

# THÈSE

présentée à

**L'UNIVERSITÉ BORDEAUX I**

ÉCOLE DOCTORALE DES SCIENCES CHIMIQUES

par Mlle Julie DUNET

POUR OBTENIR LE GRADE DE

**DOCTEUR**

SPÉCIALITÉ : **CHIMIE ORGANIQUE**

\*\*\*\*\*

**REACTIONS DE MICHAEL ET DE MANNICH APPLIQUEES A DES  
ARYLCYCLOHEXA-2,5-DIENES EN VUE DE LA SYNTHÈSE D'ALCALOÏDES DE  
TYPE ASPIDOSPERMA ET MORPHINANES**

\*\*\*\*\*

Soutenue le : 27 novembre 2009

Après avis de :

<b>MM.</b>	EVANO Gwilherm	Chargé de recherche, CNRS	<b>Rapporteur</b>
	POUPON Erwan	Professeur, Paris-sud 11	<b>Rapporteur</b>

Devant la commission d'examen formée de :

<b>MM.</b>	DESVERGNE Jean-Pierre	Directeur de recherche, CNRS	<b>Président</b>
	EVANO Gwilherm	Chargé de recherche, CNRS	<b>Rapporteur</b>
	POUPON Erwan	Professeur, Paris-sud 11	<b>Rapporteur</b>
	DALLA Vincent	Professeur, Le Havre	<b>Examinateur</b>
	LANDAIS Yannick	Professeur, Bordeaux 1	<b>Directeur de thèse</b>
	ROBERT Frédéric	Chargé de recherche, CNRS	<b>Codirecteur de thèse</b>







# Une thèse ne se vie jamais seule...

Avant de commencer à énumérer les personnes qui ont vu naître et vivre ce projet, je souhaite tout d'abord remercier les rapporteurs de cette thèse, Messieurs *Gwilherm Evano* et *Erwan Poupon*, pour avoir pris le temps de lire et corriger ce manuscrit. Je voulais également remercier les autres membres du jury, Messieurs *Vincent Dalla* et *Jean-Pierre Desvergne* pour avoir assisté à ma soutenance.

Ce projet n'existerait pas sans mes directeurs de thèse, *Yannick* et *Fred*. Je vous remercie tous les deux de m'avoir suivi et épaulé durant ces quatre années de master et de thèse. *Yannick*, un grand merci pour votre professionnalisme et vos idées apportées à ce projet. *Fred*, sans toi je ne sais pas si je me serais lancée dans l'aventure, tu m'as beaucoup rassuré et beaucoup aidé durant toutes ces années, je ne te remercierai jamais assez de m'avoir poussé jusque là...

Une thèse n'est également pas concevable sans toutes les techniques et analyses apportées par des tierces personnes. Je remercie donc toutes les personnes qui m'ont apporté leur savoir: *Jean-Claude* et *Noel*, deux RMNistes, deux personnalités mais tous deux prêts à rendre service!!! *Christiane* et *Claire*, les assistantes, toujours le sourire aux lèvres et bien entendu, *Brice Kauffman*, le cristallographe rapide comme l'éclair!

Et puis, il ne faut pas oublier tous les services "non chimiques" qui aident les laboratoires avec *Fabrice*, roi de l'informatique, un grand merci à toi pour toute l'aide que tu m'as apporté et la gentillesse avec laquelle tu l'as fait et merci d'avoir supporté une "deuxième moi" (ma sœur) durant quelques jours. Et bien entendu, une personne que je n'oublierai sans doute jamais, *Titi*, mon amoureux caché, maître des solvants et produits chimiques, toujours une anecdote à raconter, merci de m'avoir donné le sourire toutes ces années.

Une thèse, c'est également, intégrer un groupe et rencontrer un tas de personnalités différentes... Je commencerai par les permanents du groupe, la première qui me vient à l'esprit et qui y restera longtemps, *Mumu*, des hauts, des bas, des coups de gueule, des fous rires, on aura tout vécu mais je ne retiendrai que le meilleur, l'aide que tu m'as apporté et la confiance que tu m'as accordé, merci beaucoup, je te souhaite bon courage et bonne continuation avec les prochaines générations surement plus calmes que la notre...

*Fifine*, la gentillesse incarnée, toujours de bonne humeur, beaucoup de bons souvenirs et de bonnes soirées passées ensemble, merci pour tout, *Valérie*, pas facile tous les jours avec toi mais un grand merci pour ton investissement au laboratoire, *Marie-Hélène*, Madame bonnes affaires grande défenseuse de la planète!! Merci pour les madeleines Bijou! *F. -X.*, il s'en est fallu de peu pour que l'on travaille ensemble, ça ne m'aurait pas déplu, tu es un très grand chimiste, mais le destin en a décidé autrement... *Magali*, beaucoup de timidité et de douceur, *Eric F.*, chef du groupe, qui m'a charrié toutes ces années sur mon Lot et Garonne plutôt risible de la part d'un pyrénéen... et puis *Jurgen*, tout d'abord merci pour la solution du R.X., le sel c'était la meilleure option!!! Et merci aussi pour: " le petit bonhomme en mousse, monde de merde, j'ai pas mon duvet mais j'ai un sac de couchage, manger des chips, ah si tu pouvais fermer ta ..., etc, etc..."

Et puis, il y a tous les thésards ou post docs, tous dans la même galère! *Zaza*, miss potin, ma meilleure amie du labo, dommage que tu sois partie si vite, *Raphi*, mon petit chef, mon instructeur de Birch, le meilleur gaffeur de tous les temps, merci pour toutes tes raphinades! *Gopal*, post doc indien adorable, qui avait peur pour moi lors des manifs, *Lee*, un malaisien des plus désordonné mais très sympa, *Edouard*, le meilleur étudiant que j'ai pu

croiser, merci pour tes bons tuyaux, **Gégé**, un souvenir particulier que je tairai sur ces quelques lignes, merci pour tous les apéros chez toi (heureusement que les filles sont là pour inviter tout le monde!!!), **Sandy**, zen, cool, tranquille et avec un tas d'histoires bizarres qui n'arrivent qu'à toi, tu m'auras fait bien rire!! **Nathalie**, le phénomène camerounais, **Dawood**, la sagesse égyptienne, mon petit frère de Birch, **Mounir**, un début difficile mais une fin sympathique. **Guy**, l'ours des cavernes, fan de télé réalité et des bruits de couloir, **Laurent**, dit Raymonde ou lolo, seulement quelques mots pour toi c'est difficile, merci d'être celui que tu es, naturel, spontané, bosseur, dévoué,... tu m'as énormément fait rire, on t'a beaucoup taquiné, mais tu as su le prendre du bon côté et nous rendre la monnaie parfois... je te souhaite très sincèrement de trouver ta moitié rapidement (je ne suis plus là pour les conseils en tout genre...). **Eric A.**, dit le barbu, un premier abord qui fait peur (surtout le crane rasé) mais un fond très gentil, merci pour tous tes conseils, **Luma**, la gentillesse à l'état pur, **Sylvestre**, enfin une personne qui a moins de chance que moi, contente de t'avoir connu!! Merci pour ton calme et ton savoir, **Yacine**, très gentil et respectueux, la chimie organique c'est dur!! Et puis il y a les derniers arrivés, **Thomas**, toujours tranquille avec un grand sourire, **Anthony**, le petit normand à qui je cède ma paillasse et mon bureau, fais-en bon usage, **Jérôme**, n'est pas tout seul dans sa tête mais n'a pas l'air méchant et puis **Van Anh**, la seule fille du grand labo, j'ai connu ça alors bon courage! Pour terminer, ceux avec qui j'ai passé le plus de temps: **Rédouane**, tu m'as supporté pendant 4 ans à moins d'1m50 de toi à la paillasse comme au bureau, je te tire mon chapeau et surtout te dit un grand merci pour ton aide, ton soutien, nos fous rires et notre complicité, plus besoin de parler, un regard suffit... et le meilleur pour la fin, **Damien**, LA rencontre de cette thèse, merci de m'avoir épaulé ces 3 dernières années, tu as vécu les moments les plus difficiles de la thèse à mes côtés, sans toi, tout aurait été très différent...

Je n'oublie pas également tous les gens de passages au laboratoire, mes deux stagiaires, **Lise** et **Dany**, les erasmus, **Chistian**, **Katrin**, **Rachel**, **Laura**, **Oier** et **Julia**, la parisienne, **Anaëlle**, restée que deux mois mais a laissé un très bon souvenir et bien entendu, **Anil**, le professeur Mishra, le cœur sur la main, modeste et ultra cultivé, un membre de ma famille à part entière.

Il y a également toutes les personnes rencontrées pendant les études ou au cours de la thèse, **Jeanne** et **Benoît**, le lot et garonne en force, **Emilie**, qui aurait dit qu'on en serait là aujourd'hui, nous qui étions les deux personnes qui voulaient absolument quitter cette fac il y a quelques années, merci pour ton soutien, **Nico**, mon seul ami bordelais et **Séverine**, toujours en quête des dernières nouvelles, merci de nous avoir suivi jusqu'au bout, **Alya** et **Fab**, toujours présents dans les bons coups, **Daniel**, mon binôme de TP, bordelique à souhait et branché sur le 220, et puis les astrucos, **Elodie**, **Abdou** et **Claire**, sympa de partager nos expériences avec vous aux alentours de la RMN.

Pour terminer, je voulais remercier **ma famille** qui a toujours été à mes côtés pendant toutes mes études et qui a toujours cru en moi.





# TABLE DES MATIÈRES

<b>ABREVIATIONS</b>	<b>- 1 -</b>
<b>INTRODUCTION</b>	<b>- 7 -</b>
<b>I. Les alcaloïdes, généralités.</b>	<b>- 7 -</b>
<b>II. Les alcaloïdes cibles de notre laboratoire.</b>	<b>- 9 -</b>
<b>CHAPITRE I. APPROCHE ET SYNTHÈSE D'ALCALOÏDES DE TYPE ASPIDOSPERMA ET MORPHINANES.</b>	<b>- 15 -</b>
<b>I. Les Aspidosperma.</b>	<b>- 15 -</b>
I.1. Généralités.	- 15 -
I.2. Les synthèses apportant CDE en un bloc.	- 17 -
I.2.1. Construction du motif indole (AB).	- 17 -
I.2.2. Construction du motif CDE.	- 18 -
I.2.2.a. Métathèse.	- 19 -
I.2.2.b. Cycloaddition.	- 20 -
I.2.2.c. Cascade radicalaire.	- 21 -
I.2.2.d. Réaction intramoléculaire de Schmidt.	- 21 -
I.3. Construction des cycles C, D et E sur le motif AB.	- 22 -
I.3.1. L'aspidospermidine et dérivés.	- 22 -
I.3.2. Synthèses d'alcaloïdes pseudo iboga.	- 26 -
I.4. Synthèses basées sur la construction des deux hétérocycles.	- 28 -
I.4.1. Synthèses débutant avec A et C liés par l'azote.	- 29 -
I.4.2. Synthèses débutant avec A et C liés par liaison C-C.	- 31 -
I.5. Conclusion.	- 33 -
<b>II. Les Morphinanes.</b>	<b>- 34 -</b>
II.1. Généralités.	- 34 -
II.2. La biosynthèse de la morphine.	- 36 -
II.3. Les approches biomimétiques.	- 37 -
II.4. Installation du carbone quaternaire C <sub>13</sub> .	- 41 -
II.4.1. Réaction de Heck.	- 41 -
II.4.2. Réactions radicalaires.	- 42 -
II.4.3. Alkylation directe.	- 43 -
II.5. Formation du cycle D.	- 46 -
<b>III. Conclusion.</b>	<b>- 49 -</b>

<b>CHAPITRE II. SYNTHÈSE DES MOTIFS ARYLCYCLOHEXA-2,5-DIENES.</b>	<b>- 53 -</b>
<b>I. Réaction de Birch sur des biaryles.</b>	<b>- 53 -</b>
I.1. Réduction de Birch.	- 53 -
I.2. Réduction de Birch alkylante.	- 55 -
I.3. Les acquis du laboratoire.	- 56 -
<b>II. Les points mécanistiques.</b>	<b>- 61 -</b>
II.1. Mécanisme général et particularités.	- 61 -
II.2. Etude de l'étape d'alkylation.	- 64 -
<b>III. Choix des substrats.</b>	<b>- 68 -</b>
III.1. Substrats choisis et synthétisés pour la famille des aspidosperma.	- 68 -
III.2. Substrats choisis et synthétisés pour la famille des morphinanes.	- 70 -
<b>IV. Conclusion.</b>	<b>- 71 -</b>
<b>CHAPITRE III. REACTION DE MICHAEL APPLIQUÉE A DES DERIVES D'ARYLCYCLOHEXA-2,5-DIENES, UNE NOUVELLE VOIE D'ACCES AUX ALCALOÏDES D'ASPIDOSPERMA.</b>	<b>- 75 -</b>
<b>I. Stratégie envisagée.</b>	<b>- 75 -</b>
I.1. Rétrosynthèse.	- 75 -
I.2. Les acquis du laboratoire.	- 76 -
<b>II. Réaction de Michael – Etape-clé de la synthèse.</b>	<b>- 77 -</b>
II.1. Point bibliographique.	- 77 -
II.2. Résultats.	- 83 -
II.2.1. Préparation du précurseur.	- 83 -
II.2.2. Double addition de Michael.	- 89 -
<b>III. Vers la synthèse du squelette pentacyclique des aspidosperma.</b>	<b>- 91 -</b>
III.1. Formation du cycle D à partir de chaînes "halogénées".	- 91 -
III.2. Réaction avec le dérivé trifluoroacétate.	- 93 -
III.3. Formation du cycle D par cyclisation <i>6-endo-dig</i> .	- 97 -
III.3.1. Utilisation de l'acide butynoïque.	- 97 -
III.3.2. Utilisation de l'acide propiolique protégé.	- 103 -
III.3.2.a. Protection avec un groupement triméthylsilyle.	- 103 -
III.3.2.b. Protection avec un groupement <i>tert</i> -butyldiméthylsilyle.	- 104 -
III.3.2.c. Protection avec un groupement triéthylsilyle.	- 106 -
<b>IV. Conclusion.</b>	<b>- 107 -</b>

<b>CHAPITRE IV. REACTIONS DE TYPE MANNICH APPLIQUEES A DES DERIVES D'ARYLCYCLOHEXA-2,5-DIENES, UNE NOUVELLE VOIE D'ACCES AUX MORPHINANES.</b>	<b>- 111 -</b>
<b>I. Point bibliographique.</b>	<b>- 113 -</b>
I.1. La réaction de Mannich.	- 113 -
I.1.1. Généralités.	- 113 -
I.1.2. Catalyse asymétrique.	- 114 -
I.2. La réaction d'imino-ène.	- 121 -
I.2.1. Généralités.	- 121 -
I.2.2. Catalyse asymétrique.	- 123 -
I.3. Conclusion.	- 125 -
<b>II. Utilisation de réactions de type Mannich pour la synthèse du squelette tétracyclique des morphinanes.</b>	<b>- 125 -</b>
II.1. Réaction de type Mannich et aménagements fonctionnels - version racémique.	- 126 -
II.1.1. Réaction de type Mannich.	- 126 -
II.1.2. Vers le tétracycle des morphinanes.	- 127 -
II.1.3. Conclusion.	- 136 -
II.2. Réaction de type Mannich- version asymétrique.	- 136 -
<b>III. Autres approches.</b>	<b>- 138 -</b>
III.1. Réactions à partir d'acyl iminiums.	- 138 -
III.2. Formation d'iminium à partir d'amines secondaires.	- 142 -
III.2.1. Méthodologie.	- 143 -
III.2.2. Utilisation de la méthodologie "iminium" vers la synthèse des morphinanes.	- 148 -
III.2.3. Conclusion.	- 157 -
III.3. Réactions en présence de base.	- 157 -
<b>IV. Conclusion.</b>	<b>- 165 -</b>
<b>CONCLUSION GENERALE ET PERSPECTIVES</b>	<b>- 171 -</b>
<b>EXPERIMENTAL PART</b>	<b>- 175 -</b>
<b>ANNEXES</b>	<b>- 245 -</b>



## Abréviations

$\Delta$ :	reflux
°C :	degrés Celsius
Ac :	acétyle
ACCN :	1,1'-azobis(cyclohexanecarbonitrile)
AIBN :	azobis(isobutyronitrile)
aq. :	aqueux
Ar :	aromatique
BDP :	1,2-bis(diphénylphosphino)benzène
BINAP :	2,2'-bis(diphénylphosphino)-1,1'-binaphthyle
BINAPO :	2-diphénylphosphino-2'-diphénylphosphinyl-1,1'-binaphthalène
BINOL :	1,1'-bi-2-naphthol
Boc :	<i>tert</i> -butyloxycarbonyle
BOX :	Bisoxazoline
Bs :	brosyle = <i>para</i> -bromophénylsulfonyle
Bz :	benzoyle
cat. :	catalytique
Cbz :	carboxybenzyle
dba :	dibenzylidèneacétone
DBS :	dibenzosubéryle
DBU :	1,8-diazabicyclo[5.4.0]undec-7-ène
DCM :	dichlorométhane
d.e. :	excès diastéréomérique
DEAD :	diéthyl azidodicarboxylate
DFT:	Density Functional Theory
DIAD:	diisopropyl azidodicarboxylate
DIBAL-H :	hydrure de diisobutylaluminium
DIPEA :	diisopropyléthylamine (Base de Hünig)
DMAP :	diméthylaminopyridine
DME :	diméthoxyéthane
DMF :	diméthylformamide
DMP :	Dess-Martin périodinane
DMSO :	diméthylsulfoxyde

DNs :	dinitrobenzènesulfonamide
dppf :	1,1'-bis(diphénylphosphino)ferrocène
dppp :	1,3-bis(diphénylphosphino)propane
e.e. :	excès énantiomérique
éq. :	équivalent
h :	heure
HMPA :	hexaméthylphosphoramide
<i>i-</i> :	<i>iso</i>
KHMDS :	Potassium bis(triméthylsilyl)amide
LDA :	lithium diisopropylamide
M :	concentration en mole par litre
Mes :	mésityle
min. :	minute
Ms :	mésyle = méthanesulfonyle
NBS :	N-bromosuccinimide
n.d. :	non déterminé
<i>o-</i> :	<i>ortho</i>
<i>p-</i> :	<i>para</i>
<i>p</i> -TSA = APTS :	acide paratoluène sulfonique
PAD :	potassium azodicarboxylate
Piv :	pivaloyle
PMHS :	polyméthylhydroxysiloxane
PPTS :	pyridinium <i>p</i> -toluènesulfonate
quant :	quantitatif
Rdt :	rendement
Rf :	rapport frontal
RMN :	résonance magnétique nucléaire
SES :	triméthylsilyléthanesulfonyle
<i>t-</i> = <i>tert-</i> :	<i>tertio</i>
T.A. :	température ambiante
TBAB :	bromure de tétrabutylammonium
TBAF :	fluorure de tétrabutylammonium
TBDPS :	<i>tert</i> -butyldiphénylsilyle
TBS=TBDMS :	<i>tert</i> -butyldiméthylsilyle
Tf :	triflate = trifluorométhane sulfonate

TFA :	acide trifluoroacétique
TFAA :	anhydride trifluoroacétique
THF :	tétrahydrofurane
TMS :	triméthylsilyle
Ts :	tosyle = paratoluènesulfonyle
TTFA :	thallium trifluoroacétate
TTMS :	Tris(triméthyl)silane



## **INTRODUCTION**



## INTRODUCTION

La préparation des molécules naturelles ayant des activités biologiques importantes représente un défi quotidien pour les chimistes de synthèse. En effet, beaucoup de ces molécules, utilisées en pharmacologie et médecine, ne sont présentes qu'en faible quantité dans la nature. La synthèse ou l'hémisynthèse de ces produits naturels est alors nécessaire. Parmi les grandes classes de molécules naturelles ayant des activités biologiques très intéressantes (analgésique, anticancéreuse, hémostatique, ...) et des structures complexes, on compte la vaste famille des alcaloïdes.<sup>1</sup>

### I. Les alcaloïdes, généralités.

Plusieurs définitions du terme alcaloïde ont pu être données depuis son apparition en 1819, où W. Meissner<sup>2</sup> a défini les alcaloïdes comme étant des *substances dérivées de plantes qui réagissent comme des alcalis*. Cette définition est aujourd'hui très réductrice car les alcaloïdes ne sont pas isolés simplement des plantes mais également des champignons et du règne animal et n'ont pas forcément un caractère basique. Au cours des années et des découvertes de nouveaux alcaloïdes, la définition a évolué. En 1896, I. Guareschi<sup>3</sup> écrit que *le terme alcaloïde est applicable à tous composés organiques basiques obtenus à partir du règne animal ou de plantes, ou préparé artificiellement*. Au 20<sup>ème</sup> siècle, des tournures différentes sont utilisées, la plus récente étant celle de S. W. Pelletier<sup>4</sup> en 1983 : *un alcaloïde est un composé organique cyclique contenant un atome d'azote dans un degré d'oxydation négatif qui a une distribution limitée à certains organismes vivants*. Cette définition est l'une des plus exactes. Elle ne prend plus en compte le caractère basique systématique et elle tient compte de la présence d'un alcaloïde dans une ou plusieurs espèces vivantes, bien qu'il existe aussi des alcaloïdes acycliques. Dans son livre,<sup>1</sup> M. Hesse définit *les alcaloïdes comme étant des substances organiques d'origine*

---

<sup>1</sup> Hesse, M. *Alkaloids. Nature's Curse or Blessing ?* Wiley-VHC, Zürich, 2002, 413 p., ISBN 3-906390-24-1.

<sup>2</sup> Meissner, W. *J. Chem. Phys.* **1819**, 25, 379.

<sup>3</sup> Guareschi, I. *Einführung in das Stadium der Alkaloide mit besonderer Berücksichtigung der vegetabilischen Alkaloide und der Ptomaine*, Gaertners Verlagsbuchhandlung, Berlin, 1896.

<sup>4</sup> Pelletier, S. W. *Alkaloids, Chemical and Biological Perspectives*, Ed. S. W. Pelletier, John Wiley and Sons, New York, 1983.

naturelle contenant un ou plusieurs atomes d'azote avec un caractère basique de degré plus ou moins fort.

A ce jour, plus de 15 000 alcaloïdes différents ont été isolés. La définition des alcaloïdes étant déjà difficile, la classification de ceux-ci n'est pas plus simple.

La classification des alcaloïdes tient compte de deux paramètres distincts : la position de l'atome d'azote au sein de la structure et les différentes fonctions qui en découlent, et la famille de plantes dont ils sont extraits (90 % des alcaloïdes sont issus de plantes). On compte cinq grandes classes d'alcaloïdes, chacune divisée en plusieurs sous familles : les alcaloïdes hétérocycliques, les alcaloïdes portant un atome d'azote exocyclique, les alcaloïdes de type putrescine, spermidine et spermine, les alcaloïdes peptidiques et les alcaloïdes terpéniques et stéroïdiens. La grande majorité des alcaloïdes fait partie de la classe des alcaloïdes hétérocycliques. Celle-ci est divisée en plusieurs familles suivant le motif hétérocyclique qui la compose (pyrrole, indole, pipéridine, tropane, imidazole, isoquinoline,...) et est divisée de nouveau suivant leur origine végétale ou animale. Le Schéma 1 montre quelques exemples de ces alcaloïdes. Le motif hétérocyclique en bleu est celui qui permet de rattacher un alcaloïde à une famille. Sont indiqués également le nom des familles et des sous-familles.

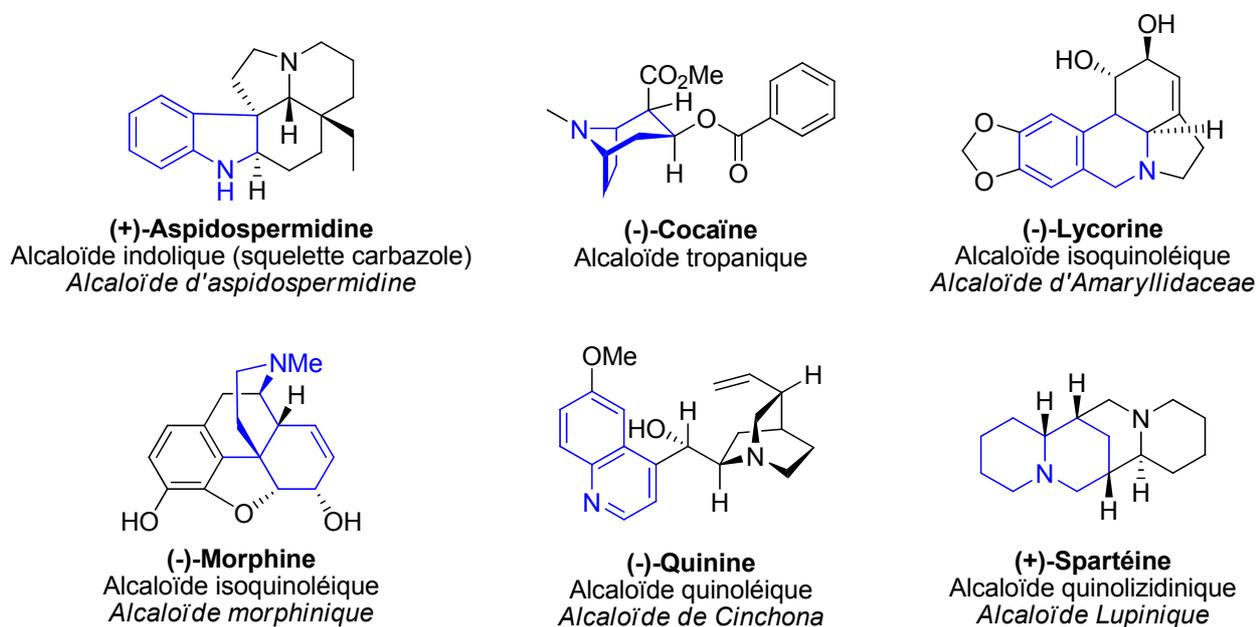


Schéma 1. Exemples d'alcaloïdes hétérocycliques.

Les noms des alcaloïdes ne sont pas codifiés par une nomenclature officielle. En règle générale, le nom dérive de la plante dont l'alcaloïde a été extrait (Ex : la cocaïne est extraite de la *coca*). On trouve aussi des noms dérivant de la personne qui a découvert la plante (Ex : La spégazine extraite de *l'aspidosperma chakensis* par Spéggazzini). En français et en anglais, le suffixe "-ine"

est utilisé le plus communément, mais plusieurs alcaloïdes peuvent être isolés d'une même plante, c'est pourquoi on peut trouver d'autres suffixes comme "-idine", "-anine", "-aline" ou "-inine". Pour les alcaloïdes dérivés du règne animal ou des champignons, le même type de "règles" est appliqué.

## II. Les alcaloïdes cibles de notre laboratoire.

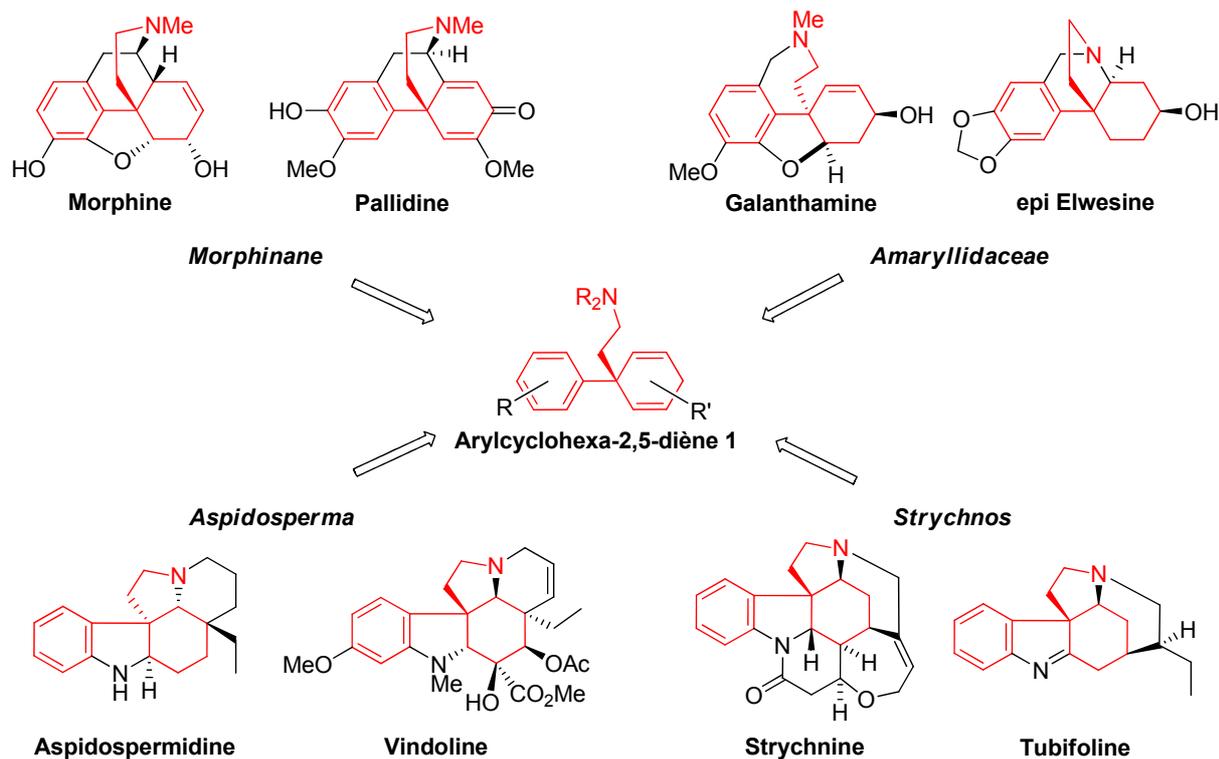
Notre laboratoire s'intéresse depuis plusieurs années à plusieurs familles d'alcaloïdes hétérocycliques. Nous nous efforçons de mettre en place un accès unifié à différentes familles d'alcaloïdes ayant des propriétés biologiques intéressantes, en particulier les alcaloïdes d'*Amaryllidaceae*<sup>5</sup> (Ex : la galanthamine, inhibiteur de l'acétylcholinestérase, intéressante pour le traitement de la maladie d'Alzheimer), les morphinanes<sup>6</sup> (Ex : la morphine, puissant analgésique utilisé en médecine), les strychnos (Ex : la strychnine,<sup>7</sup> poison puissant agissant sur le système nerveux central), les alcaloïdes d'*Aspidosperma* ou pseudo *iboga* (Ex : la vindoline, précurseur synthétique de la vinblastine, médicament utilisé dans le traitement de certains cancers). Le choix de ces familles d'alcaloïdes ne s'est pas fait par hasard, mais résulte de la présence d'un squelette commun à toutes ces familles, point de départ de nos synthèses (Schéma 2).

---

<sup>5</sup> Martin, S. F. *The Alkaloids* Brossi, A., Ed.; Academic Press, New York, **1987**, vol. 30, p. 251-376.

<sup>6</sup> Szántay, C.; Dörnyei, G.; Blasko, G. *The alkaloids* Academic Press, New York, **1994**, vol.45, p. 127-232.

<sup>7</sup> Revue : Bonjoch, J. ; Solé, D. *Chem. Rev.* **2000**, *100*, 3455-3482.



Le point commun de ces quatre familles d'alcaloïdes est un motif arylcyclohexa-2,5-diène comportant une chaîne éthylamine et un carbone quaternaire prochiral (pseudo-asymétrique). La construction de ce motif a fait l'objet de nombreux travaux<sup>8</sup> au sein du laboratoire. La stratégie de synthèse est d'utiliser des réactions qui permettent de désymétriser ce motif et d'atteindre les structures des alcaloïdes. En 2006, une méthodologie de désymétrisation a été mise au point au laboratoire, la réaction d'hydroamination appliquée au motif arylcyclohexa-2,5-diène.<sup>9</sup> Cette méthodologie a ensuite été appliquée à la synthèse totale de l'*épi*-Elwesine.<sup>10</sup>

Mon travail de thèse a consisté en la désymétrisation d'arylcyclohexa-2,5-diènes par réaction de Michael en vue de la synthèse d'alcaloïdes de type aspidosperma et par réaction de type Mannich pour la synthèse du squelette tétracyclique des morphinanes.

Dans un premier temps, un point sur les synthèses d'alcaloïdes d'aspidosperma et morphinanes décrites dans la littérature sera fait, puis la construction des motifs arylcyclohexa-2,5-diènes utilisés pour la suite sera rappelée. Dans un troisième temps, la réaction de Michael sera utilisée

<sup>8</sup> Lebeuf, R.; Robert, F.; Landais, Y. *Org. Lett.* **2005**, *7*, 4557-4560.

<sup>9</sup> Lebeuf, R.; Robert, F.; Schenk, K.; Landais, Y. *Org. Lett.* **2006**, *8*, 4755-4758.

<sup>10</sup> Rousseau, G. Thèse de l'université Bordeaux1, **2008**, N° d'ordre : 3654.

pour accéder aux alcaloïdes d'aspidosperma et pour finir des réactions de type Mannich, permettant la construction du squelette des alcaloïdes morphiniques, seront décrites.



## **CHAPITRE I:**

# **APPROCHE ET SYNTHÈSE D'ALCALOÏDES DE TYPE ASPIDOSPERMA ET MORPHINANES.**



## CHAPITRE I. Approche et synthèse d'alcaloïdes de type aspidosperma et morphinanes.

A travers ce chapitre, nous allons faire un point sur ce qui a été réalisé au niveau de la synthèse des alcaloïdes de ces deux familles, afin d'indiquer les points clés à aborder lors de la stratégie que nous avons envisagée.

### I. Les Aspidosperma.

#### I.1. Généralités.

Cette famille est composée de plus de 100 alcaloïdes différents.<sup>11</sup> Ce sont des alcaloïdes indoliques qui sont isolés quasiment exclusivement d'une seule source de plantes, les *Apocynaceae*. Les structures de ces alcaloïdes sont assez diverses (Schéma 3). On retrouve dans tous les cas, le motif indolique, un deuxième cycle azoté à 5 chaînons et des structures comportant de 4 à 7 cycles. Malgré cette diversité, un squelette commun est retrouvé dans la grande majorité des alcaloïdes de cette famille représenté par son élément le plus simple : l'aspidospermidine.

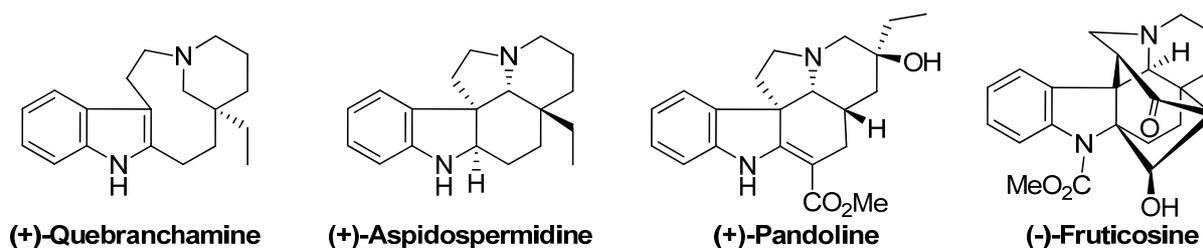


Schéma 3. Alcaloïdes d'Aspidosperma.

Les différents alcaloïdes de type aspidospermidine n'ont pour la plupart aucune activité biologique prouvée et présentent surtout un intérêt comme précurseurs d'alcaloïdes bisindoliques tels que la vinblastine et la vincristine (ou des analogues) isolés de *Catharanthus roseus* (Figure 1). La vinblastine et la vincristine (Schéma 4) sont des agents anticancéreux utilisés actuellement

<sup>11</sup> Saxton, J. E. *In The Alkaloids*; Cordell, G. A., Ed.; Academic press: New York, **1998**; Vol. 51, Chapter 1.

dans le traitement de cancers du sein ou du poumon mais aussi pour des lymphomes.<sup>12</sup> Un analogue synthétique, la vinorelbine (navelbine® synthétisée par Pierre Fabre), produit par hémisynthèse, est également utilisée en raison d'effets secondaires moins importants.



Figure 1. *Catharanthus roseus*

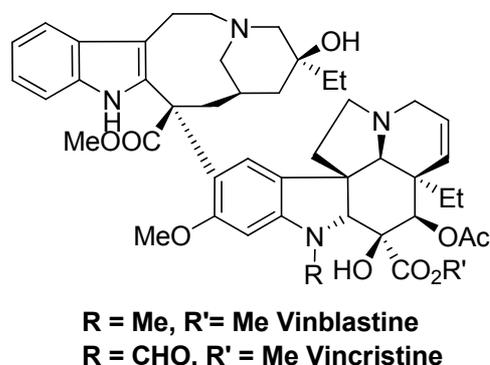


Schéma 4. Alcaloïdes bisindoliques.

A cette famille d'alcaloïdes pentacycliques se joint une sous-famille, les pseudo iboga ou pseudo aspidosperma. Ils sont issus des mêmes plantes que les alcaloïdes d'iboga mais ont une structure pentacyclique avec 4 cycles communs à ceux des aspidosperma. Ils diffèrent par leur cinquième cycle qui peut être à 5 ou 7 chaînons (Schéma 5).

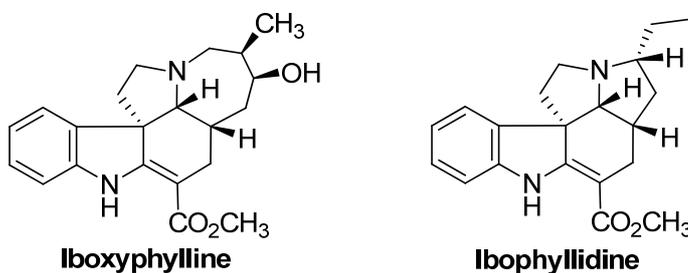


Schéma 5. Alcaloïdes pseudo iboga.

Dans la littérature, un grand nombre de synthèses totales et formelles sont décrites pour les alcaloïdes de type aspidospermidine et pseudo iboga. Pour avoir un aperçu clair de ces synthèses, seules les synthèses de l'aspidospermidine et l'aspidospermine qui sont les structures les plus simples de ces alcaloïdes seront présentées et quelques exemples d'autres alcaloïdes importants comme la vindoline (précurseur naturel de la vinblastine) seront donnés.

<sup>12</sup> (a) Owellen, R. I.; Hartke, C. A.; Dickerson, R. M.; Haines, F. O. *Cancer Res.* **1976**, *36*, 1499-1502. (b) Pearce, H. L. *The Alkaloids*; Brossi, A., Suffness, M., Eds.; academic: San Diego, **1990**; Vol. 37, p 145. (c) Borman, L. S.; Kuehne, M. E. *The Alkaloids*; Brossi, A., Suffness, M., Eds.; Academic: San Diego, **1990**; Vol. 37, p 133. (d) Fahy, J. *Curr. Pharm. Design* **2001**, *7*, 1181-1197.

La numérotation des cycles de ces alcaloïdes change en fonction des sous-familles. Pour faciliter la compréhension, une seule numérotation, celle de l'aspidospermidine, sera utilisée (Schéma 6).

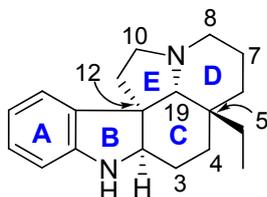


Schéma 6. Numérotation des cycles de l'aspidospermidine.

Parmi les synthèses décrites dans la littérature, certaines approches ont été réalisées en découpant la molécule en deux blocs. Il existe alors deux méthodes différentes, soit CDE est amené d'un bloc et le cycle B est construit en apportant A, soit les cycles C, D et E sont construits sur le motif indolique AB. D'autres groupes ont basé leur synthèse sur les cycles azotés en les construisant à partir de la structure AC et en introduisant D dans un deuxième temps.

## I.2. Les synthèses apportant CDE en un bloc.

### I.2.1. Construction du motif indole (AB).

Pour la construction du motif indole en fin de synthèse, sur un bloc CDE déjà formé, un grand nombre d'équipes<sup>13</sup> a utilisé la même méthode, l'indolisation de Fischer, utilisée par Stork en 1963 lors de la première synthèse totale de la ( $\pm$ )-aspidospermine<sup>14</sup> (Schéma 7).

<sup>13</sup> (a) Meyers, A. I.; Berney, D. *J. Org. Chem.* **1989**, *54*, 4673-4676. (b) Iyengar, R.; Schildknecht, K.; Aubé, J. *Org. Lett.* **2000**, *2*, 1625-1627. (c) Banwell, M. G.; Smith, J. A. *J. Chem. Soc., Perkin Trans 1*, **2002**, 2613-2618. (d) Fukuda, Y.-I.; Shindo, M.; Shishido, K. *Org. Lett.* **2003**, *5*, 749-751. (e) Sharp, L. A.; Zard, S. *Org. Lett.* **2006**, *8*, 831-834. (f) Coldham, I.; Burrell, A. J. M.; White, L. E.; Adams, H.; Oram, N. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2007**, *46*, 6159-6162. (g) Ishikawa, T.; Kudo, K.; Kuroyabu, K.; Uchida, S.; Kudoh, T.; Saito, S. *J. Org. Chem.* **2008**, *73*, 7498-7508. (h) Sabot, C.; Guérard, K. C.; Canesi, S. *Chem. Commun.* **2009**, 2941-2943.

<sup>14</sup> Stork, G.; Dolfini, J. E. *J. Am. Chem. Soc.* **1963**, *85*, 2872-2873.

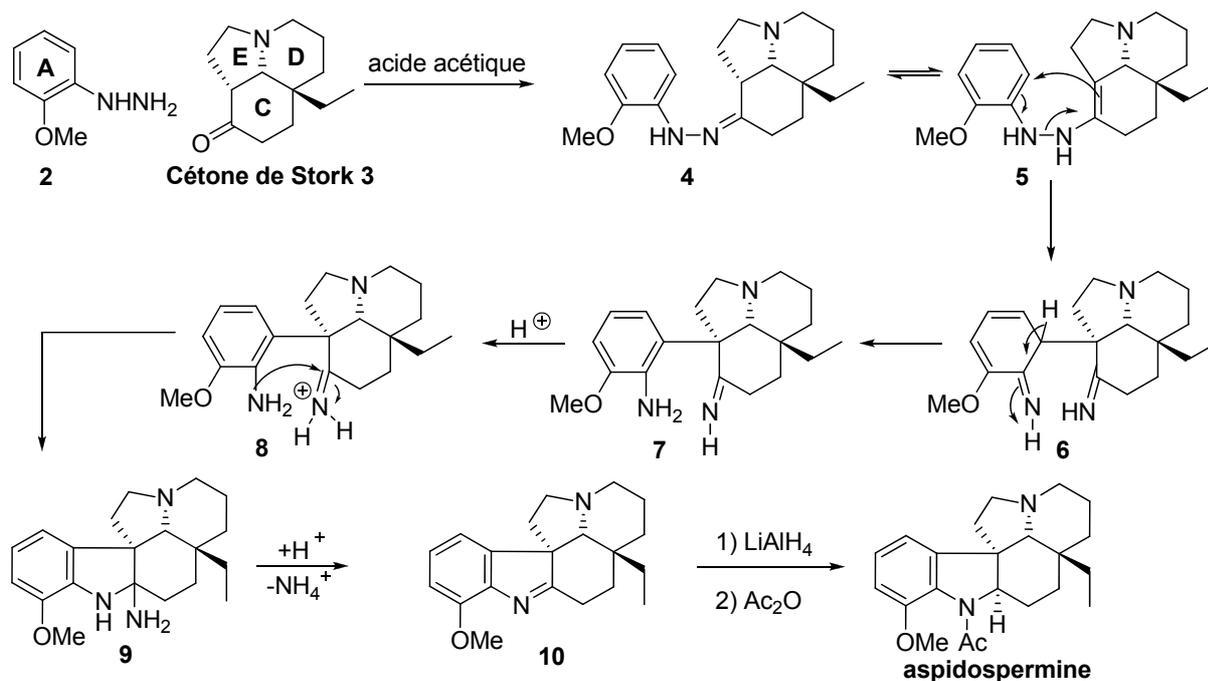


Schéma 7. Indolisation de Fisher.

Cette méthode de condensation d'une arylhydrazine sur une cétone permet de former facilement le motif indole des aspidosperma. Cette étape étant bien maîtrisée, le challenge devient donc la synthèse de la cétone de Stork 3 optiquement pure.

### I.2.2. Construction du motif CDE.

Le motif CDE est relativement difficile à aborder car il contient un cycle azoté et le carbone quaternaire C5 portant l'éthyle.

Lors de la première synthèse racémique, Stork a construit son motif tricycle 3 assez simplement. Une énone cyclique 14 est construite *via* l'utilisation d'énamines puis une addition-1,4 intramoléculaire d'un amide sur l'énone est réalisée. Après transformation de l'amine en chloroacétamide, le cycle E est formé *via* un énolate de potassium (Schéma 8).

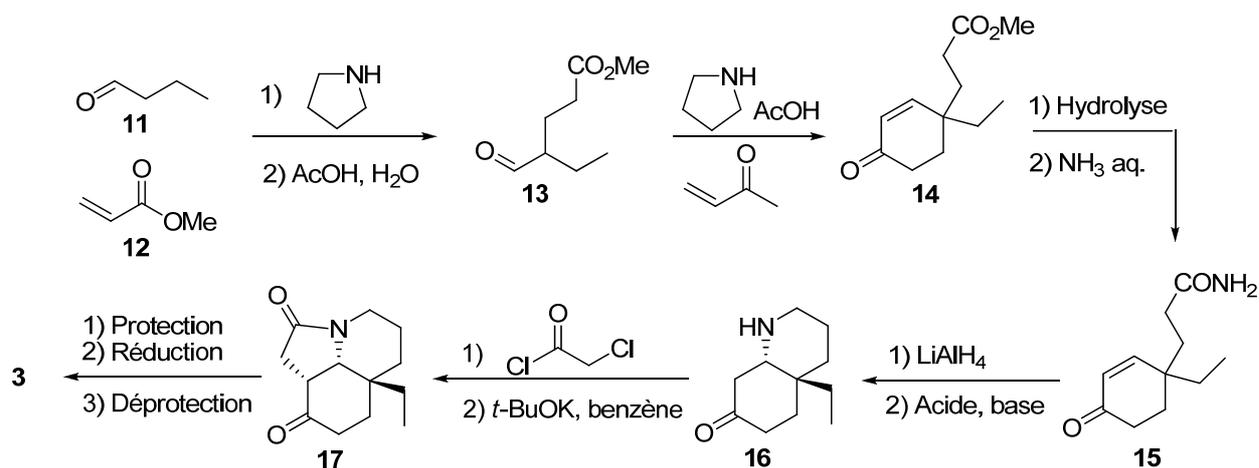


Schéma 8. Synthèse de la cétone de Stork.

Plusieurs méthodologies ont été développées afin de synthétiser le bloc CDE de manière plus ou moins originale.

### I.2.2.a. Métathèse.

La métathèse cyclisante<sup>15</sup> est une des grandes réactions de formation de cycle. Le groupe de Shishido<sup>13d</sup> s'est servi d'un catalyseur de Grubbs de première génération pour former le cycle C. Ils ont obtenu deux diastéréoisomères (d.e.: 74%) séparables par chromatographie et se sont servis ensuite du composé optiquement pur **19**. Le composé **18** est synthétisé en huit étapes à partir de la  $\gamma$ -butyrolactone. Le composé **3** peut être ensuite engagé dans une indolisation de Fisher puis après réduction de l'imine obtenue et acétalisation de l'amine, ils obtiennent la (-)-aspidospermine (Schéma 9).

<sup>15</sup> Revues: (a) Nicolaou, K. C.; Bulger, P.G.; Sarlah, D. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2005**, *44*, 4490-4527. (b) Trnka, T. M.; Grubbs, R. H. *Acc. Chem. Res.* **2001**, *34*, 18-29. (c) Fürstner, A. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2000**, *39*, 3012-3043.

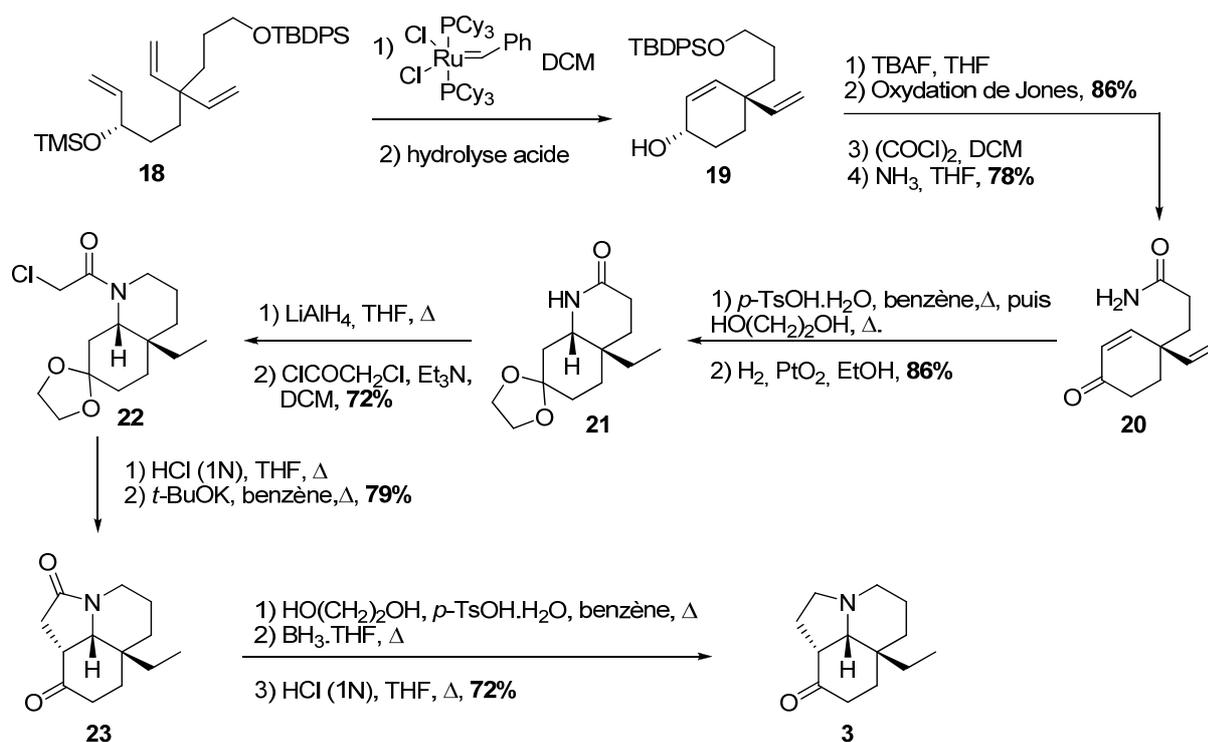


Schéma 9. Construction du motif CDE par Shishido.

### I.2.2.b. Cycloaddition.

Plus récemment le groupe de Coldham<sup>13f,16</sup> a utilisé une cascade de cyclisation/cycloaddition [3 + 2] entre un alcène et un ylure d'azométhine pour construire le motif CDE (Schéma 10).

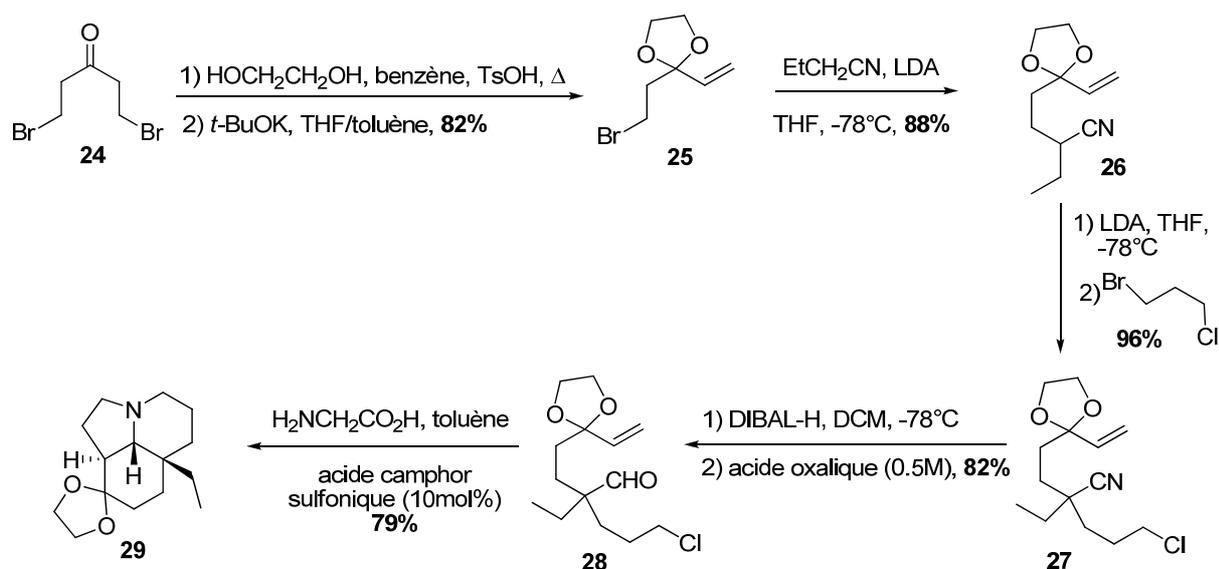
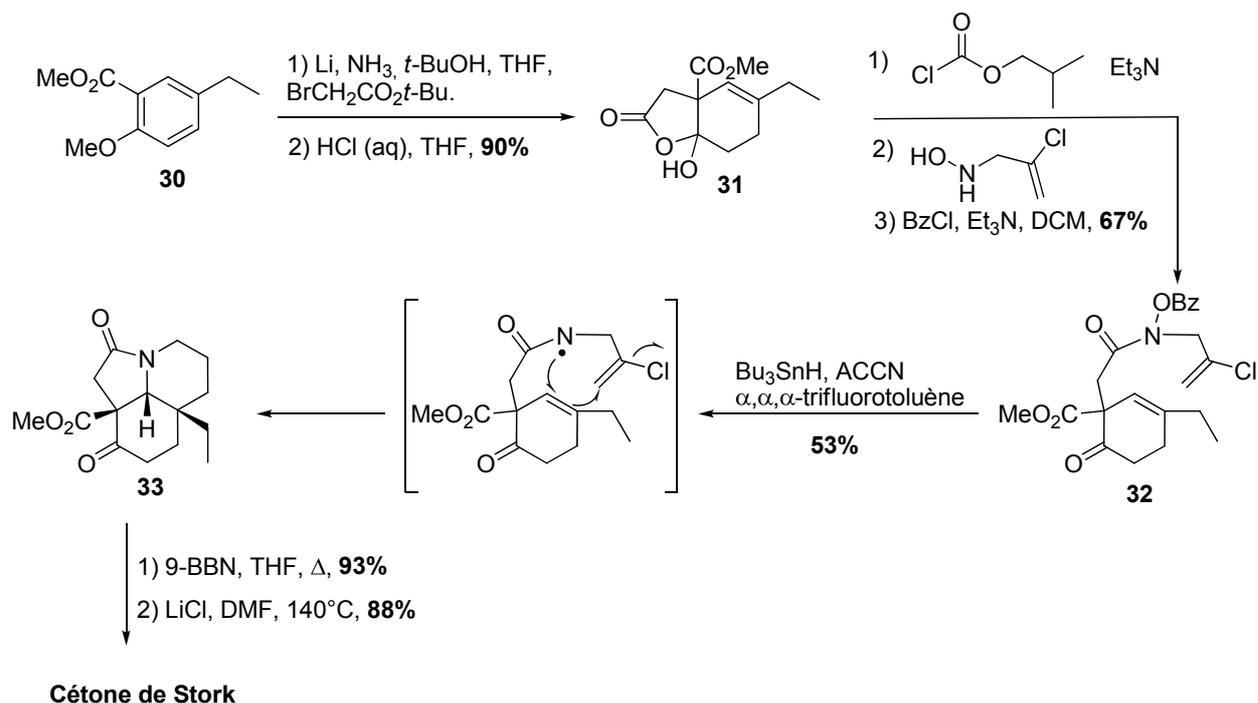


Schéma 10. Cascade cyclisation/cycloaddition pour la construction du motif CDE.

<sup>16</sup> Burrell, A. J. M.; Coldham, I.; Watson, L.; Oram, N.; Pilgram, C. D.; Martin, N. G. *J. Org. Chem.* **2009**, *74*, 2290-2300.

## I.2.2.c. Cascade radicalaire.

D'autre part, Zard a utilisé son expérience en chimie radicalaire pour mettre au point la synthèse de ce motif CDE *via* un radical amidyle<sup>13e,17</sup> pour synthétiser l'aspidospermidine. Il a réalisé une cascade 5-*exo*/6-*endo* basée sur la réactivité d'un radical amidyle pour former les cycles E et D (Schéma 11).

Schéma 11. Cascade radicalaire 5-*exo*/6-*endo*.

## I.2.2.d. Réaction intramoléculaire de Schmidt.

Une autre approche originale vient du groupe de Aubé.<sup>13b,18</sup> Une réaction intramoléculaire de Schmidt a été utilisée comme réaction clé dans sa synthèse de la (+)-aspidospermidine.

La réaction de Schmidt est très utilisée pour construire des hétérocycles fusionnés contenant un atome d'azote<sup>19</sup>. Il s'agit de la réaction d'un azoture sur une cétone activée par un acide de Lewis. L'intermédiaire clé **39** est synthétisé en 5 étapes à partir de l'énone enrichie **35**, elle-

<sup>17</sup> Callier-Dublanchet, A.-C.; Cassayre, J.; Gagosz, F.; Quiclet-Sire, B.; Sharp, L. A.; Zard, S. Z. *Tetrahedron* **2008**, *64*, 4803-4816.

<sup>18</sup> Iyengar, R.; Schildknecht, K.; Morton, M.; Aubé, J. *J. Org. Chem.* **2005**, *70*, 10645-10652.

<sup>19</sup> Aubé, J.; Milligan, G. L. *J. Am. Chem. Soc.* **1991**, *113*, 8965-8966 et références citées.

même obtenue en 4 étapes.<sup>20</sup> **35** est tout d'abord oxydé en position  $\gamma$  de la cétone *via* une époxydation, puis la cétone est protégée sous forme d'un acétal. La réaction de Schmidt a été tentée sur le composé **38** mais l'attaque de l'azote se faisait uniquement sur l'acétal. La cétone a donc été déprotégée afin de réaliser la réaction de Schmidt sur **39** (Schéma 12).

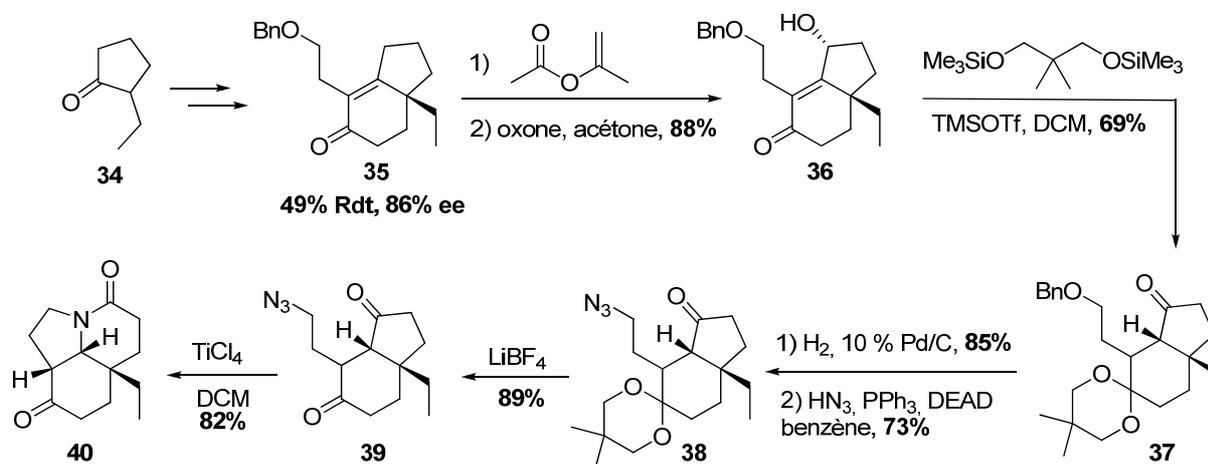


Schéma 12. Construction du motif tricyclique par réaction intramoléculaire de Schmidt.

Après avoir décrit les différentes synthèses introduisant CDE en un seul bloc, d'autres synthèses où les cycles C, D et E sont construits sur le bloc AB vont être détaillées.

### I.3. Construction des cycles C, D et E sur le motif AB.

#### I.3.1. L'aspidospermidine et dérivés.

Plusieurs approches ont été réalisées sur ce modèle pour l'aspidospermidine<sup>21</sup> et également pour des motifs plus complexes comme la vindorosine et la vindoline.<sup>22</sup>

Une approche des plus originales sur ce schéma AB + C, D, E est celle utilisée par Harley-Mason<sup>23</sup> lors de sa synthèse totale de la ( $\pm$ )-aspidospermidine reprise par Schultz<sup>24</sup> et Tomioka<sup>25</sup>

<sup>20</sup> D'Angelo, J.; Desmaële, D.; Dumas, F.; Guingant, A. *Tet. Asym.* **1992**, *3*, 459-505.

<sup>21</sup> (a) Gallagher, T.; Magnus, P. *J. Am. Chem. Soc.* **1982**, *104*, 1140-1141. (b) Le Ménez, P.; Kunesch, E. *J. Org. Chem.* **1991**, *56*, 2915-2918. (c) Wenkert, E.; Hudlicky, T. *J. Org. Chem.* **1988**, *53*, 1953-1957. (d) Gallagher, T.; Magnus, P.; Huffman, J. C. *J. Am. Chem. Soc.* **1983**, *105*, 4750-4757.

<sup>22</sup> (a) Büchi, G.; Matsumoto, K. E.; Nishimura, H. *J. Am. Chem. Soc.* **1971**, 3299-3301. (b) Ando, M.; Büchi, G.; Ohnuma, T. *J. Am. Chem. Soc.* **1975**, 6880-6881. (c) Andriamialisoa, R. Z.; Langlois, N.; Langlois, Y. *J. Org. Chem.* **1985**, *50*, 961-967. (d) Feldman, P. L.; Rapoport, H. *J. Am. Chem. Soc.* **1987**, *109*, 1603-1604. (e) Choi, Y.; Ishikawa, H.; Velcicky, J.; Elliott, G. I.; Miller, M. M.; Boger, D. L. *Org. Lett.* **2005**, *7*, 4539-4542.

pour une extension en version asymétrique. Le centre quaternaire stéréogène portant le substituant éthyle est introduit dans la synthèse de Schultz par le dérivé **41**, obtenu en 7 étapes à partir d'un dérivé d'acide benzoïque et de (S)-prolinol. La réaction de Harley-Mason est le réarrangement qui s'opère en milieu acide entre **44** et **47** (Schéma 13). En effet, l'alcool **44** est protoné en milieu acide fort et l'oxonium ainsi formé est attaqué par la position 2 du cycle indolique. Une fragmentation et une réaction de type Friedel-Crafts permettent d'obtenir le pentacycle **47**.

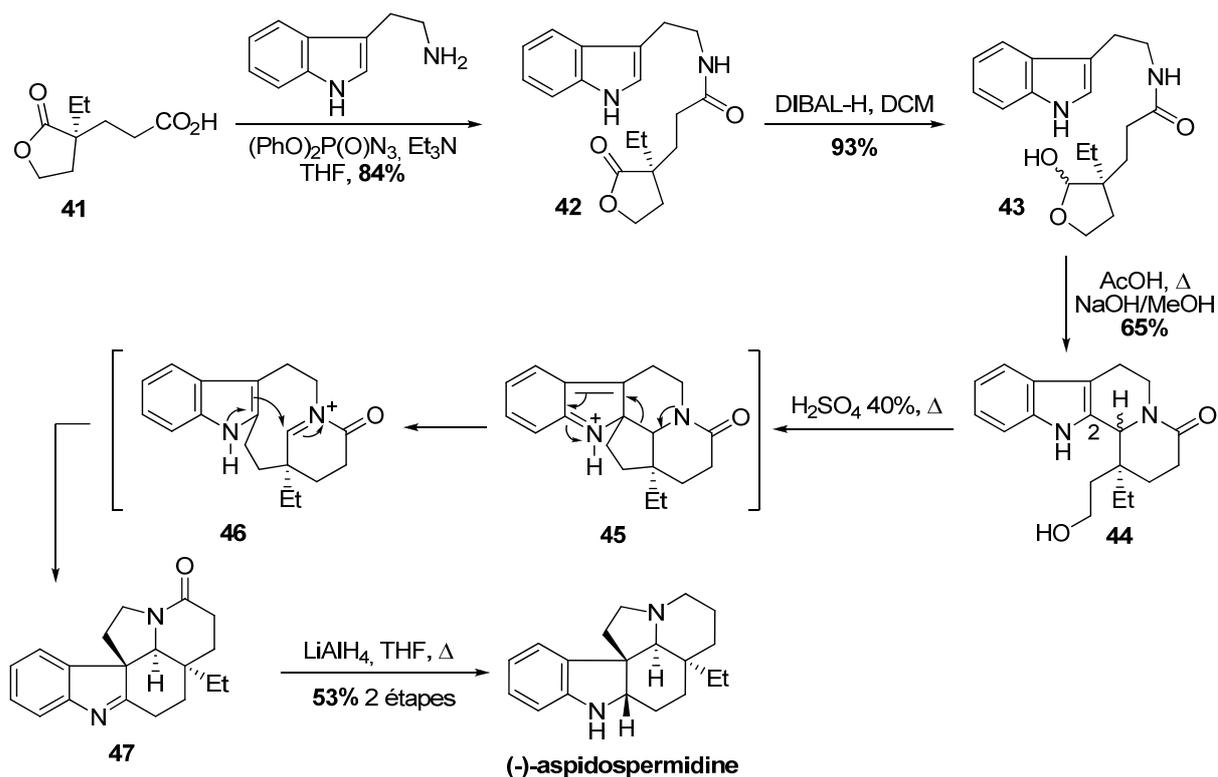


Schéma 13. Synthèse de la (-)-aspidospermidine par Schultz.

Lors de sa synthèse de l'aspidoptyne, Corey construit les cycles C, D et E par une cascade de réactions partant d'un simple indole **48** (Schéma 14).<sup>26</sup> Après formation de l'iminium **50**, il y a attaque de l'indole pour donner **51**. Une réaction intramoléculaire de Sakurai opère ensuite pour donner **52**, la réduction de l'iminium conduisant au composé pentacyclique **54**.

<sup>23</sup> Harley-Mason, J.; Kaplan, M. *Chem. Commun.* **1967**, 915-916.

<sup>24</sup> Schultz, A. G.; Pettus, L. *J. Org. Chem.* **1997**, *62*, 6855-6861.

<sup>25</sup> Suzuki, M.; Kawamoto, Y.; Sakai, Y.; Yamamoto, Y.; Tomioka, K. *Org. Lett.* **2009**, *11*, 653-655.

<sup>26</sup> He, F.; Bo, Y.; Altom, J. D.; Corey, E. J. *J. Am. Chem. Soc.* **1999**, *121*, 6771-6772.

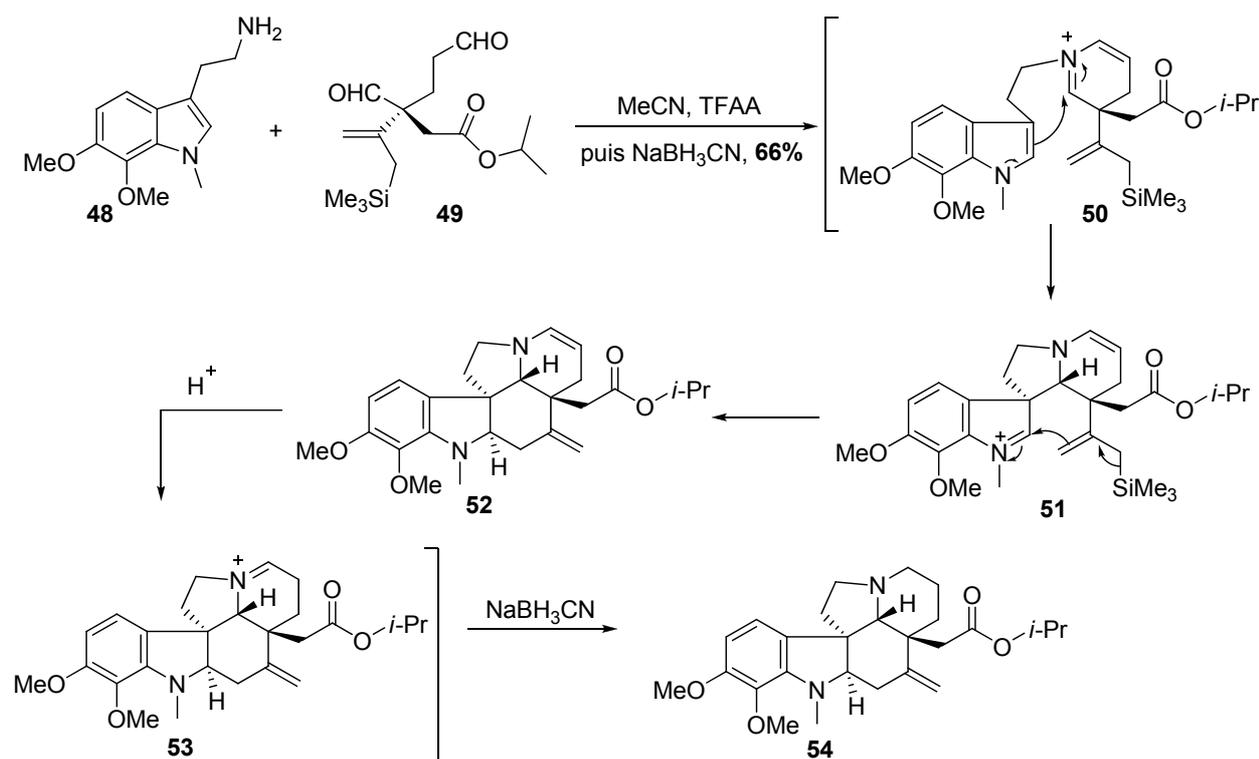


Schéma 14. Construction des cycles C, D et E dans la synthèse de l'aspidophytine.

Il convient de noter que 5 étapes sont nécessaires à la construction du motif **48** et 8 pour le motif **49**, la chiralité de **49** provenant d'une réduction énantiosélective de cétone en présence d'une oxazaborolidine chirale (méthode CBS).<sup>27</sup>

Lors d'une synthèse de la Vinblastine réalisée par Fukuyama,<sup>28</sup> la partie vindoline est synthétisée suivant la transformation du motif AB en ABCDE. Le motif indole est préparé par une méthode développée quelques années auparavant par ces auteurs<sup>29</sup> et l'introduction de C, D et E avait également été étudiée de manière préalable.<sup>30</sup> Un couplage entre l'alcool **55** et une sulfonamide par réaction de Mitsunobu a donné le composé **56**. Celui-ci est ensuite soumis à un traitement au TFA, qui déprotège le Boc et hydrolyse l'éther d'énol. Après traitement à la pyrrolidine, la sulfonamide est déprotégée. Le cycle D est introduit sous forme d'une énamine et une réaction de Diels-Alder permet de former les cycles C et E (Schéma 15). Sept étapes sont nécessaires à partir de **59** pour obtenir la (-)-vindoline.

<sup>27</sup> Corey, E. J.; Helal, C. J. *Angew. Chem. Int. Ed.* **1998**, *37*, 1986-2012.

<sup>28</sup> Yokoshima, S.; Ueda, T.; Kobayashi, S.; Sato, A.; Kuboyama, T.; Tokuyama, H.; Fukuyama, T. *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, *124*, 2137-2139.

<sup>29</sup> Tokuyama, H.; Yamashita, T.; Reding, M. T.; Kaburagi, Y.; Fukuyama, T. *J. Am. Chem. Soc.* **1999**, *121*, 3791-3792.

<sup>30</sup> Kobayashi, S.; Ueda, T.; Fukuyama, T. *Synlett* **2000**, 883-886.

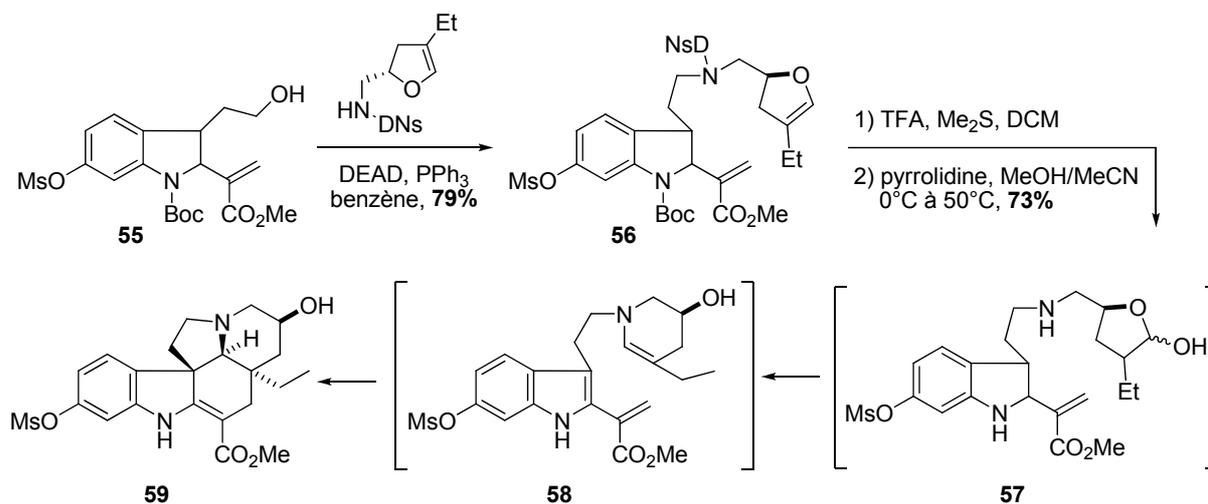


Schéma 15. Formation des cycles C, D et E de la vindoline.

Pour certaines synthèses de strychnos (alcaloïdes ayant le motif ABCE en commun avec les aspidosperma), des réactions de cycloadditions ont également été utilisées.<sup>31</sup> Dans la synthèse décrite par Padwa, une réaction [4+2] est observée suivie d'un réarrangement. La cyclisation est favorisée par des groupements R électroattracteurs et R' encombrants (Schéma 16).

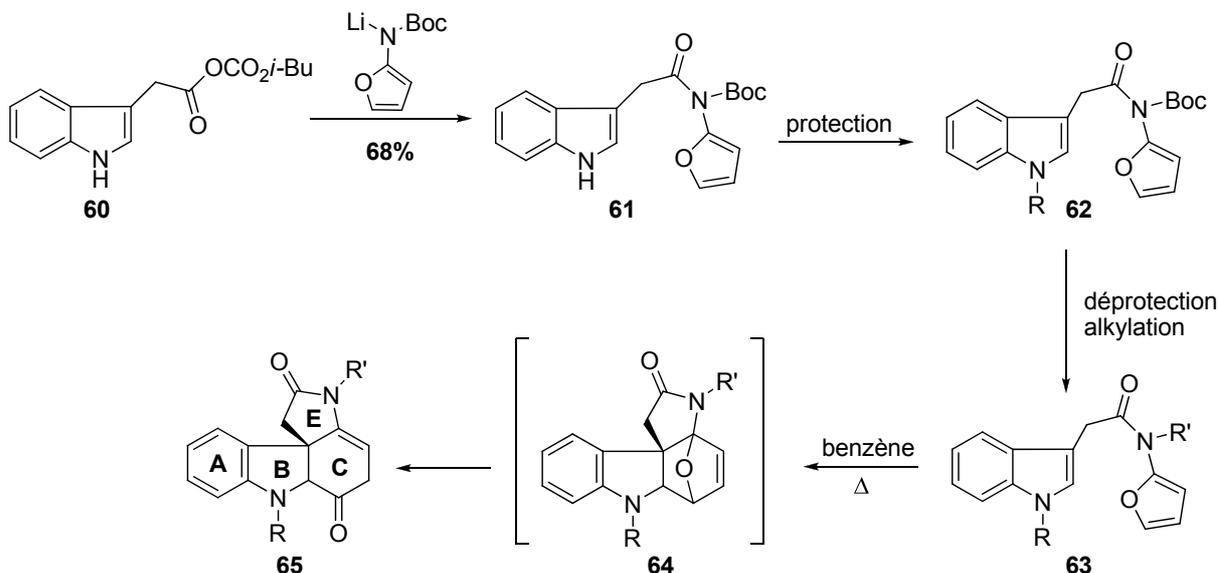


Schéma 16. Cascade intramoléculaire cycloaddition / réarrangement.

Une grande partie des synthèses d'alcaloïdes pseudo iboga ont suivi le modèle AB + C, D, E en utilisant aussi des cycloadditions.

<sup>31</sup> (a) Padwa, A.; Brodney, M. A.; Lynch, S. M.; Rashatasakhon, P.; Wang, Q.; Zhang, H. *J. Org. Chem.* **2004**, *69*, 3735-3745. (b) Boonsombat, J.; Zhang, H.; Chughtai, M. J.; Hartung, J.; Padwa, A. *J. Org. Chem.* **2008**, *73*, 3539-3550. (c) Martin, D. B. C.; Vanderwal, C. D. *J. Am. Chem. Soc.* **2009**, *131*, 3472-3473.

### I.3.2. Synthèses d'alcaloïdes pseudo iboga.

L'approche synthétique de ces alcaloïdes a été abordée de manière similaire par plusieurs groupes avec la construction d'une chaîne entre les carbones C<sub>2</sub> et C<sub>12</sub> (numérotation de l'aspidospermidine) de l'indole suivie d'une cyclisation intramoléculaire. Ces synthèses se sont beaucoup inspirées de la biosynthèse des alcaloïdes de type indole<sup>32</sup> ayant pour acide aminé de départ le tryptophane.

Kuehne a utilisé la même approche biomimétique pour atteindre un grand nombre d'alcaloïdes d'aspidosperma tels que la vindoline,<sup>33</sup> l'ibophyllidine et ses dérivés,<sup>34</sup> l'iboxyphylline et ses dérivés,<sup>35</sup> la vincadifformine et ses dérivés<sup>36</sup> mais également les alcaloïdes bisindoliques de type vinblastine.<sup>37</sup> Cette stratégie est résumée dans le Schéma 17, où en faisant varier la nature de R et R', il a pu atteindre toutes les cibles précédemment citées. Il a également développé sa stratégie en version asymétrique.<sup>38</sup>

---

<sup>32</sup> (a) Wenkert, E. *J. Am. Chem. Soc.* **1962**, *84*, 98-102. (b) Scott, A. I.; Wie, C. C. *J. Am. Chem. Soc.* **1972**, *94*, 8266-8267.

<sup>33</sup> Kuehne, M. E.; Podhorez, D. E.; Mulamba, T.; Bornmann, W. G. *J. Org. Chem.* **1987**, *52*, 347-353.

<sup>34</sup> (a) Kuehne, M. E.; Bohnert, J. C. *J. Org. Chem.* **1981**, *46*, 3443-3447. (b) Bornmann, W. G.; Kuehne, M. E. *J. Org. Chem.* **1992**, *57*, 1752-1760. (c) Kuehne, M. E.; Bandarage, U. K.; Hammach, A.; Li, Y.-L.; Wang, T. *J. Org. Chem.* **1998**, *63*, 2172-2183.

<sup>35</sup> Kuehne, M. E.; Pitner, J. B. *J. Org. Chem.* **1989**, *54*, 4553-4569.

<sup>36</sup> (a) Kuehne, M. E.; Matsko, T. H.; Bohnert, J. C.; Kirkemo, C. L. *J. Org. Chem.* **1979**, *44*, 1063-1068. (b) Kuehne, M. E.; Huebner, J. A.; Matsko, T. H. *J. Org. Chem.* **1979**, *44*, 2477-2480. (c) Kuehne, M. E.; Kirkemo, C. L.; Matsko, T. H.; Bohnert, J. C. *J. Org. Chem.* **1980**, *45*, 3259-3265. (d) Kuehne, M. E.; Matsko, T. H.; Bohnert, J. C.; Motyka, L.; Oliver-Smith, D. *J. Org. Chem.* **1981**, *46*, 2002-2009. (e) Kuehne, M. E.; Podhorez, D. E. *J. Org. Chem.* **1985**, *50*, 924-929.

<sup>37</sup> Kuehne, M. E.; Matson, P. A.; Bornmann, W. G. *J. Org. Chem.* **1991**, *56*, 513-528.

<sup>38</sup> Kuehne, M. E.; Xu, F. *J. Org. Chem.* **1997**, *62*, 7950-7960.

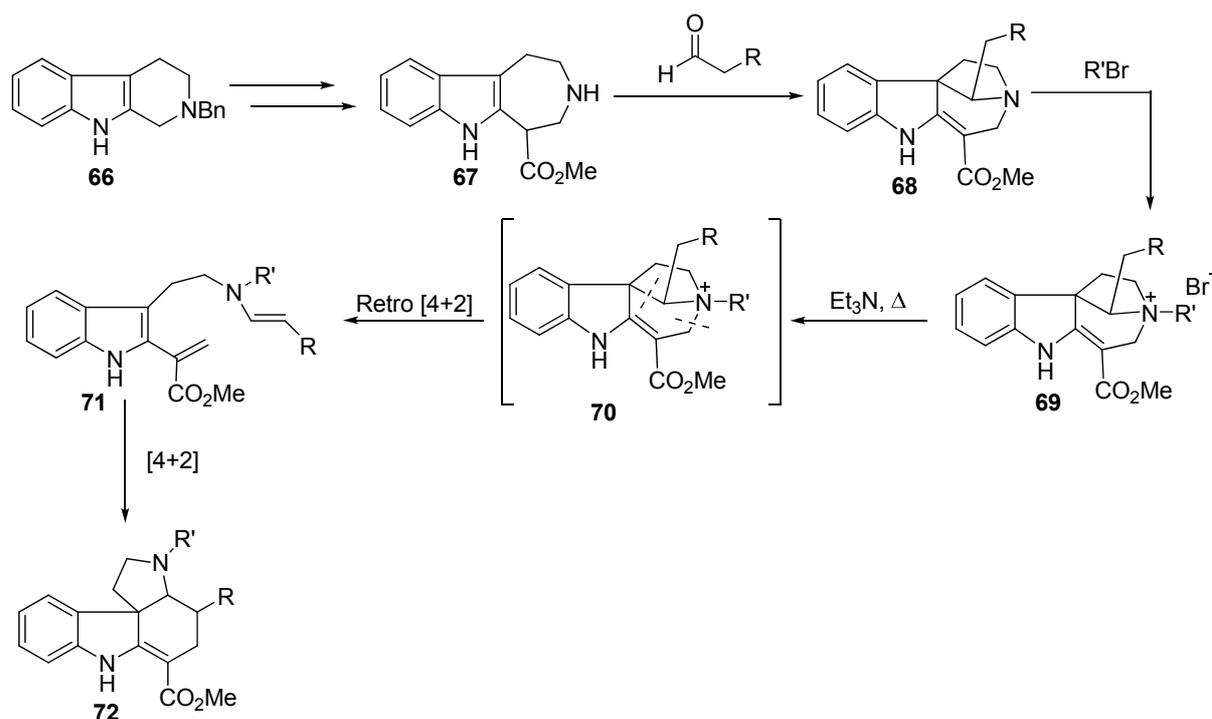


Schéma 17. Stratégie générale des synthèses de Kuehne.

Dans ce cas, la cyclisation intramoléculaire utilisée est une cyclisation de type [4+2]. D'autres groupes ont également synthétisé des dérivés de l'ibophyllidine<sup>39</sup> par cette réaction.

Le groupe de Bonjoch s'est aussi intéressé à la synthèse de dérivés d'ibophyllidine. Lors de sa première approche, il a utilisé l'indolisation de Fisher sur le bloc CD et a construit le cycle E en dernier par réarrangement de Pummerer.<sup>40</sup> Pour sa deuxième approche, il a utilisé une stratégie complètement différente des autres avec une succession de formation et de clivages de cycles.<sup>41</sup> Sa synthèse débute avec le sel de pyridinium **73**, synthétisé à partir du bromure de tryptophyle et de la 4-diméthoxyméthylpyridine.<sup>42</sup> Après réduction de **73** en amine **74**, la cyclisation est réalisée en milieu acide après déprotection de l'acétal et isomérisation de la double liaison. Une fois l'aldéhyde protégé, le composé **76** est obtenu en mélange de deux épimères, séparables par chromatographie. Les rendements indiqués pour **77** et **78** sont ceux de l'épimère  $\alpha$  (par rapport

<sup>39</sup> (a) Tóth, F.; Kalaus, G.; Greiner, I.; Kajtár-Peredy, M.; Gömöry, A. Hazai, L. Szántay, C. *Tetrahedron* **2006**, *62*, 12011-12016. (b) Tóth, F.; Kalaus, G.; Horváth, V. D.; Greiner, I.; Kajtár-Peredy, M.; Gömöry, A. Hazai, L. Szántay, C. *Tetrahedron* **2007**, *63*, 7823-7827. (c) Barsi, M.-C.; Das, B. C.; Fourrey, J.-L.; Sundaramoorthi, R. *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1985**, 88-89. (d) Jegham, S.; Fourrey, J.-L.; Das, B. C. *Tet. Lett.* **1989**, *30*, 1959-1962.

<sup>40</sup> Bonjoch, J.; Catena, J.; Valls, N. *J. Org. Chem.* **1996**, *61*, 7106-7115.

<sup>41</sup> (a) Bonjoch, J.; Fernández, J.-C.; Valls, N. *J. Org. Chem.* **1998**, *63*, 7338-7347. (b) Fernández, J.-C.; Valls, N.; Bosch, J.; Bonjoch, J. *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* **1995**, 2317-2318.

<sup>42</sup> Bonjoch, J.; Fernández, J.-C.; Terricabras, D.; Valls, N. *Tetrahedron* **1997**, *53*, 9407-9414.

au proton au pied de l'acétal). Que ce soit l'un ou l'autre des épimères de **76** utilisé, le composé **78** est obtenu en mélange épimérique équimolaire. La dernière étape de **78** à **79** est en fait une succession de 7 transformations, formation de l'imidate à partir du groupement nitrile, clivage du carbamate, hydrolyse de l'acétal, génération de l'iminium, hydrolyse de l'imidate, cyclisation et isomérisation de la double liaison. La possibilité que la séquence de transformations se fasse dans cet ordre est corroborée par l'impossibilité d'hydrolyser l'imidate **80** aussi formé, prouvant que l'hydrolyse doit se faire avant la cyclisation (Schéma 18).

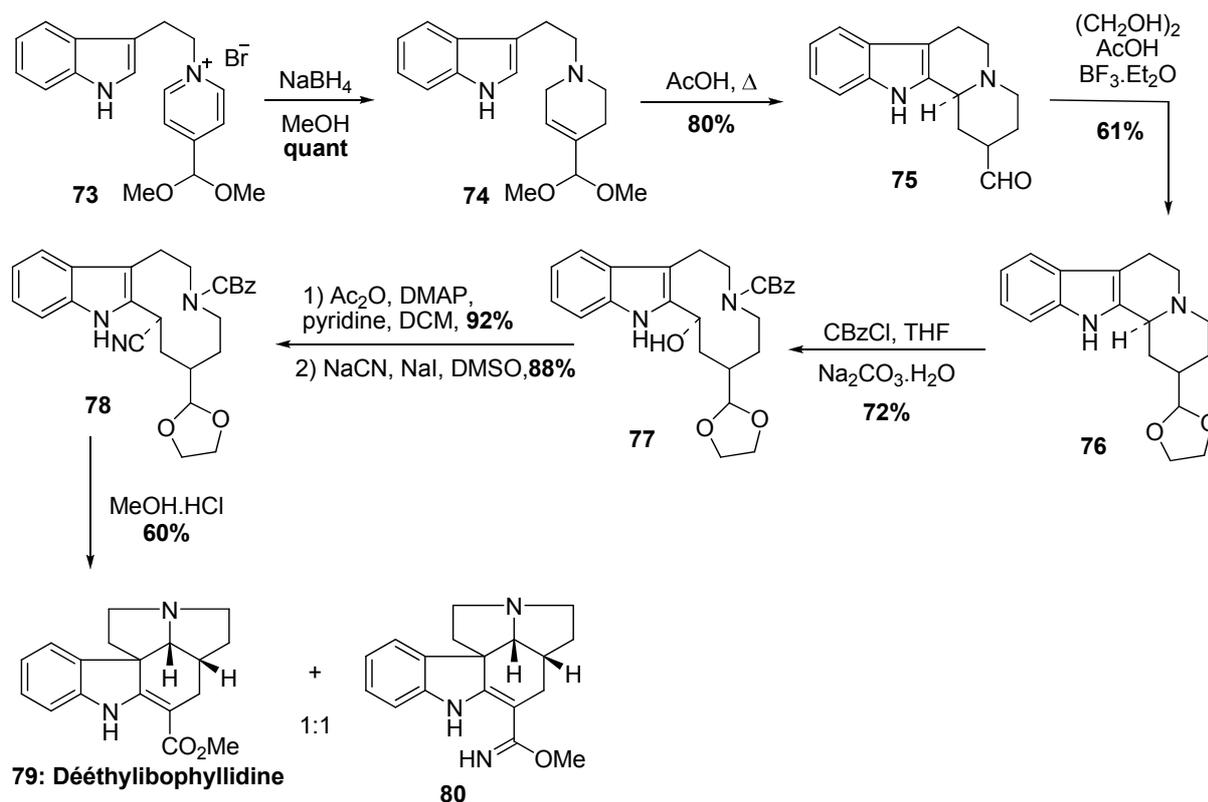


Schéma 18. Synthèse de la (±)-déethylibophyllidine par Bonjoch.

Après avoir détaillé toutes les possibilités concernant la construction et les enchainements des blocs AB et CDE, une toute autre approche de synthèse des alcaloïdes d'aspidosperma peut être abordée.

#### I.4. Synthèses basées sur la construction des deux hétérocycles.

Ces synthèses ont pour point de départ les cycles A et C, sur lesquels reposent les cycles azotés B et E. Suivant les cas, le cycle D pourra être introduit en milieu ou en fin de synthèse. Les approches de cette partie sont regroupés en deux groupes, ceux où en début de synthèse les

cycles A et C sont liés par l'atome d'azote, ceux pour lesquelles les cycles A et C sont directement liés par une liaison C-C.

#### I.4.1. Synthèses débutant avec A et C liés par l'azote.

Le groupe de Murphy a utilisé cette méthodologie pour réaliser la synthèse de la ( $\pm$ )-aspidospermidine. Deux synthèses différentes ont été réalisées, la première où il a formé les cycles B, E et D successivement, avec une réaction de transfert monoélectronique pour former le cycle B et une réaction de Mitsunobu intramoléculaire pour le cycle E<sup>43</sup> et une deuxième où il a réalisé une cascade radicalaire pour former les deux cycles azotés en une étape (Schéma 19).<sup>44</sup>

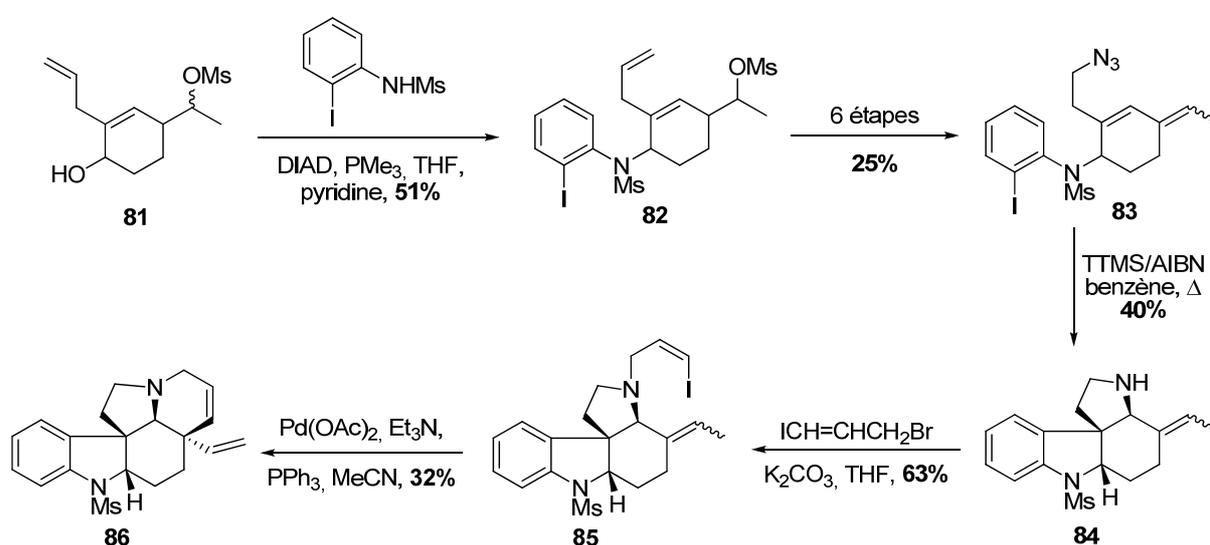


Schéma 19. Etapes clés de la synthèse de Murphy.

Ce schéma montre les principales étapes réalisées par Murphy, *i.e.* une réaction de Mitsunobu pour lier les cycles A et C, la cascade radicalaire pour former les cycles B et E puis la formation du cycle D par couplage palladocatalysé. Dans cette séquence, le cycle D est construit en dernier et donc le carbone quaternaire portant l'éthyle est introduit à la fin avec la bonne stéréochimie grâce au couplage (jonction de cycle *cis* entre C et D). La même méthodologie a été utilisée pour réaliser une synthèse formelle de la ( $\pm$ )-vindoline.<sup>45</sup> Le groupe de d'Angelo a préféré introduire

<sup>43</sup> (a) Callaghan, O.; Lampart, C.; Kennedy, A. R.; Murphy, J. A. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1*, **1999**, 995-1001.

(b) Callaghan, O.; Lampart, C.; Kennedy, A. R.; Murphy, J. A. *Tet. Lett.* **1999**, 40, 161-164.

<sup>44</sup> Patro, B.; Murphy, J. A. *Org. Lett.* **2000**, 2, 3599-3601.

<sup>45</sup> Zhou, S.-Z.; Bommezzjin, S.; Murphy, J. A. *Org. Lett.* **2002**, 4, 443-445.

le carbone quaternaire dès le début,<sup>46</sup> sur le motif cyclohexanone de départ (futur cycle C), selon une méthodologie qu'il avait développée presque une dizaine d'années auparavant.<sup>47</sup> Il faut ensuite 6 étapes (35% de rendement global) pour transformer cette cétone **87** en dicétone **88** (formation d'un éther d'énol silylé, d'une énone, addition de thiophénol sur l'énone, oxydation en thioéther, méthanolyse et traitement acide). Le cycle B est formé après couplage de l'iodoaniline sur **88**. Une série de transformations amène au produit **92**, la cyclisation en milieu acide permettant d'obtenir le cycle D avec la bonne stéréochimie pour la jonction de cycle, puis le réarrangement de Pummerer<sup>21d,48</sup> intramoléculaire entraîne la formation du cycle E (Schéma 20). Le composé **94** est ensuite transformé en (+)-aspidospermidine avec un rendement global de 2.7 % sur 22 étapes.

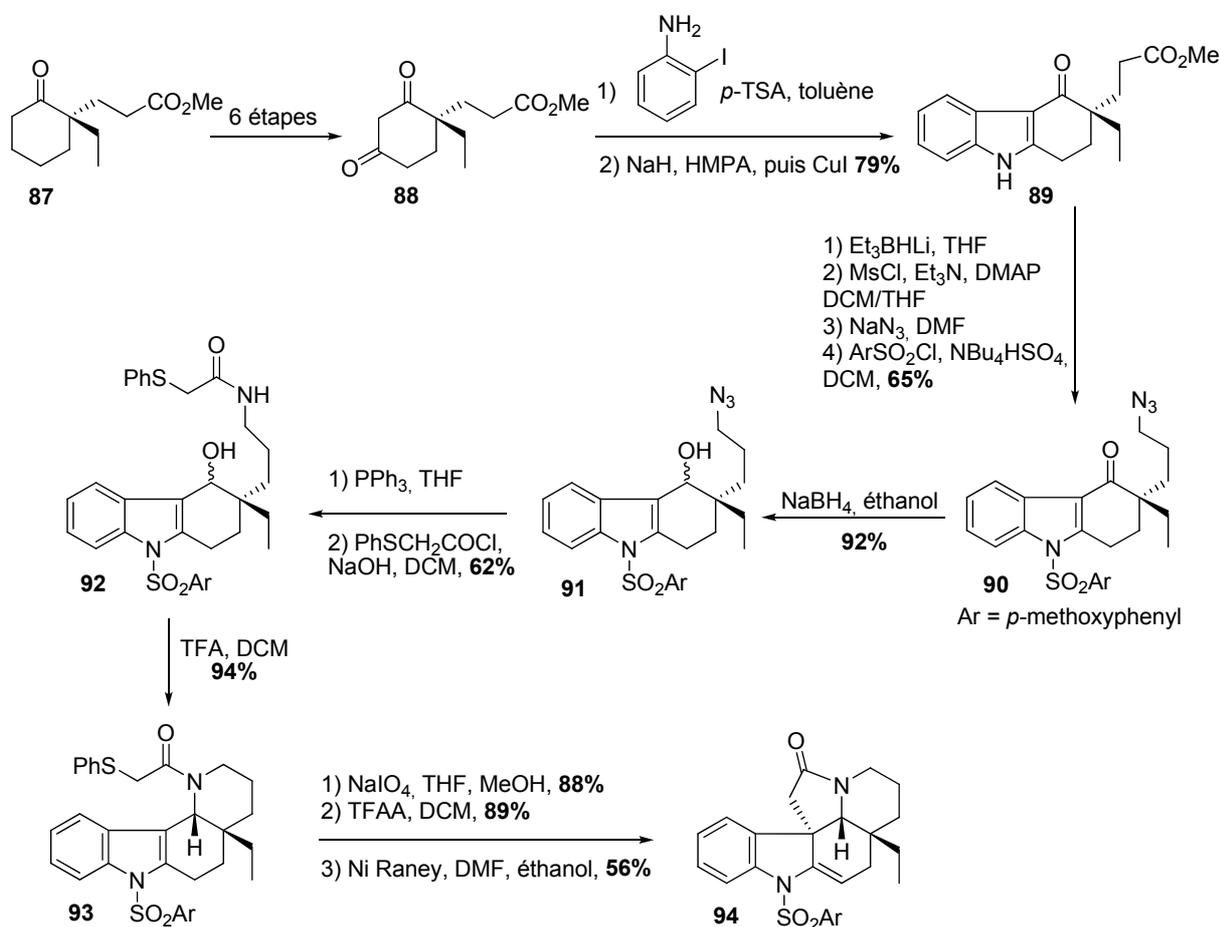


Schéma 20. Synthèse de la (+)-aspidospermidine par D'Angelo.

<sup>46</sup> Desmaële, D.; D'Angelo, J. *J. Org. Chem.* **1994**, *59*, 2292-2303.

<sup>47</sup> Pfau, M.; Revial, G.; Guingant, A.; D'Angelo, J. *J. Am. Chem. Soc.* **1985**, *107*, 274-276.

<sup>48</sup> Méthodologie développée par Magnus : Exon, C.; Gallagher, T.; Magnus, P. *J. Am. Chem. Soc.* **1983**, *105*, 4739-4749.

D'Angelo n'est pas le seul à introduire ce carbone quaternaire dès le départ, le groupe de Gramain, a introduit ce carbone sur le motif AC lors de leur synthèse de la ( $\pm$ )-*N*-benzyl aspidospermidine.<sup>49</sup>

Une autre approche du même type peut être citée; une approche d'alcaloïdes de type strychnos par Mori.<sup>50</sup> Elle utilise trois réactions palladocatalysées pour lier les cycles A et C, pour former le cycle B et une dernière pour le cycle E (Schéma 21).

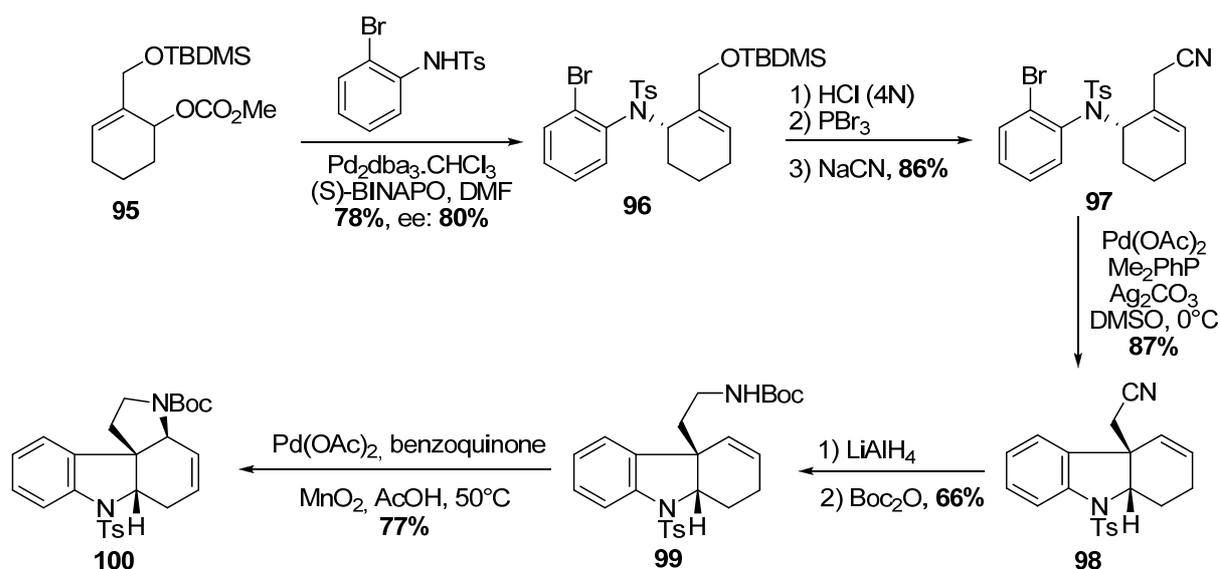


Schéma 21. Construction du motif ABCE par Mori.

#### I.4.2. Synthèses débutant avec A et C liés par liaison C-C.

Une manière des plus classiques pour former une liaison C-C (pour lier A et C) est l'utilisation d'un couplage palladocatalysé.

Le groupe de Banwell a synthétisé la ( $\pm$ )-aspidospermidine<sup>51</sup> en utilisant un couplage d'Ullmann palladocatalysé pour lier les cycles A et C, le cycle D est formé par la cycloaddition d'un azoture et l'intermédiaire aziridine formé (par extrusion d'azote) est ouvert puis cyclisé au niveau du cycle B. Pour terminer le cycle E, une cyclisation classique est réalisée *via* un haloacétamide (méthode développée par Heathcock<sup>52</sup>). Le Schéma 22 montre les étapes clés de cette synthèse

<sup>49</sup> Benchekroun-Mounir, N.; Dugat, D.; Gramain, J.-C. *Tet. Lett.* **1992**, 33, 4001-4004.

<sup>50</sup> (a) Mori, M.; Nakanishi, M.; Kajishima, D.; Sato, Y. *Org. Lett.* **2001**, 3, 1913-1916. (b) Mori, M.; Nakanishi, M.; Kajishima, D.; Sato, Y. *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, 125, 9801-9807.

<sup>51</sup> Banwell, M. G.; Lupton, D. W.; Willis, A. C. *Aust. J. Chem.* **2005**, 58, 722-737.

<sup>52</sup> Toczko, M. A.; Heathcock, C. H. *J. Org. Chem.* **2000**, 65, 2642-2645.

où le composé **101** est synthétisé en 9 étapes à partir du dérivé commercial 3-éthoxycyclohex-2-énone.

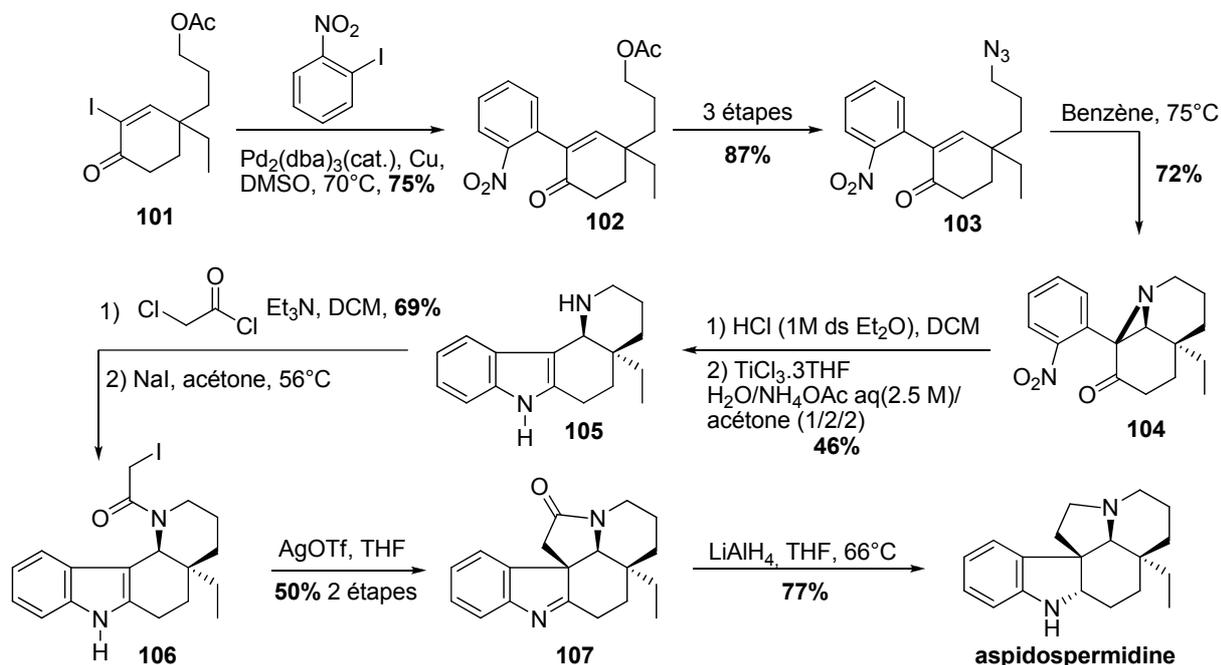


Schéma 22. Synthèse de l'aspidospermidine par Banwell.

Marino a développé une approche moins classique au niveau du couplage entre A et C (Schéma 23).<sup>53</sup> Son approche est énantiosélective et la chiralité est introduite par transfert depuis un sulfoxyde sur le carbone quaternaire central  $\text{C}_{12}$ . Les cycles E (flèches rouges) et B (flèche bleue, après construction d'une énone et déprotection des Boc) sont construits par deux additions 1,4. Le cycle D est construit en cascade après la formation du cycle E (flèches rouges). Plus récemment, il a utilisé la même stratégie pour réaliser la synthèse de l'aspidophytine.<sup>54</sup>

<sup>53</sup> Marino, J. P.; Rubio, M. B.; Cao, G.; De Dios, A. *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, *124*, 13398-13399.

<sup>54</sup> Marino, J. P.; Cao, G. *Tet. Lett.* **2006**, *47*, 7711-7713.

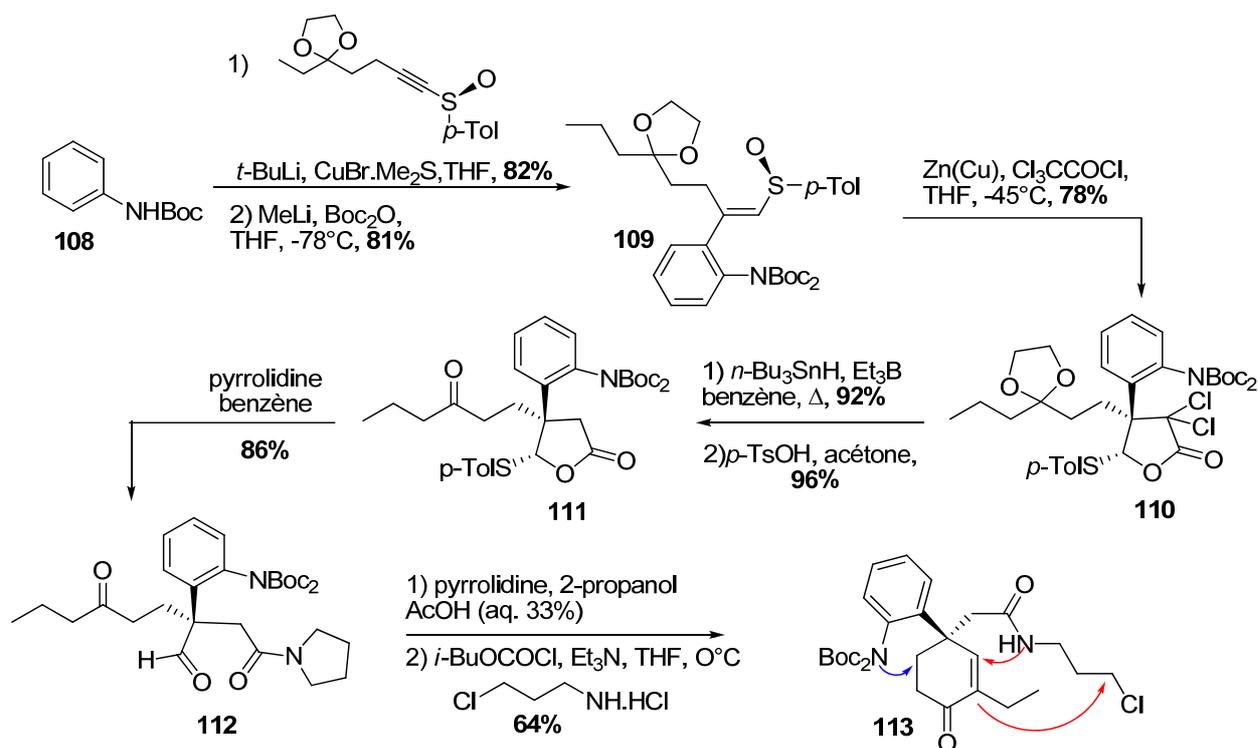


Schéma 23. Couplage des cycles A et C.

Les deux grandes voies pour aborder la synthèse des alcaloïdes d'aspidosperma ont été présentées, d'autres synthèses totales existent,<sup>55,56</sup> moins générales, mais néanmoins efficaces.

### I.5. Conclusion.

A travers cette partie, les différentes façons d'aborder la synthèse des alcaloïdes d'aspidosperma ont pu être rapportées. Deux grandes tendances émergent, avec cependant certains points clés en commun. Les deux carbones quaternaires, le carbone central C<sub>12</sub> et celui qui porte l'éthyle C<sub>5</sub>, sont importants. Ces carbones sont asymétriques et en ce qui concerne celui en C<sub>12</sub>, il est commun à trois cycles, rendant son introduction délicate. L'articulation des synthèses se fait également autour des cycles azotés, leur formation (directe avec l'indole ou par addition) fera l'objet d'une attention particulière dans notre projet de synthèse.

<sup>55</sup> (a) Forns, P.; Diez, A.; Rubiralta, M. *J. Org. Chem.* **1996**, *61*, 7882-7888. (b) Toczko, M. A.; Heathcock, C. H. *J. Org. Chem.* **2000**, *65*, 2642-2645. (c) Kozmin, S. A.; Iwama, T.; Huang, Y.; Rawal, V. H. *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, *124*, 4628-4641.

<sup>56</sup> (a) Okada, K.; Murakami, K.; Tanino, H. *Tetrahedron* **1997**, *53*, 14247-14254. (b) Hong, X.; Mejía-Oneto, J. M.; Padwa, A. *Tet. Lett.* **2006**, *47*, 8387-8390. (c) Kizil, M.; Patro, B.; Callaghan, O.; Murphy, J. A.; Hursthouse, M. B.; Hibbs, D. *J. Org. Chem.* **1999**, *64*, 7856-7862.

## II. Les Morphinanes.

### II.1. Généralités.

Cette famille est composée d'alcaloïdes provenant de plusieurs sources de plantes, *Menispermaceae*, *Liliaceae* et *Papaveraceae*. Les deux premières sources, moins connues produisent des alcaloïdes tétra- ou pentacycliques avec des cycles à 5, 6 ou 7 chaînons (Schéma 24).

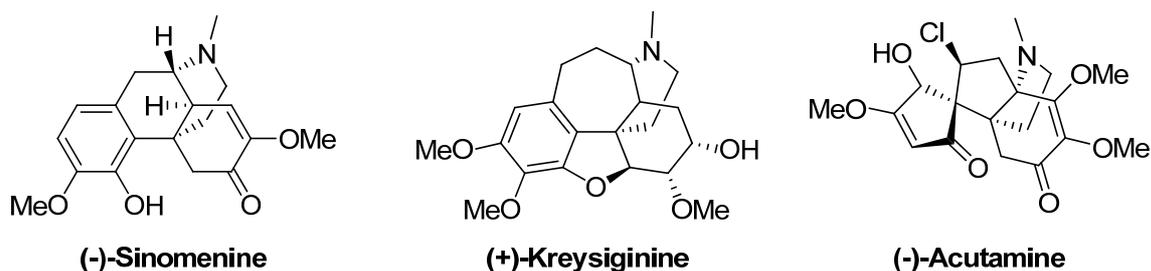


Schéma 24. Alcaloïdes isolés de *Menispermaceae* et de *Liliaceae*.

Les alcaloïdes les plus connus de cette famille sont ceux isolés du *Papaver somniferum*, plus communément appelés le pavot. Les alcaloïdes sont extraits de la sève du pavot (opium) (Figure 2) à hauteur de 10-15% pour la morphine, 3-4% pour la codéine et 0.1-2% pour la thébaïne (Schéma 25). Ceux-ci ont une structure pentacyclique dont un cycle oxygéné à 5 chaînons. On retrouve ce même squelette tétracyclique (sans le cycle oxygéné) pour les alcaloïdes, isolés d'*Ocotea acutangula*, de type pallidine.



Figure 2. Capsule de pavot

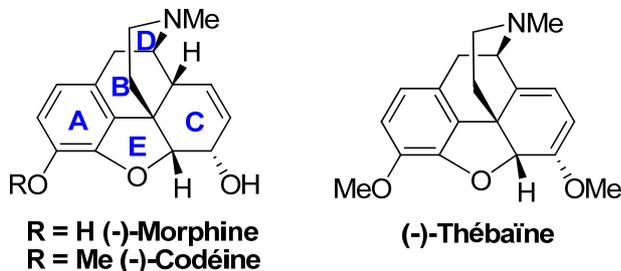
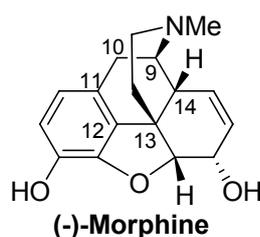


Schéma 25. Alcaloïdes isolés du *Papaver somniferum*.

La morphine est le premier alcaloïde à avoir été découvert. En 1805, Sertürner isole le principe actif de l'opium sous une forme pure.<sup>57</sup> Sa formule empirique  $C_{17}H_{19}NO_3$  est correctement déduite par Laurent<sup>58</sup> en 1847. En 1925, Robinson propose une structure correcte de la morphine<sup>59</sup> qui sera confirmée en 1952 par Gates avec la première synthèse totale de ce composé.<sup>60</sup> Depuis, plus d'une vingtaine de synthèses totales et formelles de la morphine et ses dérivés ont été réalisées. A cela s'ajoutent les hémisynthèses de dérivés synthétiques de la morphine utilisés en médecine clinique, pour leurs effets secondaires limités.<sup>61</sup> Même si aujourd'hui l'extraction de la morphine est plus rentable que sa synthèse, beaucoup d'efforts et d'imagination ont été déployés depuis la découverte de ces alcaloïdes, pour accéder, au laboratoire, à cet alcaloïde emblématique.

Si l'on regarde de plus près la structure de la morphine (Schéma 26), les points clés qui vont guider sa synthèse et celle des alcaloïdes de cette famille sont l'installation du carbone quaternaire en  $C_{13}$  et donc, associé à cela, la liaison  $C_{12}-C_{13}$  et  $C_{13}-C_{14}$ . La liaison  $C_{10}-C_{11}$  va aussi constituer un défi, ainsi que l'installation des stéréocentres  $C_{14}$  et  $C_9$ .



**Schéma 26. Points clés de la synthèse des morphinanes.**

Dans la suite de cette partie, les grands courants qu'ont empruntés les chimistes organiciens pour accéder aux structures des morphinanes<sup>61,62</sup> vont être discutés.

<sup>57</sup> Sertürner, F. W. A. *Trommsdorff's, J. Pharm.* **1806**, 14, 225.

<sup>58</sup> Laurent, A. *Ann. Chim. Phys.* **1847**, 19, 359.

<sup>59</sup> Gulland, J. M.; Robinson, R. *Mem. Proc. Manchester Lit. Phil. Soc.* **1925**, 69, 79.

<sup>60</sup> (a) Gates, M.; Tschudi, G. *J. Am. Chem. Soc.* **1952**, 74, 1109-1110. (b) Gates, M.; Tschudi, G. *J. Am. Chem. Soc.* **1956**, 78, 1380-1393.

<sup>61</sup> Zezula, J.; Hudlicky, T. *Synlett* **2005**, 388-405.

<sup>62</sup> (a) Blakemore, P. R.; White, J. D. *Chem. Comm.* **2002**, 1159-1168. (b) Taber, D. F.; Neubert, T. D.; Schlecht, M. *F. Strategies and Tactics in Organic Synthesis* **2004**, 5, 353-389.

## II.2. La biosynthèse de la morphine.

L'étude de la biosynthèse d'une molécule est très importante, elle permet de caractériser les intermédiaires clés et constitue une source d'inspiration considérable pour les chimistes avec les approches biomimétiques.<sup>63</sup>

La biosynthèse de la morphine<sup>62a,64</sup> a pu être élucidée grâce à l'isolement de certains intermédiaires présents dans le pavot, comme la L-Tyrosine. Deux molécules de tyrosine **114** sont nécessaires au commencement de la synthèse. Elles subissent l'action de deux enzymes différentes qui vont permettre d'une part leur transformation en dopamine **115**, et d'autre part de donner un équivalent de *p*-hydroxyphénylacétaldéhyde **116**. Ces deux agents vont se coupler par une réaction de type Pictet-Spengler. Le composé obtenu **117** subit une oxydation puis une méthylation pour donner la (*S*)-réticuline **118**. Cette (*S*)-réticuline serait transformée par la suite en (+)-morphine, composé inconnu dans le milieu naturel. L'étape suivante est donc la conversion de la (*S*)-réticuline en son énantiomère (*R*) par une séquence d'oxydation/réduction. Se produit ensuite l'étape clé de la biosynthèse, un couplage phénolique oxydatif réalisé par la salutaridine synthase (un cytochrome P450 NADPH-dépendant), qui permet de former le cycle B et le carbone quaternaire. Cette étape représente un défi synthétique à réaliser. Quelques étapes de fonctionnalisation amènent la synthèse à terme, réduction de la salutaridine **120** en salutaridinol **121**, acétylation de l'alcool allylique et S<sub>N</sub>2' pour former le 5<sup>ème</sup> cycle, déméthylation de la thébaïne **122** puis isomérisation en codéinone **124** et enfin une réduction et déméthylation donnent la morphine (Schéma 27).

---

<sup>63</sup> Gravel, E.; Poupon, E. *Eur. J. Org. Chem.* **2008**, 27-42.

<sup>64</sup> Kutchan, T. M. *The alkaloids: Chemistry and Biology*, ed. G. A. Cordell, Academic Press, London, **1998**, 50, 257-316.

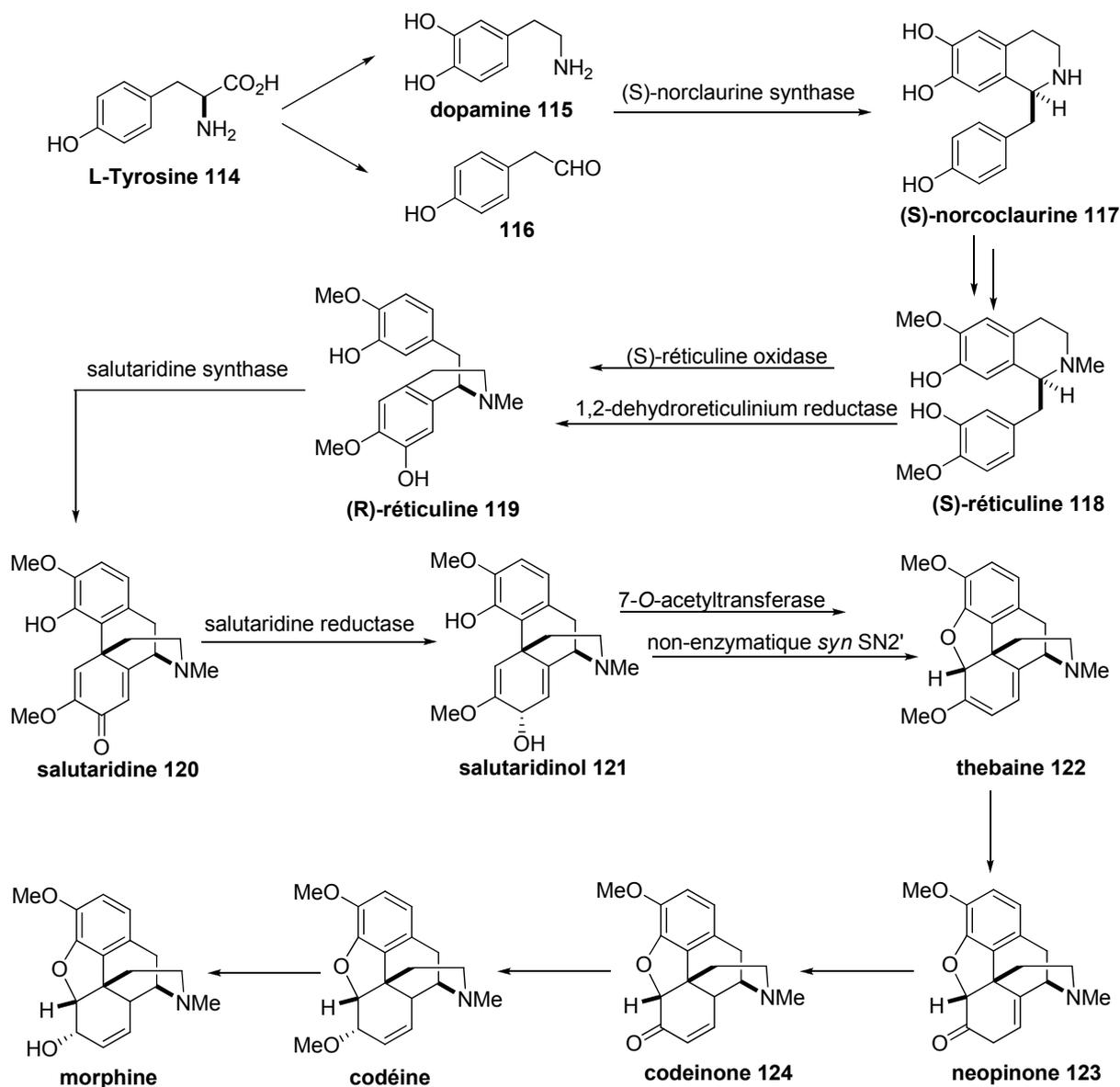


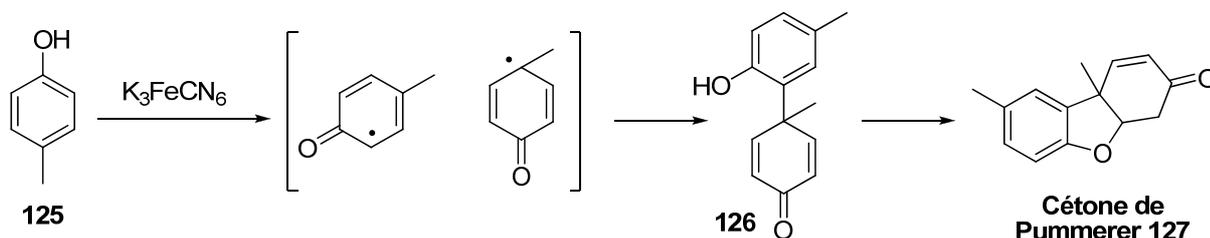
Schéma 27. Biosynthèse de la morphine.

L'étude de cette biosynthèse a pu mettre en évidence l'étape clé d'oxydation phénolique qui permet de créer la liaison C<sub>12</sub>-C<sub>13</sub>. Plusieurs approches biomimétiques ont tenté de mimer cette étape.

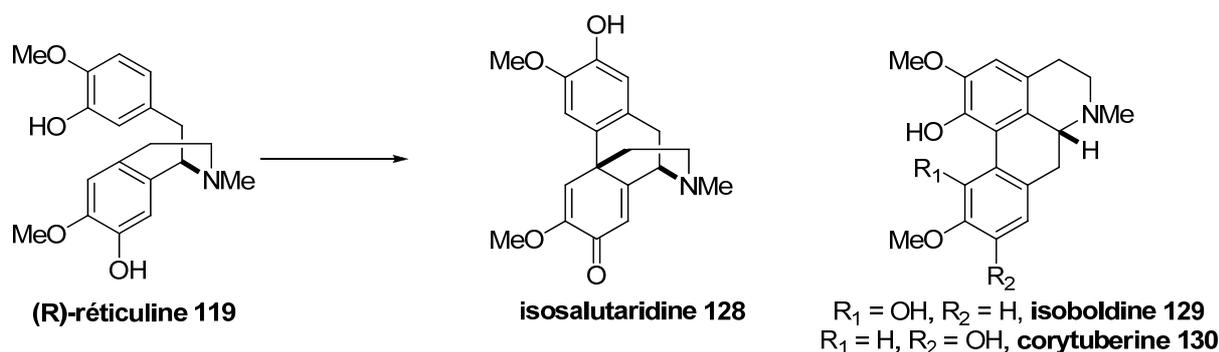
### II.3. Les approches biomimétiques.

Ces approches ont pour but de former la liaison C<sub>12</sub>-C<sub>13</sub> (numérotation de la morphine) par couplage *para-ortho*. Barton est le premier à avoir eu l'idée d'utiliser une approche

biomimétique en se servant de ses travaux sur les couplages C-C pour la formation de la cétone de Pummerer.<sup>65</sup> Un rapprochement a été fait entre le composé **126** et la salutaridine **120**.



Barton a donc traité la réticuline **119** par du ferricyanure de potassium<sup>66</sup> pour donner la salutaridine **120** avec un rendement de seulement 0.03%.  $K_3FeCN_6$  est le seul oxydant à permettre la formation du produit souhaité, les autres oxydants utilisés ( $MnO_2$ ,  $AgCO_3$ ,  $VOCl_3$ )<sup>67</sup> ayant amené à la formation d'autres produits de couplage non désirés (*para-para*, *ortho-para*) comme l'isosalutaridine **128** (Schéma 29).



Schwartz<sup>68</sup> a obtenu quelques résultats en utilisant du tris(trifluoroacétate) de thallium comme agent oxydant sur des dérivés de réticuline (Schéma 30). Cependant les rendements et la sélectivité restent encore faibles.

<sup>65</sup> Barton, D. H. R.; Deflorin, A. M.; Edwards, O. E. *J. Chem. Soc.* **1956**, 530-534.

<sup>66</sup>(a) Barton, D. H. R.; Kirby, G. W.; Steglisch, W.; Thomas, G. M. *Proc. Chem. Soc.* **1963**, 203. (b) Barton, D. H. R. *Pure Appl. Chem.* **1964**, 9, 35.

<sup>67</sup> (a) Franck, B.; Dunkelmann, G.; Lubs, H. J. *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1967**, 6, 1075. (b) Kametani, T.; Kozuka, A.; Fukumoto, K. *J. Chem. Soc. C.* **1971**, 1021. (c) Schwartz, M. A. *Synth. Commun.* **1973**, 3, 33-35.

<sup>68</sup> Schwartz, M. A.; Mami, I. S. *J. Am. Chem. Soc.* **1975**, 1239-1240.

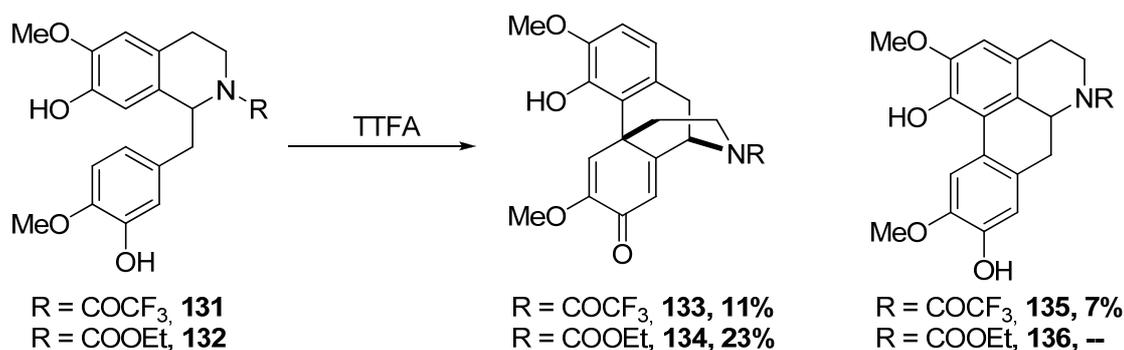


Schéma 30. Oxydation de dérivés de la réticuline.

Szántay<sup>69</sup> a observé de meilleurs résultats en bloquant la position *para* avec un halogène ce qui évite le couplage *para-para* et favorise le couplage *para-ortho* désiré. Il obtient des rendements allant de 18 à 40% (rendement corrigé) qui ne sont pas encore très bons. En revanche, il a mis à profit le couplage *para-para* pour réaliser la synthèse totale biomimétique de la ( $\pm$ )-pallidine.<sup>70</sup> Cette approche biomimétique étant assez limitée, Grewe a développé une autre approche pour former la liaison C<sub>12</sub>-C<sub>13</sub>.<sup>71</sup> La cyclisation s'opère sur des dérivés octahydroisoquinolinique en milieu acide. Cette approche a été utilisée dans plusieurs synthèses totales, notamment celle de Rice<sup>72</sup>, *i.e.* la synthèse totale de la dihydrocodéinone **142** avec un rendement global de 29% (Schéma 31). Une protection de la position *para* par un brome a été utilisée afin d'éviter le couplage *para-para*.

<sup>69</sup> Szántay, C.; Blaskó, G.; Bárczai-Beke, M.; Péchy, P.; Dörnyei, G. *Tet. Lett.* **1980**, 21, 3509-3512.

<sup>70</sup> Blaskó, G.; Dörney, G.; Bárczai-Beke, M.; Péchy, P.; Szántay, C. *J. Org. Chem.* **1984**, 49, 1439-1441.

<sup>71</sup> (a) Grewe, R.; Mondon, A. *Chem. Ber.* **1948**, 81, 279. (b) Grewe, R.; Fisher, H.; Friedrichsen, W. *Chem. Ber.* **1967**, 100, 1.

<sup>72</sup> Rice, K. C. *J. Org. Chem.* **1980**, 45, 3135-3137.

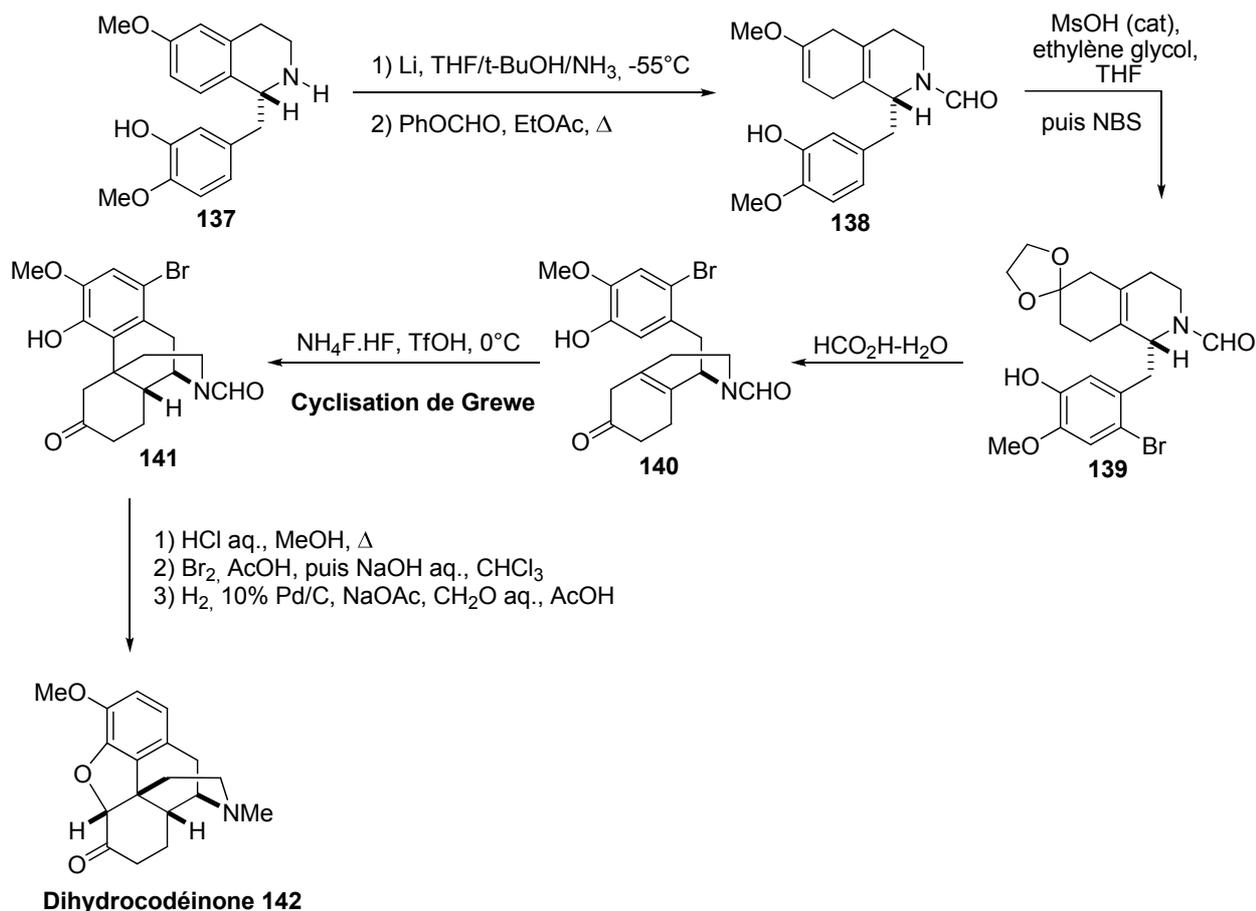


Schéma 31. Synthèse totale de la (±)-dihydrocodéinone par Rice.

Une autre réaction, inspirée de la cyclisation de Grewe, a été utilisée par Overman<sup>73</sup> pour sa synthèse asymétrique de la dihydrocodéinone. Le tétracycle des morphinanes est formé par réaction de Heck à partir d'un dérivé d'octahydroisoquinoline, cette étape permettant de former la liaison C<sub>12</sub>-C<sub>13</sub>, le centre quaternaire et le cycle B en une étape comme la cyclisation de Grewe (Schéma 32). La chiralité est introduite dès le départ en réduisant sélectivement l'énone **143**. Celle-ci est transformée en plusieurs étapes en allylsilane **146**, qui réagit sur l'iminium formé par condensation de l'amine secondaire sur l'aldéhyde **147**, pour donner le dérivé octahydroisoquinolinique **148**. Celui-ci est mis en jeu dans la réaction de Heck, utilisant 10 mol% de catalyseur (Pd(OCOFCF<sub>3</sub>)<sub>2</sub>(Ph<sub>3</sub>P)<sub>2</sub>), en présence de 4 équivalents de 1,2,2,6,6-pentaméthylpipéridine (PMP) au reflux du toluène, pour donner le tétracycle morphinique **149** avec un rendement de 60%. Trois étapes supplémentaires sont nécessaires pour accéder à la (-)-dihydrocodéinone.

<sup>73</sup> Hong, C. Y.; Kado, N.; Overman, L. E. *J. Am. Chem. Soc.* **1993**, *115*, 11028-11029.

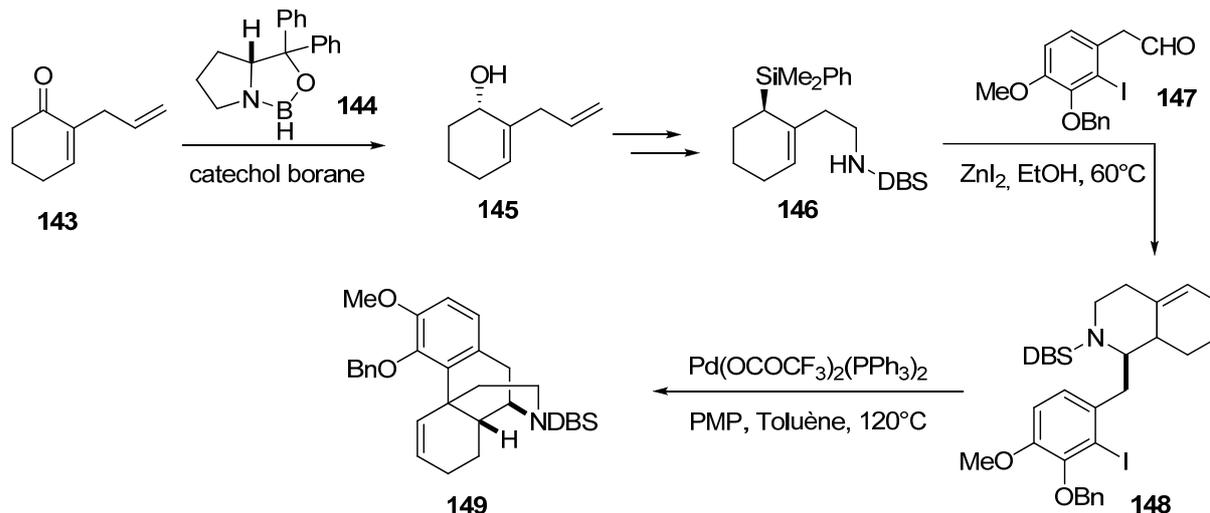


Schéma 32. Synthèse du tétracycle des morphinanes par Overman.

La synthèse d'Overman mime une approche biomimétique, avec l'introduction du carbone quaternaire central des morphines par réaction de Heck. Ce carbone est introduit dans plusieurs synthèses par réaction de Heck, soit par la formation du cycle B comme c'est le cas ici, soit plus fréquemment pour la formation du cycle oxygéné E.

## II.4. Installation du carbone quaternaire C<sub>13</sub>.

### II.4.1. Réaction de Heck.

La réaction de Heck a beaucoup été utilisée pour la synthèse des morphinanes, notamment pour former le cycle E et installer le carbone quaternaire. Quatre équipes l'ont principalement utilisée, dont Cheng en 2000 dans sa synthèse de la (±)-désoxycodéine D.<sup>74</sup> Trost l'a développée deux ans plus tard pour la synthèse de la (-)-galanthamine<sup>75</sup> et l'a appliquée ensuite pour la codéine et la morphine<sup>76</sup> en l'utilisant deux fois, pour former le cycle E et le carbone quaternaire et pour former le cycle B. Fukuyama<sup>77</sup> forme aussi le cycle E de la morphine par réaction de Heck et enfin Hudlicky a réalisé la synthèse chimioenzymatique de la (+)-codéine<sup>78</sup> en utilisant également la réaction à deux reprises (Schéma 33).

<sup>74</sup> Liou, J.-P.; Cheng, C.-Y. *Tet. Lett.* **2000**, *41*, 915-918.

<sup>75</sup> Trost, B. M.; Tang, W. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2002**, *41*, 2795-2797.

<sup>76</sup> (a) Trost, B. M.; Tang, W. *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, *124*, 14542-14543. (b) Trost, B. M.; Tang, W.; Toste, F. D. *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, *127*, 14785-14803.

<sup>77</sup> Uchida, K.; Yokoshima, S.; Kan, T.; Fukuyama, T. *Org. Lett.* **2006**, *8*, 5311-5313.

<sup>78</sup> Omori, A. T.; Finn, K. J.; Leisch, H.; Carroll, R. J.; Hudlicky, T. *Synlett* **2007**, 2859-2862.

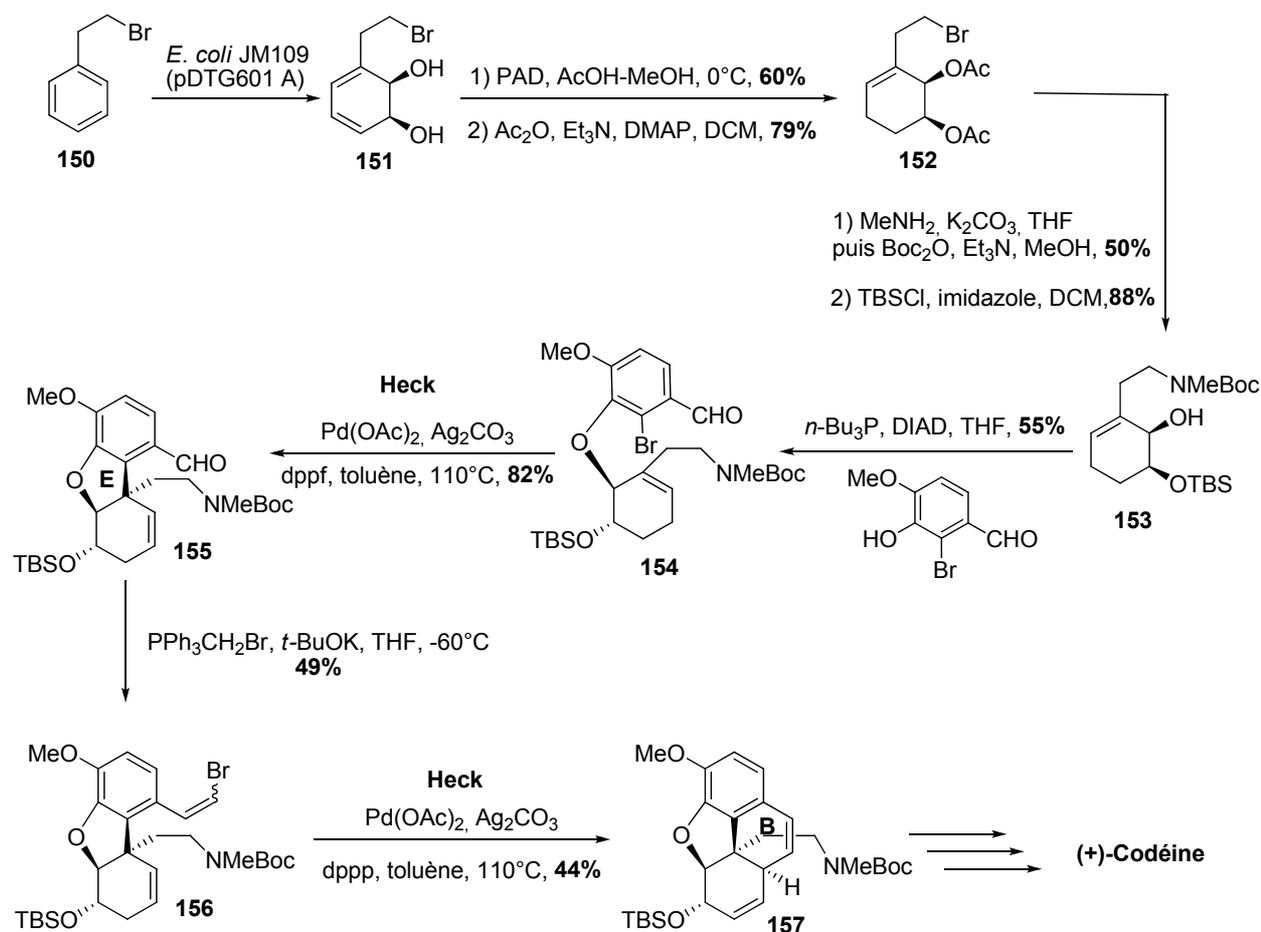


Schéma 33. Synthèse de la (+)-Codéine par Hudlicky.

La fin de la synthèse sera détaillée plus tard lors des explications concernant la formation du cycle D (cf. chapitre I paragraphe II.5). Hudlicky utilise une stratégie similaire à celle de Trost qui forme les cycles E et B par réaction de Heck et qui termine sa synthèse en formant le cycle D par hydroamination. Beaucoup de synthèses fonctionnent sur ce schéma (ACEBD), les cycles E et B pouvant être introduits différemment, par exemple, par réaction radicalaire.

#### II.4.2. Réactions radicalaires.

Le groupe de Parker a utilisé des réactions radicalaires en cascade pour former le cycle E, le carbone quaternaire et le cycle B (Schéma 34). En 1992, une synthèse racémique formelle de la morphine<sup>79</sup> a été développée par cette voie et ce n'est qu'en 2006 que la méthode a été étendue à

<sup>79</sup> Parker, K. A.; Fokas, D. *J. Am. Chem. Soc.* **1992**, *114*, 9689-9691.

une version asymétrique.<sup>80</sup> Il est intéressant de remarquer que le dernier cycle (D) sera construit également par réaction radicalaire après détosylation de l'amine **161** (cf. paragraphe II.5).

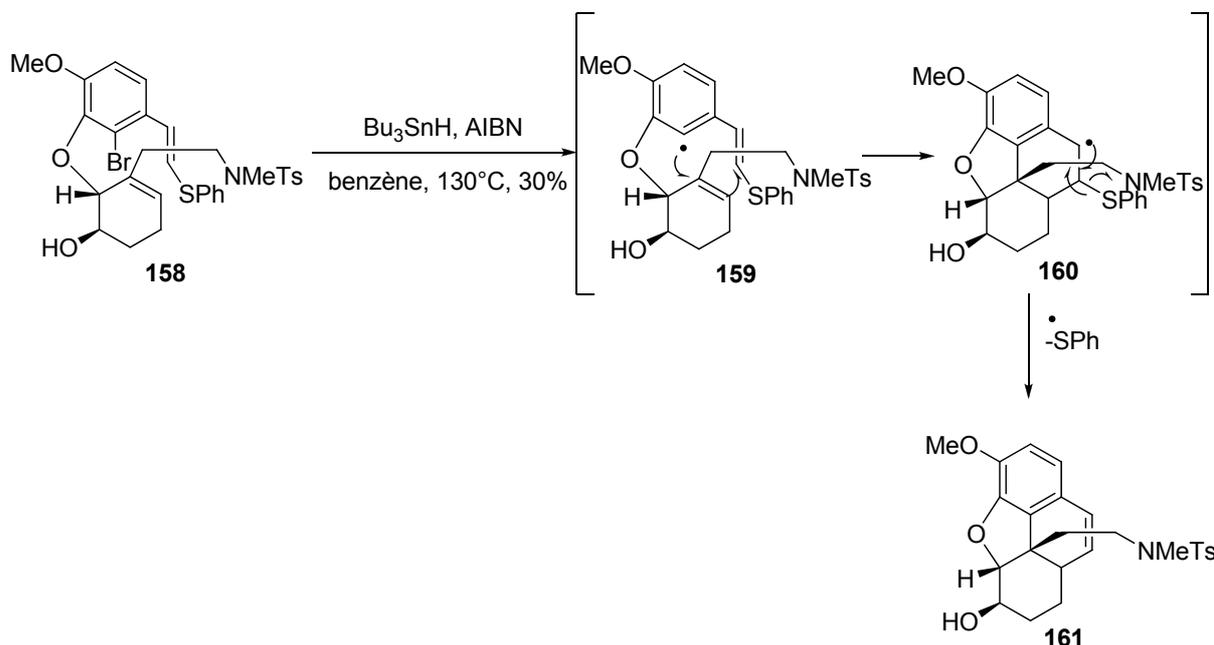


Schéma 34. Cascade radicalaire pour la construction du tétracycle des morphinanes.

Une autre façon élégante d'introduire le carbone quaternaire est l'alkylation directe après construction du motif phénanthrène (ABC).

### II.4.3. Alkylation directe.

Cette alkylation directe se fait en général une fois que le motif phénanthrène est construit. L'inspiration de cette méthode vient des études de dégradation de la morphine qui aboutissaient souvent à des motifs de type phénanthrène. Le premier à avoir suivi cette route est Ginsburg en 1954 lors de sa synthèse de la dihydrothébaïne.<sup>81</sup> Cette approche n'est pas triviale car il aura fallu attendre près de quarante ans avant que d'autres chimistes utilisent cette route. White<sup>82</sup> s'est inspiré des travaux de Ginsburg et a installé le carbone quaternaire par réaction intramoléculaire

<sup>80</sup> Parker, K. A.; Fokas, D. *J. Org. Chem.* **2006**, *71*, 449-455.

<sup>81</sup> (a) Elad, D.; Ginsburg, D. *J. Chem. Soc.* **1954**, 3052. (b) Ginsburg, D.; Elad, D. *J. Am. Chem. Soc.* **1954**, *77*, 312-313.

<sup>82</sup> White, J. D.; Hrciar, P.; Stappenbeck, F. *J. Org. Chem.* **1997**, *62*, 5250-5251.

(Schéma 35) alors que Mulzer<sup>83</sup> a additionné directement un cuprate sur une énone (Schéma 36). White a introduit le carbone quaternaire par insertion dans une liaison C-H, d'une espèce rhodium-carbénolde formée à partir d'une diazocétone, suivie de l'extension de cycle réalisée par un réarrangement de Beckmann de l'oxime **164** (brosylate = Bs : *p*-BrC<sub>6</sub>H<sub>4</sub>SO<sub>2</sub>-) dans l'acide acétique pour donner le cycle D avec 6 chaînons.

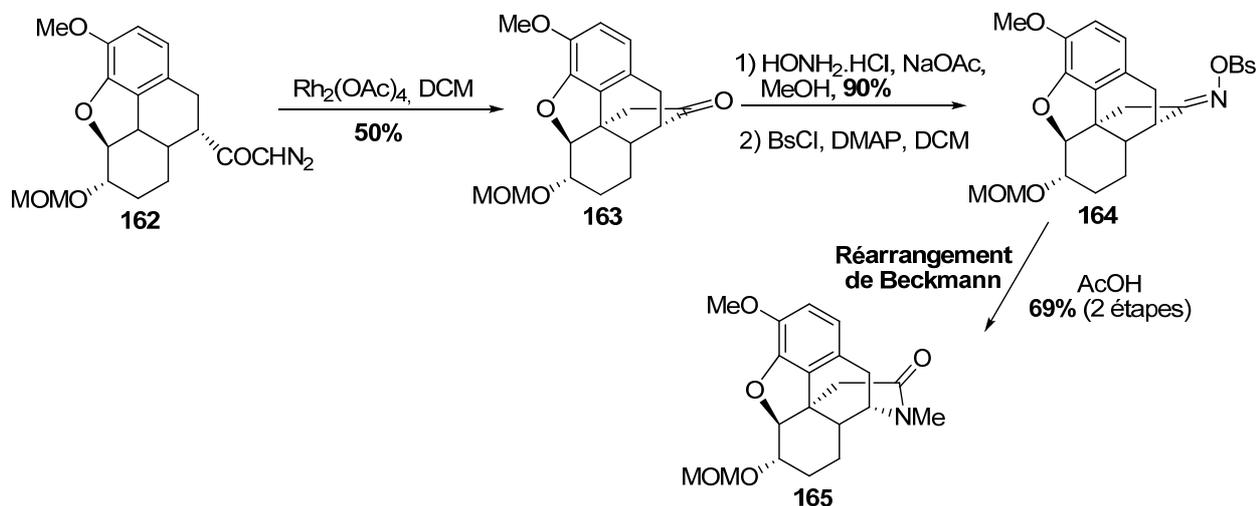


Schéma 35. Introduction du carbone quaternaire par White.

Mulzer a construit le carbone quaternaire directement sur un motif phénanthrène par addition diastéreocontrôlée d'un cuprate sur une énone avant la construction du cycle E.

<sup>83</sup> (a) Trauner, D.; Bats, J. W.; Werner, A.; Mulzer, J. *J. Org. Chem.* **1998**, *63*, 5908-5918. (b) Trauner, D.; Porth, S.; Opatz, T.; Bats, J. W.; Giester, G.; Mulzer, J. *Synthesis* **1998**, 653-664. (c) Mulzer, J.; Trauner, D. *Chirality* **1999**, *11*, 475-482.

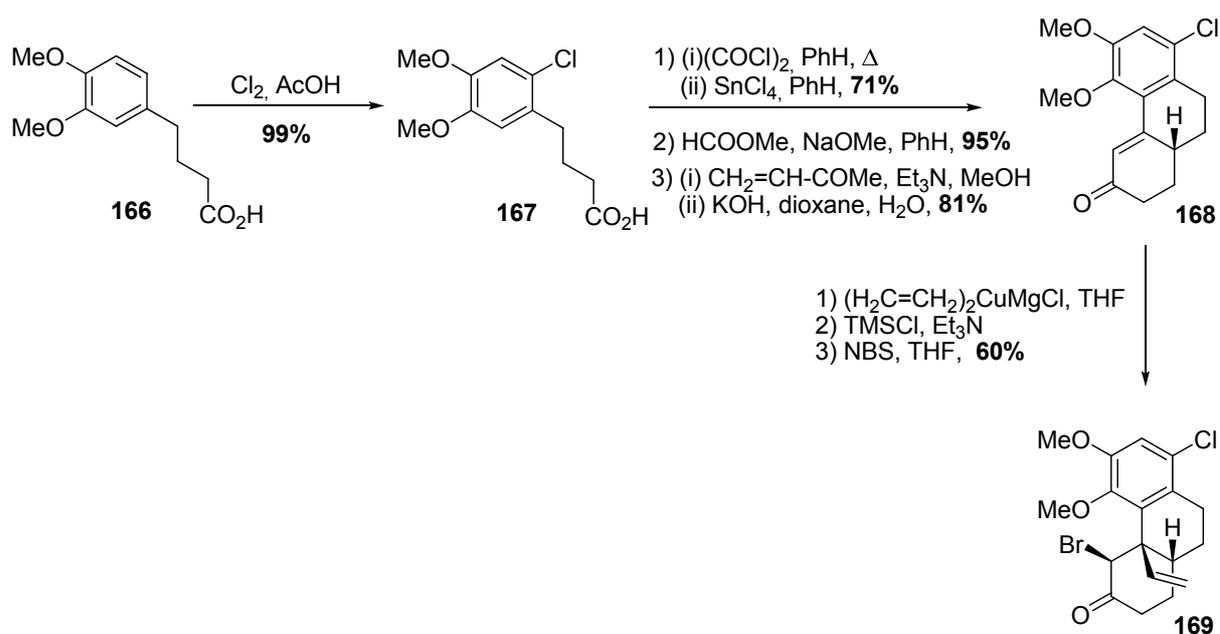


Schéma 36. Introduction du carbone quaternaire par Mulzer.

L'addition de cuprate a également été utilisée par Ogasawara<sup>84</sup> lors de sa synthèse de la (-)-o-méthylpallidine où il additionne le 3,4-(OMe)<sub>2</sub>C<sub>6</sub>H<sub>3</sub>CuMgBr sur une énone. Il greffe alors le cycle A. Pour sa synthèse de la morphine, il utilise aussi l'addition d'un allylcuprate.<sup>85</sup>

La réaction de Heck, les cascades radicalaires et l'alkylation sont les trois méthodes les plus répandues pour incorporer le centre quaternaire C<sub>13</sub> des morphinanes. Il existe également d'autres méthodes qui ont été employées comme par exemple divers réarrangements.<sup>86</sup> Un exemple récent du groupe de Chida<sup>87</sup> est illustré ci-dessous (Schéma 37), où le carbone quaternaire est introduit par un double réarrangement de Johnson-Claisen.<sup>88</sup>

<sup>84</sup> Hanada, K.; Miyazawa, N.; Ogasawara, K. *Org. Lett.* **2002**, *4*, 4515-4517.

<sup>85</sup> Nagata, H.; Miyazawa, N.; Ogasawara, K. *Chem. Commun.* **2001**, 1094-1095.

<sup>86</sup> (a) Mulzer, J.; Bats, J. W.; List, B.; Opatz, T.; Trauner, D. *Synlett.* **1997**, 441-444. (b) Varin, M.; Barré, E.; Iorga, B.; Guillou, C. *Chem. Eur. J.* **2008**, *14*, 6606-6608.

<sup>87</sup> Tanimoto, H.; Saito, R.; Chida, N. *Tet. Lett.* **2008**, *49*, 358-362.

<sup>88</sup> Johnson, W. S.; Werthemann, L.; Bartlett, W. R.; Brocksom, T. J.; Li, T-T.; Faulkner, D. J.; Petersen, M. R. *J. Am. Chem. Soc.* **1970**, *92*, 741-743.

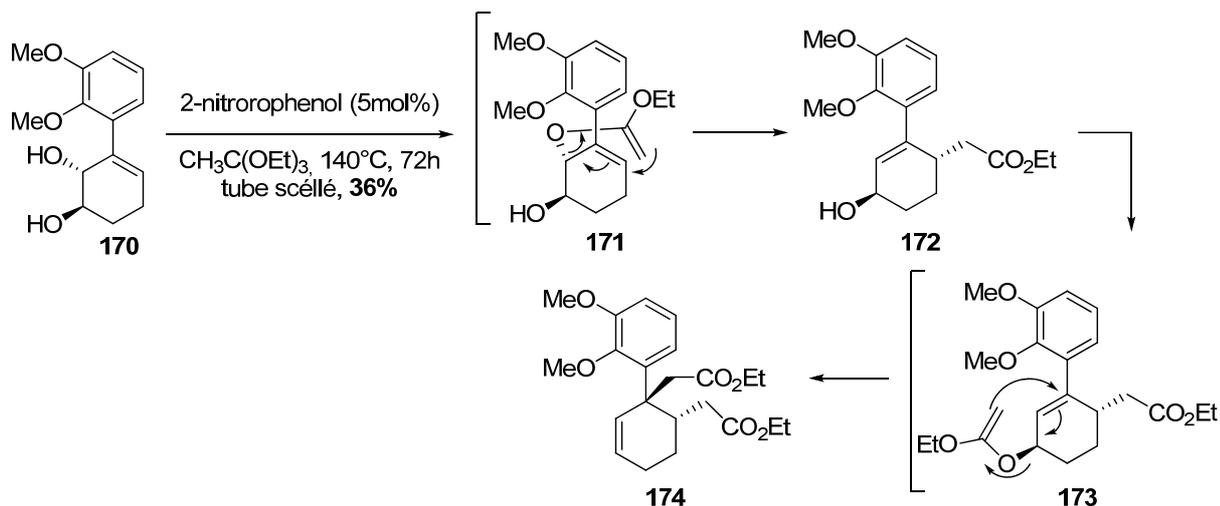


Schéma 37. Introduction du carbone quaternaire par double réarrangement de Johnson-Claisen.

## II.5. Formation du cycle D.

La réaction la plus répandue pour former le cycle D est la réaction d'hydroamination intramoléculaire, qui est généralement utilisée pour terminer les synthèses.

Trost a utilisé cette réaction pour la synthèse de la (-)-codéine et la (-)-morphine,<sup>76</sup> et Hudlicky a repris ces conditions.<sup>78</sup>

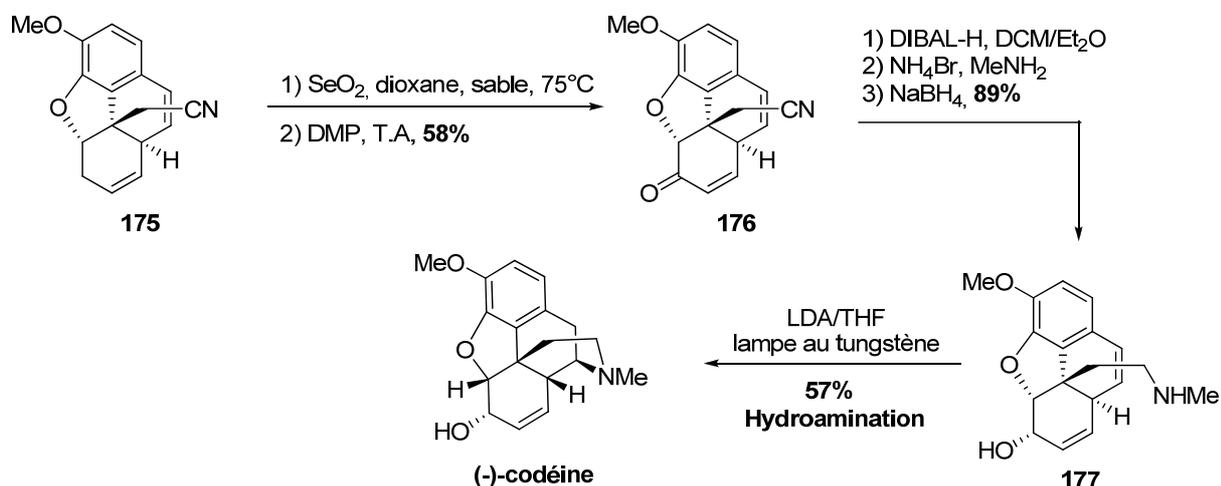


Schéma 38. Dernières étapes de synthèse de la codéine par Trost.

Le composé **175** est obtenu après deux réactions de Heck (vu paragraphe II.4.1) et la fonction nitrile est transformée en amine secondaire afin de réaliser la réaction d'hydroamination en présence d'un excès de LDA sous irradiation chimique.

Une autre méthode a été utilisée à partir de sulfonamide, la déprotection de l'amine entraînant la fermeture du cycle. Cette méthode a été très utilisée, notamment par Parker<sup>79,80</sup> après ses

cascades radicalaires, Mulzer<sup>83</sup> mais aussi Ogasawara avec la synthèse de la (-)-*o*-methylpallidine<sup>84</sup> et enfin Guillou<sup>86b</sup> récemment.

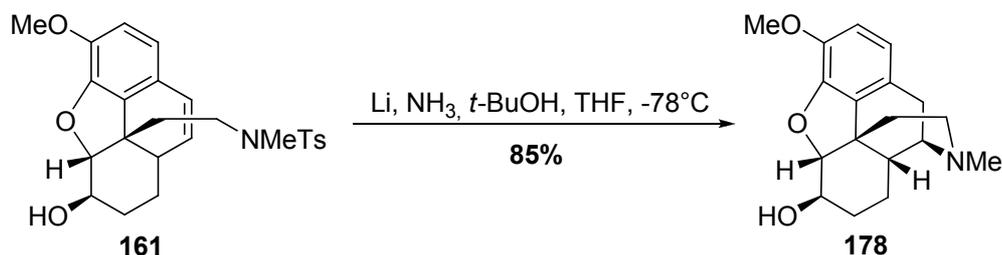


Schéma 39. Synthèse de la dihydroisocodéine par Parker.

Il existe assez peu d'autres manières d'introduire le cycle D en fin de synthèse.<sup>77,89</sup> Stork a très récemment utilisé une réaction de substitution nucléophile de type S<sub>N</sub>2 pour former le cycle D après construction du système phénanthrène par cycloaddition de type [4+2] (Schéma 40) lors de synthèse de (±)-morphine, (±)-codéine et (±)-thébaïne.<sup>90</sup>

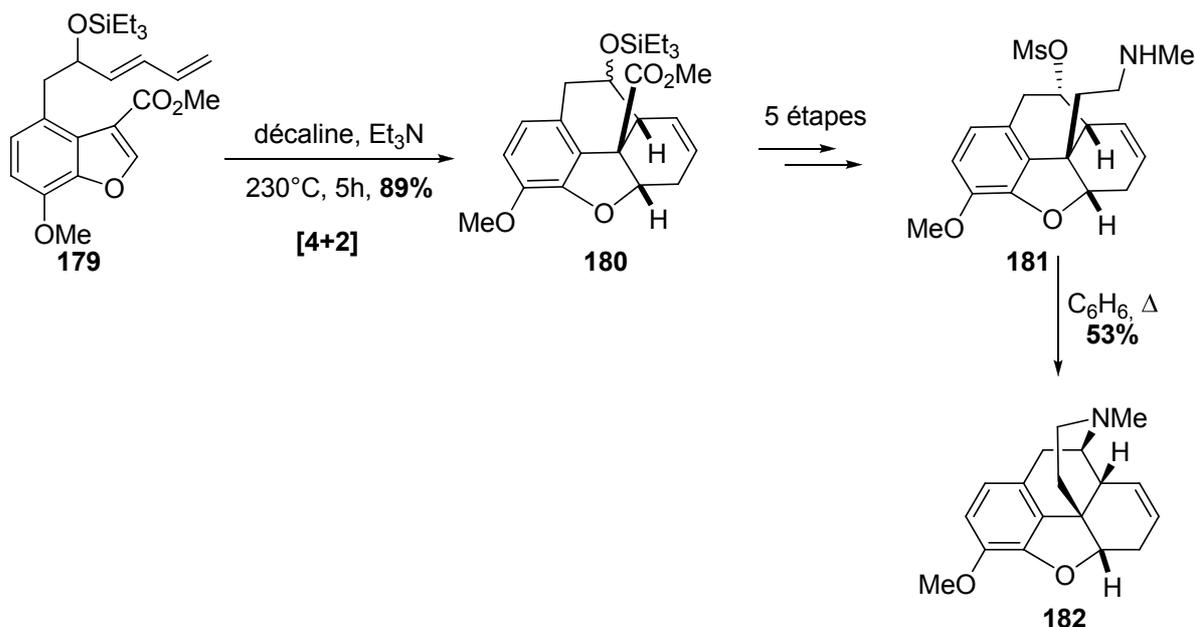


Schéma 40. Construction du cycle D par substitution nucléophile.

Si le cycle D n'est pas introduit en dernier, la méthodologie change complètement. Parmi les plus originales, on compte la synthèse de la (-)-morphine par Taber,<sup>91</sup> lequel construit les cycles

<sup>89</sup> Toth, J. E.; Fuchs, P. L. *J. Org. Chem.* **1987**, *52*, 473-475.

<sup>90</sup> Stork, G.; Yamashita, A.; Adams, J.; Schulte, G. R.; Chesworth, R.; Miyazaki, Y.; Farmer, J. J. *J. Am. Chem. Soc.* **2009**, *131*, 11402-11406.

<sup>91</sup> Taber, D. F.; Neubert, T. D.; Rheingold, A. L. *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, *124*, 12416-12417.

C et D en une seule étape (Schéma 41) et les travaux de McMurry sur la *o*-méthylpallidine<sup>92</sup> où il utilise un réarrangement de Beckmann pour construire le cycle D. Certains groupes incorporent le cycle D dès le début de leur synthèse<sup>74,93</sup> en utilisant des dérivés d'isoquinoline comme produit de départ.

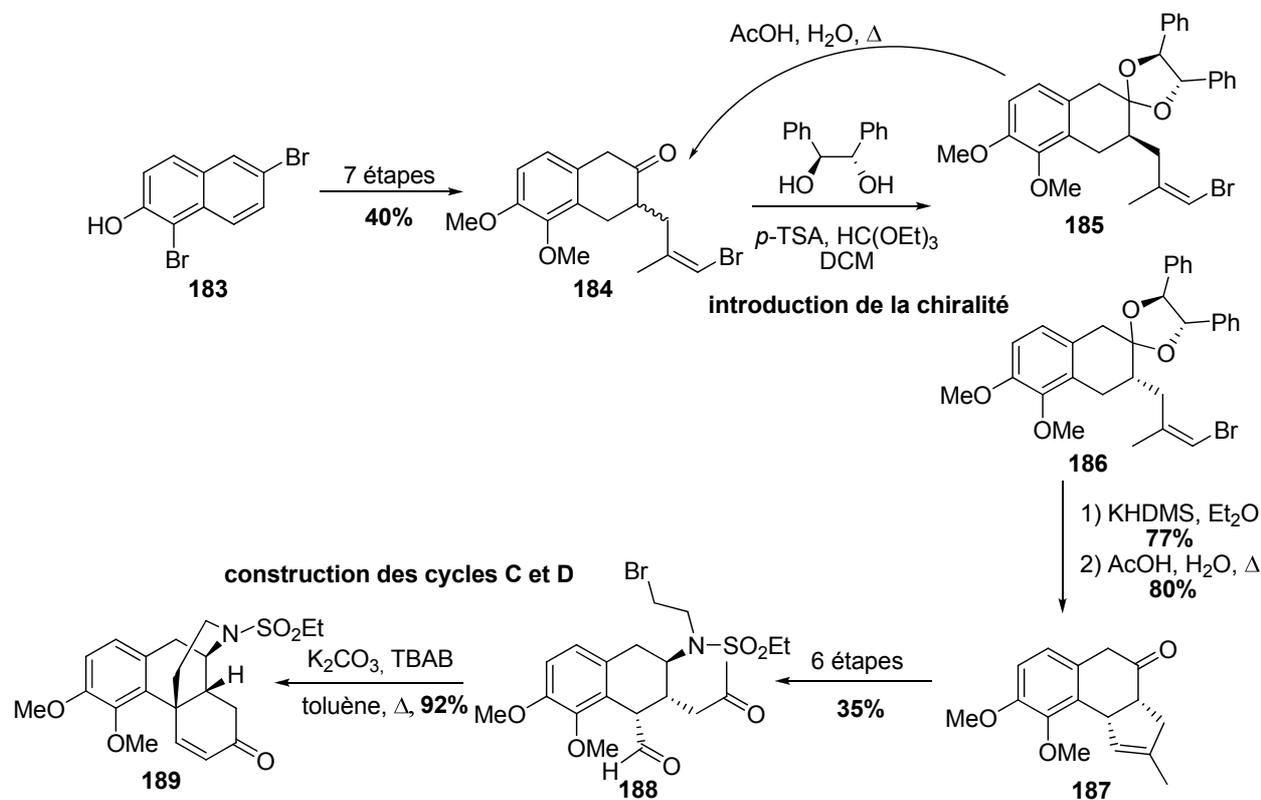


Schéma 41. Construction du tétracycle (ABCD) de la morphine par Taber.

Avec cette stratégie, l'équipe de Taber termine la synthèse de la (-)-morphine en 23 étapes avec un rendement global de 0.77%.

A travers cette deuxième partie, la famille des morphinanes a pu être présentée, les différentes façons d'appréhender la synthèse de ces structures et les points difficiles à aborder ont été passés en revue. Le carbone quaternaire et la construction du cycle D sont les deux points importants des structures des morphinanes, ces deux points sont également les points clés de la stratégie envisagée dans cette thèse.

<sup>92</sup> (a) McMurry, J. E.; Farina, V. *Tet. Lett.* **1983**, 24, 4653-4656. (b) McMurry, J. E.; Farina, V.; Scott, W. J.; Davidson, A. H.; Summers, D. R.; Shenvi, A. *J. Org. Chem.* **1984**, 49, 3803-3812.

<sup>93</sup> Hsin, L.-W.; Chang, L.-T.; Liou, H.-L. *Synlett* **2008**, 2299-2302.

### **III. Conclusion.**

Ce chapitre offre un aperçu des différentes voies envisagées dans le domaine de la synthèse des alcaloïdes d'aspidosperma et morphinanes. Le précurseur commun à ces deux familles, un arylcyclohexa-2,5-diène **1**, apporte beaucoup d'avantages d'après ce que nous avons vu à travers ce chapitre. Il incorpore les cycles A et C (notation identique pour les deux familles), ainsi que le carbone quaternaire central, élément difficile à introduire dans une famille comme dans l'autre. Il porte également une chaîne éthylamine qui permettra de former le cycle E des aspidosperma et le cycle D des morphinanes, deux points également cruciaux. Afin de pouvoir envisager concrètement la synthèse de ces deux familles d'alcaloïdes, il convient tout d'abord d'étudier la formation de ces motifs arylcyclohexa-2,5-diènes, ainsi que leur personnalisation pour chaque famille distincte.



**CHAPITRE II:**

**SYNTHESE DES MOTIFS**  
**ARYLCYCLOHEXA-2,5-DIENES.**



## CHAPITRE II. Synthèse des motifs arylcyclohexa-2,5-diènes.

Le laboratoire travaille depuis plusieurs années à la synthèse et l'élaboration de motifs arylcyclohexa-2,5-diènes en vue de leur désymétrisation. La méthode retenue pour la synthèse de ces motifs, est une réduction alkylante de Birch sur des biaryles. En effet, cette réaction permet en une seule étape, à partir d'un composé biarylique, de former un diène et d'introduire un carbone quaternaire prochiral, point important en vue de la synthèse des alcaloïdes présentés précédemment.

Les premières réductions de cycles aromatiques par des métaux alcalins dans l'ammoniac liquide ont été observées par Wooster et Godfrey<sup>94</sup> mais ils n'avaient pas clairement identifié les produits obtenus. Le développement de cette réaction est dû à A. J. Birch<sup>95</sup> d'où l'association de son nom à la réaction.

La réaction alkylante de Birch a été très étudiée sur des arènes.<sup>96</sup> En revanche, beaucoup moins d'études ont été menées sur les biaryles. La présence d'un deuxième noyau aromatique, ainsi que les substituants portés par chacun des aromatiques influencent le cours de la réaction. Deux problèmes principaux sont rencontrés, *i.e.* la compétition entre la réduction et l'alkylation, et la régiosélectivité qui dépend des substituants portés par les aromatiques. Dans la majorité des cas, les biaryles sont porteurs de groupements électroattracteurs (ester, amide,...), la régiosélectivité est alors dirigée par ceux-ci, la réduction procédant en  $\alpha$  du groupement fonctionnel.<sup>97</sup>

### I. Réaction de Birch sur des biaryles.

#### I.1. Réduction de Birch.

Sur des arènes, la régiosélectivité de la réduction de Birch est facilement prévisible. Des études<sup>96c</sup> ont montré qu'un groupement électroaccepteur oriente la réduction pour donner le 1,4-

---

<sup>94</sup> Wooster, C. B.; Godfrey, K. L. *J. Am. Chem. Soc.* **1937**, *59*, 596-597.

<sup>95</sup> Birch, A. J. *J. Chem. Soc.* **1944**, 430.

<sup>96</sup> Revues: (a) Rabideau, P. W.; Marcinow, Z. *Org. React.* **1992**, *42*, 1-334. (b) Schultz, A. G. *Chem. Commun.* **1999**, 1263-1271. (c) Rabideau, P. W. *Tetrahedron* **1989**, *45*, 1579-1603.

<sup>97</sup> (a) Guo, Z.; Schultz, A. G. *Org. Lett.* **2001**, *3*, 1177-1180. (b) Casimiro-Garcia, A.; Schultz, A. G. *Tetrahedron Lett.* **2006**, *47*, 2739-2742. (c) Tapas, P.; Malachowski, W. P.; Lee, J. *Org. Lett.* **2006**, *8*, 4007-4010. (d) Tapas, P.; Malachowski, W. P.; Lee, J. *J. Org. Chem.* **2007**, *72*, 930-937. (e) Malachowski, W. P.; Tapas, P.; Phounsavath, S. *J. Org. Chem.* **2007**, *72*, 6792-6796.

dihydroarène **190** alors qu'un groupement électrodonneur oriente plutôt vers le 2,5-dihydroarène **192**.

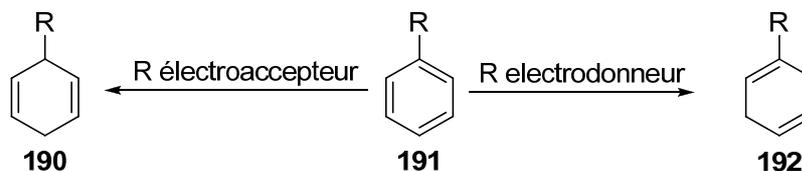


Schéma 42. Régiosélectivité de la réduction de Birch.

Ces résultats ne sont pas directement applicables sur les biaryles. En effet, lors de la réduction du biphenyle, un mélange de produits réduits et surréduits est observé.<sup>98</sup> Si la réaction est rapidement stoppée avec du chlorure d'ammonium, seul le composé 1,4-dihydrophényle est observé. Lorsque les biaryles sont substitués, le contrôle de la régiosélectivité se fait en fonction de la nature des substituants et de leur position par rapport à la liaison biarylique.

Les substituants intéressants pour la synthèse des alcaloïdes sont des groupements électrodonneurs (OMe, OR, NHR'...). Assez peu de travaux<sup>99</sup> ont été réalisés sur de tels biaryles. En effet, la régiosélectivité ainsi que la chimiosélectivité sont moins bien contrôlées. Pour illustrer ceci, la réduction du *p*-méthoxybiphenyle **193**, réalisée par Birch, conduit à plusieurs régioisomères ainsi qu'à des produits surréduits, une bonne partie (45%) du produit de départ étant retrouvée (Schéma 43).

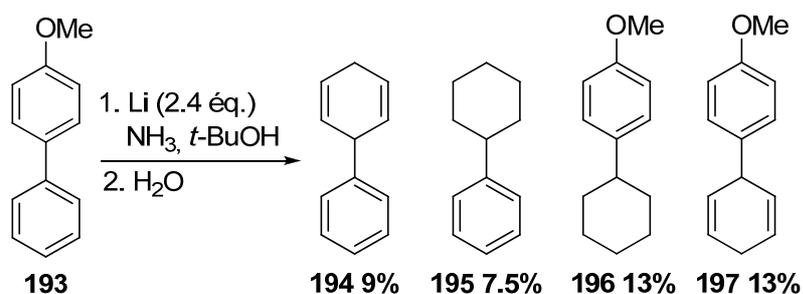


Schéma 43. Réduction de Birch du *p*-méthoxybiphenyle.

Il est intéressant de noter que les sélectivités sont différentes quand la réaction est réalisée avec ou en l'absence de source de protons internes (*t*-BuOH). En effet sur un biphenyle substitué en

<sup>98</sup> (a) Schlenk, W.; Bergmann, E. *Ann.* **1928**, 463, 92. (b) Grisdale, P. J.; Regan, T. H.; Doty, J. C.; Figueras, J.; Williams, J. L. *J. Org. Chem.* **1968**, 33, 1116-1119.

<sup>99</sup> (a) Birch, A. J.; Nadamuni, G. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1* **1972**, 545. (b) Tanaka, H.; Shibata, M.; Ito, K. *Chem. Pharm. Bull.* **1984**, 32, 3271-3272. (c) Tanaka, H.; Takamura, Y.; Shibata, M.; Ito, K. *Chem. Pharm. Bull.* **1986**, 34, 24-29.

*ortho* par un groupement méthoxyle, la réduction va se faire préférentiellement sur le cycle aromatique non substitué dans le cas où *t*-BuOH est présent. Si *t*-BuOH est absent de la réaction et que celle-ci est stoppée avec du chlorure d'ammonium, la réduction se fait préférentiellement sur le cycle aromatique substitué. Il est surtout important de voir que la réduction est réalisable sans source de protons interne, ce qui implique qu'une alkylation peut avoir lieu à la place d'une réduction en fonction de ce que l'on ajoute en fin de réaction.

## I.2. Réduction de Birch alkylante.

La première réaction de Birch alkylante sur le biphenyle a été réalisée par Harvey.<sup>100</sup> Celui-ci a montré que l'alkylation se faisait essentiellement en position benzylique. Aussi, dans le cas de l'utilisation du sodium, des produits de polyalkylation ont été obtenus, probablement dus à la plus grande solubilité de NaNH<sub>2</sub> (comparé à LiNH<sub>2</sub> ou CaNH<sub>2</sub>) qui peut déprotoner le cyclohexadiène formé (Schéma 44).

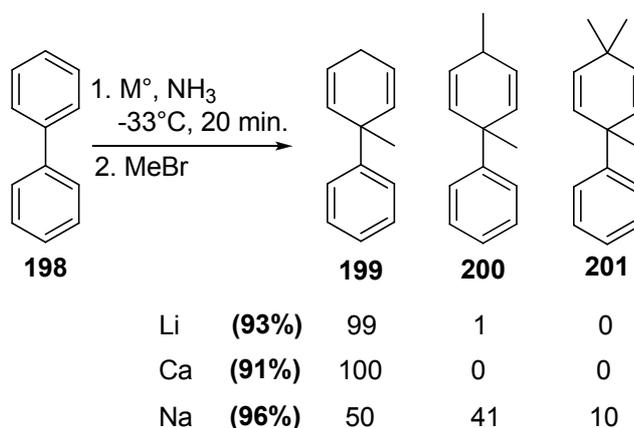


Schéma 44. Réduction de Birch alkylante du biphenyle.

Müller a lui aussi réalisé cette réaction en utilisant le lithium comme métal et d'autres électrophiles.<sup>101</sup> De bons résultats sont obtenus avec le chloroacétonitrile ainsi qu'avec le chloroacétate de méthyle.

<sup>100</sup> (a) Lindow, D. F.; Cortez, C. N.; Harvey, R. G. *J. Am. Chem. Soc.* **1972**, *94*, 5406-5420. (b) Lindow, D. F.; Harvey, R. G. *J. Am. Chem. Soc.* **1971**, *93*, 3786-3787.

<sup>101</sup> (a) Müller, P. M.; Pfister, R. *Helv. Chim. Acta* **1983**, *66*, 771-779. (b) Müller, P. M.; Pfister, R.; Urban, R. European Patent 12801 **1980**, Chem. Abstract. 93, 185839s.

En revanche lorsqu'un substituant méthyle est présent sur l'un des deux cycles, la régiosélectivité est grandement affectée<sup>102</sup> et diffère suivant la position du substituant (Schéma 45).

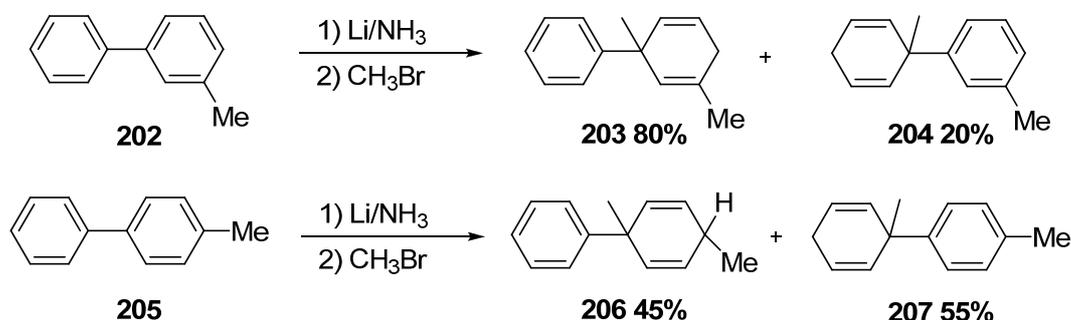


Schéma 45. Réduction de Birch alkylante sur un biaryle porteur d'un méthyle.

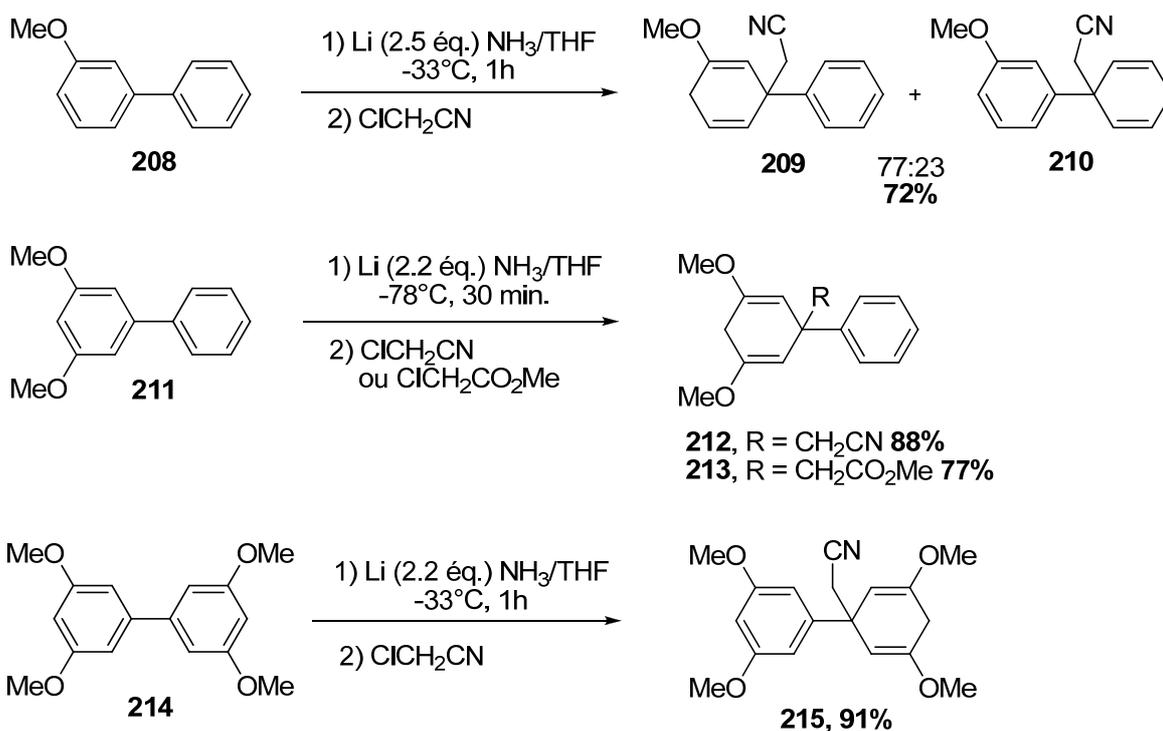
A notre connaissance, aucun exemple de réaction avec des biaryles porteurs uniquement de groupements électrodonneurs n'a été rapporté. Le développement de cette méthodologie était donc essentiel pour envisager la synthèse des alcaloïdes décrits précédemment.

### I.3. Les acquis du laboratoire.

Pour débiter cette étude, et toujours en vue de la synthèse d'alcaloïdes, les premiers essais ont été réalisés avec des biaryles substitués par des groupements méthoxyles (Schéma 46).<sup>8,103</sup>

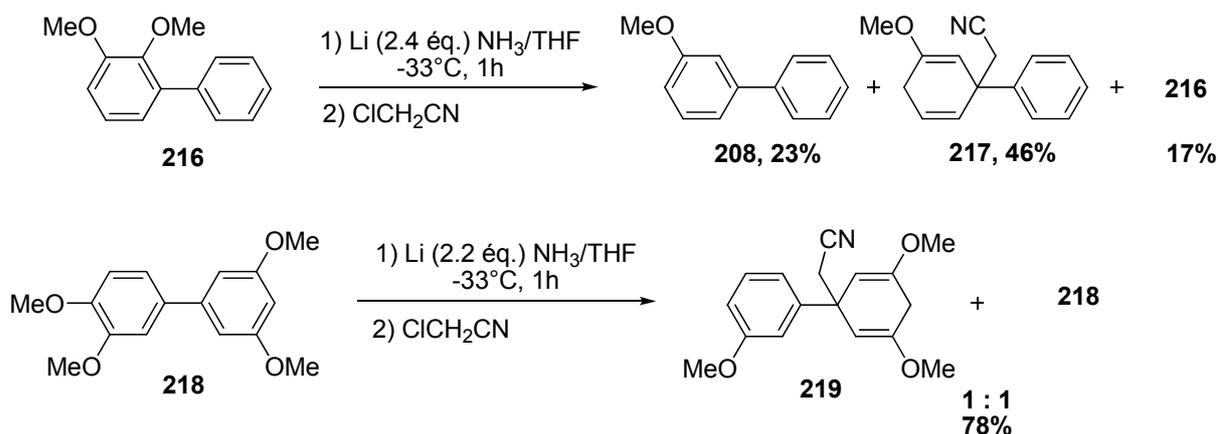
<sup>102</sup> Rabideau, P. W.; Peters, N. K.; Huser, D. L. *J. Org. Chem.* **1981**, *46*, 1593-1597.

<sup>103</sup> Lebeuf, R.; Dunet, J.; Beniazza, R.; Ibrahim, D.; Bose, G.; Berlande, M.; Robert, F.; Landais, Y. *J. Org. Chem.* **2009**, *74*, 6469-6478.

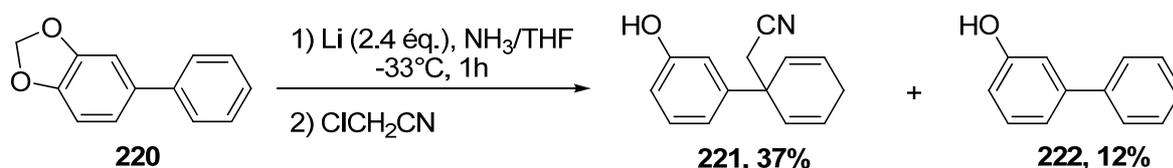


Sch\u00e9ma 46. R\u00e9action de Birch alkylante sur des biaryles porteurs de groupements m\u00e9thoxyles.

Il ressort de ces essais qu'un groupement m\u00e9thoxy en position *m\u00e9ta*, oriente l'alkylation sur le cycle qui le porte et \u00e0 partir de deux groupements dans cette position, la r\u00e9gios\u00e9lectivit\u00e9 est totale. Pour les r\u00e9actions avec des biaryles porteurs de groupements m\u00e9thoxyles en *ortho* ou en *para*, un probl\u00e8me d'\u00e9limination a \u00e9t\u00e9 observ\u00e9 (Sch\u00e9ma 47).

Sch\u00e9ma 47. R\u00e9action de Birch alkylante sur des biaryles porteurs de groupements m\u00e9thoxyles en *ortho* et *para*.

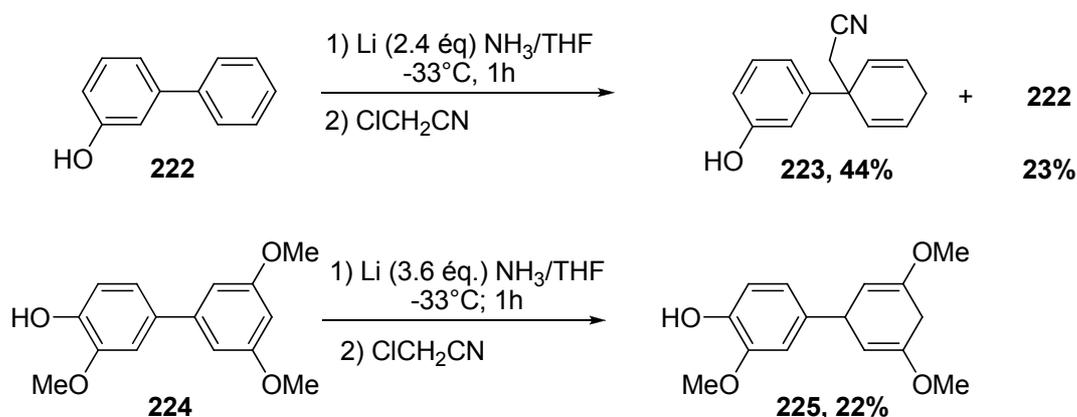
Le m\u00eame type d'\u00e9limination a \u00e9t\u00e9 observ\u00e9 pour un biaryle porteur d'un groupement m\u00e9thyl\u00e8nedioxy (Sch\u00e9ma 48).



**Schéma 48. Réaction de Birch alkylante sur un biaryle porteur d'un groupement méthylènedioxyyle.**

Suite à l'isolement des composés **208** et **222**, il semblerait que l'élimination ait lieu dans un premier temps et la réduction dans un second temps. On peut aussi en déduire que la fonction phénol oriente l'alkylation sur le cycle opposé à celui qui la porte. Le problème d'élimination sera discuté avec le mécanisme au paragraphe suivant.

D'autres essais ont donc été réalisés avec un phénol. L'alkylation du biaryle simple **222** a confirmé qu'un groupement hydroxyle oriente bien l'alkylation sur le cycle non phénolique. Il était intéressant de réaliser la réaction sur le biaryle **224** qui devait être alkylé en une seule position avec les effets combinés des substituants méthoxyles et du phénol. La régiosélectivité s'est avérée bonne mais l'alkylation n'a pas eu lieu, conduisant seulement à de la réduction (Schéma 49).



**Schéma 49. Réaction de Birch alkylante sur des composés phénoliques.**

Il convient de noter que pour la réaction en présence de **224**, 3.6 équivalents de lithium avaient été utilisés au lieu de 2.4 dans les autres cas. La formation d'un phénolate de lithium était espérée pour éviter toute réaction parasite. En effet, le phénol dans l'ammoniac peut conduire à un phénolate d'ammonium. Si le phénol réagit rapidement avec le lithium, il donne un phénolate de lithium et libère de l'hydrogène. Au vu des résultats observés, ce transfert d'électrons ne doit pas être assez rapide et  $\text{Ar-O}^- \text{NH}_4^+$  constitue probablement la source de protons dans la réaction. Il était alors nécessaire de déprotoner préalablement le phénol pour que l'alkylation ait lieu. Le *n*-BuLi a été choisi afin d'éviter une source de cations différente dans le milieu et en raison du

caractère inerte du butane libéré. La réaction de Birch du biaryle **222** avec ces nouvelles conditions s'est avérée beaucoup plus efficace, conduisant à **223** avec un rendement de 68% (Schéma 50).

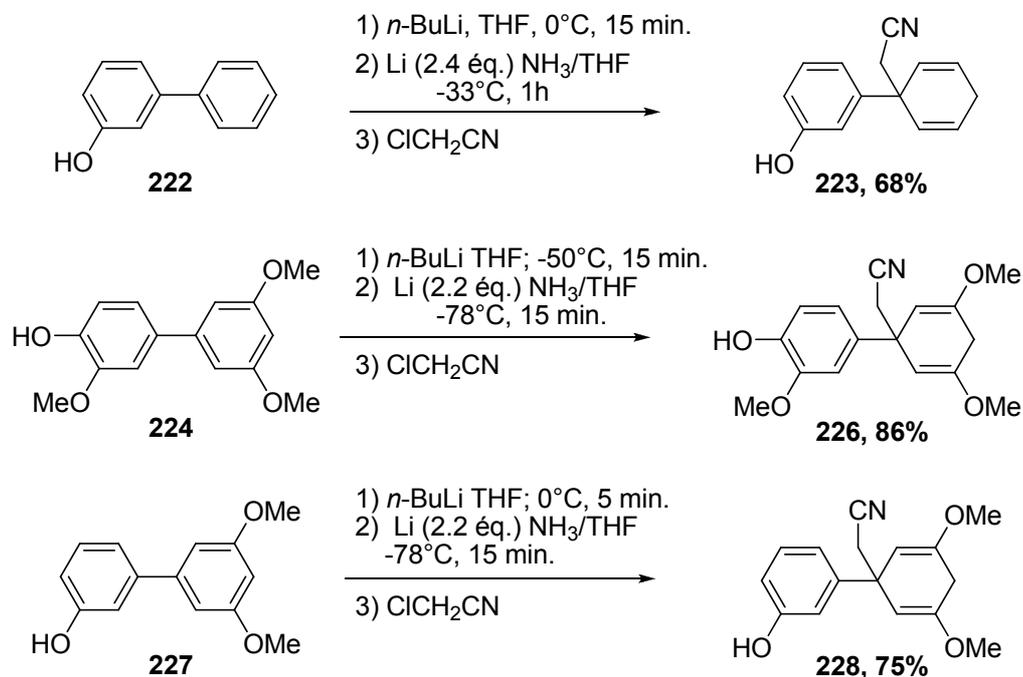


Schéma 50. Nouvelles conditions de réaction de Birch appliquées aux biaryles phénoliques.

Il est intéressant de noter que pour le composé **224**, le groupement hydroxyle est en position *para* et n'est pas éliminé. Un analogue portant un groupement hydroxyle en *ortho* n'est pas alkylé, seul le produit réduit est récupéré après réaction alkylante de Birch (point mécanistique discuté plus tard).

Au vu des structures des morphinanes et de certains alcaloïdes d'*amaryllidaceae*, un groupement oxygéné en position *ortho* du lien biarylique serait particulièrement intéressant (par exemple, pour le cycle E de la morphine). Seuls deux biaryles porteurs de groupements oxygénés en *ortho* ont donné, après réaction de Birch alkylante, un produit alkylé sans élimination, mais avec une régiosélectivité modérée pour **229** et un rendement moyen pour **232** (Schéma 51).

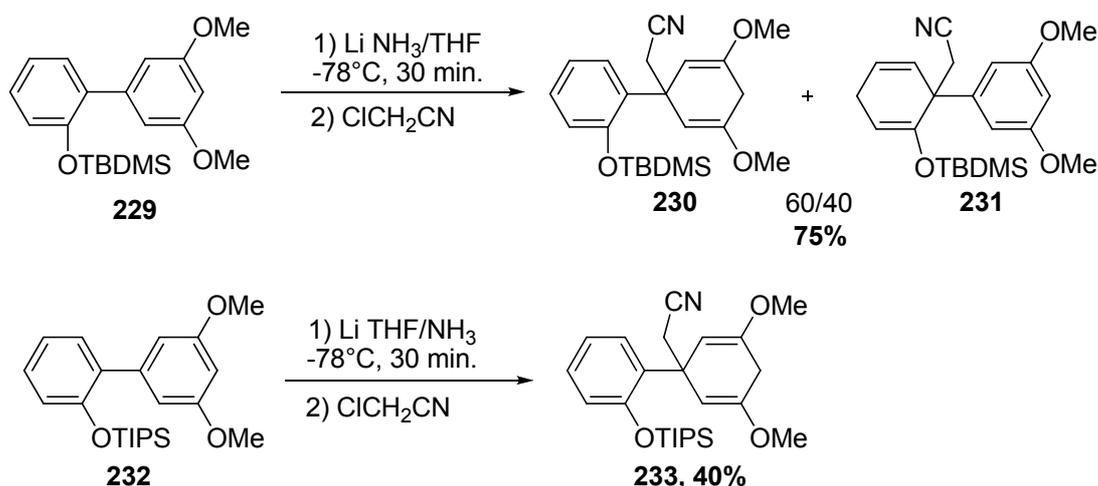
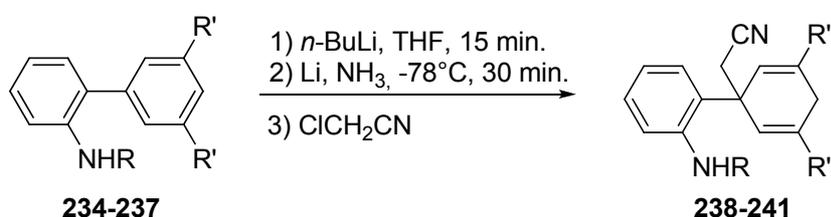


Schéma 51. Réaction de Birch alkylante sur des biaryles porteurs de groupements oxygénés en *ortho*.

Un groupement amino en *ortho* de la liaison biarylique serait également important dans la perspective du développement d'une voie d'accès aux familles des alcaloïdes d'aspidosperma et des strychnos (notamment pour la formation du cycle B). Les premiers tests effectués sur le 2-aminobiphényle, n'ont donné que des produits réduits. Il a donc fallu protéger l'azote par un groupement électroattracteur puis déprotoner cette fonction comme dans le cas des hydroxyles précédemment (Schéma 52).



biaryle	R	R'	produit	Rdt
234	Boc	OMe	238	60%
235	Boc	H	239	26%
236	Piv	H	240	40%
237	SO <sub>2</sub> Et	H	241	65%

Schéma 52. Réaction de Birch alkylante sur des biaryles porteurs d'une fonction azotée.

Dans la plupart des cas, des produits réduits sont également observés mais dans des proportions plutôt faibles. Les meilleurs résultats sont obtenus avec l'amine protégée par un groupement SO<sub>2</sub>Et.

Ces résultats sont toutefois surprenants si on les compare avec ceux obtenus avec les biaryles porteurs de groupements oxygénés en *ortho*. En effet, soit une élimination du groupement est observée dans le cas des méthoxyles, soit une absence d'alkylation dans le cas des hydroxyles. Ceci peut s'expliquer en regardant de plus près le mécanisme probable de la réduction de Birch alkylante.

## II. Les points mécanistiques.

### II.1. Mécanisme général et particularités.

Le mécanisme de la réaction de Birch a été très étudié, notamment, la nature des intermédiaires réactionnels intervenant dans le processus (radical-anion, anion, etc...). En revanche, l'ordre dans lequel apparaissent ces intermédiaires a été difficile à déterminer. Ce mécanisme est d'autant plus compliqué pour les biaryles que la nature des substituants influence le cours de la réaction. De manière générale, le mécanisme débute par un transfert d'électrons sur l'aryle qui conduit à un radical anion **242**. Deux chemins réactionnels sont alors possibles. Le radical anion peut être protoné sur le centre carboné possédant la densité électronique la plus forte, c'est-à-dire en position C<sub>4</sub>, le radical benzylique formé étant alors stable. Un deuxième transfert électronique sur l'espèce **243** peut se produire pour donner l'anion benzylique **245**. Cet anion benzylique **245** peut être obtenu par une seconde voie, depuis **242**. Si **242** subit à nouveau un transfert électronique, il y a formation du dianion **244**. Celui-ci, étant très basique, est protoné immédiatement par l'ammoniac pour donner **245**. C'est la durée de vie du composé **245** qui va ensuite déterminer l'issue de la réaction. Si cet anion est trop basique (son pK<sub>a</sub> est supérieur à celui de l'ammoniac), il va être protoné par l'ammoniac et conduire au produit réduit. En revanche, si sa basicité est plus modérée, il peut persister dans le milieu et être alkylé après l'ajout de l'espèce électrophile (Schéma 53).

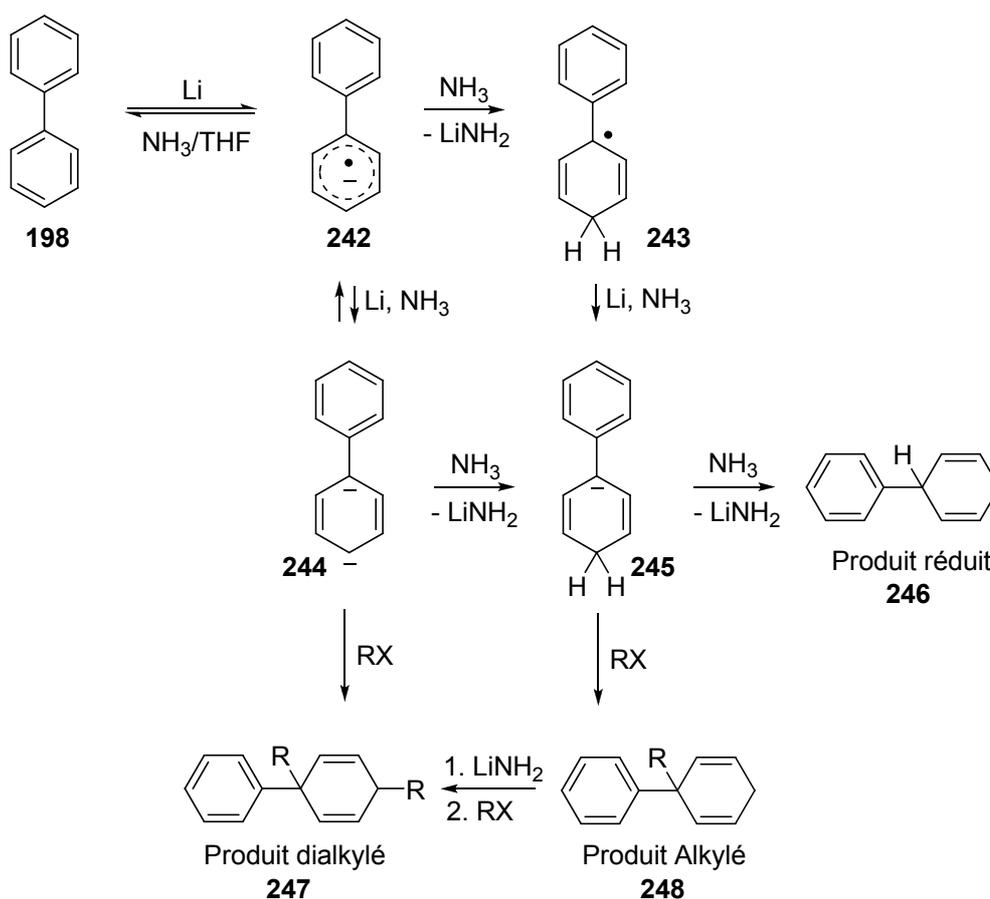
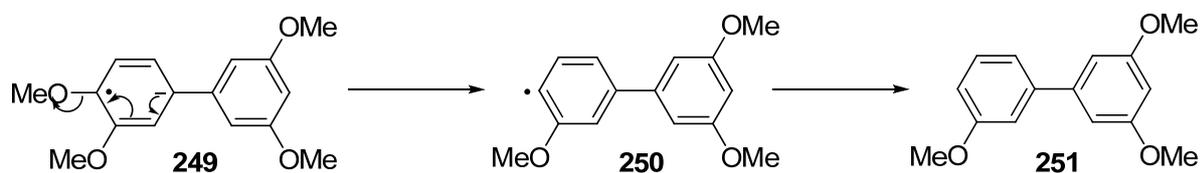


Schéma 53. Mécanisme général de la réaction de Birch sur des biaryles.

Précédemment il a été montré que les substituants présents sur les biaryles peuvent influencer la régiosélectivité et parfois empêcher l'alkylation. En ce qui concerne l'élimination de groupements méthoxyles en *ortho* et *para* d'un groupement activant (ici un aromatique), cela pourrait s'expliquer *via* plusieurs intermédiaires réactionnels. L'équipe de Rabideau<sup>104</sup> explique ainsi une défluoration en *para* au niveau de l'intermédiaire radical-anion. Dans notre cas, l'espèce radical-anion de type **249** pourrait expliquer l'élimination d'un groupement méthoxyle en *para* (Schéma 54).

Schéma 54. Mécanisme possible d'élimination d'un groupement méthoxyle en *para*.

<sup>104</sup> Jessup, D. W.; Paschal, J. W.; Rabideau, P. W. *J. Org. Chem.* **1977**, *42*, 2620-2621.

Cette élimination pourrait également avoir lieu au stade du monoanion, après protonation. Il en est de même pour l'élimination d'un groupement méthoxyle en *ortho*, qui pourrait avoir lieu au niveau de plusieurs intermédiaires. Le radical anion **252** pourrait évoluer sous sa forme limite **253** et l'élimination pourrait avoir lieu comme précédemment. Elle pourrait également avoir lieu au stade du monoanion **255**, après isomérisation d'une double liaison, l'élimination procédant à partir de **256** (Schéma 55).

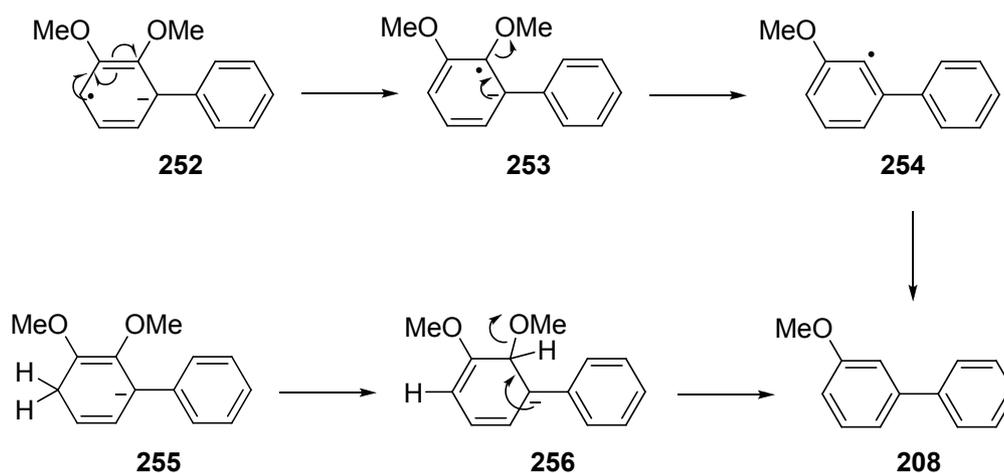


Schéma 55. Mécanismes possibles d'élimination d'un groupement méthoxyle en *ortho*.

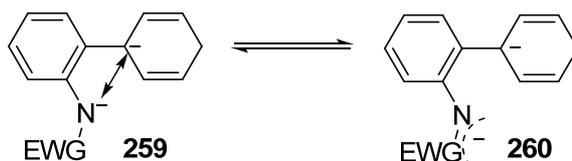
Il a également été observé que les biaryles porteurs de groupement hydroxyles en *para* étaient alkylés alors que ceux porteurs en *ortho* étaient réduits. Ceci pourrait s'expliquer par une répulsion des charges négatives entre le phénolate formé lors de la première déprotonation au *n*-BuLi et l'anion benzylique formé au cours de la réaction. La répulsion est beaucoup plus forte si le phénolate est en *ortho*. L'anion benzylique est alors plus basique et donc plus rapidement protoné par l'ammoniac (Schéma 56).



Schéma 56. Différence de réactivité entre les phénolates en *ortho* et en *para*.

Une autre explication pourrait venir du fait que la présence d'un substituant en *ortho* empêche les deux cycles d'être coplanaires et de ce fait diminue la stabilité de l'anion benzylique qui opère par résonance. Mais dans ce cas, il en serait de même pour n'importe quels substituants en

*ortho*. Or, en ce qui concerne les biaryles substitués en *ortho* par un groupement azoté, l'intermédiaire anionique devrait réagir comme **258**, pourtant ces biaryles sont alkylés. L'explication pourrait venir du fait que l'anion porté par l'azote peut être délocalisé par résonance sur le groupement protecteur (EWG : Electron Withdrawing Group = groupement électroattracteur), ce qui diminuerait les répulsions avec l'anion benzylique (Schéma 57). Un groupement fortement électroattracteur tel que SO<sub>2</sub>Et pourrait agir de cette manière.



**Schéma 57. Délocalisation de la charge négative de l'azote sur son groupement protecteur.**

Le mécanisme de la réaction de Birch est aujourd'hui très bien établi et les résultats observés au laboratoire sur les biaryles porteurs de groupements électrodonneurs alkylés comportant un bras acétonitrile donnent de bons résultats. Ces composés sont les précurseurs idéaux pour la synthèse des alcaloïdes cibles.

En parallèle avec nos travaux de synthèse d'alcaloïdes, différents électrophiles ont été testés. Les résultats parfois surprenants ont conduit à approfondir d'avantage notre compréhension du mécanisme de l'étape d'alkylation.

## II.2. Etude de l'étape d'alkylation.

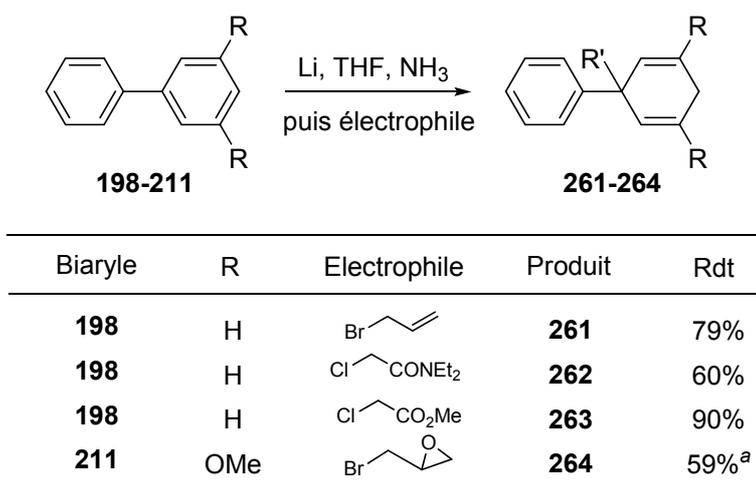
L'étude de l'étape d'alkylation est importante puisqu'elle est très différente en fonction des types d'électrophiles utilisés. Le mécanisme envisagé le plus probable pour l'étape d'alkylation avec des halogénures d'alkyles (essentiellement primaires) est une substitution nucléophile de type S<sub>N</sub>2. En effet, un mécanisme de type S<sub>N</sub>1 avec passage par un carbocation est difficilement envisageable dans une solution d'ammoniac. Pourtant certains résultats obtenus sont plutôt contradictoires.

Plusieurs électrophiles de type halogénures d'alkyles ont été testés afin de généraliser la méthode. Des halogénures d'alkyles ont été choisis car ce sont les plus adaptés pour ne pas réagir avec l'ammoniac qui est à la fois une base et un nucléophile. D'autres électrophiles de type accepteur de Michael peuvent également être utilisés.<sup>105</sup> Une étude de dialkylation de

<sup>105</sup> Rao, G. S. R. S.; Ramanathan, H.; Raj, K. *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1980**, 315-316.

l'anthracène<sup>106</sup> a permis de comparer les halogénures d'alkyles. Harvey a montré que la réaction est sélective et donne de bons rendements avec le bromure de méthyle et d'éthyle et le chlorure d'isopropyle. De plus, de légères différences ont été observées entre le chloro, le bromo et l'iodométhane. L'utilisation du chlorométhane laisse du produit de départ inchangé et l'iodométhane a tendance à réagir avec l'ammoniac pour donner de la méthylamine et de l'iodure d'ammonium, ce qui provoque la formation de produit réduit lorsqu'il est ajouté en excès. Les résultats observés au laboratoire ne sont pas toujours en accord avec ces observations. Le chloroacétonitrile et le chloroacétate d'éthyle ont donné de meilleurs rendements que leurs dérivés bromés. Les essais ont essentiellement été réalisés avec des dérivés bromés et chlorés.

Les réactions tests ont été faites en règle générale sur le biphenyle et ont été étendues à d'autres biaryles si les résultats étaient intéressants. Plusieurs électrophiles ont été testés afin d'enrichir notre approche et l'étendre à terme à d'autres applications (Schéma 58).<sup>107</sup>



<sup>a</sup> 84% en rendement corrigé.

#### Schéma 58. Réaction de Birch alkylante avec des électrophiles variés.

Ces différents exemples ont montré l'importance du groupe partant. En effet, les réactions conduisant aux produits **262** et **263** ont été testées avec les électrophiles correspondants bromés et donnaient généralement de moins bons résultats. A l'opposé, avec de simples halogénures d'alkyles comme le bromure d'allyle (produit **261**), les dérivés chlorés sont moins réactifs que leurs correspondants bromés. La dernière ligne du tableau propose une perspective intéressante d'extension en voie asymétrique avec l'utilisation d'époxydes chiraux car l'époxyde ne s'ouvre pas durant la réaction.

<sup>106</sup> Harvey, R. G.; Arzadon, L. *Tetrahedron*, **1969**, 25, 4887-4894.

<sup>107</sup> Plusieurs autres doctorants ont participé à ce travail, en particulier, Rédouane Beniazza et Dawood Ibrahim.

D'un point de vue mécanistique, tous ces exemples ne viennent pas contredire l'hypothèse d'une  $S_N2$  pour l'étape d'alkylation. En revanche, dans l'exemple utilisant du bromure de tertibutyle (Schéma 59), il est difficile d'envisager un tel mécanisme pour expliquer l'introduction du substituant *t*-Bu. La liaison C-C procède entre deux carbones quaternaires, une  $S_N1$  est donc envisageable mais peu probable dans l'ammoniac. Une autre option serait l'intervention d'un mécanisme par transfert monoélectronique (SET : single-electron-transfer) (Schéma 60).

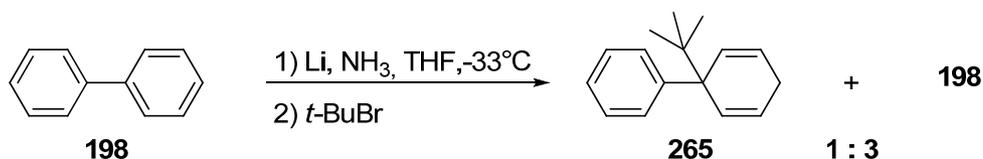


Schéma 59. Réaction de Birch alkylante sur le biphényle avec du bromure de tertibutyle.

Le rendement de cette réaction est estimé à 25% par RMN du proton, le biphényle et le produit **265** étant très apolaires et ayant une faible différence de  $R_f$ , il est très difficile de les séparer. Cette réaction a également été testée sur les biaryles **211** et **224** présentant des polarités plus élevées. Malheureusement, les produits obtenus restent très proches des biaryles de départ et sont donc inséparables. Dans le cas de **265**, un échantillon analytique a pu être isolé et complètement caractérisé.

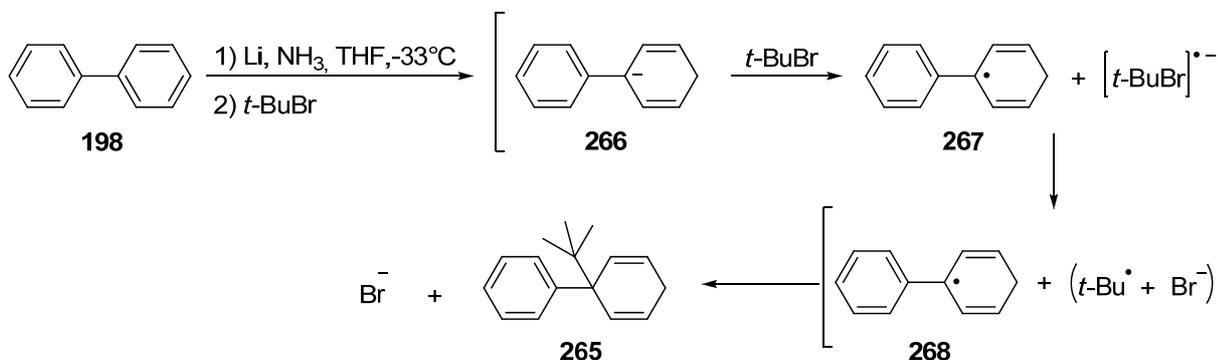


Schéma 60. Mécanisme possible par transfert monoélectronique.

Afin de confirmer le mécanisme de type SET, des réactions d'alkylation avec des agents alkylants faisant office d'horloges radicalaires ont été mises en œuvre. Le premier essai a été réalisé sur le biaryle **224** (pour des raisons de polarité comme dans l'exemple précédent) avec du (bromométhyl)cyclopropane comme horloge radicalaire (Schéma 61). Si la réaction procède *via* un mécanisme de transfert monoélectronique alors, le dérivé cyclopropane doit s'ouvrir et donner un produit allylé.

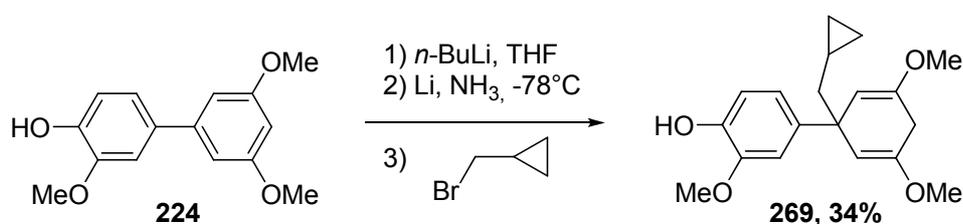
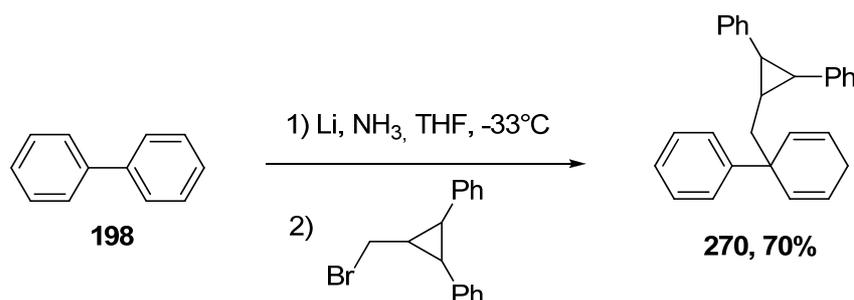


Schéma 61. Réaction de Birch alkylante avec une horloge à électrons.

Cet exemple ne permet malheureusement pas de conclure sans ambiguïté. En effet, le diène présentant un motif allyle n'a pas été observé, ce qui signifie que le cyclopropane ne s'est pas ouvert. Toutefois, l'absence de produit d'allylation ne signifie pas que le mécanisme n'est pas radicalaire. En effet, la vitesse d'ouverture du cyclopropane<sup>108</sup> étant de  $6,7 \cdot 10^7 \text{ M}^{-1} \text{ s}^{-1}$ , si la vitesse de recombinaison des deux radicaux (benzylique et cyclopropaneméthyle) est supérieure à celle-ci alors le produit observé est bien **269**. Pour pallier à cette éventualité, une autre horloge radicalaire avec une vitesse d'ouverture supérieure à  $2 \cdot 10^{10} \text{ M}^{-1} \text{ s}^{-1}$  a été utilisée, le bromométhyl-2,3-diphénylcyclopropane (Schéma 62).<sup>109</sup>

Schéma 62. Réaction de Birch alkylante sur le biphenyle avec le bromométhyl-2,3-diphénylcyclopropane<sup>110</sup>.

Le résultat est le même que précédemment, le composé **270** étant même formé avec un excellent rendement. Aucune trace de produit alkylé possédant un motif allylique n'a été observée. Au vu de la vitesse d'ouverture de ce cyclopropane, il est peu probable que le mécanisme soit radicalaire pour ces composés, bien que le phénomène de recombinaison de radicaux en cage ne doive pas être totalement écarté. En effet, dans un solvant polaire tel que l'ammoniac, les

<sup>108</sup> (a) Newcomb, M. In *Radical in Organic Synthesis*, Renaud, P.; Sibi, M. P. Eds. Wiley-VCH: Weinheim, 2001, Vol. 1; 317-336. (b) Newcomb, M.; Choi, S. Y.; Horner, J. H. *J. Org. Chem.* **1999**, *64*, 1225-1231.

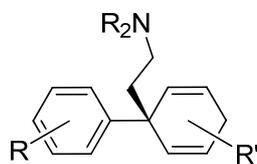
<sup>109</sup> (a) Castellino, A. J.; Bruice, T. C. *J. Am. Chem. Soc.* **1988**, *110*, 1313-1315. (b) Castellino, A. J.; Bruice, T. C. *J. Am. Chem. Soc.* **1988**, *110*, 7512-7519. (c) Adam, W.; Heil, M. Castellino, A. J.; Bruice, T. C. *J. Am. Chem. Soc.* **1991**, *113*, 1730-1736.

<sup>110</sup> Réaction réalisée par Dawood Ibrahim.

éventuels radicaux qui peuvent se former vont être piégés dans une cage de solvant ce qui peut entraîner, par diffusion, une recombinaison très rapide de ces espèces. Un tel mécanisme pourrait être envisagé avec les agents alkylants tertiaires tels que le bromure de tertibutyle expliquant la formation de **265**. En revanche pour les agents alkylants primaires (incluant les dérivés cyclopropaniques ci-dessus), un mécanisme  $S_N2$  apparaît comme le plus plausible.

### III. Choix des substrats.

Le synthon, commun à plusieurs familles d'alcaloïdes, qui a été fixé précédemment (Schéma 63) doit comporter deux cycles, l'un aromatique, l'autre cyclohexanique. Les deux cycles sont présents dans les biaryles et le cyclohexadiène est formé par réaction de Birch. Ces deux cycles doivent également comporter les bons substituants R et R' pour les cibles choisies. Il est donc important de choisir correctement les biaryles dès le départ. Enfin une chaîne éthylamine devant être introduite, le chloroacétonitrile a été choisi comme électrophile car la réduction du groupement nitrile conduira ultérieurement à l'amine désirée.



**Arylcyclohexa-2,5-diene 1**

**Schéma 63. Synthon commun aux alcaloïdes cibles.**

#### III.1. Substrats choisis et synthétisés pour la famille des aspidosperma.

En ce qui concerne la famille d'alcaloïdes des aspidosperma, deux substrats différents ont été désignés. Le composé de choix pour cette famille est le biaryle **237**. La réaction de Birch alkylante a donc été réalisée sur **237** avec le chloroacétonitrile puis le groupement cyano a été réduit, en présence de  $LiAlH_4$  et  $AlCl_3$ , pour donner **272**. Cette réduction a posé quelques problèmes pratiques, notamment lors de l'hydrolyse et de la récupération du produit. Dans un premier temps, cette réaction avait été réalisée avec une hydrolyse à l'aide de NaOH 10%, suivie d'une extraction à l'acétate d'éthyle et d'une purification par chromatographie sur gel de silice. Toutefois, l'acétamide correspondant (résultant d'une amidification de l'acétate d'éthyle) étant obtenu en quantité non négligeable, le rendement en composé **272** était le plus souvent modeste

(environ 40%). Le protocole a donc été modifié. L'hydrolyse est désormais réalisée avec une solution saturée en  $\text{Na}_2\text{CO}_3$  et, après plusieurs extractions au dichlorométhane, l'amine est récupérée seule (sans acétamide), puis est utilisée brute, sans purification préalable, dans l'étape suivante. Le composé final **272** contient ainsi les cycles A et C, les deux atomes d'azote et le carbone quaternaire central, et ceci en trois étapes depuis le dérivé commercial **271**.

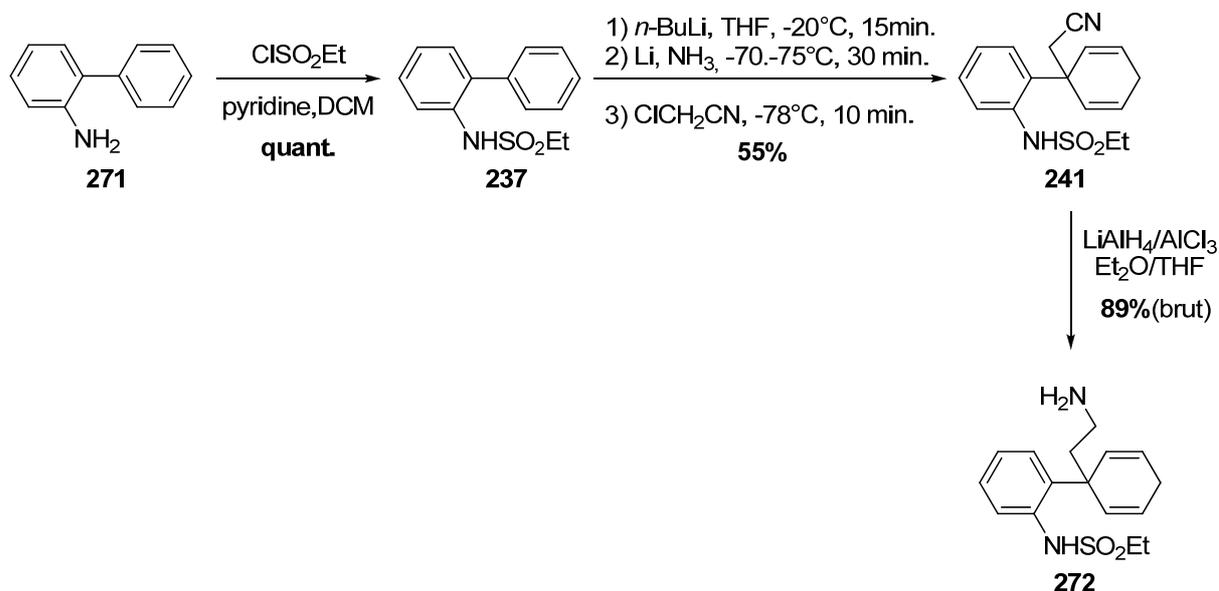


Schéma 64. Synthèse du substrat de départ pour la famille des aspidosperma.

Pour la suite de la synthèse, l'amine du composé **272** devait être protégée. Une réaction de Birch conduisant à un substrat de type **273**, présentant deux fonctions amines protégées de manière orthogonale, a donc été mise au point, *via* l'utilisation d'une tosylaziridine comme agent alkylant. Dans ce cas, une seule étape en remplace trois précédemment (Schéma 65). Même si le rendement obtenu est plutôt moyen, on peut le considérer comme satisfaisant si on le compare aux trois étapes normalement nécessaires (Birch, réduction et protection) à l'obtention du produit **273**.

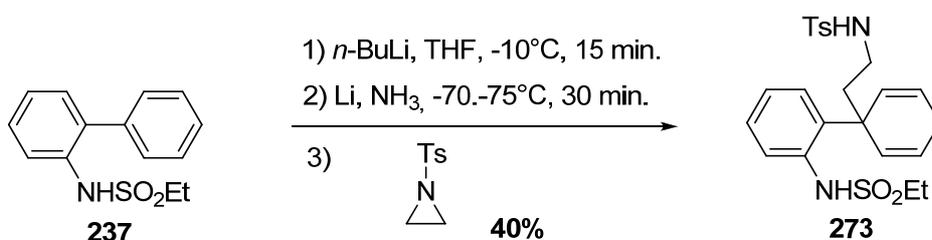


Schéma 65. Réaction de Birch avec une aziridine.

Ce composé n'a pas été utilisé dans la suite de la synthèse des alcaloïdes d'aspidosperma car le groupement tosyle n'était pas vraiment adapté. En revanche, il a pu servir pour la synthèse des alcaloïdes de strychnos, développée par un autre doctorant.

Un substrat modèle **275** a également été utilisé afin d'étudier la formation des cycles D et E lors de la synthèse des alcaloïdes d'aspidosperma (Schéma 66). Le substrat **275** est plus simple que le système difonctionnel **273** et les rendements obtenus lors de sa synthèse sont très bons.

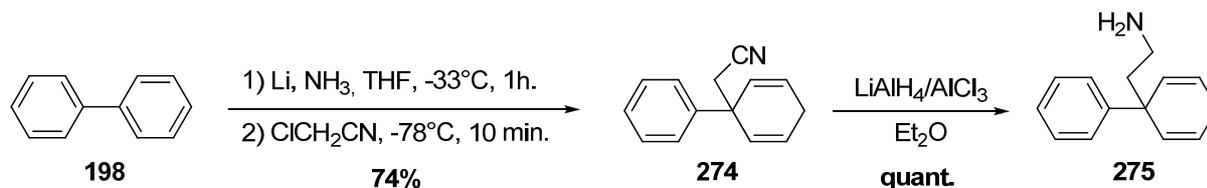


Schéma 66. Synthèse du substrat modèle à partir du biphényle.

### III.2. Substrats choisis et synthétisés pour la famille des morphinanes.

En ce qui concerne la famille des morphinanes, des biaryles porteurs de groupements oxygénés ont été choisis. Au vu des difficultés à obtenir des substrats avec un groupement oxygéné en *ortho*, trois substrats sans groupement oxygéné en *ortho* ont été désignés. Ils pourront permettre d'accéder à la pallidine et ses dérivés et au squelette tétracyclique des morphinanes.

Le premier est le substrat modèle **276** qui a servi à développer la méthodologie (Schéma 67), les deux autres sont des substrats pouvant conduire aux alcaloïdes cibles (Schéma 68).

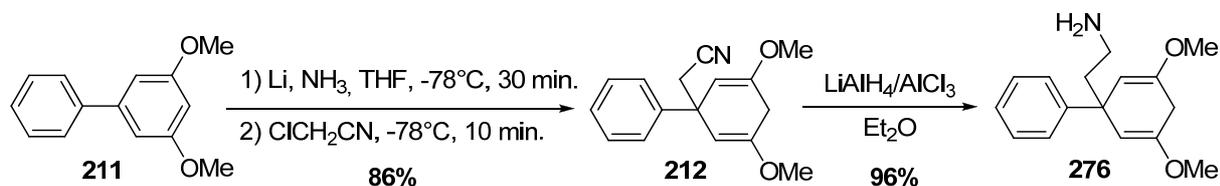


Schéma 67. Synthèse du substrat modèle pour les morphinanes.

La réduction alkylante de Birch conduit à **212** avec un rendement de 86% et la réduction du groupement nitrile, dans les conditions décrites précédemment, se fait facilement pour ce substrat avec un rendement de 96%.

Les deux substrats **278** et **280** sont obtenus en 3 étapes à partir du biaryl correspondant, une étape supplémentaire de protection du phénol est nécessaire, mais les rendements globaux restent bons.

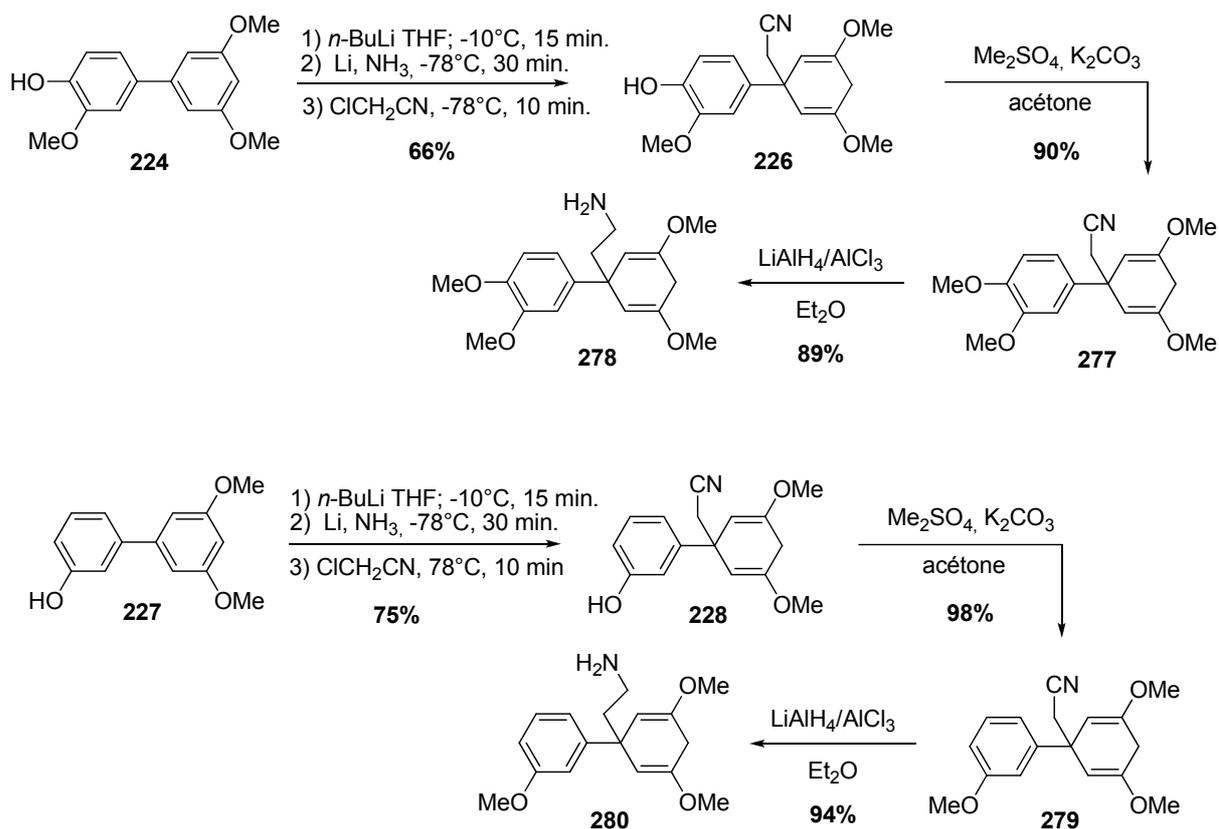


Schéma 68. Synthèses des substrats de départ pour la famille des morphinanes.

#### IV. Conclusion.

Ce chapitre a permis d'avoir un rapide aperçu des acquis du laboratoire en ce qui concerne la synthèse d'arylcyclohexa-2,5-diènes. Les substrats nécessaires à la synthèse des alcaloïdes de type aspidosperma et morphinanes avaient déjà été synthétisés, bien que quelques mises au point au niveau des modes opératoires aient été nécessaires. La compréhension du mécanisme de l'étape d'alkylation a également été développée. Celui-ci pourrait être en règle générale, une substitution nucléophile de type S<sub>N</sub>2 sur les différents électrophiles utilisés (chloroacétonitrile, α-bromoacétamide, bromure d'allyle,...), à partir d'un anion benzylique plus ou moins stable que l'on forme lors de la réduction de Birch. Cet anion benzylique pourrait aussi réagir vis-à-vis d'autres électrophiles tel que le bromure de tertio-butyle, un mécanisme par transfert d'électrons étant envisagé dans ce cas.



**CHAPITRE III:**

**REACTION DE MICHAEL APPLIQUEE A DES  
DERIVES D'ARYLCYCLOHEXA-2,5-DIENES,  
UNE NOUVELLE VOIE D'ACCES AUX ALCALOIDES  
D'ASPIDOSPERMA.**



## CHAPITRE III. Réaction de Michael appliquée à des dérivés d'arylcyclohexa-2,5-diènes, une nouvelle voie d'accès aux alcaloïdes d'aspidosperma.

Un des objectifs de cette thèse était de synthétiser le squelette pentacyclique des alcaloïdes d'aspidosperma et de pseudo iboga à partir des motifs arylcyclohexa-2,5-diènes développés au laboratoire. Les points de départ et d'arrivée de la synthèse étant désignés, une stratégie de réaction en cascade a été choisie pour atteindre ces objectifs.

### I. Stratégie envisagée.

#### I.1. Rétrosynthèse.

Il a été montré précédemment que la grande différence entre les alcaloïdes d'aspidosperma et ceux de pseudo iboga était la taille du cycle D. En effet, pour les aspidosperma, le cycle est à 6 chaînons, alors que pour les pseudo iboga il est compris entre 5 et 7 chaînons. Tout naturellement, le cycle D a été choisi comme première disconnection afin d'avoir une stratégie de synthèse globale, applicable aux deux familles. Un analogue de la cétone de Büchi<sup>22a,b</sup> **281** s'est donc avéré l'intermédiaire tétracyclique commun à ces deux familles d'alcaloïdes. Le point clé de la synthèse envisagée est une double réaction de Michael pour former les deux cycles azotés en une seule étape. La bis-énone **282** est, quant à elle, dérivée de l'arylcyclohexa-2,5-diène correspondant (Schéma 69).

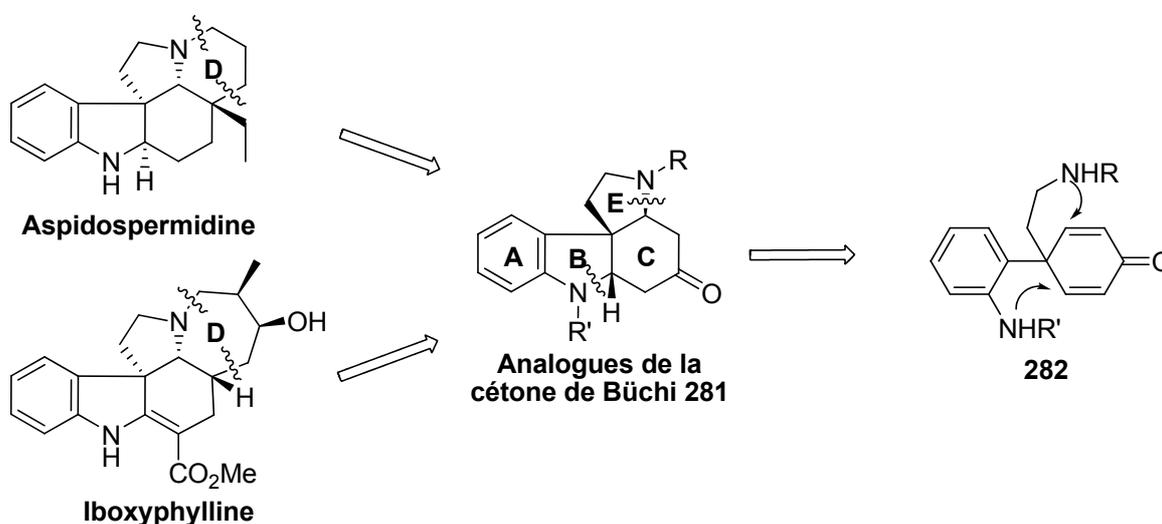


Schéma 69. Stratégie de synthèse envisagée pour les aspidosperma.

Cette stratégie est rapide et concise, et à terme il est envisagé de réaliser les trois cycles B, E et D en une seule étape en fonction de la nature du groupement R utilisé.

La cétone de Büchi a été choisie comme intermédiaire commun car au laboratoire, d'autres études menées en parallèle conduisaient à un intermédiaire tétracyclique du même type.

## I.2. Les acquis du laboratoire.

Une étude a montré qu'une réaction d'amination oxydative, pallado-catalysée, en cascade à partir de dérivés d'arylcyclohexa-2,5-diènes conduisait à un motif tétracyclique (Schéma 70).<sup>111</sup>

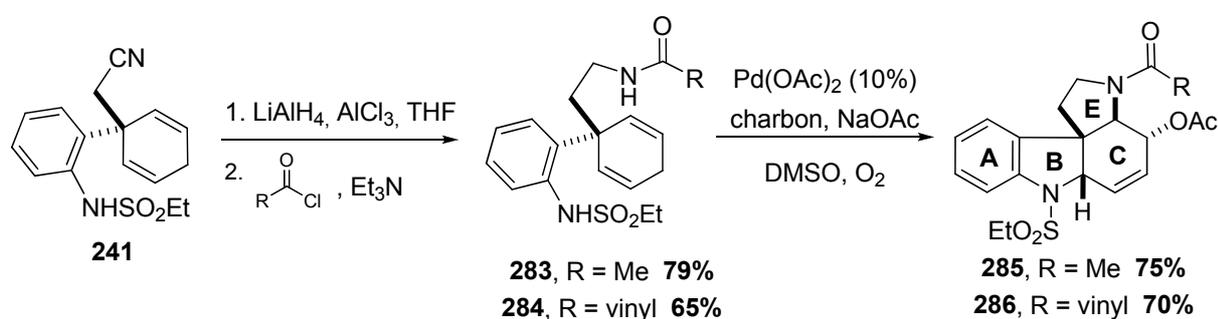


Schéma 70. Obtention du motif tétracyclique ABCE par double amination oxydative.

Cette méthode permet de former les cycles azotés B et E en une seule étape avec de bons rendements. Seulement cinq étapes sont nécessaires à partir du dérivé commercial, le 2-aminobiphényle, pour obtenir des structures relativement complexes tels que **285** et **286**. La fonctionnalisation du cycle C peut permettre d'accéder à la famille des strychnos, en fonction de la nature de R.

Nous avons, en parallèle, tenté de développer une nouvelle voie d'accès à ce squelette tétracyclique, basée sur une fonctionnalisation différente du cycle C, qui nous permettrait un accès aux aspidosperma. Une double addition de Michael à partir d'une diénone convenablement substituée s'est avérée une alternative de choix à la cascade pallado-catalysée ci-dessus.

<sup>111</sup> Beniazza, R.; Dunet, J.; Robert, F.; Schenk, K.; Landais, Y. *Org. Lett.* **2007**, *9*, 3913-3916.

## II. Réaction de Michael – Etape-clé de la synthèse.

### II.1. Point bibliographique.

A l'origine, Arthur Michael<sup>112</sup> a défini l'addition de Michael comme une addition d'un énolate (de cétone ou d'aldéhyde) sur un composé carbonyle  $\alpha$ - $\beta$ -insaturé. Le terme "addition de Michael" est aujourd'hui communément utilisé pour décrire des addition-1,4 conjuguées d'un nucléophile sur un accepteur de Michael (Schéma 71).

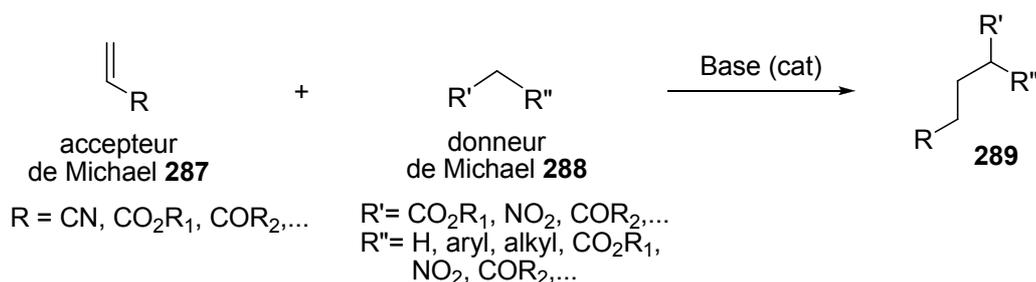


Schéma 71. Schéma réactionnel général de la réaction de Michael.

Un grand nombre de nucléophiles a pu être utilisé, les plus courants étant des malonates, mais on peut trouver des substrats mixtes comme, par exemple, l'éthylisocynoacétate.<sup>113</sup>

La réaction de Michael est une réaction très efficace pour la formation de liaisons C-C. Elle a été très développée en version asymétrique et en particuliers dans le cadre de l'organocatalyse. Par exemple, le groupe de Zhao<sup>114</sup> a récemment utilisé des alcaloïdes de *cinchona* pour catalyser une réaction de Michael avec des cétoesters. Dans cet exemple, la réaction de Michael est suivie d'un réarrangement (Schéma 72).

<sup>112</sup> Michael, A. *J. Prakt. Chem.* **1887**, 35, 349-356.

<sup>113</sup> Tan, J.; Xu, X.; Zhang, L.; Li, Y.; Liu, Q. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2009**, 48, 2868-2872.

<sup>114</sup> Wang, H.-F.; Zheng, C.-W.; Yang, Y.-Q.; Chai, Z.; Zhao, G. *Tet. Asym.* **2009**, 19, 2608-2615.

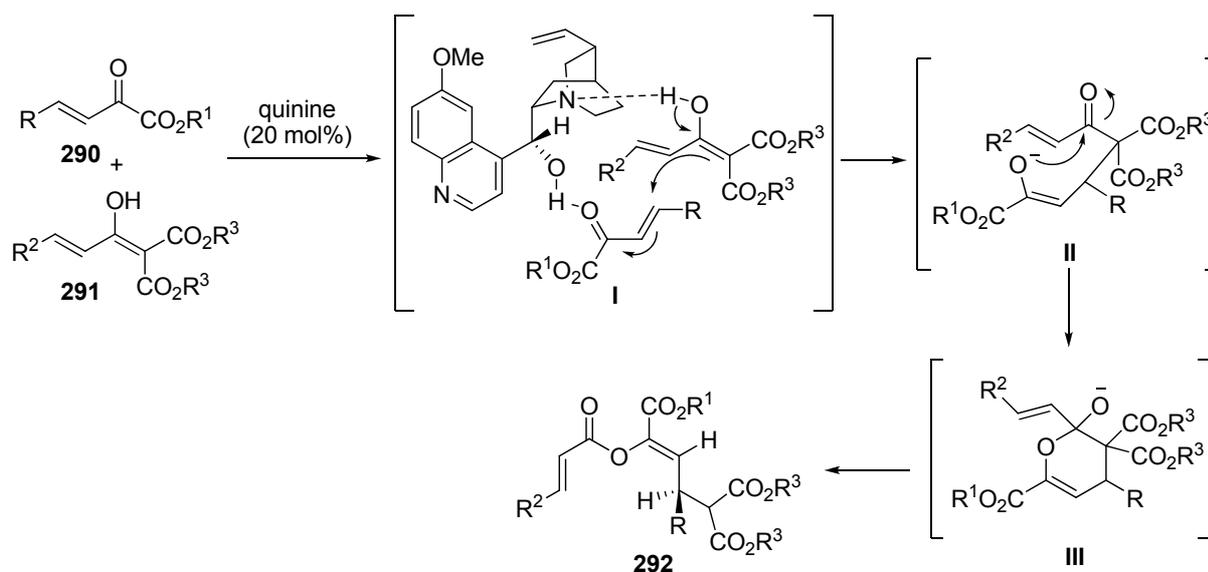


Schéma 72. Réaction de Michael organocatalysée par la quinine.

Suivant les groupements R, R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup> et R<sup>3</sup>, le produit peut être obtenu avec un rendement allant jusqu'à 98% et des excès énantiomériques de 88%.

La réaction de Michael ne sert pas uniquement à construire des liaisons C-C, les deux principales variantes de cette réaction étant l'oxy-Michael<sup>115</sup> et l'aza-Michael. En effet, il est possible d'ajouter un nucléophile quelconque sur un accepteur de Michael. Des liaisons O-C et N-C peuvent donc être créées. La création de liaison C-N est exactement ce qui est recherché dans le cadre de la synthèse envisagée. L'application de cette réaction en synthèse totale a été notamment utilisée dans le cadre de la synthèse de la Mésembrine,<sup>116</sup> alcaloïde de la famille des *Sceletium*. Un des premiers exemples date de 1985 où Meyers<sup>117</sup> a réalisé une synthèse asymétrique de la (+)-Mésembrine. Le cycle azoté est formé par réaction de Michael intramoléculaire (Schéma 73).

<sup>115</sup> Revue sur l'oxy-Michael organocatalysée : Berkessel, A.; Groeger, H. *Asymmetric Organocatalysis* ; Wiley-VCH: Weinheim, Germany, **2005** ; Chapter 4.

<sup>116</sup> Isolement et caractérisation : (a) Popelak, A.; Haack, E.; Lettenbauer, G.; Spingler, H. *Naturwissenschaften* **1960**, *47*, 156. (b) Smith, E.; Hosansky, N.; Shamma, M.; Moss, J. B. *Chem. Int.* **1961**, 402-403.

<sup>117</sup> Meyers, A. I.; Hanreich, R.; Wanner, K. T. *J. Am. Chem. Soc.* **1985**, *107*, 7776-7778.

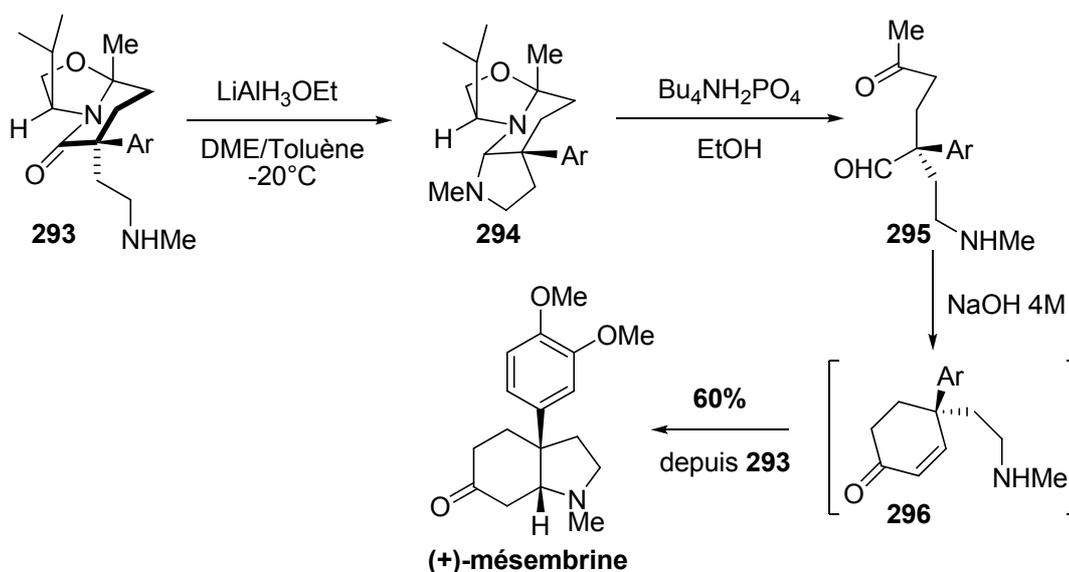


Schéma 73. Synthèse de la (+)-mésembrine par Meyers.

La réaction de Michael se fait spontanément après la cyclisation de **296** en milieu basique. Le groupe de Malachowski<sup>118</sup> a également observé cette réaction spontanée après une amination réductrice et Taber<sup>119</sup> après amination et oxydation de l'alcool allylique **297** (Schéma 74).

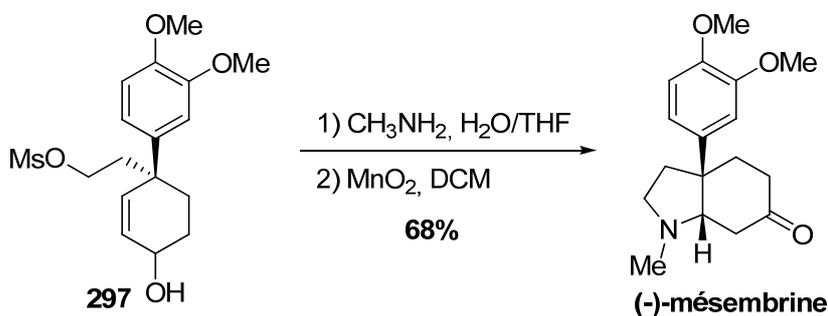


Schéma 74. Amination, oxydation, cyclisation.

D'autres groupes ont observé une réaction de Michael intramoléculaire, à partir de précurseurs similaires après déprotection de l'amine.<sup>120</sup> Ogasawara a ainsi réalisé une cyclisation de type aza-Michael après décarbamoxylation de l'amine (Schéma 75).

<sup>118</sup> Paul, T.; Malachowski, W. P.; Lee, J. *Org. Lett.* **2006**, *8*, 4007-4010.

<sup>119</sup> Taber, D. F.; Neubert, T. D. *J. Org. Chem.* **2001**, *66*, 143-147.

<sup>120</sup> (a) Martin, S. F.; Puckette, T. A.; Colapret, J. A. *J. Org. Chem.* **1979**, *44*, 3391-3396. (b) Yamada, O.; Ogasawara, K. *Tet. Lett.* **1998**, *39*, 7747-7750. (c) Chavan, S. P.; Khobragade, D. A.; Pathak, A. B.; Kalkota, U. R. *Tet. Lett.* **2004**, *45*, 5263-5265.

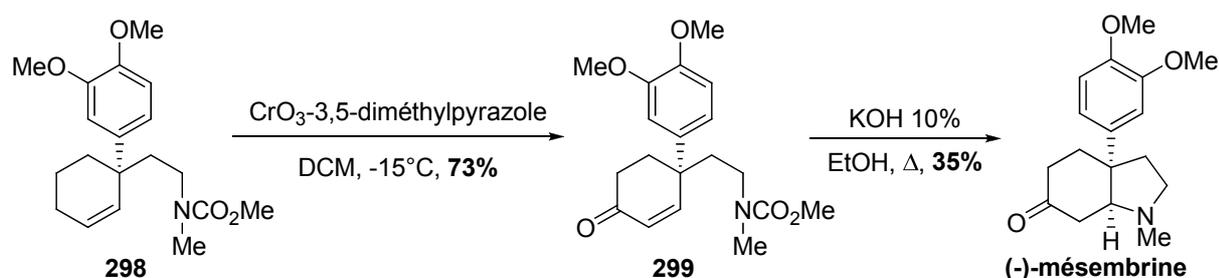
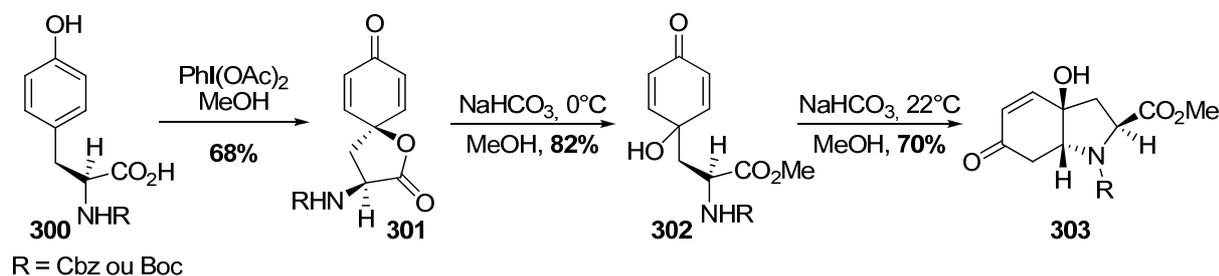


Schéma 75. Synthèse de la (-)-mésembrine par Ogasawara.

L'addition de Michael après déprotection de l'amine peut se faire avec plusieurs groupements protecteurs, des carbamates (comme l'exemple précédent), des amides mais également des amines protégées avec un groupement SES.<sup>121</sup>

D'autres alcaloïdes ont également été synthétisés avec cette méthode, en particulier des alcaloïdes de *stemonia*<sup>122</sup> et d'*amaryllidaceae*.<sup>123</sup> Lors d'une étude concernant la préparation du squelette hydroindolique des alcaloïdes de *stemonia*, Wipf a observé une réaction intéressante. Après ouverture du cycle spiranique de **301** en milieu basique à 0°C, une réaction de Michael spontanée sur l'énone est observée à température ambiante (Schéma 76).



R = Cbz ou Boc

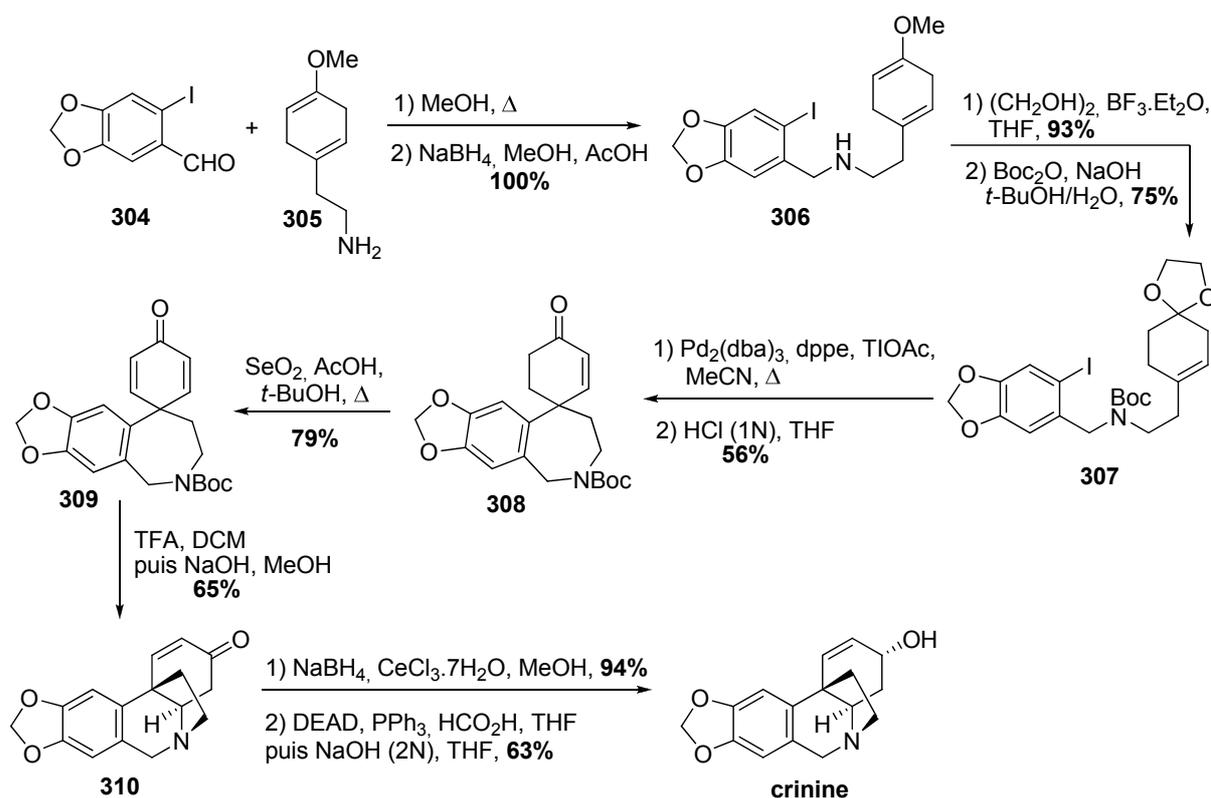
Schéma 76. Formation du système hydroindole des alcaloïdes de *Stemonia*.

En application de ses travaux sur les spirocycles, l'équipe de Guillou a synthétisé la crinine<sup>123d</sup> en utilisant la réaction intramoléculaire de Michael, d'une amine (après déprotection du Boc) sur une énone. Le spirocycle est synthétisé par réaction de Heck intramoléculaire (**307** → **308**) (Schéma 77).

<sup>121</sup> (a) Bland, D.; Hart, D. J.; Lacoutiere, S. *Tetrahedron* **1997**, *53*, 8871-8880. (b) Bland D.; Chambournier, G.; Dragan, V.; Hart, D. J. *Tetrahedron* **1999**, *55*, 8953-8966.

<sup>122</sup> (a) Wipf, P.; Kim, Y. *Tet. Lett.* **1992**, *33*, 5477-5480. (b) Wipf, P.; Kim, Y.; Goldstein, D. M. *J. Am. Chem. Soc.* **1995**, *117*, 11106-11112.

<sup>123</sup> (a) Martin, S. F.; Davidsen, S. K.; Puckette, T.A. *J. Org. Chem.* **1987**, *52*, 1962-1972. (b) Martin, S. F.; Campbell, C. L. *J. Org. Chem.* **1988**, *53*, 3184-3190. (c) Bru, C.; Thal, C.; Guillou, C. *Org. Lett.* **2003**, *5*, 1845-1846. (d) Bru, C.; Guillou, C. *Tetrahedron* **2006**, *62*, 9043-9048.

Schéma 77. Synthèse de la crinine *via* des réactions de Heck et Michael intramoléculaires.

La réaction de Michael est donc assez répandue dans le domaine de la synthèse totale de produits naturels. Il existe également quelques exemples de double Michael avec des nucléophiles de type azotés. Au chapitre I paragraphe I.4.2, il a été montré que Marino utilisait cette stratégie pour sa synthèse de l'aspidospermidine et de l'aspidophytine. Les conditions de réactions ne sont pas les mêmes pour les deux cyclisations qui ne sont pas simultanées (le système diénone étant généré en plusieurs étapes). Elles se font en milieu basique pour la première et en milieu acide après déprotection du Boc pour la seconde (Schéma 78).

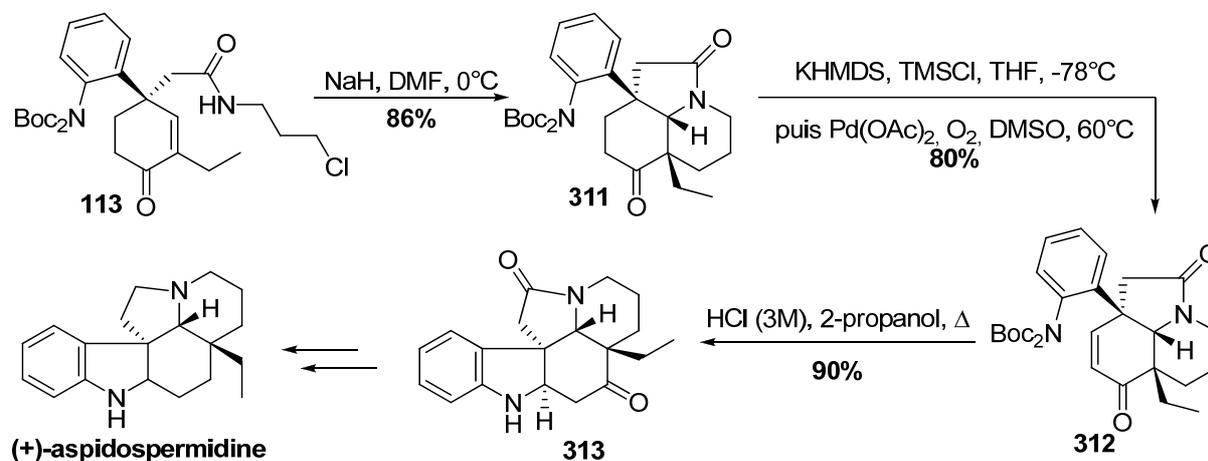


Schéma 78. Double Michael vers la synthèse de la (+)-aspidospermidine.

Un dernier exemple qui se rapproche beaucoup plus de la stratégie envisagée a été rapporté par l'équipe de Guillou lors de synthèses formelles d'alcaloïdes d'aspidosperma.<sup>124</sup> Le squelette tétracyclique est obtenu en réalisant les deux additions-1,4 sur une bis-énone en une seule étape toujours à partir de composés spirocycliques. La cyclisation à partir du NHBoc se fait plus facilement. En effet, après ouverture de l'anilide (**314a-c**) par une amine primaire, un mélange de produits mono- et bis-cyclisés est observé. Après traitement du mélange en milieu basique, seul le produit de double Michael est récupéré. Des rendements faibles à bons sont obtenus, les meilleurs étant observés lorsque R<sup>3</sup> est un groupement méthyle ou un benzyle (Schéma 79).

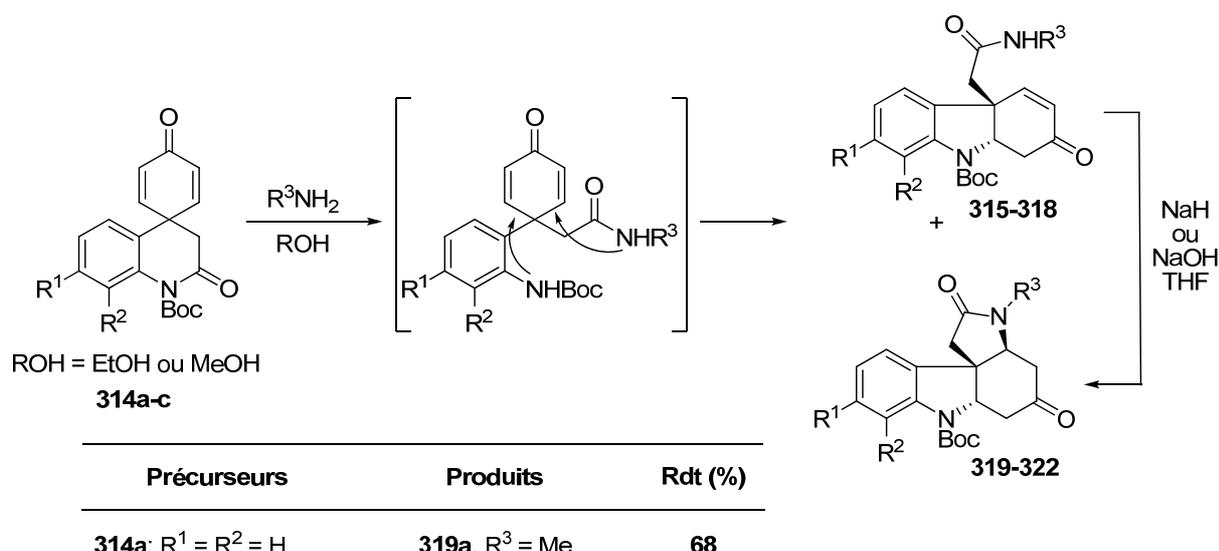


Schéma 79. Double réaction de Michael vers la synthèse d'alcaloïdes d'aspidosperma.

La réaction de Michael pour construire des cycles azotés semble être une voie intéressante, pouvant être étendue en voie asymétrique surtout grâce à l'organocatalyse. Elle peut être réalisée

<sup>124</sup> Pereira, J.; Barlier, M.; Guillou, C. *Org. Lett.* **2007**, *9*, 3101-3103.

en utilisant plusieurs conditions différentes avec des amines et amides différemment substitués et semble pouvoir être efficace en termes de rendements.

## II.2. Résultats.

### II.2.1. Préparation du précurseur.

Afin de pouvoir réaliser la double réaction de Michael<sup>111</sup>, il nous fallait tout d'abord accéder à la bis-énone qui permettrait de réaliser les deux cycles azotés en une seule étape. Au chapitre précédent, le composé **272** avait été désigné comme l'arylcyclohexa-2,5-diène le plus adapté pour accéder à cette famille. Il fallait donc dans un premier temps protéger l'amine primaire et ensuite oxyder la position allylique.<sup>125</sup> Pour simplifier, il a été décidé de protéger l'amine par un acétate, facile à introduire, puis l'oxydation allylique a été réalisée avec de l'acétate de manganèse.<sup>126</sup> Le cycle catalytique proposé par les auteurs repose sur le fait que l'acétate de manganèse (III) est sous la forme d'un trimère centré sur un oxygène (en bleu) et qu'ils ont observé une diminution du pH au cours du temps qui s'expliquerait par la formation d'acide acétique (en rouge). D'après eux, c'est cet acide qui permettrait de casser le peroxyde intermédiaire pour former l'énone. Quatre équivalents de *t*-BuOOH sont nécessaires dans ce cycle catalytique (Schéma 80).

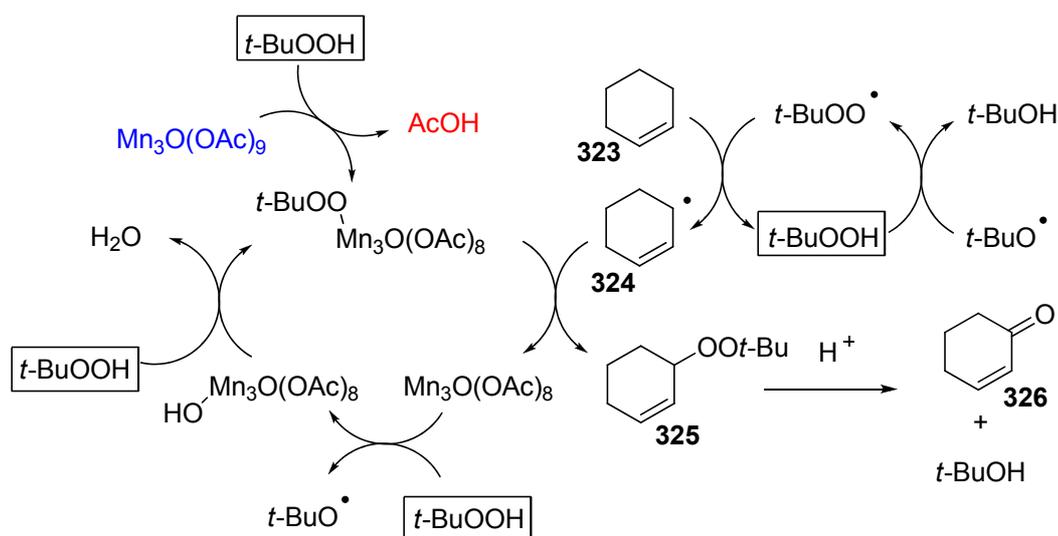


Schéma 80. Cycle catalytique de l'oxydation allylique avec du Mn<sup>III</sup>.

<sup>125</sup> Page, P. C. B.; McCarthy, T. In *Comprehensive Organic Synthesis*; Trost, B. M., Fleming, I. Eds.; Pergamon: Oxford, 1991; Vol. 7, p 83.

<sup>126</sup> Shing, T. K. M.; Yeung, Y.-Y.; Su, P. L. *Org. Lett.* **2006**, *8*, 3149-3151.

Lors de l'oxydation allylique du composé **327** par l'acétate de manganèse (III) en présence de 5 équivalents de *t*-BuOOH, le produit obtenu n'est pas l'énone attendue mais étonnement le peroxyde intermédiaire **328** (Schéma 81).

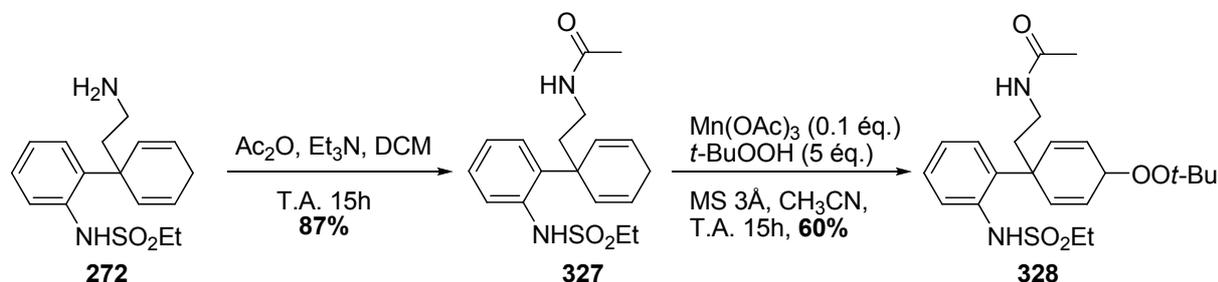


Schéma 81. Oxydation allylique avec du Mn<sup>III</sup>.

Le manganèse utilisé dans les premiers essais était dihydrate. La présence de tamis moléculaire 3 Å activé dans le milieu permettait d'obtenir de bons rendements. En revanche, l'utilisation d'acétate de manganèse hexahydrate, toujours en présence de tamis moléculaire, conduit à un mélange de deux produits. Le peroxyde **328** et le produit minoritaire **329**, issu d'une mono-addition 1,4 (Schéma 82), sont obtenus en mélange inséparable (pas toujours dans les mêmes proportions) et en présence d'impuretés.

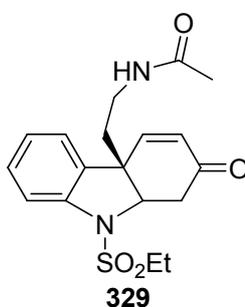


Schéma 82. Produit minoritaire de mono-addition 1,4.

La présence du produit de mono-addition est intéressante d'un point de vue de la réactivité, le cycle B semblant se former plus facilement à partir du composé oxydé **328**. Mais d'un point de vue quantitatif, il est alors difficile de quantifier le produit oxydé formé, les rendements étant souvent faibles. Une autre méthode d'oxydation a donc été utilisée. Cette méthode a été mise au point par Corey,<sup>127</sup> qui utilise un mélange de Pd/C et *t*-BuOOH. Celle-ci a donné des résultats beaucoup plus reproductibles et un unique produit, le peroxyde **328** (Schéma 83). Les mêmes résultats ont été obtenus avec l'utilisation d'un mélange de Pd(OAc)<sub>2</sub> et *t*-BuOOH.

<sup>127</sup> Yu, J.-Q.; Corey, E. J. *Org. Lett.* **2002**, *4*, 2727-2730.



Plusieurs décompositions de la liaison peroxyde sont envisageables. D'après Kornblum et De la Mare<sup>128</sup>, un *tert*-butyl peroxyde peut se décomposer en milieu basique (NaOH, pipéridine,...). Le mécanisme invoqué est simple, la base arrache le proton au pied du peroxyde, ce qui entraîne la formation de la fonction carbonyle et l'expulsion de *t*-BuO<sup>-</sup>. Il est donc théoriquement possible d'utiliser une quantité catalytique de base puisque *t*-BuO<sup>-</sup> est régénéré à chaque cycle<sup>129</sup>. Les réactions réalisées par Corey se font en présence de K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>, la concentration étant moins forte dans le cas de l'utilisation de Pd(OAc)<sub>2</sub> du à la libération d'acide acétique, ce qui pourrait expliquer la différence de résultats observés. Nous avons vu dans le cas de l'utilisation du manganèse que la décomposition du peroxyde pouvait avoir lieu en milieu acide mais cette voie n'est pas envisageable dans ce cas. Une dernière voie possible est l'insertion du Pd<sup>0</sup> dans la liaison O-O. Dans le cas de l'utilisation du Pd(OAc)<sub>2</sub>, la quantité de Pd<sup>0</sup> dans le milieu serait trop faible pour permettre la décomposition du peroxyde *via* cette insertion, et ainsi seul le peroxyde **332** serait observé (Schéma 86).

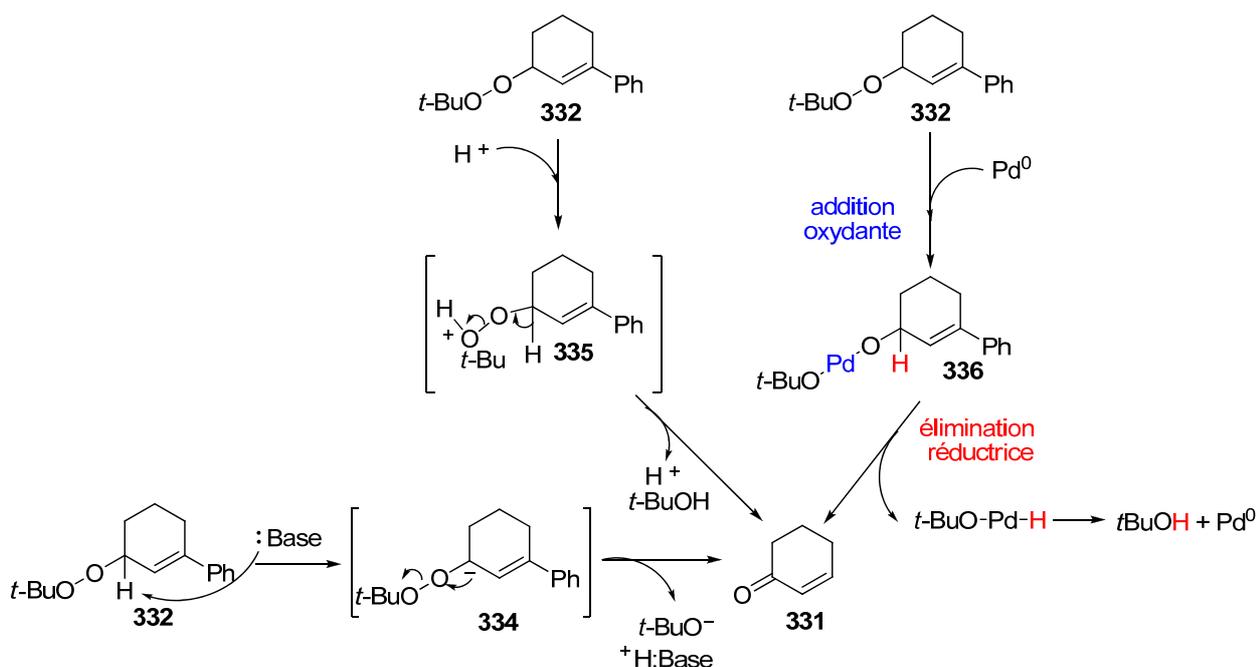
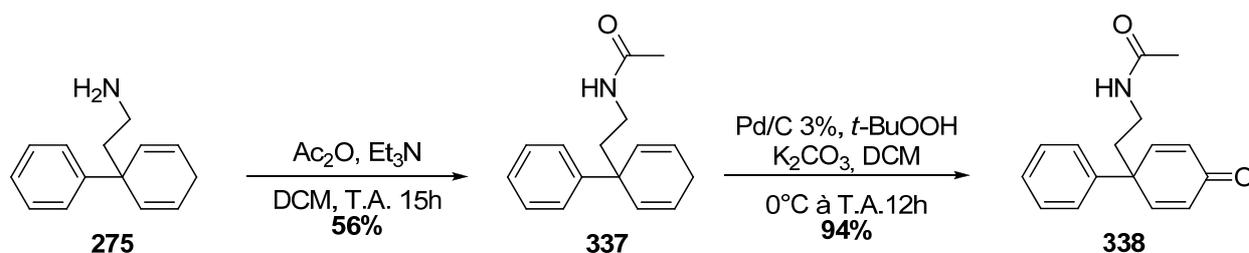


Schéma 86. Mécanismes possibles de décomposition de peroxyde.

La stabilité du peroxyde **328** est d'autant plus surprenante que les mêmes conditions réactionnelles appliquées au composé **337** ont conduit à l'énone, avec un excellent rendement, et avec un temps de réaction plus court (Schéma 87).

<sup>128</sup> Kornblum, N.; De la Mare, H. E. *J. Am. Chem. Soc.* **1951**, *73*, 880-881.

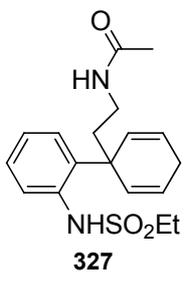
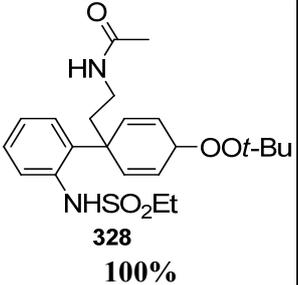
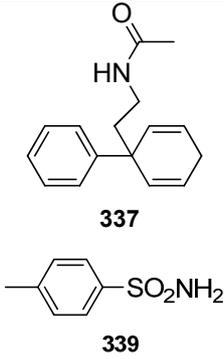
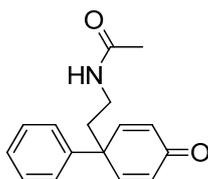
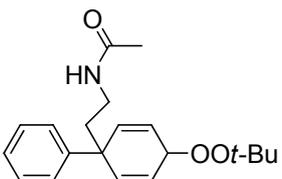
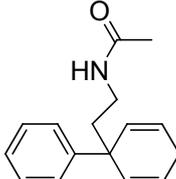
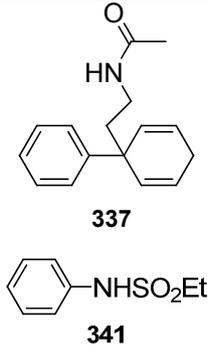
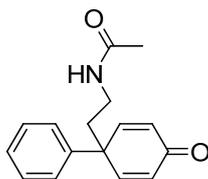
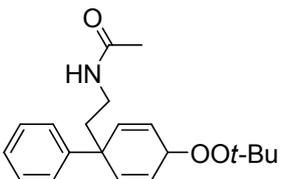
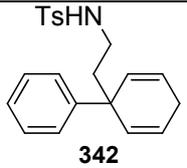
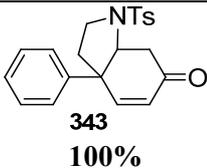
<sup>129</sup> Utilisation récente: Staben, S. T.; Linghu, X.; Toste, F. D. *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, *128*, 12658-12659.



**Schéma 87. Oxydation allylique du composé modèle sans groupement NHSO<sub>2</sub>Et<sup>130</sup>.**

Le groupement NHSO<sub>2</sub>Et a l'air de jouer un rôle dans la stabilité du peroxyde, peut être par une coordination du palladium par le groupement sulfonamide. Pour tenter de comprendre ceci, une étude a été menée en introduisant un groupement sulfonamide de plusieurs façons, soit intermoléculairement (entrées 2 et 3), soit intramoléculairement (entrées 1 et 4) (Tableau 1). Les résultats obtenus sont plutôt surprenants. En effet l'introduction d'un groupement NHSO<sub>2</sub>Et intermoléculairement, a une influence sur la stabilité du peroxyde. Les résultats obtenus avec la sulfonamide **339** ne sont pas reproductibles à l'identique mais à chaque fois, le peroxyde est présent. En ce qui concerne la réaction en présence d'éthylsulfonamide **341**, les résultats sont reproductibles et le peroxyde est toujours présent à hauteur de 20%. L'introduction d'un groupement NHTs intramoléculairement (composé **342**) conduit directement au produit d'addition 1,4, l'oxydation doit être rapide ainsi que la cyclisation.

<sup>130</sup> Réactions réalisées par Rédouane Beniazza lors de son stage de master.

Réactifs	Enone	Peroxyde	Produit de départ	Autres
 <b>327</b>	-	 <b>328</b> <b>100%</b>	-	-
 <b>337</b> <b>339</b>	 <b>338</b> 1 <sup>er</sup> run : 32% 2 <sup>e</sup> run : 17%	 <b>340</b> 32% 44%	 <b>337</b> 36% 39%	-
 <b>337</b> <b>341</b>	 <b>338</b> 80%	 <b>340</b> 20%	-	-
 <b>342</b>	-	-	-	 <b>343</b> <b>100%</b>

Les valeurs indiquées sont les rapports entre les produits observés sur la RMN <sup>1</sup>H du brut. Toutes les réactions ont été menées avec Pd/C 3%, K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>, *t*-BuOOH, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, de 0°C à T.A. pendant 24h.

**Tableau 1. Oxydation allylique en présence de groupement NHSO<sub>2</sub>R.**

Il est difficile de conclure quant à l'origine de la stabilité du peroxyde et l'influence d'un groupement NHSO<sub>2</sub>R, dans le cas qui nous intéresse (composé **328**). Cependant, les réactions par ajout d'une sulfonamide (composés **339** et **341**) ont permis de montrer que celle-ci inhibait en partie la décomposition du peroxyde. L'obtention quasi quantitative du peroxyde **328** laisse penser que le groupement NHSO<sub>2</sub>Et influe directement sur cette stabilité (et ce plus efficacement que dans le cas où la fonction sulfonamide n'est pas directement sur le substrat)

probablement par coordination du Pd(0), lequel ne peut plus intervenir dans la décomposition du peroxyde.

Après ces résultats sur l'oxydation allylique, la réaction de Michael a alors pu être étudiée.

### II.2.2. Double addition de Michael.

Au vu des exemples de la littérature précédemment présentés, une addition de Michael à partir d'une amine secondaire pourrait normalement se faire en milieu basique. Des essais avec NaH et *t*-BuOK, directement sur le peroxyde **328** n'ont donné aucun résultat satisfaisant. Il a été observé soit de la dégradation, soit une absence de réactivité. La réaction qui est envisagée sur le substrat **328** doit dans un premier temps débiter par le clivage de la liaison peroxydique O-O. Nous avons vu précédemment que le milieu basique était favorable à cette réaction. Dans notre cas, le proton à arracher est bis-allylique et donc relativement acide, une base aussi forte que NaOH décrit par Kornblum et De la Mare, ne devrait donc pas être nécessaire.

L'utilisation de la DBU semblait intéressante, puisqu'elle est relativement forte et non nucléophile, point important pour ne pas parasiter l'addition 1,4. De plus, elle pourrait être remplacée par la suite par exemple par des dérivés de type quinine pour une extension asymétrique organocatalytique. Les conditions optimales afin de transformer le peroxyde **328** en produit de double Michael **344** sont l'utilisation de la DBU au reflux du THF (Schéma 88). Le reflux est nécessaire pour la formation du cycle E.

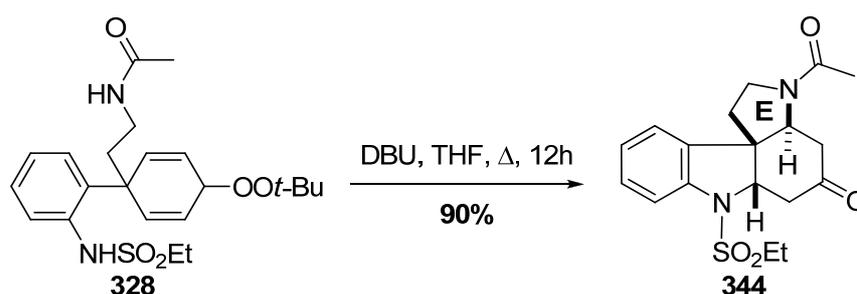


Schéma 88. Réaction de double Michael.

Le composé **344** est obtenu sous la forme d'un seul diastéréoisomère et sa stéréochimie relative a pu être déterminée sans ambiguïté grâce à une analyse de diffraction des rayons X (Figure 3).

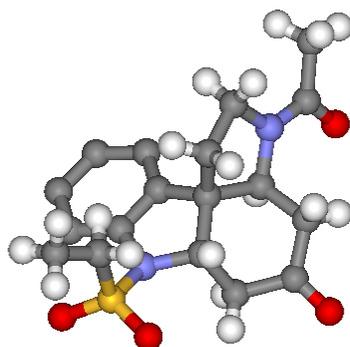


Figure 3. Structure aux rayons X du composé 344.

Dans l'objectif de limiter les étapes et de faire toutes les réactions en cascade, l'oxydation allylique et la double Michael ont été tentées en une seule étape. Le composé tétracyclique **344** est ainsi obtenu par addition séquentielle des réactifs en un seul pot. Le rendement global de 54 % est similaire à celui des deux réactions réalisées consécutivement (56% et 90%). La réaction d'oxydation est réalisée dans un premier temps puis une fois terminée (après vérification par CCM), le DBU est ajouté et le milieu porté à reflux (Schéma 89).

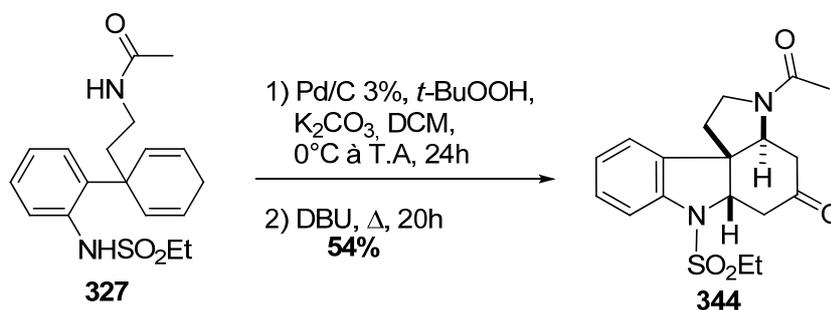


Schéma 89. Oxydation allylique et Double Michael en un seul pot.

L'objectif fixé qui été d'accéder à un analogue de la cétone de Büchi a donc été atteint. Le composé tétracyclique **344** est obtenu en seulement cinq étapes (protection, réduction de Birch alkylante, réduction, protection et cascade) à partir de l'amine commerciale avec un rendement global de 23 %.

L'étape suivante est maintenant de générer le cycle D. La connexion devrait se faire sur la position en  $\alpha$  de la cétone, laissant entrevoir de nombreuses variations en raison de la réactivité de cette position.

### III. Vers la synthèse du squelette pentacyclique des aspidosperma.

Pour former le cycle D, le groupement protecteur acétate de la fonction amine du cycle E devait être modifié afin d'être remplacé par un groupement utile pour la suite de la synthèse.

L'objectif final de cette stratégie de synthèse est d'obtenir le cycle D en cascade avec les deux autres cycles azotés. Il fallait donc introduire au départ, sur l'amine de la chaîne éthylamine, une chaîne pouvant permettre la formation du cycle D. Le choix s'est porté sur des chaînes contenant un halogène terminal pouvant servir lors d'une  $S_N2$ .

#### III.1. Formation du cycle D à partir de chaînes "halogénées".

Afin d'atteindre un maximum de cibles par cette méthode, plusieurs longueurs de chaînes ont été choisies. Une chaîne à deux carbones permettrait d'obtenir les cycles D à 5 chaînons, celle à trois carbones, les cycles à 6 chaînons et bien sûr celle à quatre carbones, les cycles à 7 chaînons. Après réflexion, les chaînes à trois carbones ont été abandonnées, car en milieu basique l'élimination de l'halogène laissant place à une double liaison devrait être très rapide. Les dérivés chlorés à deux et quatre carbones ont donc été synthétisés (Schéma 90).

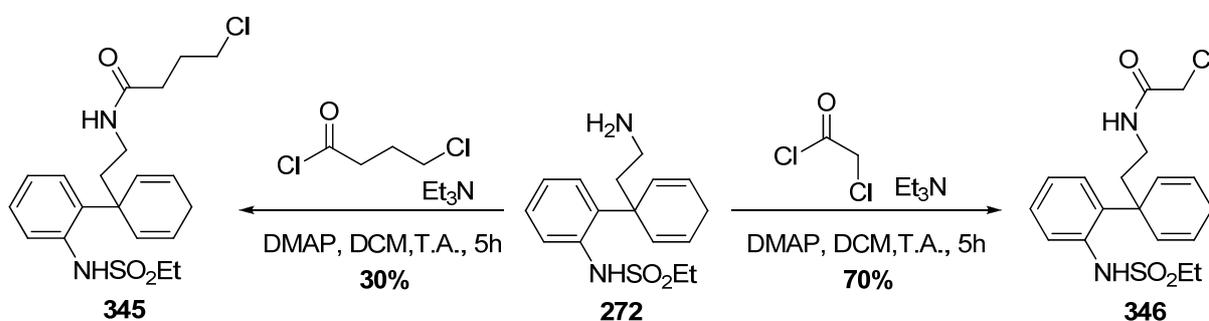


Schéma 90. Synthèse des amides porteurs de dérivés halogénés.

Le composé **346** est obtenu avec un bon rendement, et a pu être soumis à l'oxydation allylique. Le composé **345** avec la chaîne à quatre carbones est plus difficile à obtenir, le rendement n'est pas très bon mais l'obtention du produit a toutefois permis de continuer la synthèse.

L'oxydation allylique de ces composés a tout d'abord été tentée seule (Schéma 91), avant la réalisation de la réaction en un seul pot (oxydation et double cyclisation).

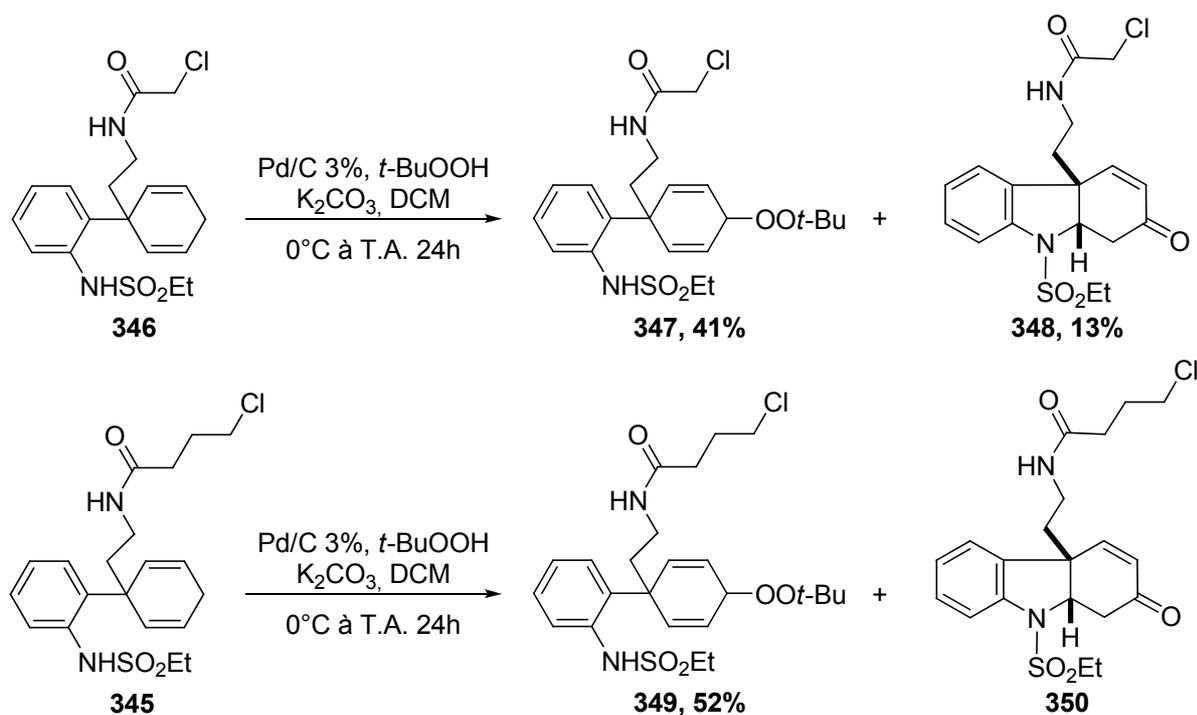


Schéma 91. Oxydation allylique des composés 345 et 346.

La réaction d'oxydation a plutôt bien fonctionné pour ces deux composés, 54 % (au total) pour le composé **346** et 52 % pour le composé **345**. Le composé **350** a été observé mais n'a pas pu être isolé. Ces substrats sont plus sensibles que le substrat modèle **327** et une partie du peroxyde est décomposée en énone lors de l'étape d'oxydation suivie d'une des deux additions de Michael. Ceci n'était pas véritablement un problème dans le projet de réaliser la réaction en un seul pot. Le composé **346** a donc été testé pour une réaction de cascade oxydation/double Michael. Cette réaction n'a pas donné de résultats satisfaisants, seuls des produits de dégradation ayant été observés. Le composé **345** a lui aussi été testé pour cette cascade et a conduit au produit de double addition de Michael (Schéma 92).

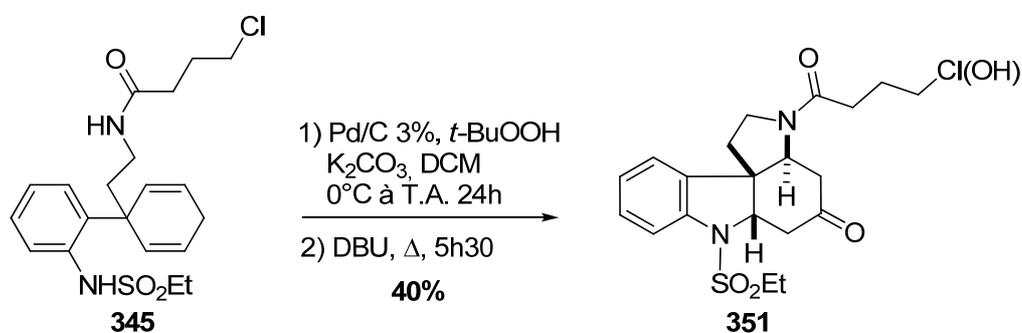


Schéma 92. Cascade oxydation/double Michael sur le dérivé 345.

Ce résultat obtenu semble bon mais reste pourtant ambigu. Les analyses RMN de ce composé donnaient les signaux attendus mais la spectrométrie de masse ne donnait pas le pic moléculaire du produit attendu. D'après la spectrométrie de masse, il s'agirait d'un analogue de **351** où l'atome de chlore est remplacé par un groupement OH. Au niveau de la RMN, il est difficile de trancher entre un CH<sub>2</sub> en α d'un OH ou d'un Cl. Il est possible que le produit se soit dégradé entre les deux analyses ou alors que cette hydrolyse ait vraiment eu lieu. Aucune hydrolyse basique n'est pourtant utilisée en fin de réaction mais la présence de K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> dans le milieu avec des traces d'eau a peut-être entraîné cette hydrolyse. Au vu de cette ambiguïté, de la faible quantité de produit obtenu et du faible rendement de la première étape de protection, cette voie n'a pas été poursuivie.

La voie des chaînes "halogénées" n'ayant pas été fructueuse, une autre voie plus générale a été tentée avec un groupement protecteur sur l'amine du cycle E, lequel pourrait être éliminé et remplacé par une chaîne adaptée à chaque alcaloïde cible. Pour se rapprocher au maximum du modèle mis en place pour la réaction de double Michael, un dérivé trifluoroacétate a été choisi pour remplacer l'acétate.

### III.2. Réaction avec le dérivé trifluoroacétate.

Cette voie a été choisie afin d'obtenir l'amine du cycle E libre et pouvoir greffer dessus les chaînes plus ou moins longues et avec les fonctions nécessaires à la formation du cycle D. La première étape consistait à obtenir l'amine protégée (Schéma 93).

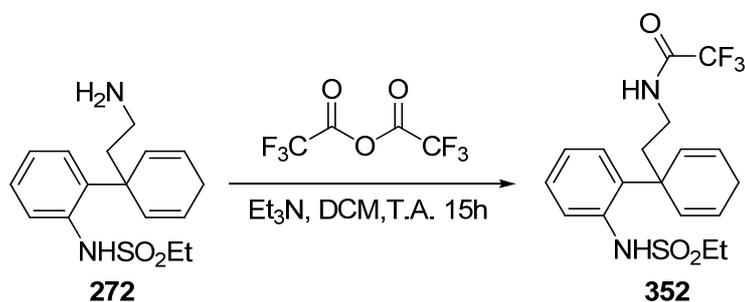


Schéma 93. Protection de l'amine primaire par un trifluoroacétate.

Le rendement de cette réaction n'est pas indiqué car le produit n'a pas été purifié. En effet, un essai de purification a été tenté mais le produit s'est dégradé sur la silice. Un rendement global sur deux étapes a pu être calculé avec l'étape suivante d'oxydation allylique. Celle-ci a donné

des résultats comparables à ceux obtenus avec les autres substrats, avec un rendement sur les deux étapes de 40%. Le peroxyde a ensuite été mis dans les conditions pour réaliser la double addition de Michael. La structure tétracyclique est ainsi obtenue avec un rendement satisfaisant de 66% (Schéma 94).

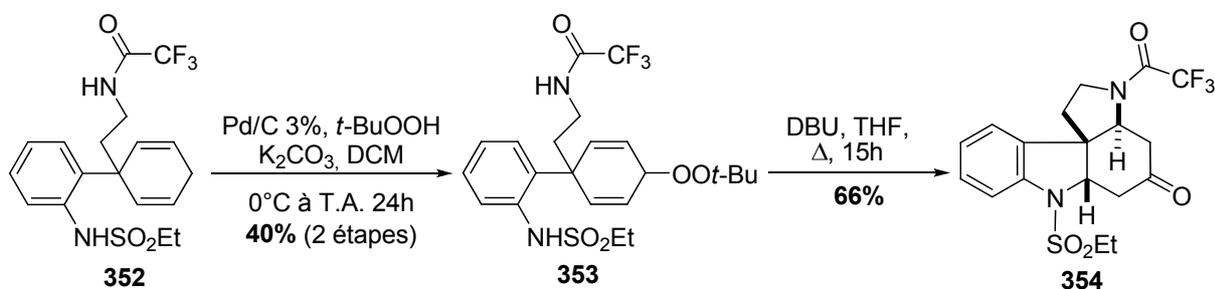


Schéma 94. Oxydation allylique et double Michael du composé trifluoroacétamide.

Ces deux étapes séquentielles ont ensuite été testées en un seul pot. Le rendement est alors calculé sur les deux étapes (protection et cascade). Ce rendement de 46% est tout à fait correct car il faut noter que la cascade contient trois étapes, l'oxydation allylique et deux cyclisations. Trois centres asymétriques sont aussi créés et contrôlés (Schéma 95).

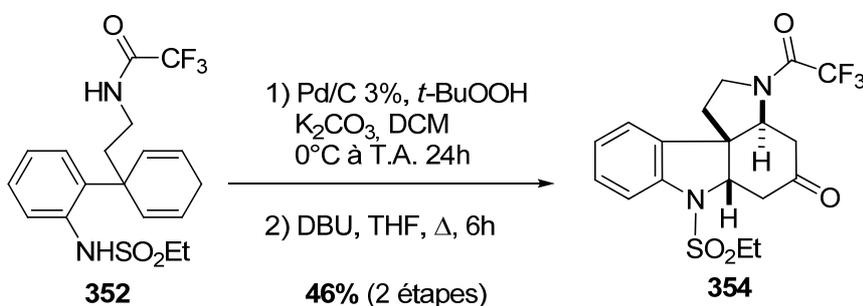


Schéma 95. Oxydation allylique et double Michael en un seul pot.

Pour la suite de la synthèse, le groupement trifluoroacétate devait être éliminé afin de libérer l'amine secondaire, l'objectif final étant d'utiliser ensuite la méthode mise au point par Büchi pour sa synthèse de la (±)-vindorosine,<sup>22a</sup> afin d'obtenir le cycle D à 6 chaînons. Büchi a utilisé la cétone déprotégée **355** sur laquelle il a condensé de l'acroléine dans le méthanol en présence de méthanolate de sodium. Un mélange diastéréoisomérique des deux cétoles **358** non séparés est obtenu et le mélange est directement déshydraté (Schéma 96). Son rendement global de 40% est moyen, certainement parce que l'addition d'aza-Michael sur l'acroléine est en compétition avec une addition de Michael de l'énolate sur l'acroléine.

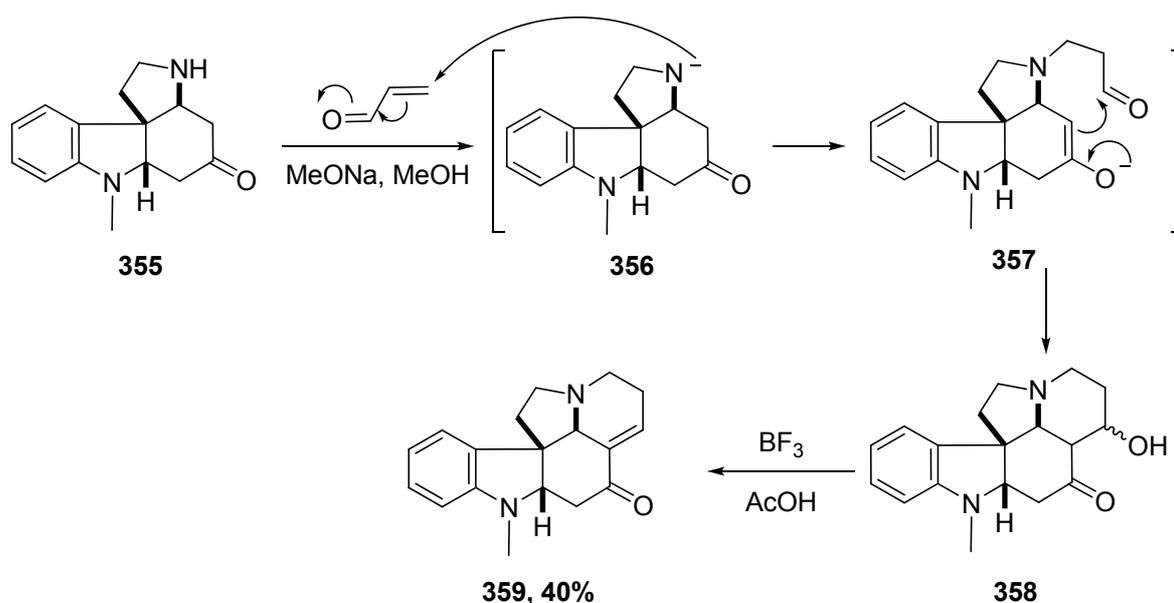


Schéma 96. Synthèse du cycle D de la vindorosine par Büchi.

Afin de pouvoir appliquer cette réaction à notre cas, il nous fallait tout d'abord déprotéger le trifluoroacétamide **354**. Le groupement trifluoroacétamide se déprotège en règle générale en milieu basique. Plusieurs conditions peuvent être utilisées<sup>131</sup>. Les conditions classiques requièrent l'utilisation de bases dans le méthanol aqueux comme  $\text{K}_2\text{CO}_3$ ,<sup>132</sup> ou  $\text{Na}_2\text{CO}_3$ ,<sup>133</sup> l'ammoniac<sup>134</sup> ou encore  $\text{Ba}(\text{OH})_2$ .<sup>135</sup> Il existe également des clivages en milieu acide ( $\text{HCl}$  dans le méthanol,<sup>136</sup>  $p\text{-TsOH}$ <sup>137</sup>, ...) qui conduisent alors à l'obtention d'un sel. Le test a été réalisé sur le substrat **354** avec  $\text{K}_2\text{CO}_3$  dans le méthanol en présence d'eau, méthode facile à mettre en œuvre, rapide et efficace. Le problème qui s'est posé avec le substrat **354** est que la déprotection a certainement eu lieu mais l'extraction du produit déprotégé s'est avérée difficile. Cette extraction a été réalisée à plusieurs pH (11-12 puis 14), et en milieu saturé de sels ( $\text{NaCl}$ ) afin d'éviter le passage du produit en phase aqueuse. Le peu de produit récupéré semblait être l'amine déprotégée après analyse en RMN du proton. Pour éviter la perte du produit lors de l'extraction, il a été décidé de réaliser la déprotection *in situ* avant la réaction avec l'acroléine. Les conditions utilisées par Büchi pour la condensation avec l'acroléine étant basées sur

<sup>131</sup> Greene, T. W.; Wuts, P. G. M. *Protective Groups in Organic Synthesis*, 3rd ed.; John Wiley & Sons, 1999.

<sup>132</sup> (a) Newman, H. *J. Org. Chem.* **1965**, *30*, 1287-1288. (b) Bergeron, R. J.; McManis, J. S. *J. Org. Chem.* **1988**, *53*, 3108-3111.

<sup>133</sup> Schwartz, M. A.; Rose, B. F.; Vishnuvajjala, B. *J. Am. Chem. Soc.* **1973**, *95*, 612-613.

<sup>134</sup> Imazawa, M.; Eckstein, F. *J. Org. Chem.* **1979**, *44*, 2039-2041.

<sup>135</sup> Weygand, F.; Swodenk, W. *Chem. Ber.* **1957**, *90*, 639.

<sup>136</sup> King, S. B.; Ganem, B. *J. Am. Chem. Soc.* **1994**, *116*, 562-570.

<sup>137</sup> Spencer, C.; Balsells, J.; Li, H. *Tet. Lett.* **2009**, *50*, 1010-1012.

l'utilisation du méthanolate de sodium dans le méthanol, nous avons pensé que ces conditions devaient permettre la déprotection du trifluoroacétate et ainsi la réalisation de la réaction en un seul pot. Le substrat **354** a donc été mis en réaction avec le méthanolate de sodium puis après disparition sur CCM de **354**, l'acroléine a été ajoutée (Schéma 97). Cette réaction n'a pas donné le résultat escompté, beaucoup de dégradation ayant été observée.

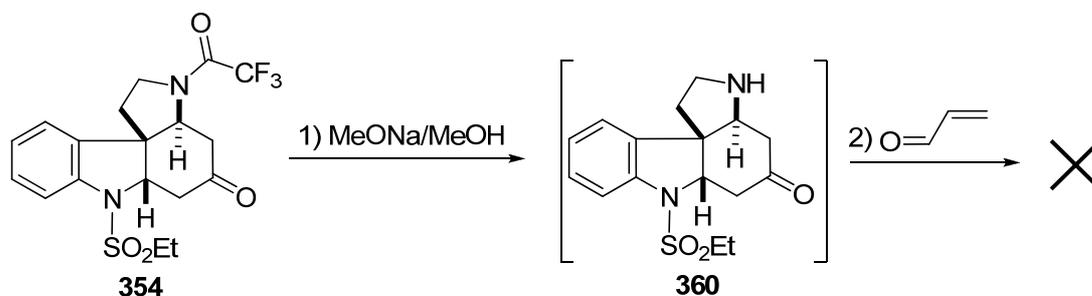


Schéma 97. Tentative de formation du cycle D avec les conditions de Büchi.

Le problème de dégradation a été attribué à l'acroléine qui pouvait éventuellement réagir sur elle-même et polymériser. L'application du protocole de Büchi a été rendue difficile car il n'est pas décrit, la transformation se résumant en une seule phrase dans une communication<sup>22a</sup>. Le 1-bromo-3-chloropropane a alors été utilisé à la place de l'acroléine. Il devait pouvoir entraîner la formation du cycle D à 6 chaînons. Des conditions réactionnelles différentes ont été testées afin de déprotéger l'amine *in situ*. La base de Hünig dans le méthanol n'est pas assez forte, et seul le produit de départ est récupéré. Le mélange méthanolate de sodium/méthanol a de nouveau été testé (Schéma 98), mais la conclusion est identique à la précédente (Schéma 97).

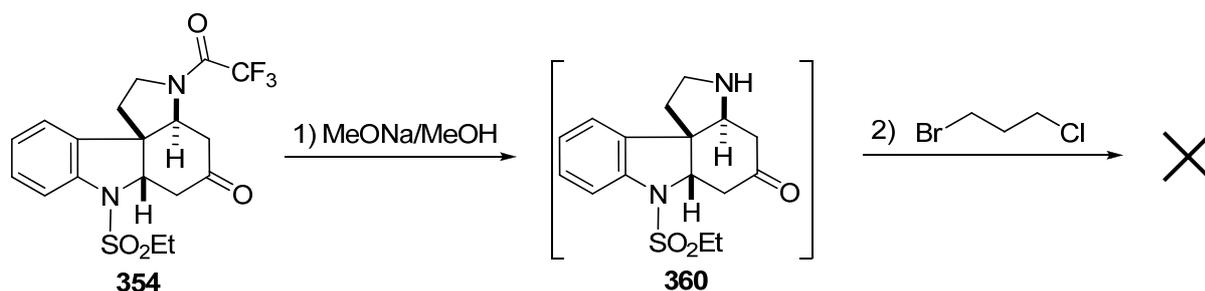


Schéma 98. Tentative de formation du cycle D avec le 1-bromo-3-chloropropane.

La voie utilisant le trifluoroacétamide a finalement été abandonnée. Une autre voie a alors été désignée, laquelle pourrait donner accès simplement aux alcaloïdes d'aspidosperma ayant un cycle D à 6 chaînons, qui sont les structures majoritaires dans cette famille d'alcaloïdes. Le choix s'est porté sur une amine protégée par un dérivé d'acide propiolique afin de réaliser une réaction 6-*endo-dig* permettant de former le cycle D.

### III.3. Formation du cycle D par cyclisation 6-endo-dig.

Le choix le plus simple et le plus logique pour cette voie était la protection de l'amine sur le cycle E par un dérivé de l'acide propanoïque. Or le proton acétylénique est relativement acide et il pourrait poser d'éventuels problèmes dans les réactions de couplage avec l'amine et lors des réactions de Michael. Il nous a semblé opportun d'utiliser des dérivés d'acide propanoïque protégés.

#### III.3.1. Utilisation de l'acide butynoïque.

Le dérivé qui a été choisi pour protéger l'amine primaire est l'acide butynoïque. En effet il est structuralement proche de l'acide propanoïque et pourra permettre de tester notre méthodologie. La formation de l'amide sur **272** a été tentée *via* le chlorure d'acide dérivé de l'acide butynoïque en présence de triéthylamine et de DMAP. L'amide n'a pas été obtenu, le problème venant probablement de l'absence de formation du chlorure d'acide à partir de l'acide butynoïque et du chlorure d'oxalyle en présence d'une quantité catalytique de DMF. Un problème de polymérisation a été observé. Pour pallier à ce problème, il a donc été nécessaire de réaliser un couplage peptidique<sup>138</sup> direct de l'acide sur l'amine. Les agents de couplages très utilisés pour faire du couplage peptidique sont les carbodiimides. Le premier à avoir rapporté l'utilisation de la dicyclohexylcarbodiimide (DCC) est Sheehan<sup>139</sup> en 1955. Le problème avec l'utilisation de la DCC est que le produit relargué en fin de réaction est la dicyclohexylurée, soluble dans les solvants organiques et parfois inséparable des produits finaux. Il existe d'autres carbodiimides telle que la 1-(3-diméthylaminopropyl)-3-éthylcarbodiimide (EDC)<sup>140</sup> sous forme de sels d'HCl, qui sont solubles dans l'eau et dont l'urée relarguée **364** est aussi soluble dans l'eau. Ces agents de couplage sont souvent utilisés en présence d'additifs (nucléophiles) tels que l'hydroxybenzotriazole (HOBt) qui réagissent plus rapidement au transfert d'acyle (**II** → **III** + **IV**) et évitent ainsi la formation d'acylurée non réactive **363** (Schéma 99).

<sup>138</sup> Revues: (a) Han, S.-Y.; Kim, Y.-A. *Tetrahedron* **2004**, *60*, 2447-2467. (b) Montalbetti, C. A. G. N.; Falque, V. *Tetrahedron* **2005**, *61*, 10827-10852.

<sup>139</sup> Sheehan, J. C.; Hess, G. P. *J. Am. Chem. Soc.* **1955**, *77*, 1067-1068.

<sup>140</sup> (a) Sheehan, J. C.; Hlavka, J. J. *J. Org. Chem.* **1956**, *21*, 439-441. (b) Sheehan, J. C.; Cruickshank, P. A.; Boshart, G. L. *J. Org. Chem.* **1961**, *26*, 2525-2528.

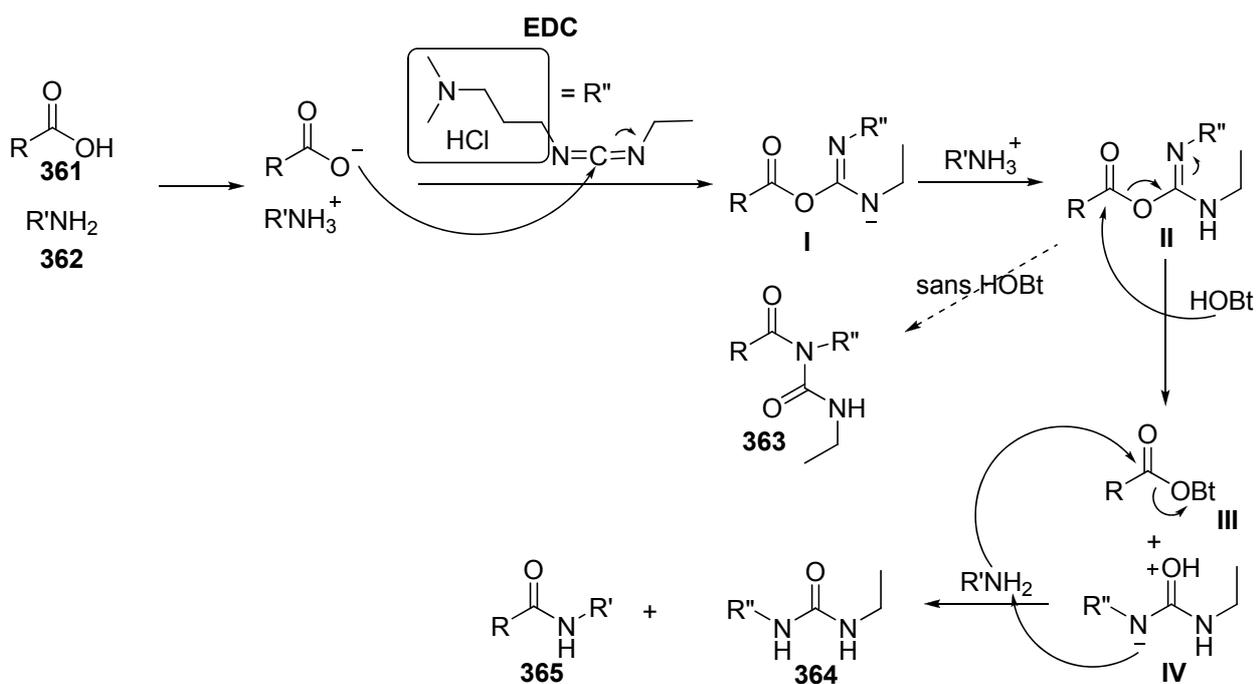


Schéma 99. Mécanisme de couplage peptidique utilisant EDC et HOBt.

Le couplage de **272** avec l'acide butynoïque a donc été réalisé avec EDC et HOBt en présence de base de Hünig (Schéma 100). Le rendement obtenu est de 69%.

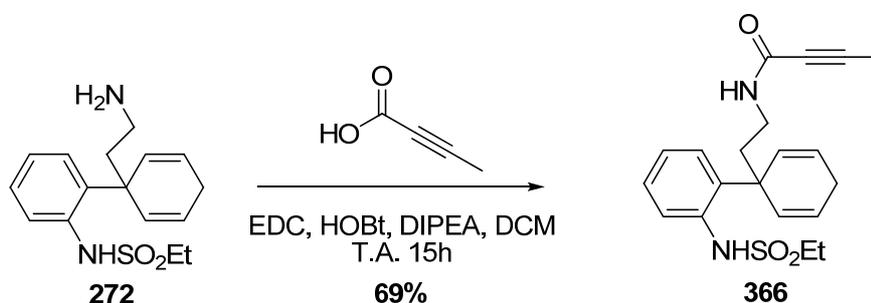
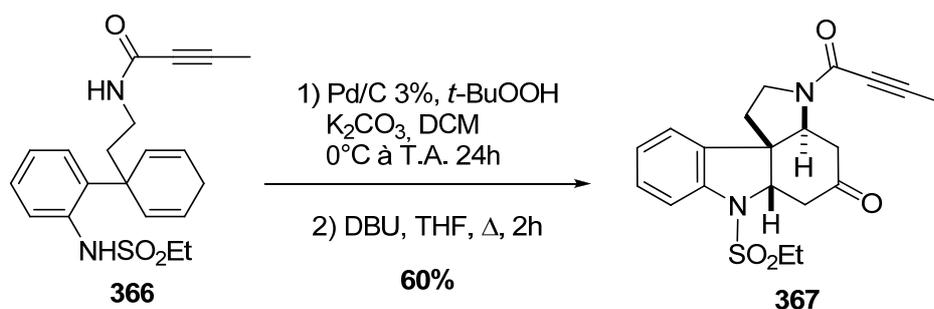
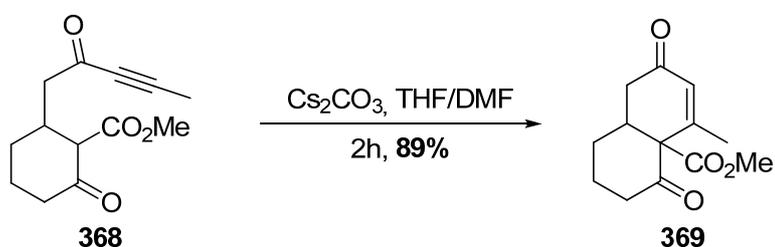


Schéma 100. Couplage peptidique de l'amine primaire **272** avec l'acide butynoïque.

Ce composé **366** a directement été soumis à la cascade, oxydation/double Michael et celle-ci a très bien fonctionnée, conduisant au composé tétracyclique **367** avec un rendement global de 60% (Schéma 101). Cet exemple est l'un des meilleurs en terme de rendement et donne un intermédiaire avancé très intéressant en vue de former le cycle D.

Schéma 101. Cascade oxydation allylique/ double Michael appliquée au composé **366**.

Les conditions de la réaction en cascade ont été poussées afin d'essayer de construire dans le même pot le dernier cycle, mais la DBU ne semblait pas adaptée pour cette dernière cyclisation *6-endo-dig*, seul le produit **367** étant observé. Les cyclisations de type *6-endo-dig* sont souvent catalysées par des métaux de transition (or<sup>141</sup>, platine<sup>142</sup>, cuivre<sup>143</sup>, palladium<sup>144</sup>,...) et permettent la formation de liaisons carbone-hétéroatome. Cependant, il existe assez peu d'exemples de cyclisations utilisant des dérivés d'acide propiolique. Des réactions utilisant du carbonate de césium<sup>145</sup> ont été réalisées intermoléculairement avec des dérivés d'aldéhyde propiolique mais ce sont des liaisons C-O qui ont été créées. Le carbonate de césium a également été utilisé pour des cyclisations de type *6-endo-dig* qui étaient aussi des additions de Michael sur des cétones acétyléniques (Schéma 102).<sup>146</sup>

Schéma 102. Cyclisation *6-endo-dig* en présence de Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>.

Ces systèmes se rapprochent assez bien du composé **367** mais sont cependant beaucoup plus activés. L'utilisation de bases plus fortes que le carbonate de césium pourrait engendrer la

<sup>141</sup> Hashmi, A. S. K. *Chem. Rev.* **2007**, *107*, 3180-3211.

<sup>142</sup> Exemple récent : Brissy, D.; Skander, M.; Jullien, H.; Retailleau, P.; Marinetti, A. *Org. Lett.* **2009**, *11*, 2137-2139.

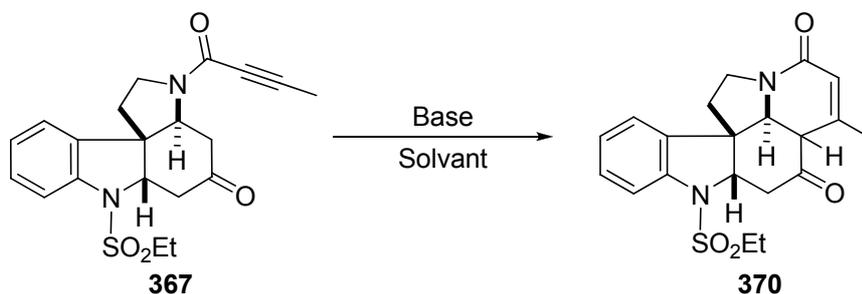
<sup>143</sup> Exemple récent : Hellal, M.; Bourguignon, J.-J.; Bihel, F. J.-J. *Tet. Lett.* **2008**, *49*, 62-65.

<sup>144</sup> Exemple récent : Wang, F.; Miao, Z.; Chem, R. *Org. Biomol. Chem.* **2009**, *7*, 2848-2850.

<sup>145</sup> (a) Tietze, L. F.; Singidi, R. R.; Gericke, K. M. *Org. Lett.* **2006**, *8*, 5873-5876. (b) Tietze, L. F.; Gericke, K. M.; Singidi, R. R. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2006**, *45*, 6990-6993.

<sup>146</sup> Lavallée, J.-F.; Berthiaume, G.; Deslongchamps, P. *Tet. Lett.* **1986**, *27*, 5455-5458.

réaction sur le composé **367**. Plusieurs conditions réactionnelles ont alors été testées (Schéma 103).



conditions	observations	Rdt (%)
LDA/THF	dégradation	0
<i>t</i> -BuOK/ <i>t</i> -BuOH	produit <b>370</b>	66
EtONa/EtOH	produit <b>370</b>	n.d.

**Schéma 103.** Conditions réactionnelles pour la cyclisation 6-endo-dig.

Lorsque la LDA a été utilisée, le produit s'est complètement dégradé. Pour le système *t*-BuOK/*t*-BuOH, le produit pentacyclique **370** est obtenu avec un rendement de 66%. Ce produit est également observé quand la réaction est réalisée avec de l'éthanolate de sodium dans l'éthanol mais la réaction est beaucoup moins propre.

Cette cyclisation ayant abouti à la construction d'un nouveau centre asymétrique, des analyses RMN NOESY (Nuclear Overhauser Effect Spectroscopy) ont été réalisées afin de tenter de trouver la stéréochimie du centre créé et de savoir si la cyclisation procédait en *cis* ou en *trans* par rapport à la liaison C-N. L'environnement du proton en  $\alpha$  de la cétone et en  $\beta$  de l'amide (H<sub>5</sub>, numérotation de l'aspidospermidine) devait pouvoir donner les informations nécessaires.

D'après le spectre NOESY (Figure 4), le proton en  $\alpha$  de la cétone a, dans son environnement proche, les protons du CH<sub>3</sub> de l'énone, ceux du CH<sub>2</sub> en  $\alpha$  de la cétone et le CH en  $\alpha$  de l'amide. Il n'existe aucune autre tache de corrélation dans le reste du spectre pour ce proton. Le reste de la stéréochimie de la molécule étant déjà fixé, les taches de corrélation des autres protons ont été vérifiées et correspondent bien à la structure issue de la diffraction des rayons-X du précurseur **344** (Schéma 88 plus haut).

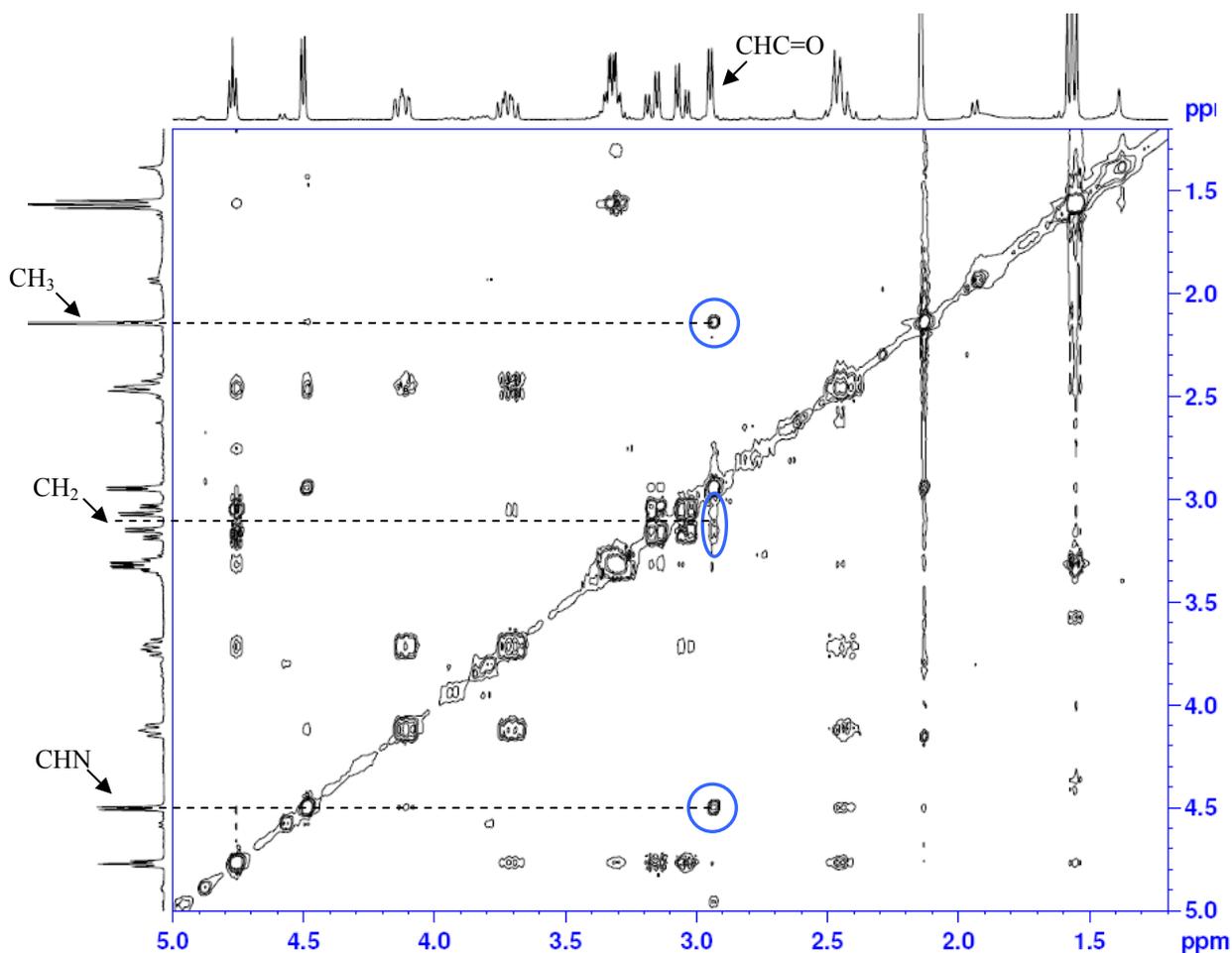


Figure 4. Spectre NOESY du composé **370** enregistré dans le  $\text{CDCl}_3$  sur un 400 MHz.

Une fois cette analyse effectuée, nous avons mis en parallèle les corrélations observées avec les conformations des différentes structures *cis* et *trans* possibles issues de la cyclisation 6-*endo*-dig. La Figure 5 est une représentation du produit pentacyclique **370** où la cyclisation a eu lieu en *cis*. Sur la représentation 3D (obtenue par modélisation à partir de Chem3D vers.11.0, énergie minimisée par un calcul semi-empirique en AM1), le proton en  $\alpha$  de la cétone (entouré en bleu) a dans son environnement immédiat, le proton en  $\alpha$  de l'amide (entouré en rouge), un des protons (voir les deux) du  $\text{CH}_2$  en  $\alpha$  de la cétone et un des protons du  $\text{CH}_3$ .

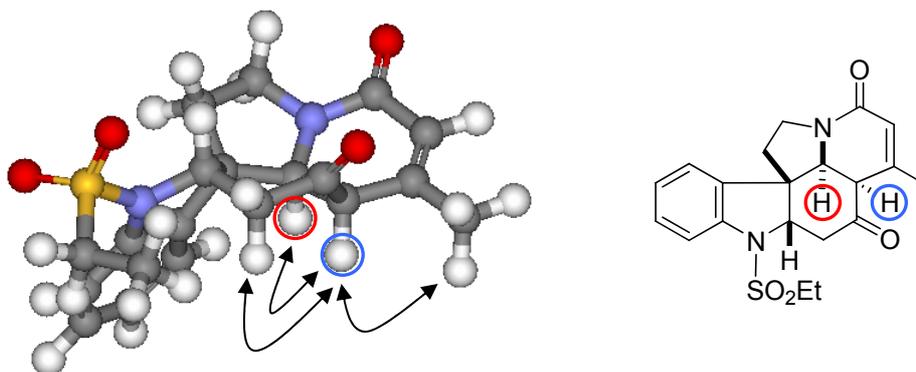


Figure 5. Représentation du composé **370** avec une cyclisation *cis*.

La Figure 6 est une représentation du produit pentacyclique **370** où la cyclisation aurait eu lieu en *trans* (obtenue par modélisation à partir de Chem3D vers.11.0, énergie minimisée par calcul semi-empirique en AM1). Dans ce cas, le proton en  $\alpha$  de la cétone (entouré en bleu) est proche d'un des protons du CH<sub>2</sub> en  $\alpha$  de la cétone. Le proton en  $\alpha$  de l'amide (entouré en rouge) se trouverait complètement à l'opposé. Il se pourrait qu'il puisse avoir une corrélation avec le CH<sub>2</sub> en  $\beta$  de l'amide et également avec un des protons du CH<sub>3</sub>, mais ceux-ci restent tout de même plus éloignés.

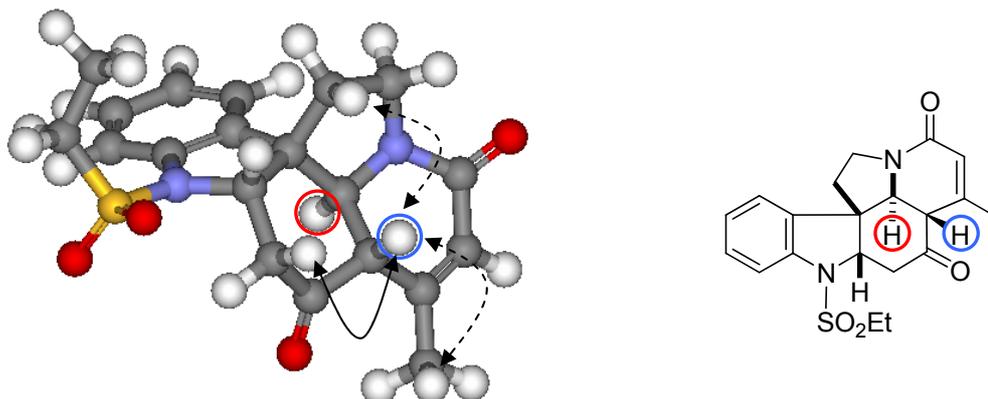


Figure 6. Représentation du composé **370** avec une cyclisation *trans*.

D'après les observations faites sur ces deux représentations et celles faite sur l'analyse NOESY, la cyclisation 6-*endo-dig* a donc probablement eu lieu en *cis*.

Afin d'accéder à la structure des alcaloïdes isolés d'aspidosperma et en particulier à celle de l'aspidospermidine, une éthylation doit être réalisée en  $\alpha$  de la cétone pour générer le carbone quaternaire en C<sub>5</sub> (numérotation de l'aspidospermidine). Pour réaliser cette éthylation, les conditions employées par Büchi<sup>22a,b</sup> lors de ses synthèses de la vindoline et la vindorosine (Schéma 104) ont été appliquées.

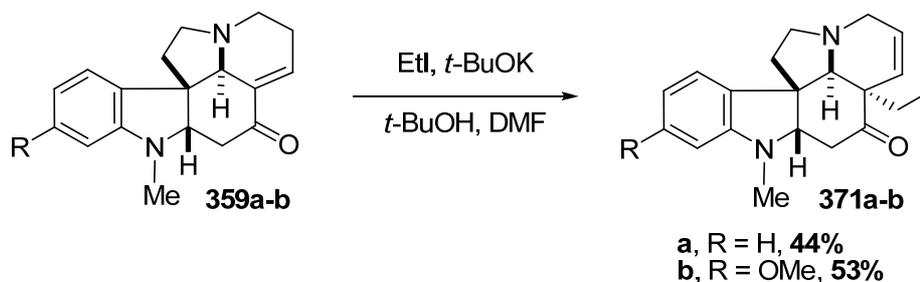


Schéma 104. Ethylation au cours de la synthèse de la vindoline et vindorosine.

L'application des conditions de Büchi au substrat **370** n'ont pas conduit au produit attendu mais à plusieurs composés qui n'ont pu être identifiés. Un seul a pu être reconnu comme étant le produit **372** (Schéma 105) mais il n'a pas pu être isolé proprement, étant formé avec un rendement inférieur à 20%.

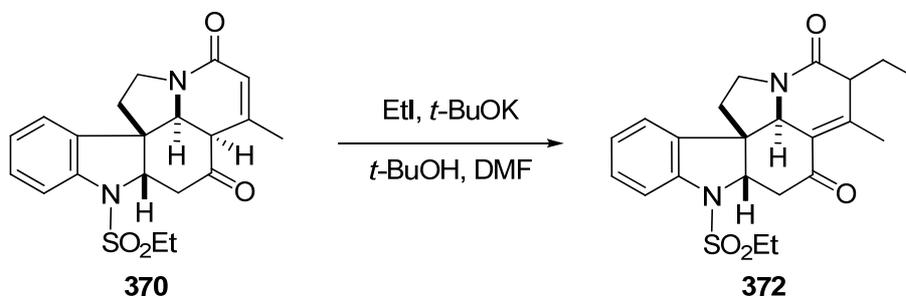


Schéma 105. Ethylation du composé pentacyclique **370**.

La formation du composé **372** n'est pas très surprenante car la position où a eu lieu l'éthylation est beaucoup plus activée dans le composé **370** que dans le système de Büchi **359**. La formation de **372** montre que le carbone en  $\alpha$  de la cétone, qui doit normalement porter l'éthyle, n'est pas très accessible. Le problème peut venir soit d'une distribution différente de la charge due à la présence du carbonyle de l'amide, soit à la présence du groupement méthyle qui peut gêner l'approche au carbone C<sub>5</sub> (numérotation de l'aspidospermidine). Ce groupement méthyle est introduit dès le départ avec l'acide butynoïque mais n'est pas présent sur le squelette final et doit donc de toute façon être remplacé par un autre groupement labile.

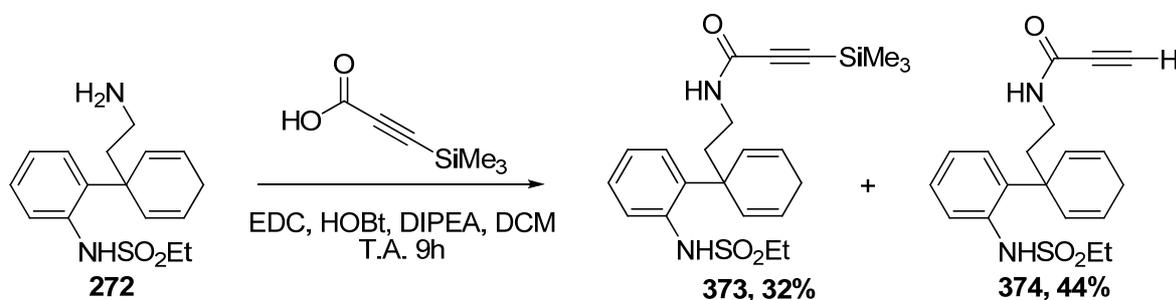
### III.3.2. Utilisation de l'acide propiolique protégé.

L'utilisation d'acide propiolique protégé devait permettre de réaliser toutes les réactions avec le groupement protecteur dans les mêmes conditions que précédemment et de libérer le carbone C<sub>6</sub> (numérotation de l'aspidospermidine) juste avant l'éthylation pour permettre un accès facilité à la position angulaire.

#### III.3.2.a. Protection avec un groupement triméthylsilyle.

L'acide 3-triméthylsilylpropiolique a été choisi dans un premier temps car disponible commercialement. Le couplage avec l'amine **272** a été réalisé dans les conditions mises au point précédemment. Bien que le couplage soit efficace, la purification du produit s'est avérée beaucoup plus délicate. En effet, la purification sur gel de silice a entraîné la dégradation du

produit et la déprotection partielle de l'alcyne (Schéma 106). L'utilisation de triéthylamine pour la purification déprotège entièrement l'alcyne, et seul le composé **374** est récupéré. Les rendements indiqués sont notés à titre indicatif car ces produits n'ont jamais été obtenus sans impuretés.

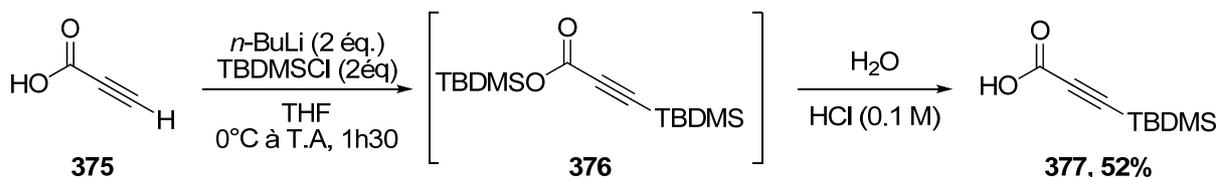


**Schéma 106. Couplage peptidique entre 272 et l'acide 3-triméthylsilylpropionique.**

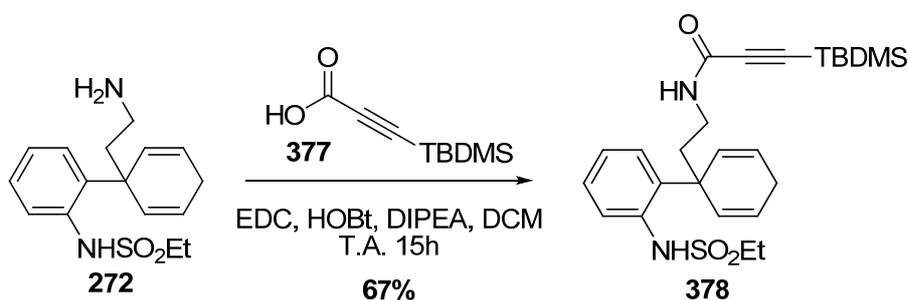
Il était à ce stade difficile d'envisager le reste de la synthèse avec l'un ou l'autre de ces deux composés même si l'isolement des produits pouvait être améliorée. Le composé **373** étant trop fragile, l'alcyne peut être déprotégé lors d'une simple purification sur gel de silice. Le composé **374** n'est pas non plus adapté à la cascade oxydation/double Michael, le proton de l'alcyne étant relativement acide. La protection de l'alcyne n'était pas envisageable, le proton du N-HSO<sub>2</sub>Et étant lui aussi acide. A ce stade, il nous a donc fallu envisager un groupement protecteur de l'acide propionique plus robuste que le groupement triméthylsilyle.

### III.3.2.b. Protection avec un groupement *tert*-butyldiméthylsilyle.

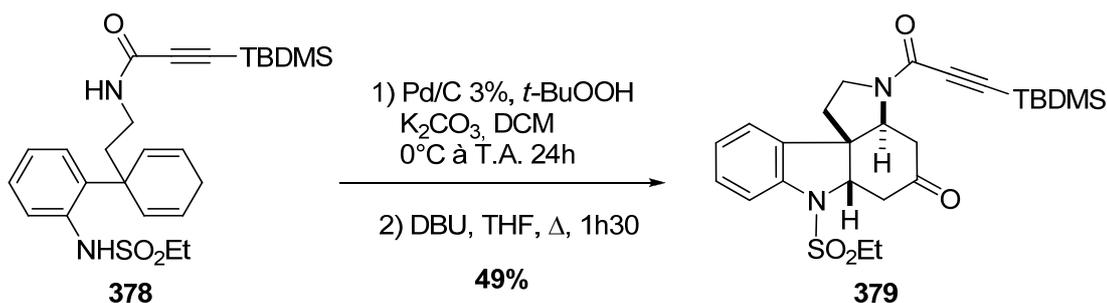
La protection d'alcyne vrai par des groupements silylés est assez courante mais aucun exemple n'avait été décrit sur un dérivé d'acide carboxylique. Les conditions classiques sont l'utilisation d'une base telle que *n*-BuLi ou LDA en présence de chlorure de trialkylsilyle. Ces conditions ont été transposées pour la protection de l'acide propionique, mais en utilisant deux équivalents de base et de chlorure de *tert*-butyldiméthylsilyle afin de réaliser une double silylation. L'intermédiaire silylpropionate **376** formé est hydrolysé pour libérer le produit **377** attendu (Schéma 107).

Schéma 107. Préparation de l'acide *tert*-butyldiméthylsilylpropiolique.

Une fois le dérivé silylé **377** en main, la protection de **272** pouvait être tentée avec EDC et HOBt. Dans ce cas, le groupement silylé est suffisamment solide et le couplage est réalisé avec un rendement de 67% (Schéma 108).

Schéma 108. Couplage peptidique entre **272** et l'acide *tert*-butyldiméthylsilylpropiolique.

Le composé **378** a pu ensuite être utilisé pour la cascade de réactions, oxydation/double addition de Michael. Ce composé a donné de bons résultats et le squelette tétracyclique **379** a été obtenu avec un rendement satisfaisant (Schéma 109).

Schéma 109. Cascade oxydation allylique/ double Michael appliquée au composé **378**.

Le dernier cycle devait ensuite être créé avant d'envisager la déprotection du groupement silylé. Les conditions mises au point pour le composé **367** ont été utilisées sur le composé **379**. L'addition de *t*-BuOK sur **379** dans le *tert*-butanol a complètement dégradé la molécule. Il n'était pas possible de cycliser à ce stade en présence du groupement TBDMS. La déprotection du groupement silylé a donc été tentée en utilisant du TBAF, mais dans ces conditions, une complète dégradation a également été observée.

Le groupement SiMe<sub>3</sub> étant trop fragile et le groupement TBDMS trop encombrant pour permettre la formation du dernier cycle, nous avons du trouver un compromis entre les deux, en l'occurrence le groupement SiEt<sub>3</sub>.

### III.3.2.c. Protection avec un groupement triéthylsilyle.

En théorie le groupement triéthylsilyle est plus robuste que le triméthylsilyle et moins encombrant qu'un *tert*-butyldiméthylsilyle.

Dans un premier temps, l'acide propiolique a été protégé avec un groupement triéthylsilyle à l'aide du protocole mis au point pour le dérivé du TBDMS. Puis la protection de l'amine **272** a été effectuée avec ce nouveau dérivé (Schéma 110). Cette réaction a en effet montré que ce groupement était plus résistant que SiMe<sub>3</sub>.

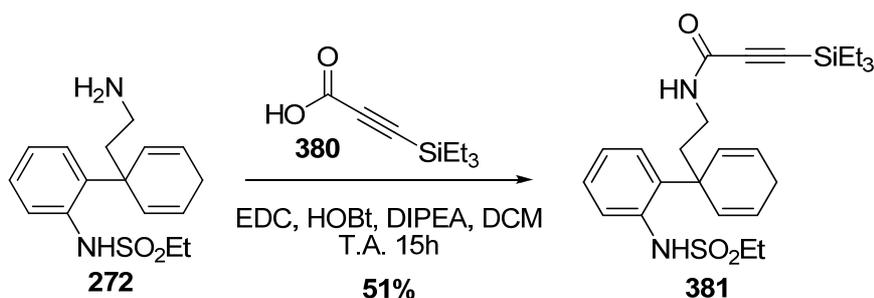


Schéma 110. Couplage peptidique entre **272** et l'acide 3-triéthylsilylpropiolique **380**.

En revanche, le groupement SiEt<sub>3</sub> n'a pas été assez résistant pour la cascade oxydation allylique/double addition de Michael. D'après le suivi CCM, l'oxydation a eu lieu (disparition du produit de départ et apparition du produit oxydé) mais après l'ajout de la DBU, les produits se sont dégradés.

D'autres groupements protecteurs ont enfin été envisagés, tels que des sulfones ou thiols, mais leur introduction sur l'acide propiolique s'est révélée infructueuse et il nous a pas été possible de résoudre ce problème.

## IV. Conclusion.

Dans ce chapitre nous avons montré qu'il était possible d'accéder au squelette pentacyclique des alcaloïdes d'aspidosperma à partir d'un arylcyclohexa-2,5-diène. Les réactions en cascade qui ont permis de désymétriser le cyclohexadiène ont été réalisées sur cinq substrats différents et se sont révélées efficaces en termes de rendement et de diastéréosélectivité. Pour chacun des substrats obtenus, un seul diastéréoisomère est observé. La stratégie globale de synthèse mise en place est plutôt rapide grâce à une approche en cascade. Le composé pentacyclique **370** est obtenu en 6 étapes à partir d'un dérivé aminobiphényl **271** commercial bon marché (57 € les 25 gr. chez Sigma Aldrich) avec un rendement global de 13% (Schéma 111). En revanche, l'impossibilité d'utiliser un acide propiolique autre que méthylique nous a empêché de poursuivre vers la synthèse de produits naturels, incluant l'aspidospermidine.

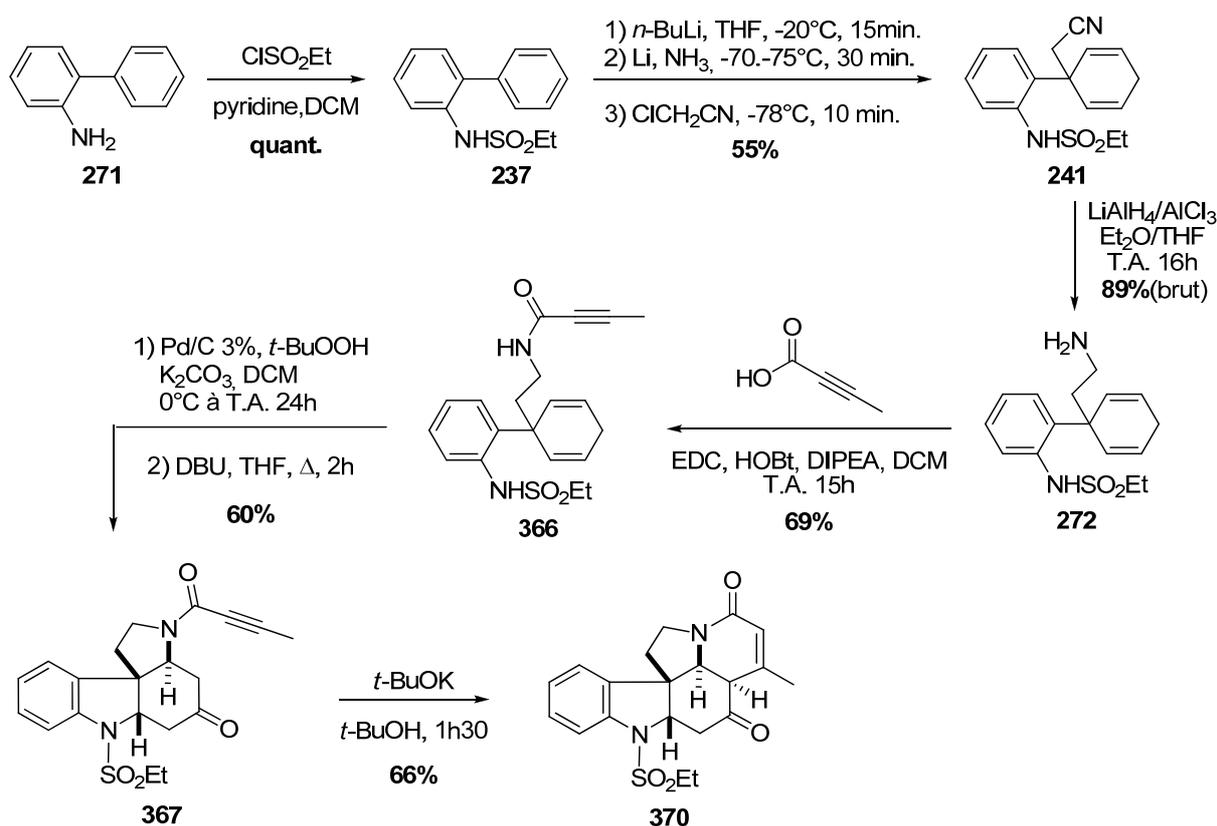


Schéma 111. Synthèse globale du squelette pentacyclique des aspidosperma.

Une version asymétrique de la réaction de Michael pourrait être envisagée. En effet, la DBU utilisée pour ces réactions pourrait éventuellement être remplacée par des amines chirales utilisées dans le cadre de l'organocatalyse. D'éventuels substrats à tester pourraient être les alcaloïdes de *cinchona*, en effet la quinine contient une amine tertiaire tout comme la DBU.

Divers dérivés pourraient être synthétisés à partir de la quinine et pourraient s'adapter à la structure de nos composés.

## **CHAPITRE IV:**

**REACTIONS DE TYPE MANNICH APPLIQUEES A DES  
DERIVES D'ARYLCYCLOHEXA-2,5-DIENES, UNE  
NOUVELLE VOIE D'ACCES AUX MORPHINANES.**



## CHAPITRE IV. Réactions de type Mannich appliquées à des dérivés d'arylcyclohexa-2,5-diènes, une nouvelle voie d'accès aux morphinanes.

Dans le cadre de la stratégie générale du laboratoire pour accéder à plusieurs grandes familles d'alcaloïdes à partir d'un arylcyclohexa-2,5-diène, la synthèse du squelette tétracyclique des morphinanes a été envisagée. La structure de la morphine est constituée de cinq cycles, mais dans un premier temps et pour rester général (la pallidine et ses dérivés ne comptant que 4 cycles), nous avons porté notre attention sur la synthèse du tétracycle commun à ces différentes familles. Une des différences entre certains alcaloïdes de ces familles est la stéréochimie relative de la jonction de cycle C/D. Dans le cas de la morphine et ses dérivés, cette jonction de cycle C/D est *trans*, alors que pour la pallidine et ses dérivés, celle-ci est *cis*.

La stratégie envisagée était de former le cycle B en dernier par une réaction de substitution électrophile aromatique, de type Friedel-Crafts si X est une fonction carbonylée. Celle-ci pourrait être introduite dès le départ sur le composé **383**. La réaction clé de cette stratégie, qui pourrait permettre de désymétriser le système et de former le cycle D, est une réaction de type Mannich. L'imine **383** dériverait directement de l'amine primaire de l'arylcyclohexa-2,5-diène **384** (Schéma 112).

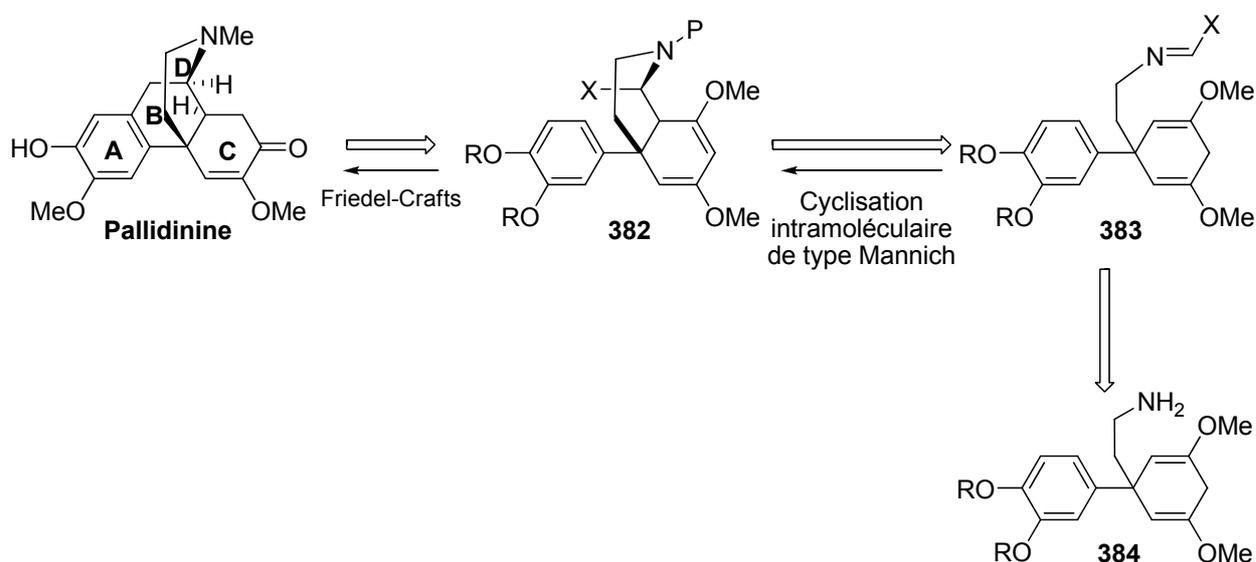


Schéma 112. Analyse rétrosynthétique de la pallidine.

Le mécanisme de la transformation **383** → **382** mérite quelques précisions. Nous parlons ici d'une réaction de "type" Mannich car ce n'est pas une réaction de Mannich au sens originel du terme. Celle-ci a normalement lieu entre une imine **385** et un énol **386** pour donner une β-amino

cétone **387** (Schéma 113). Dans le cas du composé **383**, la réaction a bien lieu entre une imine et un éther d'énol mais il en résulte un  $\beta$ -amino éther d'énol **382** et non une  $\beta$ -amino cétone.

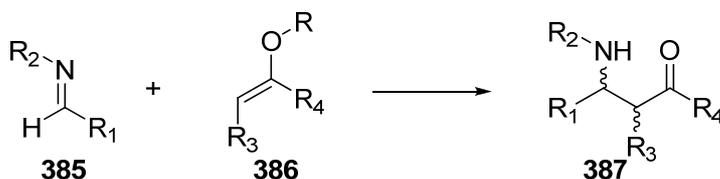


Schéma 113. Réaction de Mannich.

La réaction envisagée pourrait également s'apparenter à une réaction d'imino-ène. En effet une réaction d'imino-ène a lieu entre une imine et une oléfine portant un H allylique (Schéma 114).

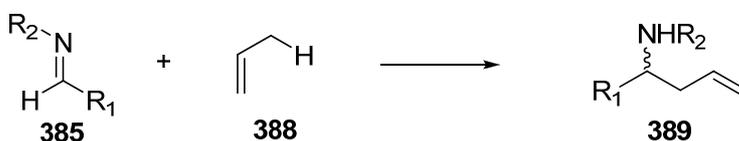


Schéma 114. Réaction d'imino-ène.

La différence fondamentale entre une réaction de Mannich et une réaction d'imino-ène est le mécanisme. La réaction d'imino-ène est définie comme un processus concerté alors que la réaction de Mannich procède *via* un processus cationique. Dans le cas du composé **383**, l'un ou l'autre des mécanismes peut donner le produit désiré (Schéma 115).

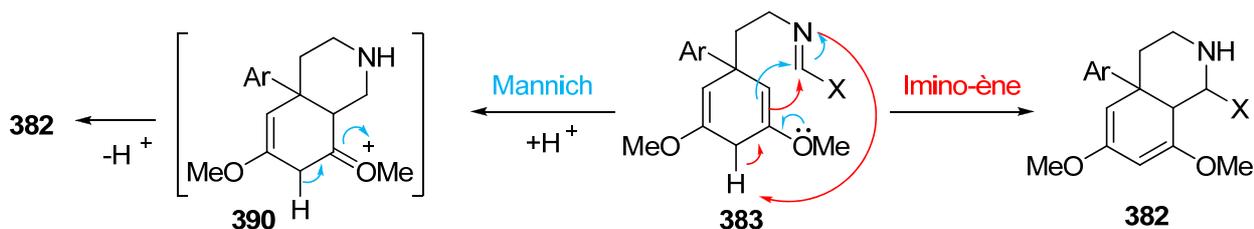


Schéma 115. Comparaison des mécanismes d'imino-ène et de Mannich.

Le terme "réaction de type Mannich" est en règle générale, employé pour des réactions faisant intervenir des éthers d'énol. Les conditions réactionnelles de ces deux types de réactions ainsi que les systèmes catalytiques employés sont parfois très proches. Afin de montrer les similitudes et les différences de ces deux réactions, un point bibliographique sera fait pour chacune d'entres elles.

## I. Point bibliographique.

### I.1. La réaction de Mannich.

#### I.1.1. Généralités.

Le développement de cette réaction est dû à Carl Mannich au début du 20<sup>ème</sup> siècle. La réaction de Mannich<sup>147</sup> peut simplement être décrite comme une aminoalkylation de composés comportant un CH acide tels que les aldéhydes et les cétones. Il s'agit d'une réaction à trois composants entre un aldéhyde non énolisable, une amine (primaire ou secondaire) et un aldéhyde ou une cétone énolisable. Les deux premiers servent à la formation de l'imine. L'addition de l'énol sur l'imine peut s'apparenter à l'addition d'énols sur des composés carbonyles dans le cas de réactions d'aldolisation. A la différence des aldéhydes (ou des cétones), les imines sont beaucoup moins réactives, de ce fait, la réaction de Mannich requiert une activation (Schéma 116). Initialement, la réaction était conduite en milieu acide protique où l'espèce électrophile était un iminium de type **393** (A = H). Depuis quelques années, de nombreux systèmes à base d'acides de Lewis ont été développés, tirant partie de la plus grande nucléophilie et polarisabilité de l'azote, comparée à l'oxygène. Le cycle catalytique impliquant l'acide de Lewis sera conditionné par la force du complexe acide de Lewis-azote de l'amine **I**. Si cette liaison est trop forte, il n'y aura pas catalyse.

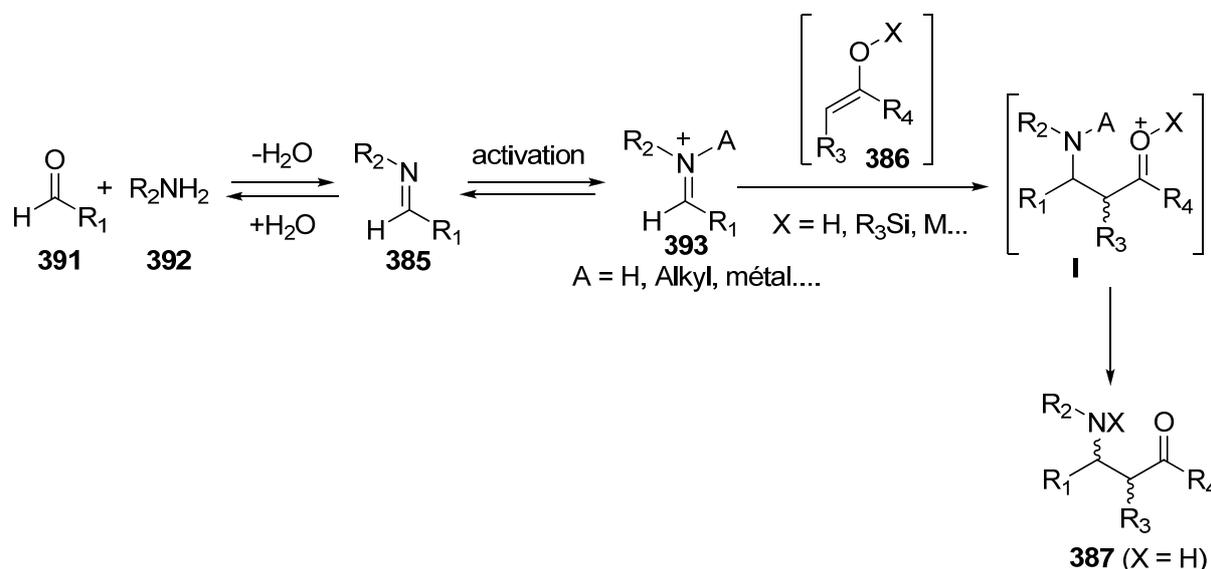


Schéma 116. Activation de la réaction de Mannich.

<sup>147</sup> Arend, M.; Westermann, B.; Risch, N. *Angew. Chem. Int. Ed.* **1998**, *37*, 1044-1070.

Les imines sont les plus utilisées mais il existe d'autres variantes avec des électrophiles analogues tels que les aminaux, ou les N,O-acétals qui nécessitent l'utilisation d'acides de Lewis forts puisqu'ils sont généralement moins électrophiles que les aldéhydes correspondants. Des sels d'iminiums (alkyl ou acyl), obtenus par alkylation d'une imine,<sup>148</sup> par clivage d'un hémiaminal ou par condensation directe d'une amine secondaire sur un aldéhyde peuvent aussi être utilisés (Schéma 117). Les iminiums ont la particularité d'être plus électrophiles que les imines et par conséquent peuvent réagir plus facilement avec un éther d'énol.

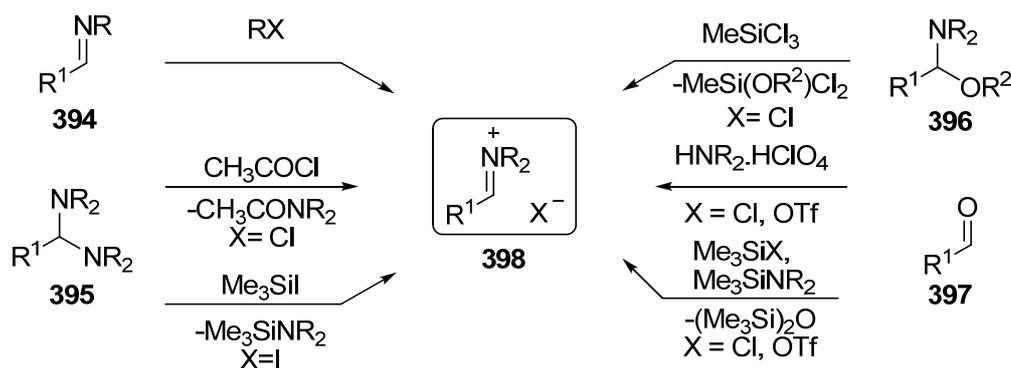


Schéma 117. Synthèse de sels d'iminium.

Les solvants utilisés pour les réactions de Mannich sont en règle générale des solvants polaires aprotiques tels que l'acétonitrile, le diméthylformamide ou le dichlorométhane, permettant entre autre une meilleure solubilité des ions iminiums.

### I.1.2. Catalyse asymétrique.

La réaction de Mannich asymétrique<sup>149</sup> a été très étudiée et est aujourd'hui encore beaucoup utilisée. De nombreuses catalyses asymétriques organométalliques ont été mises au point avec diverses sources de métaux et des ligands chiraux des plus originaux. Récemment, le groupe de Shibasaki a utilisé un complexe homodinuécléaire de Nickel (Schéma 118).<sup>150</sup> Dans les exemples récents de la littérature, on retrouve également des complexes d'argent,<sup>151</sup> de rhodium<sup>152</sup> ou

<sup>148</sup> Revue : Ferraris, D. *Tetrahedron* **2007**, 63, 9581-9597.

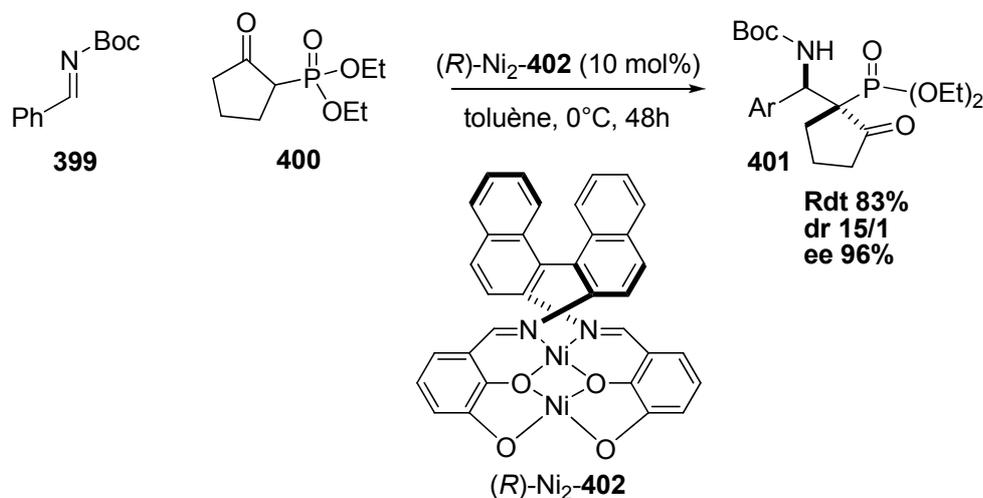
<sup>149</sup> (a) Córdova, A. *Acc. Chem. Res.* **2004**, 37, 102-112. (b) Arrayás, R. G.; Carretero, J. C. *Chem. Soc. Rev.* **2009**, 38, 1940-1948.

<sup>150</sup> Chen, Z.; Yakura, K.; Matsunaga, S.; Shibasaki, M. *Org. Lett.* **2008**, 10, 3239-3242.

<sup>151</sup> Yuang, Z.-L.; Jiang, J.-J.; Shi, M. *Tetrahedron* **2009**, 65, 6001-6007.

<sup>152</sup> Garner, S. A.; Krische, M. J. *J. Org. Chem.* **2007**, 72, 5843-5846.

même d'hafnium.<sup>153</sup> Les complexes de cuivre sont aussi très utilisés avec des ligands très divers.<sup>154</sup>



**Schéma 118. Réaction de Mannich catalysée par un complexe dinucléaire de Ni.**

D'autres exemples utilisant des éthers d'énols silylés comme nucléophile ont également été très développés. Kobayashi a beaucoup utilisé des complexes de zirconium<sup>155</sup> (Schéma 119), Hoveyda une catalyse à l'argent,<sup>156</sup> Sodeoka des complexes de palladium<sup>157</sup> et plus récemment Feng des complexes au scandium<sup>158</sup> (cette liste n'étant pas exhaustive).

<sup>153</sup> Kobayashi, S.; Yazaki, R.; Seki, K.; Ueno, M. *Tetrahedron* **2007**, *63*, 8425-8429.

<sup>154</sup> Yan, X.-X.; Peng, Q.; Li, Q.; Zhang, K.; Yao, J.; Hou, X.-L.; Wu, Y.-Dong. *J. Am. Chem. Soc.* **2008**, *130*, 14362-14363.

<sup>155</sup> (a) Ishitani, H.; Ueno, M.; Kobayashi, S. *J. Am. Chem. Soc.* **1997**, *119*, 7153-7154. (b) Kobayashi, S.; Kusakabe, K.-I.; Komiyama, S.; Ishitani, H. *J. Org. Chem.* **1999**, *64*, 4220-4221. (c) Ishitani, H.; Kitazawa, T.; Kobayashi, S. *Tet. Lett.* **1999**, *40*, 2161-2164. (d) Ishitani, H.; Ueno, M.; Kobayashi, S. *J. Am. Chem. Soc.* **2000**, *122*, 8180-8186. (e) Ihori, Y.; Yamashita, Y.; Ishitani, H.; Kobayashi, S. *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, *127*, 15528-15535.

<sup>156</sup> Josephsohn, N. S.; Snapper, M. L.; Hoveyda, A. H. *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, *126*, 3734-3735.

<sup>157</sup> (a) Hagiwara, E.; Fujii, A.; Sodeoka, M. *J. Am. Chem. Soc.* **1998**, *120*, 2474-2475. (b) Fujii, A.; Hagiwara, E.; Sodeoka, M. *J. Am. Chem. Soc.* **1999**, *121*, 5450-5458.

<sup>158</sup> Chen, S.; hou, Z.; Zhu, Y.; Wang, J.; Lin, L.; Liu, X.; Feng, X. *Chem. Eur. J.* **2009**, *15*, 5884-5887.

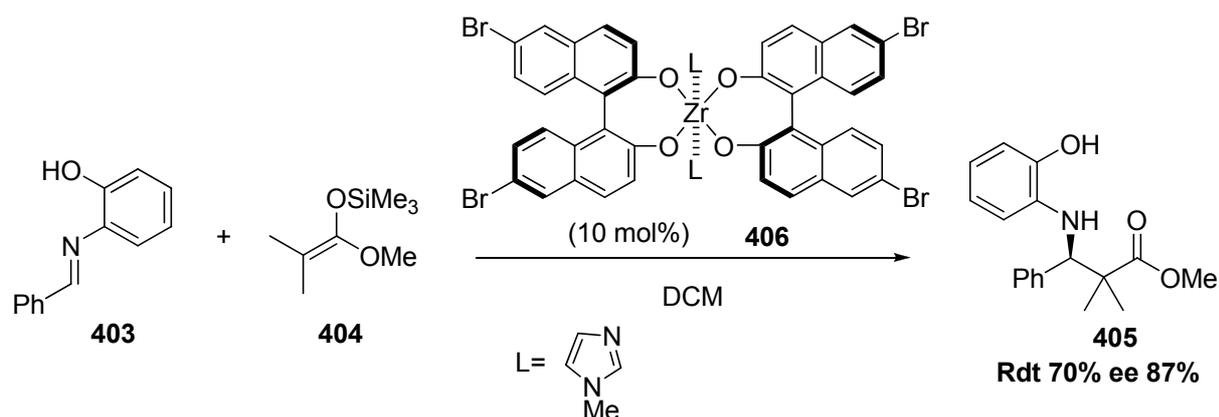


Schéma 119. Réaction de Mannich avec un éther d'énol silylé catalysé par un complexe de zirconium.<sup>155d</sup>

La même réaction de Mannich asymétrique a également été réalisée sans métaux, catalysée par un acide phosphorique chiral.<sup>159</sup> Dans ce cas, les auteurs obtiennent un meilleur rendement et une énantiosélectivité comparable (Schéma 120).

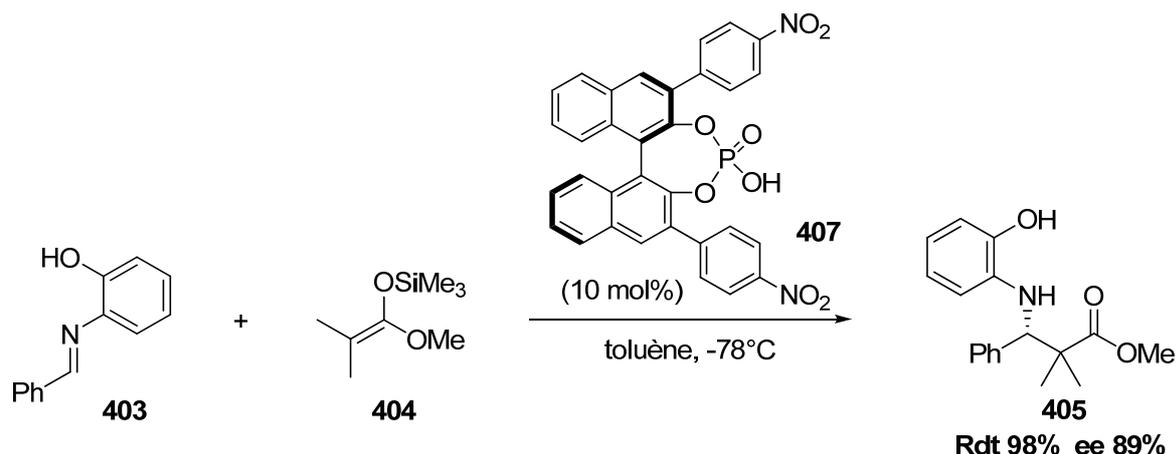


Schéma 120. Réaction de Mannich avec un éther d'énol silylé catalysé par un acide phosphorique.

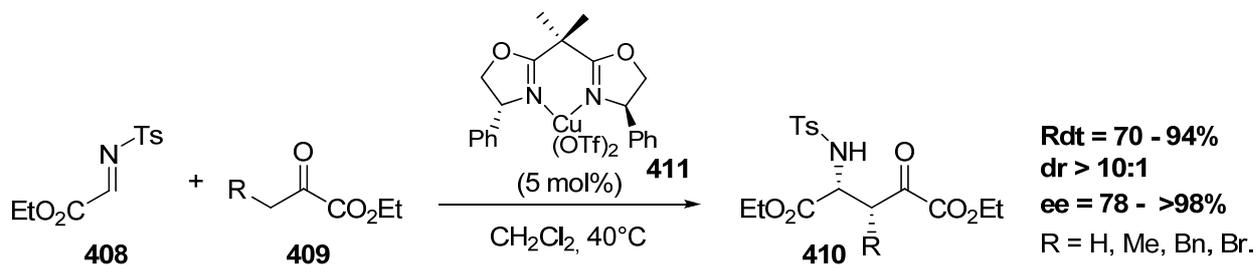
Les exemples les plus intéressants dans le cadre de la synthèse envisagée sont ceux utilisant des éthers d'énol et des imines dérivant des glyoxylates. Ces imines permettent une complexation avec les métaux bidentates et ainsi une catalyse asymétrique efficace avec des ligands chiraux. Des métaux utilisés, le cuivre est le plus employé. Plusieurs groupes, dont ceux d'Evans<sup>160</sup> et de Jørgensen,<sup>161</sup> ont développé des complexes chiraux tels que **411** à base de ligands bisoxazoline

<sup>159</sup> Yamanaka, M.; Itoh, J.; Fuchibe, K.; Akiyama, T. *J. Am. Chem. Soc.* **2007**, *129*, 6756-6764.

<sup>160</sup> Johnson, J. S.; Evans, D. A. *Acc. Chem. Res.* **2000**, *33*, 325-335.

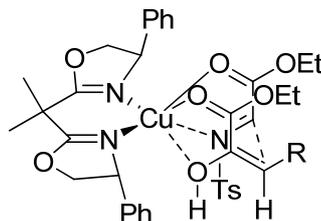
<sup>161</sup> (a) Juhl, K.; Gathergood, N.; Jørgensen, K. A. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2001**, *40*, 2995-2997. (b) Marigo, M.; Kjærsgaard, A.; Juhl, K.; Gathergood, N.; Jørgensen, K. A. *Chem. Eur. J.* **2003**, *9*, 2359-2367.

(Schéma 121). De bonnes diastéréosélectivités et énantiosélectivités sont observées avec seulement 5 mol% de catalyseur.



**Schéma 121. Réaction de Mannich catalysée par un complexe de cuivre-bisoxazoline.**

Le cuivre (II) est crucial pour la réussite de cette réaction. En effet, il permet de générer l'espèce énol *in situ* et sa sphère de coordination permettant une multiple coordination, il peut coordiner l'imine et l'éther d'énol en plus du ligand chiral. L'état de transition possible représenté sur la Figure 7 implique un état de transition à 6 centres où le substituant R de l'énol est en position équatoriale, la moins encombrée.



**Figure 7. Etat de transition possible pour la réaction de Mannich avec le complexe de Cu-BOX.**

Trost a développé des complexes bimétalliques comprenant deux atomes de zinc,<sup>162</sup> lesquels, lors d'addition d'hydroxycétones sur des imines dérivées de glyoxylates, semblent donner de meilleurs résultats, tant au niveau du rendement, que de la diastéréosélectivité et de l'énantiosélectivité (Schéma 122).

<sup>162</sup> Trost, B. M.; Terrell, L. R. *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, *125*, 338-339.

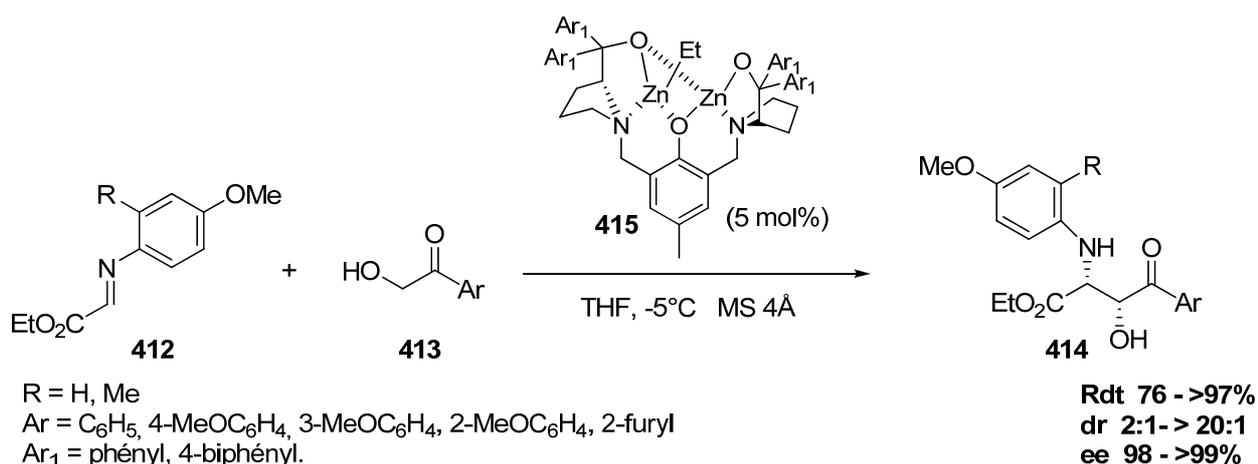


Schéma 122. Réaction de Mannich asymétrique catalysée par un complexe bimétallique.

L'addition d'éthers d'énols silylés sur les imines dérivant de glyoxylates est aussi très répandue. Beaucoup de systèmes catalytiques différents ont été testés (ligands et métaux). Le Tableau 2 rassemble divers exemples de la littérature utilisant l'éther d'énol silylé **417** et des imines **416** dérivant de glyoxylates (Schéma 123). Dans ce tableau, on retrouve deux types d'imines, les composés **416a-c** sont des imines classiques et les composés **416d-g** sont des acylimines en général plus réactives. Il est intéressant de constater que parmi tous les métaux testés, le cuivre est l'un des plus utilisés et des plus efficaces en termes d'énantiosélectivité. Il est utilisé avec plusieurs ligands différents qui peuvent être modifiés par leurs substituants et ainsi s'adapter au substrat.

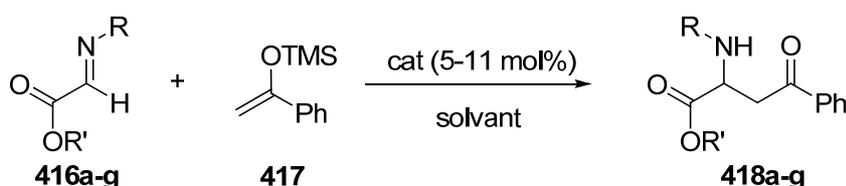


Schéma 123. Réaction de Mannich avec un éther d'énol silylé et une imine dérivée de glyoxylates.

Imine	Solvant	T (°C)	Système catalytique	Rdt (%)	ee (%)	Ref
 416a	THF	0	( <i>R</i> )-Tol-BINAP (10.5 mol%) CuClO <sub>4</sub> (10 mol%)	95	98	163
		-80	( <i>R</i> )-Tol-BINAP (10.5 mol%) AgSbF <sub>6</sub> (10 mol%)	95	90	164

<sup>163</sup> Ferraris, D.; Young, B.; Cox, C.; Dudding, T.; Drury, W. J.; Ryzhkov, L.; Taggi, A. E.; Lectka, T. *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, *124*, 67-77.

<sup>164</sup> Ferraris, D.; Young, B.; Dudding, T.; Lectka, T. *J. Am. Chem. Soc.* **1998**, *120*, 4548-4549.

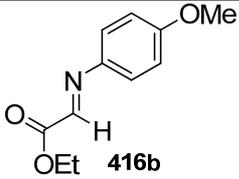
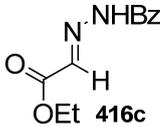
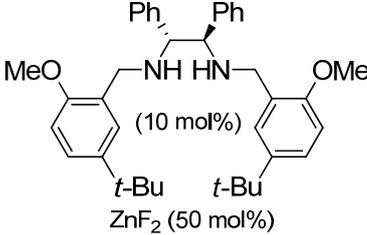
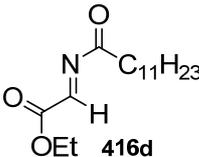
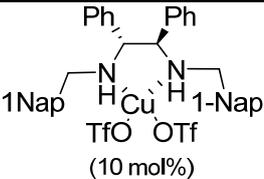
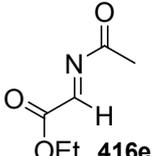
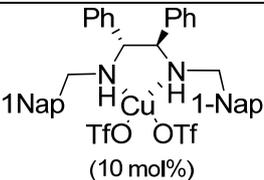
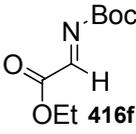
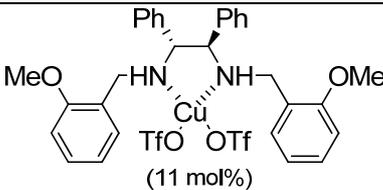
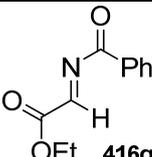
	DMF	28	$[(\text{Pd}((R)\text{-Tol-BINAP})-(\mu\text{-OH}))_2]^{2+}(\text{BF}_4^-)_2$ (5 mol%)	95	90	157a
	H <sub>2</sub> O/THF 1/9	0	 (10 mol%) ZnF <sub>2</sub> (50 mol%)	81	96	165
	DCM	0	 (10 mol%)	92	94	166
	DCM	0	 (10 mol%)	85	94	166
	DCM	-20	 (11 mol%)	92	91	167
	DCM	-78	( <i>S</i> )-xylyl-BINAP (10 mol%) CuClO <sub>4</sub> ·(CH <sub>3</sub> CN) <sub>4</sub> (10 mol%)	79	97	166

Tableau 2. Divers systèmes catalytiques pour la réaction de Mannich avec un éther d'énol silylé.

Un dernier point est à noter en ce qui concerne les réactions de Mannich asymétrique. Il s'agit du remarquable progrès réalisé ces dernières années sur les réactions de Mannich organocatalysées.<sup>168</sup> Une des premières petites molécules organiques utilisées pour catalyser la réaction de Mannich a été la proline. Pour le premier essai avec le *p*-nitrobenzaldéhyde **420**, la *p*-

<sup>165</sup> Hamada, T.; Manabe, K.; Kobayashi, S. *Chem. Eur. J.* **2006**, *12*, 1205-1215.

<sup>166</sup> (a) Kobayashi, S.; Matsubara, R.; Kitagawa, H. *Org. Lett.* **2002**, *4*, 143-145. (b) Kobayashi, S.; Matsubara, R.; Nakamura, Y.; Kitagawa, H.; Sugiura, M. *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, *125*, 2507-2515.

<sup>167</sup> Nakamura, Y.; Matsubara, R.; Kiyohara, H.; Kobayashi, S. *Org. Lett.* **2003**, *5*, 2481-2484.

<sup>168</sup> (a) Marques, M. M. B. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2006**, *45*, 348-352. (b) Ting, A.; Schaus, S. E. *Eur. J. Org. Chem.* **2007**, 5797-5815.

anisidine **421** et l'acétone **419**, List<sup>169</sup> a réussi à obtenir le produit de Mannich avec un rendement moyen mais un bon excès énantiomérique (Schéma 124). De meilleurs résultats au niveau rendement ont été obtenus avec des aldéhydes aliphatiques. Beaucoup de progrès ont été observés ensuite avec la proline et ses dérivés,<sup>170</sup> d'autres acides aminés,<sup>171</sup> des alcaloïdes de *cinchona*<sup>172</sup> ou encore d'autres amines cycliques synthétiques ou non,<sup>173</sup> améliorant rendement et sélectivité.

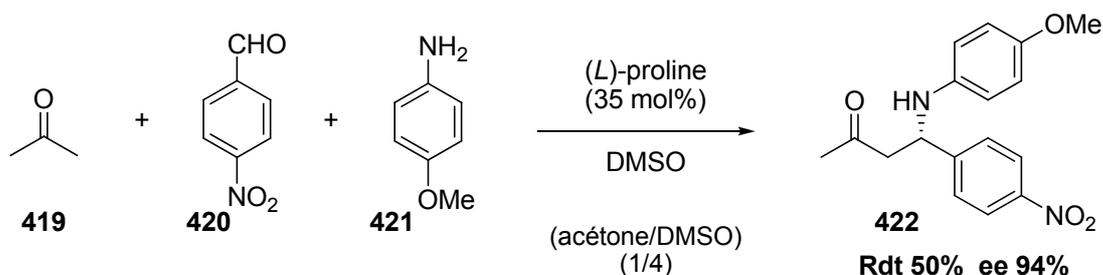


Schéma 124. Réaction de Mannich organocatalysée par la (L)-proline.

En général, les "organocatalyseurs" utilisés contiennent une fonction amine à l'origine de la formation d'une énamine **46** avec la cétone. L'énamine formée peut s'additionner sur l'imine **427** et former un intermédiaire iminium **429**, lequel après addition d'eau relargue la proline (par exemple) dans le cycle catalytique et libère le produit de Mannich **426** (Schéma 125).

<sup>169</sup> List, B. *J. Am. Chem. Soc.* **2000**, *122*, 9336-9337.

<sup>170</sup> Exemples récents : Chowdari, N. S.; Ahmad, M.; Albertshofer, K.; Tanaka, F.; Barbas III, C. F. *Org. Lett.* **2006**, *8*, 2839-2842. (b) Hayashi, Y.; Urushima, T.; Aratake, S.; Okano, T.; Obi, K. *Org. Lett.* **2008**, *10*, 21-24.

<sup>171</sup> Exemples récents : (a) Teo, Y.-C.; Lau, J.-J.; Wu, M.-C. *Tet. Asym.* **2008**, *19*, 186-190. (b) Cheong, P. H.-Y.; Zhang, H.; Thayumanavan, R.; Tanaka, F.; Houk, K. N.; Barbas III, C.F. *Org. Lett.* **2006**, *8*, 811-814.

<sup>172</sup> Exemple récent : Cheng, L.; Liu, L.; Jia, H.; Wang, D.; Chen, Y.-J. *J. Org. Chem.* **2009**, *74*, 4650-4653.

<sup>173</sup> Exemples récents : (a) Kano, T.; Yamaguchi, Y.; Maruoka, K. *Chem. Eur. J.* **2009**, *15*, 6678-6687. (b) Kano, T.; Yamaguchi, Y.; Maruoka, K. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2009**, *48*, 1838-1840. (c) Kang, Y. K.; Kim, D. Y. *J. Org. Chem.* **2009**, *74*, 5734-5737. (d) Utsumi, N.; Kitagaki, S.; Barbas III, C. F. *Org. Lett.* **2008**, *10*, 3405-3408.

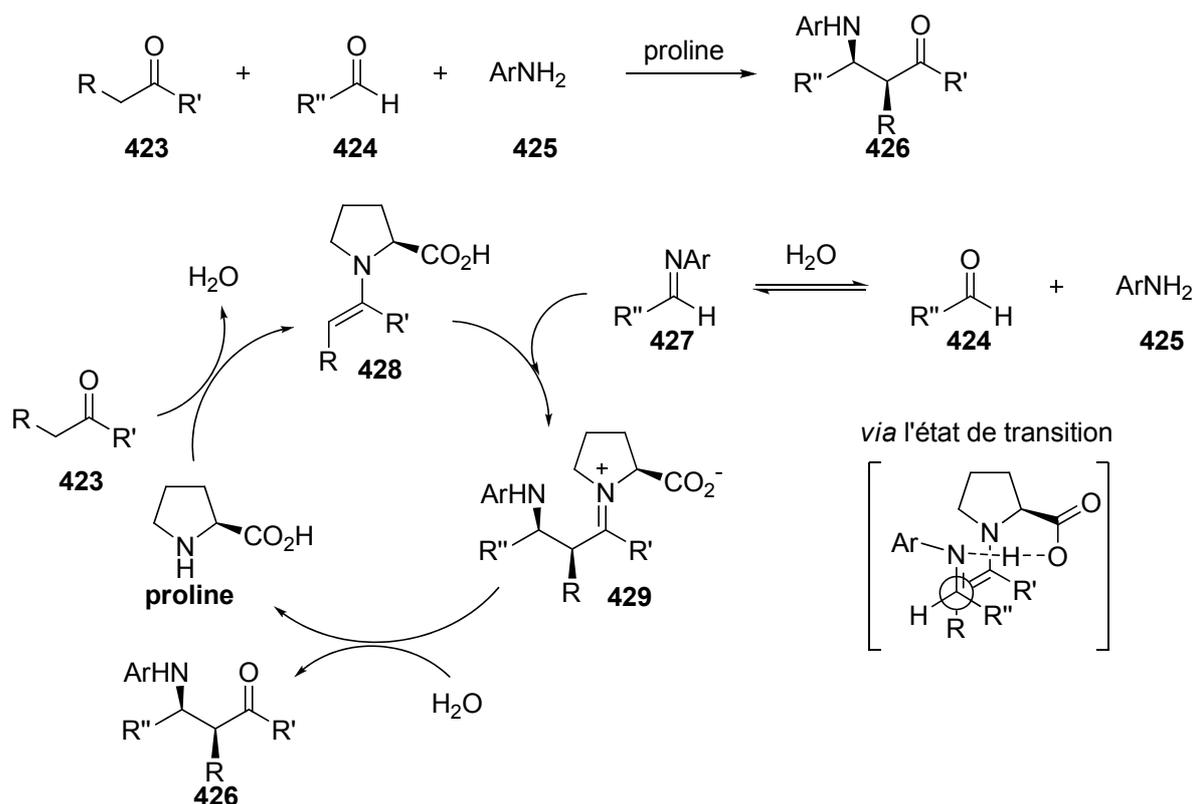


Schéma 125. Cycle catalytique d'une réaction de Mannich organocatalysée par la proline.

En complément de l'organocatalyse, Shibasaki et coll.<sup>174</sup> ont mis au point un agent de transfert de phase asymétrique (sans métal) qui peut être utilisé en quantité catalytique pour des réactions de Mannich.

Il existe beaucoup de systèmes catalytiques différents permettant de réaliser une réaction de Mannich. Afin de pouvoir faire un choix pour notre substrat, il est important de comparer avec les systèmes catalytiques utilisés dans le cas des réactions d'imino-ènes.

## I.2. La réaction d'imino-ène.

### I.2.1. Généralités.

La réaction d'imino-ène<sup>175</sup> est une variante de la réaction "ène",<sup>176</sup> de la même manière que la réaction de Mannich dérive de la réaction d'aldolisation, par remplacement du carbonyle par une

<sup>174</sup> Okada, A.; Shibuguchi, T.; Ohshima, T.; Masu, H.; Yamaguchi, K.; Shibasaki, M. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2005**, *44*, 4564-4567.

<sup>175</sup> Borzilleri, R. M.; Weinreb, S. M. *Synthesis* **1995**, 347-360.

imine. La réaction ène est étudiée depuis plus de 60 ans depuis sa découverte par Alder en 1943. Celle-ci met en jeu un alcène possédant un H allylique et un énophile (dérivé insaturé) (Schéma 126).

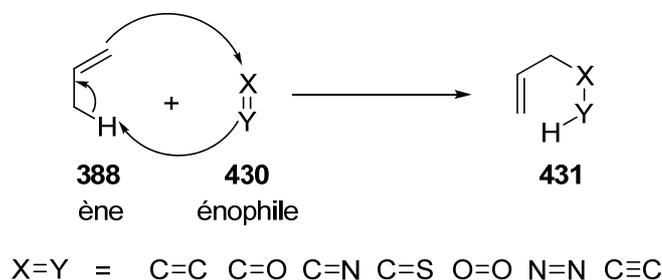


Schéma 126. Réaction "ène".

La réaction "ène" est observée avec de nombreux énophiles. Les oléfines sont des énophiles relativement inactifs, et les conditions de condensation de deux oléfines sont ainsi très dures. En revanche, les composés carbonylés permettent assez aisément la formation d'alcools tandis que les imines conduisent préférentiellement à des amines homoallyliques.

Des exemples de la littérature montrent que des éthers d'énol peuvent être également utilisés dans les réactions de type "ène"<sup>177</sup> (Schéma 127).

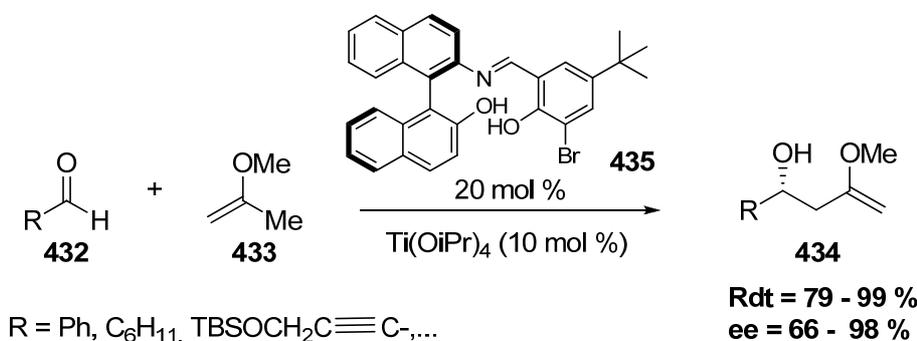


Schéma 127. Réaction ène entre un éther d'énol et un aldéhyde.

En ce qui concerne la réaction d'imino-ène, la réaction se fait entre une imine et une oléfine comportant un H allylique. Cette réaction, tout comme la réaction de Mannich, peut être catalysée par des acides de Lewis de type  $BF_3 \cdot Et_2O$ ,<sup>178</sup>  $Et_2AlCl$ ,<sup>178</sup>  $AlCl_3$ ,<sup>178,179</sup>  $SnCl_4$ ,<sup>180</sup>  $TiCl_4$ ,<sup>180</sup>

<sup>176</sup> (a) Oppolzer, W.; Snieckus, V. *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1978**, *17*, 476-486. (b) Mikami, K.; Shimizu, M. *Chem. Rev.* **1992**, *92*, 1021-1050. (c) Dias, L. C. *Curr. Org. Chem.* **2000**, *4*, 305-342.

<sup>177</sup> Berrisford, D. J.; Bolm, C. *Angew. Chem. Int. Ed.* **1995**, *34*, 1717-1719.

<sup>178</sup> Hayashi, Y.; Shibata, T.; Narasaka, K. *Chem. Lett.* **1990**, 1693-1696.

<sup>179</sup> Tohyama, Y.; Tanino, K.; Kuwajima, I. *J. Org. Chem.* **1994**, *59*, 518-519.

$\text{Yb}(\text{OTf})_3$ ,<sup>181,182</sup>  $\text{Cu}(\text{OTf})_2$ ,<sup>183</sup>  $\text{Zn}(\text{OTf})_2$ ,<sup>183</sup> ou des acides de Brønsted.<sup>184</sup> En revanche, assez peu d'exemples sont décrits en version asymétrique.

### I.2.2. Catalyse asymétrique.

La catalyse de la réaction d'imino-ène est difficile à mettre en œuvre du fait que l'amine formée reste chélatée au centre métallique et empêche ainsi l'activation de l'imine de départ. L'utilisation d'imines protégées par des groupements électroattracteurs limite ce processus et active l'énophile.

Plusieurs systèmes catalytiques asymétriques différents ont été testés sur la réaction d'imino-ène entre une oléfine et une imine dérivant de glyoxylate **416** (**416a** avait été testée dans la réaction de Mannich, Tableau 2) (Schéma 128). De tous les systèmes catalytiques testés (Tableau 3), ceux utilisant le cuivre donnent les meilleurs résultats. Il est intéressant de noter que les systèmes Cu-BINAP sont les plus efficaces, tout comme pour les réactions de Mannich.

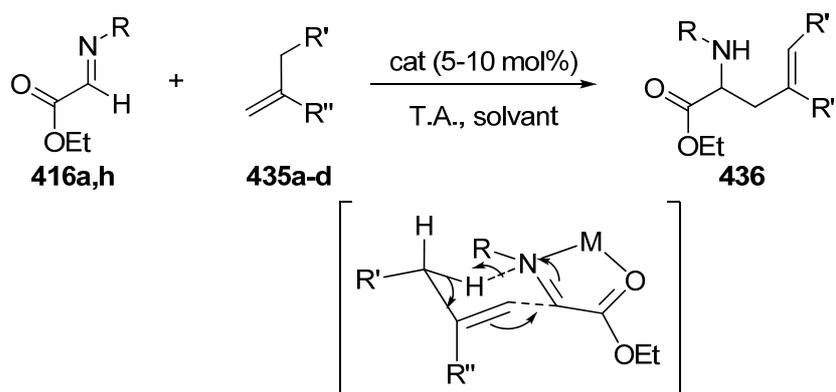


Schéma 128. Réaction d'imino-ène asymétrique avec des imines dérivées de glyoxylates.

<sup>180</sup> Mikami, K.; Kaneko, M.; Yajima, T. *Tet. Lett.* **1993**, *34*, 4841-4842.

<sup>181</sup> Yamanaka, M.; Nishida, A.; Nakagawa, M. *Org. Lett.* **2000**, *2*, 159-161.

<sup>182</sup> Jia, Q.; Xie, W.; Zhang, W.; Janczuk, A.; Luo, S.; Zhang, B.; Cheng, J. P.; Ksebati, M. B.; Wang, P. G. *Tet. Lett.* **2002**, *43*, 2339-2342.

<sup>183</sup> Pandey, M. K.; Bisai, A.; Pandey, A.; Singh, V. K. *Tet. Lett.* **2005**, *46*, 5039-5041.

<sup>184</sup> Oliver, L. H.; Puls, L. A.; Tobey, S. L. *Tet. Lett.* **2008**, *49*, 4636-4639.

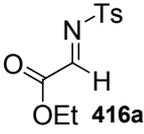
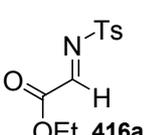
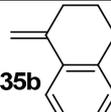
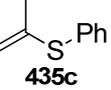
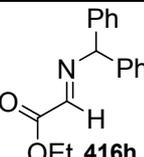
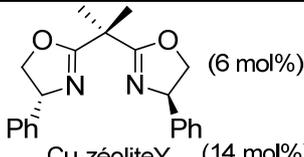
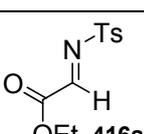
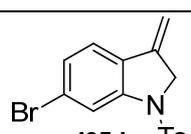
Imine	Alcène	Solvant	Système catalytique	Rdt (%)	ee (%)	Ref
 416a	 435a	THF	( <i>R</i> )-Tol-BINAP + CuPF <sub>6</sub> (10 mol%)	80	95	185
			( <i>R</i> )-Tol-BINAP + Cu(OTf) <sub>2</sub> (10 mol%)	75	24	
			( <i>R</i> )-Tol-BINAP + AgOTf (10 mol%)	75	73	
			( <i>R</i> )-Tol-BINAP + AgSbF <sub>6</sub> (10 mol%)	63	68	
			( <i>R</i> )-Tol-BINAP + Pd(SbF <sub>6</sub> ) <sub>2</sub> (10 mol%)	61	<5	
			( <i>R</i> )-Tol-BINAP + RuArSbF <sub>6</sub> (10 mol%)	8	5	
 416a	 435a	ααα-trifluorotoluène	( <i>R</i> )-Tol-BINAP CuClO <sub>4</sub> ·(CH <sub>3</sub> CN) <sub>2</sub> (5 mol%)	92	99	186
	 435b			94	99	
	 435c			85	98	
 416h	 435a	DCM	 (6 mol%) Cu-zéolite Y (14 mol%)	87	90	187
 416a	 435d	ααα-trifluorotoluène	( <i>S</i> )-Tol-BINAP CuClO <sub>4</sub> ·(CH <sub>3</sub> CN) <sub>2</sub> (5 mol%)	76	94	188

Tableau 3. Divers systèmes catalytiques pour la réaction d'imino-ène avec des iminoesters.

<sup>185</sup> Yao, S.; Fang, X.; Jørgensen, K. A. *Chem. Com.* **1998**, 2547-2548.<sup>186</sup> Drury III, W. J.; Ferraris, D.; Cox, C.; Young, B.; Lectka, T. *J. Am. Chem. Soc.* **1998**, *120*, 11006-11007.<sup>187</sup> Caplan, N. A.; Hancock, F. E.; Bulman Page, P. C.; Hutchings, G. J. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2004**, *43*, 1685-1688.<sup>188</sup> Elder, A. M.; Rich, D. H. *Org. Lett.* **1999**, *1*, 1443-1446.

### I.3. Conclusion.

Après ce bref aperçu des systèmes catalytiques pouvant être utilisés pour des réactions de Mannich et d'imino-ène, on peut en conclure que les systèmes à base de cuivre constituent un premier choix en raison de leurs activités catalytiques. Plusieurs acides de Lewis pourront cependant être envisagés et surtout plusieurs ligands chiraux. Même si le BINAP et ses dérivés semblent donner de bons résultats, les ligands doivent souvent être modifiés et adaptés à chaque substrat.

Pour la suite du document, les réactions faisant intervenir une imine et un éther d'énol seront notées réactions de type Mannich.

## II. Utilisation de réactions de type Mannich pour la synthèse du squelette tétracyclique des morphinanes.

Au chapitre II, les arylcyclohexa-2,5-diènes nécessaires à la synthèse du squelette des morphinanes avaient été choisis. Il s'agissait de trois substrats différents **276**, **278** et **280**, tous 3,5-diméthoxylés et ayant des substitutions différentes sur l'aromatique.

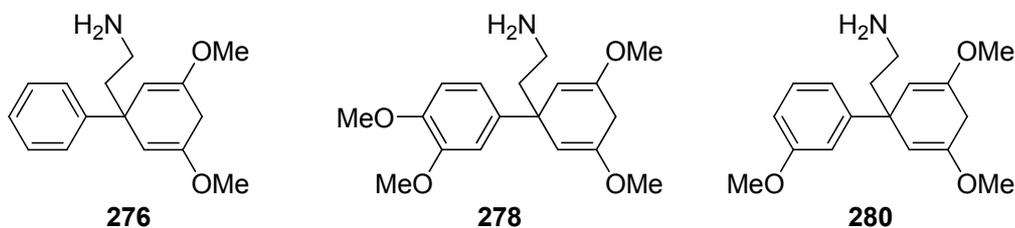


Schéma 129. Substrats choisis en vue de la synthèse des morphinanes.

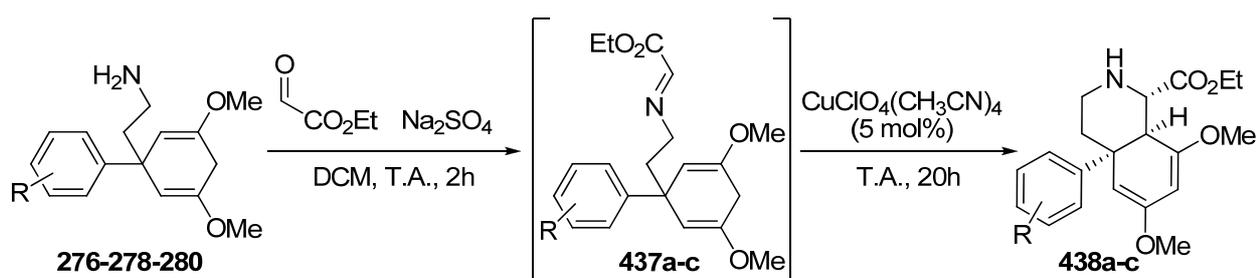
La grande majorité des réactions ont été réalisées avec les trois substrats hormis les réactions "tests" effectuées seulement sur le substrat le plus simple **276**. La partie éther d'énol étant fixée dans ces substrats, la différence de réactivité pouvait seulement intervenir sur la partie "imine". Plusieurs substrats ont pu être envisagés, des imines, les plus simples à préparer et pouvant être activées par des acides de Lewis, des iminiums, en règle générale plus réactifs que les imines et des acyl imines également très réactives.

## II.1. Réaction de type Mannich et aménagements fonctionnels - version racémique.

### II.1.1. Réaction de type Mannich.

Après les constatations faites au début de ce chapitre, les réactions de type Mannich intramoléculaires ont été envisagées sur des imines dérivant de glyoxylates et en utilisant du cuivre pour catalyser la réaction (Schéma 130). Il est intéressant de noter que des imines beaucoup moins activées (dérivant par exemple du benzaldéhyde) ne permettent pas la double chélation du cuivre et donc ne cyclise pas (même en présence d'autres acides de Lewis).

L'imine intermédiaire a été dans un premier temps isolée mais étant trop fragile, la réaction a ensuite été conduite en un seul pot. L'ajout du cuivre (I) induit une coloration orangée au milieu et après 2h de réaction, le milieu vire au vert, mais la réaction n'est totale qu'au bout d'une vingtaine d'heures. Les rendements indiqués sont des rendements bruts, la purification de ces amines secondaires sur gel de silice (même neutralisé avec de la triéthylamine) fait considérablement chuter le rendement. Les produits peuvent, sans aucun problème, être utilisés bruts dans la suite de la synthèse. Il est important de noter qu'un seul diastéréoisomère est formé lors de cette réaction malgré la formation de trois centres stéréogènes. La stéréochimie relative des centres a pu être établie sans ambiguïté à l'aide d'une analyse de diffraction des rayons X à partir d'un dérivé cristallin (**452a**, *vide infra*) du composé **438a**.

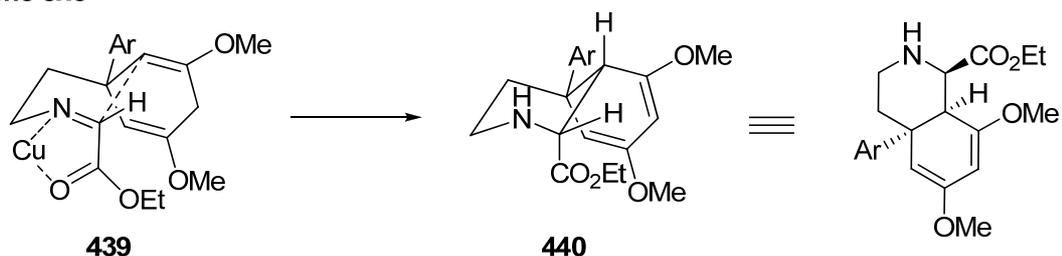


Aromatique	Produits	Rdt (%)
	<b>438a</b>	<b>96</b>
	<b>438b</b>	<b>96</b>
	<b>438c</b>	<b>89</b>

Schéma 130. Réaction de type Mannich catalysée par du perchlorate de cuivre.

Cette stéréochimie relative peut s'expliquer par le fait que sur les iminoesters, le cuivre est chélaté par les atomes d'azote et d'oxygène du carbonyle. L'approche peut alors procéder en *endo* ou en *exo*. L'une ou l'autre des approches donne la relation *cis* pour la jonction de cycle. La stéréochimie au pied de l'amine et de l'ester est déterminée par cette approche. L'approche *endo* conduit au produit obtenu (Schéma 131). En effet, le doublet de l'azote semble être mieux positionné dans le cas de l'approche *endo* que pour l'approche *exo*. Cette approche *endo* peut être favorisée par un recouvrement orbitalaire secondaire entre le C=O et le diène.

#### approche exo



#### approche endo

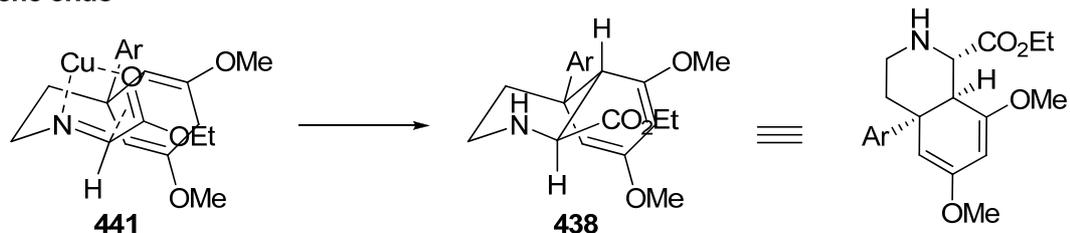


Schéma 131. Représentation de l'approche *endo* ou *exo* du cuivre chélaté à l'imine.

Les tricycles **438** ont été obtenus assez facilement avec de bons rendements et de bonnes diastéréosélectivités. Pour accéder au squelette tétracyclique, il restait à développer la réaction de Friedel-Crafts afin de former le quatrième cycle et quelques aménagements fonctionnels.

### II.1.2. Vers le tétracycle des morphinanes.

Il a été décidé dans un premier temps de protéger l'amine secondaire générée par réaction de type Mannich. Le Schéma 132 montre toutes les tentatives de protection ou alkylation qui ont été tentées sur l'amine **438a**. Malheureusement, aucune de ces voies n'a donné le résultat attendu. La réaction avec l'anhydride acétique conduit à un mélange de deux produits inséparables avec la perte d'un des éthers d'énol. Il en est de même pour tous les essais de méthylation par amination réductrice (formaldéhyde/ $\text{NaBH}_3\text{CN}$  ou formaldéhyde/acide oxalique). L'échange de groupements acétyles par traitement à l'aide de l'acétate de méthyle à reflux, engendre après

plusieurs jours, la dégradation du produit. Il en est de même pour la réaction avec la thiazolidine thione<sup>189</sup> connue pour réaliser des transamidations en conditions douces. Enfin, des conditions classiques de type  $\text{Ac}_2\text{O}/\text{Et}_3\text{N}/\text{DMAP}$ ,  $(\text{Boc})_2\text{O}/\text{Et}_3\text{N}/\text{DMAP}$ , chlorure d'acide/ $\text{Et}_3\text{N}/\text{DMAP}$  ou  $p\text{-TsCl}/\text{Et}_3\text{N}$  ont toutes échouées.

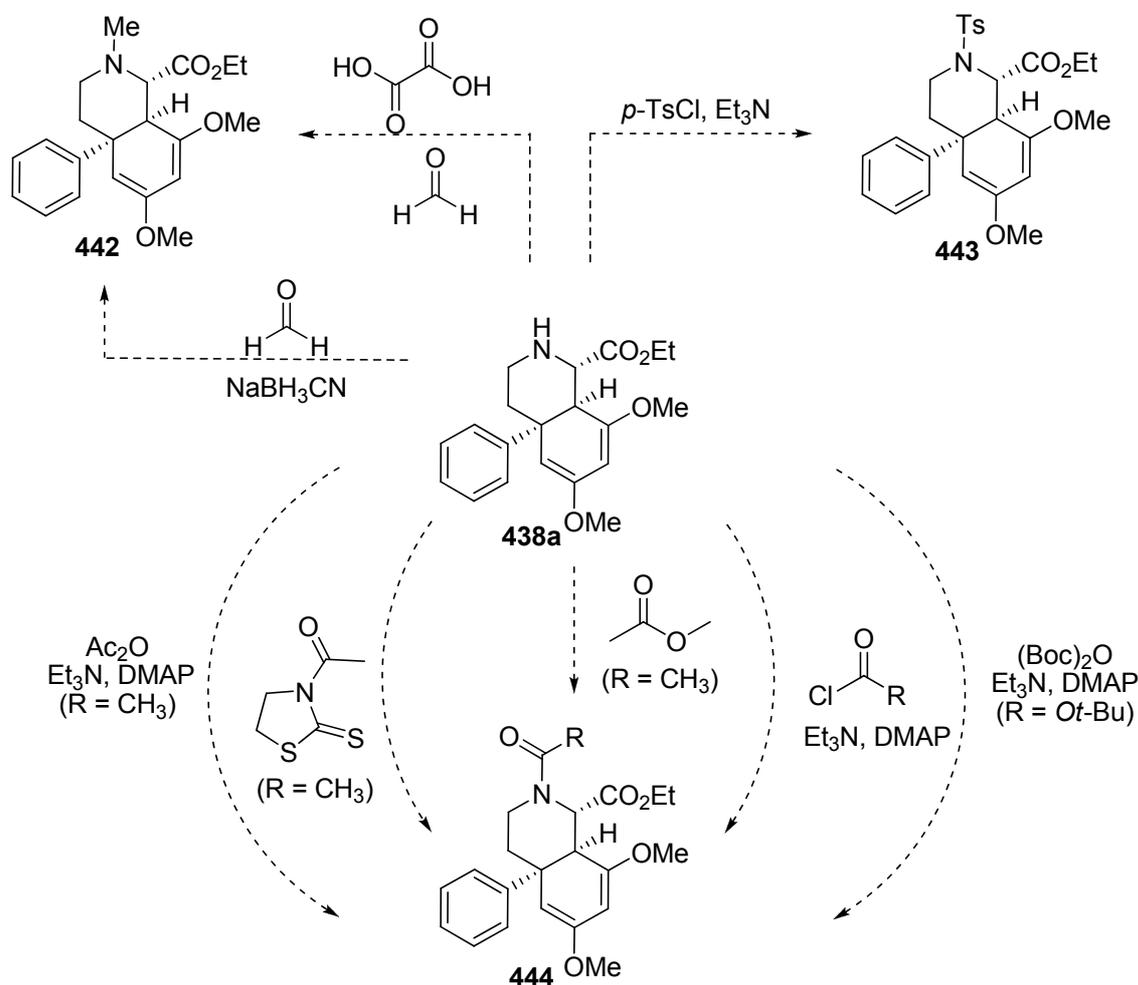
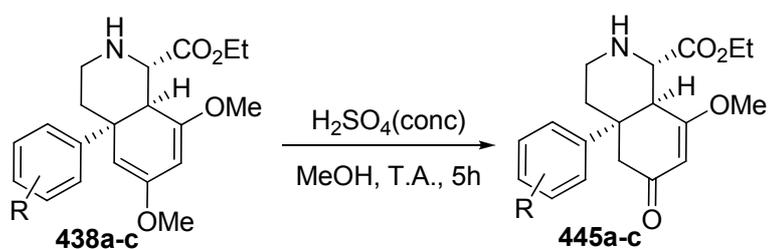


Schéma 132. Tentative de protection de l'amine secondaire 438a.

De toutes ces tentatives il ressort que le diène diméthoxylé est beaucoup trop fragile et sensible au milieu basique. Il était alors important de modifier ce système diénique avant de protéger l'amine. L'hydrolyse partielle et totalement régiosélective en milieu acide d'une des fonctions éther d'énol a conduit à la formation d'un unique produit **445** comportant une fonction énone et un éther d'énol. Les rendements indiqués sont également des rendements bruts, la purification restant difficile sur ces composés qui sont cependant obtenus relativement propres (Schéma 133).

<sup>189</sup> Synthèse de la thiazolidine thione : Andrade, C. K. Z.; Rocha, R. O.; Vercillo, O. E.; Silva, W. A.; Matos, R. A. *F. Synlett* **2003**, 15, 2351-2352.



Aromatique	Produits	Rdt (%)
	<b>445a</b>	<b>96</b>
	<b>445b</b>	<b>88</b>
	<b>445c</b>	<b>96</b>

Schéma 133. Hydrolyse sélective d'un éther d'énol.

Une fois la modification du diène réalisée avec succès, la protection de l'amine a de nouveau été tentée. L'utilisation de l'anhydride acétique en présence de triéthylamine et de DMAP a conduit à la dégradation du produit, celui-ci étant toujours sensible au milieu basique. Le résultat étant le même qu'avant hydrolyse du diène, il a été envisagé une autre modification du système énone/éther d'énol en milieu acide. Gribble<sup>190</sup> a utilisé des systèmes de type NaBH<sub>4</sub>/AcOH pour réduire des indoles et parfois alkyliser des amines aromatiques. Le réducteur formé est alors NaBH(OAc)<sub>3</sub>. Suivant les conditions<sup>191</sup> il peut servir à réduire des imines, des oximes, voir des composés 1,3-dicarbonylés... Cette réduction a été tentée sur le composé **445a**. L'amine a bien été alkylée mais ni l'ester, ni l'énone n'ont été touchés (Schéma 134).

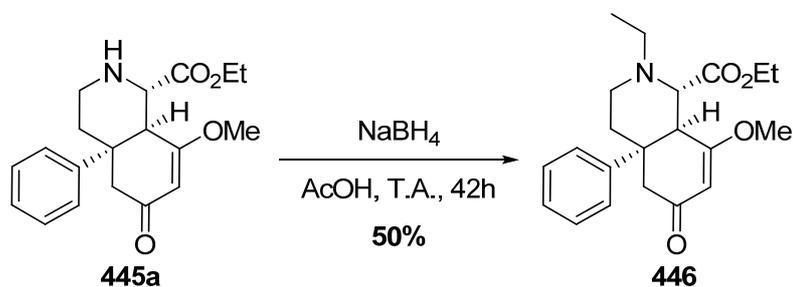


Schéma 134. Alkylation de l'amine.

<sup>190</sup> (a) Gribble, G. W.; Lord, P. D.; Skotnicki, J.; Dietz, S. E.; Eaton, J. T.; Johnson, J. L. *J. Am. Chem. Soc.* **1974**, *96*, 7812-7814. (b) Gribble, G. W. *Chem. Soc. Rev.* **1998**, *27*, 395-404.

<sup>191</sup> Gribble, G. W. *Org. Process Res. Dev.* **2006**, *10*, 1062-1075.

L'acide acétique étant utilisé comme solvant de la réaction, cette alkylation de l'amine peut s'expliquer par la formation d'un aldéhyde à partir d'un intermédiaire du type  $\text{NaBH}(\text{OCOR})_3$ . Celui-ci peut réagir de nouveau avec l'acide présent dans le milieu pour former l'alcool **448** et générer l'aldéhyde **449**. Celui-ci peut s'additionner sur l'amine formant une imine qui en milieu réducteur conduira à l'amine **451**.

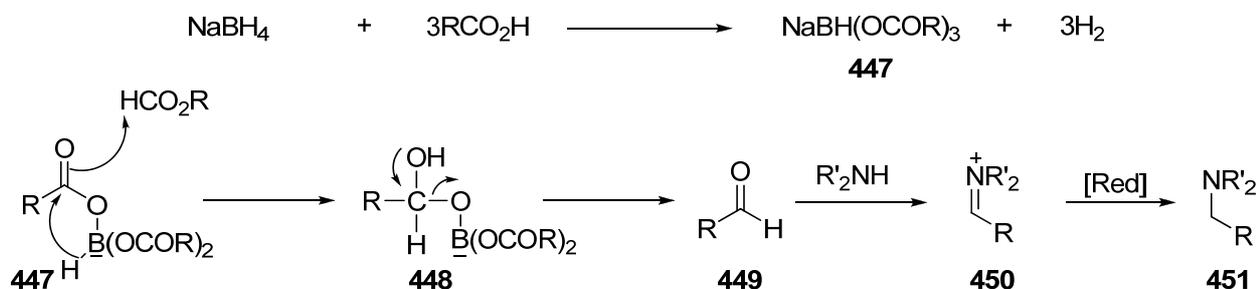
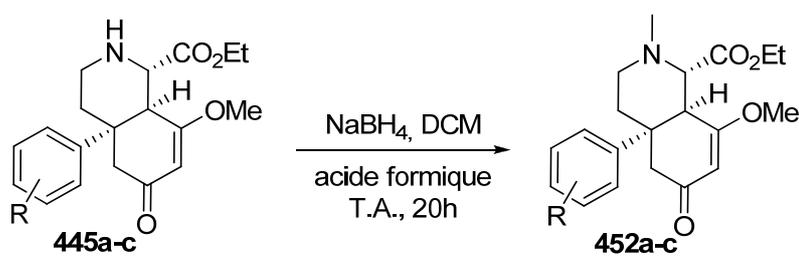


Schéma 135. Mécanisme de l'étape d'alkylation de l'amine en présence de  $\text{NaBH}_4/\text{RCO}_2\text{H}$ .

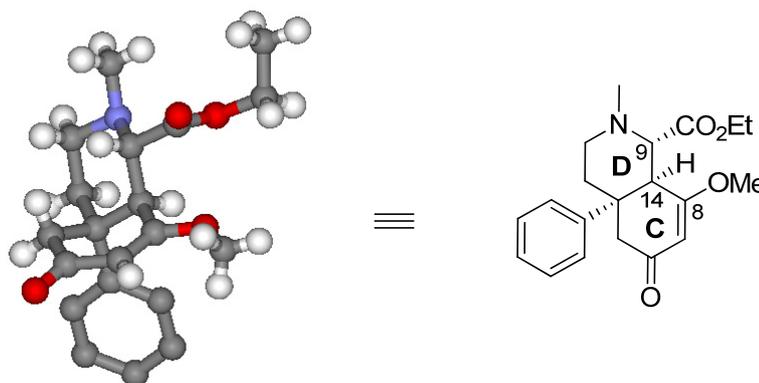
Dans les exemples de Gribble, l'utilisation d'acide formique donnait de moins bons résultats que l'acide acétique. Afin d'avoir une amine méthylée (motif des alcaloïdes), nous avons testé la réaction sur nos substrats avec l'acide formique. Cette réaction a été réalisée sur les trois substrats et a donné de bons résultats. Cependant une modification du mode opératoire a été nécessaire pour l'extension sur grosses échelles. En effet la formation de l'espèce  $\text{NaBH}(\text{OCOR})_3$  à partir de  $\text{NaBH}_4$  et  $\text{RCO}_2\text{H}$  provoque un fort dégagement d'hydrogène, l'ajout de  $\text{NaBH}_4$  solide dans le milieu étant assez délicat. Celui-ci a donc été mis en suspension dans du dichlorométhane puis le produit **445** a été dissous dans l'acide et ajouté goutte à goutte à la suspension à  $0^\circ\text{C}$  sous un fort courant d'azote. Les rendements indiqués sont ceux calculés sur les quatre étapes (pour **a**) ou cinq étapes (pour **b** et **c**) réalisées sans purification jusqu'à cette méthylation (depuis la réaction de Birch) (Schéma 136).



Aromatique	Produits	Rdt (%)
	<b>452a</b>	<b>52</b> (depuis <b>212</b> )
	<b>452b</b>	<b>43</b> (depuis <b>226</b> )
	<b>452c</b>	<b>40</b> (depuis <b>228</b> )

Schéma 136. Méthylation de l'amine secondaire.

C'est à ce stade de la synthèse qu'une analyse de diffraction aux rayons X a pu être réalisée sur le composé **452a** (Figure 8). Cela a permis d'identifier la stéréochimie relative des centres créés lors de la réaction de Mannich, d'identifier lequel des deux éthers d'énols avait été hydrolysé et enfin de montrer que le substituant aromatique et l'ester était éloigné dans l'espace, rendant difficile une future réaction de Friedel-Crafts dans cette configuration et conformation.

Figure 8. Structure aux rayons X du composé **452a**.

La jonction de cycle C/D étant *cis*, cette configuration était idéale pour accéder aux alcaloïdes dérivés de la pallidine avec de plus la bonne configuration pour les centres C9 et C14. Toutefois, comme mentionné plus haut, l'ester et l'aromatique étant complètement opposé, générer le dernier cycle par réaction de Friedel-Crafts semblait difficile dans une telle conformation. Afin d'accéder aux dérivés de la morphine, il était également possible d'épimériser

le centre C14 en  $\beta$  de l'amine, ce qui donnerait une jonction de cycle C/D *trans* et rapprocherait considérablement dans l'espace l'ester et l'aromatique en vue de former le quatrième cycle.

Pour pouvoir effectuer l'épimérisation en C14, il fallait tout d'abord modifier le système énone/éther d'énol de type A. Afin de rendre C14 épimérisable, une fonction carbonyle en C8 (en  $\gamma$  de l'amine) a été envisagée *via* la formation d'une énone de type C (Schéma 137).

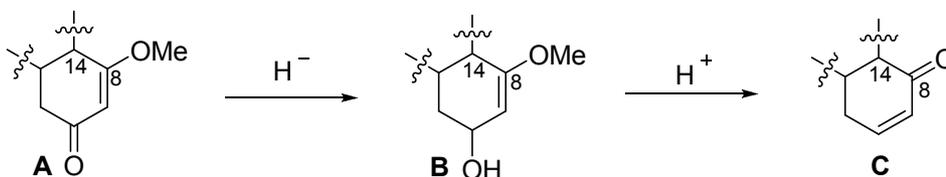


Schéma 137. Formation envisagée d'une énone en C8.

Il est important de noter que de tels changements sur le cycle C du composé **452a** pourraient éventuellement changer la conformation de la molécule et la rendre plus favorable à une cyclisation directe en vue de la pallidine.

Les tentatives de réduction sélective de l'énone de **452a** par réaction de Luche,<sup>192</sup> l'utilisation de DIBAL-H, de  $\text{LiBH}_4$  ou de  $\text{LiAlH}_2(\text{OEt})_2$  n'ont donné aucun résultat (mélange de produits, réductions partielles ou non réactivité). La réduction totale (énone et ester) a ensuite été réalisée. Le diol **453** est obtenu sous la forme d'un mélange de diastéréoisomères et utilisé brut pour les étapes suivantes. A ce stade, plusieurs conditions acides ont été testées afin de former l'énone en C8 (de type C) (APTS/ $\text{H}_2\text{O}$ /acétone, TFAA/TFA, APTS/ $\text{H}_2\text{O}$ /THF), mais toutes ont échouées. Des conditions de protection de l'alcool primaire n'ont également pas donné de bons résultats. Une seule réaction a permis d'obtenir un seul et unique produit. L'utilisation d' $\text{H}_2\text{SO}_4$  dans le THF a conduit à la formation de l'acétal **454** avec de très bons rendements sous la forme d'un seul diastéréoisomère (Schéma 138). Les rendements indiqués sont calculés sur les deux étapes et sont des rendements bruts. La stéréochimie sur le centre acétalique (C8) n'a pas été déterminée avec certitude mais déduite d'après la conformation la plus probable d'un point de vue thermodynamique (la réaction d'acétalisation étant sous contrôle thermodynamique et en supposant que C14 n'ait pas été épimérisé). Il s'agit probablement d'une jonction de cycle *cis* pour le cycle à 5 chaînons, la jonction de cycle *trans* ayant certainement trop de tension de cycle.

<sup>192</sup> Luche, J.-L. *J. Am. Chem. Soc.* **1978**, *100*, 2226-2227.

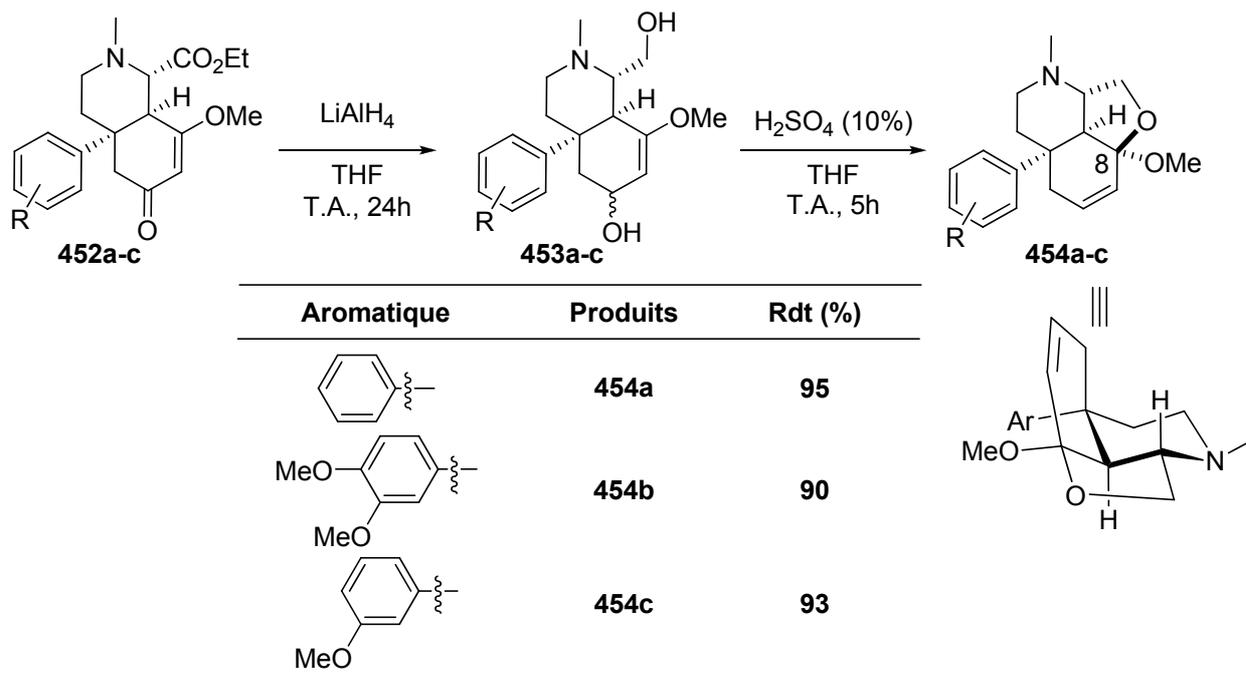


Schéma 138. Réduction et formation de l'acétal.

La double liaison a ensuite été hydrogénée et l'acétal ouvert afin de laisser place à une cétone en C8. Les rendements au niveau du composé **455** sont calculés sur 3 étapes (depuis **452**) et ceux de l'ouverture de l'acétal (Rdt2) sont des rendements bruts, cette étape ne nécessitant pas de purification (Schéma 139).

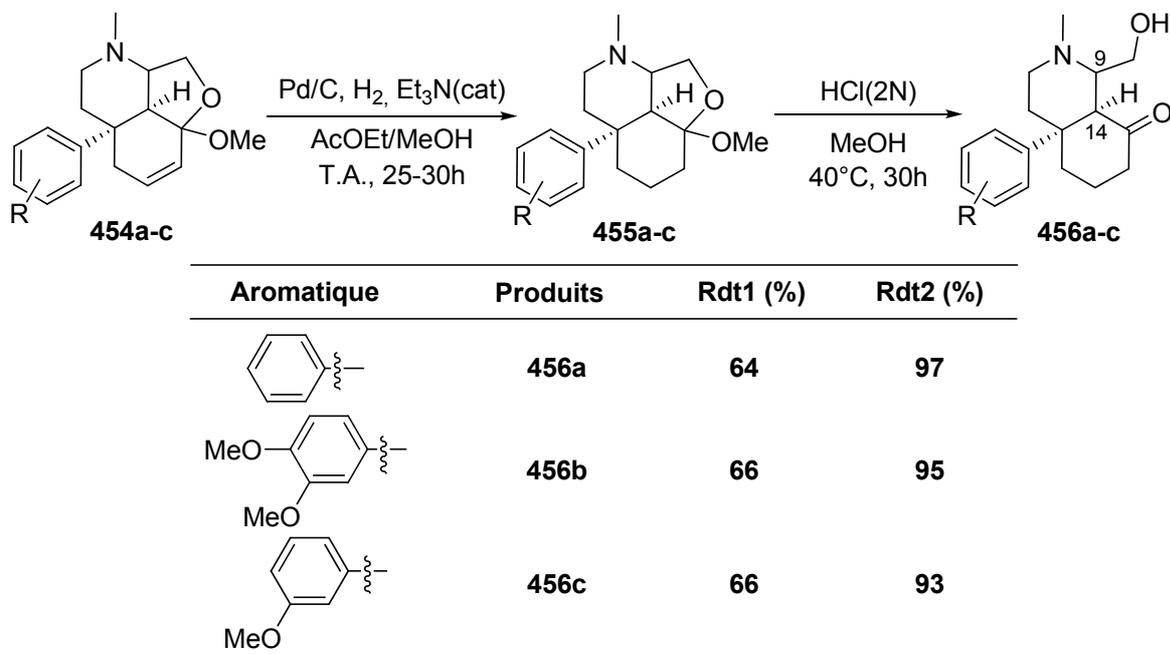


Schéma 139. Hydrogénation et ouverture de l'acétal.

La stéréochimie du composé **456** n'est plus certaine à ce stade. En effet, depuis le composé **453**, les produits ont été exposés à deux reprises à des conditions acides qui pourraient éventuellement permettre l'épimérisation du centre C14. Des tentatives de cyclisation de type Friedel-Crafts entre l'aromatique et le substituant hydroxyméthyl en C9 ont été testées. En effet, nous pouvions espérer que l'épimérisation ait eut lieu ou alors que les changements opérés depuis **452** aient pu modifier la conformation. La substitution de l'alcool primaire par un iode s'est avérée peu efficace, le produit étant inséparable de l'oxyde de triphénylphosphine formée au cours de la réaction. Le mélange a toutefois été mis en réaction avec du triflate d'argent pour tenter la cyclisation mais sans succès. Les deux étapes en un seul pot n'ont pas amélioré le résultat. La transformation de l'alcool primaire en un groupe partant tel qu'un mésylate a ensuite été envisagée. Cette transformation s'est avérée peu sélective (formation de plusieurs produits non identifiables) et le seul produit qui a pu être identifié grâce à une analyse par spectroscopie de masse, était le produit chloré correspondant **459**. D'après les groupes de Bonjoch,<sup>193</sup> Cossy<sup>194</sup> et Couty,<sup>195</sup> cette transformation peut avoir lieu *via* le passage par un aziridinium **458** (Schéma 140).

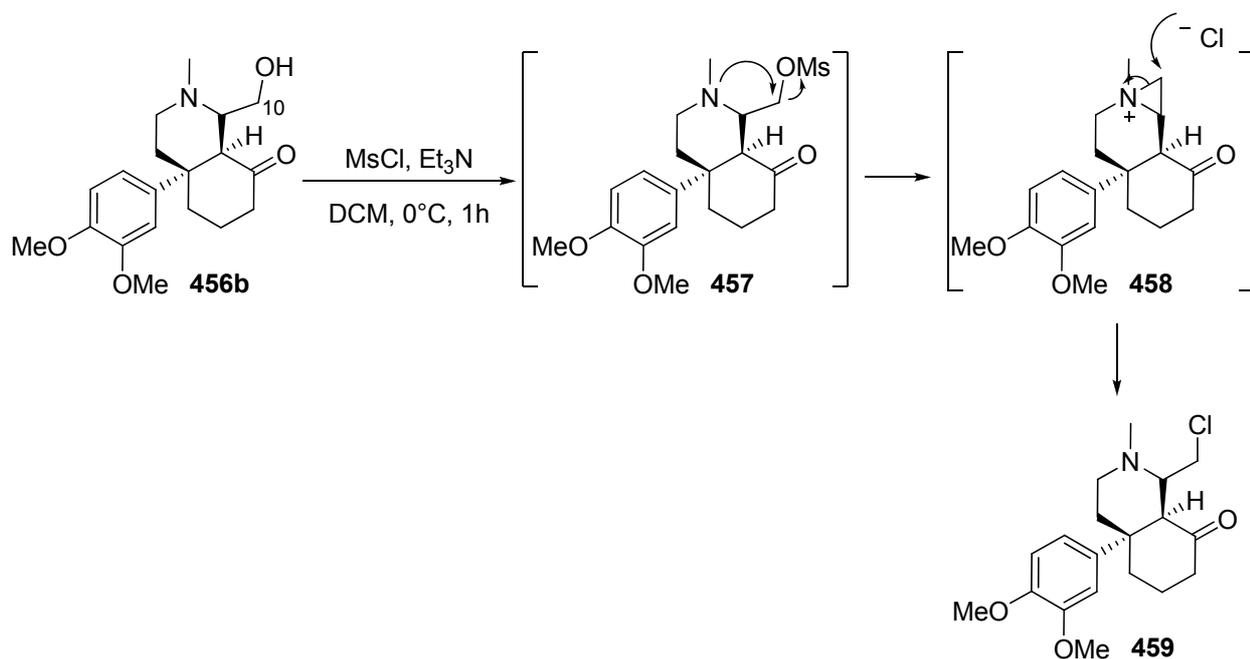


Schéma 140. Substitution de l'alcool par le chlore *via* un aziridinium.

<sup>193</sup> Mena, M.; Bonjoch, J. *J. Org. Chem.* **2006**, *71*, 5930-5935.

<sup>194</sup> Déchamps, I.; Pardo, D. G.; Cossy, J. *Synlett* **2007**, 263-267.

<sup>195</sup> Drouillat, D.; Couty, F.; David, O.; Evano, G.; Marrot, J. *Synlett* **2008**, 1345-1348.

Cette transformation a donc été utilisée avec l'ajout de sels d'argent (AgOAc, AgBF<sub>4</sub>, AgO<sub>3</sub>SCF<sub>3</sub>) en fin de réaction afin de faire précipiter AgCl et ainsi former le dernier cycle des morphinanes. Malheureusement, l'intermédiaire aziridinium supposé n'a pas été alkylé par l'aromatique pourtant riche, aucun produit identifiable n'ayant pu être isolé.

Afin de rendre plus réactive la position C10 en β de l'amine, l'oxydation de l'alcool en aldéhyde semblait être une bonne option. Le réactif de Dess-Martin<sup>196</sup> et les conditions de Swern<sup>197</sup> n'ont donné aucun résultat probant (dégradation pour l'un, absence de réactivité pour l'autre). Au vue de tous ces résultats négatifs, la question de l'épimérisation était sérieusement remise en question. Par chance, un cristal du composé **456a** a pu être analysé par diffraction des rayons X (Figure 9). Le résultat est cohérent avec les résultats négatifs observés précédemment. L'épimérisation n'a pas eu lieu donc les dérivés de la morphine n'étaient toujours pas accessibles. Malgré les changements opérés sur le cycle C, l'aromatique et la chaîne portant l'alcool primaire sont dans une conformation où ils sont assez éloignés l'un de l'autre, donc la famille de la pallidine n'était pas non plus envisageable.

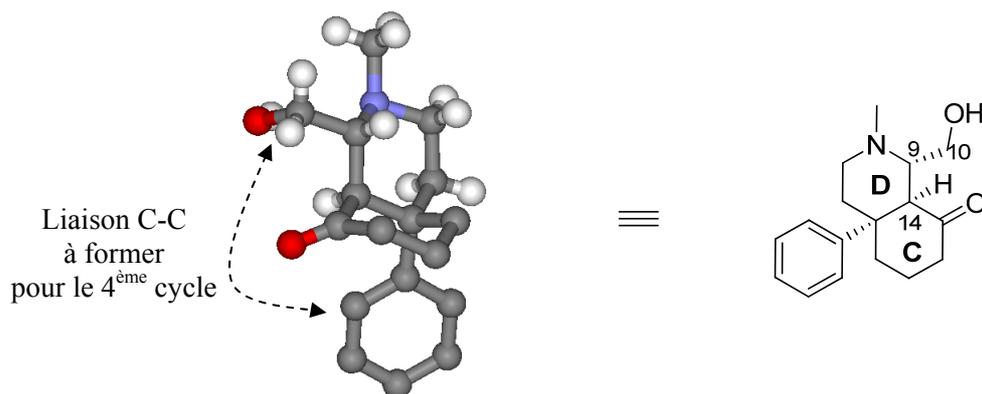


Figure 9. Structure aux rayons X du composé **456a**.

L'épimérisation en conditions acides semblant difficile à réaliser sur ce composé, une tentative d'épimérisation dans des conditions basiques a également été réalisée. Malheureusement, le traitement de **456a** en présence de NaH, sans protection de la fonction alcool primaire n'a conduit qu'à la dégradation du produit de départ.

<sup>196</sup> (a) Dess, B. D.; Martin, J. C. *J. Org. Chem.* **1983**, *48*, 4155-4156. (b) Frigerio, M.; Santagostino, M.; Sputore, S. *J. Org. Chem.* **1999**, *64*, 4537-4538.

<sup>197</sup> (a) Omura, K.; Swern, D. *Tetrahedron* **1978**, *34*, 1651-1660. (b) Mancuso, A. J.; Swern, D. *Synthesis* **1981**, 165-185.

### II.1.3. Conclusion.

Grâce à cette approche, la réaction de Mannich a pu être développée sur plusieurs substrats arylcyclohexadiéniques et a donné de bons résultats tant au niveau du rendement que de la sélectivité. Trois centres stéréogènes sont créés lors de cette réaction et un seul diastéréoisomère est obtenu. Après ces résultats encourageants, une extension en version asymétrique a pu être envisagée.

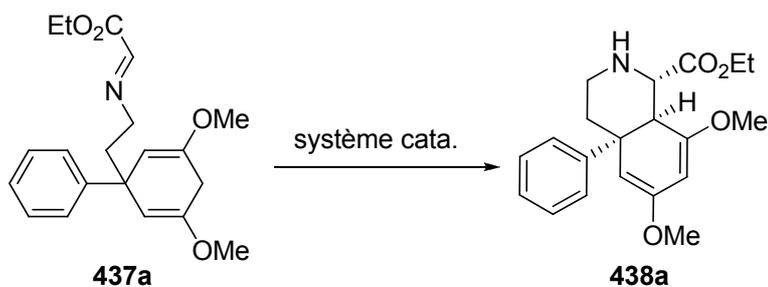
### II.2. Réaction de type Mannich- version asymétrique.

L'extension en version asymétrique a été tentée selon deux approches: l'une diastéréosélective, l'autre énantiosélective. Dans un premier temps, un glyoxylate chiral dérivé du 8-phénylmenthol a été utilisé<sup>198</sup>. Les résultats se sont avérés très décevants. Le produit final est bien obtenu mais sous la forme d'un mélange de deux diastéréoisomères dans un rapport 1:1 avec l'utilisation du perchlorate de cuivre en quantité catalytique. L'utilisation d'un autre acide de Lewis, le triflate d'ytterbium, n'a donné aucune réaction.

Dans un deuxième temps, l'utilisation de ligands chiraux sur le métal, notamment le cuivre et le titane, devait *à priori* être favorable puisque le système est bidentate. Plusieurs systèmes catalytiques ont été testés mais sans succès puisque l'excès énantiomérique du produit obtenu n'a pas dépassé 10% avec l'utilisation de titane en présence de BINOL (Schéma 141).

---

<sup>198</sup> Lebeuf, R. Thèse de l'université Bordeaux1, 2006, N° d'ordre : 3276.



Système catalytique	Rdt (%)	ee (%)
CuClO <sub>4</sub> (CH <sub>3</sub> CN) <sub>4</sub> (5mol%) S-BINAP (5 mol%)	90	0
Cu(OTf) <sub>2</sub> (10 mol%) Ph-BOX (10 mol%)	quant.	0
Ti(NEt <sub>2</sub> ) <sub>4</sub> (10 mol%) R-BINOL (20 mol%)	0	-
Ti(OiPr) <sub>4</sub> (10 mol%) R-BINOL (20 mol%)	66	10

Schéma 141. Réaction de Mannich-version énantiosélective.

Il est aussi important de noter, que l'ajout d'une base dans la réaction (base de Hünig), afin de supprimer toute catalyse acide, autre que celle due à l'acide de Lewis, s'est avéré très néfaste, puisque la réaction n'a alors pas eu lieu. Il ressort donc que la mise au point d'une version catalytique asymétrique de ce processus de Mannich semble difficile. En effet, la catalyse de la réaction de Mannich par le cuivre (cycle bleu, Schéma 142) implique que la liaison N-Cu de l'espèce intermédiaire **462** soit suffisamment faible pour libérer le cuivre afin que la catalyse puisse avoir lieu. Dans ce cas, une version asymétrique est tout à fait envisageable. Un autre cycle catalytique (cycle rouge) peut se mettre en place après initiation de la réaction avec le cuivre, l'imine pouvant être activée par un proton (espèce **463**). La cyclisation libérant de nouveau un proton en fin de réaction, celui-ci peut être réengagé dans le cycle catalytique. L'imine **437** peut également venir arracher le proton sur l'espèce **464**, ce qui libère le produit et redonne l'espèce **463**. Dans ce cas, une version asymétrique n'est pas possible (Schéma 142).

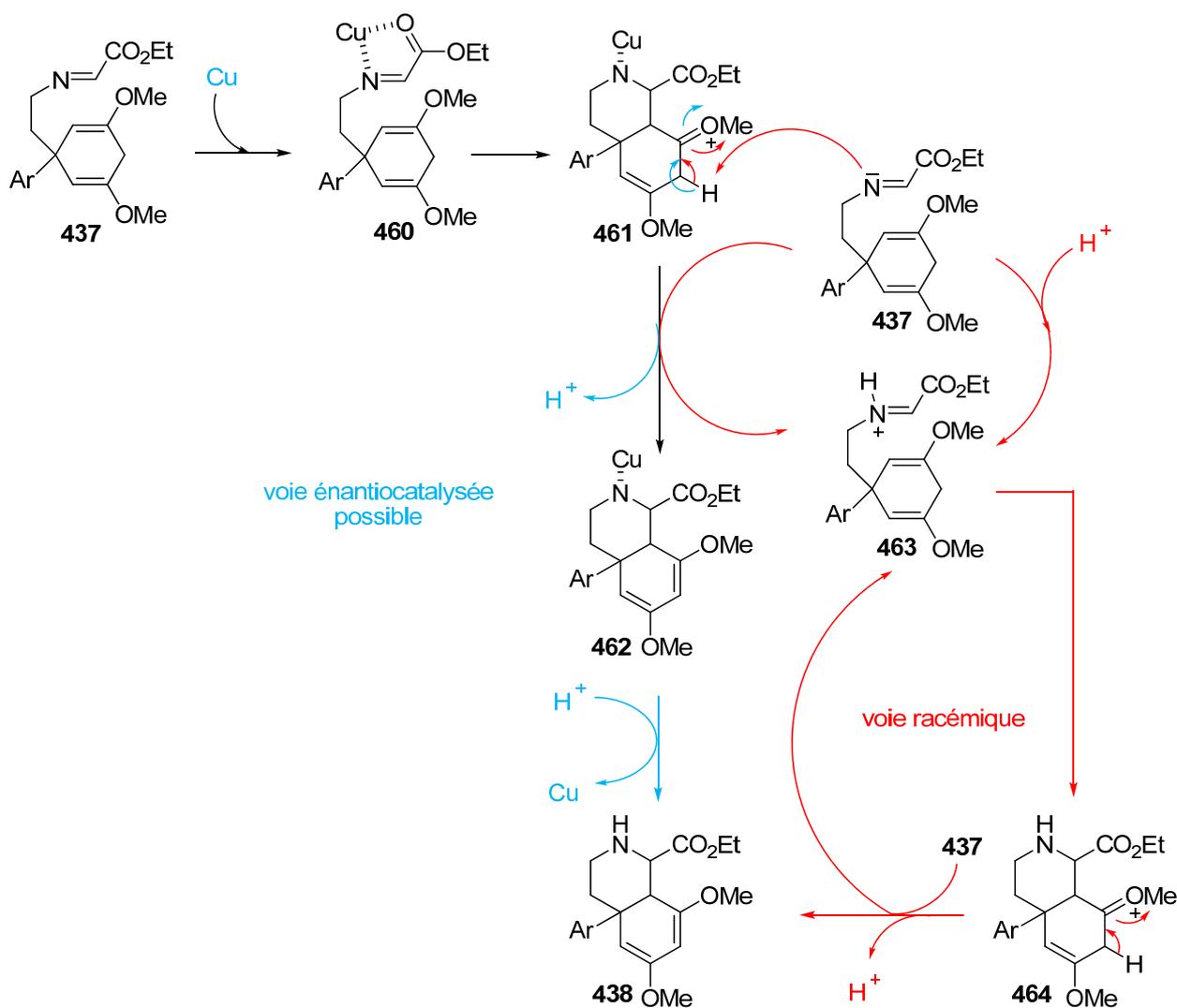


Schéma 142. Réaction de Mannich catalysée par le cuivre ou *via* une catalyse acide.

Au vue de tous les résultats de cette partie, il était important de développer une autre méthodologie pour réaliser cette cyclisation de type Mannich, tant au niveau de la valorisation de la méthode en version asymétrique que pour l'application en synthèse des alcaloïdes.

### III. Autres approches.

#### III.1. Réactions à partir d'acyl iminiums.

L'utilisation de chlorures d'acide présentait plusieurs avantages. Tout d'abord cela permettait d'envisager l'activation de l'imine en acyl iminium et donc de ne plus utiliser de complexes métalliques et enfin d'obtenir en fin de réaction une amine protégée. Cela pouvait également permettre d'étendre la réaction en voie asymétrique par l'utilisation de chlorures d'acides

chiraux. Malheureusement, l'utilisation de chlorures d'acides n'a conduit à aucun produit désiré, l'imine étant le plus souvent retrouvée inchangée (Schéma 143).

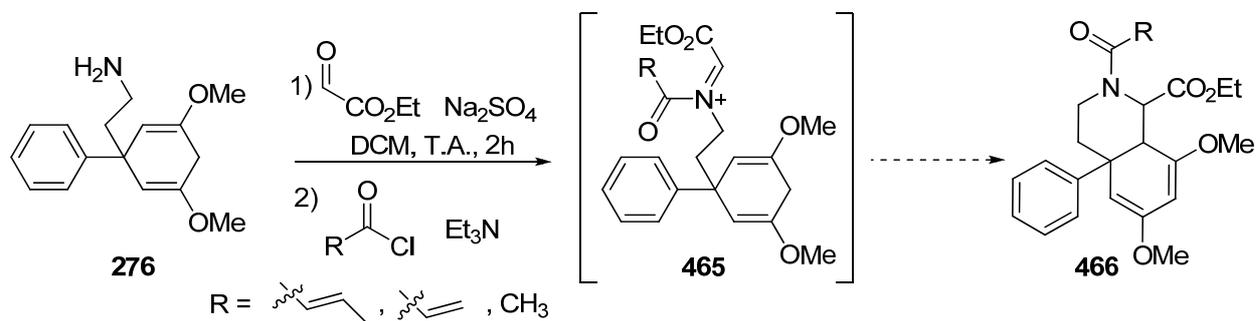


Schéma 143. Activation de l'imine par des chlorures d'acides.

Le problème rencontré avec ces systèmes est l'équilibre qui existe entre la forme iminium **A**, formée par addition du chlorure d'acide et celle, **B**, où le chlore est en  $\alpha$  de l'amine, cet équilibre étant très déplacé vers la forme **B** dans le cas des imines dérivées de glyoxylates (Schéma 144). Cet  $\alpha$ -chloroamide **B** a parfois été observée en RMN lors de ces réactions.

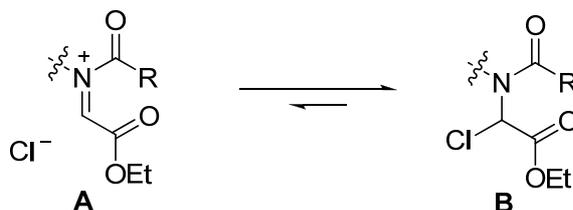


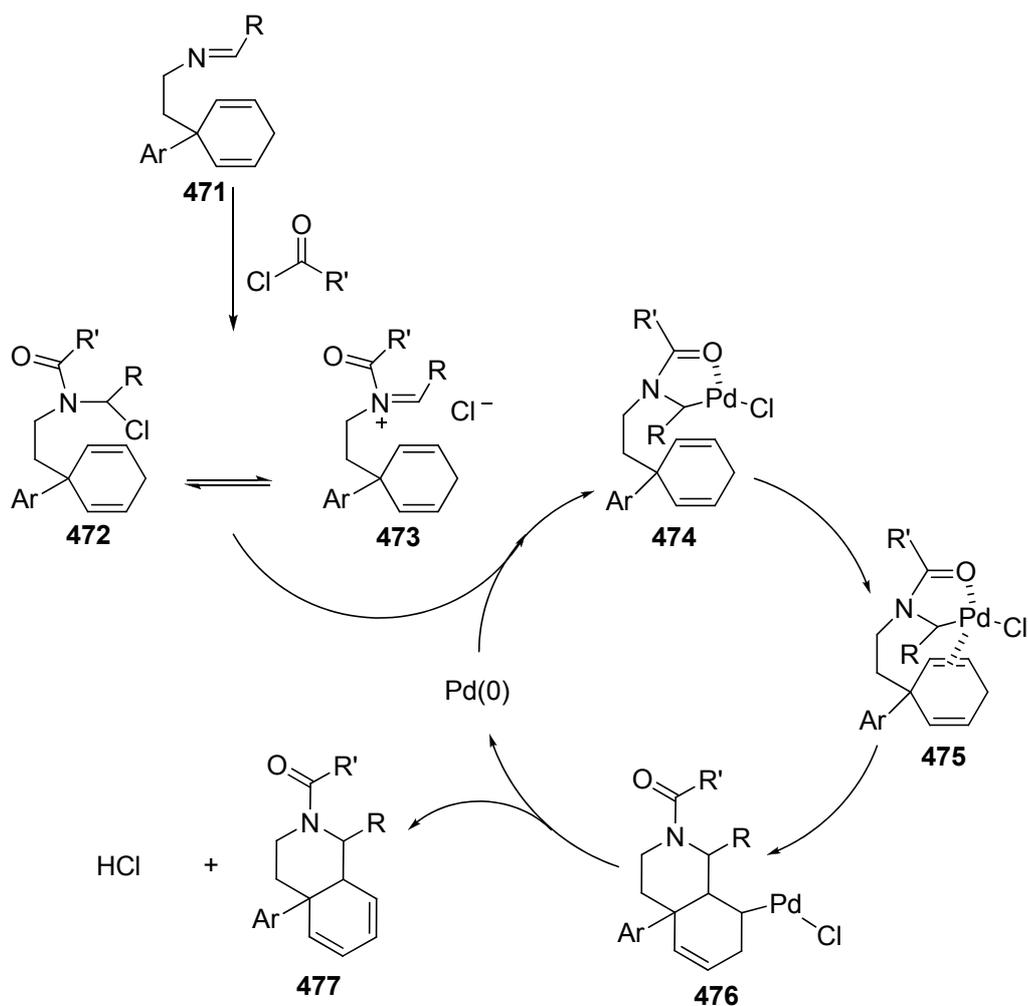
Schéma 144. Équilibre entre l'acyl iminium et l' $\alpha$ -chloroamide.

Waldman et coll<sup>199</sup> ont utilisé cet équilibre et réalisé des réactions de type Mannich. La grande différence entre le système de Waldman et le notre vient de l'utilisation d'éther d'énol silylé comme nucléophile dans son cas, plus activé que les éthers d'énol de **437a**. Pour tenter de déplacer cet équilibre, des sels d'argent ont été utilisés mais sans succès. Nous avons tenté également d'utiliser l'anhydride acétique à la place du chlorure d'acide pour avoir un autre contre anion, mais cela n'a pas donné plus de résultats satisfaisants.

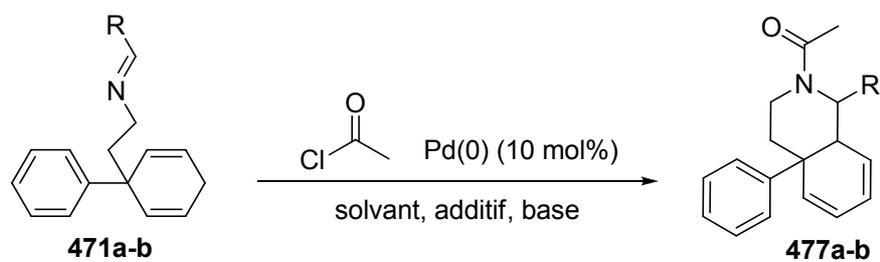
Arndtsen s'est servi de cet équilibre pour réaliser des réactions multicomposants palladocatalysées. Par exemple, des cycles pyrroles ont été construits à partir d'imines, de

<sup>199</sup> Müller, R.; Goemann, H.; Waldmann, H. *Angew. Chem. Int. Ed.* **1999**, *38*, 184-187.



Schéma 146. Cyclisation *via* une réaction de Heck.

Cette méthodologie a été testée sur deux imines différentes (**471a** et **471b**) dérivant de substrats les plus simples. Le diène obtenu serait alors non substitué, les modifications sur ce cycle seraient alors plus faciles que celles effectuées précédemment (au II.1.2). Les tests ont été réalisés avec du chlorure d'acétyle et deux sources de palladium différentes (Schéma 147).



R	Pd(0)	Additif	Solvant	Base	Rdt (%)
CO <sub>2</sub> Et	Pd <sub>2</sub> (dba) <sub>3</sub>	/	DCM	/	0
CO <sub>2</sub> Et	Pd(PPh <sub>3</sub> ) <sub>4</sub>	/	DCM	/	0
CO <sub>2</sub> Et	Pd <sub>2</sub> (dba) <sub>3</sub>	/	MeCN/THF	<i>i</i> -Pr <sub>2</sub> EtN	0
CO <sub>2</sub> Et	Pd(Ph <sub>3</sub> ) <sub>4</sub>	/	Dioxane	<i>i</i> -Pr <sub>2</sub> EtN	0
Ph	Pd <sub>2</sub> (dba) <sub>3</sub>	PPh <sub>3</sub>	THF	<i>i</i> -Pr <sub>2</sub> EtN	0
Ph	Pd(PPh <sub>3</sub> ) <sub>4</sub>	/	Dioxane	<i>i</i> -Pr <sub>2</sub> EtN	0

Schéma 147. Tentative de réaction d'imino-ène palladocatalysée.

Cette série de tests n'a donné aucun espoir quant à la faisabilité de cette réaction. Aucun produit n'a pu être isolé et reconnu à partir de ces réactions. Beaucoup de dégradation a été observée, ces conditions réactionnelles n'étaient donc pas adaptées à ce genre de substrats.

La formation d'iminium *via* des chlorures d'acides n'étant pas appropriée à nos substrats arylcyclohexa-2,5-diènes, il a fallu utiliser une autre stratégie.

### III.2. Formation d'iminium à partir d'amines secondaires.

L'utilisation d'iminium pour effectuer la réaction de type Mannich devait être une des meilleures alternatives. La réaction de Mannich développée au début de ce chapitre donnant déjà de bons résultats, il a été anticipé qu'en activant encore plus la partie électrophile, la réaction devrait être d'autant plus efficace. Les conditions réactionnelles testées ont été inspirées par les travaux du groupe de Kuehne<sup>202</sup> sur la construction du squelette tétracyclique commun aux strychnos et aspidosperma (Schéma 148). Un aldéhyde est condensé sur une amine secondaire **478** pour donner un intermédiaire iminium **479**. Le dérivé tétracyclique **483** est ensuite obtenu par une cascade de cyclisation à partir de l'indole. Cet exemple est illustré avec BF<sub>3</sub>.Et<sub>2</sub>O mais d'autres

<sup>202</sup> (a) Parsons, R. L.; Berk, J. D.; Kuehne, M. E. *J. Org. Chem.* **1993**, *58*, 7482-7489. (b) Kuehne, M. E.; Xu, F. *J. Org. Chem.* **1997**, *62*, 7950-7960.

acides (TFA, B(OH)<sub>3</sub>, PhCO<sub>2</sub>H, PPTS,...) ont également été testés et les meilleurs résultats sont obtenus avec BF<sub>3</sub>.Et<sub>2</sub>O et PhCO<sub>2</sub>H.

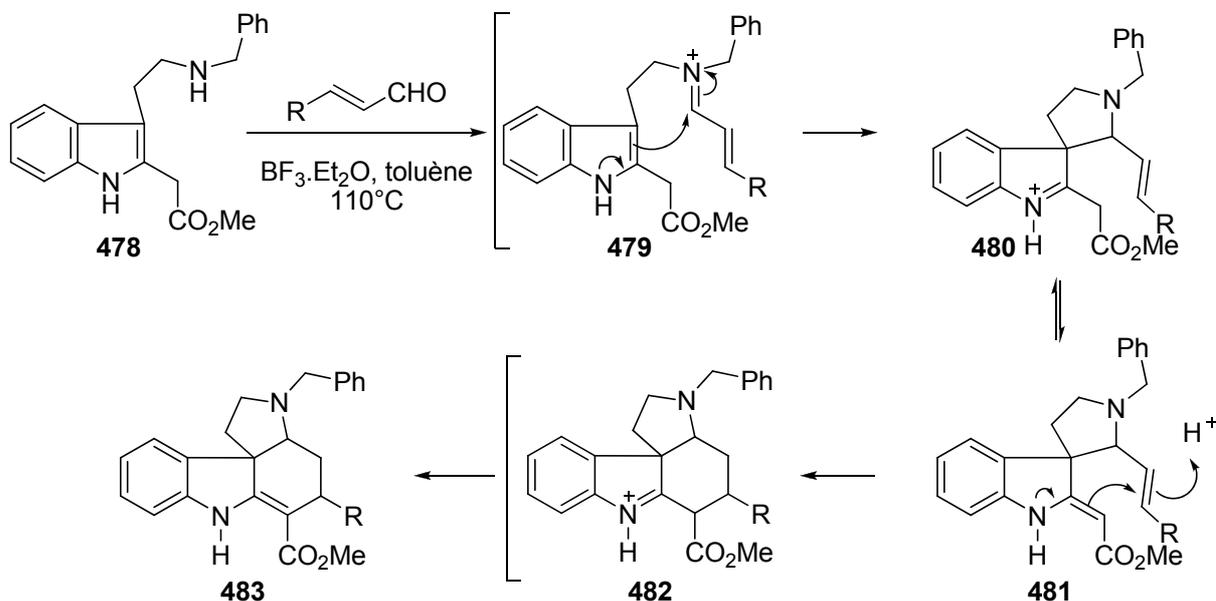


Schéma 148. Exemple de Kuehne utilisant l'activation par un iminium.

### III.2.1. Méthodologie.

Afin de pouvoir appliquer la méthodologie de Kuehne pour réaliser une réaction de type Mannich, des amines secondaires ont tout d'abord été synthétisées sur différents substrats. Pour se rapprocher au plus près du système de Kuehne, un groupement benzyle a été choisi comme groupe protecteur de l'amine (Schéma 149). L'amine **484** a été synthétisée, comme dans le cas des essais palladocatalysés plus haut, afin de s'affranchir des groupements méthoxyles (sur le cyclohexadiène), lesquels doivent être modifiés dans la suite de la synthèse.

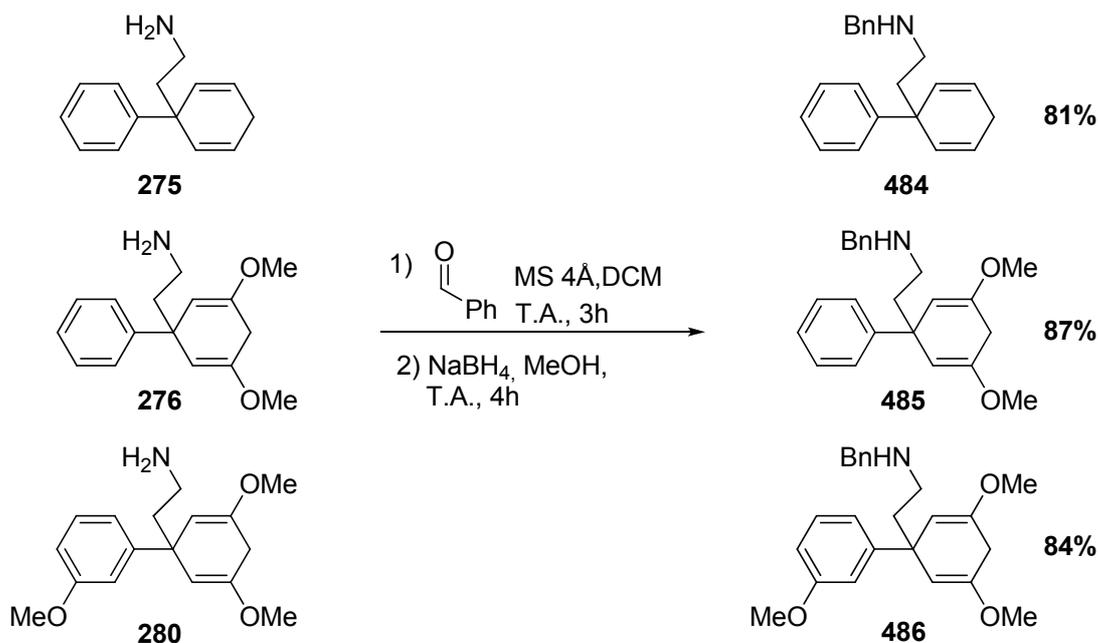
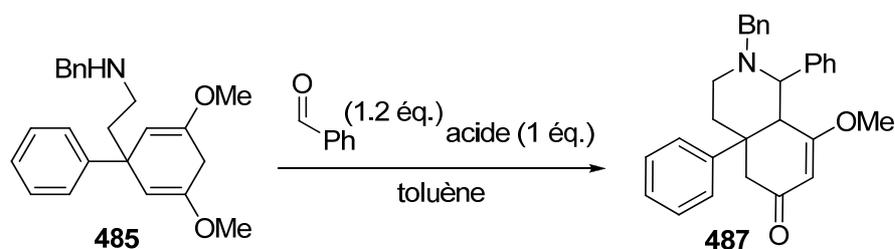


Schéma 149. Formation d'amines secondaires benzylées.

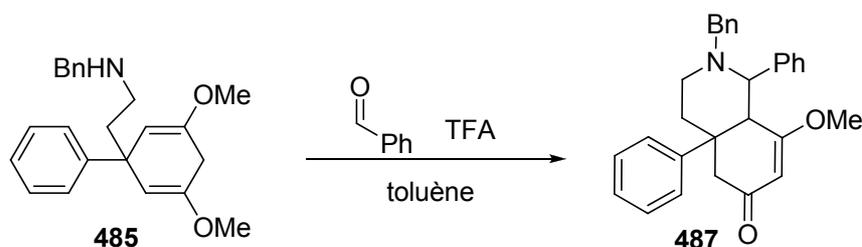
Les premiers tests de condensation d'aldéhyde sur l'amine secondaire en milieu acide ont été réalisés sur **484**. L'acide benzoïque et  $\text{BF}_3 \cdot \text{Et}_2\text{O}$  ont été utilisés comme acide et le benzaldéhyde comme aldéhyde. Tous les tests ont échoués, aucune réaction n'étant observée. Seuls les réactifs ont été retrouvés en fin de réaction, et ce, même au reflux du toluène, en laissant la réaction de 15 à 67 h et en utilisant de 0.1 à 1 équivalent d'acide. Le diène n'était donc pas assez réactif pour s'additionner sur l'iminium formé. Les tests ont ensuite été effectués sur **485**. Dans ce cas, les résultats obtenus sont très intéressants. Avec le substrat **485**, non seulement l'iminium est formé et la réaction de type Mannich est observée mais l'hydrolyse d'un des éthers d'énol a également eu lieu. L'acide présent dans le milieu et l'eau libérée lors de la formation de l'iminium suffisent pour réaliser cette hydrolyse (qui avait été réalisée avec  $\text{H}_2\text{SO}_4(\text{conc})/\text{MeOH}$  au paragraphe II.1.2) et ainsi former le produit **487**, sous la forme d'un seul diastéréoisomère. Le Schéma 150 résume les différents essais effectués avec condensation du benzaldéhyde (1.2 éq.) sur l'amine **485**. Seulement trois acides ont conduit à la formation du composé **487**, l'acide benzoïque, le TFA et le PPTS. Le TFA a permis d'obtenir les meilleurs résultats en termes de rendement et de reproductibilité.



Acide	T(°C)	t(h)	Rdt (%)
PhCO <sub>2</sub> H	115	21	37-50
PhCO <sub>2</sub> H	115	17	33
PhCO <sub>2</sub> H	25	100	0
BF <sub>3</sub> ·Et <sub>2</sub> O	115	21	0
APTS	115	21	0
B(OH) <sub>3</sub>	115	38	0
TFA	115	21	50
PPTS	115	21	37

Schéma 150. Réaction de type Mannich et hydrolyse d'éther d'énol acido-catalysées.

Les études ont donc été poursuivies avec le TFA afin de tenter d'améliorer le rendement. La température et le nombre d'équivalents des réactifs ont été étudiés en particulier (Schéma 151). Pour des températures inférieures à 50 °C, la réactivité change, l'amine de départ est consommée mais le produit formé n'est pas le produit **487**, ni même le diène intermédiaire. Il est difficile d'identifier le ou les produits alors formés. Les meilleures conditions ont été obtenues avec 1 équivalent de TFA, 1.2 équivalents de benzaldéhyde à 70°C pendant 21 heures.



Eq. de TFA	Eq. de PhCHO	T(°C)	t(h)	Rdt (%)
1	1.2	115	21	50
1	1.2	70	21	52
1	1.2	40	> 48	0
0.5	1.2	70	21	47
0.5	1	70	44	-*

\* Réaction très lente et pas totale.

Schéma 151. Diverses conditions réactionnelles utilisant le TFA et le benzaldéhyde.

Pour appliquer cette méthodologie à la synthèse du tétracycle des morphinanes, le benzaldéhyde devait être remplacé par un autre aldéhyde. Le glyoxylate d'éthyle précédemment utilisé ne pouvait pas convenir. Le centre carboné en  $\alpha$  de l'azote serait alors beaucoup trop réactif vis-à-vis de nucléophiles (tel que l'eau) libérés lors de la formation de l'iminium. Le choix s'est porté sur le furfuraldéhyde qui devrait réagir comme le benzaldéhyde et se comporter comme un acide masqué grâce au noyau furanique, rendant ainsi possible une future réaction de Friedel-Crafts pour former le cycle D des morphinanes et analogues. Il s'est avéré que la réaction était beaucoup plus propre qu'avec le phényle et qu'une purification n'était pas nécessaire, conduisant à l'obtention de très bons rendements (Schéma 152).

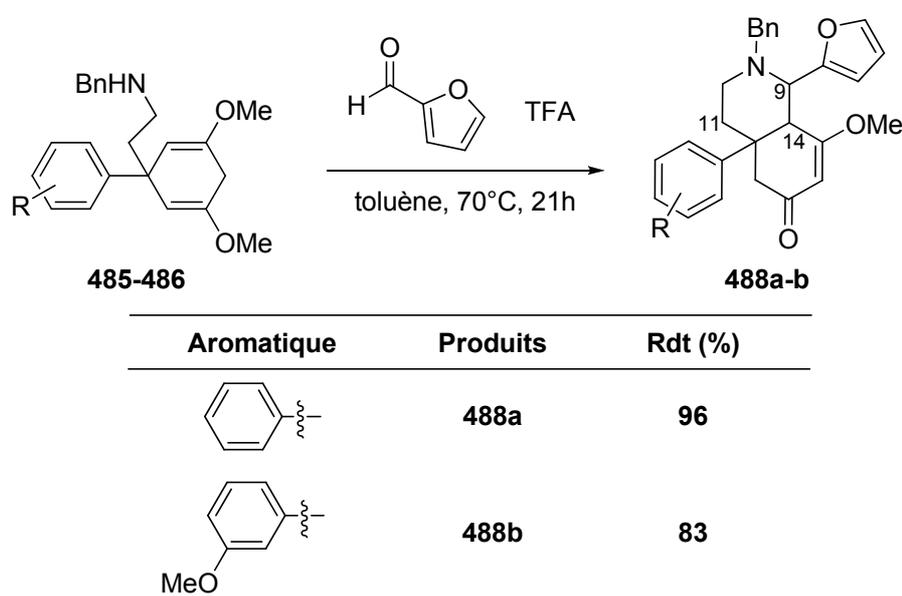


Schéma 152. Réaction de type Mannich avec le furfuraldéhyde.

Les composés **488a** et **488b** sont obtenus sous la forme d'un seul diastéréoisomère. Ni le composé **487** ni les deux composés **488** n'ont pu être cristallisés afin de déterminer avec exactitude la stéréochimie relative des centres créés. Des analyses NOESY ont été effectuées sur les composés **487** et **488a** afin d'obtenir des informations sur la stéréochimie. Nous avons pu mettre en évidence la présence d'interactions dipolaires caractéristiques. Ce sont les protons en C9 et C14 qui peuvent donner le plus d'informations. Malheureusement, que ces protons soient en relation *cis* ou *trans*, ils peuvent se voir dans l'espace donc leur tâche de corrélation n'est pas significative. Cependant les tâches de corrélation observées sont d'une intensité assez faible ce qui laisse penser qu'ils pourraient être en relation *trans*. Cette relation *trans* peut éventuellement être confirmée par une autre corrélation mise en évidence sur la Figure 10. Les deux CH voient chacun un des deux protons du CH<sub>2</sub> en  $\beta$  de l'amine (C11). Ce CH<sub>2</sub> et les deux CH appartenant

au même cycle, si les deux protons sont en relation *trans* ils peuvent voir chacun un proton du CH<sub>2</sub> de part et d'autre du cycle. S'ils sont en *cis*, ils doivent en théorie voir le même proton.

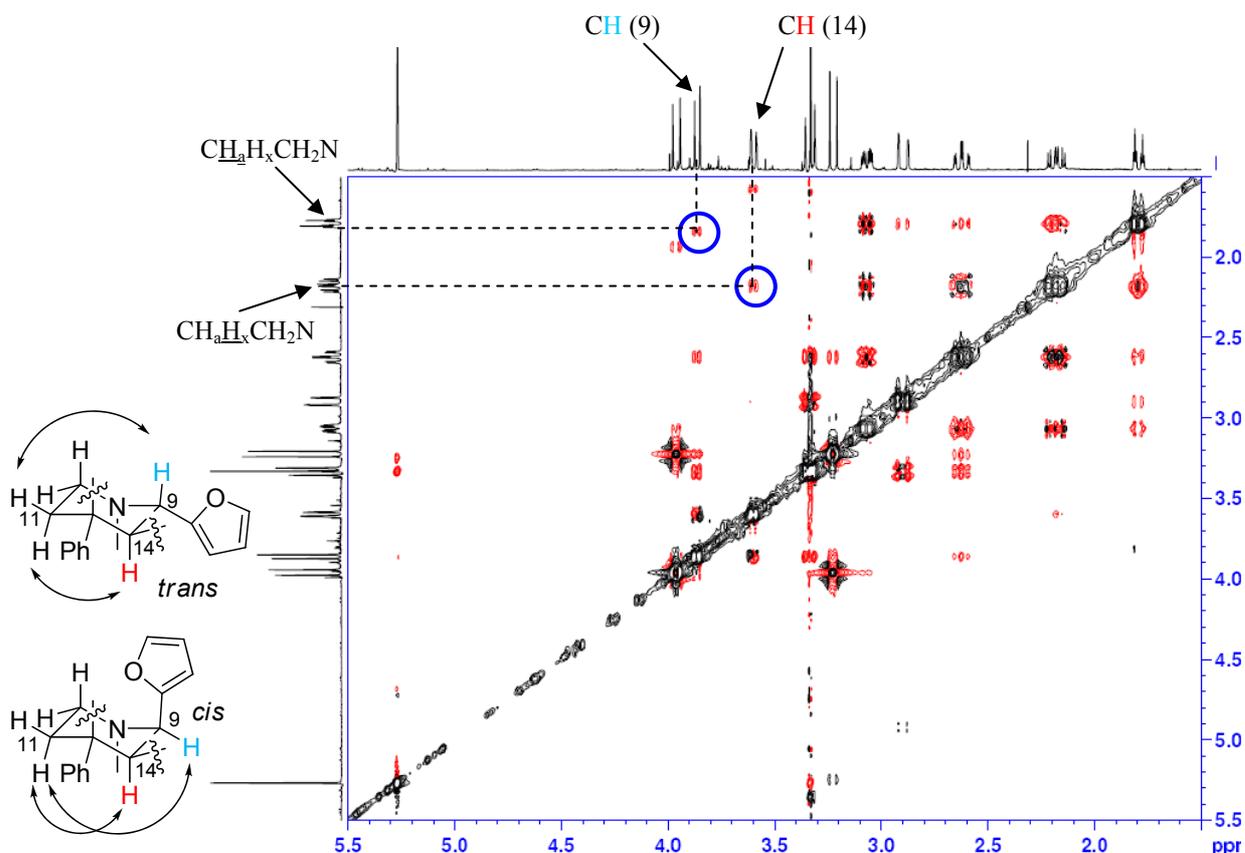


Figure 10. Agrandissement du spectre NOESY du composé 488a enregistré dans le CDCl<sub>3</sub> sur un 400 MHz.

Les protons des centres C9 et C14 sont alors très probablement en *trans*. Etant donné que trois centres stéréogènes sont créés lors de cette cyclisation, il fallait trouver une autre relation pour savoir si la jonction de cycle entre les cycles C et D était *cis* ou *trans*. Sur le spectre NOESY complet du composé 488a, une tâche de corrélation est visible entre les aromatiques et le CH en C14, il est donc très probable que ce CH et le phényle (cycle A des morphinanes) soient du même côté. De plus si l'on considère la relation *trans* entre les deux CH en C9 et C14, celui en C9 ne devrait pas avoir de protons aromatiques à proximité dans l'espace, et en effet aucune tâche de corrélation n'est observée. Les cycles C et D sont donc probablement en relation *cis*.

Après analyse de ces spectres NOESY, il est donc probable que cette cyclisation se soit faite en *cis* et que l'iminium ait été attaqué par la même face que pour l'approche avec le cuivre (Schéma 153). La configuration relative est donc identique à celle des systèmes 438a-c. Cette stéréochimie relative des centres a pu être confirmée sans ambiguïté dans la suite de la synthèse grâce à une analyse de diffraction des rayons X d'un dérivé cristallin (500b, *vide infra*).

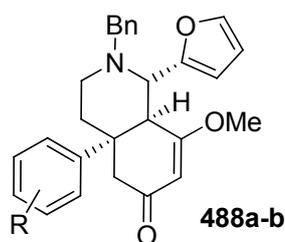


Schéma 153. Stéréochimie relative des composés 488a et b.

Comme dans le cas de la catalyse au cuivre, la configuration de la jonction de cycle C/D *cis* permet d'accéder à la famille des alcaloïdes de type pallidinine. Enfin, l'épimérisation du centre en  $\beta$  de l'amine (C14) comme précédemment devrait permettre d'atteindre les morphinanes.

### III.2.2. Utilisation de la méthodologie "iminium" vers la synthèse des morphinanes.

Dans le cas des composés **488a-b**, l'énone pouvait être réduite sans problème, contrairement aux composés **452a-c** qui portent une fonction ester. Après réduction de l'énone, l'alcool **489a** est obtenu sous la forme de deux diastéréoisomères. Ces derniers sont ensuite traités en milieu acide pour obtenir l'énone correspondante **491a**. Cependant, un mélange de produits est observé. L'utilisation d' $\text{H}_2\text{SO}_4$  (10%) ou de HCl (2N) donne les mêmes résultats. On ne note aucune influence du temps de réaction ou de la température. Le produit minoritaire observé **490a** est le produit issu d'une déshydratation. La proportion d'eau jouant un rôle dans l'obtention du produit désiré, le mélange HCl (2N)/THF a été modifié jusqu'à obtention des conditions optimales (5/1). Les rendements indiqués sont calculés sur les deux étapes (Schéma 154). La réaction effectuée avec du HCl "sec" (2M dans l'éther diéthylique) a été réalisée afin de bien montrer l'influence de la quantité d'eau.

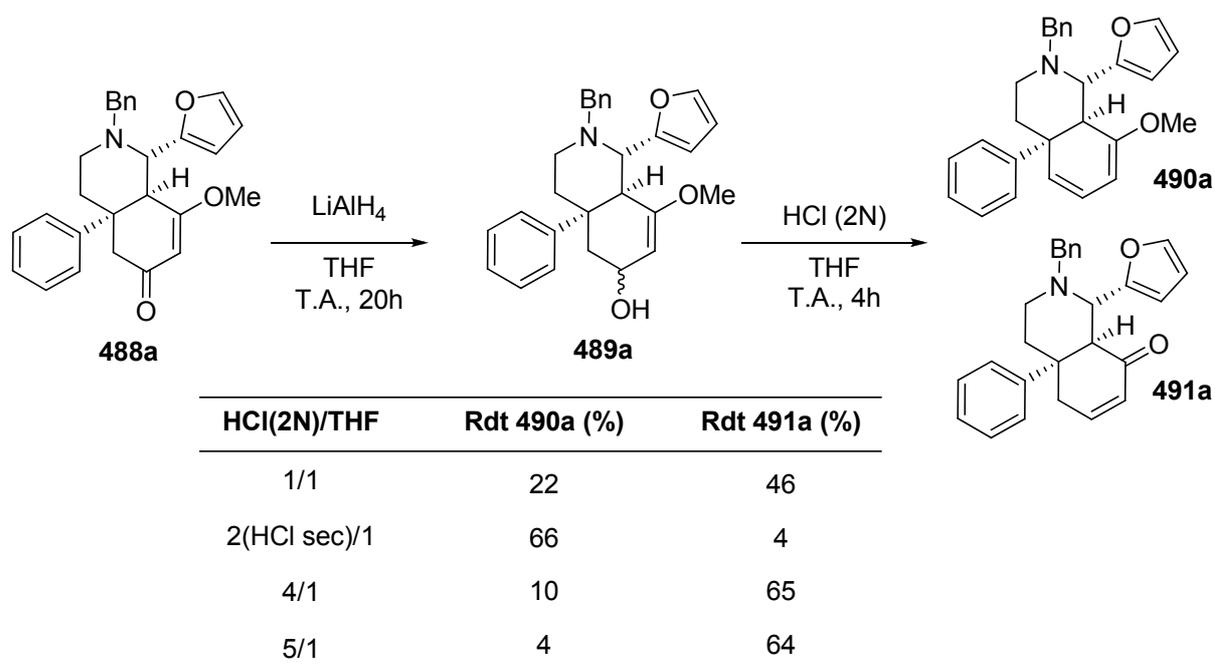


Schéma 154. Conditions optimales pour l'obtention de l'énone 94a.

Les premiers essais (influence de la température, du temps,...) avaient été réalisés avec un mélange HCl (2N)/THF, 1/1, et le produit **490a** avait toujours été obtenu à hauteur de 20%. Pour éviter de perdre ce produit, des conditions opératoires devaient être trouvées afin de le transformer en **491a**. Seuls deux exemples ont été trouvés dans la littérature, relatant le passage d'un diène/éther d'énol à une énone ayant l'oxygène toujours sur le même carbone. Le groupe de Yamamoto<sup>203</sup> a utilisé des combinaisons de fluorure de tétrabutylammonium avec différents acides afin de réaliser ce genre de transformation. Les meilleurs résultats sont obtenus avec  $\text{BF}_3 \cdot \text{Et}_2\text{O}$  et HCl (Schéma 155).

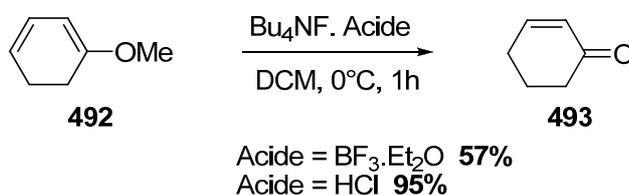


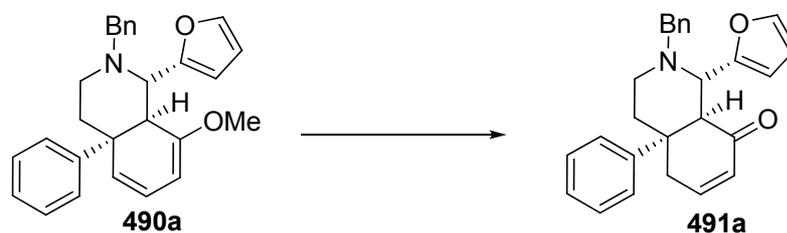
Schéma 155. Transformation de Yamamoto.

Un autre groupe a utilisé de l'Amberlyst 15 pour réaliser cette transformation sur une chaîne ouverte.<sup>204</sup> Ces conditions réactionnelles ont été testées, sans grand succès, le système **490a** étant très peu réactif. Une alternative était de déméthyliser l'éther d'énol ce qui devait entraîner la

<sup>203</sup> Gevorgyan, V.; Yamamoto, Y. *Tet. Lett.* **1995**, *36*, 7765-7766.

<sup>204</sup> Prandi, C.; Ferrali, A.; Guarna, A.; Venturello, P.; Occhiato, E. G. *J. Org. Chem.* **2004**, *69*, 7705-7709.

formation de l'énone. Pour cela, il fallait trouver des conditions de déméthylation qui ne débénzyle pas l'amine. TMSI a été testé et la conversion a pu se faire avec un rendement maximum de 52% sans débénylation de l'amine (Schéma 156).



Réactifs	conditions	Rdt (%)
Amberlyst 15 DCM/H <sub>2</sub> O	T.A., 44h	0
TBAF (1 eq), HCl(1.5 éq.) H <sub>2</sub> O (2 éq.), DCM	T.A., 2 jours	10
TBAF (2 eq), HCl(3 éq.) H <sub>2</sub> O (4 éq.), DCM	T.A., 6h 40°C, 18h	8
TMSI (1 + 1 éq.) DCM	-20°C, 5h T.A., 16h T.A., 24h	traces
TMSI (1,1 éq.) CHCl <sub>3</sub>	Δ, 3 jours	traces
TMSI (5 éq.) CHCl <sub>3</sub>	T.A., 24h Δ, 2h	37
TMSI (5 éq.) CHCl <sub>3</sub>	Δ, 18h	52

Schéma 156. Conversion du diène/éther d'énol en énone.

Les réactions de réduction de la cétone et formation de l'énone ont ensuite été appliquées au composé **488b**. Dans ce cas, le composé déshydraté **490b** ne pouvait pas être converti en **491b** par déméthylation car il possède un autre groupement méthoxy. Cependant, il a été obtenu à hauteur de seulement 6% avec l'utilisation des conditions optimales mises en place précédemment. Cette réaction a toutefois donné un résultat surprenant, puisqu'un troisième produit **494b**, dont la double liaison a été réduite, est formé à hauteur de 17% (Schéma 157). Il est probable que ce produit résulte de la réduction totale du C=O en CH<sub>2</sub> lors de la première étape, l'éther d'énol étant ensuite engagé sans purification et transformé en cétone dans le milieu acide.

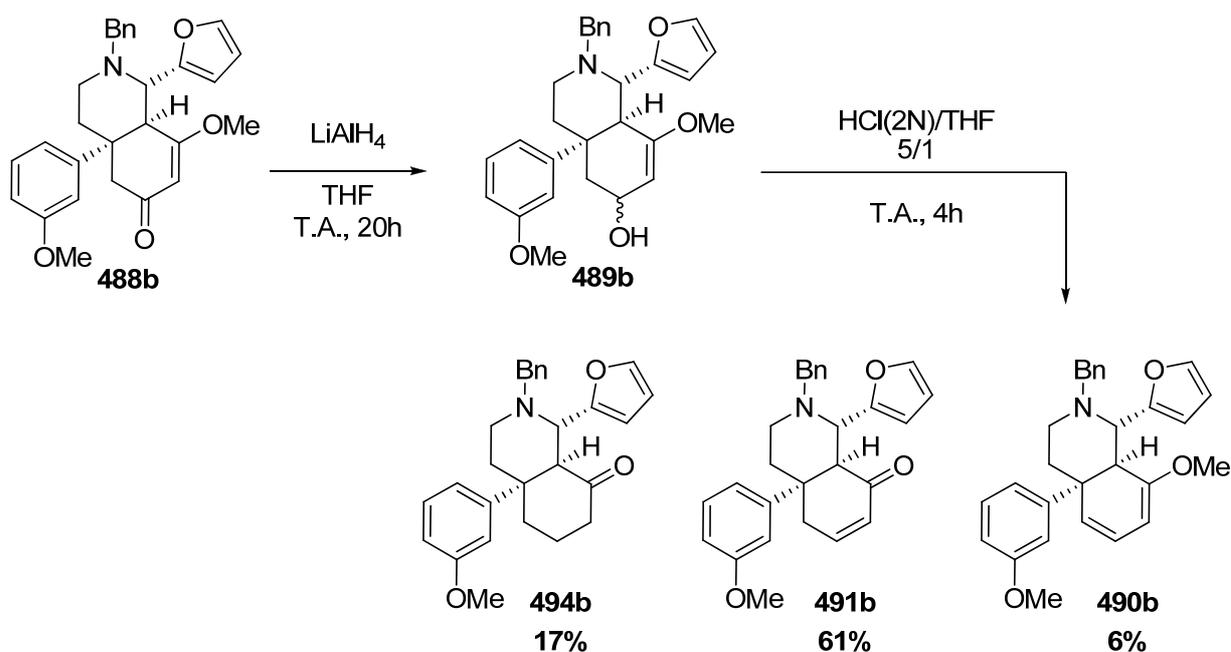


Schéma 157. Réduction et formation d'énone.

A ce stade de la synthèse, l'épimérisation du centre en  $\alpha$  de la cétone du composé **491a** a été envisagée afin d'atteindre les dérivés de la morphine. Plusieurs conditions ont été testées : (1) un mélange *t*-BuOK/*t*-BuOH dans le THF, (2) la LDA de  $-78^\circ\text{C}$  à température ambiante sur 7h et (3) la LDA à  $-78^\circ\text{C}$  pendant 2h avec hydrolyse à froid. Toutes ces conditions n'ont conduit qu'à la dégradation du produit et dans le dernier cas, un peu de produit de départ a été retrouvé. L'énone rigidifiant trop le système, la double liaison a donc été hydrogénée afin de rendre des degrés de liberté à la molécule. Afin d'hydrogéner la double liaison sans couper la liaison benzylique, l'hydrogénation classique avec Pd/C a été rejetée et l'utilisation de réactif de type "CuH" utilisé par Lipshutz<sup>205</sup> a été envisagée. L'utilisation d'un réactif de type Stryker avec un ligand achiral bidentate diphosphine<sup>206</sup> a permis d'hydrogéner la double liaison avec un bon rendement de 72% (Schéma 158).

<sup>205</sup> Lipshutz, B. H. *Modern Organocopper Chemistry*, Ed. Krause N. Wiley-VCH Verlag GmbH, 2002, ISBN: 3-527-29773-1, p. 167-187.

<sup>206</sup> Baker, B. A.; Bošković, Ž. V.; Lipshutz, B. H. *Org. Lett.* **2008**, *10*, 289-292.

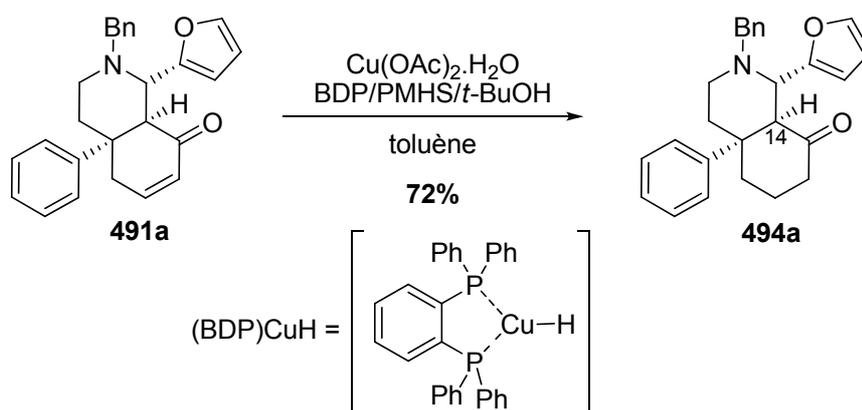


Schéma 158. Hydrogénation de la double liaison.

Une tentative d'épimérisation a été réalisée sans succès sur le composé **494a**, au moyen de la LDA, le produit de départ étant récupéré inchangé. A ce stade, il existait toujours deux options, l'épimérisation en C14 qui semblait être difficile à réaliser sans autres modifications ou un changement de conformation qui rapprocherait l'aromatique et le furane pour une éventuelle cyclisation et un accès au tétracycle de la pallidine.

Afin de forcer l'aromatique et le furane à se placer à proximité, il fallait induire une certaine contrainte comme Kano l'a montré lors de sa synthèse de la ( $\pm$ )-*o*-méthylpallidine.<sup>207</sup> En raison de la contrainte allylique due au système N-C=O du groupement CBz, l'épimérisation du carbone au pied de l'aldéhyde est facilitée et a pour effet d'induire une proximité entre l'aromatique et l'aldéhyde permettant la formation du dernier cycle par réaction de Friedel-Crafts (Schéma 159).

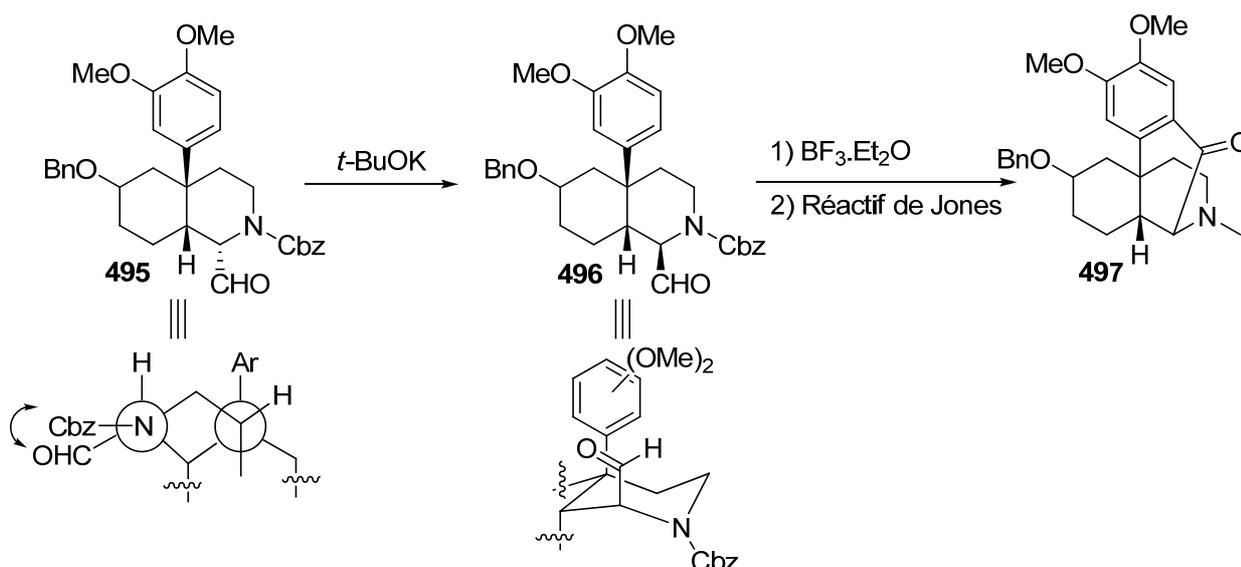
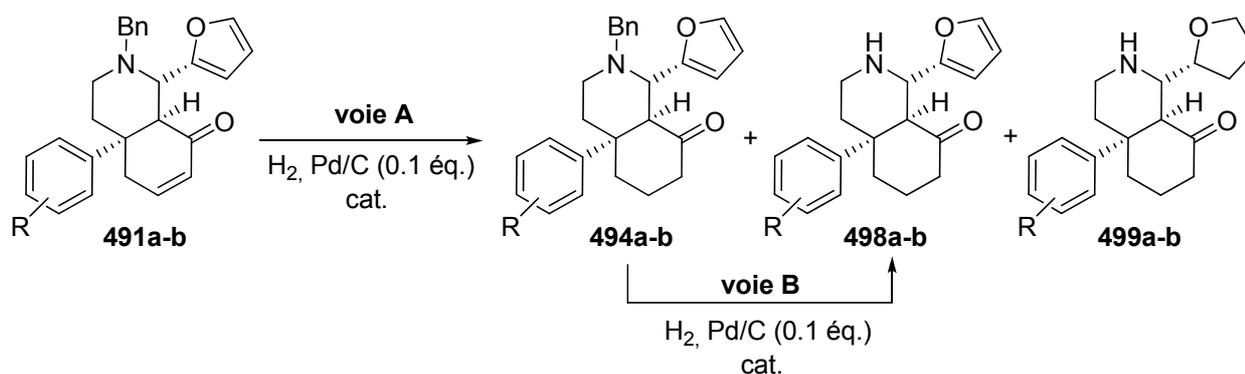


Schéma 159. Epimérisation et cyclisation par le groupe de Kano.

<sup>207</sup> Kano, S.; Yokomatsu, T.; Nemoto, H.; Shibuya, S. *J. Am. Chem. Soc.* **1986**, *108*, 6746-6748.

Dans notre cas si une contrainte de ce type est introduite, la conformation la plus stable rapprocherait considérablement le C10 et l'aromatique (cette hypothèse a été confirmée par des calculs DFT sur tous les conformères). Ainsi, la cyclisation pourrait certainement avoir lieu directement et ainsi donné le squelette de la pallidine. Pour introduire une telle contrainte sur le système étudié, il nous fallait donc changer de groupement protecteur sur l'azote. Il était alors nécessaire de débenzyler l'amine. La réaction avec "CuH" n'était donc plus nécessaire. Une hydrogénation directe de la double liaison et de la liaison benzylique des composés **491a** et **491b** donnerait en une seule réaction le produit désiré. Cette hydrogénation s'est avérée difficile, malgré plusieurs conditions testées. La double liaison est hydrogénée facilement, en revanche la liaison benzylique est plus difficile à cliver. De plus, si les conditions sont trop drastiques, le furane est lui aussi hydrogéné (composés **499a** et **499b**). Le Schéma 160 montre les différents tests effectués. Les conditions optimales sont un compromis entre le rendement et la sélectivité de la réaction (résultats encadrés). L'utilisation de l'acide formique en quantité catalytique avec 0.1 équivalent de Pd/C 10% dans un mélange MeOH/AcOEt, 1/1, durant une nuit a donné les meilleurs résultats. Seulement quelques traces du composé entièrement hydrogéné **499** sont observées et le composé désiré **498** est obtenu majoritairement. Le composé minoritaire **494**, encore benzylé, peut être remis en réaction (voie B) et, dans des conditions similaires (dernière ligne), peut donner le composé **498** correspondant. Il est intéressant de noter que l'utilisation d'une quantité catalytique d'acide perchlorique a entraîné une dégradation totale du produit et que l'utilisation d'un appareillage d'hydrogénation en flux continue (HCube) n'améliore en aucun cas la sélectivité et les rendements.

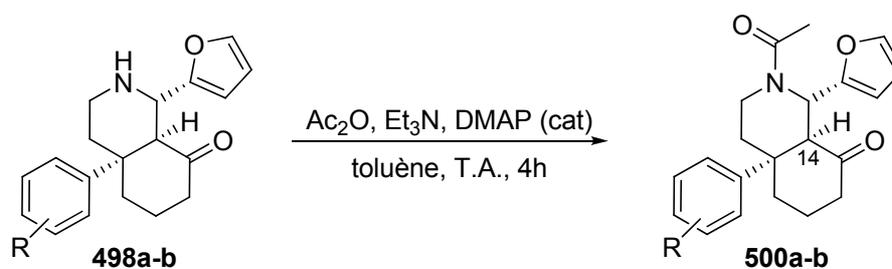


Voie	Réactif	cat.	t(h)	solvants	Rdt 494 (%)	Rdt 498 (%)	Rdt 499 (%)
A	<b>491a</b>	/	40	MeOH	47	19	0
A	<b>491a</b>	acide formique	14	MeOH AcOEt	29	56	traces
A	<b>491a</b>	HClO <sub>4</sub>	14	MeOH AcOEt	/	/	/
A <sup>1</sup>	<b>491a</b>	acide formique	22	MeOH AcOEt	/	/	quant.
A	<b>491b</b>	acide formique	14	MeOH AcOEt	13	48	traces
A	<b>491b</b>	Et <sub>3</sub> N	14	MeOH AcOEt	35	33	33
A	<b>491b</b>	acide acétique	14	MeOH AcOEt	4	35	37
B	<b>494a</b>	acide formique	Hcube <sup>2</sup> (1mL/min)	MeOH AcOEt	9	20	0
B	<b>494a</b>	/	21	MeOH	/	49	0
B	<b>494b</b>	acide formique	14	MeOH	9	58	0

1. Utilisation de 0.15 éq. de Pd/C. 2. Utilisation de 90 bars de H<sub>2</sub>.

### Schéma 160. Conditions réactionnelles de l'hydrogénation.

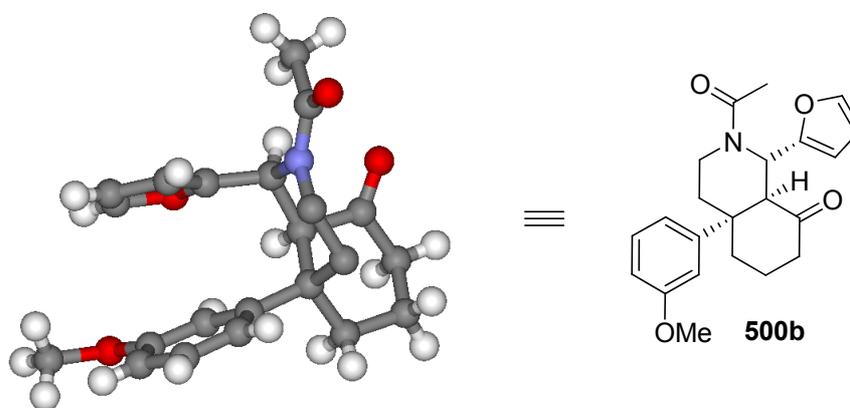
Une fois le composé **498** en main, nous avons protégé l'amine sous forme d'acétamide, car cette fonction est connue pour induire une contrainte allylique-1,3 (A<sub>1,3</sub>). La protection de l'amine est réalisée sans aucun problème sur les deux composés **498** (Schéma 161).



Aromatique	Produits	Rdt (%)
	<b>500a</b>	<b>91</b>
	<b>500b</b>	<b>87</b>

Schéma 161. Acétylation de l'amine.

Le composé **500b** s'est avéré cristallin et la stéréochimie relative des centres a pu être déterminée grâce à une analyse par diffraction des rayons X (Figure 11). Cette structure a permis à la fois de confirmer la stéréochimie relative qui avait été déduite des analyses NOESY du composé **488a** et également de montrer l'influence de la contrainte allylique imposée par le groupement acétamide.

Figure 11. Structure aux rayons X du composé **500b**.

A ce stade, la conformation était idéale pour continuer la synthèse vers la pallidine et ses dérivés. Cependant, le composé **500b** a été soumis à la réaction d'épimérisation en C14 pour tenter d'atteindre la morphine et ses dérivés. Avec la LDA, la réaction n'évolue pas et avec *t*-BuOK, le composé de départ est dégradé. L'accès aux alcaloïdes de type morphine semblait à nouveau compromis.

Pour se rapprocher un peu plus du système **496** de Kano et continuer vers la synthèse du tétracycle des dérivés de la pallidine, le cycle furane devait être oxydé en acide. Les exemples,

dans la littérature, d'oxydation du furane en acide utilisent trois méthodes différentes, la plus répandue étant l'utilisation d'une quantité catalytique de ruthénium (III) en présence de périodate de sodium.<sup>208</sup> Les deux autres méthodes, moins utilisées, sont l'ozonolyse<sup>209</sup> et l'utilisation de permanganate de potassium en milieu tamponné.<sup>210</sup> Les conditions utilisant un mélange  $\text{RuCl}_3/\text{NaIO}_4$ <sup>211</sup> ont été testées sur **494a** et **500a**. Ces deux réactions n'ont pas conduit aux produits attendus, seuls des produits de dégradation étant observés. L'ozonolyse<sup>212</sup> a ensuite été tentée sur le composé **500b** suivie directement par une estérification à l'aide du triméthylsilyldiazométhane.<sup>213</sup> De nouveau, le produit a été totalement dégradé. La fragilité du composé furanique posait problème. Les dernières conditions réactionnelles que nous avons alors testées devaient se révéler meilleures étant donné que le milieu réactionnel est tamponné ( $\text{Bu}_4\text{NHSO}_4$ ). L'oxydation du furane par  $\text{KMnO}_4$  a donc été tentée sur **500b**. La RMN du brut réactionnel a montré que le produit **500b** était toujours présent en mélange avec un ou plusieurs autres produits. La présence du produit de départ était encourageante par rapport aux deux autres méthodes totalement destructrices. Afin de déterminer si une partie du produit avait été transformé en acide correspondant, le brut réactionnel a été utilisé pour former l'ester méthylique de l'éventuel acide présent dans le mélange. Après purification du mélange réactionnel, un produit totalement suroxydé sous forme d'un énol stable **501**, a été isolé en plus du produit de départ (Schéma 162).

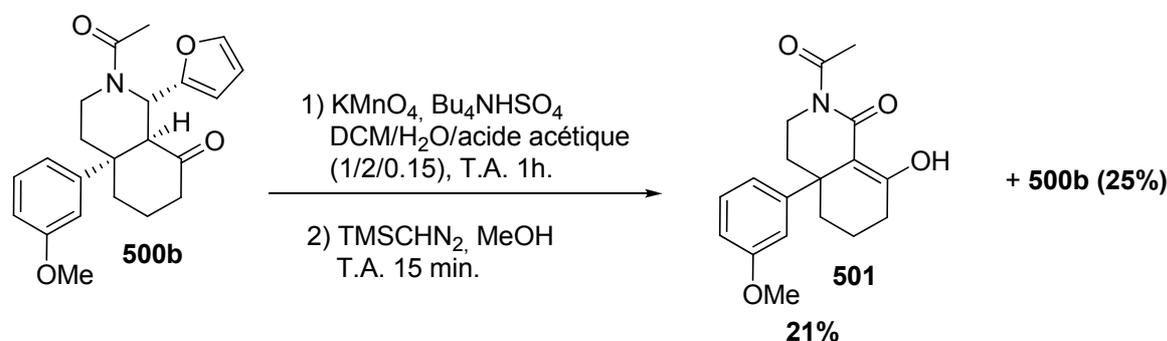


Schéma 162. Oxydation du furane.

<sup>208</sup> (a) Carlsen, P. H. J.; Katsuki, T.; Martin, V. S.; Sharpless, K. B. *J. Org. Chem.* **1981**, *46*, 3936-3938. (b) Danishefsky, S. J.; DeNinno, M. P.; Chen, S.-H. *J. Am. Chem. Soc.* **1988**, *110*, 3929-3940.

<sup>209</sup> (a) Harries, C. *Ber.* **1903**, *36*, 1936. (b) Doyle, T. W.; Martel, A.; Luh, B.-Y. *Can. J. Chem.* **1977**, *55*, 2708-2713.

<sup>210</sup> Allenmark, S.; Lamm, B. *Chirality* **2001**, *13*, 43-47.

<sup>211</sup> Conditions réactionnelles : Liu, L.-X.; Peng, Q.-L.; Huang, P.-Q. *Tet. Asym.* **2008**, *19*, 1200-1203.

<sup>212</sup> Conditions réactionnelles : Sollogoub, M.; Pearce, A. J.; Hérault, A.; Sinaÿ, P. *Tet. Asym.* **2000**, *11*, 283-294.

<sup>213</sup> Conditions réactionnelles : Liu, G.; Sieburth, S. McN. *Org. Lett.* **2005**, *7*, 665-668.

Le produit **501** était certainement déjà formé après la première étape mais la RMN du brut réactionnel intermédiaire n'étant pas très propre, il était difficile de le discerner. Le rendement du produit **501** est certes faible mais donne un espoir pour cette réaction. En effet, **501** est issu de l'oxydation du furane, suivie d'une décarboxylation et d'une nouvelle oxydation. Les conditions réactionnelles devraient être modifiées et améliorées et il devrait être possible d'obtenir le produit désiré.

### III.2.3. Conclusion.

L'utilisation d'iminium pour la réaction de type Mannich est très efficace. Les rendements sont bons et la transformation d'un des éthers d'énols *in situ* permet d'économiser une étape par rapport à la précédente méthodologie. La présence du furane simplifie également les étapes jusqu'à la formation de l'énone. Cette voie de synthèse est nettement plus rapide et plus efficace que celle utilisant le cuivre. Ensuite, le changement de groupement protecteur sur l'amine ne rajoute qu'une seule étape puisque la déprotection se fait en même temps que l'hydrogénation de la double liaison. La fin de la synthèse n'est pas encore totalement au point et beaucoup d'essais restent encore à faire. Les conditions d'oxydation du furane sont à mettre en place, d'autres groupements protecteurs (à la place de l'acétate) pourront également être testés afin d'arriver à terme à la formation du quatrième cycle du squelette des morphinanes.

### III.3. Réactions en présence de base.

En parallèle avec les réactions procédant *via* des iminiums, une étude a été réalisée sur des réactions assistées par des bases. En effet, sur une imine de type **502**, une base doit pouvoir arracher les protons bis-allyliques, ce qui entrainerait une réaction de type Mannich *via* un processus de cyclisation anionique 6-*endo*-trig (Schéma 163). En théorie, cette réaction pourrait être catalytique en base.

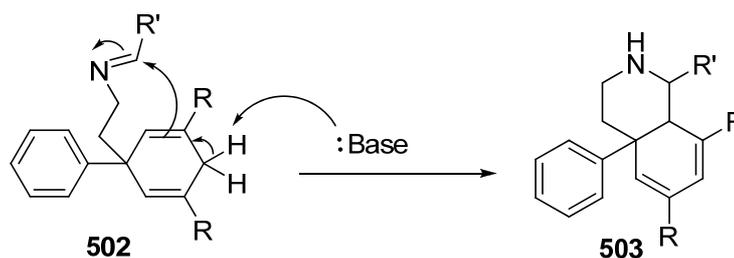


Schéma 163. Cyclisation anionique de type Mannich.

L'intérêt de réaliser ce genre de réactions est d'obtenir les mêmes produits que dans les deux voies précédentes mais sur des substrats dépourvus de substituants R = OMe. Ceci aurait pour effet de faciliter la fonctionnalisation ultérieure des produits de cyclisation dont le degré d'oxydation est trop élevé lorsque R=OMe, ce qui entraîne des transformations supplémentaires. Enfin, il serait également possible d'étendre cette méthodologie en version asymétrique avec l'utilisation de bases chirales. Deux imines différentes ont été synthétisées avec R' = furane, ce qui présente l'avantage de fournir des imines stables (Schéma 164).

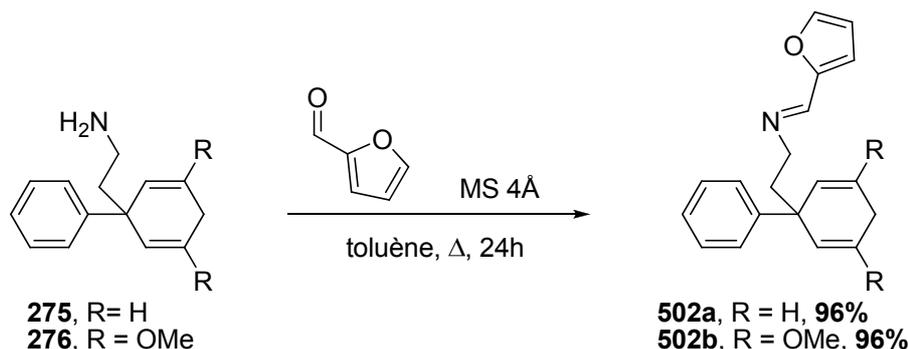
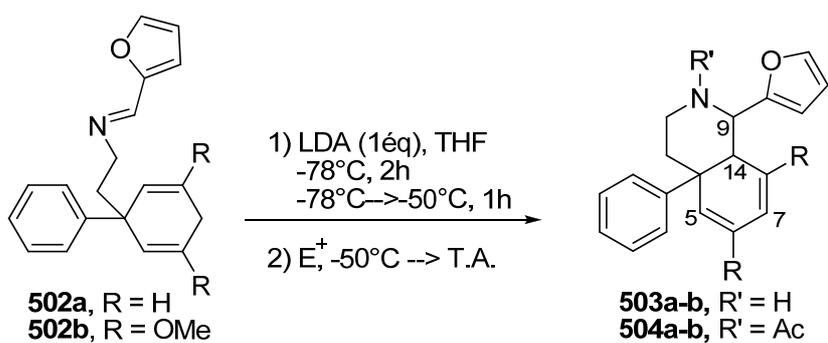


Schéma 164. Formation d'imines dérivées du furfuraldéhyde.

La base qui a été utilisée pour réaliser les cyclisations sur les imines **502** est la LDA. Les imines dérivées du glyoxylate d'éthyle n'ont pas été utilisées. Etant trop fragiles, elles doivent être synthétisées *in situ* et par conséquent il est difficile d'obtenir un milieu totalement exempt d'eau. Afin de réaliser la cyclisation de type Mannich, l'imine **502** est laissée 3h avec la LDA puis un électrophile est ajouté au milieu réactionnel afin de piéger l'amine, celle-ci pouvant donc être protégée *in situ* (Schéma 165). Les premières réactions ont été réalisées avec NH<sub>4</sub>Cl comme électrophile ce qui permettait d'obtenir des amines secondaires **503**. Au vu des résultats obtenus, plutôt satisfaisants, l'anhydride acétique a été utilisé en tant qu'électrophile, la réaction a donné de bons résultats sur **502a** en revanche sur **502b** beaucoup de dégradation a été observée.



Réactif	Electrophile	Produit	Rdt (%)
<b>502a</b>	NH <sub>4</sub> Cl	<b>503a</b> (R = R' = H)	53
<b>502a</b>	Ac <sub>2</sub> O	<b>504a</b> (R = H, R' = Ac)	45
<b>502b</b>	NH <sub>4</sub> Cl	<b>503b</b> (R = OMe, R' = H)	42

Schéma 165. Cyclisation de type Mannich assistée par une base.

Pour toutes ces réactions, un seul diastéréoisomère est obtenu. Pour essayer de déterminer la stéréochimie relative des centres créés et la comparer à celle obtenue avec les autres méthodes, une analyse RMN ROESY (Rotating-frame Overhauser Effect Spectroscopy) du composé **503b** a été effectuée. Il est assez facile de voir que la jonction de cycle est très probablement *cis* comme dans les deux autres cas. En effet sur le spectre ROESY (Figure 12), le H en C14 corrèle avec quasiment tous les protons aromatiques (corrélations mises en évidence en rouge), ce CH et le cycle aromatique sont donc certainement *cis*. La relation entre le H en C9 et celui en C14 est plus délicate à déterminer. Que leur relation soit *cis* ou *trans*, ils peuvent se voir dans l'espace, donc leur tâche de corrélation n'est pas significative (mise en évidence en vert).

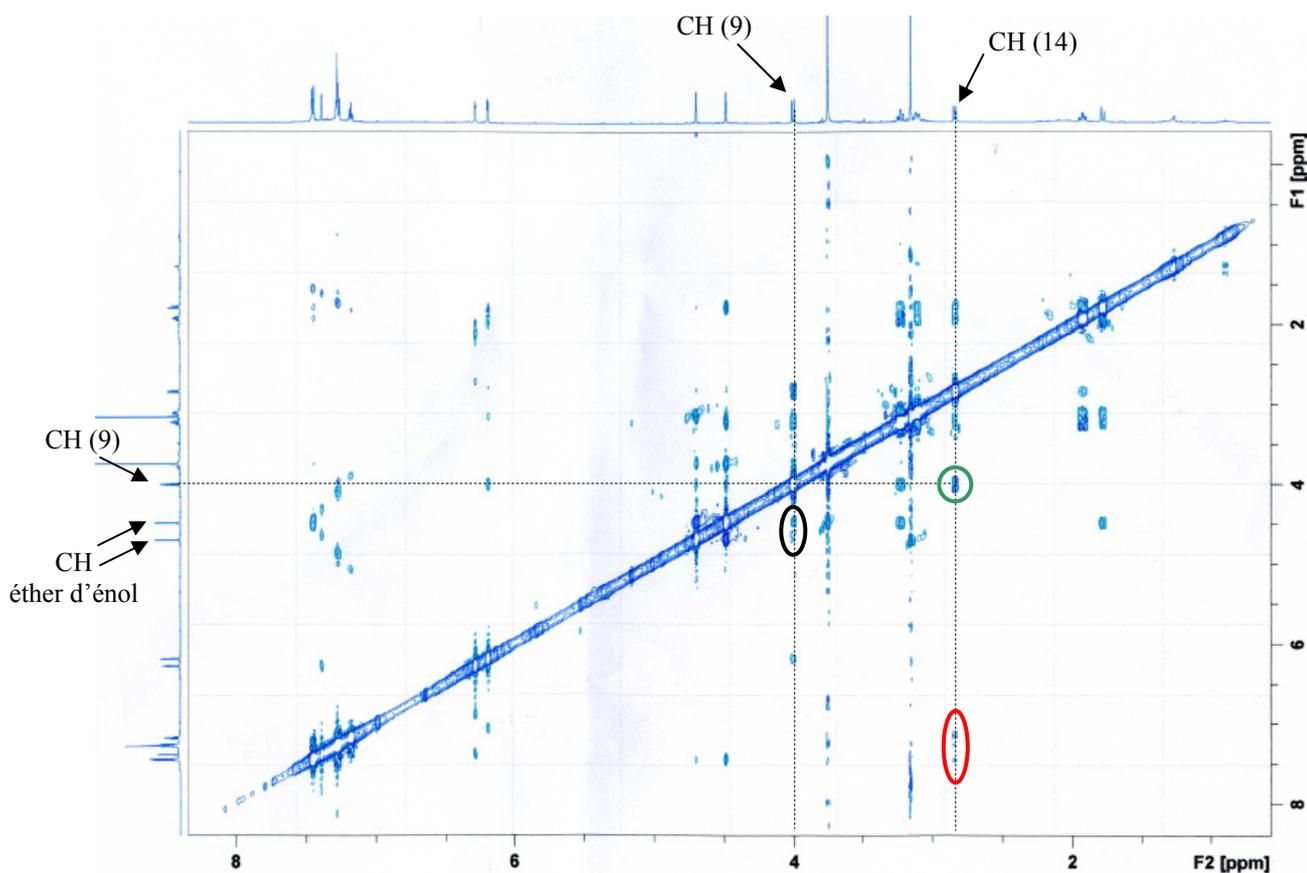


Figure 12. Spectre RMN ROESY du composé 503b enregistré dans le  $\text{CDCl}_3$  sur un 600 MHz.

Pour trouver la relation entre le proton en C9 et celui en C14 il faut regarder d'autres corrélations. Le proton en C9 corrèle avec les deux protons des éthers d'énol (entouré en noir). Sur un agrandissement de ce spectre (Figure 13), il est possible de voir que la tâche de corrélation d'un des deux protons est plus intense. D'après les autres tâches de corrélation de ce proton (éther d'énol), il s'agirait du proton en  $\alpha$  de la position benzylique, proton du carbone C5.

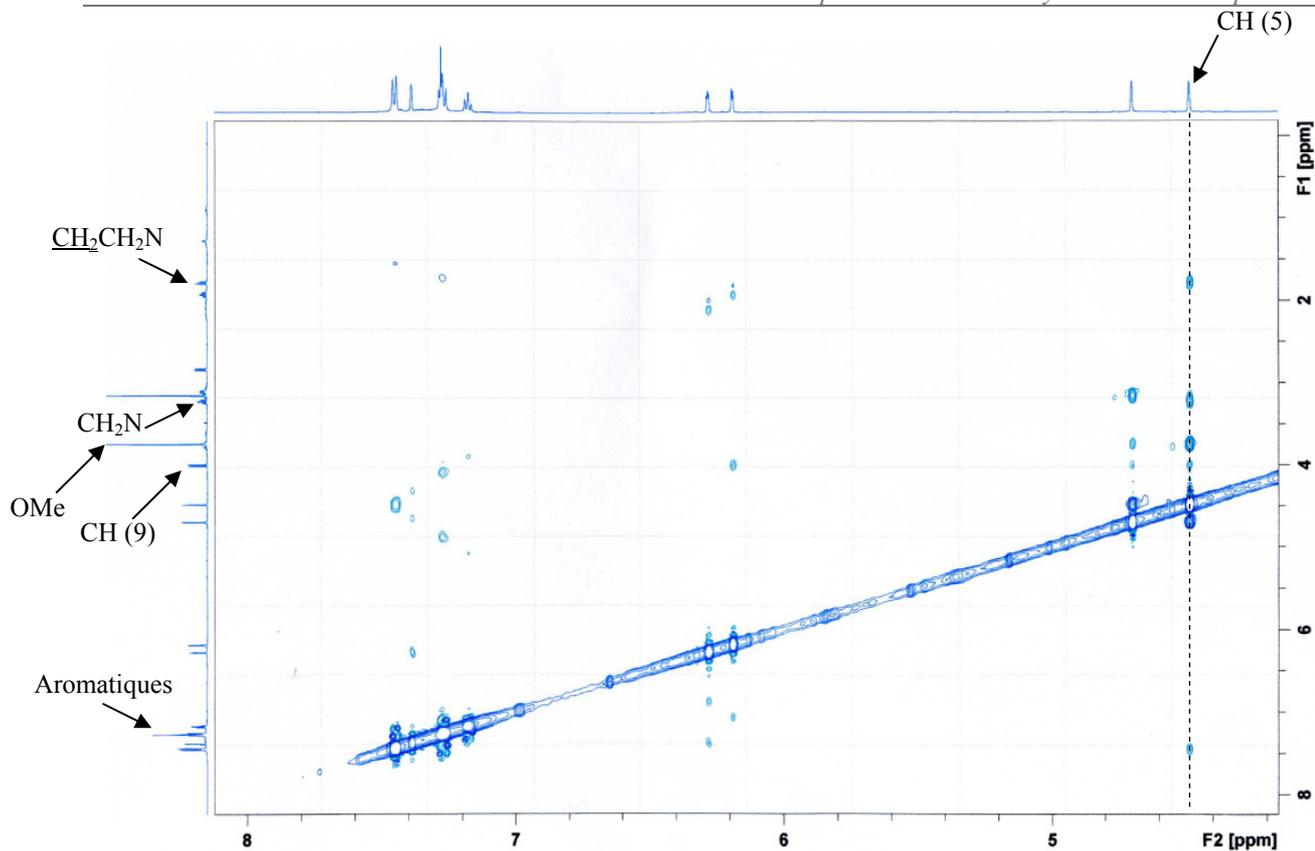


Figure 13. Agrandissement de la Figure 12.

Si les protons en C9 et C14 sont en *cis*, des représentations 3D de la molécule montre qu'il est quasiment impossible géométriquement que le proton en C9 puisse voir ce proton d'éther d'énol en C5 et que le proton en C14 ne voit aucun des deux H d'éther d'énols. Pour observer de tels connectivités, la molécule serait alors complètement recourbée sur elle-même et donc il y a de fortes probabilités pour que ce CH d'éther d'énol voit un des protons du furane, or aucune tâche de corrélation n'est visible. En revanche, d'après la représentation 3D du composé **503b** (obtenue par modélisation à partir de Chem3D vers.11.0, énergie minimisée par calcul semi-empirique en AM1) (Figure 14) avec les protons en C9 et C14 en *trans*, cette corrélation est tout à fait possible et les autres corrélations observées sont également possibles.

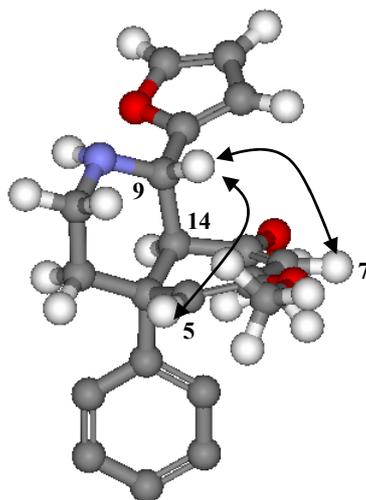


Figure 14. Représentation du composé **503b** avec *C/D cis* et *H9/H14 trans*.

Il y a donc une grande probabilité pour que la stéréochimie relative des centres créés soit la même que dans les deux autres voies de synthèse (Schéma 166).

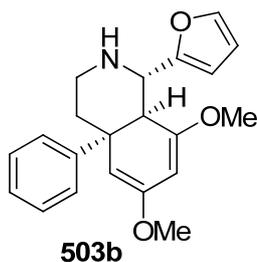


Schéma 166. Stéréochimie relative probable du composé **503b**.

Finalement, la stéréochimie relative des centres des composés **503** et **504** a pu être déterminée plus tard grâce à la formation d'un sel entre le composé **503a** et l'acide 3,5-dinitrobenzoïque. Ce sel a pu être soumis à une résolution de structure par une analyse de diffraction des rayons X (Figure 15), ce qui a confirmé la stéréochimie de jonction de cycle *cis* et la relation *trans* entre les protons en C9 et C14.

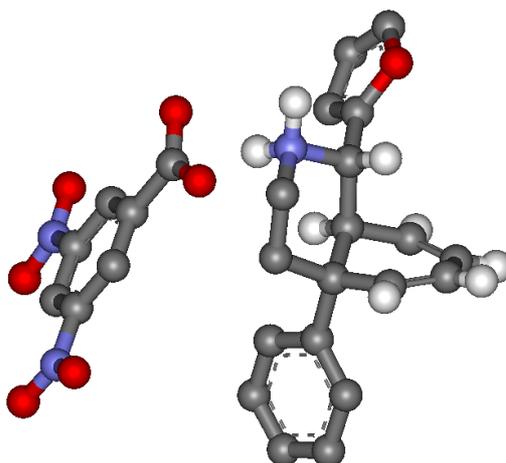


Figure 15. Structure aux rayons X du sel de **503a** et d'acide 3,5-dinitrobenzoïque.

L'objectif ensuite était de tester la viabilité de cette méthode en version asymétrique. Pour cela, plusieurs tests ont été effectués, basés sur la réaction **502a** → **504a**, suivant deux voies différentes. La première voie était l'utilisation d'une base chirale, de type amidure de lithium, en lieu et place de la LDA. La deuxième voie consistait à utiliser des ligands chiraux susceptibles de chélater le lithium.

Les amines chirales utilisées pour remplacer la diisopropylamine sont les amines **505** et **506** préparées en deux étapes à partir, respectivement, du (R)-phénylglycinol et du (S)-phénylglycinol.<sup>214</sup> L'amine et le *n*-BuLi sont ensuite prémixés avant la réaction pendant 1h à -78°C comme lors de la préparation de la LDA. Les rendements observés sont plutôt moyens mais pas très éloignés des résultats obtenus avec la LDA. Les excès énantiomériques, mesurés par HPLC, sont certes faibles mais permettent de valider le concept et d'envisager d'autres tests avec des amidures convenablement substitués (Schéma 167).

<sup>214</sup> (a) Hobuß, D.; Baro, A.; Laschat, S.; Frey, W. *Tetrahedron* **2008**, *64*, 1635-1640. (b) Shirai, R.; Sato, D.; Aoki, K.; Tanaka, M.; Kawashi, H.; Koga, K. *Tetrahedron* **1997**, *53*, 5963-5972.

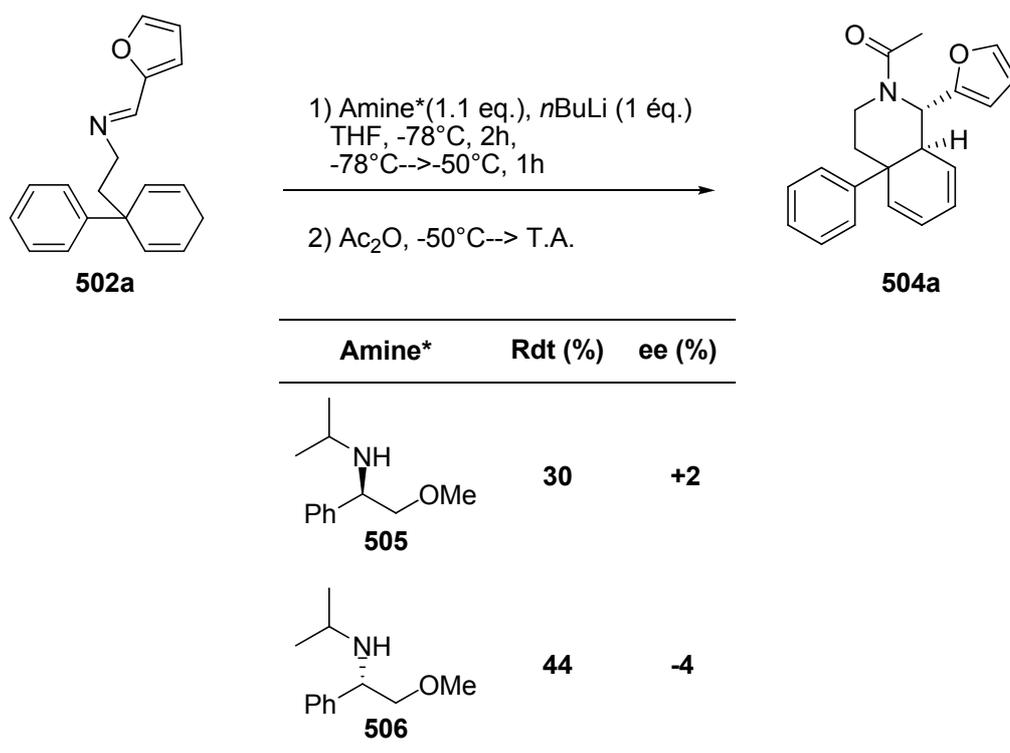


Schéma 167. Utilisation d'amines chirales.

La deuxième voie étudiée pour introduire la chiralité sur notre système est l'utilisation de ligands chiraux. Le THF pouvant servir de ligand du lithium, il s'est avéré nécessaire de réaliser la réaction dans un autre solvant. Les tests ont été réalisés dans le toluène. L'utilisation du DME pouvait servir de référence pour des ligands de type **507** (diéther dérivé de la (S,S)-hydrobenzoïne). Malheureusement la réaction n'a pas fonctionné dans le toluène, l'imine n'étant pas du tout réactive. L'utilisation du *n*-BuLi à la place de la LDA a conduit à la dégradation de l'imine et le test avec la spartéine **508** dans le THF n'a donné aucun excès énantiomérique (Schéma 168).

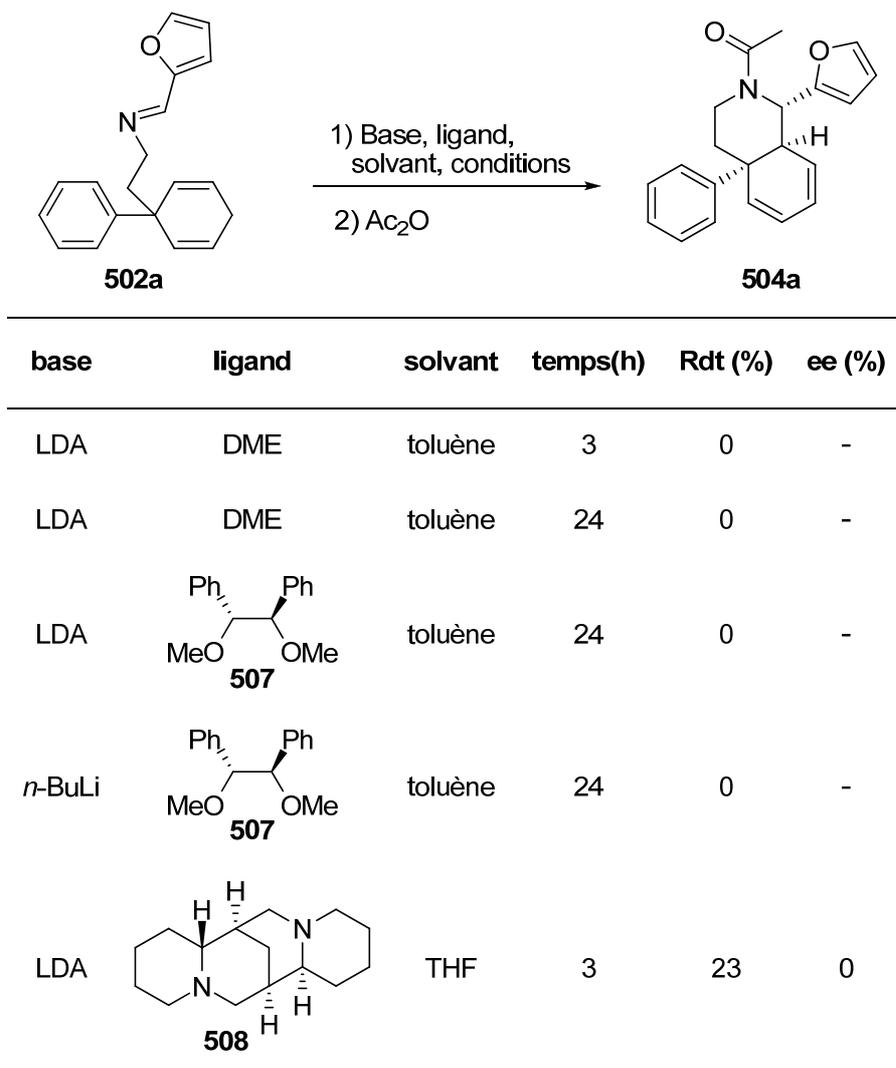


Schéma 168. Utilisation de ligands chiraux.

Cette deuxième voie n'a pas donné de résultats satisfaisants. La réaction n'a pas lieu dans le toluène et même en augmentant le temps de réaction, l'imine reste inchangée.

Afin de pouvoir étendre cette réaction en version asymétrique, il conviendrait certainement d'utiliser des bases chirales qui pourraient être utilisables dans le THF. Des tests en utilisant la LDA en quantité catalytique pourraient éventuellement apporter de meilleurs résultats.

#### IV. Conclusion.

Ces trois approches de type "Mannich" ont conduit à l'élaboration d'un motif tricyclique possédant trois centres asymétriques, dont un quaternaire, totalement contrôlés. Un seul diastéréoisomère est observé quelque soit la méthode de cyclisation utilisée. Les différentes études RMN et analyses de diffraction des rayons X montrent que la stéréochimie relative de ces

centres est la même dans les trois cas. La deuxième approche utilisant l'activation du système par les iminiums est la plus efficace en termes de rendement sur l'étape de cyclisation et en termes du nombre d'étapes (plusieurs étapes sont menées en un seul pot). Même si les rendements globaux indiqués sont un peu plus faibles que la voie utilisant le cuivre, ils ne tiennent pas compte du fait que certains produits secondaires peuvent être recyclés et réutilisés, comme **490a** et **494a-b** (Schéma 169).

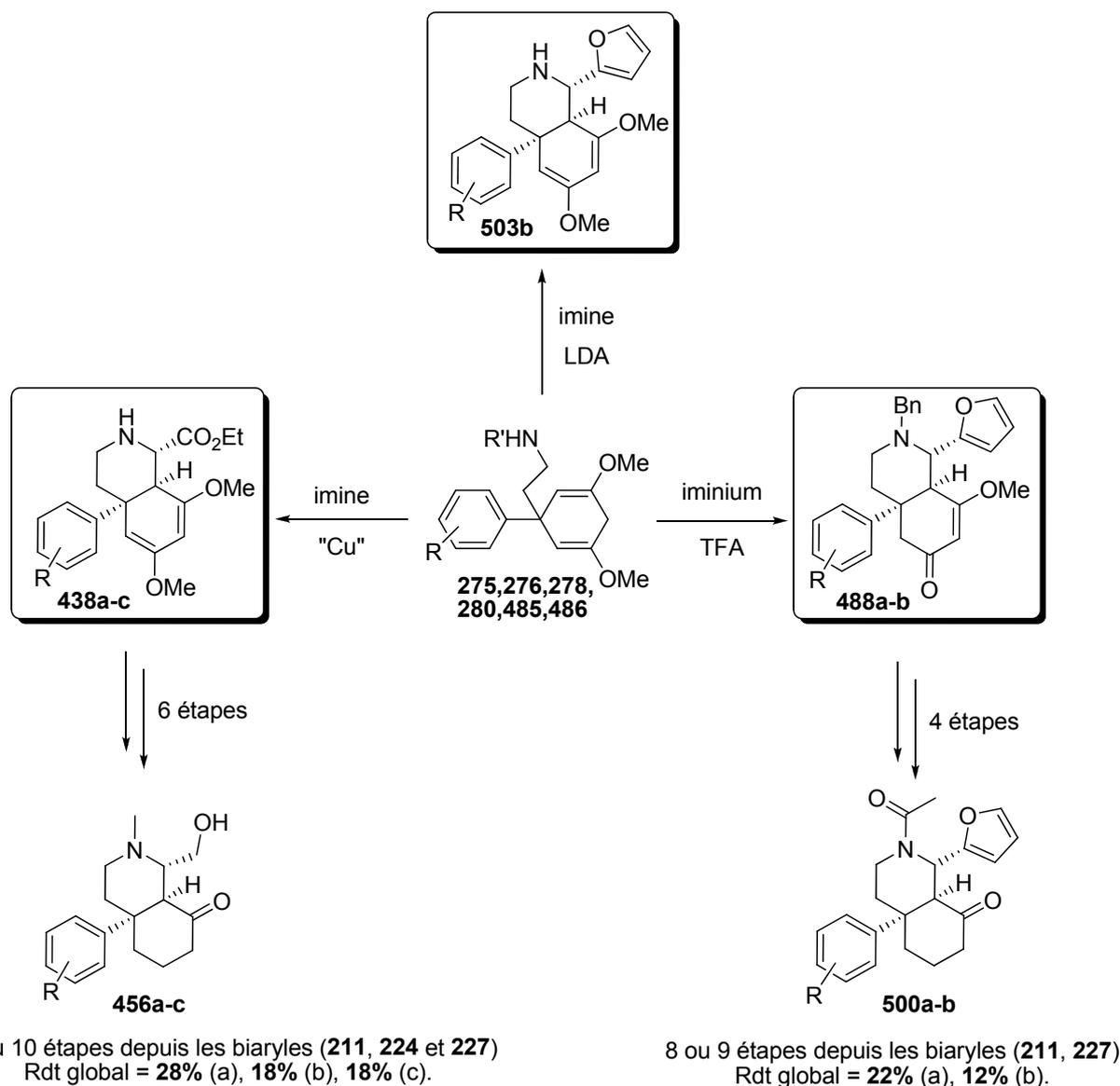


Schéma 169. Résumé des diverses cyclisations de type Mannich utilisées.

Malheureusement aucune de ces voies n'a pu aboutir à la structure tétracyclique des morphinanes. Le composé **500b** reste l'intermédiaire le plus avancé qui pourrait permettre d'arriver au terme de cette synthèse (après étude de l'oxydation du furane et cyclisation sur l'aromatique).

Etendre la synthèse en version asymétrique semble pour l'instant difficile même si quelques résultats préliminaires (10% e.e. dans la première voie avec l'utilisation de Ti(Oi-Pr)<sub>4</sub>/BINOL et 4% e.e. avec les amines chirales pour la voie utilisant la LDA) laissent entrevoir la faisabilité de la réaction.

Une autre cyclisation de type Mannich pourrait être envisagée avec l'utilisation d'acyl imine (formation classique à partir d' $\alpha$ -amidossulfone en milieu basique).<sup>215</sup> En effet, ce genre de composés donne de bons résultats pour les réactions de Mannich. Ces réactions peuvent être organocatalysées (on trouve beaucoup d'exemples avec des alcaloïdes de *cinchona*<sup>216</sup>) et également catalysées par des acides de Lewis,<sup>166</sup> des acides phosphoriques ou autres.<sup>217</sup> Appliquées à nos substrats, de telles conditions donneraient un amide **513** en fin de réaction et pourraient éventuellement être étendues en voie asymétrique par utilisation de ligands chiraux du cuivre (Schéma 170). Le challenge de cette méthode résiderait dans la préparation du composé **509** qui devrait être préparé par une autre méthode que la réaction de Birch puisque les électrophiles de type amide ne sont pas de bons agents alkylants dans la réaction de Birch alkylante et que tous les essais de transformation d'un ester en amide ont entraîné la réaromatisation du système en biaryle.

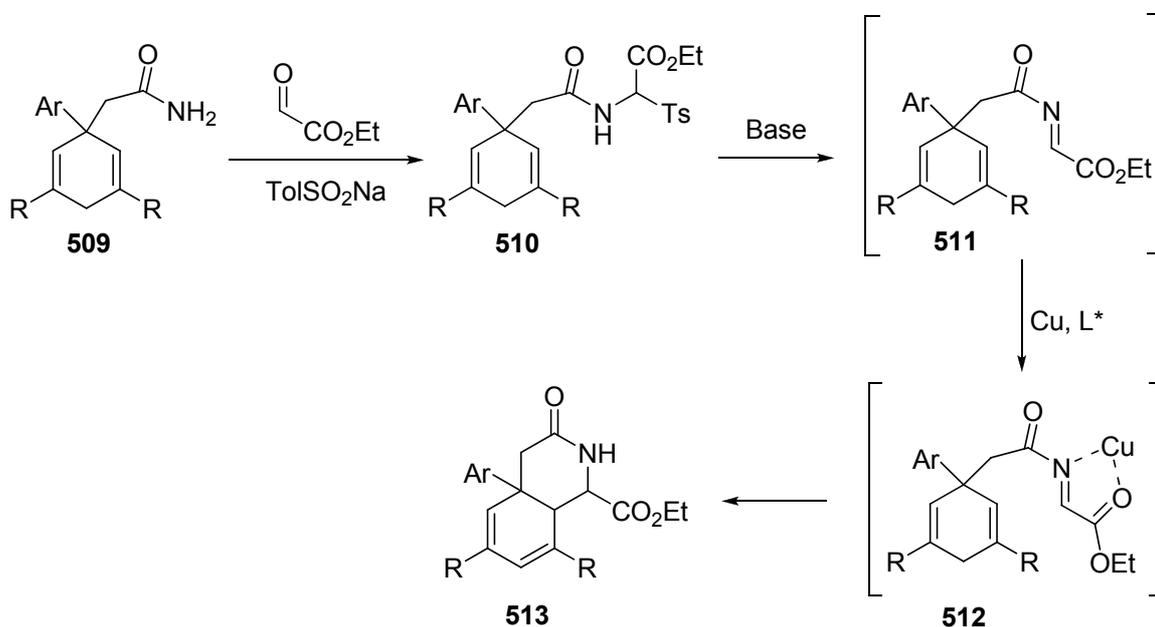


Schéma 170. Utilisation d'acylimine pour des réactions de type Mannich.

<sup>215</sup> Petrini, M. *Chem. Rev.* **2005**, *105*, 3949-3977.

<sup>216</sup> (a) Bode, C. M.; Ting, A.; Schaus, S. E. *Tetrahedron* **2006**, *62*, 11499-11505. (b) Ting, A.; Lou, S.; Schaus, S. E. *Org. Lett.* **2006**, *8*, 2003-2006. (c) Lou, S.; Dai, P.; Schaus, S. E. *J. Org. Chem.* **2007**, *72*, 9998-10008.

<sup>217</sup> Cakir, S. P.; Mead, K. T. *Synthesis* **2008**, 871-874.



## **CONCLUSION GENERALE ET PERSPECTIVES**



## CONCLUSION GENERALE ET PERSPECTIVES

Lors de cette thèse, une partie du travail a consisté en l'étude de la réaction de Birch alkylante sur des biaryles, déjà bien développée au laboratoire, avec des électrophiles différents pour tenter de comprendre le mécanisme d'alkylation. Au vu des résultats obtenus, il est difficile d'invoquer un seul et unique mécanisme pour cette étape. Le plus probable est certainement un mécanisme de type  $S_N2$  pour des agents alkylants primaires mais il faut également envisager un mécanisme de transfert d'électrons pour les agents alkylants tertiaires plus encombrants. En ce qui concerne la valorisation de cette méthode, la réaction permettant l'obtention, en un seul pot, de l'arylcyclohexa-2,5-diène **273** portant deux fonctions amines protégées orthogonalement est plutôt efficace et originale (Schéma 171).

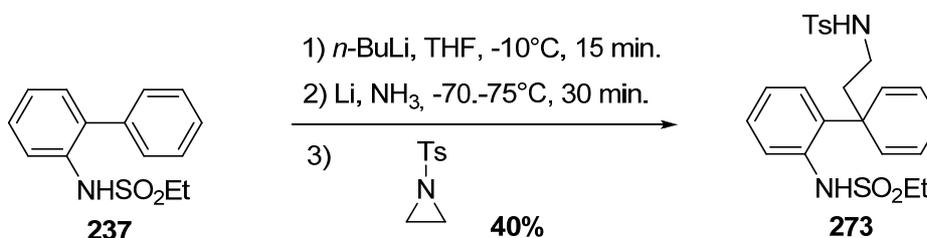
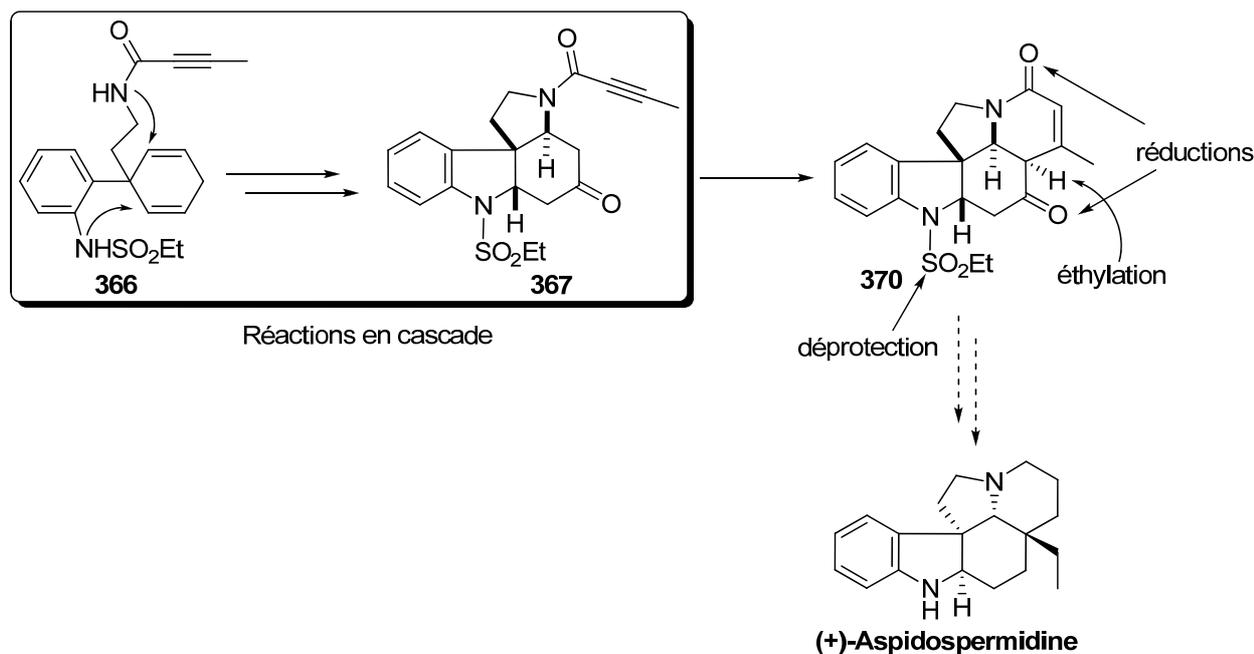


Schéma 171. Réaction de Birch alkylante originale.

Nous avons aussi mis au point deux processus de désymétrisation d'arylcyclohexa-2,5-diènes. La réaction de Michael a donné de très bons résultats et a pu être développée sur plusieurs substrats différents. Il est important de rappeler qu'au cours de cette réaction trois centres stéréogènes sont créés et un seul diastéréoisomère est obtenu lors de cette transformation. Cette méthodologie a été utilisée pour mettre en place une séquence de réactions en cascade qui a conduit à l'obtention du squelette pentacyclique des aspidosperma (composé **370**). A ce jour, la synthèse d'un alcaloïde naturel de type aspidosperma nécessite encore beaucoup de travail.



**Schéma 172. Acquis et objectifs vers la synthèse des aspidosperma.**

Des recherches ont déjà été effectuées au laboratoire<sup>218</sup> afin de remplacer le groupement protecteur SO<sub>2</sub>Et par un groupement beaucoup plus facile à cliver mais qui résiste aux conditions réactionnelles de Birch, le triméthylsilyléthane sulfonyle (SES). La difficulté sera ensuite d'introduire le groupement éthyle sur un carbone tertiaire encombré stériquement. Plusieurs voies ont été explorées afin de construire ce squelette avec différentes substitutions sur le cycle D, malheureusement la seule qui a abouti ne permet pas d'introduire l'éthyle. La perspective principale envisagée pour cette voie est l'extension en voie asymétrique. En effet l'utilisation de la DBU pour réaliser la réaction de Michael laisse entrevoir des perspectives d'organocatalyse ou du moins l'utilisation de bases chirales organiques pour réaliser cette double cyclisation-1,4. Il est envisageable d'utiliser la quinine et ses dérivés ou éventuellement la spartéine.

En ce qui concerne la deuxième partie de la thèse, plusieurs réactions de type Mannich ont été développées et sur plusieurs substrats différents. La première voie, utilisant la catalyse au cuivre est très efficace, elle permet d'obtenir un diène asymétrique (composé **438**) avec une très bonne diastéréosélectivité. L'utilisation de ce diène pour la synthèse du squelette des morphinanes s'est avérée difficile. Il est très réactif et l'amine n'est pas facile à protéger. Il a donc fallu plusieurs transformations afin d'arriver à l'intermédiaire avancé **456** qui n'a pu conduire à l'obtention du dernier cycle. L'avantage de cette voie est l'utilisation de réactions très simples avec des réactifs courants et bons marchés (H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, HCl, LiAlH<sub>4</sub>, NaBH<sub>4</sub>,...). La voie "iminium" a elle aussi

<sup>218</sup> Travaux de thèse de Dawood Ibrahim (en cours).

donné de très bons résultats pour la cyclisation de type Mannich. Cette réaction a permis de réaliser l'hydrolyse sélective d'un des éthers d'énol *in situ*. L'intermédiaire avancé **500** est ensuite rapidement obtenu avec des réactions plutôt simples, une fois les conditions optimales trouvées. Cet intermédiaire est le plus prometteur pour la suite de la synthèse vers la pallidinine. Nous avons pu constater que le furane peut être oxydé même si pour l'instant les conditions n'ont pas encore été déterminées précisément. La dernière voie avec la LDA est la plus encourageante. En effet, elle permet d'obtenir des dérivés tricycliques (**503** et **504**) avec l'imine dérivant du furane. Ces dérivés pourront conduire ainsi rapidement à un composé de type **500** obtenu avec la voie iminium et avec moins d'étapes étant donné que la protection de l'amine peut être réalisée dès le début. De plus, cette voie pourra éventuellement être développée en version asymétrique. Une mise au point du protocole sera nécessaire, des essais avec de la LDA en quantité substœchiométrique ou catalytique devront être tentés, puis l'utilisation d'amines chirales diversement substituées devra également être testée ainsi que l'utilisation de substrat porteur d'un furan alkylé. Une des perspectives les plus prometteuses pour ces réactions semble être l'utilisation de dérivés de type acyl imine. Ceux-ci permettraient une meilleure réactivité que les imines, l'obtention d'un amide en fin de réaction plus facile à manipuler et purifier et une voie énantiosélective serait tout à fait envisageable.



## **EXPERIMENTAL PART**



## Notation

$\delta$ :	chemical shift in ppm
approx:	approximately
calcd. :	calculated
d:	doublet
EI:	electronic impact
ESI:	electrospray ionization
g:	grams
Hz:	Hertz
HRMS:	High resolution mass spectroscopy
IR:	infrared
$J$ :	coupling constant in hertz
m:	multiplet
mg:	milligrams
MHz:	mega hertz
mL:	milliliter
mmol:	millimole
Mp:	melting point
MS:	mass spectroscopy
NMR:	Nuclear Magnetic Resonance
ppm:	part per million
q:	quadruplet
s:	singlet
SIMS:	Secondary Ion Mass Spectrometry
t:	triplet

## General remarks

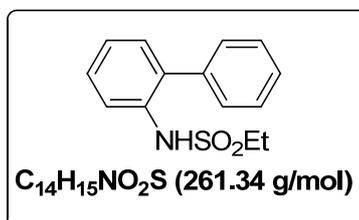
All reactions were carried out under a nitrogen atmosphere with dry solvents under anhydrous conditions. Yields refer to chromatographically and spectroscopically ( $^1\text{H}$  NMR) homogeneous materials. Commercial reagents were used without purification, unless otherwise stated. Macherey Nagel silica gel 60M (230-400 mesh ASTM) was used for flash chromatography. In some cases, silica gel was preliminary deactivated by mixing with 5% (v/v) of triethylamine.  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  and  $(i\text{-Pr})_2\text{NH}$  were distilled under  $\text{CaH}_2$ . THF and  $\text{Et}_2\text{O}$  were distilled from sodium and benzophenone. Toluene was distilled from sodium. Acetone was distilled over calcium sulfate. Ethanol and methanol were dried over magnesium turnings activated by iodine. In some cases, THF,  $\text{Et}_2\text{O}$ ,  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ , MeOH, and toluene were dried on a MBraun SPS-800 (Grubbs columns). For Birch reductions, lithium wire (3.2 mm diameter, 0.01% sodium) was cut into small pieces and hammered before use.  $\text{NH}_3$  gas was dried by passing through potassium hydroxide pellets.  $^1\text{H}$  NMR and  $^{13}\text{C}$  NMR were recorded on Brüker DPX-200 FT ( $^1\text{H}$ : 200 MHz,  $^{13}\text{C}$ : 50.2 MHz), Brüker AC-250 FT ( $^1\text{H}$ : 250 MHz,  $^{13}\text{C}$ : 62.9 MHz), Brüker Avance-300 FT ( $^1\text{H}$ : 300 MHz,  $^{13}\text{C}$ : 75.5 MHz) and Brüker DPX-400 FT ( $^1\text{H}$ : 400 MHz,  $^{13}\text{C}$ : 100.2 MHz) apparatus using  $\text{CDCl}_3$  as internal reference unless otherwise indicated. The chemical shifts ( $\delta$ ) and coupling constants ( $J$ ) are expressed in ppm and Hz respectively. Mass spectra were recorded on a Nermag R10-10C. High resolution mass spectra were recorded on a FT-IRC mass spectrometer Brüker 4.7T BioApex II. InfraRed (IR) spectra were recorded on a Perkin-Elmer Paragon 1000 FT-IR spectrophotometer. Melting points were uncorrected and determined by using a Büchi-Totolli apparatus and Stuart Scientific apparatus (SMP3).

**EXPERIMENTAL PART CHAPTER II**



The only products reported here are the one I synthesized, for the others products in chapter II, see: Lebeuf, R.; Dunet, J.; Beniazza, R.; Ibrahim, D.; Bose, G.; Berlande, M.; Robert, F.; Landais, Y. *J. Org. Chem.* **2009**, *74*, 6469-6478.

### ***N*-(Biphenyl-2-yl)ethanesulfonamide (237)**



To a solution of biphenyl-2-amine **271** (8.0 g, 47 mmol, 1 eq) in dry CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (50 mL) were added pyridine (7.7 mL, 94 mmol, 2 eq) and EtSO<sub>2</sub>Cl (5.4 mL, 56 mmol, 1.2 eq) at room temperature under nitrogen. The stirring was continued for 12 h at the same temperature. The reaction was quenched by the addition of a saturated solution of NH<sub>4</sub>Cl and extracted with dichloromethane. The combined organic layers were washed with brine, dried over Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> and concentrated *in vacuo*. The crude reaction mixture was purified by silica gel chromatography (petroleum ether/ethyl acetate 95:5) to provide **237** (12.208 g, 46.7 mmol, 99%) as a white solid.

**Mp** = 82.2-82.9°C.

**<sup>1</sup>H NMR** (CDCl<sub>3</sub>, 300 MHz):  $\delta$  (ppm) = 7.68-7.65 (m, 1H, aromatic CH), 7.50-7.33 (m, 6H, 6 aromatic CH), 7.24-7.11 (m, 2H, 2 aromatic CH), 6.56 (broad s, 1H, NH), 2.98 (q, 2H,  $J = 7.1$  Hz, CH<sub>2</sub>), 1.12 (t, 3H,  $J = 7.5$  Hz, CH<sub>3</sub>).

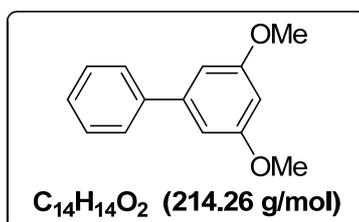
**<sup>13</sup>C NMR** (CDCl<sub>3</sub>, 75.5 MHz):  $\delta$  (ppm) = 137.4 (aromatic C), 133.9 (aromatic C), 133.2 (aromatic C), 130.6 (aromatic CH), 129.3 (2 aromatic CH), 128.9 (2 aromatic CH), 128.8 (aromatic CH), 128.3 (aromatic CH), 124.6 (aromatic CH), 120.0 (aromatic CH), 46.2 (CH<sub>2</sub>), 7.8 (CH<sub>3</sub>).

**IR** (solid, KBr):  $\nu = 3250, 1482, 1401, 1337, 1155, 909, 754, 699$  cm<sup>-1</sup>.

**MS** (ESI)  $m/z$  (%): 284 [M+Na]<sup>+</sup> (100), 262 [M+H]<sup>+</sup> (36).

**HRMS** (ESI): [M+Na]<sup>+</sup> C<sub>14</sub>H<sub>15</sub>NO<sub>2</sub>NaS: calcd. 284.0721, found 284.0708 (7.5 ppm).

### **3,5-Dimethoxybiphenyl (211)**



To a solution of 1,3-cyclohexanedione (7 g, 37.2 mmol, 1 eq) in 80 mL of methanol were added iodine beads (19.8 g, 78.1 mmol, 2.1 eq) and stirred until they are dissolved. The solution was refluxed under nitrogen for 1h. The solution was cooled to room temperature and a saturated aqueous solution of Na<sub>2</sub>S<sub>2</sub>O<sub>3</sub> was added. The methanol was removed *in vacuo* and the aqueous phase extracted with diethylether. The organic layer was washed with a saturated NaCl solution

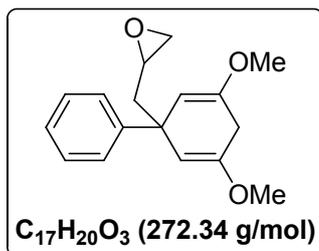
and dried over  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ . The solvent was removed *in vacuo* and the residue was purified by silica gel chromatography (petroleum ether/ ethyl acetate, 95/5) to give a yellow solid (5.019 g, 23.4 mmol, 63%).

3,5-Dimethoxybiphenyl was prepared according to a published procedure: (a) Dol, G. C.; Kamer, C. J.; Piet van Leeuwen, W. N. M. *Eur. J. Org. Chem.* **1998**, 359-364. (b) Percec, V.; Golding, G. M.; Smidrkal, J.; Weichold O. *J. Org. Chem.* **2004**, 69, 3447-3452.

### General procedure for a Birch reductive alkylation:

In an oven dried three-necked round bottom flask equipped with a dry-ice condenser was introduced, under nitrogen, the biaryllic precursor (1 eq) in THF (0.03 M). In case the starting material is a phenol or a biaryl with an amino substituent, *n*-BuLi (2.5-2 M soln. in hexane, 1.1 eq, titrated before use) was added dropwise at  $-20^\circ\text{C}$  and the solution was stirred for 15 min. The flask was then cooled to  $-78^\circ\text{C}$  and ammonia (0.07 M) was condensed. Lithium wire (2.5 eq) was added. The media turned rapidly brown and finally brick red. The solution was stirred either at  $-78^\circ\text{C}$  for 30 minutes in case of "activated" biaryls (e.g. containing a 3,5-dimethoxyphenyl ring or amino substituent) or stirred at  $-33^\circ\text{C}$  (refluxing  $\text{NH}_3$ ) for 1h for biphenyl. The red mixture was then cooled to  $-78^\circ\text{C}$  and electrophile (3 eq) in THF (3 M) was added in one portion. The mixture turned immediately brown. After 10 min., ammonia was let to evaporate and a half-saturated aqueous ammonium chloride solution was added. After extraction with EtOAc or  $\text{Et}_2\text{O}$ , the reaction media was washed with brine, dried over  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  and the organic solvents were concentrated under vacuum to provide a brown or yellow paste. The crude product was then submitted to silica gel flash chromatography (Petroleum ether/EtOAc mixtures).

### 2-((3,5-Dimethoxy-1-phenylcyclohexa-2,5-dienyl)methyl)oxirane (264)



Synthesized according to the general procedure from 3,5-dimethoxybiphenyl **211** (1 g, 4.67 mmol, 1 eq), THF (15 mL), ammonia (approx 30 mL), lithium (75 mg, 10.74 mmol, 2.3 eq) and 2-(bromomethyl)oxirane (1 mL, 11.67 mmol, 2.5 eq) in THF (5 mL). Purification by silica gel chromatography (petroleum ether/ ethyl acetate, 95/5  $\rightarrow$  80/20) afforded **264** (750 mg, 2.75 mmol, 59%) as a white solid.

**Mp** = 112.2-114.6 $^\circ\text{C}$

**$^1\text{H}$  NMR** ( $\text{CDCl}_3$ , 300 MHz):  $\delta$  (ppm) = 7.40-7.29 (m, 4H, 4 aromatic CH), 7.22-7.17 (m, 1H, aromatic CH), 4.73 (d, 1H,  $J = 1.5$  Hz, vinylic CH), 4.67 (d, 1H,  $J = 1.1$  Hz, vinylic CH), 3.61 (s, 3H, OMe), 3.59 (s, 3H, OMe), 2.97-2.91 (m, 1H, CH epoxide), 2.87 (s, 2H, bisallylic  $\text{CH}_2$ ), 2.74 (t, 1H,  $J = 4.5$  Hz,  $\text{CH}_2\text{H}_x$  epoxide), 2.49 (dd, 1H,  $J = 5.3, 2.6$  Hz,  $\text{CH}_2\text{H}_x$  epoxide), 2.15 (qd, 2H,  $J_{AB} = 2.6$  Hz,  $J = 5.4$  Hz,  $\text{CH}_2$ ).

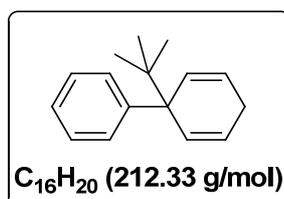
$^{13}\text{C}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ , 75.5 MHz):  $\delta$  (ppm) = 151.8 (C-OMe), 151.4 (C-OMe), 149.2 (aromatic C), 128.4 (2 aromatic CH), 126.2 (2 aromatic CH), 126.2 (aromatic CH), 100.7 (vinylic CH), 100.6 (vinylic CH), 54.5 (OMe), 54.4 (OMe), 50.3 (CH epoxide), 47.4 ( $\text{CH}_2$  epoxide), 45.4 (aliphatic C), 45.0 ( $\text{CH}_2$ ), 31.1 ( $\text{CH}_2$  bisallylic).

IR (ATR):  $\nu$  = 2995, 2929, 2828, 1689, 1450, 1404, 1243, 1209, 1150, 1018, 869, 765  $\text{cm}^{-1}$ .

MSMS (ESI)  $m/z$  (%): 167.1 (10), 181.2 (25), 199.1 (12), 215.2 [ $\text{M}-\text{CH}_2\text{-epoxide}$ ] $^+$  (100), 223.2 (16), 241.1 [ $\text{M}-\text{OMe}$ ] $^+$  (11), 255.3 [ $\text{M}-\text{OH}$ ] $^+$  (8), 273.2 [ $\text{M}+\text{H}$ ] $^+$  (24).

HRMS (ESI): [ $\text{M}+\text{Na}$ ] $^+$   $\text{C}_{17}\text{H}_{20}\text{O}_3\text{Na}$ : calcd. 295.1304, found 295.1316 (3.8428 ppm).

#### 1-*tert*-Butylcyclohexa-2,5-dienyl)benzene (265)



Synthesized according to the general procedure from biphenyl **198** (2 g, 12.97 mmol, 1 eq), THF (40 mL), ammonia (approx 80 mL), lithium (209 mg, 29.83 mmol, 2.3 eq) and 1-*tert*-butylbromide (3.6 mL, 32.425 mmol, 2.5 eq) in THF (18 mL). Separation of the two products (biphenyl and alkylated product) is difficult with silica gel chromatography with petroleum ether as eluant, but an analytic sample of the alkylated product **265** was isolated as colorless oil for analysis.

$^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ , 400 MHz):  $\delta$  (ppm) = 7.41-7.17 (m, 5H, 5 aromatic CH), 6.47 (d, 2H,  $J$  = 10.7 Hz, 2 vinylic CH), 5.95 (dd, 2H,  $J$  = 3.2, 7.3 Hz, 2 vinylic CH), 2.61 (AB, 2H,  $J_{AB}$  = 36 Hz,  $\text{CH}_2$  bisallylic), 0.96 (s, 9H, tBu).

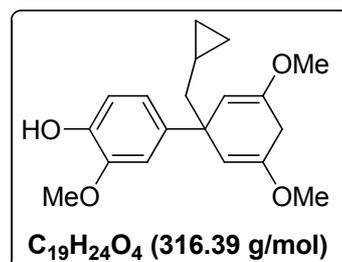
$^{13}\text{C}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ , 100.2 MHz):  $\delta$  (ppm) = 146.2 (aromatic C), 130.1 (2 CH vinylic), 128.2 (2 aromatic CH), 127.4 (2 aromatic CH), 125.5 (aromatic CH), 124.8 (2 vinylic CH), 47.4 (aliphatic C), 37.7 ( $\text{C}(\text{CH}_3)_3$ ), 26.6 ( $\text{CH}_2$ ), 26.4 (3  $\text{CH}_3$ ).

IR (film, NaCl):  $\nu$  = 3034, 2965, 2873, 1597, 1495, 1391, 1362, 948, 701  $\text{cm}^{-1}$ .

MS (ESI)  $m/z$  (%): 319.06 (100) [ $\text{M}+\text{Ag}$ ] $^+$ .

HRMS (ESI): [ $\text{M}+\text{Ag}$ ] $^+$   $\text{C}_{16}\text{H}_{20}\text{Ag}$ : calcd. 319.0610, found 319.0615 (1.4190 ppm).

#### 4-(1-(Cyclopropylmethyl)-3,5-dimethoxycyclohexa-2,5-dienyl)-2-methoxyphenol (269)



Synthesized according to the general procedure from 3,3',5'-trimethoxy-biphenyl-4-ol **224** (1.2 g, 4.61 mmol, 1eq), THF (15 mL), *n*-BuLi (2.05 M, 2.47 mL, 5.071 mmol, 1.1 eq), ammonia (approx 30 mL), lithium (74 mg, 10.6 mmol, 2.3 eq) and (bromomethyl)cyclopropane (1.1 mL,

11.525 mmol, 2.5 eq) in THF (5 mL). Purification by silica gel chromatography (petroleum ether/ ethyl acetate, 100/0  $\rightarrow$  80/20) afforded **269** (504 mg, 1.59 mmol, 34%) as a colorless oil.

**$^1\text{H}$  NMR** ( $\text{CDCl}_3$ , 300 MHz):  $\delta$  (ppm) = 6.91-6.83 (m, 3H, 3 aromatic CH), 5.54 (s, 1H, OH), 4.69 (s, 2H, 2 vinylic CH), 3.88 (s, 3H, OMe), 3.59 (s, 6H, 2 OMe), 2.84 (s, 2H, bisallylic  $\text{CH}_2$ ), 1.80 (d, 2H,  $J = 6.4$  Hz,  $\text{CH}_2$ ), 0.67-0.60 (m, 1H, CH cyclopropane), 0.44-0.38 (m, 2H,  $\text{CH}_2$  cyclopropane), 0.06 (q, 2H,  $J = 4.9$  Hz,  $\text{CH}_2$  cyclopropane).

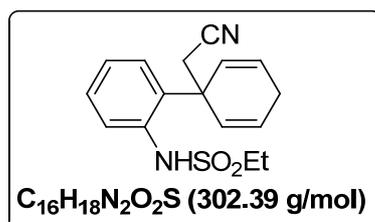
**$^{13}\text{C}$  NMR** ( $\text{CDCl}_3$ , 75.5 MHz):  $\delta$  (ppm) = 150.8 (2  $\underline{\text{C}}$ -OMe), 146.2 (aromatic C), 143.7 (aromatic C), 142.2 (aromatic C), 119.0 (aromatic CH), 114.0 (aromatic CH), 109.7 (aromatic CH), 101.9 (2 vinylic CH), 56.0 (OMe), 54.3 (2 OMe), 47.6 ( $\text{CH}_2$ ), 46.6 (aliphatic C), 31.2 (bisallylic  $\text{CH}_2$ ), 7.3 (CH cyclopropane), 5.2 (2  $\text{CH}_2$  cyclopropane).

**IR** (film, NaCl):  $\nu = 3514, 2999, 2904, 2842, 1693, 1511, 1397, 1261, 1197, 1144, 1021, 807$   $\text{cm}^{-1}$ .

**MSMS** (ESI)  $m/z$  (%): 211 (37), 225 (30), 243 (100), 253 (39), 261 [ $\text{M}-\text{CH}_2$ -cyclopropane] $^+$  (8), 285 [ $\text{M}-\text{OMe}$ ] $^+$  (67), 317 [ $\text{M}+\text{H}$ ] $^+$  (59).

**HRMS** (ESI): [ $\text{M}+\text{H}$ ] $^+$   $\text{C}_{19}\text{H}_{25}\text{O}_4$ : calcd. 317.1747, found 317.1745(-0.7440 ppm).

#### *N*-(2-(1-(Cyanomethyl)cyclohexa-2,5-dienyl)phenyl)ethanesulfonamide (**241**)



Synthesized according to the general procedure from *N*-(biphenyl-2-yl)ethanesulfonamide **237** (3g, 11.48 mmol, 1 eq), THF (50 mL), *n*-BuLi (2.1 M, 6.01 mmol, 12.628 mmol, 1.1 eq), ammonia (approx 100 mL), lithium (201 mg, 28.7 mmol, 2.5 eq) and chloroacetonitrile (2.3 mL, 34.44 mmol, 3 eq) in THF (11 mL). Purification by silica gel chromatography (petroleum ether/ ethyl acetate, 95/5  $\rightarrow$  80/20) afforded **241** (1.902 g, 6.29 mmol, 55 %) as a yellow solid.

**Mp** = 124.5-125.1 $^{\circ}\text{C}$ .

**$^1\text{H}$  NMR** ( $\text{CDCl}_3$ , 300 MHz):  $\delta$  (ppm) = 7.60-7.49 (m, 1H, aromatic CH), 7.35-7.25 (m, 1H, aromatic CH), 7.18-7.12 (m, 3H, 3 aromatic CH), 6.31-6.18 (m, 2H, 2 vinylic CH), 5.70-5.58 (m, 2H, 2 vinylic CH), 3.13 (q, 2H,  $J = 7.5$  Hz,  $\underline{\text{CH}_2}\text{CH}_3$ ), 3.01-2.95 (m, 2H,  $\underline{\text{CH}_2}\text{CN}$ ), 2.93 (s, 2H, bisallylic  $\text{CH}_2$ ), 1.31 (t, 3H,  $J = 7.1$  Hz,  $\text{CH}_2\text{CH}_3$ ).

**$^{13}\text{C}$  NMR** ( $\text{CDCl}_3$ , 75.5 MHz):  $\delta$  (ppm) = 137.2 (aromatic C), 130.1 (aromatic C), 129.3 (aromatic CH), 128.8 (2 vinylic CH), 128.3 (2 vinylic CH), 125.3 (aromatic CH), 124.2 (aromatic CH), 119.8 (aromatic CH), 117.0 (CN), 46.9 ( $\text{CH}_2$  ester), 41.2 (aliphatic C), 30.6 ( $\underline{\text{CH}_2}\text{CN}$ ), 26.0 (bisallylic  $\text{CH}_2$ ), 8.1 ( $\text{CH}_3$  ester).

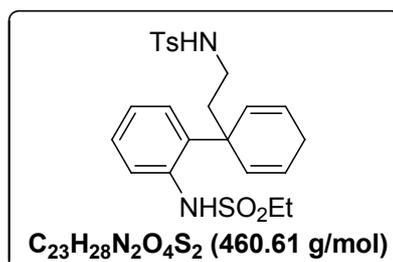
**IR** (solid, KBr):  $\nu = 2953, 1718, 1522, 1431, 1346, 1196, 975, 756, 661$   $\text{cm}^{-1}$ .

**MS** (ESI)  $m/z$  (%): 325 [ $\text{M}+\text{Na}$ ] $^+$  (100).

**HRMS** (ESI): [ $\text{M}+\text{Na}$ ] $^+$   $\text{C}_{16}\text{H}_{18}\text{N}_2\text{O}_2\text{NaS}$ : calcd. 325.0987, found 325.0977 (8.5 ppm).

**Element. Anal.** Calcd. for  $\text{C}_{16}\text{H}_{18}\text{N}_2\text{O}_2\text{S}$  (302.1): C 63.55, H 6.00, N 9.26, S 10.60; found: C 63.56, H 6.03, N 9.12, S 10.24.

***N*-(2-(1-(2-(Ethylsulfonamido)phenyl)cyclohexa-2,5-dienyl)ethyl)-4-methylbenzene sulfonamide (273)**



Synthesized according to the general procedure from *N*-(biphenyl-2-yl)ethanesulfonamide **237** (500 mg, 1.91 mmol, 1eq), THF (7 mL), *n*-BuLi (2.2 M, 0.95 mL, 2.101 mmol, 1.1 eq), ammonia (approx 14 mL), lithium (33 mg, 4.775 mmol, 2.5 eq) and 1-tosylaziridine (942 mg, 4.775 mmol, 2.5 eq) in THF (4 mL). Purification by silica gel chromatography (petroleum ether/ethyl acetate, 80/20) afforded **273** (341 mg, 0.74 mmol, 40 %) as a pale pink solid.

**Mp** = 140.3-141.6°C

**<sup>1</sup>H NMR** (CDCl<sub>3</sub>, 300 MHz): δ (ppm) = 7.74 (d, 2H, *J* = 7.1 Hz, 2 aromatic CH tosyl), 7.52 (d, 1H, *J* = 7.9 Hz, aromatic CH), 7.32-7.20 (m, 4H, 4 aromatic CH), 7.04 (t, 1H, *J* = 7.7 Hz, aromatic CH), 6.02 (d, 2H, *J* = 8.5 Hz, 2 vinylic CH), 5.39 (d, 2H, *J* = 9.8 Hz, 2 vinylic CH), 3.11-3.01 (m, 4H, SO<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>, CH<sub>2</sub>N), 2.76 (q, 2H, *J*<sub>ab</sub> = 4.2 Hz, CH<sub>2</sub> bisallylic), 2.42 (s, 3H, CH<sub>3</sub>), 2.06 (t, 2H, *J* = 7.5 Hz, CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>N), 1.27 (t, 3H, *J* = 7.3 Hz, SO<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>).

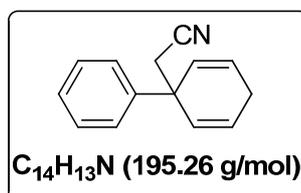
**<sup>13</sup>C NMR** (CDCl<sub>3</sub>, 75.5 MHz): δ (ppm) = 143.6 (aromatic C-CH<sub>3</sub>), 137.6 (aromatic C), 137.1 (aromatic C), 132.3 (aromatic C), 130.1 (2 CH tosyl), 129.8 (2 vinylic CH), 128.6 (aromatic CH), 127.2 (2 CH tosyl), 126.8 (2 vinylic CH), 126.1 (aromatic CH), 124.0 (aromatic CH), 119.3 (aromatic CH), 46.5 (SO<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 41.6 (aliphatic C), 39.6 (CH<sub>2</sub>N), 39.0 (CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>N), 25.8 (CH<sub>2</sub> bisallylic), 21.6 (CH<sub>3</sub>), 8.1 (SO<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>).

**IR** (film, NaCl): ν = 3283, 1598, 1441, 1318, 1145, 1084, 894, 809, 745, 684 cm<sup>-1</sup>.

**MS/MS** (ESI) *m/z* (%): 183 (39), 192 [M+Na-CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>NHTs-SO<sub>2</sub>Et]<sup>+</sup> (32), 206 (43), 235 [M+Na-Ts-SO<sub>2</sub>Et]<sup>+</sup> (52), 284 [M+Na]<sup>+</sup> (100), 352 [M-SO<sub>2</sub>Et]<sup>+</sup> (19), 389 [M+Na-HSO<sub>2</sub>Et]<sup>+</sup> (65), 483 [M+Na]<sup>+</sup> (59).

**HRMS** (ESI): [M+Na]<sup>+</sup> C<sub>23</sub>H<sub>28</sub>N<sub>2</sub>O<sub>4</sub>S<sub>2</sub>Na : calcd. 483.1382, found 483.1394 (2.3338 ppm).

**2-(1-Phenylcyclohexa-2,5-dienyl)acetonitrile (274)**

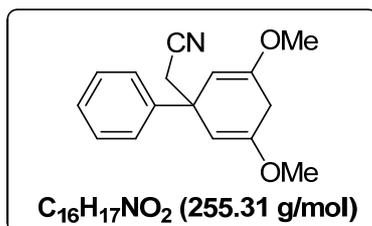


Synthesized according to the general procedure from biphenyl **198** (5g, 32 mmol, 1 eq), THF (110 mL), ammonia (approx 220 mL), lithium (560 mg, 80 mmol, 2.5 eq) and chloroacetonitrile (6.4 mL, 96 mmol, 3 eq) in THF (30 mL). Purification by silica gel chromatography (petroleum ether/ethyl acetate, 100/0 → 95/5) afforded **274** (4.623 g, 23.7 mmol, 74%) as a yellow oil.

<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>, 250 MHz): δ (ppm) = 7.41-7.25 (m, 5H, 5 aromatic CH), 6.06-6.00 (m, 2H, 2 vinylic CH), 5.78-5.72 (m, 2H, 2 vinylic CH), 2.68 (s, 2H, bisallylic CH<sub>2</sub>), 2.82-2.76 (m, 2H, CH<sub>2</sub>CN).

**274** has been described, see: (a) Müller, P. M.; Pfister, R. *Helv. Chim. Acta* **1983**, *66*, 771-779. (b) Müller, P. M.; Pfister, R.; Urban, R. European Patent 12801 **1980**, Chem. Abstract. 93, 185839s.

### 2-(3,5-Dimethoxy-1-phenylcyclohexa-2,5-dienyl)acetonitrile (**212**)



Synthesized according to the general procedure from 3,5-dimethoxy-biphenyl **211** (4.96 g, 23.15 mmol, 1 eq), THF (50 mL), ammonia (approx 100 mL), lithium (356 mg, 50.93 mmol, 2.2 eq) and chloroacetonitrile (4.6 mL, 69.45 mmol, 3 eq) in THF (10 mL). Purification by silica gel chromatography (petroleum ether/ ethyl acetate, 90/10) afforded **212** (5.074 g, 19.9 mmol, 86%) as a white solid.

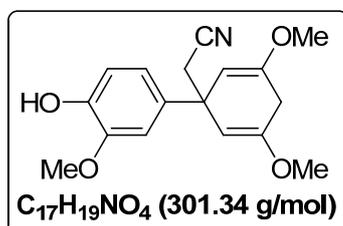
**Mp** = 102.5-103.5°C.

<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>, 250 MHz): δ (ppm) = 7.36-7.33 (m, 4H, aromatic H), 7.29-7.22 (m, 1H, aromatic H), 4.70 (s, 2H, 2 vinylic H), 3.60 (s, 6H, 2 OCH<sub>3</sub>), 2.93 (s, 2H, CH<sub>2</sub>CN), 2.91 (AB system, 2H, *J<sub>ab</sub>* = 17.7 Hz, CH<sub>a</sub>H<sub>b</sub>).

<sup>13</sup>C NMR (CDCl<sub>3</sub>, 62.9 MHz): δ (ppm) = 153.2 (2 aromatic C), 146.3 (aromatic C), 128.6 (aromatic CH), 126.7 (aromatic CH), 125.8 (aromatic CH), 118.1 (CN), 98.4 (2 vinylic CH), 54.4 (q, 2 OCH<sub>3</sub>), 44.9 (aliphatic C), 32.1 (CH<sub>2</sub>CN), 31.1 (CH<sub>a</sub>H<sub>b</sub>).

**IR** (solid, KBr): ν = 2929, 2252, 1695, 1406, 1210, 1196, 1165, 1024, 870, 767, 704 cm<sup>-1</sup>.

### 2-(1-(4-Hydroxy-3-methoxyphenyl)-3,5-dimethoxycyclohexa-2,5-dienyl)acetonitrile (**226**)



Synthesized according to the general procedure from 3,3',5'-trimethoxybiphenyl-4-ol **224** (1.5 g, 5.76 mmol, 1 eq), THF (19 mL), *n*-BuLi (2 M, 3.2 mL, 6.336 mmol, 1.1 eq), ammonia (approx 38 mL), lithium (101 mg, 14.4 mmol, 2.5 eq) and chloroacetonitrile (1.15 mL, 17.28 mmol, 3 eq) in THF (5 mL). Purification by silica gel chromatography afforded **226** (1.156 g, 3.83 mmol, 66%) as a pale yellow oil.

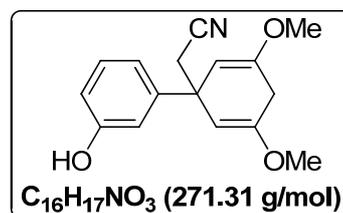
**<sup>1</sup>H NMR** (CDCl<sub>3</sub>, 300 MHz):  $\delta$  (ppm) = 6.90-6.76 (m, 3H, 3 aromatic CH), 5.73 (broad s, 1H, OH), 4.69 (s, 2H, 2 vinylic CH), 3.87 (s, 3H, OCH<sub>3</sub>), 3.60 (s, 6H, 2 OCH<sub>3</sub>), 2.91 (AB system, 2H,  $J_{AB}$  = 24.5 Hz, bisallylic CH<sub>a</sub>H<sub>b</sub>), 2.89 (s, 2H, CH<sub>2</sub>CN).

**<sup>13</sup>C NMR** (CDCl<sub>3</sub>, 75.5 MHz):  $\delta$  (ppm) = 153.1 (2 vinylic C), 146.5 (aromatic C), 144.5 (aromatic C), 138.5 (aromatic C), 118.3 (CN), 118.0 (aromatic CH), 114.2 (aromatic CH), 109.2 (aromatic CH), 98.8 (2 vinylic CH), 56.0 (OCH<sub>3</sub>), 54.6 (2 OCH<sub>3</sub>), 44.7 (aliphatic C), 32.5 (CH<sub>2</sub>CN), 31.1 (bisallylic CH<sub>2</sub>).

**IR** (film, NaCl):  $\nu$  = 3426, 2938, 2250, 1694, 1515, 1263, 1206, 1146, 1022, 806, 736 cm<sup>-1</sup>.

**HRMS** (EI): [M]<sup>+</sup> C<sub>17</sub>H<sub>19</sub>NO<sub>4</sub>: calcd. 301.1314, found 301.1310 (1.0 ppm).

### 2-(1-(3-Hydroxyphenyl)-3,5-dimethoxycyclohexa-2,5-dienyl)acetonitrile (**228**)



Synthesized according to the general procedure from 3',5'-dimethoxybiphenyl-3-ol **227** (1.840 g, 8 mmol, 1 eq), THF (40 mL), *n*-BuLi (2.5 M, 3.52 mL, 8.8 mmol, 1.1 eq), ammonia (approx 80 mL), lithium (133 mg, 19 mmol, 2.3 eq) and chloroacetonitrile (1.6 mL, 24 mmol, 3 eq) in THF (10 mL). Purification by silica gel chromatography afforded **228** (1.627 g, 6 mmol, 75%) as a white solid.

**Mp** = 154.6-155.3°C.

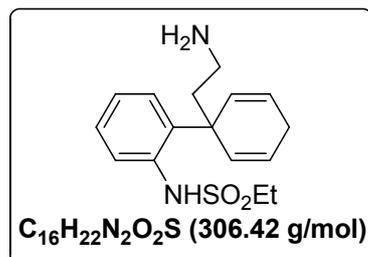
**<sup>1</sup>H NMR** (CDCl<sub>3</sub>, 250 MHz):  $\delta$  (ppm) = 7.20 (t, 1H,  $J$  = 7.9 Hz, aromatic CH), 6.88 (d, 1H,  $J$  = 7.6 Hz, aromatic CH), 6.81 (t, 1H,  $J$  = 1.5 Hz, aromatic CH), 6.69 (dd, 1H,  $J$  = 1.5, 7.9 Hz, aromatic CH), 5.43 (s, 1H, OH), 4.67 (s, 2H, 2 vinylic CH), 3.59 (s, 6H, 2 OCH<sub>3</sub>), 2.99-2.80 (m, 4H, CH<sub>2</sub>CN, bisallylic CH<sub>a</sub>H<sub>b</sub>).

**<sup>13</sup>C NMR** (CDCl<sub>3</sub>, 62.9 MHz):  $\delta$  (ppm) = 156.0 (aromatic C), 153.4 (2 C-OMe), 148.4 (aromatic C), 129.9 (aromatic CH), 118.3 (CN), 117.8 (aromatic CH), 113.9 (aromatic CH), 113.5 (aromatic CH), 98.4 (2 vinylic CH), 54.7 (2 OCH<sub>3</sub>), 45.0 (aliphatic C), 32.3 (CH<sub>2</sub>CN), 31.2 (bisallylic CH<sub>2</sub>).

**IR** (solid, KBr):  $\nu$  = 3265, 2946, 2272, 1694, 1586, 1403, 1245, 1208, 1156, 1022, 842, cm<sup>-1</sup>.

**HRMS** (EI): [M-CH<sub>2</sub>CN]<sup>+</sup> C<sub>14</sub>H<sub>15</sub>O<sub>3</sub>: calcd. 231.10212, found 231.1023 (0 ppm).

**Element. Anal.** Calcd. for C<sub>16</sub>H<sub>17</sub>NO<sub>3</sub> (271.31): C 70.83, H 6.32, N 5.16; found: C 70.76, H 6.31, N 5.07.

***N*-(2-(1-(2-Aminoethyl)cyclohexa-2,5-dienyl)phenyl)ethanesulfonamide (272)**

AlCl<sub>3</sub> (1.247 g, 4.12 mmol, 3 eq) was dissolved at 0°C in diethylether (20 mL), LiAlH<sub>4</sub> (625 mg, 16.48 mmol, 4 eq) was added in several portions and the mixture was allowed to stir for 30 minutes at room temperature. *N*-(2-(1-(cyanomethyl)cyclohexa-2,5-dienyl)phenyl)ethanesulfonamide **241** (1.247 g, 4.12 mmol, 1 eq) was diluted in ether (10 mL) and THF (10 mL) and added dropwise at 0°C. The media was stirred at room temperature overnight. The reaction was quenched at 0°C with few drops of water and hydrolyzed with a saturated Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> solution. The media was stirred again for 1h. The solid residue was filtrated over celite, washed generously with dichloromethane and then, the two layers were separated. The aqueous layer was extracted with dichloromethane and the combined organic layers were washed with a saturated solution of NaHCO<sub>3</sub>, dried over Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> and solvents were removed under vacuum to provide **272** (1.126 g, 3.67 mmol, 89%) as a yellow oil which was, in general, sufficiently pure to be used in the next step without further purification.

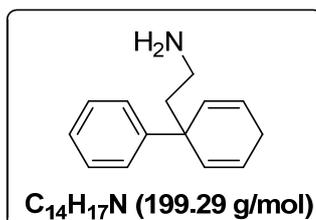
<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>, 300 MHz): δ (ppm) = 7.54-7.52 (m, 1H, aromatic CH), 7.39-7.37 (m, 1H, aromatic CH), 7.24-7.21 (m, 1H, aromatic CH), 7.1-7.01 (m, 1H, aromatic CH), 6.03-6.00 (m, 2H, 2 vinylic CH), 5.48-5.44 (m, 2H, 2 vinylic CH), 3.70 (broad s, 2H, NH<sub>2</sub>), 3.08 (q, 2H, *J* = 7.5 Hz, CH<sub>2</sub> ester), 2.86-2.72 (m, 4H, bisallylic CH<sub>2</sub>, CH<sub>2</sub>N), 2.05-2.00 (m, 2H, CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>N), 1.26 (t, 3H, *J* = 7.5 Hz, CH<sub>3</sub>).

<sup>13</sup>C NMR (CDCl<sub>3</sub>, 75.5 MHz): δ (ppm) = 137.6 (aromatic C), 132.9 (aromatic C), 130.7 (2 vinylic CH), 128.3 (aromatic CH), 126.3 (aromatic CH), 126.0 (2 vinylic CH), 123.8 (aromatic CH), 119.1 (aromatic CH), 46.3 (CH<sub>2</sub> ester), 42.9 (CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>N), 41.8 (aliphatic C), 37.8 (CH<sub>2</sub>N), 25.8 (bisallylic CH<sub>2</sub>), 8.0 (CH<sub>3</sub>).

IR (film, NaCl): ν = 3345, 2938, 1580, 1493, 1333, 1146, 737, 506 cm<sup>-1</sup>.

MS (ESI) *m/z* (%): 307 [M+H]<sup>+</sup> (100).

HRMS (LSIMS): [M+H]<sup>+</sup> C<sub>16</sub>H<sub>23</sub>N<sub>2</sub>O<sub>2</sub>S: calcd. 307.1480, found 307.1488 (-2.7 ppm).

**2-(1-Phenylcyclohexa-2,5-dienyl)ethanamine (275)**

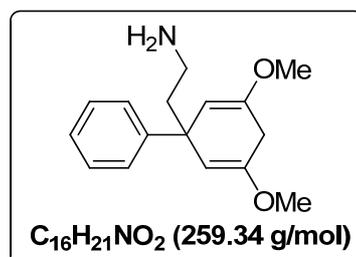
AlCl<sub>3</sub> (3.460 g, 25.96 mmol, 1.1 eq) was dissolved at 0°C in diethylether (100 mL), LiAlH<sub>4</sub> (984 mg, 25.96 mmol, 1.1 eq) was added in several portions and the mixture was allowed to stir for 30 minutes at room temperature. 2-(1-Phenylcyclohexa-2,5-dienyl)acetonitrile **274** (4.620 g, 23.6 mmol, 1 eq) was diluted in ether (100 mL) and added dropwise at 0°C. The media was stirred at

room temperature overnight. The reaction was quenched at 0°C with few drops of water and hydrolyzed with a 10 % NaOH solution. The media was stirred again for 1h. The solid residue was filtrated over celite, washed generously with diethylether and then, the two layers were separated. The aqueous layer was extracted with diethylether and the combined organic layers were washed with a saturated NaHCO<sub>3</sub> solution, dried over Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> and solvents were removed under vacuum to provide **275** (4.442 g, 22.3 mmol, 94%) as a yellow oil which was sufficiently pure to be used in the next step without further purification.

**<sup>1</sup>H NMR** (CDCl<sub>3</sub>, 300 MHz):  $\delta$  (ppm) = 7.39-7.28 (m, 4H, 4 aromatic CH), 7.21-7.18 (m, 1H, aromatic CH), 5.88-5.82 (m, 2H, 2 vinylic CH), 5.66-5.60 (m, 2H, 2 vinylic CH), 2.77-2.66 (m, 4H, CH<sub>2</sub>N, bisallylic CH<sub>2</sub>), 2.01-1.95 (m, 2H, CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>N).

Diene **275** has been described elsewhere, see: (a) Müller, P. M.; Pfister, R. *Helv. Chim. Acta* **1983**, *66*, 771-779. (b) Müller, P. M.; Pfister, R.; Urban, R. European Patent 12801 **1980**, Chem. Abstract. 93, 185839s.

### 2-(3,5-Dimethoxy-1-phenylcyclohexa-2,5-dienyl)ethanamine (**276**)



AlCl<sub>3</sub> (2.639 g, 19.8 mmol, 1 eq) was dissolved at 0°C in diethylether (100 mL). A solution of LiAlH<sub>4</sub> (1 M in diethylether, 19.8 mL, 19.8 mmol, 1 eq) was added dropwise and the mixture was allowed to stir for 30 minutes at room temperature. 1-[3,5-Dimethoxy-1-phenylcyclohexa-2,5-dienyl]-acetonitrile **212** (5.05 g, 19.8 mmol, 1 eq) was diluted in ether (100 mL) and added dropwise at 0°C. The media was stirred at room temperature overnight. Water was cautiously added at 0°C followed by a 10% NaOH solution and the media was stirred for 1h. The solid residue was filtrated over celite, washed generously with diethylether and the two layers were separated. The aqueous layer was extracted with diethylether and the combined organic layers were washed with a saturated NaHCO<sub>3</sub> solution, dried over Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> and solvents were removed under vacuum to provide **276** (4.944 g, 19.3 mmol, 96 %) as a white solid. The product was sufficiently pure to be used in the next step without purification.

**Mp** = 112.3-114.9°C.

**<sup>1</sup>H NMR** (CDCl<sub>3</sub>, 250 MHz):  $\delta$  (ppm) = 7.40-7.27 (m, 4H, aromatic H), 7.20-7.17 (m, 1H, aromatic H), 4.59 (s, 2H, 2 vinylic H), 3.56 (s, 6H, 2 OCH<sub>3</sub>), 2.82 (s, 2H, bis-allylic CH<sub>2</sub>), 2.68 (m, 2H, CH<sub>2</sub>NH<sub>2</sub>), 2.05 (m, 2H, CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>NH<sub>2</sub>), 1.08 (broad s, 2H, NH<sub>2</sub>).

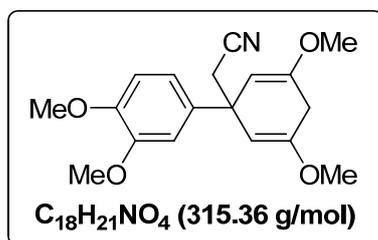
**<sup>13</sup>C NMR** (CDCl<sub>3</sub>, 75.5 MHz):  $\delta$  (ppm) = 153.2 (2 C-OMe), 151.7 (aromatic C), 130.0 (2 aromatic CH), 128.1 (2 aromatic CH), 127.7 (aromatic CH), 102.6 (2 vinylic CH), 56.2 (2 OCH<sub>3</sub>), 47.4 (CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>NH<sub>2</sub>), 47.0 (aliphatic C), 40.9 (CH<sub>2</sub>NH<sub>2</sub>), 32.9 (bisallylic CH<sub>2</sub>).

**IR** (solid, KBr):  $\nu$  = 3348, 2930, 1691, 1654, 1441, 1403, 1244, 1203, 1148, 1024, 866, cm<sup>-1</sup>.

**MS** (LSIMS) m/z (%): 260 [M+H]<sup>+</sup> (51), 215 [M-CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>NH<sub>2</sub>]<sup>+</sup> (100).

**HRMS** (LSIMS):  $[M+H]^+$   $C_{16}H_{22}NO_2$ : calcd. 260.1650, found 260.1650 (0.3 ppm).

**2-(1-(3,4-Dimethoxyphenyl)-3,5-dimethoxycyclohexa-2,5-dienyl)acetonitrile (277)**



Compound **226** (900 mg, 2.99 mmol, 1 eq) was dissolved in acetone (15 mL) and  $K_2CO_3$  (1.653 g, 11.96 mmol, 4 eq) was added, the yellow mixture turned red.  $Me_2SO_4$  (0.57 mL, 5.98 mmol, 2 eq) was added dropwise and the mixture turned yellow. The reaction mixture was heated at  $60^\circ C$  overnight. After cooling to ambient temperature, acetone was evaporated and the residue was dissolved with water and diethyl ether. The aqueous layer was extracted with diethyl ether and the combined organic layers were washed with a saturated NaCl aqueous solution, dried over  $Na_2SO_4$ , filtered and solvents were removed to give **277** as a brown oil (851 mg, 2.7 mmol, 90%). This product was sufficiently pure to be used as such in the next step.

$^1H$  NMR ( $CDCl_3$ , 250 MHz):  $\delta$  (ppm) = 6.87-6.78 (m, 3H, 3 aromatic CH), 4.67 (s, 2H, 2 vinylic CH), 3.83 (s, 6H, 2 aromatic OMe), 3.57 (s, 6H, 2 OMe), 2.95-2.78 (m, 4H, 2  $CH_2$ ).

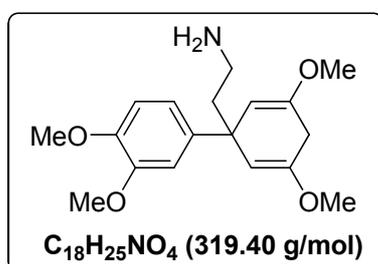
$^{13}C$  NMR ( $CDCl_3$ , 75.5 MHz):  $\delta$  (ppm) = 152.9 (2 vinylic C), 148.7 (aromatic C), 147.7 (aromatic C), 138.9 (aromatic C), 118.0 (aromatic CH), 117.2 (CN), 110.8 (aromatic CH), 109.9 (aromatic CH), 98.4 (2 vinylic CH), 55.8 (OMe), 55.7 (OMe), 54.3 (2 OMe), 44.4 (aliphatic C), 32.1 (bisallylic  $CH_2$ ), 30.9 ( $CH_2CN$ ).

**IR** (film, KBr):  $\nu$  = 2937, 2251, 1693, 1516, 1464, 1402, 1254, 1146, 1025, 733  $cm^{-1}$ .

**MS** (SIMS)  $m/z$  (%): 338  $[M+Na]^+$  (10), 316  $[M+H]^+$  (8), 275  $[M-CH_2CN]^+$  (100).

**HRMS** (SIMS):  $[M+H]^+$   $C_{18}H_{22}NO_4$ : calcd. 316.1549, found 316.1549 (-0.1 ppm).

**2-(1-(3,4-Dimethoxyphenyl)-3,5-dimethoxycyclohexa-2,5-dienyl)ethanamine (278)**



$AlCl_3$  (884 mg, 6.63 mmol, 1.3 eq) was dissolved at  $0^\circ C$  in diethylether (25 mL),  $LiAlH_4$  (251 mg, 6.63 mmol, 1.3 eq) was added in several portions and the mixture was allowed to stir for 30 minutes at room temperature. Compound **277** (1.622 g, 5.1 mmol, 1 eq) was diluted in ether (25 mL) and added dropwise at  $0^\circ C$ . The media was stirred at room temperature overnight. Water was cautiously added at  $0^\circ C$  followed by a 10% NaOH solution and the media was stirred for 1h. The solid residue was filtrated over celite, washed generously with diethylether and then, the two

layers were separated. The aqueous layer was extracted with diethylether and the combined organic layers were washed with a saturated  $\text{NaHCO}_3$  solution, dried over  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  and solvents were removed under vacuum to provide **278** (1.446 g, 4.53 mmol, 89%) as a white solid. The product was sufficiently pure to be used in the next step without purification.

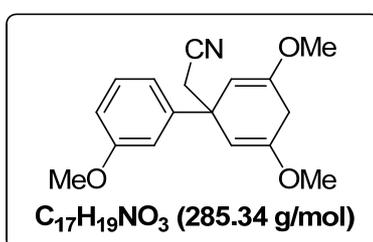
**$^1\text{H}$  NMR** ( $\text{CDCl}_3$ , 250 MHz):  $\delta$  (ppm) = 6.93-6.88 (m, 2H, 2 aromatic CH), 6.78 (d, 1H,  $J = 8.2$  Hz, aromatic H), 4.54 (s, 2H, 2 vinylic CH), 3.84 (s, 3H,  $\text{OCH}_3$ ), 3.83 (s, 3H,  $\text{OCH}_3$ ), 3.54 (s, 6H, 2  $\text{OCH}_3$ ), 2.80 (s, 2H, bis-allylic  $\text{CH}_2$ ), 2.72-2.65 (m, 2H,  $\text{CH}_2\text{N}$ ), 2.05-1.99 (m, 2H,  $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{NH}_2$ ).

**IR** (solid, KBr):  $\nu = 3431, 2935, 1693, 1510, 1260, 1240, 1201, 1142, 1027, 849 \text{ cm}^{-1}$ .

**MS** (SIMS)  $m/z$  (%) : 342  $[\text{M}+\text{Na}]^+$  (13), 320  $[\text{M}+\text{H}]^+$  (20), 275  $[\text{M}-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{NH}_2]^+$  (100).

**HRMS** (SIMS):  $[\text{M}+\text{H}]^+ \text{C}_{18}\text{H}_{26}\text{NO}_4$ : calcd. 320.1862, found 320.1871 (-2.7 ppm).

### 2-(3,5-Dimethoxy-1-(3-methoxyphenyl)cyclohexa-2,5-dienyl)acetonitrile (**279**)



Compound **228** (2.5 g, 9.2 mmol, 1 eq) was dissolved in acetone (45 mL) and  $\text{K}_2\text{CO}_3$  (5.1 g, 36.8 mmol, 4 eq) was added, the yellow mixture turned into red.  $\text{Me}_2\text{SO}_4$  (1.74 mL, 18.4 mmol, 2 eq) was added dropwise and the mixture turned in yellow. The reaction mixture was heated at  $60^\circ\text{C}$  overnight. After cooling to ambient, acetone was evaporated and the residue was dissolved with water and diethyl ether. The aqueous layer was extracted with diethyl ether and the combined organic layers were washed with a saturated  $\text{NaCl}$  aqueous solution, dried over  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , filtered and solvents were removed to give **279** (2.576 g, 2.7 mmol, 98%) as a brown solid. This product was sufficiently pure to be used as such in the next step.

**Mp** =  $102.8-103.5^\circ\text{C}$ .

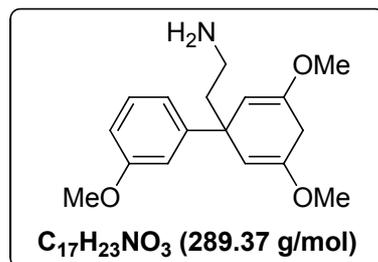
**$^1\text{H}$  NMR** ( $\text{CDCl}_3$ , 250MHz):  $\delta$  (ppm) = 7.27-7.24 (m, 1H, aromatic CH), 6.94-6.87 (m, 2H, 2 aromatic CH), 6.80-6.77 (m, 1H, aromatic CH), 4.69 (s, 2H, 2 vinylic CH), 3.80 (s, 3H,  $\text{OMe}$ ), 3.59 (s, 6H, 2  $\text{OMe}$ ), 2.90 (t, 2H,  $J = 3.8$  Hz,  $\text{CH}_2\text{CN}$ ).

**$^{13}\text{C}$  NMR** ( $\text{CDCl}_3$ , 75.5 MHz):  $\delta$  (ppm) = 159.8 (aromatic C), 153.5 (2 vinylic C), 148.2 (aromatic C), 129.7 (aromatic CH), 118.2 (CN), 118.0 (aromatic CH), 113.0 (aromatic CH), 111.2 (aromatic CH), 55.3 ( $\text{OMe}$ ), 54.6 (2  $\text{OMe}$ ), 45.0 (aliphatic C), 32.4 ( $\text{CH}_2\text{CN}$ ), 31.2 ( $\text{CH}_2$  bisallylic).

**IR** (film,  $\text{NaCl}$ ):  $\nu = 2938, 2833, 1693, 1604, 1442, 1242, 1206, 1146, 1021 \text{ cm}^{-1}$ .

**MS** (SIMS)  $m/z$  (%) : 245  $[\text{M}-\text{CH}_2\text{CN}]^+$  (100), 308  $[\text{M}+\text{Na}]^+$  (50).

**HRMS** (SIMS):  $[\text{M}+\text{Na}]^+ \text{C}_{17}\text{H}_{19}\text{NO}_3\text{Na}$ : calcd. 308.1257, found 308.1261 (1.25 ppm).

**2-(3,5-Dimethoxy-1-(3-methoxyphenyl)cyclohexa-2,5-dienyl)ethanamine (280)**

AlCl<sub>3</sub> (1.590 g, 11.934 mmol, 1.3 eq) was dissolved at 0°C in diethylether (45 mL), LiAlH<sub>4</sub> (452 mg, 11.934 mmol, 1.3 eq) was added in several portions and the mixture was allowed to stir for 30 minutes at room temperature. Compound **279** (2.620 g, 9.18 mmol, 1 eq) was diluted in ether (40 mL) and THF (5 mL) and added dropwise at 0°C. The media was stirred at room temperature overnight. Water was cautiously added at 0°C followed by 10% NaOH solution and the media was stirred for 1h. The solid residue was filtrated over celite, washed generously with diethylether and the two layers were separated. The aqueous layer was extracted with diethylether and the combined organic layers were washed with a saturated solution of NaHCO<sub>3</sub>, dried over Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> and solvents were removed under vacuum to provide **280** (2.499 g, 8.64 mmol, 94%) as a white solid. The product was sufficiently pure to be used in the next step without purification.

**Mp** = 54.6-55.9°C.

**<sup>1</sup>H NMR** (CDCl<sub>3</sub>, 300MHz): δ (ppm) = 7.25-7.19 (m, 1H, aromatic CH), 6.99-6.93 (m, 2H, 2 aromatic CH), 6.73-6.70 (m, 1H, aromatic CH), 4.57 (s, 2H, 2 vinylic CH), 3.79 (s, 3H, OMe), 3.55 (s, 6H, 2 OMe), 2.80 (s, 2H, bis-allylic CH<sub>2</sub>), 2.72-2.67 (m, 2H, CH<sub>2</sub>NH<sub>2</sub>), 2.06-2.00 (m, 2H, CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>NH<sub>2</sub>).

**<sup>13</sup>C NMR** (CDCl<sub>3</sub>, 75.5 MHz): δ (ppm) = 159.6 (aromatic C), 151.8 (aromatic C), 151.5 (2 vinylic C), 129.2 (aromatic CH), 118.8 (aromatic CH), 113.1 (aromatic CH), 110.4 (aromatic CH), 100.7 (2 vinylic CH), 55.3 (OMe), 54.4 (2 OMe), 45.7 (CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>NH<sub>2</sub>), 45.3 (aliphatic C), 39.1 (CH<sub>2</sub>NH<sub>2</sub>), 31.2 (bis-allylic CH<sub>2</sub>).

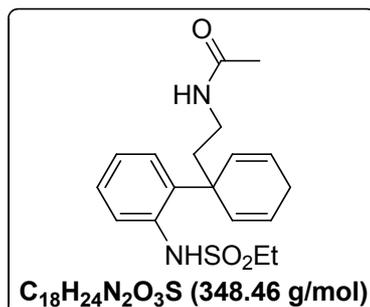
**IR** (film, NaCl): ν = 2935, 1692, 1603, 1485, 1397, 1239, 1201, 1146 cm<sup>-1</sup>.

**MSMS** (SIMS) *m/z* (%): 215 [M-CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>NH<sub>2</sub>-OMe+H]<sup>+</sup> (26), 218 (100), 247 [M-CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>NH<sub>2</sub>+H]<sup>+</sup> (35), 290 [M+H]<sup>+</sup> (20).

**HRMS** (SIMS): [M+H]<sup>+</sup> C<sub>17</sub>H<sub>24</sub>NO<sub>3</sub>: calcd. 290.1750, found 290.1754 (1.1361 ppm).

**EXPERIMENTAL PART CHAPTER III**



***N*-(2-(1-(2-(Ethylsulfonamido)phenyl)cyclohexa-2,5-dienyl)ethyl)acetamide (327)**

To a solution of **272** (700 mg, 2.29 mmol, 1 eq) in CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (20 mL) and Et<sub>3</sub>N (0.69 mL, 4.95 mmol, 2.16 eq) was added acetic anhydride (0.40 mL, 4.22 mmol, 1.84 eq) at 0°C. The resulting mixture was stirred for 3h at room temperature, poured into water and extracted with dichloromethane. The combined organic layers were washed with brine, dried over Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> and concentrated *in vacuo*. The residue was purified on silica gel chromatography (AcOEt 100%) to provide **327** as colorless oil (695 mg, 1.99 mmol, 87%).

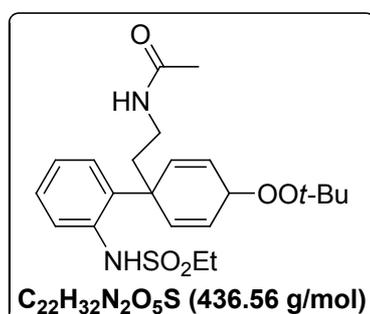
**<sup>1</sup>H NMR** (CDCl<sub>3</sub>, 250 MHz): δ (ppm) = 7.51-7.49 (m, 1H, aromatic CH), 7.39-7.34 (m, 3H, 3 aromatic CH), 6.07-6.03 (m, 3H, 2 vinylic CH, NH), 5.49-5.45 (m, 2H, 2 vinylic CH), 3.29-3.25 (m, 2H, CH<sub>2</sub>N), 3.10 (q, 2H, *J* = 7.6 Hz, SO<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>), 2.87-2.82 (m, 2H, bis-allylic CH<sub>2</sub>), 2.10-2.07 (m, 2H, CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>N), 1.94 (s, 3H, CH<sub>3</sub>), 1.27 (t, 3H, *J* = 7.3 Hz, SO<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>).

**<sup>13</sup>C NMR** (CDCl<sub>3</sub>, 75.5 MHz): δ (ppm) = 170.4 (C=O), 137.5 (aromatic C), 132.6 (aromatic C), 130.2 (2 vinylic CH), 128.4 (aromatic CH), 126.5 (2 vinylic CH), 126.3 (aromatic CH), 124.0 (aromatic CH), 119.2 (aromatic CH), 46.4 (SO<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>), 41.8 (aliphatic C), 38.7 (CH<sub>2</sub>N), 35.9 (CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>N), 25.8 (bis-allylic CH<sub>2</sub>), 23.3 (CH<sub>3</sub>), 8.0 (SO<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>).

**IR** (film, NaCl): ν = 3335, 2939, 1654, 1540, 1455, 1333, 1146, 757 cm<sup>-1</sup>.

**MS** (LSIMS) *m/z* (%): 349 [M+H]<sup>+</sup> (100), 371 [M+Na]<sup>+</sup> (85).

**HRMS** (LSIMS): [M+H]<sup>+</sup> C<sub>18</sub>H<sub>25</sub>N<sub>2</sub>O<sub>3</sub>S: calcd. 349.1585, found 349.1577 (2.5 ppm).

***N*-(2-(4-(*tert*-Butylperoxy)-1-(2-(ethylsulfonamido)phenyl)cyclohexa-2,5-dienyl)ethyl)acetamide (328)**

**Method A:** To a solution of **327** (0.330 g, 0.95 mmol, 1 eq) in CH<sub>3</sub>CN (10 mL) was added *tert*-butyl hydroperoxide in decane (0.9 ml, 4.75 mmol, 5 eq) and 3 Å molecular sieves (400 mg). The mixture was stirred during 30 min under nitrogen atmosphere at RT. Manganese (III) acetate dihydrate (26 mg, 0.095 mmol, 0.1 eq) was added and the mixture was stirred during 15 h at RT. The solution was filtered through a pad of celite. The filtrate was concentrated under vacuum

and the residue was purified by flash chromatography on silica gel (AcOEt, 100%) to give **328** (240 mg, 0.55 mmol, 60%) as a colorless oil.

**Method B:** To a suspension of 3% Pd/C (26.6 mg, 0.0075 mmol, 0.025 eq) in CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (2 mL) K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (10.4 mg, 0.075 mmol, 0.25 eq) and *tert*-butyl hydroperoxide in decane (5 M) (0.3 mL, 1.5 mmol, 5 eq) were added at 0°C. Compound **327** (106 mg, 0.3 mmol, 1 eq) was dissolved in CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (1 mL) and added to the reaction media. The mixture was stirred at 0°C during 8h and then at RT overnight. The mixture was filtered through a pad of silica gel washed with CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> to remove excess of *tert*-butyl hydroperoxide. Silica was then washed with ethyl acetate, the solvent was concentrated under vacuum to give **328** (73 mg, 0.17 mmol, 56%) as a colorless oil.

**<sup>1</sup>H NMR** (CDCl<sub>3</sub>, 200 MHz):  $\delta$  (ppm) = 7.48-7.44 (m, 2H, 2 aromatic CH), 7.35-7.10 (m, 2H, 2 aromatic CH) 7.05 (broad s, 1H, NH), 6.40-6.28 (m, 3H, 2 vinylic CH + NH), 5.93-5.88 (m, 2H, 2 vinylic CH), 5.18-5.07 (m, 1H, CH bis-allylic) 3.37 (q, 2H,  $J = 6.5$  Hz, CH<sub>2</sub>N), 3.12 (q, 2H,  $J = 7.3$  Hz, SO<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>), 2.26 (t, 2H,  $J = 6.5$  Hz, CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>N), 1.94 (s, 3H, CH<sub>3</sub>) 1.32-1.28 (m, 12H, SO<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>, 3 CH<sub>3</sub> *t*-Bu).

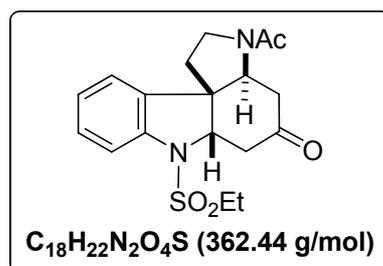
**<sup>13</sup>C NMR** (CDCl<sub>3</sub>, 50.2 MHz):  $\delta$  (ppm) = 170.2 (C=O), 137.1 (aromatic C), 137.0 (2 vinylic CH), 131.1 (aromatic C), 128.8 (aromatic CH), 127.0 (aromatic CH), 125.8 (2 vinylic CH), 124.7 (aromatic CH), 119.9 (aromatic CH), 80.8 (Cq *t*-Bu), 72.6 (bis-allylic CH), 46.9 (SO<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>), 43.5 (aliphatic C), 37.0 (CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>N), 35.9 (CH<sub>2</sub>N), 26.5 (3 CH<sub>3</sub>), 23.3 (CH<sub>3</sub>), 8.1 (SO<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>).

**IR** (film, NaCl):  $\nu = 3354, 2978, 2938, 1667, 1651, 1537, 1454, 1334, 1146, 754$  cm<sup>-1</sup>.

**MS** (LSIMS)  $m/z$  (%): 347 [M-OOt-Bu]<sup>+</sup> (100), 459 [M+Na]<sup>+</sup> (58).

**HRMS** (LSIMS): [M+Na]<sup>+</sup> C<sub>22</sub>H<sub>32</sub>N<sub>2</sub>O<sub>5</sub>NaS: calcd. 459.1929, found 459.1929 (0.1 ppm).

### 3-Acetyl-7-(ethylsulfonyl)-2,3,3a,4,6a,7-hexahydro-1H-pyrrolo[2,3-d]carbazol-5(6H)-one (344)



**Method A:** DBU (150 mg, 1.04 mmol, 2.36 eq) was added to a solution of **328** (190 mg, 0.44 mmol, 1 eq) in THF (5 mL). The resulting solution was then refluxed during 12 hours. The organic phase was washed with brine, dried over Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> and concentrated *in vacuo*. The residue was purified by column chromatography on silica gel with AcOEt/MeOH (99/1) as eluent to provide a yellow solid (140 mg, 0.39 mmol, 90%) which crystallized readily in CDCl<sub>3</sub> giving crystals suitable for X-Ray analysis.

**Method B (one pot):** To a suspension of 3% Pd/C (25 mg, 0.007 mmol, 0.025 eq) in CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (2 mL), K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (10 mg, 0.07 mmol, 0.25 eq) and *tert*-butyl hydroperoxide in decane (5 M) (0.28 mL, 1.4 mmol, 5 eq) were added at 0°C followed by a solution of **327** (98 mg, 0.28 mmol, 1 eq) in CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (1 mL). The mixture was stirred at 0°C during 8h and then at RT overnight. DBU (0.083 mL, 0.56 mmol, 2 eq) was then added and the mixture was refluxed during 20h. After

cooling at RT, the mixture was filtered through a pad of silica gel and the residue was washed with  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  to remove excess of *tert*-butyl hydroperoxide. Silica was then washed with a mixture of AcOEt/MeOH (96/4). After removal of the organic solvents under vacuum, the residue was purified by silica gel flash chromatography using AcOEt/MeOH (99/1) as eluent to provide **344** (55 mg, 0.15 mmol, 54% 2 steps) as a yellow solid.

**Mp** = 154-156°C.

**$^1\text{H}$  NMR** ( $\text{CDCl}_3$ , 400 MHz):  $\delta$  (ppm) = 7.48-7.37 (m, 1H, aromatic CH), 7.45-7.27 (m, 1H, aromatic CH), 7.15-6.96 (m, 2H, 2 aromatic CH), 4.58-4.42 (m, 2H, 2 CH) 3.85-3.70 (m, 2H,  $\text{CH}_2\text{N}$ ), 3.25-3.10 (m, 2H,  $\text{SO}_2\text{CH}_2$ ), 3.10-2.92 (m, 1H,  $\text{CH}_a\text{H}_x\text{C}=\text{O}$ ), 2.90-2.85 (m, 1H,  $\text{CH}_a\text{H}_x\text{C}=\text{O}$ ), 2.72-2.55 (m, 1H,  $\text{CH}_a\text{H}_x\text{C}=\text{O}$ ), 2.45-2.25 (m, 3H,  $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{N}$ ,  $\text{CH}_a\text{H}_x\text{C}=\text{O}$ ), 2.16 (s, 3H,  $\text{CH}_3$ ) 1.40 (t, 3H,  $J = 7.3$  Hz,  $\text{SO}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$ ).

**$^{13}\text{C}$  NMR** ( $\text{CDCl}_3$ , 100.5 MHz):  $\delta$  (ppm) = 205.6 (C=O), 169.9 (NC=O), 139.8 (aromatic C), 135.3 (aromatic C), 129.9 (aromatic CH), 124.8 (aromatic CH), 123.4 (aromatic CH), 115.1 (aromatic CH), 66.2 (CH), 59.4 (CH), 52.8 (aliphatic C), 46.9 ( $\text{CH}_2\text{N}$ ), 45.8 ( $\text{SO}_2\text{CH}_2$ ), 44.0 ( $\text{CH}_2\text{C}=\text{O}$ ), 41.8 ( $\text{CH}_2\text{C}=\text{O}$ ), 38.3 ( $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{N}$ ), 22.9 ( $\text{CH}_3$ ), 8.1 ( $\text{SO}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$ ).

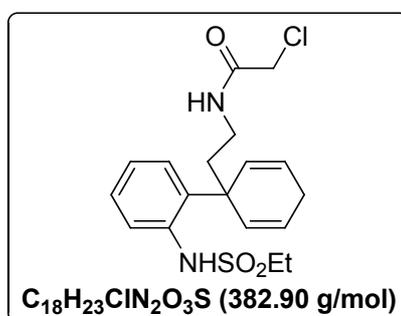
**IR** (film, NaCl):  $\nu = 3407, 2944, 2885, 1715, 1635, 1477, 1414, 1344, 1151, 769$   $\text{cm}^{-1}$ .

**MS** (ESI)  $m/z$  (%): 385 [ $\text{M}+\text{Na}$ ] $^+$  (100).

**HRMS** (LSIMS): [ $\text{M}+\text{H}$ ] $^+$   $\text{C}_{18}\text{H}_{23}\text{N}_2\text{O}_4\text{NS}$ : calcd. 363.1378, found 363.1382 (-1 ppm).

**Element. Anal.** Calcd. for the crystallized chloroform adduct  $\text{C}_{19}\text{H}_{22}\text{DCl}_3\text{N}_2\text{O}_4\text{S}$  (482.82): C 47.26, H 5.01, N 5.80, S 6.64, found: C 47.26, H 4.76, N 5.79, S, 6.18.

## 2-Chloro-N-(2-(1-(2-(ethylsulfonamido)phenyl)cyclohexa-2,5-dienyl)ethyl)acetamide (346)



Compound **272** (361 mg, 1.18 mmol, 1 eq) was dissolved in dichloromethane (12 mL), then triethylamine (0.33 mL, 2.36 mmol, 2 eq), DMAP (cat) and chloroacetyl chloride (0.14 mL, 1.77 mmol, 1.5 eq) were added at 0°C. The reaction mixture was stirred at room temperature for 5h. The reaction was quenched with a saturated solution of  $\text{NH}_4\text{Cl}$ , the two layers were separated. The aqueous layer was extracted with dichloromethane and the organic layer was washed with a saturated solution of NaCl and then dried over  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ . Solvent was removed to give the crude product which was purified on silica gel chromatography (petroleum ether/ ethyl acetate, 40/60) providing **346** (314 mg, 0.82 mmol, 70 %) as a pale yellow oil.

**$^1\text{H}$  NMR** ( $\text{CDCl}_3$ , 300 MHz):  $\delta$  (ppm) = 7.53-7.52 (m, 1H, aromatic CH), 7.50-7.21 (m, 3H, 2 aromatic CH, NH) 7.09-7.02 (m, 1H, aromatic CH), 7.86 (broad s, 1H, NH), 6.09-6.05 (m, 2H, 2 vinylic CH), 5.49-5.46 (d, 2H,  $J = 8.7$  Hz, 2 vinylic CH), 3.99 (d, 2H,  $J = 3$  Hz,  $\text{CH}_2\text{Cl}$ ), 3.36-

3.35 (m, 2H,  $\underline{\text{CH}_2\text{N}}$ ), 3.08-3.04 (qd, 2H,  $J = 2.6, 7.5$  Hz,  $\text{SO}_2\text{CH}_2$ ), 2.88-2.83 (m, 2H, bis-allylic  $\text{CH}_2$ ), 2.14-2.09 (m, 2H,  $\underline{\text{CH}_2\text{CH}_2\text{N}}$ ), 1.29-1.23 (td, 3H,  $J = 3, 7.5$  Hz,  $\text{SO}_2\text{CH}_2$   $\underline{\text{CH}_3}$ ).

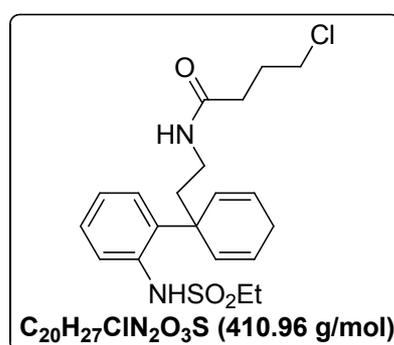
$^{13}\text{C}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ , 75.5 MHz):  $\delta$  (ppm) = 165.9 (C=O), 137.5 (aromatic C), 132.4 (aromatic C), 130.2 (2 vinylic CH), 128.4 (aromatic CH), 126.6 (2 vinylic CH), 126.2 (aromatic CH), 123.9 (aromatic CH), 119.1 (aromatic CH), 46.4 ( $\text{SO}_2\text{CH}_2$ ), 42.7 ( $\text{CH}_2\text{Cl}$ ), 41.7 (aliphatic C), 38.4 ( $\text{CH}_2\text{N}$ ), 36.1 ( $\underline{\text{CH}_2\text{CH}_2\text{N}}$ ), 25.7 (bis-allylic  $\text{CH}_2$ ), 8.0 ( $\text{SO}_2\text{CH}_2$   $\underline{\text{CH}_3}$ ).

IR (film, KBr):  $\nu = 3334, 2943, 1650, 1537, 1331, 1144, 752$   $\text{cm}^{-1}$ .

MS (EI)  $m/z$  (%): 405  $[\text{M}+\text{Na}]^+$  (100).

HRMS (LSIMS):  $[\text{M}+\text{Na}]^+ \text{C}_{18}\text{H}_{23}\text{ClN}_2\text{O}_3\text{SNa}$  : calcd. 405.1015, found 405.1011 (0.9 ppm).

#### 4-Chloro-N-(2-(1-(2(ethylsulfonamido)phenyl)cyclohexa-2,5-dienyl)ethyl)butanamide (345)



Compound **272** (600 mg, 1.96 mmol, 1 eq) was dissolved in dichloromethane (20 mL), then triethylamine (0.55 mL, 3.92 mmol, 2 eq), DMAP (cat) and chlorobutanoyl chloride (0.26 mL, 2.352 mmol, 1.2 eq) were added at  $0^\circ\text{C}$ . The reaction mixture was stirred at room temperature for 5h. The reaction was quenched with a saturated solution of  $\text{NH}_4\text{Cl}$ , the two layers were separated. The aqueous layer was extracted with dichloromethane and the organic layer was washed with a saturated solution of  $\text{NaCl}$  and then dried over  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ . Solvents were removed to give the crude product which was purified on silica gel chromatography (petroleum ether/ ethyl acetate, 40/60) providing **345** (243 mg, 0.59 mmol, 30 %) as a colorless oil.

$^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ , 300 MHz):  $\delta$  (ppm) = 7.54 (dd, 1H,  $J = 1.1, 8.3$  Hz, aromatic CH), 7.39-7.23 (m, 3H, aromatic CH, NH) 7.11-7.05 (m, 1H, aromatic CH), 6.10-6.07 (d, 2H,  $J = 10.5$  Hz, 2 vinylic CH), 5.82 (broad s, 1H, NH), 5.50 (d, 2H,  $J = 10.5$  Hz, 2 vinylic CH), 3.59 (t, 2H,  $J = 6.0$  Hz,  $\text{CH}_2\text{Cl}$ ), 3.35-3.29 (m, 2H,  $\text{CH}_2\text{NH}$ ), 3.10 (q, 2H,  $J = 7.2$  Hz,  $\text{SO}_2\text{CH}_2$ ), 2.91-2.85 (m, 2H, bis-allylic  $\text{CH}_2$ ), 2.34 (t, 2H,  $J = 7.2$  Hz,  $\text{COCH}_2$ ) 2.10 (m, 4H,  $\underline{\text{CH}_2\text{CH}_2\text{N}}$  and  $\underline{\text{CH}_2\text{CH}_2\text{Cl}}$ ), 1.29 (t, 3H,  $J = 7.2$  Hz,  $\text{SO}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$ ).

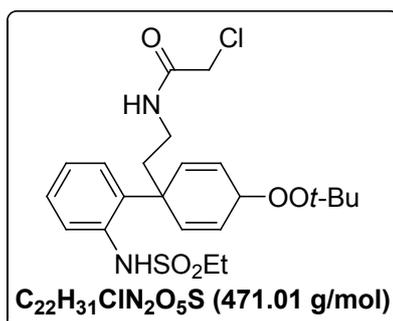
$^{13}\text{C}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ , 75.5 MHz):  $\delta$  (ppm) = 171.8 (C=O), 137.6 (aromatic C), 132.6 (aromatic C), 130.4 (2 vinylic CH), 128.5 (aromatic CH), 126.6 (2 vinylic CH), 126.4 (aromatic CH), 124.0 (aromatic CH), 119.3 (aromatic CH), 46.6 ( $\text{SO}_2\text{CH}_2$ ), 44.6 ( $\text{CH}_2\text{Cl}$ ), 41.8 (aliphatic C), 38.9 ( $\text{CH}_2\text{N}$ ), 36.0 ( $\underline{\text{CH}_2\text{CH}_2\text{N}}$ ), 33.3 ( $\text{COCH}_2$ ), 28.2 ( $\underline{\text{CH}_2\text{CH}_2\text{Cl}}$ ), 25.9 (bis-allylic  $\text{CH}_2$ ), 8.1 ( $\text{SO}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$ ).

IR (film, KBr):  $\nu = 3330, 3255, 2944, 1654, 1634, 1557, 1339, 1151, 922, 746$   $\text{cm}^{-1}$ .

MS (LSIMS)  $m/z$  (%): 433  $[\text{M}+\text{Na}]^+$  (100).

HRMS (LSIMS):  $[\text{M}+\text{Na}]^+ \text{C}_{20}\text{H}_{27}\text{ClN}_2\text{O}_3\text{SNa}$  : calcd. 433.1328, found 433.1330.

***N*-2-(4-(*tert*-Butylperoxy)-1-(2-(ethylsulfonamido)phenyl)cyclohexa-2,5-dienyl)ethyl)-2-chloroacetamide (347)**



Pd/C (3%wt, 47 mg, 0.013 mmol, 0.025 eq) was placed into a flask, dichloromethane (3 mL) was added at 0°C and then K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (18 mg, 0.13 mmol, 0.25 eq) and *t*-BuOOH (5 M in decane) (0.53 mL, 2.65 mmol, 5 eq) were added. Product **346** (203 mg, 0.53 mmol, 1 eq) was dissolved in dichloromethane (2 mL) and added in the reaction mixture. The mixture was stirred at 0°C for 10h and then at room temperature overnight. The reaction mixture was filtered on a short pad on celite, and washed with ethyl acetate. Solvents were removed to give a crude product which was purified by silica gel chromatography (petroleum ether/ ethyl acetate, 80/20 to 40/60) to provide two products, **347** (102 mg, 0.22 mmol, 41%) as a colorless oil and **348** (28 mg, 0.07 mmol, 13%) as a colorless oil.

**<sup>1</sup>H NMR** (CDCl<sub>3</sub>, 250 MHz):  $\delta$  (ppm) = 7.45-7.39 (m, 2H, 2 aromatic CH), 7.25-7.04 (m, 4H, 3 aromatic CH, NH), 6.92 (s, 1H, NH), 6.32 (dd, 2H,  $J = 2.4, 9.1$  Hz, vinylic CH), 5.83 (d, 2H,  $J = 9.1$  Hz, vinylic CH), 5.07 (broad s, 1H, bis-allylic CH), 3.98 (s, 2H, CH<sub>2</sub>Cl) 3.42 (q, 2H,  $J = 6.4$  Hz, CH<sub>2</sub>N), 3.12 (q,  $J = 7.3$  Hz, SO<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>), 2.23 (t, 2H,  $J = 6.4$  Hz, CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>N), 1.30-1.20 (m, 12H, SO<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>, 3 CH<sub>3</sub> *t*-Bu).

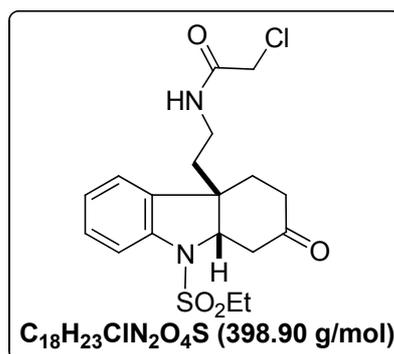
**<sup>13</sup>C NMR** (CDCl<sub>3</sub>, 75.5 MHz):  $\delta$  (ppm) = 165.8 (C=O), 137.2 (aromatic C), 136.5 (2 vinylic CH), 130.9 (aromatic C), 128.9 (aromatic CH), 126.8 (2 vinylic CH), 126.7 (aromatic CH), 124.5 (aromatic CH), 119.8 (aromatic CH), 80.6 (C<sub>q</sub> *t*-Bu), 72.4 (CHOO), 46.9 (SO<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>), 43.5 (aliphatic C), 42.6 (CH<sub>2</sub>Cl), 36.9 (CH<sub>2</sub>N) 35.9 (CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>N), 26.5 (C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>), 8.1 (SO<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>).

**IR** (film, KBr):  $\nu = 3348, 2977, 2931, 1651, 1547, 1459, 1345, 1152, 758$  cm<sup>-1</sup>.

**MS** (LSIMS)  $m/z$  (%): 381 [M-OOt-Bu]<sup>+</sup> (100), 493 [M+Na]<sup>+</sup> (51).

**HRMS** (LSIMS): [M+Na]<sup>+</sup> C<sub>22</sub>H<sub>31</sub>ClN<sub>2</sub>O<sub>5</sub>SNa : calcd. 493.1539, found 493.1556 (-3.4 ppm).

**2-Chloro-N-(2-(9-(ethylsulfonyl)-2-oxo-2,3,4,4a,9,9a-hexahydro-1H-carbazol-4a-yl)ethyl)acetamide (348)**



**<sup>1</sup>H NMR** (CDCl<sub>3</sub>, 300 MHz):  $\delta$  (ppm) = 7.36-7.08 (m, 4H, aromatic CH), 6.81 (broad s, 1H, NH), 6.72 (d, 1H,  $J = 10.2$  Hz, CHCHCO), 6.04 (d, 1H,  $J = 10.2$  Hz, CHCHCO), 4.75 (t, 1H,  $J = 6.2$  Hz, CHN), 3.95 (s, 2H, CH<sub>2</sub>Cl), 3.37 (m, 2H, CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>N), 3.19 (m, 2H, SO<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 2.95 (dd, 2H,  $J = 19.4, 6.6$  Hz, CH<sub>2</sub>CO), 2.10 (m, 2H, CH<sub>2</sub>CN), 1.40 (t, 3H,  $J = 6.6$  Hz, SO<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>).

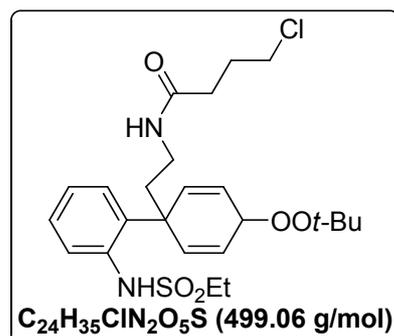
**<sup>13</sup>C NMR** (CDCl<sub>3</sub>, 75.5 MHz):  $\delta$  (ppm) = 195.9 (C=O enone), 166.3 (C=O amide), 148.1 (olefinic CH, CHCHCO), 140.7 (aromatic C), 132.6 (aromatic C), 129.4 (s, aromatic CH), 128.0 (olefinic CH, CHCHCO), 124.3 (aromatic CH), 123.6 (aromatic CH), 115.1 (aromatic CH), 64.9 (CH), 48.0 (aliphatic C), 47.6 (SO<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 42.6 (CH<sub>2</sub>Cl), 40.4 (CH<sub>2</sub>CO), 37.8 (CH<sub>2</sub>N), 36.1 (CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>N), 7.9 (SO<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>).

**IR** (film, NaCl):  $\nu = 2928, 1720, 1653, 1476, 1418, 1345, 1268, 1152$  cm<sup>-1</sup>.

**MS** (ESI)  $m/z$  (%): 397.11 [M+H] (13), 419.08 [M+Na] (100).

**HRMS** (ESI): [M+Na]<sup>+</sup> C<sub>18</sub>H<sub>23</sub>ClN<sub>2</sub>O<sub>4</sub>SNa: calcd.419.0808, found 419.0811 (0.6522 ppm).

**N-(2-(4-(tert-Butylperoxy)-1-(2-ethylsulfonylamido)phenyl)cyclohexa-2,5-dienyl)ethyl)-4-chlorobutanamide (349)**



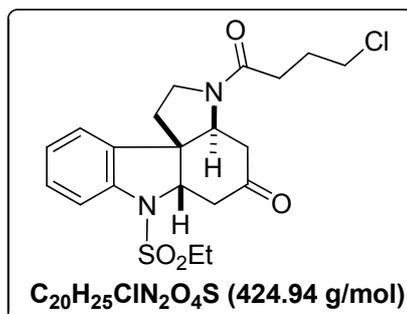
Pd/C (3%wt, 15 mg,  $4.25 \cdot 10^{-3}$  mmol, 0.025 eq) was placed into a flask, dichloromethane (1 mL) was added at 0°C and then K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (6 mg, 0.0425 mmol, 0.25 eq) and *t*-BuOOH (5 M in decane) (0.17 mL, 0.85 mmol, 5 eq) were added. Compound **345** (70 mg, 0.17 mmol, 1 eq) was dissolved in dichloromethane (1 mL) and added in the reaction mixture. The mixture was stirred at 0°C for 10h and then at room temperature overnight. The reaction mixture was filtered on a short pad on celite, and washed with ethyl acetate. Solvents were removed to give a crude product which was purified by silica gel chromatography (petroleum ether/ ethyl acetate, 50/50 → 20/80) to provide **349** (44 mg, 0.09 mmol, 52%) as a colorless oil.

**<sup>1</sup>H NMR** (CDCl<sub>3</sub>, 300 MHz):  $\delta$  (ppm) = 7.44 (d, 2H,  $J$  = 8.3 Hz, 2 aromatic CH), 7.30-7.25 (m, 1H, aromatic CH) 7.17-7.15 (m, 1H, aromatic CH), 6.97 (broad s, 1H, NH), 6.31 (dd, 2H,  $J$  = 3.8, 10.2 Hz, 2 vinylic CH), 6.19 (broad s, 1H, NH), 5.88 (d, 2H,  $J$  = 10.2 Hz, 2 vinylic CH), 5.09 (broad s, 1H, bis allylic CH), 3.57 (t, 2H,  $J$  = 6.0 Hz, CH<sub>2</sub>Cl), 3.37 (q, 2H,  $J$  = 6.0 Hz, CH<sub>2</sub>N), 3.10 (q, 2H,  $J$  = 7.5 Hz, SO<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>), 2.30-2.24 (m, 4H, CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>N, COCH<sub>2</sub>), 2.10-2.02 (m, 2H, CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>Cl), 1.28-1.20 (m, 12H, SO<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>, 3 CH<sub>3</sub> *t*-Bu).

**<sup>13</sup>C NMR** (CDCl<sub>3</sub>, 75.5 MHz):  $\delta$  (ppm) = 171.6 (C=O), 137.3 (aromatic C), 137.2 (2 vinylic CH), 131.1 (aromatic C), 128.9 (aromatic CH), 126.9 (aromatic CH), 125.9 (2 vinylic CH), 124.7 (aromatic CH), 119.9 (aromatic CH), 80.8 (Cq *t*-Bu), 72.7 (bis-allylic CH), 47.0 (SO<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>), 44.6 (CH<sub>2</sub>Cl), 43.6 (aliphatic C), 37.1 (CH<sub>2</sub>N), 36.0 (CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>N), 33.3 (COCH<sub>2</sub>), 28.2 (CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>Cl), 26.6 (3 CH<sub>3</sub> *t*-Bu), 8.1 (SO<sub>2</sub> CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>).

**IR** (film, KBr):  $\nu$  = 3335, 3257, 2948, 1658, 1637, 1557, 1460, 1348, 1151, 922, 746 cm<sup>-1</sup>.

### 3-(4-Chlorobutanoyl)-7-(ethylsulfonyl)-2,3,3a,4,6a,7-hexahydro-1*H*-pyrrolo[2,3-*d*]carbazol-5(6*H*)-one (351)

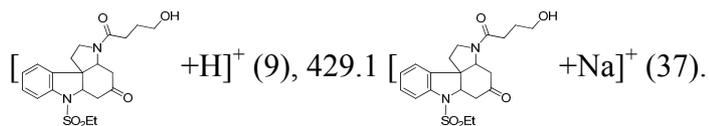


Pd/C (3%wt, 15 mg, 4.25x10<sup>-3</sup> mmol, 0.025 eq) was placed into a flask, dichloromethane (1 mL) was added at 0°C and then K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (6 mg, 0.0425 mmol, 0.25 eq) and *t*-BuOOH (5 M in decane) (0.17 mL, 0.85 mmol, 5 eq) were added. Compound **345** (70 mg, 0.17 mmol, 1 eq) was dissolved in dichloromethane (1 mL) and added in the reaction mixture. The mixture was stirred at 0°C for 10h and then at room temperature overnight. DBU (52  $\mu$ L, 0.34 mmol, 2 eq) was added, the mixture was then reflux for 5h30. After cooling to room temperature, the reaction mixture was filtered on a short pad on celite, and washed with ethyl acetate. Solvents were removed to give a crude product which was purified by silica gel chromatography (petroleum ether/ ethyl acetate, 40/60) to **351** (29 mg, 0.068 mmol, 40%) as a yellow oil.

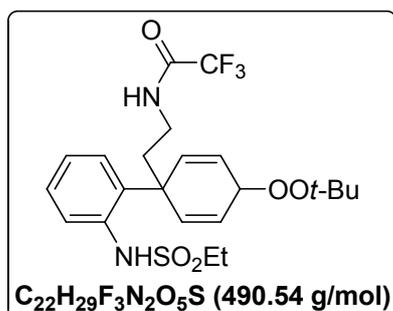
**<sup>1</sup>H NMR** (CDCl<sub>3</sub>, 300 MHz):  $\delta$  (ppm) = 7.42-7.29 (m, 2H, 2 aromatic CH), 7.09-7.04 (m, 2H, 2 aromatic CH), 4.58-4.43 (m, 2H, 2 CH), 3.81-3.78 (m, 2H, CH<sub>2</sub>), 3.68-3.65 (m, 2H, CH<sub>2</sub>), 3.16-3.12 (m, 2H, SO<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 3.08-2.79 (m, 2H, CH<sub>2</sub>), 2.65-2.10 (m, 8H, 4 CH<sub>2</sub>), 1.39 (t, 3H,  $J$  = 7.3 Hz, SO<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>).

**<sup>13</sup>C NMR** (CDCl<sub>3</sub>, 75.5 MHz):  $\delta$  (ppm) = 205.7 (C=O), 171.1 (C=O), 139.8 (aromatic C), 135.3 (aromatic C), 129.9 (aromatic CH), 124.9 (aromatic CH), 123.4 (aromatic CH), 115.1 (aromatic CH), 66.1 (CH), 59.7 (CH), 52.6 (aliphatic C), 46.8 (SO<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 45.1 (CH<sub>2</sub>), 44.8 (CH<sub>2</sub>), 44.6 (CH<sub>2</sub>), 44.7 (CH<sub>2</sub>), 38.2 (CH<sub>2</sub>), 31.4 (CH<sub>2</sub>), 27.3 (CH<sub>2</sub>), 8.1 (SO<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>).

**MS** (ESI) *m/z* (%): 321.1 [M-CO(CH<sub>2</sub>)<sub>3</sub>Cl+H]<sup>+</sup> (100), 343.1 [M-CO(CH<sub>2</sub>)<sub>3</sub>Cl +Na]<sup>+</sup> (20), 407.0



***N*-(2-(4-(*tert*-Butylperoxy)-1-(2-(ethylsulfonamido)phenyl)cyclohex-2,5-dienyl)ethyl)-2,2,2-trifluoroacetamide (353)**



**First step:** Compound **272** (470 mg, 1.53 mmol, 1 eq) was dissolved in dichloromethane (15 mL), then triethylamine (0.32 mL, 2.295 mmol, 1.5 eq) and trifluoroacetic anhydride (0.26 mL, 1.836 mmol, 1.2 eq) were added at 0°C. The reaction mixture was stirred at room temperature overnight. The reaction was quenched with a saturated NH<sub>4</sub>Cl solution, the two layers were separated. The aqueous layer was extracted with dichloromethane and the organic layer was washed with a saturated solution of NaCl and then dried over Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>. Evaporation of the solvents gave **352** (604 mg). The product was used in the next step without purification.

**Second step:**

Pd/C (3%wt, 25 mg, 7×10<sup>-3</sup> mmol, 0.025 eq) was placed into a flask, dichloromethane (2 mL) was added at 0°C and then K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (10 mg, 0.07 mmol, 0.25 eq) and *t*-BuOOH (5 M in decane) (0.28 mL, 1.4 mmol, 5 eq) were added. **352** (115 mg, 0.28 mmol, 1 eq) was dissolved in dichloromethane (1 mL) and added in the reaction mixture. The mixture was stirred at 0°C for 8h and then at room temperature overnight. The reaction mixture was then filtered on a short pad on celite, and washed with ethyl acetate. Solvents were removed to give a crude product which was purified by silica gel chromatography (petroleum ether/ ethyl acetate, 75/25) to give **353** (56 mg, 0.11 mmol, 40% 2 steps) as a yellow oil.

**<sup>1</sup>H NMR** (CDCl<sub>3</sub>, 300 MHz): δ (ppm) = 7.46-7.12 (m, 4H, 4 aromatic CH), 6.87 (s, 1H, NH), 6.35 (dd, 2H, *J* = 10.17, 3.75 Hz, 2 olefinic CH), 5.88 (dd, 2H, *J* = 10.17, 1.14 Hz, 2 olefinic CH), 5.12 (m, 1H, allylic CH), 3.53 (q, 2H, *J* = 6.03 Hz, CH<sub>2</sub>N), 3.11 (q, 2H, *J* = 7.53 Hz, SO<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 2.32 (t, 2H, *J* = 6.03 Hz, CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>N), 1.32 (t, 3H, *J* = 7.53 Hz, SO<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 1.25 (s, 9H, 3 CH<sub>3</sub>).

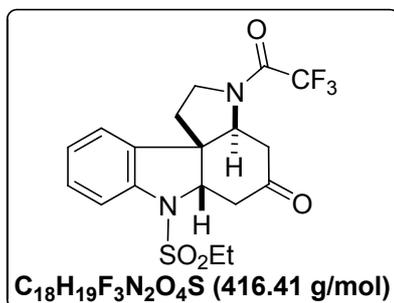
**<sup>13</sup>C NMR** (CDCl<sub>3</sub>, 75.5 MHz): δ (ppm) = 157.0 (q, *J* = 146.19 Hz, C=O), 137.2 (aromatic C), 137.0 (2 olefinic CH), 130.7 (aromatic C), 129.1 (aromatic CH), 126.9 (2 olefinic CH), 126.6 (aromatic CH), 124.7 (aromatic CH), 120.0 (aromatic CH), 116.0 (q, *J* = 1143.3 Hz, CF<sub>3</sub>), 81.1 (Cq *t*-Bu), 72.5 (allylic CH), 47.1 (SO<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 43.5 (aliphatic C), 36.3 (CH<sub>2</sub>N), 36.1 (CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>N), 26.4 (3 CH<sub>3</sub>), 8.2 (SO<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>).

**IR** (film, NaCl): ν = 3353, 2979, 1719, 1559, 1335, 1146 cm<sup>-1</sup>.

**GC MS** *m/z* (%): 68.9 (100), 417.2 [M-Ot-Bu]<sup>+</sup> (10).

**HRMS** (ESI):  $[M+Na]^+$   $C_{22}H_{29}F_3N_2O_5SNa$ : calcd. 513.1646, found 513.1655 (1.5616 ppm).

**7-(Ethylsulfonyl)-3-(2,2,2-trifluoroacetyl)-2,3,3a,4,6a,7-hexahydro-1*H*-pyrrolo[2,3-*d*]carbazol-5(6*H*)-one (354)**



**Method A:** Compound **353** (80 mg, 0.16 mmol, 1 eq) was dissolved in THF (2 mL), DBU (48  $\mu$ L, 0.32 mmol, 2 eq) was added and the mixture was refluxed overnight. After cooling to ambient, solvent was removed to give purple oil. The product was purified on silica gel chromatography (petroleum ether/ ethyl acetate, 70/30) to give **354** (44 mg, 0.105 mmol, 66%) as a colorless oil.

**Method B (2<sup>nd</sup> step one pot):** First step: idem first step of **353**.

Second step: Pd/C (3%wt, 41 mg, 0.0115 mmol, 0.025 eq) was placed into a flask, dichloromethane (3 mL) was added at 0°C and then  $K_2CO_3$  (16 mg, 0.115 mmol, 0.25 eq) and *t*-BuOOH (5M in decane) (0.46 mL, 2.3 mmol, 5 eq) were added. **352** (187 mg, 0.46 mmol, 1eq) was dissolved in dichloromethane (2 mL) and added in the reaction mixture. The mixture was stirred at 0°C for 8h and then at room temperature overnight. DBU (137  $\mu$ L, 0.92 mmol, 2 eq) was added and the mixture was refluxed for 6h. After cooling to ambient, the reaction mixture was filtered on a short pad on celite, and washed with ethyl acetate. Solvents were removed to give a crude product which was purified by silica gel chromatography (petroleum ether/ ethyl acetate, 70/30) to give **354** (90 mg, 0.22 mmol, 46% 2 steps) as a colorless oil.

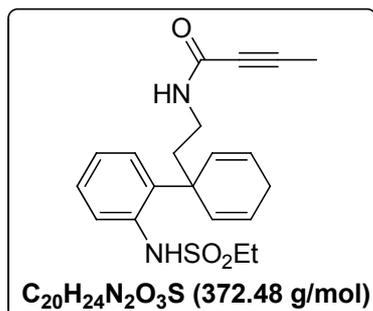
**<sup>1</sup>H NMR** ( $CDCl_3$ , 300 MHz):  $\delta$  (ppm) = 7.43-7.29 (m, 2H, 2 aromatic CH), 7.14-7.03 (m, 2H, 2 aromatic CH), 4.59-4.51 (m, 2H, 2 CH), 4.02-3.99 (m, 2H,  $CH_2N$ ), 3.17-3.12 (m, 2H,  $SO_2CH_2CH_3$ ), 3.05-2.96 (m, 1H,  $CH_aH_xC=O$ ), 2.87-2.62 (m, 2H,  $CH_2C=O$ ), 2.49-2.37 (m, 3H,  $CH_2CH_2N$ ,  $CH_aH_xC=O$ ), 1.63-1.35 (m, 3H,  $SO_2CH_2CH_3$ ).

**<sup>13</sup>C NMR** ( $CDCl_3$ , 75.5 MHz):  $\delta$  (ppm) = 204.29 (C=O), 156.15 (d,  $J = 150.57$  Hz,  $C=OCF_3$ ), 139.98 (aromatic C), 134.18 (aromatic C), 130.23 (aromatic CH), 125.03 (aromatic CH), 125.22 (aromatic CH), 115.26 (aromatic CH), 116.05 (d,  $J = 1145.49$ ,  $CF_3$ ), 65.80 (CH), 61.69 (CH), 52.16 (aliphatic C), 46.91 ( $CH_2N$ ), 45.07 ( $SO_2CH_2CH_3$ ), 43.92 ( $CH_2C=O$ ), 40.48 ( $CH_2C=O$ ), 38.19 ( $CH_2CH_2N$ ), 8.03 ( $SO_2CH_2CH_3$ ).

**IR** (film, NaCl):  $\nu = 2963, 1694, 1477, 1455, 1349, 1259, 1152, 799$   $cm^{-1}$ .

**GC MS**  $m/z$  (%): 156.0 (100), 267.1  $[M-SO_2Et-3F]^+$  (12), 359.2  $[M-3F]^+$  (10), 416.3  $[M]^+$  (52).

**HRMS** (ESI):  $[M+Na]^+$   $C_{18}H_{19}F_3N_2O_4SNa$ : calcd. 439.0915, found 439.0914 (-0.3042 ppm).

**N-(2-(1-(2-(Ethylsulfonamido)phenyl)cyclohexa-2,5-dienyl)ethyl)but-2-ynamide (366)**

Compound **272** (100 mg, 0.32 mmol, 1 eq) was dissolved in dichloromethane (3 mL). The 2-butynoic acid (30 mg, 0.352 mmol, 1.1 eq) was added followed by N-hydroxybenzotriazole (56 mg, 0.416 mmol, 1.3 eq), 1-(3-dimethylaminopropyl)-3-ethylcarbodiimide hydrochloride (EDC.HCl) (92 mg, 0.48 mmol, 1.5 eq) and diisopropylethylamine (0.16 mL, 0.96 mmol, 3 eq). The reaction mixture was stirred at room temperature overnight. An aqueous saturated NH<sub>4</sub>Cl solution was added. The two layers were separated, the aqueous layer was extracted with dichloromethane and the combined organic layers were washed with a saturated NaCl solution and dried over Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>. Evaporation of the solvent gave the crude product which was purified by silica gel chromatography (petroleum ether/ ethyl acetate, 80/20→60/40) to give **366** (83 mg, 0.22 mmol, 69%) as a colorless oil.

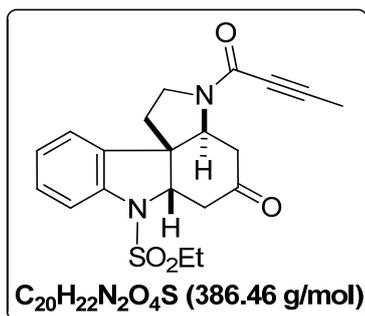
**<sup>1</sup>H NMR** (CDCl<sub>3</sub>, 300 MHz):  $\delta$  (ppm) = 7.54-7.52 (m, 1H, aromatic CH), 7.36-7.33 (m, 1H, aromatic CH), 7.23-7.20 (m, 1H, aromatic CH), 7.09-7.06 (m, 1H, aromatic CH), 6.11-6.07 (m, 3H, NH, 2 olefinic CH), 5.51-5.46 (m, 2H, 2 olefinic CH), 3.38-3.30 (m, 2H, CH<sub>2</sub>N), 3.12-3.05 (m, 2H, SO<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 2.90-2.84 (m, 2H, allylic CH<sub>2</sub>), 2.10 (t, 2H,  $J = 7.7$  Hz, CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>N), 1.89 (s, 3H, CH<sub>3</sub>), 1.31-1.25 (m, 3H, SO<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>).

**<sup>13</sup>C NMR** (CDCl<sub>3</sub>, 75.5 MHz):  $\delta$  (ppm) = 153.6 (C=O), 137.6 (aromatic C), 132.5 (aromatic C), 130.2 (2 olefinic CH), 128.5 (aromatic CH), 126.7 (2 olefinic CH), 126.2 (aromatic CH), 124.0 (aromatic CH), 119.3 (aromatic CH), 83.3 (triple bond C), 75.0 (triple bond C), 46.5 (SO<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 41.7 (aliphatic C), 38.5 (CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>N), 36.1 (CH<sub>2</sub>N), 25.8 (allylic CH<sub>2</sub>), 8.1 (SO<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 3.7 (CH<sub>3</sub>).

**IR** (film, NaCl):  $\nu = 3342, 1635, 1540, 1332, 1146, 668$  cm<sup>-1</sup>.

**GC MS** m/z (%): 66.9 (100), 111.0 [(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>NHCOC≡CMe]<sup>+</sup> (85), 261.0 [biaryl]<sup>+</sup> (5), 343.1 [M-Et]<sup>+</sup> (3), 372.1 [M]<sup>+</sup> (4).

**HRMS** (ESI): [M+Na]<sup>+</sup> C<sub>20</sub>H<sub>24</sub>N<sub>2</sub>O<sub>3</sub>SNa: calcd. 395.1405, found 395.1406 (0.1660 ppm).

**3-But-2-ynoyl-7-(ethylsulfonyl)-2,3,3a,4,6a,7-hexahydro-1H-pyrrolo[2,3-d]carbazol-5(6H)-one (367)**


Pd/C (3%wt, 11 mg,  $3.10^{-3}$  mmol, 0.025 eq) was placed into a flask, dichloromethane (1 mL) was added at 0°C and then K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (4 mg, 0.03 mmol, 0.25 eq) and *t*-BuOOH (5 M in decane) (0.12 mL, 0.6 mmol, 5 eq) were added. **366** (46 mg, 0.12 mmol, 1 eq) was dissolved in dichloromethane (1 mL) and added in the reaction mixture. The mixture was stirred at 0°C for 8h and then at room temperature overnight. DBU (35 μL, 0.24 mmol, 2 eq) was added and the mixture was refluxed for 2h. After cooling to ambient, the reaction mixture was filtered on a short pad on celite, and washed with ethyl acetate. Solvents were removed to give a crude product which was purified by silica gel chromatography (petroleum ether/ ethyl acetate, 40/60) to give **367** (28 mg, 0.072 mmol, 60%) as a colorless oil.

*Presence of rotameres*

**<sup>1</sup>H NMR** (CDCl<sub>3</sub>, 300 MHz): δ (ppm) = 7.45-7.26 (m, 4H, 2 aromatic CH), 7.14-7.01 (m, 4H, 2 aromatic CH), 4.54-4.41 (m, 4H, 2 CH), 3.97-3.92 (m, 2H, 1H of 1CH<sub>2</sub>), 3.81-3.77 (m, 2H, 1H of 1CH<sub>2</sub>), 3.16-3.07 (m, 4H, SO<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 3.02-2.79 (m, 4H, 2H of 2 CH<sub>2</sub>), 2.67-2.54 (m, 2H, 1H of 1 CH<sub>2</sub>), 2.48-2.28 (m, 6H, 1H of 1 CH<sub>2</sub>, CH<sub>2</sub>), 2.01 (d, 6H, *J* = 17 Hz, CH<sub>3</sub>), 1.42-1.35 (m, 6H, SO<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>).

**<sup>13</sup>C NMR** (CDCl<sub>3</sub>, 75.5 MHz): δ (ppm) = 205.2-205.0 (C=O), 153.4-152.9 (C=O amide), 139.9-139.3 (aromatic C), 135.6-134.8 (aromatic C), 130.0-129.9 (aromatic CH), 125.3-124.8 (aromatic CH), 123.4 (aromatic CH), 115.2-115.1 (aromatic CH), 89.5-89.3 (Cq triple bond), 74.1-73.7 (Cq triple bond), 66.1-65.7 (CH), 60.7-59.4 (CH), 53.8-53.2 (aliphatic C), 46.9-46.3-46.1-44.7-44.1-44.0-43.7-41.1-37.6-37.2 (5 CH<sub>2</sub>), 8.1-8.1 (SO<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 4.2-4.2 (CH<sub>3</sub>).

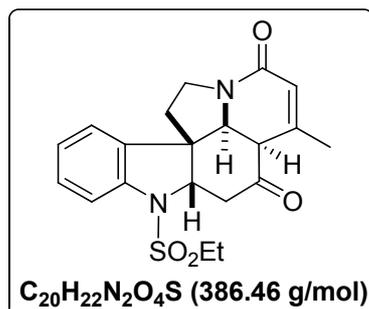
**IR** (film, NaCl): ν = 1721, 1622, 1411, 1347, 1153 cm<sup>-1</sup>.

**GC MS** m/z (%): 66.9 [COCCCH<sub>3</sub>]<sup>+</sup> (100), 386.2 [M]<sup>+</sup> (1.2).

**HRMS** (ESI): [M+H]<sup>+</sup> C<sub>20</sub>H<sub>23</sub>N<sub>2</sub>O<sub>4</sub>S: calcd. 387.1378, found 387.1375 (-0.9151 ppm).

[M+Na]<sup>+</sup> C<sub>20</sub>H<sub>22</sub>N<sub>2</sub>O<sub>4</sub>SNa: calcd. 409.1197, found 409.1192 (-1.4640 ppm).

### 6-(Ethylsulfonyl)-3-methyl-3a<sup>1</sup>,5,5a,6,11,12-hexahydro-1*H*-indolizino[8,1-*cd*]carbazole-1,4(3a*H*)-dione (370)



Compound **367** (95 mg, 0.24 mmol, 1 eq) was dissolved in *tert*-butanol (5 mL) and heated to 30°C. *t*-BuOK (55 mg, 0.484 mmol, 2 eq) was added and the yellow mixture was stirred for 1h30. Water was added to the orange mixture which was extracted with ethyl acetate. The organic layer was washed with a saturated solution of NaCl and dried over MgSO<sub>4</sub>. Solvent was removed to give a yellow oil which was purified on silica gel chromatography (ethyl acetate 100%) to give **370** (62 mg, 0.16 mmol, 66%) as a white powder.

**Mp** = 238.5-239.4°C.

<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>, 300 MHz): δ (ppm) = 7.32-7.12 (m, 4H, 4 aromatic CH), 5.83 (s, 1H, vinylic CH), 4.62 (t, 1H, *J* = 5.67 Hz, CHN<sub>2</sub>SO<sub>2</sub>Et), 4.35 (d, 1H, *J* = 5.28 Hz, CHN), 3.98-3.93 (m, 1H, CH<sub>a</sub>H<sub>x</sub>N), 3.61-3.54 (m, 1H, CH<sub>a</sub>H<sub>x</sub>N), 3.17 (qd, 2H, *J* = 2, 9 Hz, SO<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 2.9 (AB system d, 2H, *J*<sub>AB</sub> = 32 Hz, *J* = 5 Hz, CH<sub>2</sub>CO), 2.80 (d, 1H, *J* = 5 Hz, CHCO), 2.33-2.29 (m, 2H, CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>N), 1.99 (s, 3H, CH<sub>3</sub>), 1.41 (t, 3H, *J* = 7 Hz, SO<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>).

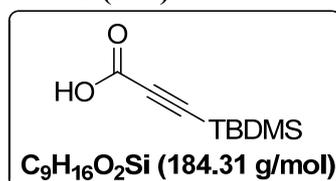
<sup>13</sup>C NMR (CDCl<sub>3</sub>, 75.5 MHz): δ (ppm) = 203.4 (C=O ketone), 163.3 (C=O enone), 148.1 (vinylic C), 141.7 (aromatic C), 130.6 (aromatic C), 130.0 (aromatic CH), 124.5 (aromatic CH), 123.2 (aromatic CH), 122.1 (vinylic CH), 115.0 (aromatic CH), 68.4 (CHN<sub>2</sub>SO<sub>2</sub>Et), 64.7 (CHN), 52.7 (aliphatic C), 48.8 (CHCO), 47.3 (SO<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 44.0 (CH<sub>2</sub>CO), 42.5 (CH<sub>2</sub>N), 37.8 (CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>N), 23.2 (CH<sub>3</sub>), 7.9 (SO<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>).

**IR** (film, NaCl): ν = 2921, 1717, 1665, 1616, 1457, 1345, 1152 cm<sup>-1</sup>.

**MSMS** (ESI) *m/z* (%): 316 [M-SO<sub>2</sub>Et+Na]<sup>+</sup> (23), 409 [M+Na]<sup>+</sup> (100).

**HRMS** (ESI): [M+Na]<sup>+</sup> C<sub>20</sub>H<sub>22</sub>N<sub>2</sub>O<sub>4</sub>SNa: calcd. 409.1192, found 409.1195 (0.6101 ppm).

### 3-(*tert*-Butyldimethylsilyl)propionic acid (377)

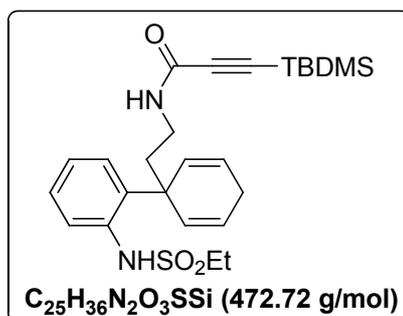


Propionic acid **375** (300 mg, 4.3 mmol, 1 eq) was dissolved in THF (40 mL). The media was cooled with an ice/ethanol bath and *n*-BuLi (2 M in hexane) (4.3 mL, 8.6 mmol, 2 eq) was added dropwise. The reaction mixture was stirred 10 min and a solution of TBDMSCl (1.296 g, 8.6 mmol, 2 eq) in THF (20 mL) was added dropwise. Stirring was maintained 15 min with the bath and 1h at room temperature. Water was added and the mixture was extracted with diethylether to remove the silanol. Aqueous layer was acidified with an HCl solution (0.1 M). When pH was around 3, aqueous layer was extracted with diethylether. The organic layer was washed with

brine and dried over  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ . Solvents were removed to give the 3-(*tert*-butyldimethylsilyl)propionic acid **377** (412 mg, 2.23 mmol, 52%) as a pale yellow oil. This product was used such as without purification.

$^1\text{H NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 250 MHz):  $\delta$  (ppm) = 10.16 (broad s, OH), 0.97 (s, 9H, 3  $\text{CH}_3$  *t*-Bu), 0.19 (s, 6H, 2 Me).

**3-(*tert*-Butyldimethylsilyl)-*N*-(2-(1-(2-(ethylsulfonamido)phenyl)cyclohexa-2,5-dienyl)ethyl)propiolamide (378)**



Compound **272** (300 mg, 0.98 mmol, 1 eq) was dissolved in dichloromethane (6 mL). 3-(*tert*-Butyldimethylsilyl)propionic acid **377** (199 mg, 1.078 mmol, 1.1 eq) was dissolved in dichloromethane (4 mL) and added to the mixture followed by *N*-hydroxybenzotriazole (172 mg, 1.274 mmol, 1.3 eq), 1-(3-dimethylaminopropyl)-3-ethylcarbodiimide hydrochloride (EDC.HCl) (282 mg, 1.47 mmol, 1.5 eq) and diisopropylethylamine (0.5 mL, 2.94 mmol, 3 eq). The reaction mixture was stirred at room temperature overnight and an aqueous saturated  $\text{NH}_4\text{Cl}$  solution was added. The two layers were separated, the aqueous layer was extracted with dichloromethane and the combined organic layers were washed with a saturated  $\text{NaCl}$  solution and dried over  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ . Evaporation of the solvent gave the crude product which was purified by silica gel chromatography (petroleum ether/ ethyl acetate, 90/10 $\rightarrow$ 70/30) to give **378** (294 mg, 0.62 mmol, 63%) as a yellow oil.

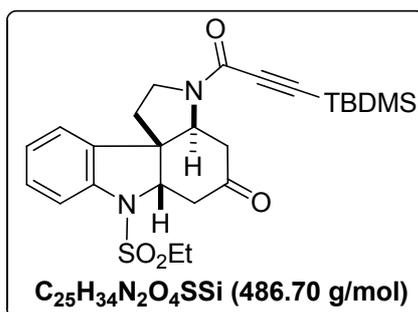
$^1\text{H NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 300 MHz):  $\delta$  (ppm) = 7.57-7.54 (m, 1H, aromatic CH), 7.38-7.37 (m, 1H, aromatic CH), 7.25-7.23 (m, 1H, aromatic CH), 7.11-7.06 (m, 1H, aromatic CH), 6.12-6.08 (m, 2H, 2 vinylic CH), 5.50 (d, 2H,  $J = 10.2$  Hz, 2 vinylic CH), 3.40-3.33 (m, 2H,  $\text{CH}_2\text{N}$ ), 3.10 (q, 2H,  $J = 7.5$  Hz,  $\text{SO}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$ ), 2.89 (q, 2H,  $J = 19$  Hz,  $\text{CH}_2$  bis-allylic), 2.16-2.11 (m, 2H,  $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{N}$ ), 1.33-1.24 (m, 3H,  $\text{SO}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$ ), 0.95 (s, 9H, 3  $\text{CH}_3$  *t*-Bu), 0.13 (s, 6H, 2 Me).

$^{13}\text{C NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 75.5 MHz):  $\delta$  (ppm) = 152.8 (C=O), 137.7 (aromatic C), 132.5 (aromatic C), 130.2 (2 vinylic CH), 128.6 (aromatic CH), 126.9 (2 vinylic CH), 126.3 (aromatic CH), 124.0 (aromatic CH), 119.4 (aromatic CH), 98.6 (alkynic C), 90.0 (alkynic C), 46.5 ( $\text{SO}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$ ), 41.8 (aliphatic C), 38.5 ( $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{N}$ ), 36.3 ( $\text{CH}_2\text{N}$ ), 26.1 (3  $\text{CH}_3$  *t*-Bu), 25.9 (bis-allylic  $\text{CH}_2$ ), 16.6 ( $\text{SO}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$ ), 8.1 (2 Me).

**MSMS** (ESI)  $m/z$  (%): 170 (100), 197 [ $\text{M}-\text{SO}_2\text{Et}-\text{NHCOC}\equiv\text{CTBDMS}$ ] $^+$  (35), 288 [ $\text{M}-\text{ArNHSO}_2\text{Et}$ ] $^+$  (66), 323 [ $\text{M}-\text{SO}_2\text{Et}-t\text{-Bu}$ ] $^+$  (27), 380 [ $\text{M}-\text{SO}_2\text{Et}$ ] $^+$  (42), 473 [ $\text{M}+\text{H}$ ] $^+$  (30).

**HRMS** (ESI): [ $\text{M}+\text{Na}$ ] $^+$   $\text{C}_{25}\text{H}_{36}\text{N}_2\text{O}_3\text{SSiNa}$ : calcd. 495.2108, found 495.2086 (-4.4722 ppm).

### 3-(3-(*tert*-Butyldimethylsilyl)propioloyl)-7-(ethylsulfonyl)-2,3,3a,4,6a,7-hexahydro-1*H*-pyrrolo[2,3-*d*]carbazol-5(6*H*)-one (379)



Pd/C (3%wt, 19 mg, 5.25x10<sup>-3</sup> mmol, 0.025 eq) was placed into a flask. Dichloromethane (1 mL) was added at 0°C and then K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (7 mg, 0.0525 mmol, 0.25 eq) and *t*-BuOOH (5 M in decane) (0.21 mL, 1.05 mmol, 5 eq) were added. Compound **378** (100 mg, 0.21 mmol, 1 eq) was dissolved in dichloromethane (1 mL) and added in the reaction mixture, which was stirred at 0°C for 8h and then at room temperature overnight. DBU (63 μL, 0.42 mmol, 2 eq) was added and the mixture was refluxed for 1h30. After cooling to ambient, the reaction mixture was filtered on a short pad on celite, and washed with ethyl acetate. Solvents were removed to give a crude product which was purified by silica gel chromatography (petroleum ether/ ethyl acetate, 70/30) to give **379** (50 mg, 0.103 mmol, 49%) as a yellow oil.

#### Presence of rotameres

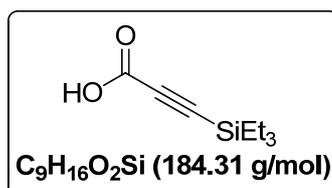
<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>, 300 MHz): δ (ppm) = 7.42-7.30 (m, 2H, 2 aromatic CH), 7.13-7.04 (m, 2H, 2 aromatic CH), 4.57-4.42 (m, 2H, 2 CH), 3.98-3.93 (m, 1H, 1H of 1CH<sub>2</sub>), 3.80-3.78 (m, 1H of 1CH<sub>2</sub>), 3.17-3.08 (m, 3H, SO<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>, 1H of 1CH<sub>2</sub>), 3.01-2.93 (m, 1H, 1H of 1CH<sub>2</sub>), 2.81-2.65 (m, 1H, 1H of 1CH<sub>2</sub>), 2.52-2.30 (m, 3H, CH<sub>2</sub>, 1H of 1CH<sub>2</sub>), 1.41-1.38 (m, 3H, SO<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 0.92 (d, 9H, 3 CH<sub>3</sub> *t*-Bu), 0.16 (d, 6H, SiMe<sub>2</sub>).

<sup>13</sup>C NMR (CDCl<sub>3</sub>, 75.5 MHz): δ (ppm) = 205.1-204.1 (C=O ketone), 152.7-152.1 (C=O amide), 139.9-139.3 (aromatic C), 135.6-134.7 (aromatic C), 130.1-130.0 (aromatic CH), 125.3-124.9 (aromatic CH), 123.5-123.4 (aromatic CH), 115.2-115.1 (aromatic CH), 97.2-97.1 (alkynic C), 96.5 (alkynic C), 66.2-65.7 (CH), 61.0-59.6 (CH), 54.0-53.2 (aliphatic C), 46.9-46.6-46.3-44.4-44.2-44.0-43.8-41.0-37.7-37.1 (5 CH<sub>2</sub>), 26.1 (3 CH<sub>3</sub>), 16.6-16.6 (Cq *t*-Bu), 8.1-8.1 (SO<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), -5.0, -5.1 (2 Me).

MSMS (ESI) *m/z* (%): 337 [M-SO<sub>2</sub>Et-*t*-Bu+H]<sup>+</sup> (100), 394 [M-SO<sub>2</sub>Et]<sup>+</sup> (28), 429 [M-*t*-Bu]<sup>+</sup> (20), 487 [M+H]<sup>+</sup> (27).

HRMS (ESI): [M+H]<sup>+</sup> C<sub>25</sub>H<sub>35</sub>N<sub>2</sub>O<sub>4</sub>SSi: calcd. 487.2081, found 487.2081 (-0.0710 ppm).

### 3-(Triethylsilyl)propionic acid (380)

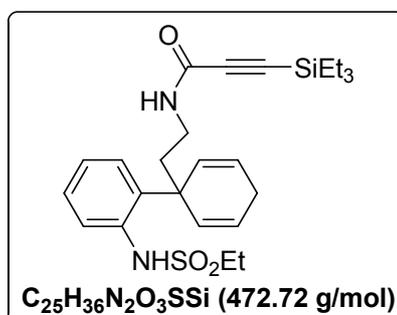


LDA was preformed at -78°C by addition of *n*-BuLi (2.2 M in hexane, 3.9 mL, 8.56 mmol, 2 eq) over diisopropylamine (1.32 mL, 9.416 mmol, 2.2 eq) in THF (8 mL), stirred for 1h. Propionic

acid **375** (300 mg, 4.28 mmol, 1 eq) was dissolved in THF (4 mL) and added dropwise over LDA. Stirring was maintained at  $-78^{\circ}\text{C}$  for 30 min and triethylsilyl chloride (2.15 mL, 12.84 mmol, 3 eq) was added. The mixture was stirred overnight with temperature gradually warmed to room temperature. Water was added and the mixture was extracted with diethylether to remove the silanol. Aqueous layer was acidified with an HCl solution (0.1 M). When pH was around 3, aqueous layer was extracted with diethylether. The organic layer was washed with brine and dried over  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ . Solvents were removed to give the 3-(triethylsilyl)propionic acid **380** (140 mg, 0.76 mmol, 18%) as a pale yellow oil. This product was used such as without purification.

$^1\text{H NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 250 MHz):  $\delta$  (ppm) = 11.20 (broad s, OH), 1.01 (t, 9H,  $J = 7.82$  Hz, 3  $\text{CH}_3$ ), 0.68 (q, 6H,  $J = 7.92$  Hz, 3  $\text{CH}_2$ ).

***N*-(2-(1-(2-(Ethylsulfonamido)phenyl)cyclohexa-2,5-dienyl)ethyl)-3-(triethylsilyl)propiolamide (381)**



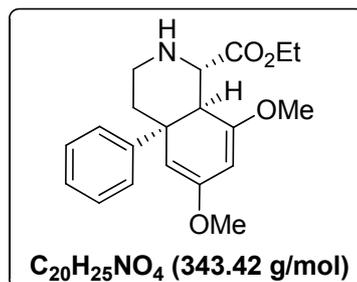
Compound **272** (212 mg, 0.69 mmol, 1 eq) was dissolved in dichloromethane (5 mL), 3-(triethylsilyl)propionic acid **380** (140 mg, 0.76 mmol, 1.1 eq) was dissolved in dichloromethane (2 mL) and added to the mixture followed by *N*-hydroxybenzotriazole (121 mg, 0.897 mmol, 1.3 eq), 1-(3-dimethylaminopropyl)-3-ethylcarbodiimide hydrochloride (EDC.HCl) (199 mg, 1.035 mmol, 1.5 eq) and diisopropylethylamine (0.36 mL, 2.07 mmol, 3 eq). The reaction mixture was stirred at room temperature overnight and an aqueous saturated  $\text{NH}_4\text{Cl}$  solution was added. The two layers were separated, the aqueous layer was extracted with dichloromethane and the combined organic layers were washed with a saturated NaCl solution and dried over  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ . Evaporation of the solvent gave the crude product which was purified by silica gel chromatography (petroleum ether/ ethyl acetate, 80/20  $\rightarrow$  50/50) to give **381** (166 mg, 0.35 mmol, 51%) as a yellow oil.

$^1\text{H NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 250 MHz):  $\delta$  (ppm) = 7.55-7.06 (m, 4H, 4 aromatic CH), 6.22 (broad s, NH), 6.11-6.06 (m, 2H, 2 vinylic CH), 5.51-5.46 (m, 2H, 2 vinylic CH), 3.40-3.31 (m, 2H,  $\text{CH}_2\text{N}$ ), 3.10-3.04 (m, 2H,  $\text{SO}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$ ), 2.92-2.83 (m, 2H, bis-allylic  $\text{CH}_2$ ), 2.15-2.09 (m, 2H,  $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{N}$ ), 1.31-1.23 (m, 3H,  $\text{SO}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$ ), 1.06-0.89 (m, 9H, 3  $\text{SiCH}_2\text{CH}_3$ ), 0.68-0.58 (m, 6H, 3  $\text{SiCH}_2$ ).



**EXPERIMENTAL PART CHAPTER IV**



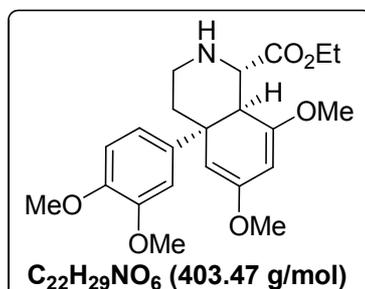
**Ethyl 6,8-dimethoxy-4a-phenyl-1,2,3,4,4a,8a-hexahydroisoquinoline-1-carboxylate (438a)**

**General procedure:** A mixture of **276** (435 mg, 1.68 mmol, 1 eq) and ethyl glyoxylate (171.5 mg, 50% in toluene solution, 1.68 mmol, 1 eq) in dichloromethane (15 mL) was stirred at room temperature in the presence of anhydrous Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> (2.395 g, 16.8 mmol, 10 eq) for 2h. The copper catalyst CuClO<sub>4</sub>(CH<sub>3</sub>CN)<sub>4</sub> (27.5 mg, 0.084 mmol, 0.05 eq) was added and the orange mixture was stirred at room temperature for 20h. Filtration of the green mixture over a pad of deactivated silica, washing with dichloromethane/methanol (95/5) and evaporation of the solvent gave a yellow oily product (556 mg, 1.62 mmol, 96%). This product was used as such in the next step.

**<sup>1</sup>H NMR** (CDCl<sub>3</sub>, 300 MHz): δ (ppm) = 7.39-7.36 (m, 2H, 2 aromatic CH), 7.28-7.23 (m, 2H, 2 aromatic CH), 7.19-7.16 (m, 1H, aromatic CH), 4.76 (s, 1H, enol ether CH), 4.42 (s, 1H, enol ether CH), 4.24 (dq, 1H, *J* = 10.6, 7.2 Hz, OCH<sub>3</sub>H<sub>x</sub>CH<sub>3</sub>), 4.06 (qd, 1H, *J* = 10.6, 7.2 Hz, OCH<sub>a</sub>H<sub>x</sub>CH<sub>3</sub>), 3.70 (s, 3H, OCH<sub>3</sub>), 3.57 (d, 1H, *J* = 10.2 Hz, NCH), 3.41 (s, 3H, OCH<sub>3</sub>), 3.07-3.02 (m, 2H, CH<sub>2</sub>N), 2.57 (d, 1H, *J* = 10.2 Hz, Cq-CH), 1.72-1.67 (m, 2H, CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>N), 1.42 (broad s, 1H, NH), 1.27 (t, 3H, *J* = 7.2 Hz, OCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>).

**<sup>13</sup>C NMR** (CDCl<sub>3</sub>, 75.5 MHz): δ (ppm) = 173.8 (C=O), 161.3 (C-OMe), 156.0 (C-OMe), 148.2 (aromatic C), 128.0 (2 aromatic CH), 126.3 (aromatic CH), 126.0 (2 aromatic CH), 93.2 (enol ether CH), 92.7 (enol ether CH), 61.0 (CH<sub>2</sub> ester), 60.0 (CHN), 55.0 (OCH<sub>3</sub>), 54.8 (OCH<sub>3</sub>), 48.5 (CHCHN), 43.1 (aliphatic C), 42.4 (CH<sub>2</sub>N), 40.3 (CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>N), 14.3 (OCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>).

**IR** (film, KBr): ν = 2937, 1734, 1656, 1608, 1378, 1255, 1203, 1144, 1039, 700 cm<sup>-1</sup>.

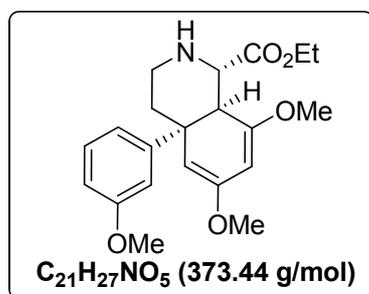
**Ethyl 4a-(3,4-dimethoxyphenyl)-6,8-dimethoxy-1,2,3,4,4a,8a-hexahydroisoquinoline-1-carboxylate (438b)**

Synthesized according to the general procedure using **278** (517 mg, 1.62 mmol, 1 eq), ethyl glyoxylate (167 mg, 50% in toluene solution, 1.62 mmol, 1 eq), dichloromethane (15 mL) and CuClO<sub>4</sub>(CH<sub>3</sub>CN)<sub>4</sub> (26.5 mg, 0.081 mmol, 0.05 eq) to give **438b** (625 mg, 1.65 mmol, 96%) as a yellow oil. This product was used in the next step without purification.

**<sup>1</sup>H NMR** (CDCl<sub>3</sub>, 300 MHz): δ (ppm) = 6.94-6.88 (m, 2H, 2 aromatic CH), 6.76 (d, 1H, *J* = 9.0 Hz, aromatic CH), 4.77 (s, 1H, enol ether CH), 4.38 (s, 1H, enol ether CH), 4.25 (dq, 1H, *J* = 10.9, 7.2 Hz, CH<sub>a</sub>H<sub>x</sub> ester), 4.04 (dq, 1H, *J* = 10.9, 7.2 Hz, CH<sub>a</sub>H<sub>x</sub> ester), 3.85 (s, 3H, OCH<sub>3</sub>), 3.83 (s, 3H, OCH<sub>3</sub>), 3.70 (s, 3H, OCH<sub>3</sub>), 3.60-3.51 (m, 1H, CHN), 3.42 (s, 3H, OCH<sub>3</sub>), 3.10-2.98 (m, 2H, CH<sub>2</sub>N), 2.51 (d, 1H, *J* = 9.8 Hz, CHCHN), 1.76-1.56 (m, 3H, CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>N and NH), 1.26 (t, 3H, *J* = 7.2 Hz, CH<sub>3</sub> ester).

**<sup>13</sup>C NMR** (CDCl<sub>3</sub>, 75.5 MHz): δ (ppm) = 173.8 (C=O), 161.2 (C-OMe), 155.9 (C-OMe), 148.3 (C-OMe), 147.3 (C-OMe), 140.6 (aromatic C), 118.0 (aromatic CH), 110.5 (aromatic CH), 109.7 (aromatic CH), 93.0 (enol ether CH), 92.7 (enol ether CH), 60.9 (CH<sub>2</sub> ester), 59.9 (CHN), 55.9 (OCH<sub>3</sub>), 55.8 (OCH<sub>3</sub>), 54.9 (OCH<sub>3</sub>), 54.8 (OCH<sub>3</sub>), 48.7 (CHCHN), 42.7 (aliphatic C), 42.4 (CH<sub>2</sub>N), 40.2 (CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>N), 14.2 (CH<sub>3</sub> ester).

**Ethyl 6,8-dimethoxy-4a-(3-methoxyphenyl)-1,2,3,4,4a,8a-hexahydroisoquinoline-1-carboxylate (438c)**

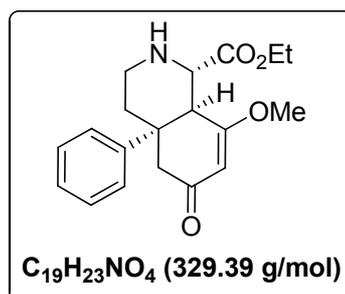


Synthesized according to the general procedure using **280** (1.960 g, 6.77 mmol, 1 eq), ethyl glyoxylate (691 mg, 50% in toluene solution, 6.77 mmol, 1 eq), dichloromethane (65 mL) and CuClO<sub>4</sub>(CH<sub>3</sub>CN)<sub>4</sub> (110 mg, 0.338 mmol, 0.05 eq) to give **438c** (2.255 mg, 6.04 mmol, 89%) as an orange oil. This product was used in the next step without purification.

**<sup>1</sup>H NMR** (CDCl<sub>3</sub>, 300 MHz): δ (ppm) = 7.20-7.14 (m, 1H, aromatic CH), 6.97-6.92 (m, 2H, 2 aromatic CH), 6.72-6.68 (m, 1H, aromatic CH), 4.75 (s, 1H, CH enol ether), 4.38 (s, 1H, CH enol ether), 4.25-4.19 (m, 1H, CH<sub>a</sub>H<sub>x</sub> ester), 4.07-4.01 (m, 1H, CH<sub>a</sub>H<sub>x</sub> ester), 3.76 (s, 3H, OMe), 3.68 (s, 3H, OMe), 3.55 (d, 1H, *J* = 10.1 Hz, CHN), 3.40 (s, 3H, OMe), 3.04-3.00 (m, 2H, CH<sub>2</sub>N), 2.55 (d, 1H, *J* = 10.2 Hz, CHCHN), 1.70-1.67 (m, 2H, CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>N), 1.25 (t, 3H, *J* = 7.1 Hz, CH<sub>3</sub> ester).

**<sup>13</sup>C NMR** (CDCl<sub>3</sub>, 75.5 MHz): δ (ppm) = 173.7 (C=O), 161.3 (C-OMe), 159.3 (C-OMe), 156.0 (C-OMe), 150.0 (aromatic C), 128.8 (aromatic CH), 118.5 (aromatic CH), 112.7 (aromatic CH), 110.9 (aromatic CH), 93.1 (enol ether CH), 92.5 (enol ether CH), 60.9 (CH<sub>2</sub> ester), 59.9 (CHN), 55.2 (OCH<sub>3</sub>), 55.0 (OCH<sub>3</sub>), 54.8 (OCH<sub>3</sub>), 48.4 (CHCHN), 43.1 (aliphatic C), 42.3 (CH<sub>2</sub>N), 40.1 (CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>N), 14.2 (CH<sub>3</sub> ester).

**Ethyl 8-methoxy-6-oxo-4a-phenyl-1,2,3,4,4a,5,6,8a-octahydroisoquinoline-1-carboxylate (445a)**

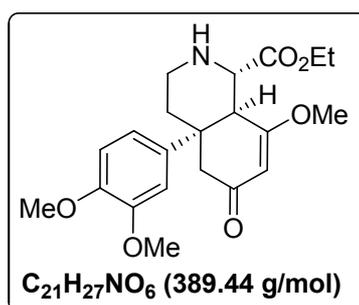


**General procedure:** Compound **438a** (2.374 g, 6.91 mmol, 1 eq) was dissolved in methanol (120 mL), concentrated sulfuric acid (0.74 mL, 13.82 mmol, 2 eq) was added dropwise at 0°C and the mixture was stirred at room temperature for 5 h. A saturated Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> solution was added. Extraction with dichloromethane, washing with a saturated NaCl solution, drying over Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> and evaporation of the solvents gave a yellow oily product (2.178 g, 6.61 mmol, 96 %). This product was used as such in the next step.

**<sup>1</sup>H NMR** (CDCl<sub>3</sub>, 300 MHz): δ (ppm) = 7.27-7.25 (m, 4H, 4 aromatic CH), 7.18-7.16 (m, 1H, aromatic CH), 5.20 (s, 1H, enol ether CH), 4.25-4.22 (m, 1H, CH<sub>a</sub>H<sub>x</sub> ester), 4.09-4.06 (m, 1H, CH<sub>a</sub>H<sub>x</sub> ester), 3.67 (d, 1H, *J* = 10.14 Hz, CHN), 3.50 (s, 3H, OCH<sub>3</sub>), 2.74-3.12 (m, 5H, CHCHN, CH<sub>2</sub>N, CH<sub>2</sub>C=O), 1.68 (m, 2H, CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>N), 1.21 (t, 3H, *J* = 7.35 Hz, CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>).

**<sup>13</sup>C NMR** (CDCl<sub>3</sub>, 75.5 MHz): δ (ppm) = 198.1 (C=O enone), 176.7 (C-O enol ether), 173.2 (C=O ester), 146.6 (aromatic C), 129.5 (2 aromatic CH), 127.6 (aromatic CH), 126.3 (2 aromatic CH), 103.9 (enol ether CH), 62.1 (CH<sub>2</sub> ester), 61.9 (CHN), 56.6 (OCH<sub>3</sub>), 49.3 (CHCHN), 42.9 (aliphatic C), 42.1 (CH<sub>2</sub>N, CH<sub>2</sub>C=O), 37.3 (CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>N), 14.9 (CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>).

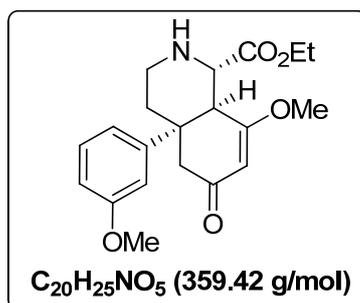
**Ethyl 4a-(3,4-dimethoxyphenyl)-8-methoxy-6-oxo-1,2,3,4,4a,5,6,8a-octahydroisoquinoline-1-carboxylate (445b)**



Synthesized according to the general procedure using **438b** (767 mg, 1.90 mmol, 1 eq), methanol (40 mL) and concentrated H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> (0.20 mL, 3.80 mmol, 2 eq) to give **445b** (651 mg, 1.67 mmol, 88%) as a yellow oil. This product was used in the next step without purification.

**<sup>1</sup>H NMR** (CDCl<sub>3</sub>, 250 MHz): δ (ppm) = 6.93-6.66 (m, 3H, 3 aromatic CH), 5.22 (s, 1H, CH enol ether), 4.34-4.20 (m, 1H, CH<sub>a</sub>H<sub>x</sub> ester), 4.13-4.00 (m, 1H, CH<sub>a</sub>H<sub>x</sub> ester), 3.83 (d, 6H, *J* = 4.0 Hz, 2 OMe), 3.67 (d, 1H, *J* = 10.1 Hz, CHN), 3.51 (s, 3H, OMe), 3.17-2.69 (m, 4H, CHCHN, CH<sub>2</sub>C=O, CH<sub>2</sub>N), 1.86-1.61 (m, 2H, CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>N), 1.27 (td, 3H, *J* = 1.9, 7.2 Hz, CH<sub>3</sub> ester).

### Ethyl 8-methoxy-4a-(3-methoxyphenyl)-6-oxo-1,2,3,4,4a,5,6,8a-octahydroisoquinoline-1-carboxylate (**445c**)

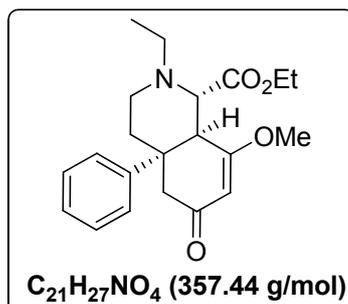


Synthesized according to the general procedure using **438c** (2.210 g, 5.9 mmol, 1 eq), methanol (100 mL) and concentrated H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> (0.63 mL, 11.8 mmol, 2 eq) to give **445c** (2.036 g, 5.66 mmol, 96%) as a dark yellow oil. This product was used in the next step without purification.

**<sup>1</sup>H NMR** (CDCl<sub>3</sub>, 300 MHz): δ (ppm) = 7.24-7.15 (m, 1H, aromatic CH), 6.86-6.70 (m, 3H, 3 aromatic CH), 5.21 (s, 1H, vinylic CH), 4.29-4.23 (m, 1H, CH<sub>a</sub>H<sub>x</sub> ester), 4.10-4.04 (m, 1H, CH<sub>a</sub>H<sub>x</sub> ester), 4.75 (s, 3H, OMe), 3.67 (d, 2H, *J* = 10 Hz, CHN), 3.52 (s, 3H, OMe), 3.10-2.72 (m, 5H, CH<sub>2</sub>N, CH<sub>2</sub>CO, CHCHN), 1.74-1.67 (m, 2H, CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>N), 1.28 (t, 3H, *J* = 7 Hz, CH<sub>3</sub> ester).

**<sup>13</sup>C NMR** (CDCl<sub>3</sub>, 75.5 MHz): δ (ppm) = 196.3 (C=O), 175.0 (C-O enol ether), 171.5 (C=O ester), 158.9 (C<sub>ar</sub>-OMe), 146.6 (aromatic C), 128.7 (aromatic CH), 117.0 (aromatic CH), 111.3 (aromatic CH), 110.7 (aromatic CH), 102.2 (CH enol ether), 60.4 (CH<sub>2</sub> ester), 60.2 (CHN), 54.9 (OMe), 54.3 (OMe), 47.7 (CHCHN), 41.3 (aliphatic C), 40.5 (CH<sub>2</sub>N), 40.4 (CH<sub>2</sub>C=O), 38.5 (CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>N), 13.2 (CH<sub>3</sub> ester).

### Ethyl 2-ethyl-8-methoxy-6-oxo-4a-phenyl-1,2,3,4,4a,5,6,8a-octahydroisoquinoline-1-carboxylate (**446**)



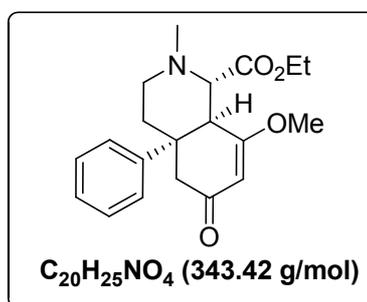
Compound **445a** (100 mg, 0.3 mmol) was dissolved in acetic acid (3 mL) and NaBH<sub>4</sub> (227 mg, 6 mmol) was slowly added by portions. The yellow reaction mixture was stirred for 48h (after 24h, 1 mL of dichloromethane was added). Acetic acid was evaporated and ethyl acetate and a saturated sodium carbonate solution were added to the mixture. Extraction with ethyl acetate, washing with saturated NaCl solution, drying with Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> and evaporation of the solvent gave a crude product which was purified by silica gel chromatography (Petroleum ether/ ethyl acetate, 50/50) to give **446** as a yellow oil (54 mg, 0.15 mmol, 50%).

**<sup>1</sup>H NMR** (CDCl<sub>3</sub>, 300 MHz): δ (ppm) = 7.29-7.23 (m, 4H, aromatic CH), 7.19-7.12 (m, 1H, aromatic CH), 5.21 (s, 1H, enol ether CH), 4.28 (m, 1H, CH<sub>a</sub>H<sub>x</sub> ester), 4.15 (m, 1H, CH<sub>a</sub>H<sub>x</sub>

ester), 3.48 (s, 3H, OCH<sub>3</sub>), 3.28 (m, 2H, 2 CH), 3.04 (m, 2H, CH<sub>a</sub>H<sub>x</sub>CH<sub>3</sub>, CH<sub>a</sub>H<sub>x</sub>C=O), 2.68 (m, 2H, CH<sub>a</sub>H<sub>x</sub>N, CH<sub>a</sub>H<sub>x</sub>C=O), 2.42 (m, 2H, CH<sub>a</sub>H<sub>x</sub>N, CH<sub>a</sub>H<sub>x</sub>CH<sub>3</sub>), 2.10 (m, 1H, CH<sub>a</sub>H<sub>x</sub>CH<sub>2</sub>N), 1.70 (m, 1H, CH<sub>a</sub>H<sub>x</sub>CH<sub>2</sub>N), 1.31 (t, 3H, *J* = 7.1 Hz, CH<sub>3</sub> ester), 1.10 (t, 3H, *J* = 7.1 Hz, CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>).  
<sup>13</sup>C NMR (CDCl<sub>3</sub>, 75.5 MHz): δ (ppm) = 197.3 (C=O), 175.8 (CH=C-O), 172.1 (C=O ester), 145.3 (aromatic C), 128.6 (2 aromatic CH), 126.7 (aromatic CH), 125.5 (aromatic CH), 103.7 (enol ether CH), 68.0 (CH-N), 61.3 (CH<sub>2</sub> ester), 55.8 (OCH<sub>3</sub>), 49.5 (CH<sub>2</sub>-N), 47.8 (CH-CH-N), 46.4 (CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 41.5 (aliphatic C), 41.0 (CH<sub>2</sub>C=O), 38.0 (CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CN), 14.1 (CH<sub>3</sub> ester), 10.6 (CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>).

IR (solid, KBr): ν = 3420, 2976, 2832, 1656, 1615, 1458, 1371, 1212, 1026, 865, 702 cm<sup>-1</sup>.

### Ethyl 8-methoxy-2-methyl-6-oxo-4a-phenyl-1,2,3,4,4a,5,6,8a-octahydroisoquinoline-1-carboxylate (452a)



Dichloromethane (10 mL) was added over NaBH<sub>4</sub> (2.041 g, 53.7 mmol, 15 eq) at 0°C. Compound **445a** (1.180 g, 3.58 mmol, 1eq) was dissolved in formic acid (20 mL) and added dropwise over the suspension of NaBH<sub>4</sub> at 0°C. The reaction was then stirred at room temperature for 20h. The solvents were evaporated to give orange oil which was dissolved in water and ethyl acetate. After adjustment to pH 12 with a solution of NaOH 10%, the mixture was extracted with ethyl acetate. The organic layer was washed with a saturated solution of Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> and dried over MgSO<sub>4</sub>. After removal of the solvents, the mixture was purified on deactivated silica gel chromatography (petroleum ether/ethyl acetate, 50/50) to give **452a** (799 mg, 2.3 mmol, 52% over 4 steps) as a yellow solid.

Mp = 167.4-168.8°C.

<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>, 300 MHz): δ (ppm) = 7.27-7.16 (m, 5H, 5 aromatic CH), 5.20 (s, 1H, enol ether CH), 4.33-4.27 (m, 1H, CH<sub>a</sub>H<sub>x</sub>CH<sub>3</sub>), 4.17-4.11 (m, 1H, CH<sub>a</sub>H<sub>x</sub>CH<sub>3</sub>), 3.47 (s, 3H, OMe), 3.26 (d, 1H, *J* = 10.6 Hz, CHN), 3.03 (s, 1H, CHCHN), 2.99 (d, 1H, *J* = 9.8 Hz, CH<sub>a</sub>H<sub>x</sub>CO), 2.92-2.86 (m, 1H, CH<sub>a</sub>H<sub>x</sub>N), 2.70 (d, 1H, *J* = 17.3 Hz, CH<sub>a</sub>H<sub>x</sub>CO), 2.52-2.47 (m, 1H, CH<sub>a</sub>H<sub>x</sub>N), 2.30 (s, 3H, NMe), 2.13 (td, 1H, *J* = 14, 4.8 Hz, CH<sub>a</sub>H<sub>x</sub>CH<sub>2</sub>N), 1.65 (d, 1H, *J* = 14 Hz, CH<sub>a</sub>H<sub>x</sub>CH<sub>2</sub>N), 1.31 (t, 3H, *J* = 7 Hz, CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>).

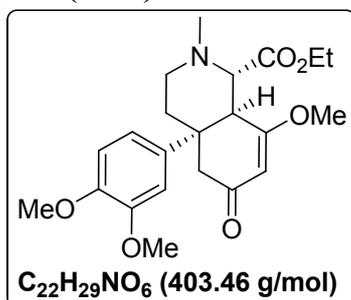
<sup>13</sup>C NMR (CDCl<sub>3</sub>, 75.5 MHz): δ (ppm) = 197.27 (C=O), 175.6 (C-OMe), 171.9 (C=O ester), 145.4 (aromatic C), 128.7 (2 aromatic CH), 126.8 (aromatic CH), 125.6 (2 aromatic CH), 103.8 (enol ether CH), 70.0 (CHCHN), 61.5 (CH<sub>2</sub> ester), 55.9 (OMe), 51.5 (CH<sub>2</sub>N), 47.9 (CHN), 43.8 (NMe), 41.3 (aliphatic C), 41.0 (CH<sub>2</sub>CO), 38.3 (CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>N), 14.2 (CH<sub>3</sub> ester).

IR (film, NaCl) : ν = 2937, 1738, 1653, 1612, 1451, 1366, 1275, 1220, 1169, 1018 cm<sup>-1</sup>.

MS (EI) *m/z* (%): 270.0 [M-CO<sub>2</sub>Et]<sup>+</sup> (100), 297.0 [M-OMe-Me]<sup>+</sup> (0.26), 312.0 [M-OMe]<sup>+</sup> (0.6), 343.1 [M]<sup>+</sup> (0.4).

**HRMS** (ESI):  $[M+H]^+$  C<sub>20</sub>H<sub>26</sub>NO<sub>4</sub>: calcd. 344.1856, found 344.1855 (-0.3923 ppm).

**Ethyl 4a-(3,4-dimethoxyphenyl)-8-methoxy-2-methyl-6-oxo-1,2,3,4,4a,5,6,8a-octahydroisoquinoline-1-carboxylate (452b)**



Compound **445b** (410 mg, 1.05 mmol, 1 eq) was dissolved in formic acid (10 mL) and NaBH<sub>4</sub> (798 mg, 21 mmol, 20 eq) was slowly added by portions. The yellow reaction mixture was stirred overnight. Dichloromethane (3 mL) was added and the reaction mixture was stirred 20 minutes. Solvents were evaporated and ethyl acetate and a solution of NaOH 10% were added to the mixture. Extraction with ethyl acetate, washing with saturated Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> solution, drying with Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> and evaporation of the solvent gave a crude product which was purified by deactivated silica gel chromatography (petroleum ether/ ethyl acetate, 20/80) to give **452b** (299 mg, 0.74 mmol, 43% over 5 steps) as a white solid.

**Mp** = 138.8-139.6°C.

**<sup>1</sup>H NMR** (CDCl<sub>3</sub>, 400MHz): δ (ppm) = 6.82 (s, 2H, 2 aromatic CH), 6.74 (d, 1H, *J* = 9.24 Hz, aromatic CH), 5.22 (s, 1H, enol ether CH), 4.35-4.30 (m, 1H, CH<sub>a</sub>H<sub>x</sub> ester), 4.17-4.14 (m, 1H, CH<sub>a</sub>H<sub>x</sub> ester), 3.82 (s, 6H, 2 OMe aromatic), 3.49 (s, 3H, OMe), 3.20 (d, 1H, *J* = 10.48 Hz, CHN), 3.02 (d, 1H, *J* = 10.48 Hz, CHCHN), 3 (d, 1H, *J* = 17.48 Hz, CH<sub>a</sub>H<sub>x</sub>CO), 2.92 (m, 1H, CH<sub>a</sub>H<sub>x</sub>N), 2.68 (d, 1H, *J* = 17.48 Hz, CH<sub>a</sub>H<sub>x</sub>CO), 2.49 (m, 1H, CH<sub>a</sub>H<sub>x</sub>N), 2.32 (s, 3H, NMe), 2.20 (m, 1H, CH<sub>a</sub>H<sub>x</sub>CH<sub>2</sub>N), 1.64 (m, 1H, CH<sub>a</sub>H<sub>x</sub>CH<sub>2</sub>N), 1.32 (t, 3H, CH ester).

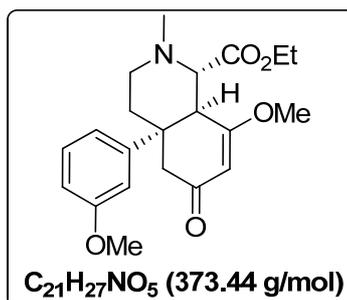
**<sup>13</sup>C NMR** (CDCl<sub>3</sub>, 100.2 MHz): δ (ppm) = 197.6 (C=O), 175.5 (C-O enol ether), 172.0 (C=O ester), 148.9 (aromatic C), 147.8 (aromatic C), 137.9 (aromatic C), 118.1 (aromatic CH), 111.1 (aromatic CH), 109.1 (aromatic CH), 103.6 (enol ether CH), 70.1 (CHCHN), 61.5 (CH<sub>2</sub> ester), 55.9(3 OCH<sub>3</sub>), 51.6 (CH<sub>2</sub>N), 48.5 (CHN), 43.8 (NCH<sub>3</sub>), 41.2 (aliphatic C), 41.0 (CH<sub>2</sub>C=O), 38.5 (CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>N), 14.2 (CH<sub>3</sub> ester).

**IR** (film, KBr): ν = 2951, 2836, 1743, 1651, 1521, 1368, 1217, 1024 cm<sup>-1</sup>.

**MS** (EI) *m/z* (%): 330 [M-CO<sub>2</sub>Et]<sup>+</sup> (100), 331 [M+H-CO<sub>2</sub>Et]<sup>+</sup> (19), 403 [M]<sup>+</sup> (0.2).

**HRMS** (SIMS) [M+H]<sup>+</sup> C<sub>22</sub>H<sub>30</sub>NO<sub>6</sub>: calcd. 404.20731, found 404.20722 (0.2 ppm).

**Ethyl 8-methoxy-4a-(3-methoxyphenyl)-2-methyl-6-oxo-1,2,3,4,4a,5,6,8a-octahydroisoquinoline-1-carboxylate (452c)**



Synthesized according to the procedure of **452a** using dichloromethane (18 mL), NaBH<sub>4</sub> (3.169 g, 83.4 mmol, 15 eq), compound **445c** (2 g, 5.56 mmol, 1 eq) and formic acid (36 mL). Purification by flash chromatography (silica gel, Petroleum ether/EtOAc: 40/60) afforded **452c** (1.289 g, 3.45 mmol, 40% over 5 steps) as a yellow oil.

**<sup>1</sup>H NMR** (CDCl<sub>3</sub>, 300 MHz): δ (ppm) = 6.90 (t, 1H, *J* = 7.92 Hz, aromatic CH), 6.63-6.58 (m, 2H, 2 aromatic CH), 6.44 (d, 1H, *J* = 7.92 Hz, aromatic CH), 4.96 (s, 1H, enol ether CH), 4.08-4.03 (m, 1H, CH<sub>a</sub>H<sub>x</sub> ester), 3.92-3.86 (m, 1H, CH<sub>a</sub>H<sub>x</sub> ester), 3.46 (s, 3H, OMe), 3.22 (s, 3H, OMe), 3.00 (d, 1H, *J* = 10.2 Hz, CHN), 2.82-2.74 (m, 2H, CHCHN, CH<sub>a</sub>H<sub>x</sub>CO), 2.64 (d, 1H, *J* = 11.7 Hz, CH<sub>a</sub>H<sub>x</sub>N), 2.4 (d, 1H, *J* = 17.3 Hz, CH<sub>a</sub>H<sub>x</sub>CO), 2.26 (t, 1H, *J* = 12.1 Hz, CH<sub>a</sub>H<sub>x</sub>N), 2.05 (s, 3H, NMe), 1.86 (t, 1H, *J* = 11.3 Hz, CH<sub>a</sub>H<sub>x</sub>CH<sub>2</sub>N), 1.41 (d, 1H, *J* = 13.9 Hz, CH<sub>a</sub>H<sub>x</sub>CH<sub>2</sub>N), 1.06 (t, 3H, *J* = 7.1 Hz, CH<sub>3</sub> ester).

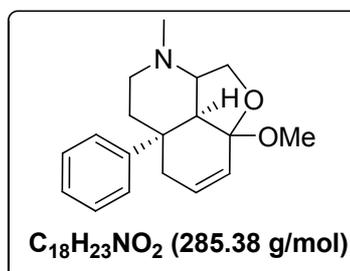
**<sup>13</sup>C NMR** (CDCl<sub>3</sub>, 75.5 MHz): δ (ppm) = 196.3 (C=O enone), 174.9 (C-OMe), 171.2 (C=O ester), 159.2 (C<sub>ar</sub>-OMe), 146.7 (aromatic C), 129.0 (aromatic CH), 117.3 (aromatic CH), 111.4 (aromatic CH), 111.2 (aromatic CH), 103.0 (enol ether CH), 69.3 (CHCHN), 60.8 (CH<sub>2</sub> ester), 55.3 (OMe), 54.5 (OMe), 50.7 (CH<sub>2</sub>N), 47.3 (CHN), 43.0 (NMe), 40.8 (aliphatic C), 40.5 (CH<sub>2</sub>CO), 37.7 (CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>N), 13.6 (CH<sub>3</sub> ester).

**IR** (film, KBr): ν = 2924, 2853, 1743, 1653, 1612, 1456, 1367, 1216, 1181, 1039 cm<sup>-1</sup>.

**GC MS** *m/z* (%): 300 [M-CO<sub>2</sub>Et]<sup>+</sup> (100), 327 [M-OMe-Me]<sup>+</sup> (0.04), 342 [M-OMe]<sup>+</sup> (0.08), 358 [M-Me]<sup>+</sup> (0.05), 373 [M]<sup>+</sup> (0.05).

**HRMS** (ESI) [M+H]<sup>+</sup> C<sub>21</sub>H<sub>28</sub>NO<sub>5</sub>: calcd. 374.1961, found 374.1959 (-0.8010 ppm).

**8a-Methoxy-3-methyl-5a-phenyl-2a,2a<sup>1</sup>,3,4,5,5a,6,8a-octahydro-2H-furo[2,3,4-ij]isoquinoline (454a)**



Compound **452a** (1 g, 2.91 mmol, 1 eq) was dissolved in THF (30 mL) and LiAlH<sub>4</sub> (331 mg, 8.73 mmol, 3 eq) was added in several portions at 0°C. The reaction mixture was stirred at room temperature for 20h. The reaction was quenched at 0°C with addition of few water drops, followed by a 10% NaOH solution. The mixture was stirred at room temperature for 1h and then

extracted with ethyl acetate. The organic layer was washed with a saturated solution of  $\text{Na}_2\text{CO}_3$  and dried over  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ . Solvent was removed to give a yellow oily product.

The diol **453a** (900 mg, 2.96 mmol, 1eq) was dissolved in THF (30 mL) and a 10%  $\text{H}_2\text{SO}_4$  solution (30 mL) was added. The reaction mixture was stirred at room temperature for 5h. A 10%  $\text{NaOH}$  solution was added. Extraction with ethyl acetate, washing with a saturated  $\text{Na}_2\text{CO}_3$  solution, drying with  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  and evaporation of the solvent gave a yellow oily product (794 mg, 2.78 mmol, 95% over 2 steps). This product was used as such in the next step.

**$^1\text{H}$  NMR** ( $\text{CDCl}_3$ , 300 MHz):  $\delta$  (ppm) = 7.44-7.39 (m, 2H, 2 aromatic CH), 7.32-7.27 (m, 2H, 2 aromatic CH), 7.20-7.14 (m, 1H, aromatic CH), 5.88-5.80 (m, 1H, olefinic CH), 5.71-5.66 (m, 1H, olefinic CH), 4.08 (t, 1H,  $J = 6.39$  Hz,  $\text{CH}_a\text{H}_x$  acetal), 3.72 (dd, 1H,  $J = 10.1, 7.1$ , Hz,  $\text{CH}_a\text{H}_x$  acetal), 2.96 (s, 3H, OMe), 2.95-2.91 (m, 1H,  $\text{CH}_a\text{H}_x\text{N}$ ), 2.61-2.56 (m, 3H,  $\text{CHCq}$ ,  $\text{CH}_2\text{CHolefinic}$ ), 2.46-2.36 (m, 2H, CHN,  $\text{CH}_a\text{H}_x\text{N}$ ), 2.28 (s, 3H, NMe), 2.27-2.20 (m, 1H,  $\text{CH}_a\text{H}_x\text{CH}_2\text{N}$ ), 1.62 (d, 1H,  $J = 13.9$  Hz,  $\text{CH}_a\text{H}_x\text{CH}_2\text{N}$ ).

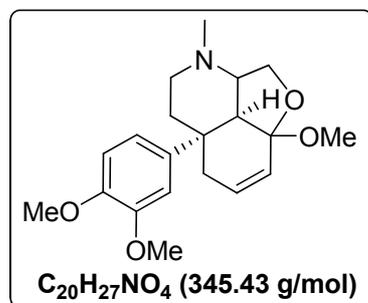
**$^{13}\text{C}$  NMR** ( $\text{CDCl}_3$ , 75.5 MHz):  $\delta$  (ppm) = 145.5 (aromatic C), 128.71 (olefinic CH), 128.15 (2 aromatic CH), 126.63 (2 aromatic CH), 126.31 (aromatic CH), 125.80 (olefinic CH), 104.01 (Cq-OMe), 70.15 ( $\text{CH}_2\text{O}$ ), 64.88 (CHN), 54.55 ( $\text{CH}_2\text{N}$ ), 50.11 (CH), 48.96 (OMe), 44.00 (NMe), 38.96 (aliphatic C), 38.80 ( $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{N}$ ), 28.08 ( $\text{CH}_2\text{CH}$  olefinic).

**IR** (film, NaCl) :  $\nu = 3363, 2924, 1650, 1600, 1454, 1153, 1106, 1015, 900, 757, 700$   $\text{cm}^{-1}$ .

**MS** (EI):  $m/z$  (%) : 240  $[\text{M-OMe-Me}]^+$  (80), 270  $[\text{M-Me}]^+$  (2.1), 285  $[\text{M}]^+$  (1.7).

**HRMS** (LSIMS) :  $[\text{M+H}]^+$   $\text{C}_{18}\text{H}_{24}\text{NO}_2$ : calcd. 286.18070, found 286.18089 (-0.7 ppm).

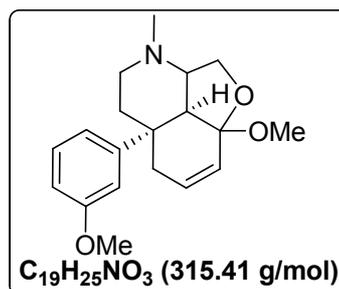
### 5a-(3,4-Dimethoxyphenyl)-8a-methoxy-3-methyl-2a,2a<sup>1</sup>,3,4,5,5a,6,8a-octahydro-2H-furo[2,3,4-ij]isoquinoline (454b)



Synthesized according to the procedure of **454a** using compound **452b** (487 mg, 1.21 mmol, 1 eq), THF (12 mL) and  $\text{LiAlH}_4$  (137 mg, 3.63 mmol, 3 eq) for the first step and diol **453b** (433 mg, 1.2 mmol, 1eq), THF (12 mL) and 10%  $\text{H}_2\text{SO}_4$  solution (12 mL) to give **454b** (380 mg, 1.10 mmol, 90% over 2 steps) as a yellow oil. This product was used as such in the next step.

**$^1\text{H}$  NMR** ( $\text{CDCl}_3$ , 250 MHz):  $\delta$  (ppm) = 6.98 (s broad, 1H, aromatic CH), 6.88-6.83 (m, 1H, aromatic CH), 6.73 (d, 1H,  $J = 8.55$  Hz, aromatic CH), 5.78-5.73 (m, 1H, olefinic CH), 5.67-5.62 (m, 1H, olefinic CH), 4.12-4.01 (m, 1H,  $\text{CH}_a\text{H}_x$  acetal), 3.81 (s, 3H, OMe), 3.78 (s, 3H, OMe), 3.71-3.64 (m, 1H,  $\text{CH}_a\text{H}_x$  acetal), 2.99 (s, 3H, OMe), 2.90-2.84 (m, 1H,  $\text{CH}_a\text{H}_x\text{N}$ ), 2.58-2.49 (m, 3H,  $\text{CHCq}$ ,  $\text{CH}_2\text{CHolefinic}$ ), 2.45-2.26 (m, 2H, CHN,  $\text{CH}_a\text{H}_x\text{N}$ ), 2.23 (s, 3H, NMe), 2.18-2.01 (m, 1H,  $\text{CH}_a\text{H}_x\text{CH}_2\text{N}$ ), 1.59 (d, 1H,  $J = 13.7$  Hz,  $\text{CH}_a\text{H}_x\text{CH}_2\text{N}$ ).

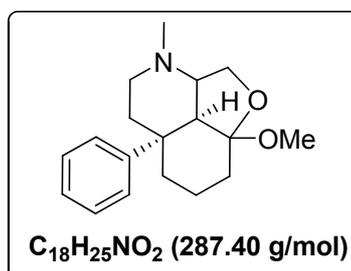
**8a-Methoxy-5a-(3-methoxyphenyl)-3-methyl-2a,2a<sup>1</sup>,3,4,5,5a,6,8a-octahydro-2H-furo[2,3,4-ij]isoquinoline (454c)**



Synthesized according to the procedure of **454a** using compound **452c** (1.280 g, 3.43 mmol, 1 eq), THF (34 mL) and LiAlH<sub>4</sub> (390 mg, 10.29 mmol, 3 eq) for the first step and diol **453c** (1.069 g, 3.21 mmol, 1 eq), THF (32 mL) and 10% H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> solution (32 mL) to give **454c** (1.013 g, 3.21 mmol, 93% over 2 steps) as a yellow oil. This product was used as such in the next step.

**<sup>1</sup>H NMR** (CDCl<sub>3</sub>, 250 MHz): δ (ppm) = 7.25-7.18 (m, 1H, aromatic CH), 7.01-6.98 (m, 1H, aromatic CH), 6.72 (dd, 1H, *J* = 2.18, 6.94 Hz, aromatic CH), 5.88-5.79 (m, 1H, olefinic CH), 5.71-5.65 (m, 1H, olefinic CH), 4.11-4.06 (m, 1H, CH<sub>a</sub>H<sub>x</sub> acetal), 3.77 (s, 3H, OMe), 3.76-3.69 (m, 1H, CH<sub>a</sub>H<sub>x</sub> acetal), 3.02 (s, 3H, OMe), 2.94-2.89 (m, 1H, CH<sub>a</sub>H<sub>x</sub>N), 2.67-2.54 (m, 3H, CHC<sub>q</sub>, CH<sub>2</sub>CHolefinic), 2.50-2.34 (m, 2H, CHN, CH<sub>a</sub>H<sub>x</sub>N), 2.28 (s, 3H, NMe), 2.22-2.15 (m, 1H, CH<sub>a</sub>H<sub>x</sub>CH<sub>2</sub>N), 1.63 (d, 1H, *J* = 14.65 Hz, CH<sub>a</sub>H<sub>x</sub>CH<sub>2</sub>N).

**8a-Methoxy-3-methyl-5a-phenyldecahydro-2H-furo[2,3,4-ij]isoquinoline (455a)**



Compound **454a** (780 mg, 2.73 mmol, 1 eq) was dissolved in a mixture of methanol and ethyl acetate (1:1, 26 mL), Pd/C (3%wt, 967 mg, 0.273 mmol, 0.1 eq) and two drops of triethylamine were added. An inert atmosphere of H<sub>2</sub> was installed and the reaction mixture was stirred at room temperature for 24h. The reaction mixture was filtered over celite and washed with ethyl acetate. After removal of the solvent, the crude product was purified on deactivated silica gel chromatography (dichloromethane/ methanol, 100/0 → 95/5) to give **455a** (535 mg, 1.86 mmol, 64% over 3 steps) as a yellow oil.

**<sup>1</sup>H NMR** (CDCl<sub>3</sub>, 200 MHz): δ (ppm) = 7.45 (d, 2H, *J* = 7.63 Hz, 2 aromatic CH), 7.25 (t, 2H, *J* = 7.63 Hz, 2 aromatic CH), 7.16-7.09 (m, 1H, aromatic CH), 4.09 (t, 1H, *J* = 6.2 Hz, CH<sub>a</sub>H<sub>x</sub>O), 3.77 (t, 1H, *J* = 7 Hz, CH<sub>a</sub>H<sub>x</sub>O), 3.07 (d, 3H, *J* = 0.62 Hz, OMe), 2.76-2.66 (m, 3H, 2 CH, CH<sub>a</sub>H<sub>x</sub>N), 2.24-2.11 (m, 4H, NMe, CH<sub>a</sub>H<sub>x</sub>N), 2.01-1.76 (m, 4H, CH<sub>2</sub>, CH<sub>a</sub>H<sub>x</sub>, CH<sub>a</sub>H<sub>x</sub>CH<sub>2</sub>N), 1.61-1.50 (m, 4H, CH<sub>a</sub>H<sub>x</sub>, CH<sub>a</sub>H<sub>x</sub>CH<sub>2</sub>N, CH<sub>2</sub>).

**<sup>13</sup>C NMR** (CDCl<sub>3</sub>, 75.5 MHz): δ (ppm) = 146.7 (aromatic C), 127.7 (2 aromatic CH), 125.9 (2 aromatic CH), 125.5 (aromatic CH), 106.8 (acetal C), 70.1 (CH<sub>2</sub>O), 63.9 (CH), 54.3 (CH<sub>2</sub>N),

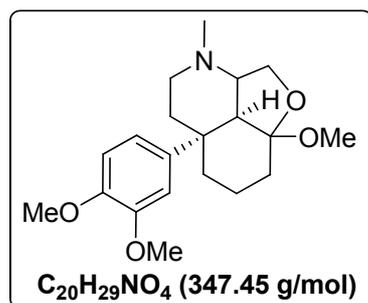
48.3 (CH), 48.0 (OMe), 43.6 (NMe), 41.8 ( $\underline{\text{CH}_2\text{CH}_2\text{N}}$ ), 39.9 (aliphatic C), 34.4 ( $\text{CH}_2$ ), 26.7 ( $\text{CH}_2$ ), 19.7 ( $\text{CH}_2$ ).

**IR** (film, NaCl) :  $\nu = 2940, 2850, 2800, 1466, 1101, 1016 \text{ cm}^{-1}$ .

**MS** (EI):  $m/z$  (%): 242.1  $[\text{M-OMe-Me+H}]^+$  (100), 257.1  $[\text{M-OMe+H}]^+$  (20), 272.1  $[\text{M-CH}_3]^+$  (2), 287.2  $[\text{M}]^+$  (3.4).

**HRMS** (ESI) :  $[\text{M+H}]^+$   $\text{C}_{18}\text{H}_{26}\text{NO}_2$ : calcd. 288.1963, found 288.1961 (-0.8824 ppm).

**5a-(3,4-Dimethoxyphenyl)-8a-methoxy-3-methyldecahydro-2H-furo[2,3,4-ij]isoquinoline (455b)**



Synthesized according to the procedure of **455a** using **454b** (380 mg, 1.1 mmol, 1 eq), methanol and ethyl acetate (1:1, 10 mL), Pd/C 10% (117 mg, 0.11 mmol, 0.1 eq) and two drops of triethylamine. Purification on deactivated silica gel chromatography (dichloromethane / methanol, 95/5) afforded **455b** (278 mg, 0.80 mmol, 66% over 3 steps) as a colorless oil.

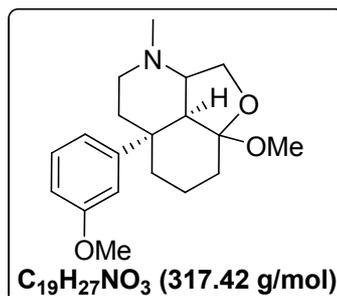
**<sup>1</sup>H NMR** ( $\text{CDCl}_3$ , 300 MHz):  $\delta$  (ppm) = 7.10 (s, 1H, aromatic CH), 6.96 (dd, 1H,  $J = 2.3, 8.3$  Hz, aromatic CH), 6.77 (d, 1H,  $J = 8.3$  Hz, aromatic CH), 4.11-4.07 (m, 1H,  $\underline{\text{CH}_a\text{H}_x\text{O}}$ ), 3.84 (s, 3H,  $\text{OCH}_3\text{ar}$ ), 3.82 (s, 3H,  $\text{OCH}_3\text{ar}$ ), 3.82-3.81 (m, 1H,  $\text{CH}_a\text{H}_x\text{O}$ ), 3.12 (s, 3H,  $\text{OCH}_3$ ), 2.71-2.65 (m, 3H,  $\underline{\text{CH}_a\text{H}_x\text{N}}$ , 2 CH), 2.20 (s, 3H,  $\text{NCH}_3$ ), 2.15-2.14 (m, 1H,  $\text{CH}_a\text{H}_x\text{N}$ ), 1.94-1.75 (m, 4H,  $\text{CH}_2$ ,  $\underline{\text{CH}_a\text{H}_x}$ ,  $\underline{\text{CH}_a\text{H}_x\text{CH}_2\text{N}}$ ), 1.62-1.49 (m, 4H,  $\text{CH}_a\text{H}_x\text{CH}_2\text{N}$ ,  $\text{CH}_a\text{H}_x$ ,  $\text{CH}_2$ ).

**<sup>13</sup>C NMR** ( $\text{CDCl}_3$ , 75.5 MHz):  $\delta$  (ppm) = 148.3 (aromatic C), 147.0 (aromatic C), 140.0 (aromatic C), 118.4 (aromatic CH), 110.7 (aromatic CH), 110.5 (aromatic CH), 107.3 (acetal C), 70.4 ( $\text{CH}_2\text{O}$ ), 64.3 (CHN), 55.9 (2 OMe), 54.7 ( $\text{CH}_2\text{N}$ ), 49.0 (OMe), 48.9 ( $\underline{\text{CHCHN}}$ ), 44.0 (NMe), 42.1 ( $\underline{\text{CH}_2\text{CH}_2\text{N}}$ ), 40.1 (aliphatic C), 34.1 ( $\text{CH}_2$ ), 27.7 ( $\text{CH}_2$ ), 20.0 ( $\text{CH}_2$ ).

**IR** (film, KBr):  $\nu = 2940, 1520, 1464, 1253, 1152, 1101, 1018 \text{ cm}^{-1}$ .

**GC MS**  $m/z$  (%): 256  $[\text{M-3OMe}]^+$  (14), 286  $[\text{M-2OMe}]^+$  (100), 302  $[\text{M-OMe-Me}]^+$  (88), 316  $[\text{M-OMe}]^+$  (24), 317  $[\text{M+H-OMe}]^+$  (12), 322  $[\text{M-Me}]^+$  (3), 347  $[\text{M}]^+$  (6).

**HRMS** (LSIMS):  $[\text{M+H}]^+$   $\text{C}_{20}\text{H}_{30}\text{NO}_4$ : calcd. 348.217484, found 348.218266 (-2.2 ppm).

**8a-Methoxy-5a-(3-methoxyphenyl)-3-methyldecahydro-2H-furo[2,3,4-ij]isoquinoline (455c)**

Synthesized according to the procedure of **455a** using **454c** (1.012g, 3.21 mmol, 1eq), methanol and ethyl acetate (1:1, 30 mL), Pd/C (3%wt, 1.133 g, 0.321 mmol, 0.1 eq) and two drops of triethylamine. Purification on deactivated silica gel chromatography (dichloromethane/methanol, 95/5) afforded **455c** (717 mg, 2.26 mmol, 66% over 3 steps) as a colorless oil.

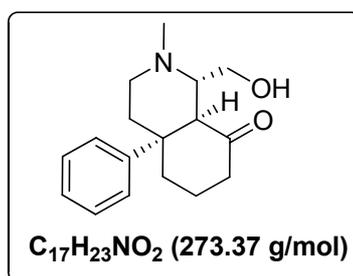
**<sup>1</sup>H NMR** (CDCl<sub>3</sub>, 300 MHz): δ (ppm) = 7.16 (t, 1H, *J* = 7.9 Hz, aromatic CH), 7.04-7.01 (m, 2H, 2 aromatic CH), 6.65 (d, 1H, *J* = 7.9 Hz, aromatic CH), 4.10-4.01 (m, 1H, CH<sub>a</sub>H<sub>x</sub>O), 3.78-3.74 (m, 1H, CH<sub>a</sub>H<sub>x</sub>O), 3.72 (s, 3H, OMe), 3.08 (s, 3H, OMe), 2.72-2.66 (m, 3H, 2 CH, CH<sub>a</sub>H<sub>x</sub>N), 2.16-2.10 (m, 4H, NMe, CH<sub>a</sub>H<sub>x</sub>N), 1.96-1.75 (m, 4H, CH<sub>2</sub>, CH<sub>a</sub>H<sub>x</sub>, CH<sub>a</sub>H<sub>x</sub>CH<sub>2</sub>N), 1.58-1.48 (m, 4H, CH<sub>2</sub>, CH<sub>a</sub>H<sub>x</sub>, CH<sub>a</sub>H<sub>x</sub>CH<sub>2</sub>N).

**<sup>13</sup>C NMR** (CDCl<sub>3</sub>, 75.5 MHz): δ (ppm) = 159.3 (C<sub>ar</sub>-OMe), 148.8 (aromatic C), 128.7 (aromatic CH), 118.6 (aromatic CH), 112.8 (aromatic CH), 110.6 (aromatic CH), 107.1 (Cq acetal), 70.3 (CH<sub>2</sub>O), 64.1 (CHN), 55.0 (OMe), 54.5 (CH<sub>2</sub>N), 48.6 (OMe), 48.3 (CHCHN), 43.8 (NMe), 41.8 (CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>N), 40.3 (aliphatic C), 34.5 (CH<sub>2</sub>), 27.2 (CH<sub>2</sub>), 19.9 (CH<sub>2</sub>).

**IR** (film, NaCl): ν = 2940, 2850, 1605, 1582, 1465, 1256, 1173, 1101, 1053, 1016, 896 cm<sup>-1</sup>.

**GC MS** *m/z* (%): 256 [M-2xOMe]<sup>+</sup> (88), 272 [M-OMe-Me]<sup>+</sup> (100), 287 [M-OMe]<sup>+</sup> (24), 317 [M]<sup>+</sup> (14).

**HRMS** (ESI): [M+H]<sup>+</sup> C<sub>19</sub>H<sub>28</sub>NO<sub>3</sub>: calcd. 318.2063, found 318.2075 (3.5496 ppm).

**1-(Hydroxymethyl)-2-methyl-4a-phenyloctahydroisoquinolin-8(8aH)-one (456a)**

Compound **455a** (144 mg, 0.5 mmol) was dissolved in methanol (2 mL) and a 2N HCl solution (4 mL) was added. The reaction mixture was heated at 40°C for 24h. After cooling to ambient a saturated Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> solution was added and the mixture was extracted with ethyl acetate. The organic layer was dried over MgSO<sub>4</sub>, filtered and solvent was removed. The crude oily product was purified on a deactivated silica gel chromatography (dichloromethane/methanol, 98/2) to give the **456a** (133 mg, 0.48 mmol, 97%) as a yellow solid.

**Mp** = 99.2-100.0°C.

**<sup>1</sup>H NMR** (CDCl<sub>3</sub>, 300 MHz): δ (ppm) = 7.30-7.22 (m, 4H, 4 aromatic CH), 7.15-7.05 (m, 1H, aromatic CH), 3.80-3.75 (m, 1H, CH<sub>a</sub>H<sub>x</sub>OH), 3.45-3.34 (m, 2H, CH<sub>a</sub>H<sub>x</sub>OH, CHC=O), 2.80 (s broad, OH), 2.75-2.69 (m, 3H, CH<sub>2</sub>N, CHN), 2.51 (t, 1H, *J* = 13.7 Hz, CH<sub>a</sub>H<sub>x</sub>), 2.35 (s, 3H, NMe), 2.27-2.17 (m, 2H, CH<sub>2</sub>C=O), 1.88 (d, 1H, *J* = 14 Hz, CH<sub>a</sub>H<sub>x</sub>), 1.82-1.64 (m, 3H, CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>N, CH<sub>a</sub>'H<sub>x</sub>'), 1.33-1.21 (m, 1H, CH<sub>a</sub>'H<sub>x</sub>').

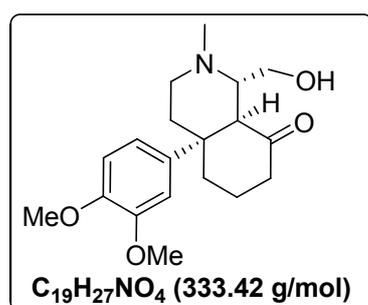
**<sup>13</sup>C NMR** (CDCl<sub>3</sub>, 75.5 MHz): δ (ppm) = 213.9 (C=O), 146.9 (aromatic C), 128.6 (2 aromatic CH), 126.2 (aromatic CH), 125.7 (2 aromatic CH), 61.6 (CHN), 59.6 (CH<sub>2</sub>OH), 54.4 (CHCO), 51.9 (CH<sub>2</sub>N), 44.1 (aliphatic C), 40.9 (NMe), 39.2 (CH<sub>2</sub>C=O), 37.9 (CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>N), 28.7 (CH<sub>2</sub>), 21.7 (CH<sub>2</sub>).

**IR** (film, NaCl): ν = 3386, 2941, 1700, 1456, 1070, 760 cm<sup>-1</sup>.

**MS** (ESI): *m/z* (%): 274.18 [M+H]<sup>+</sup> (100).

**HRMS** (ESI) : [M+H]<sup>+</sup> C<sub>17</sub>H<sub>24</sub>NO<sub>2</sub>: calcd. 274.1801, found 274.1801 (-0.2030 ppm).

**4a-(3,4-Dimethoxyphenyl)-1-(hydroxymethyl)-2-methyloctahydroisoquinolin-8(8aH)-one (456b)**



Synthesized according to the procedure of **456a** using **455b** (278 mg, 0.8 mmol, 1 eq), methanol (3 mL), HCl (2N) (6 mL) to give **456b** (253 mg, 0.76 mmol, 95%) as a colorless oil which was sufficiently pure to be used without any purification.

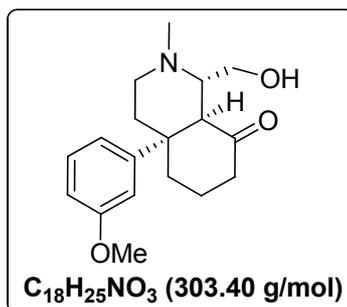
**<sup>1</sup>H NMR** (CDCl<sub>3</sub>, 300 MHz): δ (ppm) = 6.81-6.72 (m, 3H, 3 aromatic CH), 3.80-3.74 (m, 7H, 2 OMe, CH<sub>a</sub>H<sub>x</sub>OH), 3.39 (dt, 1H, *J* = 12.1 Hz, CH<sub>a</sub>H<sub>x</sub>OH), 3.28 (d, 1H, *J* = 10.5 Hz, CHCO), 7.82-7.74 (m, 2H, CH<sub>2</sub>N), 2.68 (dd, 1H, *J* = 2.8, 10.7 Hz, CHN), 2.47 (t, 1H, *J* = 13.6 Hz, CqCH<sub>a</sub>H<sub>x</sub>), 2.35 (d, 3H, *J* = 3 Hz, NMe), 2.24-2.17 (m, 2H, CH<sub>2</sub>CO), 1.82-1.72 (m, 4H, CqCH<sub>a</sub>H<sub>x</sub>, CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>N, CH<sub>2</sub>CH<sub>a</sub>H<sub>x</sub>CH<sub>2</sub>), 1.33-1.28 (m, 1H, CH<sub>2</sub>CH<sub>a</sub>H<sub>x</sub>CH<sub>2</sub>).

**<sup>13</sup>C NMR** (CDCl<sub>3</sub>, 75.5 MHz): δ (ppm) = 214.2 (C=O), 148.8 (aromatic C), 147.2 (aromatic C), 139.6 (aromatic C), 118.1 (aromatic CH), 111.1 (aromatic CH), 109.3 (aromatic CH), 61.6 (CHN), 59.5 (CH<sub>2</sub>OH), 55.9 (OMe), 55.8 (OMe), 54.7 (CHCO), 51.9 (CH<sub>2</sub>N), 43.8 (aliphatic C), 41.0 (NMe), 39.2 (CH<sub>2</sub>CO), 38.1 (CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>N), 28.9 (CqCH<sub>2</sub>), 21.7 (CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>).

**IR** (film, KBr): ν = 3441, 2944, 1698, 1521, 1464, 1254, 1150, 1026 cm<sup>-1</sup>.

**GC MS** *m/z* (%): 302.1 [M-OMe]<sup>+</sup> (100), 315.2 [M-H<sub>2</sub>O]<sup>+</sup> (20), 318.1 [M-Me]<sup>+</sup> (0.7), 333.2 [M]<sup>+</sup> (1.2).

**HRMS** (ESI): [M+H]<sup>+</sup> C<sub>19</sub>H<sub>28</sub>NO<sub>4</sub>: calcd. 334.2018, found 334.2014 (-1.2976 ppm).

**1-(Hydroxymethyl)-4a-(3-methoxyphenyl)-2-methyloctahydroisoquinolin-8(8aH)-one (456c)**


Synthesized according to the procedure of **456a** using **455c** (672 mg, 2.12 mmol), methanol (7 mL), HCl (2N) (14 mL) to give **456c** (597 mg, 1.97 mmol, 93%) as a yellow oil which was sufficiently pure to be used without any purification.

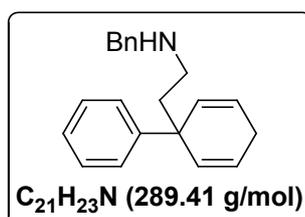
**<sup>1</sup>H NMR** (CDCl<sub>3</sub>, 300 MHz): δ (ppm) = 7.21-7.16 (m, 1H, aromatic CH), 6.91-6.86 (m, 2H, 2 aromatic CH), 6.71-6.68 (m, 1H, aromatic CH), 3.80 (s, 1H, CH<sub>a</sub>H<sub>x</sub>OH), 3.74 (s, 3H, OMe), 3.43 (dd, 1H, *J* = 1.7, 12.2 Hz, CH<sub>a</sub>H<sub>x</sub>OH), 3.33 (d, 1H, *J* = 10.9 Hz, CHCO), 2.88-2.80 (m, 2H, CH<sub>2</sub>N), 2.72-2.69 (m, 1H, CHN), 2.50 (td, 1H, *J* = 3, 13.5 Hz, CH<sub>a</sub>H<sub>x</sub>Cq), 2.36 (s, 3H, NMe), 2.29-2.15 (m, 2H, CH<sub>2</sub>C=O), 1.88-1.70 (m, 4H, CH<sub>a</sub>H<sub>x</sub>Cq, CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>N, CH<sub>a</sub>H<sub>x</sub>), 1.40-1.32 (m, 1H, CH<sub>a</sub>H<sub>x</sub>).

**<sup>13</sup>C NMR** (CDCl<sub>3</sub>, 75.5 MHz): δ (ppm) = 213.3 (C=O), 159.3 (C<sub>ar</sub>-OMe), 148.4 (aromatic C), 129.1 (aromatic CH), 117.7 (aromatic CH), 111.7 (aromatic CH), 110.7 (aromatic CH), 61.4 (CHN), 59.4 (CH<sub>2</sub>OH), 54.6 (OMe), 54.4 (CHC=O), 51.5 (CH<sub>2</sub>N), 43.9 (aliphatic C), 40.5 (NMe), 38.8 (CH<sub>2</sub>C=O), 37.4 (CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>N), 28.3 (CH<sub>2</sub>Cq), 21.4 (CH<sub>2</sub>).

**IR** (film, NaCl): ν = 3388, 2934, 1701, 1603, 1582, 1458, 1429, 1250, 1046 cm<sup>-1</sup>.

**MS** (ESI): *m/z* (%): 304.19 [M+H]<sup>+</sup> (100).

**HRMS** (ESI): [M+H]<sup>+</sup> C<sub>18</sub>H<sub>26</sub>NO<sub>3</sub>: calcd. 304.1907, found 304.1909 (0.5904 ppm).

***N*-Benzyl-2-(1-phenylcyclohexa-2,5-dienyl)ethanamine (484)**


Compound **275** (1 g, 5 mmol, 1 eq) was dissolved in dichloromethane (5 mL) then 4Å molecular sieves were added followed by benzaldehyde (3.8 mL, 37.5 mmol, 7.5 eq). The reaction mixture was stirred for 3h at room temperature, filtered over a pad of celite, washed with dichloromethane and the solvent was removed. The resulting crude imine was dissolved in methanol (12.5 mL), the mixture was cooled to 0°C and NaBH<sub>4</sub> (513 mg, 13.5 mmol, 2.7 eq) was added in several portions. The reaction mixture was then stirred at room temperature for 4h. The reaction was quenched at 0°C with water and methanol was removed. The resulting aqueous layer was extracted with dichloromethane, the organic layer was washed with a saturated NaCl solution, dried over Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> and the solvent was removed. The crude product was purified on a

silica gel chromatography (petroleum ether/ ethyl acetate, 50/50) to give **484** (1.175 g, 4.06 mmol, 81%) as a yellow oil.

**<sup>1</sup>H NMR** (CDCl<sub>3</sub>, 300 MHz): δ (ppm) = 7.48-7.25 (m, 10H, 10 aromatic CH), 5.96-5.91 (m, 2H, 2 vinylic CH), 5.76-5.73 (m, 2H, 2 vinylic CH), 3.86 (s, 2H, benzylic CH<sub>2</sub>), 2.84-2.75 (m, 4H, CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>N and bisallylic CH<sub>2</sub>), 2.17 (t, 2H, *J* = 7.5 Hz, CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>N).

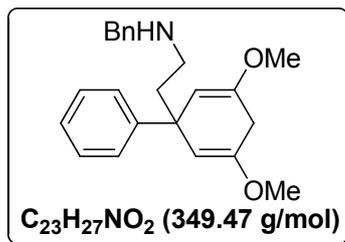
**<sup>13</sup>C NMR** (CDCl<sub>3</sub>, 75.5 MHz): δ (ppm) = 147.9 (aromatic C), 140.5 (aromatic C), 132.4 (2 vinylic CH), 128.3 (aromatic CH), 128.2 (aromatic CH), 128.0 (aromatic CH), 126.8 (aromatic CH), 126.4 (aromatic CH), 125.9 (aromatic CH), 123.5 (2 vinylic CH), 54.2 (benzylic CH<sub>2</sub>), 46.3 (CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>N), 43.1 (aliphatic C), 39.8 (CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>N), 25.9 (bisallylic CH<sub>2</sub>).

**IR** (film, NaCl): ν = 3023, 2925, 2816, 1682, 1492, 1445, 1261, 1110, 1028, 948, 732 cm<sup>-1</sup>.

**MSMS** (ESI): *m/z* (%): 120 [CH<sub>2</sub>NHBn]<sup>+</sup> (12), 155 [M-CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>NHBn]<sup>+</sup> (100), 290 [M+H]<sup>+</sup> (11).

**HRMS** (ESI): [M+H]<sup>+</sup> C<sub>18</sub>H<sub>26</sub>NO<sub>3</sub>: calcd. 290.1903, found 290.1911 (2.6658 ppm).

### *N*-Benzyl-2-(3,5-dimethoxy-1-phenylcyclohexa-2,5-dienyl)ethanamine (**485**)



Synthesized according to the procedure of **484** using **276** (1.3 g, 5.02 mmol, 1 eq), dichloromethane (5 mL), benzaldehyde (3.1 mL, 30.12 mmol, 6 eq) for the first step and methanol (12 mL), NaBH<sub>4</sub> (477 mg, 12.55 mmol, 2.5 eq) for the second step. Purification on deactivated silica gel chromatography (petroleum ether/ethyl acetate, 50/50) afforded **485** (1.52 g, 4.35 mmol, 87%) as a yellow oil.

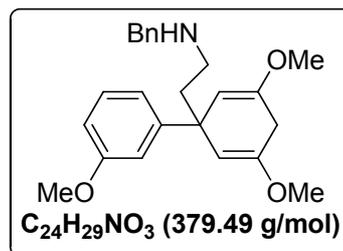
**<sup>1</sup>H NMR** (CDCl<sub>3</sub>, 300 MHz): δ (ppm) = 7.41-7.20 (m, 10H, 10 aromatic CH), 4.62 (s, 2H, 2 vinylic CH), 3.80 (d, 2H, *J* = 2.6 Hz, benzylic CH<sub>2</sub>), 3.56 (s, 6H, 2 OMe), 2.86 (d, 2H, *J* = 3.7 Hz, bisallylic CH<sub>2</sub>), 2.72 (t, 2H, *J* = 7.7 Hz, CH<sub>2</sub>N), 2.17 (t, 2H, *J* = 7.5 Hz, CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>N).

**<sup>13</sup>C NMR** (CDCl<sub>3</sub>, 75.5 MHz): δ (ppm) = 151.4 (2 enol ether C), 149.9 (aromatic C), 140.5 (aromatic C), 128.4 (2 aromatic CH), 128.3 (2 aromatic CH), 128.1 (2 aromatic CH), 126.9 (aromatic CH), 126.3 (2 aromatic CH), 125.9 (aromatic CH), 100.8 (2 vinylic CH), 54.3 (benzylic CH<sub>2</sub>), 54.3 (2 OMe), 46.4 (CH<sub>2</sub>N), 45.2 (aliphatic C), 41.7 (CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>N), 31.1 (bisallylic CH<sub>2</sub>).

**IR** (film, NaCl): ν = 3359, 2924, 1693, 1660, 1445, 1397, 1261, 1202, 1144, 1027, 802 cm<sup>-1</sup>.

**MSMS** (ESI): *m/z* (%): 185 [M-CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>NHBn-OMe]<sup>+</sup> (14), 217 [M-CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>NHBn+H]<sup>+</sup> (100), 350 (8) [M+H]<sup>+</sup>.

**HRMS** (ESI): [M+H]<sup>+</sup> C<sub>23</sub>H<sub>28</sub>NO<sub>2</sub>: calcd. 350.2114, found 350.2120 (1.5538 ppm).

**N-Benzyl-2-(3,5-dimethoxy-1-(3-methoxyphenyl)cyclohexa-2,5-dienyl)ethanamine (486)**

Synthesized according to the procedure of **484** using **280** (500 mg, 1.73 mmol, 1 eq), dichloromethane (2 mL), benzaldehyde (0.88 mL, 8.65 mmol, 5 eq) for the first step and methanol (4 mL), NaBH<sub>4</sub> (151 mg, 3.98 mmol, 2.3 eq) for the second step. Purification on deactivated silica gel chromatography (petroleum ether/ethyl acetate, 80/20 → 20/80) afforded **486** (550 mg, 1.45 mmol, 84%) as a pale yellow oil.

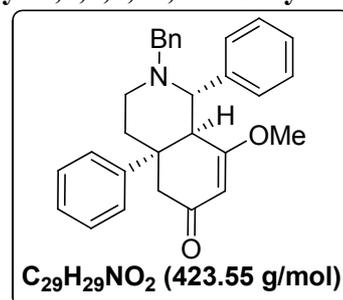
**<sup>1</sup>H NMR** (CDCl<sub>3</sub>, 300 MHz): δ (ppm) = 7.35-7.20 (m, 6H, 6 aromatic CH), 6.99 (d, 1H, *J* = 8.2 Hz, aromatic CH), 6.94 (t, 1H, *J* = 2.1 Hz, aromatic CH), 6.72 (dd, 1H, *J* = 2.4, 8.1 Hz, aromatic CH), 4.58 (s, 2H, 2 enol ether CH), 3.79 (s, 3H, OMe), 3.77 (s, 2H, benzylic CH<sub>2</sub>), 3.54 (s, 6H, 2 OMe), 2.81 (AB system, 2H, *J*<sub>AB</sub> = 0.9 Hz, bisallylic CH<sub>2</sub>), 2.67 (t, 2H, *J* = 8.3 Hz, CH<sub>2</sub>N), 2.12 (t, 2H, *J* = 7.53 Hz, CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>N).

**<sup>13</sup>C NMR** (CDCl<sub>3</sub>, 75.5 MHz): δ (ppm) = 159.6 (aromatic C), 151.8 (aromatic C), 151.5 (2 C-OMe), 140.6 (aromatic CH), 129.2 (aromatic CH), 128.5 (2 aromatic CH), 128.2 (2 aromatic CH), 127.0 (aromatic CH), 118.8 (aromatic CH), 113.1 (aromatic CH), 110.5 (aromatic CH), 100.7 (2 enol ether CH), 55.3 (OMe), 54.4 (2 OMe, benzylic CH<sub>2</sub>), 46.4 (CH<sub>2</sub>N), 45.3 (aliphatic C), 41.8 (CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>N), 31.2 (bisallylic CH<sub>2</sub>).

**IR** (film, NaCl): ν = 3648, 2935, 2829, 1692, 1655, 1604, 1397, 1238, 1201, 1144, 835 cm<sup>-1</sup>.

**MSMS** (ESI): *m/z* (%): 215 [M-CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>NHBn-OMe+H]<sup>+</sup> (14), 247 [arylcyclohexadiene + H]<sup>+</sup> (100), 308 (9), 380 [M+H]<sup>+</sup> (8).

**HRMS** (ESI): [M+H]<sup>+</sup> C<sub>24</sub>H<sub>30</sub>NO<sub>3</sub>: calcd. 380.2220, found 380.2217 (-0.8430 ppm).

**2-Benzyl-8-methoxy-1,4a-diphenyl-1,2,3,4,4a,5-hexahydroisoquinolin-6(8aH)-one (487)**

Compound **485** (50 mg, 0.14 mmol, 1 eq) was dissolved in toluene (1.5 mL). TFA (10 μL, 0.14 mmol, 1 eq) was added followed by benzaldehyde (17 μL, 0.168 mmol, 1.2 eq). The reaction mixture was heated to 70°C for 21h. After cooling to ambient, the mixture was diluted with ethyl acetate and washed with a saturated solution of Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>, the organic layer was dried over Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> and solvents were removed. The crude product was purified by chromatography on deactivated silica gel (pentane/ethyl acetate, 95/5 → 80/20) to give **487** (31 mg, 0.073 mmol, 52%) as a yellow oil.

**<sup>1</sup>H NMR** (CDCl<sub>3</sub>, 300 MHz): δ (ppm) = 7.42-7.16 (m, 15H, 15 aromatic CH), 5.10 (s, 1H, vinylic CH), 3.86 (d, 1H, *J* = 13.56 Hz, benzylic CH<sub>a</sub>H<sub>x</sub>), 3.58 (d, 1H, *J* = 9.81 Hz, CHN), 3.36 (d, 1H, *J* = 17.7 Hz, CH<sub>a</sub>H<sub>x</sub>C=O), 3.14 (d, 1H, *J* = 9.81 Hz, CH), 2.92-2.88 (m, 5H, OMe, benzylic CH<sub>a</sub>H<sub>x</sub>, CH<sub>a</sub>H<sub>x</sub>N), 2.78 (d, 1H, *J* = 17.7 Hz, CH<sub>a</sub>H<sub>x</sub>C=O), 2.50 (td, 1H, *J* = 12, 2.61 Hz, CH<sub>a</sub>H<sub>x</sub>N), 2.05 (td, 1H, *J* = 13.46, 4.92 Hz, CH<sub>a</sub>H<sub>x</sub>CH<sub>2</sub>N), 1.68 (d, 1H, *J* = 13.95 Hz, CH<sub>a</sub>H<sub>x</sub>CH<sub>2</sub>N).

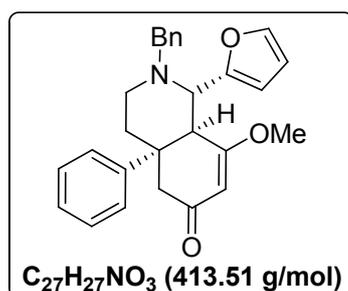
**<sup>13</sup>C NMR** (CDCl<sub>3</sub>, 75.5 MHz): δ (ppm) = 198.3 (C=O), 178.4 (enol ether C), 146.5 (aromatic C), 141.8 (aromatic C), 139.2 (aromatic C), 128.7 (aromatic CH), 128.6 (aromatic CH), 128.3 (aromatic CH), 128.1 (aromatic CH), 127.8 (aromatic CH), 127.0 (aromatic CH), 126.6 (aromatic CH), 125.7 (aromatic CH), 103.4 (vinylic CH), 70.2 (CHN), 59.3 (benzylic CH<sub>2</sub>), 52.2 (OMe), 54.0 (CH), 48.7 (CH<sub>2</sub>N), 43.0 (aliphatic C), 41.1 (CH<sub>2</sub>C=O), 38.7 (CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>N).

**IR** (film, NaCl): ν = 2963, 1651, 1607, 1495, 1454, 1367, 1260, 1217, 1093, 1027, 799 cm<sup>-1</sup>.

**MSMS** (ESI): *m/z* (%): 169 [M-CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>NBnCHPh-OMe]<sup>+</sup> (17), 179 [M-Bn-2Ph+H]<sup>+</sup> (23), 187 (100), 201 [M-CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>NBnCHPh+H]<sup>+</sup> (58), 256 [M-Bn-Ph]<sup>+</sup> (17), 324 [M-Bn-OMe+Na]<sup>+</sup> (9), 332 [M-Bn]<sup>+</sup> (17), 392 [M-OMe]<sup>+</sup> (6), 424 [M+H]<sup>+</sup> (68).

**HRMS** (ESI): [M+H]<sup>+</sup> C<sub>29</sub>H<sub>30</sub>NO<sub>2</sub>: calcd. 424.2271, found 424.2266 (-1.1925 ppm).

### 2-Benzyl-1-(furan-2-yl)-8-methoxy-4a-phenyl-1,2,3,4,4a,5-hexahydroisoquinolin-6(8aH)-one (488a)



Synthesized according to the procedure of **487** using **485** (1.520 g, 4.35 mmol, 1 eq), toluene (40 mL), TFA (0.32 mL, 4.35 mmol, 1 eq) and 2-furfuraldehyde (0.43 mL, 5.22 mmol, 1.2 eq) to give **488a** (1.730 g, 4.18 mmol, 96%) as a dark green oil which was sufficiently pure to be used without any purification.

**<sup>1</sup>H NMR** (CDCl<sub>3</sub>, 300 MHz): δ (ppm) = 7.48 (s, 1H, CH furyl), 7.30-7.16 (m, 10H, aromatic CH), 6.32 (d, 1H, *J* = 1.5 Hz, CH furyl), 6.25 (d, 1H, *J* = 3 Hz, CH furyl), 5.12 (s, 1H, CH enol ether), 3.81 (d, 1H, *J* = 13.6 Hz, CH<sub>a</sub>H<sub>x</sub> benzyl), 3.71 (d, 1H, *J* = 10.2 Hz, CHN), 3.45 (d, 1H, *J* = 10.2 Hz, CHCHN), 3.18 (m, 4H, OMe, CH<sub>a</sub>H<sub>x</sub>C=O), 3.07 (d, 1H, *J* = 13.6 Hz, CH<sub>a</sub>H<sub>x</sub> benzyl), 2.92 (d, 1H, *J* = 12.1 Hz, CH<sub>a</sub>H<sub>x</sub>N), 2.75 (d, 1H, *J* = 18.1 Hz, CH<sub>a</sub>H<sub>x</sub>C=O), 2.47 (t, 1H, *J* = 11.3 Hz, CH<sub>a</sub>H<sub>x</sub>N), 2.03 (td, 1H, *J* = 4.5, 13.4 Hz, CH<sub>a</sub>H<sub>x</sub>CH<sub>2</sub>N), 1.64 (d, 1H, *J* = 13.9 Hz, CH<sub>a</sub>H<sub>x</sub>CH<sub>2</sub>N).

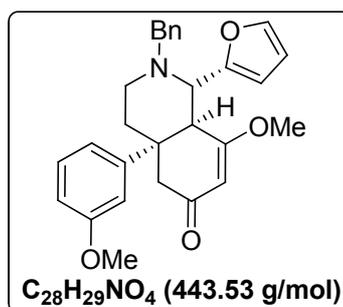
**<sup>13</sup>C NMR** (CDCl<sub>3</sub>, 75.5 MHz): δ (ppm) = 198.1 (C=O), 178.1 (enol ether C), 153.2 (furyl C), 146.2 (aromatic C), 142.6 (furyl CH), 138.3 (aromatic C), 129.2 (2 aromatic CH), 128.6 (2 aromatic CH), 128.4 (2 aromatic CH), 127.2 (aromatic CH), 126.7 (aromatic CH), 125.7 (2 aromatic CH), 110.0 (furyl CH), 109.1 (furyl CH), 103.3 (enol ether CH), 62.8 (CHN), 59.2 (benzylic CH<sub>2</sub>), 55.7 (CHCHN), 50.9 (OMe), 48.5 (CH<sub>2</sub>), 42.6 (aliphatic C), 41.0 (CH<sub>2</sub>N), 38.6 (CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>N).

**IR** (film, NaCl):  $\nu = 3357, 3193, 2962, 2921, 1658, 1632, 1423, 1260, 1093, 1025, 800 \text{ cm}^{-1}$ .

**MSMS** (ESI):  $m/z$  (%): 171 [M-CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>NBnCHfuryl-OMe+H]<sup>+</sup> (31), 177 (100), 185 (60), 201 [CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>NBnCHfuryl + H]<sup>+</sup> (68), 256 [M-Bn-furyl+H]<sup>+</sup> (46), 281 [M-CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>NBn + H]<sup>+</sup> (19), 316 [M-OMe-furyl+H]<sup>+</sup> (15), 414 [M+H]<sup>+</sup> (82).

**HRMS** (ESI): [M+H]<sup>+</sup> C<sub>27</sub>H<sub>28</sub>NO<sub>3</sub>: calcd. 414.2063, found 414.2058 (-1.3772 ppm).

**2-Benzyl-1-(furan-2-yl)-8-methoxy-4a-(3-methoxyphenyl)-1,2,3,4,4a,5-hexahydro-isoquinolin-6(8aH)-one (488b)**



Synthesized according to the procedure of **487** using **486** (550 mg, 1.45 mmol, 1 eq), toluene (14 mL), TFA (0.11 mL, 1.45 mmol, 1 eq) and 2-furfuraldehyde (0.14 mL, 1.74 mmol, 1.2 eq) to give **488b** (535 mg, 1.21 mmol, 83%) as a yellow oil which was sufficiently pure to be used without any purification.

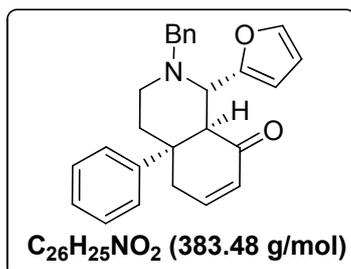
**<sup>1</sup>H NMR** (CDCl<sub>3</sub>, 250 MHz):  $\delta$  (ppm) = 7.48 (d, 1H,  $J = 0.8$  Hz, furyl CH), 7.30-7.15 (m, 6H, 6 aromatic CH), 6.92-6.86 (m, 2H, 2 aromatic CH), 6.71 (dd, 1H,  $J = 2.4, 8.1$  Hz, aromatic CH), 5.12 (s, 1H, enol ether CH), 3.83-3.62 (m, 5H, CHN, OMe, benzylic CH<sub>a</sub>H<sub>x</sub>), 3.43 (d, 1H,  $J = 10.1$  Hz, CH), 3.19-3.05 (m, 5H, OMe, benzylic CH<sub>a</sub>H<sub>x</sub>, CH<sub>a</sub>H<sub>x</sub>C=O), 2.94-2.89 (m, 1H, CH<sub>a</sub>H<sub>x</sub>N), 2.72 (d, 1H,  $J = 18$  Hz, CH<sub>a</sub>H<sub>x</sub>C=O), 2.47 (td, 1H,  $J = 2.4, 12.4$  Hz, CH<sub>a</sub>H<sub>x</sub>N), 2.01 (td, 1H,  $J = 4.5, 13.4$  Hz, CH<sub>a</sub>H<sub>x</sub>CH<sub>2</sub>N), 1.65 (d, 1H,  $J = 13.8$  Hz, CH<sub>a</sub>H<sub>x</sub>CH<sub>2</sub>N).

**<sup>13</sup>C NMR** (CDCl<sub>3</sub>, 75.5 MHz):  $\delta$  (ppm) = 197.9 (C=O), 178.1 (C-OMe), 159.7 (aromatic C), 153.1 (furyl C), 147.9 (aromatic C), 142.9 (furyl CH), 138.2 (aromatic C), 129.5 (aromatic CH), 129.2 (2 aromatic CH), 128.3 (2 aromatic CH), 127.1 (aromatic CH), 118.1 (aromatic CH), 112.3 (aromatic CH), 111.5 (aromatic CH), 110.0 (furyl CH), 109.0 (furyl CH), 103.2 (enol ether CH), 62.7 (CHN), 59.1 (benzylic CH<sub>2</sub>), 55.7 (OMe), 55.3 (OMe), 50.8 (CH), 48.4 (CH<sub>2</sub>N), 42.6 (aliphatic C), 41.0 (CH<sub>2</sub>C=O), 38.5 (CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>N).

**IR** (film, NaCl):  $\nu = 3027, 2938, 2801, 1651, 1608, 1494, 1369, 1219, 1208, 1170, 735 \text{ cm}^{-1}$ .

**MSMS** (ESI):  $m/z$  (%): 177 (77), 185 (56), 188 (48), 199 [M-CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>NBnCHfuran-OMe]<sup>+</sup> (14), 215 (39), 231 [M-CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>NBnfuran+H]<sup>+</sup> (52), 243 (40), 278 (25), 286 [M-Bn-furan+H]<sup>+</sup> (42), 311 (22), 444 [M+H]<sup>+</sup> (100).

**HRMS** (ESI): [M+H]<sup>+</sup> C<sub>28</sub>H<sub>30</sub>NO<sub>4</sub>: calcd. 444.2169, found 444.2188 (4.1979 ppm).

**2-Benzyl-1-(furan-2-yl)-4a-phenyl-1,2,3,4,4a,5-hexahydroisoquinolin-8(8aH)-one (491a)**

Compound **488a** (834 mg, 2.02 mmol, 1 eq) was dissolved in THF (20 mL) and LiAlH<sub>4</sub> (84 mg, 2.222 mmol, 1.1 eq) was added in several portions at 0°C. The reaction mixture was stirred at room temperature for 24h. The reaction was quenched at 0°C with addition of few water drops, followed by a 10% sodium hydroxide solution. The mixture was stirred at room temperature for 20 min and then extracted with ethyl acetate. The organic layer was washed with a saturated Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> solution and dried over Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>. Solvent was removed to give a brown oily product. The alcohol **489a** (800 mg, 1.92 mmol, 1 eq) was dissolved in THF (10 mL) and a 2N aqueous HCl solution (50 mL) was added at 0°C. The mixture was stirred at room temperature for 4h, then cooled at 0°C and a 10% NaOH solution was added. The mixture was extracted with ethyl acetate. The organic layer was washed with a saturated Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> solution and dried over Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>. Solvent was removed to give the crude product which was purified on silica gel chromatography (petroleum ether/ ethyl acetate, 95/5 → 70/30) to give two products, **490a** (35 mg, 0.09 mmol, 4%) as a yellow solid and **491a** (494 mg, 1.29 mmol, 64%) as a yellow oil.

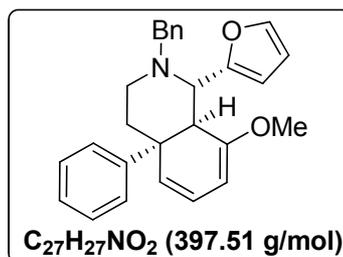
**<sup>1</sup>H NMR** (CDCl<sub>3</sub>, 300 MHz): δ (ppm) = 7.49 (s, 1H, CH furyl), 7.34-7.14 (m, 10H, aromatic CH), 6.84 (td, 1H, *J* = 2.6, 6.5 Hz, CH<sub>2</sub>CH enone), 6.30 (d, 2H, *J* = 16.8 Hz, 2 CH furyl), 5.85 (d, 1H, *J* = 9.8 Hz, C=OCH enone), 3.82 (d, 1H, *J* = 13.2 Hz, CH<sub>a</sub>H<sub>x</sub> benzylic), 3.72 (d, 1H, *J* = 10.6 Hz, CHN), 3.50 (d, 1H, *J* = 10.6 Hz, CHCO), 3.19 (d, 1H, *J* = 19.6 Hz, CH<sub>a</sub>H<sub>x</sub>), 3.07 (d, 1H, *J* = 13.2 Hz, CH<sub>a</sub>H<sub>x</sub> benzylic), 2.96 (d, 1H, *J* = 12.0 Hz, CH<sub>a</sub>H<sub>x</sub>N), 2.75 (dd, 1H, *J* = 5.5, 19.8 Hz, CH<sub>a</sub>H<sub>x</sub>), 2.55 (t, 1H, *J* = 12.4 Hz, CH<sub>a</sub>H<sub>x</sub>N), 1.92 (t, 1H, *J* = 13.2 Hz, CH<sub>a</sub>H<sub>x</sub>CH<sub>2</sub>N), 1.74 (dd, 1H, *J* = 2.3, 13.9 Hz, CH<sub>a</sub>H<sub>x</sub>CH<sub>2</sub>N).

**<sup>13</sup>C NMR** (CDCl<sub>3</sub>, 75.5 MHz): δ (ppm) = 198.6 (C=O), 152.7 (C furyl), 146.7 (CH enone), 145.9 (aromatic C), 142.5 (CH furyl), 138.4 (aromatic C), 129.6 (CH enone), 129.2 (2 aromatic CH), 128.6 (2 aromatic CH), 128.3 (2 aromatic CH), 127.1 (aromatic CH), 126.7 (aromatic CH), 126.1 (2 aromatic CH), 110.1 (CH furyl), 109.5 (CH furyl), 59.5 (CHN), 59.3 (CH<sub>2</sub> benzylic), 58.3 (CHC=O), 48.6 (CH<sub>2</sub>N), 43.3 (aliphatic C), 38.3 (CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>N), 30.8 (CH<sub>2</sub>).

**IR** (film, NaCl): ν = 3359, 2961, 2921, 2851, 1667, 1446, 1260, 1093, 1028, 800 cm<sup>-1</sup>.

**MSMS** (ESI): *m/z* (%): 171 [M-CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>NBnCHfuran+H]<sup>+</sup> (100), 183 (70), 209 (100), 248 (66), 316 [M-furyl]<sup>+</sup> (37), 384 [M+H]<sup>+</sup> (17).

**HRMS** (ESI): [M+H]<sup>+</sup> C<sub>26</sub>H<sub>26</sub>NO<sub>2</sub>: calcd. 384.1958, found 384.1964 (1.5467 ppm).

**2-Benzyl-1-(furan-2-yl)-8-methoxy-4a-phenyl-1,2,3,4,4a,8a-hexahydroisoquinoline (490a)**

**Mp** = 143.8-144.9°C

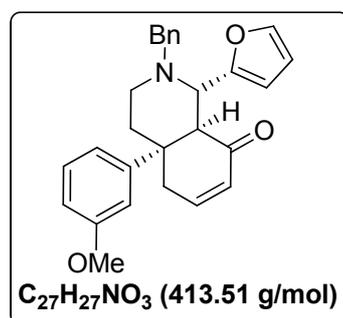
**<sup>1</sup>H NMR** (CDCl<sub>3</sub>, 300 MHz): δ (ppm) = 7.46 (s, 1H, CH furyl), 7.41-7.39 (m, 2H, 2 aromatic CH), 7.28-7.14 (m, 8H, 8 aromatic CH), 6.31 (t, 1H, *J* = 1.5 Hz, CH furyl), 6.25 (d, 1H, *J* = 1.1 Hz, CH furyl), 6.12 (td, 1H, *J* = 1.4, 7.5 Hz, CH vinylic), 5.58 (d, 1H, *J* = 9.4 Hz, CH vinylic), 4.80 (d, 1H, *J* = 5.6 Hz, CH enol ether), 3.77 (d, 1H, *J* = 13.2 Hz, CH<sub>a</sub>H<sub>x</sub> benzylic), 3.49 (d, 1H, *J* = 10.2 Hz, CHN), 3.14 (d, 3H, *J* = 1.5 Hz, OMe), 3.06 (d, 1H, *J* = 10.2 Hz, CHCHN), 2.96 (d, 1H, *J* = 13.2 Hz, CH<sub>a</sub>H<sub>x</sub> benzylic), 2.86 (d, 1H, *J* = 11.7 Hz, CH<sub>a</sub>H<sub>x</sub>N), 2.38 (t, 1H, *J* = 11.9 Hz, CH<sub>a</sub>H<sub>x</sub>N), 1.93 (td, 1H, *J* = 2.9, 13.0 Hz, CH<sub>a</sub>H<sub>x</sub>CH<sub>2</sub>N), 1.80 (d, 1H, *J* = 13.6 Hz, CH<sub>a</sub>H<sub>x</sub>CH<sub>2</sub>N).

**<sup>13</sup>C NMR** (CDCl<sub>3</sub>, 75.5 MHz): δ (ppm) = 160.7 (C-OMe), 155.2 (C-furyl), 147.0 (aromatic C), 141.8 (CH furyl), 139.1 (aromatic C), 129.3 (2 aromatic CH), 128.2 (2 aromatic CH), 127.9 (2 aromatic CH), 126.9 (aromatic CH), 126.2 (aromatic CH), 126.1 (aromatic CH), 125.9 (2 vinylic CH), 125.7 (aromatic CH), 109.8 (CH furyl), 108.5 (CH furyl), 93.0 (CH enol ether), 61.5 (CHN), 59.6 (benzylic CH<sub>2</sub>), 54.6 (OMe), 49.7 (CH<sub>2</sub>N), 49.2 (CHCHN), 43.7 (aliphatic C), 38.7 (CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>N).

**IR** (ATR): ν = 2912, 2850, 1642, 1578, 1494, 1361, 1261, 1201, 1009, 799, 693 cm<sup>-1</sup>.

**MSMS** (ESI): *m/z* (%): 185 [M-CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>NBnCHfuryl+H]<sup>+</sup> (100), 213 [CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>NBnCHfuryl]<sup>+</sup> (6), 280 (12), 330 [M- furyl]<sup>+</sup> (6), 398 [M+H]<sup>+</sup> (25).

**HRMS** (ESI): [M+H]<sup>+</sup> C<sub>27</sub>H<sub>28</sub>NO<sub>2</sub>: calcd. 398.2114, found 398.2106 (-2.1491 ppm).

**2-Benzyl-1-(furan-2-yl)-4a-(3-methoxyphenyl)-1,2,3,4,4a,5-hexahydroisoquinolin-8(8aH)-one (491b)**

Synthesized according to the procedure of **491a** using **488b** (400 mg, 0.90 mmol, 1 eq), THF (9 mL) and LiAlH<sub>4</sub> (41 mg, 1.08 mmol, 1.2 eq) for the first step. Alcohol **489b** (390 mg, 0.87 mmol), HCl (2N) (20 mL) and THF (4 mL) for the second step. Purification on silica gel chromatography (petroleum ether/ethyl acetate, 90/10 → 70/30) give three products, **491b** (228 mg, 0.55 mmol, 61%) as a yellow solid, **490b** (23 mg, 0.053 mmol, 6%) as a yellow solid and **494b** (64 mg, 0.154 mmol, 17%) as a yellow oil.

**Mp** = 144.3-145.6°C

**<sup>1</sup>H NMR** (CDCl<sub>3</sub>, 300 MHz): δ (ppm) = 7.48 (d, 1H, *J* = 1.1 Hz, CH furyl), 7.30-7.15 (m, 6H, 6 aromatic CH), 6.91 (dd, 1H, *J* = 1.1, 7.9 Hz, aromatic CH), 6.86-6.80 (m, 2H, aromatic CH, CH enone), 6.70 (dd, 1H, *J* = 2.4, 8.1 Hz, aromatic CH), 6.34-6.26 (m, 2H, 2 CH furyl), 5.85 (dd, 1H, *J* = 2.8, 9.9 Hz, CH enone), 3.83-3.70 (m, 5H, CHN, OMe, CH<sub>a</sub>H<sub>x</sub> benzylic), 3.47 (d, 1H, *J* = 10.6 Hz, CH), 3.16 (dt, 1H, *J* = 2.4 19.6 Hz, CH<sub>a</sub>H<sub>x</sub>CH enone), 3.07 (d, 1H, *J* = 13.2 Hz, CH<sub>a</sub>H<sub>x</sub> benzylic), 2.99-2.92 (m, 1H, CH<sub>a</sub>H<sub>x</sub>N), 2.72 (dd, 1H, *J* = 6.1, 19.6 Hz, CH<sub>a</sub>H<sub>x</sub>CH enone), 2.54 (td, 1H, *J* = 3.0, 12.4 Hz, CH<sub>a</sub>H<sub>x</sub>N), 1.91 (td, 1H, *J* = 4.5, 13.2 Hz, CH<sub>a</sub>H<sub>x</sub>CH<sub>2</sub>N), 1.72 (dt, 1H, *J* = 2.6, 13.9 Hz, CH<sub>a</sub>H<sub>x</sub>CH<sub>2</sub>N).

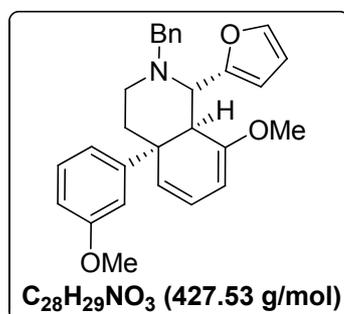
**<sup>13</sup>C NMR** (CDCl<sub>3</sub>, 75.5 MHz): δ (ppm) = 198.5 (C=O), 159.7 (C-OMe), 152.7 (furyl C), 147.7 (aromatic C), 146.7 (CH enone), 142.5 (CH furyl), 138.4 (aromatic C), 129.6 (CH enone), 129.5 (aromatic CH), 129.2 (2 aromatic CH), 128.3 (2 aromatic CH), 127.1 (aromatic CH), 118.6 (aromatic CH), 112.9 (aromatic CH), 111.4 (aromatic CH), 110.1 (CH furyl), 109.5 (CH furyl), 59.5 (CHN), 59.3 (CH<sub>2</sub> benzylic), 58.3 (CH), 55.3 (OMe), 48.6 (CH<sub>2</sub>N), 43.4 (aliphatic C), 38.2 (CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>N), 31.0 (CH<sub>2</sub>CH enone).

**IR** (ATR): ν = 2956, 1671, 1581, 1484, 1435, 1294, 1245, 1140, 1046, 999, 867, 777 cm<sup>-1</sup>.

**MSMS** (ESI): *m/z* (%): 171 (55), 188 (45), 201 [M-CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>NBnCHfuran+H]<sup>+</sup> (44), 213 [-CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>NBnCHfuran]<sup>+</sup> (100), 225 [M-Bn-OMe-furan+H]<sup>+</sup> (23), 239 (71), 278 [M-Bn-furan+Na]<sup>+</sup> (41), 346 [M-furan]<sup>+</sup> (28), 414 [M+H]<sup>+</sup> (33).

**HRMS** (ESI): [M+H]<sup>+</sup> C<sub>27</sub>H<sub>28</sub>NO<sub>3</sub>: calcd. 414.2063, found 414.2076 (2.9683 ppm).

**2-Benzyl-1-(furan-2-yl)-8-methoxy-4a-(3-methoxyphenyl)-1,2,3,4,4a,8a-hexahydro-isoquinoline (490b)**



**Mp** = 98.2-99.5°C

**<sup>1</sup>H NMR** (CDCl<sub>3</sub>, 300 MHz): δ (ppm) = 7.44 (s, 1H, CH furyl), 7.28-7.14 (m, 6H, 6 aromatic CH), 7.00-6.94 (m, 2H, 2 aromatic CH), 6.70 (dd, 1H, *J* = 1.9, 8.3 Hz, aromatic CH), 6.26 (d, 2H, *J* = 19.2 Hz, 2 CH furyl), 6.10 (dd, 1H, *J* = 5.9, 9.0 Hz, vinylic CH), 5.52 (d, 1H, *J* = 9.0 Hz, CH vinylic), 4.79 (d, 1H, *J* = 5.7 Hz, CH vinylic), 3.80-3.72 (m, 4H, OMe, CH<sub>a</sub>H<sub>x</sub> benzylic), 3.46 (d, 1H, *J* = 10.2 Hz, CHN), 3.13 (s, 3H, OMe), 3.02 (d, 1H, *J* = 10.2 Hz, CH), 2.94 (d, 1H, *J* = 13.2 Hz, CH<sub>a</sub>H<sub>x</sub> benzylic), 2.85 (d, 1H, *J* = 11.7 Hz, CH<sub>a</sub>H<sub>x</sub>N), 2.36 (t, 1H, *J* = 11.3 Hz, CH<sub>a</sub>H<sub>x</sub>N), 1.92 (td, 1H, *J* = 3.5, 12.9 Hz, CH<sub>a</sub>H<sub>x</sub>CH<sub>2</sub>N), 1.77 (d, 1H, *J* = 13.6 Hz, CH<sub>a</sub>H<sub>x</sub>CH<sub>2</sub>N).

**<sup>13</sup>C NMR** (CDCl<sub>3</sub>, 75.5 MHz): δ (ppm) = 160.8 (C<sub>ar</sub>-OMe), 159.3 (C-OMe), 155.2 (furyl C), 148.8 (aromatic C), 141.8 (furyl CH), 139.0 (aromatic C), 129.3 (2 aromatic CH), 128.8 (aromatic CH), 128.2 (2 aromatic CH), 126.9 (aromatic CH), 126.0 (vinylic CH), 125.8 (vinylic CH), 118.6 (aromatic CH), 112.5 (aromatic CH), 111.2 (aromatic CH), 109.9 (furyl CH), 108.5

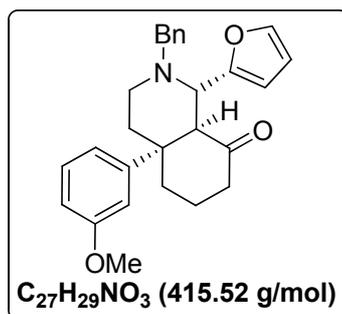
(furyl CH), 93.0 (CH enol ether), 61.5 (CHN), 59.6 (benzylic CH<sub>2</sub>), 55.2 (OMe), 54.6 (OMe), 49.7 (CH<sub>2</sub>N), 49.3 (CH), 43.9 (aliphatic C), 38.6 (CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>N).

**IR** (ATR):  $\nu = 2959, 2798, 1643, 1580, 1451, 1361, 1260, 1151, 1011, 727, 695 \text{ cm}^{-1}$ .

**MSMS** (ESI):  $m/z$  (%): 120 (13), 200 (26), 215 [M-CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>NBnCHfuran+H]<sup>+</sup> (100), 428 [M+H]<sup>+</sup> (14).

**HRMS** (ESI): [M+H]<sup>+</sup> C<sub>28</sub>H<sub>30</sub>NO<sub>3</sub>: calcd. 428.2220, found 428.2217 (-0.7485 ppm).

## 2-Benzyl-1-(furan-2-yl)-4a-(3-methoxyphenyl)octahydroisoquinolin-8(8aH)-one (494b)



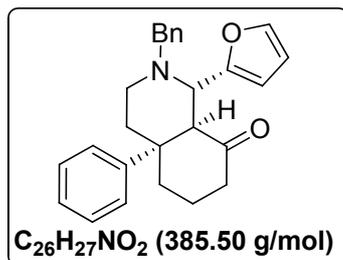
**<sup>1</sup>H NMR** (CDCl<sub>3</sub>, 300 MHz):  $\delta$  (ppm) = 7.45 (s, 1H, furyl CH), 7.31-7.18 (m, 6H, 6 aromatic CH), 6.97-6.92 (m, 2H, 2 aromatic CH), 6.72 (dd, 1H,  $J = 2.1, 8.1 \text{ Hz}$ , aromatic CH), 6.33 (d, 2H,  $J = 1.1 \text{ Hz}$ , 2 furyl CH), 4.04 (d, 1H,  $J = 10.5 \text{ Hz}$ , CHN), 3.81-3.77 (m, 4H, OMe, benzylic CH<sub>a</sub>H<sub>x</sub>), 3.62 (d, 1H,  $J = 10.5 \text{ Hz}$ , CH), 3.08 (d, 1H,  $J = 13.5 \text{ Hz}$ , benzylic CH<sub>a</sub>H<sub>x</sub>), 2.86 (dt, 1H,  $J = 3.6, 11.7 \text{ Hz}$ , CH<sub>a</sub>H<sub>x</sub>N), 2.66-2.53 (m, 2H, CH<sub>a</sub>H<sub>x</sub>N, CH<sub>a</sub>H<sub>x</sub>), 2.46-2.34 (td, 1H,  $J = 6.9, 14.13 \text{ Hz}$ , CH<sub>a</sub>H<sub>x</sub>C=O), 2.12 (d, 1H,  $J = 11.3 \text{ Hz}$ , CH<sub>a</sub>H<sub>x</sub>C=O), 1.93-1.76 (m, 4H, CH<sub>a</sub>H<sub>x</sub>, CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>N, CH<sub>a</sub>H<sub>x</sub>CH<sub>2</sub>C=O), 1.47-1.31 (m, 1H, CH<sub>a</sub>H<sub>x</sub>CH<sub>2</sub>C=O).

**<sup>13</sup>C NMR** (CDCl<sub>3</sub>, 75.5 MHz):  $\delta$  (ppm) = 210.9 (C=O), 159.8 (C-OMe), 152.5 (furyl C), 148.5 (aromatic C), 142.7 (furyl CH), 138.4 (aromatic C), 129.6 (aromatic CH), 129.1 (2 aromatic CH), 128.3 (2 aromatic CH), 127.1 (aromatic CH), 118.3 (aromatic CH), 112.3 (aromatic CH), 111.3 (aromatic CH), 110.2 (furyl CH), 109.0 (furyl CH), 60.5 (CH), 60.3 (CHN), 59.1 (benzylic CH<sub>2</sub>), 55.3 (OMe), 48.3 (CH<sub>2</sub>N), 44.7 (aliphatic C), 39.3 (CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>N), 39.0 (CH<sub>2</sub>C=O), 28.6 (CH<sub>2</sub>), 22.0 (CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>C=O).

**IR** (ATR):  $\nu = 3112, 2799, 1712, 1672, 1496, 1429, 1315, 1176, 1051, 976, 923, 854 \text{ cm}^{-1}$ .

**MSMS** (ESI):  $m/z$  (%): 120 (100), 171 [M-OMe-CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>NBnCHfuran]<sup>+</sup> (45), 173 (50), 203 [M-CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>NBnCHfuran+H]<sup>+</sup> (29), 215 (76), 258 [M-Bn-furan]<sup>+</sup> (36), 278 (81), 324 [M-Bn]<sup>+</sup> (8), 348 [M-furan]<sup>+</sup> (21), 416 [M+H]<sup>+</sup> (70).

**HRMS** (ESI): [M+H]<sup>+</sup> C<sub>27</sub>H<sub>30</sub>NO<sub>3</sub>: calcd. 416.2220, found 416.2239 (4.5154 ppm).

**2-Benzyl-1-(furan-2-yl)-4a-phenyloctahydroisoquinolin-8(8aH)-one (494a)**

Copper (II) acetate monohydrate (3 mg,  $15.6 \times 10^{-3}$  mmol, 0.02 eq) and 1,2-bis(diphenylphosphino)benzene (3.5 mg,  $7.8 \times 10^{-3}$  mmol, 0.01 eq) were combined in a Schlenk under nitrogen. The reagents were dissolved in degassed *t*-BuOH (0.22 mL, 2.34 mmol, 3 eq) and toluene (1 mL). The mixture was stirred at room temperature for 20 min and poly(methylhydrosiloxane) (PMHS) (0.14 mL, 2.34 mmol, 3 eq) was added. The color mixture changed from blue to yellow over a 5 min period. Compound **491a** (300 mg, 0.78 mmol, 1 eq) was dissolved in toluene (1 mL) and added to the media. The reaction mixture was stirred at room temperature for 48h. The mixture was diluted with ethyl acetate, washed with a 1N KOH solution, with a 1N HCl solution and brine. A 1N KOH solution was added to the aqueous layer (pH 5  $\rightarrow$  pH 12) which was washed once with ethyl acetate. The organic layer was dried over Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> and solvent was removed to give the crude product which was purified on a silica gel chromatography (petroleum ether/ ethyl acetate, 95/5  $\rightarrow$  80/20) to give **494a** (216 mg, 0.56 mmol, 72%) as a colorless oil.

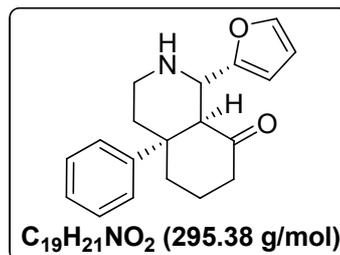
**<sup>1</sup>H NMR** (CDCl<sub>3</sub>, 300 MHz):  $\delta$  (ppm) = 7.45 (d, 1H,  $J = 0.75$  Hz, CH furyl), 7.37-7.13 (m, 10H, 10 aromatic CH), 6.33 (d, 2H,  $J = 1.1$  Hz, 2 CH furyl), 4.04 (d, 1H,  $J = 10.6$  Hz, CHN), 3.78 (d, 1H,  $J = 13.1$  Hz, CH<sub>a</sub>H<sub>x</sub> benzylic), 3.64 (d, 1H,  $J = 10.9$  Hz, CH), 3.07 (d, 1H,  $J = 13.1$  Hz, CH<sub>a</sub>H<sub>x</sub> benzylic), 2.85 (dt, 1H,  $J = 3.5, 11.7$  Hz, CH<sub>a</sub>H<sub>x</sub>N), 2.68-2.52 (m, 2H, CH<sub>a</sub>H<sub>x</sub>N, CH<sub>a</sub>H<sub>x</sub>), 2.40 (td, 1H,  $J = 6.8, 14.2$  Hz, CH<sub>a</sub>H<sub>x</sub>C=O), 2.17-2.07 (m, 1H, CH<sub>a</sub>H<sub>x</sub>C=O), 1.95 (d, 1H,  $J = 13.9$  Hz, CH<sub>a</sub>H<sub>x</sub>), 1.85-1.74 (m, 3H, CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>N, CH<sub>a</sub>H<sub>x</sub>CH<sub>2</sub>C=O), 1.58-1.34 (m, 1H, CH<sub>a</sub>H<sub>x</sub>CH<sub>2</sub>C=O).

**<sup>13</sup>C NMR** (CDCl<sub>3</sub>, 75.5 MHz):  $\delta$  (ppm) = 211.0 (C=O), 152.5 (C furyl), 146.6 (aromatic C), 142.6 (CH furyl), 138.4 (aromatic C), 129.1 (2 aromatic CH), 128.7 (2 aromatic CH), 128.2 (2 aromatic CH), 127.0 (aromatic CH), 126.3 (aromatic CH), 125.9 (2 aromatic CH), 110.2 (CH furyl), 109.0 (CH furyl), 60.4 (CH), 60.3 (CH), 59.1 (CH<sub>2</sub> benzylic), 48.3 (CH<sub>2</sub>N), 44.6 (aliphatic C), 39.5 (CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>N), 39.0 (CH<sub>2</sub>C=O), 28.4 (CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>C=O), 21.9 (CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>).

**IR** (film, NaCl):  $\nu = 3060, 2945, 2803, 1709, 1496, 1314, 1152, 1090, 1012, 938, 736$  cm<sup>-1</sup>.

**MS** (ESI)  $m/z$  (%): 172 [M-CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>NBnCHfuran]<sup>+</sup> (6), 386 [M+H]<sup>+</sup> (100), 408 [M+Na]<sup>+</sup> (9).

**HRMS** (ESI) [M+H]<sup>+</sup> C<sub>26</sub>H<sub>28</sub>NO<sub>2</sub>: calcd. 386.2114, found 386.2113 (-0.4034 ppm).

**1-(Furan-2-yl)-4a-phenyloctahydroisoquinolin-8(8aH)-one (498a)**

Compound **491a** (130 mg, 0.34 mmol, 1 eq) was dissolved in methanol (4 mL) and ethyl acetate (1 mL), Pd/C (10%wt, 36 mg, 0.034 mmol, 0.1 eq). Two drops of formic acid were added. An inert atmosphere of H<sub>2</sub> was installed and the reaction mixture was stirred at room temperature overnight. The reaction mixture was filtered over celite and washed with methanol. Solvent was removed to give the crude product which was purified on silica gel chromatography (petroleum ether/ ethyl acetate, 80/20→0/100) to give **494a** (38 mg, 0.1 mmol, 29%) as a colorless oil and **498a** (56 mg, 0.19 mmol, 56%) as a yellow oil.

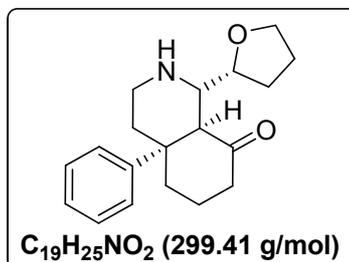
**<sup>1</sup>H NMR** (CDCl<sub>3</sub>, 300 MHz): δ (ppm) = 7.36-7.14 (m, 6H, 5 aromatic CH, CH furyl), 6.26 (dd, 2H, *J* = 2.2, 5.6 Hz, 2 CH furyl), 4.47 (d, 1H, *J* = 10.5 Hz, CHN), 3.38 (d, 1H, *J* = 10.5 Hz, CH), 3.28 (td, 1H, *J* = 2.2, 13.0 Hz, CH<sub>a</sub>H<sub>x</sub>N), 3.08 (dd, 1H, *J* = 2.4, 13.0 Hz, CH<sub>a</sub>H<sub>x</sub>N), 2.68 (td, 1H, *J* = 3.5, 13.8 Hz, CH<sub>a</sub>H<sub>x</sub>C<sub>q</sub>), 2.37 (td, 1H, *J* = 6.8, 14.11 Hz, CH<sub>a</sub>H<sub>x</sub>C=O), 2.13 (d, 1H, *J* = 14.7 Hz, CH<sub>a</sub>H<sub>x</sub>C=O), 2.01 (d, 1H, *J* = 13.9 Hz, CH<sub>a</sub>H<sub>x</sub>C<sub>q</sub>), 1.91-1.82 (m, 3H, NH, CH<sub>a</sub>H<sub>x</sub>, CH<sub>a</sub>H<sub>x</sub>CH<sub>2</sub>N), 1.61 (td, 1H, *J* = 4.9, 13.4 Hz, CH<sub>a</sub>H<sub>x</sub>CH<sub>2</sub>N), 1.46-1.24 (m, 1H, CH<sub>a</sub>H<sub>x</sub>).

**<sup>13</sup>C NMR** (CDCl<sub>3</sub>, 75.5 MHz): δ (ppm) = 211.2 (C=O), 153.6 (furyl C), 146.8 (aromatic C), 142.3 (furyl CH), 128.8 (2 aromatic CH), 126.4 (aromatic CH), 125.9 (2 aromatic CH), 110.2 (furyl CH), 107.0 (furyl CH), 60.4 (CH), 54.0 (CHN), 45.1 (aliphatic C), 42.7 (CH<sub>2</sub>N), 40.1 (CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>N), 39.0 (CH<sub>2</sub>C=O), 29.0 (CH<sub>2</sub>C<sub>q</sub>), 22.0 (CH<sub>2</sub>).

**IR** (film, NaCl): ν = 3672, 3114, 2871, 1707, 1500, 1429, 1313, 1229, 1175, 918, 854 cm<sup>-1</sup>.

**MSMS** (ESI): *m/z* (%): 108 (55), 131 (100), 143 (43), 173 [M-CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>NHCHfuran+H]<sup>+</sup> (23), 209 (15), 228 [M-furan]<sup>+</sup> (13), 296 [M+H]<sup>+</sup> (9).

**HRMS** (ESI): [M+H]<sup>+</sup> C<sub>19</sub>H<sub>22</sub>NO<sub>2</sub>: calcd. 296.1645, found 296.1658 (4.3705 ppm).

**4a-Phenyl-1-(tetrahydrofuran-2-yl)octahydroisoquinolin-8(8aH)-one (499a)**

Compound **491a** (281 mg, 0.73 mmol, 1 eq) was dissolved in methanol (5 mL) and ethyl acetate (2 mL), Pd/C (10%wt, 116 mg, 0.1095 mmol, 0.15 eq). An inert atmosphere of H<sub>2</sub> was installed and the reaction mixture was stirred at room temperature for 22h. The reaction mixture was filtered over celite and washed with methanol. Solvent was removed to give a pale yellow solid (213 mg, 0.71 mmol, 97% crude) as crude product.

**Mp** = 105.8-107.5°C

**<sup>1</sup>H NMR** (CDCl<sub>3</sub>, 300 MHz): δ (ppm) = 7.38-7.25 (m, 4H, 4 aromatic CH), 7.18-7.13 (m, 1H, aromatic CH), 3.82-3.59 (m, 3H, CH<sub>2</sub>O, CH-O), 3.30 (dd, 1H, *J* = 2.64, 12.81 Hz, CNH), 3.19-2.88 (m, 3H, CH, CH<sub>2</sub>N), 2.57 (td, 1H, *J* = 3.75, 13.75 Hz, CH<sub>a</sub>H<sub>x</sub>Cq), 2.31 (td, 1H, *J* = 6.78, 14.13 Hz, CH<sub>a</sub>H<sub>x</sub>C=O), 2.16 (d, 1H, *J* = 11.28 Hz, CH<sub>a</sub>H<sub>x</sub>C=O), 1.99-1.79 (m, 7H, CH<sub>a</sub>H<sub>x</sub>Cq, 2 CH<sub>2</sub>(THF), CH<sub>a</sub>H<sub>x</sub>CH<sub>2</sub>N, CH<sub>a</sub>H<sub>x</sub>CH<sub>2</sub>C=O), 1.47-1.36 (m, 2H, CH<sub>a</sub>H<sub>x</sub>CH<sub>2</sub>N, CH<sub>a</sub>H<sub>x</sub>CH<sub>2</sub>C=O).

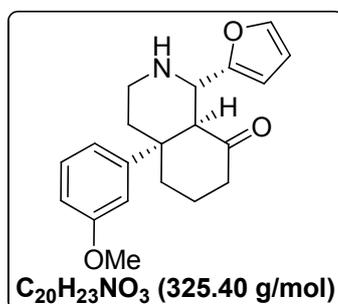
**<sup>13</sup>C NMR** (CDCl<sub>3</sub>, 75.5 MHz): δ (ppm) = 213.1 (C=O), 147.2 (aromatic C), 128.7 (2 aromatic CH), 126.3 (aromatic CH), 126.0 (2 aromatic CH), 79.0 (CH-O), 68.6 (CH<sub>2</sub>O), 58.5 (CHN), 57.6 (CHC=O), 45.0 (aliphatic C), 42.1 (CH<sub>2</sub>N), 41.0 (CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>N), 39.5 (CH<sub>2</sub>C=O), 28.9 (CH<sub>2</sub>Cq), 28.0 (CH<sub>2</sub>(THF)), 26.5 (CH<sub>2</sub>(THF)), 22.1 (CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>C=O).

**IR** (film, NaCl): ν = 3418, 2944, 2871, 1700, 1456, 1081, 761, 701 cm<sup>-1</sup>.

**MS** (ESI) *m/z* (%): 300 (100) [M+H]<sup>+</sup>.

**HRMS** (ESI): [M+H]<sup>+</sup> C<sub>19</sub>H<sub>26</sub>NO<sub>2</sub>: calcd. 300.19635, found 300.1964.

### 1-(Furan-2-yl)-4a-(3-methoxyphenyl)octahydroisoquinolin-8(8aH)-one (498b)



Compound **491b** (200 mg, 0.48 mmol, 1 eq) was dissolved in a mixture of methanol/ethyl acetate (1/1) (6 mL), Pd/C (10%wt, 51 mg, 0.048 mmol, 0.1 eq). An inert atmosphere of H<sub>2</sub> was installed and the reaction mixture was stirred at room temperature overnight. The reaction mixture was filtered over celite and washed with methanol. Solvent was removed to give the crude product which was purified on silica gel chromatography (dichloromethane/MeOH, 100/0→97/3) to give **498b** (75 mg, 0.23 mmol, 48%) as a pale yellow oil and a minor product **494b** (26 mg, 0.06 mmol, 13%) as a yellow oil.

**<sup>1</sup>H NMR** (CDCl<sub>3</sub>, 300 MHz): δ (ppm) = 7.37 (d, 1H, *J* = 0.9 Hz, CH furan), 7.28-7.20 (m, 1H, aromatic CH), 6.98-6.93 (m, 2H, 2 aromatic CH), 6.74 (dd, 1H, *J* = 2.3, 8.1 Hz, aromatic CH), 6.30-6.26 (m, 2H, 2 CH furan), 4.48 (d, 1H, *J* = 10.6 Hz, CHN), 3.78 (s, 3H, OMe), 3.35 (d, 1H, *J* = 10.8 Hz, CH), 3.26 (dd, 1H, *J* = 2.8, 12.8 Hz, CH<sub>a</sub>H<sub>x</sub>N), 3.09 (ddd, 1H, *J* = 1.9, 4.62, 12.9 Hz, CH<sub>a</sub>H<sub>x</sub>N), 2.68 (td, 1H, *J* = 3.8, 13.8 Hz, CH<sub>a</sub>H<sub>x</sub>Cq), 2.38 (td, 1H, *J* = 6.8, 14.1 Hz, CH<sub>a</sub>H<sub>x</sub>C=O), 2.15 (dd, 1H, *J* = 2.7, 14.4 Hz, CH<sub>a</sub>H<sub>x</sub>C=O), 1.99 (d, 1H, *J* = 14.1 Hz, CH<sub>a</sub>H<sub>x</sub>Cq), 1.93-1.78 (m, 3H, CH<sub>a</sub>H<sub>x</sub>CH<sub>2</sub>N, CH<sub>a</sub>H<sub>x</sub>, NH), 1.64 (td, 1H, *J* = 4.9, 13.3 Hz, CH<sub>a</sub>H<sub>x</sub>CH<sub>2</sub>N), 1.51-1.34 (m, 1H, CH<sub>a</sub>H<sub>x</sub>).

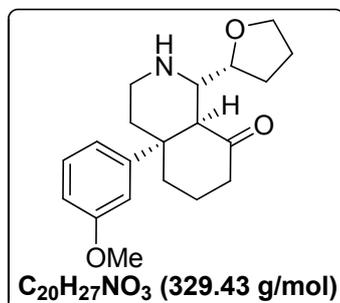
**<sup>13</sup>C NMR** (CDCl<sub>3</sub>, 75.5 MHz): δ (ppm) = 211.0 (C=O), 159.9 (C-OMe), 153.6 (furyl C), 148.7 (aromatic C), 142.2 (furyl CH), 129.7 (aromatic CH), 118.27 (aromatic CH), 112.3 (aromatic CH), 111.25 (aromatic CH), 110.1 (furyl CH), 106.9 (furyl CH), 60.52 (CH), 55.24 (OMe), 54.0 (CHN), 45.2 (aliphatic C), 42.6 (CH<sub>2</sub>N), 40.0 (CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>N), 39.0 (CH<sub>2</sub>C=O), 29.1 (CH<sub>2</sub>Cq), 22.0 (CH<sub>2</sub>).

**IR** (film, NaCl): ν = 3315, 2944, 1701, 1602, 1582, 1455, 1429, 1294, 1251, 1049, 736 cm<sup>-1</sup>.

**MSMS** (ESI):  $m/z$  (%): 161 (55), 171 [M-CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>NHCHfuran-OMe]<sup>+</sup> (42), 173 (100), 203 [M-CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>NHCHfuran+H]<sup>+</sup> (20), 215 (42), 258 [M-furan]<sup>+</sup> (44), 326 [M+H]<sup>+</sup> (81).

**HRMS** (ESI): [M+H]<sup>+</sup> C<sub>20</sub>H<sub>24</sub>NO<sub>3</sub>: calcd. 326.1750, found 326.1749 (-0.5221 ppm).

#### 4a-(3-Methoxyphenyl)-1-(tetrahydrofuran-2-yl)octahydroisoquinolin-8(8aH)-one (499b)



**<sup>1</sup>H NMR** (CDCl<sub>3</sub>, 300 MHz):  $\delta$  (ppm) = 7.22-7.17 (m, 1H, aromatic CH), 6.96-6.89 (m, 2H, 2x aromatic CH), 6.72-6.68 (m, 1H, aromatic CH), 3.82-3.70 (m, 6H, OMe, CH<sub>2</sub>O, CH-O), 3.25 (dd, 1H,  $J$  = 2.64, 10.17 Hz, CHN), 3.13-2.98 (m, 3H, CH, CH<sub>2</sub>N), 2.55 (td, 1H,  $J$  = 3.64, 13.75 Hz, CH<sub>a</sub>H<sub>x</sub>Cq), 2.30 (td, 1H,  $J$  = 6.79, 14.02 Hz, CH<sub>a</sub>H<sub>x</sub>C=O), 2.17-2.14 (m, 1H, CH<sub>a</sub>H<sub>x</sub>C=O), 1.99-1.77 (m, 7H, CH<sub>a</sub>H<sub>x</sub>Cq, 2 CH<sub>2</sub>(THF), CH<sub>a</sub>H<sub>x</sub>CH<sub>2</sub>N, CH<sub>a</sub>H<sub>x</sub>CH<sub>2</sub>C=O), 1.45-1.34 (m, 2H, CH<sub>a</sub>H<sub>x</sub>CH<sub>2</sub>N, CH<sub>a</sub>H<sub>x</sub>CH<sub>2</sub>C=O).

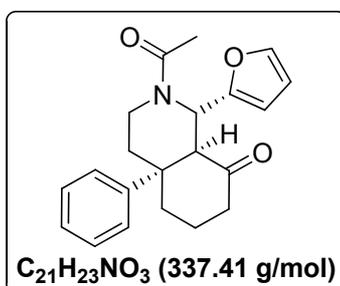
**<sup>13</sup>C NMR** (CDCl<sub>3</sub>, 75.5 MHz):  $\delta$  (ppm) = 213.2 (C=O), 159.9 (aromatic C), 149.2 (aromatic C), 129.6 (aromatic CH), 118.4 (aromatic CH), 112.4 (aromatic CH), 111.2 (aromatic CH), 79.1(CH-O), 68.6 (CH<sub>2</sub>O), 58.8 (CHN), 57.7 (CHC=O), 55.3 (OMe), 45.2 (aliphatic C), 42.1 (CH<sub>2</sub>N), 41.0 (CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>N), 39.5 (CH<sub>2</sub>C=O), 29.1 (CH<sub>2</sub>C<sub>q</sub>), 28.0 (CH<sub>2</sub>(THF)), 26.5 (CH<sub>2</sub>(THF)), 22.1 (CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>C=O).

**IR** (film, NaCl):  $\nu$  = 3545, 2870, 1702, 1582, 1486, 1429, 1293, 1178, 1052, 922, 780 cm<sup>-1</sup>.

**MSMS** (ESI):  $m/z$  (%): 112 (38), 121 (100), 159 (21), 161 (23), 173 (27), 187 (68), 203[M-CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>NHCHTHF+H]<sup>+</sup> (23), 312 (22), 330 [M+H]<sup>+</sup> (44).

**HRMS** (ESI): [M+H]<sup>+</sup> C<sub>20</sub>H<sub>29</sub>NO<sub>3</sub>: calcd. 330.2063, found 330.2072 (2.5121 ppm).

#### 2-Acetyl-1-(furan-2-yl)-4a-phenyloctahydroisoquinolin-8(8aH)-one (500a)



Compound **498a** (110 mg, 0.37 mmol, 1 eq) was dissolved in toluene (4 mL), triethylamine (0.1 mL, 0.74 mmol, 2 eq) was added at 0°C followed by DMAP (cat) and acetic anhydride (53  $\mu$ L, 0.55 mmol, 1.5 eq). The mixture was stirred at room temperature for 4h. A saturated NH<sub>4</sub>Cl solution was added and the media was extracted with ethyl acetate, the organic layer was washed with a saturated NaCl solution and dried over Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>. Solvents were removed to give the crude

product which was purified on silica gel chromatography (DCM/MeOH, 100/0→95/5) to give **500a** (114 mg, 0.34 mmol, 91%) as a brown solid.

**Mp** = 123.6-124.9°C

**<sup>1</sup>H NMR** (CDCl<sub>3</sub>, 300 MHz): δ (ppm) = 7.10-6.95 (m, 6H, 5 aromatic CH, CH furyl), 5.77 (s, 1H, CH furyl), 5.71 (s, CHN), 5.39 (s, CH furyl), 4.65 (d, 1H, *J* = 12.8 Hz, CH<sub>a</sub>H<sub>x</sub>N), 3.72 (s, 1H, CH), 3.11 (t, 1H, *J* = 12.6 Hz, CH<sub>a</sub>H<sub>x</sub>N), 2.59-2.46 (m, 2H, CH<sub>2</sub>), 2.15 (s, 3H, CH<sub>3</sub>), 2.08-1.58 (m, 6H, CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>N, 2 CH<sub>2</sub>).

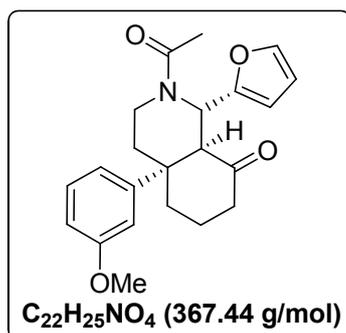
**<sup>13</sup>C NMR** (CDCl<sub>3</sub>, 75.5 MHz): δ (ppm) = 209.2 (C=O ketone), 171.1 (C=O amide), 151.9 (furyl C), 143.6 (aromatic C), 140.4 (CH furyl), 128.1 (2 aromatic CH), 125.6 (aromatic CH), 125.0 (aromatic CH), 110.3 (CH furyl), 106.1 (CH furyl), 54.9 (CH), 50.0 (CHN), 44.2 (aliphatic C), 43.0 (CH<sub>2</sub>), 41.2 (CH<sub>2</sub>), 34.7 (CH<sub>2</sub>N), 28.0 (CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>N), 21.8(CH<sub>2</sub>), 21.2 (CH<sub>3</sub>).

**IR** (film, NaCl): ν = 3425, 2945, 1704, 1645, 1428, 1330, 1261, 1141, 1014, 801, 701 cm<sup>-1</sup>.

**MSMS** (ESI): *m/z* (%): 107 (86), 143 (100), 173 [M-CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>NAcCHfuran+H]<sup>+</sup> (22), 185 (28), 228 [M-furan-C=OCH<sub>3</sub>+H]<sup>+</sup> (87), 270 [M-furan]<sup>+</sup> (23), 338 [M+H]<sup>+</sup> (45).

**HRMS** (ESI): [M+H]<sup>+</sup> C<sub>21</sub>H<sub>24</sub>NO<sub>3</sub>: calcd. 338.1750, found 338.1763 (3.6362 ppm).

## 2-Acetyl-1-(furan-2-yl)-4a-(3-methoxyphenyl)octahydroisoquinolin-8(8aH)-one (**500b**)



Synthesized according to the procedure of **500a** using **498b** (75 mg, 0.23 mmol, 1 eq), toluene (2 mL), triethylamine (63 μL, 0.46 mmol, 2 eq), DMAP (cat) and acetic anhydride (32 μL, 0.345 mmol, 1.5 eq) to give **500b** (75 mg, 0.20 mmol, 87%) as yellow solid. The product was sufficiently pure to be used in the next step without purification.

**Mp** = 166.2-169.1°C

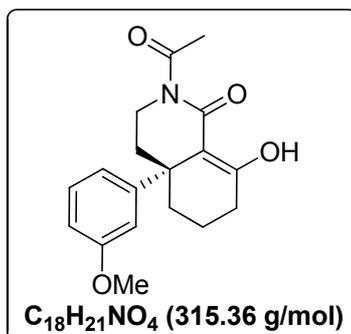
**<sup>1</sup>H NMR** (CDCl<sub>3</sub>, 300 MHz): δ (ppm) = 7.05-6.99 (m, 2H, aromatic CH, CH furyl), 6.69-6.67 (m, 2H, 2 aromatic CH), 6.52 (d, 2H, *J* = 7.89 Hz, aromatic CH), 5.81 (d, 1H, *J* = 1.9 Hz, CH furyl), 5.71 (broad s, 1H, CHN), 5.44 (d, 1H, *J* = 2.6 Hz, CH furyl), 4.65 (d, 1H, *J* = 12.8 Hz, CH<sub>a</sub>H<sub>x</sub>N), 3.71 (s, 3H, OMe), 3.67 (s, 1H, CH), 3.15 (t, 1H, *J* = 12.1 Hz, CH<sub>a</sub>H<sub>x</sub>N), 2.54-2.46 (m, 2H, CH<sub>2</sub>), 2.15 (s, 3H, CH<sub>3</sub>), 2.09-1.77 (m, 5H, CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>N, CH<sub>2</sub>, CH<sub>a</sub>H<sub>x</sub>), 1.61 (d, 1H, *J* = 12.0 Hz, CH<sub>a</sub>H<sub>x</sub>).

**<sup>13</sup>C NMR** (CDCl<sub>3</sub>, 75.5 MHz): δ (ppm) = 209.1 (C=O ketone), 171.2 (C=O amide), 159.5 (furyl C), 151.9 (aromatic C), 145.4 (aromatic C), 140.5 (CH furyl), 129.0 (aromatic CH), 117.5 (aromatic CH), 112.2 (aromatic CH), 110.3 (aromatic CH, CH furyl), 106.2 (CH furyl), 55.2 (OMe), 55.1 (CH), 50.1 (CHN), 44.3 (aliphatic C), 42.8 (CH<sub>2</sub>), 41.2 (CH<sub>2</sub>), 34.8 (CH<sub>2</sub>N), 28.1 (CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>N), 21.8 (CH<sub>2</sub>), 21.2 (CH<sub>3</sub>).

**IR** (ATR): ν = 2923, 1695, 1635, 1426, 1320, 1259, 1163, 1049, 1018, 954, 798, 775 cm<sup>-1</sup>.

**MSMS** (ESI):  $m/z$  (%): 173 (100), 203 [M-CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>NAcCHfuran+H]<sup>+</sup> (11), 215 (77), 258 [M-furan-Ac+H]<sup>+</sup> (40), 265 (26), 291 (24), 300 [M-furan]<sup>+</sup> (13), 308 (19), 350 (21), 368 [M+H]<sup>+</sup> (9).  
**HRMS** (ESI): [M+H]<sup>+</sup> C<sub>22</sub>H<sub>26</sub>NO<sub>4</sub>: calcd. 368.1856, found 368.1870 (3.7072 ppm).

**2-Acetyl-8-hydroxy-4a-(3-methoxyphenyl)-3,4,4a,5,6,7-hexahydroisoquinolin-1(2H)-one (501)**



Compound **500b** (90 mg, 0.24 mmol, 1 eq) was dissolved in dichloromethane (2 mL) and acetic acid (0.3 mL) was added. A mixture of KMnO<sub>4</sub> (227 mg, 1.44 mmol, 6 eq) and Bu<sub>4</sub>NHSO<sub>4</sub> (12 mg, 0.036 mmol, 0.15 eq) in water (4 mL) was added. The mixture was stirred at room temperature for 1h. Diethylether (15 mL) was added and the mixture was filtered over celite and washed with diethylether. The two layers were separated, the organic layer was washed with a saturated solution of Na<sub>2</sub>S<sub>2</sub>O<sub>3</sub>, dried over Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> and solvent was removed to give a crude oily product.

The crude product (59 mg) was dissolved in methanol (2 mL) and trimethylsilyldiazomethane (85 μL, 0.17 mmol) was added dropwise at 0°C. Stirring was maintained 15 min and the reaction was quenched with 3 drops of acetic acid. Solvent was removed to give the crude product which was purified on silica gel chromatography (petroleum ether/ethyl acetate, 90/10 → 50/50) to give **501** (16 mg, 0.051 mmol, 21%) as a white oil.

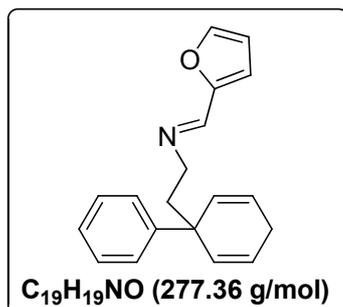
**<sup>1</sup>H NMR** (CDCl<sub>3</sub>, 300 MHz): δ (ppm) = 14.61 (s, 1H, OH), 7.23-7.21 (m, 1H, aromatic CH), 6.79-6.73 (m, 3H, 3 aromatic CH), 3.87 (ddd, 1H,  $J = 1.8, 4.98, 13.4$  Hz, CH<sub>a</sub>H<sub>x</sub>N), 3.79 (s, 3H, OMe), 2.75 (td, 1H,  $J = 4.1, 13.5$  Hz, CH<sub>a</sub>H<sub>x</sub>N), 2.53 (s, 3H, CH<sub>3</sub>), 2.42-2.34 (m, 3H, CH<sub>2</sub>Caliphatic, CH<sub>a</sub>H<sub>x</sub>CH<sub>2</sub>N), 2.17-2.07 (m, 1H, CH<sub>a</sub>H<sub>x</sub>C-OH), 1.81 (td, 1H,  $J = 5.3, 13.5$  Hz, CH<sub>a</sub>H<sub>x</sub>CH<sub>2</sub>N), 1.69-1.56 (m, 2H, CH<sub>a</sub>H<sub>x</sub>C-OH, CH<sub>a</sub>H<sub>x</sub>CH<sub>2</sub>Cq), 1.33-1.25 (m, 1H, CH<sub>a</sub>H<sub>x</sub>CH<sub>2</sub>Cq).

**<sup>13</sup>C NMR** (CDCl<sub>3</sub>, 75.5 MHz): δ (ppm) = 177.1 (C=O acetamide), 173.7 (C-OH), 172.5 (C=O amide), 159.9 (aromatic C), 146.7 (aromatic C), 129.7 (aromatic CH), 120.8 (aromatic CH), 119.6 (aromatic CH), 110.8 (aromatic CH), 102.7 (vinylic C), 55.3 (OMe), 42.0 (aliphatic C), 41.3 (CH<sub>2</sub>N), 38.2 (CH<sub>2</sub>-C-OH), 35.7 (CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>N), 29.8 (CH<sub>2</sub>-Caliphatic), 28.1 (CH<sub>3</sub>), 17.2 (CH<sub>2</sub>).

**IR** (film, NaCl):  $\nu = 2941, 1697, 1621, 1415, 1315, 1230, 1200, 1048$  cm<sup>-1</sup>.

**MS** (ESI)  $m/z$  (%): 316 [M+H]<sup>+</sup> (100), 338 [M+Na]<sup>+</sup> (95), 653 [2M+Na]<sup>+</sup> (33).

**HRMS** (ESI): [M+Na]<sup>+</sup> C<sub>18</sub>H<sub>21</sub>NO<sub>4</sub>Na: calcd. 338.13683, found 338.1370.

***N*-(Furan-2-ylmethylene)-2-(1-phenylcyclohexa-2,5-dienyl)ethanamine (502a)**

Compound **275** (505 mg, 2.53 mmol, 1 eq) was dissolved in toluene (25 mL), molecular sieves (4 Å) were added followed by the furfuraldehyde (0.21 mL, 2.53 mmol, 1 eq). The reaction mixture was refluxed for 26h. After cooled to ambient, the media was filtered over celite and washed with dichloromethane, solvents were removed to give **502a** (672 mg, 2.42 mmol, 96%) as a brown oil. This product was used as such in the next step.

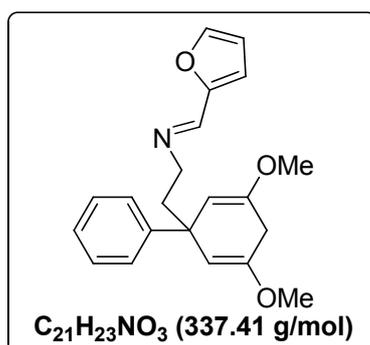
**<sup>1</sup>H NMR** (CDCl<sub>3</sub>, 300 MHz): δ (ppm) = 8.10 (s, 1H, CH imine), 7.50 (d, 1H, *J* = 1.5 Hz, CH furan), 7.41-7.15 (m, 5H, 5 aromatic CH), 6.70 (d, 1H, *J* = 3.4 Hz, CH furan), 6.47 (dd, 1H, *J* = 1.9, 3.4 Hz, CH furan), 5.91-5.85 (m, 2H, 2 vinylic CH), 5.69-5.64 (m, 2H, 2 vinylic CH), 3.63-3.57 (m, 2H, CH<sub>2</sub>N), 2.72-2.68 (m, 2H, CH<sub>2</sub> bisallylic), 2.26-2.21 (m, 2H, CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>N).

**<sup>13</sup>C NMR** (CDCl<sub>3</sub>, 75.5 MHz): δ (ppm) = 151.7 (furyl C), 149.8 (CH imine), 147.8 (aromatic C), 144.6 (CH furyl), 132.4 (2 vinylic CH), 128.4 (2 aromatic CH), 126.6 (2 aromatic CH), 126.1 (aromatic CH), 123.8 (2 vinylic CH), 113.7 (CH furyl), 111.6 (CH furyl), 58.8 (CH<sub>2</sub>N), 43.2 (aliphatic C), 40.6 (CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>N), 26.1 (CH<sub>2</sub> bisallylic).

**IR** (film, NaCl): ν = 3292, 3021, 2925, 2856, 1646 1490, 1445, 1016, 738 cm<sup>-1</sup>.

**GC MS** *m/z* (%): 154 [biphenyl]<sup>+</sup> (100), 184 [M-NCHfuran]<sup>+</sup> (39), 277 [M]<sup>+</sup> (24).

**HRMS** (ESI): [M+H]<sup>+</sup> C<sub>19</sub>H<sub>20</sub>NO: calcd. 278.1539, found 278.1539 (-0.1469 ppm).

**2-(3,5-Dimethoxy-1-phenylcyclohexa-2,5-dienyl)-*N*-(furan-2-ylmethylene)ethanamine (502b)**

Synthesized according to the procedure of **502a** using **276** (200 mg, 0.77 mmol, 1 eq), toluene (7 mL) and 2-furaldehyde (64 μL, 0.77 mmol, 1 eq) to give **502b** (250 mg, 0.74 mmol, 96%) as a brown oil.

**<sup>1</sup>H NMR** (CDCl<sub>3</sub>, 300 MHz): δ (ppm) = 8.08 (s, 1H, CH imine), 7.49 (s, 1H, CH furyl), 7.43-7.17 (m, 5H, 5 aromatic CH), 6.70 (d, 1H, *J* = 3.4 Hz, CH furyl), 6.46 (t, 1H, *J* = 1.7 Hz, CH furyl), 4.62 (s, 2H, 2 vinylic CH), 3.62-3.55 (m, 8H, CH<sub>2</sub>N, 2 OMe), 2.85 (AB, 2H, *J*<sub>AB</sub> = 1.0 Hz, CH<sub>2</sub> bisallylic), 2.33 (t, 2H, *J* = 7.9 Hz, CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>N).

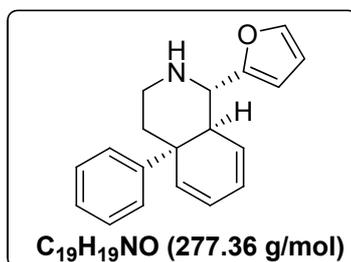
$^{13}\text{C}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ , 75.5 MHz):  $\delta$  (ppm) = 151.7 (furan C), 151.5 (2 C-OMe), 149.7 (aromatic C), 149.6 (CH furyl), 128.2 (2 aromatic CH), 126.3 (2 aromatic CH), 125.9 (aromatic CH), 113.7 (CH furyl), 111.6 (CH furyl), 100.7 (2 vinylic CH), 58.9 ( $\text{CH}_2\text{N}$ ), 54.3 (2 OMe), 45.4 (aliphatic C), 42.1 ( $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{N}$ ), 31.2 ( $\text{CH}_2$  bisallylic).

IR (film, NaCl):  $\nu$  = 3055, 2957, 1696, 1488, 1403, 1267, 1034, 869, 815, 739, 702  $\text{cm}^{-1}$ .

MSMS (ESI):  $m/z$  (%): 171 (29), 185 [ $\text{M}-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{NCHfuran-OMe}+\text{H}$ ] $^+$  (79), 211 [ $\text{M}-\text{NCHfuran-MeOH}$ ] $^+$  (39), 215 [ $\text{M}-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{NCHfuran}$ ] $^+$  (100), 243 [ $\text{M}-\text{NCHfuran}$ ] $^+$  (27), 306 [ $\text{M}-\text{OMe}$ ] $^+$  (36), 338 [ $\text{M}+\text{H}$ ] $^+$  (7).

HRMS (ESI): [ $\text{M}+\text{H}$ ] $^+$   $\text{C}_{21}\text{H}_{24}\text{NO}_3$ : calcd. 338.1750, found 338.1754 (0.9749 ppm).

### 1-(Furan-2-yl)-4a-phenyl-1,2,3,4,4a,8a-hexahydroisoquinoline (503a)



LDA was preformed at  $-78^\circ\text{C}$  by addition of *n*-BuLi (2M in hexane, 0.18 mL, 0.36 mmol, 1 eq) over diisopropylamine (55  $\mu\text{L}$ , 0.396 mmol, 1.1 eq) in THF (2 mL), stirred for 1h. Compound **502a** (100 mg, 0.36 mmol, 1 eq) was dissolved in THF (2 mL) and added over LDA. The mixture was stirred at  $-78^\circ\text{C}$  for 2h and between  $-78^\circ\text{C}$  and  $-50^\circ\text{C}$  for 1h, then the reaction was quenched by addition of  $\text{NH}_4\text{Cl}$  and gradually warmed to room temperature. Water was added and the media was extracted with dichloromethane. The organic layer was washed with a saturated solution of NaCl and dried over  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ . Solvents were removed to give the crude product which was purified on deactivated silica gel chromatography (petroleum ether/ ethyl acetate, 70/30  $\rightarrow$  30/70) to give **503a** (53 mg, 0.19 mmol, 53%) as a yellow oil.

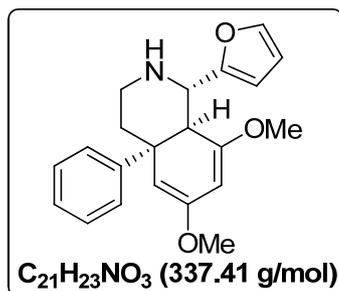
$^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ , 300 MHz):  $\delta$  (ppm) = 7.47-7.16 (m, 6H, 5 aromatic CH, CH furyl), 6.32-6.20 (m, 3H, 2 CH furyl, vinylic CH), 5.88-5.79 (m, 2H, 2 vinylic CH), 5.48-5.43 (m, 1H, vinylic CH), 3.81 (d, 1H,  $J$  = 10.5 Hz, CHN), 3.11-2.93 (m, 3H, CH,  $\text{CH}_2\text{N}$ ), 1.95 (td, 1H,  $J$  = 5.0, 11.5 Hz,  $\text{CH}_a\text{H}_x\text{CH}_2\text{N}$ ), 1.81 (d, 1H,  $J$  = 11.3 Hz,  $\text{CH}_a\text{H}_x\text{CH}_2\text{N}$ ).

$^{13}\text{C}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ , 75.5 MHz):  $\delta$  (ppm) = 155.2 (furyl C), 146.1 (aromatic C), 141.8 (furyl CH), 134.0 (vinylic CH), 128.4 (vinylic CH), 127.9 (2 aromatic CH), 126.5 (vinylic CH), 126.3 (3 aromatic CH), 124.4 (vinylic CH), 110.2 (furyl CH), 107.4 (furyl CH), 54.5 (CHN), 43.8 ( $\text{CH}_2\text{N}$ ), 42.8 (CH), 42.3 (aliphatic C), 39.0 ( $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{N}$ ).

IR (film, NaCl):  $\nu$  = 3109, 2980, 1775, 1626, 1498, 1427, 1296, 1167, 1123, 915, 855  $\text{cm}^{-1}$ .

MS (ESI):  $m/z$  (%): 278 [ $\text{M}+\text{H}$ ] $^+$  (100).

HRMS (ESI): [ $\text{M}+\text{H}$ ] $^+$   $\text{C}_{19}\text{H}_{20}\text{NO}$ : calcd. 278.1539, found 278.1548 (3.0886 ppm).

**1-(Furan-2-yl)-6,8-dimethoxy-4a-phenyl-1,2,3,4,4a,8a-hexahydroisoquinoline (503b)**

Synthesized according to the procedure of **503a** using *n*-BuLi (2M in hexane, 0.15 mL, 0.30 mmol, 1 eq), diisopropylamine (46  $\mu$ L, 0.33 mmol, 1.1 eq), THF (1.5 mL), 2-(3,5-dimethoxy-1-phenylcyclohexa-2,5-dienyl)-*N*-(furan-2-ylmethyl)ethanamine **502b** (100 mg, 0.30 mmol, 1 eq) and THF (1.5 mL). Purification on deactivated silica gel chromatography (petroleum ether/ethyl acetate, 60/40  $\rightarrow$  20/80) give **503b** (42 mg, 0.125 mmol, 42%) as a yellow oil.

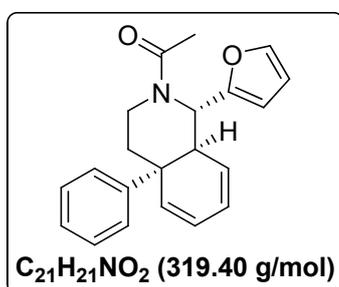
**<sup>1</sup>H NMR** (CDCl<sub>3</sub>, 300 MHz):  $\delta$  (ppm) = 7.44-7.37 (m, 3H, 2 aromatic CH, CH furyl), 7.28-7.23 (m, 2H, 2 aromatic CH), 7.18-7.15 (m, 1H, aromatic CH), 6.27-6.25 (m, 1H, CH furyl), 6.15 (d, 1H,  $J$  = 3.4 Hz, CH furyl), 4.68 (s, 1H, CH enol ether), 4.47 (s, 1H, CH enol ether), 3.98 (d, 1H,  $J$  = 10.17 Hz, CHN), 3.73 (s, 3H, OMe), 3.21-3.09 (m, 5H, OMe, CH<sub>2</sub>N), 2.81 (d, 1H,  $J$  = 10.2 Hz, CH), 1.90-1.74 (m, 3H, CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>N, NH).

**<sup>13</sup>C NMR** (CDCl<sub>3</sub>, 75.5 MHz):  $\delta$  (ppm) = 162.5 (C-OMe), 155.9 (furyl C), 155.7 (C-OMe), 148.3 (furyl CH), 127.9 (2 aromatic CH), 126.1 (aromatic CH), 126.0 (2 aromatic CH), 109.8 (furyl CH), 106.4 (furyl CH), 92.8 (2 enol ether CH), 54.8 (2 OMe), 54.7 (CHN), 50.0 (CH), 43.7 (CH<sub>2</sub>N), 43.6 (aliphatic C), 40.1 (CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>N).

**IR** (film, NaCl):  $\nu$  = 3652, 2935, 2834, 1654, 1607, 1377, 1202, 1150, 923, 797, 699 cm<sup>-1</sup>.

**MSMS** (ESI):  $m/z$  (%): 171 (27), 185 [biaryl-OMe+H]<sup>+</sup> (98), 211 (45), 215 [M-CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>NHCHfuran]<sup>+</sup> (100), 243 (38), 306 [M-OMe]<sup>+</sup> (56), 338 [M+H]<sup>+</sup> (12).

**HRMS** (ESI): [M+H]<sup>+</sup> C<sub>21</sub>H<sub>24</sub>NO<sub>3</sub>: calcd. 338.1750, found 338.1749 (-0.5036 ppm).

**1-(1-(Furan-2-yl)-4a-phenyl-1,4,4a,8a-tetrahydroisoquinolin-2(3H)-yl)ethanone (504a)**

LDA was performed at -78°C by addition of *n*-BuLi (1.9M in hexane, 0.19 mL, 0.36 mmol, 1 eq) over diisopropylamine (55  $\mu$ L, 0.396 mmol, 1.1 eq) in THF (2 mL), stirred for 1h. Compound **502a** (100 mg, 0.36 mmol, 1 eq) was dissolved in THF (2 mL) and added over LDA. The mixture was stirred at -78°C for 2h and between -78°C and -50°C for 1h, then the reaction was quenched by addition of Ac<sub>2</sub>O and gradually warmed to room temperature. A saturated solution of NH<sub>4</sub>Cl was added and the media was extracted with ethyl acetate. The organic layer

was washed with a saturated solution of NaCl and dried over Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>. Solvents were removed to give the crude product which was purified on deactivated silica gel chromatography (petroleum ether/ ethyl acetate, 80/20 → 50/50) to give **504a** (52 mg, 0.16 mmol, 45%) as a yellow solid.

**Mp** = 120.5-122.9°C

**<sup>1</sup>H NMR** (CDCl<sub>3</sub>, 300 MHz): δ (ppm) = 7.27-7.19 (m, 3H, 3 aromatic CH), 7.13-7.11 (m, 2H, 2 aromatic CH), 6.11 (d, 1H, *J* = 1.9 Hz, CH furyl), 6.02-5.93 (m, 2H, 2 CH vinylic), 5.79 (s, 1H, CH furyl), 5.60 (dd, 1H, *J* = 3.8, 9.42 Hz, CH vinylic), 5.33 (d, 1H, *J* = 9.4 Hz, CH vinylic), 5.18 (s broad, 1H, CHN), 3.90 (s broad, 1H, CH<sub>a</sub>H<sub>x</sub>N), 3.72 (d, 1H, *J* = 1.9 Hz, CH), 3.56 (s broad, 1H, CH<sub>a</sub>H<sub>x</sub>N), 2.39-2.27 (m, 1H, CH<sub>a</sub>H<sub>x</sub>CH<sub>2</sub>N), 2.15 (s, 3H, CH<sub>3</sub>), 1.88-1.79 (m, 1H, CH<sub>a</sub>H<sub>x</sub>CH<sub>2</sub>N).

**<sup>13</sup>C NMR** (CDCl<sub>3</sub>, 75.5 MHz): δ (ppm) = 170.9 (C=O), 153.7 (C furyl), 147.2 (aromatic C), 141.4 (CH furyl), 134.6 (vinylic CH), 128.3 (2 aromatic CH), 128.0 (vinylic CH), 126.3 (2 aromatic CH), 126.2 (aromatic CH), 123.9 (vinylic CH), 121.4 (vinylic CH), 110.4 (CH furyl), 105.7 (CH furyl), 53.7 (s broad, CHN), 44.0 (CH), 40.1 (aliphatic C), 39.0 (s broad, CH<sub>2</sub>N), 29.2 (CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>N), 21.6 (CH<sub>3</sub>).

**IR** (film, NaCl): ν = 3419, 1646, 1419, 1256, 1013, 749, 699 cm<sup>-1</sup>.

**MSMS** (ESI): *m/z* (%): 181 (29), 193 (23), 210 [M-furan-Ac+H]<sup>+</sup> (100), 252 [M-furan]<sup>+</sup> (88), 278 (38), 320 [M+H]<sup>+</sup> (9).

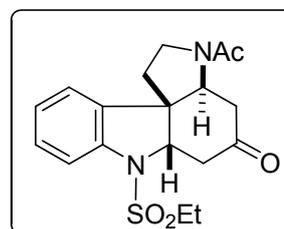
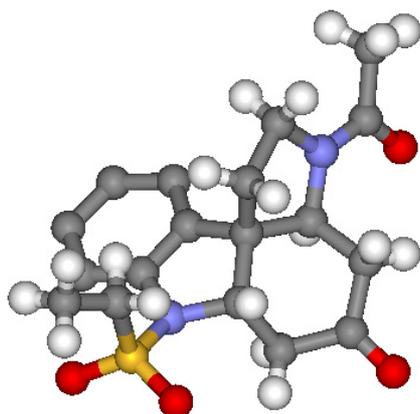
**HRMS** (ESI): [M+H]<sup>+</sup> C<sub>21</sub>H<sub>22</sub>NO<sub>2</sub>: calcd. 320.1645, found 320.1651 (1.8565 ppm).



## **ANNEXES**



**3-acetyl-7-(ethylsulfonyl)-2,3,3a,4,6a,7-hexahydro-1*H*-pyrrolo[2,3-*d*]carbazol-5(6*H*)-one (344)**



**Groupe de symétrie :** Monoclinique

**Groupe d'espace :** P2(1)/C

**Longueur a :** 10.0676 Å

**Longueur b :** 20.2804 Å

**Longueur c :** 12.0313 Å

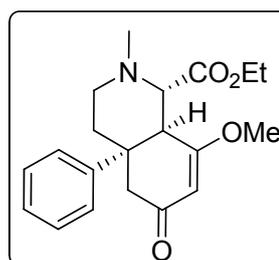
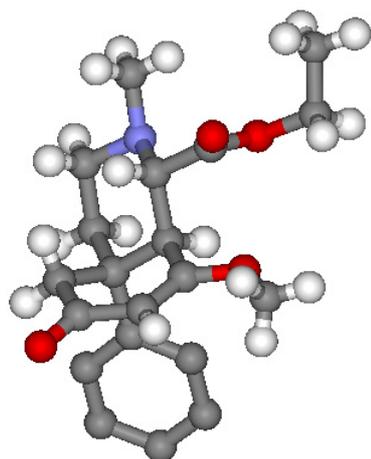
**Angle  $\alpha$  :** 90.00°

**Angle  $\beta$  :** 114.481°

**Angle  $\gamma$  :** 90.00°

**Nombre d'unités Z :** 4

**Ethyl 8-methoxy-2-methyl-6-oxo-4a-phenyl-1,2,3,4,4a,5,6,8a-octahydroisoquinoline-1-carboxylate (452a)**



**Groupe de symétrie :** Monoclinique

**Groupe d'espace :** P2(1)/n

**Longueur a :** 11.4585 Å

**Longueur b :** 15.7832 Å

**Longueur c :** 11.6608 Å

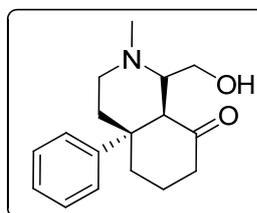
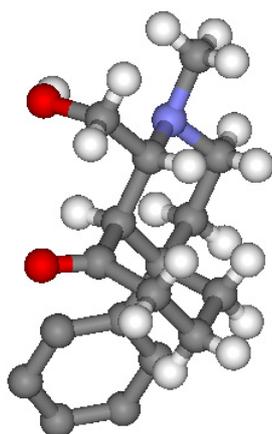
**Angle  $\alpha$  :** 90.00°

**Angle  $\beta$  :** 118.889°

**Angle  $\gamma$  :** 90.00°

**Nombre d'unités Z :** 4

**1-(hydroxymethyl)-2-methyl-4a-phenyloctahydroisoquinolin-8(8aH)-one (456a)**



**Groupe de symétrie :** Monoclinique

**Groupe d'espace :** P2(1)/c

**Longueur a :** 7.436 Å

**Longueur b :** 14.208 Å

**Longueur c :** 14.665 Å

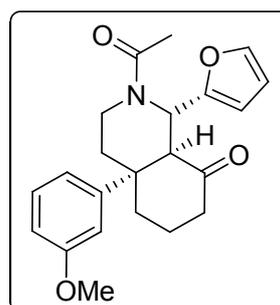
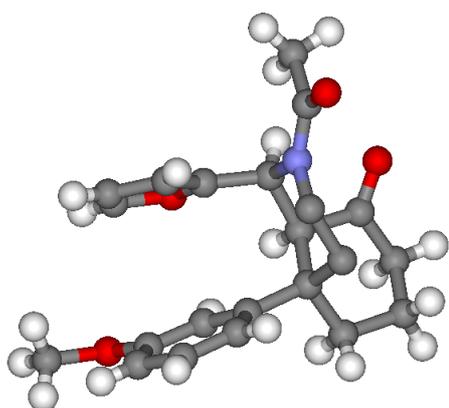
**Angle  $\alpha$  :** 90.00°

**Angle  $\beta$  :** 102.17°

**Angle  $\gamma$  :** 90.00°

**Nombre d'unités Z :** 4

**2-Acetyl-1-(furan-2-yl)-4a-(3-methoxyphenyl)octahydroisoquinolin-8(8aH)-one (500b)**



**Groupe de symétrie :** Triclinique

**Groupe d'espace :** P-1

**Longueur a :** 10.652 Å

**Longueur b :** 12.569 Å

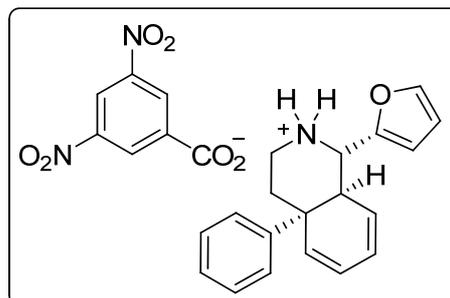
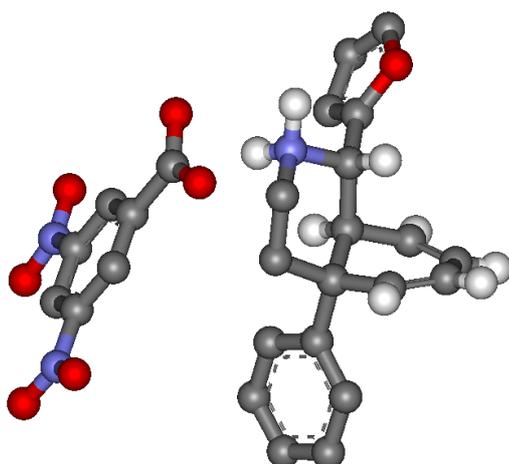
**Longueur c :** 15.424 Å

**Angle  $\alpha$  :** 70.89°

**Angle  $\beta$  :** 80.85°

**Angle  $\gamma$  :** 72.13°

**Nombre d'unités Z :** 2

**1-(furan-2-yl)-4a-phenyl-1,2,3,4,4a,8a-hexahydroisoquinolinium 3,5-dinitrobenzoate**


**Groupe de symétrie :** Monoclinique

**Groupe d'espace :** P2(1)/c

**Longueur a :** 11.1057 Å

**Longueur b :** 26.7309 Å

**Longueur c :** 8.1244 Å

**Angle  $\alpha$  :** 90.00°

**Angle  $\beta$  :** 96.958°

**Angle  $\gamma$  :** 90.00°

**Nombre d'unités Z :** 4



