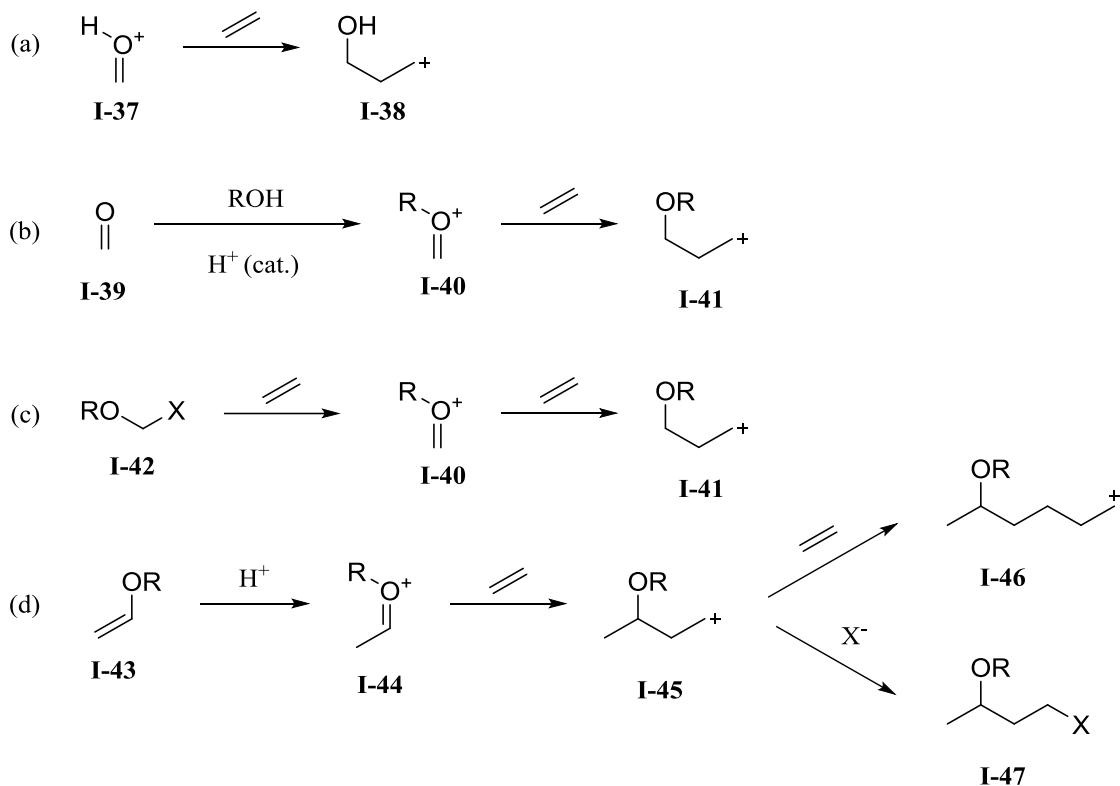


Schéma I.10

Avant d'être en mesure de produire des polyhydroquinoléines par la cascade réactionnelle envisagée, différents défis doivent être relevés (schéma I.11). D'abord, nous devons (1) démontrer la praticabilité d'utiliser d'un éther d'énol méthylé comme relais lors de la cascade réactionnelle. Ceci pourrait être fait en utilisant un nucléophile interne qui servirait à piéger l'ion oxocarbénium intermédiaire. Ensuite, il nous faudra (2) vérifier si le piégeage de cet ion oxocarbénium peut se faire de façon intermoléculaire par réaction de Prins. Finalement, nous aurons à (3) tester l'utilisation d'un dinucléophile externe pour nous permettre de générer le squelette polyhydroquinoléine. Une fois l'optimisation des partenaires et des conditions de réaction effectuée, nous pourrons mettre à l'épreuve la robustesse et la tolérance de la réaction en évaluant l'étendue des substitutions accessibles.

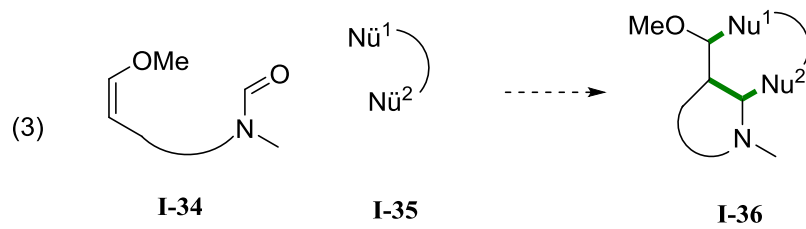
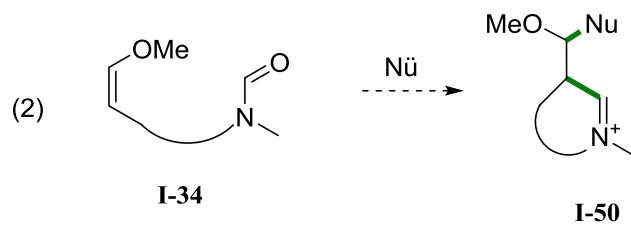
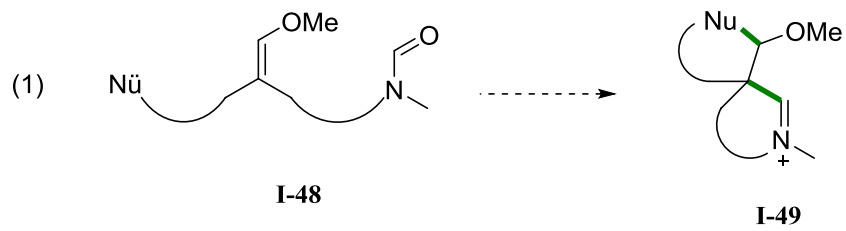


Schéma I.11

1.1 Introduction

Les résultats préliminaires obtenus par Olivier Gagnon, supervisé par Jonathan Boudreault lors de son stage, ont permis de valider l'idée que l'éther d'énol méthylé pouvait être utilisé comme relais dans une cascade réactionnelle afin de former un composé bicyclique. Le substrat modèle sur lequel la cascade a été testée est représenté dans le schéma 1.1. L'amide **1-1** a été activé par l'anhydride triflique, en présence d'une base non-nucléophile (DTBMP : 2,6-ditert-butyl-4-méthylpyridine), afin d'obtenir l'ion triflyl iminium **1-2** sur lequel l'éther d'énol méthylé a cyclisé pour générer l'ion oxocarbénium **1-3** par cyclisation 6-*exo* de type Vilsmeier-Haack (V-H). Le deuxième cycle a été formé lors de l'addition de l'aryle riche en électrons sur l'électrophile afin de former l'ion iminium **1-4** qui a pu être réduit in situ par l'ajout de tris(acétoxy)borohydrure de sodium.

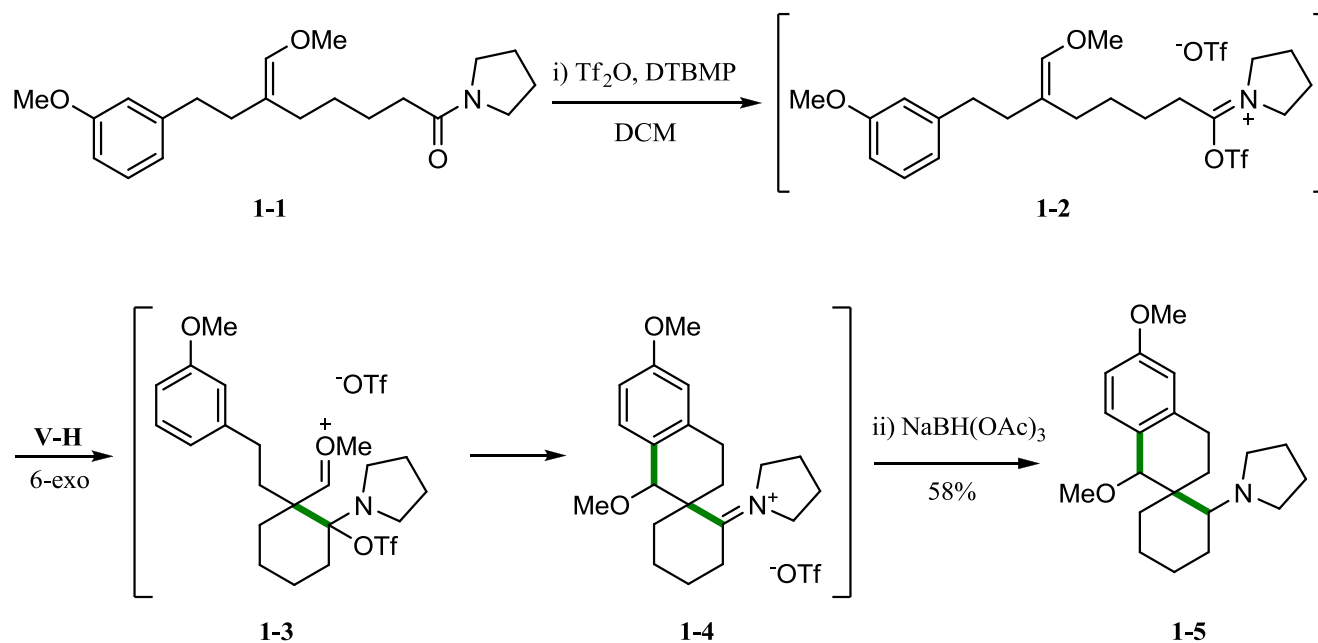


Schéma 1.1

Étant donné que le motif généré comporte peu de leviers synthétiques intéressants et aussi en raison de l'absence de diastéréosélectivité pour la formation du produit cyclisé, nous avons décidé d'abandonner cette approche pour mettre en valeur la chimie développée. Si le nucléophile (l'anisole dans le cas de **1-**

1) servant à piéger l'ion oxocarbénium intermédiaire n'était d'aucune manière lié au substrat amide, le squelette obtenu serait plus simple, mais également plus intéressant d'un point de vue d'applications synthétiques éventuelles.

1.2. Mononucléophiles externes

Nous nous sommes donc demandé s'il était possible de piéger l'ion oxonium **1-7** généré lors de la cyclisation de Vilsmeier-Haack avec un nucléophile externe (schéma 1.2). Cette hypothèse pourrait être vérifiée facilement puisque les précurseurs requis sont plus simples et peuvent être synthétisés plus rapidement. Il faut rappeler ici que R^1 devait être un groupement alkyle pour ne pas qu'il y ait déprotonation de l'intermédiaire **1-7** et perte de la réactivité désirée (**1-8a** est très peu électrophile). Cependant, différents défis nous attendaient : a) nous ne savions pas si l'ion oxonium **1-7** a un temps de vie suffisamment long pour être piégé de façon intermoléculaire par un nucléophile externe (cf. **1-8**) ou s'il allait se dégrader, et b) quelle devait être la réactivité du nucléophile (Nu) pour que son addition sur l'ion oxonium soit plus rapide que la dimérisation (ou la polymérisation) du précurseur (cf. **1-9**).

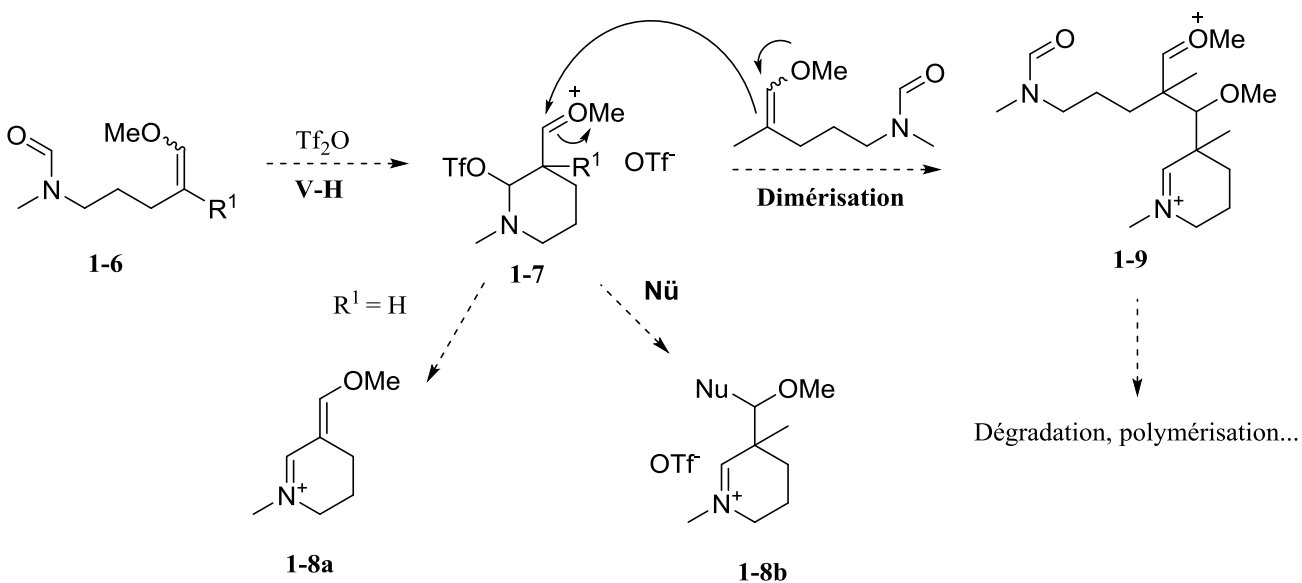


Schéma 1.2

1.2.1. Cyclisation 6-endo

Le précurseur **1-14** de cascade réactionnelle a été facilement synthétisé à partir de la 5-hydroxypentan-2-one, dont l'alcool a été silylé de manière quantitative (schéma 1.3). Une oléfination de Wittig réalisée sur la cétone **1-10** a permis de générer l'éther d'énol méthylé **1-11** avec un rendement de 64% et sous forme de mélange isomérique d'alcènes dans un ratio de 1:1. L'éther silylé a été déprotégé en présence de TBAF avec un rendement de 72% et l'alcool **1-12** obtenu a été transformé en groupement tosylé **1-13** dans avec un bon rendement de 89%. Finalement, le déplacement du groupement tosylé par l'anion du *N*-méthylformamide nous a permis d'obtenir le précurseur de cascade réactionnelle **1-14**. Pour cette dernière réaction, différents solvants ont été testés (DMF, THF, THF/DMF, ACN) à des températures variées, avec ou sans éther couronne, et le meilleur rendement (80%) a été obtenu en utilisant le DMF comme solvant de réaction.

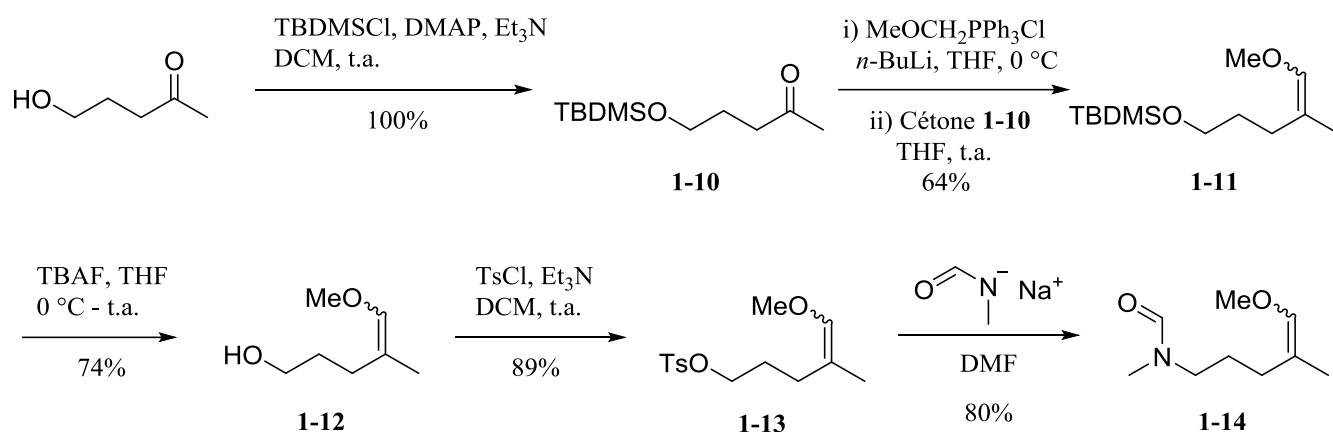
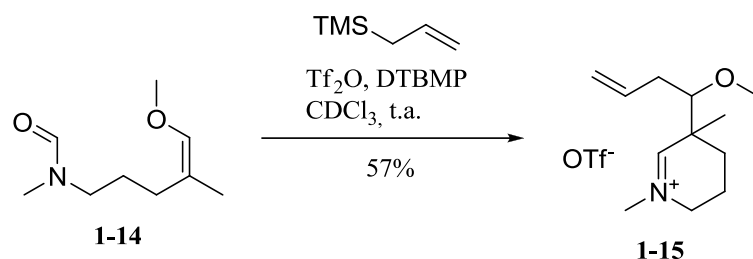


Schéma 1.3

Avec le précurseur **1-14** en main, nous avons pu tester la cascade réactionnelle imaginée avec un nucléophile externe. Le nucléophile que nous avons choisi est l'allyltriméthylsilane, car ce groupement a déjà été utilisé au sein du groupe Bélanger lors du développement de biscyclisations dans le but de former des squelettes du type quinolizidines.¹⁷ Nous savions donc que le nucléophile pouvait tolérer les conditions d'activation, paramètre nécessaire pour le développement de la réaction en un pot réactionnel.

Nous avons donc soumis le précurseur **1-14** dans les conditions d'activation en présence de 2 équivalents d'allyltriméthylsilane à température ambiante. La formation de l'ion iminium **1-15** a été observé par RMN

et celui-ci a pu être isolé après purification avec un rendement satisfaisant de 57% (schéma 1.4) puisqu'un cycle, 2 liens carbone-carbone et un centre quaternaire sont formés. En l'espace de 5 minutes, nous avons donc été capables de générer deux liens carbone-carbone ainsi qu'un centre quaternaire complètement carboné, généralement difficile à former. Nous avons également démontré que l'éther d'énol méthylé peut agir comme relais dans une cascade réactionnelle avec un nucléophile externe.



Suite à l'obtention de ce résultat, nous avons été tentés d'activer d'autres précurseurs qui offriraient des modes de cyclisations différents (6-*exo* et 5-*exo*) et nous permettraient d'accéder ainsi à des structures complémentaires.

1.2.2. Cyclisation 6-*exo*

La synthèse du précurseur a commencé par la réaction entre l'acide 6-oxoheptanoïque et la pyrrolidine (schéma 1.5). La première approche envisagée pour le couplage était de former tout d'abord le chlorure d'acyle à partir de l'acide carboxylique et, par la suite, d'ajouter l'amine secondaire. Malheureusement, le chlorure d'acyle est très réactif et se dégrade dans le milieu réactionnel lorsque généré. Nous avons donc opté pour un dérivé carbonyle moins réactif que le chlorure d'acyle, tel l'acylimidazole **1-16**. Ce dernier peut être généré à partir de l'acide carboxylique en présence de 1,1'-carbonyldiimidazole (CDI) pour ensuite être piégé in situ par la pyrrolidine afin de générer l'amide. Cette méthode a été développée par Rajappa Vaidyanathan²⁸ et il a été démontré que l'utilisation du sel de carbamate de la pyrrolidine au lieu de l'amine libre accélérât grandement la réaction de couplage. Utilisant donc ces conditions, nous avons pu former l'amide **1-17** à partir de l'acide 6-oxoheptanoïque avec un rendement acceptable (64%). La cétone a été ensuite transformée en précurseur de cascade réactionnelle **1-18** avec un rendement de 78% suite à l'oléfination de Wittig. Lorsque le précurseur de cascade **1-18** a été soumis aux conditions d'activation préalablement décrites en présence de deux équivalents d'allyltriméthylsilane comme

nucléophile externe, nous avons observé sa conversion en ion iminium **1-19**. Ce dernier a pu être isolé avec un bon rendement de 75%.

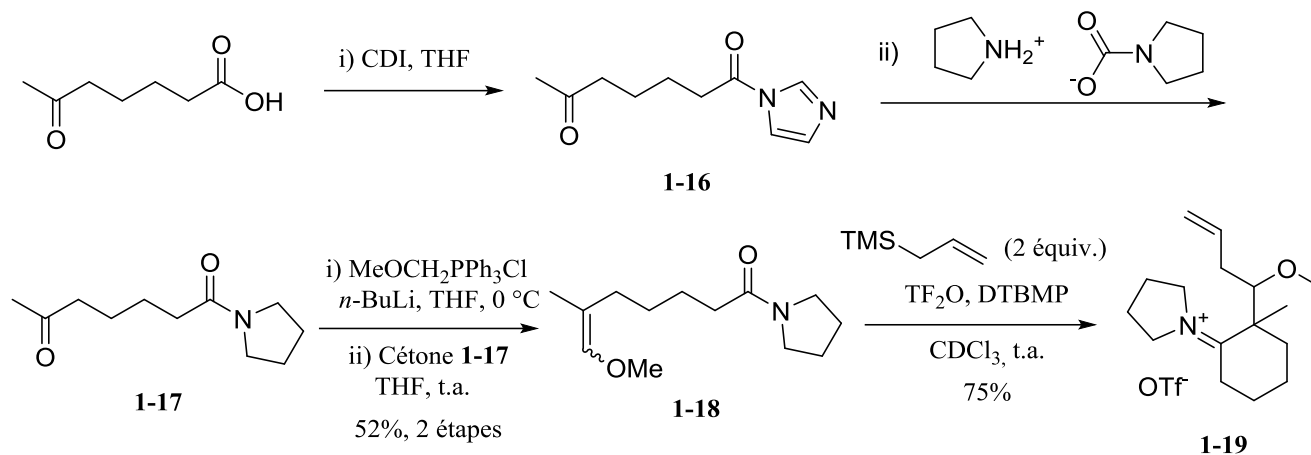


Schéma 1.5

1.2.3. Cyclisation 5-*exo*

Le dernier mode de cyclisation que nous voulions explorer était le mode 5-*exo*. La synthèse du précurseur **1-21** (schéma 1.6) comporte les trois mêmes étapes que celle utilisées pour son analogue à un carbone supplémentaire (voir schéma 1.5). L'amide **1-20** a aussi été généré à partir de l'acylimidazole de l'acide 5-oxohexanoïque puisque le chlorure d'acyle correspondant se dégradait également. Cependant, nous avons démontré que la réaction d'amidation était assez peu efficace (33%) et il a été nécessaire d'ajouter du dioxyde de carbone gazeux au mélange pour augmenter le rendement en amide **1-20** (schéma 1.6). Dans l'espoir d'augmenter le rendement de la transformation, l'acide carboxylique été activé avec du DCC mais, comme observé avec le chlorure d'acyle, le dérivé carbonyle activé s'est tout simplement dégradé dans les conditions préalablement utilisées pour la cascade réactionnelle. L'oléfination de Wittig effectuée sur la cétone **1-20** nous a permis d'obtenir le précurseur de cascade réactionnelle **1-21** avec un rendement de 78%. Lorsque ce dernier a été soumis aux conditions de cascade, l'ion iminium **1-22** a été obtenu avec un rendement de 55%, ce qui est comparable aux résultats obtenus lors des tentatives de cyclisations de type 6-endo et 6-*exo* préalablement décrites. Sachant que nous avons de la latitude concernant le type de cyclisation que nous pouvions effectuer, nous avons voulu étudier un autre paramètre, à savoir la nature du nucléophile externe.

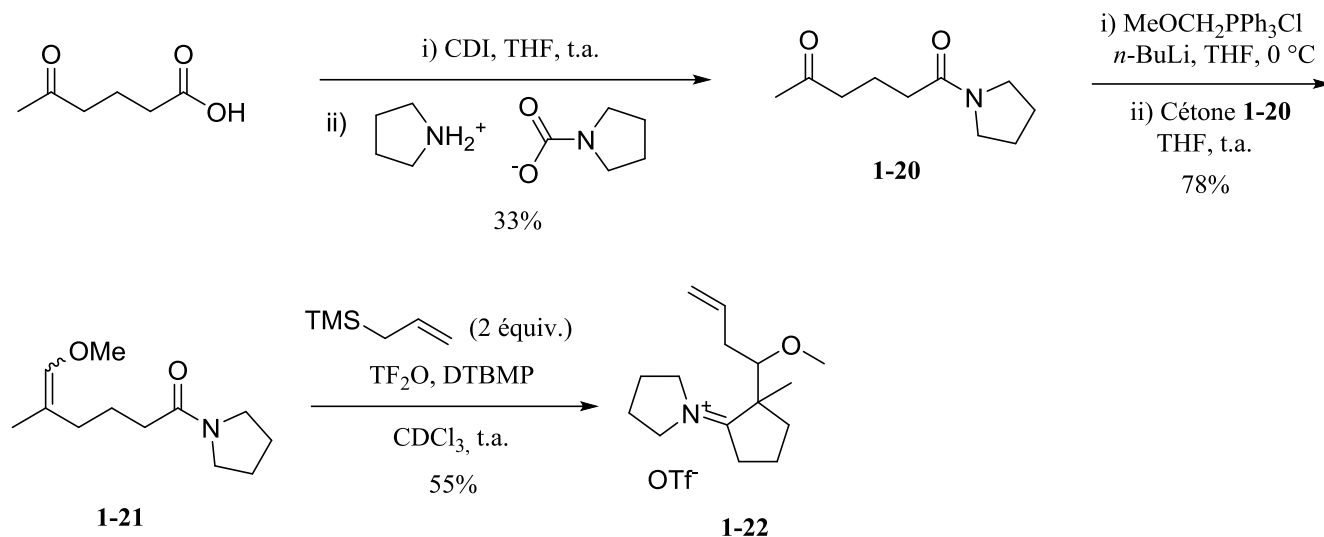


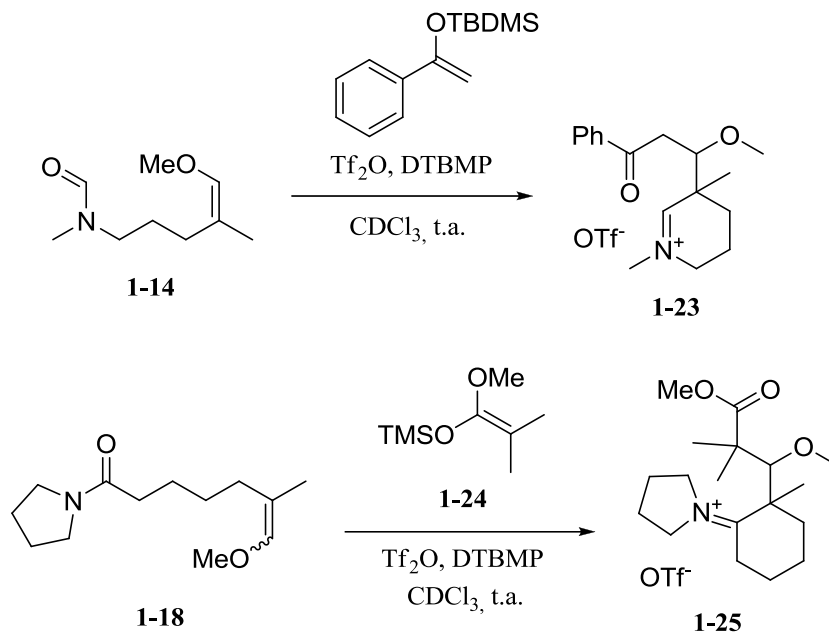
Schéma 1.6

1.2.4. Nature du nucléophile

Bien que l'allyltriméthylsilane soit un nucléophile de choix pour piéger l'oxonium (peu dispendieux, commercialement disponible, rendements acceptables), son désavantage majeur est la très faible nucléophilie de l'alcène généré lors de l'addition sur l'ion oxonium, ce qui n'a jamais permis le piégeage final de l'ion iminium (cf. **1-22**, schéma 1.6). Nous avons voulu explorer brièvement deux nucléophiles plus réactifs, l'éther d'énol silylé et le cétal de cétène silylé, qui génèreraient respectivement une cétone et un ester.

Le précurseur **1-14** a été soumis aux conditions d'activation en présence de l'éther d'énol silylé de l'acétophénone. L'ion iminium **1-23** a été formé et observé en spectrométrie de masse haute résolution (schéma 1.7). Cependant, il a malheureusement été impossible d'isoler l'ion iminium **1-23** par chromatographie éclair, même sur silice basifiée avec de l'hydroxyde d'ammonium, conditions utilisées lors de la purification des ions iminium précédents. Il est probable que la cétone s'énolise sur le support solide, pouvant par la suite éliminer facilement du méthanol et polymériser.

Le cétal de cétène silylé **1-24** a également été utilisé comme nucléophile externe, cette fois avec le précurseur **1-18**. Comme dans le cas de l'éther d'énol silylé, l'ion iminium **1-25** a été observé par spectrométrie de masse haute résolution, mais n'a pu être purifié à des fins de caractérisation.



Nous savons donc maintenant que les éthers d'énol silylés et cétals de cétène silylés sont suffisamment nucléophiles pour additionner intermoléculairement sur l'ion oxonium et tolèrent les conditions d'activation, mais les produits d'addition se dégradent lors des tentatives de purification.

1.3 Dinucléophiles externes

Voyant que nous pouvions générer efficacement un ion iminium, nous avons voulu exploiter ce levier synthétique tout juste produit. Nous avons envisagé explorer l'utilisation des espèces possédant deux sites nucléophiles (qualifiés de dinucléophiles externes pour alléger le texte pour la suite de la thèse) au lieu des mononucléophiles précédemment utilisés. Ainsi, suite à l'addition du dinucléophile sur l'ion oxocarbénium, une cyclisation de Mannich sur la fonction ion iminium permettrait de générer un lien carbone-carbone et un cycle supplémentaire. Tel que présenté dans le schéma 1.8, il serait ainsi possible d'accéder à des composés bicycliques complètement carbonés avec les précurseurs **1-18** et **1-21**. De façon complémentaire, l'utilisation du précurseur **1-14** ou **1-29** permettrait d'insérer un atome d'azote dans l'un des cycles, donnant accès à des squelettes de type polyhydroindoline **1-31** ou polyhydroquinoléine **1-32**, dépendamment du nombre d'atomes de carbone présents sur le précurseur de cascade réactionnelle. Deux types de dinucléophiles ont été imaginés; les dinucléophiles-1,2 et les dinucléophiles-1,3, et les résultats obtenus sont présentés dans les prochaines sous-sections.

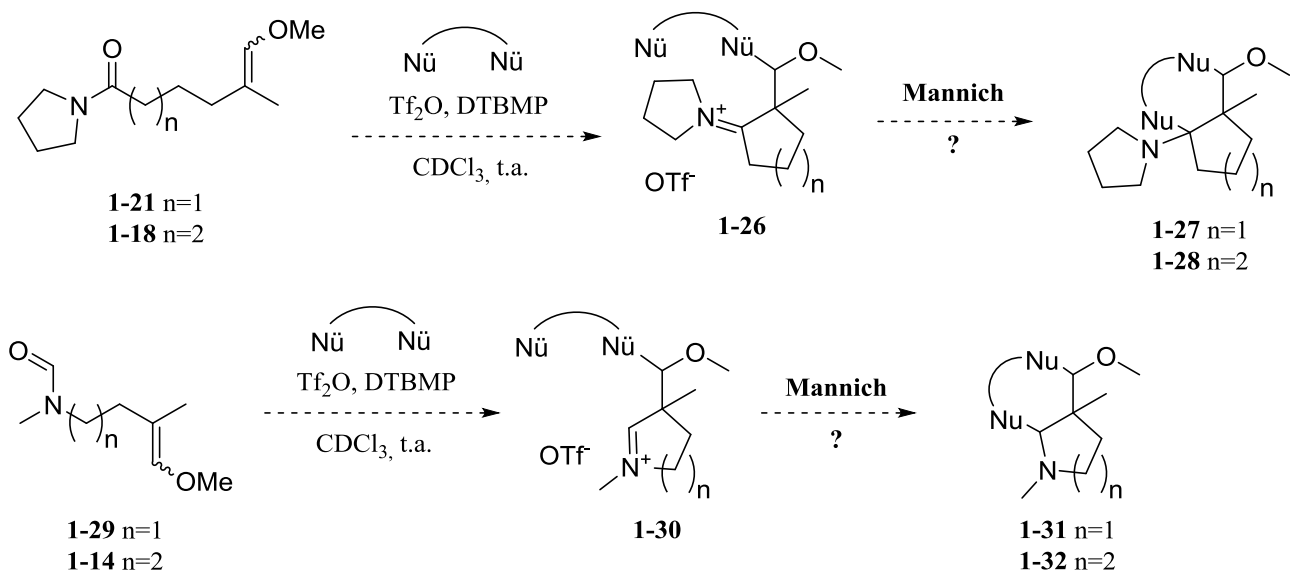


Schéma 1.8

1.3.1. Dinucléophiles-1,2

Les premiers dinucléophiles que nous avons choisis d'étudier sont des molécules possédant deux sites nucléophiles carbonés adjacents, d'où l'appellation 1,2. Leur utilisation dans la cascade réactionnelle aura pour effet de générer un cycle à 5 membres lors de la cyclisation.

1.3.1.1. Aryles riches en électrons

Le premier type de dinucléophile mis à l'épreuve possède un groupe aromatique riche en électrons. Ces groupes aryles ont prouvé par le passé leur réactivité pour effectuer des additions intermoléculaires sur des ions oxoniums générés lors de la cyclisation de Vilsmeier-Haack (voir schéma 1.1). L'exemple décrit dans le schéma fait penser au premier modèle développé qui comportait un anisole comme nucléophile interne (**1-1**, schéma 1.1). La cascade réactionnelle a donc été testée avec le furane, le vétratrole et le *N*-méthylindole²⁹ (figure 1.1).

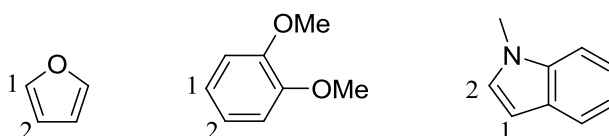


Figure 1.1 Dinucléophiles 1,2 : groupes aryles riches en électrons

L'utilisation de ces noyaux aromatiques semblait prometteuse puisque, selon les tables de nucléophilites de Mayr,³⁰ le furane a sensiblement la même nucléophilie que l'anisole, le vératrole a une nucléophilie du même ordre de grandeur que l'allylsilane qui a déjà fait ses preuves comme nucléophile externe et le *N*-méthylindole est environ 14 000 fois plus nucléophile que l'allylsilane. Malheureusement, la formation des produits cycliques **1-36**, **1-37** ou **1-38** n'a pas pu être observée dans les conditions réactionnelles utilisées préalablement (schéma 1.9). Ceci pourrait également s'expliquer par les tables développées par Mayr où les ions oxocarbéniums générés lors de la cyclisation de **I-33** et **I-34** seraient environ 10 ordres de grandeur plus électrophiles que la fonction iminium donc trop énergétique. Et la désaromatisation de l'indole lors de la cyclisation de **I-35** expliquerait l'absence de produit **I-38** formé.

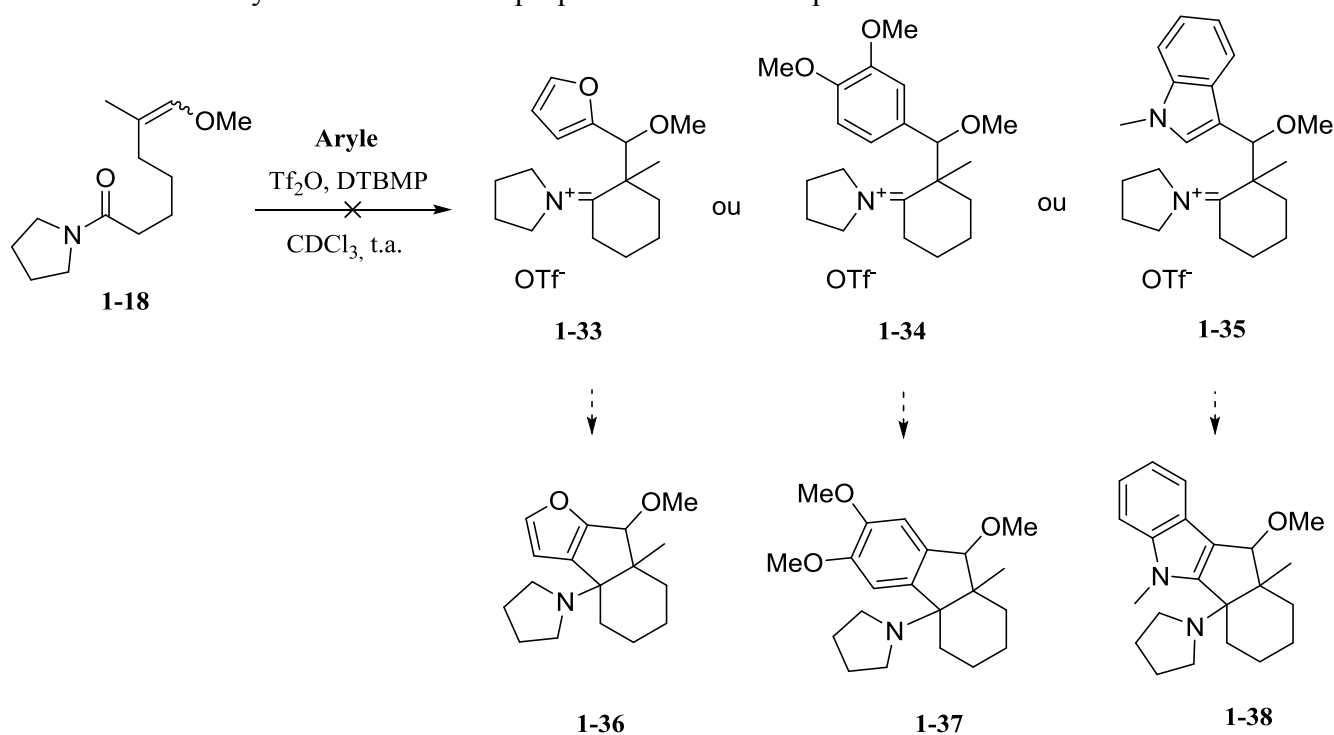


Schéma 1.9

En outre, l'analyse par spectrométrie RMN du mélange réactionnel ne montre aucune addition du cycle aromatique sur l'ion oxocarbénium qui aurait résulté en la formation des ions iminium **1-33**, **1-34** ou **1-35**. Face à l'échec de l'addition des groupes aryles riches sur l'ion oxocarbénium, nous avons envisagé deux dinucléophiles-1,2 inspirés de l'allylsilane.

1.3.1.2. Allylsilane et éther d'énol silylé

Les dérivés d'allylsilanes sélectionnés sont un silyloxyallylsilane **1-39** et un silyloxyallylstannane **1-40** (figure 1.2). Leur nucléophilie devrait être semblable à celle de l'allylsilane, dans ce cas, une fois que l'alcène **1-39** (ou **1-40**) se sera additionné sur l'ion oxocarbénium, l'éther d'énol ainsi généré devrait être plus nucléophile que le dérivé de départ et permettre ainsi un piégeage à partir de l'atome de carbone C2.

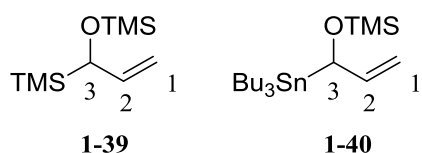


Figure 1.2 Dinucléophiles-1,2 inspirés de l'allylsilane.

Pour former le dinucléophile **1-39**, l'anion allylique résultant de la déprotonation de l'allyloxysilane **1-41** a été piégé avec du chlorure de triméthylsilyle pour fournir le produit désiré avec un rendement de 54% et une pureté d'environ 85% déterminée par RMN ^1H (schéma 1.10)³¹. La même méthode a été utilisée pour accéder au dinucléophile **1-40** en utilisant le chlorure de tributylétain comme réactif.

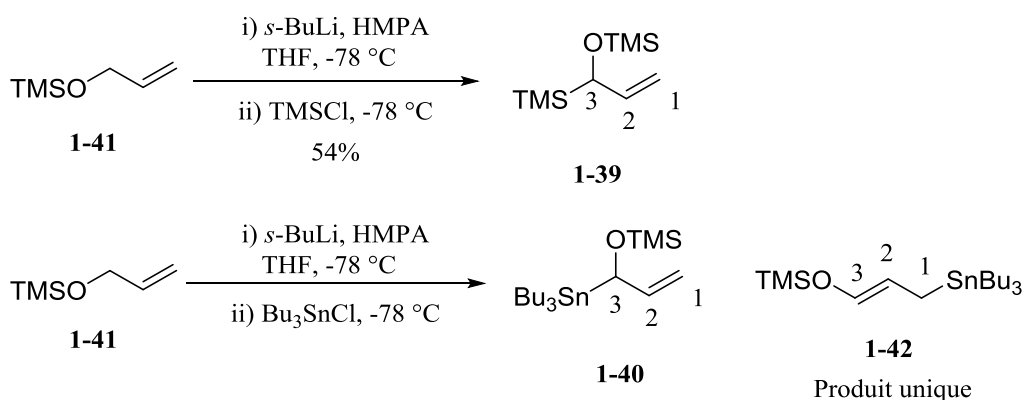


Schéma 1.10

Cependant, seul le produit d'addition sur le carbone 1 du dérivé allylique a été observé. On peut expliquer ce résultat par l'électrophilie supérieure de TMSCl , électrophile plus petit que le chlorure de tributylétain, pouvant piéger l'anion anion en C3. Quant au chlorure de tributylétain, plus volumineux, il préfère additionner sur le carbone 1, moins encombré, mais où la densité électronique est moins importante.

Lorsque l'allylsilane **1-39** a été utilisé comme dinucléophile dans une cascade réactionnelle avec le substrat **1-18** (schéma 1.11), aucune addition sur l'ion oxocarbénium, déjà encombré par un centre quaternaire sur le carbone adjacent, n'a été observée. L'analyse en spectrométrie RMN ^1H du mélange réactionnel montre la consommation complète du substrat **1-18**, une consommation également de l'impureté présente dans l'allylsilane **1-39**, mais la concentration de ce dernier qui demeure inchangée.

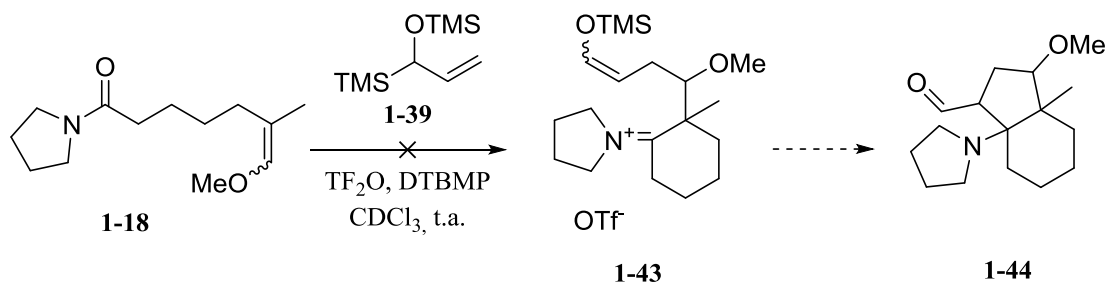


Schéma 1.11

Pourquoi cet allylsilane **1-39** ne réagit pas avec l'ion oxocarbénium alors que l'allyltriméthylsilane utilisé précédemment réagissait somme toute assez bien? Pour répondre à cette question, il nous faut considérer la conformation réactive du dinucléophile **1-39** (figure 1.3). Ce dernier est différent dans la mesure où les deux faces de l'alcène sont encombrées comparativement à l'allyltriméthylsilane. L'attaque de l'alcène sur l'électrophile se fera lorsque le groupement TMS sera aligné avec l'orbitale π de l'alcène, augmentant la densité électronique sur le carbone 1. Le groupement OTMS adoptera quant à lui une position qui minimisera la tension $A^{1,3}$ (**1-39a**). Puisque le groupement TMS sur la face supérieure dans le schéma donné ci-dessous, le groupement OTMS sera nécessairement positionné sur la face inférieure (**1-39b**) ce qui encombre donc également la face inférieure. Nous pouvons également imaginer une conformation **1-39c** où le groupement TMS ne génère pas d'encombrement au niveau de la face inférieure, mais cette conformation devrait être fortement défavorisée par l'interaction stérique important entre les deux TMS. Nous pourrions donc penser que l'addition du dinucléophile externe semble donc être relativement sensible à l'encombrement stérique.

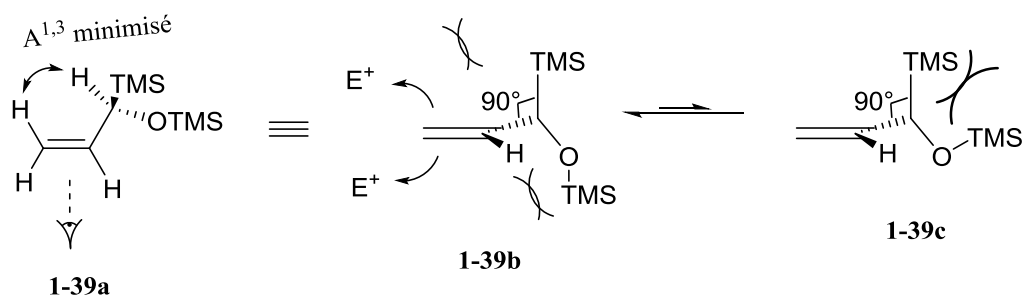


Figure 1.3 Conformations et encombrement stérique de **1-39**.

1.3.2. Dinucléophiles-1,3

1.3.2.1. Dinucléophiles inspirés de l'allyltriméthylsilane

Parallèlement au développement de dinucléophiles-1,2, nous nous sommes intéressés à des dinucléophiles-1,3, également inspirés de l'allyltriméthylsilane (figure 1.4). Dans ces cas-ci, l'addition de l'allylsilane **1-45** ou de l'allylstannane **1-46** générerait un nouvel allylsilane, identique dans les deux cas.

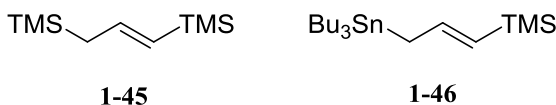


Figure 1.4 Dinucléophiles 1,3 inspirés de l'allyltriméthylsilane.

Le dinucléophile **1-45** a été obtenu par la déprotonation de l'allyltriméthylsilane à basse température et piégeage de l'anion allylique résultant par du chlorure de triméthylsilyle sur la position la moins encombrée avec un rendement de 52%³² (schéma 1.12). Pour sa part, le dinucléophile **1-46** a été synthétisé de manière similaire, mais en utilisant des températures de réaction différentes et avec un rendement de 72%. Cependant, l'analyse par spectrométrie RMN ¹H montre qu'il y a environ 10% d'impureté qui correspondrait à l'addition du chlorure de tributylétain sur la position la plus encombrée (**1-47**).

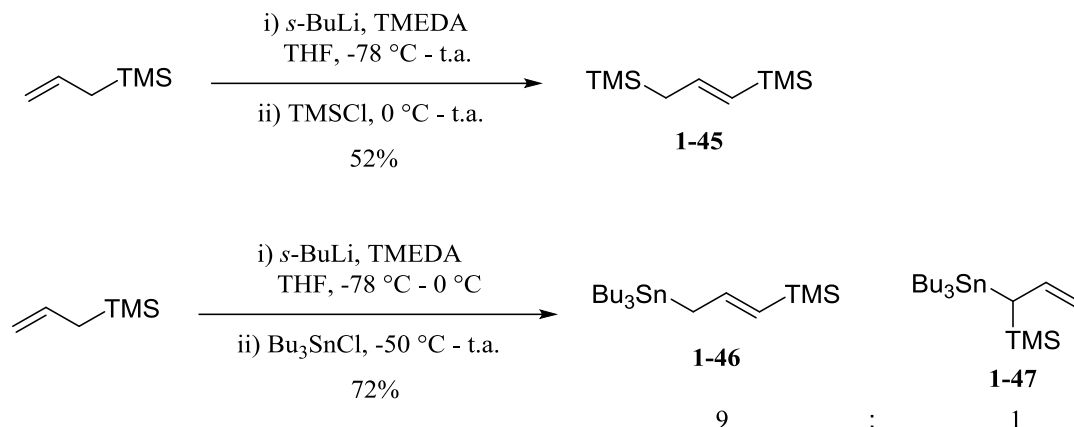


Schéma 1.12

Les tests de piégeage nucléophile n'ont malheureusement pas été concluants : aucune addition du dinucléophile sur l'ion oxocarbénium n'a été observée par analyse RMN ^1H de la solution réactionnelle (schéma 1.13). Sachant que le silyloxyallylsilane **1-39** (schéma 1.11) était trop encombré pour additionner sur l'électrophile, nous n'avons pas été surpris de constater que l'ion iminium **1-48** ne se formait pas (schéma 1.13) puisque le carbone nucléophile de l'alcène est substitué.

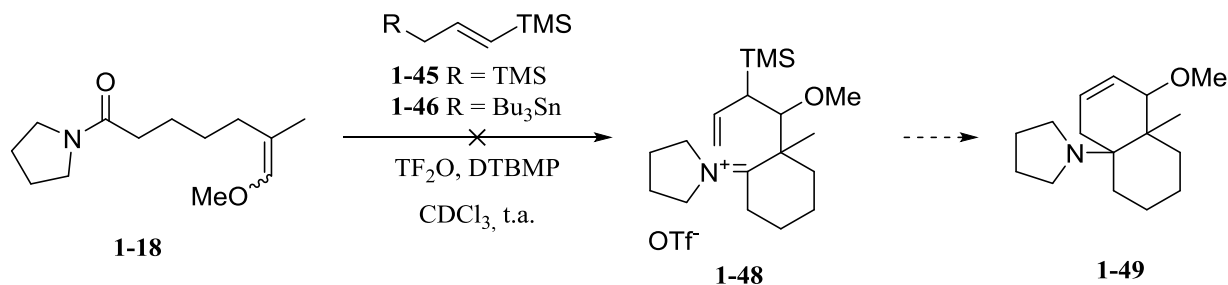


Schéma 1.13

1.3.2.2 Dinucléophile énamine

Avec les échecs qui se sont accumulés, nous avons appris que le dinucléophile doit être très peu encombré pour additionner sur l'ion oxocarbénium. Puisque l'addition est très sensible à l'encombrement stérique, nous nous sommes penchés vers l'utilisation d'un dinucléophile très réactif afin de favoriser la réaction. Nous avons formé le dinucléophile **1-50** comportant une énamine comme groupement fonctionnel en condensant la morpholine sur la cyclohexanone. Le produit a été obtenu avec un rendement de 77%³³ (schéma 1.14). Selon les tables de nucléophilie de Mayr,³⁰ l'énamine **1-50** est environ 4 milliard de fois

plus nucléophile que l'allyltriméthylsilane. C'est le nucléophile tolérant les conditions d'activation le plus réactif que l'on pouvait imaginer afin d'accéder au composé bicyclique.

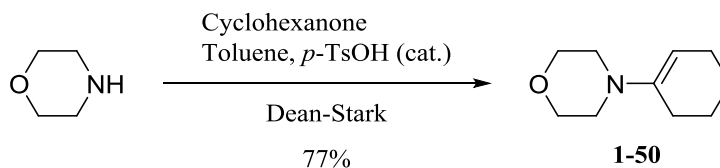


Schéma 1.14

Avec **1-50** en main, nous avons donc étudié sa réactivité dans une cascade réactionnelle avec **1-14** comme précurseur (schéma 1.15). L'analyse par spectroscopie RMN ^1H de la solution réactionnelle montre une consommation complète du précurseur et du dinucléophile. Tous les signaux correspondant aux protons sur la morpholine sont déblindés, ce qui confirme l'addition du dinucléophile sur l'ion oxocarbenium.

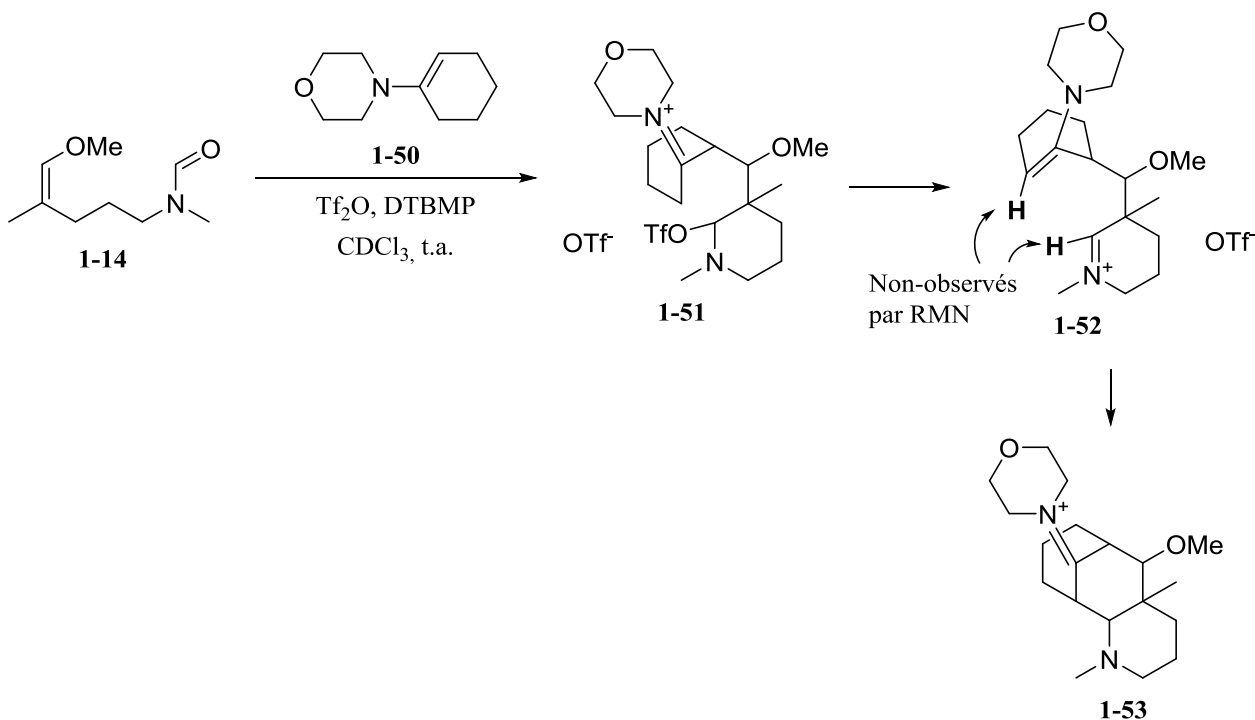


Schéma 1.15

De plus, aucun signal n'est présent dans la région des ions iminium (~ 8 ppm) ni dans la région des énamines ($\sim 4,5$ ppm), ce qui laisserait croire que la cyclisation de Mannich se serait produite, d'autant plus que l'analyse en spectrométrie de masse haute résolution montre la formation de l'ion iminium. Il est à noter que les ions iminium **1-52** et **1-53** ont la même masse exacte mais, comme stipulé plus tôt, les

signaux caractéristiques de **1-52** en RMN ^1H ne sont pas observés. Comme cela a été le cas lors de la purification des ions iminium **1-23** et **1-25**, l'ion iminium **1-53** probablement obtenu se dégrade sur gel de silice.

Ravis d'avoir probablement trouvé un dinucléophile avec une bonne réactivité, nous avons tenté de faire réagir l'ion iminium produit afin d'obtenir une molécule neutre et caractérisable. Ce faisant, nous pourrions prouver hors de tout doute la formation du composé tricycle désiré.

Le premier test a été d'hydrolyser l'ion iminium **1-53** en conditions aqueuses basiques ou acides. Lorsque traité dans ces conditions, les signaux correspondant à l'ion iminium de la morpholine disparaissent. Toutefois, l'analyse du spectre RMN ^1H montre une dégradation du produit. Le spectre, qui semblait simple au départ, s'est grandement compliqué lors de traitements aqueux.

Un dernier test effectué pour obtenir une molécule neutre et pouvant être purifiée a été d'ajouter du tétrahydroaluminate de lithium pour réduire la fonction iminium en cyclohexylamine. L'analyse en RMN montrait encore un changement au niveau des signaux présents, mais encore rien de concluant pour confirmer que l'énamine était un bon dinucléophile pour notre modèle.

L'ion iminium **1-53**, s'il a bel et bien été formé, est une molécule extrêmement tendue, peu importe le diastéréoisomère obtenu (figure 1.5). Pour cette raison, nous croyons qu'il pourrait y avoir fragmentation de certains liens dans les conditions réactionnelles ou tentatives de purification. De plus, l'énamine étant un nucléophile très riche en électron, pourrait être à l'origine d'un transfert monoélectronique vers un ion iminium, ce qui ouvrirait la voie à un nouveau chemin de dégradation.

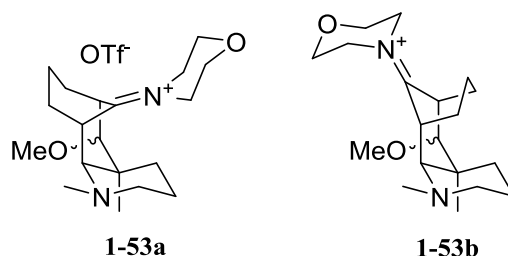


Figure 1.5 Représentation 3D des diastéréoisomères possibles de l'ion iminium **1-53**.

1.3.2.3 Dinucléophile éther d'énol

Le dernier type de nucléophile que nous avons imaginé est basé sur les éthers d'énol. Comme l'énamine, il s'agit d'une fonction très nucléophile, environ 150 fois plus réactive que l'allyltriméthylsilane. Les deux nucléophiles testés sont le 2-méthoxypropène et **1-54**, un dérivé silylé du 2-méthoxypropène (figure 1.6). Contrairement au dinucléophile-1,2 **1-39** dérivé de l'allyltriméthylsilane, **1-54** n'a qu'une seule face encombrée (considérant que le méthyle est beaucoup moins volumineux que le triméthylsilyle), ce qui pourrait permettre l'addition sur l'ion oxocarbénium encombré.

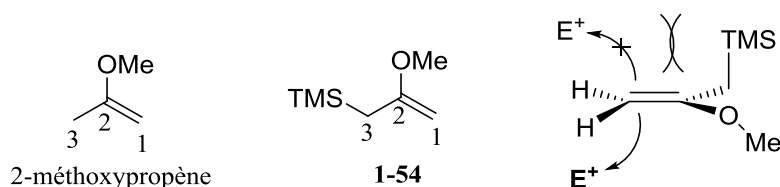


Figure 1.6 Dinucléophiles 1,3 éther d'énol et représentation 3D.

Le dinucléophile **1-54** a été obtenu par déprotonation du 2-méthoxypropène avec la super base de Schlosser³⁴ à basse température et l'anion allylique a été piégé avec le chlorure de triméthylsilyle avec un bon rendement (79%). Il est à noter que les températures indiquées dans le schéma 1.16 sont les températures optimisées et qu'une variation de 10 °C peut diminuer le rendement de façon assez significative.

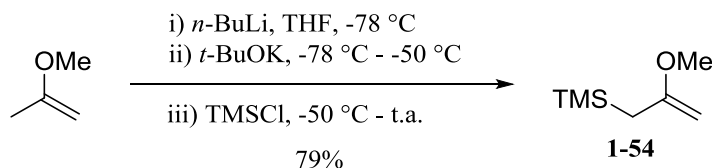


Schéma 1.16

La réactivité du 2-méthoxypropène et de son dérivé **1-54** a été testée avec le précurseur **1-14** (schéma 1.17). Le dérivé silylé **1-54** a deux avantages notables comparativement au 2-méthoxypropène : d'abord, le carbone 1 est plus nucléophile, donc une plus grande probabilité d'additionner sur l'ion oxocarbénium; ensuite, lors de l'addition, l'alcène résultant sera toujours entre les carbones 2 et 3 puisqu'il sera généré par désilylation. Lorsque le 2-méthoxypropène additionne sur l'ion oxocarbénium, il en génère un

nouveau, **1-55**, qui comporte des protons acides aux carbones 1 et 3. Il pourrait donc y avoir un mélange de régioisomères d'éthers d'énol lors de la déprotonation.

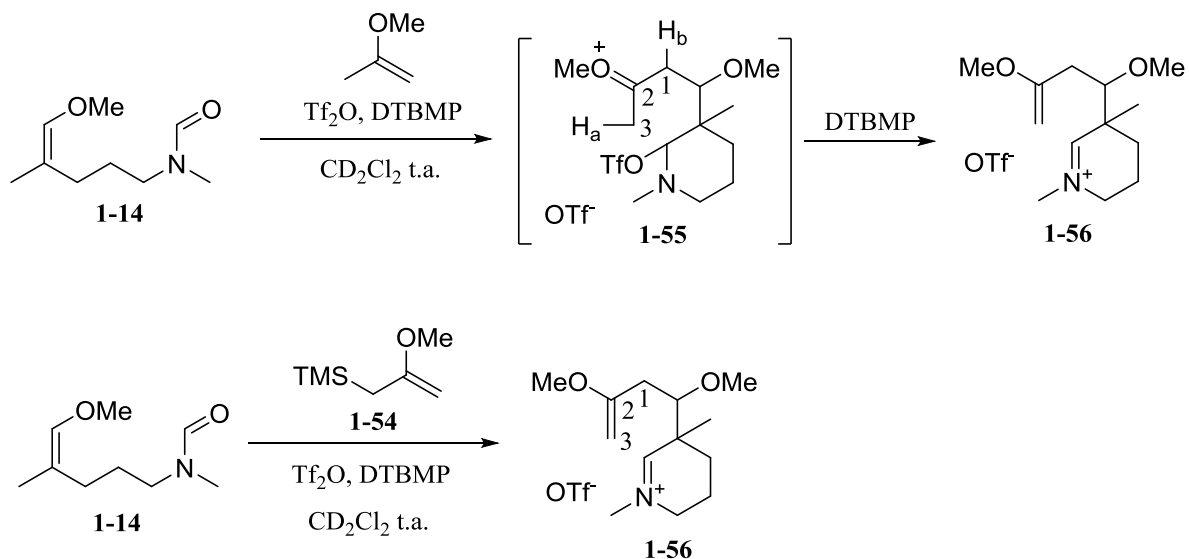


Schéma 1.17

Lorsque soumis dans les conditions d'activation, l'ion iminium **1-55** a pu être observé dans les deux cas par analyse en RMN ¹H de la solution réactionnelle et par spectrométrie de masse haute résolution. L'ion iminium majoritairement observé dans le cas du 2-méthoxypropène est celui désiré (**1-56**) et, sans surprise, sa purification pour des fins de caractérisation n'a pas été possible puisque le produit se dégrade sur le gel de silice. L'éther d'énol méthylique a donc été régénéré en position terminale après le piégeage de l'ion oxocarbénium, mais l'ion iminium résultant n'a pas réagi avec l'éther d'énol sur **1-56**. Ce manque de réactivité pourrait s'expliquer par le fait que l'intermédiaire ion oxocarbénium **1-57** est très haut en énergie comparativement à l'ion iminium **1-56** et, ce, même si le produit final **1-58** serait, quant à lui beaucoup plus stable (figure 1.7).

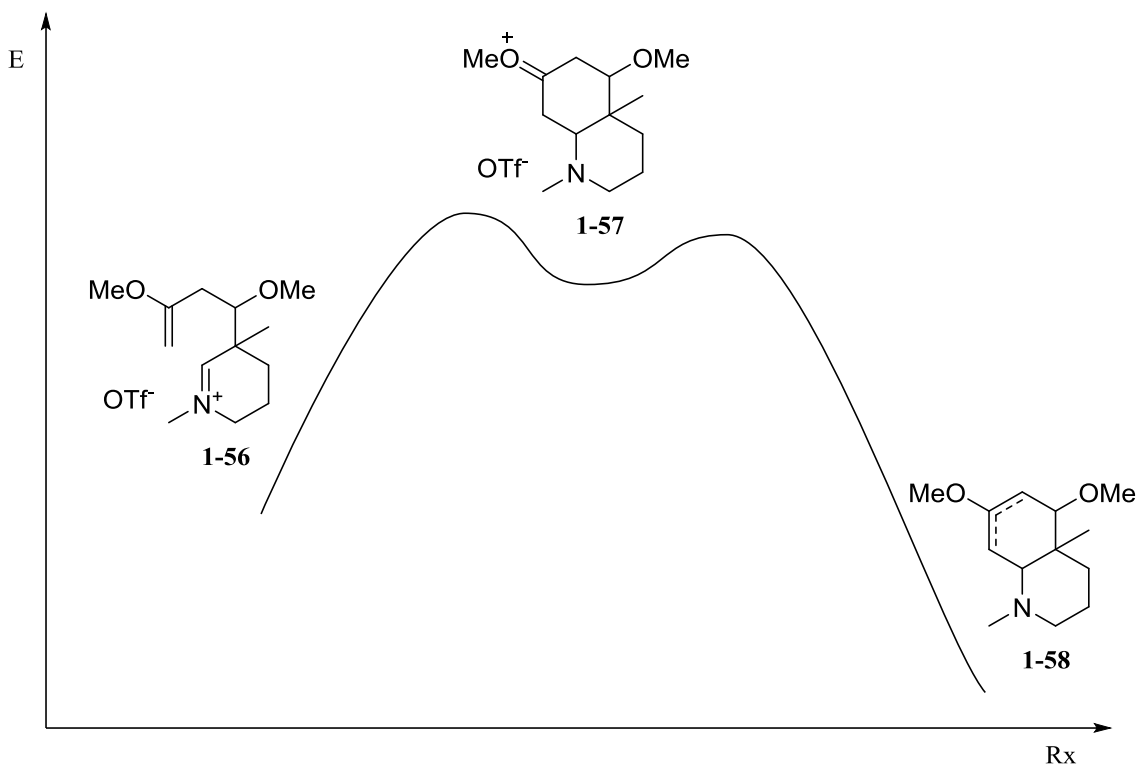


Figure 1.7 Diagramme d'énergie pour la 2^e cyclisation.

1.4 Conclusion

Au cours de ce chapitre, nous avons découvert que nous pouvions utiliser l'éther d'énol méthylé comme relais dans une cascade réactionnelle. Nous avons pu piéger de façon intermoléculaire l'ion oxonium généré par l'addition d'un éther d'énol méthylé sur un ion triflyliminium avec un nucléophile externe. L'ion oxocarbénium généré, sur le carbone adjacent d'un centre quaternaire complètement carboné, est passablement encombré, mais peut être piégé avec un petit nucléophile tel l'allyltriméthylsilane. Dès l'instant où la grosseur du nucléophile augmente, l'addition sur l'ion oxocarbénium est compromise et l'espèce chargée se dégrade dans le milieu réactionnel. Finalement, un dinucléophile éther d'énol méthylé/allylsilane (**1-54**) a été développé, générant un autre éther d'énol méthylé comme deuxième nucléophile. La contrainte majeure à laquelle nous devons faire face est que le dinucléophile doit tolérer les conditions d'activation, ce qui fait de **1-54** probablement le meilleur dinucléophile. Nonobstant la nucléophilie de l'éther d'énol généré, le produit de biscyclisation désiré n'a pas été obtenu. Nous sommes donc capables de générer un bon nucléophile pour la deuxième cyclisation et cette dernière n'est pas observée, probablement dû à la trop haute énergie de l'intermédiaire oxonium menant au produit désiré.

À défaut de pouvoir augmenter la réactivité du 2^e nucléophile pour la cyclisation finale tout en étant compatible avec les conditions d'activation, nous avons décidé de modifier l'électrophilie de l'ion iminium dans le but de favoriser la 2^e cyclisation. Le travail fait à ce sujet est décrit dans le chapitre 2 de cette thèse.

CHAPITRE 2 : ÉTUDE ET VARIATION DE LA RÉACTIVITÉ DE L'ION IMINIUM

2.1. Introduction

Dans la première partie du projet, nous avons développé une nouvelle cascade réactionnelle où nous pouvions former un cycle, deux liens carbone-carbone et un centre quaternaire complètement carboné. Nous nous sommes cependant butés à un ion iminium qui n'était pas assez réactif pour former le bicyclic désiré. Sachant que le dinucléophile **1-66** est le fruit d'une optimisation rigoureuse et que sa réactivité ne pouvait être améliorée, nous nous sommes attardés à modifier l'électrophilie de l'ion iminium pour favoriser la dernière cyclisation imaginée. Cette exploration de la réactivité est le sujet du présent chapitre.

2.2. Activation d'acides hydroxamiques

Afin d'augmenter l'électrophilie de l'ion iminium, nous avons d'abord imaginé insérer un groupement fonctionnel électroattracteur (GEA) par induction sur l'atome d'azote tel que retrouvé sur la molécule **2-1** (schéma 2.1). Cette nouvelle approche apporte son lot d'incertitudes. Notamment, il n'y a aucun précédent dans la littérature sur l'activation de ce type de fonction. La cyclisation de Mannich est certes plus probable qu'avec l'ion iminium **1-68** présenté dans le chapitre 1, mais est-ce que le groupement électroattracteur activera suffisamment l'ion iminium pour que l'ion oxocarbénium **2-3** soit énergétiquement accessible?

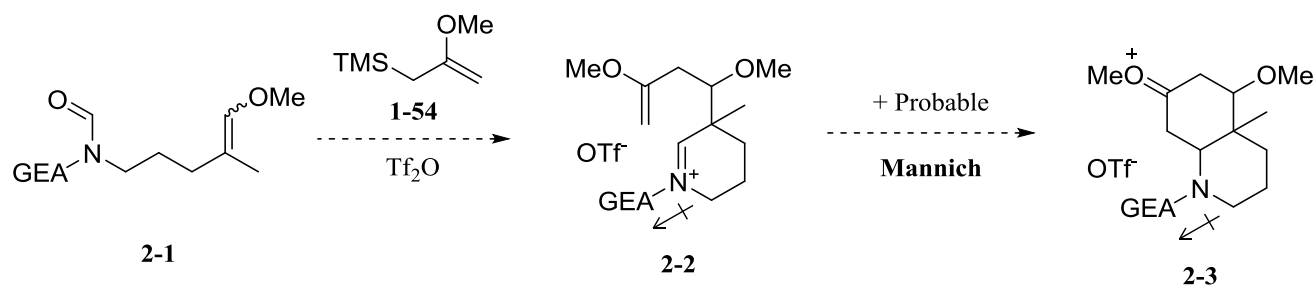


Schéma 2.1

Deux types de groupements électroattracteurs ont été envisagés, soit le méthoxy et le sulfonyle comme groupement encore plus électronégatif. Ainsi, le substrat de départ serait un acide hydroxamique *O*-méthylé **2-5** ou *O*-sulfonyle **2-7** ou **2-8** (schéma 2.2). L'acide hydroxamique **2-5** a été obtenu avec un rendement de 62% suite à l'amidation du chlorure d'acyle **2-4** avec la *N,O*-diméthylhydroxylamine. Une amidation avec la *N*-méthylhydroxylamine cette fois-ci nous a permis d'obtenir l'acide hydroxamique **2-6** qui a été tosylé avec un rendement de 70% pour générer le précurseur **2-7**. Le précurseur **2-8** a été obtenu par la mésylation de l'acide hydroxamique **2-6** avec un rendement de 62%.

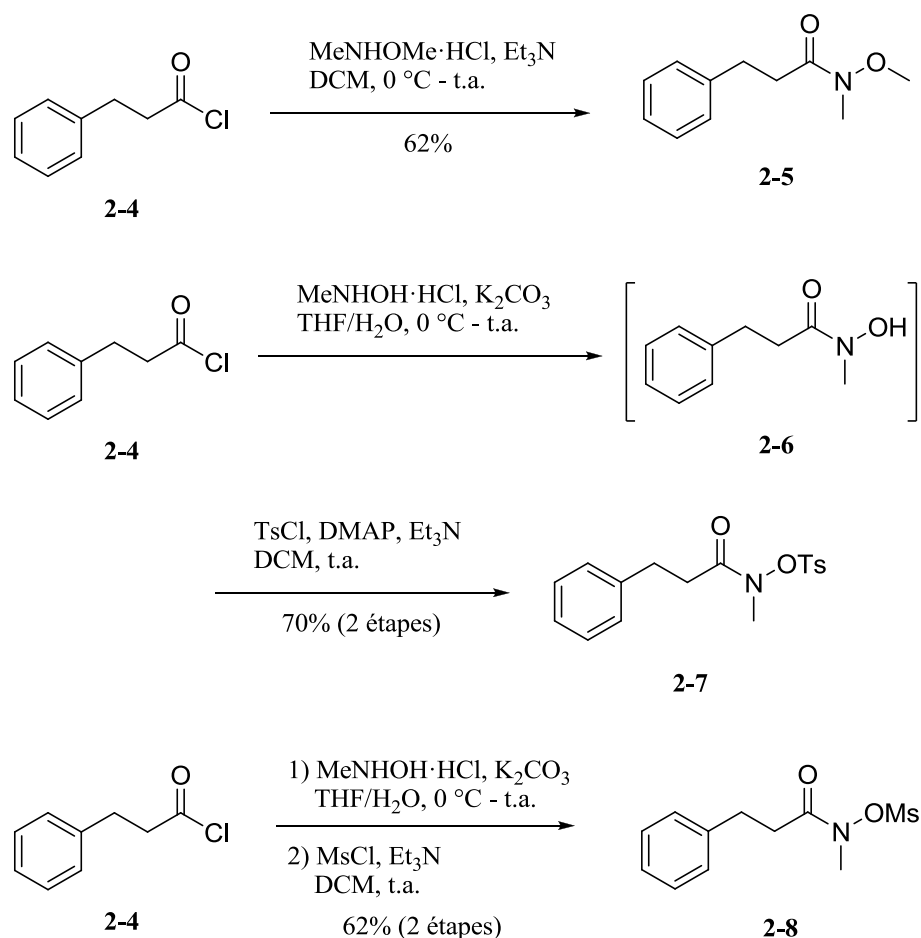


Schéma 2.2

Les acides hydroxamiques ont été soumis aux conditions d'activation en présence d'allyltriméthylsilane comme nucléophile externe advenant qu'un produit généré puisse être isolé (schéma 2.3). Malheureusement, en observant la consommation du réactif par spectrométrie RMN ^1H , aucune activation de ces acides hydroxamiques par l'anhydride triflique ne s'est produite. Afin de favoriser la réaction, une solution des réactifs dans du toluène a été chauffée à $80\text{ }^\circ\text{C}$ et, même à haute température,

aucun signe d'activation de l'acide hydroxamique n'a pu être observé. Nous avons donc abandonné cette idée pour nous concentrer sur la prochaine.

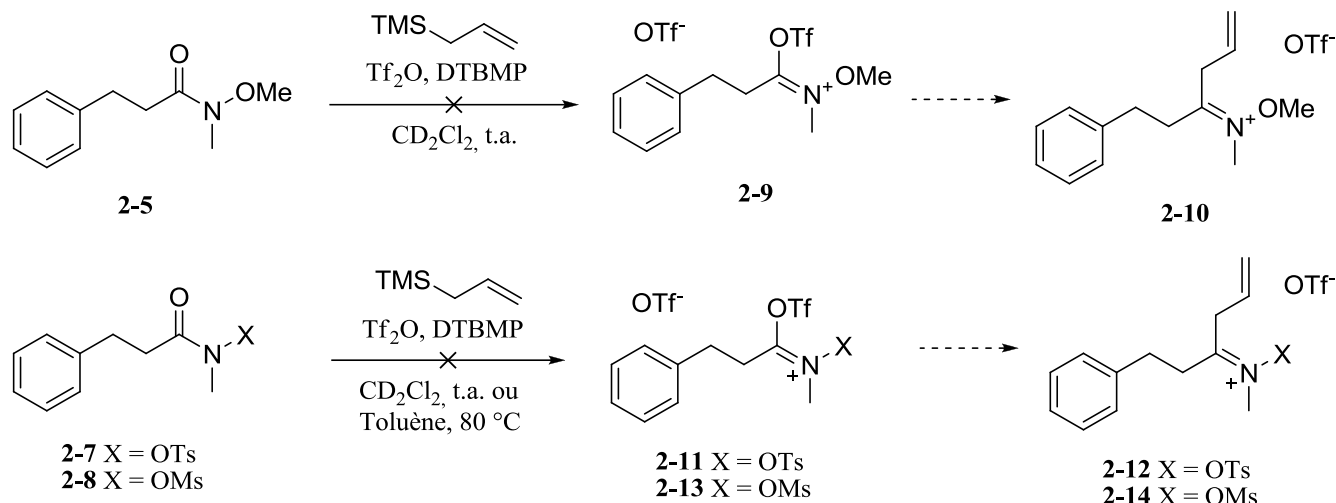


Schéma 2.3

2.3. Variation de l'hybridation

Pour rendre l'ion iminium plus réactif, nous avons complètement changé notre approche et décidé d'activer un amide dont l'atome d'azote ferait partie d'un cycle tendu. Ce faisant, l'ion iminium **2-16** serait plus réactif que son homologue **2-17** (schéma 2.4). Cette augmentation de la réactivité proviendrait du relâchement de la tension de cycle lorsque l'hybridation de l'atome d'azote change quand un nucléophile additionne sur l'ion iminium. Ce comportement est d'ailleurs observé lors de la réduction de cétones cycliques : alors que la cyclobutanone se fait réduire par du NaBH_4 environ 38 fois plus rapidement que la cyclopentanone.³⁵ Nous croyons donc que cette tendance se transposera lors de l'activation du précurseur de cascade **2-15**.

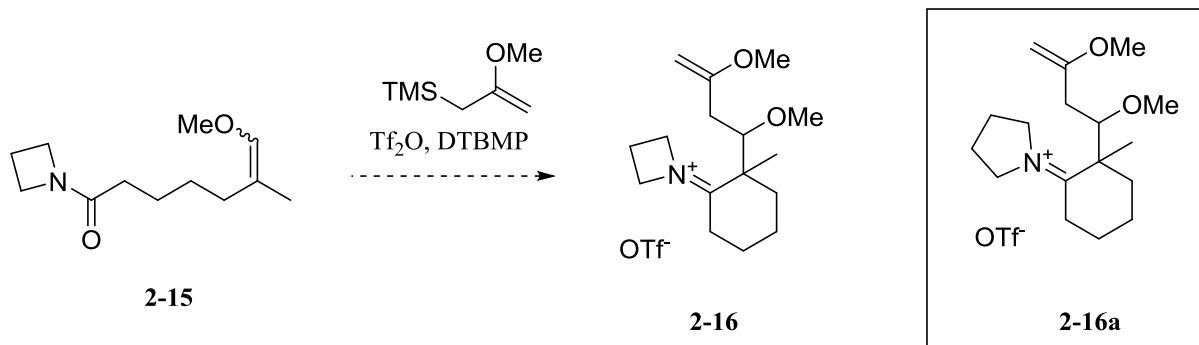


Schéma 2.4

L'amide d'azétidine a été obtenu par l'addition du sel d'azétidinium³⁶ **2-17** sur le chlorure d'acyle **2-4** avec un rendement acceptable de 50% (schéma 2.5). L'inconvénient majeur de cette méthode est que l'amide **2-18** résultant ne peut être purifié sur gel de silice et doit être utilisé immédiatement dans la cascade réactionnelle. La sensibilité de la molécule obtenue est en partie encourageante puisqu'elle pourrait être due au fait qu'il y a pas de résonance entre l'azote et la fonction carbonyle rendant ce dernier plus électrophile.

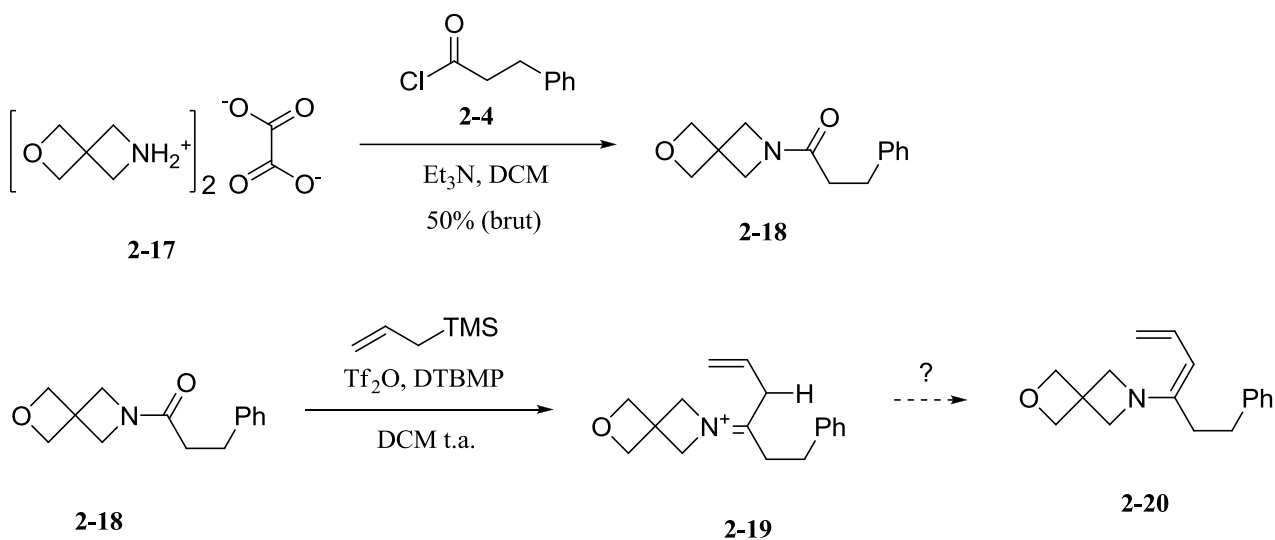


Schéma 2.5

L'amide **2-18** brut a donc été soumis dans les conditions d'activation en présence d'allyltriméthylsilane et la disparition du précurseur a rapidement été observée par spectrométrie RMN ¹H. Cependant, aucun produit identifiable n'a pu être isolé, probablement dû au fait que le proton sur le carbone adjacent à l'ion iminium **2-19** doit être très acide à cause de la réactivité accrue de l'ion iminium. Suite à la déprotonation

présumée, une diénamine **2-20** serait obtenue et cette dernière est reconnue pour être très réactive et non isolable. Puisque l'utilisation de cycles tendus nous restreignait à des modes de cyclisation 5 et 6-*exo* ou à l'activation de β -lactames et que le développement des conditions de cascade devait se faire sur un précurseur de cascade qui ne peut être purifié, nous avons décidé de laisser ce projet de côté et d'explorer d'autres méthodes de génération d'un ion iminium plus réactif.

2.4. Activation d'imides

Dans le même ordre d'idée que l'activation d'acides hydroxamiques, nous avons exploré l'utilité de l'activation d'imides. Un groupement électroattracteur par résonance serait lié à l'azote. Ce faisant, l'espèce générée serait l'ion *N*-acyliminium **2-23** qui serait plus électrophile que son homologue **2-24** (schéma 2.6). L'ion *N*-acyliminium **2-23** pourrait donc être la solution pour d'obtenir le composé bicyclique convoité, car les additions d'alcènes sur ces électrophiles sont connues.

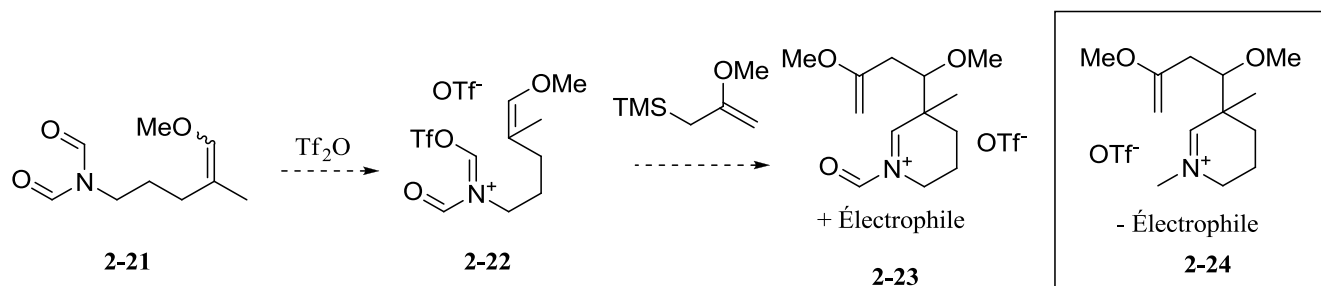


Schéma 2.6

Ce type de cyclisation a d'ailleurs été mis en valeur dans la synthèse totale de l'(\pm)-*épi*-indolizidine 167B (schéma 2.7) par le groupe du professeur Saikia³⁷ où l'ion *N*-acyliminium **2-26** est généré par déshydratation de l'hémiaminal **2-25** sur lequel l'alcène a cyclisé. Le carbocation résultant est ensuite piégé par le contre ion tosylate. L'(\pm)-*épi*-indolizidine 167B a finalement été obtenue après la réduction de l'amide et du groupement tosylole du produit **2-27**.

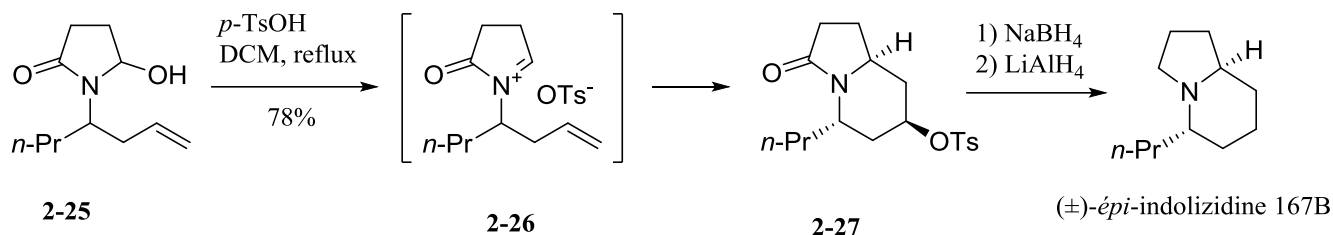


Schéma 2.7

Cet exemple éloquent de la littérature est un argument qui nous a convaincu de la faisabilité de la dernière cyclisation. La seule incertitude restait à savoir si un imide pouvait être activé afin de former un ion *N*-acyltriflyliminium (**2-21** à **2-22**, schéma 2.6).

Différents précurseurs ont été synthétisés pour évaluer l'activation d'imides. Deux types d'imides ont été retenus pour cette exploration, soit un imide aliphatique **2-28** et un phthalimide **2-29** (figure 2.1). Nous voulions également varier le nucléophile interne (éther d'énol **2-28**, allylsilane **2-30** et alcène **2-31**) afin d'obtenir une molécule simple, isolable et caractérisable.

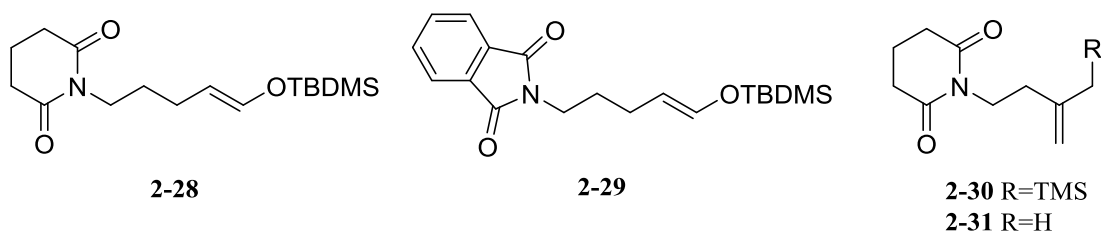


Figure 2.1 Molécules tests pour l'activation d'imides

Le tosylate **2-32** a été synthétisé en trois étapes avec un rendement global de 41% à partir du pentan-1,5-diol (schéma 2.8).³⁶ Les précurseurs **2-28** et **2-29** ont été obtenus par déplacement du groupement tosylate de la molécule **2-32** par l'anion de l'imide correspondant avec des rendements similaires de 75-78%.

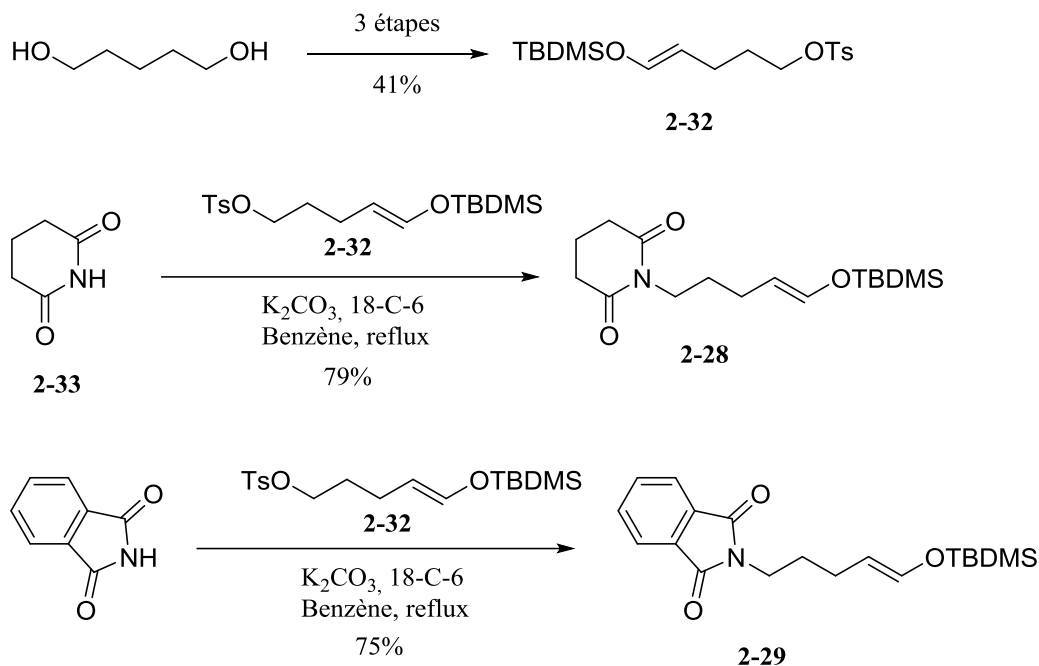


Schéma 2.8

Le précurseur **2-30** a été obtenu par alkylation de l'imide **2-33** sur l'électrophile **2-35**³⁹ avec un rendement acceptable de 44% pour 2 étapes (schéma 2.9). Une désilylation en conditions aqueuses acides nous a permis d'obtenir l'alcène **2-31** avec un excellent rendement de 89%.

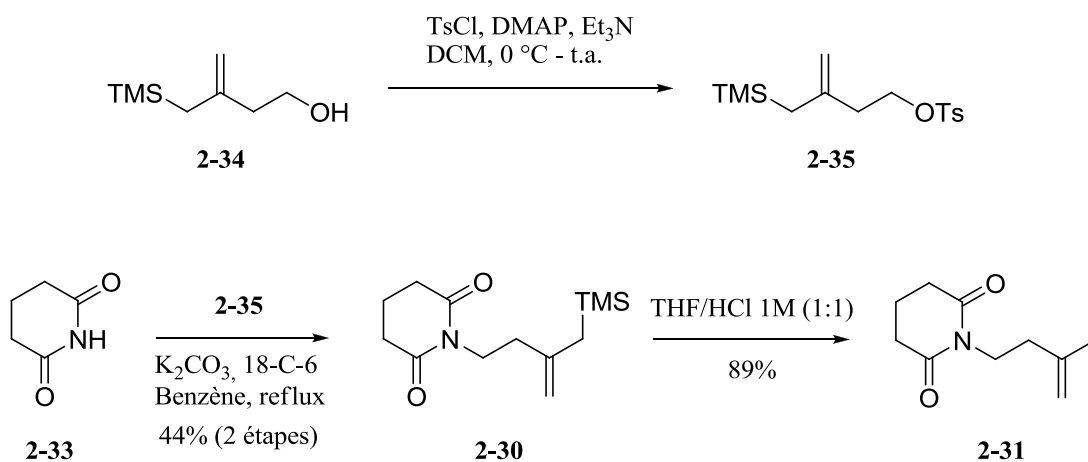


Schéma 2.9

L'activation d'imide et le piégeage de l'ion *N*-acyltriflyliminium a d'abord été testé sur le précurseur **2-28** (schéma 2.10) Lors de l'activation, l'anhydride triflique a été ajouté à une solution de précurseur et de DTBMP dans du chloroforme deutérié (non montré). Malheureusement, aucune activation d'imide n'a

été observée, seul le DTBMP a réagi avec l'anhydride triflique d'après un suivi par RMN ^1H . L'activation a donc été testée en absence de base : la consommation complète du réactif a été observée après deux heures d'agitation à température ambiante et la transformation vers le produit semblait propre. Lorsque la solution a été agitée durant plus de 16 h, le produit obtenu s'est dégradé. À première vue, l'analyse par spectrométrie RMN ^1H du mélange réactionnel ne concorde pas avec la formation attendue de l'ion iminium **2-36** puisqu'aucun déplacement chimique n'est observé au-dessus de 6,6 ppm (le proton en gras sur la molécule devrait avoir un déplacement chimique supérieur à 6,6 ppm). Nous avons décidé d'ajouter une source de fluor ($\text{HF}\cdot\text{pyr}$) au mélange réactionnel pour désilyler le produit obtenu dans le but de simplifier l'analyse des spectres. Cependant, aucun changement n'a été observé, ce qui nous laisse croire que l'éther d'énol était déjà désilylé.

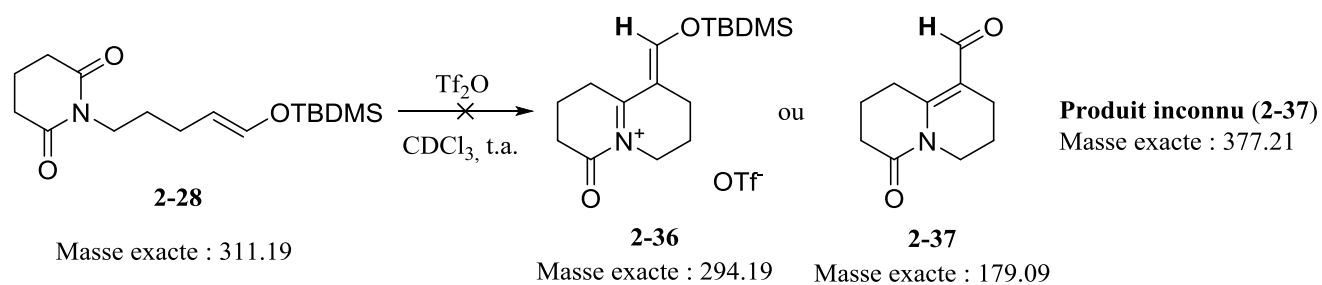


Schéma 2.10

Malheureusement, lorsque nous avons fait l'analyse en spectrométrie de masse en haute résolution, une seule masse majoritaire était présente, d'une valeur de 377.2072, laissant croire à un composé dimérique hydraté de **2-37**. Sans trop de surprise, le produit généré lors de cette cascade réactionnelle dégradait également sur la silice, donc aucune façon de simplifier le spectre RMN ^1H pour en faciliter l'analyse. En spectrométrie RMN ^{13}C , deux signaux du carbone ont des déplacements d'environ 172 ppm, ce qui porte à croire qu'il s'agirait de carbonyles et que ces derniers pourraient être réduits. Nous avons donc décidé d'ajouter un excès de tétrahydroborate de sodium au produit inconnu (**2-38**) dans de l'éthanol. Lorsque la source d'hydrure a été ajoutée à la solution réactionnelle, un changement au niveau du spectre RMN ^1H a également été observé : le spectre s'est compliqué et il semblerait que des molécules de solvant, l'éthanol, se soient greffées sur le produit final. Lors de l'analyse en spectrométrie de masse en haute résolution, on voit sans l'ombre d'un doute que le dimère a été défait puisque la valeur observée est de 298.1970.

Même si nous avons pu obtenir un produit unique, quoique non-identifié, nous ne pouvons pas confirmer que l'activation d'un imide serait utile dans le cadre du projet. Nous avons décidé d'essayer la cascade réactionnelle sur les autres précurseurs synthétisés.

Nous avons donc soumis les imides **2-29**, **2-30** et **2-31** dans les conditions de cyclisation (schéma 2.11). Le substrat **2-29** semble avoir produit un dimère alors que les substrats **2-30** et **2-31** se sont bien activés mais n'ont pas mené aux mêmes produits, ce qui aurait dû être le cas. Le substrat **2-30** a donné un produit, mais dont les intégrations ne correspondent pas au produit bicyclique **2-39**, alors que le substrat **2-31** a conduit à un mélange de produits non-identifiable. Face aux échecs et à la réactivité peu intuitive des ions *N*-acyltriflyliminium, nous avons décidé d'abandonner la chimie des imides pour favoriser la dernière cyclisation du projet.

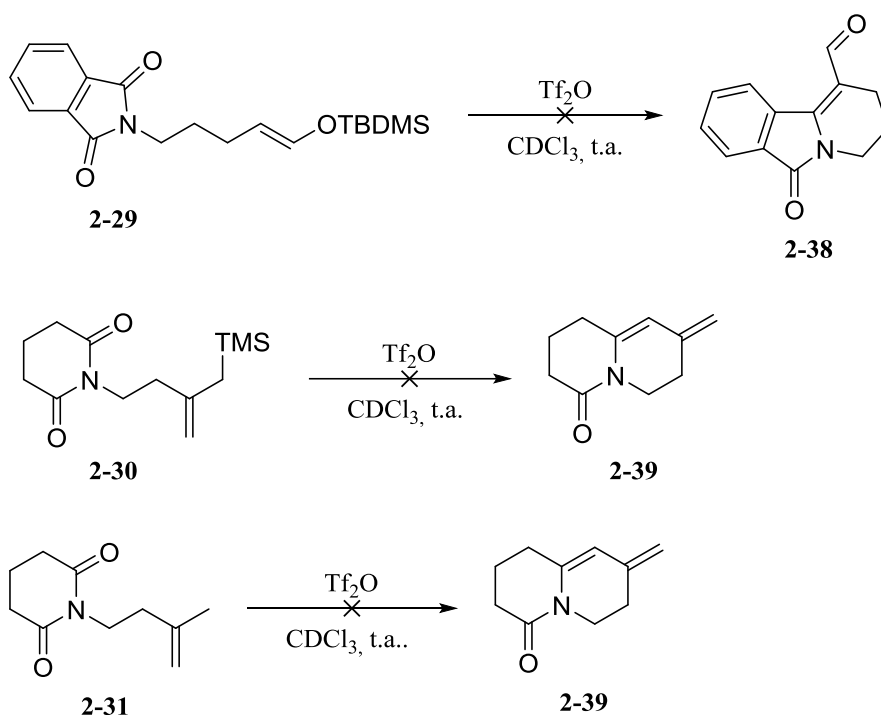


Schéma 2.11

2.5. Activation de carbamates

Suite à l'imprévisibilité de l'activation des imides, nous avons réévalué l'approche exploitée afin de développer un ion iminium plus électrodéficient. Dans les sous-chapitres antérieurs, nous avons modifié les propriétés électroniques de l'ion iminium pour le rendre plus réactif en ajoutant des groupements électroattracteurs par induction (**2-2**) et par résonance (**2-23**) sur l'azote, sans succès notable (figure 2.2). La continuité du raisonnement était donc de changer l'emplacement du groupement électroattracteur pour le positionner sur le carbone de l'ion iminium (**2-40**). Ce type d'ion iminium nous est plus que familier car, lorsque le groupement électroattracteur (GEA) est un triflate, nous avons un ion triflyliminium (**2-41**), espèce générée suite à l'activation d'un amide par l'anhydride triflique.

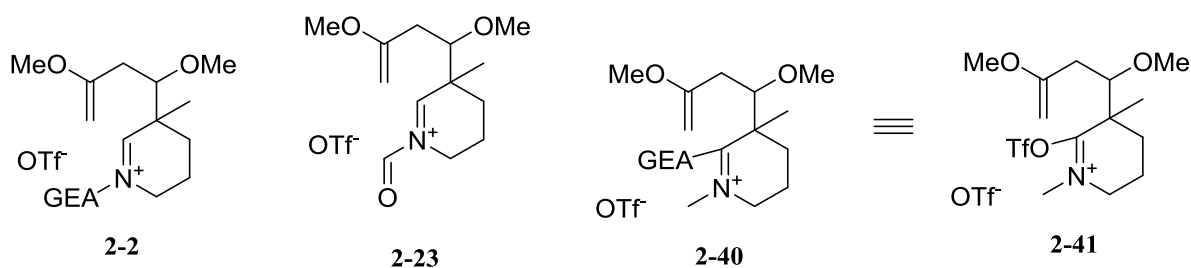


Figure 2.2 Modifications de l'électrophilie de l'ion iminium.

L'idée d'avoir un ion triflyliminium **2-41** pour favoriser la dernière cyclisation implique que le carbone de l'ion iminium est un niveau d'oxydation supérieur à son homologue **1-56**. Ce changement d'état d'oxydation se traduit par un changement au niveau du groupement fonctionnel à activer. Le formamide **1-14**, d'état d'oxydation II au carbone de l'amide, devrait donc être remplacé par un carbamate **2-42**, d'état d'oxydation IV au carbone. Nous nous sommes donc penchés sur l'utilité de l'activation des carbamates dans le cadre de notre projet.

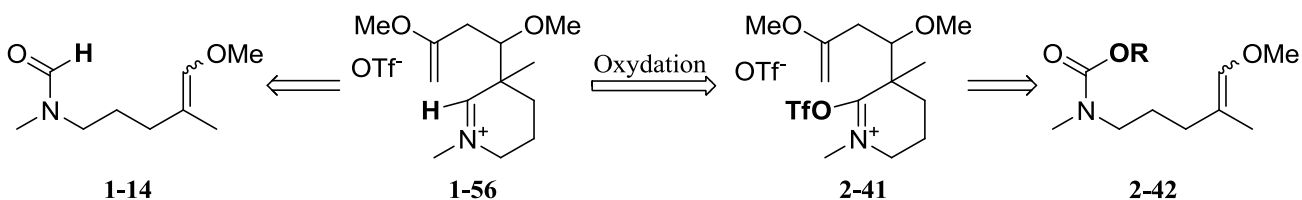


Schéma 2.12

2.5.1. Activation de carbamates dans la littérature

Les activations de carbamates sont beaucoup moins répandues que les activations d'amides et de formamides, mais restent, sans l'ombre d'un doute, un outil de synthèse très intéressant. Les conditions d'activation de carbamates ont beaucoup évolué au fil du temps, mais les applications sont demeurées essentiellement les mêmes, pouvant être catégorisées dans deux familles de transformations : formation de lactames par cyclisation d'un aryle riche en électrons et formation d'urées asymétriques.

Banwell a brillamment mis en valeur l'utilité de l'activation de carbamates dans la synthèse du γ -lycorane (**2-45**)⁴⁰ par la cyclisation d'un aryle riche en électrons sur un carbamate activé en fin de synthèse (schéma 2.13). Une solution de carbamate **2-43** dans du POCl₃ a été chauffée pendant 24 h à 80 °C afin d'activer le carbonyle et fournir le squelette pentacyclique **2-44** du γ -lycorane.

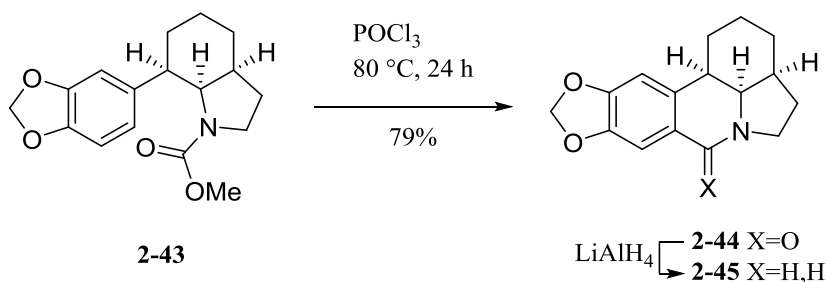


Schéma 2.13

Les années ont passé et Banwell a concentré ses efforts à synthétiser des analogues du γ -lycorane; une optimisation des acides de Lewis afin d'adoucir les conditions d'activation s'est imposée.⁴¹ Les conditions optimales pour la formation de ces analogues sont un mélange (5:3:1) de Tf₂O/DMAP/substrat, où le Tf₂O et le DMAP sont mélangés au préalable (schéma 2.12). Non seulement ce changement d'agent activant a permis d'augmenter drastiquement les rendements de cyclisation par rapport au POCl₃, mais les temps de réaction ont diminué de moitié et les réactions peuvent dorénavant se produire entre 0 et 15 °C. De plus, ces conditions sont suffisamment douces pour tolérer des groupements fonctionnels plus sensibles comme les acétates sur **2-46** qui ne sont pas tolérés lorsque les conditions de la synthèse du γ -lycorane sont utilisées.

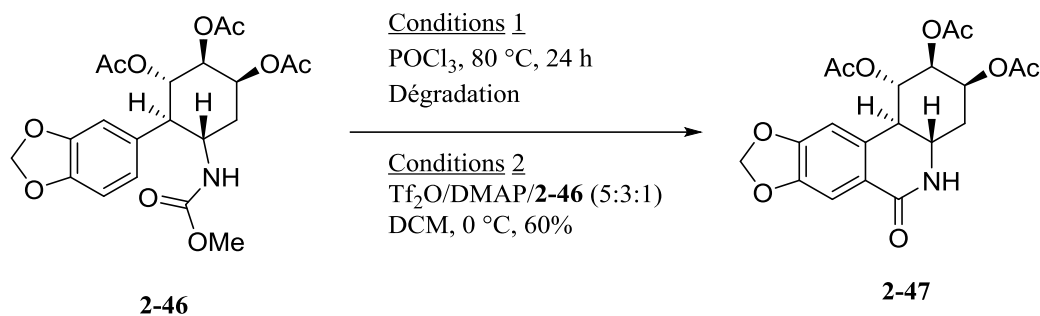


Schéma 2.14

Lors de la synthèse d'alcaloïdes de la famille des *Kopsia*, le professeur Magnus a mis au point une cascade réactionnelle permettant de générer deux liens carbone-carbone ainsi que deux centres quaternaires contigus (schéma 2.15).⁴² Cette transformation débute par l'activation du carbamate **2-48** subséquemment piégé par un indole puis une diénamine afin de produire l'imposant squelette polycyclique **2-50**. Bien que très élégante et plus qu'appropriée pour cette synthèse, cette approche est tout de même limitée par le type de précurseur.

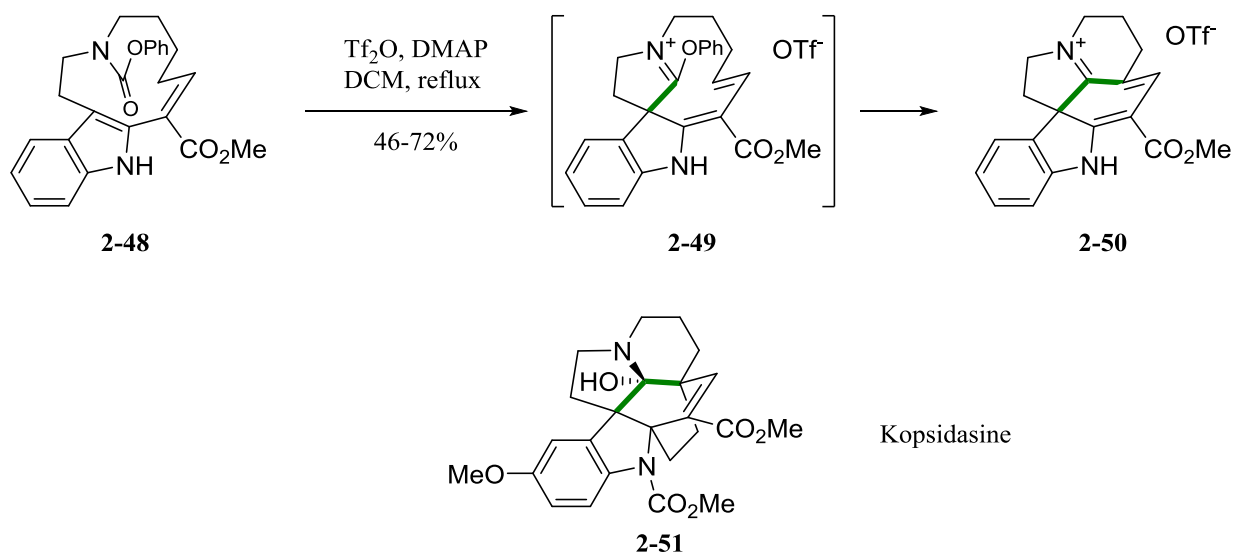
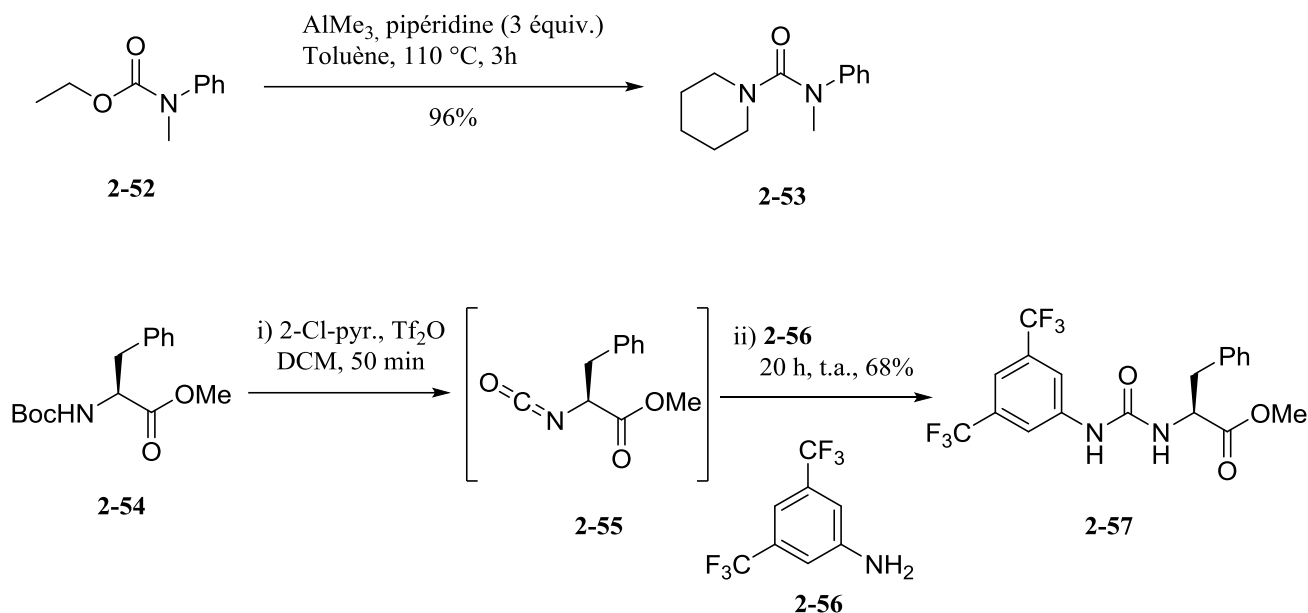


Schéma 2.15

Tel qu'énoncé plus tôt, l'activation de carbamates permet également d'accéder à des urées asymétriques. Janda, en utilisant le triméthylaluminium comme acide de Lewis, peut transformer des carbamates **2-52** en urées asymétriques **2-53** avec de bons rendements (schéma 2.16).⁴³ Le groupe du Pr Kokotos active, quant à lui, des carbamates **2-54** avec de l'anhydride triflique en présence de 2-chloropyridine pour générer l'isocyanate **2-55**.⁴⁴ Une aniline **2-56** est par la suite ajoutée au mélange réactionnel afin de fournir

l'urée **2-57**. Ces conditions de réaction permettent de produire des urées contenant des groupements fonctionnels un peu plus sensibles.



2.5.2. Développement du substrat modèle

2.5.2.1. Hypothèses

Dans le cadre de notre projet, un nouveau groupement fonctionnel à activer amène un nouveau chemin mécanistique. 1) Le précurseur **2-58** se ferait activer par l'anhydride triflique pour générer l'ion alkoxytriflyliminium **2-59** sur lequel 2) l'éther d'énol méthylé cycliserait pour former l'ion oxocarbénium **2-60** (schéma 2.17). 3) Le dinucléophile externe **1-66** pourrait additionner sur l'ion oxocarbénium pour générer l'intermédiaire **2-61** qui, suite à l'élimination du triflate, produirait l'ion alkoxyiminium **2-62**. 4) Cet ion pourrait désalkyler pour former de l'*iso*-butène et l'amide **2-63**. 5) L'amide pourrait être activé en ion triflyliminium **2-64** par un deuxième équivalent d'anhydride triflique et 6) l'éther d'énol méthylé cycliserait sur l'électrophile généré afin de fournir l'ion oxocarbénium **2-65**. L'élimination du triflate et la déprotonation du carbone adjacent à l'ion oxocarbénium génèrerait l'ion iminium vinylique **2-66**

désiré. La nouvelle cascade réactionnelle nous permettrait donc d'accomplir six transformations en un seul pot réactionnel.

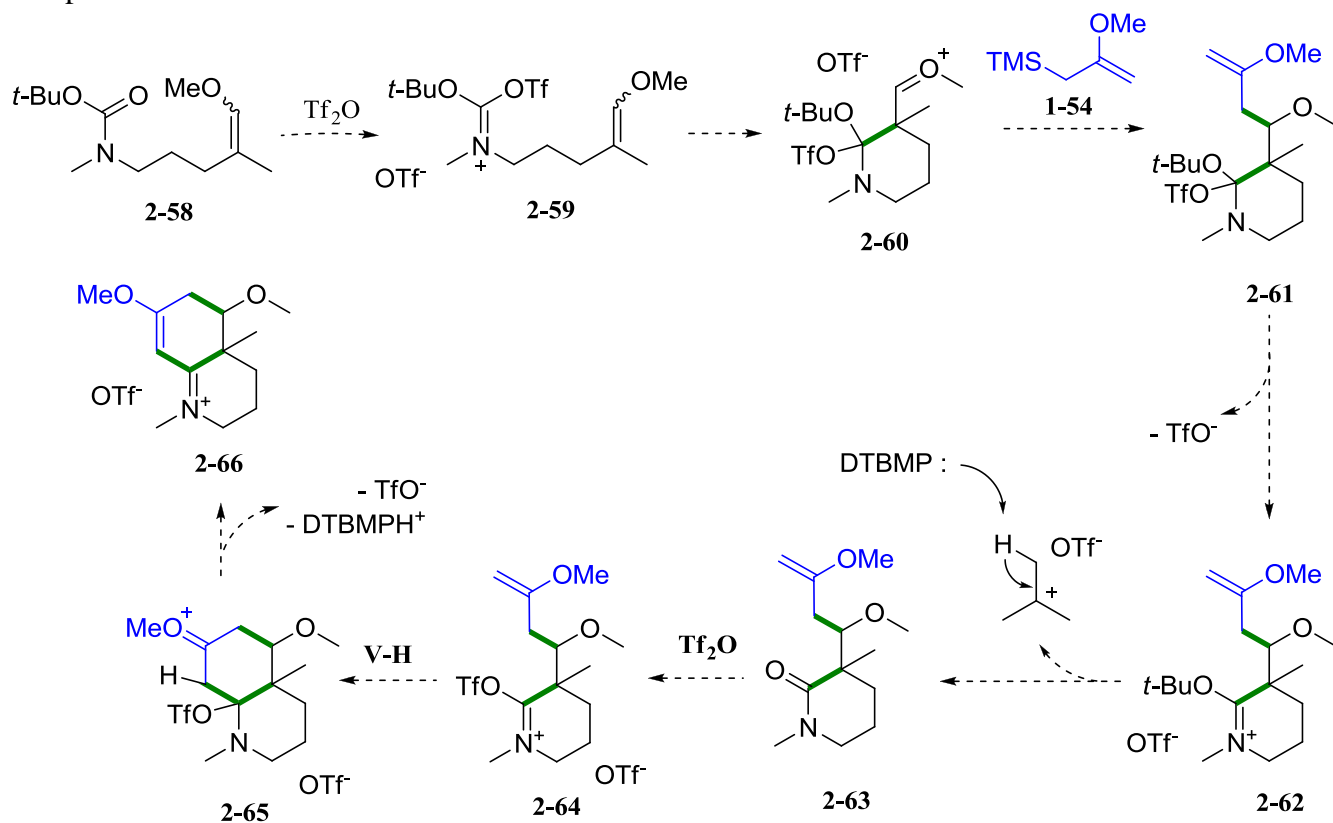
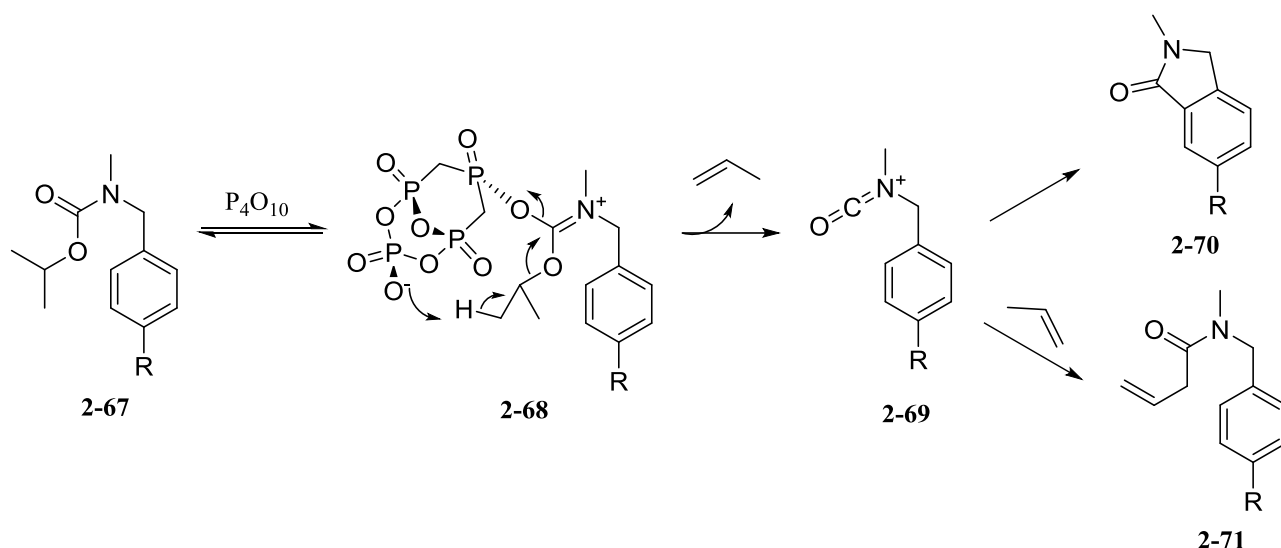


Schéma 2.17

Avec un nouveau chemin mécanistique vient de nouvelles considérations et de nouveaux défis. Tout d'abord, nous ne savions pas s'il était possible d'activer un carbamate en présence de groupements sensibles à la présence d'acide tels l'éther d'énol méthylé ou le dinucléophile externe. Une autre incertitude concernait la désalkylation du *tert*-butyle pour générer l'amide **2-63**. Nous avons bon espoir que cette réaction fonctionnerait car certains groupes de recherche ont rapporté la désalkylation de ce type d'ion iminium. Par exemple, le groupe d'Adachi rapporte la désalkylation de carbamate d'*iso*-propyle lors de la génération de lactame **2-70** par activation de carbamate **2-67** à l'aide de P_2O_5 (schéma 2.18).⁴⁵ Le sous-produit **2-71** isolé provient de l'addition de propène sur l'intermédiaire **2-69**. La source de propène s'explique par la désalkylation de l'ion alkoxyiminium **2-68**.



Les chances étant bonnes de désalkyler l'intermédiaire **2-62**, nous croyions que l'amide généré se réactiverait assez aisément et plus rapidement que le carbamate initial **2-58**. Le groupe de Pan utilise justement l'activation sélective d'amides en présence de carbamates afin de générer des hétérocycles azotés.⁴⁶ La deuxième activation nécessite donc la présence d'un deuxième équivalent d'anhydride triflique. La dernière incertitude par rapport au nouveau mécanisme reste à savoir si, en ayant un ion triflyliminium, le produit bicyclique **2-66** sera finalement obtenu. Les chances sont clairement meilleures qu'avec l'ion iminium non-fonctionnalisés **1-68**. De plus, les éthers d'énol ont par le passé été utilisés au laboratoire dans des cyclisations de type Vilsmeier-Haack sur des ion triflyliminium.⁴⁶

2.5.2.2. Synthèse du substrat modèle

Puisque le carbamate **2-58** a été synthétisé plusieurs fois durant les travaux qui ont mené à cette thèse, seule la séquence optimisée est rapportée ici. La synthèse commence par la protection quantitative de la pyrrolidin-2-one (**2-72**) avec un groupement Boc afin de fournir le *N*-acylcarbamate **2-73** en moins de 4 h (schéma 2.19). L'acétonitrile comme solvant de réaction permet une conversion plus rapide comparativement au dichlorométhane. Du bromure de méthylmagnésium a été ajouté à une solution de **2-73** brut pour produire la cétone **2-74**. Afin d'obtenir un produit brut d'une haute pureté avec un rendement élevé, la réaction devait être parachevée avec de l'acide chlorhydrique 0,5 M et l'extraction devait être faite avec de l'éther éthylique. Un parachèvement aqueux basique ou une extraction avec un

autre solvant comme du dichlorométhane ou de l'acétate d'éthyle générerait un produit brut contenant des impuretés. La fonction carbamate du produit brut **2-74** a été réduite avec du LiAlH_4 . La réaction a été parachevée avec l'ajout d'eau et de di-*tert*-butyldicarbonate afin de reprotéger l'azote avec un groupement protecteur Boc pour générer l'alcool **2-75** avec un excellent rendement de 95% sans étape de purification nécessaire. Une oxydation de l'alcool dans les conditions de Swern a fourni la cétone **2-76** avec un rendement de 99% avec moins de 5% d'impuretés. L'oléfination de Wittig a produit le précurseur de cascade réactionnelle **2-58** avec un très bon rendement de 87%. En plus de ne comporter que 5 étapes, cette séquence optimisée a un très bon rendement global de 68%. L'optimisation de la séquence nous a également permis de réduire à seulement une étape de purification, après l'oléfination de Wittig, et d'obtenir le produit désiré en moins de 4 jours de travail.

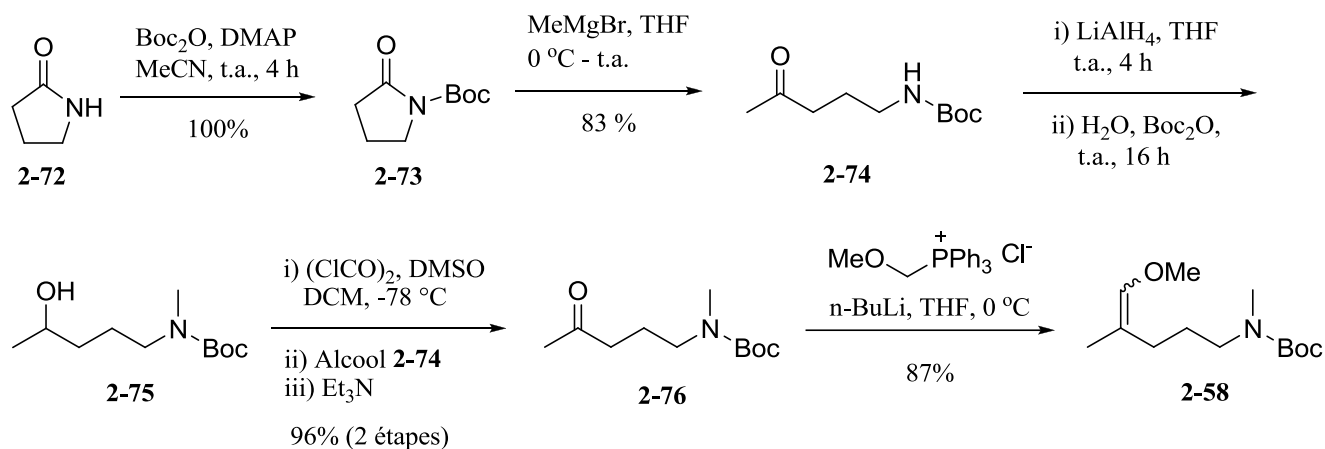


Schéma 2.19

2.5.2.3. Test de cascade réactionnelle et détails expérimentaux cruciaux

Avec le précurseur **2-58** en main, nous pouvions tester notre hypothèse. Tel que décrit dans la section 2.5.1, il existe un éventail de conditions d'activation de carbamate. La tendance observée est que l'activation de carbamate avec l'anhydride triflique est plus douce qu'avec d'autres types d'agent déshydratant. Nous avons donc décidé d'activer le précurseur **2-58** avec l'anhydride triflique en présence de DTBMP comme base non-nucléophile (schéma 2.20). À notre grande satisfaction, nous avons été en mesure d'isoler l'ion iminium **2-66**.

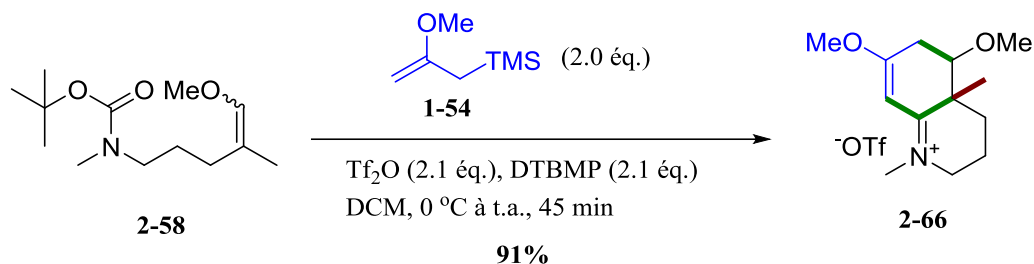


Schéma 2.20

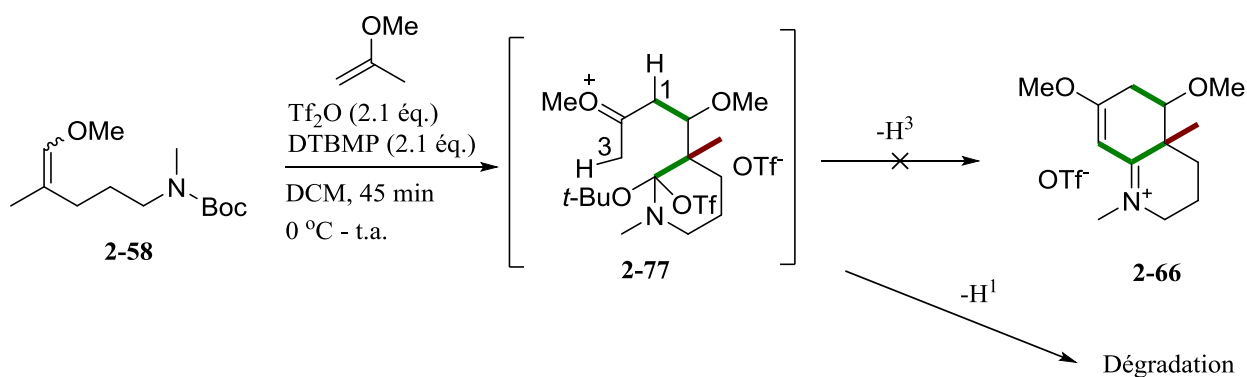
Les conditions de réactions ont été optimisées afin d'augmenter le rendement de formation de l'ion iminium **2-66**. Il a été nécessaire d'avoir au minimum deux équivalents de dinucléophile **1-54**. De plus, lorsque l'anhydride triflique est ajoutée à 0 °C et que le bain de glace est retiré après 5 minutes, le spectre RMN ^1H du produit brut est plus propre.

Un autre paramètre important qui a été optimisé est la purification de l'ion iminium **2-66**. Afin d'avoir une meilleure séparation, le gel de silice devait être basifié, mais un traitement avec de la triéthylamine ne s'est pas avéré efficace car du sel de triéthylammonium coéluait avec le produit. Il a donc fallu basifier la silice avec l'hydroxyde d'ammonium. Pour ce faire, le gel de silice a été préparé avec une solution stock de 5% NH_4OH concentré dans du méthanol. Une fois la colonne de chromatographie remplie, la phase solide a été rincée avec deux hauteurs de colonne de méthanol, une hauteur de colonne de MeOH/DCM (1:1), une hauteur de colonne de DCM, une hauteur de colonne de DCM/hexane (1:1) pour finir avec de l'hexane pur. Tous ces rinçages subséquents ont pour but d'avoir une colonne de gel de silice basique avec comme première phase mobile de l'hexane, puisque le méthanol (le solvant de la solution de NH_4OH) et l'hexane ne sont pas miscibles. Ainsi, à la fin de la réaction, la solution a été concentrée sous pression réduite et l'huile obtenue a été déposée sur la colonne de gel de silice basifié. La première étape de la purification consistait à retirer le DTBMP du produit, car plusieurs problèmes de co-élution entre le DTBMP et l'ion iminium **2-65** ont été observés lors des purifications précédentes. Il a fallu en général deux millilitres d'hexane par milligramme de DTBMP utilisé pour la cascade réactionnelle. Par la suite, l'ion iminium a pu être purifié avec un gradient d'éluant de 0% à 5% MeOH/DCM. Si le gradient était augmenté passé ces proportions, l'ion iminium obtenu comportait des impuretés. Avec ces améliorations aux conditions réactionnelles et de purification, l'ion iminium **2-66** a pu être isolé avec un rendement de 91% et la réaction a été faite sur 500 mg de précurseur **2-58**.

2.5.2.4. Étude des dinucléophiles

Enthousiasmés devant les résultats obtenus, nous avons tenté de former différents ions iminium en variant les dinucléophiles. Nous avons donc réutilisé certains dinucléophiles testés dans la section 1.4 qui ne s'étaient pas révélés suffisamment nucléophiles pour effectuer la cyclisation de Mannich et générer la polyhydroquinoléine souhaitée. Puisque la deuxième cyclisation est maintenant effectuée sur un ion triflyliminium ici (au lieu d'un ion iminium simple, moins réactif, à la section 1.4), les chances que ces mêmes dinucléophiles puissent connaître du succès dans cette cascade réactionnelle modifiée étaient meilleures.

Le premier dinucléophile que nous avons testé est le 2-méthoxypropène (schéma 2.21). L'idée était de voir si, après la première addition du dinucléophile, une déprotonation en C3 était plus rapide qu'une déprotonation en C1, condition essentielle pour espérer générer l'ion iminium **2-66**. Malheureusement, seul un précipité noir a été observé, et aucun signal dans la région des ions iminium n'était présent sur le spectre RMN ^1H . Lorsqu'un aliquot de la solution réactionnelle a été analysé par spectrométrie de masse en haute résolution, la masse de l'ion iminium **2-66** n'a pas été détectée. On pourrait donc penser que la déprotonation s'est donc faite en C1 sur l'intermédiaire **2-77**.



Aucune masse exacte correspondant à l'ion iminium **2-79** n'a été observée lors de l'analyse de la solution de réaction quand nous sommes passés au dinucléophile allyltriméthylsilane (schéma 2.22). Ceci pourrait s'expliquer par le fait que l'alcène **2-78** ne soit pas assez nucléophile pour s'ajouter sur l'ion triflyliminium, l'intermédiaire **2-78** se dégradant dans les conditions réactionnelles. La cascade réactionnelle a également été testée avec le dinucléophile énamine **1-62** et, encore une fois, un produit de

dégradation brun a été généré. La masse de l'ion iminium **2-80** n'a pas été retrouvée lors de l'analyse en spectrométrie de masse en haute résolution.

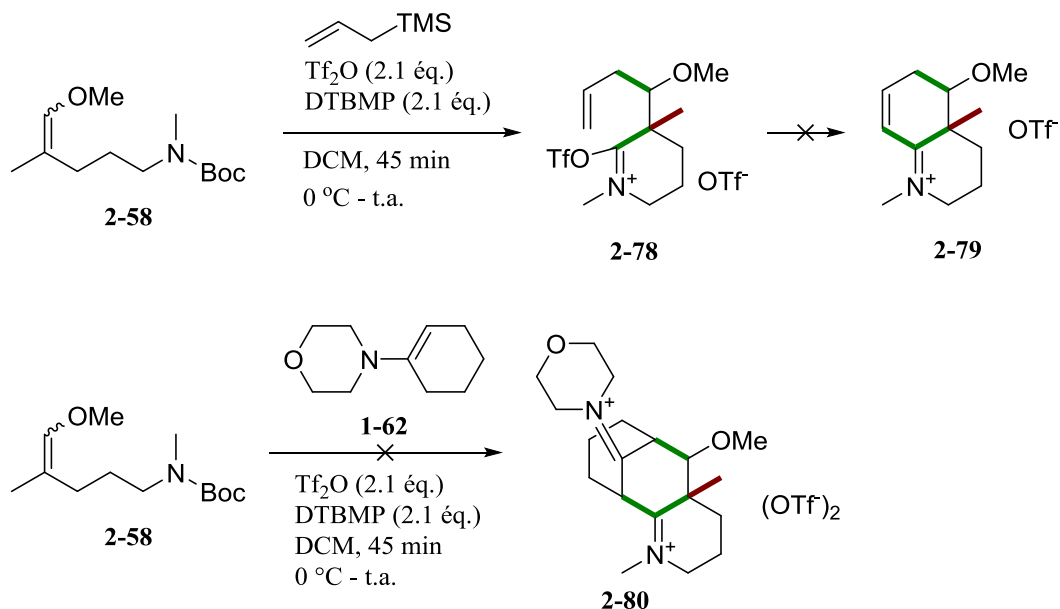


Schéma 2.22

2.5.3. Valorisation de l'ion iminium

Étant en mesure d'accéder au produit bicyclique **2-66** désiré avec un mélange de diastéréoisomères, nous avons tenté de détruire le centre chiral comportant le substituant méthoxy. En simplifiant le squelette, nous pourrions accéder à une molécule hautement fonctionnalisée **2-81** dont la caractérisation serait plus simple (schéma 2.23).

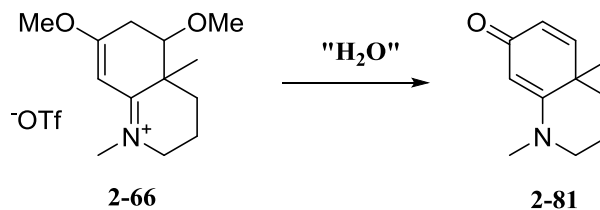
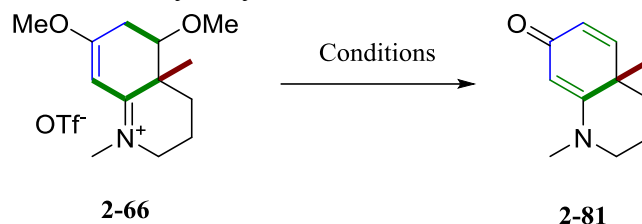


Schéma 2.23

Les résultats de ces expérimentations sont répertoriés dans le tableau 2.1. Nous tout d'abord avons pensé hydrolyser l'ion iminium **2-66** en conditions aqueuses basiques entrée 1. Le produit **2-81** a pu être observé

par spectroscopie RMN ^1H en très petite quantité (<10%) lors de l'analyse du produit brut, le restant ressemblant plus à des produits de polymérisation. Nous avons donc réduit le temps de réaction à une minute (entrée 2) et le produit **2-81** a été observé à environ 20%. C'est malheureusement le meilleur rendement obtenu en utilisant ces conditions, même en réduisant encore plus le délai de réaction.

Tableau 2.1. Hydrolyse de l'ion iminium **2-66** en **2-81**.



Entrée	Conditions	Rendement (%)	Observations
1	NaOH 1M/MeOH (1:1), 20 min, t.a.	<10% (RMN)	
2	NaOH 1M/MeOH (1:1), 1 min, t.a.	20% (RMN)	
3	NaOH (1,2 équiv.), MeOH	0%	Dégradation
4	TFA/DCM (1:1)	<20% (RMN)	
5	HCl 1M/MeOH	0%	Aucune conversion
6	DBU, MeOH	0% (2-82)	Dégradation
7	NaCN, H ₂ O/MeOH (1:1)	<20%	
8	TMSOK, DCM	<20%	
9	LiCl, DMSO, 175 °C	86% (brut)	
10	LiCl, DMF, 150 °C	36% (brut)	
11	LiI, collidine, 150 °C	54% (brut)	
12	LiI, DMSO, 175 °C	52% (brut)	

Lorsque nous avons tenté d'isoler le produit **2-81** par chromatographie éclair sur gel de silice, nous n'avons jamais pu obtenir le produit pur puisque ce dernier se dégrade sur le support solide. Nous avons été en mesure, après plusieurs tentatives, d'isoler le produit **2-81** en le purifiant sur alumine neutre. Malgré tout, la séparation n'était tout de même pas optimale mais nous avons tout juste assez de produit pour en faire la caractérisation complète. Il fallait donc déterminer des conditions d'hydrolyse qui produiraient le produit **2-81** avec une bonne conversion et un haut degré de pureté.

Sachant qu'en conditions basiques l'ion iminium **2-66** pouvait être transformé en produit **2-81**, nous avons retiré l'eau et seulement fait la réaction dans du méthanol avec du NaOH (entrée 3). Malheureusement, seule la dégradation de l'ion iminium **2-66** a été observée. Nous avons par la suite essayé des conditions acides et aqueuses acides (respectivement aux entrées 4 et 5). En présence d'acide trifluoroacétique dans du DCM, environ 20% de produit a été observé par spectroscopie RMN ^1H et aucune conversion n'a été observée en condition aqueuses acides. À l'inverse, nous avons tenté d'éliminer une molécule de méthanol pour former l'iminium conjugué avec un diène **2-82** en traitant le composé **2-66** avec du DBU (schéma 2.24), mais sans succès (tableau 2.1, entrée 6).

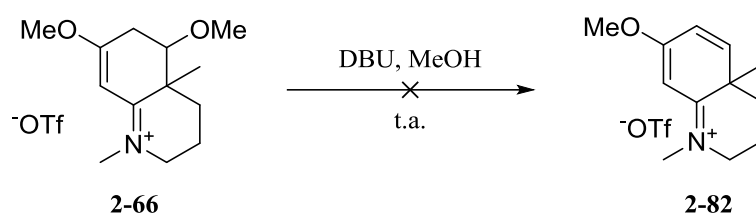


Schéma 2.24

Nous avons donc changé notre approche et avons essayé de désalkyler l'ion iminium **2-66** avec un ion cyanure (entrée 7) ou silanolate (entrée 8). Dans les deux cas, moins de 20% de produit désiré a été observé par spectroscopie RMN ^1H . Comme dernier recours, nous avons soumis l'ion iminium **2-66** aux conditions de désalkylation de Krapcho. Nous mettions peu d'espoir en cette approche sachant que le produit **2-81** formé est relativement sensible. Nous ne savions pas comment ce dernier allait réagir une fois chauffé à 175 °C. Lorsque porté à haute température en présence de sels de chlorure de lithium dans du DMSO, le produit **2-81** a été obtenu avec un excellent rendement de 86 % et avec un haut degré de pureté. Encouragés par ce résultat, nous avons testé différents paramètres de la réaction de Krapcho aux entrées 10 à 12 (changement de nucléophile et de solvant) sans être en mesure d'obtenir un rendement aussi satisfaisant qu'avec les conditions de l'entrée 9.

Malgré le fait que les conditions de Krapcho ne soient pas basiques, l'élimination du substituant méthoxy a tout de même été obtenue. Ceci peut s'expliquer par le fait qu'en chauffant à très haute température, l'énolisation de la cétone **2-83** en énol **2-84** est plus probable et dès que l'énol est formé, ce dernier peut éliminer du méthanol, un puis thermodynamique puisque ce dernier est sous forme gazeuse à cette température.

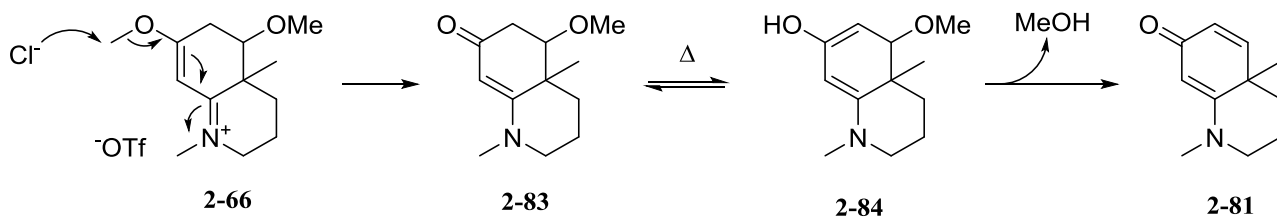


Schéma 2.25

La molécule **2-81** est une molécule très intéressante puisqu'elle contient un levier synthétique versatile en l'énone. La chimie des énonés étant connue depuis fort longtemps, ce groupement fonctionnel constitue un choix logique lorsque vient le temps de bâtir une librairie diversifiée de composés. L'intérêt toujours d'actualité de la chimie des énonés ouvre la voie à une panoplie de modifications de structures et de fonctionnalités (schéma 2.26). À partir de l'énone **2-81**, plusieurs dérivés variés peuvent être rapidement obtenus donnant rapidement accès à des analogues complexes. À titre d'exemple, l'énol généré lors de l'addition-1,4 d'un nucléophile peut attaquer un électrophile et ainsi rapidement difonctionnaliser la molécule (a). Les nucléophiles employés les plus classiques sont les cuprates et les hydrures comme le réactif de Stryker.⁴⁸ On comprend mieux la puissance de cette approche avec la diversité des électrophiles utilisables, allant des halogènes,⁴⁹ aux carbonyles⁵⁰ en passant par des halogénoalkyles.⁵¹ Le carbone 2 peut également être fonctionnalisé par réaction de Baylis-Hillman ou par couplage afin de greffer des alcools,⁵² aryles⁵³ ou halogènes (b).⁵⁴ Il est également possible de *O*-fonctionnaliser l'énol avec de l'anhydride triflique pour générer un triflate vinylique **2-87** (c),⁵⁵ partenaire de choix pour une réaction de couplage.⁵⁶ Le diène généré dans notre cas pourrait également servir de partenaire dans une cycloaddition-[4+2] afin d'obtenir un composé bicyclique ponté. Avec l'avancement de la catalyse organométallique, l'addition asymétrique sur le carbonyle de nucléophiles carbonés de toutes sortes permet d'accéder à un large éventail de substitution intéressantes (d).^{57,58} L'époxydation⁵⁹ et l'aziridination⁶⁰ offrent, quant à elles, une fonctionnalisation supérieure (e). L'énone peut également acquérir un caractère électrophile lorsque transformée en diénol **2-90** (f).⁶¹ Les énonés peuvent aussi être des partenaires pour des cycloadditions, que ce soit des [2+2] promues par la lumière (g)⁶² ou des [4+2] pour produire un cycle supplémentaire⁶³ et complexifier le squelette (h). Finalement l'hydrogénation de l'énone permet d'accéder à l'alcool **2-93** (i)⁶⁴ ou à la cétone **2-94** (j),⁶⁵ dépendamment de la nature du métal utilisé.

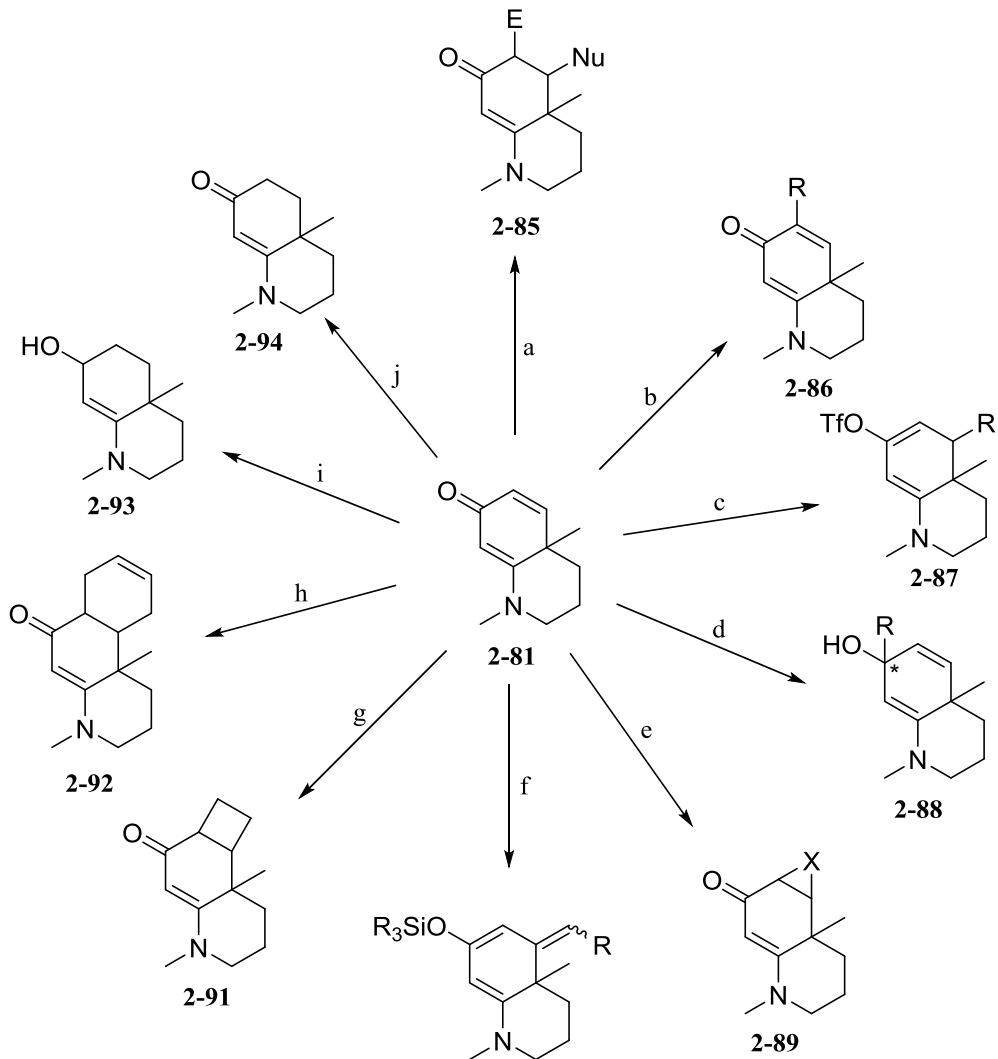


Schéma 2.26

Prenant en considération que le but principal du projet était de générer des polyhydroquinoléines, nous avons décidé de simplement hydrogéner l'énone. Ce faisant, nous serions en mesure d'obtenir une molécule que l'on pourrait purifier et caractériser adéquatement. Nous avons donc soumis une solution d'énone **2-81** dans de l'acétate d'éthyle aux conditions d'hydrogénation et l'énaminone **2-94** a été obtenue avec un excellent rendement de 93% pour les deux dernières étapes (schéma 2.27).

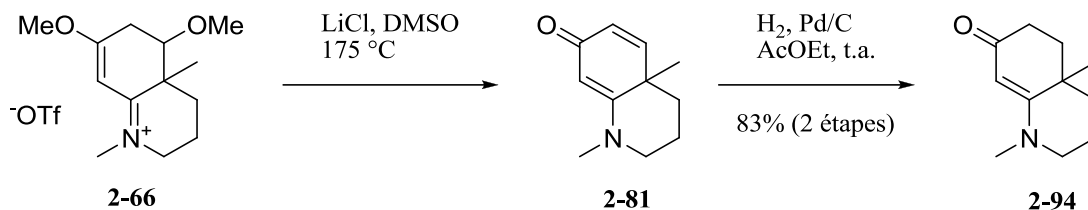


Schéma 2.27

Lorsque la réaction a été faite dans du méthanol au lieu de l'acétate d'éthyle, le rendement a grandement chuté (38%). Nous avons également remarqué que l'énaminone générée se dégrade lentement dans les conditions d'hydrogénation : un suivi de la conversion par CCM rigoureux est donc nécessaire, mais peu compliqué.

2.6. Conclusion

Ce chapitre résume l'étude de la réactivité de l'ion iminium pour favoriser la dernière cyclisation et mener au squelette polyhydroquinoléine désiré. Nous avons, d'abord, tenté d'activer en vain des acides hydroxamiques (**2-5**, **2-7** et **2-8**) portant un groupement électroattracteur par induction sur l'azote. Ensuite, nous avons activé la *N*-acylazétidine **2-15**. La contrainte majeure était que la synthèse du précurseur de cascade réactionnelle était peu efficace et que nous ne pouvions pas purifier le produit obtenu. En activant un imide, nous croyions qu'une fois l'ion *N*-acyliminium généré, la deuxième cyclisation serait observée. Cependant, en raison de la très haute réactivité de l'ion *N*-acyltriflyliminium, des sous-réactions se sont produites ne formant pas le produit désiré.

C'est en activant le carbamate **2-58** que nous avons finalement réussi à isoler l'ion iminium bicyclic **2-66** obtenu grâce à la cyclisation de type Vilsmeier-Haack d'un éther d'énol méthylé sur un ion triflyliminium. L'ion 4-méthoxyéniminium **2-66** a été désalkylé dans les conditions de Krapcho et l'énone **2-81**, générée lors de l'expulsion du méthanol, a été hydrogénée pour former l'énaminone **2-94**, facilement caractérisable.

CHAPITRE 3 : ÉTUDE DE L'ÉTENDUE DE LA CASCADE RÉACTIONNELLE : MODIFICATION DE LA SUBSTITUTION DU SUBSTRAT

Un survol de la panoplie de fonctionnalisations permettant de modifier l'énone **2-81** a été présenté dans le schéma 2.26 à la section 2.5.3. L'énaminone **2-94**, obtenue lors de l'hydrogénation de l'alcène **2-81**, permet également d'apporter des modifications variées sur le cycle carboné de la polyhydroquinoléine, différentes de celles accessibles à partir de l'énone **2-81**. Comme il sera question, dans ce chapitre, de l'étude de la substitution et de l'étendue de la réaction pour générer des énamines bicycliques (ou, plus spécifiquement des polyhydroquinoléines), il est important de regarder d'abord les méthodes les plus courantes de formation d'énaminones ainsi que les réactions utilisant ce groupement fonctionnel.

3.1. Les énamines

La première fois où le concept d'énaminone a été décrit spécifiquement est en 1971 par Greenhill.⁶⁶ Différentes énamines ont été obtenues par condensation d'ammoniac sur la dimédone (schéma 3.1). En présence d'aldéhyde, ces dernières pouvaient, à la suite d'une série de réactions de condensation, dimériser et former le produit tricyclique **3-3**. On observe donc le comportement nucléophile du groupement fonctionnel lors de l'addition sur l'aldéhyde, aspect qui sera discuté un peu plus tard.

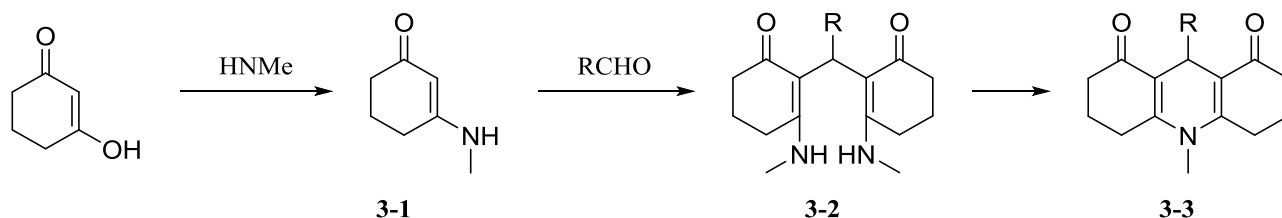


Schéma 3.1

Suite à cette découverte de Greenhill, l'intérêt de la communauté scientifique pour les énamines n'a fait que grandir. En effet, selon le moteur de recherche SciFinder, le nombre de publications par année comprenant le concept d'énaminone n'a fait que croître depuis (figure 3.1). Cette croissance peut être attribuée au fait que différents domaines d'application et utilités sont découverts sur une base régulière.

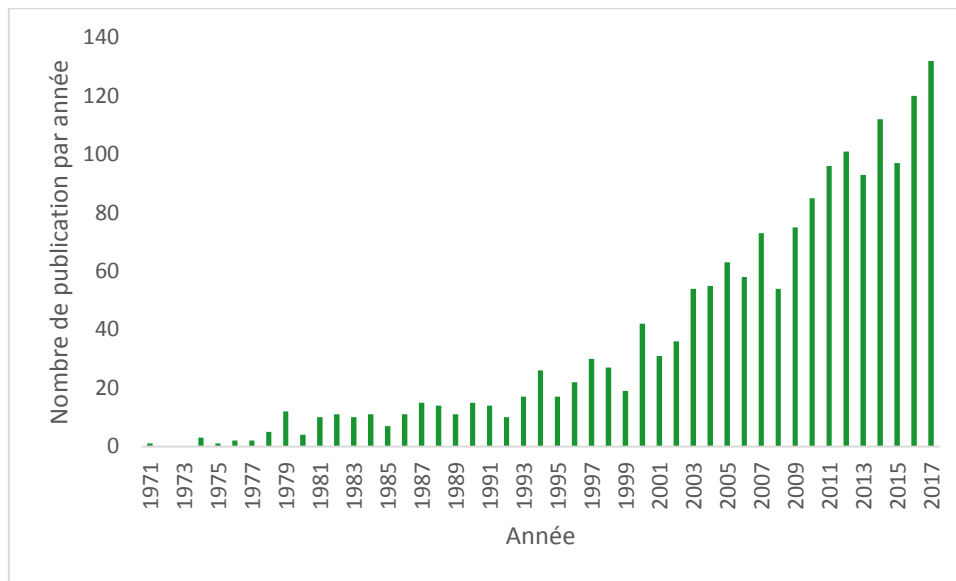


Figure 3.1. Évolution de l'intérêt envers les énaminones.

3.1.1. Formation

Tel que développée par Greenhill, la condensation d'amines sur un β -dicarbone, souvent symétrique, a largement été utilisée durant les années qui ont suivi (schéma 3.2). Cette approche permet de facilement modifier le partenaire amine et accéder rapidement à différentes molécules. C'est justement ce qu'a voulu mettre en évidence le groupe de recherche du Pr Edafiogho en formant plusieurs combinaisons de β -dicarbone et d'amines.⁶⁷

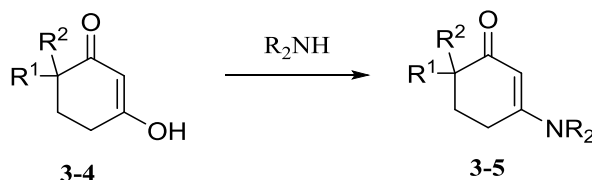


Schéma 3.2

Dans le même ordre d'idée, des énaminones peuvent être obtenues par addition d'amines sur un alcyne électroniquement très pauvre comme l'acétylènedicarboxylate de diméthyle qui est en fait la version déshydratée d'un β -dicarbone (schéma 3.3). L'énaminone **3-7** peut être rapidement obtenue par addition d'une amine secondaire sur un alcyne pauvre en électrons. Après seulement deux étapes subséquentes, il est possible de générer différentes pyridazines **3-8**.⁶⁸

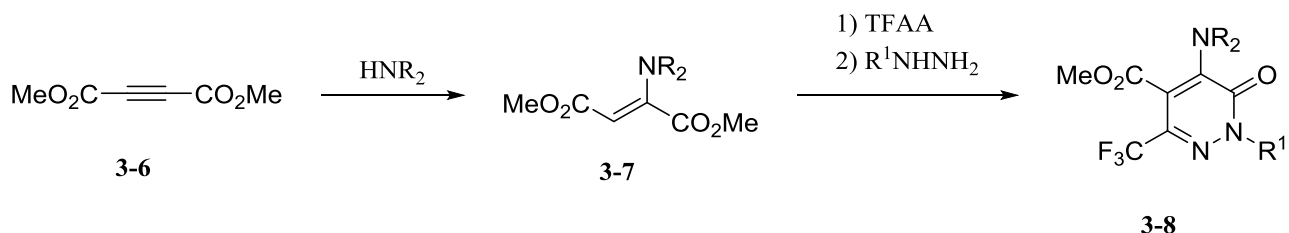


Schéma 3.3

En variant la substitution sur l'atome d'azote, il est possible de former des hétérocycles de type pyrrole tels **3-11** et **3-12** si la source d'azote est une α -aminocétone (schéma 3.4).⁶⁹ Fait à noter, dépendamment de la nature de R^2 sur l'amine **3-9**, un autre patron de substitution sur le noyau pyrrole est maintenant accessible. Toujours en utilisant l'acétylènedicarboxylate de diméthyle comme alcyne pauvre en électron, mais en changeant l'amine secondaire pour de l'urée, un noyau de type imidazolidin-2,4-dione **3-14** devient maintenant accessible.

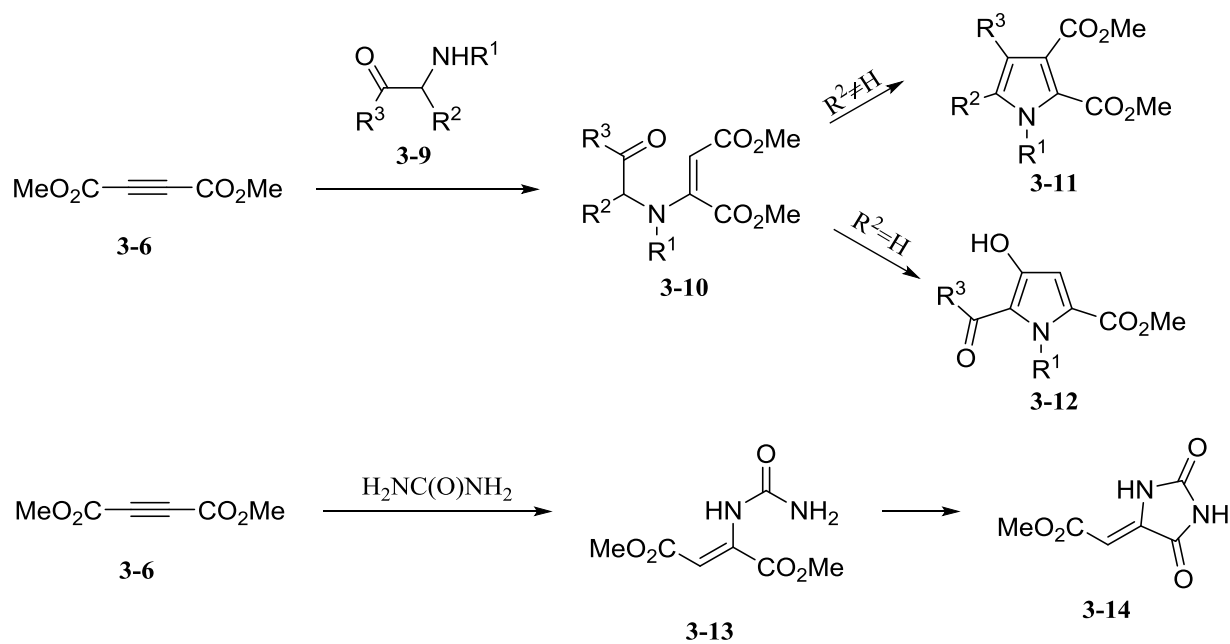


Schéma 3.4

Avec l'intérêt toujours vif envers les énamines, de nouvelles méthodes de formation ont été récemment développées, donnant accès à des alcènes **3-19** de géométrie *cis*, parfois même trisubstitués, avec l'utilisation de réactifs NHC (schéma 3.5).⁷⁰ Cette méthode, quoique très efficace, est limitée à l'utilisation de méthylcétone aromatiques **3-15** et d'isonitriles aromatiques **3-16**.

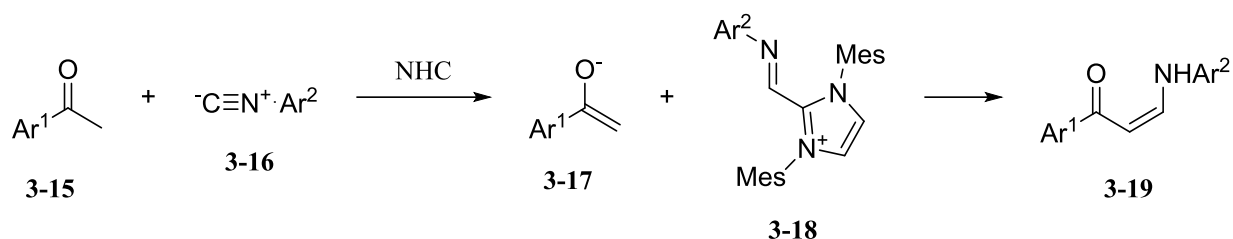


Schéma 3.5

L'utilisation de métaux de transition, principalement le rhodium,^{71,72,74} a permis de diversifier la nature des produits de départ et la fonctionnalisation de l'énaminone générée. Ainsi, l'alcool propargylique **3-20** peut être transformé en triazole **3-21** par chimie de type click,⁷³ et le triazole obtenu, en présence de rhodium, mène à différents types d'énaminones **3-22** avec assez grande liberté dans la nature des substituants R¹ et R² (schéma 3.6).

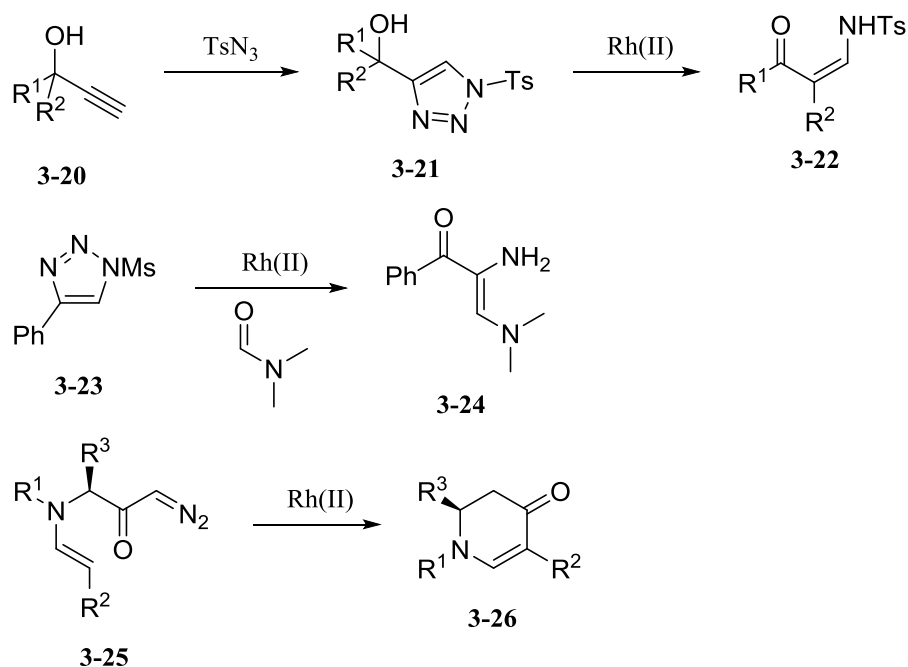


Schéma 3.6

Les travaux du Pr Miura ont également permis d'obtenir des α-aminoénaminones **3-24** lorsque le triazole **3-23** était mis en présence de diméthylformamide et d'un catalyseur de rhodium. Les travaux du groupe de recherche du Pr Georg portent, quant à eux, au réarrangement de Wolff du carbénoïde de rhodium généré à partir du diazo **3-25** pour accéder à des énaminones cycliques **3-26**.

L'approche que nous avons développée est complémentaire aux approches déjà existantes (schéma 3.7). Elle n'exploite pas la chimie de condensation ou la nucléophilie de l'atome d'azote et est d'autant plus compétitive par son haut degré de convergence. De plus, notre méthode ne nécessite pas l'utilisation de métaux de transition, toxiques et très dispendieux.

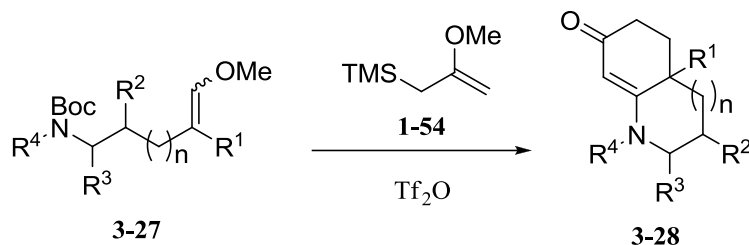


Schéma 3.7

3.1.2. Réactivité

L'intérêt grandissant des énamines au cours des dernières années est entre autres dû à leur réactivité particulière. En effet, la fonction possède trois sites nucléophiles, soit l'atome d'azote, le carbone 2 et le carbone 2' lorsque l'énolate est formé en présence de base forte (cf. **3-34**, schéma 3.8). Lorsque mises en présence d'un carbone électrophile, ces positions peuvent être facilement alkylées et acylées.^{68,75,76}

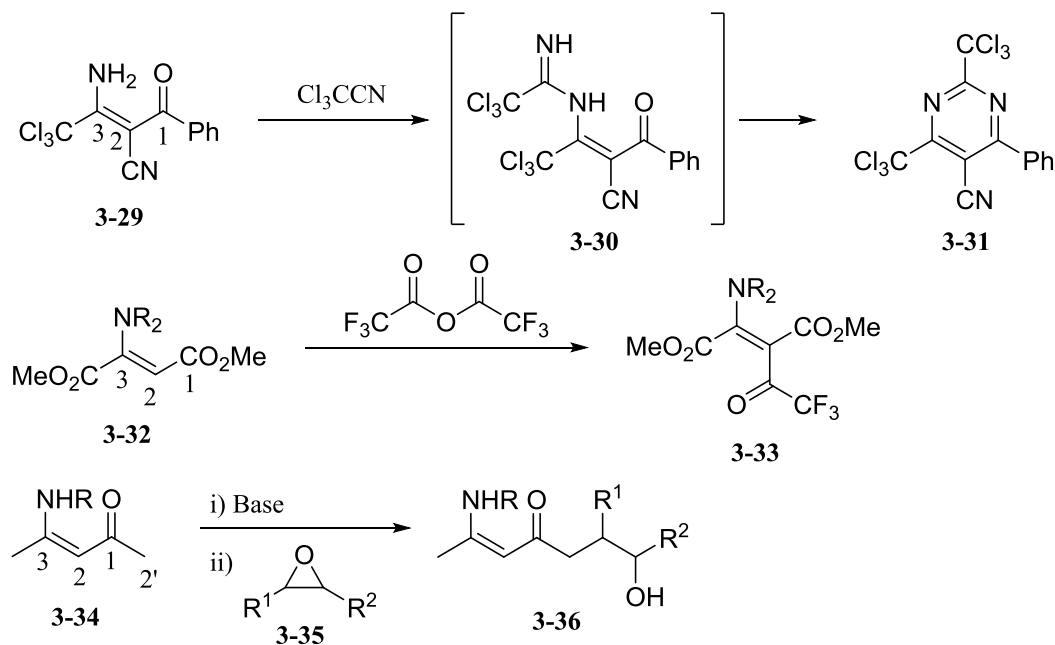


Schéma 3.8

À l'inverse, l'énaminone a également un caractère électrophile. Ce caractère peut être exploité avec l'addition de nucléophiles doux, comme l'anion du malonitrile, autant sur le carbone 1 que sur le carbone 3 (schéma 3.9).^{77,78} Ces deux comportements orthogonaux font de l'énaminone un levier synthétique très intéressant et versatile.

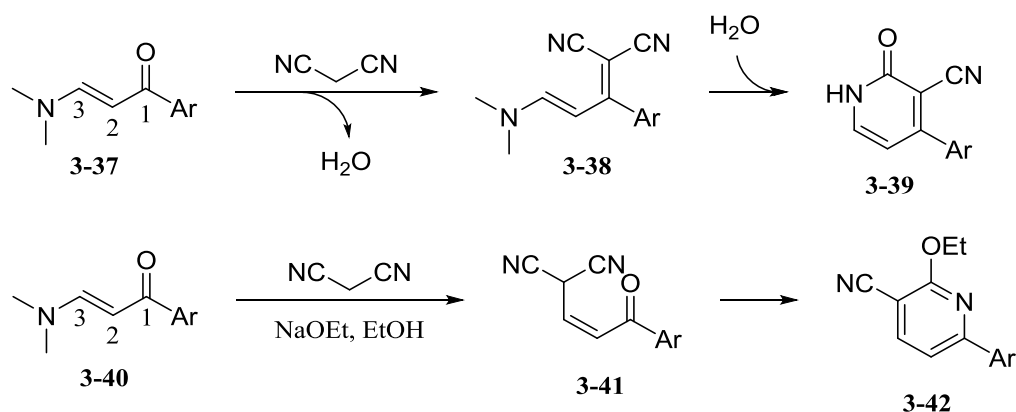


Schéma 3.9

Avec les avancées récentes en chimie, les énaminones peuvent aussi être fonctionnalisées différemment avec l'utilisation de métaux de transition. Par exemple, il est maintenant possible d'aryler le carbone 2 par couplage au palladium, et ce, avec une large tolérance face à différents autres groupements fonctionnels (schéma 3.10).⁷⁹ Le carbone 2 peut également subir une amination oxydante intramoléculaire en présence d'un catalyseur de cuivre afin de fournir des imidazo[1,2-*a*]pyridines **3-47**,⁸⁰ un hétérocycle présent dans plusieurs médicaments et molécules bioactives.⁸¹⁻⁸⁴

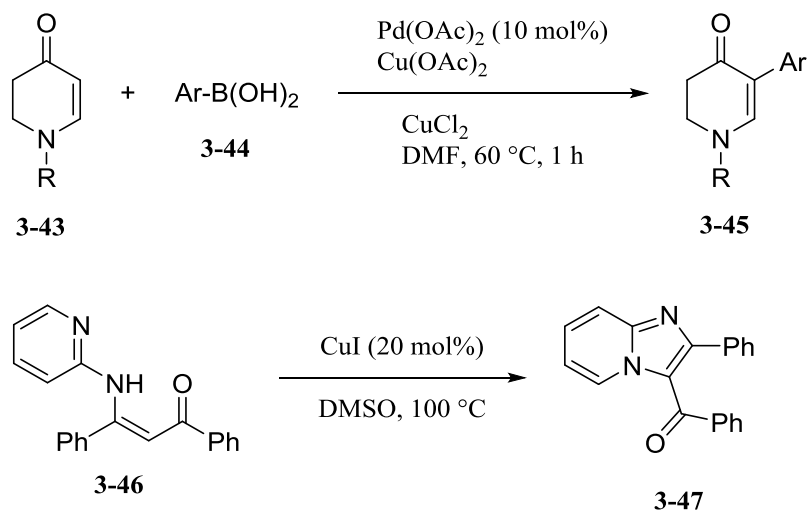


Schéma 3.10

Cette diversification de la chimie des énaminones fait de ce groupement fonctionnel un excellent candidat pour la chimie médicinale, puisque chaque position peut être modifiée rapidement pour donner une grande variété de substituants. Pour mettre en place une librairie de composés, les énaminones présentent donc un fort potentiel. Un aperçu des modifications possibles sur l'énaminone **2-91** est présenté au schéma 3.11.

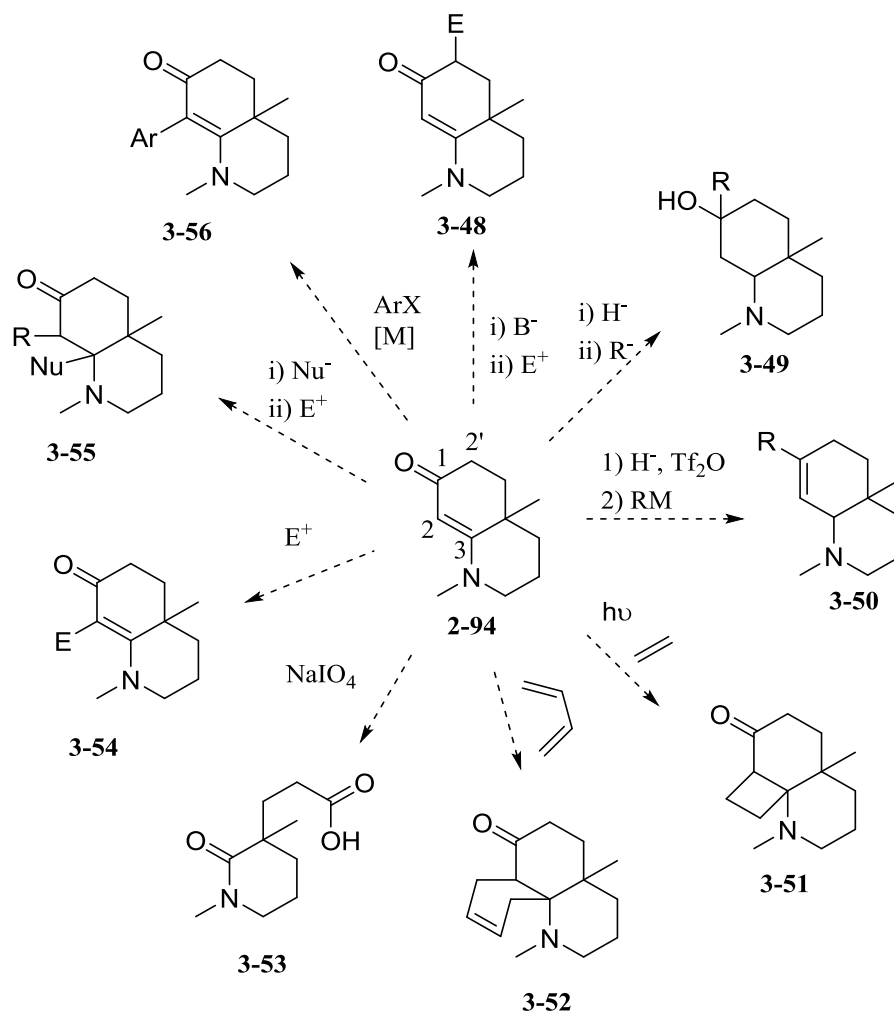


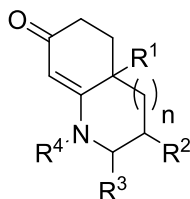
Schéma 3.11

Tel que discuté préalablement, l'énolate de **2-94** peut être alkylé avec différents électrophiles afin de fonctionnaliser le carbone 2' et de former **3-48**.⁷⁵ L'alcène peut être réduit et l'addition d'un réactif de Grignard par exemple peut offrir un alcool de type **3-49**.⁸⁵ L'énol généré lors de la réduction de l'énaminone peut être piégé avec de l'anhydride triflique pour former un vinyltriflate qui est un excellent partenaire de couplage pour accéder à des alcènes fonctionnalisés comme **3-50**.⁸⁵ Les énaminones ont

déjà été utilisées comme partenaire dans des réactions de cycloaddition [2+2] promues par la lumière⁸⁶ et des cycloadditions [4+2]⁸⁷ afin de générer des cyclobutanes **3-51** et cyclohexènes **3-52** tricycliques. L'énaminone peut également subir un clivage oxydatif afin de générer l'amido-acide **3-53**.⁸⁸ Le carbone 2 a déjà été fonctionnalisé par addition d'un électrophile. Plusieurs électrophiles ont été utilisés dans la littérature comme du NBS,⁸⁹ un chlorure d'acyle,⁹⁰ du propiolate d'éthyle,⁹¹ de l'isothiocyanate de phényle⁹² ou de l'anhydride maléique,⁹³ pour ne nommer que ceux-ci. L'addition d'un nucléophile sur le carbone 3 et l'alkylation du carbone 2 à partir de l'énolate permet d'obtenir la molécule **3-55**.⁹⁴ Des méthodes récentes permettent le couplage d'un noyau aromatique par activation C-H sur le carbone 2 tolérant une large variété de groupements fonctionnels.⁷⁹ Lors de la construction d'une librairie, ce type de couplage devient un allié de choix, permettant un accès rapide à plusieurs dérivés.

3.2. Introduction

Sachant qu'avec seulement les deux fonctions énone et énaminone, il est possible de fonctionnaliser rapidement et différemment chacune des positions sur le cycle complètement carboné, il était important d'étudier l'étendue de notre méthode pour les variations du cycle azoté de la polyhydroquinoléine modèle **2-94**. Pour ce faire, nous avons voulu voir quelle grandeur de cycle nous était accessible (n , figure 3.2). Nous avons également voulu changer la substitution au centre quaternaire (R^1) afin d'évaluer l'impact de l'encombrement stérique à ce centre sur l'efficacité de la cascade réactionnelle. En modifiant les positions R^2 et R^3 , nous avons voulu évaluer deux paramètres, tout d'abord quel était l'effet de l'encombrement à ces centres sur la formation de l'ion iminium, mais également si nous pouvions avoir une certaine diastéréosélectivité avec le centre quaternaire lors de la formation du cycle. Nous avons également modifié la position R^4 afin d'y insérer un peu de fonctionnalité.



3-28

Figure 3.2 Substitutions étudiées.

3.3. Variation des grandeurs de cycles azotés formés

Nous avons tenté de générer différentes tailles de cycle lors de la cascade réactionnelle allant du cycle à 5 membres qui formera une cyclohexa[*b*]pyrrolidine **3-57**, en passant par le cycle à 7 que formera un cyclohexa[*b*]azépane **3-58** jusqu'au cycle à 8 membres qui générera un cyclohexa[*b*]azocane **3-59** (figure 3.3).

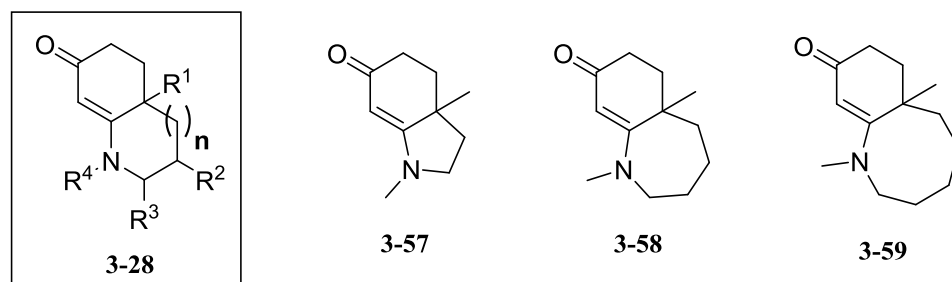


Figure 3.3 Tailles de cycles cibles.

3.3.1. Synthèse des précurseurs de cyclisation

Les précurseurs de cascade réactionnelle **3-75**, **3-76** et **3-77** permettant d'accéder aux différentes tailles de cycle ont été synthétisés par le même chemin réactionnel, seul le nombre de carbone sur l'acide aminé de départ les différencie. Les synthèses ont toutes commencé avec l'acide aminé correspondant protégé par un groupement Boc qui a été complètement réduit avec du tétrahydroaluminate de lithium (schéma 3.12). L'amine méthylée résultante a été reprotégée par un groupement Boc dans le parachèvement de la réaction avec des rendements allant de bon à excellent. Les alcools **3-63**, **3-64** et **3-65** obtenus ont été oxydés quantitativement dans les conditions de Swern et les aldéhydes tout juste formés ont été alkylés avec du bromure de méthylmagnésium dans de bons rendements. Les alcools secondaires **3-69**, **3-70** et **3-71** ont été oxydés toujours dans les conditions de Swern et dans de bons rendements. Finalement, l'oléfination de Wittig sur les cétones résultantes a généré les précurseurs de cascade réactionnelle désirés **3-75**, **3-76** et **3-77** dans des rendements environnant les 70%.

Les précurseurs de cascade réactionnelle sont donc tous obtenus en peu d'étapes, dans de bons de rendements et avec peu d'étapes de purification. Pour la synthèse de **3-75**, seulement deux purifications ont été nécessaires, soit lors de la formation de l'alcool **3-73** et lors de l'oléfination de Wittig. La synthèse

de **3-76** n'a nécessité qu'une seule purification, suite à l'oléfination de Wittig. Lors de la synthèse de **3-77**, les intermédiaires **3-71**, **3-74** et **3-77** ont dû être purifiés.

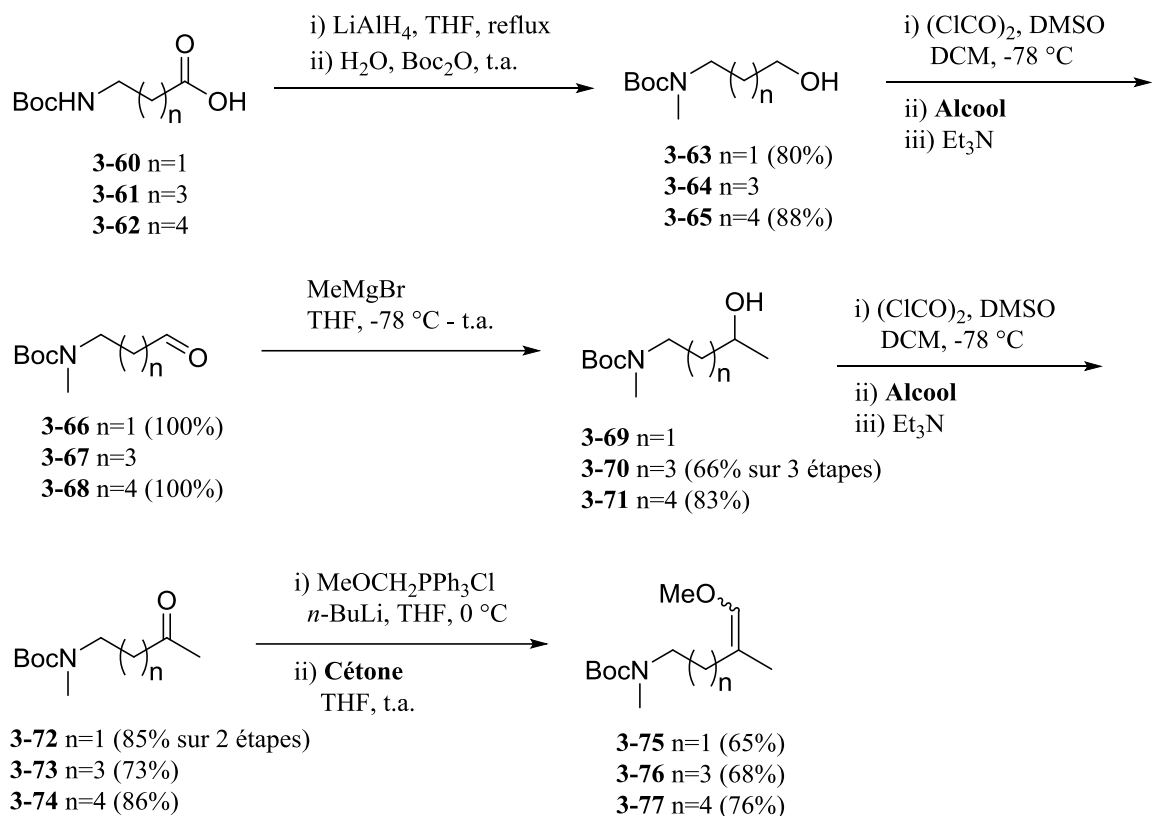


Schéma 3.12

3.3.2. Cascade réactionnelle et formation d'énaminone

Les précurseurs de cascade réactionnelle ont été soumis aux conditions de cyclisation (schéma 3.13). L'ion iminium **3-78** a été obtenu avec un excellent rendement de 89%, identique à celui obtenu pour le composé **2-66** à partir du substrat modèle **2-58**.

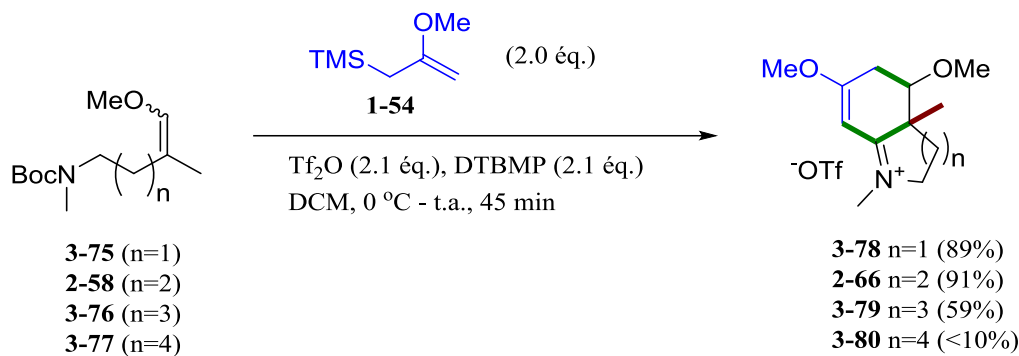


Schéma 3.13

Lorsque la cascade réactionnelle a été effectuée avec le précurseur **3-76**, l'ion iminium **3-79** a été obtenu avec un rendement moindre de 59% et d'une pureté minimale de 80%, déterminée par spectroscopie RMN ^1H . Lorsque la longueur du précurseur a été augmentée d'un carbone, l'ion iminium **3-80** a été observé par spectroscopie RMN ^1H . Cependant, dû à la présence très faible du produit désiré **3-80** (<10%), nous n'avons pas pris la peine de purifier le produit et continuer la séquence.

La formation des cycles à 5 et à 6 membres fonctionne très bien, sans trop de surprises, lors de la cascade. Lorsque la taille du cycle augmente, à 7 membres, le rendement diminue, les cycles à 7 étant de base plus tendus que leurs homologues à 5 et 6 membres. Ces résultats peuvent s'expliquer avec les travaux du professeur Walsh qui a calculé les énergies de tension de cycle pour des amines cycliques.⁹⁵ Comparativement à la pipéridine pour laquelle la tension de cycle a été fixée à 0 kcal/mol, la pyrrolidine a une tension de cycle d'environ 4.9 kcal/mol et l'azépane a une tension de cycle d'environ 6.6 kcal/mol, ce qui est 35% plus tendu que son homologue à 5 membres. De plus, la formation du cycle à 7 membres est plus défavorisée entropiquement. Il est donc facilement compréhensible que le cycle à 8 membres n'a été formé qu'en très faible quantité.

Les ions iminium **3-78** et **3-79** ont été désalkylés dans d'excellents rendements au même titre que leur homologue **2-66** dans les conditions de désalkylation de Krapcho afin de générer les molécules **3-81**, **2-81** et **3-82** (schéma 3.14). L'hydrogénation de **3-81** a permis de générer l'énaminone cyclique **3-57** dans d'excellents rendements (85% pour deux étapes). La désalkylation de **3-79** a cependant été moins fructueuse et l'énaminone **3-58** a été obtenue avec un rendement de 65% pour deux étapes. Ce rendement plus faible peut s'expliquer par la pureté moins grande de l'ion iminium **3-79** issu de la cascade réactionnelle.

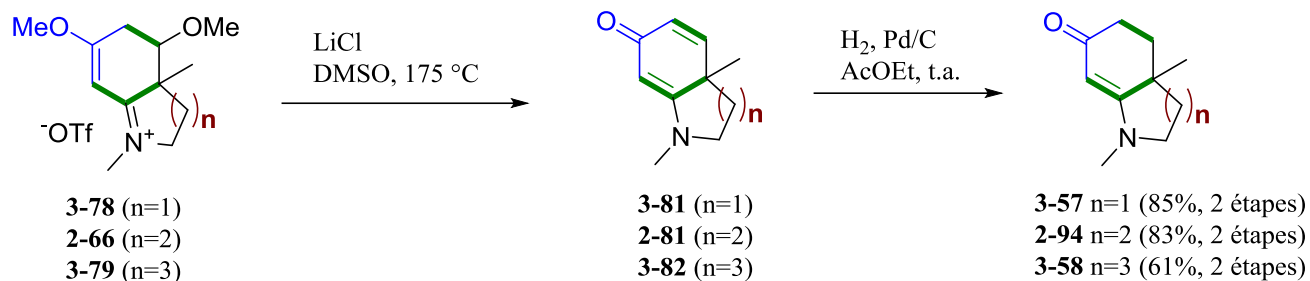


Schéma 3.14

3.4. Variation de la substitution au centre quaternaire (R¹)

Cette étude a pour but de varier la substitution au centre quaternaire et d'étudier l'effet de l'encombrement sur la formation des énamino-kétones bicyclics (figure 3.4). Trois groupements fonctionnels ont été évalués, soit le méthyle (**2-93**, *A value* de 1,70), le *n*-butyle (**3-83**, *A value* d'environ 1,75-1,80), le benzyle (**3-84**), qui est un peu plus volumineux, et l'*i*-propyle (**3-85**), plus encombré (*A value* de 2,15).⁹⁶

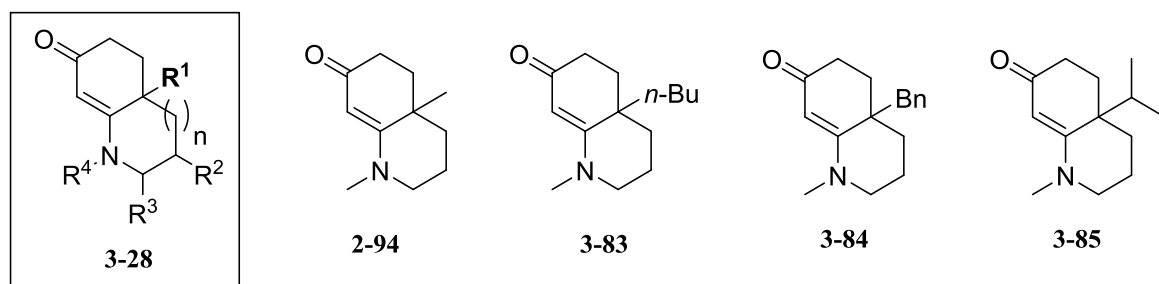


Figure 3.4 Substitution du centre quaternaire

3.4.1. Synthèse des précurseurs de cyclisation

3.4.1.1. Synthèse de 3-89

La séquence utilisée pour la synthèse du précurseur de cascade réactionnelle **3-89** est sensiblement la même que celle utilisée pour obtenir le précurseur de cascade réactionnelle modèle **2-58**. La synthèse a commencé par l'alkylation du *N*-acylcarbamate **1-17** avec du *n*-butyllithium afin de générer la cétone **3-3-86** avec un bon rendement de 83% (schéma 3.15). Le carbamate a été réduit avec du tétrahydroaluminat de lithium et la *N*-méthylamine résultante a été protégée dans le parachèvement de

la réaction avec du di-*tert*-butyldicarbonate afin de fournir le carbamate *N*-méthylé **3-87** avec un rendement non-optimisé de 56%. L'alcool a été oxydé en cétone **3-28** avec un rendement de 85%. Suite à l'oléfination de Wittig, le précurseur de cyclisation **3-89** a été formé avec un rendement de 46%.

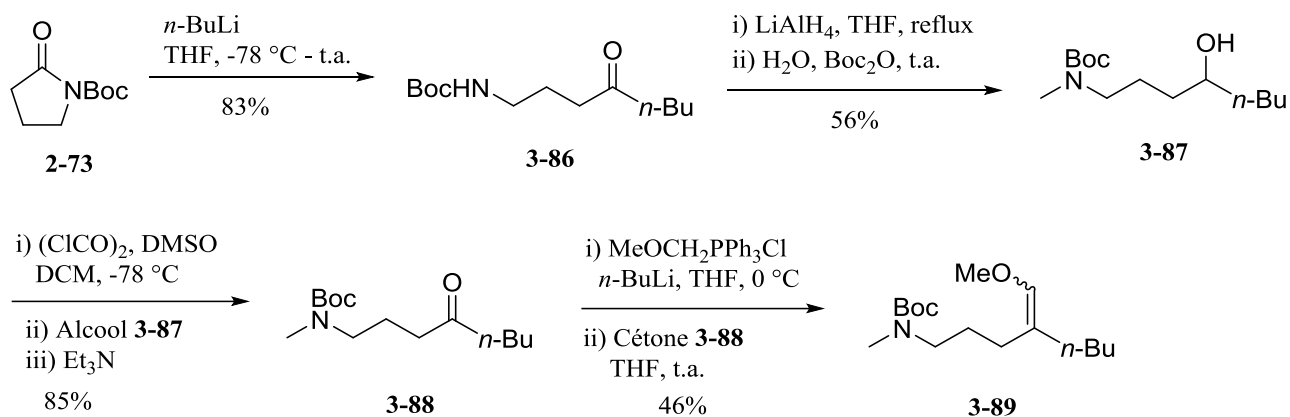


Schéma 3.15

Comme le but du projet est de développer des méthodes rapides pour obtenir des polyhydroquinoléines fonctionnalisés, nous avons pu réduire le nombre d'étapes de purification à deux. Nous avons dû purifier la molécule **3-87** ainsi que le précurseur de cascade réactionnelle **3-89**.

3.4.1.2. Synthèse de 3-93

La même approche a été utilisée pour synthétiser le substrat de cyclisation **3-93** (schéma 3.16). Le *N*-acylcarbamate **1-17** a été alkylé avec du chlorure de benzylmagnésium pour fournir la cétone **3-90** avec un rendement de 73%. La réduction du carbamate et la protection de l'amine secondaire ont fourni le carbamate *N*-méthylé **3-91** avec un rendement non-optimisé de 47%. L'alcool résultant a été oxydé dans les conditions de Swern afin de fournir la cétone **3-92** avec un excellent rendement de 94%. Lorsque l'oléfination de Wittig a été tentée sur la cétone **3-92**, aucun produit **3-93** n'a été obtenu. Ce manque de réactivité peut s'expliquer par le fait que le pK_a du proton du sel de phosphonium devrait être un peu plus élevé que 22.4⁹⁷ tandis que le pK_a du proton sur le carbone adjacent à la cétone **3-92** a un pK_a de 19.8.⁹⁸ Au lieu de l'attaque nucléophile de l'ylure de phosphonium sur la cétone, nous pensons qu'une réaction acido-basique se produit. Nous avons donc abandonné ce précurseur de cascade réactionnelle portant un benzyle sur l'éther d'énol, d'autant plus que son apport au projet était devenu moins important prenant en considération que nous avons déjà le précurseur **3-89** portant un butyle en main.

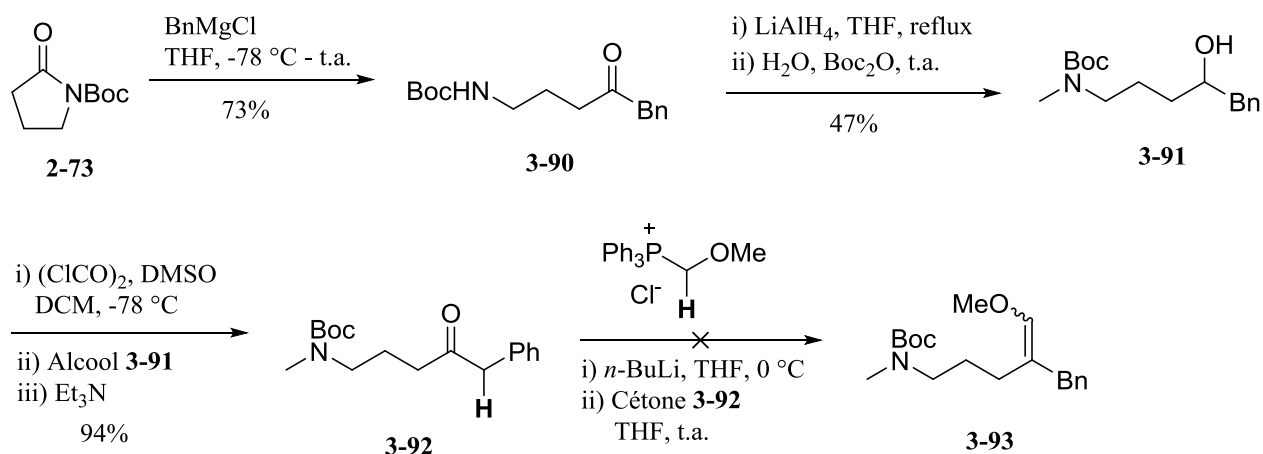


Schéma 3.16

3.4.1.2. Synthèse de 3-100

La synthèse du précurseur de cascade réactionnelle **3-100** est légèrement différente de celle des précurseurs **3-89** et **3-93** vus précédemment car, lorsque nous avons tenté d'alkyler le *N*-acylcarmabate **1-77**, nous n'avons récupéré que 9% du produit désiré **3-94**. Nous avons donc changé notre approche en nous inspirant du chemin de synthèse utilisé pour les précurseurs de cascade réactionnelle **3-75**, **3-76** et **3-77** offrant différentes grandeurs de cycles. Ainsi, à partir du GABA protégé avec un groupement Boc (**3-95**), la séquence réduction-protection usuelle a fourni le carbamate *N*-méthylé **3-96** avec un rendement de 67%. Le produit brut a été oxydé dans les conditions de Swern afin de fournir l'aldéhyde **3-97** avec un excellent rendement de 94%. Suite à une alkylation avec du chlorure d'*i*-propylmagnésium avec un rendement de 69%, l'alcool secondaire **3-98** obtenu a été puis oléfiné pour générer l'éther d'énol **3-100** avec un rendement de 46%. Probablement à cause de l'encombrement stérique, de la cétone **3-99** non réagie a été isolé. Après le deuxième cycle d'oléfination, le rendement global de la réaction est grimé à 56%.

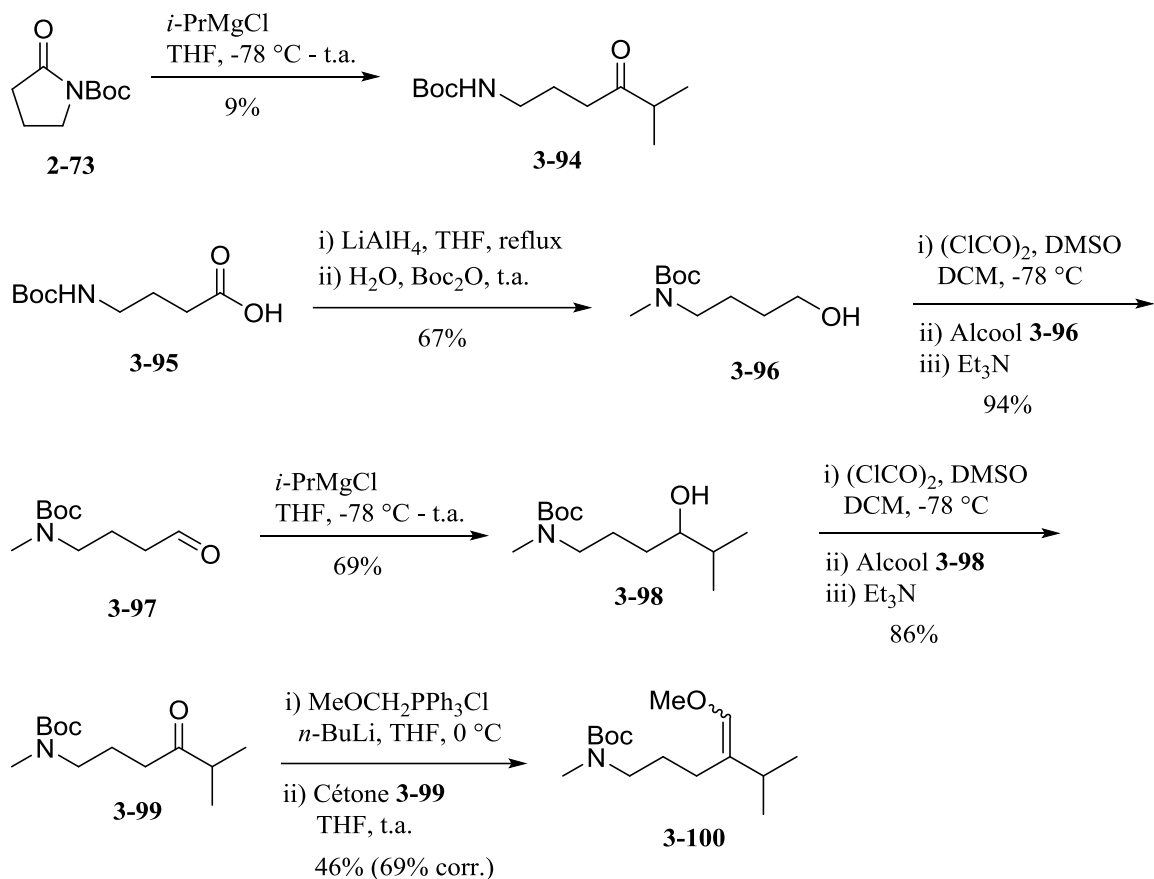


Schéma 3.17

3.4.2. Cascade réactionnelle et formation d'énaminone

Nous avons ensuite soumis les précurseurs de cascade réactionnelle **3-89** et **3-100** aux conditions d'activation (schéma 3.18). L'ion iminium **3-101** a été obtenu avec un bon rendement de 70% tandis que l'ion iminium **3-102** a été généré avec un rendement plus faible de 50%. De plus, le produit isolé n'était pas tout-à-fait pur, ce qui explique son rendement estimé par spectroscopie RMN ^1H . En comparant les résultats de cyclisation avec les substrats méthylé **2-58**, butylé **3-89** et isopropylé **3-100**, on s'aperçoit que la substitution au centre quaternaire a eu un effet sur l'efficacité de la réaction. Sans trop de surprises, plus l'encombrement stérique est important, moins le rendement est élevé. Reste que tout de même, la cascade réactionnelle permet de générer un centre quaternaire encombré, adjacent à deux centres tertiaires lorsque $\text{R}=\text{i-Pr}$.

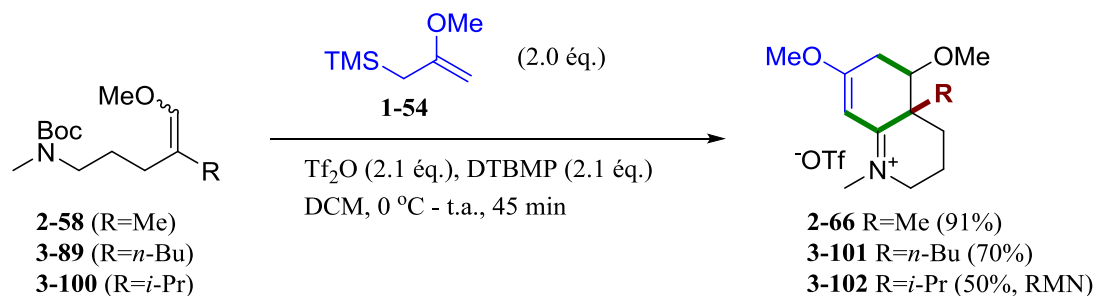


Schéma 3.18

La désalkylation de l'ion iminium **3-101** dans les conditions de Krapcho a généré l'énone **3-103** avec un excellent rendement de 90% qui a été hydrogéné afin de fournir l'énaminone **3-55** (70% de rendement, 63% pour 2 étapes, schéma 3.19). L'ion iminium **3-102** a été désalkylé avec un rendement brut de 97% et l'hydrogénation du mélange brut a généré l'énaminone **3-57** avec un faible rendement de 20% pour trois étapes, donc à partir du précurseur de cascade réactionnelle **3-100**. Il semble que l'hydrogénation soit relativement affectée par le volumineux isopropyle en jonction de cycle.

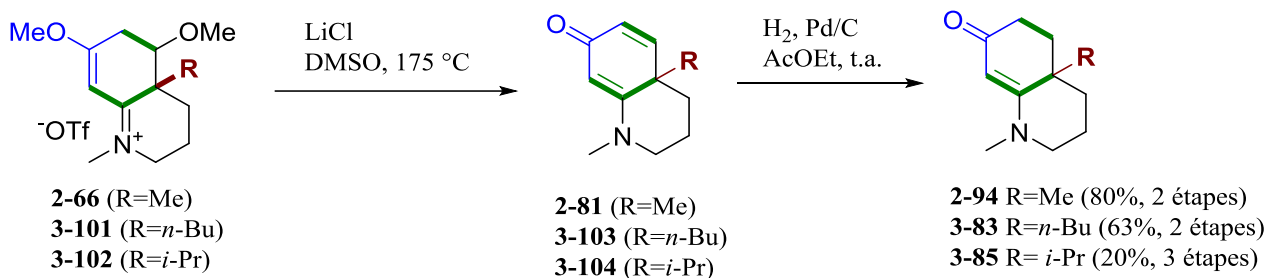


Schéma 3.19

3.5. Étude de la substitution en R²

Dans ce sous-chapitre, nous avons voulu explorer l'effet de la substitution en position R² sur le rendement de la cyclisation en cascade ainsi que sur la stéréosélectivité relative avec le groupement méthyle au centre quaternaire. Nous avons donc tenté d'obtenir les énamines présentées dans la figure 3.5 présentant un éthyle (**3-105**) et un isopropyle (**3-106**) en position R². Finalement, nous avons aussi voulu étudier la formation d'un système ponté **3-107**.

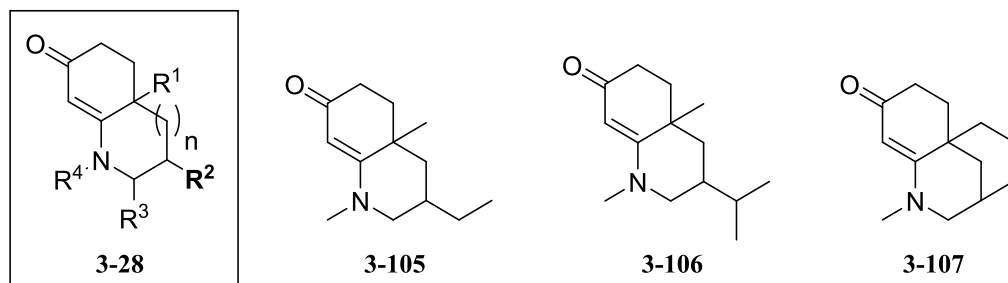


Figure 3.5 Variations de la substitution en R².

3.5.1. Synthèse des précurseurs de cyclisation

3.5.1.1. Synthèse des précurseurs acycliques

Nous avons imaginé un intermédiaire **3-108** commun pour les synthèses de **3-105** et **3-106** (schéma 3.20). Nous avons prévu exploiter la chimie développée par le groupe du professeur Fürstner afin de coupler le chlorure d'acyle **3-108** avec un réactif de Grignard en présence d'un catalyseur de fer(III).⁹⁹

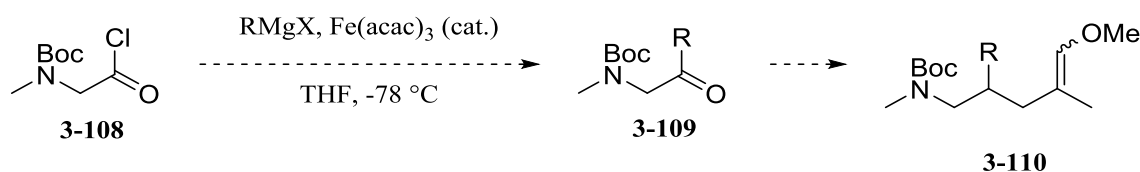


Schéma 3.20

Pour accéder au chlorure d'acyle, nous sommes partis de la glycine protégée par un groupement Boc (**3-111**) que nous avons réduite et reprotégée avec un groupement Boc tel que précédemment avec un rendement 72%. Nous avons par la suite oxydé l'alcool **3-112** en acide carboxylique **3-113** avec une solution de KMnO₄ avec un rendement quantitatif. Lorsque nous avons tenté de mettre à l'échelle la réaction, nous n'avons jamais été en mesure d'observer une conversion de plus de 30% et ce, même si le réactif oxydant était utilisé en large excès. Nous avons donc tenté d'oxyder l'alcool **3-112** avec du chlorite de sodium, sans succès.

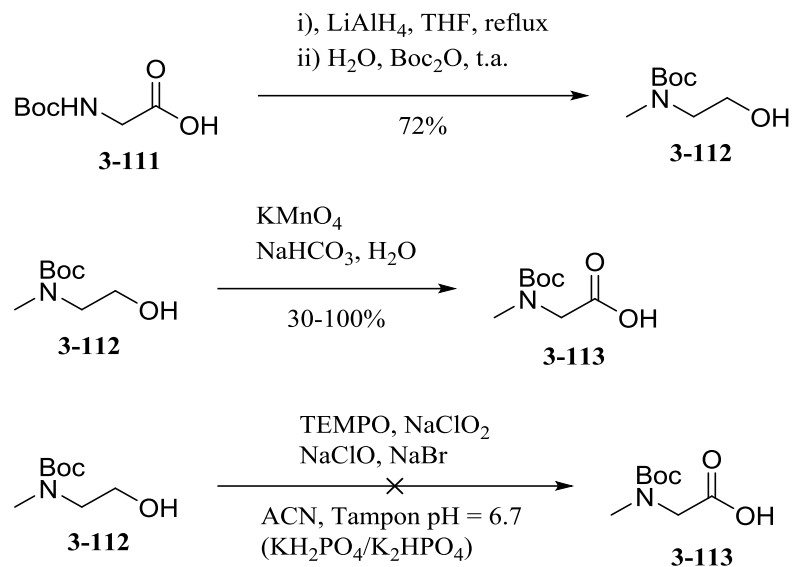


Schéma 3.21

Afin d'accéder à l'acide **3-113**¹⁰⁰ en plus grande quantité, nous avons légèrement modifié notre approche en alkylant directement l'azote du carbamate **3-111**. Nous avons donc déprotoné l'azote avec l'hydruure de sodium et méthylié avec de l'iodométhane pour former le produit **3-113** (schéma 3.22). Cette alkylation a été optimisée jusqu'à obtenir un rendement en produit brut de 96%. Il était important d'obtenir une conversion complète puisque les carbamates **3-111** et **3-113** ne sont pas séparables lors du traitement de la réaction. Il est également nécessaire d'utiliser un excès d'iodométhane car le premier équivalent sert à alkyler le carboxylate et l'autre équivalent à alkyler le carbamate. Le parachèvement doit être suffisamment long pour que la saponification de l'ester méthylique intermédiaire soit complète.

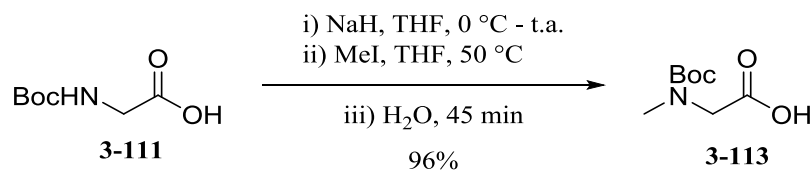


Schéma 3.22

Nous avons ensuite préparé le chlorure d'acyle **3-108** que nous avons concentré et dissous dans du THF (schéma 3.23). Nous avons d'abord essayé les conditions développées par Fürstner (non montrées). Ainsi, le catalyseur de fer, suivi du réactif de Grignard, ont été ajoutés mais, lorsque le produit brut a été analysé par spectroscopie RMN ¹H, aucun produit de couplage n'a été observé. Nous avons pensé que le chlorure d'acyle **3-108**, lorsque concentré, s'est dégradé. Nous avons donc ajouté le THF avant d'évaporer le

dichlorométhane pour ne pas que le chlorure d'acyle soit concentré, mais la réaction n'a pas mené au produit voulu. Sachant que de l'acide chlorhydrique est généré lors de la formation du chlorure d'acyle, et que le HCl est connu pour cliver le groupement Boc, nous avons tenté de neutraliser l'acide avec différentes bases (triéthylamine et K_2CO_3) mais sans succès. Enfin, pour vérifier si le chlorure d'acyle se formait, nous avons alors voulu le piéger sous forme d'amide de Weinreb **3-114**, transformation classique et mainte fois décrite, mais aucun produit désiré n'a été observé. Nous croyons donc que le chlorure d'acyle **3-108** se dégrade, probablement par cyclisation du carbamate sur l'espèce électrophile.¹⁰¹

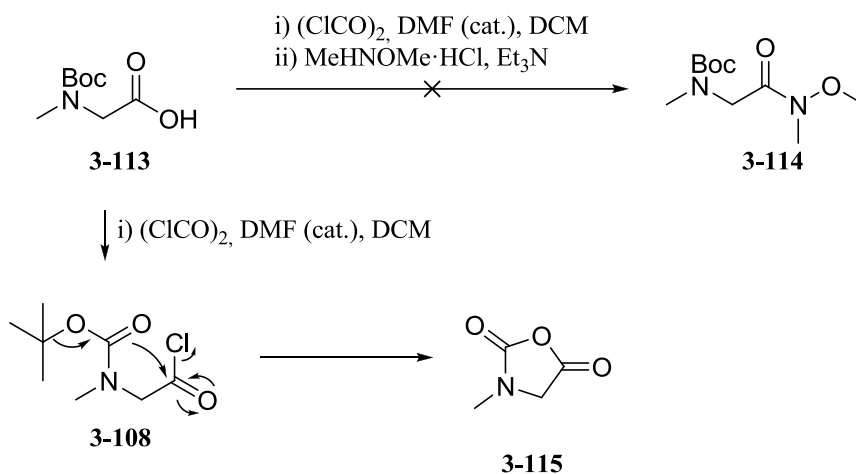


Schéma 3.23

Le chemin de synthèse a été modifié pour éviter de passer par ce chlorure d'acyle. Ainsi, l'alcool **3-112** a été oxydé en aldéhyde **3-116**¹⁰² qui lui a été alkylé avec un rendement acceptable de 60% avec le chlorure d'isopropylmagnésium (schéma 3.24). Lorsque l'alkylation a été faite avec du bromure d'éthylmagnésium, l'alcool **3-118** a été obtenu quantitativement. Les alcools secondaires **3-117** et **3-118** ont été oxydés dans les conditions de Swern dans de bons rendements. Nous avons tenté de former l'énone **3-121** par oléfination d'Horner-Wadsworth-Emmons, mais aucune conversion n'a été observée, même lorsque la solution a été chauffée à 55 °C.

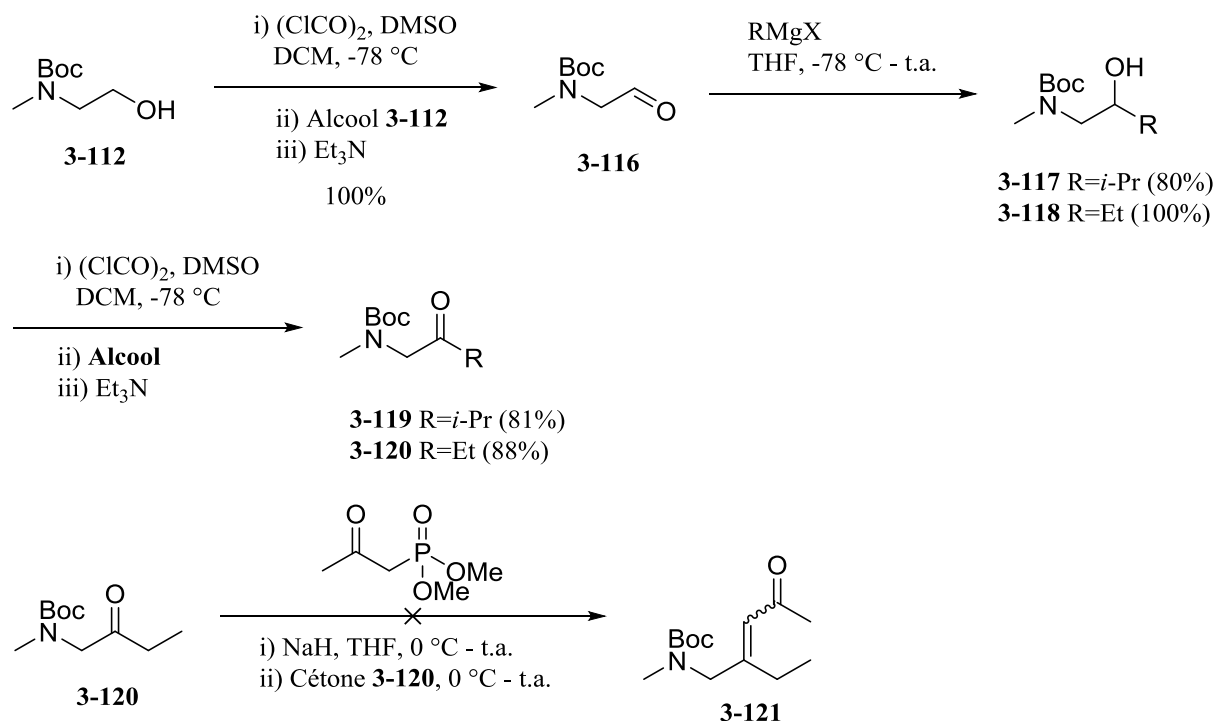


Schéma 3.24

Puisque l'oléfination était sensible à l'encombrement stérique, nous avons décidé de préparer l'énone d'abord, puis d'ajouter le substituant éthyle ou isopropyle par addition-1,4. L'énone **3-122** a donc été obtenue par oléfination de l'aldéhyde **3-116** avec un rendement acceptable de 65% (schéma 3.25). Une tentative d'alkylation directe de l'énone avec le chlorure d'isopropylmagnésium pour générer la cétone **3-123** a échoué. Nous avons alors essayé les conditions développées par le professeur Mauduit¹⁰³ en utilisant un réactif de Grignard et un carbène de cuivre, mais seule la dégradation de l'énone de départ a été observée.

N'étant pas en mesure d'alkyler l'énone **3-122**, nous avons donc changé notre approche en installant dès le départ le groupement isopropyle ou éthyle, pour terminer par la fonction amine. Par contre, une telle approche rendait notre chemin de synthèse moins convergent. Nous avons décidé, à ce point, d'abandonner le substituant éthyle puisque la synthèse du substrat d'étape-clé était longue et que le fait de tester l'isopropyle, déjà encombré, nous procurerait l'information désirée.

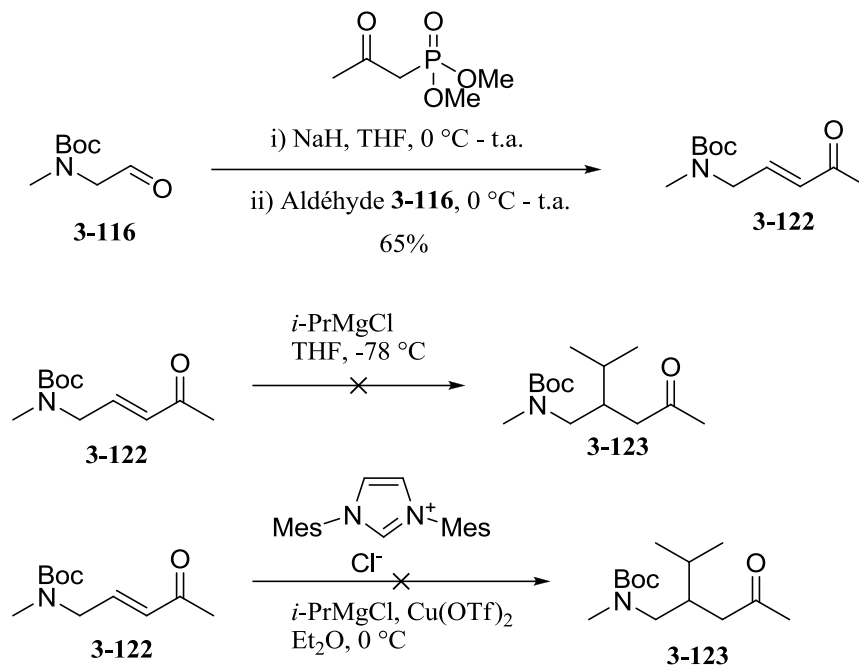


Schéma 3.25

La synthèse du précurseur de cascade réactionnelle **3-130** a commencé par la réaction d'aldol entre l'acétone et l'*i*-butyraldéhyde afin de produire quantitativement l'alcool **3-124** (schéma 3.26). Cet alcool a été déshydraté à l'aide d'acide *para*-toluènesulfonique et de sulfate de magnésium comme agent desséchant.¹⁰⁴ Le groupement nitrile a été ajouté quantitativement avec du TMSCN. Une réduction au tétrahydruroaluminate de lithium a fourni l'amino-alcool correspondant, et l'amine a été protégée par un groupement Boc dans le parachèvement de la réaction avec un bon rendement de 82%. Le carbamate **3-127** a de nouveau été réduit puis reprotégé avec un groupement Boc avec un excellent rendement de 95%. L'alcool **3-128** a été oxydé quantitativement dans les conditions de Swern afin de générer la cétone **3-123** qui, suite à une oléfination de Wittig, nous a permis d'obtenir l'éther d'énol **3-129** avec un excellent rendement de 94%. Malgré les sept étapes que comporte maintenant la synthèse, seules trois molécules ont dû être purifiées, soit **3-127**, **3-128** et **3-129**.

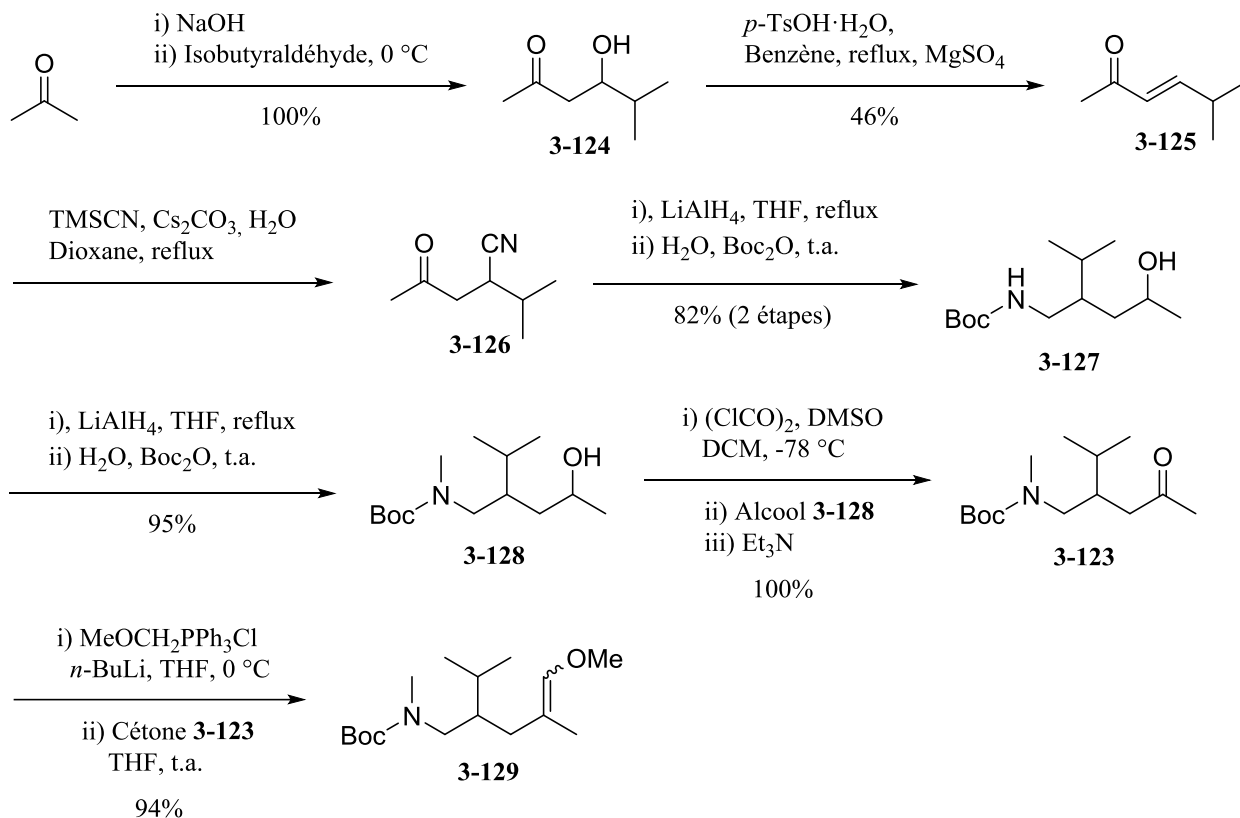


Schéma 3.26

3.5.1.2. Synthèse du précurseur cyclique 3-135

La synthèse du précurseur de cyclisation **3-135** utilise sensiblement le même chemin réactionnel que celui décrit pour le précurseur **3-129**. Le nitrile **3-131** a été obtenu avec un rendement de 56% par addition conjuguée sur la cyclohexénone (**3-130**) en utilisant le cyanure de potassium au lieu du TMSCN (schéma 3.27). Le reste des transformations est identique à celles du schéma 3.15 et le précurseur de cascade réactionnelle cyclique **3-135** a été obtenu dans d'excellents rendements.

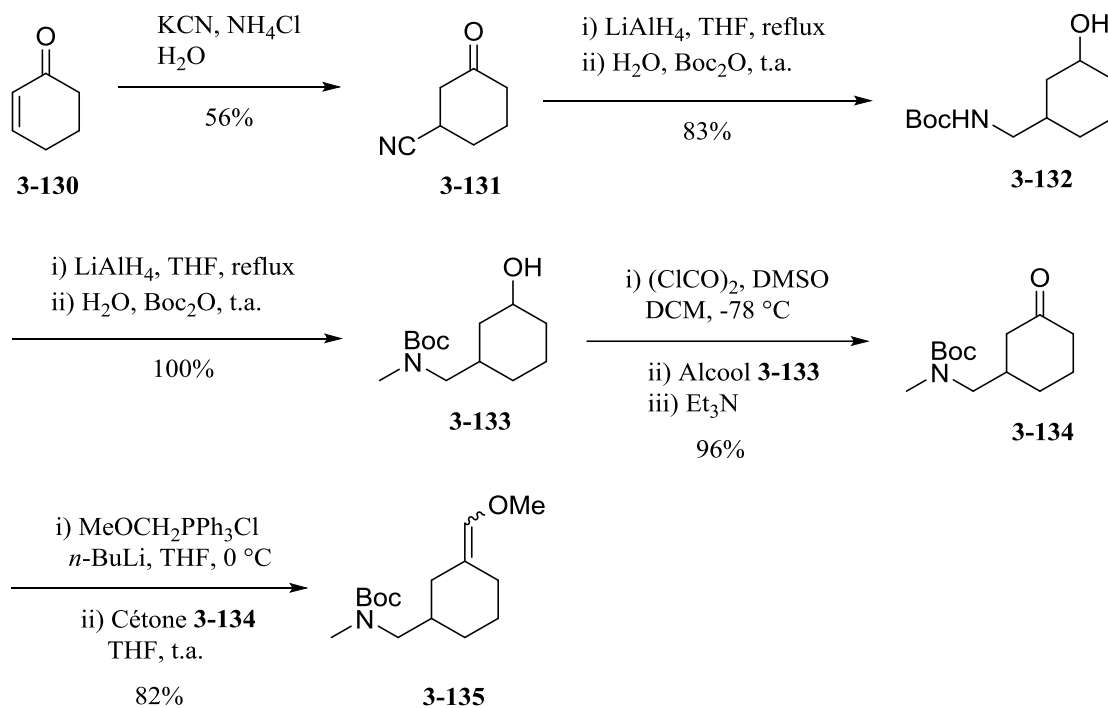


Schéma 3.27

3.5.2. Cascade réactionnelle et formation d'énaminone

Lorsque le précurseur de cascade réactionnelle **3-129** a été soumis aux conditions de cyclisation, l'ion iminium **3-136** a été obtenu avec un rendement en produit brut de 62% (schéma 3.28). Malheureusement, lorsque l'étape clé a été testée sur le précurseur de cascade réactionnelle cyclique **3-135**, aucun produit n'a été isolé. Même par spectroscopie RMN ^1H , nous n'avons pas été en mesure de détecter un signal dans la région des ions iminium.

Ce manque de réactivité peut s'expliquer par une analyse conformationnelle simple (schéma 3.29). En effet, nous pensons que l'éther d'énol méthylé n'a pas additionné sur l'ion alkoxyiminium car la conformation **3-138a**, nécessaire pour la première cyclisation, nécessite que le substituant azoté soit en position axiale. Or, cette conformation est plus haute en énergie et peu présente dans le milieu réactionnel. Des réactions secondaires intermoléculaires ont pu avoir lieu avec la conformation **3-138b**, plus stable, menant à une consommation de l'ion iminium.

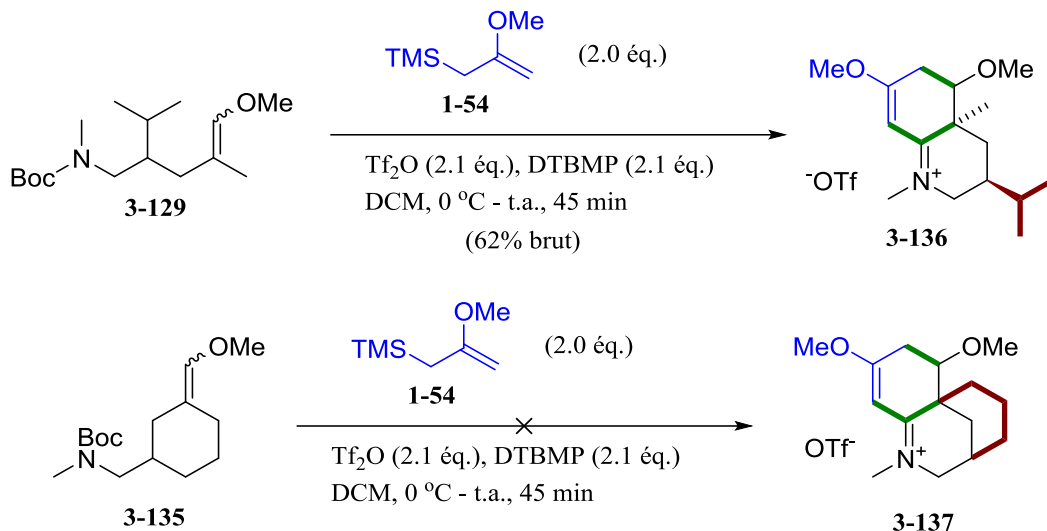


Schéma 3.28

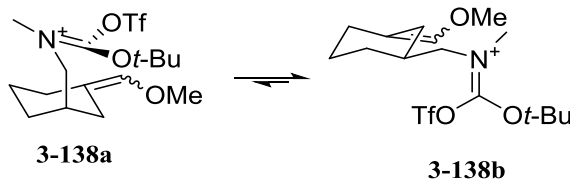


Schéma 3.29

Nous avons tout de même poursuivi avec l'ion iminium **3-136** qui a été désalkylé dans les conditions de Krapcho avec un excellent rendement en produit brut de 91% (schéma 3.30). Le produit brut a été par la suite hydrogéné afin de produire l'énaminone **3-106** avec un rendement global de 56% pour les trois dernières étapes (depuis le substrat **3-129**). L'analyse par spectroscopie RMN ^1H montre un bon ratio diastéréomérique d'environ 10:1.

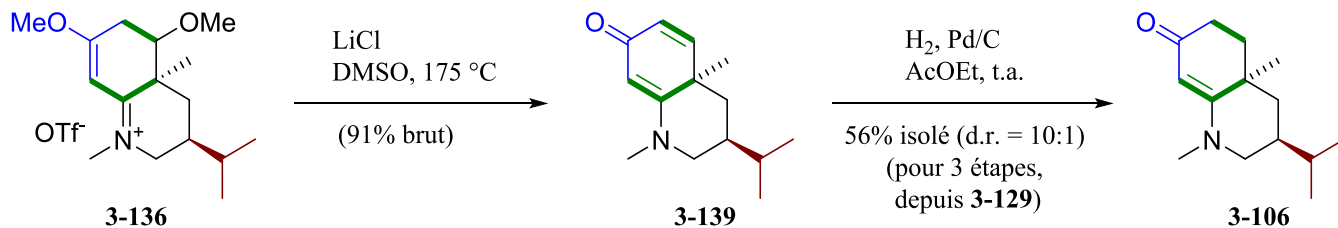


Schéma 3.30

L'analyse NOESY de l'énaminone **3-106** nous a confirmé que le substituant isopropyle était *trans* par rapport au substituant méthyle sur le centre quaternaire dans le diastéréoisomère majoritaire (schéma 3.31). Il s'agit donc de la conformation **3-140b** la plus stable de l'ion alkoxyiminium qui a réagi.

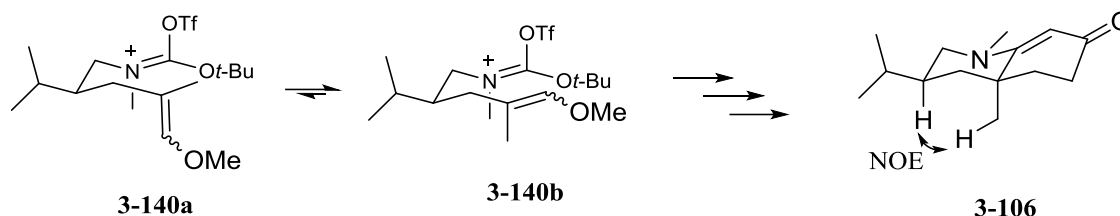


Schéma 3.31

3.6. Étude de la substitution en R³

Suite à la bonne diastéréosélectivité observée avec la substitution en R², nous avons voulu voir quel était l'effet de la substitution en R³ autant sur la diastéréosélectivité et sur le rendement global. Un autre aspect très intéressant de ce patron de substitution est que les précurseurs donnant accès aux énamines **3-131**, **3-132**, **3-133** et **3-134** peuvent être synthétisés rapidement à partir d'acides aminés (figure 3.6).

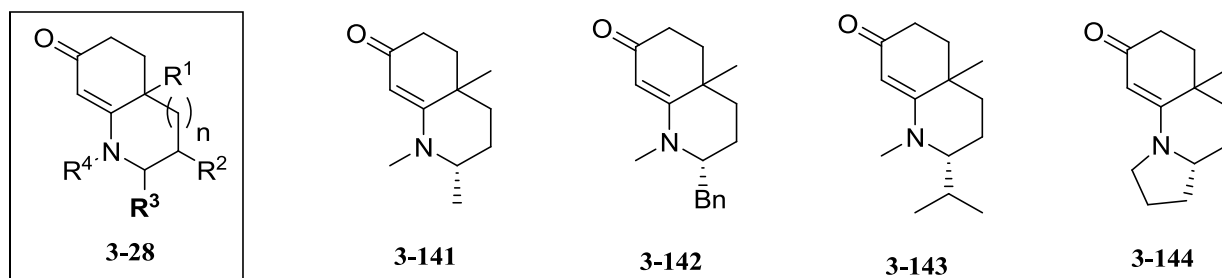


Figure 3.6 Variations de la substitution en R³.

3.6.1. Synthèse des précurseurs de cyclisation

3.6.1.1. Synthèse des précurseurs 3-160, 3-161 et 3-162

Les synthèses des précurseurs de cascade réactionnelle **3-160**, **3-161** et **3-162** utilisent le même chemin réactionnel (schéma 3.32). Les acides aminés alanine, valine et phénylalanine ont d'abord été réduits puis reprotégés tel que précédemment dans des rendements allant de bons à excellents.

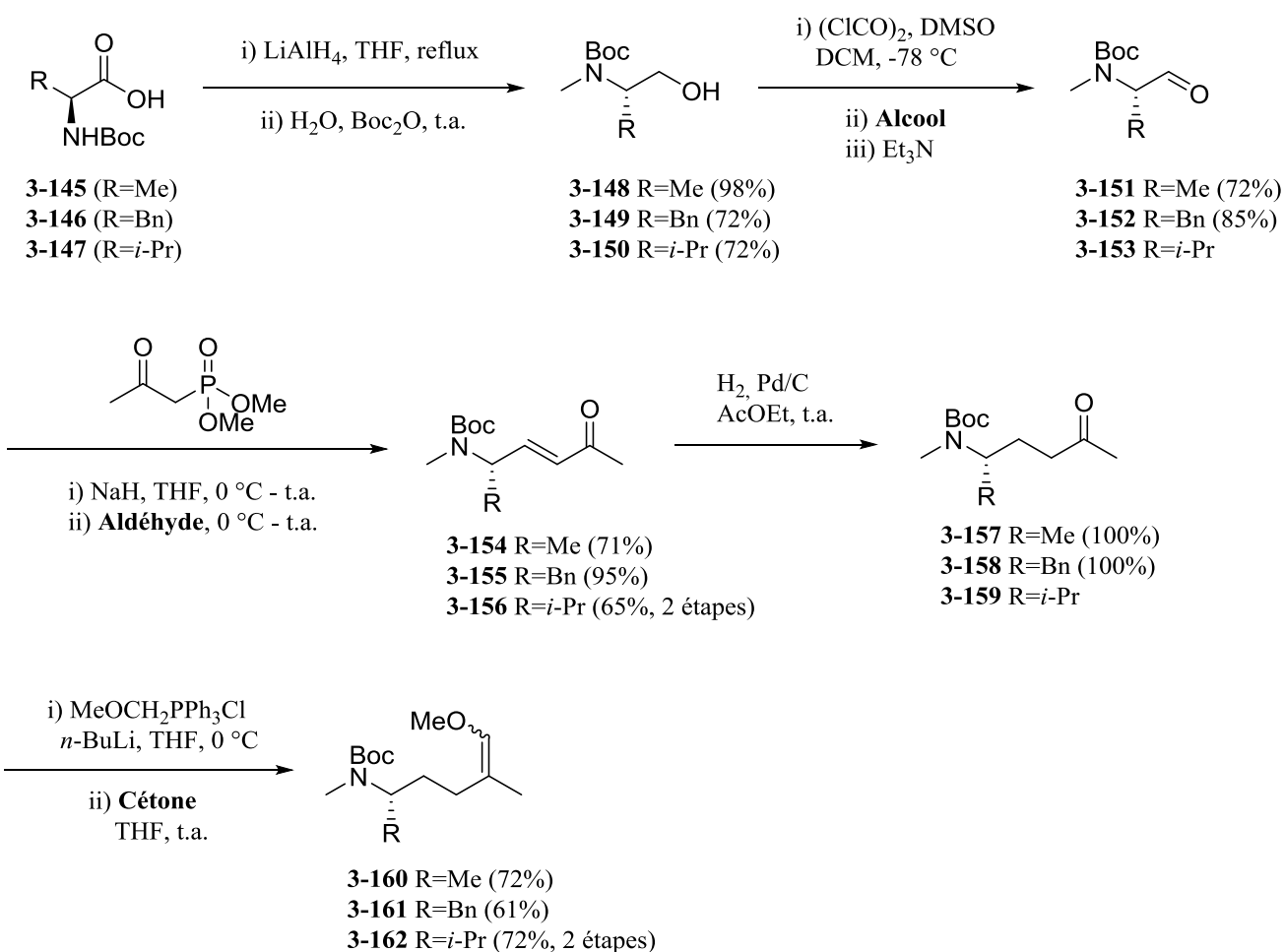


Schéma 3.32

Les fonctions alcool générées **3-148**, **3-149** et **3-150** ont été oxydées et aldéhydes bruts **3-151**, **3-152** et **3-153** ont été directement utilisés pour l'oléfination d'Horner-Wadsworth-Emmons. Les énonés **3-154**, **3-155** et **3-156** ont été hydrogénés quantitativement et l'oléfination de Wittig sur les cétonés **3-157**, **3-**

158 et **3-159** résultantes nous a permis d'obtenir les précurseurs de cascade réactionnelle **3-160**, **3-161** et **3-162**.

3.6.1.2. Synthèse du précurseur 3-167

La synthèse du précurseur de cascade réactionnelle **3-167** utilise sensiblement les mêmes réactions que pour les synthèses décrites dans la sous-section précédente. L'aldéhyde **3-164** est cependant généré séquentiellement à partir de la proline protégée **3-163** par un groupement Boc (schéma 3.33). L'acylimidazole est au préalable formé puis réduit in situ suite à l'addition de DIBAL-H avec un rendement de 68%.¹⁰⁵ Par la suite, les mêmes réactions développées plus haut ont été utilisées pour fournir le précurseur de cascade réactionnelle **3-167**.

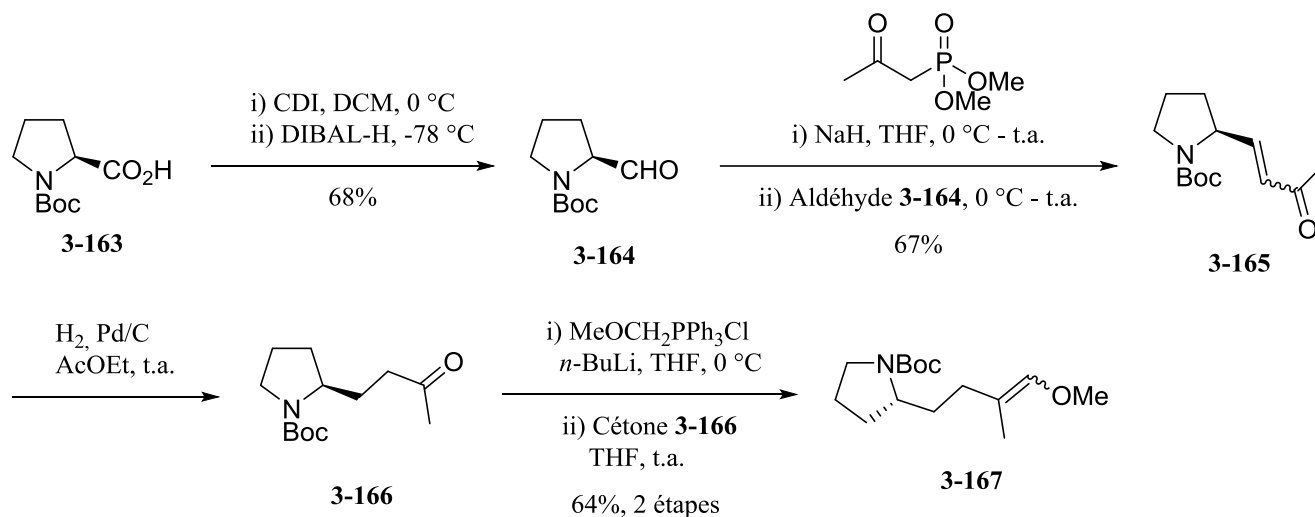


Schéma 3.33

3.6.2. Cascade réactionnelle et formation d'énaminones

Les précurseurs de cascade réactionnelle **3-160**, **3-161** et **3-162** ont été soumis aux conditions d'activation et les ions iminium **3-168**, **3-169** et **3-170** ont été générés dans des rendements allant de 61 à 91% (schéma 3.34). Le rendement de cascade réactionnelle n'est pas affecté lorsque R=Me sur le substrat **3-160** comparativement à R=H sur le substrat modèle **2-58**. Par contre, lorsque les groupements sont plus

volumineux, nous avons observé une baisse de rendement, légère dans le cas de **3-161** et plus marquée dans le cas de **3-162**, qui comporte un groupement isopropyle beaucoup plus volumineux.

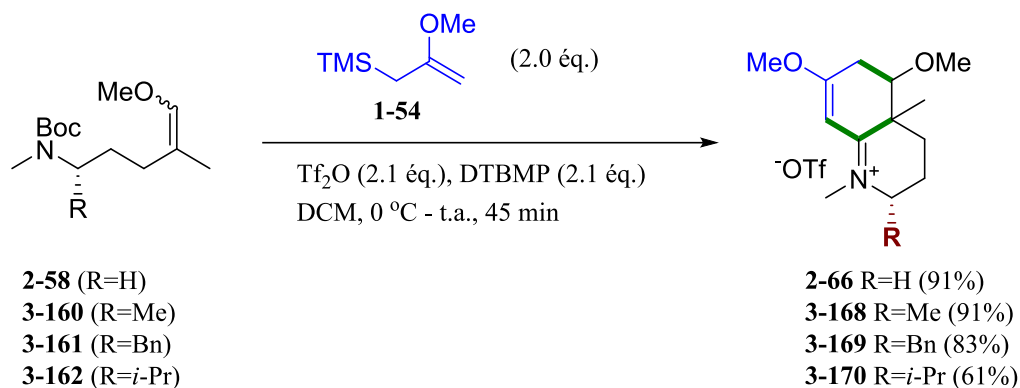


Schéma 3.34

Comme pour les deux cas précédents, le rendement de 76% pour la formation de l'ion iminium **3-171** brut est un plus bas que celui pour la formation de l'ion iminium modèle **2-66**, probablement à cause l'encombrement stérique ici aussi (schéma 3.35). Ceci peut s'expliquer par l'approche beaucoup plus difficile de l'éther d'énol méthylo sur l'ion alkoxytriflyliminium **3-172**.

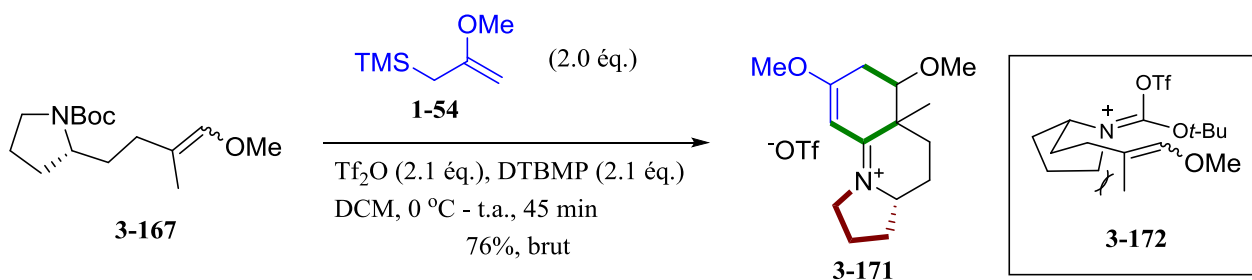


Schéma 3.35

Les ions iminium **3-168**, **3-169**, **3-170** et **3-171** ont ensuite été transformés en énaminones correspondantes (schéma 3.36). La transformation de l'ion iminium **3-168** à l'énaminone **3-141** s'est produite avec un bon rendement global de 70% et dans un ratio de diastéréoisomères plus qu'acceptable de 5 :1. La désalkylation de l'ion iminium **3-169** s'est bien déroulée, mais l'énaminone **3-142** s'est dégradé dans les conditions d'hydrogénation, ce qui explique son rendement global beaucoup plus bas. Cependant, le ratio de diastéréoisomères est plus qu'intéressant, car il a été mesuré par analyse en RMN ¹H à plus de 10:1. La conversion de l'ion iminium **3-170** en énaminone **3-143** a très bien fonctionné

et cette dernière a été obtenue avec un excellent rendement de 92% pour deux étapes dans un ratio diastéréoisomérique de 5:1.

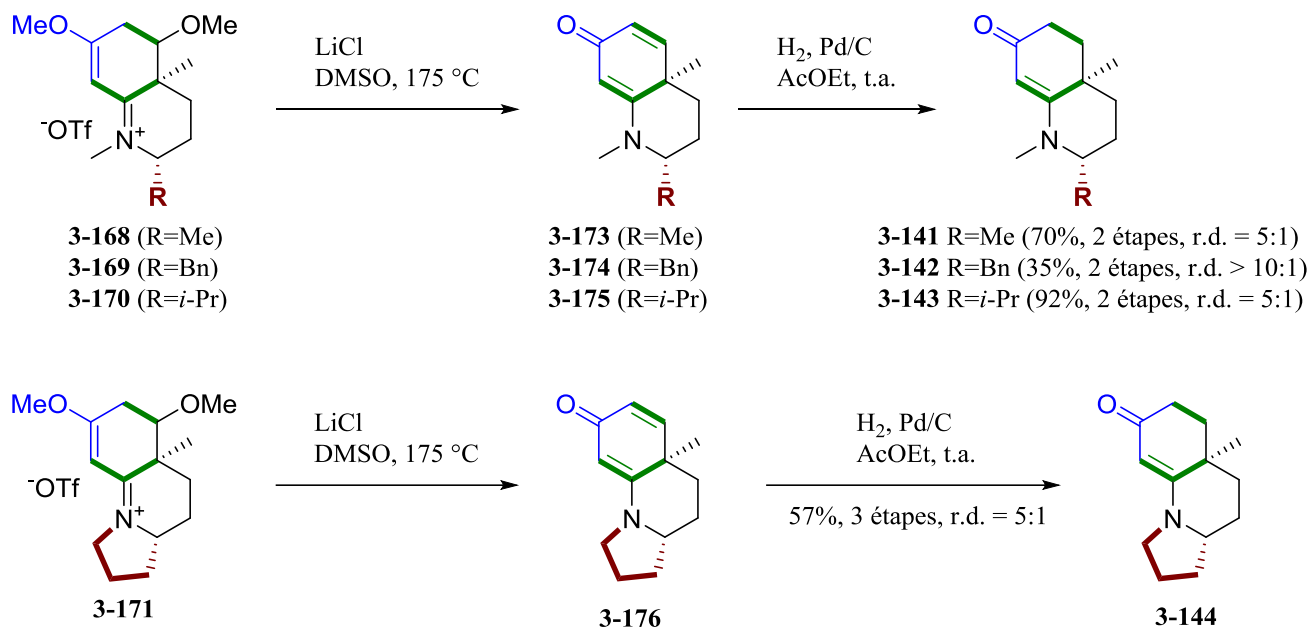


Schéma 3.36

L'analyse NOESY de l'énaminone cyclique **3-142** nous a permis de déterminer quel était le diastéréoisomère majoritaire. Ce dernier concorde avec la forme la plus stable de l'ion iminium **3-177** où tous les groupements les plus volumineux sont en position pseudo-équatoriale (schéma 3.37).

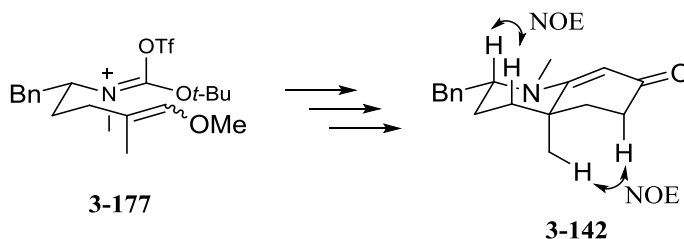


Schéma 3.37

Une analyse NOESY a également été faite sur l'énaminone **3-141** afin de valider que la tendance de la diastérosélectivité lorsqu'un substituant est en position R³ favorise bel et bien la forme ayant le substituant en position équatoriale. Cette analyse s'est avérée plus ardue que sur le produit **3-142**, car les déplacements en RMN ¹H du diastéréoisomère majoritaire de **3-141** ne sont pas assez bien isolés sur le spectre pour bien observer une corrélation. Cependant, les signaux du diastéréoisomère minoritaire étaient

très bien définis et isolés, ce qui nous a permis d'observer la corrélation représentée dans la figure 3.7. Par déduction, nous savons donc que le diastéréoisomère majoritaire est celui avec le méthyle en position équatoriale.

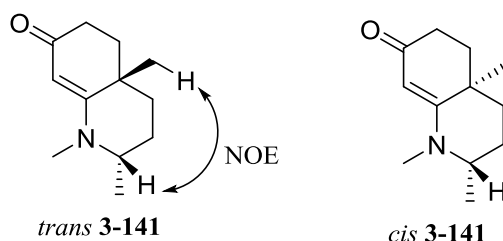


Figure 3.7 Étude NOESY des diastéréoisomères de 3-141.

3.7. Étude de la substitution en R⁴

Sachant que l'encombrement stérique pouvait être assez bien toléré, autant en R¹, en R² qu'en R³, nous nous sommes questionnés quant à la possibilité d'insérer un peu de fonctionnalité sur le précurseur de cascade réactionnelle. Nous avons donc décidé d'incorporer cette fonctionnalité en position R⁴ (figure 3.8). Nous pourrions, par le fait même, développer une nouvelle approche pour installer le groupement alkyle sur l'azote autrement que par réduction d'un carbamate. L'idée d'insérer un éther benzylique 3-178 vient du fait que nous voulions un groupement qui ne réagisse pas dans les conditions d'activation et qui pourrait être clivé lors de l'hydrogénation finale de l'énone. Ainsi, sans étape supplémentaire, une fonction alcool sur la branche latérale serait libérée, fonction qui n'est autrement pas compatible avec les conditions de cyclisation en cascade. Advenant que l'atome d'oxygène de la fonction éther vienne interagir avec un des intermédiaires iminium extrêmement réactifs lors de la cascade réactionnelle, nous avons pensé donc installer un éther comportant un substituant énorme et peu labile, soit le TBDPS (3-179). Ce faisant, l'accès au centre réactif sera donc plus contraignant et nous pourrions être en mesure de déjouer la dégradation.

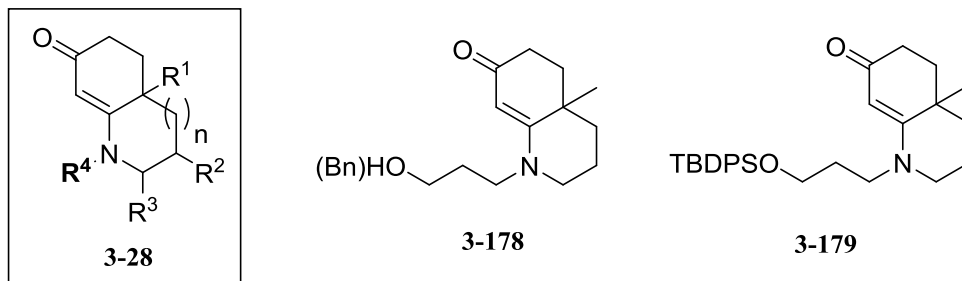


Figure 3.8 Variations de la substitution en R⁴.

3.7.1. Synthèse des précurseurs de cyclisation

La synthèse du précurseur de cascade réactionnelle **3-187** a commencé par la formation de l'iodure **3-181** qui servira à l'alkylation de l'amine (schéma 3.38). Ce dernier a été obtenu par réaction d'Appel sur l'alcool **3-180** avec un bon rendement de 80%.

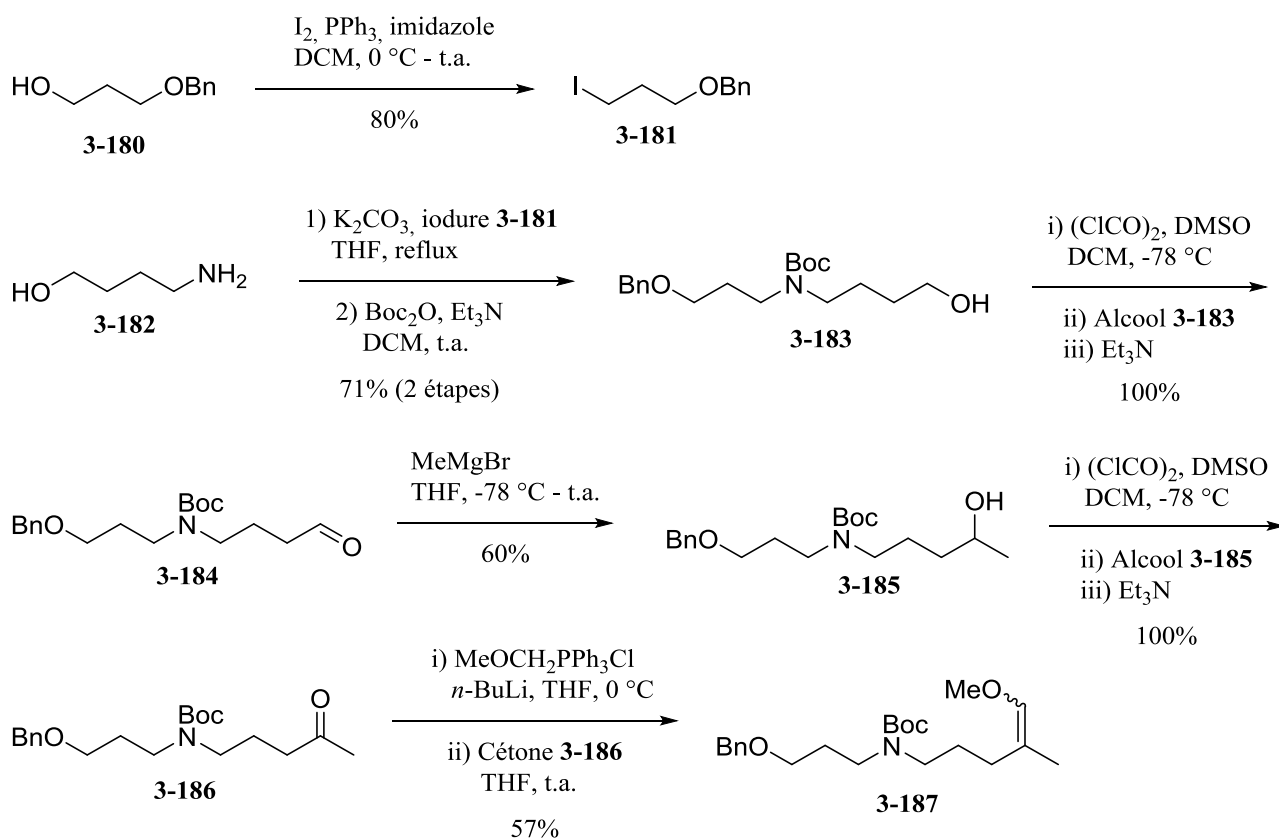


Schéma 3.38

L'azote de l'aminobutanol **3-182** a été alkylé avec l'iodure **3-181** et l'amine secondaire brute a été protégée avec le groupement Boc avec un rendement de 52% pour deux étapes, ou 71% en corrigeant avec l'amine primaire **3-182** récupérée. L'alcool **3-183** a été oxydé quantitativement en aldéhyde **3-184** dans les conditions de Swern. Une alkylation avec du bromure de méthylmagnésium avec un rendement acceptable de 60% a fourni l'alcool secondaire **3-185** qui a été oxydé quantitativement dans les conditions de Swern. La cétone **3-186** a subi une oléfination de Wittig pour générer le précurseur de cascade réactionnelle **3-187** avec un rendement de 57%.

La synthèse du précurseur de cascade réactionnelle **3-192** a commencé avec l'oxydation de l'alcool **1-12** en aldéhyde **3-188** avec un rendement brut de 56% dans les conditions de Parikh-Doering. Parallèlement, l'aminopropanol (**3-189**) a été protégé avec un groupement TBDPS. Une amination réductrice de l'aldéhyde **3-188** brut avec l'amine **3-190** brute a formé l'amine secondaire **3-191** avec un rendement global de 28% depuis l'alcool **1-12**, ou encore de 58% corrigé en fonction de l'amine **3-190** récupérée. L'amine brute a été protégée avec un groupement Boc avec un excellent rendement de 95% pour fournir le précurseur de cascade **3-192**.

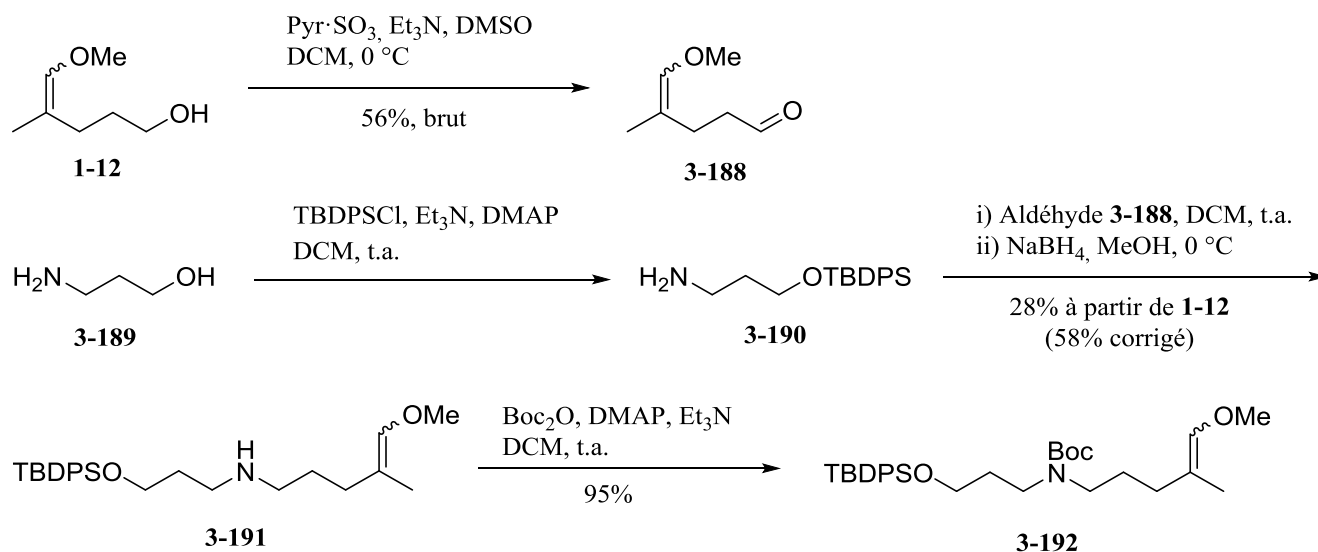


Schéma 3.39

3.7.2. Cascade réactionnelle

Lorsque nous avons soumis les précurseurs de cascade réactionnelle **3-187** et **3-192** aux conditions d'activation, nous n'avons pas été en mesure d'observer les ions iminium **3-193** et **3-194** (schéma 3.40). Aucun signal caractéristique en RMN ^1H n'a pu être identifié et aucune molécule n'a pu être isolée du mélange réactionnel afin de nous éclairer sur la raison de cet échec.

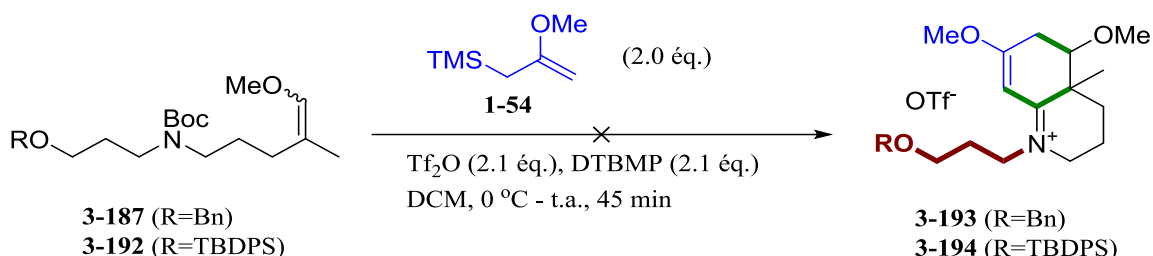


Schéma 3.40

Il est probable que, lorsque le carbamate **3-187** a été activé en ion alkoxytriflyliminium **3-195**, l'éther benzylé a cyclisé sur l'électrophile, formant l'ion oxonium **3-196** qui a pu désalkyler et former la molécule **3-197** (schéma 3.41). Nous pouvons également imaginer l'addition intermoléculaire de l'oxygène de l'éther benzyle sur n'importe quel intermédiaire réactif généré lors de la cascade réactionnelle.

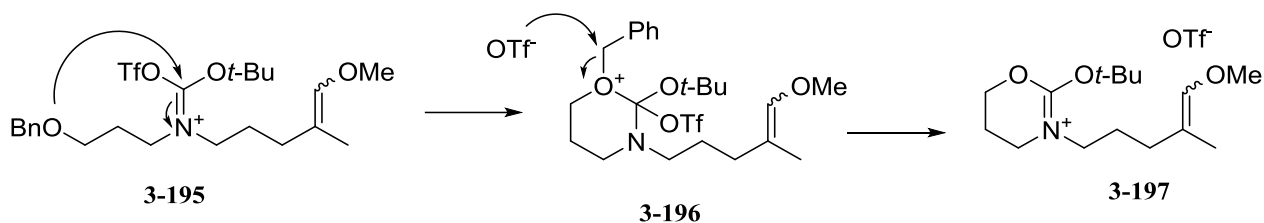


Schéma 3.41

3.8. Conclusion

Dans ce chapitre, nous avons appliqué les conditions de cascade réactionnelle que nous avons développées à différents substrats afin d'accéder à une variété de substitutions sur le cycle azoté de la polyhydroquinoléine. Les précurseurs de cascade réactionnelle sont généralement synthétisés à partir de produits commerciaux abordables comme des acides aminés en seulement cinq étapes et en un nombre

minimal de purification, ce qui représente quatre journées de travail. Un résumé des synthèses est présenté au schéma 3.42.¹⁰⁶

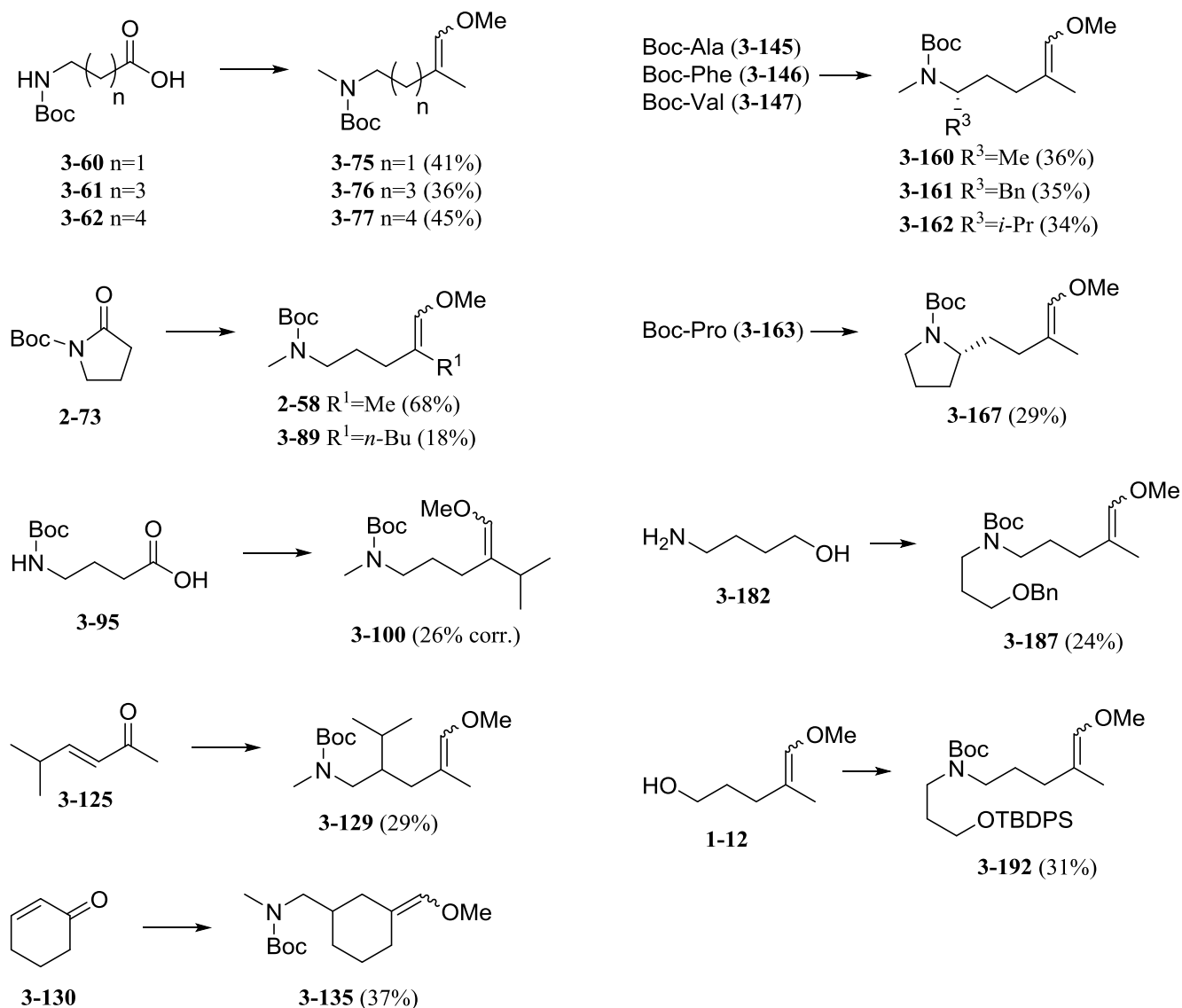


Schéma 3.42

La formation de l'ion iminium tolère assez bien l'encombrement stérique au centre quaternaire (R^1 , cf. **2-58**, **3-89** et **3-100**) et nous pouvons former des ions iminium cycliques à 5, 6 et 7 membres en variant la longueur (n) du précurseur (cf. **3-75**, **2-58** et **3-77**). L'encombrement stérique en R^2 (cf. **3-130**) et R^3 (cf. **3-160**, **3-161**, **3-162** et **3-163**) est également très bien toléré lors de la formation de l'ion iminium, peu importe la grosseur du substituant, en autant que le produit généré ne soit pas ponté (i.e. en partant du précurseur **3-135**). Cependant, les groupements éther sur une chaîne alkyle en R^4 (c.f. **3-181** et **3-192**)

n'ont pas toléré les conditions d'activation et ont probablement désalkylé dans le mélange réactionnel. Les résultats des cascades réactionnelles sont résumés au schéma 3.43.

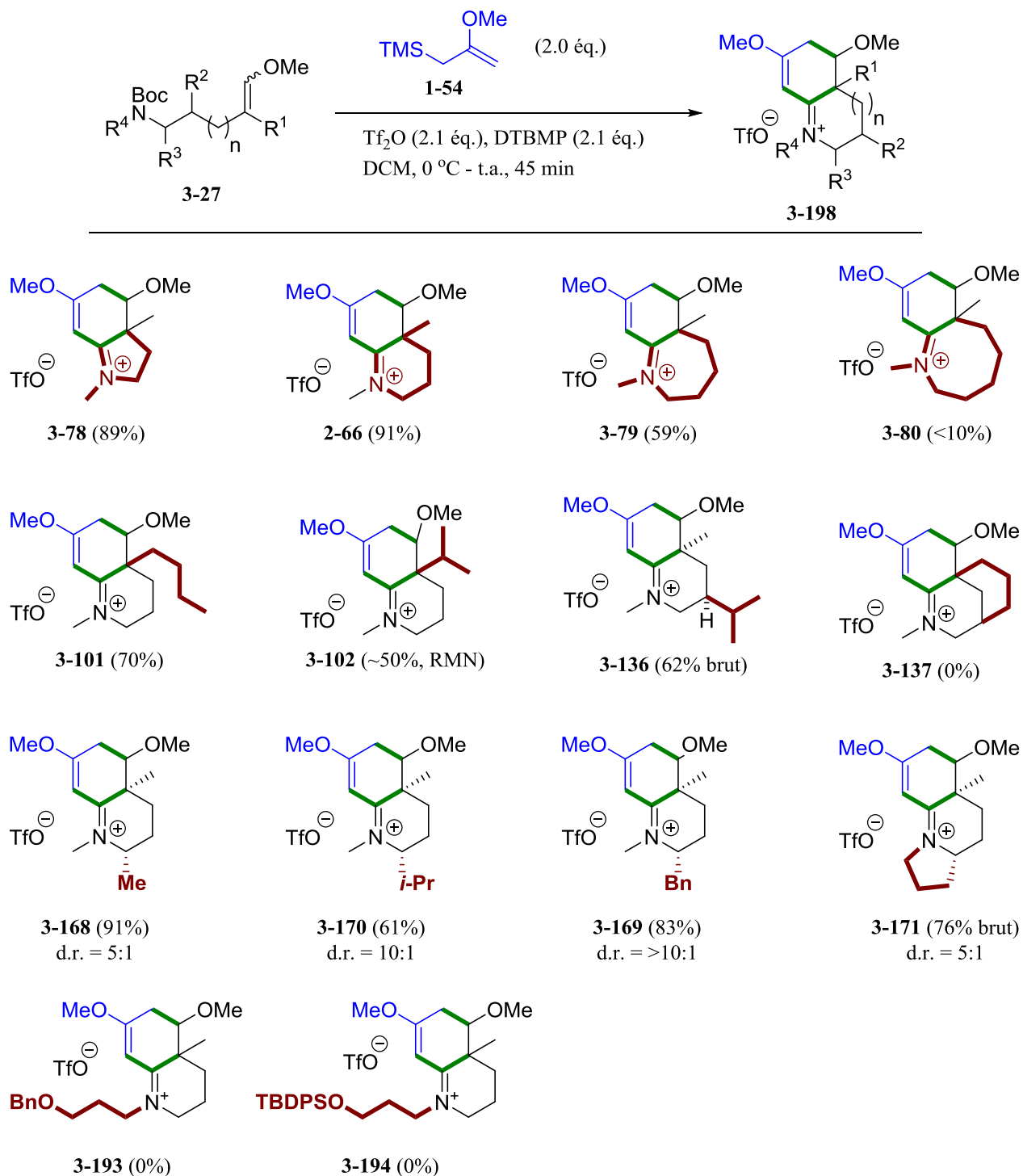


Schéma 3.43

La transformation des ions iminium nous a permis d'accéder aux énamines présentées au schéma 3.44. Pour ce faire, les ions iminium ont été désalkylés dans les conditions de Krapcho et les énonés brutes générées ont été hydrogénées, le tout en moins d'une journée de travail. Avec les énamines en main, nous avons pu déterminer la diastéréosélectivité de la cascade réactionnelle, allant de 5:1 jusqu'à plus de 10:1 dans le cas de **3-130**.

Avec l'approche développée, les énamines présentées au schéma 3.44 sont accessibles en seulement cinq jours de travail. En une semaine, nous pouvons donc mettre sur pied une librairie de composés de type polyhydroquinoléine avec une substitution variée sur le cycle azoté du squelette bicyclique. Ce qui rend la méthode d'autant plus intéressante est que l'énamine obtenue à la suite de la séquence est un levier synthétique démontré dans la littérature comme rapidement modulable et extrêmement versatile, nous permettant éventuellement de modifier à notre guise le cycle complètement carboné de la polyhydroquinoléine.

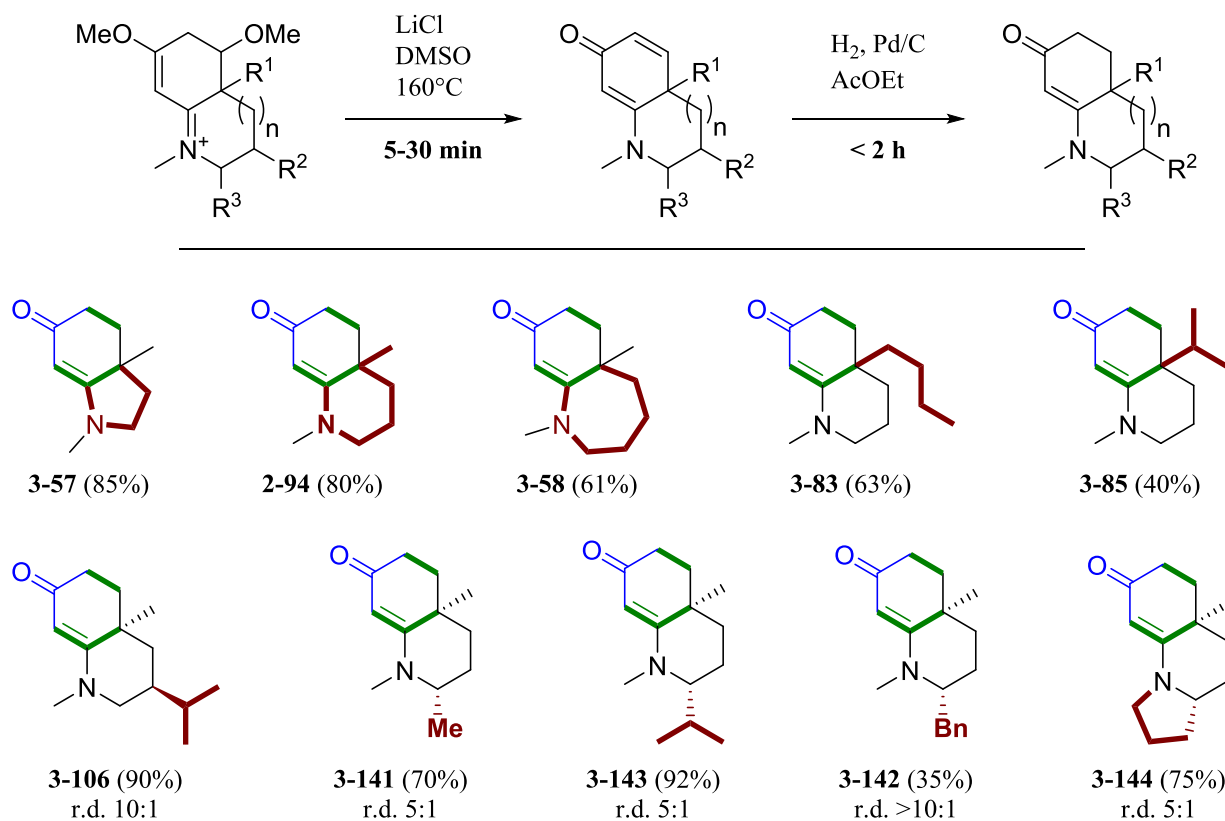


Schéma 3.44

CHAPITRE 4 : ÉTUDE DE L'ÉTENDUE DE LA RÉACTION : MODIFICATION DES GROUPEMENTS RÉACTIFS

4.1. Introduction

Encouragés par la tolérance de la cyclisation face à différentes substitutions sur le précurseur de cascade réactionnelle, nous avons décidé d'explorer des changements au niveau des centres réactionnels. Nous avons tenté de modifier le type de carbamate qui est activé au début de la cascade réactionnelle. Nous avons également exploré d'autres dinucléophiles et, finalement, nous avons testé différents types d'éther d'énol. Un sous-chapitre sera consacré à chacune des trois axes d'investigation.

4.2. Variation du carbamate

4.2.1. Activation de pyrrole *N*-carbamate

Le premier type de carbamate que nous voulions activer est un carbamate de pyrrole. Ces carbamates nous intéressaient, car ils nous semblaient plus difficilement activable en raison du doublet d'électrons de l'atome d'azote qui participe à l'aromaticité du cycle. Un intérêt autre que fondamental est le fait que nous pourrions accéder à d'autres types de squelettes de produits d'intérêt. La synthèse du substrat **4-4** a commencé par l'alkylation du pyrrole sur la méthylvinylcétone (**4-1**) avec un dans rendement de 37% (schéma 4.1). L'azote du pyrrole **4-2** a été protégé avec un groupement Boc avec un rendement de 97% pour former le carbamate **4-3** et l'oléfination de Wittig a généré le précurseur de cascade réactionnelle **4-4** avec un rendement de 52%.

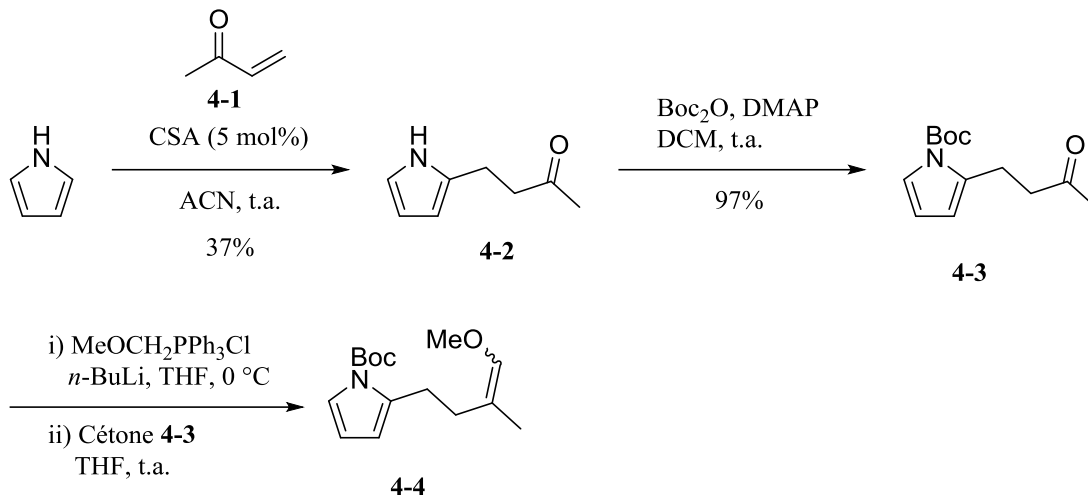


Schéma 4.1

Nous avons ensuite soumis le précurseur de cascade réactionnelle **4-4** aux conditions de cyclisation. Malheureusement, sans trop grande surprise, aucune activation de la fonction carbamate n'a été observée par spectroscopie RMN ^1H . Tel que stipulé précédemment, le doublet d'électrons de l'azote du pyrrole n'est pas conjugué dans le carbonyle du carbamate, car il participe à la résonance. Moins le doublet de l'atome d'azote donne de sa densité dans le carbonyle, moins l'atome sera nucléophile, donc plus difficilement activable. L'absence de rotamères lors de l'analyse du spectre de RMN ^1H était un bon indice de la faible donation électronique de l'atome d'azote dans le carbonyle du carbamate.

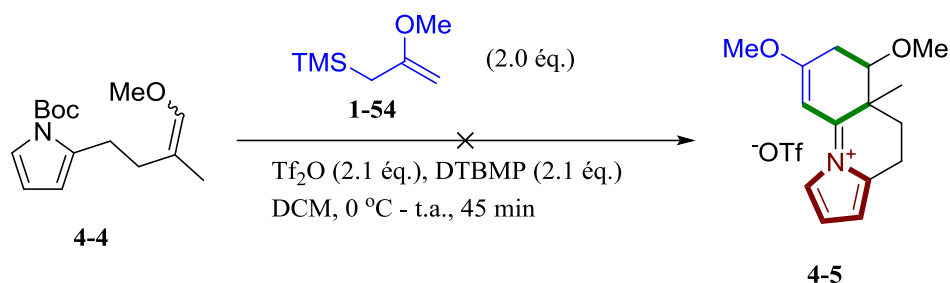


Schéma 4.2

4.2.2. Activation de carbamates cycliques

Le second type de carbamate que nous avons tenté d'incorporer dans notre séquence réactionnelle est un carbamate cyclique. L'idée vient du fait que le carbamate de *t*-butyle se désalkyle pour générer de l'isobutène durant la séquence de transformations (**2-62** à **2-63**, schéma 4.3). Nous voulions que cette espèce, au lieu d'être libérée sous forme de gaz, soit liée au produit final et complexifie le produit généré. La désalkylation de l'intermédiaire ion alkoxyiminium **2-62** se fait nécessairement en deux étapes, par un mécanisme de type E1. D'abord, il y a la formation du carbocation *tert*-butyle puis la génération d'isobutène par déprotonation par le contre-ion triflate ou le DTBMP présent dans la solution. La désalkylation de type S_N2 par l'addition du contre-ion triflate n'est pas permise sur un carbone pleinement substitué.

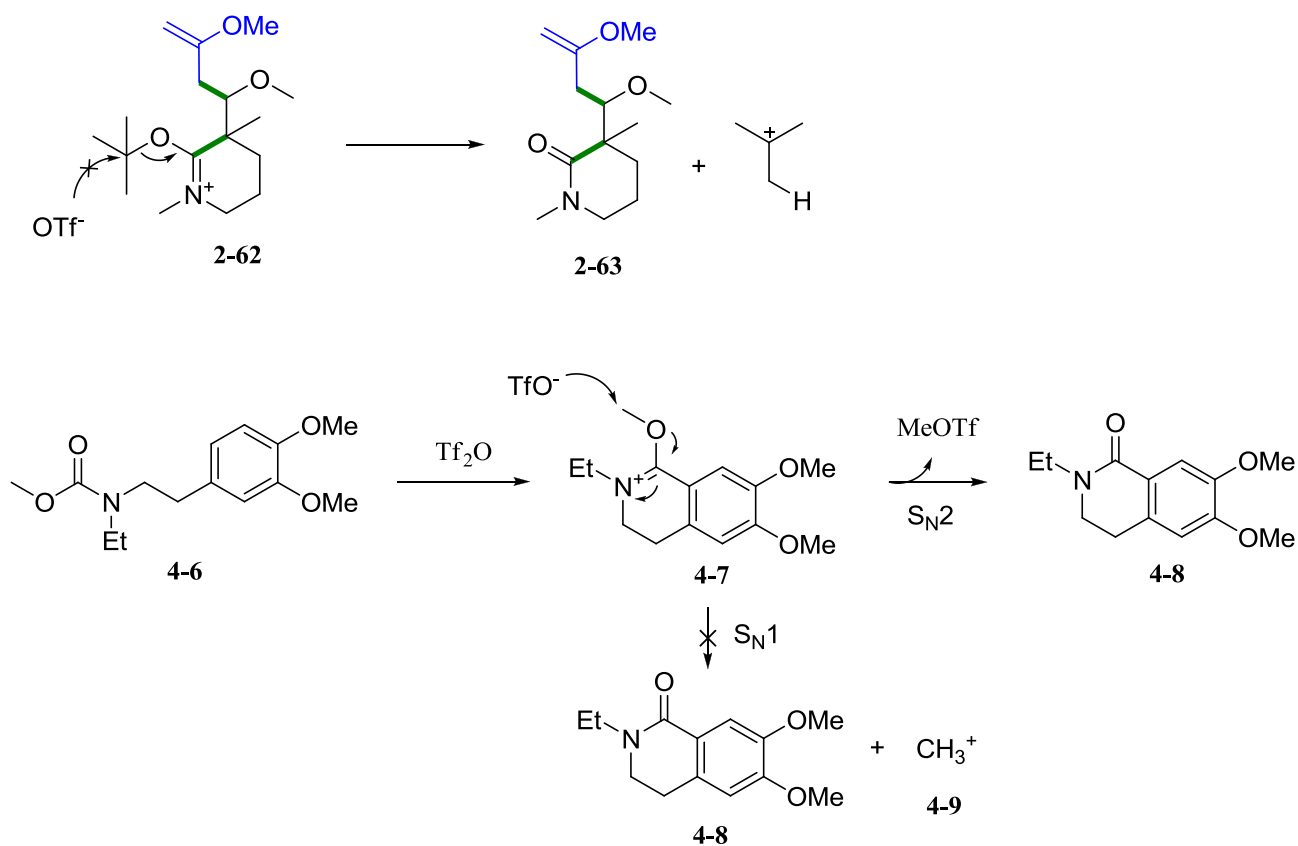


Schéma 4.3

L'activation de carbamates avait déjà très brièvement explorée par Audrey-Anne Guilbault lors de son projet de trimestre¹⁰⁷ et Véronique Darsigny lors de sa maîtrise¹⁰⁸ et il a été démontré que la cascade

réactionnelle fonctionne également lorsqu'un carbamate de méthyle est la fonction activée. La désalkylation de l'ion alkoxyiminium **4-6** procède donc nécessairement par un mécanisme de type S_N2 avec l'addition du contre-ion triflate, car le carbocation primaire **4-9** serait beaucoup trop instable.

Dans le cas du carbamate cyclique **4-10**, la désalkylation de l'ion alkoxyiminium **4-11** pourrait procéder par un mécanisme de type S_N2 (chemin a) et générer le triflate **4-12** qui, suite à une déprotonation, formerait l'ion iminium **4-13** (schéma 4.4). En contrepartie, il pourrait aussi s'agir d'un mécanisme de type E2 (chemin b) qui générerait également l'alcène **4-14**. L'intérêt d'utiliser un carbamate cyclique réside dans le levier synthétique supplémentaire apporté par cette chaîne sur l'azote portant l'alcène terminal.

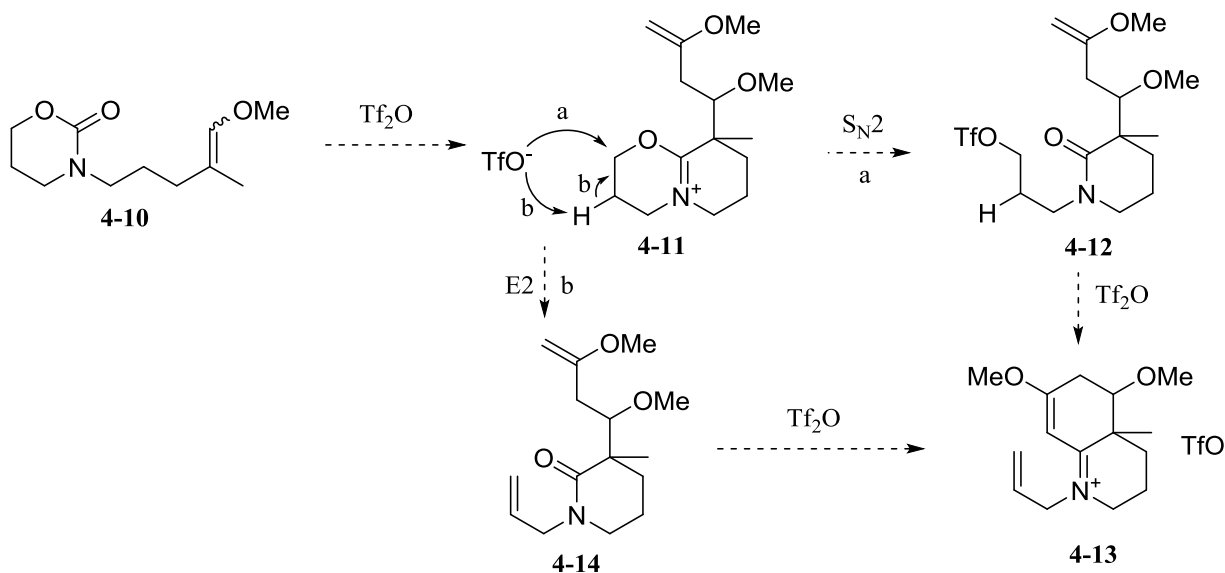


Schéma 4.4

La synthèse du carbamate cyclique **4-10** a commencé par la formation du carbamate cyclique à 6 membres **4-15** qui a été généré avec un rendement de 54% à partir et du 1,1'-carbonyldiimidazole (CDI) et de 1-aminopropan-3-ol (schéma 4.5). Le précurseur de cascade réactionnelle **4-10** a été produit par déplacement du groupement tosylo de la molécule **1-13** avec un bon rendement de 73%.

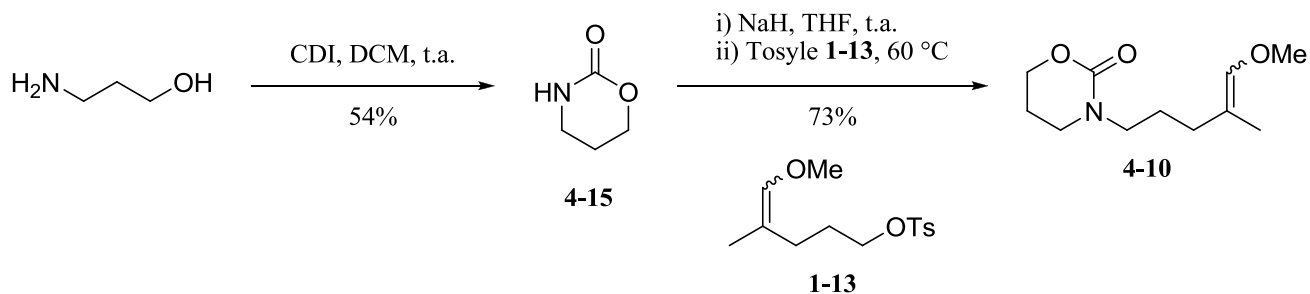


Schéma 4.5

Nous avons ensuite activé le précurseur de cascade réactionnelle **4-10** en présence de dinucléophile externe **1-54** dans le but de générer l'ion iminium **4-13**. Malheureusement, nous n'avons qu'observé la dégradation du produit de départ. Nous savons que le carbamate a été activé, car sa disparition a été observée par suivi en RMN ^1H , mais aucun produit distinct n'a pu être identifié.

Nous savons donc que le carbamate qui doit être activé sur le précurseur de cyclisation doit être un carbamate acyclique et dont le doublet de l'atome d'azote puisse être délocalisé dans le carbonyle, sinon son activation devient trop difficile.

4.3. Variation du dinucléophile externe

Puisque nous sommes limités quant au type de carbamate que nous pouvons activer, nous avons essayé de développer d'autres dinucléophiles inspirés de cétales de cétène silylés qui apporterait de la diversité dans les substitutions sur le cycle carboné de la polyhydroquinoléine. Les dinucléophiles **4-16** et **4-17** imaginés sont représentés dans le schéma 4.6.

Tous deux sont des diènes qui agissent comme dinucléophiles-1,3. Le dinucléophile **4-16** permettrait d'insérer un ester sur le carbone 2 de l'ion iminium **4-18** qui, suite à la déprotonation, permettrait de générer l'énaminone **4-19**. Le dinucléophile **4-17** nous donnerait accès à un centre quaternaire sur le carbone C_2 , qui serait le 2^{ème} généré lors de l'étape clé.

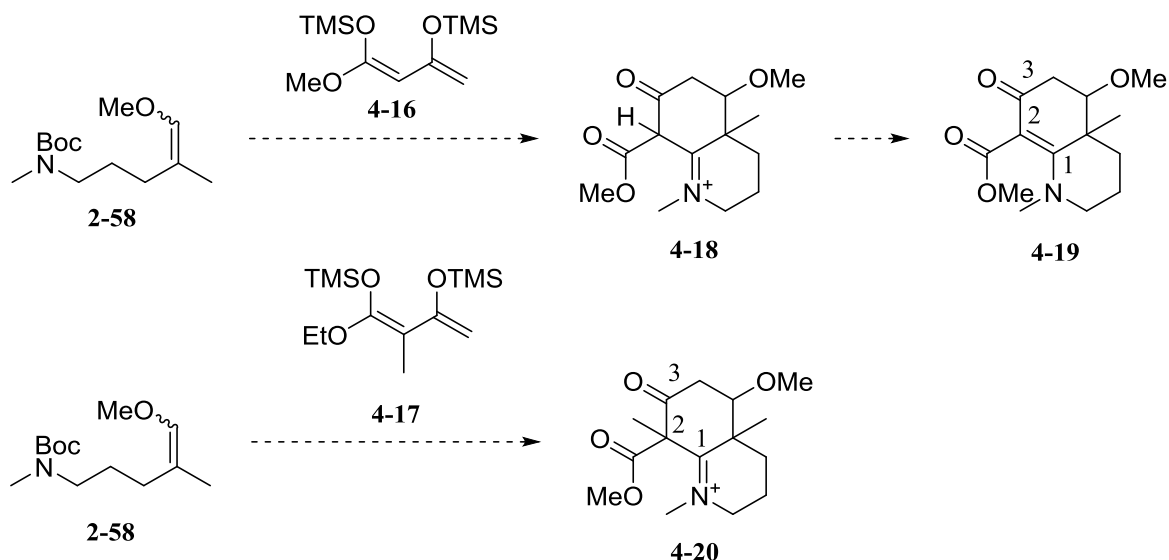


Schéma 4.6

L'acétoacétate de méthyle (**4-21**) a été silylé avec un bon rendement afin de produire l'éther d'énol silylé **4-22** (schéma 4.7). La déprotonation avec une base forte suivie de la silylation de l'énolate formé nous a permis d'obtenir le dinucléophile **4-16** avec un excellent rendement de 92%.¹⁰⁹ La même approche a été utilisée pour accéder au dinucléophile **4-20**, mais à partir du β -cétoester **4-23**. Cependant, la silylation de l'énolate n'a pas formé le diène **4-25** désiré, seules l'alkylation sur le carbone terminal et la migration du groupement TMS ont été observées sur la molécule produite **4-25**. Cette réaction non-désirée permet de minimiser de façon importante les interactions allyliques.

Le composé **4-17** a deux rotamères possibles, soit **4-17a** et **4-17b**. Le conformère **4-17a** devrait être favorisé puisque l'interaction allylique $A^{1,3}$ entre les deux groupements OTMS, devrait être moins importante que l'interaction allylique $A^{1,3}$ (en gras) du conformère **4-17b** entre le groupement OTMS et le proton de l'alcène. Le composé **4-27** a également deux conformères de rotation possible, soit **4-27a** et **4-27b**, où encore le conformère **a** devrait être plus stable que son homologue **b** puisque l'interaction allylique $A^{1,3}$ entre le substituant OTMS et carbonyle devrait être moins déstabilisante que celle entre le groupement OTMS et méthylène.

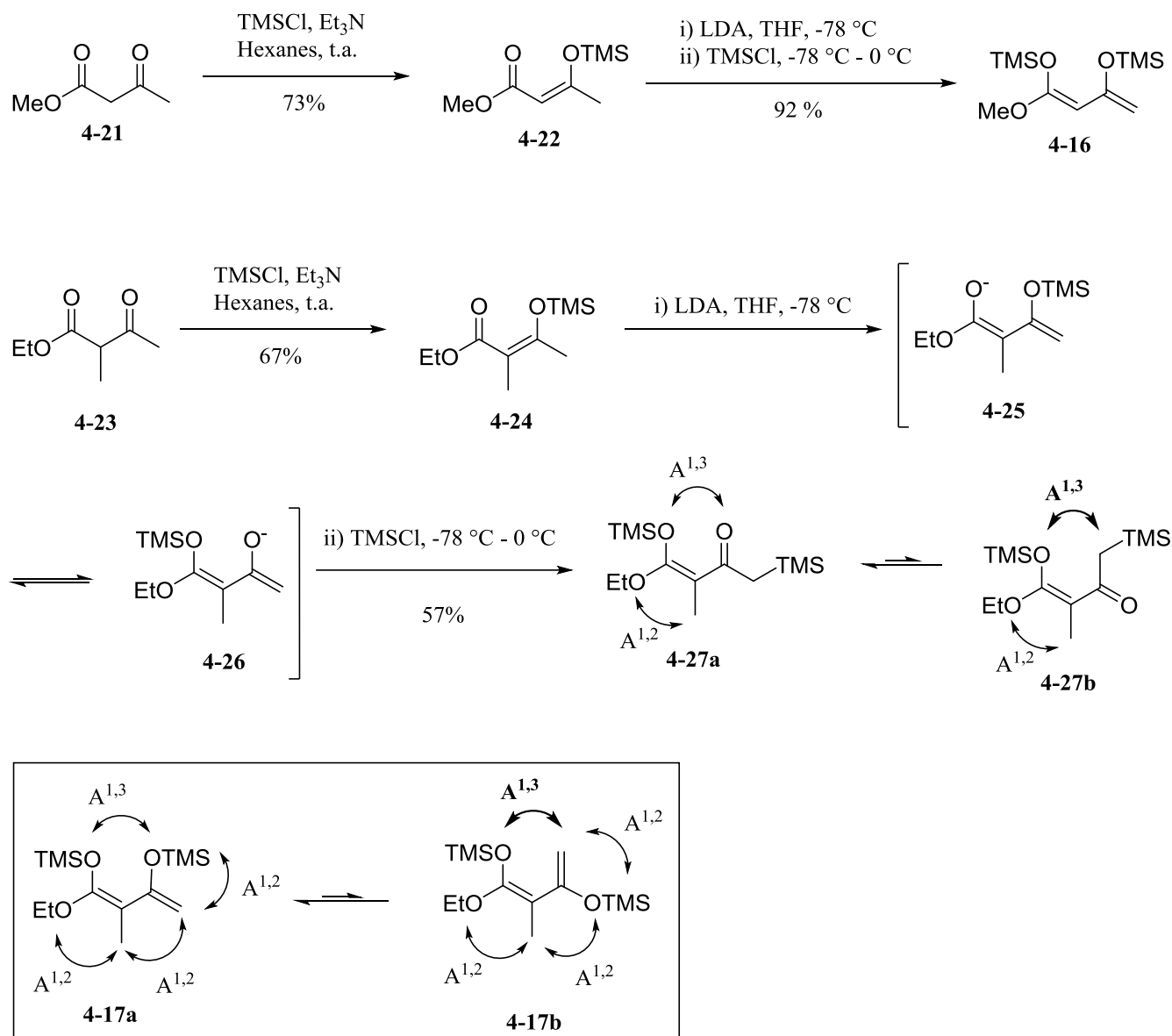


Schéma 4.7

En comparant les conformations les plus stables des deux composés, nous pouvons voir que les deux interactions allyliques $A^{1,2}$ et deux interactions $A^{1,3}$ dans le composé **4-17a** font maintenant place à seulement une interaction $A^{1,2}$ et une interaction $A^{1,3}$ (composé **4-27a**) qui de plus devrait être moins déstabilisante qu'avec les deux groupements OTMS du diène **4-17a**.

Nous avons donc modifié notre approche en alkylant l'acide de Meldrum avec du chlorure d'acétyle afin de former la molécule **4-28**¹¹⁰ sur laquelle une transestérification nous a permis d'obtenir le β -cétoester **4-29** avec un rendement acceptable de 60%. Nous avons pu méthyler le carbone nucléophile pour former

le β -cétoester **4-30**. Nous avons par la suite tenté de générer le dinucléophile **4-32** en déprotonant d'abord pour former le cétal de cétène **4-31**¹¹¹ puis en silylant l'énol. Cependant, seule la dégradation du réactif a été observée lors de la dernière réaction, l'encombrement stérique étant probablement encore top important.

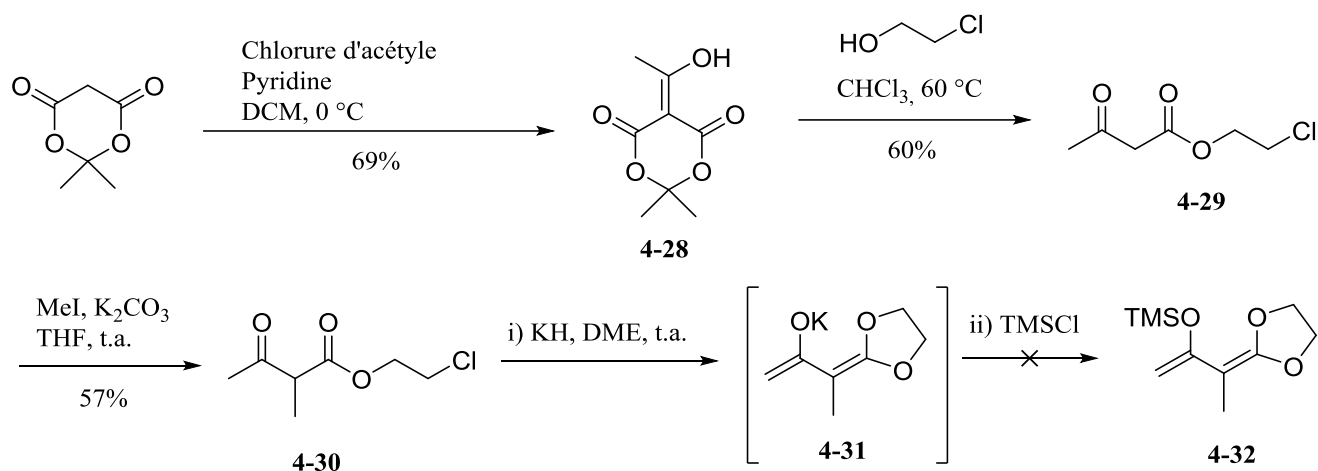


Schéma 4.8

Face à l'impasse de générer un diène riche en électrons, nous avons décidé de tester tout de même le dinucléophile **4-16** dans la cascade réactionnelle. Un produit s'est majoritairement formé lors de la réaction, mais n'a pu être purifié convenablement par chromatographie éclair puisqu'il se dégradait sur silice. Nous savons cependant qu'il ne s'agissait pas de l'énaminone **4-19** (schéma 4.6), car l'analyse du spectre RMN ¹H semble montrer qu'une fonction énone a été générée par la multitude de signaux dans la région de 6,5-6,0 ppm. En raison de l'impossibilité de purifier le produit formé, de la difficulté à synthétiser différents dinucléophiles et aussi parce que nous pouvons facilement fonctionnaliser le carbone C₂ du composé bicyclique après l'étape-clé (schéma 3.41), avons décidé d'abandonner les modifications sur le dinucléophile externe. Nous nous sommes donc penchés vers la modification de l'éther d'énol, car cette avenue nous semblait plus prometteuse.

4.4. Variation de l'éther d'énol

4.4.1. Éther d'énol silylé

Nous avons d'abord voulu changer l'éther d'énol méthylé pour un éther d'énol silylé dans le but de fournir des informations supplémentaires en ce qui a trait au mécanisme. En utilisant l'éther d'énol silylé **4-33**, une désilylation lors de l'addition sur l'ion alkoxyiminium **4-34** formerait l'aldéhyde **4-33** (schéma 4.9). Suite à une désalkylation de l'ion alkoxyiminium **4-35**, nous pourrions obtenir l'amide **4-36** qui, une fois activé, pourrait générer l'ion triflyliminium **4-37**. Le dinucléophile **1-54** pourrait additionner sur l'électrophile formé pour d'abord générer le lien carbone-carbone C₁-C₂ (**4-38**).

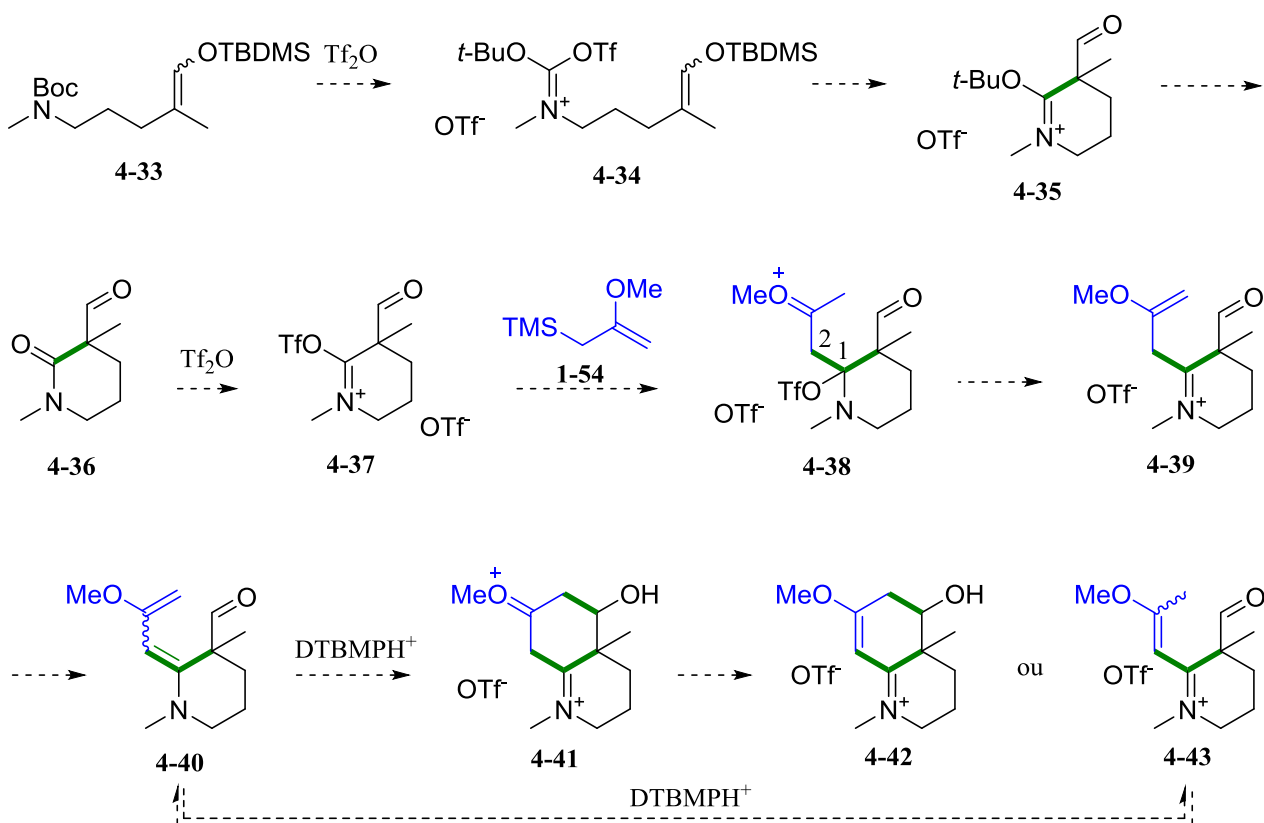
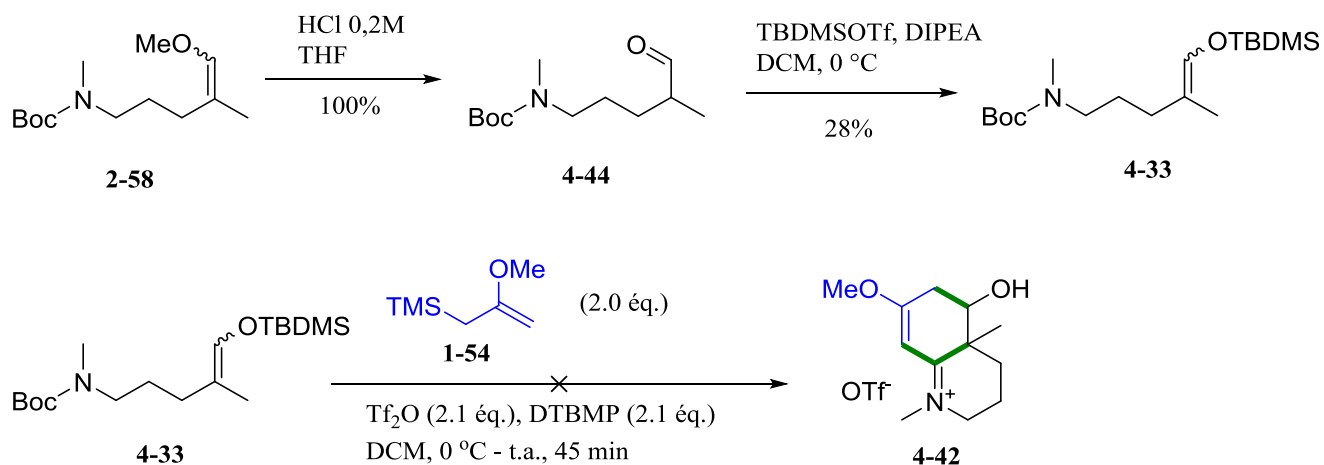


Schéma 4.9

Une fois l'éther d'énol neutralisé et le triflate expulsé, l'ion iminium **4-37** risque fort d'être déprotoné en diénamine **4-39**. Cette dernière pourra soit se reprotone de façon réversible en ion éniminium **4-43**, ou cycliser sur l'aldéhyde pour mener à l'ion éniminium bicyclique **4-42**. Nous serions donc en mesure de

vérifier si l'ordre de formation des liens du cycle carboné peut être inversé, tout en menant au même produit bicyclique (à l'exception d'un hydroxy au lieu d'un méthoxy sur le cycle entièrement carboné).

Pour accéder au précurseur de cascade réactionnelle **4-33**, nous avons hydrolysé quantitativement l'éther d'énol méthylé du précurseur de cascade réactionnelle **2-58** en conditions aqueuses acides pour former l'aldéhyde **4-44** tout en suivant prudemment l'avancement de la réaction pour ne pas que le carbamate se dégrade (schéma 4.10). L'aldéhyde a été transformé en éther d'énol silylé **4-33** avec un bas rendement de 28%. Lorsque nous avons soumis le précurseur de cascade réactionnelle aux conditions d'activation, nous n'avons pas été en mesure d'observer l'ion iminium **4-42**, les réactifs ayant dégradé dans la solution réactionnelle. Le dinucléophile ne s'additionne pas sur l'ion triflyliminium **4-37**, alors que c'est le même ion iminium que vu précédemment pour la deuxième cyclisation (voir transformation de **2-64** à **2-65**, schéma 2.17). La seule différence ici est que l'addition procède de façon intermoléculaire au lieu d'être intramoléculaire dans les cas précédents. En ajoutant le facteur entropique aux faits que l'éther d'énol méthylé est un nucléophile peu réactif et que le centre quaternaire adjacent encombre l'approche, il semble donc que la limite de réactivité pour ces systèmes ait été atteinte.



4.4.2 Éther d'énol cyclique

L'idée d'utiliser l'éther d'énol cyclique s'inscrit dans la même veine que l'idée d'employer le carbamate cyclique : nous souhaitons introduire un peu de fonctionnalité lors de la séquence de formation d'énaminone. Nous voulions générer l'ion iminium tricyclique **4-46** après la cascade réactionnelle et, lors

de la désalkylation de Krapcho suivie de l'élimination, « démasquerait » une fonction alcool, groupement fonctionnel qui n'aurait autrement pas toléré les conditions d'activation (schéma 4.11).

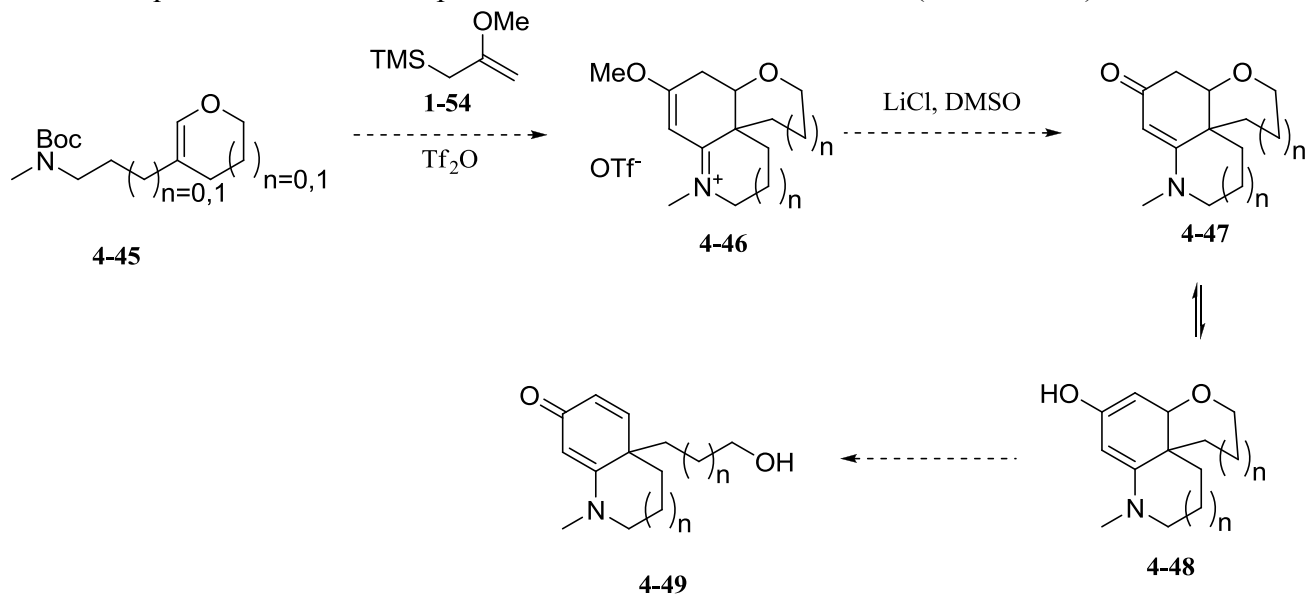


Schéma 4.11

4.4.2.1. Alkylation de lactone

La formation d'éthers d'énol cyclique mono-substitués n'étant que très peu documentée dans la littérature. En conséquence, nous avons dû ajuster notre approche de synthèse. Nous avons d'abord pensé générer l'éther d'énol **4-50** par déshydratation du lactol **4-51**. Ce dernier pourrait provenir de l'alkylation de la lactone **4-53** avec un électrophile **4-52** quelconque pour former le lien C₇-C₂ (schéma 4.12).

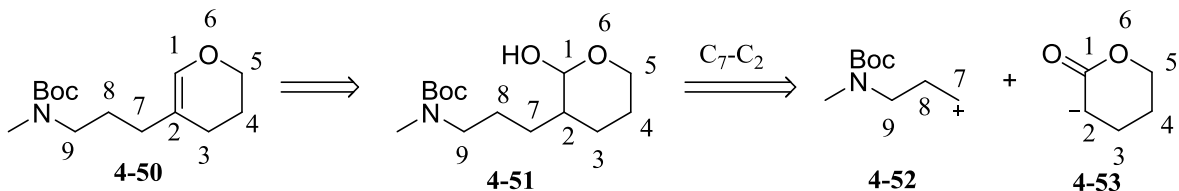


Schéma 4.12

Nous avons donc tenté d'alkyler la lactone **4-53** avec le tosylate **4-54**, sans succès. En changeant pour un meilleur électrophile, soit l'iodure **4-56**,⁶¹ en utilisant différents contre ions (Li⁺, Na⁺ et K⁺) de l'énolate, en présence ou non d'éther couronne dans le but de générer un énolate plus nu et réactif, nous n'avons

pas pu observer la formation de la lactone **4-55**. Il a été démontré précédemment au laboratoire que l'alkylation de lactones, lorsqu'infructueuses avec des iodoalcanes, pouvaient être réalisées avec des triflates d'alcane. Cependant, nous n'avons pas été en mesure de générer le triflate **4-57**, probablement parce que le carbamate cyclisait directement sur l'électrophile.

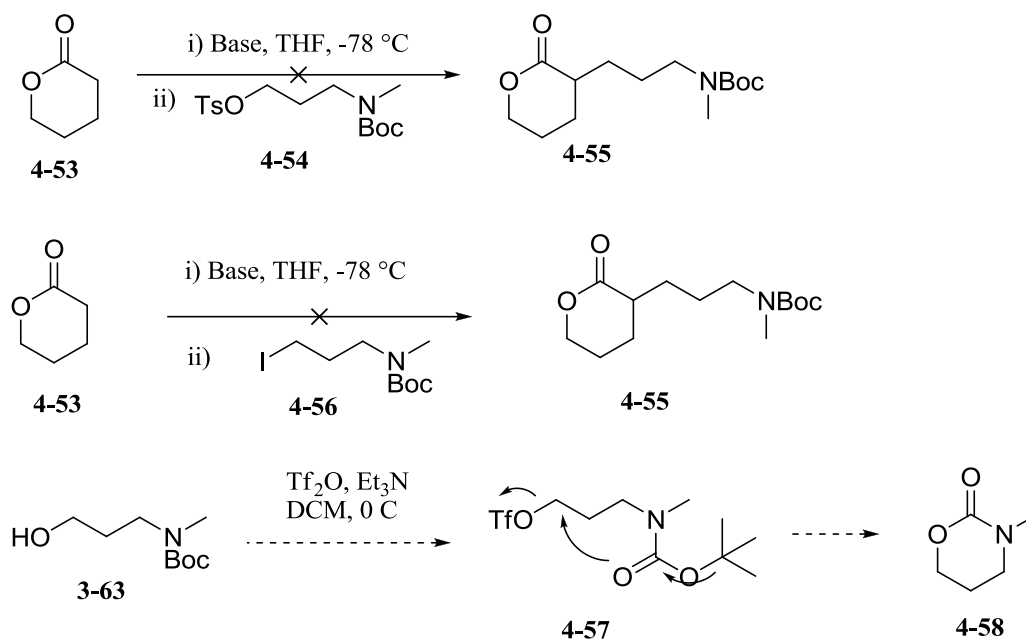
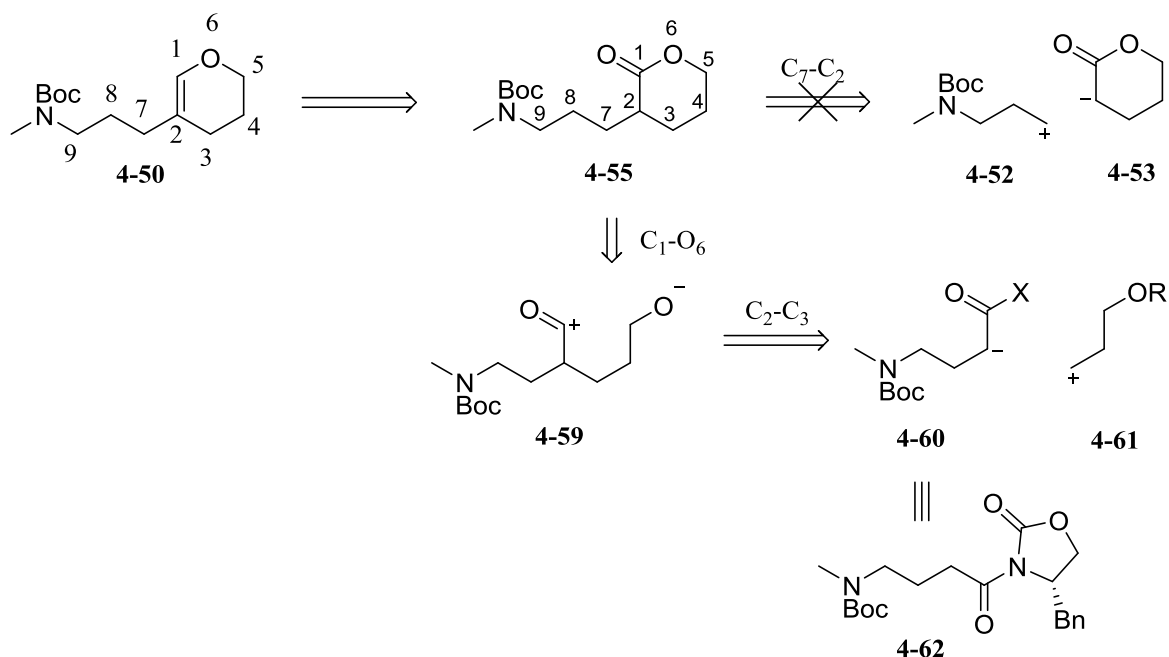


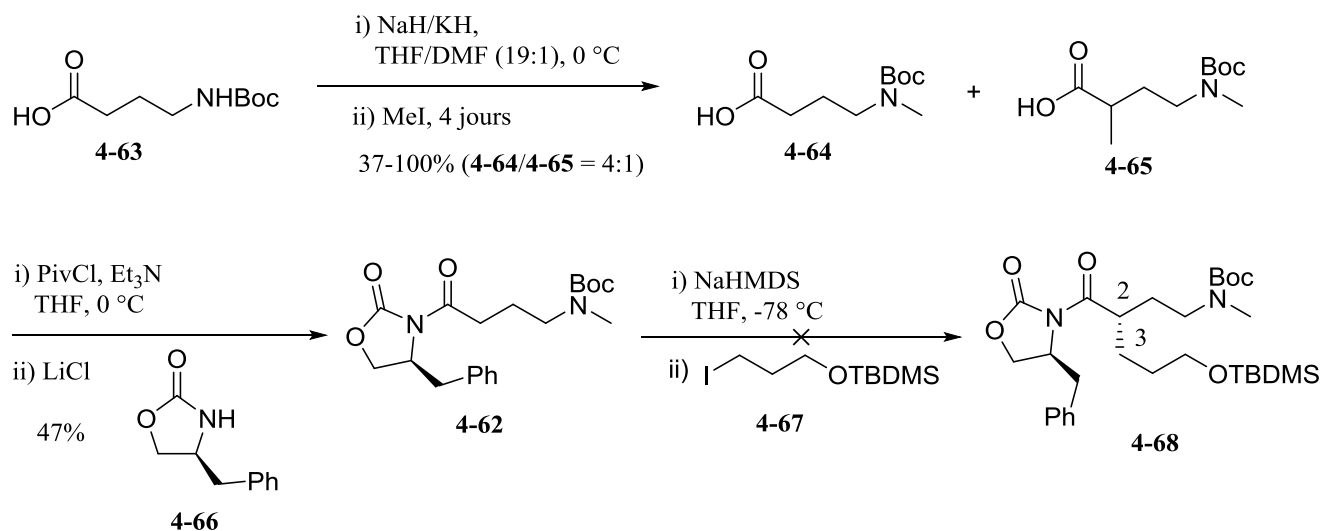
Schéma 4.13

4.4.2.2. Alkylation d'oxazolidinone

À défaut de pouvoir alkyler la lactone **4-53** pour former le lien C₇-C₂, nous avons tenté une alkylation différente, pour former cette fois le lien C₂-C₃ entre les fragments **4-60** et **4-61** (schéma 4.14). Une fois ce lien fait, la déprotection de l'alcool fournirait un intermédiaire qui pourrait lactoniser et former le lien C₁-O₆ de **4-55**. Le fragment **4-60** choisi porte un auxiliaire oxazolidinone comme groupement X (**4-62**).



Pour accéder à l'alcool protégé **4-68**, le carbamate **4-63** a été méthylié non sans embûches (schéma 4.15). Comme lors de la synthèse de **3-113** dans le sous-chapitre 3.5.1.1, la mise à l'échelle de cette réaction s'est révélée laborieuse, générant le carbamate **4-64**¹² dans des rendements imprévisibles entre 37 et 100%.



De plus, le sous-produit de sur-alkylation **4-65** a été formé à environ 20%. Le mélange d'acides carboxyliques a été couplé avec l'auxiliaire chiral d'Evans **4-66** avec un rendement acceptable de 47% pour former l'oxazolidinone **4-62**, séparable à cette étape du produit de sur-alkylation. Lorsque nous avons tenté l'alkylation, aucun produit n'a été produit, l'iodure d'alkyle **4-67** n'étant probablement pas assez électrophile.

Nous avons donc changé l'électrophile pour le bromure d'allyle, largement utilisé pour ce type d'alkylation, pour former le lien C₂-C₃ avec un rendement acceptable de 62% (schéma 4.16). Nous pensions installer l'oxygène O₆ sur le carbone 5 (voir **4-69**) suite à une réaction d'hydroboration. Malheureusement, dans ces conditions, l'alcool **4-69** n'a pas été observé. Le seul produit isolé est une petite quantité de l'acide **4-70** qui n'aurait pas réagi avec le réactif d'hydroboration et a été hydrolysé lors du parachèvement oxydant. Puisque les résultats de la synthèse sur grande échelle du carbamate **4-60** sont imprévisibles, nous avons décidé d'abandonner cette voie de synthèse.

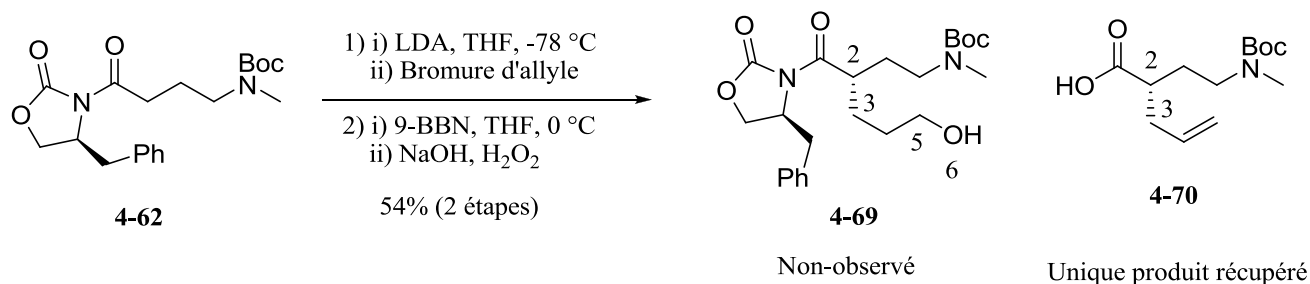


Schéma 4.16

4.4.2.3. Alkylation d'acide de Meldrum et hydroboration

Puisque les alkylations d'ester ou de ses équivalents (lactone, énolate de *N*-acyloxazolidinone) ne sont pas triviales, nous avons choisi de générer le lien C₂-C₃ par alkylation d'un composé β-dicarbonyle, moins basique et généralement plus facile à alkyler. Puisque nous aurions à décarbonyler un de ces deux carbonyles pour revenir à notre schéma de synthèse, nous avons opté pour l'acide de Meldrum comme composé β-dicarbonylé, dont l'alkylation et la décarboxylation sont largement documentées dans la littérature. Tel que représentée dans le schéma 4.17, la double alkylation de l'acide de Meldrum permettrait de former les liens C₂-C₃ et C₂-C₇. La décarboxylation suivie de la lactonisation (ou l'inverse) nous permettrait d'accéder à la lactone **4-71**.

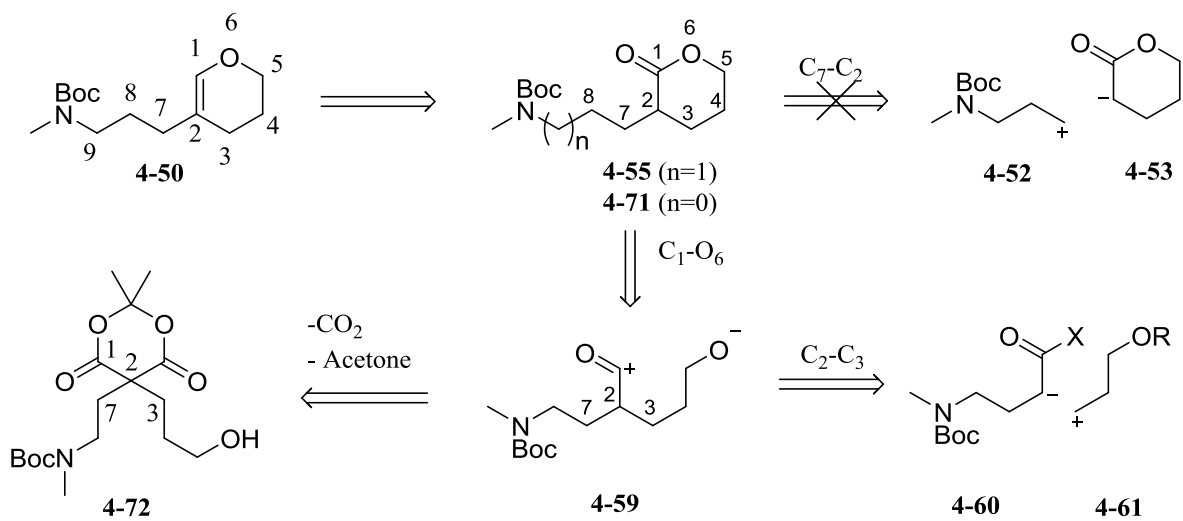


Schéma 4.17

La synthèse de l'alcool **4-72** a commencé par la protection quantitative du méthylaminoéthanol (**4-73**) avec un groupement Boc (schéma 4.18). L'alcool **4-74**¹⁰² brut a été quantitativement oxydé dans les conditions de Swern pour former l'aldéhyde **4-75**. La condensation de Knoevenagel de l'acide de Meldrum sur l'aldéhyde brut a généré l'énone **4-62** qui a été réduite avec du borohydrure de sodium pour générer l'acide de Meldrum mono-alkylé **4-77**. Le lien C_2-C_7 a ainsi été formé avec un rendement de 25% pour deux étapes. Nous devons utiliser cette voie plus longue de condensation-réduction car l'alkylation directe de l'acide de Meldrum avec un iodoalcane quelconque peut générer le produit de dialkylation, souvent difficile à séparer du composé monoalkylé.¹¹³ Le produit **4-77** a été alkylé avec du bromure d'allyle pour générer le lien C_2-C_3 et former l'acide de Meldrum di-alkylé **4-78** avec un bon rendement de 74%. Dans l'optique de réduire le nombre d'étapes, de synthèse et de purification, nous avons réduit l'énone **4-76** et ajouté du bromure d'allyle dans le parachèvement de la réaction dans le but l'alkyler l'énolate de bore, mais aucun produit n'a pu être récupéré.

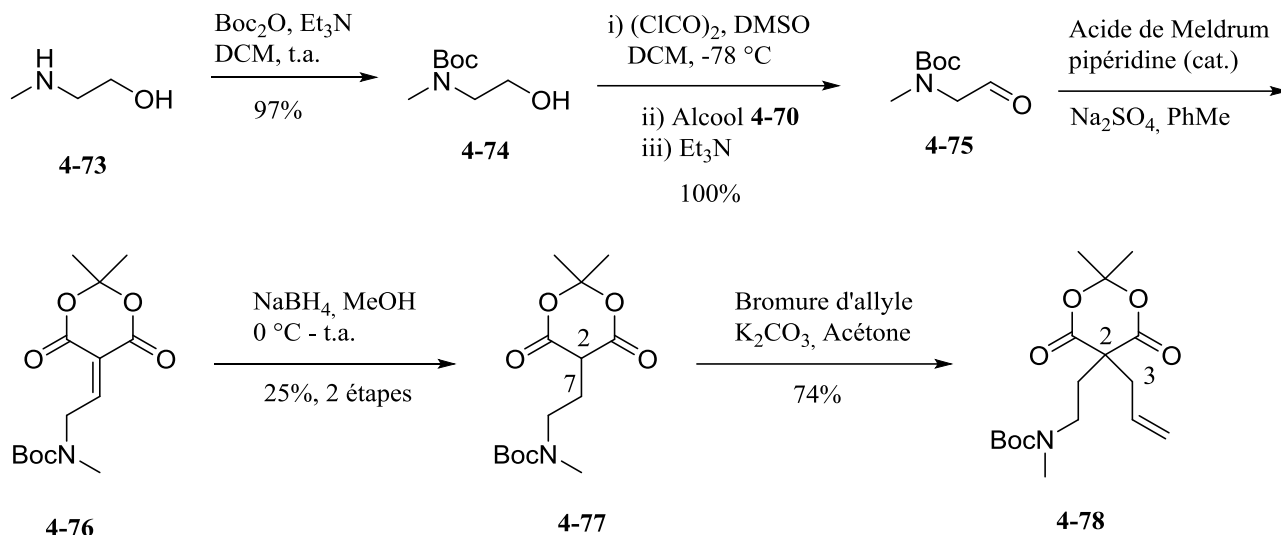


Schéma 4.18

Nous avons donc soumis l'alcène **4-78** aux conditions d'hydroboration pour insérer l'oxygène O₆ sur le carbone C₅, mais cette fois-ci en utilisant du BH₃ comme agent réducteur, le 9-BBN ne semblant pas être assez réactif dans la synthèse précédente (schéma 4.16). La lactone **4-79** a été synthétisée dans de très faibles rendements allant de 6% à 10%, par cyclisation de l'intermédiaire alcool **4-72** généré sur l'acide de Meldrum (schéma 4-19). Pour expliquer ce résultat, nous croyons qu'une fois que le BH₃ a réagi avec l'alcène, l'alkylborane **4-79** résultant peut réagir de façon intramoléculaire avec l'acide de Meldrum, consommant ainsi le substrat. Le fait que nous ayons besoin d'un équivalent d'agent réducteur par équivalent d'alcène nous a mis la puce à l'oreille puisque, théoriquement, un équivalent de BH₃ serait nécessaire pour réduire trois équivalents d'alcène. Nous avons donc hydroboré l'alcène avec du dicyclohexylborane fraîchement préparé. L'alkylborane formé (**4-79**, BH₂ = BCy₂) ne contenant plus d'hydruure, il ne pourra réduire l'acide de Meldrum. Même avec ce nouvel agent réducteur prometteur, nous n'avons pas été en mesure de générer la lactone **4-71** désirée.

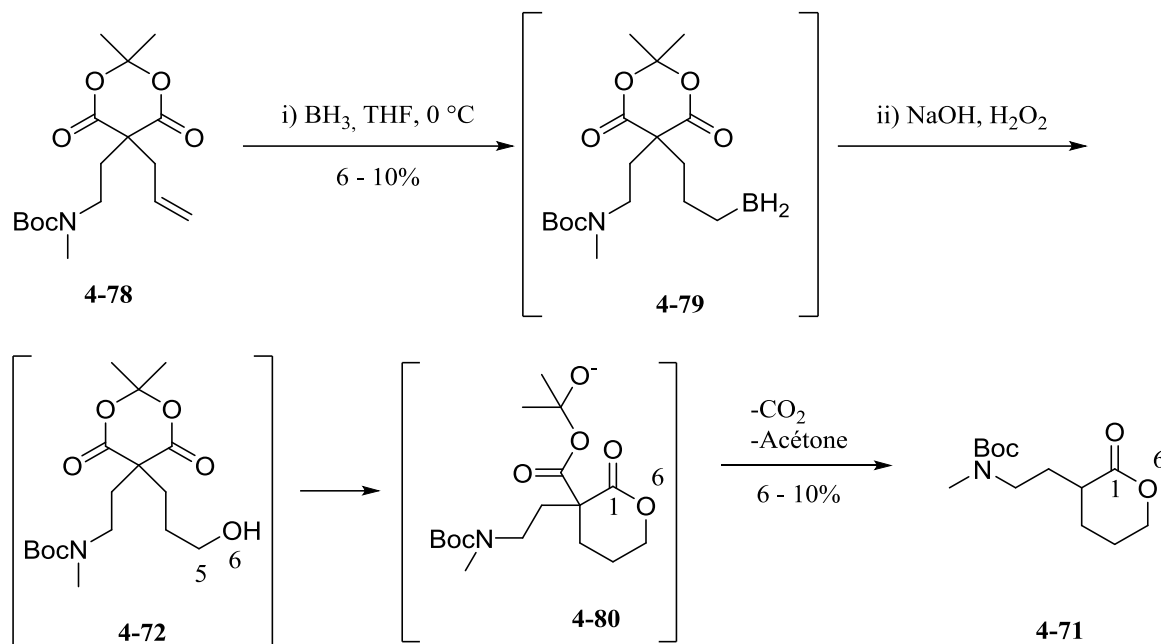


Schéma 4.19

Nous avons donc conclu que l'acide de Meldrum, ou peut-être même le groupement Boc, est sensible aux conditions réductrices. Pour contourner ce problème, nous avons effectué la transestérification/décarboxylation de l'acide de Meldrum **4-78** avant l'hydroboration (schéma 4.20). Ainsi, l'ester méthylique **4-81** a été obtenu avec un rendement faible de 34%. Même si l'ester semble se dégrader dans les conditions réactionnelles, la réaction n'a pas été optimisée puisque nous avons suffisamment de matériel pour continuer. Lorsque l'hydroboration a été tentée sur l'alcène **4-81**, l'alcool désiré **4-82** n'a pas été observé; seule une petite quantité de d'acide **4-83** a été isolée. Ce résultat nous montre que l'ester ne tolère pas les conditions de parachèvement oxydatif. Il se pourrait également que le groupement Boc ne soit pas compatible avec les conditions d'hydroboration. Dans tous les cas, il semble laborieux de tenter l'installation de l'oxygène O_6 sur le carbone C_5 après l'alkylation formant le lien $\text{C}_2\text{-C}_3$. Nous avons donc tenté une nouvelle approche dans laquelle l'oxygène O_6 allait déjà être présent sur la chaîne alkyle lorsque l'acide de Meldrum allait être alkylé pour former le lien $\text{C}_2\text{-C}_3$.

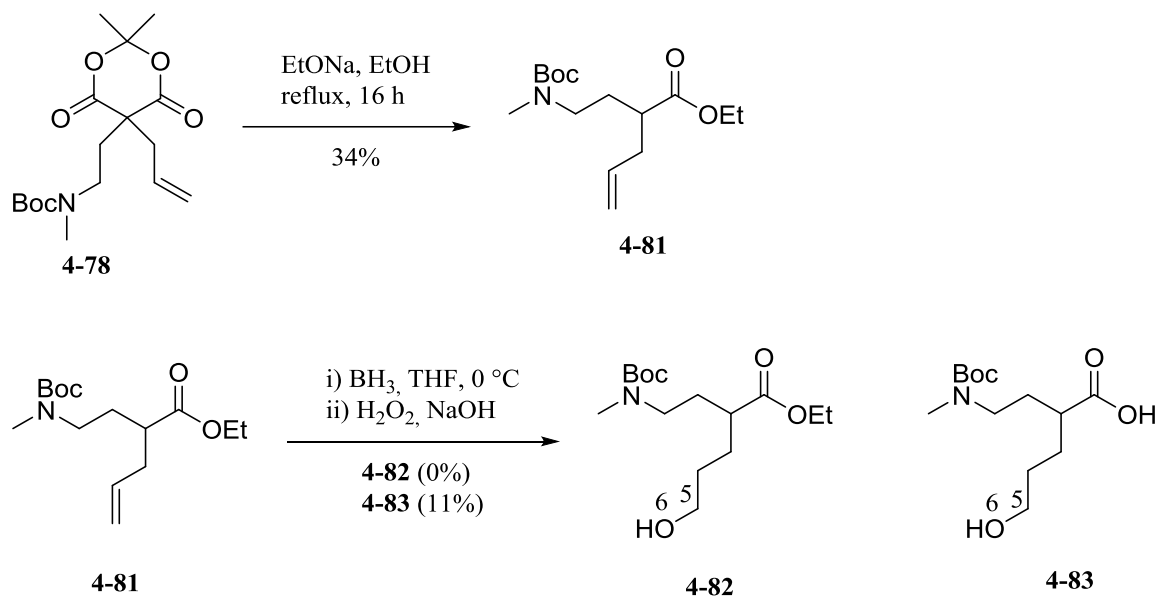


Schéma 4.20

Pour ce faire, nous avons travaillé avec le substrat modèle **4-84**, que nous avons tenté d'alkyler avec l'iodure **4-67** sans succès (schéma 4.21). Ne pouvant pas modifier la nucléophilie de l'énolate de l'acide de Meldrum, nous avons opté pour un électrophile plus réactif, soit le triflate d'alkyle **4-88**. Nous n'avons cependant pas été en mesure d'obtenir le triflate d'alkyle **4-88**, car ce dernier cyclise directement pour former presque qu'exclusivement de l'oxétane **4-90**. Nous avons donc utilisé le triflate d'alkyle **4-89** pour l'alkylation du substrat modèle qui n'a malheureusement pas fonctionné, le triflate dégradant dans les conditions réactionnelles.

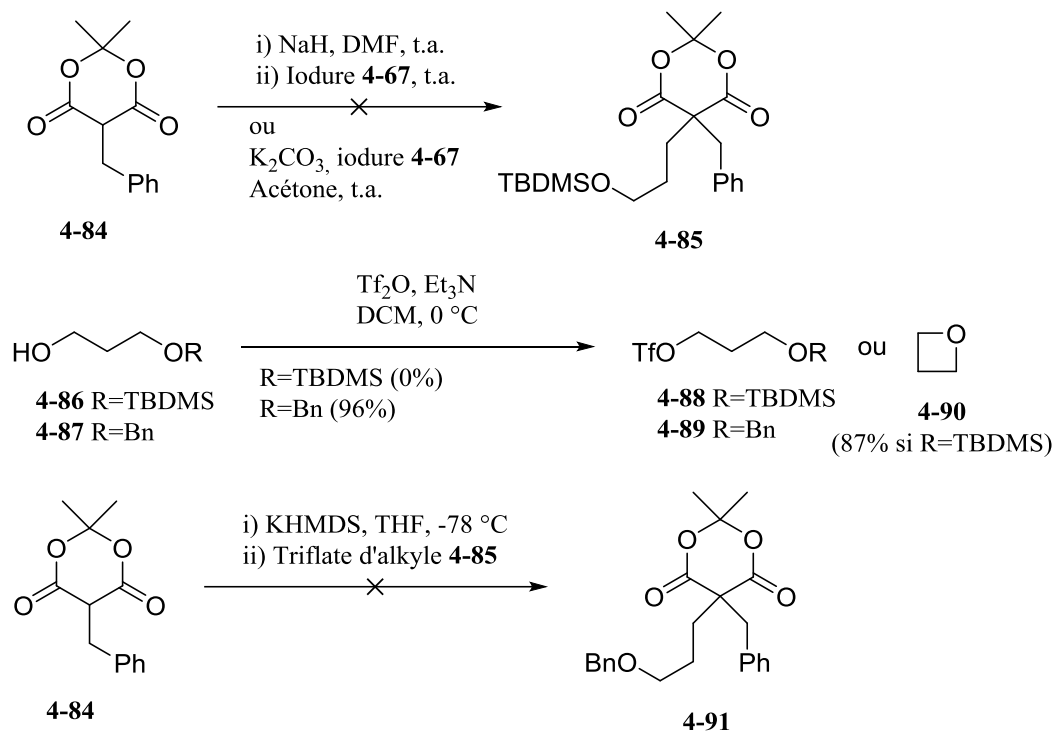


Schéma 4.21

Face à la difficulté d'installer l'atome d'oxygène avant l'alkylation tel que vu ci-haut (schéma 4.21), et à la sensibilité du produit alkylé aux conditions d'hydroboration (schémas 4.19 et 4.20), il nous restait à tenter l'installation de l'oxygène par ozonolyse de la branche alcène **4-77**. Même si nous perdions un carbone, nous pourrions tout de même accéder à la lactone à cinq membres **4-92** (figure 3.1).

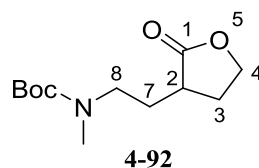


Figure 4.1 Lactone cycle à cinq membres **4-88**.

4.4.2.4. Alkylation d'acide de Meldrum et ozonolyse

Nous avons donc soumis l'alcène **4-78** aux conditions d'ozonolyse pour former le lien C₄-O₅ (schéma 4.22). L'ozonide **4-93** a été réduit avec l'ajout d'un excès de borohydrure de sodium, dans le but de former le borinate de sodium **4-94** qui pourrait cycliser in situ sur l'acide de Meldrum et former la lactone **4-92**.

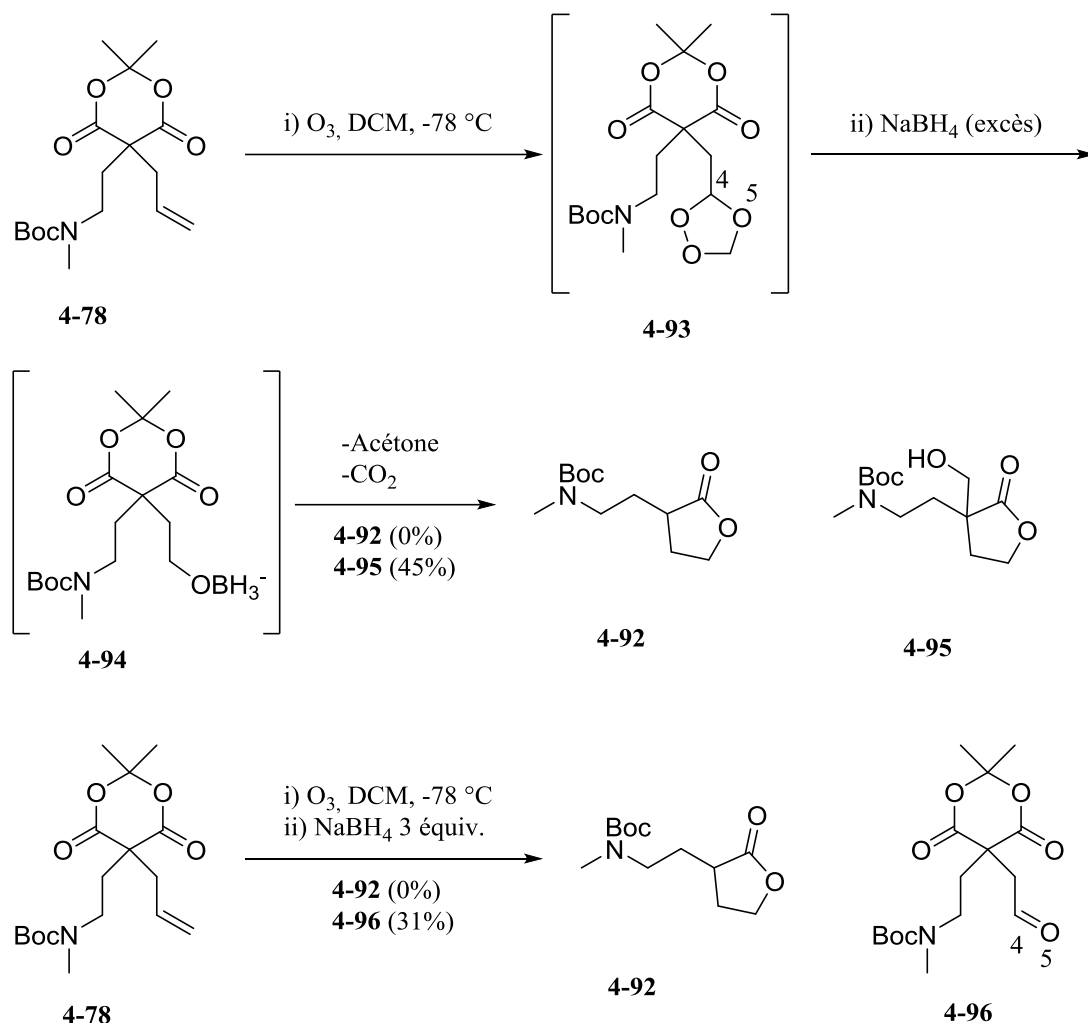


Schéma 4.22

Cependant, seul l'alcool **4-95** a été isolé. Pour comprendre ce résultat inattendu, nous avons refait la réaction d'ozonolyse, mais en n'ajoutant que trois équivalents de borohydrure de sodium dans le parachèvement, un pour la réduction de l'ozonide, un pour la réduction du formaldéhyde produit lors du clivage de l'alcène et un dernier pour la réduction de l'aldéhyde pour former l'alcoolate **4-94**. Même en utilisant le nombre minimal d'équivalents d'agent réducteur, la lactone **4-96** n'a pas été formée, mais seulement l'aldéhyde **4-96** a été récupéré.

Pour expliquer ces résultats, il semble donc que la réduction intramoléculaire de l'acide de Meldrum **4-94** soit plus rapide que la lactonisation du borinate de sodium (schéma 4.23). Une fois un carbonyle de l'acide de Meldrum réduit, il se produit une perte d'acétone et la génération de l'intermédiaire **4-98** portant un carboxylate et un aldéhyde. Ce dernier est rapidement réduit en hydroxyméthyle **4-99**. La

chaîne hydroxyéthyle finit par lactoniser dans le parachèvement acide de la réaction pour former la lactone **4-95**.

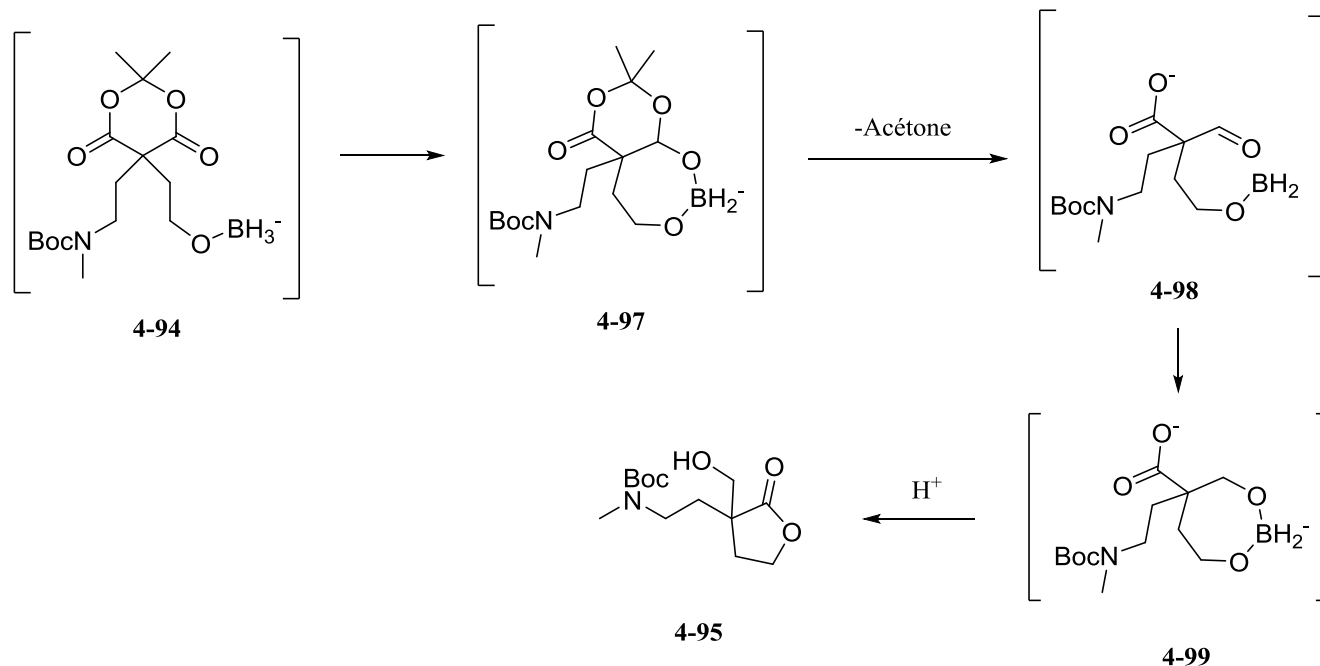


Schéma 4.23

À défaut de pouvoir former la lactone séquentiellement à partir de l'alcène **4-78**, nous avons décidé d'y accéder en deux étapes. L'ozonolyse a été faite sur l'alcène **4-78** et l'ozonide a été réduit suite à l'ajout de diméthylsulfure pour former l'aldéhyde **4-96** avec un bas rendement de 45% (schéma 4.24). Mais, lorsque nous avons essayé de réduire l'aldéhyde avec du DIBAL-H, ni l'alcool **4-100**, ni la lactone **4-92** n'ont pu être isolés.

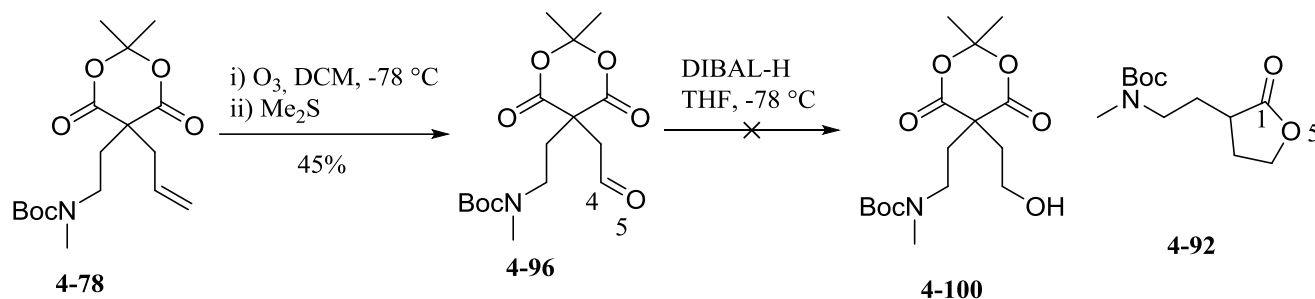


Schéma 4.24

Ceci est un autre bon exemple que l'acide de Meldrum n'est pas compatible avec les hydrures. En conséquence, au lieu d'insérer l'oxygène O₅ puis de réduire le carbone C₄ en présence de l'acide de Meldrum, nous avons préalablement ouvert celui-ci. Ainsi, l'acide de Meldrum **4-78** a été traité avec de l'éthanolate de sodium pour former le dicarbonyl **4-101** avec un excellent rendement de 96% (schéma 4.25).

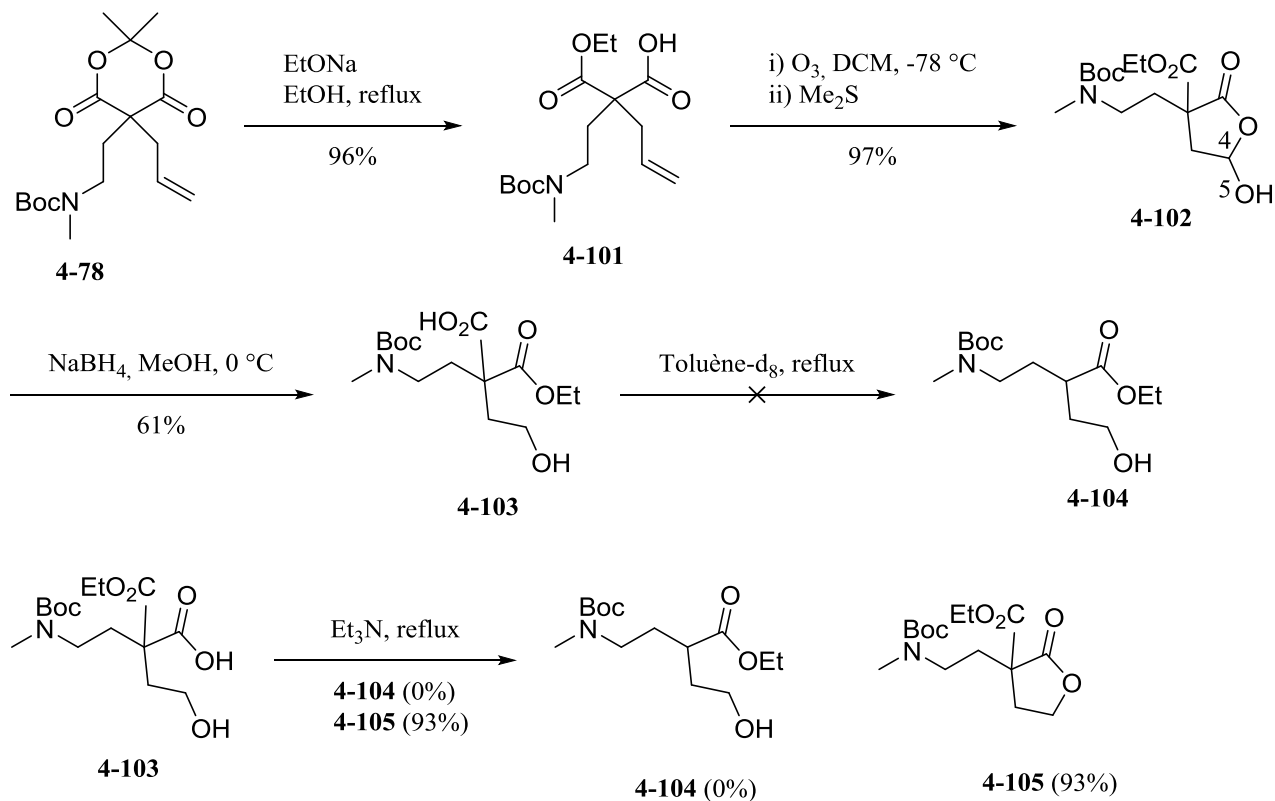


Schéma 4.25

Cette réaction avait déjà été tentée au reflux durant 16 h (schéma 4.20), mais seul le produit décarboxylé **4-81** avait été isolé. La différence ici (schéma 4.25) est que la réaction a été très étroitement suivie : dès l'instant où l'acide de Meldrum dialkylé **4-78** a été complètement consommé, la réaction a été parachevée. L'alcène **4-94** brut a été clivé par ozonolyse pour former l'hémicétal **4-102**, toujours dans d'excellents rendements. Le carbone C₄ de l'hémicétal brut a été réduit avec du borohydrure de sodium afin de former l'alcool **4-103** brut avec un rendement acceptable de 61%. Nous avons alors tenté de décarboxyler l'acide brut **4-103** pour générer l'ester **4-104** qui n'aurait nécessité qu'une réaction de lactonisation pour former la lactone désirée **4-105**. L'acide **4-103** a donc été chauffé à haute température dans du toluène deutérié, mais aucune conversion n'a été observée. Mais lorsque chauffé à 80 °C dans la triéthylamine,¹¹⁴ ce n'est

pas le produit de décarboxylation **4-104**, mais bien la lactone **4-105** qui a été isolée, avec un excellent rendement de 93%.

Sachant maintenant que la décarboxylation ne peut pas avoir lieu lorsque l'oxygène O₅ est sur la molécule puisque la lactonisation est plus rapide que la décarboxylation, et que cette dernière est difficile (jamais réussie) sur le produit lactonisé, nous avons simplement changé l'ordre des réactions. Nous avons donc développé des conditions pour ouvrir l'acide de Meldrum **4-78** puis décarboxyler le diacide formé (schéma 4.26). Nous avons d'abord tenté d'ouvrir l'acide de Meldrum et décarboxyler dans le même pot réactionnel en utilisant un catalyseur de fer,¹¹⁵ mais le seul produit formé a été l'amine déprotégée **4-107** avec un rendement de 60%. Nous avons donc opté pour une approche par étapes,¹¹⁶ plus longue mais plus sûre, en formant quantitativement le diacide brut **4-108** qui a été décarboxylé pour former l'acide **4-106** toujours quantitativement. L'acide **4-106** est l'acide qui serait obtenu suite à la saponification de l'ester **4-81**. Même si les temps de réaction sont plus longs pour former **4-106** en passant par l'intermédiaire diacide **4-108**, nous avons décidé d'utiliser ce chemin de synthèse puisque le nombre d'étapes est le même et que les rendements étaient quantitatifs. L'alcène brut **4-106** a été ozonolysé pour former l'hémiacétal **4-109** brut qui a été réduit avec du borohydrure de sodium pour former l'alcool **4-110**. Lorsque l'analyse en spectroscopie RMN a été faite le lendemain, nous avons observé, à notre grande surprise, la lactone **4-92**. La conversion étant complète après 24 h, nous avons pu obtenir la lactone désirée avec un rendement de 54%. La lactone **4-92** a été réduite avec du DIBAL-H à basse température afin de former le lactol **4-111** avec un excellent rendement de 88%.

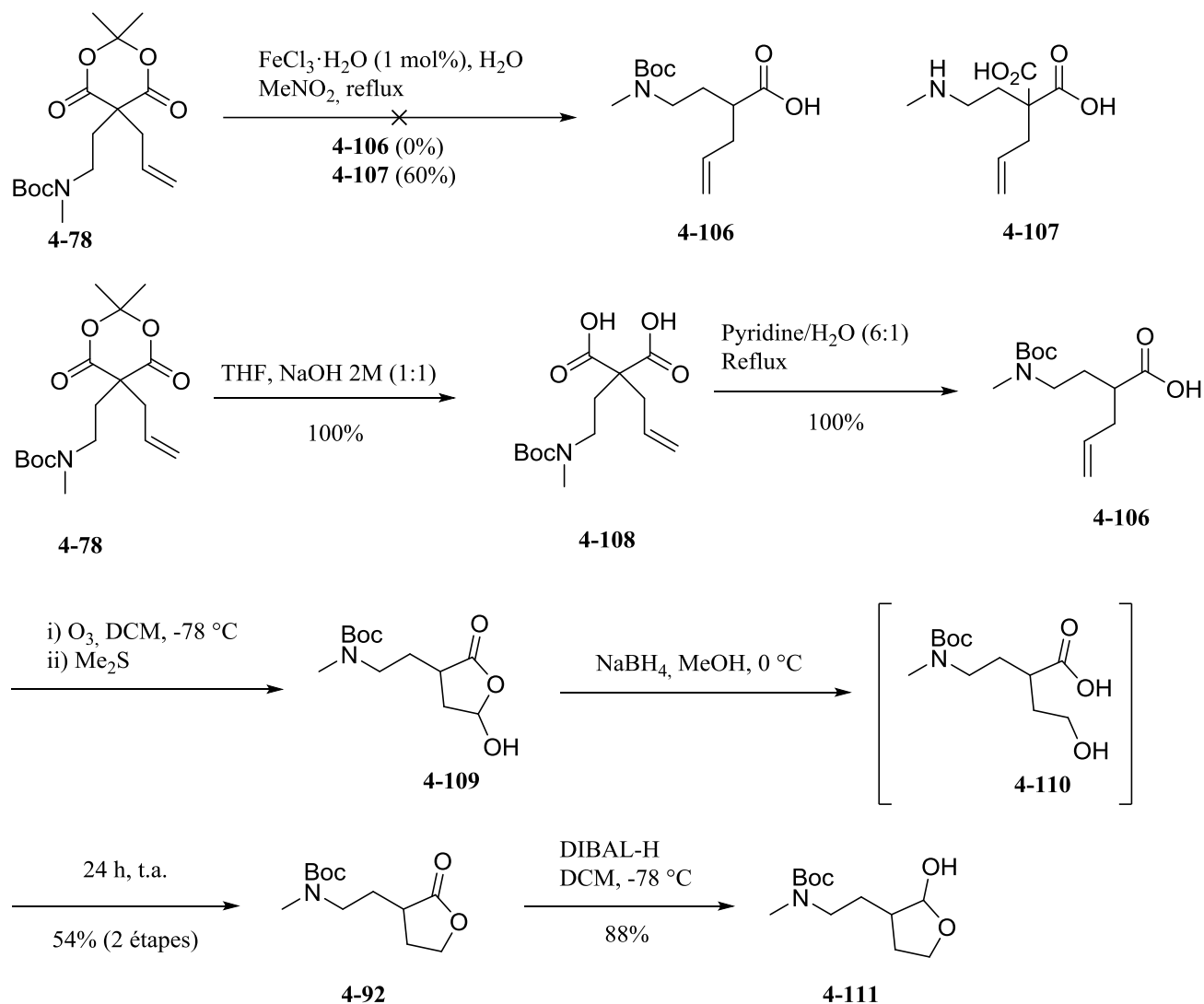


Schéma 4.26

Nous avons donc tenté de déshydrater le lactol **4-111** en éther d'énol cyclique **4-113** en conditions basiques utilisant le réactif de Burgess **4-112** (schéma 4.27). À petite échelle, nous avons pu obtenir le précurseur de cascade réactionnelle avec un rendement bas de 29% mais, lorsque nous avons mis à l'échelle la réaction, le rendement est tombé à 7%. Nous croyons que ces faibles conversions pourraient être dues au fait que la déshydratation commence par la déprotonation de l'hémiaminal, et l'alcoolate **4-112** est en équilibre avec la forme ouverte **4-115** qui ne donne pas accès au produit désiré.

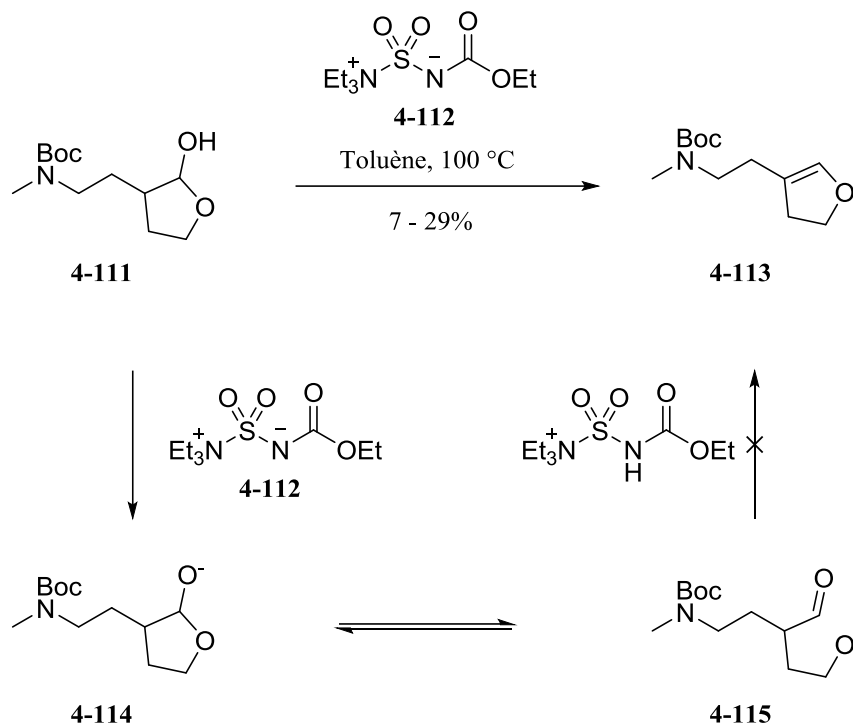
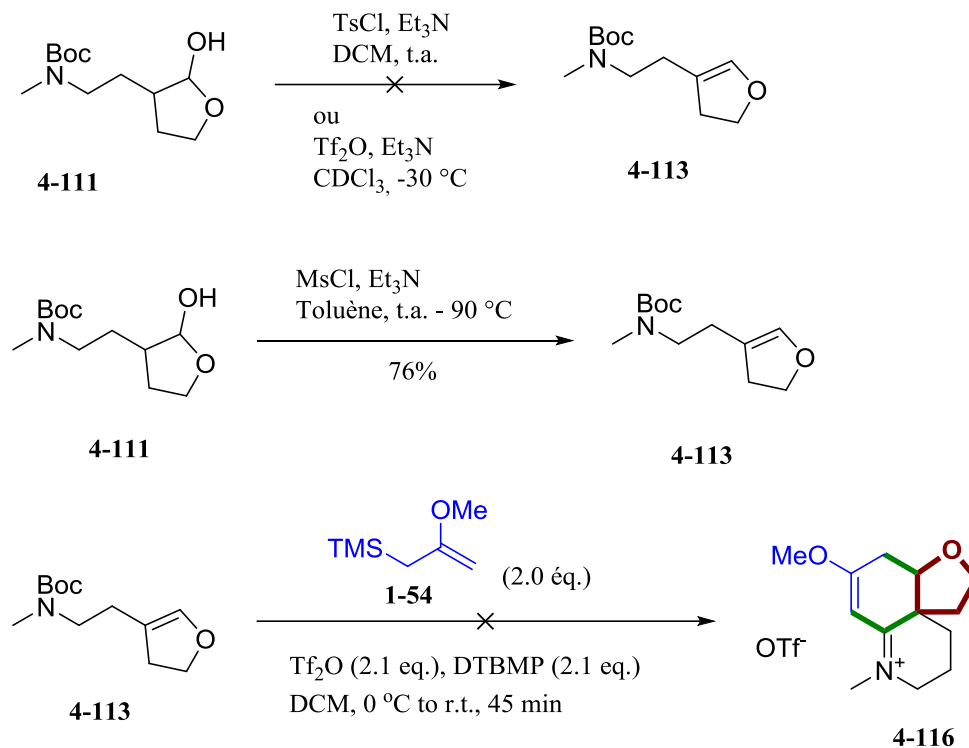


Schéma 4.27

Il semblait donc plus propice de transformer le groupement hydroxyle en groupement partant et, par la suite, ajouter une base au milieu pour l'élimination. Nous avons essayé de déshydrater le lactol **4-111** avec soit du chlorure de tosyle, soit de l'anhydride triflique, mais seule la dégradation du produit de départ a été observée (schéma 4.28). En utilisant du chlorure de mésyle,¹¹⁷ nous avons pu finalement obtenir le précurseur de cascade réactionnelle **4-113** avec un rendement satisfaisant de 76%. Nous avons donc pu soumettre ce substrat aux conditions d'activation. À notre grand malheur, nous n'avons pas observé la présence du signal de l'ion iminium **4-116** par spectroscopie RMN ¹H.



En suivant le mécanisme de cette transformation montré précédemment, une fois le carbamate **4-113** activé, l'éther d'énol génèrerait l'ion oxocarbénium **4-117** (figure 2). Cependant, en faisant l'analyse tridimensionnelle de cet ion, il est évident que la face d'attaque *si* est beaucoup plus encombrée que la face *re*. Du côté *si*, il y a soit un groupement triflate, soit un *t*-butoxy sur le carbone C₉ directement aligné avec l'orbitale anti-liante $\pi^*_{C=O}$ tandis que sur le carbone C₇, le substituant aligné avec l'orbitale anti-liante $\pi^*_{C=O}$ est un proton, rendant la face *re* de l'ion oxocarbénium plus accessible. Or, une fois l'addition du nucléophile **1-54** sur la face *re* de l'ion oxocarbénium faite, il ne sera plus possible de cycliser sur le carbone C₉ et terminer la séquence réactionnelle jusqu'au produit **4-116**.

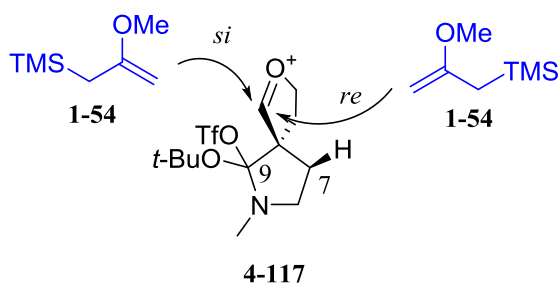


Figure 4.2 Encombrement lors de l'addition sur l'ion oxocarbénium **4-108**.

Malgré le fait que nous n'ayons pas obtenu la réactivité désirée, ce test nous a permis d'éclaircir un aspect du mécanisme de la réaction. Le groupe de recherche du Pr Movassaghi a rapporté et observé la présence d'intermédiaires dicationiques tels **4-118** et **4-119** lors de cascades réactionnelles (figure 4.3).^{29,118,119} Ces intermédiaires, quoique très hauts en énergie, peuvent être piégés rapidement par un nucléophile.

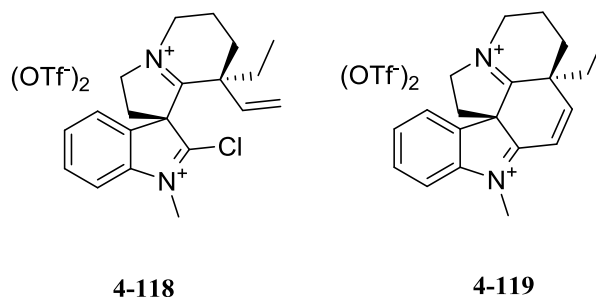


Figure 4.3 Intermédiaires dicationiques rapportés par Pr Movassaghi.

Techniquement, ce type d'intermédiaire serait aussi probable lors de notre étape clé. Jusqu'au test de l'éther d'énol cyclique, nous ne pouvions pas discriminer les chemins réactionnels **a**, **b** et **c** puisque les trois chemins mènent au même ion iminium **2-66** (schéma 4.29). Le chemin **a** est celui présenté dans le schéma 2.15 où chaque carbocation est piégé avant toute autre transformation. Le chemin réactionnel **b** implique la formation du dication **4-120** qui, suite à la désalkylation de l'ion alkoxyiminium, formerait l'amide **4-121**, beaucoup moins encombré que l'ion oxocarbénium **2-60**, sur lequel le dinucléophile externe pourrait additionner pour former l'intermédiaire **2-64**. Le chemin réactionnel **c** pourrait impliquer la formation d'un deuxième intermédiaire dicationique **4-122** suite à l'activation de la fonction amide de l'intermédiaire **4-121**. Ce nouvel intermédiaire dicationique, étant toujours moins encombré que l'ion oxocarbénium **2-60**, pourrait faciliter l'addition du dinucléophile externe **1-54**.

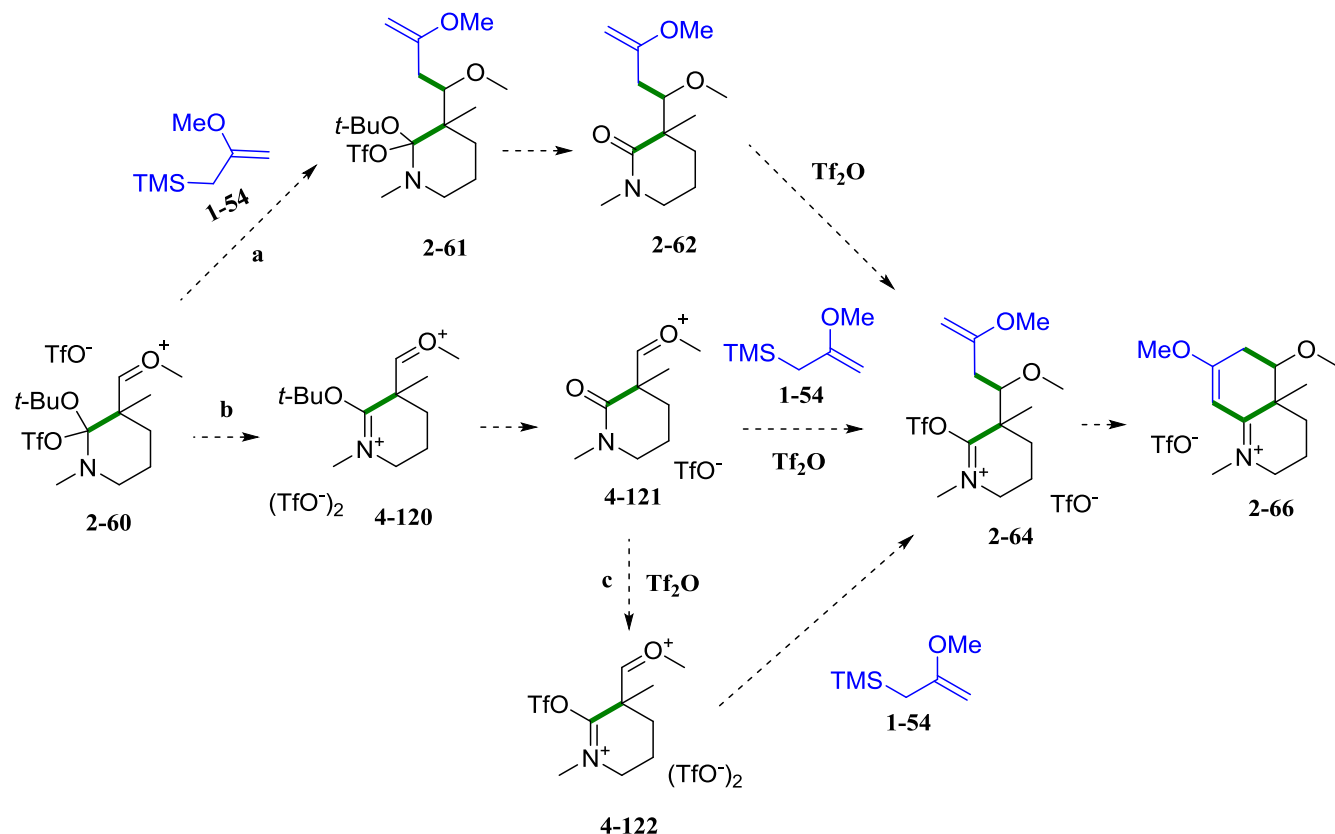


Schéma 4.29

Avec cet éther d'énol cyclique **4-113**, si le mécanisme comportait un intermédiaire dicationique tel **4-123**. Suite à la désalkylation de l'ion alkoxyiminium, l'amide **4-124** serait formé et pourrait être également réagir préférentiellement sur la face *si* de l'ion oxocarbénium (correspondant au chemin réactionnel **b**). La fonction amide pourrait être également activée par l'anhydride triflique pour générer l'intermédiaire dicationique **4-125** qui aurait également pu se faire alkyler sur la face *si* (correspondant au chemin réactionnel **c**).

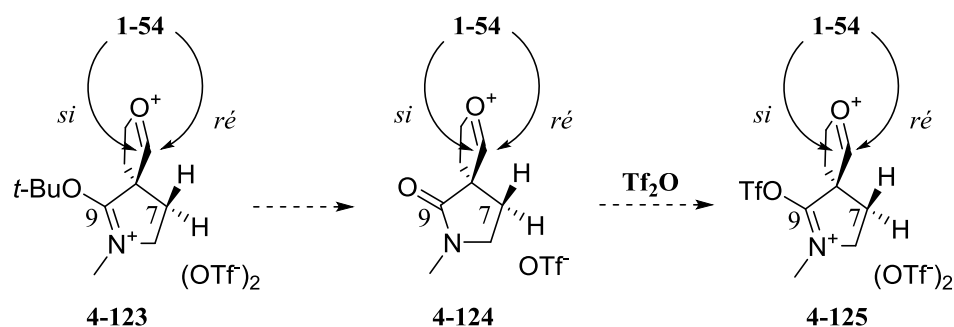


Schéma 4.30

Bref, n'ayant pas pu observer l'ion iminium **4-116**, les chances qu'un intermédiaire dicationique soit formé au courant de la cascade réactionnelle sont faibles, ce qui laisse supposer que le mécanisme proposé au chapitre 2, schéma 2.15 est correct (correspondant au chemin réactionnel **a**).

4.5. Conclusion

Lors de ce chapitre, nous avons exploré la tolérance de la réaction lorsque nous varions les différents groupements réactifs. Nous avons déterminé que la fonction carbamate ne pouvait pas être un carbamate de pyrrole ni un carbamate cyclique. Nous avons également mis à l'épreuve un autre 1,3-dinucléophile externe. Ce dernier montre une réactivité prometteuse, mais non-prédictive et ne rend pas la fonctionnalisation de l'énaminone plus simple. Les échecs rencontrés lors de la variation de l'éther d'énol nous ont permis de mieux comprendre le mécanisme de la réaction. Nous avons maintenant de bonnes raisons de croire qu'aucun intermédiaire dicationique n'est généré durant la cascade réactionnelle.

CONCLUSION GÉNÉRALE

Pour valider notre idée d'utiliser un éther d'énol méthylé comme relais dans une cascade réactionnelle, nous avons d'abord limité les variables en utilisant un précurseur linéaire comportant un noyau aromatique riche en électrons, un éther d'énol méthylé et un formamide que nous avons activé. Le formamide a été activé avec de l'anhydride triflique et l'ion triflyliminium a été piégé par l'éther d'énol méthylé générant un ion oxocarbénium sur lequel l'anisole a additionné. Ce résultat nous a rapidement permis de compléter notre premier objectif, soit de prouver l'utilité de l'éther d'énol méthylé comme relais dans une cascade réactionnelle.

Nous avons par la suite activé un précurseur de cascade réactionnelle ne comportant qu'un formamide ou un amide ainsi qu'un éther d'énol méthylé. L'objectif étant de valider si l'ion oxocarbénium généré lors de l'addition de l'éther d'énol méthylé pouvait être piégé de façon intermoléculaire en présence d'un nucléophile externe. Il se trouve que l'addition du nucléophile externe π carboné sur l'ion oxocarbénium est très sensible à l'encombrement stérique : si l'alcène utilisé n'était pas terminal, aucune addition n'a été observée. Il a fallu par conséquent utiliser des alcènes très riches en électrons comme une énamine ou un cétal de cétène silylé pour contourner la sensibilité à l'encombrement.

Nous avons par la suite développé différents dinucléophiles externes, mais le manque de réactivité lors de la première addition sur l'ion oxocarbénium a invalidé la majorité des propositions de dinucléophiles. Certains se sont montrés assez réactifs et peu encombrés pour l'addition sur l'ion oxocarbénium, mais ont échoué à la dernière cyclisation sur l'ion iminium afin de former la polyhydroquinoléine désirée.

Confrontés à une dernière cyclisation déficiente, nous avons deux options, soit utiliser un dinucléophile plus réactif, soit développer un ion iminium plus électrophile pour augmenter nos chances d'obtenir le composé bicyclique. Le dinucléophile devant être présent dans le mélange réactionnel lors de l'activation du formamide, nous ne pouvions augmenter sa nucléophilie sans que ce dernier n'interagisse avec l'anhydride triflique. Nous avons donc augmenté l'électrophilie de l'ion iminium. Plusieurs tentatives, bien que prometteuses, ont échoué. Nous avons tenté d'activer des amides où l'azote faisait partie d'un cycle tendu ou des amides avec un azote comportant un groupement électroattracteur, par induction ou par résonance, sans trop de succès. C'est finalement l'activation de carbamates qui nous a permis

d'obtenir le squelette polyhydroquinoléine puisque l'électrophile de la deuxième cyclisation était un ion triflyliminium. En moins de 45 minutes de réaction, nous avons pu générer un composé bicyclique, trois liens carbone-carbone et un centre quaternaire dans d'excellents rendements dans une cascade réactionnelle de sept étapes. L'ion iminium vinylique généré a été désalkylé dans les conditions de Krapcho afin de générer une énone, groupement fonctionnel versatile pour toute modification subséquente. L'énone produite a été hydrogénée pour former l'énaminone, composé neutre, isolable, mais surtout pouvant être le point de départ donnant accès à une multitude de polyhydroquinoléines fonctionnalisées, car il s'agit d'un levier synthétique versatile permettant la modification de quatre carbones.

Sachant que nous pouvions modifier le cycle complètement carboné de la polyhydroquinoléine, nous avons mis à l'épreuve la tolérance de la cascade réactionnelle à différents précurseurs donnant accès à différentes tailles de cycle et différentes substitutions en R¹, R², R³ et R⁴. Les précurseurs sont synthétisés en cinq étapes ou moins à partir de matériel peu dispendieux, avec un rendement global moyen d'environ 30%. Les rendements de la cascade réactionnelle sont bons, voire excellents, et la transformation des ions iminium en énamine fonctionne également très bien.

Finalement, nous avons tenté de modifier les partenaires impliqués lors de la cascade réactionnelle. Nous avons essayé d'activer des carbamates de pyrroles et des carbamates cycliques pour varier la fonctionnalisation, sans succès. Nous avons également modifié l'éther d'énol en utilisant un éther d'énol silylé et un éther d'énol cyclique. Bien qu'aucune de ces modifications ne nous ait permis d'obtenir les résultats escomptés, nous avons pu en apprendre davantage sur le mécanisme de la réaction que nous venions de développer.

En somme, nous avons développé une méthode nous permettant de générer des polyhydroquinoléines substituées sur le cycle carboné en peu d'étapes avec un minimum de purifications et en moins d'une semaine de travail à partir de produits de départ peu dispendieux. La cascade réactionnelle de sept étapes nous permet, en moins de 45 minutes, de générer deux cycles, trois liens carbone-carbone ainsi qu'un centre quaternaire complètement carboné, le tout dans de bons rendements, souvent excellents, et les ratios diastéréomériques sont au minimum de 5:1. Pour la construction d'une librairie de composés, cette méthode est plus qu'avantageuse car les polyhydroquinoléines (schéma C.1) comportent déjà un levier synthétique puissant pour des modifications subséquentes en l'énaminone.

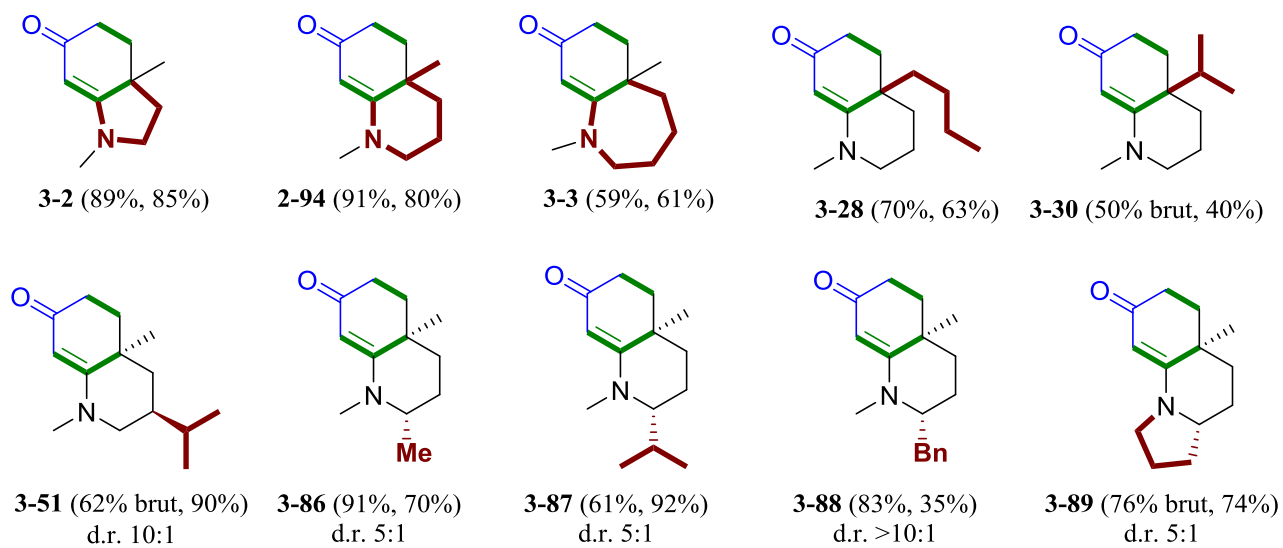
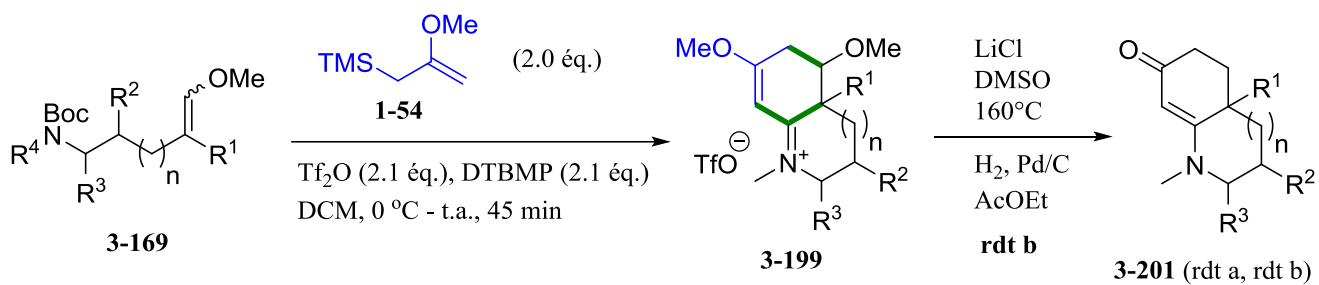


Schéma C.1

RÉFÉRENCES ET NOTES

- 1) Chang, C. H.; Rickes, E. L.; Marsilio, F.; McGuire, L.; Cosgrove, S.; Taylor, J.; Chen, H.; Feighner, S.; Clark, J. N.; De Vita, R. *Endocrinology* **1995**, *136*, 1065–1071.
- 2) Waslidge, N. B.; Hayes, D. J. *Anal. Biochem.* **1995**, *231*, 354–358.
- 3) Macarron, R.; Banks, M. N.; Bojanic, D.; Burns, D. J.; Cirovic, D. A.; Garyantes, T.; Green, D. V. S.; Hertzberg, R. P.; Janzen, W. P.; Paslay, J. W.; Schopfer, U.; Sittampalam, G. S. *Nat. Rev. Drug Discov.* **2011**, *10*, 188–195.
- 4) Dorr, P.; Westby, M.; Dobbs, S.; Griffin, P.; Irvine, B.; Macartney, M.; Mori, J.; Rickett, G.; Smith-Burchnell, C.; Napier, C.; Webster, R.; Armour, D.; Price, D.; Stammen, B.; Wood, A.; Perros, M. *Antimicrob. Agents Chemother.* **2005**, *49*, 4721–4732.
- 5) Wong, E. Y.; Diamond, S. L. *Anal. Chem.* **2009**, *81*, 509–514.
- 6) Natural Products Inform Library Design <https://www.genengnews.com/gen-articles/natural-products-inform-library-design/3154/> (accédé le 26 avril 2018).
- 7) Galloway, W. R. J. D.; Isidro-Llobet, A.; Spring, D. R. *Nat. Commun.* **2010**, *1*, 80-93.
- 8) Pelletier, S. W. *Alkaloids: Chemical and Biological Perspectives*; Elsevier, 1999, New York, NY, États-Unis.
- 9) Deutsch, H. F.; Evenson, M. A.; Drescher, P.; Sparwasser, C.; Madsen, P. O. *J. Pharm. Biomed. Anal.* **1994**, *12*, 1283–1287.
- 10) Berkov, S.; Romani, S.; Herrera, M.; Viladomat, F.; Codina, C.; Momekov, G.; Ionkova, I.; Bastida, J. *Phytother. Res.* **2011**, *25*, 1686–1692.
- 11) Rasmusson, G. H.; Reynolds, G. F.; Steinberg, N. G.; Walton, E.; Patel, G. F.; Liang, T.; Cascieri, M. A.; Cheung, A. H.; Brooks, J. R.; Berman, C. *J. Med. Chem.* **1986**, *29*, 2298–2315.
- 12) Reich, S. H.; Fuhry, M. A. M.; Nguyen, D.; Pino, M. J.; Welsh, K. M.; Webber, S.; Janson, C. A.; Jordan, S. R.; Matthews, D. A. *J. Med. Chem.* **1992**, *35*, 847–858.
- 13) Wang, N.; Du, S.; Li, D.; Jiang, X. *Org. Lett.* **2017**, *19*, 3167–3170.
- 14) McLeod, M. C.; Aubé, J. *Tetrahedron* **2016**, *72*, 3766–3774.
- 15) Lee, A. S.; Liao, B. B.; Shair, M. D. *J. Am. Chem. Soc.* **2014**, *136*, 13442–13452.
- 16) Saha, M.; Luireingam, T. S.; Merry, T.; Pal, A. K. *J. Heterocyclic Chem.* **2013**, *50*, 941–944.
- 17) Bélanger, G.; O'Brien, G.; Larouche-Gauthier, R. *Org. Lett.* **2011**, *13*, 4268–4271.
- 18) Vilsmeier, A.; Haack, A. *Berichte d. D. Chem. Gesellschaft (A and B Series)* **1927**, *60*, 119–122.

- 19) Bélanger, G.; Larouche-Gauthier, R.; Ménard, F.; Nantel, M.; Barabé, F. *Org. Lett.* **2005**, *7*, 4431–4434.
- 20) Bélanger, G.; Larouche-Gauthier, R.; Ménard, F.; Nantel, M.; Barabé, F. *J. Org. Chem.* **2006**, *71*, 704–712.
- 21) Han, X.; Peh, G.; Floreancig, P. E. *Eur. J. Org. Chem.* **2013**, *2013*, 1193–1208.
- 22) Arundale, E.; Mikeska, L. A. *Chem. Rev.* **1952**, *51*, 505–555.
- 23) Liu, L.; Kaib, P. S. J.; Tap, A.; List, B. *J. Am. Chem. Soc.* **2016**, *138*, 10822–10825.
- 24) Arpin, P.; Hill, B.; Larouche-Gauthier, R.; Spino, C. *Can. J. Chem.* **2013**, *91*, 1193–1201.
- 25) Dahanukar, V. H.; Rychnovsky, S. D. *J. Org. Chem.* **1996**, *61*, 8317–8320.
- 26) Mathey, F.; Marinetti, A.; Mercier, F. *Synlett* **1992**, 363–370.
- 27) Hart, D. J.; Bennett, C. E. *Org. Lett.* **2003**, *5*, 1499–1502.
- 28) Vaidyanathan, R.; Kalthod, V. G.; Ngo, D. P.; Manley, J. M.; Lapekas, S. P. *J. Org. Chem.* **2004**, *69*, 2565–2568.
- 29) Medley, J. W.; Movassaghi, M. *Org. Lett.* **2013**, *15*, 3614–3617.
- 30) Mayr, H.; Kempf, B.; Ofial, A. R. *Acc. Chem. Res.* **2003**, *36*, 66–77.
- 31) Mori-Quiroz, L. M.; Maleczka, R. E. *J. Org. Chem.* **2015**, *80*, 1163–1191.
- 32) Borg, T.; Tuzina, P.; Somfai, P. *J. Org. Chem.* **2011**, *76*, 8070–8075.
- 33) Erős, G.; Mehdi, H.; Pápai, I.; Rokob, T. A.; Király, P.; Tárkányi, G.; Soós, T. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2010**, *49*, 6559–6563.
- 34) Schlosser, M. *Pure and Applied Chemistry* **1988**, *60* (11), 1627–1634.
- 35) Brown, H. C.; Ichikawa, K. *Tetrahedron* **1957**, *1*, 221–230.
- 36) Wuitschik, G.; Rogers-Evans, M.; Buckl, A.; Bernasconi, M.; Märki, M.; Godel, T.; Fischer, H.; Wagner, B.; Parrilla, I.; Schuler, F.; Schneider, J.; Alker, A.; Schweizer, W. B.; Müller, K.; Carreira, E. M. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2008**, *47*, 4512–4515.
- 37) Saikia, A. K.; Indukuri, K.; Das, J. *Org. Biomol. Chem.* **2014**, *12*, 7026–7035.
- 38) Zlotorzynska, M.; Zhai, H.; Sammis, G. M. *Org. Lett.* **2008**, *10*, 5083–5086.
- 39) Furman, B.; Dziedzic, M. *Tetrahedron Lett.* **2003**, *44*, 8249–8252.
- 40) Banwell, M. G.; Wu, A. W. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1* **1994**, 2671–2672.
- 41) Banwell, M. G.; Bissett, B. D.; Busato, S.; Cowden, C. J.; Hockless, D. C. R.; Holman, J. W.; Read, R. W.; Wu, A. W. *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1995**, 2551–2553.
- 42) Magnus, P.; Gazzard, L.; Hobson, L.; Payne, A. H.; Rainey, T. J.; Westlund, N.; Lynch, V. *Tetrahedron* **2002**, *58*, 3423–3443.

- 43) Lee, S.-H.; Matsushita, H.; Clapham, B.; Janda, K. D. *Tetrahedron* **2004**, *60*, 3439–3443.
- 44) Spyropoulos, C.; Kokotos, C. *J. Org. Chem.* **2014**, *79*, 4477–4483.
- 45) Adachi, S.; Onozuka, M.; Yoshida, Y.; Ide, M.; Saikawa, Y.; Nakata, M. *Org. Lett.* **2014**, *16*, 358–361.
- 46) Liu, H.; Yang, Z.; Pan, Z. *Org. Lett.* **2014**, *16*, 5902–5905.
- 47) Hauduc, C.; Bélanger, G. *J. Org. Chem.* **2017**, *82*, 4703–4712.
- 48) Mahoney, W. S.; Brestensky, D. M.; Stryker, J. M. *J. Am. Chem. Soc.* **1988**, *110*, 291–293.
- 49) Urankar Damijana; Rutar Irena; Modec Barbara; Dolenc Darko. *Eur. J. Org. Chem.* **2005**, *2005*, 2349–2353.
- 50) Sato, T.; Watanabe, M.; Watanabe, T.; Onoda, Y.; Murayama, E. *J. Org. Chem.* **1988**, *53*, 1894–1899.
- 51) Otera, J.; Niibo, Y.; Nozaki, H. *J. Org. Chem.* **1989**, *54*, 5003–5007.
- 52) Aggarwal, V. K.; Dean, D. K.; Mereu, A.; Williams, R. *J. Org. Chem.* **2002**, *67*, 510–514.
- 53) Koech, P. K.; Krische, M. J. *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, *126*, 5350–5351.
- 54) Nicolaou, K. C.; Ding, H.; Richard, J.-A.; Chen, D. Y.-K. *J. Am. Chem. Soc.* **2010**, *132*, 3815–3818.
- 55) Lim, B.-Y.; Jung, B.-E.; Cho, C.-G. *Org. Lett.* **2014**, *16*, 4492–4495.
- 56) Scott, W. J.; Stille, J. K. *J. Am. Chem. Soc.* **1986**, *108*, 3033–3040.
- 57) Kolb, A.; Hirner, S.; Harms, K.; von Zezschwitz, P. *Org. Lett.* **2012**, *14*, 1978–1981.
- 58) Takeda, T.; Nishimura, T.; Yoshida, S.; Saiki, F.; Tajima, Y.; Tsubouchi, A. *Org. Lett.* **2012**, *14*, 2042–2045.
- 59) Cussó, O.; Cianfanelli, M.; Ribas, X.; Klein Gebbink, R. J. M.; Costas, M. *J. Am. Chem. Soc.* **2016**, *138*, 2732–2738.
- 60) Armstrong, A.; Pullin, R. D. C.; Jenner, C. R.; Foo, K.; White, A. J. P.; Scutt, J. N. *Tetrahedron: Asymmetry* **2014**, *25*, 74–86.
- 61) Kozikowski, A. P.; Jung, S. H. *J. Org. Chem.* **1986**, *51*, 3400–3402.
- 62) Crimmins, M. T. *Chem. Rev.* **1988**, *88*, 1453–1473.
- 63) Angell, E. C.; Fringuelli, F.; Pizzo, F.; Taticchi, A.; Wenkert, E. *J. Org. Chem.* **1988**, *53*, 1424–1426.
- 64) Bolje, A.; Hohloch, S.; Košmrlj, J.; Sarkar, B. *Dalton Trans.* **2016**, *45*, 15983–15993.
- 65) Nagendiran, A.; Sörensen, H.; Johansson, M. J.; Tai, C.-W.; Bäckvall, J.-E. *Green Chem.* **2016**, *18*, 2632–2637.

- 66) Greenhill, J. V. *J. Chem. Soc. C* **1971**, 2699–2703.
- 67) Edafiogho, I. O.; Moore, J. A.; Farrar, V. A.; Nicholson, J. M.; Scott, K. R. *J. Pharm. Sci.* **1994**, *83*, 79–84.
- 68) Hegde, S. G.; Jones, C. R. *J. Heterocyclic Chem.* **1993**, *30*, 1501–1508.
- 69) Winterfeldt, E. *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1967**, *6*, 423–434.
- 70) Kim, J.; Hong, S. H. *Chem. Sci.* **2017**, *8*, 2401–2406.
- 71) Miura, T.; Funakoshi, Y.; Morimoto, M.; Biyajima, T.; Murakami, M. *J. Am. Chem. Soc.* **2012**, *134*, 17440–17443.
- 72) Miura, T.; Funakoshi, Y.; Tanaka, T.; Murakami, M. *Org. Lett.* **2014**, *16*, 2760–2763.
- 73) Kolb, H. C.; Finn, M. G.; Sharpless, K. B. *Angewandte Chemie International Edition* **40** (11), 2004–2021.
- 74) Seki, H.; Georg, G. I. *J. Am. Chem. Soc.* **2010**, *132*, 15512–15513.
- 75) Bartoli, G.; Bosco, M.; Cimarelli, C.; Dalpozzo, R.; Palmier, G. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1* **1992**, 2095–2100.
- 76) Elnagdi, M. H.; Fahmy, S. M.; Hafez, E. A. A.; Elmoghayar, M. R. H.; Amer, S. A. R. *J. Heterocyclic Chem.* **1979**, *16*, 1109–1111.
- 77) Al-Omran, F.; Al-Awadhi, N.; Khalik, M. M. A.; Kaul, K.; EL-Khair, A. A.; Elnagdi, M. H. *J. Chem. Res.* **1997**, 84–85.
- 78) Al-Omran, F.; Al-Awadi, N.; El-Khair, A. A.; Elnagdi, M. H. *Org. Prep. Proc. Int.* **1997**, *29*, 285–292.
- 79) Kim, Y. W.; Niphakis, M. J.; Georg, G. I. *J. Org. Chem.* **2012**, *77*, 9496–9503.
- 80) Wan, J.-P.; Hu, D.; Liu, Y.; Li, L.; Wen, C. *Tetrahedron Lett.* **2016**, *57*, 2880–2883.
- 81) Fisher, M. H.; Lusi, A. *J. Med. Chem.* **1972**, *15*, 982–985.
- 82) Lhassani, M.; Chavignon, O.; Chezal, J.-M.; Teulade, J.-C.; Chapat, J.-P.; Snoeck, R.; Andrei, G.; Balzarini, J.; De Clercq, E.; Gueiffier, A. *Eur. J. Med. Chem.* **1999**, *34*, 271–274.
- 83) Hranjec, M.; Piantanida, I.; Kralj, M.; Šuman, L.; Pavelić, K.; Karminski-Zamola, G. *J. Med. Chem.* **2008**, *51*, 4899–4910.
- 84) Hranjec, M.; Kralj, M.; Piantanida, I.; Sedić, M.; Šuman, L.; Pavelić, K.; Karminski-Zamola, G. *J. Med. Chem.* **2007**, *50*, 5696–5711.
- 85) Niphakis, M. J.; Georg, G. I. *J. Org. Chem.* **2010**, *75*, 6019–6022.
- 86) Comins, D. L.; Zheng, X.; Goehring, R. R. *Org. Lett.* **2002**, *4*, 1611–1613.
- 87) Beifuss, U.; Ledderhose, S. *Synlett* **1995**, 938–940.
- 88) Ege, M.; Wanner, K. T. *Org. Lett.* **2004**, *6*, 3553–3556.

- 89) Murphy, J. P.; Hadden, M.; Stevenson, P. J. *Tetrahedron* **1997**, *53*, 11827–11834.
- 90) Yang, F. V.; Shipe, W. D.; Bunda, J. L.; Nolt, M. B.; Wisnoski, D. D.; Zhao, Z.; Barrow, J. C.; Ray, W. J.; Ma, L.; Wittmann, M.; Seager, M. A.; Koeplinger, K. A.; Hartman, G. D.; Lindsley, C. W.. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2010**, *20*, 531–536.
- 91) Wang, M.-X.; Miaoa, W.-S.; Cheng, Y.; Huang, Z.-T. *Tetrahedron* **1999**, *55*, 14611–14622.
- 92) Bestmann, H. J.; Schmid, G.; Sandmeier, D.; Schade, G.; Oechsner, H. *Chem. Ber.* **1985**, *118*, 1709–1719.
- 93) Cunha, S.; Santos, A. O.; Menezes Correia, J. T.; Sabino, J. R. *Tetrahedron* **2014**, *70*, 3284–3290.
- 94) Šebesta, R.; Pizzuti, M. G.; Boersma, A. J.; Minnaard, A. J.; Feringa, B. L. *Chem. Commun.* **2005**, 1711–1713.
- 95) Benson, S. W.; Cruickshank, F. R.; Golden, D. M.; Haugen, G. R.; O’Neal, H. E.; Rodgers, A. S.; Shaw, R.; Walsh, R. *Chem. Rev.* **1969**, *69*, 279–324.
- 96) Organic Division Information <https://www.chem.wisc.edu/areas/organic/index-chem.htm> (accédé le 16 avril 2018).
- 97) Bordwell, F. G.; Harrelson Jr, J. A. *Can. J. Chem.* **1990**, *68*, 1714–1718.
- 98) Zhang, X. M.; Bordwell, F. G. *J. Am. Chem. Soc.* **1994**, *116*, 968–972.
- 99) Scheiper, B.; Bonnekessel, M.; Krause, H.; Fürstner, A. *J. Org. Chem.* **2004**, *69*, 3943–3949.
- 100) Guo, L.; Zhang, D. *J. Am. Chem. Soc.* **2009**, *131*, 18072–18074.
- 101) Secker, C.; Völkel, A.; Tiersch, B.; Koetz, J.; Schlaad, H. *Macromolecules* **2016**, *49*, 979–985.
- 102) Marcaurelle, L. A.; Comer, E.; Dandapani, S.; Duvall, J. R.; Gerard, B.; Kesavan, S.; Lee, M. D.; Liu, H.; Lowe, J. T.; Marie, J.-C.; Mulrooney, C. A.; Wei, J. *J. Am. Chem. Soc.* **2010**, *132*, 16962–16976.
- 103) Martin, D.; Kehrli, S.; d’Augustin, M.; Clavier, H.; Mauduit, M.; Alexakis, A. *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, *128*, 8416–8417.
- 104) Ungureanu, S.; Meadows, M.; Smith, J.; Duff, D. B.; Burgess, J. M.; Goess, B. C. *Tetrahedron Lett.* **2011**, *52*, 1509–1511.
- 105) Ivkovic, J.; Lembacher-Fadum, C.; Breinbauer, R. *Org. Biomol. Chem.* **2015**, *13*, 10456–10460.
- 106) Les acides aminés N-Boc protégés, **3-145** – **3-147** et **3-163** ont été transformés aux N-Boc α -amino aldéhydes correspondants. Selon la littérature, ce type d’amino aldéhydes N-protégés sont enclins à partiellement ou complètement racémiser. Les valeurs de rotations optiques ou d’excès énantiomériques des intermédiaires et des produits finaux n’ont pas été mesurées, les données obtenues seraient donc sans importance. Pour la racémisation de ce type de composés voir : A. G.

- Myers, B. Zhong, M. Movassaghi, D. W. Kung, B. A. Lanman, S. Kwon, *Tetrahedron Lett.* **2000**, *21*, 1359.
- 107) Guilbault, A.-A. Rapport de Projet de Trimestre, Université de Sherbrooke, 2009, 54 pages.
- 108) Darsigny, V. Mémoire de Maîtrise, Université de Sherbrooke, 2010, 239 pages.
- 109) Molander, G. A.; Cameron, K. O. *J. Am. Chem. Soc.* **1993**, *115*, 830–846.
- 110) Verma, A.; Wong, D. M.; Islam, R.; Tong, F.; Ghavami, M.; Mutunga, J. M.; Slobodnick, C.; Li, J.; Viayna, E.; Lam, P. C.-H.; Totrov, M. M.; Bloomquist, J. R.; Carlier, P. R. *Bioorg. Med. Chem.* **2015**, *23*, 1321–1340.
- 111) Lau, S. Y. W. *Org. Lett.* **2011**, *13*, 347–349.
- 112) DeWit, M. A.; Gillies, E. R. *Org. Biomol. Chem.* **2011**, *9*, 1846–1854.
- 113) Hashmi, A. S. K.; Häffner, T.; Rudolph, M.; Rominger, F. *Chem. Eur. J.* **2011**, *17*, 8195–8201.
- 114) Kang, Q.-K.; Wang, L.; Liu, Q.-J.; Li, J.-F.; Tang, Y. *J. Am. Chem. Soc.* **2015**, *137*, 14594–14597.
- 115) Mohite, A. R.; Bhat, R. G. *Org. Lett.* **2013**, *15*, 4564–4567.
- 116) Chow, H.-F.; Ng, K.-F.; Wang, Z.-Y.; Wong, C.-H.; Luk, T.; Lo, C.-M.; Yang, Y.-Y. *Org. Lett.* **2006**, *8*, 471–474.
- 117) Yokoshima, S.; Ueda, T.; Kobayashi, S.; Sato, A.; Kuboyama, T.; Tokuyama, H.; Fukuyama, T. *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, *124*, 2137–2139.
- 118) Medley, J. W.; Movassaghi, M. A. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2012**, *51*, 4572–4576.
- 119) White, K. L.; Mewald, M.; Movassaghi, M. *J. Org. Chem.* **2015**, *80*, 7403–7411.

ANNEXE 1 : PARTIE EXPÉRIMENTALE

General information

All reactions were conducted under nitrogen or argon in flame-dried glassware and concentrations were performed under reduced pressure using a rotary evaporator. DTBMP was synthesized following the reported procedure in literature.¹ All required fine chemicals were used directly without purification unless mentioned. Compounds lacking experimental details were prepared according to the literature as cited and are in agreement with published spectra. Anhydrous solvents and reagents distilled before use are reported in table SI.1.

Table SI.1. Dessicant used for distillation of solvents and reagents

Solvent / Reagent	Dessicant
Acetonitrile	CaH ₂
Benzene	CaH ₂
DCM	CaH ₂
Diethylether	CaH ₂
<i>N,N</i> -Diisopropylamine	CaH ₂
Methanol	MgSO ₄ , Molecular sieves
Pyridine	CaH ₂
Tetrahydrofuran	(Predistillation on LiAlH ₄) Potassium, Benzophenone
Toluene	CaH ₂
<i>N, N, N</i> -triethylamine	CaH ₂
Trifluoromethanesulfonic anhydride	P ₂ O ₅

IR spectra were recorded with an ABB Bomen MB series spectrometer by applying substrates as thin films or in solution in the indicated solvent. ¹H NMR (300 MHz) and ¹³C NMR (75.5 MHz) spectra were measured with a Bruker AV-300 spectrometer. ¹H NMR (400 MHz) and ¹³C NMR (100 MHz) spectra were measured with a Varian AS-400 spectrometer. NMR signals are given in ppm as referenced to CDCl₃ (7.26 ppm for ¹H NMR and 77.16 ppm for ¹³C NMR), CD₂Cl₂ (5.32 ppm for ¹H NMR) or DMSO-d₆ (2.50 ppm for ¹H NMR). ¹H NMR coupling constants are reported in Hertz and refer to apparent multiplicities and not true coupling constants. Mass spectra were recorded with a VG Micromass ZAB-

2F spectrometer or with a Synapt MS (TOF) m/z.: Silia-P Silicycle (40-63 μm) silica gel was used for column chromatography, while Silicycle 60 Å silica gel plates (250 μm) were used for TLC analysis.

Procedures:

General procedure A: Oxalyl chloride (1.1 eq.) was added over a period of 15 min to a solution of DMSO (2.0 eq.) in DCM at $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$. The solution was stirred at that temperature for 45 min then a solution of alcohol (1.0 eq.) in DCM was slowly added. The reaction mixture was stirred at $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ for 45 min then triethylamine (5.0 eq.) was added. The reaction mixture was stirred at $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ for 45 min then was allowed to warm up to rt.

General procedure B: A solution of substrate (1.0 eq.) in THF was slowly added to a suspension of LiAlH_4 (2.0 eq.) in THF at $0\text{ }^{\circ}\text{C}$. The reaction mixture was heated to reflux for 4 h then cooled to $0\text{ }^{\circ}\text{C}$. Water was slowly added. The mixture was stirred for 15 min then by di-*tert*-butyldicarbonate (Boc_2O , 1.1 eq.) was added. The solution was stirred at rt overnight then a saturated aqueous Rochelle salts solution was added. The white solution was stirred for 3 h then THF was removed under reduced pressure.

General procedure C: *n*-Butyllithium solution (2.5 M in THF, 2.0 eq.) was added to a suspension of (methoxymethyl)triphenylphosphonium chloride ($\text{MeOCH}_2\text{PPh}_3\text{Cl}$, 2.1 eq.) in THF at $0\text{ }^{\circ}\text{C}$. The reaction mixture was stirred at that temperature for 45 min and a solution of substrate (1.0 eq.) in THF was slowly added. The ice bath was removed and the orange solution was stirred overnight at rt then water was added.

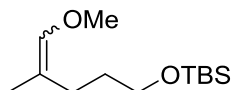
General procedure D: Dimethyl 2-oxopropylphosphonate (2.2 eq.) was slowly added to a suspension of sodium hydride (60% in oil, 2.1 eq.) in THF at $0\text{ }^{\circ}\text{C}$. The reaction mixture was stirred 45 min then a solution of substrate (1.0 eq.) in THF was added. The viscous white solution became yellow and was quenched with saturated aqueous NH_4Cl then with 1 N HCl.

General procedure E: Triflic anhydride (2.1 eq.) was added to a solution of substrate (1.0 eq.), DTBMP (2.1 eq.) and (2-methoxyallyl)trimethylsilane (**1-54**, 2.0 eq.) in DCM at $0\text{ }^{\circ}\text{C}$. The reaction mixture was stirred 10 min at $0\text{ }^{\circ}\text{C}$ then 35 min at rt. A few drops of methanol were added to dissolve the white precipitate then solvent was evaporated under reduced pressure.

General procedure F: Pd/C (10% w/w) (10 mol%) was added to a solution of substrate (1.0 eq.) in AcOEt. Hydrogen was bubbled into the solution and the reaction mixture was allowed to stir at rt under hydrogen atmosphere until completion was observed by TLC. The reaction mixture was filtered and concentrated under reduced pressure.

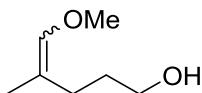
Usual Reaction Workup and Purification. After addition of the indicated aqueous solution, layers were separated. The aqueous phase was extracted with the indicated solvent, and the combined organic phases were washed with the indicated aqueous solution (if needed), dried over anhydrous MgSO₄, filtered, and concentrated under reduced pressure using a rotary evaporator. The crude material was purified by flash chromatography using silica gel with the indicated eluent.

***tert*-Butyl((5-methoxy-4-methylpent-4-en-1-yl)oxy)dimethylsilane (1-11)**



Following General Procedure C, a solution of **1-10**³ (1.38 g, 6.38 mmol) in THF (10 mL) was added to a solution of *n*-butyllithium (2.5 M in hexanes, 5.6 mL, 14 mmol) and MeOCH₂PPh₃Cl (4.60 g, 13.4 mmol) in THF (50 mL). The usual workup (Et₂O) and purification (0 to 10% Et₂O in hexanes) afforded **1-11** (1.00 g, 64%) containing approximately 10% of triphenylphosphine as a colorless oil. A small amount was purified (3% Et₂O) for characterization. ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) as a mixture of isomers δ (ppm) 5.77 (dd, *J* = 2.5, 1.3 Hz) and 5.75-5.73 (m) (1H), 3.59 (dd, *J* = 12.0, 6.6, Hz, 2H), 3.54 (s) and 3.50 (s) (3H), 2.11-2.04 (m) and 1.94-1.88 (m) (2H), 1.65-1.53 (m, 2H), 1.58 (d, *J* = 1.3 Hz) and 1.53 (d, *J* = 1.4 Hz) (3H), 0.90 (s, 9H), 0.05 (s) and 0.05 (s) (6H). ¹³C NMR (75.5 MHz, CDCl₃) as a mixture of isomers δ (ppm) 142.1 (d) and 141.9 (d), 114.2 (s) and 113.6 (s), 63.5 (t) and 62.8 (t), 59.4 (q) and 59.3 (q), 31.3 (t) and 30.9 (t), 30.2 (t) and 25.3 (t), 26.3 (q), 18.5 (s), 17.4 (q) and 12.9 (q), -5.1 (q). IR (neat) ν (cm⁻¹) 2931, 1252, 1205, 1096, 832, 772. HRMS (ESI-TOF) *m/z*: [M + Na]⁺ Calcd for C₁₃H₂₈O₂SiNa 267.1751, Found 267.1752.

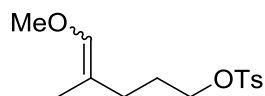
5-Methoxy-4-methylpent-4-en-1-ol (1-12)



TBAF (1M in THF, 11.9 mL, 11.9 mmol) was slowly added to a solution of **1-11** (2.33 g, 9.52 mmol) in THF (32 mL) at 0 °C. The ice bath was removed and the reaction mixture was stirred at rt overnight and

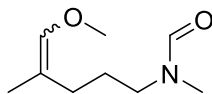
water (30 mL) was added. The usual workup (Et₂O) and purification (30 to 45% AcOEt in hexanes) afforded **1-12** (920 mg, 74%) as a colorless oil and as a mixture of *E/Z* isomers. **¹H NMR** (300 MHz, CDCl₃) as a mixture of isomers δ (ppm) 5.89-5.70 (m, 1H), 3.61 (t, *J* = 6.4 Hz) and 3.55 (t, *J* = 6.0 Hz) (2H), 3.53 (s, 3H), 2.16 (t, *J* = 6.9 Hz) and 1.94 (t, *J* = 7.4 Hz) (2H), 1.68-1.56 (m, 2H), 1.58 (d, *J* = 1.4 Hz) and 1.51 (d, *J* = 1.4 Hz) (3H). **¹³C NMR** (75.5 MHz, CDCl₃) as a mixture of isomers δ (ppm) 142.2 (d), 113.3 (s), 62.7 (t) and 61.4 (t), 59.4 (q), 31.0 (t) and 29.2 (t), 30.3 (t) and 24.5 (t), 17.2 (q) and 12.8 (q). **IR** (neat) ν (cm⁻¹) 3333, 2932, 1685, 1454, 1205, 1132. **HRMS** (ESI-TOF) *m/z*: [M + Na]⁺ Calcd for C₇H₁₄O₂Na [MNa⁺] 153.0886, Found 153.0889.

5-Methoxy-4-methylpent-4-en-1-yl 4-methylbenzenesulfonate (**1-13**)



Triethylamine (432 μL, 3.20 mmol) was added to a solution of tosyl chloride (534 mg, 2.80 mmol) in DCM (3 mL) at 0 °C. A solution of **1-12** (347 mg, 2.67 mmol) in DCM (2 mL) was slowly added and the reaction mixture was stirred at rt for 24 h before saturated aqueous NaHCO₃ was added. The usual workup (DCM) and purification (15% AcOEt in hexanes) afforded **1-13** (674 mg, 89%) as a 1:1 mixture of *E/Z* isomers. **¹H NMR** (300 MHz, CDCl₃) as a mixture of isomers δ (ppm) 7.79 (d, *J* = 8.3 Hz, 2H), 7.34 (dd, *J* = 8.3, 2.3 Hz, 2H), 5.73 (s) and 5.71-5.69 (m) (1H), 4.01 (t, *J* = 6.8 Hz) and 4.00 (t, *J* = 6.8 Hz) (2H), 3.51 (s) and 3.47 (s) (3H), 2.45 (s, 3H), 2.05 (t, *J* = 7.5 Hz) and 1.90 (t, *J* = 7.3 Hz) (2H), 1.78-1.64 (m, 2H), 1.51 (d, *J* = 1.2 Hz) and 1.46 (d, *J* = 1.1 Hz) (3H). **¹³C NMR** (75.5 MHz, CDCl₃) as a mixture of isomers δ (ppm) 144.7 (s) and 144.6 (s), 142.8 (d) and 142.6 (d), 133.3 (s) and 133.2 (s), 129.8 (d) and 129.8 (d), 111.7 (s) and 111.3 (s), 70.6 (t) and 69.9 (t), 59.2 (q) and 59.1 (q), 29.5 (t) and 27.0 (t), 26.6 (t) and 24.7 (t), 21.5 (q), 17.0 (q) and 12.4 (q). **IR** (neat) ν (cm⁻¹) 2950, 1597, 1360, 1171. **HRMS** (ESI-TOF) *m/z*: [M + Na]⁺ Calcd for C₁₄H₂₀O₄SNa 307.0975, Found 307.0974.

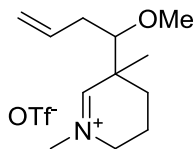
N-(5-Methoxy-4-methylpent-4-en-1-yl)-*N*-methylformamide (**1-14**)



A solution of *N*-methylformamide (164 μL, 2.81 mmol) in DMF (0.5 mL) was added to a suspension of NaH (60% in oil, 28 mg, 0.70 mmol) in DMF (0.5 mL). The heterogeneous mixture was stirred for 1 h at rt. A solution of **1-13** (200 mg, 0.70 mmol) in DMF (1 mL) was added. The solution was stirred at rt overnight and water was added. The usual workup (Et₂O) and purification (10 to 50% AcOEt in hexanes)

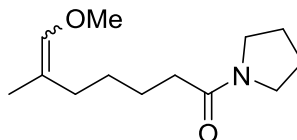
afforded **1-14** (96 mg, 80%) as a yellow oil as a 1:2 mixture of *E/Z* isomers. *E* isomer $^1\text{H NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) δ (ppm) 8.02 (s, 1H), 5.81 - 5.75 (m, 1H), 3.51 (d, $J = 4.1$ Hz, 3H), 3.29 (t, $J = 7.0$ Hz, 2H), 2.92 (d, $J = 2.1$ Hz, 3H), 2.04 (t, $J = 7.3$ Hz, 2H), 1.67 - 1.50 (m, 5H). *Z* isomer $^1\text{H NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) δ (ppm) 8.02 (s, 1H), 5.81 - 5.75 (m, 1H), 3.55 (d, $J = 2.5$ Hz, 3H), 3.19 (t, $J = 7.0$ Hz, 2H), 2.85 (dd, $J = 1.7, 0.5$ Hz, 3H), 1.85 (t, $J = 7.3$ Hz, 2H), 1.67 - 1.50 (m, 5H). $^{13}\text{C NMR}$ (75.5 MHz, CDCl_3) as a mixture of isomers and rotamers δ (ppm) 163.1 (s) and 162.9 (s) and 162.6 (s) and 162.6 (s), 143.8 (d) and 142.7 (d) and 142.5 (d) and 142.3 (d), 113.0 (s) and 112.7 (d) and 112.1(d) and 112.0 (d), 59.5 (q) and 59.4 (q) and 59.4 (q) and 59.3 (q), 43.9 (t) and 48.9 (t) and 44.2 (t) and 44.0 (t), 34.7 (t) and 34.7 (t) and 26.3 (t) and 25.8 (t), 31.3 (q) and 30.5 (q) and 30.5 (q) and 29.5 (q), 25.6 (t) and 25.9 (t) and 25.2 (t) and 24.5 (t), 17.3 (q) and 17.2 (q) and 12.8 (q) and 12.6 (q). **IR** (neat) ν (cm^{-1}) 2933, 2849, 664, 1440, 1340, 1148, 1126. **HRMS** (ESI-TOF) m/z : $[\text{M} + \text{Na}]^+$ Calcd for $\text{C}_9\text{H}_{17}\text{NO}_2\text{Na}$ 194.1151, Found 194.1156.

5-(1-Methoxybut-3-en-1-yl)-1,5-dimethyl-2,3,4,5-tetrahydropyridin-1-ium Triflate (**1-15**)



Triflic anhydride (54 μL , 0.32 mmol) was added to a solution of **1-14** (50 mg, 0.29 mmol), DTBMP (66 mg, 0.32 mmol) and allyltrimethylsilane (92 μL , 0.58 mmol) in CD_2Cl_2 (1.5 mL) at rt. Complete conversion was observed by $^1\text{H NMR}$ spectroscopy in less than an hour. A 5% solution of saturated aqueous NH_4OH in MeOH (15 mL) was added then the solution was dried over anhydrous MgSO_4 , filtered, and concentrated under reduced pressure. Usual purification (ca. 100 mL of hexanes then 0 to 30% MeOH in DCM) on basified silica gel⁴ afforded impure **1-15** (57 mg, 57%) as a yellow oil that slowly degraded on silica gel. **HRMS** (ESI-TOF) m/z : $[\text{M}]^+$ Calcd for $\text{C}_{12}\text{H}_{22}\text{NO}$ 196.1703, Found 196.1696.

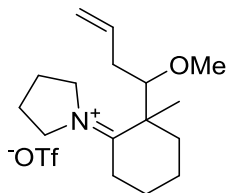
7-Methoxy-6-methyl-1-(pyrrolidin-1-yl)hept-6-en-1-one (**1-18**)



CO_2 was bubbled in a solution of pyrrolidine (5.20 mL, 62.4 mmol) in THF (30 mL) during 5 min to form the carbamate salt. In another flask, 6-oxoheptanoic acid (3.00 g, 20.8 mmol) was slowly added to a suspension of *N,N*-carbonyldiimidazole (3.71 g, 22.9 mmol) in THF (30 mL) at rt. Once complete consumption of the substrate was observed by $^1\text{H NMR}$ (ca. 1 h), the solution was slowly transferred to

the solution of carbamate salt in THF. CO₂ was bubbled in the reaction mixture during 5 h then 1 N aqueous HCl (15 mL) was added and THF was evaporated. Usual workup (AcOEt, Na₂CO₃) afforded crude **1-17** as a light yellow oil. The crude product was used directly in the next reaction. Following General Procedure C, a solution of crude **1-17** (2.00 g, 9.47 mmol) in THF (50 mL) was added to a solution of *n*-butyllithium (2.5 M in hexanes, 20.0 mL, 48.9 mmol) and MeOCH₂PPh₃Cl (17.9 g, 44.0 mmol) in THF (150 mL). The usual workup (AcOEt) and purification (5 to 30% acetone and hexanes) afforded **1-18** (1.72 g, 52% over 2 steps) as a yellow oil and as a 1:1 mixture of *E/Z* isomers. **¹H NMR** (300 MHz, CDCl₃) as a mixture of isomers δ (ppm) 5.71 (s) and 5.68 (s) (1H), 3.47 (s) and 3.44 (s) (3H), 3.42-3.32 (m, 4H), 2.24-2.16 (m, 2H), 1.94-1.72 (m, 2H), 2.02 (t, *J* = 7.5 Hz, 1H), 1.94-1.72 (m, 5H), 1.64-1.52 (m, 2H), 1.51 (s) and 1.45 (s) (9H), 1.43-1.30 (m, H). **¹³C NMR** (75.5 MHz, CDCl₃) as a mixture of isomers δ (ppm) 171.8 (s), 171.6 (s), 141.9 (d), 141.8 (d), 113.9 (s), 113.6 (s), 59.2 (q), 46.6 (t), 45.5 (t), 34.7 (t), 34.6 (t), 33.7 (t), 28.3 (t), 27.9 (t), 27.1 (t), 26.1 (t), 24.6 (t), 24.5 (t), 24.4 (t), 17.1 (q), 12.7 (q). **IR** (neat) ν (cm⁻¹) 2930, 2872, 1622, 1433, 1205, 1123. **HRMS** (ESI-TOF) *m/z*: [M + Na]⁺ Calcd for C₁₃H₂₃NO₂ 248.1621, Found 248.1630.

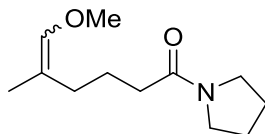
1-(2-(1-Methoxybut-3-en-1-yl)-2-methylcyclohexylidene)pyrrolidin-1-ium Triflate (1-19)



Triflic anhydride (80.7 μL, 0.488 mmol) was added to a solution of **1-18** (100 mg, 0.44 mmol), DTBMP (100 mg, 0.488 mmol) and allyltrimethylsilane (211 μL, 1.33 mmol) in CD₂Cl₂ (3 mL) at rt. Complete conversion was observed by ¹H NMR spectroscopy in less than an hour. A 5% solution of saturated aqueous NH₄OH in MeOH (15 mL) was added then the solution was dried over anhydrous MgSO₄, filtered, and concentrated under reduced pressure. Usual purification (ca. 100 mL of hexanes then 0 to 20% MeOH in DCM) on basified silica gel⁴ afforded **1-19** (132 mg, 75%) was obtained as a brown viscous oil. **¹H NMR** (300 MHz, CDCl₃) as a mixture of diastereomers δ (ppm) 5.90-5.78 (m, 1H), 5.16-5.02 (m, 2H), 4.33-4.24 (m, 2H), 4.20-4.05 (m, 1H), 3.98-3.79 (m, 1H), 3.72-3.63 (m, 1H), 3.38 (s) and 3.29 (s) (3H), 3.03 (dt, *J* = 16.5, 4.2 Hz) and 2.89 (ddd, *J* = 15.5, 5.3, 3.8 Hz) (1H), 2.85-2.76 (m) and 2.83-2.60 (m) (1H), 3.37-1.84 (m, 10H), 1.84-1.70 (1, 1H), 1.62-1.53 (m, 1H), 1.45 (s) and 1.43 (s) (3H). Major diastereomer **¹³C NMR** (75.5 MHz, CDCl₃) δ (ppm) 196.9 (s), 134.6 (d), 118.0 (t), 84.3 (d), 59.8 (q), 58.2 (t), 56.4 (t), 50.9 (s), 35.0 (t), 34.8 (t), 34.3 (t), 25.8 (t), 22.9 (t), 21.4 (t), 20.5 (t), 17.0 (q). **IR**

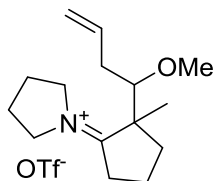
(neat) ν (cm^{-1}) 2915, 1636, 1457, 1256, 1150, 1030, 639. **HRMS** (ESI-TOF) m/z : $[\text{M}]^+$ Calcd for $\text{C}_{16}\text{H}_{28}\text{NO}$ 250.2165, Found 250.2174.

6-Methoxy-5-methyl-1-(pyrrolidin-1-yl)hex-5-en-1-one (1-21)



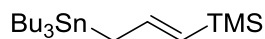
CO_2 was bubbled in a solution of pyrrolidine (1.7 mL, 20.7 mmol) in THF (7 mL) during 5 min to form the carbamate salt. In another flask, 4-acetylbutyric acid (900 mg, 6.90 mmol) was slowly added to a suspension of *N,N*-carbonyldiimidazole (1.35 g, 7.59 mmol) in THF (7 mL) at rt. Once complete consumption of the substrate was observed by ^1H NMR (ca. 1 h), the solution was slowly transferred to the solution of carbamate salt in THF. CO_2 was bubbled in the reaction mixture during 5 h then 1 N aqueous HCl (5 mL) was added and THF was evaporated. Usual workup (AcOEt, Na_2CO_3) afforded crude **1-20** (411 mg, 33%) as a light yellow oil. The crude product was used directly in the next reaction. Following General Procedure C, a solution of crude **1-20** (270 mg, 1.47 mmol) in THF (15 mL) was added to a solution of *n*-butyllithium (2.5 M in hexanes, 2.9 mL, 7.4 mmol) and $\text{MeOCH}_2\text{PPh}_3\text{Cl}$ (2.27 g, 6.62 mmol) in THF (15 mL). The usual workup (AcOEt) and purification (5 to 30% acetone and hexanes) afforded **1-21** (243 mg, 78%) as a yellow oil and as a mixture of *E/Z* isomers. ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) as a mixture of isomers δ (ppm) 5.73 (s) and 5.72 (s) (1H), 3.49 (s) and 3.49 (s) (3H), 3.44 - 3.33 (m, 4H), 2.23 - 2.13 (m, 2H), 2.6 (t, $J = 7.5$ Hz, 1H), 1.95 - 1.63 (m, 7H), 1.53 (s) and 1.48 (s) (9H). ^{13}C NMR (75.5 MHz, CDCl_3) as a mixture of isomers δ (ppm) 171.8 (s), 171.6 (s), 142.2 (d), 142.1 (d), 113.7 (s), 113.3 (s), 59.3 (q), 59.2 (q), 46.6 (t), 46.6 (t), 45.6 (t), 45.6 (t), 34.6 (t), 33.9 (t), 33.5 (t), 28.5 (t), 26.2 (t), 24.5 (t), 24.5 (t), 23.1 (t), 22.6 (t), 17.1 (q), 12.6 (q). **IR** (neat) ν (cm^{-1}) 2933, 2875, 1628, 1436, 1208, 1126. **HRMS** (ESI-TOF) m/z : $[\text{M} + \text{Na}]^+$ Calcd for $\text{C}_{12}\text{H}_{21}\text{NO}_2\text{Na}$ 234.1465, Found 234.1456.

1-(2-(1-Methoxybut-3-en-1-yl)-2-methylcyclopentylidene)pyrrolidin-1-ium Triflate (1-22)



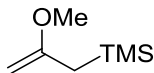
Triflic anhydride (16.0 μL , 0.098 mmol) was added to a solution of **1-21** (18.8 mg, 0.089 mmol), DTBMP (20.0 mg, 0.098 mmol) and allyltrimethylsilane (42.4 μL , 0.267 mmol) in CD_2Cl_2 (0.7 mL) at rt. Complete conversion was observed by ^1H NMR spectroscopy in less than an hour. A 5% solution of saturated aqueous NH_4OH in MeOH (15 mL) was added then the solution was dried over anhydrous MgSO_4 , filtered, and concentrated under reduced pressure. Usual purification (ca. 100 mL of hexanes then 0 to 30% MeOH in DCM) on basified silica gel⁴ afforded impure **1-22** (18.8 mg, 55%) that slowly degraded on silica gel. **HRMS** (ESI-TOF) m/z : $[\text{M}]^+$ Calcd for $\text{C}_{15}\text{H}_{26}\text{NO}$ 236.2009, Found 236.2012.

Trimethyl(3-(tributylstannyl)prop-1-en-1-yl)silane (1-46)



TMEDA (1.00 mL, 6.61 mmol) followed by *s*-butyllithium (1.4 M in cyclohexane, 5.4 mL, 7.6 mmol), are slowly added to a solution of allyltrimethylsilane (1.00 mL, 6.29 mmol) in THF (10 mL) at -78°C . The solution was stirred at that temperature for 30 min then 45 min at rt. The reaction mixture was cooled to -50°C and chlorotributylstannane (1.9 mL, 6.9 mmol) was added. The reaction mixture was stirred 30 min then water was added. The usual workup (Et_2O , water, saturated aqueous KOH, brine) afforded crude **1-46** (1.83 g, 72%) as a pale yellow oil containing 10% of **1-47**. ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ (ppm) 6.20 (dt, $J = 18.2, 8.3$, 1H), 5.44-5.29 (m, 1H), 1.58-1.43 (m, 8H), 1.39-1.25 (m, 9H), 0.97-0.84 (m, 12H), 0.04 (s, 9H). ^{13}C NMR (75.5 MHz, CDCl_3) δ (ppm) 146.9 (d), 123.6 (d), 29.3 (t), 27.5 (t), 20.3 (t), 13.9 (q), 9.5 (t), 0.7 (q). **IR** (neat) ν (cm^{-1}) 2954, 2926, 1592, 1348, 866, 835, 688. **HRMS** (ESI-TOF) m/z : $[\text{M} - \text{C}_4\text{H}_9 + \text{Na}]^+$ Calcd for $\text{C}_{14}\text{H}_{31}\text{SiSn}$ 347.1213, Found 347.1216.

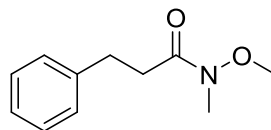
(2-Methoxyallyl)trimethylsilane (1-54)



2-Methoxypropene (52.4 mL, 540 mmol) was slowly added (monitored internal temperature should not exceed -70°C) to a solution of *n*-butyllithium (2.5 M in hexanes, 54.0 mL, 135 mmol) in THF (60 mL) at -78°C placed in a 3-neck round bottom flask. A solution of potassium *tert*-butoxide (14.1 g, 135 mmol) in THF (80 mL) was then slowly added. The solution was stirred at -78°C for 30 min and another 30 min

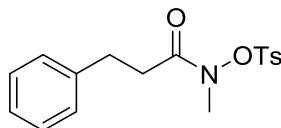
at -50 °C. Freshly distilled chlorotrimethylsilane (16.2 mL, 128 mmol) was slowly added to the beige suspension. The cooling bath was removed and water (100 mL) was added once the solution was at rt. The usual workup (Et₂O, water) afforded a yellow oil that was distilled setting the oil bath at 75 °C and slowly increasing the vacuum with a valve connected to the mechanical pump. The first fraction to be collected was **1-54** (11.5g, 79%) as a colorless oil (d₂₅=0.802 g/mL). **¹H NMR** (300 MHz, CDCl₃) δ (ppm) 3.73 (d, *J* = 1.7 Hz, 1H), 3.66 (d, *J* = 1.7 Hz, 1H), 3.49 (s, 3H), 1.57 (s, 2H), 0.02 (s, 9H). **¹³C NMR** (75.5 MHz, CDCl₃) δ (ppm) 163.2 (s), 78.2 (t), 54.6 (q), 25.5 (t), -1.4 (q). **IR** (neat) ν (cm⁻¹) 2957, 2901, 1647, 182, 147, 1126, 853, 838. **HRMS** (ESI-TOF) *m/z*: [M – CH₃ + H + Na]⁺ Calcd for C₆H₁₄OSiNa 153.0706, Found 153.0712.

***N*-Methoxy-*N*-methyl-3-phenylpropanamide (2-5)**



Oxalyl chloride (320 μL, 3.66 mmol) followed by anhydrous DMF (20 μL) was slowly added to a solution of 3-phenylpropanoic acid (500 mg, 3.33 mmol) in DCM (9 mL) at 0 °C. The solution was stirred at rt for 1.5 h then was concentrated under reduced pressure to afford crude **2-4**. In another flask, triethylamine (900 μL, 6.66 mmol) was slowly added to a solution of *N,O*-dimethylhydroxylamine hydrochloride (325 mg, 3.33 mmol) in DCM (6 mL) at 0 °C. A solution of freshly prepared crude **2-4** in DCM (3 mL) was slowly added to the reaction mixture. The solution was stirred at rt for 1 h then saturated aqueous NaHCO₃ was added. The usual workup (DCM, 1 M HCl) and usual purification (5 to 30% acetone in hexanes) afforded **2-5** (397 mg, 62%) as a yellow oil. **¹H NMR** (400 MHz, CDCl₃) δ (ppm) 7.32-7.16 (m, 5H), 3.60 (s, 3H), 3.18 (s, 3H), 2.98-2.94 (m, 3H), 2.75 (t, *J* = 7.7 Hz, 2H). **¹³C NMR** (75.5 MHz, CDCl₃) δ (ppm) 173.7 (s), 141.5 (s), 128.6 (d), 126.2 (d), 61.3 (q), 33.9 (t), 32.3 (q), 30.8 (t). **IR** (neat) ν (cm⁻¹) 2939, 1652, 1454, 1417, 1386, 1176. **HRMS** (ESI-TOF) *m/z*: [M + Na]⁺ Calcd for C₁₁H₁₅NO₂Na 216.0995, Found 216.1002.

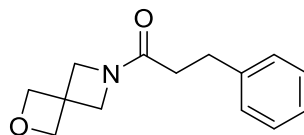
***N*-Methyl-3-phenyl-*N*-(tosyloxy)propanamide (2-7)**



Oxalyl chloride (640 μL, 7.33 mmol) followed by anhydrous DMF (5 drops) was slowly added to a solution of hydrocinnamic acid (1.00 g, 6.66 mmol) in DCM (130 mL) at 0 °C. The solution was stirred

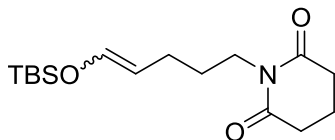
at rt for 1.5 h then was concentrated under reduced pressure to afford crude **2-4**. In another flask, potassium carbonate (920 mg, 6.66 mmol) was added to a solution of *N*-methylhydroxylamine hydrochloride (463 mg, 5.55 mmol) in a 1:1 mixture of THF/H₂O (9 mL) at 0 °C. The heterogeneous solution was stirred for 5 min. A solution of crude **2-4** in THF (2 mL) was slowly added to the heterogeneous solution and the reaction mixture was stirred overnight at rt. Water was added and the usual workup (AcOEt) afforded crude **2-6** (1.06 g) that was used in the next step without any purification. Tosylchloride (380 mg, 2.00 mmol) was added to a solution of crude **2-6** (300 mg) in DCM (6 mL) followed by the addition DMAP (40 mg, 0.33 mmol) and triethylamine (675 μL, 5.01 mmol). A precipitate appeared and the heterogeneous solution was stirred overnight at rt. Water was added and the usual workup (AcOEt) and purification (50% AcOEt in hexanes) on a short silica gel pad afforded **2-7** (392 mg, 70%) as a viscous colorless oil. **¹H NMR** (400 MHz, CDCl₃) δ (ppm) 7.85 (dt, *J* = 8.4, 1.9 Hz, 2H), 7.38-7.35 (m, 2H), 7.29-7.23 (m, 2H), 7.21-7.17 (m, 1H), 7.08-7.04(m, 2H), 3.13 (s, 3H), 2.81-2.75 (m, 2H), 2.5-2.46 (m, 5H). **¹³C NMR** (101 MHz, CDCl₃) δ (ppm) 177.7 (s), 146.9 (s), 140.6 (s), 130.9 (d), 130.4 (d), 129.5 (d), 128.5 (d), 128.4 (d), 1263 (d), 38.4 (q), 34.4 (t), 30.0 (t), 22.0 (q). **IR** (neat) ν (cm⁻¹) 2968, 2881, 1697, 1382, 1176, 1040, 741. **HRMS** (ESI-TOF) *m/z*: [M + Na]⁺ Calcd for C₁₇H₁₉NO₄SNa 356.0927, Found 356.0933.

3-Phenyl-1-(2-oxa-6-azaspiro[3.3]heptan-6-yl)propan-1-one (**2-18**)



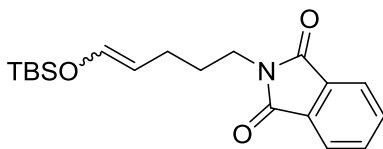
Oxalyl chloride (73 μL, 0.84 mmol) followed by anhydrous DMF (1 drop) was added to a solution of hydrocinnamic acid (115 mg, 0.76 mmol) in DCM (15 mL) at 0 °C. The solution was stirred at rt for 2 h a rt then was concentrated to afford crude **2-4**. In another flask, triethylamine (94 μL, 0.69 mmol) was added to a suspension of bis(2-oxa-6-azaspiro[3.3]heptan-6-ium)oxalate⁵ (100 mg, 0.35 mmol) in DCM (4 mL) at 0 °C. Triethylamine (141 μL, 1.04 mmol) was then added followed by addition of a solution of crude **2-4** (128 mg, 0.76 mmol) in DCM (4 mL). The solution was stirred at rt for 3 h then saturated aqueous NaHCO₃ was added. The usual workup (DCM, 1 M HCl, brine) afforded **2-18** (80 mg, 50%) as a viscous yellow oil. Only major product was characterized. **¹H NMR** (300 MHz, CDCl₃) δ (ppm) 7.36-7.15 (m, 5H), 4.70 (d, *J* = 7.0 Hz, 2H), 4.60 (d, *J* = 7.0 Hz), 4.07 (s, 2H), 3.90 (s, 2H), 2.92 (t, *J* = 7.4 Hz, 2H), 2.34 (t, *J* = 7.5 Hz, 2H). **¹³C NMR** (101 MHz, CDCl₃) δ (ppm) 172.4 (s), 141.0 (s), 128.5 (d), 128.3 (d), 126.3 (d), 80.6 (t), 59.4 (t), 57.1 (t), 37.3 (s), 35.6 (t), 31.3 (t).

1-(5-((*tert*-Butyldimethylsilyl)oxy)pent-4-en-1-yl)piperidine-2,6-dione (2-28)



Potassium carbonate (42 mg, 0.30 mmol) was added to a solution of **2-32**⁶ (100 mg, 0.27 mmol), glutarimide **2-33** (32 mg, 0.28 mmol) and 18-crown-6 ether (0.7 mg, 0.003 mmol) in benzene (0.5 mL) and the solution was heated to 80 °C in a sealed tube overnight. After allowing to cool to rt, water was added and the usual workup (DCM) and purification (15 to 25% AcOEt in hexanes) afforded **2-28** (67 mg, 79%) as a colorless oil in a >10:1 mixture of *E/Z* isomers. Only the *E* isomer was characterized. ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ (ppm) 6.16 (dt, *J* = 5.8, 1.4 Hz, 1H), 4.43 (td, *J* = 7.2, 6.0 Hz, 1H), 3.74 (dd, *J* = 8.7, 6.7 Hz, 2H), 2.61 (t, *J* = 6.6 Hz, 4H), 2.10-2.04 (m, 2H), 1.93-1.87 (m, 2H), 1.56-1.49 (m, 2H), 0.90 (s, 9H), 0.09 (s, 6H). ¹³C NMR (101 MHz, CDCl₃) δ (ppm) 172.3 (s), 139.0 (d), 109.3 (d), 39.4 (t), 32.9 (t), 27.8 (t), 25.6 (q), 21.1 (t), 18.2 (s), 17.2 (t), -5.4 (q). IR (neat) ν (cm⁻¹) 2955, 2923, 2859, 1723, 1672, 1352. HRMS (ESI-TOF) *m/z*: Calcd for C₁₆H₂₉NO₃SiNa [M + Na]⁺ 334.1808, Found 334.1815.

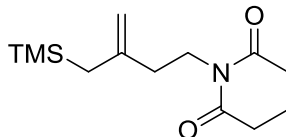
1-(3-Methylbut-3-en-1-yl)piperidine-2,6-dione (2-29)



Potassium carbonate (205 mg, 1.49 mmol) was added to a solution of **2-32**⁶ (500 mg, 1.35 mmol), phthalimide (209 mg, 1.42 mmol) and 18-crown-6 ether (4.0 mg, 0.014 mmol) in benzene (2 mL) and the solution was heated to 80 °C in a sealed tube overnight. After allowing to cool to rt, water was added and the usual workup (DCM) and purification (10 to 20% AcOEt in hexanes) afforded **2-29** (350 mg, 75%) as a viscous pale yellow oil in a 4:1 mixture of *Z/E* isomers. Isomer *E* ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ (ppm) 7.88-7.76 (m, 2H), 7.75-7.62 (m, 2H), 6.19 (d, *J* = 5.8 Hz, 1H), 4.48 (dd, *J* = 13.1, 7.2 Hz, 1H), 3.68 (t, *J* = 7.4 Hz, 2H), 2.14 (q, *J* = 7.1 Hz, 2), 1.72 (qu, *J* = 7.1 Hz, 2H), 0.87 (s, 9H), 0.09 (s, 6H). Isomer *Z* ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ (ppm) 7.88-7.76 (m, 2H), 7.75-7.62 (m, 2H), 6.26 (d, *J* = 11.9 Hz, 1H), 4.98 (dt, *J* = 11.9, 7.4 Hz, 1H), 3.68 (t, *J* = 7.4 Hz, 2H), 1.94 (dd, *J* = 14.6, 7.3 Hz, 2H), 1.72 (qu, *J* = 7.5 Hz, 2H), 0.90 (s, 9H), 0.12 (s, 6H). Isomer *E* ¹³C NMR (75.5 MHz, CDCl₃) δ (ppm) 168.5 (s), 139.5 (d), 133.9 (d), 132.4 (s), 123.3 (d), 109.0 (d), 38.0 (t), 28.6 (t), 25.7 (q), 21.2 (t), 18.3 (s), -5.7 (q). Isomer *Z* ¹³C NMR (75.5 MHz, CDCl₃) δ (ppm) 168.5 (s), 141.1 (d), 134.0 (d), 132.3 (s), 123.3 (d),

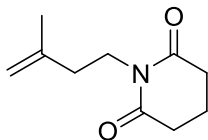
110.0 (d), 37.7 (t), 29.4 (t), 25.8 (q), 21.2 (t), 18.5 (s), -5.1 (q). **IR** (neat) ν (cm⁻¹) 2951, 2932, 2855, 1769, 1709, 1654. **HRMS** (ESI-TOF) m/z : [M + Na]⁺ Calcd for C₁₉H₂₇NO₃SiNa 368.1652, Found 368.1658.

1-(3-((Trimethylsilyl)methyl)but-3-en-1-yl)piperidine-2,6-dione (2-30)



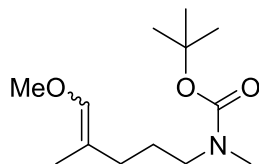
Tosyl chloride (1.30 g, 6.63 mmol) was added to a solution of **2-34**⁷ (1.00 g, 6.32 mmol), triethylamine (975 μ L, 6.95 mmol), and DMAP (15 mg) in DCM (35 mL) at 0 °C. The solution was stirred at that temperature for 2 h then 1 M NaOH was added. The usual workup (DCM) afforded crude **2-35** (1.98 g, 100%). Crude **2-35** (1.98 g, 6.32 mmol) was dissolved in benzene (10 mL) and potassium carbonate (960 mg, 6.95 mmol), glutarimide (750 mg, 6.63 mmol), and 18-crown-6 ether (10 mg) were added. The solution was heated to 90 °C in a sealed tube overnight. After allowing to cool to rt, water was added and the usual workup (DCM) and purification (20 to 30% AcOEt in hexanes) afforded **2-30** (708 mg, 44% over 2 steps) as a colorless oil. **¹H NMR** (300 MHz, CDCl₃) δ (ppm) 4.50 (d, J = 5.5 Hz, 2H), 3.83 (t, J = 7.5 Hz, 2H), 2.58 (t, J = 6.6 Hz, 4H), 2.09 (t, J = 7.2 Hz, 2H), 1.87 (qu, J = 6.6 Hz, 2H), 1.52 (s, 2H), -0.04 (s, 9H). **¹³C NMR** (75.5 MHz, CDCl₃) δ (ppm) 172.3 (s), 144.6 (s), 109.0 (t), 38.0 (t), 36.3 (t), 32.9 (t), 26.6 (t), 17.2 (t), -1.4 (q). **IR** (neat) ν (cm⁻¹) 2955, 2896, 1727, 1672, 1347, 1247. **HRMS** (ESI-TOF) m/z : [M + Na]⁺ Calcd for C₁₃H₂₃NO₂SiNa 276.1395, Found 276.1388.

1-(3-Methylbut-3-en-1-yl)piperidine-2,6-dione (2-31)



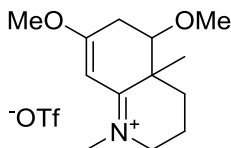
3 M HCl (2mL) was added to a solution of **2-30** (252 mg, 0.99 mmol) in THF (2 mL). The solution was stirred 90 min at rt. The usual workup (DCM) and purification (30 to 50% AcOEt in hexanes) afforded **2-31** (161 mg, 89%) as a colorless oil. **¹H NMR** (300 MHz, CDCl₃) δ (ppm) 4.72 (s, 1H), 4.63 (s, 1H), 3.88 (t, J = 7.3 Hz, 2H), 2.62 (t, 6.6 Hz, 4H), 2.20 (t, J = 7.3 Hz, 2H), 1.90 (t, J = 6.5 Hz, 2H), 1.75 (s, 3H). **¹³C NMR** (75.5 MHz, CDCl₃) δ (ppm) 172.5 (s), 143.1 (s), 112.1 (t), 37.8 (t), 36.1 (t), 33.0 (t), 22.4 (q), 17.3 (t). **IR** (neat) ν (cm⁻¹) 2969, 1723, 1688, 1352. **HRMS** (ESI-TOF) m/z : [M + Na]⁺ Calcd for C₁₀H₁₅NO₂Na 236.1257, Found 236.1256.

***tert*-Butyl *N*-(5-methoxy-4-methylpent-4-en-1-yl)-*N*-methylcarbamate (**2-58**)**



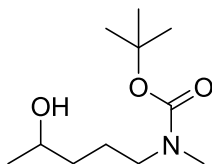
Following General Procedure C, a solution of **2-76** (3.57 g, 16.7 mmol) in THF (50 mL) was added to a solution of *n*-butyllithium (2.5 M in hexanes, 14.7 mL, 36.7 mmol) and MeOCH₂PPh₃Cl (12.6 g, 36.7 mmol) in THF (200 mL). The usual workup (Et₂O) and purification (5 to 25% EtOAc in hexanes) afforded **2-58** (3.54 g, 87%) as a yellow oil. ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) as a mixture of isomers δ (ppm) 5.71 (s) and 5.68 (s) (1H), 3.47 (s) and 3.44 (s) (3H), 3.09 (br s, 2H), 2.77 (s, 3H), 1.97 (t, *J* = 7.6 Hz) and 1.79 ((t, *J* = 7.5 Hz) (2H), 1.63-1.43 (m, 5H), 1.39 (s) and 1.38 (s) (9H) ¹³C NMR (75.5 MHz, CDCl₃) as a mixture of isomers δ (ppm) 155.8 (s), 142.0 (d) and 142.0 (d), 113.2 (s) and 113.0 (s), 79.1 (s) and 79.0 (s), 59.2 (q) and 59.1 (q), 48.7 (t), 34.2 (q) and 34.1 (q), 31.1 (t) and 26.1 (t), 28.5 (q), 25.5 (t), 17.1 (q) and 12.6 (q) IR (neat) ν (cm⁻¹) 2973, 2928, 1691, 1453, 1389, 1361 HRMS (ESI-TOF) *m/z*: [M + Na]⁺ Calcd for C₁₃H₂₉NO₃Na 266.1727, Found 266.1727.

5,7-Dimethoxy-1,4a-dimethyl-2,3,4,4a,5,6-hexahydroquinolin-1-ium Triflate (2-66**)**



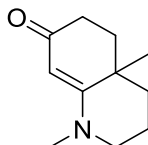
Following General Procedure E, a solution of **2-58** (500 mg, 2.05 mmol) in DCM (21 mL) was treated with triflic anhydride (725 μL, 4.31 mmol), DTBMP (886 mg, 4.31 mmol), and **1-54** (593 mg, 4.11 mmol). Solvent was evaporated under reduced pressure. Usual purification (100% hexanes then 0 to 12% MeOH in DCM) on basified silica gel⁴ afforded **2-66** (695 mg, 91%) as a viscous dark brown oil. ¹H NMR (300 MHz, MeOD) as a mixture of diastereomers δ (ppm) 5.84 (s, 1H), 3.98 (s, 3H), 3.84-3.68 (m, 2H), 3.55 (dd, *J* = 3.1, 2.2 Hz, 1H), 3.44 (s, 3H), 3.35 (s, 3H), 2.95 (dd, *J* = 19.1, 2.6 Hz, 1H), 2.82 (dd, *J* = 19.3, 2.0 Hz, 1H), 2.33-2.09 (m, 2H), 2.05-1.93 (m, 1H), 1.66-1.49 (m, 1H), 1.36 (s, 3H). ¹³C NMR (75.5 MHz, MeOD) as a mixture of diastereomers δ (ppm) 180.6 (s), 179.2 (s), 123.9 (s), 119.7 (t), 93.8 (d), 92.9 (d), 83.4 (d), 81.5 (d), 58.3 (q), 58.2 (q), 58.1 (q), 55.7 (t), 55.7 (t), 43.5 (q), 43.1 (q), 43.0 (d), 32.5 (t), 31.1 (t), 29.1 (t), 27.4 (t), 24.3 (q), 18.5 (t), 18.4 (t), 18.1 (t). IR (neat) ν (cm⁻¹) 2948, 1590, 1459, 1409, 1201. HRMS (ESI-TOF) *m/z*: [M]⁺ calcd for C₁₃H₂₂NO 224.1645, Found 224.1643.

***tert*-Butyl *N*-methyl-*N*-(4-oxopentyl)carbamate (**2-76**)**



Following General Procedure B, a solution of **2-74**⁸ (4.20 g, 20.8 mmol) in THF (50 mL) was added to a suspension of LiAlH₄ (4.00 g, 104 mmol) in THF (150 mL) followed by water (200 mL), Boc₂O (5.25 mL, 22.9 mmol) and saturated aqueous Rochelle salts (200 mL). Crude **2-75** (4.22 g) was used in the next step without any purification. Following General Procedure A, a solution of crude **2-75** (3.15 g, 14.5 mmol) in DCM (10 mL) was added to a solution oxalyl chloride (1.38 mL, 16.0 mmol) and DMSO (2.05 mL, 29.0 mmol) in DCM (75 mL), followed by triethylamine (9.8 mL, 73 mmol). Saturated aqueous NaHCO₃ (20 mL) was added. Usual work up (DCM) and purification (50% AcOEt in hexanes) on a short silica gel pad afforded **2-76** (3.00 g, 96%) as pale yellow oil. ¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ (ppm) 3.15 (dd, *J* = 13.6, 6.6 Hz, 2H), 2.76 (s, 3H), 2.39 (t, *J* = 7.1 Hz, 2H), 2.08 (s, 3H), 1.67 (p, *J* = 7.1 Hz, 2H), 1.40 (s, 9H). ¹³C NMR (75.5 MHz, DMSO-d₆) δ (ppm) 207.7 (s), 154.7 (s), 78.0 (s), 47.1 (t), 39.4 (t), 33.3 (q), 29.1 (q), 27.8 (q), 21.2 (t). IR (neat) ν (cm⁻¹) 2978, 2919, 1714, 1682, 1645, 1595, 1549.

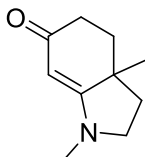
1,4a-Dimethyl-2,3,4,4a,5,6-hexahydroquinolin-7(1H)-one (2-94**)**



A solution of lithium chloride (158 mg, 3.72 mmol) and **2-66** (348 mg, 0.93 mmol) in DMSO (3mL) was heated to 175 °C for 45 min. The usual workup (AcOEt, brine) afforded crude **2-81** (142 mg) as a viscous brown oil. A small amount of product was purified on neutral alumina (5 to 25% acetone in DCM) for characterization. ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ (ppm) 6.45 (d, *J* = 9.8 Hz, 1H), 6.08 (dd, *J* = 9.8, 1.6 Hz, 1H), 5.33 (d, *J* = 1.3 Hz, 1H), 3.30 (ddd, *J* = 11.8, 6.3, 2. Hz, 1H), 2.99 (ddd, *J* = 11.7, 11.7, 5.2 Hz, 1H), 2.72 (s, 3H), 2.23 (dddd, *J* = 13.9, 12.7, 11.6, 6.5, 5.4 Hz, 1H), 1.83-1.55 (m, 3H), 1.35 (s, 3H) ¹³C NMR (75.5 MHz, CDCl₃) δ (ppm) 180.3 (s), 170.6 (s), 155.8 (d), 127.4 (d), 101.3 (d), 52.2 (t), 39.7 (q), 38.3 (s), 31.5 (t), 29.3 (q), 20.2 (t) IR (neat) ν (cm⁻¹) 2947, 2841, 1645, 1590, 1544, 1457. HRMS (EI) calcd for C₁₁H₁₅NONa [MNa⁺] 200.1046, found 200.1044. Following General Procedure F, crude **2-81** (80.0 mg, 0.45 mmol) was treated with Pd/C (10% w/w, 48 mg, 0.45 mmol) and H₂ in AcOEt (3 mL) to afford **2-94** (74 mg, 83% over two steps) as an orange oil. ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ (ppm) 5.05 (s, 1H), 3.29 (ddd, *J* = 12.3, 6.7, 1.0 Hz, 1H), 3.20 (ddd, *J* = 12.1, 12.0, 5.6 Hz, 1H), 2.79 (s, 3H), 2.53

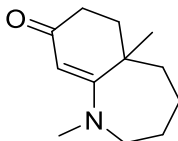
(ddd, $J = 17.9, 13.7, 5.6$ Hz, 1H), 2.32 (ddd, $J = 17.8, 5.2, 1.9$ Hz, 1H), 2.18 (dddd, $J = 13.7, 13.7, 11.4, 6.9, 4.4$ Hz, 1H), 1.83 (ddd, $J = 13.3, 13.3, 5.3$, 1H), 1.80-1.65 (m, 2H), 1.63-1.57 (m, 1H), 1.50 (ddd, $J = 13.5, 13.4, 3.9$ Hz, 1H), 1.30 (s, 3H) $^{13}\text{C NMR}$ (75.5 MHz, CDCl_3) δ (ppm) 196.5 (s), 170.8 (s), 98.5 (d), 51.8 (t), 40.0 (q), 37.4 (t), 34.9 (t), 33.7 (s), 33.2 (t), 24.6 (q), 19.1 (t) **IR** (neat) ν (cm^{-1}) 2924, 1592, 1541, 1319, 1272. **HRMS** (ESI-TOF) m/z : $[\text{M} + \text{H}]^+$ Calcd for $\text{C}_{11}\text{H}_{18}\text{NO}$ 180.1383, Found 180.1389.

1,3a-Dimethyl-1,2,3,3a,4,5-hexahydro-6H-indol-6-one (3-57)



A solution of lithium chloride (164 mg, 3.88 mmol) and **3-78** (349 mg, 0.97 mmol) in DMSO (4 mL) was heated to 160 °C for 10 min. The usual workup (Et_2O , brine) afforded crude **3-81** (160 mg, 99%) as a brown oil that was used in the next reaction without any purification. Following General Procedure F, crude **3-81** (53 mg, 0.32 mmol) was treated with Pd/C (10% w/w, 34 mg, 0.032 mmol) and H_2 in AcOEt (3 mL). The usual purification (2 to 10% MeOH in DCM) afforded **3-57** (46 mg, 85% over 2 steps) as a brown oil. $^1\text{H NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) as a mixture of conformers δ (ppm) 4.90 (s) and 4.88 (s) (1H), 3.72-3.57 (m, 1H), 3.53-3.25 (m, 2H), 2.85 (s) and 2.84 (s) (3H), 2.73-2.23 (m, 3H), 2.06-1.71 (m, 3H), 1.24 (s) and 1.17 (s), (3H). $^{13}\text{C NMR}$ (75.5 MHz, CDCl_3) as a mixture of conformers δ (ppm) 195.7 (s), 193.9 (s), 174.7 (s) 173.4 (s), 91.7 (d), 91.1 (d), 57.3 (t), 57.0 (t), 48.8 (s), 43.5 (s), 38.4 (t), 37.1 (t), 35.8 (t), 34.9 (q), 32.8 (t), 32.7 (q), 22.3 (q), 16.8 (q). **IR** (neat) ν (cm^{-1}) 2943, 2868, 1544, 1276, 1208. **HRMS** (ESI-TOF) m/z : $[\text{M} + \text{Na}]^+$ Calcd for $\text{C}_{10}\text{H}_{16}\text{NO}$ 166.1226, Found 166.1228.

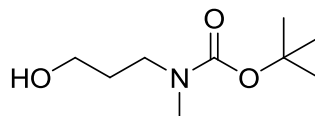
1,5a-Dimethyl-3,4,5,5a,6,7-hexahydro-1H-benzo[b]azepin-8(2H)-one (3-58)



Following General Procedure E, triflic anhydride (412 μL , 2.44 mmol) was added to a solution of **3-76** (300 mg, 1.17 mmol), DTBMP (501 mg, 2.44 mmol) and **1-54** (338 mg, 2.34 mmol) in DCM (12 mL). The solvent was evaporated under reduced pressure. Usual purification (ca. 1 L of hexanes then 0 to 12% MeOH in DCM) on basified silica gel⁴ afforded crude **3-79** as a mixture of diastereomers, containing ~20% of impurities, as a dark brown oil. The crude product was used in the next reaction without any purification. A solution of lithium chloride (146 mg, 3.45 mmol) and crude **3-79** (258 mg, 0.69 mmol) in

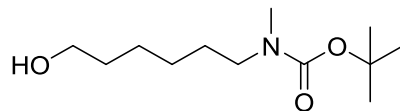
DMSO (2 mL) was heated to 175 °C for 10 min. The usual workup (Et₂O, brine) afforded crude **3-82** (87 mg) as a brown oil. The crude product was used in the next reaction without any purification. Following General Procedure F, crude **3-82** (87 mg, 0.45 mmol) was treated with Pd/C (10% w/w, 48 mg, 0.045 mmol) and H₂ in AcOEt (2 mL). The usual purification (2 to 3% MeOH in DCM) afforded **3-58** (82 mg, 61% over 2 steps) as a brown oil. **¹H NMR** (300 MHz, CDCl₃) δ (ppm) 5.00 (s, H), 3.71 (ddd, *J* = 14.5, 11.4, 2.5 Hz, 1H), 3.14 (ddd, *J* = 15.2, 3.2, 3.2 Hz, 1H), 2.93 (s, 3H), 2.50 (ddd, *J* = 18.5, 13.8, 5.1 Hz, 1H), 2.24 (ddd, *J* = 17.4, 13.5, 4.8 Hz, H), 2.08 (*J* = 135, 13.5, 4.8 Hz, 1H), 1.82-1.53 (m, 7H), 1.35 (s, 3H). **¹³C NMR** (75.5 MHz, CDCl₃) δ (ppm) 196.4 (s), 172.6 (s), 100.8 (d), 53.7 (t), 43.1 (q), 41.9 (t), 40.9 (t), 39.2 (q), 32.8 (t), 27.1 (t), 22.4 (t), 22.3 (q). **IR** (neat) ν (cm⁻¹) 2927, 1611, 1535, 1265. **HRMS** (ESI-TOF) *m/z*: [M + Na]⁺ Calcd for C₁₂H₁₉NONa 216.1359, Found 216.1362.

***tert*-Butyl *N*-(3-hydroxypropyl)-*N*-methylcarbamate (**3-63**)**



Following General Procedure B, a solution of **3-60** (1.41 g, 7.45 mmol) in THF (30 mL) was added to a suspension of LiAlH₄ (1.10 g, 29.8 mmol) in THF (60 mL) followed by water (90 mL), Boc₂O (2.1 mL, 8.9 mmol) and saturated aqueous Rochelle salts (200 mL). The usual workup (Et₂O) and purification (20 to 50% EtOAc in hexanes) afforded **3-63** (1.13 g, 80%) as a pale oil. **¹H NMR** (300 MHz, CDCl₃) δ (ppm) 3.94-3.78 (m, 1H), 3.59-3.40 (m, 2H), 3.36-3.18 (m, 2H), 2.77 (s, 3H), 1.74-1.53 (m, 2H), 1.39 (s, 9H). **¹³C NMR** (75.5 MHz, CDCl₃) as a mixture of rotamers δ (ppm) 157.1 (s) and 155.7 (s), 79.9 (s), 59.7 (t) and 58.2 (t), 45.6 (t) and 44.4 (t), 34.2 (q), 30.8 (t) and 29.8 (t), 28.4 (q). **IR** (neat) ν (cm⁻¹) 3438, 2964, 1668, 1445, 1365, 1152. **HRMS** (ESI-TOF) *m/z*: [M + Na]⁺ Calcd for C₉H₁₉NO₃Na 212.1257, Found 212.1259.

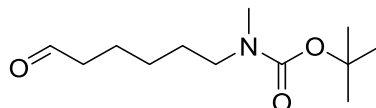
***tert*-Butyl *N*-(6-hydroxyhexyl)-*N*-methylcarbamate (**3-65**)**



Following General Procedure B, a solution of **3-62** (3.47g mg, 15.00 mmol) in THF (50 mL) was added to a suspension of LiAlH₄ (1.10 g, 30.0 mmol) in THF (100 mL) followed by water (150 mL), Boc₂O (3.90 mL, 16.5 mmol) and saturated aqueous Rochelle salts (150 mL). The usual workup (Et₂O) afforded pure **3-65** (3.06 g, 88%) as a pale yellow oil. **¹H NMR** (300 MHz, CDCl₃) δ (ppm) 3.63 (t, *J* = 6.5 Hz, 2H), 3.20 (t, *J* = 5.9 Hz, 2H), 2.82 (s, 3H), 1.70-1.10 (m, 9H), 1.45 (s, H). **¹³C NMR** (75.5 MHz, CDCl₃)

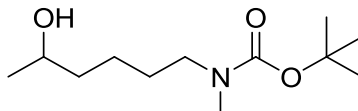
as a mixture of rotamers δ (ppm) 156.1 (s), 79.3 (s), 62.9 (t), 48.9 (s) and 48.2 (s), 34.2 (q) and 32.8 (q), 28.6 (q), 27.9 (t) and 27.7 (t), 26.6 (t) and 26.4 (t), 25.6 (t) and 25.4 (t). **IR** (neat) ν (cm^{-1}) 3440, 2930, 1692, 1672, 1393, 1364, 1161. **HRMS** (ESI-TOF) m/z : $[\text{M} + \text{Na}]^+$ Calcd for $\text{C}_{12}\text{H}_{25}\text{NO}_3\text{Na}$ 254.1727, Found 254.1738.

***tert*-Butyl *N*-methyl-*N*-(6-oxohexyl)carbamate (**3-68**)**



Following General Procedure A, a solution of **3-65** (3.06 g, 13.2 mmol) in DCM (15 mL) was added to a solution oxalyl chloride (1.3 mL, 15 mmol) and DMSO (1.9 mL, 26 mmol) in DCM (50 mL), followed by triethylamine (9.2 mL, 66 mmol). Saturated aqueous NaHCO_3 (50 mL) was added. The usual workup (Et_2O) afforded pure **3-68** as a colorless oil (3.0 g, 100%). **^1H NMR** (300 MHz, CDCl_3) δ (ppm) 9.63 (s, 1H), 3.07 (t, $J = 7.1$ Hz, 2H), 2.70 (s, 3H), 2.29 (td, $J = 7.3, 1.3$ Hz, 2H), **^{13}C NMR** (75.5 MHz, CDCl_3) as a mixture of rotamers δ (ppm) 202.2 (d), 155.6 (s), 79.0 (s), 48.3 (t) and 48.0 (t), 43.7 (t), 33.9 (q), 28.3 (q), 27.5 (t) and 27.3 (t), 26.1 (t), 21.6 (t). **IR** (neat) ν (cm^{-1}) 2932, 1723, 1687, 1391, 1162, 1141. **HRMS** (ESI-TOF) m/z : $[\text{M} + \text{Na}]^+$ Calcd for $\text{C}_{12}\text{H}_{23}\text{NO}_3\text{Na}$ 252.1570, Found 252.1582.

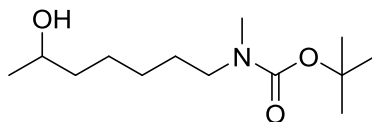
***tert*-Butyl *N*-(5-hydroxyhexyl)-*N*-methylcarbamate (**3-70**)**



Following General Procedure B, a solution of **3-61** (258 mg, 1.19 mmol) in THF (5 mL) was added to a suspension of LiAlH_4 (83 mg, 3.18 mmol) in THF (10 mL) followed by water (20 mL), Boc_2O (320 μL , 1.40 mmol) and saturated aqueous Rochelle salts (20 mL). The usual workup (Et_2O) afforded crude **3-64** (238 mg) as a pale yellow oil. The crude product was used in the next steps without any purification. Following General Procedure A, a solution of crude **3-64** (238 mg, 1.03 mmol) in DCM (2 mL) was added to a solution oxalyl chloride (98 μL , 1.4 mmol) and DMSO (145 μL mL, 2.05 mmol) in DCM (5 mL), followed by triethylamine (690 μL , 5.16 mmol). Saturated aqueous NaHCO_3 (10 mL) was added. The usual workup (Et_2O) afforded crude **3-67** (245 mg) as a pale oil. The crude product was used in the next steps without any purification. A solution of methylmagnesium bromide (3 M in Et_2O , 515 μL , 1.55 mmol) was slowly added to a solution crude **3-67** (245 mg, 1.03 mmol) in THF (10 mL) at -78 $^\circ\text{C}$. The cooling bath was removed and water (5 mL) and 1 N HCl (0.5 mL) were added when the reaction mixture reached rt. The usual workup (Et_2O) and purification (30 to 50% AcOEt in hexanes) afforded **3-70** (171

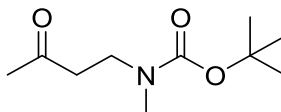
mg, 66% over 3 steps) as a colorless oil. **¹H NMR** (300 MHz, CDCl₃) as a mixture of rotamers δ (ppm) 3.79 (sex, *J* = 6.1 Hz, 1H), 3.21 (t, *J* = 7.0 Hz, 2H), 2.83 (s, 3H), 1.63-1.24 (m, 16H), 1.19 (d, *J* = 6.2 Hz, 3H). **¹³C NMR** (75.5 MHz, CDCl₃) as a mixture of rotamers δ (ppm) 156.0 (s), 79.3 (s), 67.8 (d), 48.8 (t) and 48.2 (t), 38.9 (t), 34.2 (t), 34.2 (q), 28.5 (q), 28.0 (t) and 27.5 (t), 23.6 (q). **IR** (neat) ν (cm⁻¹) 3362 (br), 2932, 2801, 1739, 1602, 1540, 1315, 1274, 1203 **HRMS** (ESI-TOF) *m/z*: [M + Na]⁺ Calcd for C₁₂H₂₅NO₃ 254.1727, Found 254.1729.

***tert*-Butyl *N*-(6-hydroxyheptyl)-*N*-methylcarbamate (3-71)**



A solution of methylmagnesium bromide (3M in Et₂O, 5.1 mL, 15 mmol) was slowly added to a solution of **3-68** (2.93 g, 12.8 mmol) in THF (125 mL) at -78 °C. The cooling bath was removed and water (50 mL) and 1 N HCl (5 mL) were added when the reaction mixture reached rt. The usual workup (Et₂O) and purification (30 to 50% AcOEt in hexanes) afforded **3-71** (2.58 g, 83%) as a yellow oil. **¹H NMR** (300 MHz, CDCl₃) as a mixture of rotamers δ (ppm) 3.81 (m, 1H), 3.27-3.09 (m, 2H), 2.79 (s, 3H), 1.93 (bs) and 1.73 (bs) (1H), 1.55-1.19 (m, 8H), 1.41 (s, 9H), 1.14 (d, *J* = 6.2 Hz, 3H). **¹³C NMR** (75.5 MHz, CDCl₃) as a mixture of rotamers δ (ppm) 156.0 (s), 79.2 (s), 67.9 (d), 48.9 (t) and 48.2 (t), 39.3 (t), 34.1 (q), 28.6 (q), 27.9 (t) and 27.7 (t), 26.7 (t) and 26.6 (t), 25.5 (t), 23.6 (q). **IR** (neat) ν (cm⁻¹) 3434 (br), 2930, 1692, 1673, 1391, 1365, 1150. **HRMS** (ESI-TOF) *m/z*: [M + Na]⁺ Calcd for C₁₃H₂₇NO₃Na 268.1883, Found 268.1894.

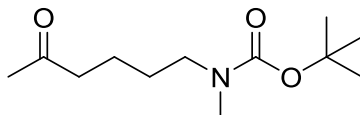
***tert*-Butyl *N*-methyl-*N*-(3-oxobutyl)carbamate (3-72)**



A solution of methylmagnesium bromide (3 M in Et₂O, 3.9 mL, 12 mmol) was slowly added to a solution of **3-66**⁹ (1.10 g, 5.87 mmol) in THF (120 mL) at -78 °C. The cooling bath was removed and water (50 mL) and 1 N HCl (5 mL) was added when the reaction mixture reached rt. The usual workup (Et₂O) afforded crude **3-69** (1.01 g) as a yellow oil. The product was used in the next step without any purification. Following General Procedure A, a solution of crude **3-69** (1.01 g mg, 4.99 mmol) in DCM (5 mL) was added to a solution oxalyl chloride (475 μL, 5.49 mmol) and DMSO (707 μL mL, 9.98 mmol) in DCM (25 mL), followed by triethylamine (9.8 mL, 73 mmol). Saturated aqueous NaHCO₃ (20 mL)

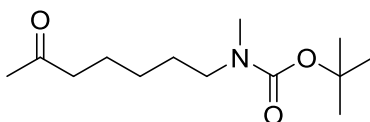
was added. The usual workup (Et₂O) afforded **3-72** (1.08 g, 85% over 2 steps) as a pale oil. Characterization matches literature.¹⁰

***tert*-Butyl *N*-methyl-*N*-(5-oxohexyl)carbamate (3-73)**



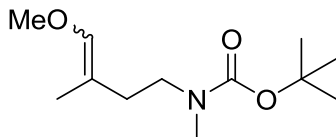
Following General Procedure A, a solution of **3-70** (550 mg, 2.38 mmol) in DCM (2 mL) was added to a solution oxalyl chloride (227 μ L, 2.62 mmol) and DMSO (337 μ L mL, 4.76 mmol) in DCM (12 mL), followed by triethylamine (1.6 mL, 12 mmol). Saturated aqueous NaHCO₃ (20 mL) was added. The usual workup (Et₂O) afforded pure **3-73** (397 mg, 73%) as a pale oil. ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) as a mixture of rotamers δ (ppm) 3.20 (t, *J* = 6.4 Hz, 2H), 2.82 (s, 3H), 2.46 (t, *J* = 6.9 Hz, 2H), 2.13 (s, 3H) 1.62-1.47 (m, 4H), 1.44 (s, 9H). ¹³C NMR (75.5 MHz, CDCl₃) as a mixture of rotamers δ (ppm) 207.7 (s), 155.6 (s), 79.0 (s), 48.4 (t) and 47.7 (t), 43.0 (t), 33.8 (q), 29.7 (q), 28.3 (q), 27.1 (t) and 26.8 (t), 20.6 (t). IR (neat) ν (cm⁻¹) 2974, 2932, 1714, 1686, 1480, 1448, 1420. HRMS (ESI-TOF) *m/z*: [M + Na]⁺ Calcd for C₁₂H₂₃NO₃Na 252.1570, Found 252.1560.

***tert*-Butyl *N*-methyl-*N*-(6-oxoheptyl)carbamate (3-74)**



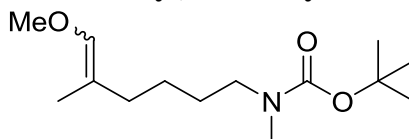
Following General Procedure A, a solution of **3-71** (1.45 g, 5.96 mmol) in DCM (15 mL) was added to a solution oxalyl chloride (567 μ L, 6.55 mmol) DMSO (843 μ L, 11.9 mmol) in DCM (15 mL), followed by triethylamine (4.1 mL, 30 mmol). Saturated aqueous NaHCO₃ (20 mL) was added. The usual workup (Et₂O) and purification (15 to 30% AcOEt in hexanes) afforded **3-74** as a yellow oil (1.23 g, 86%). ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ (ppm) 3.03 (t, *J* = 6.8 Hz, 2H), 2.66 (s, 3H), 2.27 (t, *J* = 7.2 Hz, 2H), 1.96 (s, 3H), 1.43 (qu, *J* = 7.6 Hz, 2H), 1.35 (qu, *J* = 7.8 Hz, 2H), 1.28 (s, 9H), 1.10 (qu, *J* = 7.5 Hz, 2H). ¹³C NMR (75.5 MHz, CDCl₃) δ (ppm) 208.4 (s), 155.5 (s), 78.8 (s), 48.2 (t), 43.4 (t), 33.9 (q), 29.6 (q), 28.3 (q), 27.5 (t), 26.0 (t), 23.3 (t). IR (neat) ν (cm⁻¹) 2932, 1716, 1691, 1390, 1366, 1162, 1135. HRMS (ESI-TOF) *m/z*: [M + Na]⁺ Calcd for C₁₃H₂₅NO₃Na 266.1727, Found 266.1741.

***tert*-Butyl *N*-(4-methoxy-3-methylbut-3-en-1-yl)-*N*-methylcarbamate (3-75)**



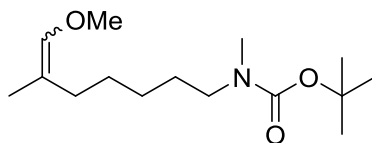
Following General Procedure C, a solution of **3-72** (1.00 g, 7.98 mmol) in THF (50 mL) was added to a solution of *n*-butyllithium (2.5 M in hexanes, 4.4 mL, 11 mmol) and MeOCH₂PPh₃Cl (3.56 g, 10.5 mmol) in THF (50 mL). The usual workup (Et₂O) and purification (5 to 25% EtOAc in hexanes) afforded **3-75** (743 mg, 65%) as an orange oil. ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) as a mixture of rotamers and isomers δ (ppm) 5.76 (br s, 1H), 3.51 (s) and 3.48 (s) (3H), 3.20 (br s, 2H), 2.83 (s) and 2.81 (s) (3H), 2.22 (t, *J* = 7.3 Hz) and 2.05-2.00 (m) (2H), 1.59 (s) and 1.53 (s) (3H), 1.43 (s, 9H). ¹³C NMR (75.5 MHz, CDCl₃) as a mixture of rotamers and isomers δ (ppm) 155.8 (s), 143.2 (d), 111.0 (s) and 110.6 (s), 79.2 (s) and 79.0 (s), 59.3 (q) and 59.3 (q), 48.0 (t) and 46.9 (t) and 46.4 (t), 34.4 (q) and 34.2 (q), 32.6 (t) and 32.1 (t) and 27.5 (t) and 27.3 (t), 28.5 (q), 17.5 (q) and 13.0 (q). IR (neat) ν (cm⁻¹) 2933, 1691, 1456, 1393, 1165, 1121. HRMS (ESI-TOF) *m/z*: [M + Na]⁺ Calcd for C₁₂H₂₃NO₃Na 252.1570, Found 252.1567.

***tert*-Butyl *N*-(6-methoxy-5-methylhex-5-en-1-yl)-*N*-methylcarbamate (3-76)**



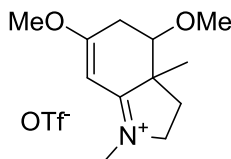
Following General Procedure C, a solution of **3-73** (3.97 g, 1.73 mmol) in THF (20 mL) was added to a solution of *n*-butyllithium (2.5 M in hexanes, 1.5 mL, 3.8 mmol) and MeOCH₂PPh₃Cl (1.25 g, 3.64 mmol) in THF (15 mL). The usual workup (Et₂O) and purification (5 to 25% EtOAc in hexanes) afforded **3-76** (304 mg, 68%) as a colorless oil and as a 1:1 mixture of *E/Z* isomers. ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) as a mixture of isomers δ (ppm) 5.83-5.72 (m, 1H), 3.56 (s) and 3.52 (s), 3.21 (t, *J* = 6.4 Hz, 2H), 2.84 (s, 3H), 2.09 (t, *J* = 7.5 Hz) and 1.90 (t, *J* = 7.3 Hz) (2H), 1.63-1.26 (m, 16H). ¹³C NMR (75.5 MHz, CDCl₃) as a mixture of isomers δ (ppm) 156.0 (s), 142.1 (d), 142.0 (d), 113.8 (s), 79.2 (s), 79.1 (s), 59.4 (q), 59.3 (q), 48.9 (t), 34.2 (q), 34.2 (q), 33.7 (t), 28.6 (q), 27.6 (t), 25.1 (t), 24.5 (t), 17.2 (q), 12.8 (q). IR (neat) ν (cm⁻¹) 2973, 2928, 1691, 1453, 1389, 1361. HRMS (ESI-TOF) *m/z*: [M + Na]⁺ Calcd for C₁₄H₂₇NO₃Na 280.1883, Found 280.1857.

***tert*-Butyl *N*-(7-methoxy-6-methylhept-6-en-1-yl)-*N*-methylcarbamate (**3-77**)**



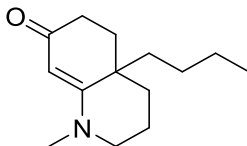
Following General Procedure C, a solution of **3-74** (1.23 g, 5.10 mmol) in THF (25 mL) was added to a solution of *n*-butyllithium (2.5 M in hexanes, 4.1 mL, 10.2 mmol) and MeOCH₂PPh₃Cl (3.50 g, 10.2 mmol) in THF (25 mL). The usual workup (Et₂O) and purification (5 to 20% EtOAc in hexanes) afforded **3-77** (1.05 g, 76%) as a yellow oil and as a 1:1 mixture of *E/Z* isomers. ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) as a mixture of isomers δ (ppm) 5.68 (s) and 5.67 (s) (1H), 3.46 (s) and 3.43 (s) (3H), 3.12 (t, *J* = 7.2 Hz, 2H), 2.76 (s, 3H), 1.98 (t, *J* = 7.4 Hz) and 1.79 (t, *J* = 7.3 Hz) (2H), 1.49 (d, *J* = 1.4 Hz) and 1.44 (d, *J* = 1.5 Hz) (3H), 1.48-1.39 (m, 2H), 1.38 (s, 9H), 1.19 (qu, *J* = 9.0 Hz) and 1.18 (qu, *J* = 7.8 Hz) (2H). ¹³C NMR (75.5 MHz, CDCl₃) as a mixture of isomers δ (ppm) 155.8 (s), 141.8 (d) and 141.7 (d), 1141 (s) and 113.7 (s), 79.0 (s) and 78.9 (s), 59.1 (q) and 59.1 (q), 48.8 (t) and 48.7 (t), 34.0 (q), 33.8 (t), 28.6 (t), 28.5 (q), 27.7 (t) and 27.1 (t) 26.4 (t) and 26.2 (t), 17.1 (q) and 12.6 (q). IR (neat) ν (cm⁻¹) 2929, 1394, 1396, 1369, 1165, 1138. HRMS (ESI-TOF) *m/z*: [M + Na]⁺ Calcd for C₁₅H₂₉NO₃Na 294.2040, Found 294.2042.

4,6-Dimethoxy-1,3a-dimethyl-3,3a,4,5-tetrahydro-2*H*-indol-1-ium Triflate (3-78**)**



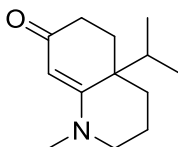
Following General Procedure E, triflic anhydride (385 μL, 2.29 mmol) was added to a solution of **3-75** (250 mg, 1.09 mmol), DTBMP (470 mg, 2.29 mmol) and **1-54** (315 mg, 2.18 mmol) in DCM (11 mL). The solvent was evaporated under reduced pressure. Usual purification (ca. 1 L of hexanes then 0 to 12% MeOH in DCM) on basified silica gel⁴ afforded **3-78** (348 mg, 89%) as an orange oil. ¹H NMR (300 MHz, CD₂Cl₂) δ (ppm) 5.85 (s, 1H), 4.27-4.13 (m, 1H), 4.02 (s, 3H), 3.91 (dd, *J* = 12.9, 9.8 Hz, 1H), 3.59 (dd, *J* = 2.6, 2.6 Hz, 1H), 3.41 (s, 3H), 3.35 (s, 3H), 2.97-2.79 (m, 2H), 2.66 (dd, *J* = 22.0, 10.9 Hz, 1H), 1.81 (dd, *J* = 12.4, 6.8 Hz), 1.32 (s, 3H). ¹³C NMR (75.5 MHz, CD₂Cl₂) as a mixture of isomers δ (ppm) 182.3 (s) and 181.3 (s), 119.4 (s), 88.9 (d), 79.1 (d), 58.9 (q), 58.6 (t), 58.0 (q), 53.1 (s), 36.3 (q), 31.6 (t), 28.4 (t), 21.5 (q). IR (neat) ν (cm⁻¹) 2945, 1642, 1575, 1252, 1149. HRMS (ESI-TOF) *m/z*: [M]⁺ Calcd for C₁₂H₂₀NO₂ 210.1489, Found 210.1499.

4a-Butyl-1-methyl-2,3,4,4a,5,6-hexahydroquinolin-7(1H)-one (3-83)



A solution of lithium chloride (173 mg, 4.10 mmol) and **3-101** (340 mg, 0.82 mmol) in DMSO (3mL) was heated to 160 °C for 5 min then allowed to cool to rt. The usual workup (Et₂O, brine) afforded crude **3-103** (156 mg) as a brown oil. The crude product was used in the next reaction without further purification. Following General Procedure F, crude **3-103** (156 mg, 7.50 mmol) was treated with Pd/C (10% w/w, 93 mg, 0.074 mmol) and H₂ in AcOEt (8 mL). The usual purification (2 to 5% MeOH in DCM) afforded **3-83** (121 mg, 76% over 2 steps) as a red-brown viscous oil. ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ (ppm) 4.76 (s, 1H), 3.28-3.25 (m, 1H), 3.11 (td, *J* = 12.0, 5.8 Hz, 1H), 2.66 (s, 3H), 2.17 (ddd, *J* = 17.6, 14.1, 5.3 Hz, 1H), 1.95 (ddd, *J* = 17.6, 5.1, 1.7 Hz, 1H), 1.91-1.80 (m, 1H), 1.76 (ddd, 13.7, 5.4, 1.7 Hz, 1H), 1.73 (dt, *J* = 13.3, 3.5 Hz, 1H), 1.64-1.56 (m, 2H), 1.51-1.41 (m, 2H), 1.27-1.09 (m, 5H), 0.83 (t, *J* = 7.2 Hz, 3H). ¹³C NMR (75.5 MHz, CDCl₃) δ (ppm) 196.5 (s), 172.0 (s), 98.1 (d), 51.7 (t), 39.9 (q), 36.6 (t), 34.0 (t), 33.1 (t), 32.7 (t), 29.8 (t), 25.8 (q), 23.2 (t), 18.8 (t), 14.2 (q). IR (neat) ν (cm⁻¹) 2935, 1614, 1544, 1457, 1190. HRMS (ESI-TOF) *m/z*: [M + H]⁺ Calcd for C₁₄H₂₄NO 227.1857, Found 227.1853.

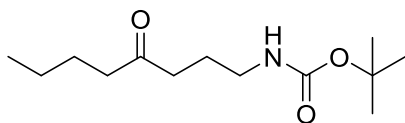
4a-Isopropyl-1-methyl-2,3,4,4a,5,6-hexahydroquinolin-7(1H)-one (3-85)



Following General Procedure E, triflic anhydride (157 μL, 0.93 mmol) was added to a solution of **3-100** (120 mg, 0.44 mmol), DTBMP (191 mg, 0.93 mmol) and **1-54** (157 μL, 0.87 mmol) in DCM (5 mL). The solvent was evaporated under reduced pressure. Usual purification (ca. 500 mL of hexanes then 0 to 20% MeOH in DCM) on basified silica gel⁴ afforded crude **3-102** (180 mg) pure at approximately 50% (by ¹H RMN) as a brown viscous oil. The crude product was used in the next reaction without further purification. A solution of lithium chloride (75 mg, 1.8 mmol) and crude **3-102** (177 mg, 0.44 mmol) in DMSO (3 mL) was heated to 160 °C for 10 min. The usual workup (Et₂O, brine) afforded crude **3-104** (88 mg) as a brown oil. The crude product was used in the next reaction without further purification. Following General Procedure F, crude **3-104** (156 mg, 7.50 mmol) was treated with Pd/C (10% w/w, 45 mg, 0.043 mmol) and H₂ in AcOEt (2 mL). The usual purification (1 to 10% MeOH in DCM) afforded

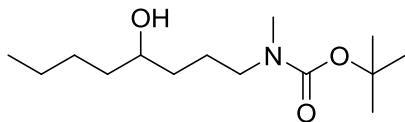
3-85 (18 mg, 20% over 3 steps) as a dark yellow viscous oil. **¹H NMR** (300 MHz, CDCl₃) δ (ppm) 5.19 (s, 1H), 3.32 (ddd, *J* = 12.4, 6.1, 4.0 Hz, 1H), 3.25-3.16 (m, 1H), 2.87 (s, 3H), 2.50 (ddd, *J* = 18.9, 13.1, 6.1 Hz, 1H), 2.29 (ddd, *J* = 18.4, 5.9, 1.4 Hz, 1H), 2.14 (dt, *J* = 13.9, 6.9 Hz, 1H), 2.00-1.76 (m, 4H), 1.71-1.56 (m, 1H), 1.39-1.29 (m, 1H), 0.96 (d, *J* = 7.0 Hz, 3H), 0.90 (d, *J* = 6.9 Hz, 3H). **¹³C NMR** (75.5 MHz, CDCl₃) δ (ppm) 206.1 (s), 171.4 (s), 99.5 (d), 52.2 (t), 40.6 (s), 39.9 (q), 34.4 (d), 33.2 (t), 33.1 (t), 29.3 (t), 20.9 (t), 18.2 (q), 18.1 (q). **IR** (neat) ν (cm⁻¹) 2943, 1601, 1544, 1465, 1329. **HRMS** (ESI-TOF) *m/z*: [M + Na]⁺ Calcd for C₁₃H₂₁NONa 230.1515, Found 230.1522.

***tert*-Butyl *N*-(4-hydroxyoctyl)-*N*-methylcarbamate (**3-86**)**



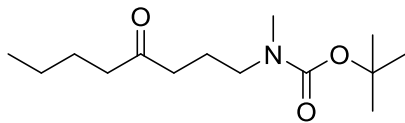
A solution of *n*-butyllithium (2.5 M hexanes, 3.3 mL, 8.25 mmol) was slowly added to a solution of **2-73** (1.39 g, 7.50 mmol) in THF (75 mL) at -78 °C. The reaction mixture was stirred at rt overnight then water was added. The usual workup (Et₂O) afforded **3-86** (1.52 g, 83%) as a pale yellow oil. Characterization matches literature.¹¹

***tert*-Butyl *N*-(4-hydroxyoctyl)-*N*-methylcarbamate (**3-87**)**



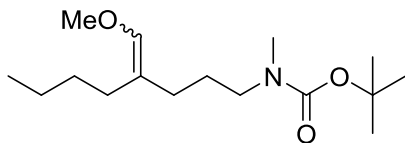
Following General Procedure B, a solution of **3-86** (1.31 g, 5.38 mmol) in THF (35 mL) was added to a suspension of LiAlH₄ (817 mg, 21.5 mmol) in THF (35 mL) followed by water (70 mL), Boc₂O (1.5 mL, 6.5 mmol) and saturated aqueous Rochelle salts (70 mL). The usual workup (Et₂O) and purification (10 to 30% AcOEt in hexanes) afforded **3-87** (780 mg, 56%) as a pale oil. **¹H NMR** (300 MHz, CDCl₃) δ (ppm) 4.31 (d, *J* = 5.4 Hz, 1H), 3.47-3.36 (m, 1H), 3.26-3.06 (m, 2H), 2.77 (s, 3H), 1.70-1.17 (m, 19H), 0.89 (t, *J* = 6.7 Hz, 3H). **¹³C NMR** (75.5 MHz, CDCl₃) as a mixture of rotamers δ (ppm) 154.8 (s), 78.1 (s), 69.2 (d), 48.2 (t) and 47.7 (t), 36.9 (t), 34.1 (t), 33.6 (t), 28.0 (q), 27.5 (t), 23.7 (t) and 23.7 (t), 22.3 (t), 14.0 (q). **IR** (neat) ν (cm⁻¹) 3451, 2957, 2926, 2858, 1673, 1460, 1395, 1147. **HRMS** (ESI-TOF) *m/z*: [M + Na]⁺ Calcd for C₁₄H₂₉NO₃Na 282.2040, Found 282.2041.

***tert*-Butyl *N*-methyl-*N*-(4-oxooctyl)carbamate (3-88)**



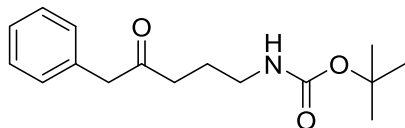
Following General Procedure A, a solution of **3-87** (780 mg, 3.01 mmol) in DCM (15 mL) was added to a solution oxalyl chloride (1.3 mL, 15 mmol) and DMSO (427 μ L, 6.02 mmol) in DCM (15 mL), followed by triethylamine (2.0 mL, 15 mmol). Saturated aqueous NaHCO_3 (30 mL) was added. The usual workup (Et_2O) afforded **3-88** (660 mg, 85%) as pale oil. $^1\text{H NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) δ (ppm) 3.21 (t, $J = 7.0$ Hz, 2H), 2.82 (s, 3H), 2.39 (t, $J = 7.0$ Hz, 4H), 1.77 (p, $J = 7.4$ Hz, 2H), 1.61-1.47 (m, 2H), 1.45 (s, 9H), 1.37-1.21 (m, 2H), 0.90 (t, $J = 7.3$ Hz, 3H). $^{13}\text{C NMR}$ (75.5 MHz, CDCl_3) δ (ppm) 210.2 (s), 156.2 (s), 79.5 (s), 48.0 (t), 42.8 (t), 39.6 (q), 34.2 (t), 28.6 (q), 26.1 (t), 22.5 (t), 21.7 (t), 14.0 (q). **IR** (neat) ν (cm^{-1}) 2963, 2932, 2871, 1695, 1393, 1365, 1170. **HRMS** (ESI-TOF) m/z : $[\text{M} + \text{Na}]^+$ Calcd for $\text{C}_{14}\text{H}_{27}\text{NO}_3\text{Na}$ 280.1883, Found 280.1884.

***tert*-Butyl *N*-(4-(methoxymethylene)octyl)-*N*-methylcarbamate (3-89)**



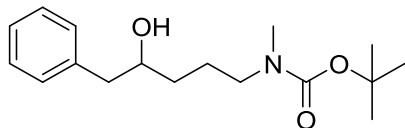
Following General Procedure C, a solution of **3-88** (660 mg, 2.56 mmol) in THF (25 mL) was added to a solution of *n*-butyllithium (2.5 M in hexanes, 2.25 mL, 5.63 mmol) and $\text{MeOCH}_2\text{PPh}_3\text{Cl}$ (1.84 g, 5.38 mmol) in THF (25 mL). The usual workup (Et_2O) and purification (5 to 20% Et_2O in hexanes) afforded **3-89** (335 mg, 46%) as a yellow oil and as a 1:1 mixture of *E/Z* isomers. $^1\text{H NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) as a mixture of isomers δ (ppm) 5.75 (s, 1H), 3.51 (s) and 3.51 (s) (3H), 3.16 (br s, 2H), 2.83 (s, 3H), 2.07-1.93 (m, 2H), 1.89-1.7 (m, 2H), 1.63-1.50 (m, 2H), 1.45 (s, 9H), 1.35-1.23 (m, 4H), 0.93-0.83 (m, 3H). $^{13}\text{C NMR}$ (75.5 MHz, CDCl_3) as a mixture of isomers δ (ppm) 156.0 (s), 142.4 (s) and 142.3 (s), 117.9 (d) and 117.7 (d), 79.2 (s) and 79.1 (s), 59.4 (q) and 59.3 (q), 79.0 (t), 34.3 (q) and 34.3 (q), 31.7 (t) and 31.3 (t), 30.6 (t) and 30.1 (t) and 28.8 (t), 28.6 (q), 26.6 (t), 25.4 (t) and 24.3 (t), 22.8 (t) and 22.5 (t), 14.3 (q) and 14.1 (q) and 14.1 (q). **IR** (neat) ν (cm^{-1}) 2929, 1693, 1457, 1391, 1365, 1165. **HRMS** (ESI-TOF) m/z : $[\text{M} + \text{Na}]^+$ Calcd for $\text{C}_{16}\text{H}_{31}\text{NO}_3\text{Na}$ 308.2196, Found 308.2197.

***tert*-Butyl *N*-(4-oxo-5-phenylpentyl)carbamate (**3-90**)**



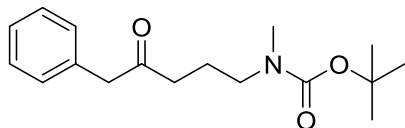
Benzylmagnesium chloride (0.59 M in THF) (14 mL, 8.25 mmol) was slowly added to a solution of **2-73** (1.39g, 7.50 mmol) in THF (75 mL) at -78 °C. The reaction mixture was stirred at rt overnight then water was added. The usual workup (Et₂O) and purification (15 to 30% AcOEt in hexanes) afforded **3-90** (1.52 g, 73%) as a yellow oil. **¹H NMR** (300 MHz, CDCl₃) δ (ppm) 7.39-7.17 (m, 5H), 4.58 (s, 1H), 3.70 (s, 2H), 3.07 (q, *J* = 6.5 Hz, 2H), 2.50 (t, *J* = 7.1 Hz, 2H), 1.73 (p, *J* = 7.0 Hz, 2H), 1.44, (s, 9H). **¹³C NMR** (75.5 MHz, CDCl₃) as a mixture of rotamers δ (ppm) 208.0 (s), 156.1 (s), 134.3 (s), 129.5 (d), 27.2 (d), 125.7 (d), 79.2 (s), 62.9 (t), 40.0 (t), 39.1 (t), 36.0 (t), 32.7 (t), 31.4 (t), 28.5 (q), 28.5 (q), 25.5 (t), 24.1 (t). **IR** (neat) ν (cm⁻¹) 2977, 2926, 1698, 1509, 1455, 1368, 1251, 1167, 1041. **HRMS** (ESI-TOF) *m/z*: [M + Na]⁺ Calcd for C₁₆H₂₃NO₃Na 300.1570, Found 300.1572.

***tert*-Butyl *N*-(4-hydroxy-5-phenylpentyl)-*N*-methylcarbamate (**3-91**)**



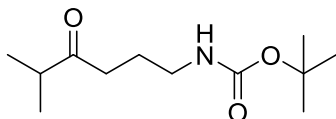
Following General Procedure B, a solution of **3-90** (1.52 g, 5.48 mmol) in THF (35 mL) was added to a suspension of LiAlH₄ (831 mg, 21.9 mmol) in THF (35 mL) followed by water (70 mL), Boc₂O (1.5 mL, 6.5 mmol) and saturated aqueous Rochelle salts (70 mL). The usual workup (Et₂O) and purification (10 to 30% AcOEt in hexanes) afforded **3-91** (760 mg, 47%) as a yellow oil. **¹H NMR** (300 MHz, DMSO-d₆) δ (ppm) 7.30-7.13 (m, 5H), 4.53 (d, 1H), 3.70-3.58 (m, 1H), 3.20-3.01 (m, 2H), 2.71 (s, 3H), 2.67-2.58 (m, 2H), 1.72-1.40, (m, 2H), 1.36 (s, 9H), 1.33-1.11 (m, 2H). **¹³C NMR** (75.5 MHz, DMSO-d₆) as a mixture of rotamers δ (ppm) 154.8 (s), 139.6 (s), 129.3 (d), 127.9 (d), 125.7 (d), 78.1 (s), 70.8 (d), 48.2 (t) and 47.1 (t), 43.7 (t), 33.6 (q), 33.5 (t), 28.1 (q), 23.8 (t) and 23.4 (t). **IR** (neat) ν (cm⁻¹) 3417, 2975, 2929, 2877, 1670, 1457, 1395, 1368, 1164. **HRMS** (ESI-TOF) *m/z*: [M + Na]⁺ Calcd for C₁₇H₂₇NO₃Na 316.1883, Found 316.1884.

***tert*-Butyl *N*-methyl-*N*-(4-oxo-5-phenylpentyl)carbamate (3-92)**



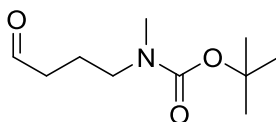
Following General Procedure A, a solution of **3-91** (760 mg, 2.59 mmol) in DCM (5 mL) was added to a solution oxalyl chloride (247 μ L, 2.85 mmol) and DMSO (367 μ L, 5.18 mmol) in DCM (10 mL), followed by triethylamine (1.75 mL, 13.0 mmol). Saturated aqueous NaHCO₃ (15 mL) was added. The usual workup (Et₂O) afforded **3-92** (710 mg, 94%) as a yellow oil. ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ (ppm) 7.37-7.16 (m, 5H), 3.68 (s, 2H), 3.17 (t, *J* = 6.9 Hz, 2H), 2.78 (s, 3H), 2.44 (t, *J* = 7.2 Hz, 2H), 1.75 (qu, *J* = 7.1 Hz, 2H), 1.43 (s, 9H). ¹³C NMR (75.5 MHz, CDCl₃) δ (ppm) 207.8 (s), 155.9 (s), 134.3 (s), 129.5 (d), 128.8 (d), 127.1 (d), 79.4 (s), 50.4 (t), 48.1 (t), 8.9 (t), 34.1 (q), 28.6 (q), 21.7 (t). IR (neat) ν (cm⁻¹) 2979, 2923, 1689, 1392, 1362, 1155. HRMS (ESI-TOF) *m/z*: [M + Na]⁺ Calcd for C₁₇H₂₅NO₃Na 314.1727, Found 314.1726.

***tert*-Butyl *N*-(5-methyl-4-oxohexyl)carbamate (3-94)**



A solution of *i*-propylmagnesium chloride (2.0 M in Et₂O, 5.3 mL, 10.6 mmol.) was slowly added to a solution of **2-73** (1.71 g, 9.23 mmol) in THF (90 mL) at -78 °C. The cooling bath was removed and the reaction mixture was stirred overnight at rt. Water was added and the usual workup (Et₂O) and purification (5 to 20% AcOEt in hexanes) afforded **3-94** (200 mg, 9%) as a yellow oil. ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ (ppm) 4.57 (br s, 1H), 3.11 (dd, *J* = 13.6, 6.6 Hz, 2H), 2.59 (dq, *J* = 6.9, 6.9 Hz, 1H), 2.49 (t, *J* = 7.1 Hz, 2H), 1.75 (qu, *J* = 7.0 Hz, 2H), 1.43 (s, 9H), 1.09 (d, *J* = 6.9 Hz, 6H). ¹³C NMR (75.5 MHz, CDCl₃) δ (ppm) 214.5, (s), 156.2 (s), 79.3 (s), 41.1 (d), 40.3 (t), 37.6 (t), 28.6 (q), 24.2 (q), 18.4 (q). IR (neat) ν (cm⁻¹) 3349, 2971, 1515, 1447, 1365, 1166. HRMS (ESI-TOF) *m/z*: [M + Na]⁺ Calcd for C₁₂H₂₃NO₃Na 252.1570, Found 252.1573.

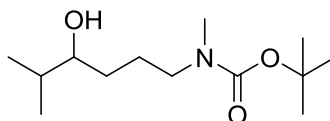
***tert*-Butyl *N*-methyl-*N*-(4-oxobutyl)carbamate (3-97)**



Carbonyldiimidazole (1.00 g, 6.17 mmol) was slowly added to a solution of **3-96** (1.22 g, 5.61 mmol) in DCM (37 mL) at 0 °C. The solution was stirred at rt for 1 h then was then cooled to -78 °C. DIBAL-H

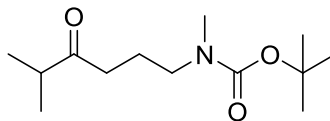
(1.0 M in toluene, 11.2 mL, 11.2 mmol) was then added over 10 min and stirring was continued for 1.5 h at -78 °C. Ethyl acetate (5 mL) was added and the reaction mixture was then allowed to reach rt. Saturated aqueous Rochelle salts were added and the usual workup (EtOAc) and purification (20 to 40% AcOEt in hexanes) afforded **3-97** (220 mg, 20%) as a colorless oil. **¹H NMR** (300 MHz, CDCl₃) δ (ppm) 9.79 (t, *J* = 1.2 Hz, 1H), 3.25 (t, *J* = 7.0 Hz, 2H), 2.84 (s, 3H), 2.46 (td, *J* = 7.2, 1.2 Hz, 2H), 1.84 (qu, *J* = 7.2 Hz, 2H), 1.45 (s, 9H). **¹³C NMR** (75.5 MHz, CDCl₃) δ (ppm) 201.7 (d), 156.0 (s), 79.7 (s), 47.9 (t), 41.1 (t), 34.3 (q), 28.6 (q), 20.4 (t). **IR** (neat) ν (cm⁻¹) 2946, 1686, 1395, 1144. **HRMS** (ESI-TOF) *m/z*: [M + Na]⁺ Calcd for C₁₀H₁₉NO₃Na 224.1257, Found 224.1251.

***tert*-Butyl *N*-(4-hydroxy-5-methylhexyl)-*N*-methylcarbamate (**3-98**)**



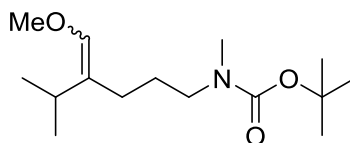
Following General Procedure B, a solution of **3-95** (2.03 g, 10.0 mmol) in THF (60 mL) was added to a suspension of LiAlH₄ (948 mg, 25.0 mmol) in THF (60 mL) followed by water (120 mL), Boc₂O (2.53 mL, 11.0 mmol) and saturated aqueous Rochelle salts (120 mL). The usual workup (Et₂O) afforded crude **3-96** (1.37 g, 67%) as a light yellow oil. Following General Procedure A, a solution of **3-96** (1.37 g, 6.73 mmol) in DCM (15 mL) was added to a solution oxalyl chloride (645 μL, 7.41 mmol) and DMSO (770 μL, 13.5 mmol) in DCM (25 mL), followed by triethylamine (4.6 mL, 34 mmol). Saturated aqueous NaHCO₃ (40 mL) was added. The usual workup (Et₂O) afforded crude **3-97** (1.26 g, 94%) as a yellow oil. Isopropylmagnesium chloride (1.95 M in THF) was added to a solution of **3-97** (215 mg, 107 mmol) in THF (5 mL) at -78 °C. The reaction mixture was stirred at -30 °C during 2 h then water was added. The usual workup (EtOAc) and purification (20 to 40% AcOEt in hexanes) afforded **3-98** (181 mg, 69%) as a colorless oil. **¹H NMR** (300 MHz, CDCl₃) δ (ppm) 3.30 (ddd, *J* = 8.7, 5.0, 3.7 Hz, 1H), 3.28-3.01 (m, 2H), 2.77 (s, 3H), 2.24 (br s, 1H), 1.74-1.17 (m, 5H), 1.39 (s, 9H), 0.84 (d, *J* = 6.8 Hz, 6H). **¹³C NMR** (75.5 MHz, CDCl₃) as a mixture of rotamers δ (ppm) 156.0 (s), 79.2 (s), 76.3 (d), 49.0 (t) and 48.3 (t), 34.1 (q), 33.8 (d), 31.0 (t) and 30.8 (t), 28.5 (q), 24.4 (t), 18.8 (q) and 18.3 (q). **IR** (neat) ν (cm⁻¹) 2932, 1672, 1461, 1398, 1365, 1149. **HRMS** (ESI-TOF) *m/z*: [M + Na]⁺ Calcd for C₁₃H₂₇NO₃Na 268.1883, Found 268.1888.

***tert*-Butyl *N*-methyl-*N*-(5-methyl-4-oxohexyl)carbamate (3-99)**



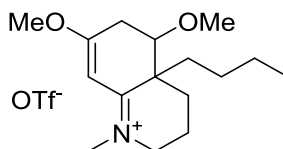
Following General Procedure A, a solution of **3-98** (181 mg, 0.74 mmol) in DCM (1 mL) was added to a solution oxalyl chloride (70 μ L, 0.81 mmol) and DMSO (159 μ L, 1.48 mmol) in DCM (3 mL), followed by triethylamine (513 μ L, 3.70 mmol). Saturated aqueous NaHCO₃ (5 mL) was added. The usual workup (DCM) and purification (20 to 25% AcOEt in hexanes) afforded **3-99** (154 mg, 86%) as a yellow oil. ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ (ppm) 3.15 (t, J = 7.0 Hz, 2H), 2.77 (s, 3H), 2.53 (sept, J = 6.9 Hz, 1H), 2.39 (t, J = 7.2 Hz, 2H), 1.72 (qu, J = 7.1 Hz, 2H), 1.39 (s, 9H), 1.03 (d, J = 6.9 Hz, 6H). ¹³C NMR (75.5 MHz, CDCl₃) as a mixture of rotamers δ (ppm) 214.0 (s), 155.9 (s), 79.3 (s), 48.2 (t) and 47.8 (t), 40.9 (d), 37.1 (t), 34.2 (q), 28.5 (q), 21.9 (t) and 21.7 (t), 18.2 (q). IR (neat) ν (cm⁻¹) 2967, 1690, 1391, 164, 1165, 1145. HRMS (ESI-TOF) m/z : [M + Na]⁺ Calcd for C₁₃H₂₅NO₃Na 266.1727, Found 266.1725.

***tert*-Butyl *N*-(4-(methoxymethylene)-5-methylhexyl)-*N*-methylcarbamate (3-100)**



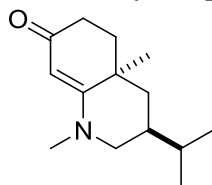
Following General Procedure C, a solution of **3-99** (154 mg, 0.63 mmol) in THF (2 mL) was added to a solution of *n*-butyllithium (2.5 M in hexanes, 557 μ L, 1.39 mmol) and MeOCH₂PPh₃Cl (454 mg, 1.32 mmol) in THF (5 mL). The usual workup (Et₂O) and purification (5 to 20% Et₂O in hexanes) afforded **3-100** (79 mg, 46%, 69% based on recovered starting material) as a yellow oil and a 1:1 mixture of *E/Z* isomers. ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) as a mixture of isomers δ (ppm) 5.75 (s) and 5.64 (s) (1H), 3.51 (s, 3H), 3.24-3.11 (m, 2H), 2.83 (s, 3H), 2.79 (sept, J = 7.0 Hz) and 2.17 (sept, J = 6.8 Hz) (1H), 2.02-1.92 (m) and 1.85-1.76 (m) (2H), 1.68-1.50 (m, 2H), 1.45 (s) and 1.44 (s) (9H), 0.99 (d, J = 7.0 Hz) and 0.97 (d, J = 7.0 Hz) (6H). ¹³C NMR (75.5 MHz, CDCl₃) as a mixture of isomers δ (ppm) 156.0 (s), 141.8 (d) and 141.7 (d), 123.2 (s), 79.3 (s) and 79.1 (s), 59.5 (q) and 59.3 (q), 49.1 (t) and 48.7 (t), 34.3 (q), 30.7 (q) and 27.1 (q), 28.6 (q) and 27.1 (q), 27.8 (t) and 27.4 (t), 26.2 (t) and 23.6 (t), 22.2 (q) and 21.2. IR (neat) ν (cm⁻¹) 2966, 2930, 1696, 1395, 1170. HRMS (ESI-TOF) m/z : [M + Na]⁺ Calcd for C₁₅H₂₉NO₃Na 294.2040, Found 294.2042.

4a-Butyl-5,7-dimethoxy-1-methyl-2,3,4,4a,5,6-hexahydroquinolin-1-ium Triflate (3-101)



Following General Procedure E, triflic anhydride (414 μL , 1.18 mmol) was added to a solution of **3-89** (335 mg, 1.17 mmol), DTBMP (505 mg, 2.46 mmol) and **1-54** (337 mg, 2.34 mmol) in DCM (12 mL). The solvent was evaporated under reduced pressure. Usual purification (ca. 1 L of hexanes then 0 to 12% MeOH in DCM) on basified silica gel⁴ afforded **3-101** (340 mg, 70%) as a brown viscous oil. **¹H NMR** (300 MHz, CDCl_3) δ (ppm) 5.75 (s, 1H), 3.98 (s, 3H), 3.87-3.76 (m, 1H), 3.74-3.60 (m, 1H), 3.55 (t, $J = 2.7$ Hz, 1H), 3.46 (s, 3H), 3.32 (s, 3H), 2.79 (dd, $J = 19.2, 2.1$ Hz, 1H), 2.71 (dd, $J = 19.7, 2.8$ Hz, 1H), 2.18-1.66 (m, 5H), 1.56-1.43 (m, 1H), 1.41-1.12 (m, 4H), 0.92 (t, $J = 6.9$ Hz, 3H). **¹³C NMR** (75.5 MHz, CDCl_3) δ (ppm) 180.5 (s), 178.3 (s), 92.5 (d), 80.0 (d), 58.5 (q), 55.4 (q), 45.4 (s), 43.7 (q), 36.4 (s), 30.7 (t), 26.5 (t), 23.5 (t), 23.0 (t), 18.2 (t), 14.1 (q). **IR** (neat) ν (cm^{-1}) 2957, 1590, 1410, 1253, 1150. **HRMS** (ESI-TOF) m/z : $[\text{M} + \text{Na}]^+$ Calcd for $\text{C}_{16}\text{H}_{28}\text{NO}_3$ 266.2115, Found 266.2116.

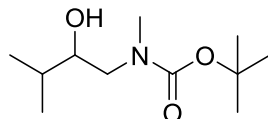
trans-3-Isopropyl-1,4a-dimethyl-2,3,4,4a,5,6-hexahydroquinolin-7(1H)-one (3-106)



Following General Procedure E, triflic anhydride (157 μL , 0.93 mmol) was added to a solution of **3-129** (143 mg, 0.50 mmol), DTBMP (216 mg, 1.05 mmol), and **1-54** (142 μL , 1.00 mmol) in DCM (5 mL). The solvent was evaporated under reduced pressure. Usual purification (ca. 400 mL of hexanes then 0 to 20% MeOH in DCM) on basified silica gel⁴ afforded crude **3-136** (128 mg) pure at approximately 90% (by ¹H RMN) as a brown viscous oil. The crude product was used in the next reaction without further purification. A solution of lithium chloride (75 mg, 1.8 mmol) and crude **3-136** (128 mg, 0.31 mmol) in DMSO (2 mL) was heated to 160 $^\circ\text{C}$ for 10 min then allowed to cool to rt. The usual workup (Et_2O , brine) afforded crude **3-139** (62 mg) as a brown oil. The crude product was used in the next reaction without further purification. Following General Procedure F, crude **3-139** (62 mg, 0.28 mmol) was treated with Pd/C (10% w/w, 30 mg, 0.028 mmol) and H_2 in AcOEt (2 mL). The usual purification (1 to 10% MeOH in DCM) afforded **3-106** (57 mg, 56% over 3 steps) as a dark yellow viscous oil as a 8:1 mixture of diastereomers. Major diastereomer **¹H NMR** (400 MHz, CDCl_3) δ (ppm) 5.04 (s, 1H), 3.32 (ddd, $J = 12.2, 6.2, 1.2$ Hz, 1H), 2.87 (t, $J = 11.7$ Hz, 1H), 2.80 (s, 3H), 2.52 (ddd, $J = 18.1, 13.7, 5.7$ Hz, 1H), 2.32

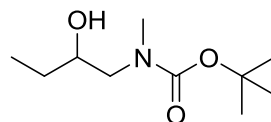
(ddd, $J = 17.3, 5.3, 1.3$ Hz, 1H), 1.87-1.27 (m, 2H), 1.69 (ddd, $J = 131, 5.6, 1.8$ Hz, 1H), 1.62 (dd, $J = 13.0, 3.4$ Hz, 1H), 1.52 (dq, 13.7, 6.9, 1H), 1.27 (s, 3H), 0.93 (d, $J = 6.7$ Hz, 3H), 0.92 (d, $J = 6.7$ Hz, 3H). $^{13}\text{C NMR}$ (101 MHz, CDCl_3) δ (ppm) 196.4 (s), 170.4 (s), 98.0 (d), 56.1 (t), 39.8 (q), 39.1 (t), 37.5 (t), 35.5 (d), 34.3 (s), 33.1 (t), 31.4 (d), 24.9 (q), 19.8(q). **IR** (neat) ν (cm^{-1}) 2927, 1603, 1552, 1458, 1239. **HRMS** (ESI-TOF) m/z : $[\text{M} + \text{Na}]^+$ Calcd for $\text{C}_{14}\text{H}_{23}\text{NONa}$ 244.1272, Found 244.1680.

***tert*-Butyl *N*-(2-hydroxy-3-methylbutyl)-*N*-methylcarbamate (3-117)**



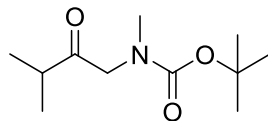
A solution of isopropylmagnesium chloride (1.95 M in THF) (1.42 mL, 2.78 mmol) was slowly added to a solution of **3-116**² (478 mg, 1.07 mmol) in THF (8 mL) at -78 °C. The reaction mixture was stirred at -30 °C for 2 h. Water was added and the usual workup (Et_2O) and purification (20 to 50% AcOEt in hexanes) afforded **3-117** (435 mg, 80%) as a colorless oil. $^1\text{H NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) δ (ppm) 3.62-3.52 (m, 1H), 3.52-2.99 (m, 2H), 2.91 (s, 3H), 1.66 (dsept, $J = 1.8, 6.8$ Hz, 1H), 1.46 (s, 9H), 0.94 (dd, $J = 6.8, 1.9$ Hz, 6H). $^{13}\text{C NMR}$ (75.5 MHz, CDCl_3) as a mixture of rotamers δ (ppm) 158.2 (s) and 155.7 (s), 80.1 (s), 75.6 (d), 53.4 (t), 35.8 (q), 32.2 (d), 28.4 (q), 18.7 (q) and 17.2 (q). **IR** (neat) ν (cm^{-1}) 2964, 1679, 1395, 1149. **HRMS** (ESI-TOF) m/z : $[\text{M} + \text{Na}]^+$ Calcd for $\text{C}_{11}\text{H}_{23}\text{NO}_3\text{Na}$ 270.1570, Found 270.1578.

***tert*-Butyl *N*-(2-hydroxybutyl)-*N*-methylcarbamate (3-118)**



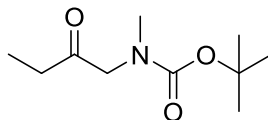
A solution of ethylmagnesium bromide (3M in Et_2O , 2.0 mL, 5.9 mmol) was slowly added to a solution of **3-116**² (2.93 g, 12.8 mmol) in THF (50 mL) at -78 °C. The cooling bath was removed and water (25 mL) followed by 1 N HCl (2 mL) were added when the reaction mixture reached rt. The usual workup (Et_2O) and purification (20 to 40% AcOEt in hexanes) afforded **3-118** (1.01 g, 100%) as a pale yellow oil. $^1\text{H NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) as a mixture of rotamers δ (ppm) 3.75-3.61 (m, 1H), 3.36-3.04 (br m, 2H), 2.89 (s, 3H), 1.43 (s, 9H), 0.94 (t, $J = 7.4$ Hz, 3H). $^{13}\text{C NMR}$ (75.5 MHz, CDCl_3) as a mixture of rotamers δ (ppm) 157.7 (s) and 156.0 (s), 80.0 (s), 72.5 (d), 55.2 (t), 36.3 (q), 28.5 (q), 28.1 (t), 9.9 (q). **IR** (neat) ν (cm^{-1}) 3446 (br), 2972, 1667, 1396, 1360, 1232, 1153. **HRMS** (ESI-TOF) m/z : $[\text{M} + \text{Na}]^+$ Calcd for $\text{C}_{10}\text{H}_{21}\text{NO}_3\text{Na}$ 226.1414, Found 226.1426.

***tert*-Butyl *N*-methyl-*N*-(3-methyl-2-oxobutyl)carbamate (3-119)**



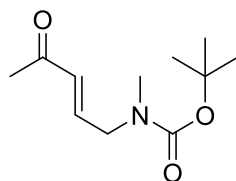
Following General Procedure A, a solution of **3-117** (181 mg, 0.74 mmol) in DCM (1 mL) was added to a solution oxalyl chloride (70 μ L, 0.81 mmol) and DMSO (159 μ L, 1.48 mmol) in DCM (3 mL), followed by triethylamine (513 μ L, 3.70 mmol). Saturated aqueous NaHCO₃ (5 mL) was added. The usual workup (DCM) afforded **3-119** (147 mg, 81%) as a yellow oil. **¹H NMR** (300 MHz, CDCl₃) as a mixture of rotamers δ (ppm) 4.06 (s) and 3.97 (s) (2H), 2.86 (s) and 2.83 (s) (3H), 2.60 (sept, J = 6.9 Hz, 1H), 1.43 (s) and 1.37 (s) (9H), 1.09 (d, J = 6.9 Hz, 6H). **¹³C NMR** (75.5 MHz, CDCl₃) as a mixture of rotamers δ (ppm) 209.9 (s) and 209.6 (s), 156.2 (s) and 155.6 (s), 80.0 (s), 56.8 (t) and 56.1 (t), 38.2 (d) and 37.8 (d), 35.8 (q) and 35.7 (q), 28.4 (q) and 28.3 (q), 18.2 (q) and 18.1 (q). **IR** (neat) ν (cm⁻¹) 2974, 1692, 1452, 1388, 1148. **HRMS** (ESI-TOF) m/z : [M + Na]⁺ Calcd for C₁₁H₂₁NO₃Na 238.1414, Found 238.1419.

***tert*-Butyl *N*-methyl-*N*-(2-oxobutyl)carbamate (3-120)**



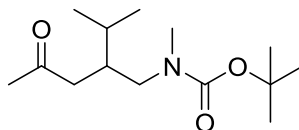
Following General Procedure A, a solution of **3-118** (1.00 g, 4.91 mmol) in DCM (25 mL) was added to a solution oxalyl chloride (468 μ L, 5.41 mmol) in DCM (25 mL), followed by triethylamine (3.4 mL, 25 mmol). Saturated aqueous NaHCO₃ (30 mL) was added. The usual workup (DCM) and purification on a silica gel short pad (20 to 50% Et₂O in hexanes) afforded **3-120** (870 mg, 88%) as a pale yellow oil. **¹H NMR** (300 MHz, CDCl₃) as a mixture of rotamers δ (ppm) 3.94 (s) and 3.86 (s) (2H), 2.85 (s) and 2.82 (s), 2.35 (q, J = 7.1 Hz) and 2.33 (q, J = 6.9 Hz) (2H), 1.40 (s) and 1.34 (s) (9H), 1.02 (t, J = 7.1 HZ) and 1.01 (t, J = 7.2 Hz) (3H). **¹³C NMR** (75.5 MHz, CDCl₃) as a mixture of rotamers δ (ppm) 207.1 (s) and 207.1 (s), 156.1 (s) and 155.5 (s), 80.0 (s), 58.3 (t) and 57.6 (t), 35.8 (q), 32.8 (t) and 32.6 (t), 28.4 (q) and 28.3 (q), 7.5 (q) and 7.3 (q). **IR** (neat) ν (cm⁻¹) 2978, 1725, 1688, 1396, 1369, 1150. **HRMS** (ESI-TOF) m/z : [M + Na]⁺ Calcd for C₁₀H₁₉NO₃Na 224.1257, Found 224.1258.

***tert*-Butyl (*E*)-*N*-methyl-*N*-(4-oxopent-2-en-1-yl)carbamate (**3-122**)**



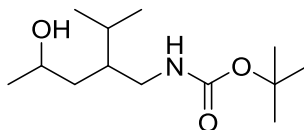
Following General Procedure D, **3-116**² (250 mg, 1.44 mmol) was added to a solution of dimethyl (2-oxopropyl)phosphonate (439 μ L, 3.17 mmol) and of sodium hydride (60% in oil, 120 mg, 3.02 mmol) in THF (15 mL). Saturated aqueous NH_4Cl (5 mL) then 1 N HCl (2 mL) were added. The usual workup (Et_2O) and purification (20% AcOEt in hexanes) afforded **3-122** (200 mg, 65%) as a yellow oil. **¹H NMR** (300 MHz, CDCl_3) as a mixture of rotamers δ (ppm) 6.73-6.55 (m, 1H), 6.06 (d, $J = 15.7$ Hz) and 6.03 (d, $J = 15.9$ Hz) (1H), 3.97 (br s, 2H), 2.83 (s) and 2.80 (s) (3H), 2.25 (s) and 2.21 (s) (3H), 1.43 (s) and 1.40 (s) (9H). **¹³C NMR** (75.5 MHz, CDCl_3) as a mixture of rotamers δ (ppm) 198.0 (s), 155.5 (s), 142.6 (d) and 142.5 (d), 131.1 (d) and 130.9 (d), 80.1 (d), 50.1 (t) and 49.6 (t), 34.5 (q), 28.4 (q), 27.4 (q) and 27.1 (q). **IR** (neat) ν (cm^{-1}) 2975, 1694, 1676, 1630, 1394, 1369, 1143. **HRMS** (ESI-TOF) m/z : $[\text{M} + \text{Na}]^+$ Calcd for $\text{C}_{11}\text{H}_{19}\text{NO}_3\text{Na}$ 236.1257, Found 236.1261.

***tert*-Butyl *N*-(2-isopropyl-4-oxopentyl)-*N*-methylcarbamate (**3-123**)**



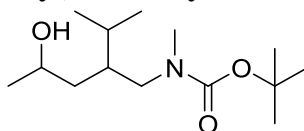
Following General Procedure A, a solution of **3-128** (1.09 g, 4.19 mmol) in DCM (5 mL) was added to a solution oxalyl chloride (400 μ L, 4.60 mmol) and DMSO (593 μ L, 8.38 mmol) in DCM (25 mL), followed by triethylamine (2.83 mL, 21.0 mmol). Saturated aqueous NaHCO_3 (30 mL) was added. The usual workup (DCM) afforded **3-129** (1.07 g, 100%) as a colorless oil. **¹H NMR** (300 MHz, CDCl_3) as a mixture of rotamers δ (ppm) 3.39-3.24 (m) and 3.19-3.06 (m) (1H), 3.00-2.91 (m) and 2.84-2.81 (m) (1H), 2.73 (s) and 2.68 (s) (3H), 2.44-2.10 (m, 3H), 2.6 (s, 3H), 1.71-1.51 (m, 1H), 1.37 (s, 9H), 0.84-0.75 (s, 6H). **¹³C NMR** (75.5 MHz, CDCl_3) as a mixture of rotamers δ (ppm) 208.3 (s) and 208.1 (s), 15.4 (s) and 15.6 (s), 79.5 (s) and 79.3 (s), 50.5 (t), 43.0 (t) and 42.1 (t), 37.9 (d) and 37.5 (d), 34.2 (q), 30.5 (d) and 29.2 (d), 28.5 (q), 27.7 (q) and 18.1 (q), 19.8 (q) and 18.6 (q). **IR** (neat) ν (cm^{-1}) 2960, 2933, 1689, 1391, 1366, 1166, 1147. **HRMS** (ESI-TOF) m/z : $[\text{M} + \text{Na}]^+$ Calcd for $\text{C}_{14}\text{H}_{27}\text{NO}_3\text{Na}$ 280.1883, Found 280.1886.

***tert*-Butyl *N*-(4-hydroxy-2-isopropylpentyl)carbamate (3-127)**



Trimethylsilyl cyanide (1.67 mL, 13.4 mmol) and water (640 μ L, 35.6 mmol) were added to a solution **3-125**¹² (1.00 g, 8.90 mmol) and cesium carbonate (30 mg, 0.089 mmol) in dioxane (15 mL). The reaction mixture was heated to reflux for 3 h then allowed to cool to rt. Water was added and the usual workup (AcOEt) afforded crude **3-126** (1.62 g) as a yellow oil. A small amount was purified using the usual purification (10 to 25% Et₂O in 1:4 DCM:hexanes) for characterization. ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ (ppm) 2.99 (ddd, $J = 8.2, 5.5, 4.8$ Hz, 1H), 2.83 (dd, $J = 17.9, 8.3$ Hz, 1H), 2.63 (dd, $J = 18.0, 5.5$ Hz, 1H), 2.19 (s, 3H), 1.83 (hd, $J = 6.7, 4.8$ Hz, 1H), 1.05 (d, $J = 6.8$ Hz, 3H), 1.02 (d, $J = 6.7$ Hz, 1H). ¹³C NMR (75.5 MHz, CDCl₃) δ (ppm) 204.0 (s), 120.5 (s), 43.5 (t), 33.1 (d), 30.1 (q), 29.7 (d), 21.0 (q), 18.5 (q). IR (neat) ν (cm⁻¹) 2966, 2877, 2242, 1716, 1366, 1165. HRMS (ESI-TOF) m/z : [M + Na]⁺ Calcd for C₈H₁₃NONa 162.0889, Found 162.0893. Following General Procedure B, a solution of crude **3-126** (955 mg, 6.86 mmol) in THF (10 mL) was added to a suspension of LiAlH₄ (521 mg, 13.7 mmol) in THF (60 mL) followed by water (70 mL), Boc₂O (1.75 mL, 7.55 mmol) and saturated aqueous Rochelle salts (70 mL). The usual workup (AcOEt) and purification (20 to 30% AcOEt in hexanes) afforded **3-127** (1.38 g, 82% over 2 steps) as a pale yellow oil. ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) as a mixture of rotamers δ (ppm) 5.04-4.94 (m) and 4.93-4.79 (m) (1H), 4.03-3.89 (m) and 3.89-3.73 (m) (1H), 3.20-2.92 (m, 2H), 2.68-2.55 (m) and 2.55-2.39 (m) (1H), 1.81-1.51 (m, 1H), 1.51-1.34 (m, 11H), 1.19 (d, $J = 6.1$ Hz) and 1.18 (d, $J = 6.1$ Hz) (3H), 0.96-0.79 (m, 6H). ¹³C NMR (75.5 MHz, CDCl₃) as a mixture of rotamers and diastereomers δ (ppm) 156.6 (s) and 156.6 (s), 79.4 (s) and 79.2 (s), 67.8 (d) and 66.4 (d), 42.7 (t) and 41.9 (t), 42.4 (d) and 40.7 (d), 38.9 (t) and 38.1 (t), 29.6 (d) and 29.4 (d), 28.6 (q) and 28.5 (q), 24.5 (q) and 24.3 (q), 20.0 (q) and 19.0 (q), 19.5 (q) and 18.8 (q). IR (neat) ν (cm⁻¹) 3331, 2962, 1686, 1522, 1366, 1170. HRMS (ESI-TOF) m/z : [M + Na]⁺ Calcd for C₁₃H₂₇NO₃Na 268.1883, Found 268.1887.

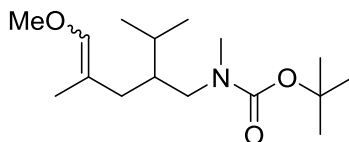
***tert*-Butyl *N*-(4-hydroxy-2-isopropylpentyl)-*N*-methylcarbamate (3-128)**



Following General Procedure B, a solution of **3-127** (3.57 g, 14.6 mmol) in THF (50 mL) was added to a suspension of LiAlH₄ (1.10 g, 29.1 mmol) in THF (100 mL) followed by water (150 mL), Boc₂O (3.70 mL, 16.1 mmol) and saturated aqueous Rochelle salts (150 mL). The usual workup (AcOEt) and

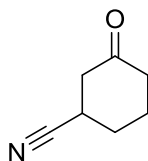
purification (50% AcOEt in hexanes) afforded **3-128** (3.60 g, 95%) as a colorless oil. **¹H NMR** (300 MHz, CDCl₃) as a mixture of rotamers δ (ppm) 3.82-3.65 (m, 1H), 3.39-2.85 (m, 2H), 2.77 (s) and 2.75 (s) (3H), 1.77-1.57 (m, 2H), 1.43-1.33 (m, 1H), 1.38 (s, 9H), 1.31, (t, *J* = 5.4 Hz) and 1.27 (t, *J* = 5.4 Hz) and 1.16 (t, *J* = 7.2 Hz) and 1.11 (t, *J* = 5.9 Hz) (2H), 1.11 (d, *J* = 6.1 Hz, 3H), 0.85-0.75 (m, 6H). **¹³C NMR** (75.5 MHz, CDCl₃) as a mixture of rotamers δ (ppm) 156.2 (s), 79.7 (s) and 79.4 (s), 66.8 (d) and 66.5 (d), 50.7 (t) and 50.4 (t), 39.4 (d), 38.6 (d) and 37.7 (d), 37.6 (t) and 37.2 (t), 34.8 (q), 28.5 (q) and 28.5 (q), 24.3 (q) and 24.0 (q), 20.0 (q) and 177 (q), 19.4 (q) and 17.8 (q). **IR** (neat) ν (cm⁻¹) 3431, 2961, 2931, 1693, 1671, 1365, 1151. **HRMS** (ESI-TOF) *m/z*: [M + Na]⁺ Calcd for C₁₃H₂₇NO₃Na 268.1883, Found 268.1887.

***tert*-Butyl *N*-(2-isopropyl-5-methoxy-4-methylpent-4-en-1-yl)-*N*-methylcarbamate (**3-129**)**



Following General Procedure C, a solution of **3-123** (2.83 g, 11.0 mmol) in THF (20 mL) was added to a solution of *n*-butyllithium (2.5 M in hexanes, 8.8 mL, 22 mmol) and MeOCH₂PPh₃Cl (7.54 g, 22 mmol) in THF (80 mL). The usual workup (AcOEt) and purification (5 to 10% acetone in hexanes) afforded **3-129** (2.53 g, 94%) as a colorless oil and as a mixture of *E/Z* isomers. **¹H NMR** (400 MHz, CDCl₃) as a mixture of isomers δ (ppm) 5.77 (s) and 5.73-5.70 (m) (1H), 3.51 (s) and 3.47 (s) (3H), 3.34-3.12 (m, 1H), 3.12-2.85 (m, 1H), 2.80-2.75 (m, 3H), 1.96-1.60 (m, 4H), 1.53 (d, *J* = 1.4 Hz) and 1.48 (d, *J* = 1.4 Hz) (3H), 1.43 (s, 9H), 0.92-0.80 (m, 6H). **¹³C NMR** (101 MHz, CDCl₃) as a mixture of isomers δ (ppm) 156.1 (s), 142.8 (d), 112.4 (s), 111.9 (s), 79.1 (s), 59.1 (q), 59.0 (q), 49.6 (t), 49.2 (t), 39.7 (d), 38.9 (d), 34.6 (q), 34.4 (q), 34.3 (q), 32.8 (t), 32.2 (t), 31.6 (t), 28.4 (q), 27.1 (d), 26.8 (d), 26.5 (d), 22.6 (t), 20.6 (q), 19.2 (q), 18.9 (q), 18.4 (q), 17.8 (q), 17.3 (q), 14.1 (q), 12.5 (q). **IR** (neat) ν (cm⁻¹) 2956, 2930, 1690, 164, 1148, 1121. **HRMS** (ESI-TOF) *m/z*: [M + Na]⁺ Calcd for C₁₆H₃₁NO₃Na 308.2196, Found 308.2202.

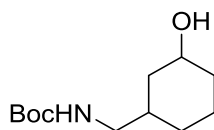
3-Oxocyclohexane-1-carbonitrile (3-131**)**



A solution of KCN (2.42 g, 37.5 mmol) and ammonium chloride (1.60 g, 30.0 mmol) in water (15 mL) was added to a solution of **3-130** (2.40 mL, 25.0 mmol) in DMF (30 mL). The resulting solution was

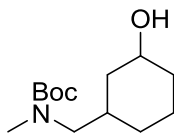
vigorously stirred at 90 °C for 40 min than allowed to cool to rt. Water was added and the usual workup (DCM 6×, several washings with 1:1 brine/water) and purification (10 to 25% AcOEt in 3:5 DCM/hexanes) afforded **3-131** (1.72 g, 56%) as a colorless oil. ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ (ppm) 3.09-3.00 (m, 1H), 2.65 (ddd, *J* = 14.7, 5.4, 0.6 Hz, 1H), 2.56 (dd, *J* = 14.8, 8.9 Hz, 1H), 2.41-2.35 (m, 2H), 2.22-2.06 (m, 2H), 2.06-1.92 (m, 1H), 1.89-1.75 (m, 1H). ¹³C NMR (75.5 MHz, CDCl₃) δ (ppm) 205.6 (s), 120.3 (s), 41.2 (t), 40.7 (t), 28.6 (d), 28.0 (t), 23.7 (t). IR (neat) ν (cm⁻¹) 2957, 2875, 2238, 1712, 1451, 1442. HRMS (ESI-TOF) *m/z*: [M + Na]⁺ Calcd for C₇H₉NONa 146.0576, Found 146.0582.

***tert*-Butyl *N*-((3-hydroxycyclohexyl)methyl)carbamate (3-132)**



Following General Procedure B, a solution **3-131** (1.61 g, 13.1 mmol) in THF (30 mL) was added to a suspension of LiAlH₄ (992 mg, 26.1 mmol) in THF (100 mL) followed by water (130 mL), Boc₂O (3.31 mL, 14.4 mmol) and saturated aqueous Rochelle salts (130 mL). The usual workup (Et₂O) and purification (30 to 55% AcOEt in hexanes) afforded **3-132** (2.51 g, 83%) as a white solid. *M*_p: 98 - 101 °C. ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) as a mixture of rotamers δ (ppm) 4.75 (br s, 1H), 3.59-3.43 (m, 1H), 2.95 (t, *J* = 6.1 Hz, 2H), 2.38 (br s, 1H), 2.02-1.85 (m, 2H), 1.81-1.68 (m, 1H), 1.68-1.54 (m, 1H), 1.54-1.40 (m, 1H), 1.39 (s, 9H), 1.32-1.10 (m, 2H), 0.95-0.66 (m, 2H). ¹³C NMR (75.5 MHz, CDCl₃) δ (ppm) 156.2 (s), 79.2 (s), 70.0 (d), 46.5 (t), 39.9 (t), 37.3 (d), 35.6 (t), 29.6 (t), 28.5 (q), 23.7 (t). IR (neat) ν (cm⁻¹) 3386, 3315 (br), 2932, 1691, 1519, 1365, 1247, 1168. HRMS (ESI-TOF) *m/z*: [M + Na]⁺ Calcd for C₁₂H₂₃NO₃Na 252.1570, Found 252.1577.

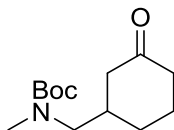
***tert*-Butyl *N*-((3-hydroxycyclohexyl)methyl)-*N*-methylcarbamate (3-133)**



Following General Procedure B, a solution of **3-132** (2.52 g, 10.9 mmol) in THF (10 mL) was added to a suspension of LiAlH₄ (827 mg, 21.8 mmol) in THF (70 mL) followed by water (70 mL), Boc₂O (1.8 mL, 6.5 mmol) and saturated aqueous Rochelle salts (80 mL). The usual workup (Et₂O) afforded **3-133** (2.62 g, 100%) as a pale oil. ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ (ppm) 3.58-3.39 (m, 1H), 3.10-2.90 (m, 2H), 2.77 (s, 3H), 2.38 (s, 1H), 1.88 (t, *J* = 11.2 Hz, 2H), 1.82-1.48 (m, 3H), 1.38 (s, 9H), 1.29-0.99 (m, 2H), 0.95-0.65 (m, 2H). ¹³C NMR (75.5 MHz, CDCl₃) as a mixture of rotamers δ (ppm) 156.0 (s), 79.3 (s), 70.3 (d),

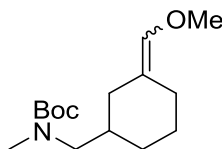
55.0 (t) and 54.6 (t), 40.1 (t) and 39.9 (t), 35.9 (d) and 35.5 (d), 35.6 (t), 35.0 (q), 29.7 (t), 28.5 (q), 23.8 (t). **IR** (neat) ν (cm⁻¹) 3413, 2929, 1691, 1670, 1393, 1363, 1153. **HRMS** (ESI-TOF) m/z : [M + Na]⁺ Calcd for C₁₃H₂₅NO₃Na 266.1727, Found 266.1733.

***tert*-Butyl *N*-methyl-*N*-((3-oxocyclohexyl)methyl)carbamate (3-134)**



Following General Procedure A, a solution of **3-133** (2.62 g, 10.9 mmol) in DCM (5 mL) was added to a solution oxalyl chloride (1.04 mL, 12.0 mmol) in and DMSO (1.54 mL, 2.08 mmol) in DCM (70 mL), followed by triethylamine (7.35 mL, 54.5 mmol). Saturated aqueous NaHCO₃ (70 mL) was added. The usual workup (DCM) afforded **3-134** (2.53 g, 96%) as a pale yellow oil. **¹H NMR** (300 MHz, DMSO-d₆, 70 °C) δ (ppm) 3.18 (dd, J = 14.0, 6.1 Hz, 1H), 3.08 (dd, J = 13.9, 6.2 Hz, 1H), 2.79 (3, 3H), 2.38-1.94 (m, 6H), 1.80-1.71 (m, 1H), 1.66-1.51 (m, 1H), 1.45-1.32 (m, 1H), 1.41 (s, 9H). **¹³C NMR** (75.5 MHz, CDCl₃) as a mixture of rotamers δ (ppm) 210.8 (s) and 210.5 (s), 155.9 (s) and 155.6 (s), 79.4 (s) and 79.3 (s), 45.5 (t), 41.3 (t), 38.2 (d) and 37.9 (d), 34.9 (q), 28.8 (t), 28.3 (q), 25.0 (t). **IR** (neat) ν (cm⁻¹) 3413 (br), 2929, 1691, 1670, 1393, 1363, 1153. **HRMS** (ESI-TOF) m/z : [M + Na]⁺ Calcd for C₁₃H₂₃NO₃Na 264.1570, Found 264.1575.

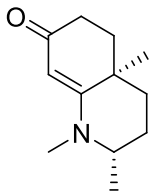
***tert*-Butyl *N*-((3-(methoxymethylene)cyclohexyl)methyl)-*N*-methylcarbamate (3-135)**



Following General Procedure C, a solution of **3-134** (720 mg, 2.98 mmol) in THF (5 mL) was added to a solution of *n*-butyllithium (2.5 M in hexanes, 2.4 mL, 6.0 mmol) and MeOCH₂PPh₃Cl (2.05 g, 5.97 mmol) in THF (25 mL). The usual workup (AcOEt) and purification (2 to 20% AcOEt in hexanes) afforded **3-135** (660 mg, 82%) as a colorless oil and as a 1:1 mixture of E/Z isomers. **¹H NMR** (300 MHz, CDCl₃) as a mixture of isomers and rotamers δ (ppm) 5.76 (s) and 5.74 (s) (1H), 3.52 (s) and 3.50 (s) (3H), 3.31-2.92 (m, 2H), 2.83 (s, 3H), 2.66 (br s) and 2.62 (br s) (1H), 2.01 (br s) and (1.97 (br s) (1H), 1.87-1.33 (m, 5H), 1.44 (s, 9H), 1.31-1.14 (m, 1H), 1.11-0.99 (m, 1H). **¹³C NMR** (75.5 MHz, CDCl₃) as a mixture of isomers δ (ppm) 156.1 (s) and 156.0 (s), 139.5 (d), 116.7 (s) and 116.5 (s), 79.1 (s), 59.3 (q) and 59.3 (q), 55.8 (t) and 54.2 (t), 38.3 (d) and 37.9 (d) and 37.0 (d) and 36.5 (d), 34.8 (q), 34.5 (t) and 29.4 (t) and 29.2 (t), 30.7 (t) and 3.2 (t), 28.5 (q), 27.0 (t), 25.7 (t) and 25.1 (t). **IR** (neat) ν (cm⁻¹) 2926,

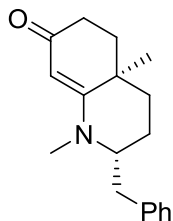
1688, 1393, 1235, 1129. **HRMS** (ESI-TOF) m/z : $[M + Na]^+$ Calcd for $C_{15}H_{27}NO_3Na$ 292.1883, Found 292.1897.

(2*S*,4*aR*)-1,2,4*a*-Trimethyl-2,3,4,4*a*,5,6-hexahydroquinolin-7(1*H*)-one (3-141)



A solution of lithium chloride (330 mg, 7.75 mmol) and **3-168** (600 mg, 1.55 mmol) in DMSO (4 mL) was heated to 175 °C for 30 min then allowed to cool to rt. The usual workup (Et_2O , brine) afforded crude **3-173** (380 mg) as a brown oil. The crude product was used in the next reaction without any purification. Following General Procedure F, crude **3-173** (296 mg, 1.55 mmol) was treated with Pd/C (10% w/w, 183 mg, 0.17 mmol) and H_2 in AcOEt (12 mL). The usual purification (1 to 5% MeOH in DCM) afforded **3-141** (254 mg, 70% over 2 steps) as a brown oil. **1H NMR** (300 MHz, $CDCl_3$) as a mixture of diastereomers δ (ppm) 5.03 (s, 1H), 3.54-3.45 (m) and 3.40-3.25 (m) (1H), 2.56 (dd, $J = 12.9, 5.2$ Hz) and 2.50 (dd, $J = 13.3, 5.6$ Hz) (1H), 2.34 (dd, $J = 5.4, 1.8$ Hz) and 2.28 (dd, $J = 5.4, 1.7$ Hz), 2.00 (td, $J = 7.5, 3.9$ Hz) and 1.97 (td, $J = 7.5, 3.9$ Hz) (1H), 1.91-1.78 (m, 2H), 1.72 (dd, $J = 5.7, 1.8$ Hz) and 1.66 (dd, $J = 5.6, 1.8$ Hz) (1H), 1.54 (d, $J = 3.9$ Hz, 1H), 1.51 (d, $J = 3.9$ Hz, 1H), 1.31 (d, $J = 6.2$ Hz) and 1.15 (d, $J = 6.6$ Hz) (3H), 1.28 (s, 3H). **^{13}C NMR** (75.5 MHz, $CDCl_3$) as a mixture of diastereomers δ (ppm) 196.5 (s) and 196.1 (s), 171.2 (s) and 170.3 (s), 99.9 (d) and 97.2 (d), 56.4 (d) and 55.2 (d), 39.4 (q) and 36.9 (q), 37.6 (t) and 37.3 (t), 33.8 (s) and 33.8 (s), 33.8 (t) and 33.2 (t), 32.7 (t) and 30.6 (t), 27.7 (t) and 25.1 (t), 25.4 (q) and 24.0 (q), 22.6 (q) and 19.0 (q). **IR** (neat) ν (cm^{-1}) 2917, 1602, 1539, 1524, 1320, 1263, 1212. **HRMS** (ESI-TOF) m/z : $[M + Na]^+$ Calcd for $C_{12}H_{19}NONa$ 216.1359, Found 216.1357.

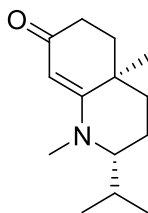
(2*R*,4*aR*)-2-Benzyl-1,4*a*-dimethyl-2,3,4,4*a*,5,6-hexahydroquinolin-7(1*H*)-one (3-142)



A solution of lithium chloride (250 mg, 5.93 mmol) and **3-169** (550 mg, 1.19 mmol) in DMSO (4mL) was heated to 160 °C for 40 min then allowed to cool to rt. The usual workup (Et_2O , brine) afforded crude **3-174** (330 mg) as a brown oil. The crude product was used in the next reaction without any purification.

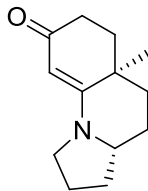
Following General Procedure F, crude **3-174** (330 mg, 1.19 mmol) was treated with Pd/C (10% w/w, 131 mg, 0.12 mmol) and H₂ in AcOEt (8 mL). The usual purification (1 to 5% MeOH in DCM) afforded **3-142** (94 mg, 35% over 2 steps) as a brown oil. ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ (ppm) 7.35-7.20 (m, 3H), 7.15-7.08 (m, 2H), 5.04 (s, 1H), 3.54 (ddd, *J* = 17.0, 8.1, 3.7 Hz, 1H), 3.07 (dd, *J* = 13.6, 3.7 Hz, 1H), 2.96 (s, 3H), 2.80 (dd, *J* = 13.6, 8.1 Hz, 1H), 2.49 (ddd, *J* = 18.6, 13.3, 5.6 Hz, 1H), 2.18 (ddd, *J* = 18.0, 5.4, 1.6 Hz, 1H), 1.89-1.69 (m, 3H), 1.64 (ddd, *J* = 13.1, 5.5, 1.6 Hz, 1H), 1.47 (d, *J* = 4.3 Hz, 1H), 1.44 (d, *J* = 4.3 Hz, 1H), 0.98 (s, 3H). ¹³C NMR (75.5 MHz, CDCl₃) δ (ppm) 196.0 (s), 171.7 (s), 136.8 (s), 129.7 (d), 128.8 (d), 127.0 (d), 97.3 (d), 60.5 (d), 41.4 (t), 38.5 (q), 37.8 (t), 33.7 (s), 33.2 (t), 32.8 (t), 24.0 (t), 23.4 (q). IR (neat) ν (cm⁻¹) 2920, 1598, 1536, 1318, 1259, 1208. HRMS (ESI-TOF) *m/z*: [M + H]⁺ Calcd for C₁₈H₂₄NO 270.1852, Found 270.1851.

(2*R*,4*aR*)-2-Isopropyl-1,4*a*-dimethyl-2,3,4,4*a*,5,6-hexahydroquinolin-7(1*H*)-one (3-143)



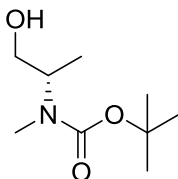
A solution of lithium chloride (46 mg, 1.1 mmol) and **3-170** (91.0 mg, 0.22 mmol) in DMSO (1mL) was heated to 160 °C for 5 min then allowed to cool to rt. The usual workup (Et₂O, brine) afforded crude **3-175** (53 mg) as a brown oil. The crude product was used in the next reaction without any purification. Following General Procedure F, crude **3-175** (48 mg, 0.22 mmol) was treated with Pd/C (10% w/w, 23 mg, 0.022 mmol) and H₂ in AcOEt (2 mL). The usual purification (2 to 10% MeOH in DCM) afforded **3-143** (44.7 mg, 92%) as a brown viscous oil and as a 10:1 mixture of diastereomers. Only the major diastereomer is reported. ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ (ppm) 4.99 (s, 1H), 3.22 (ddd, *J* = 10.0, 9.7, 4.6 Hz, 1H), 2.80 (s, 3H), 2.54 (ddd, *J* = 18.5, 13.1, 5.7 Hz, 1H), 2.37-2.24 (m, 2H), 1.91-1.61 (m, 4H), 1.57-1.41 (m, 2H), 1.26 (s, 3H), 0.93 (d, *J* = 6.9 Hz, 3H), 0.78 (d, *J* = 6.8 Hz, 3H). ¹³C NMR (75.5 MHz, CDCl₃) δ (ppm) 195.7 (s), 172.1 (s), 96.7 (d), 63.9 (d), 38.1 (t), 37.3 (q), 33.6 (s), 32.9 (t), 32.8 (t), 29.9 (d), 23.7 (q), 18.6 (q), 18.2 (t), 14.6 (q). IR (neat) ν (cm⁻¹) 2923, 1599, 1535, 1259, 1211. HRMS (ESI-TOF) *m/z*: [M + H]⁺ Calcd for C₁₄H₂₄NO 222.1852, Found 222.1864.

(3aR,5aR)-5a-Methyl-2,3,3a,4,5,5a,6,7-octahydropyrrolo[1,2-a]quinolin-8(1H)-one (3-144)



Following General Procedure E, triflic anhydride (164 μ L, 0.97 mmol) was added to a solution of **3-167** (123 mg, 0.46 mmol), DTBMP (200 mg, 0.98 mmol) and **1-54** (133 mg, 0.92 mmol) in DCM (5 mL). The solvent was evaporated under reduced pressure. Usual purification (ca. 400 mL of hexanes then 0 to 12% MeOH in DCM) on basified silica gel⁴ afforded crude **3-171**, pure at approximately 90%, as a dark brown oil and as a mixture of diastereomers. The crude product was used in the next reaction without any purification. A solution of lithium chloride (67 mg, 1.6 mmol) and crude **3-171** (126 mg, 0.32 mmol) in DMSO (2 mL) was heated to 175 $^{\circ}$ C for 45 min then allowed to cool to rt. The usual workup (Et₂O, brine) afforded crude **3-176** (60 mg) as a brown oil obtained. The crude product was used in the next reaction without any purification. Following General Procedure F, crude **3-176** (60 mg, 0.30 mmol) was treated with Pd/C (10% w/w, 32 mg, 0.030 mmol) and H₂ in AcOEt (2 mL). The usual purification (3 to 5% MeOH in DCM) afforded **3-144** (49 mg, 57% over 3 steps) as a yellow oil and as a 5:1 mixture of diastereomers. Only the major diastereomer was separated from the mixture and is reported. ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ (ppm) 4.93 (s, 1H), 3.25-3.13 (m, 3H), 2.53 (ddd, $J = 17.9, 12.7, 2.8$ Hz, 1H), 2.35 (dd, $J = 17.9, 5.5$ Hz, 1H), 2.14-1.92 (m, 3H), 1.91-1.68 (m, 4H), 1.65 (ddd, 13.0, 3.5, 3.5 Hz, 1H), 1.59 (dd, $J = 13.3, 3.3$ Hz, 1H), 1.55-1.44 (m, 1H), 1.30 (s, 3H) ¹³C NMR (75.5 MHz, CDCl₃) δ (ppm) 195.7 (s), 168.7 (s), 98.3 (d), 603 (d), 46.6 (t), 36.4 (t), 35.6 (t), 33.8 (s), 33.1 (t), 32.7 (t), 26.1 (q), 24.8 (t), 22.0 (t) IR (neat) ν (cm⁻¹) 2932, 2801, 1739, 1602, 1540, 1315, 1274, 1203 HRMS (ESI-TOF) m/z : [M + H]⁺ Calcd for C₁₃H₃₀NO 206.1539, Found 206.1542.

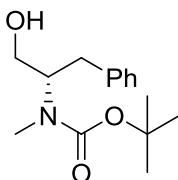
***tert*-Butyl (S)-N-(1-hydroxypropan-2-yl)-N-methylcarbamate (3-148)**



Following General Procedure B, a solution of **3-145** (3.78 g, 20.0 mmol) in THF (125 mL) was added to a suspension of LiAlH₄ (3.04 g, 80.0 mmol) in THF (125 mL) followed by water (200 mL), Boc₂O (5.52 mL, 24.0 mmol) and saturated aqueous Rochelle salts (200 mL). The usual workup (Et₂O) afforded **3-148** (3.78 g, 98%) as a colorless oil. ¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆, 70 $^{\circ}$ C) δ (ppm) 4.40 (t, $J = 5.4$ Hz)

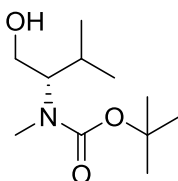
and 4.34 (t, $J = 5.7$ Hz) (1H), 4.07-3.96 (m, 1H), 3.52-3.18 (m, 2H), 2.67 (s, 3H), 1.41 (s) and 1.39 (s) (9H), 1.02 (d, $J = 6.6$ Hz) and 1.01 (d, $J = 6.9$ Hz) (3H). ^{13}C NMR (75.5 MHz, DMSO- d_6) as a mixture of rotamers δ (ppm) 154.8 (s), 77.8 (s) and 77.1 (s), 64.5 (t) and 62.5 (t), 47.9 (d) and 52.1 (d), 28.8 (q) and 28.6 (q), 27.9 (q), 17.0 (q) and 13.8 (q). **IR** (neat) ν (cm^{-1}) 3425 (br), 2980, 2924, 1667, 1366, 1246, 1152. **HRMS** (ESI-TOF) m/z : $[\text{M} + \text{Na}]^+$ Calcd for $\text{C}_9\text{H}_{19}\text{NO}_3\text{Na}$ 212.1257, Found 212.1261.

***tert*-Butyl (S)-N-(1-hydroxy-3-phenylpropan-2-yl)-N-methylcarbamate (3-149)**



Following General Procedure B, a solution of **3-146** (5.31 g, 20.0 mmol) in THF (125 mL) was added to a suspension of LiAlH_4 (3.04 g, 80.0 mmol) in THF (125 mL) followed by water (250 mL), Boc_2O (5.52 mL, 24.0 mmol) and saturated aqueous Rochelle salts (200 mL). The usual workup (Et_2O) and purification (30 to 40% AcOEt in hexanes) afforded **3-149** (2.8 g, 72%) as a yellow oil. ^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6 , 70 $^\circ\text{C}$) δ (ppm) 7.41-7.05 (m, 5H), 4.53 (br s, 1H), 4.22 (br s, 1H), 3.63-3.44 (m, 2H), 2.81 (dd, $J = 14.0, 5.4$ Hz, 1H), 2.71 (d, $J = 10.9$ Hz, 1H), 2.67 (s, 3H), 1.29 (s, 9H). ^{13}C NMR (75.5 MHz, DMSO- d_6 , 70 $^\circ\text{C}$) δ (ppm) 154.9 (s), 138.8 (s), 128.6 (d), 127.7 (d), 125.5 (d), 77.8 (s), 61.4 (t), 58.7 (d), 34.3 (t), 29.2 (q), 27.7 (q). **IR** (neat) ν (cm^{-1}) 3437, 2976, 2927, 1665, 1452, 1392, 1358, 1141. **HRMS** (ESI-TOF) m/z : $[\text{M} + \text{Na}]^+$ Calcd for $\text{C}_{15}\text{H}_{23}\text{NO}_3\text{Na}$ 288.1570, Found 288.1573.

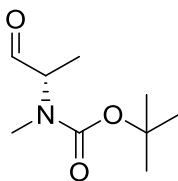
***tert*-Butyl (S)-N-(1-hydroxy-3-methylbutan-2-yl)-N-methylcarbamate (3-150)**



Following General Procedure B, a solution of **3-147** (2.17 g, 10.0 mmol) in THF (75 mL) was added to a suspension of LiAlH_4 (1.52 g, 80.0 mmol) in THF (75 mL) followed by water (150 mL), Boc_2O (2.62 mL, 12.0 mmol) and saturated aqueous Rochelle salts (150 mL). The usual workup (Et_2O) and purification (20 to 50% AcOEt in hexanes) afforded **3-150** (1.60 g, 72%) as a pale yellow oil. ^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6 , 70 $^\circ\text{C}$) as a mixture of rotamers δ (ppm) 4.25 (t, $J = 5.1$ Hz) and 4.20 (t, $J = 5.5$ Hz) (1H), 3.61-3.47 (m) and 3.26 (ddd, $J = 11.5, 9.1, 5.9$ Hz) (1H), 3.54 (dd, $J = 5.6, 6.4$ Hz) and 3.39 (dd $J = 5.6, 5.4$ Hz) (2H), 2.69 (s, 3H), 1.87-1.71 (m, 1H), 1.40 (s) and 1.40 (s) (9H), 0.91 (d, $J = 6.6$ Hz)

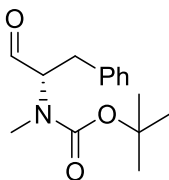
and 0.87 (d, $J = 6.8$ Hz) (3H), 0.83 (d, $J = 6.9$ Hz) and 0.8 (d, $J = 6.7$ Hz) (3H). ^{13}C NMR (75.5 MHz, DMSO- d_6) as a mixture of rotamers δ (ppm) 155.8 (s) and 155.7 (s), 78.0 (s) and 77.8 (s) and 77.1 (s), 63.5 (d) and 62.0 (d) and 57.2 (d), 61.5 (t) and 60.0 (t), 29.2 (q), 28.7 (d) and 28.3 (d) and 27.2 (d) and 26.7 (d), 28.1 (q), 20.1 (q) and 20.0 (q) and 19.8 (q) and 19.6 (q) and 19.6 (q) and 17.9 (q). **IR** (neat) ν (cm^{-1}) 3441, 2964, 1668, 1445, 1365, 1152. **HRMS** (ESI-TOF) m/z : $[\text{M} + \text{Na}]^+$ Calcd for $\text{C}_{11}\text{H}_{23}\text{NO}_3\text{Na}$ 240.1570, Found 240.1571.

***tert*-Butyl (S)-*N*-methyl-*N*-(1-oxopropan-2-yl)carbamate (3-151)**



Following General Procedure A, a solution of **3-148** (3.55 g, 18.8 mmol) in DCM (15 mL) was added to a solution oxalyl chloride (1.8 mL, 21 mmol) in and DMSO (2.7 mL, 38 mmol) in DCM (80 mL), followed by triethylamine (13 mL, 94 mmol). Saturated aqueous NaHCO_3 (70 mL) was added. The usual workup (DCM) and purification (10 to 18% EtOAc in hexanes) afforded **3-151** (2.57 g, 72%) as a colorless oil. ^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6 , 70 $^\circ\text{C}$) δ (ppm) 9.49 (s, 1H), 4.02 (q, $J = 7.0$ Hz, 1H), 2.86 (s, 3H), 1.40 (s, 9H), 1.25 (d, $J = 7.0$ Hz, 3H). ^{13}C NMR (75.5 MHz, DMSO- d_6) as a mixture of rotamers δ (ppm) 200 (d), 155 (s) and 154.1 (s), 79.6 (s) and 79.5 (s), 62.6 (d) and 61.6 (d), 33.7 (q) and 33.2 (q), 27.7 (q), 11.7 (q) and 10.8 (q). **IR** (neat) ν (cm^{-1}) 2980, 2935, 1737, 1684, 1452, 1366, 1317, 1251, 1150. **HRMS** (ESI-TOF) m/z : $[\text{M} + \text{CH}_3\text{OH} + \text{Na}]^+$ Calcd for $\text{C}_{10}\text{H}_{21}\text{NO}_4\text{Na}$ 242.1363, Found 242.1365.

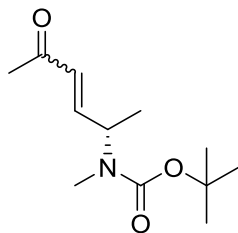
***tert*-Butyl (S)-*N*-methyl-*N*-(1-oxo-3-phenylpropan-2-yl)carbamate (3-152)**



Following General Procedure A, a solution of **3-149** (2.50 g, 9.42 mmol) in DCM (15 mL) was added to a solution oxalyl chloride (897 μL , 10.4 mmol) in and DMSO (1.3 mL, 19 mmol) in DCM (35 mL), followed by triethylamine (33 mL, 50 mmol). Saturated aqueous NaHCO_3 (70 mL) was added. The usual workup (DCM) and purification (50% EtOAc in hexanes) on a silica gel short pad afforded **3-152** (2.11 g, 85%) as an off-white solid. **Mp**: 70-72 $^\circ\text{C}$ ^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6 , 70 $^\circ\text{C}$) δ (ppm) 9.57 (s, 1H), 7.33-7.18 (m 5H), 4.32 (dd, $J = 10.3, 4.7$ Hz, 1H), 3.24 (dd, $J = 14.1, 4.7$ Hz, 1H), 2.91 (dd, 13.9, 10.4

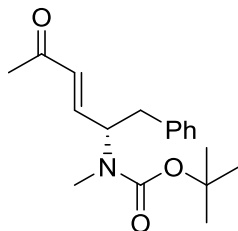
Hz, 1H), 2.61 (s, 3H), 1.35 (s, 9H). ^{13}C NMR (75.5 MHz, DMSO- d_6) as a mixture of rotamers δ (ppm) 199.6 (d), 155.1 (s) and 154.0 (s), 138.0 (s), 129.1 (d) and 129.0 (d), 128.3 (d) and 128.3 (d), 126.3 (d), 79.9 (s) and 79.4 (s), 68.1 (d) and 67.8 (d), 34.9 (q) and 34.3 (q), 32.8 (t), and 32.0 (t), 27.9 (q) and 27.7 (q). IR (neat) ν (cm^{-1}) 2976, 2931, 1735, 1689, 1452, 1403, 1365, 1250, 1151. HRMS (ESI-TOF) m/z : $[\text{M} + \text{CH}_3\text{OH} + \text{Na}]^+$ Calcd for $\text{C}_{16}\text{H}_{25}\text{NO}_4\text{Na}$ 318.1676, Found 318.1673.

***tert*-Butyl (S)-*N*-methyl-*N*-(5-oxohex-3-en-2-yl)carbamate (3-154)**



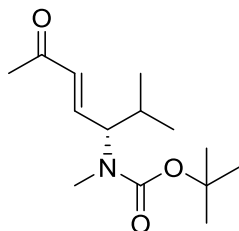
Following General Procedure D, a solution of **3-151** (2.01 g, 10.7 mmol) in THF (10 mL) was added to a solution of dimethyl (2-oxopropyl)phosphonate (3.3 mL, 24 mmol) and of sodium hydride (60% in oil, 898 mg, 22.5 mmol) in THF (90 mL). Saturated aqueous NH_4Cl (30 mL) then 1 N HCl (10 mL) were added. The usual workup (Et_2O) and purification (30 to 50% Et_2O in hexanes) afforded **3-154** (1.70 g, 71%) as a yellow oil and as a 20:1 mixture of *E/Z* isomers. A small portion of the mixture of isomers was separated for characterization. **3-154 E**: ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ (ppm) 6.59 (dd, $J = 16.2, 4.3$ Hz, 1H), 5.95 (dd, $J = 16.2, 2.0$ Hz, 1H), 4.47 (br s, 1H), 2.61 (s, 3H), 2.17 (s, 3H), 1.36 (s, 9H), 1.22 (s, 3H). ^{13}C NMR (75.5 MHz, CDCl_3) δ (ppm) 198.1 (s), 155.3 (s), 147.0 (d), 130.2 (d), 79.9 (s), 51.0 (d), 28.9 (q), 28.3 (q), 27.2 (q), 16.4 (q). IR (neat) ν (cm^{-1}) 2980, 2927, 1679, 1456, 1390, 1365, 1253, 1137. HRMS (ESI-TOF) M/Z : Calcd for $\text{C}_{12}\text{H}_{21}\text{NO}_3\text{Na}$ m/z : $[\text{M} + \text{Na}]^+$ 250.1414, Found 250.1416. **3-154 Z**: ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ (ppm) 6.07 (s, 1H), 6.05 (t, $J = 14.6$ Hz, 1H), 5.42 (qu, $J = 6.7$ Hz, 1H), 2.79 (s, 3H), 2.19 (s, 3H), 1.39 (s, 9H), 1.25 (d, $J = 7.0$ Hz, 3H). ^{13}C NMR (75.5 MHz, CDCl_3) δ (ppm) 198.5 (s), 155.6 (s), 146.0 (d), 126.1 (d), 79.6 (s), 50.1 (d), 31.5 (q), 29.7 (q), 28.7 (q), 18.0 (q). IR (neat) ν (cm^{-1}) 2976, 2939, 1678, 1389, 1365, 1254, 1146. HRMS (ESI-TOF) m/z : $[\text{M} + \text{Na}]^+$ Calcd for $\text{C}_{12}\text{H}_{21}\text{NO}_3\text{Na}$ 250.1414, Found 250.1415.

***tert*-Butyl (*S,E*)-*N*-methyl-*N*-(5-oxo-1-phenylhex-3-en-2-yl)carbamate (**3-155**)**



Following General Procedure D, a solution of **3-152** (2.05 g, 7.78 mmol) in THF (10 mL) was added to a solution of dimethyl (2-oxopropyl)phosphonate (2.4 mL, 17 mmol) and of sodium hydride (60% in oil, 654 mg, 16.3 mmol) in THF (70 mL). Saturated aqueous NH₄Cl (30 mL) then 1 N HCl (10 mL) were added. The usual workup (Et₂O) and purification (30 to 50% Et₂O in hexanes) afforded **3-155** (2.21 g, 95%) as a colorless oil. ¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆, 70 °C) δ (ppm) 7.34-7.17 (m, 5H), 6.81 (dd, *J* = 16.2, 5.3 Hz, 1H), 6.08 (dd, *J* = 16.2, 1.7 Hz, 1H), 4.93 (tdt, *J* = 8.4, 6.8, 1.7 Hz, 1H), 3.07-2.92 (m, 2H), 2.98 (s, 3H), 2.22 (s, 3H), 1.33 (s, 9H). ¹³C NMR (75.5 MHz, DMSO-d₆) as a mixture of rotamers δ (ppm) 9.7 (s), 154.3 (s), 1455 (d), 137.8 (s), 130.5 (d), 128.9 (d), 128.1 (d), 126.2 (d), 78.7 (s), 57.9 (d) and 56.6 (d), 36.4 (t), 29.4 (q), 27.7 (q), 27.0 (q). IR (neat) ν (cm⁻¹) 2976, 2927, 1685, 1617, 1388, 1366, 1321, 1171, 1141. HRMS (ESI-TOF) *m/z*: [M + Na]⁺ Calcd for C₁₈H₂₅NONa 326.1727, Found 326.1730.

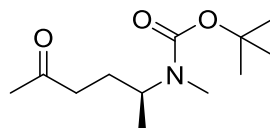
***tert*-Butyl (*S,E*)-*N*-methyl-*N*-(2-methyl-6-oxohept-4-en-3-yl)carbamate (**3-156**)**



Following General Procedure A, a solution of crude **3-150** (1.05 g, 4.83 mmol) in DCM (10 mL) was added to a solution oxalyl chloride (516 μL, 5.31 mmol) in and DMSO (684 μL, 9.66 mmol) in DCM (10 mL), followed by triethylamine (3.3 mL, 24 mmol). Saturated aqueous NaHCO₃ (20 mL) was added. The usual workup (DCM) afforded crude **3-153** (1.04 g) as a pale oil. The crude product was used in the next step without any purification. Following General Procedure D, a solution of crude **3-153** (1.04 g, 4.83 mmol) in THF (10 mL) was added to a solution of dimethyl (2-oxopropyl)phosphonate (1.5 mL, 11 mmol) and of sodium hydride (60% in oil, 405 mg, 10.1 mmol) in THF (50 mL). Saturated aqueous NH₄Cl (30 mL) then 1 N HCl (10 mL) were added. The usual workup (Et₂O) and purification (20 to 50% Et₂O in hexanes) afforded **3-156** (800 mg, 65% over 2 steps) as a colorless oil. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) as a mixture of rotamers δ (ppm) 6.72 (dd, *J* = 15.9, 6.7 Hz, 1H), 6.11 (d, *J* = 16.0 Hz, 1H), 4.33 (br s) and

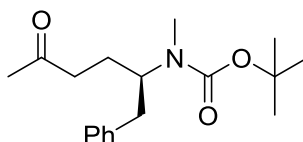
4.05 (br s) (1H), 2.70 (s, 3H), 2.25 (s, 3H), 1.94-1.85 (m, 1H), 1.44 (s, 9H), 0.93 (d, $J = 6.5$ Hz) and 0.90 (d, $J = 6.9$ Hz) (6H). ^{13}C NMR (100 MHz, DMSO- d_6) as a mixture of rotamers δ (ppm) 198.4 (s), 156.0 (s), 143.7 (d), 132.1 (d), 80.0 (s), 64.1 (d) and 62.5 (d), 30.0 (d), 29.3 (q), 28.6 (q), 27.7 (q), 20.3 (q), 19.5 (q). IR (neat) ν (cm^{-1}) 2969, 1470, 1679, 1384, 1365, 1147. HRMS (ESI-TOF) m/z : $[\text{M} + \text{Na}]^+$ Calcd for $\text{C}_{14}\text{H}_{25}\text{NO}_3\text{Na}$ 278.1727, Found 278.1728.

***tert*-Butyl (S)-*N*-methyl-*N*-(5-oxohexan-2-yl)carbamate (3-157)**



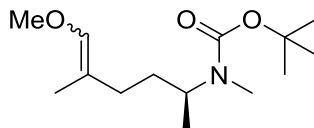
Following General Procedure F, **3-154** (1.60 g, 7.20 mmol) was treated with Pd/C (10% w/w, 766 mg, 0.72 mmol) and H_2 in AcOEt (50 mL) to afford **3-157** (1.62 mg, 100%) as a pale yellow oil. ^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6 , 70 $^\circ\text{C}$) δ (ppm) 4.00 (ddq, $J = 8.4, 6.6, 6.6$ Hz, 1H), 2.62 (s, 3H), 2.34 (dt, $J = 7.3, 3.2$ Hz 2H), 2.07 (s, 3H), 1.74-1.54 (m, 2H), 1.42 (s, 9H), 1.06 (d, $J = 6.8$ Hz, 3H). ^{13}C NMR (75.5 MHz, DMSO- d_6) as a mixture of rotamers δ (ppm) 207.5 (s), 154.9 (s), 78.3 (s), 49.9 (d) and 48.7 (d), 39.5 (t), 29.7 (q), 28.0 (q), 27.2 (t), 26.9 (q), 18.2 (q) and 17.9 (q). IR (neat) ν (cm^{-1}) 2976, 2939, 1714, 1684, 1396, 1339, 1141. HRMS (ESI-TOF) m/z : $[\text{M} + \text{Na}]^+$ Calcd for $\text{C}_{12}\text{H}_{23}\text{NO}_3\text{Na}$ 252.1570, found 252.1573.

***tert*-Butyl (R)-*N*-methyl-*N*-(5-oxo-1-phenylhexan-2-yl)carbamate (3-158)**



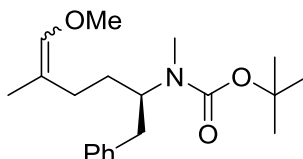
Following General Procedure F, **3-155** (156 mg, 7.50 mmol) was treated with Pd/C (10% w/w, 752 mg, 0.071 mmol) and H_2 in AcOEt (50 mL) to afford **3-158** (2.13 g, 100%) as a pale yellow oil. ^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6 , 70 $^\circ\text{C}$) δ (ppm) 7.40-7.10 (m, 5H), 4.19 (qu, $J = 7.5$ Hz, 1H), 2.74 (d, $J = 7.5$ Hz, 2H), 2.59 (s, 3H), 2.36 (t, $J = 7.2$ Hz, 2H), 2.06 (s, 3H), 1.80-1.70 (m, 2H), 1.30 (s, 9H). ^{13}C NMR (75.5 MHz, DMSO- d_6) as a mixture of rotamers δ (ppm) 207.9 (s) and 207.4 (s), 155.2 (s) and 154.8 (s), 139.0 (s) and 138.7 (s), 128.8 (d) and 128.7 (d), 128.0 (d), 125.9 (d), 78.1 (s) and 78.0 (s), 55.9 (d) and 54.7 (d), 39.7 (t), 38.3 (t) and 38.1 (t), 29.8 (q), 28.0 (q), 27.7 (q), 25.8 (t) and 25.2 (t). IR (neat) ν (cm^{-1}) 3022, 2976, 2931, 1718, 1684, 1392, 1364, 1167, 1134. HRMS (ESI-TOF) m/z : $[\text{M} + \text{Na}]^+$ Calcd for $\text{C}_{18}\text{H}_{27}\text{NO}_3\text{Na}$ 328.1338, Found 328.1884.

***tert*-Butyl (*S*)-*N*-(6-methoxy-5-methylhex-5-en-2-yl)-*N*-methylcarbamate (**3-160**)**



Following General Procedure C, a solution of **3-157** (1.50 g, 6.55 mmol) in THF (25 mL) was added to a solution of *n*-butyllithium (2.5 M in hexanes, 5.75 mL, 14.4 mmol) and MeOCH₂PPh₃Cl (4.70 g, 13.8 mmol) in THF (100 mL). The usual workup (Et₂O) and purification (10 to 20% Et₂O in hexanes) afforded **3-160** (1.21 g, 72%) as a yellow oil and as a 1:1 mixture of *E/Z* isomers. ¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆, 70 °C) as a mixture of isomers and rotamers δ (ppm) 5.81 (dd, *J* = 2.6, 1.2 Hz) and 5.80-5.78 (m) (1H), 3.97 (ddq, *J* = 13.0, 6.5, 6.6 Hz, 1H), 3.47 (s) and 3.45 (s), (3H) 2.62 (s), and 2.62 (s) (3H), 2.01-1.67 (m, 2H), 1.58-1.42 (m, 2H), 1.51 (d, *J* = 1.4 Hz) and 1.49 (d, *J* = 1. Hz) (3H), 1.41 (s) and 1.40 (s) (9H), 1.04 (d, *J* = 2.0 Hz) and 1.02 (d, *J* = 2.1 Hz) (3H). ¹³C NMR (75.5 MHz, DMSO-d₆) as a mixture of rotamers and isomers δ (ppm) 154.9 (s), 142.2 (d) and 142.1 (d), 112.0 (s) and 111.5 (s), 78.2 (s), 58.8 (q) and 58.7 (q), 50.7 (d) and 50.3 (d) and 49.4 (d) and 48.9 (d), 32.2 (t) and 31.9 (t) and 31.5 (t) and 31.2 (t), 30.3 (t) and 25.6 (t), 28.1 (q), 27.1 (q), 18.1 (q) and 18.0 (q) and 17.8 (q) and 17.7 (q), 16.9 (q) and 12.7 (q). IR (neat) ν (cm⁻¹) 2972, 2931, 1686, 1456, 1396, 1338, 1205, 1171, 1130. HRMS (ESI-TOF) *m/z*: [M + Na]⁺ Calcd for C₁₄H₂₇NO₃Na 280.1883, Found 280.1886.

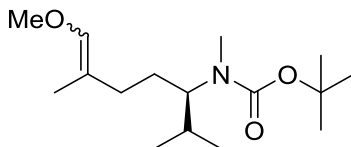
***tert*-Butyl (*R*)-*N*-(6-methoxy-5-methyl-1-phenylhex-5-en-2-yl)-*N*-methylcarbamate (**3-161**)**



Following General Procedure C, a solution of **3-158** (2.03 g, 6.65 mmol) in THF (25 mL) was added to a solution of *n*-butyllithium (2.5 M in hexanes, 5.9 mL, 15 mmol) and MeOCH₂PPh₃Cl (4.8 g, 14 mmol) in THF (100 mL). The usual workup (Et₂O) and purification (10 to 20% Et₂O in hexanes) afforded **3-161** (1.35 g, 61%) as a pale oil and as a 1:1 mixture of *E/Z* isomers. ¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆, 70 °C) as a mixture of isomers δ (ppm) 7.29-7.07 (m, 5H), 5.81 (s, 1H), 4.13 (br s, 1H), 3.46 (s) and 3.45 (s) (3H), 2.75-2.66 (m, 2H), 2.61 (s, 3H), 2.05-1.83 (m, 1H), 1.78 (t, *J* = 7.4 Hz, 1H), 1.69-1.50 (m, 2H), 1.49 (s, 3H), 1.26 (s, 9H). ¹³C NMR (75.5 MHz, DMSO-d₆) as a mixture of rotamers and isomers δ (ppm) 155.1 (s) and 154.9 (s), 142.3 (d) and 142.2 (d) and 142.1 (d), 139.3 (s) and 139.3 (s) and 139.0 (s) and 139.0 (s), 128.9 (d) and 128.9 (d), 128.0 (d), 125.8 (d), 112.0 (s) and 11.8 (s), 11.4 (s) and 11.3 (s), 78.0 (s) and 77.8 (s), 58.8 (q) and 58.7 (q), 56.7 (d) and 56.2 (d) and 55.5 (d) and 55.0 (d), 38.2 (t) and 38.1 (t) and 38.0 (t) and 37.9 (t), 30.4 (t) and 30.1 (t) and 29.9 (t) and 29.3 (t), 28.0 (q) and 27.8 (q), 25.4 (t),

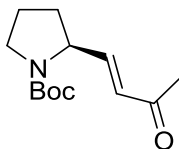
16.9 (q), 12.7 (q). **IR** (neat) ν (cm⁻¹) 2976, 2931, 1685, 1456, 1364, 1201, 1127. **HRMS** (ESI-TOF) m/z : [M + Na]⁺ Calcd for C₂₀H₃₁NO₃Na 356.2196, Found 356.2201.

***tert*-Butyl (*R*)-*N*-(7-methoxy-2,6-dimethylhept-6-en-3-yl)-*N*-methylcarbamate (**3-162**)**



Following General Procedure F, **3-156** (800 mg, 3.13 mmol) was treated with Pd/C (10% w/w, 333 mg, 0.31 mmol) and H₂ in AcOEt (20 mL) to afford **3-159** (2.13 g) as a pale yellow oil. The crude product was used in the next step without any purification. Following General Procedure C, a solution of crude **3-159** (200 mg) in THF (8 mL) was added to a solution of *n*-butyllithium (2.5 M in hexanes, 690 μ L, 1.72 mmol) and MeOCH₂PPh₃Cl (562 mg, 1.64 mmol) in THF (8 mL). The usual workup (Et₂O) and purification (10 to 20% Et₂O in hexanes) afforded **3-162** (160 mg, 72% over 2 steps) as a colorless oil and as a 1:1 mixture of *E/Z* isomers. **¹H NMR** (300 MHz, CDCl₃) as a mixture of rotamers and isomers δ (ppm) 5.75 (s) and 5.71 (s) (1H), 3.76-3.64 (m) and 3.56-3.44 (m) (1H), 3.52 (d, *J* = 1.0 Hz) and 3.48 (d, *J* = 2.2 Hz) (3H), 2.66 (d, *J* = 8.8 Hz) and 2.61 (d, *J* = 9.7 Hz), 1.97-1.87 (m, 1H), 1.83-1.25 (m, 4H), 1.56 (s) and 1.51 (s) (3H), 1.44 (s, 9H), 0.91 (dd, *J* = 6.5, 1.1 Hz) and 0.90 (d, *J* = 6.5 Hz) (3H), 0.82 (d, *J* = 6.7 Hz) (3H). **¹³C NMR** (75.5 MHz, CDCl₃) as a mixture of rotamers and isomers δ (ppm) 156.8 (s) and 156.7 (s), 142.2 (d) and 142.1 (d) and 141.8 (d) and 141.7 (d), 114.4 (s) and 114.0 (s) and 113.6 (s) and 113.5 (s), 59.3 (q), 31.2 (d) and 31.1 (d) and 30.9 (d), 31.0 (t) and 30.9 (t) and 28.1 (t) and 27.8 (t), 30.0 (q) 28.7 (q), 26.2 (t) and 26.0 (t), 20.5 (q) and 20.3 (q), 20.2 (q) and 20.1 (q) and 19.9 (q) and 19.8 (q), 17.6 (q) and 12.9 (q) and 12.9 (q). **IR** (neat) ν (cm⁻¹) 2967, 687, 1454, 1134. **HRMS** (ESI-TOF) m/z : [M + Na]⁺ Calcd for C₁₆H₃₁NO₃Na 308.2196, Found 308.2195.

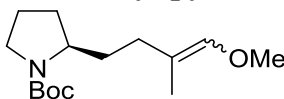
***tert*-Butyl (*S,E*)-2-(3-oxobut-1-en-1-yl)pyrrolidine-1-carboxylate (**3-165**)**



Following General Procedure D, a solution of **3-164**¹³ (270 mg, 1.35 mmol) in THF (5 mL) was added to a solution of dimethyl (2-oxopropyl)phosphonate (493 μ L, 2.97 mmol) and of sodium hydride (60% in oil, 113 mg, 2.84 mmol) in THF (10 mL). Saturated aqueous NH₄Cl (5 mL) then 1 N HCl (1 mL) were added. The usual workup (Et₂O) and purification (30 to 50% EtOAc in hexanes) afforded **3-165** (220 mg,

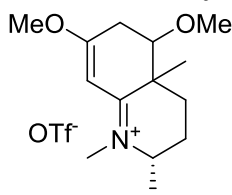
67%) as a yellow oil. $^1\text{H NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) as a mixture of rotamers δ (ppm) 6.62 (bs, 1H), 6.03 (d, $J = 15.9$ Hz, 1H), 4.47 (bs) and 4.33 (bs) (1H), 3.43 (bs, 2H), 2.22 (s, 3H), 2.04 (bs, 1H), 1.92-1.66 (m, 3H), 1.41 (s) and 1.38 (s) (9H) $^{13}\text{C NMR}$ (75.5 MHz, CDCl_3) as a mixture of rotamers δ (ppm) 198.3 (s), 154.4 (s), 147.6 (d), 129.6 (s), 79.8 (s), 58.1 (d) and 57.7 (d), 46.7 (t) and 46.4 (t), 32.0 (t) and 31.0 (t), 28.5 (q), 27.3 (q), 23.7 (t) and 23.1 (t) **IR** (neat) ν (cm^{-1}) 2974, 2879, 1689, 1675, 1633, 1627, 1387, 1359, 1255 **HRMS** (ESI-TOF) m/z : $[\text{M} + \text{Na}]^+$ Calcd for $\text{C}_{13}\text{H}_{21}\text{NO}_3\text{Na}$ 262.1414, Found 262.1399.

***tert*-Butyl (*R*)-2-(4-methoxy-3-methylbut-3-en-1-yl)pyrrolidine-1-carboxylate (**3-167**)**



Following General Procedure F, **3-165** (390 mg, 1.63 mmol) was treated with Pd/C (10% w/w, 87 mg, 0.082 mmol) and H_2 in EtOH (80 mL) to afford **3-166** (390 mg) as a colorless oil and used in the next reaction without any purification. Following General Procedure C, a solution of crude **3-166** (203 mg, 0.84 mmol) in THF (10 mL) was added to a solution of *n*-butyllithium (2.5 M in hexanes, 740 μL , 1.85 mmol) and $\text{MeOCH}_2\text{PPh}_3\text{Cl}$ (605 mg, 1.76 mmol) in THF (10 mL). The usual workup (Et_2O) and purification (2.5 to 3% EtOAc in hexanes) afforded **3-167** (145 mg, 64%) as a yellow oil. $^1\text{H NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) as a mixture of isomers and rotamers δ (ppm) 5.75 (s) and 5.71 (s) (1H), 3.80-3.60 (m, 1H), 3.51 (s) and 3.48 (s) (3H), 3.40-3.21 (m, 7H), 1.57 (d, $J = 1.2$ Hz) and 1.52 (d, $J = 1.1$ Hz) (3H), 1.44 (s, 9H), 1.36-1.21 (m, 1H) $^{13}\text{C NMR}$ (75.5 MHz, CDCl_3) as a mixture of isomers and rotamers δ (ppm) 154.7 (s), 141.9 (d), 141.2 (d), 113.6 (s), 78.9 (s), 59.3 (q), 59.2 (q), 57.3 (d), 57.2 (d), 46.5 (t), 46.3 (t), 33.1 (t), 32.7 (t), 30.9 (t), 30.5 (t), 29.9 (t), 28.7 (d), 25.7 (t), 23.8, 23.2 (t), 17.3 (q), 13.0 (q) **IR** (neat) ν (cm^{-1}) 2969, 2875, 1684, 1387, 1363, 1250 **HRMS** (ESI-TOF) m/z : $[\text{M} + \text{Na}]^+$ Calcd for $\text{C}_{15}\text{H}_{27}\text{NO}_3\text{Na}$ 292.1883, Found 292.1886.

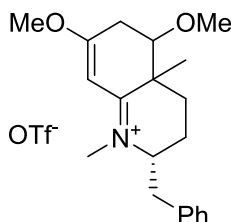
(2*S*)-5,7-Dimethoxy-1,2,4a-trimethyl-2,3,4,4a,5,6-hexahydroquinolin-1-ium Triflate (3-168**)**



Following General Procedure E, triflic anhydride (686 μL , 4.08 mmol) was added to a solution of **3-160** (500 mg, 1.94 mmol), DTBMP (838 mg, 4.08 mmol) and **1-54** (560 mg, 3.88 mmol) in DCM (20 mL). The solvent was evaporated under reduced pressure. Usual purification (ca. 1.5 L of hexanes then 0 to 5% MeOH in DCM) on basified silica gel⁴ afforded **3-168** (680 mg, 91%) as a dark brown oil. $^1\text{H NMR}$

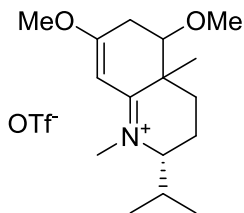
(300 MHz, CDCl₃) as a mixture of diastereomers δ (ppm) 5.81 (s) and 5.76 (s) and 5.72 (s) (1H), 3.97 (s) and 3.95 (s) and 3.94 (s) (3), 3.83-3.70 (m, 1H), 3.48 -3.40 (m, 3H), 3.32 (s) and 3.29 (s) (3H), 2.84-2.64 (m, 2H), 2.50-2.03 (m, 3H), 1.91-1.66 (m, 1H), 1.53-1.36 (m, 4H) 1.33 (s) and 1.29 (s) (3H). ¹³C NMR (75.5 MHz, CDCl₃) as a mixture of diastereomers δ (ppm) 180.4 (s), 179.2 (s), 179.0 (s), 177.5 (s), 177.0 (s), 127.2 (s), 123.0 (s), 118.8 (s), 93.7 (d), 93.0 (d), 92.7 (d), 82.5 (d), 81.6 (d), 80.0 (d), 60.2 (d), 60.0 (d), 58.2 (q), 58.1 (q), 58.0 (q), 57.9 (q), 42.5 (q), 42.3 (s), 41.7 (s), 41.4 (q), 41.3 (q), 41.1 (s), 31.6 (t), 30.2 (t), 30.1 (t), 27.2 (t), 26.6 (t), 263 (t), 26.1 (t), 25.0 (q), 24.2 (q), 23.4 (t), 22.4 (t), 21.0 (q), 20.3 (q), 19.9 (q), 17.8 (q). **IR** (neat) ν (cm⁻¹) 2954, 2830, 1583, 1459, 1407, 1251, 1148, 1092. **HRMS** (ESI-TOF) m/z: [M]⁺ Calcd for C₁₄H₂₄NO₂ 238.1802, found 238.1800.

(2R)-2-Benzyl-5,7-dimethoxy-1,4a-dimethyl-2,3,4,4a,5,6-hexahydroquinolin-1-ium Triflate (3-169)



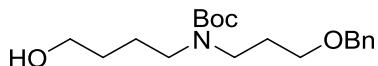
Following General Procedure E, triflic anhydride (530 μ L, 3.15 mmol) was added to a solution of **3-161** (500 mg, 1.50 mmol), DTBMP (647 mg, 3.15 mmol) and **1-54** (433 mg, 3.00 mmol) in DCM (15 mL). The solvent was evaporated under reduced. Usual purification (ca. 1.5 L of hexanes then 0 to 3% MeOH in DCM) on basified silica gel⁴ afforded **3-169** (575 mg, 83%) as a dark brown oil. ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) as a mixture of diastereomers δ (ppm) 7.41-7.18 (m, 5H), 5.99 (s) and 5.88 (s) (1H), 4.06 (s) and 4.00 (s) (3H), 3.98-3.86 (m, 1H), 3.66 (s) and 3.60 (s) (3H), 3.43-3.34 (m, 1H), 3.32 (s) and 3.30 (s) (3H), 2.92 (dd, J = 13.8, 8.8 Hz, 1H), 2.81-2.72 (m, 2H), 2.20-2.05 (m, 1H), 1.97-1.81 (m, 2H), 1.81-1.69 (m, 1H), 1.54-1.32 (m, 1H), 1.28 (m, 2H). ¹³C NMR (75.5 MHz, CDCl₃) as a mixture of diastereomers δ (ppm) 181.3 (s) and 177.8 (s), 135.9 (s) and 135.4 (s), 129.5 (d), 129.3 (d) and 127.6 (d), 129.2 (d), 123.1 (s) and 118.9 (s), 93.6 (d), 83.1 (d) and 81.8 (d), 65.8 (d) and 65.2 (d), 58.6 (q), 58.2 (q) and 58.0 (q), 43.6 (q) and 42.9 (q), 42.6 (s) and 41.6 (s), 39.2 (t), 30.3 (t) and 30.2 (t), 26.4 (t), 25.6 (q) and 245 (q), 23.6 (t). **IR** (neat) ν (cm⁻¹) 2954, 1578, 1456, 1414, 1252, 1156, 1091, 1029. **HRMS** (ESI-TOF) m/z: [M]⁺ Calcd for C₂₀H₂₈NO₂ 314.2115, Found 314.2112.

(2R)-2-Isopropyl-5,7-dimethoxy-1,4a-dimethyl-2,3,4,4a,5,6-hexahydroquinolin-1-ium Triflate (3-170)



Following General Procedure E, triflic anhydride (198 μL , 1.18 mmol) was added to a solution of **3-162** (160 mg, 0.56 mmol), DTBMP (242 mg, 1.18 mmol) and **1-54** (162 mg, 1.12 mmol) in DCM (5 mL) at 0 °C. The solvent was evaporated under reduced pressure. Usual purification (ca. 500 mL of hexanes then 0 to 3% MeOH in DCM) on basified silica gel⁴ afforded **3-170** (141 mg, 61%) as a dark brown oil. ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) as a mixture of diastereomers δ (ppm) 5.92 (s) and 5.86 (s) and 5.75 (s) (1H), 4.04 (s) and 3.99 (s) (3H), 3.72-3.57 (m, 1H), 3.52 (s) and 3.48 (s) and 3.45 (s) (3H), 3.43-3.41 (m, 1H), 3.41 (s) and 3.31 (s) (3H), 2.86-2.78 (m, 1H), 2.72 (dd, $J = 19.3, 2.1$ Hz, 1H), 2.57-2.45 (m, 1H), 2.21 (td, $J = 13.6, 4.5$ Hz, 1H), 2.07-1.67 (m, 2H), 2.07-1.67 (m) and 1.49 (dt, $J = 13.3, 4.1$ Hz) (1H), 1.37 (s) and 1.28 (s) and 1.18 (s) (3H), 1.07 (d, $J = 7.0$ Hz) and 1.04 (d, $J = 6.9$ Hz) and 1.02 (d, $J = 6.7$ Hz), 0.92 (d, $J = 7.0$ Hz) and 0.80 (d, $J = 6.8$ Hz) and 0.79 (d, $J = 7.0$ Hz). ¹³C NMR (75.5 MHz, CDCl₃) as a mixture of diastereomers δ (ppm) 181.5 (s), 179.8 (s), 179.5 (s), 178.2 (s), 177.6 (s), 127.3 (s), 118.8 (s), 114.6 (s), 93.7 (d), 93.2 (d), 93.0 (d), 82.7 (d), 81.8 (d), 80.4 (d), 68.4 (d), 68.2 (d), 58.6 (q), 58.1 (q), 58.0 (q), 58.0 (q), 43.7 (q), 42.0 (s), 41.9 (q), 41.7 (q), 41.4 (s), 40.9 (s), 31.7 (t), 31.0 (d), 30.3 (t), 29.0 (d), 28.8 (d), 26.5 (t), 25.5 (q), 25.1 (t), 24.5 (t), 23.4 (q), 20.3 (q), 18.9 (q), 8.7 (q), 17.8 (t), 17.8 (q), 17.3 (q), 17.3 (t), 14.5 (q), 14.3 (q). IR (neat) ν (cm⁻¹) 2969, 1580, 1251, 1150. HRMS (ESI-TOF) m/z : [M]⁺ Calcd for C₁₆H₂₈NO₂ 266.2115, Found 266.2113.

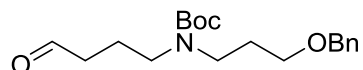
***tert*-Butyl *N*-(3-(benzyloxy)propyl)-*N*-(4-hydroxybutyl)carbamate (3-183)**



Potassium carbonate (1.44 g, 10.4 mmol) was added to a solution of **3-182** (320 μL , 3.48 mmol) and **3-181**¹⁴ (960 mg, 3.48 mmol) in THF (12 mL). The heterogeneous solution was stirred at 60 °C overnight then filtered and concentrated under reduced pressure. The residue (826 mg) was dissolved in DCM (12 mL) and Boc₂O (877 μL , 3.82 mmol) then triethylamine (1.5 mL, 10.4 mmol) were added. The reaction mixture was stirred at rt for 3 h. 1 N NaOH was added and the usual workup (DCM) and purification (40 to 50% AcOEt in hexanes) afforded **3-183** (604 mg, 52% over 2 steps, 71% based on recovered **3-181**) as a colorless oil. ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ (ppm) 7.38-7.23 (m, 5H), 4.48 (s, 2H), 3.63 (t, $J = 5.6$

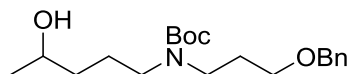
Hz, 2H), 3.47 (t, $J = 6.3$ Hz, 2H), 3.26 (t, $J = 7.2$ Hz, 2H), 3.19 (t, $J = 6.3$ Hz, 2H), 1.83 (qu, $J = 6.8$ Hz, 2H), 1.66-1.45 (m, 5H), 1.43 (s, 9H). $^{13}\text{C NMR}$ (75.5 MHz, CDCl_3) δ (ppm) 155.8 (s), 138.5 (s), 128.5 (d), 127.7 (d), 127.7 (d), 79.4 (s), 73.1 (t), 68.0 (t), 62.6 (t), 47.1 (t), 44.6 (t), 29.8 (t), 29.2 (t), 28.6 (q), 24.9 (t). **IR** (neat) ν (cm^{-1}) 3449, 2927, 1690, 1668, 1416, 1364, 1163. **HRMS** (ESI-TOF) m/z : $[\text{M} + \text{Na}]^+$ Calcd for $\text{C}_{19}\text{H}_{31}\text{NO}_4\text{Na}$ 360.2145, Found 360.2144.

***tert*-Butyl *N*-(3-(benzyloxy)propyl)-*N*-(4-oxobutyl)carbamate (3-184)**



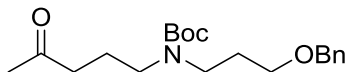
Following General Procedure A, a solution of **3-183** (604 mg, 1.79 mmol) in DCM (3 mL) was added to a solution oxalyl chloride (170 μL , 1.97 mmol) in and DMSO (254 μL , 3.58 mmol) in DCM (7 mL), followed by triethylamine (1.25 mL, 8.95 mmol). Saturated aqueous NaHCO_3 (3 mL) was added. The usual workup (DCM) afforded **3-184** (1.07 g, 100%) as a yellow oil. $^1\text{H NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) δ (ppm) 9.75 (t, $J = 1.3$ Hz, 1H), 7.38-7.24 (m, 5H), 4.48 (s, 2H), 3.47 (t, $J = 6.2$ Hz, 2H), 3.26 (t, $J = 6.4$ Hz, 2H), 3.20 (t, $J = 7.4$ Hz, 2H), 2.42 (td, 7.1, 1.1 Hz, 2H), 1.83 (qu, $J = 7.2$ Hz, 4H), 1.43 (s, 9H). $^{13}\text{C NMR}$ (75.5 MHz, CDCl_3) δ (ppm) 201.7 (d), 155.7 (s), 138.5 (s), 128.5 (d), 127.7 (d), 127.7 (d), 79.6 (s), 73.1 (t), 67.9 (t), 46.6 (t), 44.7 (t), 41.2 (t), 29.2 (t), 28.6 (q), 21.1 (t). **IR** (neat) ν (cm^{-1}) 2896, 1688, 1418, 1369, 1165. **HRMS** (ESI-TOF) m/z : $[\text{M} + \text{Na}]^+$ Calcd for $\text{C}_{19}\text{H}_{29}\text{NO}_4\text{Na}$ 358.1989, Found 358.1991.

***tert*-Butyl *N*-(3-(benzyloxy)propyl)-*N*-(4-hydroxypentyl)carbamate (3-185)**



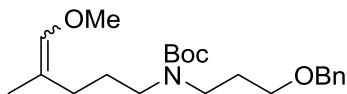
A solution of methylmagnesium bromide (3 M in Et_2O) was slowly added to a solution of **3-184** (600 mg, 1.79 mmol) in THF (10 mL) at -78 $^\circ\text{C}$. The reaction mixture was allowed to warm up to rt then water (10mL) and 1 M HCl (5 mL) were added. The usual workup (Et_2O) afforded **3-185** (380 mg, 60%) as a pale yellow oil. $^1\text{H NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) δ (ppm) 7.38-7.24 (m, 5H), 4.49 (s, 2H), 3.80 (dsex, $J = 11.7, 5.7$ Hz, 1H), 3.48 (t, $J = 6.2$ Hz, 2H), 3.25 (t, $J = 6.9$ Hz, 2H), 3.17 (t, $J = 7.0$ Hz, 1H), 1.83 (qu, $J = 6.7$ Hz, 2H), 1.70-1.47 (m, 4H), 1.44 (s, 9H), 1.41 (qu, $J = 7.1$ Hz, 3H), 1.18 (d, $J = 6.2$ Hz, 3H). $^{13}\text{C NMR}$ (75.5 MHz, CDCl_3) δ (ppm) 155.8 (s), 138.5 (s), 128.5 (d), 127.8 (d), 127.7 (d), 79.4 (s), 73.1 (t), 68.1 (t), 67.8 (d), 47.3 (t), 44.7 (t), 36.2 (t), 29.3 (t), 28.6 (q), 24.9 (t), 23.8 (q). **IR** (neat) ν (cm^{-1}) 3452, 2972, 1691, 1676, 1418, 1365, 1169. **HRMS** (ESI-TOF) m/z : $[\text{M} + \text{Na}]^+$ Calcd for $\text{C}_{20}\text{H}_{33}\text{NO}_4\text{Na}$ 374.2305, Found 374.2301.

***tert*-Butyl *N*-(3-(benzyloxy)propyl)-*N*-(4-oxopentyl)carbamate (3-186)**



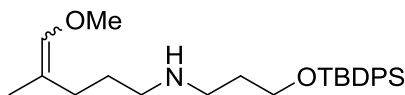
Following General Procedure A, a solution of **3-185** (365 mg, 1.04 mmol) in DCM (1 mL) was added to a solution oxalyl chloride (99 μ L, 1.44 mmol) in and DMSO (147 μ L, 2.08 mmol) in DCM (4 mL), followed by triethylamine (560 μ L, 5.20 mmol). Saturated aqueous NaHCO₃ (3 mL) was added. The usual workup (DCM) afforded **3-186** (364 mg, 100%) as a pale yellow oil. **¹H NMR** (300 MHz, CDCl₃) δ (ppm) 7.23-7.21 (m, 5H), 4.47 (s, 2H), 3.45 (t, J = 6.2 Hz, 2H), 3.24 (t, J = 6.7 Hz, 2H), 3.16 (t, J = 7.1 Hz, 2H), 2.38 (t, J = 7.2 Hz, 2H), 2.10 (s, 3H), 1.81 (qu, J = 7.2 Hz, 2H), 1.75 (qu, J = 7.3 Hz, 2H), 1.42 (s, 9H). **¹³C NMR** (75.5 MHz, CDCl₃) δ (ppm) 208.2 (s), 155.7 (s), 138.5 (s), 128.4 (d), 127.7 (d), 127.6 (d), 79.3 (s), 73.0 (t), 67.9 (t), 46.4 (t), 44.5 (t), 40.6 (t), 30.0 (q), 29.1 (t), 28.5 (q), 22.3 (t). **IR** (neat) ν (cm⁻¹) 2923, 1719, 1687, 1413, 1364, 1162. **HRMS** (ESI-TOF) m/z : [M + Na]⁺ Calcd for C₂₀H₃₁NO₄Na 372.2145, Found 372.2151.

***tert*-Butyl *N*-(3-(benzyloxy)propyl)-*N*-(5-methoxy-4-methylpent-4-en-1-yl)carbamate (3-187)**



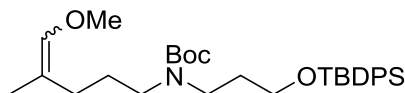
Following General Procedure C, a solution of **3-186** (340 mg, 0.97 mmol) in THF (5 mL) was added to a solution of *n*-butyllithium (2.5 M in hexanes, 815 μ L, 2.04 mmol) and MeOCH₂PPh₃Cl (667 mg, 1.95 mmol) in THF (5 mL). The usual workup (Et₂O) and purification (10 to 25% AcOEt in hexanes) afforded **3-187** (207 mg, 57%) as a colorless oil and as a 1:1 mixture of *E/Z* isomers. **¹H NMR** (300 MHz, CDCl₃) as a mixture of isomers δ (ppm) 7.38-7.22 (m, 5H), 5.75 (d J = 1.1 Hz) and 5.73 (s) (1H), 4.48 (s, 2H), 3.52 (s) and 3.48 (s), 3.48 (t, J = 6.0 Hz, 2H), 3.33-3.21 (m, 2H), 3.21-3.06 (m, 2H), 2.02 (t, J = 7.6 Hz) and 1.83 (t, J = 6.8 Hz), 1.89-1.77 (m, 2H), 1.68-1.54 (m, 2H), 1.58 (d, J = 1.2 Hz) and 1.52 (d, J = 1.3 Hz) (3H), 1.44 (s, 9H). **¹³C NMR** (75.5 MHz, CDCl₃) as a mixture of isomers δ (ppm) 155.6 (s), 142.1 (d) and 142.0 (d), 138.6 (s) and 138.5 (d), 128.4 (d), 127.7 (d), 127.6 (d), 113.4 (s) and 113.2 (s), 79.1 (s) and 79.0 (d), 73.0 (t) and 73.0 (d), 68.1 (t) and 68.1 (t), 59.3 (q) and 59.2 (q), 47.6 (t) and 47.4 (t), 44.7 (t) and 44.7 (t), 31.3 (t) and 26.3 (t), 29.3 (t) and 28.8 (t), 28.6 (q), 27.0 (t) and 26.4 (t), 17.2 (q) and 12.8 (q). **IR** (neat) ν (cm⁻¹) 2929, 1687, 1451, 1413, 1364, 1162, 1135. **HRMS** (ESI-TOF) m/z : [M + Na]⁺ Calcd for C₂₂H₃₅NO₄Na 400.2458, Found 400.2462.

***N*-(3-((*tert*-Butyldiphenylsilyl)oxy)propyl)-5-methoxy-4-methylpent-4-en-1-amine (3-191)**



Sulfur trioxide pyridine complex (3.82 g, 24.0 mmol) was added to a solution of DMSO (3.4 mL, 48.0 mmol), triethylamine (6.50 mL, 48.0 mmol) and **1-12** (624 mg, 4.79 mmol) in DCM (25 mL). The solution was stirred at rt for 3 h. Water was added, phases were separated, and the organic layer was washed with 10% AcOH in water (5×) then with brine. The organic solution was dried with anhydrous MgSO₄, filtered, and slowly concentrated under reduced pressure to afford crude **3-188** (631 mg) as a pale yellow oil. **3-190**¹⁵ (1.50 g, 4.79 mmol) was added to a solution of crude **3-188** (614 mg) in DCM (5 mL). The solution was stirred until complete conversion was observed by NMR of an aliquot. Anhydrous MgSO₄ was added, the solution was filtered, and anhydrous MeOH (0.5 mL) was added. The solution was cooled to 0 °C then sodium borohydride (359 mg, 9.48 mmol) was added portion wise. The reaction mixture was stirred at 0 °C for 1 h then water was added. The usual workup (DCM) and purification (2 to 6% MeOH in DCM) afforded **3-191** (578 mg, 28% overall, 58% based on recovered **3-190**) as a colorless oil and as a 1:1 mixture of *E/Z* isomers. ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) as a mixture of isomers δ (ppm) 7.70-7.60 (m, 4H), 7.46-7.33 (m, 6H), 5.76 (s) and 5.75 (s) (1H), 3.80-3.76 (m, 2H), 3.53 (d, *J* = 0.9 Hz) and 3.49 (d, *J* = 0.9 Hz) (3H), 2.76-2.68 (m, 2H), 2.57 (t, *J* = 6.7 Hz) and 2.55 (t, *J* = 6.7 Hz) (2H), 2.08 (t, *J* = 7.5 Hz) and 1.89 (t, *J* = 7.6 Hz) (2H), 1.80-1.71 (m, 3H), 1.62-1.48 (m, 2H), 1.58 (s) and 1.52 (s) (3H), 1.05 (s, 9H). ¹³C NMR (75.5 MHz, CDCl₃) as a mixture of isomers δ (ppm) 142.0 (d) and 142.0 (d), 135.7 (d), 134.1 (s) and 134.0 (s), 129.7 (d) and 129.7 (d), 127.8 (d) and 127.8 (d), 113.9 (s) and 113.8 (s), 62.8 (t) and 62.7 (t), 59.4 (q) and 59.3 (q), 49.9 (t) and 49.6 (t), 47.4 (t) and 47.2 (t), 33.0 (t) and 32.9 (t), 31.9 (t) and 28.7 (t), 27.5 (t) and 26.5 (t), 27.0 (q), 19.6 (s), 17.3 (q) and 12.8 (q). IR (neat) ν (cm⁻¹) 2930, 2857, 1684, 1110, 701. HRMS (ESI-TOF) *m/z*: [M + Na]⁺ Calcd for C₂₆H₃₀NOSi 426.2823, Found 426.2836.

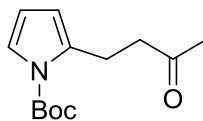
***tert*-Butyl *N*-(3-((*tert*-butyldiphenylsilyl)oxy)propyl)-*N*-(5-methoxy-4-methylpent-4-en-1-yl)carbamate (3-192)**



Boc₂O (159 μL, 0.69 mmol) was added to a solution of **3-191** (268 mg, 0.63 mmol), DMAP (8 mg, 0.063 mmol) and triethylamine (255 μL, 1.89 mmol) in DCM (2 mL). The solution was stirred at rt overnight. Saturated aqueous NaHCO₃ was added and the usual workup (DCM) and purification (15% to 25% Et₂O

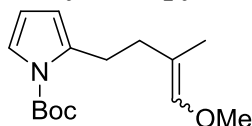
in hexanes) afforded **3-192** (312 mg, 95%) as a colorless oil and a 1:1 mixture of *E/Z* isomers. **¹H NMR** (300 MHz, CDCl₃) as a mixture of isomers δ (ppm) 7.71-7.61 (m, 4H), 7.46-7.33 (m, 6H), 5.76 (q, *J* = 1.3 Hz) and 5.76-5.73 (m) (1H), 3.68 (t, *J* = 6.1 Hz, 2H), 3.53 (s) and 3.49 (s) (3H), 3.34-3.23 (m, 2H), 2.04 (t, *J* = 7.7 Hz) and 1.84 (t, *J* = 7.7 Hz) (2H), 1.81-1.70 (m, 2H), 1.64-1.51 (m, 2H), 1.59 (d, *J* = 1.4 Hz) and 1.53 (d, *J* = 1.5 Hz) (3H), 1.42 (s, 9H), 1.06 (s, 9H). **¹³C NMR** (75.5 MHz, CDCl₃) as a mixture of isomers δ (ppm) 155.7 (s), 142.1 (d), 135.7 (d), 134.0 (s), 129.8 (d), 129.7 (d), 127.8 (d), 113.4 (s), 79.2 (s), 79.1 (s), 61.9 (t), 61.8 (t), 59.4 (q), 59.3 (q), 47.7 (t), 44.5 (t), 31.9 (t), 31.5 (t), 28.6 (q), 27.0 (q), 26.3 (t), 19.4 (s), 17.3 (q), 12.8 (q). **IR** (neat) ν (cm⁻¹) 2930, 2858, 1685, 1137, 1111, 702. **HRMS** (ESI-TOF) *m/z*: [M + Na]⁺ Calcd for C₃₁H₄₇NO₄SiNa 548.3167, Found 548.3169.

***tert*-Butyl 2-(3-oxobutyl)-1*H*-pyrrole-1-carboxylate (4-3)**



Boc₂O (497 μL, 2.17 mmol) was slowly added to a solution of **4-2**¹⁶ (270 mg, 1.97 mmol) in acetonitrile (2 mL). The reaction mixture was stirred at rt during 2 h. The reaction was quenched with a pH=4.76 buffer and acetonitrile was removed under reduced pressure. The usual workup (DCM) and purification (5 to 20% AcOEt in hexanes) afforded **4-3** (452 mg, 97%) as a colorless oil. **¹H NMR** (300 MHz, CDCl₃) δ (ppm) 7.18 (dd, *J* = 3.3, 1.8 Hz, 1H), 6.06 (dd, *J* = 3.3, 3.3 Hz, 1H), 5.93 (dd, *J* = 2.6, 1.4 Hz, 1H), 3.12 (t, *J* = 7.6 Hz, 2H), 2.76 (t, *J* = 7.6 Hz, 2H), 2.16 (s, 3H), 1.59 (s, 9H). **¹³C NMR** (75.5 MHz, CDCl₃) δ (ppm) 207.8 (s), 149.4 (s), 134.5 (s), 121.1 (d), 111.4 (d), 110.0 (d), 83.5 (s), 43.2 (t), 29.9 (q), 28.1 (q), 23.2 (t). **IR** (neat) ν (cm⁻¹) 2978, 2932, 1732, 1713, 1489, 1402, 1365. **HRMS** (ESI-TOF) *m/z*: [M + Na]⁺ Calcd for C₁₃H₂₉NO₃Na 260.1257, Found 260.1254.

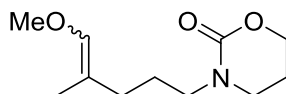
***tert*-Butyl 2-(4-methoxy-3-methylbut-3-en-1-yl)-1*H*-pyrrole-1-carboxylate (4-4)**



Following General Procedure C, a solution of **4-3** (1.00 g, 4.21 mmol) in THF (20 mL) was added to a solution of *n*-butyllithium (2.5 M in hexanes, 3.7 mL, 9.2 mmol) and MeOCH₂PPh₃Cl (3.03 g, 8.84 mmol) in THF (40 mL). The usual workup (Et₂O) and purification (0 to 5% AcOEt in 5% DCM/hexanes) afforded **4-4** (580 mg, 52%) as a colorless oil and as a 1:1 mixture of *E/Z* isomers. **¹H NMR** (300 MHz, CDCl₃) as a mixture of isomers δ (ppm) 7.19 (dd, *J* = 3.2, 1.8 Hz, 1H), 6.10-6.05 (m, 1H), 6.01 (br s) and 5.97 (br s) (1H), 5.80 (d, *J* = 1.1 Hz) and 5.75 (s) (1H), 3.54 (s) and 3.48 (s) (3H), 2.95-2.90 (m, 2H),

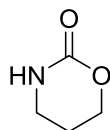
2.41 (dd, $J = 7.9, 7.6$ Hz), and 2.22-2.16 (m) (2H), 1.65 (d, $J = 1.1$ Hz) and 1.55 (d, $J = 1.3$ Hz) (2H), 1.60 (s, 9H). $^{13}\text{C NMR}$ (75.5 MHz, CDCl_3) as a mixture of isomers δ (ppm) 19.7 (s) and 149.6 (s), 142.4 (d) and 142.1 (d), 136.2 (s) and 136.1 (s), 120.9 (d) and 120.9 (d), 113.7 (s) and 113.6 (s), 110.9 (d) and 110.8 (d), 83.3 (s) and 83.2 (s), 59.3 (q) and 59.3 (q), 33.6 (t), 28.1 (q) and 28.1 (q), 27.9 (t) and 26.9 (d), 17.2 (q) and 13.1 (q). **IR** (neat) ν (cm^{-1}) 2930, 1737, 1325, 1114. **HRMS** (ESI-TOF) m/z : $[\text{M} + \text{Na}]^+$ Calcd for $\text{C}_{15}\text{H}_{23}\text{NO}_3\text{Na}$ 288.1570, Found 288.1568.

3-(5-Methoxy-4-methylpent-4-en-1-yl)-1,3-oxazinan-2-one (4-10)



A solution of **4-15** (267 mg, 2.64 mmol) in DMF (2 mL) was slowly added to a suspension of NaH (60% in oil, 24 mg 1.85 mmol) in DMF (2 mL) at 0 °C. The heterogeneous solution was stirred at that temperature for 45 min then a solution of **1-13** (500 mg, 1.76 mmol) in DMF (2 mL) was added. The solution was heated to 60 °C for 2 h then was allowed to cool to rt. Water was added and the usual workup (Et_2O) and purification (AcOEt) afforded **4-10** (272 mg, 73%) as a clear viscous oil. $^1\text{H NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) as a mixture of isomers δ (ppm) 5.78 (q, $J = 1.2$ Hz) and 5.76-5.74 (m) (1H), 4.23 (t, $J = 5.4$ Hz, 2H), 3.53 (s) and 3.50 (s) (3H), 3.34-3.26 (m, 4H), 2.10-1.97 (m, 3H), 1.72-1.60 (m, 2H), 1.58 (d, $J = 1.3$ Hz) and 1.53 (d, $J = 1.4$ Hz) (3H). $^{13}\text{C NMR}$ (75.5 MHz, CDCl_3) as a mixture of isomers δ (ppm) 153.6 (s), 142.4 (d) and 142.2 (d), 113.2 (s) and 112.9 (s), 66.5 (t), 59.4 (q) and 59.3 (q), 49.5 (t) and 49.4 (t), 45.3 (t), 31.2 (t) and 26.1 (t), 25.4 (t) and 24.8 (t), 22.5 (t) and 22.5 (t), 17.2 (q) and 12.8 (q). **IR** (neat) ν (cm^{-1}) 2929, 1666, 1384, 1090. **HRMS** (ESI-TOF) m/z : $[\text{M} + \text{Na}]^+$ Calcd for $\text{C}_{11}\text{H}_{19}\text{NO}_3\text{Na}$ 263.1257, Found 263.1260.

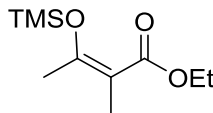
1,3-Oxazinan-2-one (4-15)



CDI (1.78 g, 11.0 mmol) was added to a solution of 3-aminopropanol (765 μL , 10.0 mmol) in DCM (40 mL). The reaction mixture was stirred at rt overnight. The crude product was concentrated under reduced pressure then dissolved in DCM (5 mL). The clear solution was placed in the freezer to let crystals grow. The remaining solution was concentrated under reduced pressure and the usual purification (5 to 10% MeOH in DCM) afforded **4-15** (543 mg, 54%) as a colorless oil. $^1\text{H NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) δ (ppm) 6.05 (br s, 1H), 4.32-4.25 (m, 2H), 3.41 (td, $J = 6.1, 2.1$ Hz, 2H), 2.03-1.93 (m, 2H). $^{13}\text{C NMR}$ (75.5

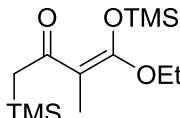
MHz, CDCl₃ δ (ppm) 154.8 (s), 66.6 (t), 39.4 (t), 20.9 (t). **IR** (neat) ν (cm⁻¹) 3285, 2942, 1674, 1486, 1292, 1113, 1073. **HRMS** (ESI-TOF) m/z: [M + Na]⁺ Calcd for C₄H₇NO₂Na 124.0369, Found 124.0371.

Ethyl (Z)-2-methyl-3-((trimethylsilyl)oxy)but-2-enoate (4-24)



Freshly distilled **4-23** (2.6 mL, 18 mmol) and triethylamine (2.9 mL, 22 mmol) were slowly added to a solution of chlorotrimethylsilane (2.2 mL, 20 mmol) in hexanes (50 mL). The heterogeneous solution was stirred at rt overnight. The white suspension was filtered on Celite© and the filtrate was concentrated under reduced pressure. The crude product was purified by distillation (95 °C, 0.5 mmHg) to afford **4-24** (2.6 g, 67%) as a colorless oil and as a 1:9 mixture of *E/Z* isomers. **¹H NMR** (300 MHz, CDCl₃) δ (ppm) **Z** isomer: 4.15 (q, *J* = 7.1 Hz, 2H), 2.27 (d, *J* = 1.3 Hz, 3H), 1.77 (d, *J* = 1.3 Hz, 3H), 1.28 (t, *J* = 7.1 Hz, 3H), 0.24 (s, 9H). **E** isomer: 4.16 (q, *J* = 7.1 Hz, 2H), 2.24 (bs, 3H), 1.92 (d, *J* = 0.7 Hz) and 1.80 (d, *J* = 0.7 Hz) (2H), 1.28 (t, *J* = 7.1 Hz, 3H), 0.22 (s, 9H). **¹³C NMR** (75.5 MHz, CDCl₃) δ (ppm) **Z** isomer: 169.9 (s), 161.4 (s), 109.2 (s), 59.9 (3), 21.7 (q), 14.5 (q), 12.6 (q), 1.0 (q). **IR** (neat) ν (cm⁻¹) 2957, 1702, 1621, 1275, 1096. **HRMS** (ESI-TOF) m/z: [M + Na]⁺ Calcd for C₁₀H₂₀O₃SiNa 239.1074, Found 239.1077.

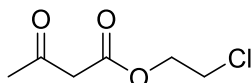
(Z)-4-Ethoxy-3-methyl-1-(trimethylsilyl)-4-((trimethylsilyl)oxy)but-3-en-2-one (4-27)



A solution of *n*-butyllithium (2.51 M in hexanes, 5.05 mL, 12.7 mmol) was slowly added to a solution of freshly distilled diisopropylamine (1.86 mL, 13.3 mmol) in THF (30 mL) at -78 °C. The solution was stirred at that temperature for 5 min then **4-24** (2.61 g, 12.1 mmol) was slowly added. After stirring for 15 min, TMSCl (1.84 mL, 14.5 mmol) was added over a period of 10 min. The reaction mixture was allowed to warm to 0 °C then stirred for 1 h. The reaction mixture was concentrated under reduced pressure and the obtained liquid was extracted with hexanes. The organic solution was concentrated under reduced pressure and the residue was distilled at 95 °C, 0.22 mmHg to afford **4-27** (1.98 g, 57%) as a colorless oil. **¹H NMR** (300 MHz, CDCl₃) δ (ppm) 4.12 (q, *J* = 7.1 Hz, 2H), 2.40 (s, 2H), 1.76 (s, 3H), 1.27 (s, 3H), 0.22 (s, 9H), 0.04 (s, 9H). **¹³C NMR** (75.5 MHz, CDCl₃) δ (ppm) 170.0 (s), 165.7 (s), 106.3 (s), 59.5 (t), 27.5 (t), 14.6 (q), 12.8 (q), 0.95 (q), 0.94 (q). **IR** (neat) ν (cm⁻¹) 2959, 1698, 1601, 1252,

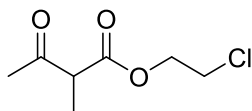
1105. **HRMS** (ESI-TOF) m/z : $[M - \text{SiMe}_3 + \text{H} + \text{Na}]^+$ Calcd for $\text{C}_{10}\text{H}_{20}\text{O}_3\text{SiNa}$ 239.1074, Found 239.1077.

2-Chloroethyl 3-oxobutanoate (4-29)



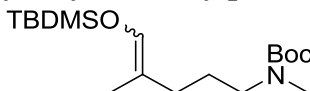
2-Chloroethanol (2.50 g, 31.2 mmol) was added to a solution of **4-28** (1.80 g, 9.76 mmol) in freshly distilled chloroform (100 mL). The reaction mixture was heated to reflux overnight. Water was added and the usual workup (CHCl_3) and purification (20% AcOEt in hexanes) afforded **4-29** (1.03 g, 60%) as a yellow oil. **$^1\text{H NMR}$** (300 MHz, CDCl_3) δ (ppm) 4.39 (t, $J = 5.7$ Hz, 2H), 3.69 (t, $J = 5.7$ Hz), 3.50 (s, 2H), 2.28 (s, 3H) **$^{13}\text{C NMR}$** (75.5 MHz, CDCl_3) δ (ppm) 200.2 (s), 166.8 (s), 64.9 (t), 49.9 (t), 41.4 (t), 30.3 (q). **IR** (neat) ν (cm^{-1}) 1744, 1713, 1312, 1145. **HRMS** (ESI-TOF) m/z : $[M + \text{Na}]^+$ Calcd for $\text{C}_6\text{H}_9\text{ClO}_3\text{Na}$ 187.0132, Found 187.0136.

2-Chloroethyl 2-methyl-3-oxobutanoate (4-30)



Iodomethane (1.09 mL, 16.1 mmol) was added to a suspension of potassium carbonate (732 mg, 5.30 mmol) in a solution of **4-29** (830 mg, 5.05 mmol) in THF (11 mL). The heterogeneous mixture was stirred at rt for 3 d. The solid was removed by filtration and the solvent was removed under reduced pressure. The usual purification (15 to 40% AcOEt in hexanes) afforded **4-30** (545 mg, 57%) as a colorless oil. **$^1\text{H NMR}$** (300 MHz, CDCl_3) δ (ppm) 4.36 (td, $J = 5.4, 2.1$ Hz, 2H), 3.67 (t, $J = 5.6$ Hz, 2H), 3.54 (q, $J = 7.2$ Hz, 1H), 2.24 (s, 3H), 1.33 (d, $J = 7.2$ Hz, 3H) **$^{13}\text{C NMR}$** (75.5 MHz, CDCl_3) δ (ppm) 203.2 (s), 170.2 (s), 64.8 (t), 53.4 (d), 41.5 (t), 28.6 (q), 12.8 (q). **IR** (neat) ν (cm^{-1}) 1742, 1713, 1453, 1192, 1151. **HRMS** (ESI-TOF) m/z : $[M + \text{Na}]^+$ Calcd for $\text{C}_7\text{H}_{11}\text{ClO}_3\text{Na}$ 201.0289, Found 201.0314.

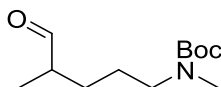
tert-Butyl *N*-(5-((*tert*-butyldiphenylsilyl)oxy)-4-methylpent-4-en-1-yl)-*N*-methylcarbamate (4-33)



Freshly distilled TBDMSOTf (511 μL , 2.22 mmol) was slowly added to a solution of **4-44** (300 mg, 1.31 mmol) and DIPEA (387 μL , 2.22 mmol) in DCM (15 mL) at 0 $^\circ\text{C}$. The ice bath was removed at the solution was allowed to stir at rt overnight. Saturated aqueous NaHCO_3 was added and the usual workup

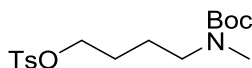
(DCM) and purification (5 to 50% Et₂O in hexanes) on basified silica gel⁴ afforded **4-33** (125 mg, 28%) as a colorless oil. ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ (ppm) 6.06 (s) and 6.06 (s) (1H), 3.23-3.10 (m, 2H), 2.83 (s, 3H), 2.05 (t, *J* = 7.7 Hz) and 1.85 (t, *J* = 7.6 Hz) (2H), 1.63-1.54 (m, 2H), 1.59 (d, *J* = 1.5 Hz) and 1.53 (d, *J* = 1.4 Hz) (3H), 1.45 (s, 9H), 0.92 (s) and 0.91 (s) (9H), 0.11 (s) and 0.10 (s) (6H). ¹³C NMR (75.5 MHz, CDCl₃) δ (ppm) 156.0 (s), 134.4 (d), 116.6 (s), 79.3 (s), 48.8 (t), 34.4 (q), 31.2 (t), 28.6 (q), 26.4 (t), 26.1 (t), 25.9 (q), 18.4 (s), 12.7 (q), -5.2 (q). IR (neat) ν (cm⁻¹) 2929, 2857, 1698, 1391, 1364, 1252, 1162. HRMS (ESI-TOF) m/z: [M + Na]⁺ Calcd for C₁₈H₃₇NO₃Na 366.2435, Found 366.2445.

***tert*-Butyl *N*-methyl-*N*-(4-methyl-5-oxopentyl)carbamate (4-44)**



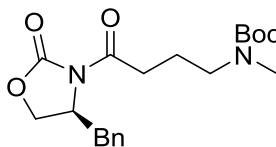
2 M HCl (2.0 mL) was added to a solution of **2-58** (50 mg, 0.21 mmol) in THF (2 mL). The solution was stirred at rt for 2 h. The usual workup (AcOEt) afforded **4-44** (48 mg, 100%) as a colorless oil. ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ (ppm) 9.59 (d, *J* = 1.8 Hz, 1H), 3.20 (t, *J* = 7.0 Hz, 2H), 2.81 (s, 3H), 2.35 (q, *J* = 7.0 Hz, 1H), 1.74-1.60 (m, 1H), 1.59-1.48 (m, 2H), 1.43 (s, 9H), 1.40-1.42 (m, 1H), 1.09 (d, *J* = 7.1 Hz, 3H). ¹³C NMR (75.5 MHz, CDCl₃) δ (ppm) 204.9 (d), 155.9 (s), 79.4 (s), 48.7 (t), 46.1 (d), 34.2 (q), 28.6 (q), 27.5 (t), 25.1 (t), 13.5 (q). IR (neat) ν (cm⁻¹) 2968, 2938, 1725, 1691, 1390, 1366, 1153. HRMS (ESI-TOF) m/z: [M + Na]⁺ Calcd for C₁₂H₂₃NO₃Na 252.1570, Found 252.1579.

4-((*tert*-Butoxycarbonyl)(methyl)amino)butyl 4-methylbenzenesulfonate (4-54)



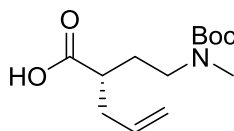
Tosyl chloride (516 mg, 2.71 mmol) followed by freshly distilled pyridine (220 μL, 2.71 mmol) and triethylamine (375 μL, 2.71 mmol) were added to a solution of **3-63** (500 mg, 2.46 mmol) in DCM (3 mL) at 0 °C. The ice bath was removed and the reaction mixture was allowed to stir at rt for 2 h. Saturated aqueous NaHCO₃ was added and the usual workup (DCM) and purification (20 to 30% AcOEt in hexanes) afforded **4-54** (640 mg, 73%) as a pale yellow oil. ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ (ppm) 7.77 (d, *J* = 8.3 Hz, 2H), 7.33 (d, *J* = 8.0 Hz, 2H), 4.03 (t, *J* = 6.1 Hz, 2H), 3.16 (t, *J* = 6.8 Hz, 2H), 2.77 (s, 3H), 2.44 (s, 3H), 1.71-1.44 (m, 4H), 1.41 (s, 9H). ¹³C NMR (75.5 MHz, CDCl₃) δ (ppm) 155.9 (s), 144.9 (s), 133.3 (s), 130.0 (d), 128.0 (d), 79.5 (s), 70.3 (t), 47.9 (t), 34.1 (t), 28.5 (q), 26.2 (t), 23.9 (t), 21.7 (q). IR (neat) ν (cm⁻¹) 2972, 1689, 1363, 1175. HRMS (ESI-TOF) m/z: [M + Na]⁺ Calcd for C₁₇H₂₇NO₅SNa 380.1502, Found 380.1511.

***tert*-Butyl (*S*)-*N*-(4-(4-benzyl-2-oxooxazolidin-3-yl)-4-oxobutyl)-*N*-methylcarbamate (**4-62**)**



4-64 (160 mg, 0.74 mmol) was dissolved in THF (3 mL) then the solution was cooled to 0 °C. Triethylamine (250 μ L, 1.85 mmol) followed by pivaloyl chloride (91 μ L, 0.74 mmol) were added and the reaction mixture was stirred at that temperature during 3 h. (*S*)-4-Benzyloxazolidin-2-one (131 mg, 0.74 mmol) and LiCl (31 mg, 0.74 mmol) were added and the reaction mixture was stirred at rt for 3 d. The solution was concentrated under reduced pressure and the residue was dissolved in AcOEt then saturated aqueous NaHCO₃ was added. The usual workup (AcOEt) and purification (10 to 20% AcOEt in hexanes) afforded **4-62** (125 mg, 47%) as a pale yellow oil. ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ (ppm) 7.38-7.18 (m, 5H), 4.68 (ddd, *J* = 12.8, 6.9, 3.2 Hz, 1H), 4.25-4.13 (m, 2H), 3.40-3.22 (m, 3H), 2.98-2.90 (m, 2H), 2.87 (s, 3H), 2.77 (dd, *J* = 13.4, 9.7 Hz, 1H), 1.92 (qu, *J* = 7.1 Hz, 2H), 1.46 (s, 9H). ¹³C NMR (75.5 MHz, CDCl₃) as a mixture of rotamers δ (ppm) 172.7 (s), 155.9 (s), 153.5 (s), 135.4 (s), 129.5 (d), 129.0 (d), 127.4 (d), 79.5 (s), 66.3 (t), 55.3 (d), 48.3 (t) and 47.4 (t), 38.0 (t), 34.2 (q), 33.0 (t) and 32.4 (t), 28.5 (q), 22.6 (t) and 22.2 (t). IR (neat) ν (cm⁻¹) 2975, 2930, 1780, 1689, 1479, 1455, 1394, 1211, 1169, 1144. HRMS (ESI-TOF) *m/z*: [M + Na]⁺ Calcd for C₂₀H₂₈N₂O₅Na 399.1890, Found 399.1908.

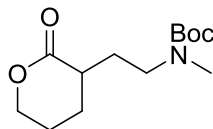
(*S*)-2-(2-((*tert*-Butoxycarbonyl)(methyl)amino)ethyl)pent-4-enoic acid (4-70**)**



A solution of *n*-buthyllithium (1.83 M) (320 μ L, 0.58 mmol) was slowly added to a solution of diisopropylamine (116 μ L, 0.83 mmol) in THF (1 mL) at -78 °C. The solution was stirred at that temperature for 60 min then 60 min at 0 °C. The reaction mixture was cooled to -78 °C then a solution of **4-62** (200 mg, 0.55 mmol) in THF (1 mL) was added. The solution was stirred at that temperature for 60 min then at 0 °C for 60 min. The solution was cooled to -78 °C then allyl bromide (95 μ L, 1.10 mmol) was added. The solution was stirred at that temperature for 2 h then overnight at rt. Saturated aqueous NH₄Cl was added and the usual workup (DCM) and purification (10 to 15% AcOEt in hexanes) afforded **4-68** (142 mg, 62%) as a yellow oil. A solution of 9-BBN (0.5 M in THF) (179 μ L, 0.089 mmol) was slowly added to a solution of **4-68** (18.6 mg, 0.045 mmol) in THF (0.5 mL) at 0 °C. The cooling bath was

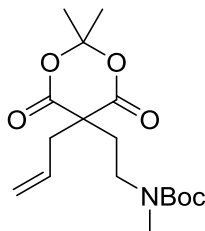
removed and the solution was stirred at rt during 5 h. The reaction mixture was cooled to 0 °C then 2 M NaOH (0.2 mL) and 30% aqueous hydrogen peroxide (0.2 mL) were added. The reaction mixture was stirred at rt overnight. Water was added and the reaction mixture was extracted with AcOEt. The aqueous layer was acidified with 0.5 M HCl and extracted with AcOEt. Combined organic phases were dried over MgSO₄, filtered and concentrated to afford **4-70** (6.2 mg, 54% over 2 steps) as a colorless oil. **¹H NMR** (300 MHz, CDCl₃) as a mixture of rotamers δ (ppm) 9.23 (br s, 1H), 5.84-5.68 (m, 1H), 5.15-5.03 (m, 2H), 3.59-3.05 (m, 2H), 2.84 (s, 3H), 2.52-2.16 (m, 2H), 1.94-1.55 (m, 3H), 1.48 (s, 9H). **¹³C NMR** (75.5 MHz, CDCl₃) as a mixture of rotamers δ (ppm) 180.1 (s) and 178.8 (s), 156.8 (s) and 155.9 (s), 135.2 (d) and 135.0 (d), 117.5 (t), 80.4 (s) and 80.0 (s), 46.9 (t) and 46.7 (t), 42.4 (d), 36.3 (q), 34.4 (t) and 34.3 (t), 29.6 (t) and 29.3 (t), 28.5 (q). **IR** (neat) ν (cm⁻¹) 3076 (s), 2975, 2928, 1733, 1694, 1660, 1394, 1366, 1163. **HRMS** (ESI-TOF) m/z: [M + Na]⁺ Calcd for C₁₃H₂₃NO₄Na 280.1519, Found 280.1529.

***tert*-Butyl *N*-methyl-*N*-(2-(2-oxotetrahydro-2*H*-pyran-3-yl)ethyl)carbamate (**4-71**)**



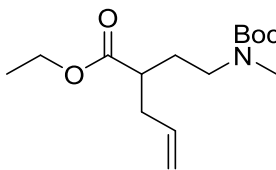
Borane (1 M in THF) (350 μL, 0.35 mmol) was slowly added to a solution of **4-78** (100 mg, 0.29 mmol) in THF (2 mL) at 0 °C. The solution was stirred at that temperature then at rt for 3 h. 1 M NaOH (350 μL) followed by 30% aqueous hydrogen peroxide (350 μL). The solution was stirred 1 h at rt and extracted with AcOEt. The basic solution was acidified with to pH = 1 with 0.5 M HCl and the usual workup (AcOEt) and purification (30 to 60% AcOEt in hexanes) afforded **4-71** (7.5 mg, 10%) as a colorless oil. **¹H NMR** (300 MHz, CDCl₃) as a mixture of rotamers δ (ppm) 4.33-4.18 (m, 2H), 3.27 (t, *J* = 7.4 Hz) and 3.29-3.24 (m) (2H), 2.79 (s, 3H), 2.07 (dt, *J* = 13.6, 6.7 Hz, 1H), 1.95 (ddd, *J* = 13.7, 7.6, 1.3 Hz, 1H), 1.88-1.79 (m, 2H), 1.62-1.44 (m, 2H), 1.41 (s, 9H). **IR** (neat) ν (cm⁻¹) 2971, 2929, 1737, 1687, 1393, 1365, 1149. **HRMS** (ESI-TOF) m/z: [M + Na]⁺ Calcd for C₁₃H₂₃NO₄Na 280.1519, Found 280.1524.

***tert*-Butyl *N*-(2-(5-allyl-2,2-dimethyl-4,6-dioxo-1,3-dioxan-5-yl)ethyl)-*N*-methylcarbamate (4-78)**



Sodium sulfate (50 g, 352 mmol) and piperidine (215 μ L, 2.18 mmol) were added to a solution **4-75**² (7.55 g, 43.6 mmol) and Meldrum's acid (6.91 g, 48.0 mmol) in toluene (100 mL) at rt. The solution was vigorously stirred at rt for 1 h (rapidly became bright yellow). Potassium carbonate (10 g) and ethyl acetate (100 mL) were added and the mixture was filtered. The filtrate was concentrated under reduced pressure to afford crude **4-76** (13.8 g) as a white solid. Sodium borohydride (2.52 g, 66.8 mmol) was added by portions to a solution to a solution of crude **4-76** (10.0 g, 33.4 mmol) in methanol (70 mL) at 0 °C. The cooling bath was removed and the solution was stirred at rt for 2 h. Water (70 mL) then 2 M HCl (10 mL) were added. The usual workup (Et₂O) and purification (30% AcOEt in hexanes) on a short silica gel plug afforded **4-77** (3.25 g) as a white solid containing approximately 10% of Meldrum's acid. Allyl bromide (8.7 mL, 101 mmol) was added to a solution of **4-77** (7.6 g, 25 mmol) and potassium carbonate (6.97 g, 50.4 mmol) in acetone (200 mL) at rt. The heterogeneous solution was vigorously stirred during 3 d. The suspension was filtered and the solution was concentrated under reduced pressure. Usual purification (10 to 15% AcOEt in hexanes) afforded **4-78** (6.4 g, 74%) as a white solid. **M_p**: 47 - 50 °C **¹H NMR** (400 MHz, CDCl₃) as a mixture of rotamers δ (ppm) 5.70 (ddt, $J = 17.6, 10.1, 7.5$ Hz, 1H), 5.25-5.17 (m, 2H), 3.30-3.10 (br m, 2H), 2.80 (s, 3H), 2.74 (d, $J = 7.5$ Hz, 2H), 2.23-2.17 (m, 2H), 1.73 (s, 3H), 1.71 (s, 3H), 1.44 (s, 9H). **¹³C NMR** (75.5 MHz, DMSO-d₆) as a mixture of rotamers δ (ppm) 168.3 (s), 155.4 (s), 130.9 (d), 121.7 (d), 105.9 (s), 80.1 (s), 53.0 (s), 45.2 (t), 42.4 (t), 36.6 (t) and 35.4 (t), 34.3 (q), 30.1 (q), 29.6 (q), 28.5 (q). **IR** (neat) ν (cm⁻¹) 2979, 1143, 1697, 1264, 1160. **HRMS** (ESI-TOF) m/z : [M + Na]⁺ Calcd for C₁₇H₂₇NO₆Na 364.1731, Found 364.1732.

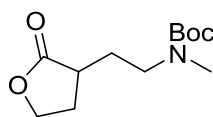
Ethyl 2-(2-((*tert*-butoxycarbonyl)(methyl)amino)ethyl)pent-4-enoate (4-81)



4-78 (200 mg, 0.59 mmol) was added to a solution of sodium ethoxide (60.0 mg, 0.88 mmol) in ethanol (2 mL). The solution was heated to reflux overnight then allowed to cool to rt. Water was added and the usual workup (DCM) and purification (30% AcOEt in hexanes) afforded **4-81** (58 mg, 34%) as a colorless

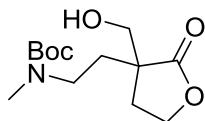
oil. **¹H NMR** (300 MHz, CDCl₃) as a mixture of rotamers δ (ppm) 5.71 (ddt, *J* = 16.9, 10.1, 6.8 Hz, 1H), 5.10-4.97 (m, 2H), 4.12 (q, *J* = 7.1 Hz) and 4.11 (q, *J* = 7.1 Hz) (2H), 3.18 (t, *J* = 6.8 Hz, 2H), 2.80 (s, 3H), 2.45-2.18 (m, 3H), 1.91-1.77 (m, 1H), 1.72-1.58 (m, 1H), 1.42 (s, 9H), 1.23 (t, *J* = 7.1 Hz, 3H). **¹³C NMR** (75.5 MHz, DMSO-*d*₆) as a mixture of rotamers δ (ppm) 175.1 (s), 155.8 (s), 135.2 (d), 117.2 (t), 79.5 (s), 60.5 (t), 47.1 (t) and 46.8 (t), 42.6 (d), 36.5 (t), 34.2 (q), 29.5 (t), 28.5 (q), 14.4 (q). **IR** (neat) ν (cm⁻¹) 2977, 2917, 1731, 1694, 1395, 1365, 1163, 1143. **HRMS** (ESI-TOF) *m/z*: [M + Na]⁺ Calcd for C₁₅H₂₇NO₄Na 308.1832, Found 308.1845.

***tert*-Butyl *N*-methyl-*N*-(2-(2-oxotetrahydrofuran-3-yl)ethyl)carbamate (4-92)**



Methanol (50 mL) was added to the crude solution of **4-109** (4.54 g, 17.5 mmol) in DCM (175 mL) and the solution was cooled to 0 °C. Sodium borohydride was slowly added by portions and the solution was stirred at rt for 1 h. The solvent was removed under reduced pressure and the residue was dissolved in 1 M NaOH. The solution was extracted with DCM then the aqueous layer was acidified with 0.5 M HCl and extracted with DCM. The organic layers were combined, dried with MgSO₄, and concentrated under reduced pressure to afford **4-110** (4.40 g, 96%) as a colorless oil. Crude carboxylic acid was let at rt and was converted into crude **4-92**. Usual purification (30% AcOEt) afforded **4-92** (2.31 g, 54% over 2 steps) as a viscous colorless oil. **¹H NMR** (300 MHz, CDCl₃) 4.25 (td, *J* = 8.8, 1.9 Hz, 1H), 4.14-4.04 (m, 1H), 3.36-3.26 (m, 1H), 3.22 (ddd, *J* = 13.9, 7.7, 5.9 Hz, 1H), 2.75 (s, 3H), 2.47-2.34 (m, 2H), 2.01 (dtd, *J* = 13.9, 7.5, 4.4 Hz, 1H), 1.94-1.79 (m, 1H), 1.52 (dddd, *J* = 13.6, 8.9, 7.0, 6.3 Hz, 1H), 1.35 (s, 9H). **¹³C NMR** (75.5 MHz, CDCl₃) as a mixture of rotamers δ (ppm) 179.2 (s), 155.7 (s), 79.4 (s), 60.5 (t), 46.7 (t) and 46.0 (t), 36.9 (d), 34.0 (q), 26.8 (t), 26.8 (t), 28.3 (q). **IR** (neat) ν (cm⁻¹) 2978, 2930, 1768, 1686, 1400, 1363, 1138. **HRMS** (ESI-TOF) *m/z*: [M + Na]⁺ Calcd for C₁₂H₂₁NO₄Na 266.1363, found 266.1369.

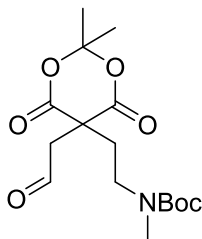
***tert*-Butyl *N*-(2-(3-(hydroxymethyl)-2-oxotetrahydrofuran-3-yl)ethyl)-*N*-methylcarbamate (4-95)**



Ozone was bubbled into a solution **4-78** (200 mg, 0.59 mmol) and a grain of Sudan IV in DCM:MeOH (5:1, 3 mL) at -78 °C until bright magenta color became yellowish. Argon was bubbled into the reaction mixture for 2 min then sodium borohydride (112 mg, 2.95 mmol) was added. The cooling bath was

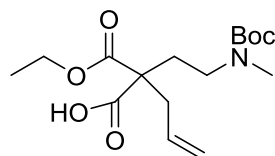
removed and the solution was stirred at rt overnight. Water was added and the aqueous phase was extracted with AcOEt. The aqueous layer was acidified to pH=1 with 1 M HCl. The usual workup (AcOEt) and purification (30 to 100% AcOEt in hexanes) afforded **4-95** (73 mg, 45%) as a pale yellow oil. **¹H NMR** (300 MHz, DMSO-*d*₆, 70 °C) δ (ppm) 4.97 (br s, 1H), 4.25-4.14 (m, 2H), 3.55 (d, *J* = 10.3 Hz, 1H), 3.44 (d, *J* = 10.3 Hz, 1H), 3.31+-304 (m, 2H), 2.75 (s, 3H), 2.36 (dt, *J* = 13.8, 7.0 Hz, 1H), 2.15 (*J* = 13.0, 7.9 Hz, 1H), 1.67 (t, *J* = 8.0 Hz, 2H), 1.40 (s, 9H). **¹³C NMR** (75.5 MHz, CDCl₃) as a mixture of rotamers δ (ppm) 179.8 (s), 154.5 (s), 79.5 (s), 65.6 (t) and 65.2 (t), 65.4 (t), 47.2 (s), 44.2 (t) and 43.5 (t), 33.6 (q), 30.8 (t) and 30.3 (t), 28.7 (t) and 28.4 (t), 28.0 (q). **IR** (neat) ν (cm⁻¹) 3396, 2975, 2929, 1691, 1672, 1396, 1365, 1152. **HRMS** (ESI-TOF) *m/z*: [M + Na]⁺ Calcd for C₁₃H₂₃NO₅Na 296.1469, Found 296.1479.

***tert*-Butyl *N*-(2-(2,2-dimethyl-4,6-dioxo-5-(2-oxoethyl)-1,3-dioxan-5-yl)ethyl)-*N*-methylcarbamate (**4-96**)**



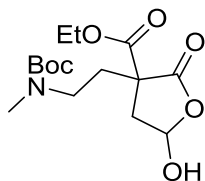
Ozone was bubbled into a solution **4-78** (150 mg, 0.44 mmol) and a grain of Sudan IV in DCM:MeOH (5:1, 3 mL) at -78 °C until bright magenta color became yellowish. Argon was bubbled into the reaction mixture for 2 min then sodium borohydride (50 mg, 1.42 mmol) was added. The cooling bath was removed and the solution was stirred at rt overnight. Water was added and the usual workup (AcOEt) and purification (20 to 40% AcOEt in hexanes) afforded **4-96** (46 mg, 31%) as a pale yellow oil. **¹H NMR** (300 MHz, CDCl₃) as a mixture of rotamers δ (ppm) 9.60 (s, 1H), 3.40 (s, 2H), 3.27-3.18 (m, 2H), 2.80 (s, 3H), 2.10-2.01 (m, 2H), 1.98 (s, 3H), 1.81 (s, 3H), 1.83 (s, 9H). **¹³C NMR** (75.5 MHz, CDCl₃) as a mixture of rotamers δ (ppm) 198.1 (d), 167.5 (s), 155.1 (s), 107.4 (s), 80.3 (s), 48.9 (t), 47.2 (s), 44.9 (t), 36.0 (t) and 35.0 (t), 34.5 (q), 29.2 (q), 28.9 (q), 28.5 (q). **IR** (neat) ν (cm⁻¹) 2975, 2930, 1739, 1691, 1387, 1224, 1161. **HRMS** (ESI-TOF) *m/z*: [M + Na]⁺ Calcd for C₁₆H₂₅NO₇Na 366.1523, Found 366.1532.

2-(2-((*tert*-Butoxycarbonyl)(methyl)amino)ethyl)-2-(ethoxycarbonyl)pent-4-enoic acid (4-101)



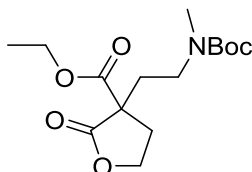
A solution of **4-78** (100 mg, 0.29 mmol) and sodium ethoxide (29.6 mg, 0.44 mmol) was heated to reflux for 90 min then was allowed to cool to rt. Water was added and the aqueous was extracted with EtOAc. The basic solution was acidified to pH=1 with 1 M HCl and the usual workup (AcOEt) afforded **4-101** (92 mg, 96%) as a colorless oil. **¹H NMR** (300 MHz, CDCl₃) 10.85 (br s, 1H), 5.66 (dd, *J* = 17.2, 7.4 Hz, 1H), 5.18-5.05 (m, 2H), 4.19 (q, *J* = 7.1 Hz, 2H), 3.20 (br dd, *J* = 14.2, 6.9 Hz, 2H), 2.78 (s, 3H), 2.74-2.52 (m, 2H), 2.07 (t, *J* = 7.9 Hz, 2H), 1.41 (s, 9H), 1.25 (t, *J* = 7.1 Hz, 3H). **¹³C NMR** (75.5 MHz, CDCl₃) as a mixture of rotamers δ (ppm) 174.4 (s), 171.4 (s), 155.9 (s), 132.0 (d), 119.5 (t), 80.2 (s), 61.9 (t), 55.8 (s), 44.9 (t) and 44.5 (t), 38.2 (t) and 34.2 (q), 30.6 (t), 28.5 (q), 14.1 (q). **IR** (neat) ν (cm⁻¹) 3086 (br), 2978, 1729, 1692, 1660, 1645, 1367, 1214, 1154. **HRMS** (ESI-TOF) *m/z*: [M + Na]⁺ Calcd for C₁₆H₂₇NO₆Na 356.1680, Found 356.1693.

Ethyl 3-(2-((*tert*-butoxycarbonyl)(methyl)amino)ethyl)-5-hydroxy-2-oxotetrahydrofuran-3-carboxylate (4-102)



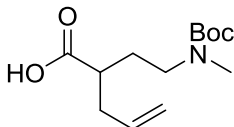
Ozone was bubbled into a solution of **4-101** (126 mg, 0.38 mmol) and a grain of Sudan IV in DCM (2 mL) at -78 °C until bright magenta color became yellowish. Argon was bubbled into the reaction mixture for 2 min then dimethyl sulfur (55 μ L, 0.76 mmol) was added. The cooling bath was removed and the solution was stirred at rt overnight. The solution was concentrated under reduced pressure. The usual purification (25 to 75% AcOEt in hexanes) afforded **4-102** (122 mg, 97%) as a yellow oil. **¹H NMR** (300 MHz, DMSO-d₆, 70 °C) as a mixture of rotamers δ (ppm) 7.64 (br s, 1H), 5.87 (br s, 1H), 4.17 (q, *J* = 7.1 Hz) and 4.08 (q, *J* = 7.2 Hz) (2H), 3.38-3.25 (m, 1H), 3.24-3.08 (m, 2H), 2.76 (s, 9H), 2.27-1.88 (m, 2H), 1.40 (s, 9H), 1.22 (t, *J* = 7.1 Hz, 3H). **¹³C NMR** (75.5 MHz, CDCl₃) as a mixture of rotamers δ (ppm) 73.3 (s), 172.9 (s), 171.7 (s), 171.2 (s), 169.8 (s), 156.4 (s), 155.8 (s), 99.0 (d), 97.5 (d), 80.8 (s), 80.2 (s), 63.4 (t), 62.5 (t), 54.7 (s), 53.5 (t), 53.4 (s), 45.3 (t), 44.2 (t), 44.0 (t), 39.2 (t), 38.4 (t), 34.1 (q), 32.3 (t), 31.4 (t), 30.0 (t), 28.5 (q), 14.0 (q). **IR** (neat) ν (cm⁻¹) 3338 (br), 2981, 2938, 1773, 1731, 1664, 1152. **HRMS** (ESI-TOF) *m/z*: [M + Na]⁺ Calcd for C₁₅H₂₅NO₇Na 354.1523, Found 354.1538.

Ethyl 3-(2-((*tert*-butoxycarbonyl)(methyl)amino)ethyl)-2-oxotetrahydrofuran-3-carboxylate (4-105)



Sodium borohydride (29 mg, 0.77 mmol) was added by portions to a solution of **4-102** (122 mg, 0.37 mmol) in methanol (4 mL) at 0 °C. The solution was stirred 1 h and water was added. The aqueous solution was extracted with AcOEt and was then acidified with 1 M HCl. The usual workup (AcOEt) afforded crude **4-103** (75 mg) that was used in the next reaction without any purification. A solution of crude **4-103** (45 mg, 0.13 mmol) in triethylamine (0.5 mL) was heated to reflux during 4 h then cooled to rt. The solution was concentrated under reduced pressure and the residue was dissolved in 0.5 M HCl. The usual workup (DCM) and purification (20 to 50% AcOEt in hexanes) afforded **4-105** (38 mg, 93%) as a colorless oil. **¹H NMR** (300 MHz, DMSO-*d*₆, 70 °C) 4.37 (td, *J* = 8.7, 3.9 Hz, 1H), 4.28 (td, *J* = 8.7, 7.5 Hz, 1H), 4.18 (q, *J* = 7.1 Hz, 2H), 3.39-3.28 (m, 1H), 3.26-3.15 (m, 1H), 2.73 (s, 3H), 2.65 (ddd, *J* = 13.2, 7.3, 3.9 Hz, 1H), 2.36 (ddd, *J* = 13.4, 8.5, 1H), 2.15 (ddd, *J* = 13.8, 9.5, 5.6 Hz, 1H), 1.91 (ddd, *J* = 13.8, 9.4, 5.7 Hz, 1H), 1.41 (s, 9H), 1.22 (t, *J* = 7.1 Hz, 3H). **¹³C NMR** (75.5 MHz, CDCl₃) as a mixture of rotamers δ (ppm) 174.7 (s) and 174.3 (s), 169.2 (s) and 169.0 (s), 155.6 (s), 79.7 (s), 70.6 (t) and 62.4 (t), 66.5 (t), 52.5 (s), 45.0 (t) and 44.4 (t), 34.2 (q), 32.1 (t) and 32.0 (t), 31.2 (t) and 30.0 (t), 28.4 (q), 14.2 (q). **IR** (neat) ν (cm⁻¹) 2978, 2938, 1775, 1727, 1690, 1156. **HRMS** (ESI-TOF) *m/z*: [M + Na]⁺ Calcd for C₁₅H₂₅NO₆Na 338.1574, Found 338.1582.

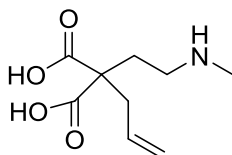
2-(2-((*tert*-Butoxycarbonyl)(methyl)amino)ethyl)pent-4-enoic acid (4-106)



A solution of **4-108** (630 mg, 2.09 mmol) in a mixture of pyridine/H₂O (6:1) (5 mL) was heated to reflux for 3 d then cooled to rt. The reaction mixture was concentrated under reduced pressure and 1 M NaOH (5mL) was added to dissolve the solid. The aqueous solution was extracted with DCM and acidified to pH=2 with 0.5 M HCl (a white precipitate appeared). The usual workup (DCM) afforded **4-106** (541 mg, 100%) as a yellow oil. **¹H NMR** (300 MHz, CDCl₃) 11.78 (s, 1H), 5.72 (ddt, *J* = 16.9, 10.1, 6.7 Hz, 1H), 5.10-4.97 (m, 2H), 3.36-3.13 (m, 2H), 2.79 (s, 3H), 2.47-2.31 (m, 2H), 2.31-2.19 (m, 1H), 1.83 (td, 14.3, 4.3 Hz, 1H), 1.74-1.60 (m, 1H), 1.41 (s, 9H). **¹³C NMR** (75.5 MHz, CDCl₃) as a mixture of rotamers δ

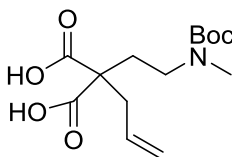
(ppm) 180.2 (s), 156.0 (s), 134.9 (d), 117.4 (t), 77.9 (s), 46.9 (t) and 46.7 (t), 42.4 (d) and 42.3 (d), 36.2 (t), 34.2 (q), 29.1 (t), 28.4 (q). **IR** (neat) ν (cm⁻¹) 2978 (br), 1699, 1654, 1395, 1162. **HRMS** (ESI-TOF) m/z : [M – H₂O + Na]⁺ Calcd for C₁₃H₂₃NO₄Na 280.1519, Found 280.1529.

2-Allyl-2-(2-(methylamino)ethyl)malonic acid (**4-107**)



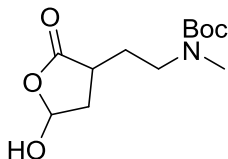
A solution of **4-78** (100 mg, 0.29 mmol), ferric chloride hexahydrate (0.8 mg, 0.0029 mmol) and water (6 μ L, 0.29 mmol) in nitromethane (3 mL) was heated to reflux overnight then cooled to rt. Solvent was evaporated under reduced pressure and the residue was dissolved in 1 M NaOH. The basic solution was extracted with AcOEt. The aqueous solution was acidified with 1 M HCl and the usual workup (AcOEt) afforded **4-107** (35 mg, 60%) as a colorless oil. **¹H NMR** (300 MHz, CDCl₃) 8.53 (br s, 2H), 5.67 (ddt, J = 14.8, 9.9, 7.3 Hz, 1H), 5.19-5.09 (m, 2H), 3.35 (dtd, J = 15.7, 9.8, 5.5 Hz, 2H), 2.88 (s, 3H), 2.66-2.40 (m, 3H), 2.10 (ddd, J = 11.4, 7.4, 3.9 Hz, 1H), 2.06 (s, 1H). **¹³C NMR** (75.5 MHz, CDCl₃) δ (ppm) 173.8 (s), 173.6 (s), 132.0 (d), 120.1 (t), 55.0 (s), 47.0 (t), 39.6 (t), 30.4 (q), 26.4 (t). **IR** (neat) ν (cm⁻¹) 2929 (br), 1732, 1656, 1231, 1199. **HRMS** (ESI-TOF) m/z : [M – H₂O + Na]⁺ Calcd for C₉H₁₃NO₃Na 206.0788, Found 206.0795.

2-Allyl-2-(2-((*tert*-butoxycarbonyl)(methyl)amino)ethyl)malonic acid (**4-108**)



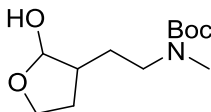
A solution of **4-78** (100 mg, 0.29 mmol) in THF (0.52 mL) and 2 M NaOH (0.5 mL) was heated to reflux for 4 h then cooled to rt. 1 M HCl was added and a white precipitate appeared. The usual workup (AcOEt) afforded **4-108** (88 mg, 100%) as a colorless oil. **¹H NMR** (300 MHz, CDCl₃) 11.99 (br s, 2H), 5.66 (td, J = 17.3, 7.4 Hz, 1H), 5.19-5.06 (m, 2H), 3.26 (t, J = 6.7 Hz, 2H), 2.78 (s, 3H), 2.66 (d, J = 7.3 Hz, 2H), 2.18-2.10 (m, 2H), 1.41 (s, 9H). **¹³C NMR** (75.5 MHz, CDCl₃) as a mixture of rotamers δ (ppm) 175.3 (s), 156.3 (s), 131.5 (d), 120.0 (t), 81.0 (s), 55.5 (s), 45.1 (t), 41.2 (t) and 39.5 (t), 34.3 (q), 32.3 (t) and 31.7 (t), 28.4 (q). **IR** (neat) ν (cm⁻¹) 2981 (br), 1708, 1645, 1219, 1156. **HRMS** (ESI-TOF) m/z : [M + H]⁺ Calcd for C₁₄H₂₂NO₆ 300.1453, Found 300.1449.

***tert*-Butyl *N*-(2-(5-hydroxy-2-oxotetrahydrofuran-3-yl)ethyl)-*N*-methylcarbamate (4-109)**



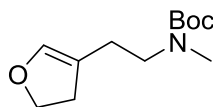
Ozone was bubbled in a solution of **4-106** (4.50 g, 17.5 mmol) in DCM (175 mL) at -78 °C until a blue coloration appeared. Argon was then bubbled until the blue coloration disappeared and dimethylsulfur (2.7 mL, 36.7 mmol) was added to the reaction mixture. The solution was slowly warmed up to rt and was stirred overnight. The solution of crude **4-109** was used in the next reaction without any purification. A small amount was purified on silica gel (50 to 100% AcOEt in hexanes) for characterization. **¹H NMR** (300 MHz, CDCl₃) 5.94 (br s, 1H), 3.45 (br s, 1H), 3.31 (br s, 1H), 2.83 (s, 3H), 2.75 (br s, 1H), 2.48 (br s, 1H), 2.06 (br s, 2H), 1.68 (br s, 1H), 1.46 (s, 9H). **¹³C NMR** (75.5 MHz, CDCl₃) as a mixture of rotamers δ (ppm) 187.7 (s), 156.6 (s) and 156.1 (s), 97.1 (d), 80.3 (s), 46.7 (t) and 45.8 (t), 36.5 (t) and 36.2 (t), 34.2 (q), 29.8 (t), 29.2 (t), 28.6 (q), 28.2 (d). **IR** (neat) ν (cm⁻¹) 3346, 2975, 2930, 1774, 1661, 1160. **HRMS** (ESI-TOF) m/z: [M + Na]⁺ Calcd for C₁₂H₂₁NO₅Na 282.1312, Found 282.1323.

***tert*-Butyl *N*-(2-(2-hydroxytetrahydrofuran-3-yl)ethyl)-*N*-methylcarbamate (4-111)**



DIBAL-H (1 M in DCM, 3.2 mL, 3.2 mmol) was slowly added to a solution of **4-92** (400 mg, 1.64 mmol) in DCM (8 mL) at -78 °C. The solution was stirred at that temperature for 30 min then methanol (3 mL) was added. The reaction mixture was allowed to warm up to rt and saturated aqueous Rochelle salts (10 mL) were added. The heterogeneous solution was stirred vigorously for 2 h. Usual workup (Et₂O) and purification (30 to 50% AcOEt in hexanes) afforded **4-111** (355 mg, 88%) as a colorless oil. **¹H NMR** (300 MHz, CDCl₃) as a mixture of rotamers and diastereomers δ (ppm) 5.32 (t, *J* = 3.3 Hz) and 5.15 (t, *J* = 2.6 Hz) (1H), 4.11-3.84 (m, 2H), 3.82-3.46 (m, 1H), 3.36-3.14 (m, 2H), 2.81 (s, 3H), 2.17 (dtd, δ (ppm) 12.2, 7.4, 5.0 Hz) and 2.05-1.90 (m) (1H), 2.05-190 (m, 1H), 1.86-1.45 (m, 3H), 1.42 (s, 9H). **¹³C NMR** (75.5 MHz, CDCl₃) as a mixture of rotamers and diastereomers δ (ppm) 155.9 (s), 103.1 (d) and 98.1 (d), 79.6 (s) and 79.5 (s), 67.0 (t) and 66.8 (t), 47.9 (t) and 47.5 (t) and 47.3 (t) and 47.1 (t), 44.0 (d) and 41.9 (d), 34.2 (q) and 34.0 (q), 30.7 (t) and 30.4 (t), 30.2 (t) and 26.9 (t), 29.1 (t), 28.5 (q). **IR** (neat) ν (cm⁻¹) 3407 (br), 2978, 2930, 1689, 1677, 1154. **HRMS** (ESI-TOF) m/z: [M + Na]⁺ Calcd for C₁₂H₂₃NO₄Na 268.1519, Found 268.1525.

***tert*-Butyl *N*-(2-(4,5-dihydrofuran-3-yl)ethyl)-*N*-methylcarbamate (4-113)**



MsCl (179 μ L, 1.83 mmol) was added to a solution of **4-111** (300 mg, 1.22 mmol) and triethylamine (494 μ L, 3.66 mmol) in toluene (25 mL) at -20 $^{\circ}$ C. The reaction mixture was stirred at that temperature for 30 min then was heated to 90 $^{\circ}$ C until completion was observed by TLC. Water was added and the usual workup (Et₂O) and purification (0 to 10% AcOEt in hexanes) afforded **4-113** (211 mg, 76%) as a colorless oil. **¹H NMR** (300 MHz, CDCl₃) as a mixture of rotamers δ (ppm) 5.97 (s, 1H), 4.18 (t, J = 9.5 Hz, 2H), 3.18 (br s, 2H), 2.73 (s, 3H), 2.46 (t, J = 9.4 Hz, 2H), 2.15 (t, J = 7.1 Hz, 2H), 1.34 (s, 9H). **¹³C NMR** (75.5 MHz, CDCl₃) as a mixture of rotamers δ (ppm) 155.5 (s), 140.9 (d), 111.1 (s) and 111.0 (s), 79.0 (s), 69.7 (t), 47.6 (t) and 46.8 (t), 33.9 (q), 32.0 (t), 28.3 (q), 24.7 (t) and 24.3 (t). **IR** (neat) ν (cm⁻¹) 3407, 2970, 2925, 1690, 1391, 1365, 1162, 1089. **HRMS** (ESI-TOF) m/z : [M + Na]⁺ Calcd for C₁₂H₂₁NO₃Na 250.1414, Found 250.1418.

Références

- 1) Anderson, A. G.; Stang, P. J. *Org. Synth.* **1981**, *60*, 34.
- 2) Marcaurrelle, L. A.; Comer, E.; Dandapani, S.; Duvall, J. R.; Gerard, B.; Kesavan, S.; Lee, M. D.; Liu, H.; Lowe, J. T.; Marie, J.-C.; Mulrooney, C. A., Wei, J. *J. Am. Chem. Soc.* **2010**, *132*, 16962–16976.
- 3) Liu, H.; Wan, S.; Floreancig, P. E. *J. Org. Chem.* **2005**, *70*, 3814–3818.
- 4) To prepare basified silica gel, a slush of silica gel in a 1:19 solution of 35% aqueous ammonium hydroxide in methanol was loaded in a column. Excess solution was flushed then the column was washed with DCM then hexanes prior to deposit crude product.
- 5) Wuitschik, G.; Rogers-Evans, M.; Buckl, A.; Bernasconi, M.; Märki, M.; Godel, T.; Fischer, H.; Wagner, B.; Parrilla, I.; Schuler, F.; Schneider, J.; Alker, A.; Schweizer, W. B.; Müller, K.; Carreira, E. M. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2008**, *47*, 4512–4515.
- 6) Zlotorzynska, M.; Zhai, H.; Sammis, G. M. *Org. Lett.* **2008**, *10*, 5083–5086.
- 7) Furman, B.; Dziedzic, M. *Tetrahedron Lett.* **2003**, *44*, 8249–8252.
- 8) Chen, C.; Kattanguru, P.; Tomashenko, O. A.; Karpowicz, R.; Siemiaszko, G.; Bhattacharya, A.; Calasans, V.; Six, Y. *Org. Biomol. Chem.* **2017**, *15*, 5364–5372.
- 9) Williams, B. M.; Trauner, D. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2016**, *55*, 2191–2194.
- 10) Zhan, F.; Liang, G. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2013**, *52*, 1266–1269.
- 11) Antonopoulou, G.; Barbayianni, E.; Magrioti, V.; Cotton, N.; Stephens, D.; Constantinou-Kokotou, V.; Dennis, E. A.; Kokotos, G. *Bioorg. Med. Chem.* **2008**, *16*, 10257–10269.
- 12) Ungureanu, S.; Meadows, M.; Smith, J.; Duff, D. B.; Burgess, J. M.; Goess, B. C. *Tetrahedron Lett.* **2011**, *52*, 1509–1511.
- 13) Ivkovic, J.; Lembacher-Fadum, C.; Breinbauer, R. *Org. Biomol. Chem.* **2015**, *13*, 10456–10460.
- 14) Thompson, A. M.; Delaney, A. M.; Hamby, J. M.; Schroeder, M. C.; Spoon, T. A.; Crean, S. M.; Showalter, H. D. H.; Denny, W. A. *J. Med. Chem.* **2005**, *48*, 4628–4653.
- 15) McCarthy, O.; Musso-Buendia, A.; Kaiser, M.; Brun, R.; Ruiz-Perez, L. M.; Johansson, N. G.; Pacanowska, D. G.; Gilbert, I. H. *Eur. J. Med. Chem.* **2009**, *44*, 678–688.
- 16) Das, B.; Damodar, K.; Chowdhury, N. *J. Molec. Cat. A: Chemical* **2007**, *269*, 81–84.