HAL
open science

Réactions métallo-catalysées : synthèse d'hétérocycles azotés saturés fonctionnalisés

Laurine Gonnard

▶ **To cite this version:**

Laurine Gonnard. Réactions métallo-catalysées : synthèse d'hétérocycles azotés saturés fonctionnalisés. Chimie organique. Université Pierre et Marie Curie - Paris VI, 2017. Français. NNT : 2017PA066438 . tel-02343171v2

HAL Id: tel-02343171

https://theses.hal.science/tel-02343171v2

Submitted on 29 Nov 2019

HAL is a multi-disciplinary open access archive for the deposit and dissemination of scientific research documents, whether they are published or not. The documents may come from teaching and research institutions in France or abroad, or from public or private research centers.

L'archive ouverte pluridisciplinaire **HAL**, est destinée au dépôt et à la diffusion de documents scientifiques de niveau recherche, publiés ou non, émanant des établissements d'enseignement et de recherche français ou étrangers, des laboratoires publics ou privés.

Thèse de doctorat de l'Université Pierre et Marie Curie

Spécialité

Chimie organique

(Ecole Doctorale 406)

Présentée par

Melle Laurine GONNARD

Laboratoire de Chimie Organique – ESPCI Paris

Pour obtenir le grade de

DOCTEUR de l'UNIVERSITE PIERRE ET MARIE CURIE

Sujet de la thèse

Réactions métallo-catalysées : Synthèse d'hétérocycles azotés saturés fonctionnalisés

Présentée le 30 Octobre 2017, devant le jury composé de :

Dr. Corinne Gosmini	Rapporteur
Dr. Guillaume Vincent	Rapporteur
Dr. Patricia Busca	Examinateur
Dr. Cyril Ollivier	Examinateur
Dr. Amandine Guérinot	Examinateur
Pr. Janine Cossy	Directrice de Thèse

Thèse de doctorat de l'Université Pierre et Marie Curie

Spécialité

Chimie organique

(Ecole Doctorale 406)

Présentée par

Melle Laurine GONNARD

Laboratoire de Chimie Organique – ESPCI Paris

Pour obtenir le grade de

DOCTEUR de l'UNIVERSITE PIERRE ET MARIE CURIE

Sujet de la thèse

Réactions métallo-catalysées : Synthèse d'hétérocycles azotés saturés fonctionnalisés

Présentée le 30 Octobre 2017, devant le jury composé de :

Dr. Corinne Gosmini	Rapporteur
Dr. Guillaume Vincent	Rapporteur
Dr. Patricia Busca	Examinateur
Dr. Cyril Ollivier	Examinateur
Dr. Amandine Guérinot	Examinateur
Pr. Janine Cossy	Directrice de Thèse

Remerciements

Je remercie *Corinne Gosmini*, Directrice de recherche à l'université Paris-Saclay, *Patricia Busca*, Maître de conférences à l'université Paris-Descartes, *Guillaume Vincent*, Chargé de recherche à l'université Paris-Sud ainsi que *Cyril Ollivier*, Directeur de Recherche à l'Institut Parisien de Chimie Moléculaire, pour avoir accepté de faire partie du jury de cette thèse.

Je souhaite également remercier le Professeur *Janine Cossy* qui m'a accueillie au sein de son laboratoire. Merci pour votre confiance et pour la liberté que vous m'avez accordées dans le choix des projets. Il est certain que j'aurai progressé à vos côtés.

Amandine, merci pour tout... Cela a été un vrai plaisir de te côtoyer comme chef pendant ces trois ans. Bien sûr, je voudrais te remercier d'avoir été présente au quotidien pour m'encadrer, me guider, me conseiller et me remobiliser quand la chimie me jouait des tours. Merci pour la pertinence de tes remarques qui m'ont toujours tirées vers le haut. Jamais je n'ai ressenti de pression ou d'onde négative venant de ta part et je te remercie sincèrement pour ça. Merci également d'avoir su m'écouter dans les moments difficiles. Plus généralement, je voudrais te remercier pour la personne que tu es. Je suis fascinée par le calme et la patience dont tu fais preuve avec nous mais également par la capacité que tu as à t'adapter à chacun de nos caractères. J'espère que tu garderas longtemps la passion de la recherche et de l'encadrement. Sache également que je suis très heureuse d'avoir été témoin de ton épanouissement personnel pendant ces quelques années… Un mariage, une jolie maison, et surtout la naissance d'Antoine. Merci pour nos discussions très ouvertes et tes précieux conseils qui ont très souvent dépassé la sphère professionnelle.

Merci à *Véronique Michelet* et *Virginie Mansuy* pour m'avoir accompagnée pendant ces trois ans lors des réunions de comité de suivi.

Merci à *Laurence Grimaud*, *Anny Jutand*, *Hakim*, *Luca* et *Baptiste* pour leur accueil à l'ENS, même si Baptiste a rapidement pris seul le relai.

Je tiens également à remercier *Sébastien Reymond* pour m'avoir encadrée pendant mon projet de recherche. Merci pour ta confiance et tes conseils.

Un petit mot également pour *Alain de Mesmaeker*. Malgré tes fonctions et ton emploi du temps bien chargé, tu as pris le temps de venir me voir presque tous les jours pendant mes six mois passés à Syngenta. Si tu n'hésitais pas à attraper la règle pour intégrer un spectre RMN fraîchement sorti de la machine en me parlant passionnément de chimie, tu parlais également très volontiers de tout autre chose. Merci pour ta gentillesse ainsi que pour la confiance que tu m'accordes encore aujourd'hui. Un grand merci également à *Renaud*, *Myriam* et *Emmanuelle* pour avoir pris soin de moi au laboratoire pendant ces six mois.

Je voudrais maintenant remercier l'ensemble des personnes que j'ai connues pendant ces quatre années au laboratoire en commençant d'abord par ceux qui ont travaillé au sous-sol car les quatre années ne se seraient pas passées aussi bien et aussi vite sans vous tous.

Johan, tu aimes dire que tu es mon mentor, mais il est vrai que tu m'as beaucoup appris pendant mon projet de recherche. Tu es vraiment quelqu'un de passionné par la chimie et de patient (tu te rappelles de ce que l'on avait essayé de mettre en place avec Baptiste ?) et je voudrais te remercier d'avoir relu toute ma thèse et de m'avoir rassurée. J'apprécie ton ouverture d'esprit et ta simplicité qui font que tu es toujours prêt à me dire oui quand je te propose des ateliers plutôt féminins et à me laisser choisir les films et les restaus.
Kévin, merci d'avoir vite baissé les bras quand tu as vu à quel point Baptiste et moi étions bordéliques… Ton calme contrebalançait l'énergie de Baptiste. Quelle surprise quand je t'ai revu dernièrement, une vraie pipelette !
Baptiste, ah !! Quel bonheur d'avoir travaillé à tes côtés pendant 3 ans… Quand je pense à toi, je pense à ton énergie débordante, à ta générosité et à ton esprit d'équipe. Ce qui est sûr, c'est que je ne me suis jamais ennuyée avec toi au labo, quelle joie de vivre, et si parfois on s'est chamaillé, c'était pour mieux rigoler cinq minutes après. Je te le dis très sincèrement, merci d'avoir été là, merci d'avoir su gérer mes humeurs, merci d'avoir été si patient et si présent quand mon stress prenait le dessus. Merci d'avoir partagé au quotidien tes coups de cœur et tes coups de gueule. Surtout, merci de m'avoir aidée à prendre confiance en moi pendant ces trois ans. C'est une vraie chance de t'avoir rencontré à ce moment là. Aujourd'hui il n'y a que toi pour me téléphoner exactement au moment où je commence à taper « Baptiste, ah !! ».
Nisha, sorry for my poor english. I wish you the best for your future.
Etienne… la force tranquille. Je suis épatée par ta douceur et ta gentillesse, toujours. Ca a été un vrai plaisir de partager quotidiennement le labo avec toi et même si tu as souvent essayé de m'énerver, sache que tu n'as jamais réussi… Impossible ! Avec tes taquineries et tes phrases chanson, tu ne pouvais que me donner le sourire ! En tout cas, merci d'avoir toujours été présent et attentionné. Bon courage pour ta dernière année, j'ai hâte de te voir dans un an dans un beau costume. Et oui, sans vouloir te décevoir, je t'annonce que le Larzac, coupée du monde, ce n'est pas pour tout de suite.
Claire, ça a été un plaisir de t'encadrer pendant ton master. Ce qui est sûr, c'est que tu apportes une petite touche de jeunesse et d'insouciance au laboratoire. Tu as pris ton envol, je ne me fais pas de souci pour la suite.
Thomas, merci pour toute ton aide. De nombreuses fois, j'ai débarqué dans ton bureau avec des interrogations (professionnelles ou personnelles)… et toujours tu as pris le temps de m'écouter et d'essayer d'y répondre. Tu verras, même pendant le mois d'août, je ne peux pas m'empêcher de contacter le responsable Sécurité. En tout cas, je te souhaite plein de courage pour l'année qui arrive.
Ensuite, les post-doc, *Paolo*, *Cyril*, *Morgan* et *Thibault*, des vrais papas.
Paolo, merci de m'avoir sauvée de ma première colonne bouchée quand j'étais en projet… désolée pour mon anglais médiocre qui faisait que bien souvent, je te parlais français…
Cyril, quel calme et quelle gentillesse. Je crois que les garçons attendent que je dise un petit mot sur ton sac toujours rempli de nourriture que je volais quotidiennement… J'espère que l'on aura l'occasion de se revoir bientôt.
Morgan, merci d'être arrivé pour qu'enfin je ne sois plus la plus gourmande du labo !! Merci d'avoir pris le poste de la chef quand elle était en congé maternité pour répondre à toutes mes questions de chimie sans jamais me juger. J'espère que tu t'épanouiras longtemps chez les anglais et je suis impatiente de te revoir toi et ta bonne humeur.
Thibault, que dire !! Belle équipe avec Etienne... Sachez que vous avez vraiment égayé mes journées, à me faire répéter toujours des phrases, jusqu'à ce que je comprenne qu'il fallait dire cerise et pas

c'rise, à me trouver des surnoms plus farfelus les uns que les autres. Merci d'avoir lancé mes manips que j'estimais trop dangereuses et merci d'avoir toujours pris soin de moi. J'espère que tu auras une bonne nouvelle à nous annoncer rapidement.
Une petite pensée également pour *Johanne* que j'ai eu la chance d'encadrer pendant un mois. Je te souhaite le meilleur pour la suite. Je remercie également les autres stagiaires qui sont passés par là : *Gauthier*, *Alexandre* (je crois que je n'ai jamais autant entendu parler foot que pendant les six mois où tu étais là), *Ondine* (merci pour ta bonne humeur et ta fraîcheur, tu as décidé de revenir, cette fois-ci pour trois ans, alors bon courage), *Sébastien*, *Nicolas* et *Damien*.

Un grand merci également à l'ensemble des membres du LCO !
Christophe, quelle culture en chimie, tu m'as toujours impressionné ! Merci pour tes conseils et surtout, merci pour tes histoires (drôles) qui animent très souvent les repas du midi. *Véronique*, merci également pour tes anecdotes mais je retiendrai surtout ta façon d'enseigner, quelle pédagogie ! Merci également à *Domingo* et *Andréi* pour leur implication au sein du LCO. Une petite pensée pour *Stellios*, merci pour ta bonne humeur sans faille. *Arthur*, le roi de l'informatique, merci pour ta patience quand souvent je ne comprenais pas de quoi tu parlais. Je voudrais également remercier *Isabelle* et *Hélène* pour leur bonne humeur et leur disponibilité.
Aurélie et *Marion*, le duo de chez les Bello, merci pour votre bonne humeur, je vous souhaite que du bonheur pour la suite. *Pierrik*, je crois qu'il te reste un peu de tarte au citron sur le bord des lèvres. Plus sérieusement, ravie de te connaître, je compte sur toi pour être plus assidu lors de nos prochains dîners ! *Elodie* et *Julien*, c'était un plaisir de vous voir au quotidien.
Aziz et *Khalil*, c'est un vrai plaisir de discuter avec vous deux. Merci également à *Guillaume E.* pour ta gentillesse, ravie d'avoir partagé autant de repas.
Alexandra, heureuse de t'avoir rencontrée ! Il est certain que tu es la personne avec qui j'ai le plus rêvé, non pas chimie, mais vacances !! C'était un vrai plus de pouvoir se soutenir en discutant parfois longuement dans les couloirs. *Zeina*, merci pour ta bonne humeur et ta gentillesse. Grâce à toi, nous savons chaque jour ce que les astres nous réservent. *Guillaume M.*, on te reconnaît de loin avec ta blouse bleue, ton rire et ton sourire. Je vous souhaite à tous les deux bon courage pour la fin. Une petite pensée également pour *Thomas* et *Sarah*, ça a toujours été un plaisir de discuter avec vous.
Morgan, merci pour ton aide pendant ces trois années, notamment quand j'oubliais de brancher mon cerveau et le câble de la machine micro-onde. Quel désespoir quand tu m'as montré (tardivement) qu'il existait une fonction 'tableau' sur Chemdraw… Merci d'accepter de tester l'aventure pot de thèse sans trop de déchets. Merci également à *Marllon* pour ton énergie, bon courage pour la suite. *Tao*, it was a pleasure to meet you, always the smile. I hope that we would speak French very soon.
Un petit mot spécial pour *Simon*. Tu m'as toujours impressionné par ta gentillesse et tes connaissances en chimie… Merci d'avoir toujours été patient quand souvent je venais te voir.
Merci également à *Mohammed*, *Fedor*, *Tatiana*, *Pierre-Antoine*, *Mélanie*, *Parth*, *Amandine K.*, *Jean-Philippe*, *Grégory*, *Martin*, *Nicolas D.*, *Guillaume B.*, *Johan F.*, *Erica* et *Marine* ainsi que ceux que j'ai oubliés.

Florence, bien sûr que je ne t'ai pas oublié :). Notre première rencontre ne s'est pas faite au LCO mais autour d'une piste d'athlétisme il y a maintenant 7 ans… Tellement à l'aise pour courir ce 80m et nager ce 50m que nous voilà binôme à l'ESPCI. Alors si les TPs de physique ont été douloureux, la chance c'est que nous avons continué le chemin ensemble jusqu'à la thèse… Alors un grand merci

pour tout, merci pour ton soutien inébranlable et ta bonne humeur sans faille. Même après autant de temps, je suis épatée par ta douceur et ta bienveillance qui font que jamais tu ne t'énerves, jamais tu ne juges. J'espère sincèrement découvrir et vivre encore plein de choses avec toi et ne te souhaite que le meilleur pour la suite.

Louisa, quel bonheur de te connaître. Si j'ai toujours pu compter sur ton oreille attentive et ton soutien, je pense surtout aux nombreuses journées passées ensemble. Merci pour tes idées débordantes et très variées quand il s'agit d'organiser notre prochaine sortie, merci de m'avoir emmenée en pleine nature régulièrement en respectant toujours LE critère le plus important pour moi. Je suis vraiment ravie qu'une nouvelle vie commence pour toi à Amiens et sache que j'attends avec impatience de tester le canapé 5 étoiles.

Les bronzettes… Merci pour votre présence et votre soutien pendant ces trois ans. Ce qui est sûr, c'est que si l'on devait se donner rendez-vous dans 20 ans, ce serait sûrement… Laissez-moi réfléchir… Au Trait d'Union ? Ah oui ! Et quel serait notre sujet favori ? Les potins bien sûr ! Partager avec vous des descentes dans la rivière folle mais aussi des après-midi miam en tout genre avec atelier tawashi est un vrai plaisir. Un grand merci à notre discussion what's app, en ce moment très animée, qui permet de me distraire pendant ces longues journées de rédaction. Je pense également aux très bons moments passés avec *les bronzés*.

Une pensée pour mes amis de prépa, *Ellyn* et *Laurent*, et mes amis de lycée, *Ulysse*, *Clément* et *Mathieu*. C'est toujours un plaisir de partager des moments avec vous.

Un petit mot pour *Isa* et *PE*, je suis très heureuse de vous avoir rencontrés et d'avoir partagé avec vous une semaine dans une villa de rêve l'année dernière. Vous n'imaginez pas à quel point j'attends avec impatience notre petite semaine de vacances (J-5) !

Un grand merci à toute l'équipe de l'épicerie sociale de la Croix Rouge du 11ème arrondissement pour votre accueil, votre simplicité et votre générosité. Merci notamment à *Thomas* pour m'avoir fait confiance très rapidement. Un vrai bol d'air frais pour oublier ses petits soucis sans importance de thésarde.

Je souhaite remercier la *famille Joly* pour tous les très bons moments passés ensemble.

Je voudrais remercier *mes parents* pour m'avoir soutenue dans mes choix, je n'en serai pas là aujourd'hui sans vous. Malgré mes 26 années, je peux toujours compter sur votre aide et c'est avec plaisir que je repars le weekend avec mon repas non végétarien pour le lundi midi. Une petite pensée pour *ma sœur*, merci pour ta patience quand souvent je m'énerve. Avec *JC*, vous pouvez dès à présent préparer la chambre d'amis car j'espère que nous pourrons passer plus de temps ensemble.

Alexandre, merci de me rendre si heureuse au quotidien.

Table des matières

Liste des abréviations 10
Avant-propos 13
Introduction générale 14
Chapitre 1 : Fonctionnalisation de 4- et 3-halogénopipéridines par couplage métallo-catalysé 17
I. Bibliographie 19
I.1. Arylation de 4- et 3-halogénopipéridines 23
I.1.1. Fonctionnalisation par couplage croisé « classique » 23
I.1.1.1. Couplage d'Hiyama 23
I.1.1.2. Couplage de Suzuki 24
I.1.1.3. Couplage de Suzuki-Miyaura 27
I.1.1.4. Couplage de Kumada-Corriu 28
I.1.1.5. Couplage de Negishi 32
I.1.1.6. Couplage avec des organomanganèses 34
I.1.2. Fonctionnalisation par couplage croisé réducteur 36
I.1.2.1. Réducteur : Zn métallique 36
I.1.2.2. Réducteur : Mn métallique 39
I.1.2.3. Réducteur organique 43
I.1.3. Fonctionnalisation par activation de liaisons C(sp^2)–H 44
I.2. Vinylation de 4-halogénopipéridines 48
I.2.1. Fonctionnalisation par couplage croisé « classique » 48
I.2.1.1. Couplage de Heck 48
I.2.1.2. Couplage de Kumada-Corriu 50
I.2.1.3. Couplage de Negishi 51
I.2.1.4. Couplage de Suzuki-Miyaura 52
I.2.2. Fonctionnalisation par couplage croisé réducteur 53
I.2.3. Fonctionnalisation par d'autres types de réaction 55
I.2.3.1. Carboboration d'alcynes symétriques 55
I.2.3.2. Hydroalkylation d'alcynes terminaux 56
I.3. Bilan 59
II. Résultats 61
II.1. Objectifs 61
II.2. Synthèse des substrats et des réactifs de Grignard 62
II.2.1. Synthèse des substrats 62

II.2.1.1. 4-Halogénopipéridines....62
II.2.1.2. 3-Halogénopipéridines....65
II.2.1.3. 3-Halogénopyrrolidines....70
II.2.2. Synthèse des réactifs de Grignard....71
II.3. Fonctionnalisation de 4-halogénopipéridines....72
II.3.1. Mise au point des conditions de couplage....72
II.3.2. Généralisation....75
II.3.2.1. Variation du groupe protecteur....75
II.3.2.2. Variation du réactif de Grignard....77
II.4. Fonctionnalisation de la *N*-Boc-3-iodopipéridine 1.22....83
II.4.1. Mise au point des conditions de couplage....83
II.4.2. Variation du réactif de Grignard (hétéro)aromatique....84
II.4.3. Application à la synthèse du (±)-préclamol....85
II.5. Fonctionnalisation de la *N*-Boc-3-iodopyrrolidine 1.41....87
II.6. Études mécanistiques....89
II.6.1. Proposition de mécanisme....89
II.6.2. Mise en évidence d'intermédiaires radicalaires....90
II.7. Conclusion et perspectives....92
Annexe I : Couplage croisé réducteur....95
Annexe II : Couplage croisé d'halogénures d'alkyle non activés catalysé au cobalt....97
Partie expérimentale....99
Chapitre 2 : Formation de 2-diénylpipéridines par cyclisation catalysée par le fer....147
I. Bibliographie....149
I.1. Alcaloïdes de type 2-polyénylpipéridines....150
I.1.1. 2-Diénylpipéridine monosubstituée....150
I.1.2. 2-Diénylpipéridine disubstituée en C2 et C4....151
I.1.3. 2-Polyénylpipéridines trisubstituées....151
I.1.3.1. 2-Diénylpipéridines trisubstituées en C2, C3 et C4....151
I.1.3.2. 2-Polyénylpipéridines trisubstituées en C2, C4 et C5....152
I.1.3.3. 2-Polyénylpipéridines trisubstituées en C2, C5 et C6....153
I.2. Méthodes générales d'accès aux 2-diénylpipéridines....155
I.2.1. Formation de la pipéridine puis introduction du diène....155
I.2.1.1. Formation d'une liaison C–N....156
I.2.1.2. Formation d'une liaison C–C....163

I.2.2. Formation de la pipéridine à partir d'un précurseur possédant le diène 166
I.2.2.1. Formation d'une liaison C–N 167
I.2.2.2. Formation d'une liaison C–C 169
I.3. Bilan 173
II. Résultats 175
II.1. Objectifs 175
II.2. Synthèse des précurseurs de cyclisation 178
II.2.1. Synthèse des précurseurs de pipéridines 2-substituées 178
II.2.1.1. Synthèse de diénols non conjugués 178
II.2.1.2. Synthèse d'un diénol conjugué 182
II.2.2. Synthèse des précurseurs de pipéridines 2,6-disubstituées 184
II.2.3. Synthèse des précurseurs d'autres hétérocycles azotés 187
II.2.3.1. Synthèse des précurseurs de cycles azotés à 6 chaînons 187
II.2.3.2. Synthèse des précurseurs de cycles azotés à 5 chaînons 189
II.3. Formation de pipéridines 2-substituées par cyclisation 192
II.3.1. Optimisation des conditions réactionnelles 192
II.3.1.1. Influence de l'acide de Lewis 192
II.3.1.2. Optimisation du rendement dans le dichlorométhane 193
II.3.1.3. Influence du solvant 197
II.3.2. Généralisation 199
II.4. Formation de pipéridines 2,6-disubstituées par cyclisation 202
II.4.1. Optimisation des conditions réactionnelles 202
II.4.1.1. Influence du solvant 202
II.4.1.2. Influence du groupe partant 204
II.4.2. Généralisation 204
II.5. Formation d'autres hétérocycles azotés par cyclisation 208
II.5.1. Hétérocycles azotés à 6 chaînons 208
II.5.2. Hétérocycles azotés à 5 chaînons 208
II.6. Post-fonctionnalisation 211
II.6.1. Synthèse de 2-diénylpipéridines 211
II.6.1.1. Déprotection de la pipéridine 211
II.6.1.2. Couplage de Heck 212
II.6.1.3. Métathèse croisée 212
II.6.2. Synthèse de 2-triénylpipéridines 214

II.6.2.1. Couplage de Stille 214
II.6.2.2. Couplage de Suzuki 215
II.6.2.3. Couplage de Heck 215
II.6.3. Synthèse d'une 2-tétraénylpipéridine 216
II.6.4. Transformation du diène par réaction de Diels-Alder 217
II.7. Conclusion et perspectives 218
Annexe I : Addition nucléophile sur un pyridinium 221
Annexe II : Cyclisation radicalaire/cycloréversion 222
Annexe III : Synthèse de triénols non conjugués 224
Annexe IV : Synthèse de pipéridines fonctionnalisées en C2 par une ényne 226
Partie expérimentale 229
Chapitre 3 : Arylation en C2 d'amines cycliques saturées par activation de liaison C(sp^3)–H 297
I. Bibliographie 299
I.1. Catalyse par un complexe de ruthénium(0) 301
I.2. Catalyse par un complexe de palladium 320
I.2.1. Version racémique 320
I.2.1. Version énantiosélective 326
I.3. Bilan 331
II. Résultats 333
II.1. Objectifs 333
II.2. Préparation des substrats 334
II.2.1. Préparation des esters phénylboroniques 334
II.2.2. Préparation des pipéridines 334
II.2.2.1. Groupe directeur de type pyridine 334
II.2.2.2. Autres groupes directeurs 341
II.2.3. Préparation d'autres hétérocycles azotés saturés 343
II.3. Optimisation des conditions d'arylation en C2 de pipéridines 345
II.3.1. Etudes préliminaires 345
II.3.2. Influence de l'eau 347
II.3.3. Influence des dérivés du bore 348
II.3.4. Influence du solvant 349
II.3.5. Influence du catalyseur de ruthénium 349
II.4. Influence du groupe directeur 351
II.4.1. Pyridines diversement substituées en C3' 351

II.4.2. Pyridines diversement substituées en C4', C5' ou C6' 356
II.4.3. Autres groupes directeurs 358
II.5. Influence de l'hétérocycle azoté saturé.....360
II.6. Conclusion et perspectives 362
Partie expérimentale 365

Liste des abréviations

Å	angström
$A^{1,3}$	contrainte allylique 1,3
Ac	acétyle
AIBN	azobis*iso*butyronitrile
All	allyle
acac	acétylacétonate
app	apparent
APTS	acide *p*-toluènesulfonique
aq.	aqueux
Ar	aromatique
B_2pin_2	bis(pinacol)diborane
BHT	butylhydroxytoluène
BINAP	2,2-bis(diphénylphosphino)-1,1'-binaphtyle
bmim	butylméthylimidazolium
Bn	benzyle
Boc	*tert*-butoxycarbonyle
BOPA	Bis-Oxazolinyl-Phényl-Amido
BPhen	bathophénanthroline
bpy	bipyridine
Bz	benzoyle
cat.	catalytique
Cbz	carboxybenzyle
CDI	carbonyle diimidazole
CIPE	métallation dirigée (Complex Induced Proximity Effect)
cod	cycloocta-1,5-diène
Cp	cyclopentadiényle
dba	dibenzylidèneacétone
DBU	1,8-diazabicyclo[5.4.0]undéc-7-ène
DCE	dichloroéthane
DEMS	diéthoxyméthylsilane
DIAD	di*iso*propyle azodicarboxylate
DIBAL-H	hydrure di*iso*butylaluminium
DMA	diméthylacétamide
DMAP	4-(*N*,*N*-diméthylamino)pyridine
dmbpy	4,4'-di-méthyl-2,2'-bipyridine
DME	diméthoxyéthane
DMF	diméthylformamide
DMP	periodinane de Dess-Martin
DMPU	1,3-diméthyl-3,4,5,6-tétrahydro-2(1H)-pyrimidinone
DMSO	diméthylsulfoxide
dppb	1,2-bis(diphénylphosphino)buthane
dppbz	1,2-bis(diphénylphosphino)benzène
dppe	1,2-bis(diphénylphosphino)éthane

dppfa	1,1'-bis(diphénylphosphino)ferrocène
dppp	1,3-bis(diphénylphosphino)propane
dtbpy	4,4'-di-*tert*-butyl-2,2'-bipyridine
ee	excès énantiomérique
EI	impact électronique
épi	épimère
équiv	équivalent
GC	chromatographie en phase gazeuse
GP	groupe protecteur
h	heure
HetAr	hétéroaromatique
HFIP	hexafluoro-2-propanol
HMPA	hexaméthylphosphoramide
HMTA	hexaméthylènetétramine
HRMS	Spectrométrie de masse à haute résolution (High Resolution Mass Spectrometry)
Hz	hertz
*i*Pr	*iso*propyle
IR	infrarouge
KHMDS	potassium bis(triméthylsilyl)amide
LDA	di*iso*propylamidure de lithium
LiHMDS	lithium bis(triméthylsilyl)amide
m	*méta*
m-CPBA	acide *m*-chloroperbenzoïque
Me	méthyle
Mes	mésityle
MeTHF	2-méthyltétrahydrofurane
MIDA	*N*-méthyliminodiacétique
min	minute
MOM	méthoxyméthyléther
Mp	point de fusion (Melting Point)
Ms	mésyle
MS	spectrométrie de masse
MTBE	methyl-*tert*-butyl éther
NBS	*N*-bromosuccinimide
n.d.	non déterminé
NIS	*N*-iodosuccinimide
NMO	*N*-méthylmorpholine *N*-oxide
NMP	*N*-méthylpyrrolidine
nOe	effet Overhauser nucléaire (Nuclear Overhauser Effect)
Nu	nucléophile
o	*ortho*
O-TMEDA	di[2-(*N*,*N*-diméthylaminoéthyl)]éther
p	*para*
PCC	chlorochromate de pyridinium
Ph	phényle

Phen	phénanthroline
ppm	partie par million
pybox	pyridine bis(oxazoline)
quant.	quantitatif
rd	rapport diastéréoisomérique
Rdt	rendement
RMN	Résonance Magnétique Nucléaire
RX	dérivé halogéné
SET	tranfert monoélectronique (Single Electron Transfert)
S_N	Substitution Nucléophile
SPhos	2-dicyclohexylphosphino-2',6'-diméthoxybiphényle
t	temps
T	température
ta	température ambiante
TBAF	fluorure de tétra-*n*-butylammonium
TBS	*tert*-butyldiméthylsilyle
TBDPS	*tert*-butyldiphénylsilyle
TDAE	tétrakis(diméthylamino)éthylène
tert-Bu	*tert*-butyle
TEMPO	(2,2,6,6-tétraméthyl-1-pipéridinyl)oxy
TFA	acide trifluoroacétique
TFAA	anhydride trifluoroacétique
TFE	trifluoroéthanol
THF	tétrahydrofurane
TMANO	oxyde de triméthylamine
TMCD	*N*,*N*,*N'*,*N'*-tétraméthylcyclohexanediamine
TMEDA	*N*,*N*,*N'*,*N'*-tétraméthyléthylènediamine
TMP	2,2,6,6-tetraméthylpipéridine
TMS	triméthylsilyle
Tol	tolyle
Ts	tosyle
XantPhos	4,5-bis(diphénylphosphino)-9,9-diméthylxanthène
XPhos	2-dicyclohexylphosphino-2',4',6'-tri*iso*propylbiphényle

Avant-propos

Ce manuscrit comporte trois chapitres distincts.

Le premier chapitre est dédié à l'arylation et à la vinylation de 4- et 3-halogénopipéridines par couplage métallo-catalysé. Une analyse des méthodes décrites dans la bibliographie est reportée dans la première partie. Les résultats obtenus lors de l'étude du couplage croisé catalysé par des sels de cobalt entre des 4- et 3-halogénopipéridines et une variété de réactifs de Grignard sont exposés dans la seconde partie.

Le deuxième chapitre traite de la formation de 2-diénylpipéridines. La partie bibliographique présente quelques molécules naturelles et/ou bioactives qui incorporent ce motif puis aborde les méthodes générales de synthèse pour y accéder. La seconde partie est dédiée à la présentation d'une méthode de cyclisation catalysée par du fer permettant l'accès aux 2-diénylpipéridines.

Le troisième chapitre est consacré à l'arylation de pipéridines en C2 par activation de liaison C(sp^3)–H. Une première partie fait le bilan de l'état de l'art dans ce domaine en s'intéressant particulièrement aux mécanismes proposés dans la bibliographie. La seconde partie présente les résultats obtenus lors de la tentative de développer une monoarylation de pipéridines en C2 par activation de liaison C(sp^3)–H catalysée par du ruthénium.

Chacun des chapitres est suivi de la partie expérimentale associée, rédigée en anglais. Les travaux décrits dans le chapitre 1 ont fait l'objet de collaborations avec le Dr B. Barré. Les numéros des molécules préparées par le Dr B. Barré seront signalés par un astérisque. Ces molécules ne seront pas décrites dans la partie expérimentale.

La numérotation des composés décrits dans ce manuscrit a été réalisée de la manière suivante :

- Les numéros des molécules intervenant dans le chapitre **X** sont précédés du numéro **X**.
- Les numéros des molécules reportées dans la partie bibliographique seront précédées de la lettre **B** (ex : **1.B1**).
- Les numéros des molécules reportées dans la partie résultats ne seront précédées d'aucune lettre (ex : **1.1**).

Introduction générale

En 2014, Taylor *et al.* ont établi la liste des 100 motifs cycliques les plus fréquents dans un échantillon de 1175 médicaments.[1] Dans leur étude, la pipéridine est le deuxième motif cyclique le plus présent après le benzène.[2] La même année, Njardarson *et al* ont réalisé une étude similaire puisqu'ils ont défini la liste des 25 cycles azotés les plus fréquents dans un échantillon de 640 médicaments et dans ce cas, la pipéridine arrive à la première place.[3,4] Ainsi, la pipéridine, cycle azoté saturé à 6 chaînons, semble tenir une place importante en chimie médicinale et même si de nombreuses réactions ont été développées par les chimistes pour synthétiser des pipéridines fonctionnalisées,[5] la mise au point de nouvelles méthodes générales utilisant des conditions douces et éco-compatibles reste un défi.

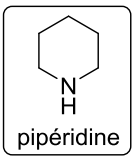


Figure 1

Dans le cadre de cette thèse, nous avons donc souhaité mettre au point de nouvelles méthodes permettant de synthétiser des pipéridines fonctionnalisées. Dans un premier temps, nous nous sommes intéressés à l'arylation et à la vinylation de 4- et 3-halogénopipéridines par couplage croisé catalysé par un complexe de cobalt en présence de réactifs de Grignard. La préparation de 2-diénylpipéridines par cyclisation catalysée par un sel de fer a ensuite été réalisée. Pour finir, l'arylation en C2 de pipéridines par activation de liaison C(sp^3)-H catalysée par un complexe de ruthénium a été envisagée. Notons que ces méthodes ont parfois été appliquées à la préparation d'autres hétérocycles azotés à 6 chaînons (tétrahydroquinoline, morpholine, pipérazine) et 5 chaînons (pyrrolidine, indoline).

[1] Taylor, R. D.; MacCoss, M.; Lawson, A. D. G. *J. Med. Chem.* **2014**, *57*, 5845-5859.
[2] La pyrrolidine arrive à la 7ème place.
[3] Vitaku, E.; Smith, D. T.; Njardarson, J. T. *J. Med. Chem.* **2014**, *57*, 10257-10274.
[4] La pyrrolidine arrive à la 5ème place.
[5] Pour des revues générales sur la synthèse de pipéridines, voir (a) Nebe, M. M.; Opatz, T. *Advances in Heterocyclic Chemistry* **2017**, *122*, 191-244 (b) Buffat, M. G. P. *Tetrahedron* **2004**, *60*, 1701-1729 (c) Weintraub, P. M.; Sabol, J. S.; Kane, J. M.; Borcherding, D. R. *Tetrahedron*, **2003**, *59*, 2953-2989.

Chapitre 1 :
Fonctionnalisation de 4- et 3-halogénopipéridines par couplage métallo-catalysé

I. Bibliographie

Le développement de méthodes permettant de construire efficacement des liaisons C–C est nécessaire pour accéder à une grande diversité de molécules complexes. Dans les années 1970, les premières réactions de couplage croisé, catalysées par des complexes de cuivre[6] ou de nickel[7], entre des dérivés halogénés (partenaire électrophile) et des réactifs organométalliques (partenaire nucléophile) ont vu le jour. Les couplages croisés catalysés par du palladium ont ensuite connu un essor tel que les travaux de Heck, Negishi et Suzuki ont été récompensés en 2010 par le prix Nobel de chimie. Aujourd'hui, les principaux couplages croisés qui permettent de former des liaisons C–C sont classés selon la nature du partenaire organométallique ou du partenaire insaturé et sont essentiellement de type Hiyama, Suzuki, Suzuki-Miyaura, Kumada-Corriu, Negishi, Stille, Heck et Sonogashira (Schéma 1). D'un point de vue mécanistique, en présence d'un partenaire organométallique, le cycle catalytique simplifié fait intervenir les étapes élémentaires d'addition oxydante du métal de transition au sein de la liaison C–X à fonctionnaliser, d'une transmétallation avec le partenaire organométallique et d'une élimination réductrice pour libérer le produit de couplage et régénérer l'espèce active.[8] Dans le cas particulier du couplage de Heck, après l'addition oxydante, une carbométallation et une β-H élimination permettent de libérer le produit de couplage attendu puis une élimination réductrice permet de régénérer l'espèce catalytique active. Même si ces couplages croisés trouvent de nombreuses applications en industrie (pharmaceutique, agrochimique et matériaux),[9,10] beaucoup d'efforts sont fournis pour développer des systèmes catalytiques plus éco-compatibles, moins toxiques[11] et moins chers (Tableau 1).

Métal	Coût (€/mol)[12]	Toxicité pour l'homme[13]	Toxicité pour l'environnement[14]
$PdCl_2$	10602	S	GHS:09
$NiCl_2$	216	C1A/M2/R1B/S	GHS:09
$CoCl_2$	3770	C1B/M2/R1B/S	GHS:09
$FeCl_2$	1874	S	-

Tableau 1

[6] (a) Kochi, J. K.; Tamura, M. *J. Am. Chem. Soc.* **1971**, *93*, 1485-1487 (b) Tamura, M.; Kochi, J. K. *J. Organomet. Chem.* **1972**, *42*, 205-228.

[7] Tamao, K.; Sumitani, K.; Kumada, M. *J. Am. Chem. Soc.* **1972**, *94*, 4374-4376.

[8] Le cycle présenté ici est une version simplifiée. En effet, dans certains cas, l'addition oxydante peut se décomposer en deux transferts monoélectroniques. De plus, l'ordre des étapes élémentaires peut varier.

[9] Magano, J.; Dunetz, J. R. *Chem. Rev.* **2011**, *111*, 2177-2250.

[10] Le couplage de Suzuki-Miyaura est la 5ème réaction la plus utilisée en chimie médicinale, voir Brown, D. G.; Boström, J. *J. Med. Chem.* **2016**, *59*, 4443-4458.

[11] Pour une comparaison des toxicités de différents métaux, voir Egorova, K. S.; Ananikov, V. P. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2016**, *55*, 12150-12162.

[12] Calculé le 09/05/2017 à partir des prix disponibles chez Sigma Aldrich.

[13] Classement des substances dans la réglementation de l'Union Européenne : cancérogènes (C1A = avérée (données humaines), C1B = supposée (données animales), C2 = suspectée), mutagènes (M1 = avérée, M2 = présumée), toxiques pour la reproduction (R1A = avérée, R1B = présumée, R2 = suspectée), irritation par la peau et/ou par inhalation (S). Une autorisation est nécessaire pour les substances CMR. Données disponibles sur le site de l'ECHA (European Chemicals Agency).

[14] GHS:09 = toxique pour l'environnement. Données disponibles sur le site de l'ECHA (European Chemicals Agency)

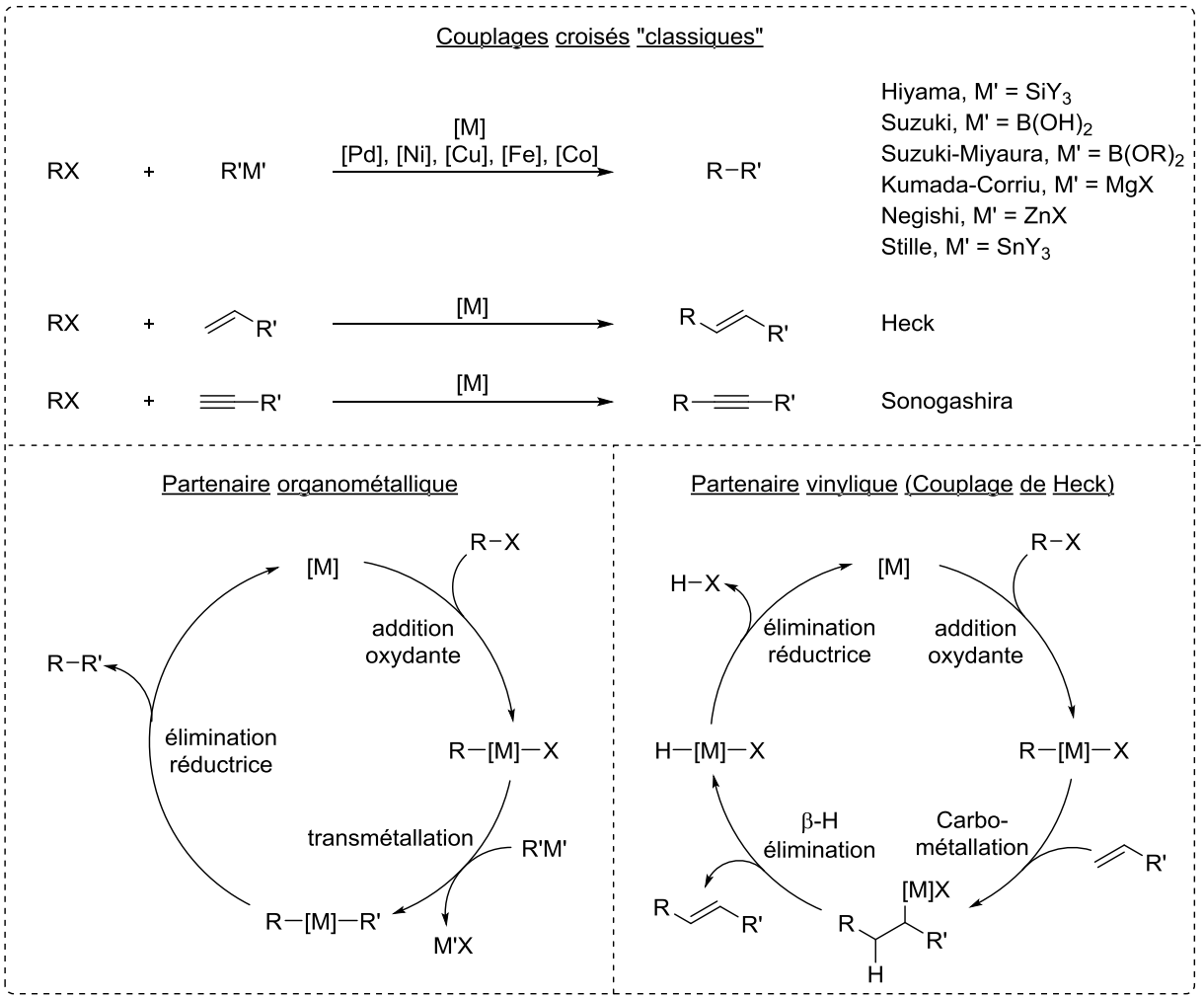


Schéma 1

Le couplage entre deux dérivés halogénés catalysé par un métal de transition en présence d'un réducteur, appelé couplage croisé réducteur, s'est également développé (Schéma 2).[15] Un réducteur métallique peut jouer, selon sa nature et celle du métal de transition, deux rôles distincts :

- réduire le complexe métallique oxydé après la première addition oxydante. Dans ce cas, le cycle catalytique simplifié (Cycle 1) fait intervenir une addition oxydante du métal de transition au sein de la liaison C–X d'un premier partenaire électrophile puis une étape de réduction grâce au réducteur présent dans le milieu. Une seconde addition oxydante au sein de la liaison C–X du deuxième partenaire électrophile suivie d'une élimination réductrice libère le produit de couplage et régénère l'espèce métallique active. Signalons qu'un réducteur non-métallique, comme un réducteur organique, interviendra toujours de cette façon.
- transformer lentement au sein du milieu réactionnel un partenaire électrophile en un partenaire nucléophile *via* la formation d'une espèce organométallique intermédiaire. Le cycle catalytique (Cycle 2) est dans ce cas plus simple : addition oxydante du métal de transition actif au sein de la liaison C–X du partenaire électrophile, transmétallation avec le réactif organométallique fraîchement préparé au sein du milieu réactionnel, puis élimination réductrice pour libérer le produit de couplage attendu et régénérer le complexe de métal actif. Si la réaction de couplage est rapide, une faible

[15] Knappke, C. E. I.; Grupe, S.; Gärtner, D.; Corpet, M.; Gosmini, C.; Jacobi von Wangelin, A. *Chem. Eur. J.* **2014**, *20*, 6828-6842.

concentration en espèce organométallique au sein du milieu réactionnel permet d'améliorer la sélectivité du couplage croisé (et parfois la tolérance fonctionnelle).
Ainsi, l'utilisation d'un réducteur *in situ* permet de gagner en efficacité, en coût et en simplicité en évitant la préparation et la manipulation de réactifs organométalliques instables et sensibles à l'air et à l'humidité. De plus, même si les dérivés halogénés peuvent être relativement chers et/ou toxiques, ils restent tout de même plus facilement accessibles et plus stables que leurs équivalents métalliques. Toutefois, signalons que ce couplage est généralement accompagné par des réactions parasites telles que des réactions d'homocouplage ou de déshalogénation.[16]

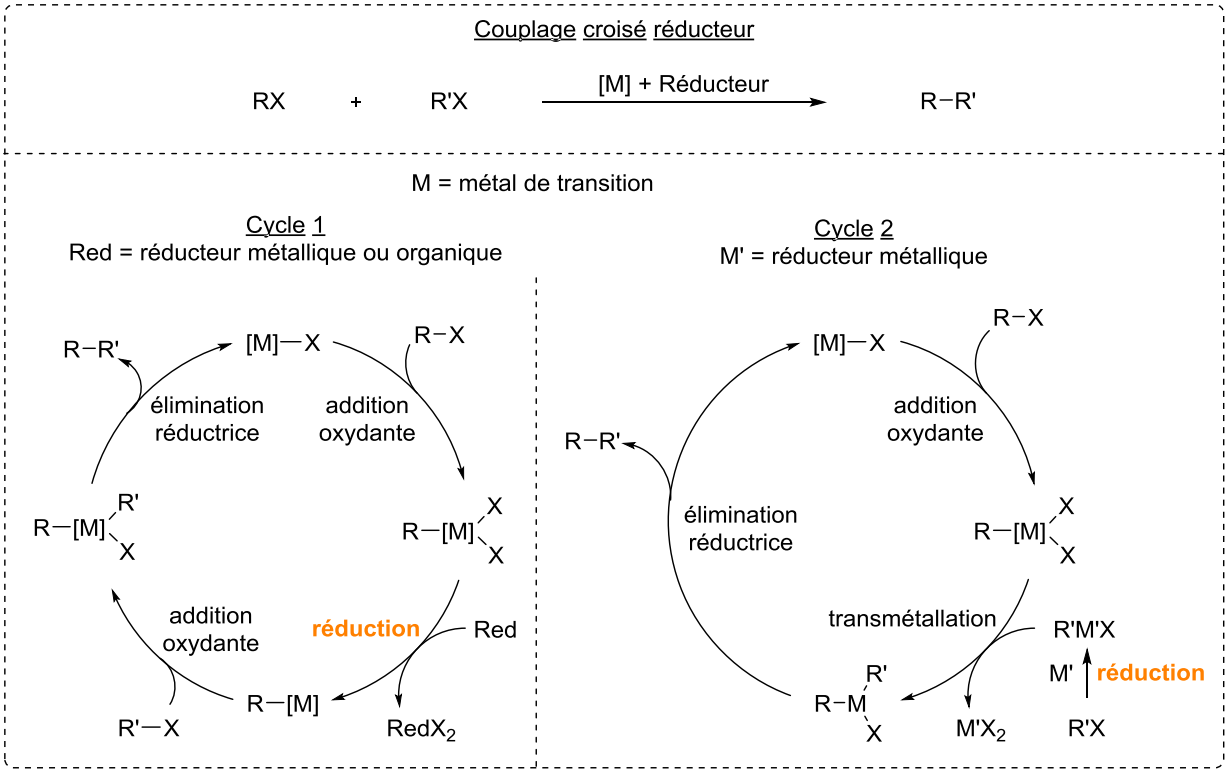


Schéma 2

Plus récemment, dans le cadre d'une démarche écologique basée sur une économie d'atomes, les chimistes se sont intéressés à la fonctionnalisation de molécules par activation de liaisons C–H (Schéma 3).[17] À l'aide d'un catalyseur métallique, cette méthode permet d'activer puis de fonctionnaliser la liaison C–H d'un substrat non fonctionnalisé en présence d'un partenaire halogéné.[18] Cependant, l'introduction d'un groupe directeur est généralement nécessaire pour obtenir une bonne sélectivité pour l'activation de la liaison C–H souhaitée parmi les différentes liaisons C–H présentes sur la molécule.

[16] Pour plus de détails, voir « Annexe I : Couplage croisé réducteur ».
[17] Exemples de revues (a) Chen, X.; Engle, K. M.; Wang, D. H.; Yu, J. Q. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2009**, *48*, 5094-5115 (b) Davies, H. M. L.; Morton, D. *J. Org. Chem.* **2016**, *81*, 343-350.
[18] Le partenaire peut également être un réactif organométallique (couplage croisé oxydant) ou un substrat non fonctionnalisé (couplage croisé déhydrogénant).

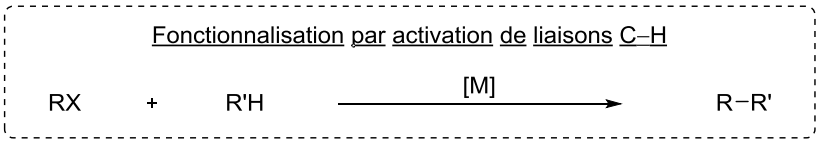


Schéma 3

Ainsi, ces trois grands types de réactions catalysées par des métaux de transition permettent, par leurs différences, d'enrichir la boîte à outils mise à disposition des chimistes pour coupler deux molécules. Toutefois, un point commun à ces trois réactions repose sur la plus grande difficulté d'utiliser des halogénures d'alkyle par rapport à des halogénures d'aryle ou de vinyle.[19] En effet, l'addition oxydante d'un métal dans une liaison C(sp^3)–X est plus difficile que dans une liaison C(sp^2)–X. De plus, l'alkyle métal résultant est généralement moins stable qu'un aryle métal à cause notamment de la réaction parasite de β-H élimination.[20] Cependant, de nombreux systèmes capables de pallier ces deux difficultés ont été mis au point pour réaliser le couplage d'halogénures d'alkyle avec différents partenaires et ils ont en particulier permis la fonctionnalisation d'halogénopipéridines.[21]

La bibliographie de ce chapitre sera consacrée à l'arylation puis à la vinylation métallo-catalysées de 4- et 3-(pseudo)halogénopipéridines.[22] Les réactions d'alkylation, d'alcynylation ou de carbonylation ne feront pas l'objet de ce chapitre. Les méthodes présentées se limiteront également à l'utilisation des 4- et 3-(pseudo)halogénopipéridines en tant que partenaire électrophile : celles faisant intervenir le motif pipéridine comme partenaire organométallique (préparé avant ou *in situ* à partir de l'halogénopipéridine) ne seront pas abordées.[16] Précisons que ce chapitre inclura exclusivement les réactions où les 4- et 3-(pseudo)halogénopipéridines ainsi que leur partenaire interviennent au sein d'un cycle catalytique. Ainsi, les réactions de fonctionnalisation par voie radicalaire ou en absence de métaux ne seront pas détaillées.

Afin de pouvoir effectuer une comparaison des avantages et inconvénients des différentes méthodes d'arylation puis de vinylation de 4- et 3-(pseudo)halogénopipéridines, celles-ci seront classées selon le type de réaction qui permet de former la nouvelle liaison C–C:

- Couplage croisé « classique »
- Couplage croisé réducteur
- Réaction de C–H activation
- Autres

[19] (a) Luh, T. Y.; Leung, M. K.; Wong, K. T. *Chem. Rev.* **2000**, *100*, 3187-3204 (b) Ariafard, A.; Lin, Z. *Organometallics* **2006**, *25*, 4030-4033.

[20] Il existe également une meilleure stabilisation orbitalaire dans le cas d'un aryle métal que dans le cas d'un alkyle métal.

[21] L'activation d'une liaison C(sp^3)–X cyclique est généralement plus facile que celle d'une liaison C(sp^3)–X acyclique. En effet, il y a moins de gène stérique et le cyclo-alkyle métal intermédiaire présente généralement une meilleure stabilité vis-à-vis de la β-H élimination.

[22] Une quarantaine de brevets décrivant des couplages croisés de type Negishi catalysés par du palladium à partir de 4-halogénopipéridines a été relevée sur Reaxys. Ces brevets ne seront pas abordés dans ce chapitre qui a pour objectif de présenter les différentes méthodes décrites dans la bibliographie avec leurs avantages et leurs inconvénients.

I.1. Arylation de 4- et 3-halogénopipéridines

I.1.1. Fonctionnalisation par couplage croisé « classique »

I.1.1.1. Couplage d'Hiyama

En 2004, le groupe de Fu a réalisé le premier couplage croisé de type Hiyama catalysé par du nickel entre des halogénures d'alkyle secondaires bromés ou iodés et des organosilanes.[23] Ainsi, la pipéridine **1.B3** a été isolée avec un rendement modéré de 63% à partir de la *N*-Cbz-4-bromopipéridine **1.B1** (1 équiv) et de trifluorophényle silane ($PhSiF_3$) **1.B2** (1,5 équiv) en présence de CsF (3,8 équiv) et d'un système catalytique composé de $NiBr_2$•diglyme (6,5 mol %) et de bathophénanthroline (BPhen) (7,5 mol %) (Schéma 4). La présence d'atomes de fluor électroattracteurs sur le silicium est nécessaire pour augmenter l'acidité de Lewis du silicium et faciliter, en présence d'une base de Lewis, la formation d'un silicate pentacoordinné hypervalent intermédiaire. Ce silicate transfère ensuite efficacement son groupe aryle au complexe de nickel et facilite ainsi la réaction de couplage.[24] Parmi les bases de Lewis testées par les auteurs, seul le fluorure de césium s'est avéré efficace dans le cas de ce couplage.[25] D'autre part, les auteurs soulignent l'avantage d'utiliser le complexe $NiBr_2$•diglyme plus stable à l'air et moins cher que le complexe $Ni(cod)_2$ (cod = 1,5-cyclooctadiène) plus communément utilisé. Enfin, parmi les ligands de type bypiridine non substitués en position *ortho* testés, la bathophénanthroline donne le meilleur rendement en produit de couplage. Signalons que l'utilisation de la néocuproïne (2,9-diméthyle-1,10-phénanthroline) rend la réaction de couplage croisé inefficace.

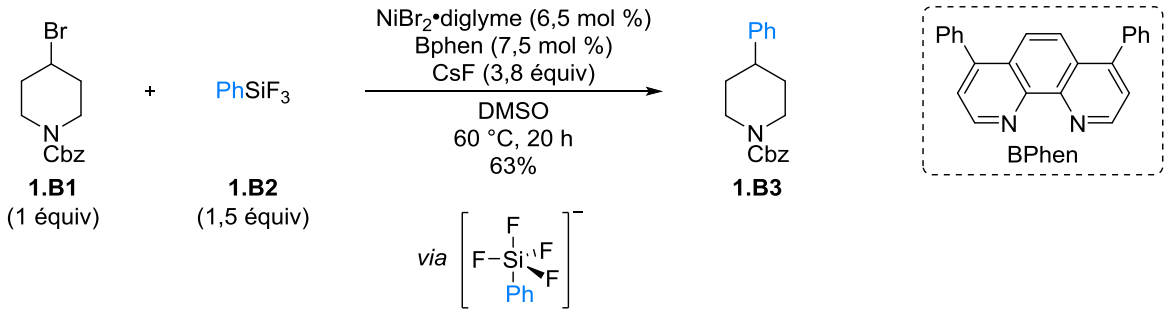


Schéma 4

Dans l'optique de développer un couplage croisé énantiosélectif, des ligands de type amino-alcools ont été utilisés.[26] Ainsi, un nouveau système catalytique composé de $NiCl_2$•glyme (10 mol %) et de noréphédrine (15 mol %) qui nécessite l'addition supplémentaire de LiHMDS (12 mol %) et d'eau (8 mol %) a été mis au point par les auteurs (Schéma 5). Signalons qu'aucune hypothèse n'a été formulée concernant le rôle du LiHMDS ou de l'eau. Dans ces conditions, la pipéridine **1.B3** a été

[23] Powell, D. A.; Fu, G. C. *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, *126*, 7788-7789.
[24] Komiyama, T.; Minami, Y.; Hiyama, T. *ACS Catal.* **2017**, *7*, 631−651.
[25] Les bases de Lewis de type alkoxylate (ROM) peuvent également activer des organosilanes, voir référence 24.
[26] Strotman, N. A.; Sommer, S.; Fu, G. C. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2007**, *46*, 3556-3558.

obtenue à partir de la bromopipéridine **1.B1** avec un rendement de 82%.[27] Signalons qu'à ce jour, aucune version énantiosélective de ce couplage croisé n'a été décrite dans la bibliographie.[28]

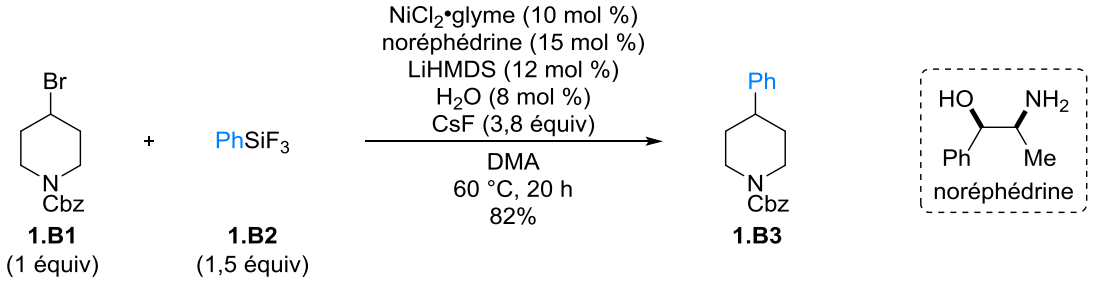


Schéma 5

Signalons que la fonctionnalisation de pipéridines par couplage de Hiyama présente deux limites majeures. Les partenaires de type $ArSiF_3$, non commerciaux, doivent être préparés en deux étapes à partir du réactif de Grignard correspondant. De plus, l'étendue de la réaction est relativement restreinte puisque seuls des trifluoroaryle silanes peu fonctionnalisés ont été utilisés.

I.1.1.2. Couplage de Suzuki

Les acides boroniques, commerciaux et compatibles avec de nombreuses fonctions, ont également été utilisés. En effet, le groupe de Fu a été le premier à développer un couplage croisé de type Suzuki catalysé par du nickel [$Ni(cod)_2$ (4 mol %), BPhen (8 mol %)] entre des iodures ou des bromures d'alkyle secondaires et des acides boroniques aromatiques.[29] Les conditions opératoires ont ensuite été optimisées par les auteurs qui ont mis au point un système catalytique composé de NiI_2 (6 mol %), plus stable à l'air que $Ni(cod)_2$, de sel d'hydrochlorure de *trans*-2-aminocyclohexanol (6 mol %), moins cher que la bathophénanthroline, ainsi que de NaHMDS (2 équiv) pour activer l'acide boronique.[30,31] Dans ces conditions, l'arylpipéridine **1.B6** a été obtenue par réaction de couplage croisé entre la *N*-Ts-4-bromopipéridine **1.B4** (1 équiv) et l'acide 4-*tert*-butylphénylboronique **1.B5** (1,2 équiv) avec un rendement de 66% (Schéma 6). Signalons que ce système catalytique présente l'avantage d'être efficace en présence de chlorures d'alkyle secondaires et d'halogénures d'alkyle primaires.[32]

---

[27] En plus de fournir de meilleurs rendements, ce nouveau système permet également de réaliser le couplage à partir d'halogénures d'alkyle secondaires activés. Ainsi, des partenaires électrophiles de type α-bromocétone, α-bromoester, α-bromoamide, α-bromophosphonate et α-bromonitrile ont été couplés efficacement avec divers trifluoroarylsilanes.

[28] Le groupe de Fu a développé en 2008 un couplage croisé énantiosélectif utilisant un ligand chiral de type diamine. Cependant, ce couplage s'applique à des halogénures d'alkyles activés de type α-bromoester, voir Dai, X.; Strotman, N. A.; Fu, G. C. *J. Am. Chem. Soc.* **2008**, *130*, 3302-3303.

[29] Zhou, J. S.; Fu, G. C. *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, *126*, 1340-1341.

[30] González-Bobes, F.; Fu, G. C. *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, *128*, 5360-5361.

[31] Bathophénanthroline : 54,9 €/mmol ; *trans*-2-aminocyclohexanol•HCl : 2,1 €/mmol (24 avril 2017, Sigma Aldrich).

[32] Les conditions utilisées pour les dérivés chlorés sont légèrement différentes : $ArB(OH)_2$ (1,5 équiv), $NiCl_2$•glyme (6 mol %), prolinol (12 mol %), KHMDS (2 équiv), *i*PrOH, 60 °C.

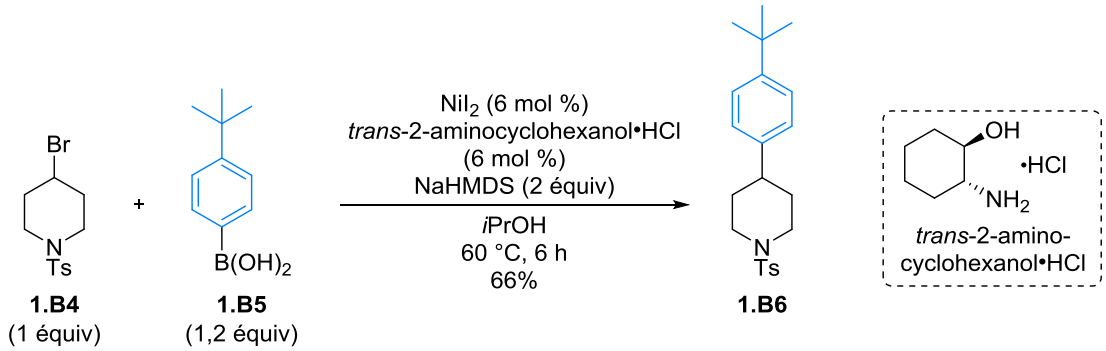


Schéma 6

Cependant, l'utilisation d'une base forte, nécessaire pour activer l'acide boronique et permettre la réaction de transmétallation, limite l'étendue de la réaction. Afin d'introduire des fonctions sensibles aux conditions basiques de type cétone, ester, lactone ou aldéhyde, de nouvelles conditions utilisant une base faible (K_2CO_3) ont récemment été mises au point par le groupe de Yang.[33] Ainsi, lorsque la *N*-Boc-4-bromopipéridine **1.B7** a été couplée avec l'acide 4-méthoxycarbonylphénylboronique (2 équiv) en présence de $Ni(NO_3)$•$6H_2O$ (5 mol %), de 4,4'-di-*tert*-butyl-2,2'-bipyridine (dtbpy) (5 mol %) et de K_2CO_3 (3 équiv) dans le dioxane à 80 °C pendant 12 h, l'arylpipéridine **1.B9** correspondante a été isolée avec un rendement modéré de 63% (Schéma 7). Les conditions sont également compatibles avec des acides boroniques hétéroaromatiques. En effet, la pipéridine **1.B10** fonctionnalisée par un carbazole a été obtenue à partir de la *N*-Boc-4-iodopipéridine **1.B8** avec un rendement de 71%.

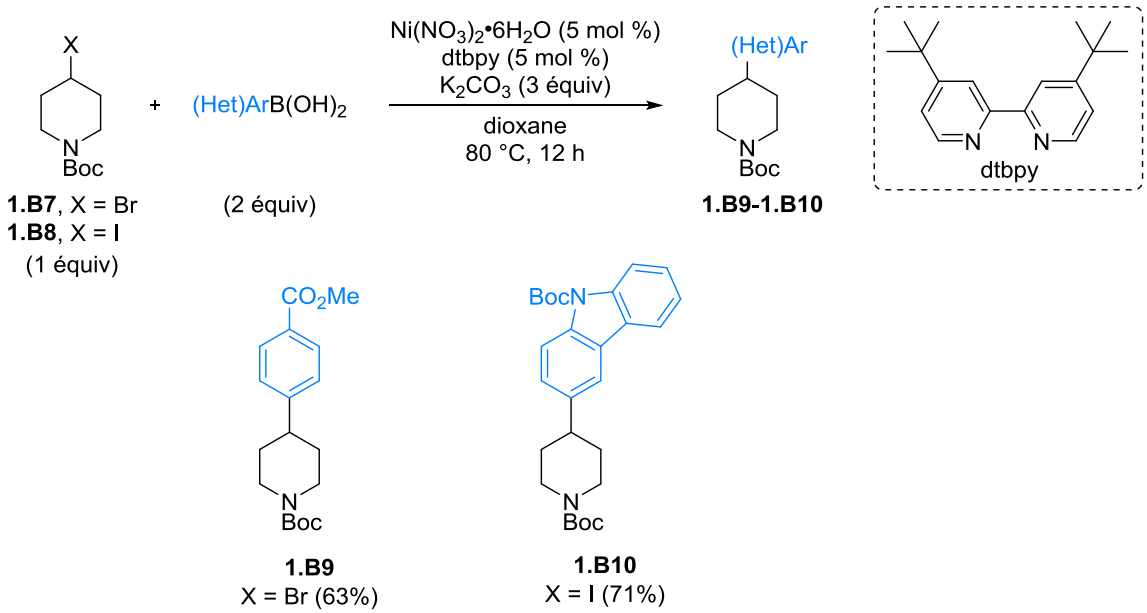


Schéma 7

[33] Zhang, X.; Yang, C. *Adv. Synth. Catal.* **2015**, *357*, 2721-2727.

En collaboration avec le laboratoire pharmaceutique Pfizer et dans le but de réaliser un criblage à haut débit, l'équipe de Monfette a récemment synthétisé un pré-catalyseur de nickel, le NiCl(*o*-tolyl)(TMEDA) (TMEDA = *N*,*N*,*N'*,*N'*-tétraméthyléthylènediamine) (Schéma 8).[34,35] En plus d'être stable à l'air et à l'humidité pendant plusieurs mois à l'état solide, sa solubilité permet de préparer des solutions stables pendant plusieurs heures, ce qui facilite la mise en œuvre du criblage à haut débit.[36] Contrairement aux pré-catalyseurs précédemment développés par les groupes de Buchwald,[37] Hartwig[38] et Jamison,[39] le complexe NiCl(*o*-tolyl)(TMEDA) ne contient pas de ligand de type phosphine.[40] Cette propriété permet d'améliorer l'efficacité du criblage à haut débit en éliminant la compétition entre le ligand phosphine du pré-catalyseur et le ligand externe ajouté au sein du milieu réactionnel. Ce pré-catalyseur peut être préparé facilement à l'échelle multi-gramme à partir de $Ni(cod)_2$, de 2-chlorotoluène et de TMEDA.[41,42] Ainsi, la pipéridine **1.B12** a été isolée avec un rendement de 85% à partir de la *N*-Boc-4-bromopipéridine **1.B7** (1 équiv) et d'acide phénylboronique **1.B11** (1,2 équiv) en présence de NiCl(*o*-tolyl)(TMEDA) (4 mol %) et de Bphen (8 mol %) (Schéma 8). Signalons que dans les mêmes conditions, un rendement similaire de 88% a été obtenu en présence de $Ni(cod)_2$ alors qu'aucune conversion de **1.B7** n'a été observée avec le complexe $NiCl_2$•glyme.
Pour pallier à l'instabilité à l'air et à l'humidité du complexe $Ni(cod)_2$, Garg et son équipe ont apporté une autre solution en synthétisant des capsules de paraffine capables de libérer le catalyseur au sein du milieu réactionnel.[43] Signalons néanmoins que ces capsules doivent être utilisées dans les 24 h après leur préparation qui nécessite l'utilisation d'une boîte à gants.[44] Ainsi, le couplage de Suzuki entre la *N*-Boc-4-bromopipéridine **1.B7** (1 équiv) et l'acide phénylboronique **1.B11** (1,2 équiv) en présence d'une capsule contenant le $Ni(cod)_2$ (4 mol %), de BPhen (8 mol %) et de *tert*-BuOK (1,5 équiv) a été réalisé, fournissant la pipéridine **1.B12** souhaitée avec un rendement de 77% similaire à celui obtenu précédemment avec le $Ni(cod)_2$ non encapsulé.

---

[34] Magano, J.; Monfette, S. *ACS Catal.* **2015**, *5*, 3120-3123.
[35] Ce pré-catalyseur a été développé en parallèle par le groupe de Doyle, voir Shields, J. D.; Gray, E. E.; Doyle, A. G. *Org. Lett.* **2015**, *17*, 2166-2169.
[36] Ce précatalyseur combine l'efficacité du complexe $Ni(cod)_2$ et la stabilité à l'air et à l'humidité de $NiCl_2$•glyme, ces deux propriétés étant nécessaires pour réaliser un criblage à haut débit productif. En effet, le complexe $Ni(cod)_2$ est sensible à l'air et à l'humidité et son utilisation nécessite l'usage d'une boîte à gants. En revanche, les ligands cod sont facilement déplacés par l'ajout de ligands externes, ce qui mène à de nombreuses combinaisons Ni/ligands efficaces pour réaliser une large étendue de réactions. Au contraire, $NiCl_2$•glyme est stable à l'air et non hygroscopique mais présente une faible solubilité dans beaucoup de solvants, ce qui limite sa capacité d'utilisation dans le cas d'un équipement robotique. Il est également plus difficile d'estimer sa capacité à se lier à des ligands externes.
[37] Park, N. H.; Teverovskiy, G.; Buchwald, S. L. *Org. Lett.* **2014**, *16*, 220-223.
[38] Ge, S.; Hartwig, J. F. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2012**, *51*, 12837-12841.
[39] Standley, E. A.; Smith, S. J.; Müller, P.; Jamison, T. F. *Organometallics* **2014**, *33*, 2012-2018.
[40] Pour une revue sur les pré-catalyseurs de nickel utilisés en couplage croisé, voir Hazari, N.; Melvin, P. R.; Beromi, M. M. *Nature Reviews Chemistry* **2017**, *1*, numéro article 0025 (DOI : 10.1038/s41570-017-0025).
[41] Les auteurs se sont inspirés de la procédure décrite par le groupe de Grushin dans le cas de la synthèse de NiCl(Ph)(TMEDA), voir Marshall, W. J.; Grushin, V. V. *Can. J. Chem.* **2005**, *83*, 640-645. Signalons que ce complexe, très proche de NiCl(*o*-tolyl)(TMEDA), se décompose très rapidement.
[42] Ce pré-catalyseur est aujourd'hui commercial chez Strem: 48 $/mmol (12 avril 2017).
[43] Dander, J. E.; Weires, N. A.; Garg N. K. *Org. Lett.* **2016**, *18*, 3934-3936.
[44] Ces capsules sont aujourd'hui disponibles chez TCI Chemicals : 22 $/capsule (24 avril 2017). Une capsule contient environ 0,05 mmol de $Ni(cod)_2$ (soit 440 $/mmol contre 18 $/mmol pour le catalyseur seul). TCI Chemicals commercialise également des capsules de $Ni(cod)_2$-SIPr : 34 $/capsule (24 avril 2017).

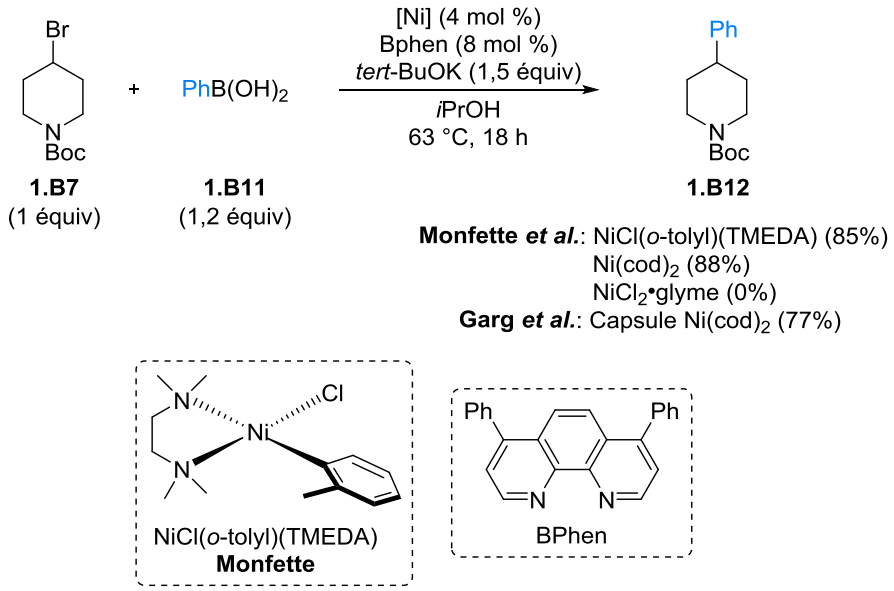


Schéma 8

I.1.1.3. Couplage de Suzuki-Miyaura

En 2013, le groupe de Hartwig a développé une réaction de couplage de Suzuki-Miyaura catalysée par du nickel entre des iodures d'alkyle primaires ou secondaires et des esters arylpinacolboroniques.[45] Ces derniers sont directement formés au sein du milieu réactionnel par réaction de C–H borylation catalysée par un complexe d'iridium à partir d'arènes di- ou trisubstitués et de bis(pinacol)diborane (B_2pin_2).[46] Cette poly-substitution est nécessaire pour obtenir une bonne sélectivité en *méta* des substituants car la réaction de C–H borylation est contrôlée majoritairement par des effets stériques. Ainsi, lorsque l'ester arylpinacolboronique **1.B14** intermédiaire, obtenu à partir du 3-chloroanisole **1.B13** (1,5 équiv) et de B_2pin_2 (0,9 équiv), a été mis en réaction en présence de la *N*-Boc-4-iodopipéridine **1.B8** et d'un système catalytique composé de $NiBr_2$•glyme (10 mol %) et de BPhen (20 mol %), la pipéridine **1.B15** a été obtenue avec un rendement modéré de 54% (Schéma 9). Bien que cette réaction apporte de nouvelles perspectives grâce à la formation *in situ* du partenaire nucléophile, la charge catalytique en nickel élevée et l'utilisation d'une boîte à gants limitent son attractivité.

[45] Robbins, D. W.; Hartwig, J. F. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2013**, *52*, 933-937.
[46] Ishiyama, T.; Takagi, J.; Hartwig, J. F. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2002**, *41*, 3056-3058.

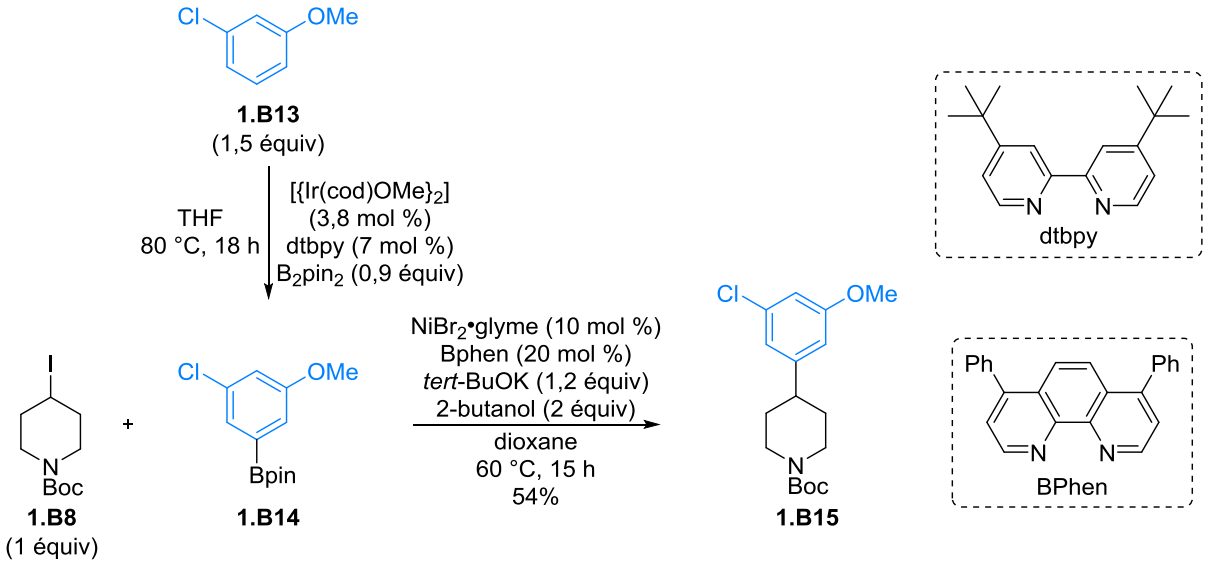


Schéma 9

La fonctionnalisation de pipéridines par couplage de Suzuki nécessite systématiquement une catalyse par un complexe de nickel, la présence d'une base et une température élevée. Dans le but d'utiliser des conditions plus douces et/ou d'utiliser des métaux moins toxiques, des couplages de type Kumada-Corriu utilisant des réactifs de Grignard plus réactifs ont également été mis au point.[47]

I.1.1.4. Couplage de Kumada-Corriu

Le groupe de Hu a développé un couplage croisé de type Kumada-Corriu catalysé par du nickel entre des halogénures d'alkyle primaires et secondaires et des réactifs de Grignard aromatiques fonctionnalisés par des esters ou des amides.[48] Le réactif de Grignard **1.B17** a par exemple été préparé par échange halogène-métal entre le 4-bromo-*N*,*N*-diéthylbenzamide **1.B16** et *i*PrMgCl en présence de di[2-(*N*,*N*-diméthylaminoéthyl)]éther (O-TMEDA) (Schéma 10).[49] Signalons que cette réaction d'échange entraîne la formation du bromure d'*iso*propyle qui entre en compétition directe avec le substrat halogéné à fonctionnaliser lors de la réaction de couplage. Pour obtenir de bons rendements, le réactif de Grignard **1.B17** (1 équiv) a été introduit au pousse-seringue dans une solution de THF contenant un fort excès de la *N*-Boc-4-iodopipéridine **1.B8** (5 équiv). Ainsi, en présence du pré-catalyseur de nickel **Ni-I** (3 mol %) et après 2 h de réaction dans le THF à ta, la pipéridine **1.B18** a été isolée avec un rendement modéré de 60%.[50,51] Signalons que l'additif O-TMEDA permettrait de stabiliser les réactifs de Grignard fonctionnalisés en complexant l'atome de Mg sans intervenir en tant que ligand de l'atome de nickel.[52] Cette complexation aurait également pour effet de rendre le réactif de Grignard plus nucléophile et donc plus réactif lors du couplage

[47] De plus, les réactifs de Grignard sont généralement moins chers que les acides boroniques.
[48] Vechorkin, O.; Proust, V.; Hu, X. *J. Am. Chem. Soc.* **2009**, *131*, 9756-9766.
[49] Pour la préparation des réactifs de Grignard fonctionnalisés, les auteurs ont modifié la procédure initialement décrite par le groupe de Knochel, voir Knochel, P.; Dohle, W.; Gommermann, N.; Kneisel, F. F.; Kopp, F.; Korn, T.; Sapountzis, I.; Vu, V. A. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2003**, *42*, 4302-4320.
[50] Le pré-catalyseur de nickel **Ni-I** est stable et facile à manipuler. Pour sa préparation, voir Csok, Z.; Vechorkin, O.; Harkins, S. B.; Scopelliti, R.; Hu, X. *J. Am. Chem. Soc.* **2008**, *130*, 8156-8157.
[51] Pour tenter de limiter les pertes, la pipéridine iodée **1.B8** a été récupérée à hauteur de 2.6 équivalents.
[52] Wang, X.; Sun, X.; Zhang, L.; Xu, Y.; Krishnamurthy, D.; Senanayake, C. H. *Org. Lett.* **2006**, *8*, 305-307.

croisé. Les auteurs ont effectivement remarqué que l'utilisation de cet additif permet de limiter la formation de sous-produits issus de l'homocouplage des deux partenaires et donc d'obtenir de meilleurs rendements en produit de couplage attendu.[53]

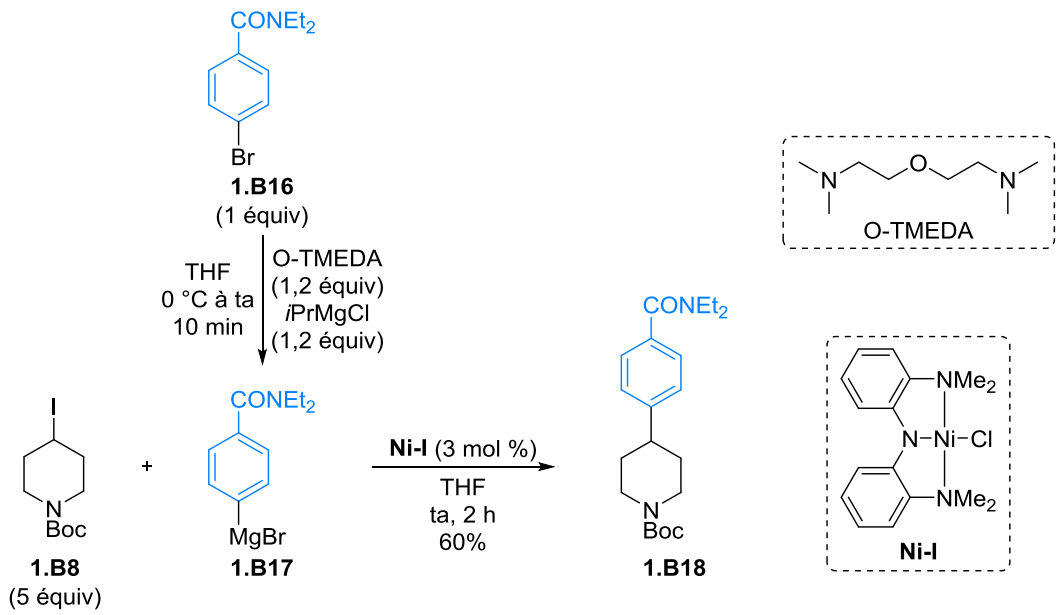


Schéma 10

Les couplages de type Kumada-Corriu catalysés par des complexes de fer, moins chers et moins toxiques que les complexes de nickel, ont également été étudiés. Par exemple, le groupe de Gaertner a montré que le liquide ionique bmim-$FeCl_4$ catalysait efficacement le couplage croisé entre des halogénures d'alkyle secondaires et des réactifs de Grignard aromatiques.[54] Ce liquide ionique, facilement préparé par traitement du $FeCl_3$•$6H_2O$ (1 équiv) par le chlorure de butylméthylimidazolium (1 équiv), est stable à l'air.[55] Ainsi, lorsque la *N*-Me-4-bromopipéridine **1.B19** (1 équiv) a été traitée par le bromure de *p*-fluorophénylmagnésium **1.B20** (2,5 équiv) en présence de bmim-$FeCl_4$ (5 mol %), le produit de couplage **1.B21** a été obtenu avec un rendement de 79% (Schéma 11). Selon les auteurs, l'avantage principal de ce système biphasique liquide ionique/Et_2O repose sur le recyclage du liquide ionique (catalyseur) qui, après 5 cycles, donne un rendement en produit de couplage croisé similaire. En revanche, d'un point de vue pratique, la séparation de phase doit être relativement difficile au vue de la quantité de liquide ionique introduite. De plus, l'analyse de la partie expérimentale s'avère remettre en cause la notion de recyclage puisque 5 mol % de bmim-$FeCl_4$ frais semblerait être ajouté à chaque cycle. Toutefois, la perspective de développer un couplage croisé énantiosélectif en utilisant un liquide ionique chiral reste intéressante.

[53] L'O-TMEDA pourrait également avoir un impact sur l'équilibre de Schlenk en favorisant la formation de RMgX, voir Yousef, R. I.; Walfort, B.; Rüffer, T.; Wagner, C.; Schmidt, H.; Herzog, R.; Steinborn, D. *J. Organomet. Chem.* **2005**, *690*, 1178-1191.

[54] Bica, K.; Gaertner, P. *Org. Lett.* **2006**, *8*, 733-735.

[55] Ce liquide ionique trouve pour la première fois une application en couplage croisé. Il a été découvert en 2004 par le groupe de Hamaguchi, voir Hayashi, S.; Hamaguchi, H. *Chem. Lett.* **2004**, *33*, 1590-1591.

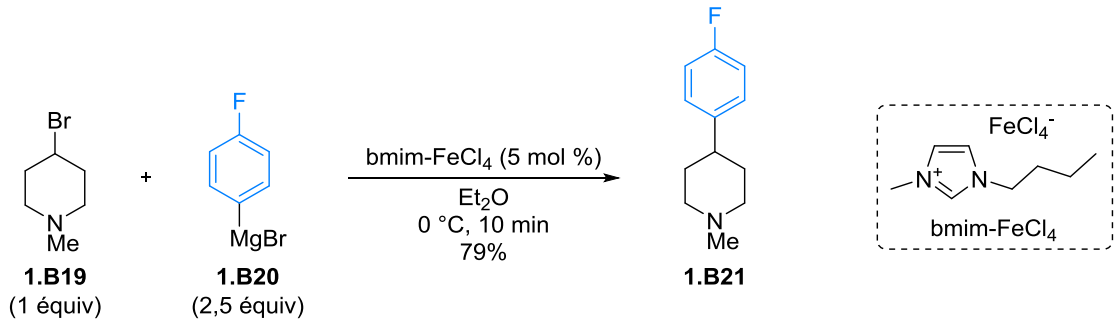


Schéma 11

Le groupe de Hu a d'ailleurs récemment tenté de développer un couplage croisé énantiosélectif de type Kumada catalysé par du fer entre des halogénures d'alkyle et des réactifs de Grignard aromatiques. Pour ce faire, plusieurs catalyseurs de fer optiquement actifs (**Fe-I** à **Fe-IV**), où l'atome de fer est complexé par un ligand BOPA (Bis-Oxazolinyl-Phényl-Amido), ont été synthétisés (Schéma 12).[56,57] L'utilisation d'un ligand BOPA tridentate type pince permet de stabiliser le complexe de fer à différents degrés d'oxydation et empêche ainsi la formation de nanoparticules de fer. De plus, la modulabilité au niveau des substituants R du motif chiral oxazoline permet d'introduire de la diversité et d'étudier l'impact sur le rendement et sur l'excès énantiomérique de la réaction de couplage. Ainsi, l'efficacité du catalyseur **Fe-IV** (5 mol %) a d'abord été mise en évidence par les auteurs puisque la *N*-Boc-4-iodopipéridine **1.B8** (1 équiv) a été couplée avec le bromure de phénylmagnésium **1.B22** (1 équiv) avec un très bon rendement de 88% après seulement 1 h de réaction à ta dans le THF. Toutefois, lorsque des halogénures d'alkyle pro-chiraux ont été utilisés, de faibles excès énantiomériques atteignant 19% ont été obtenus pour la réaction de couplage, soulignant la difficulté de mettre au point un couplage de Kumada asymétrique.[58]

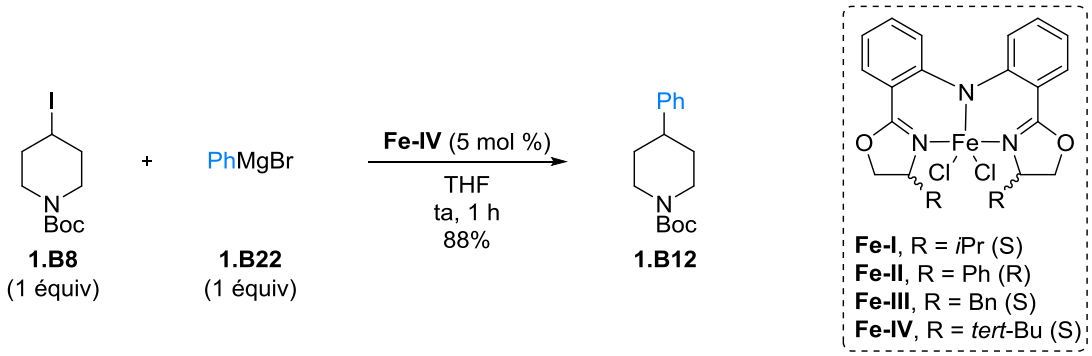
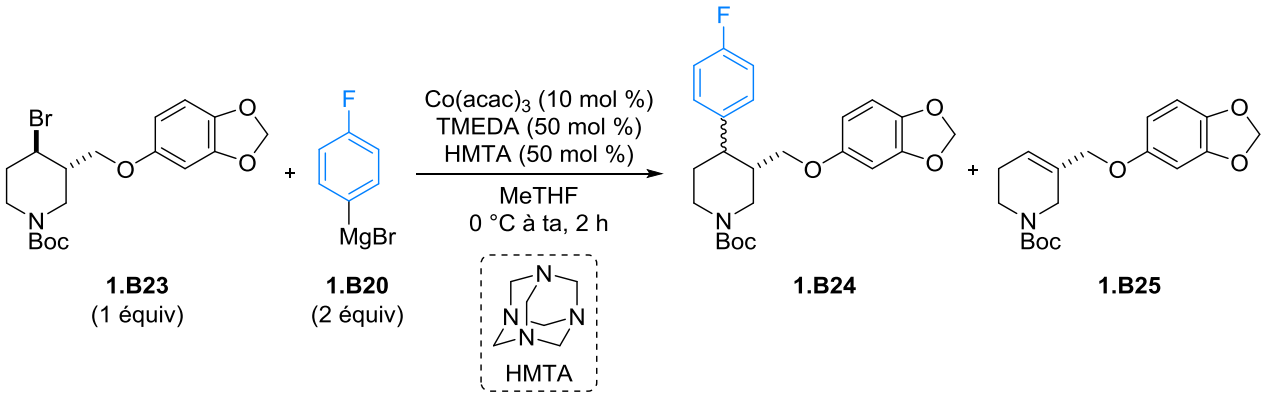


Schéma 12

En revanche, un couplage de Kumada diastéréosélectif entre une 4-bromopipéridine substituée en C3 et un réactif de Grignard aromatique a été décrit par le groupe de Linclau.[59] Ainsi, la pipéridine

[56] Bauer, G.; Cheung, C. W.; Hu, X. *Synthesis* **2015**, *47*, 1726-1732.
[57] Pour la synthèse du catalyseur, voir Inagaki, T.; Phong, L. T.; Furuta, A.; Ito, J. *Chem. Eur. J.* **2010**, *16*, 3090-3096.
Pour la synthèse des ligands BOPA, voir référence 56.
[58] Aujourd'hui, un seul couplage croisé énantiosélectif de type Kumada catalysé par du fer entre des α-chloroesters et des réactifs de Grignard aromatiques a été décrit, voir Jin, M.; Adak, L.; Nakamura, M. *J. Am. Chem. Soc.* **2015**, *137*, 7128-7134.
[59] Despiau, C. F.; Dominey, A. P.; Harrowven, D. C.; Linclau, B. *Eur. J. Org. Chem.* **2014**, *20*, 4335-4341.

disubstituée *trans*-**1.B23** (*trans*/*cis* > 99:1) (1 équiv) et le bromure de *p*-fluorophénylmagnésium **1.B20** (2 équiv) ont été mis en réaction en présence d'un système catalytique optimisé composé de $Co(acac)_3$ (10 mol %), de TMEDA (50 mol %) et d'hexaméthylènetétramine (HMTA) (50 mol %) dans le MeTHF à ta pendant 2 h (Tableau 2, entrée 1).[60] Le produit de couplage **1.B24** a été formé majoritairement (*trans*-**1.B24**/*cis*-**1.B24** = 9:1) mais le produit de départ n'a pas été totalement consommé et le produit **1.B25** issu de la β-H élimination a également été formé (**1.B23**/**1.B24**/**1.B25** = 15:80:5)[65]. Lorsque la réaction a été réalisée à l'échelle du gramme à partir de la pipéridine disubstituée **1.B23** présente sous forme d'un mélange de diastéréoisomères (*trans*-**1.B23**/*cis*-**1.B23** = 30:70), le rapport **1.B23**/**1.B24**/**1.B25**[65] a légèrement évolué à 11:88:<1 avec un rapport diastéréroisomérique *trans*-**1.B24**/*cis*-**1.B24** de 88:12 (Tableau 2, entrée 2). Dans ce cas, les produits *trans*-**1.B24** et *cis*-**1.B24** ont été isolés en mélange avec un rendement de 76%. Signalons que la stéréochimie relative de l'atome de brome en C4 par rapport au substituant en C3 de **1.B23** n'a pas d'influence sur le rapport diastéréroisomérique de **1.B24**. Ainsi, suite à ces résultats, les auteurs confirment la diastéréoconvergence de la réaction de couplage croisé catalysée par du cobalt, diastéréoconvergence qui s'expliquerait par le passage par des intermédiaires radicalaires au cours du cycle catalytique.[61,62] Une simple déprotection de l'amine a ensuite permis aux auteurs d'obtenir la (±)-paroxétine, un antidépresseur, avec un rendement quantitatif.[63]



1.B23 (1 équiv) **1.B20** (2 équiv) **1.B24** **1.B25**

Entrée	**1.B23** *trans*/*cis*	**1.B24** *trans*/*cis* [64]	Rapport **1.B23**/**1.B24**/**1.B25**[65]	**1.B24** Rdt (%)
1	> 99:1	9:1	15:80:5	77
2	30:70	88:12	11:88:<1	76

Tableau 2

[60] La combinaison en couplage croisé des deux amines TMEDA/HMTA a déjà été décrite par le groupe de Cahiez, voir Cahiez, G.; Habiak, V.; Duplais, C.; Moyeux, A. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2007**, *46*, 4364-4366.

[61] Voir la partie « II.6. Études mécanistiques ».

[62] Pour expliquer la formation du diastéréoisomère *cis* défavorisé d'un point de vue thermodynamique, le passage par un organocobalt axial intermédiaire qui pourrait être chélaté avec le groupement Boc a été proposé par les auteurs.

[63] L'approche synthétique de la (±)-paroxétine est ici unique avec l'introduction du noyau aromatique en fin de synthèse. La (±)-paroxétine a été mise sur le marché par GlaxoSmithKline en 1992 en tant qu'antidépresseur (vendue notamment sous le nom de Paxil). Pour l'étude des propriétés pharmacologiques et thérapeutiques de cette molécule, voir Gunasekara, N.S.; Noble, S.; Benfield, P. *Drugs* **1998**, *55*, 85-120.

[64] Ce rapport a été estimé à partir du spectre RMN ^{19}F du brut réactionnel.

[65] Ce rapport a été estimé à partir du spectre RMN ^{1}H du brut réactionnel.

L'utilisation de réactifs de Grignard restreint généralement la tolérance fonctionnelle et une addition lente au pousse-seringue au sein du milieu réactionnel est souvent nécessaire pour limiter la formation de sous-produits. Une alternative intéressante a donc été le développement de couplages de Negishi en présence de diorganozincs moins réactifs.

I.1.1.5. Couplage de Negishi[66]

En 2005, le groupe de Nakamura a mis au point un couplage croisé de type Negishi catalysé par du fer entre des halogénures d'alkyle primaires et secondaires et des diorganozincs.[67] Les auteurs soulignent l'importance de former le diorganozinc en présence de sels de magnésium pour que la réaction fonctionne.[68] Ainsi, des diarylzincs (Ar_2Zn) ont d'abord été préparés par transmétallation entre le réactif de Grignard correspondant (ArMgX, 2 équiv) et le complexe $ZnCl_2$•TMEDA (1 équiv).[69] Comme un seul aryle est transféré, les auteurs ont ensuite utilisé des diorganozincs mixtes portant un ligand non transférable afin d'éviter la perte d'un aryle pouvant être à haute valeur ajoutée. Par exemple, les auteurs ont préparé le diorganozinc mixte **1.B27** à partir de l'organozincique **1.B26** (1 équiv) et de $TMSCH_2MgCl$ (1 équiv) (Schéma 13). Signalons que l'utilisation de diorganozincs présente un avantage pratique comparé aux réactifs de Grignard puisqu'ils peuvent être additionnés sans recours au pousse seringue.[70] Les auteurs ont ainsi pu obtenir la *N*-Boc-4-cyanophénylpipéridine **1.B28** avec un bon rendement de 69% à partir de la *N*-Cbz-4-bromopipéridine **1.B1** en présence de $FeCl_3$ (5 mol %) et de TMEDA (2 équiv) dans le THF à 30 °C pendant 24 h.

---

[66] En 2015, un couplage croisé entre la *N*-Boc-4-bromopipéridine **1.B7** et le diphénylzinc dans le benzène à ta sans ajout d'un métal de transition supplémentaire a été réalisé par le groupe d'Ingleson. La pipéridine arylée a été isolée avec un excellent rendement de 86%, voir Dunsford, J. J.; Clark, E. R.; Ingleson, M. J. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2015**, *54*, 5688-5692.

[67] Nakamura, M.; Ito, S.; Matsuo, K.; Nakamura E. *Synlett* **2005**, *11*, 1794-1798.

[68] Le groupe de Lei a mis en évidence les différences cinétiques et structurelles entre des diorganozincs préparés à partir d'organolithiens et ceux préparés à partir de réactifs de Grignard, voir Jin, L.; Liu, C.; Liu, J.; Hu, F.; Lan, Y.; Batsanov, A. S.; Howard, J. A. K.; Marder, T. B.; Lei A. *J. Am. Chem. Soc.* **2009**, *131*, 16656-16657.

[69] Contrairement à $ZnCl_2$, le complexe $ZnCl_2$•TMEDA présente l'avantage d'être stable à l'air et à l'humidité. Il a été préparé et décrit pour la première fois en 1977 par le groupe d'Isobe. Il a été utilisé à cette époque pour la formation de trialkylzinclithium, voir Isobe, M.; Kondo, S.; Nagasawa, N.; Goto, T. *Chem. Lett.* **1977**, *6*, 679-682.

[70] En 2005, l'utilisation de réactifs de Grignard en réaction de couplage croisé nécessite généralement l'utilisation d'un pousse seringue. D'après les auteurs, la capacité de transfert d'un ligand de Ph_2Zn vers le catalyseur de fer est plus faible que dans le cas de PhMgBr, ce qui peut limiter la dégradation du catalyseur par le nucléophile.

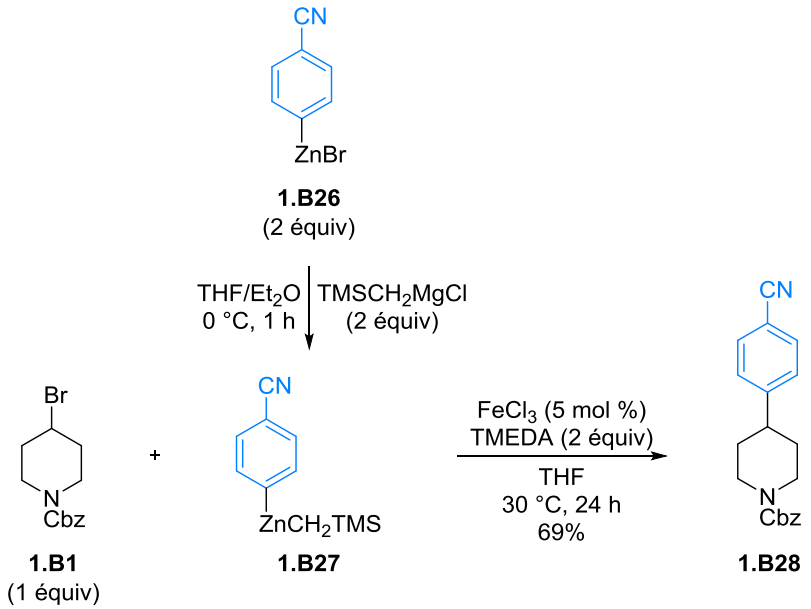


Schéma 13

En 2015, le groupe de Knochel a décrit le premier couplage croisé de type Negishi catalysé par du cobalt entre des halogénures d'alkyle primaires et secondaires et des diorganozincs.[71] Ces derniers ont été préparés à partir de substrats aromatiques par métallation dirigée (CIPE = Complex Induced Proximity Effect) en présence d'une base encombrée, la $TMP_2Zn{\bullet}2MgCl_2{\bullet}2LiCl$ (TMP = 2,2,6,6-tetraméthylpipéridine).[72] Ainsi, la *N*-Boc-4-iodopipéridine **1.B8** a été couplée avec le diorganozinc **1.B30** en présence de $CoCl_2{\bullet}2LiCl$ (20 mol %) et de TMEDA (30 mol %) et la pipéridine **1.B31** correspondante a été isolée avec un rendement de 79% (Schéma 14). Le complexe $CoCl_2{\bullet}2LiCl$ présente l'avantage d'être hautement soluble dans le THF en comparaison avec $CoCl_2$.[73] De plus, l'utilisation de catalyseurs sous forme de ate-complexes a déjà été décrite dans la bibliographie pour améliorer l'efficacité de certaines réactions métallo-catalysées.[74] Signalons que cette réaction est chimiosélective puisque la présence d'un ester est tolérée.

[71] Hammann, J. M.; Haas, D.; Knochel, P. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2015**, *54*, 4478-4481.

[72] Cette base complexe est notamment utilisée pour réaliser la zincation d'hétérocycles sensibles à la magnésiation ou à la lithiation. Elle a été développée par le groupe de Knochel et se prépare par transmétallation entre $ZnCl_2$ (1 équiv) et TMPMgCl•LiCl (2 équiv), voir Wunderlich, S. H.; Knochel, P. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2007**, 46, 7685-7688. La base TMPMgCl•LiCl est commerciale en solution dans un mélange THF/toluène (1 M) ou peut se préparer à partir de 2,2,6,6-tetraméthylpipéridine et de *i*PrMgCl•LiCl, voir Wunderlich, S. H.; Rohbogner, C. J.; Unsinn, A.; Knochel, P. *Org. Process Res. Dev.* **2010**, *14*, 339–345.

[73] Ce complexe a été utilisé pour la première fois par le groupe de Cahiez, voir (a) Cahiez, G.; Chaboche, C.; Duplais, C.; Giulliani, A.; Moyeux, A. *Adv. Synth. Catal.* **2008**, *350*, 1484-1488. La synthèse de ce complexe a été décrite par Knochel, voir (b) Hammann, J. M.; Steib, A. K.; Knochel, P. *Org. Lett.* **2014**, *16*, 6500-6503.

[74] Pour l'utilisation de CuCl•2LiCl par le groupe de Kochi en couplage croisé, voir Tamura, M.; Kochi, J. *Synthesis* **1971**, *6*, 303-305. Pour l'utilisation de $MnCl_2{\bullet}2LiCl$ par le groupe de Cahiez en réaction d'addition 1,4, voir Cahiez, G.; Alami, M. *Tetrahedron* **1989**, *45*, 4163-4176. Pour l'utilisation de $MnCl_2{\bullet}2LiCl$ par le groupe de Cahiez en réaction d'acylation, voir Cahiez, G.; Laboue, B. *Tetrahedron Lett.* **1992**, *33*, 4439-4442.

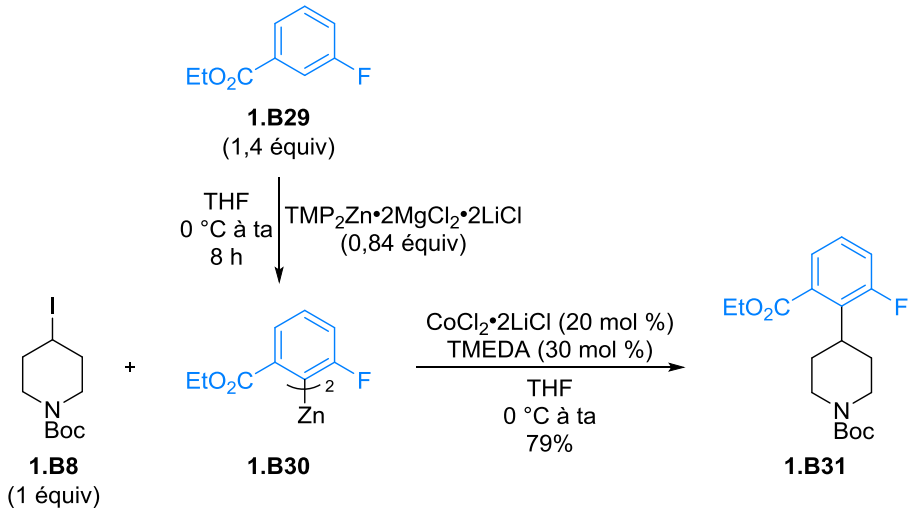


Schéma 14

I.1.1.6. Couplage avec des organomanganèses

En 2016, à l'aide du même complexe de cobalt, $CoCl_2$•2LiCl, le groupe de Knochel a développé le premier couplage croisé entre des iodures d'alkyle secondaires et des diarylmanganèses.[75] Ces derniers ont été préparés par transmétallation entre le complexe $MnCl_2$•2LiCl (1 équiv) et le réactif de Grignard correspondant (2 équiv) (Schéma 15). Ainsi, lorsque la *N*-Boc-4-iodopipéridine **1.B8** (1 équiv) et le di-4-(méthoxyméthoxy)phénylmanganèse **1.B34** (0,7 équiv) ont été traités en présence de $CoCl_2$•2LiCl (20 mol %), la pipéridine **1.B36** substituée par un noyau phénolique protégé par un méthoxylméthyléther (MOM) a été isolée avec un rendement de 75%.[73] Notons que, contrairement aux diorganozincs, les deux aryles de **1.B34** sont transférables. Ces conditions ont ensuite été appliquées à l'arylation de la *N*-Boc-3-iodopipéridine **1.B37** en présence de di-3-((*ter*-butyldiméthylsilyl)oxy)phénylmanganèse **1.B35**. La 3-arylpipéridine **1.B38** a été obtenue avec un rendement modéré de 60%.

[75] Hofmayer, M. S.; Hammann, J. M.; Haas, D.; Knochel, P. *Org. Lett.* **2016**, *18*, 6456-6459.

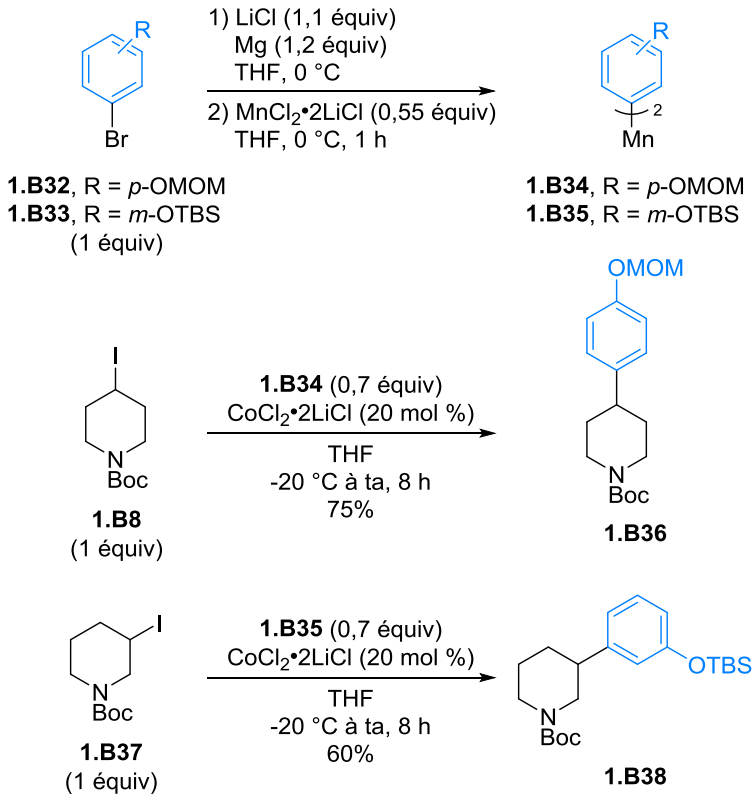


Schéma 15

Signalons que cette réaction présente un intérêt limité d'un point de vue pratique puisqu'elle nécessite la préparation de deux complexes hygroscopiques ($MnCl_2$•2LiCl et $CoCl_2$•2LiCl) et la préparation de deux réactifs organométalliques (réactif de Grignard puis diarylmanganèse). De plus, l'addition du réactif organométallique doit se faire à -20 °C et la charge catalytique en cobalt est élevée. En revanche, bien que la tolérance fonctionnelle soit limitée à celle des réactifs de Grignard, les diorganomanganèses présentent, selon les auteurs, une meilleure réactivité dans ces conditions de couplage bien précises.

L'ensemble des méthodes présentées dans cette première partie implique de travailler avec des réactifs organométalliques dont la préparation et/ou l'utilisation peuvent nécessiter des conditions particulières (addition lente, conditions anhydres, synthèse de divers complexes…) et dont la réactivité en tant que nucléophile peut limiter la présence de fonctions sensibles. C'est pourquoi des couplages croisés réducteurs ont été utilisés pour introduire des noyaux aromatiques sur des 4- et 3-(pseudo)halogénopipéridines.

I.1.2. Fonctionnalisation par couplage croisé réducteur

Pour rappel, cette partie ne traite que des couplages croisés réducteurs dont le cycle catalytique ne fait pas intervenir d'espèce organométallique (Cycle 1, Schéma 2).[16]

I.1.2.1. Réducteur : Zn métallique

Un couplage croisé réducteur entre des bromures d'alkyle secondaires non activés[76] et des bromures d'aryle catalysé par du nickel a été décrit par le groupe de Gong en 2012.[77,78] Après une optimisation des conditions opératoires, une bibliothèque d'(hétéro)arylpipéridines a été obtenue par couplage entre la *N*-Ts-4-bromopipéridine **1.B4** (1 équiv) et les bromures d'(hétéro)aryle correspondants (1 équiv) en présence de NiI_2 (10 mol %), de dtbpy (10 mol %), de pyridine (Py) (1 équiv), de $MgCl_2$ (1 équiv) ainsi que d'un réducteur, le zinc (Zn) (2 équiv), dans le DMA à ta (Schéma 16). Les 4-arylpipéridines **1.B39** à **1.B41**, possédant un méthoxy en position *para*, *méta* ou *ortho* du noyau aromatique, ont été isolées avec des rendements respectifs de 91%, 79% et 83%. La réaction tolère également la présence de substituants électroattracteurs ou de fonctions amines ou alcools libres. En effet, les produits de couplage **1.B42** à **1.B45** ont été obtenus avec des rendements compris entre 44% et 80%. Enfin, des bromures d'(hétéro)aryle comme la 2-bromopyridine ou la 8-bromoquinoline ont été couplés et les produits correspondants **1.B46** et **1.B47** ont été isolés avec des rendements respectifs de 38% et 96%.[79] En ce qui concerne le rôle des additifs, les auteurs supposent que la présence de $MgCl_2$ active la surface du Zn.[80] La pyridine améliorerait la réactivité des bromures d'aryles puisque l'introduction de seulement 10 mol % de pyridine entraîne une chute de rendement en produit de couplage et favorise la formation du produit d'homocouplage issu du bromure d'alkyle.

---

[76] Est considéré comme halogénure d'alkyle activé tout alkyle possédant un atome d'halogène en position allylique, benzylique, anomérique ou en α de groupements mésomères électroattracteurs.

[77] Wang, S.; Qian, Q.; Gong, H. *Org. Lett.* **2012**, *14*, 3352-3355.

[78] Avant la publication de leurs travaux, les rendements obtenus en utilisant les méthodes décrites dans la bibliographie étaient modérés (<60%) et/ou une température élevée ainsi que des ligands type phosphine relativement chers étaient nécessaires.

[79] Signalons que dans ces conditions, les iodures d'aryle sont peu réactifs alors que les chlorures d'aryle substitués par un groupement électroattracteur sont compatibles. Dans le cas des chlorures d'aryle, il est nécessaire de chauffer le milieu réactionnel à 50 °C et d'ajouter un autre additif (Bu_4NBr, 1 équiv) qui pourrait activer le Zn en retirant les sels à sa surface.

[80] Une autre hypothèse sera formulée deux ans plus tard par le groupe de Gong. En effet, $MgCl_2$ pourrait intervenir lors de l'étape de réduction du nickel(II) par le Zn, voir Zhao, C.; Jia, X.; Wang, X.; Gong, H. *J. Am. Chem. Soc.* **2014**, *136*, 17645–17651.

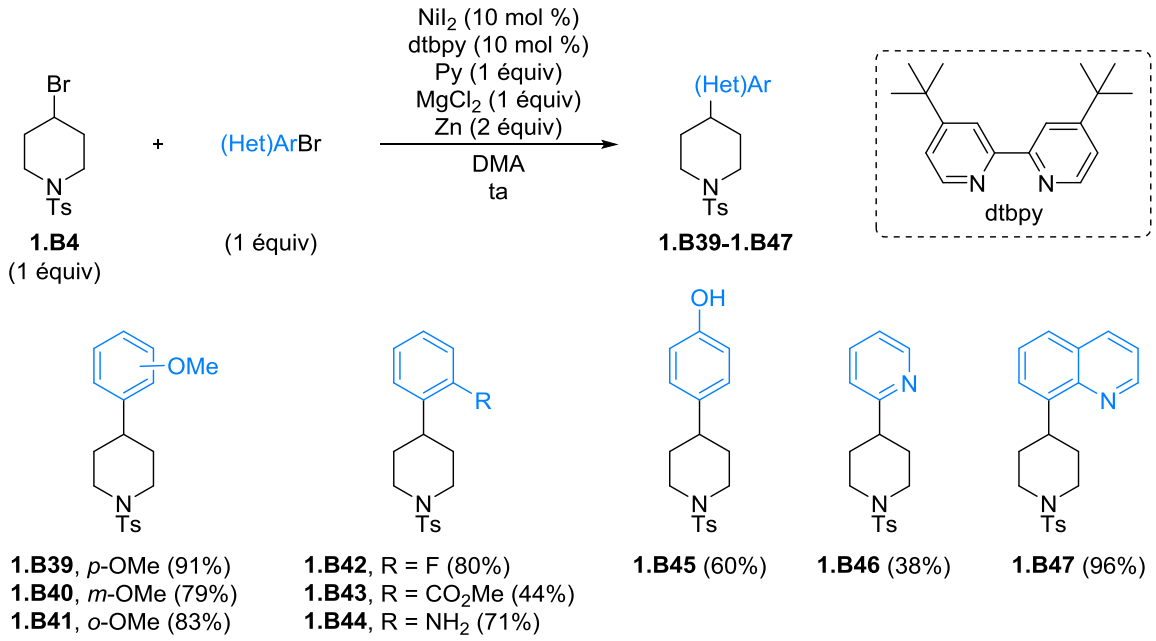


Schéma 16

Deux ans plus tard, des conditions optimisées pour réaliser le couplage entre des bromures d'alkyle secondaires et des pyridines halogénées ont été publiées par le groupe de Ling.[81,82] En effet, l'halogénopyridine ainsi que le Zn ont été introduits en plus grand excès et l'ajout supplémentaire de Bu_4NBr (50 mol %) en tant qu'additif a été effectué (Schéma 17).[79] Dans ces conditions, la pipéridine **1.B46** a été isolée avec un rendement de 70% à partir de la 2-bromopyridine alors que ce produit avait précédemment été obtenu par le groupe de Gong avec un rendement de 38%. La pipéridine **1.B46** a également été formée à partir de la 2-chloropyridine mais avec un rendement plus faible de 42%. D'autre part, des rendements modérés en produit de couplage **1.B48** et **1.B49** (entre 41% et 45%) ont été obtenus en présence de 2-bromopyridines substituées par un méthyle. Signalons que ces conditions restent très largement dépendantes des substrats puisque le produit de couplage **1.B50** issu du couplage entre **1.B4** et la 2-bromoquinoline n'a pas été formé. Les auteurs précisent que le $MgCl_2$ pourrait modifier la nature diélectrique du solvant ou coordinner les complexes de nickel intermédiaires.[83]

[81] Liu, H.; Liang, Z.; Qian, Q.; Lin, K. *Synth. Comm.* **2014**, *44*, 2999-3007.

[82] Le groupe de Weix a également publié un système catalytique optimisé permettant le couplage croisé réducteur catalysé par du nickel entre des bromures d'alkyle primaires et des 2-chloropyridines, voir Everson, D. A.; Buonomo, J. A.; Weix, D. J. *Synlett* **2014**, *25*, 233-238.

[83] McCann, L. C.; Organ, M. G. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2014**, *53*, 4386-4389.

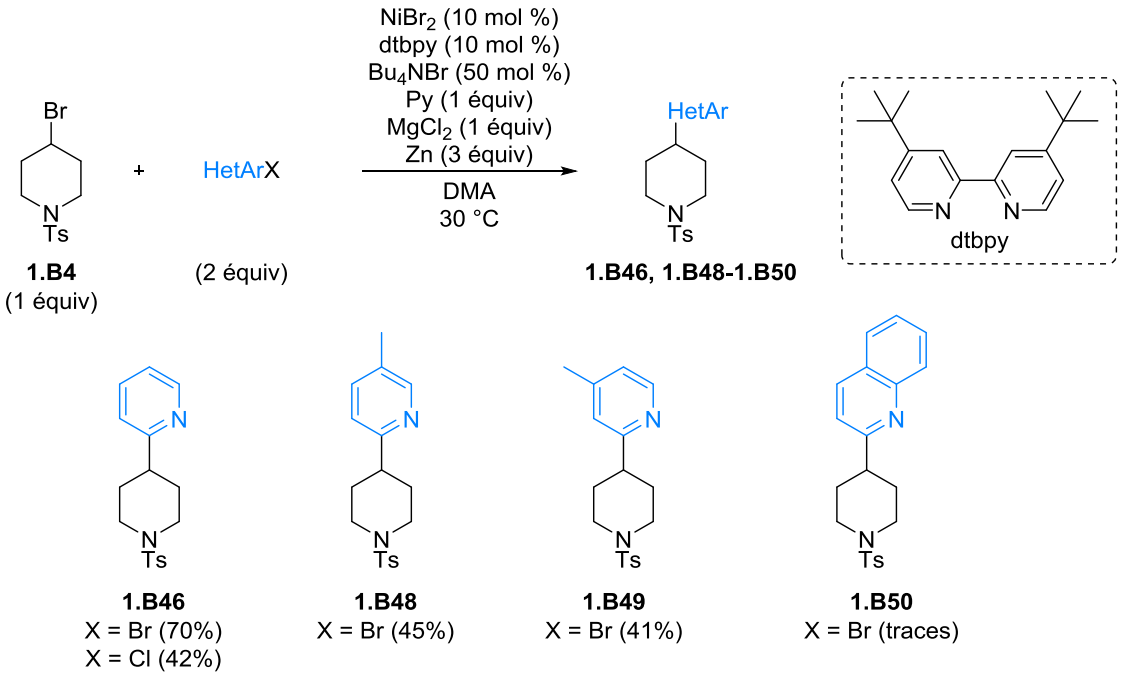


Schéma 17

En 2015, l'entreprise pharmaceutique Merck a déposé un brevet dans lequel figurent deux couplages croisés réducteurs catalysés par du nickel impliquant des 4- et 3-iodopipéridines.[84] Ainsi les pipéridines **1.B53** et **1.B54** ont été formées par couplage croisé réducteur entre les pipéridines iodées correspondantes **1.B51** et **1.B37** (2 équiv) et le tétrazole **1.B52** (1 équiv) en présence de $NiCl_2$•glyme (10 mol %), du ligand 2,2':6',2''-terpyridine **L1** ou 4,4',4''-tri-*tert*-butyl-2,2':6',2''-terpyridine **L2** (60 mol %) et de forts excès de Zn (6 équiv) et de pyridine (5 équiv) dans le DMA à 100 °C pendant 2 h sous irradiation micro-onde (Schéma 18). Des conditions dures (charge catalytique élevée, haute température, excès de réducteur et d'additif) ont donc été utilisées et aucune donnée sur le rendement de ces deux réactions n'a été communiquée.

[84] Merck Sharp and Dohme Corp.; Mandal, M.; Tang, H.; Xiao, L.; Su, J.; Li, G.; Yang, S. W.; Pan, W.; Tang, H.; DeJesus, R.; Hicks, J.; Lombardo, M.; Chu, H.; Hagmann, W.; Pasternak, A.; Gu, X.; Jiang, J.; Dong, S.; Ding, F. X.; London, C.; Biswas, D.; Young, K.; Hunter, D. N.; Zhao, Z.; Yang, D. WO2015/112441 A1, **2015** et US2016/333021 A1, **2016**.

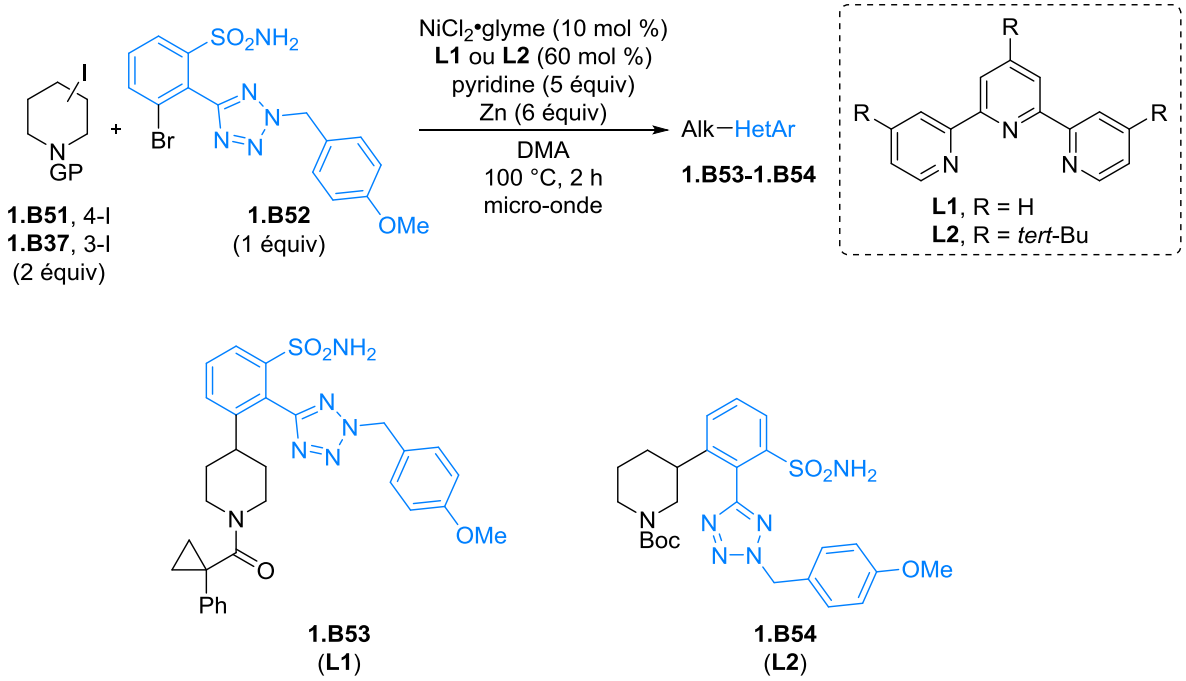


Schéma 18

I.1.2.2. Réducteur : Mn métallique

Le groupe de Molander a développé un couplage croisé réducteur catalysé par du nickel entre des hétérocycles azotés saturés bromés et des (hétéro)aryles bromés.[85] L'avantage majeur de ces travaux repose sur le choix du réducteur, le manganèse. En effet, la poudre de manganèse ne requiert aucune activation alors que la poussière de zinc doit être activée par lavage à l'acide chlorhydrique aqueux. De plus, selon les auteurs, des résultats non reproductibles pourraient être obtenus selon le type de stockage et la durée de conservation de la poussière de zinc. Deux séries de conditions opératoires ont été mises au point par l'équipe de Molander selon la nature du partenaire aryle (bromure d'aryle ou bromure d'hétéroaryle). Ainsi, en présence d'un bromure d'aryle (1 équiv), la *N*-Boc-4-bromopipéridine **1.B7** (1 équiv) a été traitée avec du $NiCl_2$•glyme (10 mol %), de la phénanthroline (Phen) (20 mol %), de la 4-éthylpyridine (4-éthylPy) (50 mol %), du $NaBF_4$ (50 mol %) et du Mn (2 équiv) dans le MeOH à 60 °C pendant 18 h (Schéma 19). Les pipéridines **1.B56** et **1.B57**, dont le noyau aromatique est substitué par un amide ou une cétone, ont alors été isolées avec des rendements respectifs de 53% et 62%. La *N*-Boc-3-bromopipéridine **1.B55** a également été couplée avec le *p*-bromoanisole avec une efficacité moyenne puisque le produit de couplage attendu **1.B58** a été isolé avec un rendement de 50%. Les rendements modérés s'expliquent par la formation minoritaire de deux sous-produits: le produit de déshalogénation issu de la bromopipéridine et le produit d'homocouplage issu du bromure d'aryle.

[85] Molander, G. A.; Traister, K. M.; O'Neill B. T. *J. Org. Chem.* **2014**, *79*, 5771-5780.

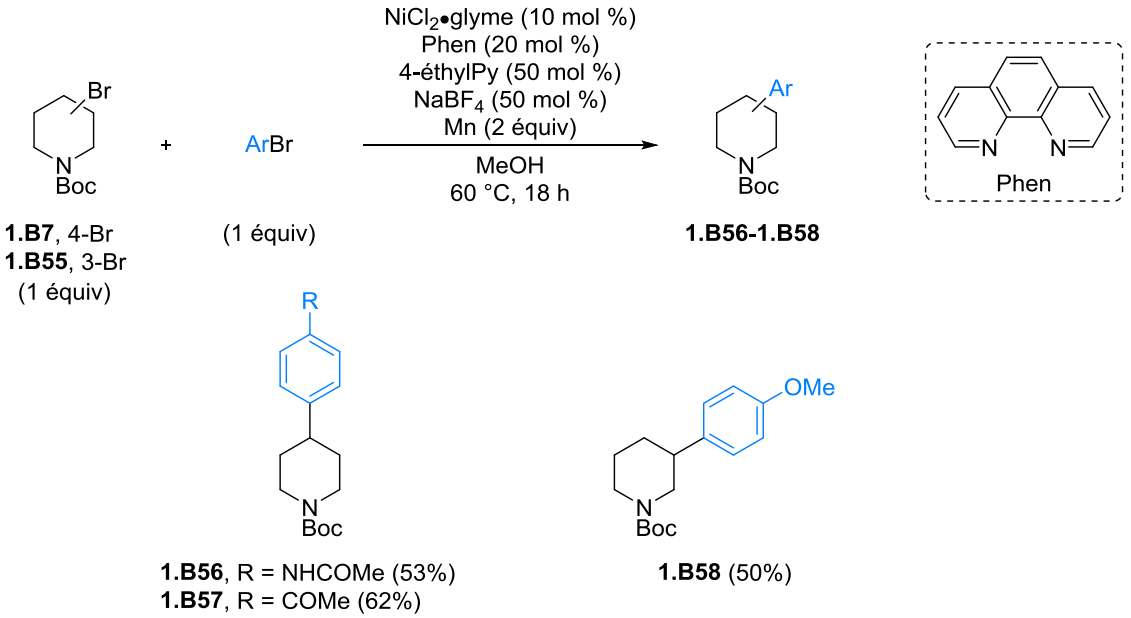


Schéma 19

Une modification des conditions opératoires a ensuite été effectuée pour réaliser le couplage de bromopipéridines avec des hétéroaryles bromés. Ainsi, les pipéridines **1.B59** à **1.B62** fonctionnalisées en C4 par une quinoline, un indole ou une quinoxaline ont été isolées avec des rendements compris entre 27% et 60% (Schéma 20). La réaction présente une efficacité similaire avec la *N*-Boc-3-bromopipéridine **1.B55** puisque la pipéridine **1.B63** substituée en C3 par un indole a été isolée avec un rendement de 48%.

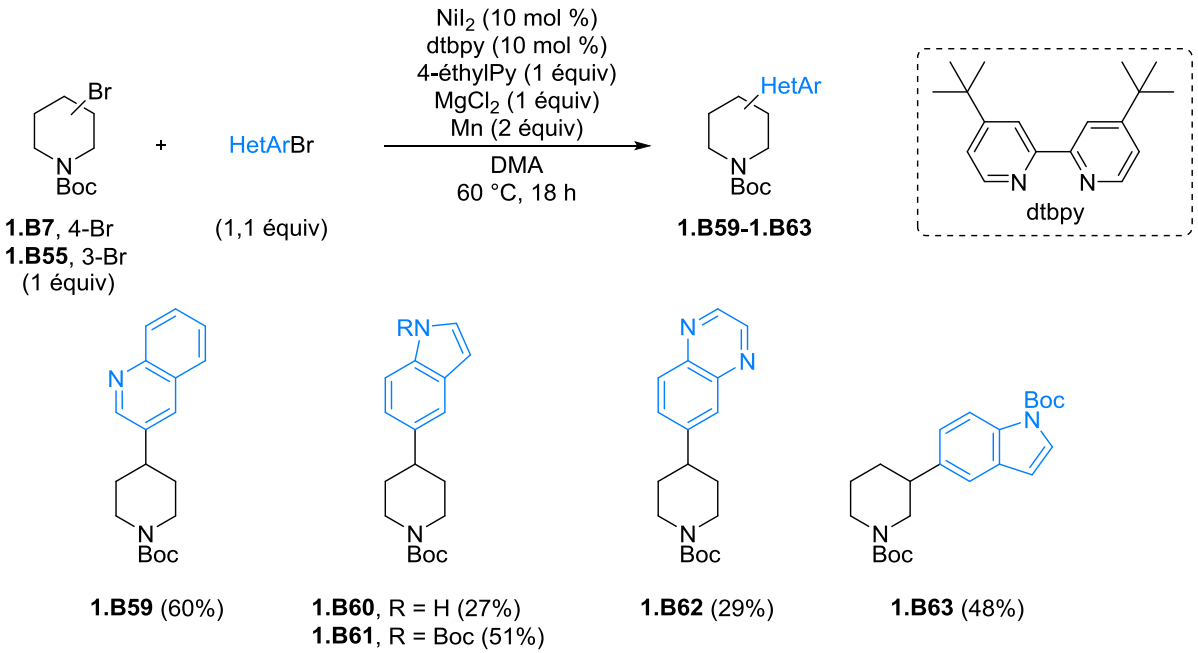


Schéma 20

La réaction a ensuite été appliquée au couplage croisé entre la *N*-Boc-4-iodopipéridine **1.B8** et une variété de 3-bromo-2,1-borazaronaphtalènes dans les conditions similaires à celles décrites précédemment (Schéma 21).[86] Notons que les 2,1-borazaronaphtalènes sont des isostères du naphtalène. Ainsi, la pipéridine **1.B64** a été isolée avec un rendement de 78%. Signalons qu'un substituant allylique porté par l'atome d'azote résiste aux conditions opératoires puisque le produit **1.B65** a été obtenu avec un excellent rendement de 90%. La réaction tolère également la présence de substituants électroattracteurs en position *para* ou *méta* du noyau aromatique porté par l'atome de bore puisque les pipéridines **1.B66** et **1.B67** ont été isolées avec des rendements respectifs de 96% et 74%. Enfin, la substitution du bore par des noyaux hétéroaromatiques type dibenzofurane ou dibenzothiophène ou par un cyclopropyle est compatible avec les conditions de la réaction (**1.B68**, 89% ; **1.B69**, 74% ; **1.B70**, 88%).

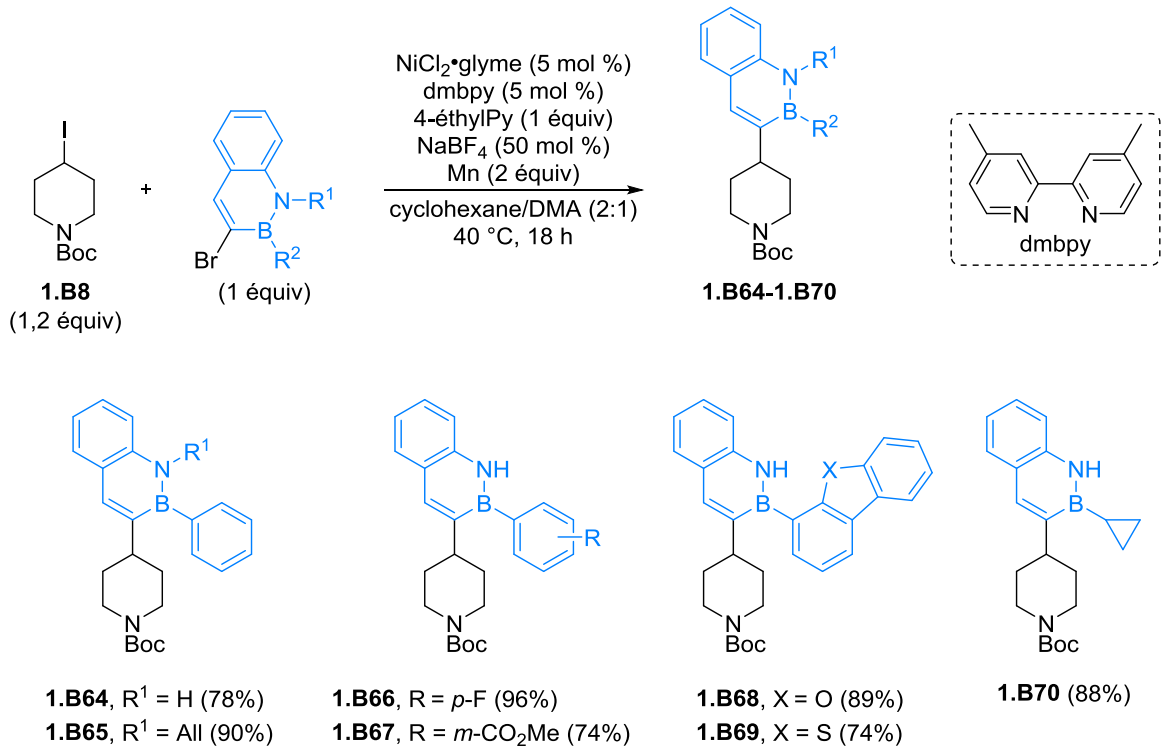


Schéma 21

La disponibilité et le prix des hétérocycles azotés saturés halogénés pouvant être deux facteurs limitants, une alternative utilisant des tosylates a ensuite été proposée par le groupe de Molander.[87,88] Les alkyles tosylates sont obtenus facilement à partir des alcools correspondants peu chers et sont généralement isolés sous forme de solides cristallins stables à ta dans le temps. Lorsque les conditions de couplage précédentes (Schéma 20) ont été appliquées au couplage croisé réducteur

[86] Molander, G. A.; Wisniewski S. R.; Traister K. M. *Org. Lett.* **2014**, *16*, 3692-3695.
[87] Molander, G. A.; Traister, K. M.; O'Neill B. T. *J. Org. Chem.* **2015**, *80*, 2907-2911.
[88] Deux groupes ont également travaillé sur le couplage croisé réducteur faisant intervenir des alkyles tosylates. (a) Le groupe de Liu a développé le couplage croisé réducteur catalysé par du cuivre entre des *N*-Ts-3-tosyloxypyrrolidines et des bromures d'alkyle, voir Liu, J.; Yang, C.; Lu, X.; Zhang, Z.; Xu, L.; Cui, M.; Lu, X.; Xiao, B.; Fu, Y.; Liu, L. *Chem. Eur. J.* **2014**, *20*, 15334-15338 (b) Le groupe de Gong a mis au point un couplage croisé réducteur catalysé par du nickel entre le mésyltosylate et des halogénures d'alkyle, voir Liang, Z.; Xue, W.; Lin, K.; Gong, H. *Org. Lett.* **2014**, *16*, 5620-5623.

entre la *N*-Boc-4-tosyloxypipéridine **1.B71** et le *N*-Boc-5-bromoindole, la pipéridine de départ n'a pas été totalement consommée et deux sous-produits issus de la déshalogénation et de l'homocouplage du bromo(hétéro)aryle ont été obtenus. Remplacer le complexe de nickel NiI_2 et le sel $MgCl_2$ respectivement par le complexe $NiBr_2$•glyme (5 mol %) et KI (1 équiv) a été bénéfique pour la réaction puisque la pipéridine **1.B73** a été isolée avec un rendement de 73% (Schéma 22). Des motifs hétéroaromatiques tels qu'une pyridine (**1.B74**) ou un benzothiophène (**1.B75**) ont également été introduits avec des rendements respectifs de 60% et 42%. Signalons que l'efficacité du couplage chute avec l'utilisation de la *N*-Boc-3-tosyloxypipéridine **1.B72.** En effet, la pipéridine **1.B76** substituée par un indole en C3 a été isolée avec un faible rendement de 24%.

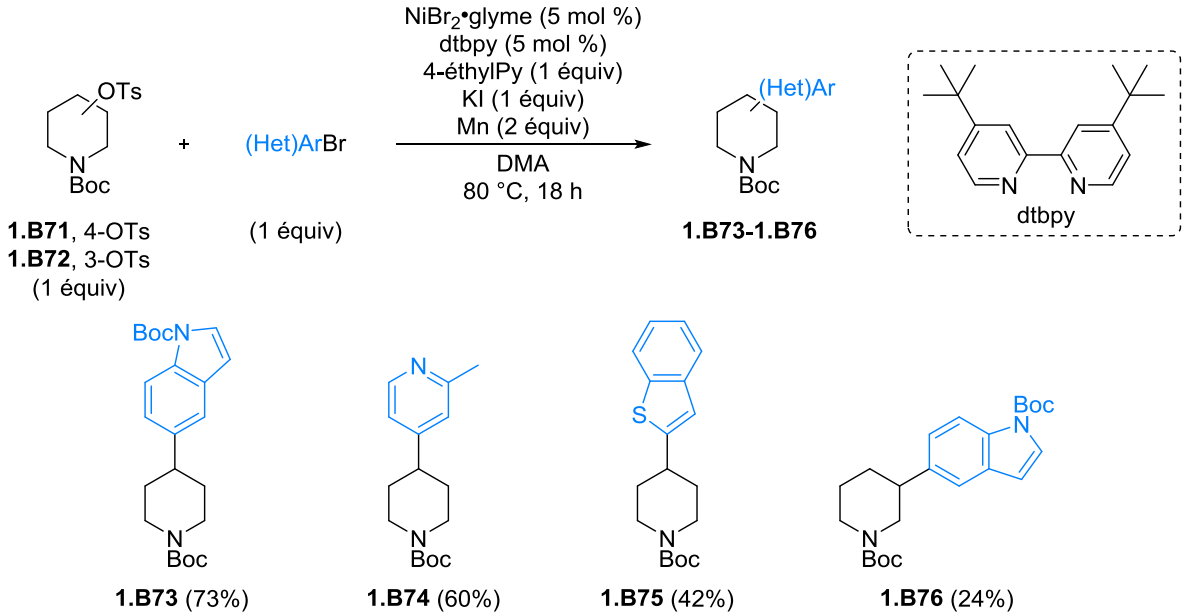


Schéma 22

Les auteurs émettent plusieurs hypothèses concernant le rôle de KI pendant la réaction de couplage. Bien que la génération *in situ* de l'alkyle iodé à partir de l'alkyle tosylate soit généralement mise en avant dans la bibliographie,[88b,89] cette hypothèse est dans leur cas peu valable pour deux raisons. D'abord, la *N*-Boc-4-iodopipéridine **1.B8** n'a jamais été observée par analyse des spectres RMN ^{1}H des bruts réactionnels. D'autre part, un faible rendement de 24% en produit de couplage a été obtenu lorsque la *N*-Boc-4-iodopipéridine **1.B8** a été utilisée dans les mêmes conditions. Ce rendement faible n'est pas dû à une réactivité trop importante de la pipéridine iodée conduisant à une dimérisation du radical alkyle correspondant mais à une faible conversion du substrat dans ces conditions. Le rôle de KI au sein du milieu réactionnel semble donc être complexe. Dès 1977, le groupe de Kumada a montré que l'addition de KI accélèrait la vitesse de réaction d'homocouplage de bromures d'aryle catalysée par du nickel en présence de poussière de Zn.[90] Selon eux, l'ion I^- polarisable pourrait permettre de créer un lien entre les espèces de nickel et les espèces de zinc et ainsi intervenir dans les processus de transfert monoélectronique. Il pourrait également, comme

[89] Ce concept a également été mis en avant dans les réactions de dimérisation d'alkyles pseudo-halogénés catalysées par du nickel : (a) Prinsell, M. R.; Everson D. A.; Weix D. J. *Chem. Commun.* **2010**, *46*, 5743-5745 (b) Xu, H.; Zhao, C.; Qian, Q.; Deng, W.; Gong, H. *Chem. Sci.* **2013**, *4*, 4022-4029.
[90] Zembayashi, M.; Tamao, K.; Yoshida, J.; Kumada, M. *Tetrahedron Lett.* **1977**, *18*, 4089-4091.

$MgCl_2$, faciliter l'étape d'élimination réductrice en intervenant sur la structure du complexe de nickel intermédiaire.[80]

I.1.2.3. Réducteur organique

D'un point de vue industriel, même si les métaux réducteurs tels que le Zn ou le Mn sont encore aujourd'hui relativement abondants, la génération de sels métalliques en quantité stœchiométrique complique l'étape de traitement des déchets. De plus, ces métaux nécessitent l'emploi de solvants de type amide dont l'impact sur la santé, l'environnement et la sécurité est de plus en plus remis en cause.[91] Le groupe de Weix a donc récemment développé un couplage croisé réducteur catalysé par du nickel entre des halogénures d'alkyle et des halogénures d'aryle en présence de tétrakis(diméthylamino)éthylène (TDAE) dans l'acétonitrile.[92] Le TDAE est un réducteur organique commercial sensible à l'oxygène qui doit être conservé sous argon mais dont l'utilisation ne nécessite pas de manipulation dans une boîte à gants.[93] Son fort caractère de donneur d'électrons lui confère un pouvoir réducteur similaire à celui de Zn.[94] Le TDAE a été ponctuellement utilisé lors d'études mécanistiques pour prouver que la formation d'organozinciques ou d'organomanganèses *in situ* n'est pas nécessaire pour que le couplage croisé réducteur fonctionne.[95] Après optimisation des conditions opératoires, la *N*-Boc-4-phénylpipéridine **1.B12** a été isolée avec un rendement de 71% grâce au couplage entre la *N*-Boc-4-iodopipéridine **1.B8** (1,2 équiv) et l'iodobenzène **1.B77** (1 équiv) en présence de $NiI_2 \cdot xH_2O$ (10 mol %), de dtbpy (10 mol %), de NaI (25 mol %) et de TDAE (1,2 équiv) dans l'acétonitrile à 40 °C pendant 24 h (Schéma 23). Signalons que l'ajout supplémentaire de TDAE (2 équiv) ne permet pas d'augmenter la vitesse de réaction, ce qui laisse supposer que la réduction de l'organonickel n'est pas l'étape cinétiquement déterminante du cycle catalytique. De plus, il est possible de maîtriser l'avancement de la réaction en contrôlant l'ajout de TDAE qui peut se faire par étape sans perdre en efficacité.[96] En effet, le complexe de nickel intermédiaire ($LNi(II)X_2$) qui s'accumule au sein du milieu réactionnel en absence de réducteur est stable. Enfin, les auteurs précisent que l'ajout de NaI limite la formation de produits issus de la dimérisation ou de la déshalogénation.

---

[91] Diorazio, L. J.; Hose, D. R. J.; Adlington N. K. *Org. Process Res. Dev.* **2016**, *20*, 760-773.
[92] Anka-Lufford, L. L.; Huihui, K. M. M.; Gower, N. J.; Ackerman, L. K. G.; Weix, D. J. *Chem. Eur. J.* **2016**, *22*, 11564-11567.
[93] 5,62 €/mmol chez Sigma Aldrich (26 avril 2014).
[94] (a) Wiberg, N. *Angew. Chem. Int. Ed.* **1968**, *7*, 766-779 (b) Murphy, J. A. *J. Org. Chem.* **2014**, *79*, 3731-3746.
[95] Everson, D. A.; Shrestha, R.; Weix, D. J. *J. Am. Chem. Soc.* **2010**, *132*, 920-921.
[96] Les auteurs expliquent que, contrairement aux partenaires organométalliques nucléophiles, les partenaires électrophiles ne peuvent pas être additionnés lentement en couplage croisé réducteur. En effet, en absence d'électrophiles, du Ni(0) sous forme de métal précipite. L'utilisation de TDAE est donc une alternative intéressante pour contrôler l'avancement de la réaction.

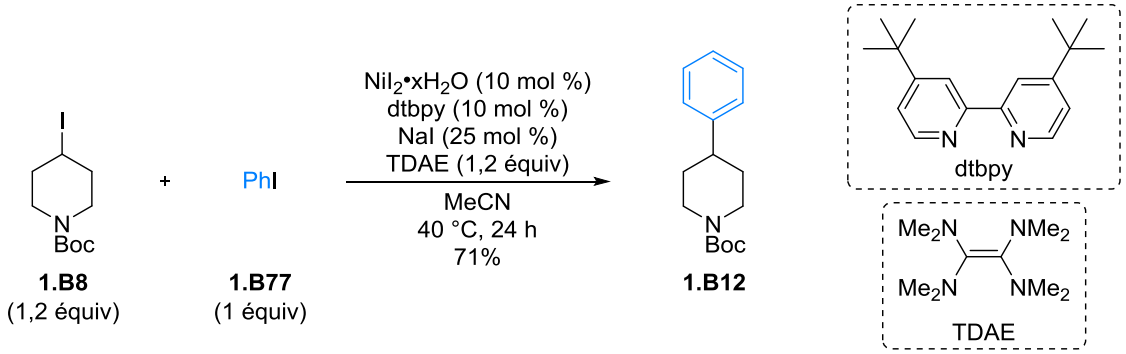


Schéma 23

Depuis 2012, la fonctionnalisation de 4- et 3-(peudo)halogénopipéridines en présence de réducteurs métalliques (Zn ou Mn) ou organique (TDAE) a connu un essor important. Bien qu'une grande variété de noyaux (hétéro)aromatiques ait pu être introduite sur des pipéridines, les conditions opératoires sont complexes et basées sur l'utilisation de partenaires halogénés coûteux et de sels de nickel toxiques. Une nouvelle approche a récemment permis d'obtenir des arylpipéridines par activation de liaisons C(sp^2)–H de partenaires aromatiques.

I.1.3. Fonctionnalisation par activation de liaisons C(sp^2)–H

En 2013, le groupe de Fu a mis au point l'alkylation par activation de liaisons C(sp^2)–H de *N*-oxydes de pyridines catalysée par du palladium en présence de bromures d'alkyle secondaires non activés.[97,76] Ainsi, les 4-bromopipéridines **1.B7** et **1.B1**, respectivement protégées par un -Boc et un -Cbz, ont été traitées avec le 2-méthylpyridine *N*-oxyde **1.B78** (2 équiv) en présence de $Pd(OAc)_2$dppf (dppf = 1,1'-bis(diphénylphosphino)ferrocène)[98] (5 mol %) et de Cs_2CO_3 (2 équiv) dans le toluène à 100 °C pendant 12 h (Schéma 24). Les pipéridines **1.B79** et **1.B80** ont été isolées avec des rendements modérés de l'ordre de 50%. Signalons que la réduction de *N*-oxydes en présence de Zn permet d'accéder facilement à des pipéridines fonctionnalisées par des pyridines.
Cette réaction constitue un des premiers exemples de C–H alkylation d'arènes en présence d'halogénures d'alkyle secondaires catalysée par du palladium.[99,100] Etant donné l'encombrement stérique des halogénures secondaires, l'hypothèse communément admise, selon laquelle l'addition oxydante d'un complexe de palladium au sein d'une liaison C(sp^3)–X d'un dérivé halogéné se produit selon un mécanisme de type S_N2, serait remise en cause.[101] Selon l'étude mécanistique réalisée par les auteurs, la liaison C(sp^3)–Br secondaire serait activée par le palladium par un processus radicalaire.

---

[97] Xiao, B.; Liu, Z.; Liu, L.; Fu, Y. *J. Am. Chem. Soc.* **2013**, *135*, 616-619.
[98] Ce pré-catalyseur a été préparé selon la procédure décrite par le groupe de Oberhauser, voir Gusev, O. V.; Kalsin, A. M.; Peterleitner, M. G.; Petrovskii, P. V.; Lyssenko, K. A.; Akhmedov, N. G.; Bianchini, C.; Meli, A.; Oberhauser, W. *Organometallics* **2002**, *21*, 3637-3649.
[99] (a) Zhao, Y.; Chen, G. *Org. Lett.* **2011**, *13*, 4850-4853 (b) Catellani, M.; Motti, E.; Minari, M. *Chem. Commun.* **2000**, 157-158.
[100] Pour une revue concernant l'alkylation directe d'(hétéro)arènes par activation de liaisons C–H avec des halogénures d'alkyle non activés catalysée par un métal de transition, voir Ackermann, L. *Chem. Commun.* **2010**, *46*, 4866-4877.
[101] (a) Netherton, M. R.; Fu, G. C. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2002**, *41*, 3910-3912 (b) Firmansjah, L.; Fu, G. C. *J. Am. Chem. Soc.* **2007**, *129*, 11340-11341 (c) Monks, B. M.; Cook, S. P. *J. Am. Chem. Soc.* **2012**, *134*, 15297-15300 (d) Stokes, B. J.; Opra, S. M.; Sigman, M. S. *J. Am. Chem. Soc.* **2012**, *134*, 11408-11411.

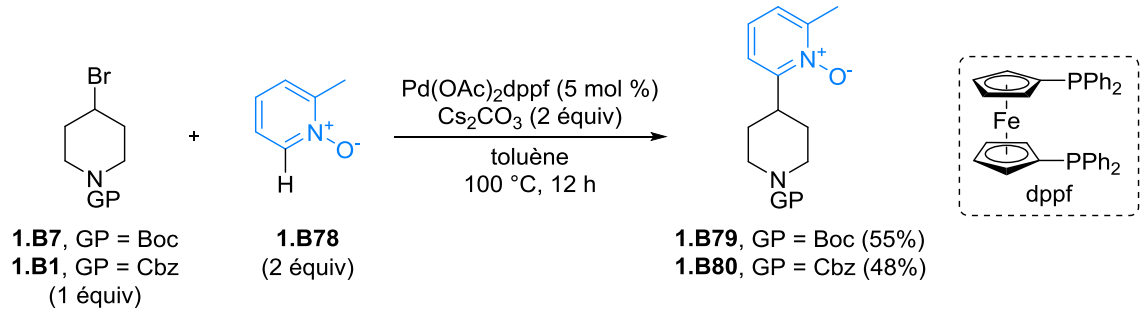


Schéma 24

La plupart des exemples d'alkylation de dérivés aromatiques par activation de liaisons C–H catalysée par un complexe de cobalt utilisent des oléfines comme agents d'alkylation. L'utilisation d'halogénures d'alkyle s'est récemment démocratisée mais la majorité des exemples concerne des dérivés halogénés primaires. En 2014, le groupe de Yoshikai a étendu la réaction d'*ortho*-alkylation d'imines aromatiques par activation de liaisons C–H catalysée par du cobalt à des halogénures d'alkyle secondaires.[102,103] Les auteurs se sont appuyés sur leurs précédents travaux utilisant des chlorures d'aryle pour optimiser les conditions opératoires.[104] Ainsi, la *N*-Boc-4-bromopipéridine **1.B7** (2 équiv) et la (*E*)-4-méthoxy-*N*-(1-phényléthylidène)aniline **1.B81** (1 équiv) ont été mises en réaction en présence de $CoBr_2$ (10 mol %), du sel de di*iso*propylimidazolinium **L3** (10 mol %) et de *tert*-$BuCH_2MgBr$ (3 équiv) dans le THF à ta pendant 24 h (Schéma 25). Dans ces conditions, la *N*-Boc-2-acétylphénylpipéridine **1.B82** a été obtenue avec un rendement de 42%.

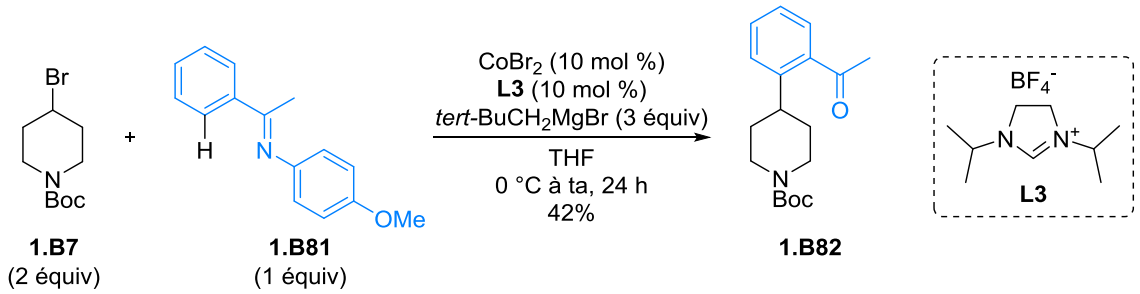


Schéma 25

[102] (a) Gao, K.; Yoshikai N. *J. Am. Chem. Soc.* **2013**, *135*, 9279-9282 (b) Gao, K.; Yamakawa, T.; Yoshikai, N. *Synthesis* **2014**, *46*, 2024-2039.

[103] L'*ortho*-alkylation de cétones aromatiques a été réalisée pour la première fois par catalyse au ruthénium en présence d'oléfines en 1993, voir Murai, S.; Kakiuchi, F.; Sekine, S.; Tanaka, Y.; Kamatani, A.; Sonoda, M.; Chatani, N. *Nature* **1993**, *366*, 529-531.

[104] Les auteurs ont développé l'*ortho* C–H arylation d'imines aromatiques catalysée par du cobalt à partir de chlorures d'aryle, voir Gao, K.; Lee, P.; Long, C.; Yoshikai, N. *Org. Lett*. **2012**, *14*, 4234-4237.

Des études mécanistiques mettant en évidence le passage par des espèces radicalaires ont permis aux auteurs de proposer le cycle catalytique présenté sur le Schéma 26. Après réduction du cobalt(II) par le réactif de Grignard en une espèce de cobalt active **1.BA** dont le degré d'oxydation n'a pas été déterminé (n), une réaction de cyclométallation (addition oxydante puis élimination réductrice) en présence de l'imine aromatique mènerait au complexe de cobalt intermédiaire **1.BB** en libérant du néopentane.[105] Deux transferts monoélectroniques (SET) successifs de **1.BB** vers le dérivé halogéné, suivie d'une élimination réductrice (ER) et d'une transmétallation avec le réactif de Grignard, libèreraient le produit d'alkylation attendu et régénèreraient l'espèce de cobalt active **1.BA**. Le complexe de cobalt **1.BD** pourrait, avant l'élimination réductrice, subir une réaction de β-H élimination (**1.BE**) suivie d'une réinsertion du complexe d'hydrure de cobalt au sein de l'oléfine et mener aux complexes **1.BD** ou **1.BD'**. En effet, les sous-produits isomérisés de type **1.BF** ont déjà été observés par les auteurs. Néanmoins, l'implication d'oléfines dans le cycle catalytique principal serait exclue car celles-ci sont beaucoup moins réactives que leurs équivalents halogénés dans les mêmes conditions.[106] D'autre part, le sous-produit issu de l'*ortho*-néopentylation lors de la cyclométallation n'a jamais été observé avec un rendement supérieur à 2%. Enfin, bien que ce mécanisme présente des similarités avec celui proposé dans le cas d'un couplage croisé catalysé par du cobalt, une différence majeure repose sur l'ordre de réactivité des dérivés halogénés. En effet, alors que les dérivés chlorés et bromés présentent une réactivité similaire,[107] les dérivés iodés sont majoritairement transformés en produit de déshalogénation.

[105] Pour une étude de l'étape de cyclométallation, voir Klein, H.; Camadanli, S.; Beck, R.; Leukel, D.; Flörke, U. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2005**, *44*, 975-977.

[106] De plus, il est nécessaire d'additionner le réactif de Grignard en excès alors que dans le cas de partenaires de type alcène ou alcyne, l'addition d'une quantité catalytique de réactifs de Grignard suffit pour que la réaction soit efficace. Cette observation va donc dans le sens de deux mécanismes différents selon le partenaire alkylant utilisé, voir Lee, P.; Fujita, T.; Yoshikai, N. *J. Am. Chem. Soc.* **2011**, *133*, 17283-17295.

[107] Les auteurs ont noté l'activation chimiosélective de la liaison C(sp^3)–Br par rapport à la liaison C(sp^3)–Cl.

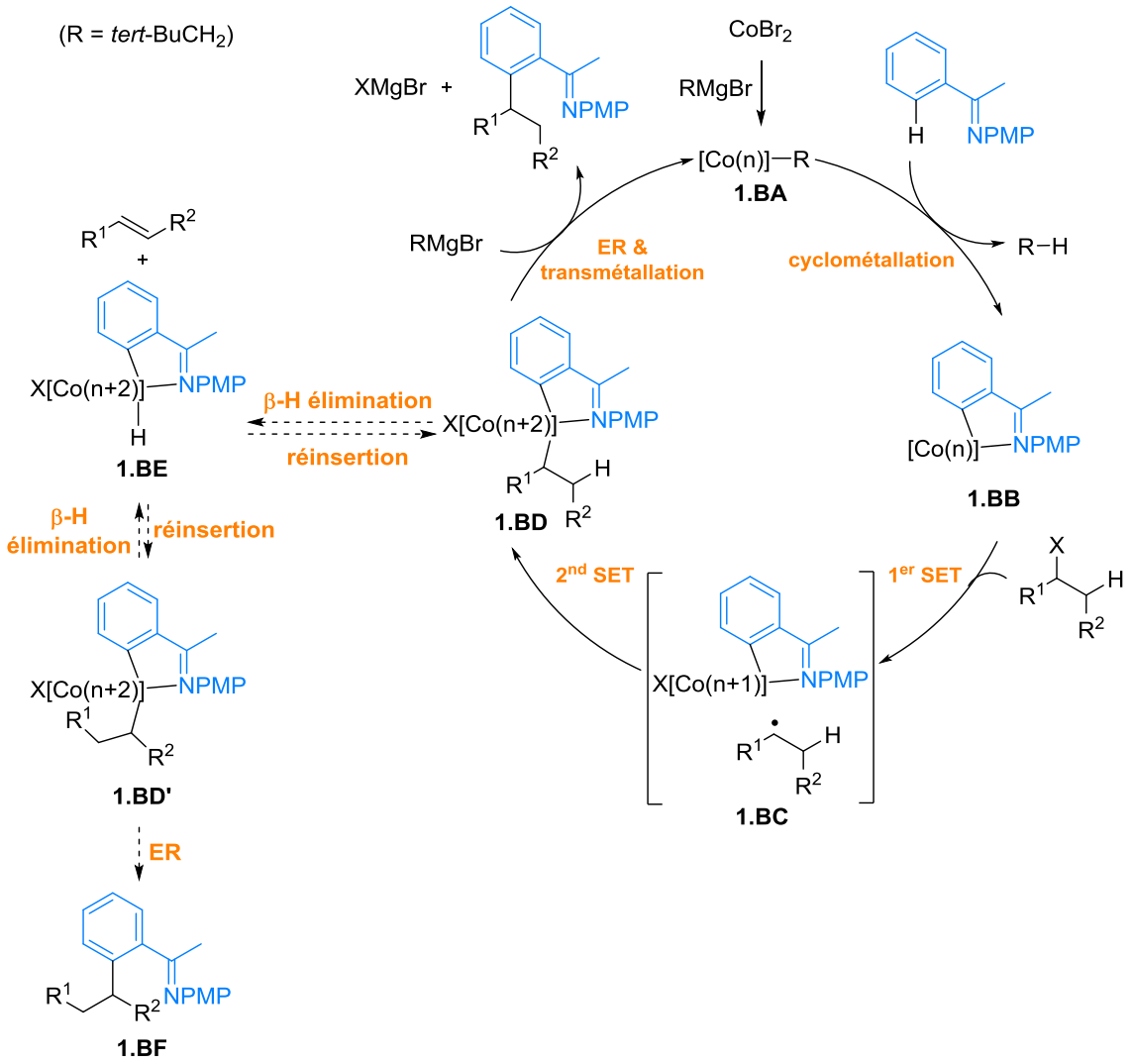

(R = tert-BuCH2)
XMgBr +
NPMP
R1
R2
CoBr2
RMgBr
[Co(n)]—R
1.BA
H
NPMP
RMgBr
ER &
transmétallation
cyclométallation
R−H
R1
R2
+
X[Co(n+2)]—NPMP
H
1.BE
β-H élimination
réinsertion
X[Co(n+2)]—NPMP
R1
H
R2
1.BD
[Co(n)]—NPMP
1.BB
β-H
élimination
réinsertion
X[Co(n+2)]—NPMP
R1
R2
1.BD'
2nd SET
1er SET
X
R1
H
R2
X[Co(n+1)]—NPMP
R1
H
R2
1.BC
ER
R1
R2
NPMP
1.BF

Schéma 26

I.2. Vinylation de 4-halogénopipéridines

L'introduction métallo-catalysée de motifs vinyliques à partir de 4-halogénopipéridines a également été étudiée. Des couplages croisés de type Heck, Kumada-Corriu, Negishi ou Suzuki-Miyaura ainsi que des couplages croisés réducteurs ont été mis au point. Plus récemment, la vinylation de pipéridines par carboboration ou hydroalkylation d'alcynes a également été décrite.

I.2.1. Fonctionnalisation par couplage croisé « classique »

I.2.1.1. Couplage de Heck

En 2014, une réaction de Heck catalysée par du palladium entre des halogénures d'alkyle et des dérivés styréniques a été développée par le groupe de Zhou.[108,109] Après optimisation des conditions opératoires, le couplage entre la *N*-Cbz-4-iodopipéridine **1.B83** (1 équiv) et le styrène **1.B84** (2 équiv) en présence de $Pd(PPh_3)_4$ (5 mol %), de dppf (7 mol %) et de $CyNMe_2$ (1,5 équiv) dans le trifluorométhylbenzène à 110 °C pendant 36 h a été réalisé (Schéma 27). La pipéridine **1.B85** souhaitée a été isolée avec un rendement de 86% et un rapport (*E*)/(*Z*) de 10:1. Ces conditions permettent de limiter la formation du sous-produit issu de l'insertion de deux molécules de styrène.

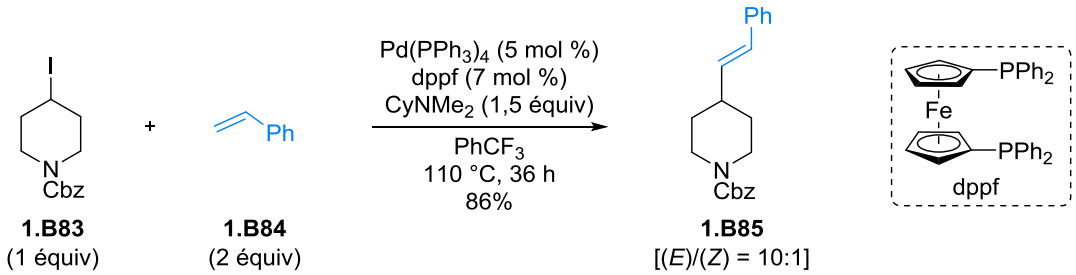


Schéma 27

La même année, le groupe d'Alexanian a publié la première réaction de Heck intermoléculaire catalysée par du palladium faisant intervenir des iodures d'alkyle primaires ou secondaires et des partenaires vinyliques non styréniques.[110] La formation du sous-produit issu de la réduction de la double liaison, qui proviendrait de l'abstraction d'un atome d'hydrogène au solvant, a été le principal problème rencontré par les auteurs lors de l'optimisation des conditions opératoires.[111,112] Cependant, l'utilisation d'une base inorganique telle que K_3PO_4 (2 équiv) et d'un solvant tel que $PhCF_3$, dont l'abstraction d'hydrogène est limité, a permis de coupler la *N*-Ts-4-iodopipéridine **1.B4**

[108] Zou, Y.; Zhou, J. S. *Chem. Commun.* **2014**, *50*, 3725-3728.

[109] Dans la bibliographie, cette réaction a également été catalysée par des complexes de cobalt ou de titane mais, dans les deux cas, un réactif de Grignard en excès a été ajouté au milieu réactionnel. (a) Catalyse au cobalt, voir Affo, W.; Ohmiya, H.; Fujioka, T.; Ikeda, Y.; Nakamura, T.; Yorimitsu, H.; Oshima, K.; Imamura, Y.; Mizuta, T.; Miyoshi, K. *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, *128*, 8068-8077 (b) Catalyse au titane, voir Terao, J.; Watabe, H.; Miyamoto, M.; Kambe N. *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **2003**, *76*, 2209-2214.

[110] McMahon, C. M.; Alexanian, E. J. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2014**, *53*, 5974-5977.

[111] Pour une meilleure compréhension, voir le mécanisme décrit sur le Schéma 29.

[112] Pour commencer l'optimisation, les auteurs se sont appuyés sur leurs conditions développées dans le cas d'une réaction de Heck intramoléculaire, voir Bloome, K. S.; McMahen, R. L.; Alexanian, E. J. *J. Am. Chem. Soc.* **2011**, *133*, 20146-20148.

(1 équiv) avec le crotononitrile **1.B86** (3 équiv) en présence de $Pd(PPh_3)_4$ (10 mol %) (Schéma 28). Dans ces conditions, la pipéridine **1.B87** a été isolée avec un rendement de 79% et un rapport (*E*)/(*Z*) de 66:33.[113]

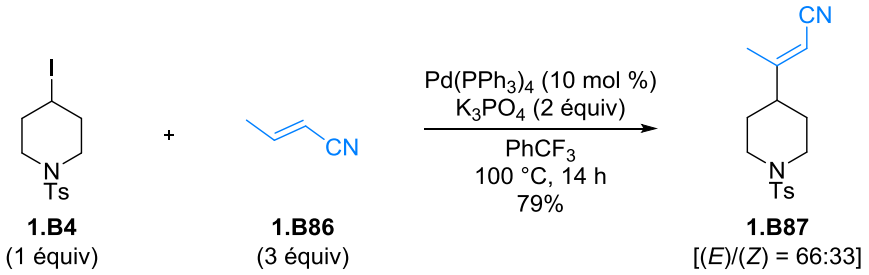


Schéma 28

Le groupe de Zhou et le groupe d'Alexanian ont proposé le même mécanisme élaboré à partir de plusieurs résultats expérimentaux (pièges à radicaux, horloges radicalaires, sondes stéréochimiques) (Schéma 29). Ainsi, un premier transfert monoélectronique du complexe de palladium(0) **1.BG** vers le dérivé halogéné génèrerait la formation d'un radical alkyle qui s'additionnerait sur l'alcène pour former une nouvelle espèce radicalaire.[114,115] Un second transfert monoélectronique du complexe de palladium(I) **1.BH** entraînerait la formation de l'alkylpalladium(II) **1.BI** qui, après β-H élimination, libèrerait le produit attendu et régénèrerait l'espèce de palladium(0) **1.BG**. Un second mécanisme, exclu par le groupe de Zhou, ferait intervenir le transfert d'atome d'iode par addition radicalaire entre le complexe $L_nIPd(I)$ et la nouvelle espèce radicalaire pour former un alkyle iodé secondaire.[116,117] Ce dernier pourrait, après élimination assistée par la présence d'une base, mener au produit souhaité.

[113] Ce rapport (*E*)/(*Z*) est cohérent avec ceux décrits dans la bibliographie dans le cas où le dérivé halogéné est de type aryle. En effet, un mélange est généralement obtenu et l'isomère majoritaire est celui où le groupement électroattracteur se trouve en *trans* de l'électrophile introduit, voir Smith, M. R.; Kim, J. Y.; Ciufolini, M. A. *Tetrahedron Lett.* **2013**, *54*, 2042-2045.

[114] La vitesse d'addition d'un radical issu d'un dérivé halogéné primaire sur un styrène a été estimée par le groupe de Minisci de l'ordre de 5.4 10^4 $M^{-1}s^{-1}$, voir Citterio, A.; Arnoldi, A.; Minisci, F. *J. Org. Chem.* **1979**, *44*, 2674-2682. La vitesse d'addition d'un radical sur de l'acrylonitrile a également été déterminée : Caronna, T.; Citterio, A.; Ghirardini, M.; Minisci, F. *Tetrahedron* **1977**, *33*, 793-796. Enfin, la vitesse de réaction entre des radicaux carbonés et le TEMPO a été étudiée par Ingold, voir Chateauneuf, J.; Lusztyk, J.; Ingold, K. U. *J. Org. Chem.* **1988**, *53*, 1629-1632.

[115] Pour une revue sur les réactions catalysées par du palladium faisant intervenir des radicaux, voir Jahn, U. *Top. Curr. Chem.* **2012**, *320*, 363-382.

[116] Alternative non représentée sur le Schéma 29.

[117] Mécanisme décrit dans le cas d'une cyclisation radicalaire avec transfert d'atome catalysée par du palladium, voir Liu, H.; Qiao, Z.; Jiang, X. *Org. Biomol. Chem.* **2012**, *10*, 7274-7277.

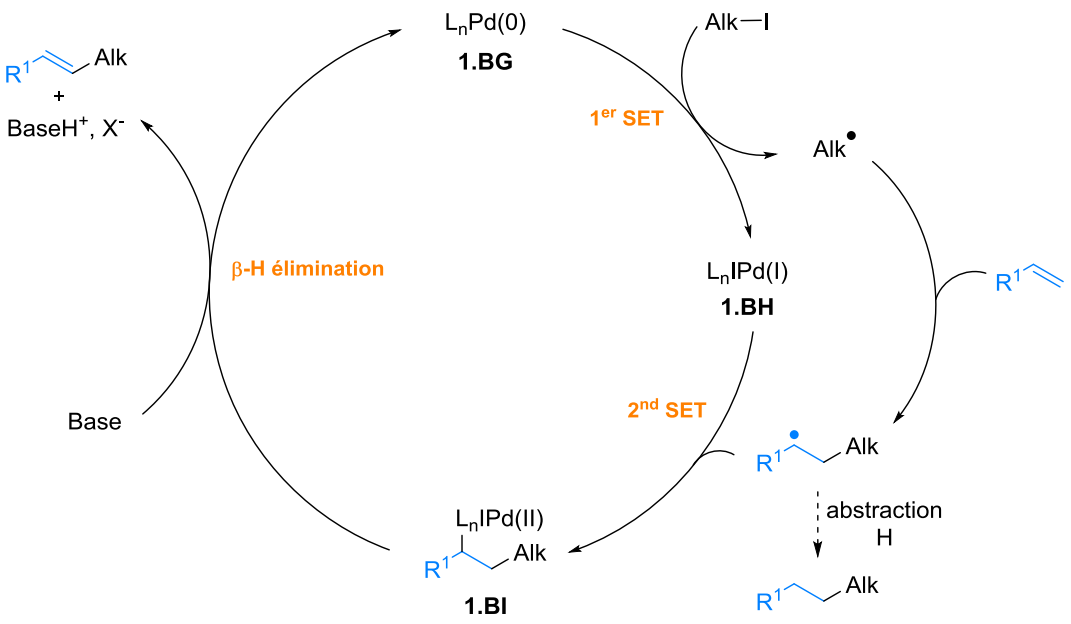


Schéma 29

Deux vinylpipéridines ont donc été obtenues avec de bons rendements par couplage de Heck mais des sels de palladium coûteux et une température élevée ont été nécessaires. Des couplages croisés à l'aide d'organométalliques vinyliques, qui utilisent des métaux moins chers dans des conditions plus douces, ont également été développés.

I.2.1.2. Couplage de Kumada-Corriu

En 2006, le groupe d'Oshima s'est intéressé au couplage croisé catalysé par du cobalt entre des halogénures d'alkyle secondaires et des réactifs de Grignard vinyliques.[118,119] Ainsi, la *N*-Ts-4-bromopipéridine **1.B4** (1 équiv) et le bromure de 1-(triméthylsilyl)éthénylmagnésium **1.B88** (4 équiv) ont été couplés en présence de $Co(acac)_3$ (40 mol %) dans la TMEDA à ta pendant 15 min et la pipéridine souhaitée **1.B89** a été isolée avec un rendement de 82%. Bien que cette réaction ait représenté à l'époque une réelle avancée, une diminution de la charge catalytique en cobalt et des quantités de TMEDA et de réactif de Grignard seraient nécessaire pour rendre la réaction réellement attrayante d'un point de vue pratique. D'autre part, un seul réactif de Grignard vinylique est compatible avec ces conditions opératoires, ce qui limite le champ d'application de cette réaction.

[118] Ohmiya, H.; Yorimitsu, H.; Oshima, K. *Org. Lett.* **2006**, *8*, 3093-3096.

[119] A cette époque, les exemples de couplage croisé entre des halogénures d'alkyle secondaires et des réactifs organométalliques vinyliques étaient très limités. En 1983, la réaction de couplage catalysée par du cuivre (Li_2CuCl_4) entre le chlorure de 1,3-butadién-2-ylmagnésium et le 2-bromo ou 2-iodooctane a été rapportée mais des rendements respectifs de 45% et 5% ont été obtenus, voir Nunomoto, S.; Kawakami, Y.; Yamashita, Y. *J. Org. Chem.* **1983**, *48*, 1912-1914. Un couplage de Stille catalysé par du nickel a également été décrit (un seul exemple), voir Powell, D. A.; Maki, T.; Fu, G. C. *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, *127*, 510–511.

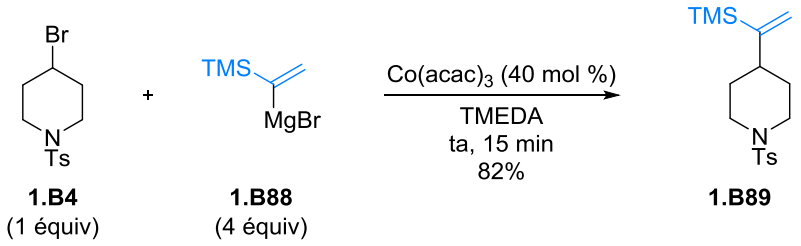


Schéma 30

Notre laboratoire a ensuite développé le premier couplage croisé catalysé par du fer entre des halogénures d'alkyle primaires et secondaires et plusieurs réactifs de Grignard vinyliques.[120,121] Alors que l'utilisation de $Fe(acac)_3$ (40 mol %) dans un mélange THF/NMP (*N*-méthylpyrrolidine) ne conduit à aucune conversion d'un dérivé halogéné primaire,[122] l'introduction de $FeCl_3$ (10 mol %) et de TMEDA (1,9 équiv) dans le THF donne de bons rendements en produit de couplage avec divers réactifs de Grignard.[123] En revanche, lorsqu'un dérivé halogéné secondaire comme la *N*-Cbz-4-bromopipéridine **1.B1** (1 équiv) a été couplée avec le bromure de propèn-2-ylmagnésium **1.B90** (2 équiv), la pipéridine souhaitée **1.B91** a été isolée en mélange avec les sous-produits issus de la β-H élimination **1.B92** et de la déshalogénation **1.B93** avec un rendement global de 70% (Schéma 31).

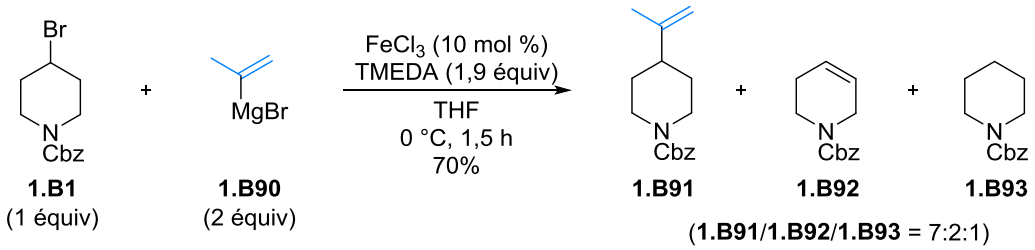


Schéma 31

I.2.1.3. Couplage de Negishi

En 2009, l'équipe de Nakamura a développé le premier couplage croisé de type Negishi catalysé par du fer entre des halogénures d'alkyle et des diorganozincs vinyliques.[124,125] La pipéridine **1.B91** a par exemple été obtenue avec un excellent rendement de 95% par couplage entre la *N*-Cbz-4-bromopipéridine **1.B1** (1 équiv) et le diorganozinc mixte **1.B95** en présence de $FeCl_3$

[120] Guérinot, A.; Reymond, S.; Cossy, J. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2007**, *46*, 6521-6524.

[121] De manière indépendante, le groupe de Cahiez a également publié un couplage croisé catalysé par du fer entre des halogénures d'alkyle secondaires et des réactifs de Grignard vinyliques. Le système catalytique est composé de $Fe(acac)_3$ (5 mol %), de TMEDA (10 mol %) et de HMTA (5 mol %), voir Cahiez, G.; Duplais, C.; Moyeux, A. *Org. Lett.* **2007**, *9*, 3253-3254.

[122] Ce système a été utilisé par le groupe de Cahiez pour réaliser le couplage croisé entre des bromures vinyliques et des réactifs de Grignard de type alkyle, voir Cahiez, G.; Avedissian, H. *Synthesis* **1998**, *8*, 1199-1205.

[123] Ce système a été utilisé par le groupe de Nakamura pour réaliser le couplage croisé entre des halogénures d'alkyle et des réactifs de Grignard aromatiques, voir Nakamura, M.; Matsuo, K.; Ito, S.; Nakamura, E. *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, *126*, 3686-3687.

[124] Hatakeyama, T.; Nakagawa, N.; Nakamura, M. *Org. Lett.* **2009**, *11*, 4496-4499.

[125] Jusqu'à présent (20 avril 2017), un seul autre couplage de ce type a été décrit dans la bibliographie, voir Cheung, C.; Hu, X. *Chem. Eur. J.* **2015**, *21*, 18439-18444.

(5 mol %) et de TMEDA (4,5 équiv) dans le THF à 30 °C pendant 3 h (Schéma 32). Le diorganozinc mixte **1.B95**, préparé *in situ* par transmétallation entre le bromure de 2-méthylpropénylmagnésium **1.B94** (2 équiv) et l'iodure de (triméthylsilyl)méthylzinc (2 équiv), présente une meilleure réactivité que le réactif de Grignard correspondant et n'a pas besoin d'être ajouté au pousse seringue. D'autre part, signalons que l'ajout d'un excès de TMEDA est indispensable pour limiter la formation des sous-produits issus de la β-H élimination et de la déshalogénation. En plus de se complexer au fer, cet additif peut également se lier aux atomes de Mg ou de Zn.

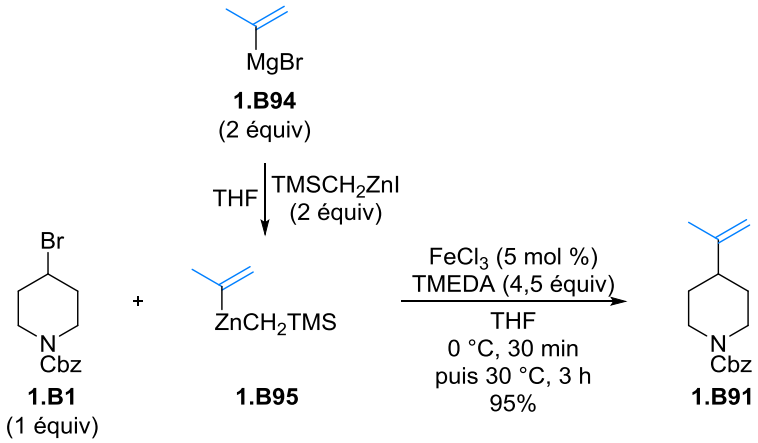


Schéma 32

I.2.1.4. Couplage de Suzuki-Miyaura

En 2012, le groupe de Nakamura a développé le premier couplage croisé catalysé par du fer entre des halogénures d'alkyle non-activés[76] et des vinylborates de lithium.[126] L'addition d'une base forte telle que le *tert*-BuLi est nécessaire pour activer les esters d'acides vinylboroniques et former de manière quantitative des vinylborates de lithium intermédiaires qui ont été caractérisés par RMN ^{1}H et ^{13}C.[127] Ainsi, la *N*-Cbz-4-bromopipéridine **1.B1** (1 équiv) a été couplée efficacement avec les vinylboronates **1.B96** et **1.B97** (1,5 équiv) en présence de *n*-BuLi ou de *tert*-BuLi (1,5 équiv), de $FeCl_2$(3,5-TMS_2-SciOPP)[128] (5 mol %) et de $MgBr_2$ (20 mol %) dans le THF pendant 24 h (Schéma 33). Dans ces conditions, les vinylpipéridines **1.B98** et **1.B99** ont été isolées avec des rendements respectifs de 85% et 77%. Les auteurs ont montré que le catalyseur de fer $FeCl_2(dppbz)_2$ ne présentait aucune activité catalytique. La gène stérique imposée par les groupes TMS présents sur le ligand diphosphine est donc indispensable pour observer une bonne efficacité en réaction de couplage. Signalons que les sels de magnésium interviennent dans ce système en tant que co-catalyseur

[126] Hashimoto, T.; Hatakeyama, T.; Nakamura, M. *J. Org. Chem.* **2012**, *77*, 1168-1173.

[127] L'utilisation de bases inorganiques telles que K_2CO_3, Cs_2CO_3 ou KF ne permet pas d'activer les partenaires nucléophiles. De la même façon, l'activation par un réactif de Grignard ne donne aucune conversion. Dans ce cas, les auteurs supposent que l'espèce borate intermédiaire formée n'est pas stable. Ils ont observé les mêmes tendances dans leurs travaux concernant l'arylation d'halogénures d'alkyle, voir référence 128.

[128] SciOPP = Spin Control-Intended Ortho Phenylene diPhosphine. À notre connaissance, le catalyseur de fer n'est pas commercial. Il a été synthétisé par les auteurs à partir de $FeCl_2$•4(H_2O) et du ligand 3,5-TMS_2-SciOPP. Ce ligand a été préparé en une étape à partir du 1,2-bis(dichlorophosphino)benzène (71 €/mmol, Sigma Aldrich) et du 1-bromo-3,5-di(triméthylsilyl)benzène non commercial, voir Hatakeyama, T.; Hashimoto, T.; Kondo, Y.; Fujiwara, Y.; Seike, H.; Takaya, H.; Tamada, Y.; Ono, T.; Nakamura, M. *J. Am. Chem. Soc.* **2010**, *132*, 10674-10676.

puisqu'en leur absence, aucune conversion du produit de départ n'a été observée. Selon les auteurs, ils pourraient permettre d'accélérer la réaction de transmétallation.[129] D'autre part, les études mécanistiques réalisées par les auteurs mettent en avant la formation d'intermédiaires radicalaires lors de l'addition oxydante du complexe de fer au sein de la liaison C(sp^3)–Br de la pipéridine. Enfin, le couplage croisé est stéréospécifique puisque la géométrie de la double liaison est conservée tout au long de la réaction. Cette rétention de la géométrie résulterait d'une transmétallation stéréospécifique du ligand alkényle du bore vers le fer puis d'une substitution stéréospécifique du ligand alkenyle présent sur le fer par le radical alkyle intermédiaire. Bien que ce système donne de bons rendements, l'ajout d'une base forte qui limite l'introduction de fonctions sensibles et la synthèse coûteuse du catalyseur de fer restreignent son intérêt.

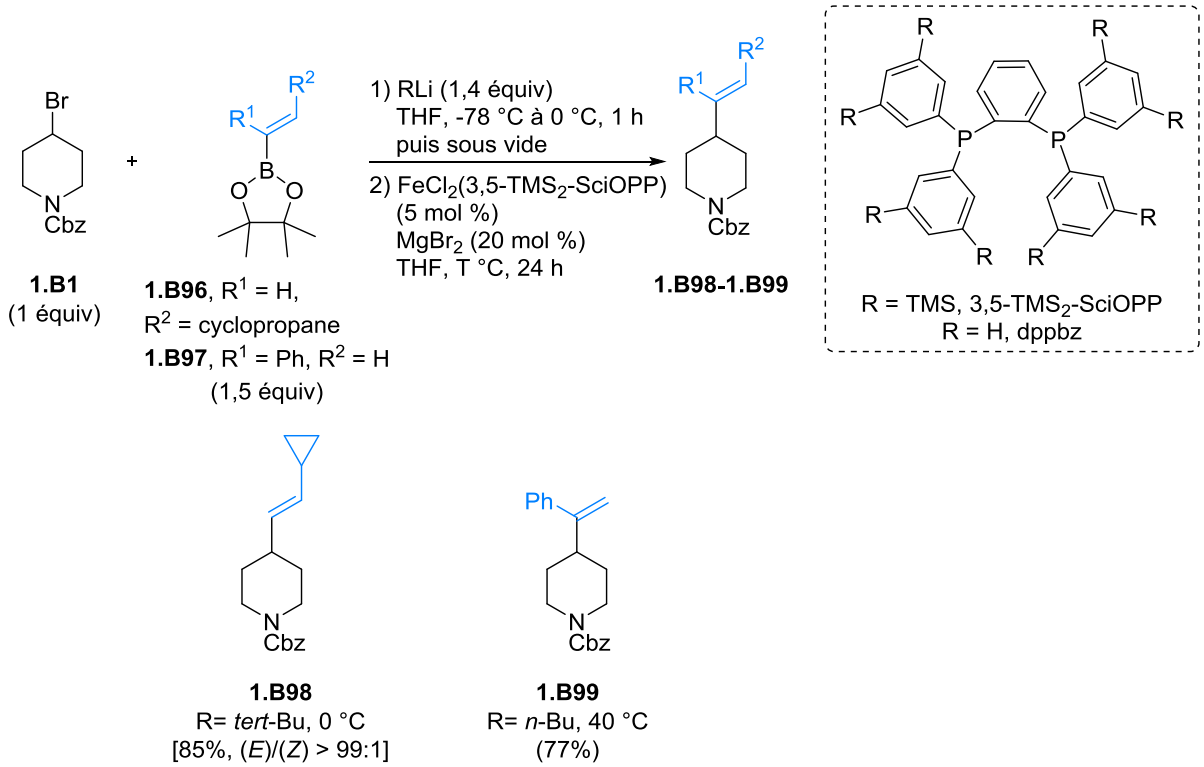


Schéma 33

I.2.2. Fonctionnalisation par couplage croisé réducteur

Depuis 2010, afin de limiter l'utilisation de réactifs organométalliques, des systèmes permettant le couplage croisé réducteur entre des halogénures d'alkyle et des halogénures vinyliques ont été mis au point.[130] Comme pour les arylations, ces réactions mettent en jeu deux partenaires halogénés, un catalyseur et un réducteur métallique. En revanche, dans le cas de partenaires vinyliques peu encombrés, des ligands sophistiqués doivent être utilisés pour limiter la formation du diène issu de la

[129] Ces sels de magnésium jouent également un rôle important dans certains couplages croisés de type Negishi (a) référence 67 (b) Ito, S.; Fujiwara, Y.; Nakamura, E.; Nakamura, M. *Org. Lett.* **2009**, *11*, 4306-4309.
[130] Par exemple, voir Everson, D. A.; Jones, B. A.; Weix, D. J. *J. Am. Chem. Soc.* **2012**, *134*, 6146-6159.

réaction d'homocouplage.[131] Des études mécanistiques réalisées par le groupe de Weix ont montré que l'utilisation d'une faible concentration en catalyseur de nickel est une alternative intéressante pour limiter la formation de ces dimères.[132] Dans ce cas, la conversion totale du produit de départ en produit de couplage est difficile à atteindre et l'addition de TMSCl au sein du milieu réactionnel devient indispensable pour activer la poudre de manganèse et ainsi accélérer la vitesse de réaction du couplage croisé réducteur tout en maintenant une bonne sélectivité.[133]

En 2016, de nouvelles conditions ont été publiées par le groupe de Weix pour étendre la réaction de couplage croisé réducteur à une variété d'halogénures vinylique.[134] La *N*-Boc-4-iodopipéridine **1.B8** (1 équiv) a été couplée en présence de (*Z*)-2-bromovinylbenzène **1.B100** (1 équiv) à l'aide de (bpy)NiI_2 (bpy = bipyridine) (2,5 mol %), de TMSCl (20 mol %) et de Mn (2 équiv) (Schéma 34). Ainsi, la vinylpipéridine **1.B85** a été obtenue avec un rendement de 87% sous la forme du seul isomère (*Z*). Dans les mêmes conditions, en présence de (*Z*)-1-bromooct-1-ène **1.B101**, la pipéridine **1.B102** a été isolée avec un rendement de 82% et un rapport (*E*)/(*Z*) de 1:9. Dans ce cas, une légère isomérisation de la double liaison a été observée. Lorsqu'un produit de couplage a été remis dans des conditions de réaction identiques, aucune évolution du rapport (*E*)/(*Z*) n'a été observée après 50 h de réaction. L'isomérisation de la double liaison semble donc se produire avant la formation de la liaison C–C, probablement *via* un complexe de vinylnickel intermédiaire. En effet, l'isomérisation du produit de départ semble peu probable car dans le cas des halogénures vinyliques de configuration (*E*), moins encombrés, une nouvelle optimisation des conditions a été nécessaire pour obtenir de bons rendements. Enfin, signalons que l'utilisation du précatalyseur (bpy)NiI_2, moins hygroscopique que NiI_2, permet de se dispenser de la boîte à gants.

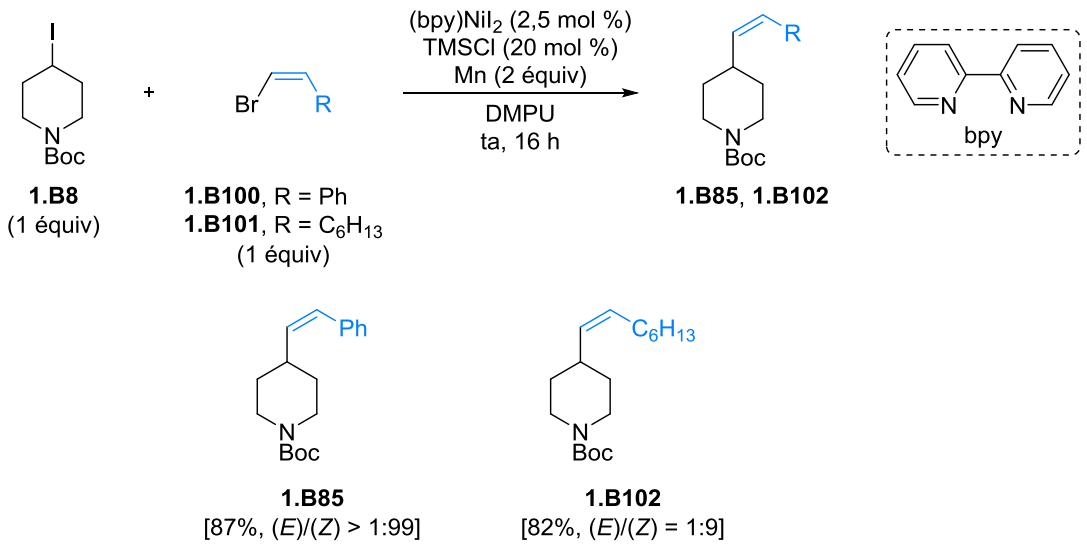


Schéma 34

[131] En couplage croisé réducteur, le défi principal est d'éviter la formation de dimères (a) Everson D. A.; Weix, D. J. *J. Org. Chem.* **2014**, *79*, 4793-4798 (b) Gu, J.; Wang, X.; Xue W.; Gong H. *Org. Chem. Front.* **2015**, *2*, 1411-1421.

[132] Biswas, S.; Weix, D. J. *J. Am. Chem. Soc.* **2013**, *135*, 16192-16197.

[133] (a) Le TMSCl va réagir avec la couche d'oxyde présente à la surface du manganèse et former du $O(TMS)_2$, voir Takai, K.; Ueda, T.; Hayashi, T.; Moriwake, T. *Tetrahedron Lett.* **1996**, *37*, 7049-7052 (b) Pour la poudre de zinc, voir Takai, K.; Kakiuchi, T.; Utimoto, K. *J. Org. Chem.* **1994**, *59*, 2671-2673.

[134] Johnson, K. A.; Biswas S.; Weix, D. J. *Chem. Eur. J.* **2016**, *22*, 7399-7402.

I.2.3. Fonctionnalisation par d'autres types de réaction

La vinylation d'halogénopipéridines a très récemment été réalisée en présence de partenaires de type alcyne par réaction de carboboration ou d'hydroalkylation.

I.2.3.1. Carboboration d'alcynes symétriques

La fonctionnalisation de la *N*-Cbz-4-bromopipéridine **1.B1** (3 équiv) par une double liaison tétrasubstituée a été réalisée par carboboration en présence de l'alcyne symétrique 4-octyne **1.B103** (1 équiv) et de B_2pin_2 (2 équiv) catalysée par du $FeBr_2$ (20 mol %) en présence de LiOMe (1,5 équiv) (Schéma 35).[135] Ainsi, la pipéridine **1.B104** a été isolée avec un rendement de 61%, la stéréochimie de la double liaison ayant été déterminée par étude des effets nOe.

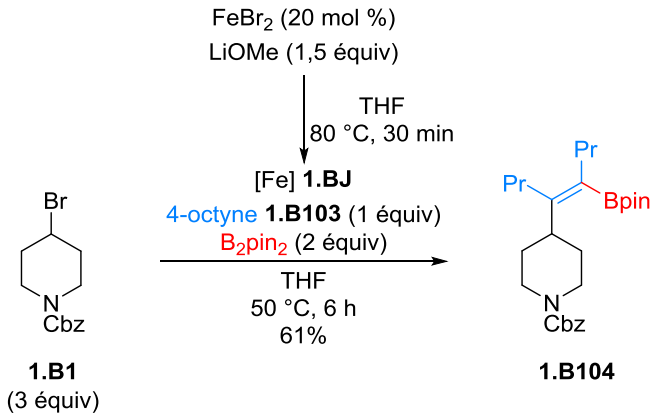


Schéma 35

Les auteurs ont proposé un mécanisme réactionnel basé sur des études mécanistiques combinées à des calculs de DFT (Schéma 36). Le complexe de fer Fe(II)(OMe)X (X = Br ou OMe) **1.BJ**, actif au sein du cycle catalytique, serait d'abord généré par transmétallation entre $FeBr_2$ et LiOMe.[136,137] Puis, la réaction de ce complexe avec B_2pin_2 libèrerait MeOBpin et génèrerait le complexe BpinFe(II)X **1.BK**. La réaction de *syn*-borylmétallation entre ce complexe et l'alcyne entraînerait la formation stéréosélective d'un vinyle fer(II) **1.BL** intermédiaire. Ce dernier réagirait ensuite avec un bromure d'alkyle en présence de LiOMe pour libérer le produit attendu et régénérer l'espèce de fer active **1.BJ**. L'utilisation d'horloges radicalaires a confirmé que la coupure de la liaison C–Br se produit de façon homolytique. L'ajout de LiOMe en excès (1,5 équiv) apparait donc essentiel pour que le cycle catalytique fonctionne correctement. Ajoutons que cette réaction n'est pas compatible avec les alcynes terminaux à cause de la réaction de trimérisation compétitive par cycloaddition [2+2+2].[138]

[135] Nakagawa, N.; Hatakeyama, T.; Nakamura, M. *Chem. Eur. J.* **2015**, *21*, 4257-4261.
[136] Adams, R. W.; Bishop E.; Martin, R. L.; Winter, G. *Aust. J. Chem.* **1966**, *19*, 207-210.
[137] Une quantification des traces de métaux contenus dans LiOMe a été réalisée par les auteurs afin de s'assurer de l'absence de contaminants.
[138] Bu, X.; Zhang, Z.; Zhou, X. *Organometallics* **2010**, *29*, 3530-3534.

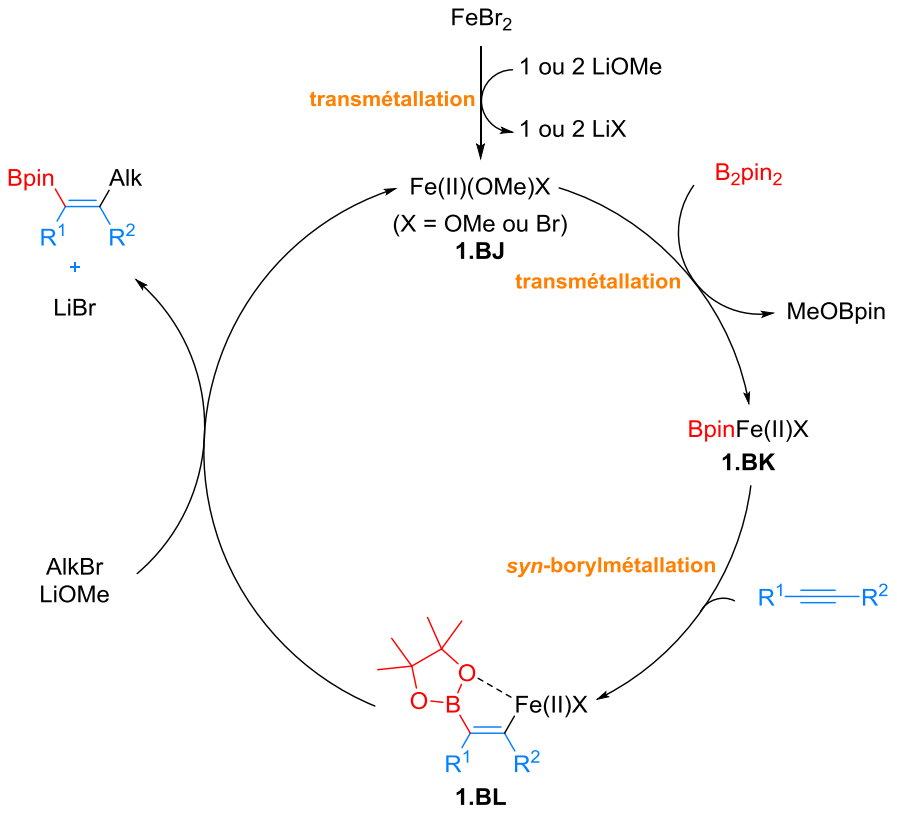


Schéma 36

I.2.3.2. Hydroalkylation d'alcynes terminaux

La même année, en 2015, le groupe de Hu a publié une réaction d'hydroalkylation d'alcynes terminaux *via* une réaction d'*anti*-carbozincation catalysée par du fer. Cette réaction permet la fonctionnalisation d'halogénures d'alkyle par des substituants vinyliques de configuration (*Z*).[139] Ainsi, la *N*-Boc-4-iodopipéridine **1.B8** (2 équiv) et le 1-éthynyl-4-méthoxybenzène **1.B105** (1 équiv) ont été mélangés en présence de $FeBr_2$ (10 mol %), de Zn (2 équiv) et de I_2 (3 mol %) dans le DMA à ta (Schéma 37). Après traitement aqueux, la *N*-Boc-(*Z*)-4-(4-méthoxystyryl)pipéridine **1.B106** a été isolée avec un rendement de 60% et un rapport (*E*)/(*Z*) de 1:9.

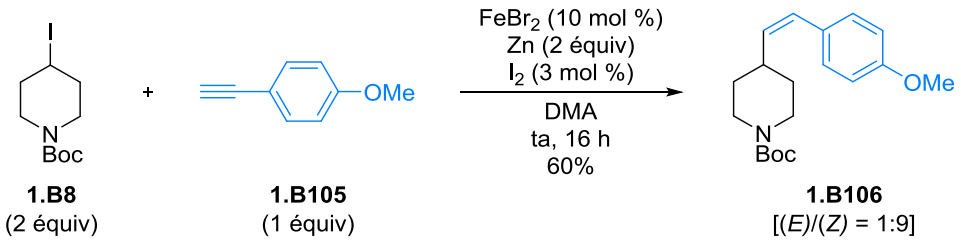


Schéma 37

[139] Cheung, C. W.; Zhurkin, F. E.; Hu, X. *J. Am. Chem. Soc.* **2015**, *137*, 4932-4935.

Le complexe de Fe(II) **1.BM** serait d'abord réduit en Fe(I) **1.BN** par la poudre de zinc préalablement activée par I_2.[140] Un premier transfert monoélectronique du Fe(I) **1.BN** vers le dérivé halogéné devrait libérer un radical alkyle qui, après addition sur le carbone le moins encombré de la triple liaison, mènerait au radical vinyle plan stabilisé par résonance avec le noyau aromatique.[141] Le complexe Fe(II) **1.BO** formé serait à nouveau réduit par le zinc pour donner le complexe réduit Fe(I) **1.BP** qui attaquerait le radical du côté le moins encombré (à l'opposé du groupe Alk) pour former un vinylFe(II) **1.BQ** où les groupes Ar et Alk seraient en configuration *cis*. Enfin, un échange Fe-Zn libèrerait l'organozincique souhaité, précurseur du produit de couplage, et régénèrerait le complexe Fe(II) **1.BM**.[142] Bien que les substrats soient facilement accessibles et que le système catalytique soit simple, la réaction est toutefois limitée aux alcynes terminaux substitués par un aryle.

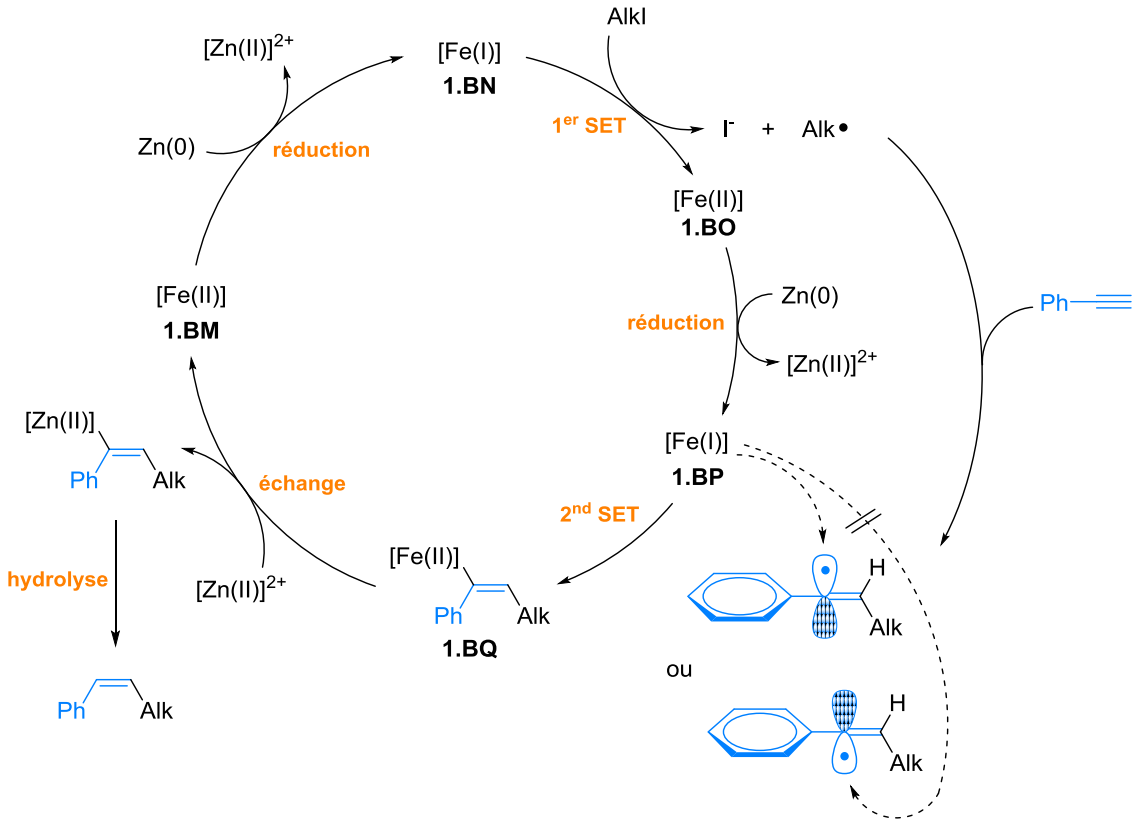


Schéma 38

Les travaux publiés par le groupe de Fu en 2016 présentent une nouvelle façon de fonctionnaliser par un groupe vinylique les 4-halogénopipéridines.[143] En effet, les auteurs ont développé la première réaction d'hydroalkylation d'alcynes terminaux catalysée par du nickel en présence d'halogénures d'alkyle où les produits sont obtenus avec une régiosélectivité de type Markovnikov (obtention d'oléfines 1,1-disubstituées). Le traitement de la *N*-Cbz-4-iodopipéridine **1.B83** (1 équiv) et du 1-octyne **1.B107** (2 équiv) en présence de $NiBr_2$•diglyme (10 mol %), de *i*Pr-pybox [pybox = pyridine

[140] La formation de particules de Fe(0) ne peut pas être exclue, voir Gieshoff, T. N.; Welther, A.; Kessler, M. T.; Prechtl, M. H. G.; Jacobi von Wangelin, A. *Chem. Commun.* **2014**, *50*, 2261-2264.
[141] Wille, U. *Chem. Rev.* **2013**, *113*, 813-853.
[142] Ce vinylzincique a récemment été couplé en réaction de couplage croisé catalysé par du cobalt, voir Cheung, C. W.; Hu, X. *Chem. Eur. J.* **2015**, *21*, 18439-18444.
[143] Lu, X-Y.; Liu, J-H.; Lu, X.; Zhang, Z-Q.; Gong, T-J.; Xiao B.; Fu, Y. *Chem. Commun.* **2016**, *52*, 5324-5327.

bis(oxazoline)] (12 mol %), de BINAP (15 mol %), de Na_2CO_3 (2,5 équiv) et de diéthoxyméthylsilane (DEMS) (3 équiv) dans un mélange DMF/DMSO à 30 °C pendant 10 h a permis d'isoler la vinylpipéridine **1.B108** avec un rendement de 54% (Schéma 39).

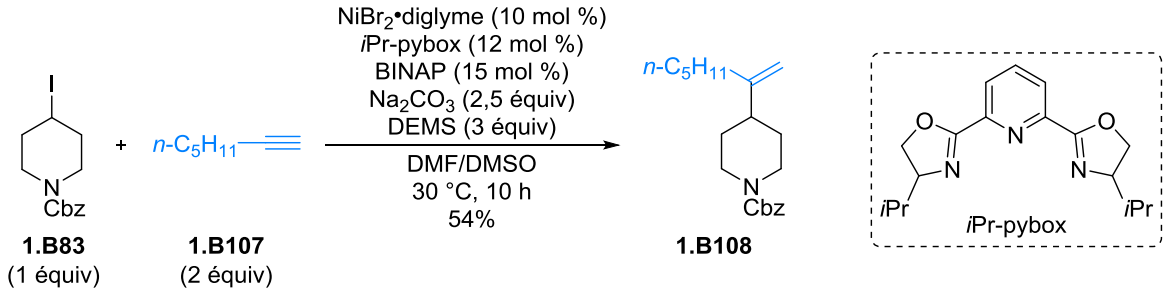


Schéma 39

L'utilité de cette réaction a été mise en avant par les auteurs grâce à la transformation tardive de deux molécules complexes biologiquement actives. En effet, le clodinafop-propargylique, un herbicide, a réagi avec la *N*-Ts-4-iodopipéridine **1.B109** pour donner l'alcène souhaité **1.B110** avec un rendement de 31% (Schéma 40). Signalons que la réaction tolère la présence d'une fonction ester et d'un hétéroaryle de type pyridine. De la même façon, le motif pipéridine a été introduit sur la triple liaison terminale du prallethrin, un insecticide, pour donner la molécule complexe **1.B111** avec un rendement de 45%.

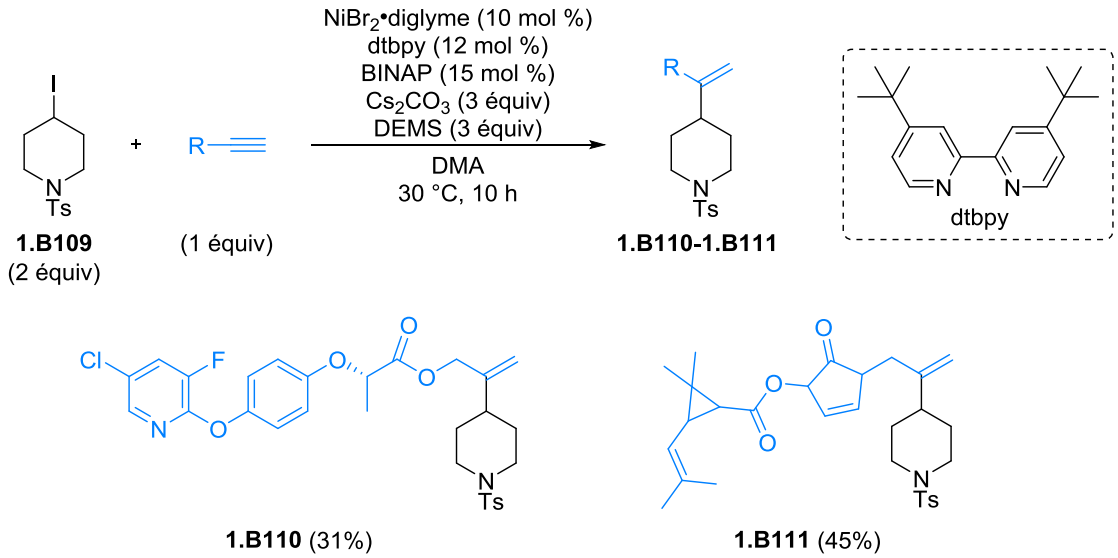


Schéma 40

Bien que la formation d'intermédiaires radicalaires à partir de l'halogénure d'alkyle ait été mise en évidence par les auteurs, aucun cycle catalytique n'a été proposé. L'utilisation d'un donneur d'hydrure, le diéthoxyméthylsilane, pourrait laisser envisager la formation d'un hydrure de nickel qui réaliserait ensuite une réaction d'hydronickelation avec le partenaire alcyne. Après une addition oxydante (décomposée en deux SET) de ce complexe de nickel au sein de la liaison C–X et une élimination réductrice, l'alcène souhaité pourrait être libéré.

I.3. Bilan

Plusieurs systèmes catalytiques à base de sels de palladium, de nickel, de fer ou de cobalt ont été développés pour réaliser l'arylation et la vinylation d'halogénopipéridines. En conclusion de cette partie bibliographique, plusieurs remarques méritent d'être traitées et concernent :

- Les avantages et les inconvénients des différentes méthodes

Deux réactions majoritaires catalysées par un métal de transition ont été décrites pour fonctionnaliser les 3- et 4-(pseudo)halogénopipéridines : les couplages croisés réducteurs et les couplages croisés « classiques ». Les couplages croisés réducteurs, développés à partir de 2012, sont compatibles avec diverses fonctions puisqu'ils présentent l'avantage non négligeable de ne pas avoir recours à un partenaire organométallique. En revanche, les systèmes décrits jusqu'à présent utilisent des sels de nickel toxiques généralement hygroscopiques et sont relativement complexes à optimiser (un ou deux ligands, un ou deux additifs, un réducteur, un activateur du réducteur, solvant). À l'opposé, les conditions développées en couplage croisé « classique » sont généralement plus simples et donc moins chères. Néanmoins, ces couplages peuvent présenter des limites au niveau de la tolérance fonctionnelle, même si de nombreux efforts ont été et sont encore actuellement effectués pour développer des méthodes de préparation de réactifs organométalliques fonctionnalisés.

- L'activation radicalaire systématique de la liaison C(sp^3)–X de la pipéridine

Dans toutes les méthodes décrites dans ce chapitre, les auteurs ont supposé que l'addition oxydante du métal au sein de la liaison C(sp^3)–X de la pipéridine se décomposait en deux transferts monoélectroniques. La capacité d'un métal à réaliser un transfert monoélectronique est liée à son potentiel de première ionisation, à savoir son affinité électronique. Les métaux de configuration 3d, tels que le nickel, le fer ou le cobalt, ont leur premier potentiel d'ionisation plus bas que pour les métaux de configuration 4d comme le palladium. Ils seront donc plus aptes à donner un électron à un halogénure d'alkyle, qui est en plus un bon accepteur d'électrons. Signalons que le premier SET peut se faire par abstraction directe de l'halogène ou passer par un complexe radical-anion. Le radical alkyle formé peut ensuite évoluer selon des processus radicalaires (cyclisations, ouverture de cycles) avant le second SET qui complète l'addition oxydante. Ainsi, pour prouver le passage par des intermédiaires radicalaires, les auteurs ont principalement utilisé trois outils : les pièges à radicaux, les horloges radicalaires et les sondes stéréochimiques.

- La date de publication des méthodes décrites

L'arylation de 3- et 4-(pseudo)halogénopipéridines a fait l'objet de 22 publications mais seulement 10 ont été publiées avant 2014, date du début de nos travaux. De la même façon, sur les 10 publications qui concernent la vinylation de 4-(pseudo)halogénopipéridines, seulement 4 ont été publiées avant 2014. Ainsi, le fait que plus de la moitié des méthodes (56%) ait été publiée après 2014 souligne bien l'intérêt grandissant que suscite la fonctionnalisation de pipéridines.

- La rareté des méthodes concernant la fonctionnalisation de pipéridines en C3

Les exemples concernant l'arylation en C3 de la pipéridine restent très rares : seulement cinq 3-arylpipéridines ont été obtenues en utilisant des méthodes métallo-catalysées à partir de 3-halogénopipéridines. Deux de ces méthodes sont des couplages croisés réducteurs développés par le groupe de Molander et mènent aux pipéridines avec des rendements faibles compris entre 24% et

48%. Un autre couplage croisé réducteur a été décrit par le groupe Merck dans un brevet mais aucune indication sur le rendement de la réaction n'a été communiquée. Enfin, la dernière méthode, développée par Knochel en 2016, permet d'isoler la 3-arylpipéridine avec un rendement modéré de 60% après un couplage croisé avec un diarylmanganèse. Concernant la vinylation en C3 de la pipéridine, aucun exemple n'a été décrit dans la bibliographie.

- L'émergence de la catalyse au cobalt en couplage croisé « classique »

La fonctionnalisation de pipéridines par couplage croisé « classique » catalysé par du cobalt représente moins de 25% des méthodes (4 sur 19). La première étude, réalisée en 2006, a permis la vinylation d'une pipéridine en présence d'un réactif de Grignard vinylique. Les trois autres études concernent l'arylation de pipéridines et ont toutes été publiées après 2014. Les sels de cobalt sont aujourd'hui considérés comme des catalyseurs puissants qui sont complémentaires des complexes de palladium ou de nickel plus communément utilisés : ils sont moins toxiques que les sels de nickel et moins chers que les sels de palladium (Tableau 1). De plus, ils présentent une réactivité différente vis-à-vis des halogénures d'alkyle.[144,145]

[144] Pour des revues sur les couplages croisés catalysés par le cobalt en présence d'halogénures d'alkyle, voir (a) Gosmini, C.; Bégouin J. M.; Moncomble, A. *Chem. Commun.* **2008**, 3221-3233 (b) Rudolph, A.; Lautens, M. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2009**, *48*, 2656-2670 (c) Cahiez, G.; Moyeux, A. *Chem. Rev.* **2010**, *110*, 1435-1462.

[145] Pour plus de détails, voir « Annexe II : Couplage croisé d'halogénures d'alkyle non activés catalysé par un complexe de cobalt ».

II. Résultats

II.1. Objectifs

Notre objectif était de développer une réaction de couplage croisé permettant d'obtenir une bibliothèque de pipéridines fonctionnalisées en C4 et en C3 par des groupes aromatiques et/ou vinyliques. La méthode mise au point devait répondre à deux critères principaux : être efficace et générale. De plus, il était important que les conditions opératoires soient douces et faciles à mettre en œuvre et que le système catalytique soit simple et peu cher. Les réactifs de Grignard sont des réactifs organométalliques attractifs car certains sont commerciaux et économiques. Ils sont également faciles à synthétiser et plusieurs méthodes ont été publiées pour améliorer la tolérance fonctionnelle. D'autre part, le cobalt présente une réactivité intéressante vis-à-vis des halogénures d'alkyle en réaction de couplage en limitant la formation de sous-produits issus de la β-H élimination ou de la déshalogénation.

Ainsi, notre intérêt s'est porté sur le développement d'une réaction de couplage croisé catalysé par du cobalt entre des 4- et 3-halogénopipéridines et des réactifs de Grignard aromatiques, vinyliques et allyliques (Schéma 41). Signalons qu'avant d'entreprendre nos travaux, aucun couplage croisé entre une 3-halogénopipéridine et un réactif organométallique n'avait été décrit dans la bibliographie. Cette méthode devait ensuite pouvoir être étendue à la fonctionnalisation de pyrrolidines.

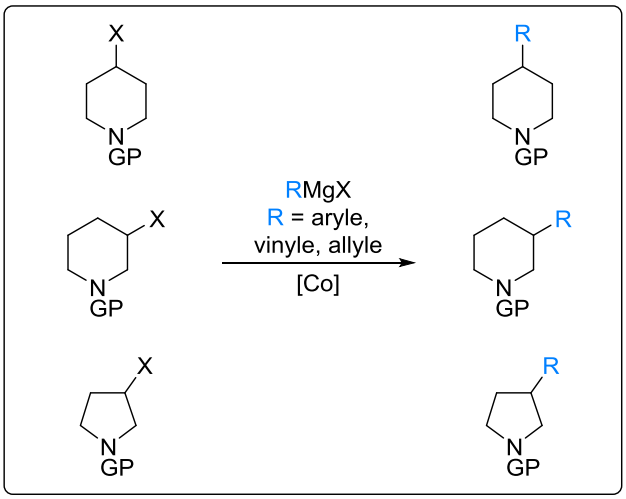


Schéma 41

II.2. Synthèse des substrats et des réactifs de Grignard

Dans le but d'optimiser les conditions opératoires du couplage croisé entre des cycles azotés halogénés et des réactifs de Grignard catalysé par du cobalt puis de généraliser cette méthode, plusieurs halogénopipéridines et halogénopyrrolidines ont été synthétisées. Plusieurs réactifs de Grignard non commerciaux ont également été préparés.

II.2.1. Synthèse des substrats

II.2.1.1. 4-Halogénopipéridines

- 4-Halogénopipéridines monosubstituées

La synthèse de plusieurs 4-halogénopipéridines monosubstituées a été réalisée à partir de l'hydroxypipéridine commerciale **1.1** (Schéma 42). L'introduction du groupe protecteur *tert*-butyl carbamate (Boc) sur l'azote de l'hydroxypipéridine **1.1** a été réalisée en milieu biphasique (CH_2Cl_2/H_2O) en présence de Boc_2O et de Na_2CO_3. La *N*-Boc-4-hydroxypipéridine **1.2** a été obtenue avec un rendement quantitatif puis a été engagée dans des réactions classiques d'iodation (I_2, PPh_3, imidazole) ou de bromation (CBr_4, PPh_3).[146] Ainsi, la *N*-Boc-4-iodopipéridine **1.3** et la *N*-Boc-4-bromopipéridine **1.4** ont été isolées avec des rendements respectifs de 77% et 48%.

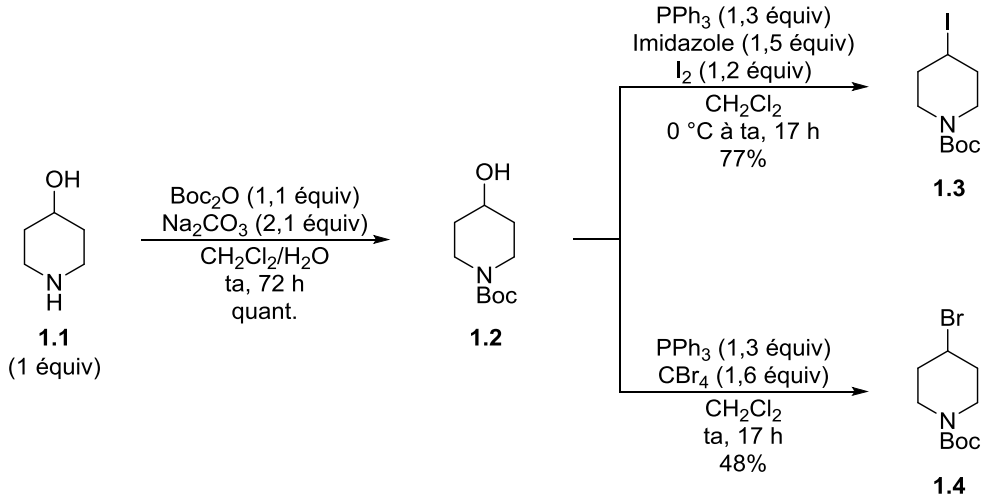


Schéma 42

La *N*-Ts-4-hydroxypipéridine **1.5** a été synthétisée avec un rendement de 94% à partir de l'hydroxypipéridine **1.1**, de TsCl et de Na_2CO_3 dans un mélange biphasique (Et_2O/H_2O) (Schéma 43). Après une réaction classique d'iodation (I_2, PPh_3, imidazole), la *N*-Ts-4-iodopipéridine **1.6** a été obtenue avec un rendement modéré de 56%.

[146] Dans le cas de la bromation, on parle de réaction d'Appel.

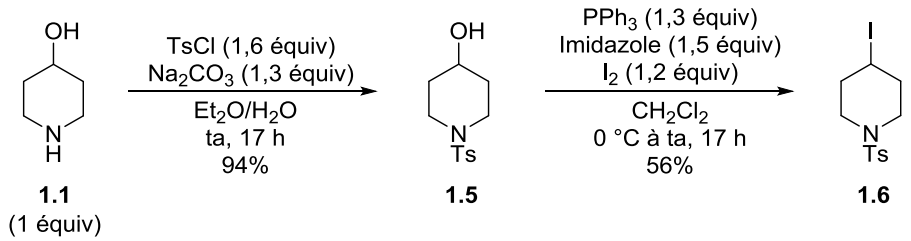


Schéma 43

Enfin, la *N*-Bn-4-iodopipéridine **1.9** a été isolée avec un très bon rendement de 80% (2 étapes) après réduction de la *N*-Bn-pipéridin-4-one **1.7** commerciale en présence de $NaBH_4$ dans le méthanol suivie d'une réaction classique d'iodation (I_2, PPh_3, imidazole) de la *N*-Bn-4-hydroxypipéridine **1.8** intermédiaire (Schéma 44).

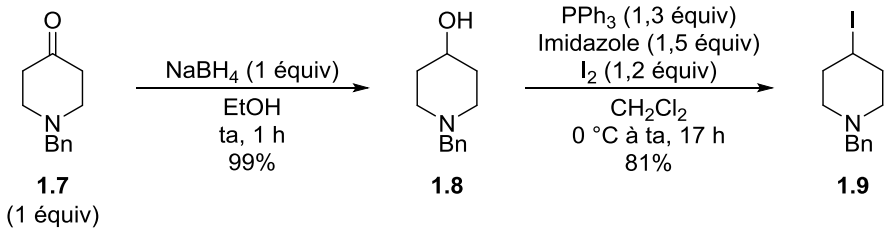


Schéma 44

- <u>4-Halogénopipéridines disubstituées</u>

Afin d'étudier le mécanisme du couplage croisé, la synthèse de l'horloge radicalaire **1.12** a été envisagée. Celle-ci pourrait être obtenue en trois étapes à partir de la *N*-Boc-4-hydroxypipéridine **1.2** précédemment synthétisée (Schéma 45).

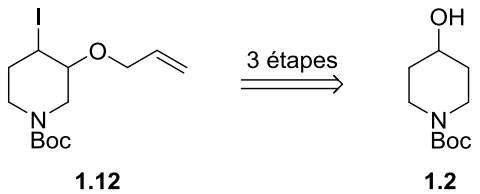


Schéma 45

Le mésylate **1.10** a d'abord été formé avec un rendement de 87% à partir de la *N*-Boc-4-hydroxypipéridine **1.2** en présence de chlorure de mésyle (MsCl) et de Et_3N (Schéma 46). Puis, une réaction d'élimination en présence de DBU a permis d'isoler la *N*-Boc-3,6-dihydropyridine **1.11** avec un rendement de 36%. En revanche, l'utilisation concomitante de NIS et d'un excès d'alcool allylique n'a pas permis d'isoler la pipéridine disubstituée **1.12** souhaitée. En effet, le produit de départ a été majoritairement récupéré.

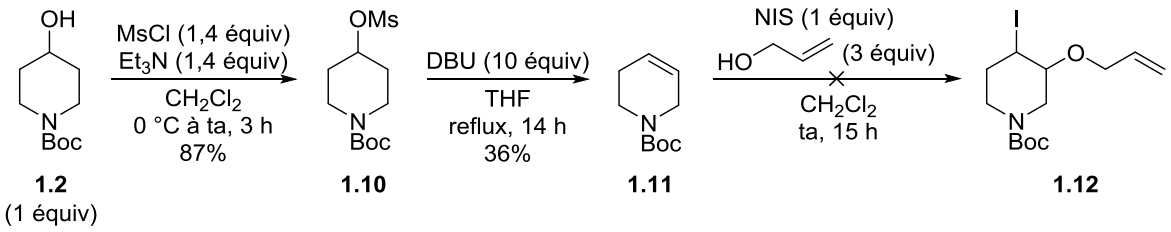


Schéma 46

Une deuxième stratégie pour obtenir le composé **1.12** a ensuite été mise en place. La *N*-Boc-3,4-dihydroxypipéridine **1.13** a d'abord été synthétisée avec un rendement de 92% par dihydroxylation (OsO_4 cat., NMO) de la dihydropyridine **1.11** précédemment synthétisée (Schéma 47). Une réaction de monoallylation sélective décrite par le groupe de Onomura, en présence d'acétate d'allyle et d'une catalyse bimétallique Pd/Sn, a ensuite été testée.[147] Le produit attendu **1.14** semble avoir été obtenu majoritairement en mélange avec le régioisomère **1.15** avec un rendement global de 62%. Les deux composés étant inséparables, aucune réaction d'iodation n'a ensuite été envisagée.

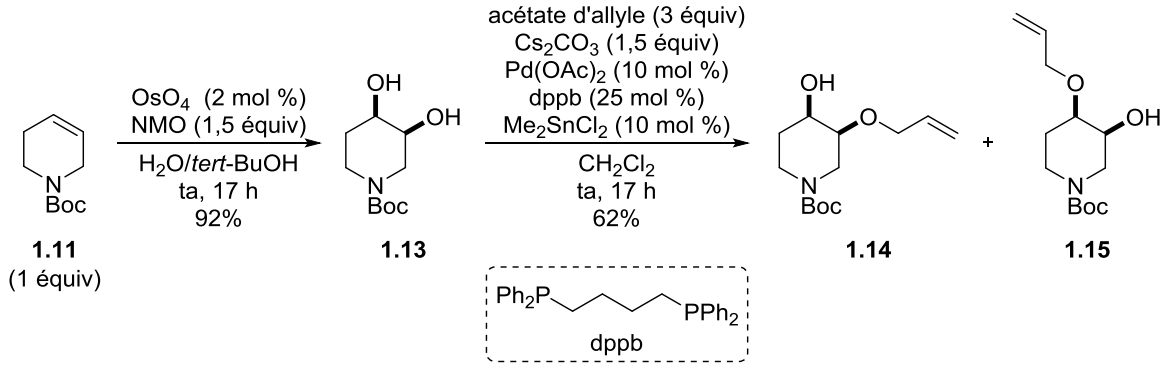


Schéma 47

Plusieurs voies de synthèse ont ensuite été envisagées à partir de la pipéridine **1.16** obtenue avec un rendement de 81% par époxydation de la dihydropyridine **1.11** en présence d'acide *m*-chloroperbenzoïque (*m*-CPBA) (Schéma 48). L'ajout de TMSI dans le DMF a permis d'isoler avec un rendement de 56% la *N*-Boc-3-hydroxy-4-iodopipéridine **1.17** souhaitée. En revanche, la réaction d'allylation de l'alcool en présence de *tert*-BuOK et de bromure d'allyle n'a pas permis de former le produit souhaité **1.12**. La formation du sous-produit **1.18** issu de l'élimination de l'iode semble être majoritaire.

[147] Kuriyama, M.; Takeichi, T.; Ito, M.; Yamasaki, N.; Yamamura, R.; Demizu, Y.; Onomura, O. *Chem. Eur. J.* **2012**, *18*, 2477-2480.

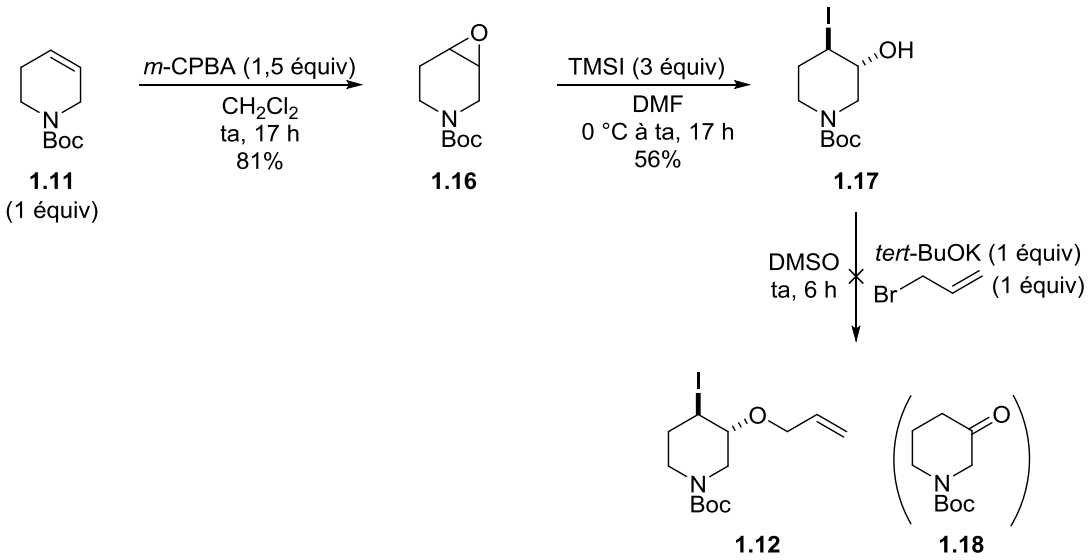


Schéma 48

L'ouverture de l'époxyde en présence de TMSI et de bromure d'allyle a ensuite été testée pour obtenir directement la pipéridine disubstituée **1.12** mais seule la *N*-Boc-3-hydroxy-4-iodopipéridine **1.17** semble avoir été formée (Schéma 49). Signalons que l'ouverture de l'époxyde en présence d'alcool allylique et de NaH n'a pas donné de résultats satisfaisants puisque seul le produit de départ **1.16** a été récupéré. Aucune autre voie de synthèse n'a ensuite été testée pour accéder à la pipéridine **1.12**.

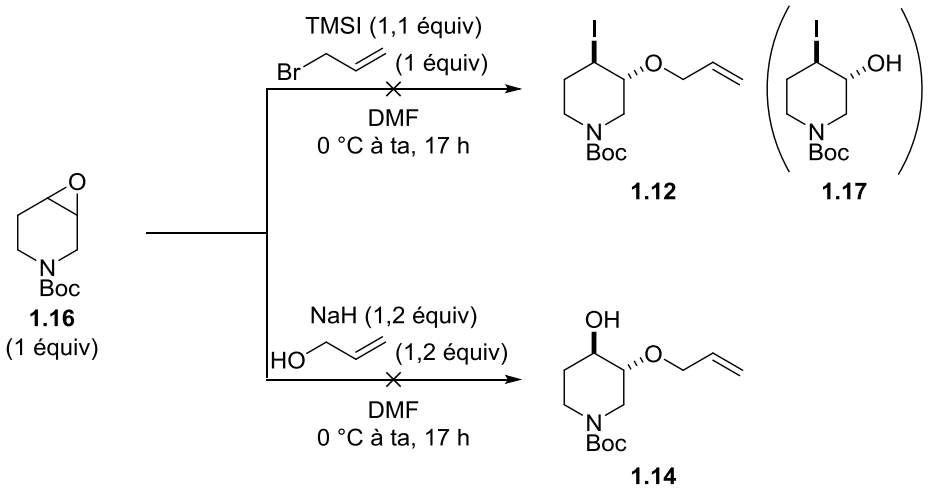


Schéma 49

II.2.1.2. 3-Halogénopipéridines

- <u>3-Halogénopipéridines monosubstituées</u>

L'atome d'azote de la 3-hydroxypipéridine **1.19** commerciale a été protégé par un Boc (Boc_2O, Na_2CO_3) et par un tosyle (TsCl, Na_2CO_3) et les pipéridines correspondantes **1.20** et **1.21** ont été isolées avec d'excellents rendements (Schéma 50). En revanche, quel que soit le groupe protecteur, l'utilisation de conditions classiques d'iodation (I_2, PPh_3, imidazole) ou de bromation (CBr_4, PPh_3) n'a

pas permis de former les produits souhaités **1.22**-**1.24**. Dans tous les cas, des produits de dégradation non identifiés ont été observés.

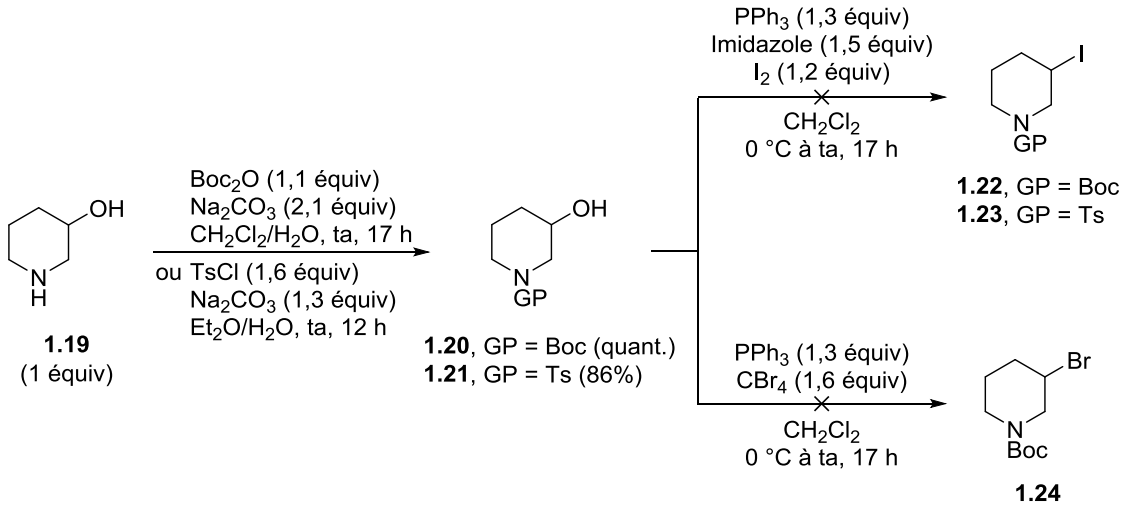


Schéma 50

Une réaction de *O*-tosylation (TsCl, Et_3N, DMAP) de la *N*-Boc-3-hydroxypipéridine **1.20** a ensuite été réalisée et la pipéridine souhaitée **1.25** a été isolée avec un rendement de 98% (Schéma 51). En revanche, la réaction de substitution nucléophile en présence d'un excès de NaI a mené à un mélange de produits dont les structures n'ont pas pu être établies.

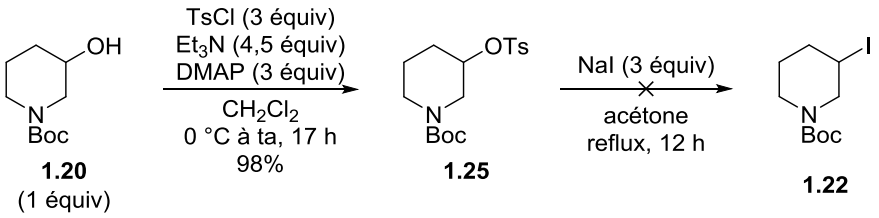


Schéma 51

Dans la bibliographie, la synthèse de 3-halogénopipéridines est peu documentée. Les conditions classiques d'iodation/bromation ou de substitution nucléophile testées ci-dessus n'ont pas été décrites pour ce type de substrats. Plusieurs publications et brevets décrivent la formation de 3-halogénopipéridines par agrandissement de cycles à partir de pyrrolidines.[148] Cependant, ce type de réaction n'est pas compatible avec la présence d'un substituant électroattracteur tel qu'un *tert*-butyle carbamate sur l'azote de la pipéridine. Signalons que ce type de groupe protecteur est préférable en couplage croisé catalysé par du cobalt.

Finalement, en s'appuyant sur les travaux publiés par le groupe de Boto,[149] la *N*-Boc-3-iodopipéridine **1.22** souhaitée a été isolée en deux étapes à partir de l'acide nipécotique **1.26** commercial (Schéma 52). La pipéridine intermédiaire **1.27** a d'abord été synthétisée avec un rendement de 93% grâce à la protection de l'azote de l'acide nipécotique **1.26** par un Boc. Une réaction de décarboxylation

[148] Pour des exemples, voir (a) Mino, T.; Saito, A.; Tanaka, Y.; Hasegawa, S.; Sato, Y.; Sakamoto, M.; Fujita, T. *J. Org. Chem.* **2005**, *70*, 1937-1940 (b) Wefelscheid, U. K.; Woodward, S. *J. Org. Chem.* **2009**, *74*, 2254-2256.
[149] Boto, A.; Hernández, R.; De León, Y.; Murguía, J. R.; Rodriguez-Afonso, A. *Eur. J. Org. Chem.* **2005**, 672-682.

radicalaire photochimique en présence de I_2 et de diacétoxyiodobenzène a permis d'isoler la *N*-Boc-3-iodopipéridine **1.22** avec un rendement de 58%.

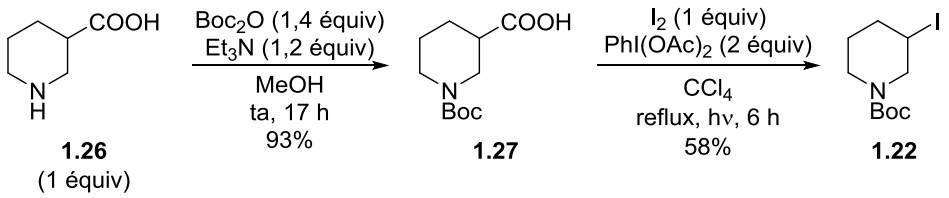


Schéma 52

Le mécanisme de la décarboxylation radicalaire est présenté sur le Schéma 53.[150] Dans un premier temps, un échange de ligands entre le diacétoxyiodobenzène et l'acide carboxylique du composé **1.27** se produit et libère de l'acide acétique ainsi qu'une nouvelle espèce d'iode trivalent. En présence de I_2, cette espèce évolue selon un processus radicalaire et génère de l'iodobenzène ainsi qu'un intermédiaire de type RCO_2I. Sous l'action de la chaleur et/ou de la lumière, cet intermédiaire se décompose en un radical carboxyle RCO_2• qui évolue ensuite rapidement vers un radical carboné R• (vitesse de l'ordre de 10^{10} s^{-1}) en libérant du CO_2. Ce radical R• se recombine ensuite avec I_2 pour former le produit iodé **1.22** souhaité.

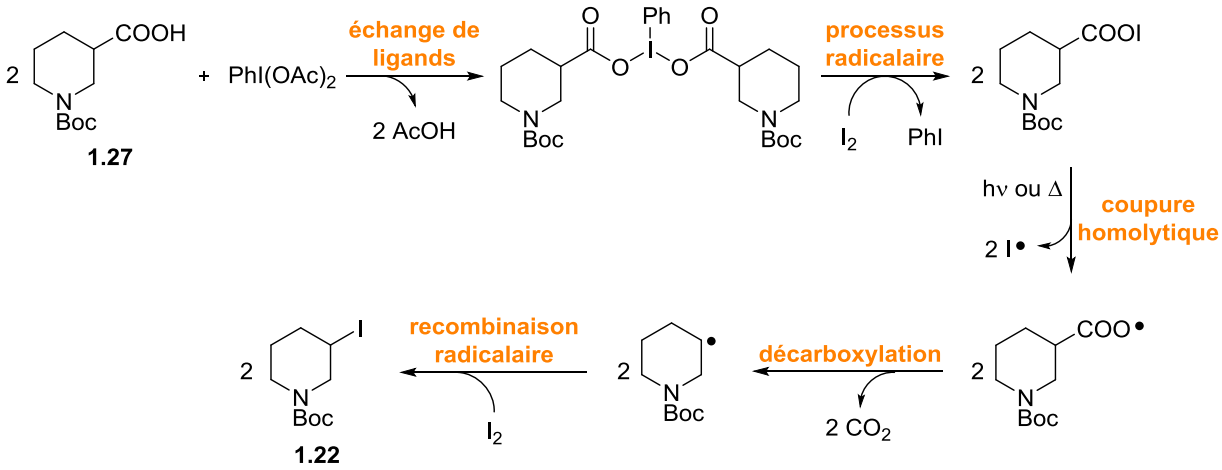


Schéma 53

Pour éviter l'utilisation toxique de CCl_4 (C1B, R2),[13] d'autres conditions de décarboxylation radicalaire catalysées par l'argent décrites dans la bibliographie ont été testées pour synthétiser **1.22**.[151] La pipéridine **1.27** et I_2 ont été traités en présence d'une quantité catalytique de $AgNO_3$ (30 mol %) et d'un oxydant, le $K_2S_2O_8$ (3 équiv), dans deux mélanges biphasiques différents (CH_3CN/H_2O ou CH_2Cl_2/H_2O) (Schéma 54). Dans les deux cas, le produit de départ **1.27** a été totalement récupéré.

[150] Togo, H.; Katohgi, M. *Synlett* **2001**, *5*, 565-581.
[151] (a) Zhao, W., M.; Chen, X. L.; Yuan, J. W.; Qu, L. B.; Duan, L. K.; Zhao, Y. F. *Chem. Commun.* **2014**, *50*, 2018-2020 (b) Liu, X.; Wang, Z.; Cheng, X.; Li, C. *J. Am. Chem. Soc.* **2012**, *134*, 14330-14333.

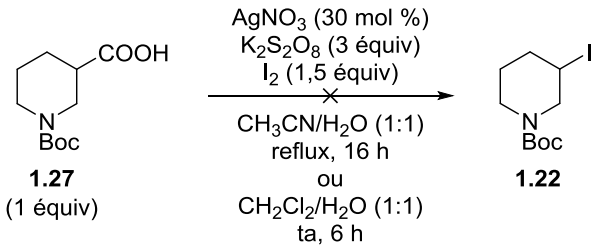


Schéma 54

Une stratégie différente a été mise en place pour la synthèse de la *N*-Boc-3-bromopipéridine **1.24** qui pourrait être obtenue en trois étapes à partir de la *N*-Boc-2-oxopipéridine **1.28** commerciale (Schéma 55).

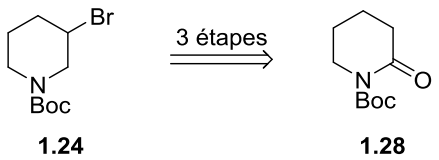


Schéma 55

L'ène-carbamate intermédiaire **1.29** a d'abord été formé à partir de la pipéridine **1.B28** avec un rendement faible de 39% par réduction en présence de Super-Hydrure ($LiBHEt_3$) suivie d'une déshydratation en présence d'anhydride trifluoroacétique (TFAA) et de diisopropyléthylamine (iPr_2NEt) (Schéma 56).[152] En s'appuyant sur les travaux du groupe de Dhimane,[153] une réaction de bromométhoxylation a ensuite été réalisée en présence de *N*-bromosuccinimide (NBS) dans le méthanol. Pour limiter l'élimination non désirée de l'atome de brome, l'intermédiaire *N*-Boc-3-bromo-2-méthoxypipéridine **1.30** a été directement réduit par le triéthylsilane (Et_3SiH) en présence de BF_3•OEt_2. Un rendement global de 43% en bromopipéridine **1.24** a été obtenu sur les deux étapes mais l'identification de cette molécule par RMN ^{1}H ou RMN ^{13}C n'a pu être réalisée à température ambiante à cause de la présence de rotamères.

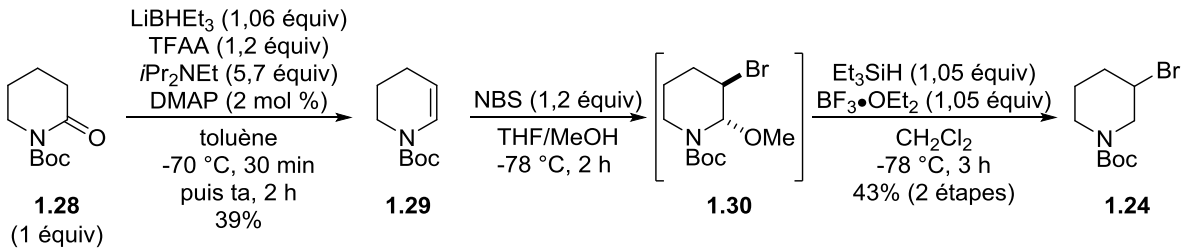


Schéma 56

- <u>3-Halogénopipéridines disubstituées</u>

Afin de préparer des horloges radicalaires et/ou d'étudier la diastéréosélectivité du couplage, plusieurs 3-iodopipéridines (**1.34**-**1.36**) substituées en C2 par divers groupes ont été préparées en

[152] Yu, J.; Truc, V.; Riebel, P.; Hierl, E.; Mudryk, B. *Tetrahedron Lett.* **2005**, *46*, 4011-4013.
[153] Le Corre, L.; Kizirian, J. C.; Levraud, C.; Boucher, J. L.; Bonnet, V.; Dhimane, H. *Org. Biomol. Chem.* **2008**, *6*, 3388-3398.

une seule étape à partir de l'acide *N*-Boc-pipéridine-2-carboxylique **1.31** commercial (Schéma 57).[154] En effet, l'iminium intermédiaire **1.32** serait d'abord formé par décarboxylation oxydante de **1.31** sous l'action de la lumière visible en présence de I_2 et de diacétoxyiodobenzène. Notons que cet iminium **1.32** est en équilibre en milieu acide avec l'ène carbamate correspondant **1.29**. Ce dernier pourrait ensuite subir une réaction d'iodation pour donner l'iminium intermédiaire **1.33** qui, après l'attaque de divers nucléophiles, mènerait aux pipéridines 2,3-disubstituées. D'après les auteurs, le diastéréoisomère *trans* est toujours majoritairement obtenu car l'attaque du nucléophile sur l'iminium se produit sur la face la moins encombrée.[155]

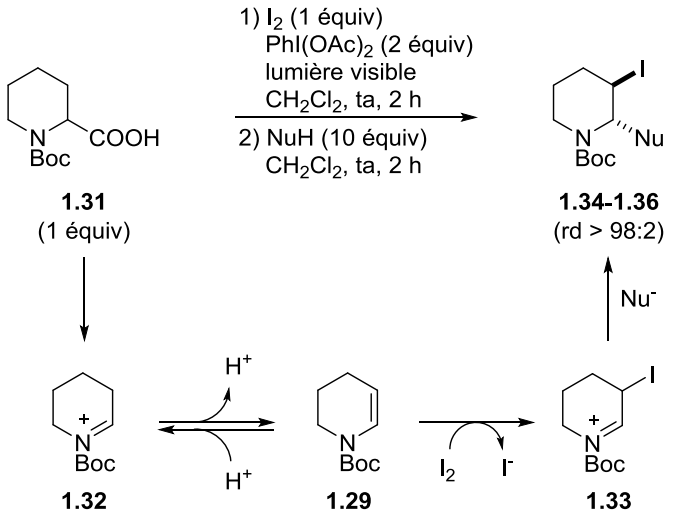


Schéma 57

Ainsi, dans ces conditions et en présence d'un alcool introduit en large excès qui joue le rôle de nucléophile, les pipéridines **1.34**, **1.35** et **1.36** ont été isolées avec des rendements compris entre 34% et 81% (Schéma 58). Dans tous les cas, le rapport diastéréoisomérique *trans*/*cis* en faveur du composé *trans* est supérieur à 98:2.

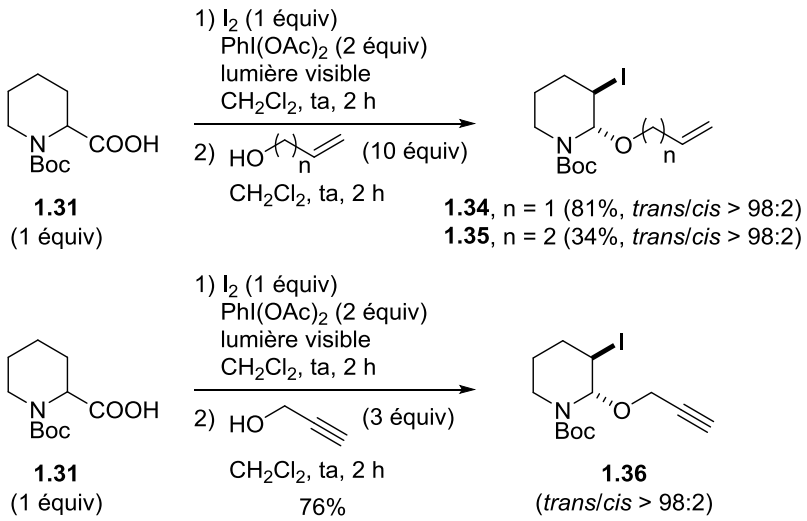


Schéma 58

[154] Boto, A.; Hernández, R.; De León, Y.; Suárez, E. *J. Org. Chem.* **2001**, *66*, 7796-7803.
[155] Mizuta, S; Onomura, O. *RSC. Adv.* **2012**, *2*, 2266-2269.

L'utilisation d'autres nucléophiles comme l'allylamine ou l'allyltriméthylsilane n'a pas donné de résultats satisfaisants puisque les pipéridines **1.37** et **1.38** n'ont pas été isolées (Schéma 59). En effet, dans le cas de l'addition d'allylamine, un mélange de produits de structure indéterminée a été obtenu. Dans le cas de l'allyltriméthylsilane, la fonction -Boc n'a pas résisté à l'excès d'acide de Lewis présent dans le milieu.

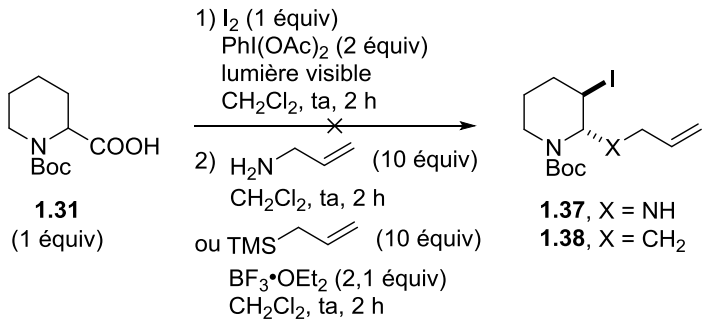


Schéma 59

Afin d'obtenir une 3-iodopipéridine substituée par un trifluorométhyle en C2, l'utilisation du réactif de Ruppert-Prakash (CF_3TMS) en tant que nucléophile a été envisagée. La *N*-Boc-3-iodo-2-trifluorométhylpipéridine **1.39** a été isolée avec un rendement de 56% mais la caractérisation de cette molécule n'a pas pu être réalisée à cause d'une dégradation rapide (Schéma 60). De plus, ce résultat n'a jamais pu être reproduit.

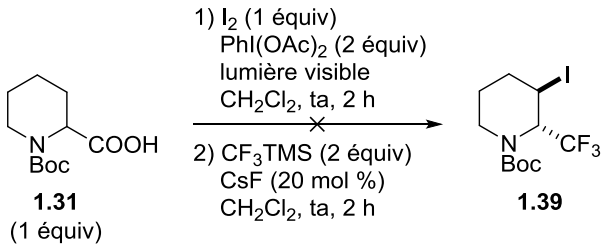


Schéma 60

II.2.1.3. 3-Halogénopyrrolidines

- <u>*N*-Boc-3-iodopyrrolidine **1.41**</u>

Afin d'appliquer la réaction de couplage à des pyrrolidines, la *N*-Boc-3-iodopyrrolidine **1.41** a été synthétisée avec un excellent rendement de 93% à partir de la *N*-Boc-3-hydroxypyrrolidine **1.40** commerciale en présence de I_2, de PPh_3 et d'imidazole (Schéma 61).

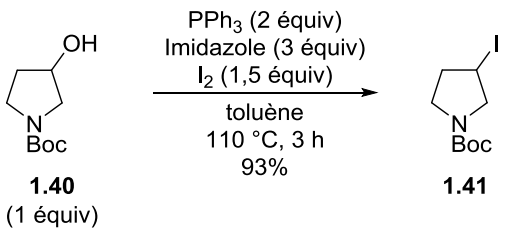


Schéma 61

- <u>*N*-Boc-3-allyloxy-4-iodopyrrolidine **1.46**</u>

La synthèse de la *N*-Boc-3-allyloxy-4-iodopyrrolidine **1.46**, en tant qu'horloge radicalaire, a été réalisée en quatre étapes à partir de la *N*-Boc-diallylamine **1.42** (Schéma 62). Le *N*-Boc-2,5-dihydro-1*H*-pyrrole **1.43** a d'abord été obtenu avec un rendement quantitatif après une réaction de métathèse cyclisante catalysée par le complexe de Grubbs I (**G-I**). Une hydroxylation (OsO_4, NMO) suivie d'une monoallylation sélective d'un des deux alcools en présence d'acétate allylique et d'une catalyse bimétallique Pd/Sn ont ensuite été réalisées et la pyrrolidine disubstituée **1.45** souhaitée a été formée avec un rendement global de 74% sur les deux étapes.[147] Enfin, après une iodation (I_2, PPh_3, imidazole), la *N*-Boc-3-allyloxy-4-iodopyrrolidine **1.46** a été isolée avec un rendement modéré de 47%.

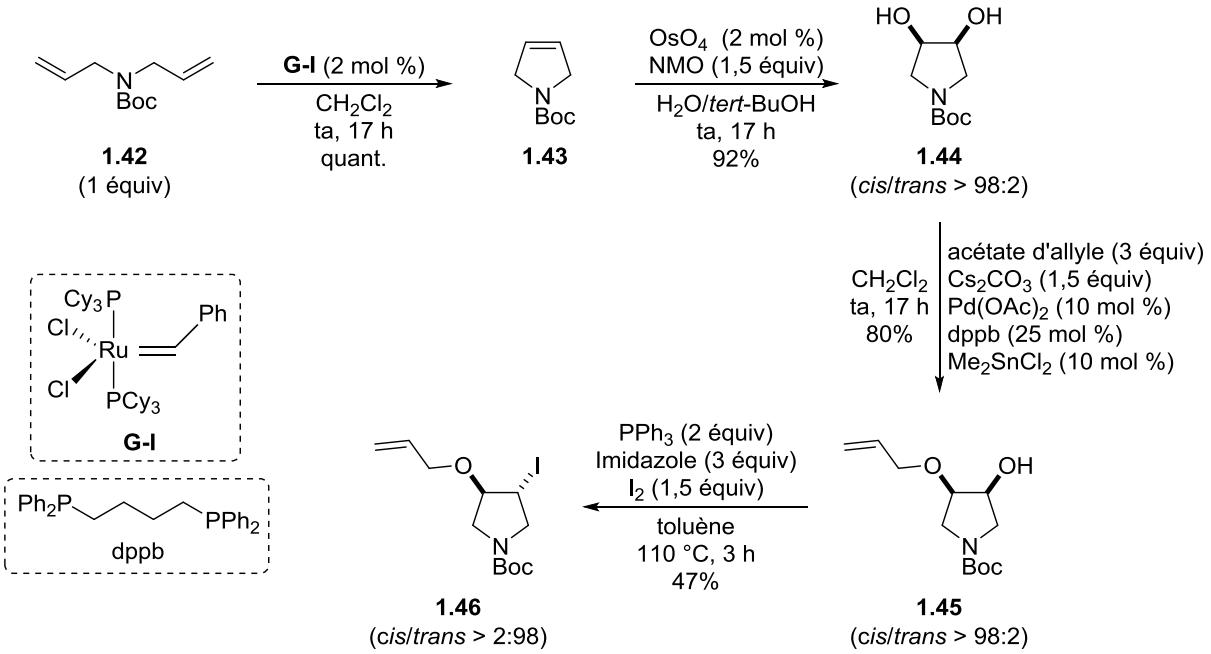


Schéma 62

II.2.2. Synthèse des réactifs de Grignard

Pour étudier la généralité de la réaction de couplage, des réactifs de Grignard (hétéro)aromatiques fonctionnalisés non commerciaux ont été préparés. Une seule stratégie a été utilisée : l'insertion de magnésium au sein d'un dérivé halogéné décrite par le groupe de Knochel.[156] Cette méthode utilise du magnésium (2,5 équiv), une quantité catalytique de DIBAL-H (1 mol %) permettant d'activer les copeaux de magnésium ainsi que du LiCl (1,25 équiv) (Schéma 63). Ce sel pourrait accélérer l'insertion du Mg dans la liaison C(sp^2)–X du dérivé bromé grâce à une activation électrophile du noyau aromatique et/ou améliorer la solubilité des réactifs de Grignard formés grâce à la formation

[156] (a) Piller, F.; Appukkuttan, P.; Gavryushin, A.; Helm, M.; Knochel, P. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2008**, *47*, 6802-6806 (b) Piller, F. M.; Metzger, A.; Schade, M. A.; Haag, B. A.; Gavryushin, A.; Knochel, P. *Chem. Eur. J.* **2009**, *15*, 7192-7202.

d'adduits RMgX•LiCl.[157] Ainsi, les aryles Grignard substitués par des fonctions telles qu'une diméthylamine (**1.47**), un trifluorométhyle (**1.48**), des alcools protégés (**1.49** et **1.50**) ou un nitrile (**1.51**) ont été préparés. Signalons qu'un groupe sensible à l'attaque de nucléophiles tel qu'un carbonate (-OBoc) est ici toléré car cette méthode permet de travailler à basse température (-10 °C). Enfin, le réactif de Grignard **1.52**, obtenu à partir de la 3-bromopyridine, a également été préparé. Dans tous les cas, la formation du réactif de Grignard a été suivie par analyse GC/MS (disparition du dérivé bromé et formation du dérivé iodé correspondant par iodolyse d'un échantillon).

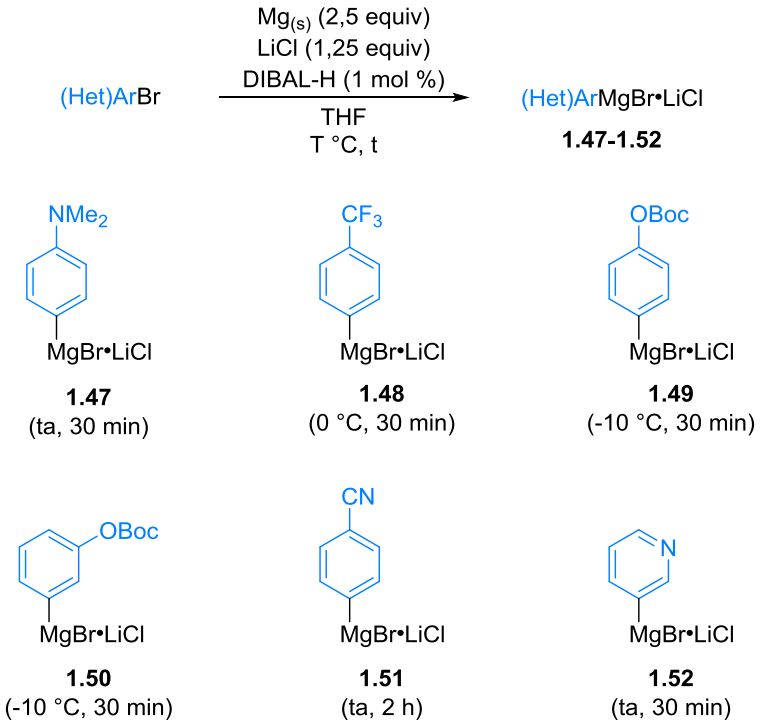


Schéma 63

II.3. Fonctionnalisation de 4-halogénopipéridines

II.3.1. Mise au point des conditions de couplage

- Influence du catalyseur et du ligand

Dans un premier temps, une étude pour définir le système catalytique optimal permettant la réaction de couplage entre la *N*-Boc-4-iodopipéridine **1.3** (1 équiv) et le bromure de phénylmagnésium **1.53** (1,2 équiv) dans le THF a été effectuée (Tableau 3). L'addition goutte-à-goutte du réactif de Grignard dans le milieu réactionnel (substrat + catalyseur + ligand + solvant) a été réalisée manuellement à 0 °C et le mélange a ensuite été agité à ta pendant 2 h. Lors de cette réaction, en plus du produit de couplage attendu **1.54**, le sous-produit issu de l'élimination **1.11**, son isomère **1.29** ainsi que le produit issu de la déshalogénation **1.55** peuvent également être

[157] (a) Schnegelsberg C.; Bachmann, S; Kolter, M; Auth, T; John, M.; Stalke, D.; Koszinowski, K. *Chem. Eur. J.* **2016**, *22*, 7752-7762 (b) Feng, C.; Cunningham, D. W.; Easter, Q. T.; Blum, S. A. *J. Am. Chem. Soc.* **2016**, *138*, 11156-11159 (c) Feng, C.; Easter, Q. T.; Blum, S. A. *Organometallics* **2017**, *36*, 2389-2396 (d) Liu, C-Y.; Wang, X.; Furuyama, T.; Yasuike, S.; Muranaka, A.; Morokuma, K.; Uchiyama, M. *Chem. Eur. J.* **2010**, *16*, 1780-1784.

obtenus.[158] Les rapports **1.3/1.54/1.11/1.29/1.55** ont tous été estimés par analyse du spectre RMN ^{1}H du brut réactionnel.

En absence de système catalytique, la formation du produit attendu **1.54** n'a pas été observée et le produit de départ **1.3** a été récupéré en mélange avec quelques traces de produits non identifiés (Tableau 3, entrée 1). Une catalyse par des sels de fer a d'abord été testée car celle-ci s'était avérée efficace lors de la fonctionnalisation de 3-iodoazétidines par des réactifs de Grignard aromatiques réalisée au sein du laboratoire.[159] En présence de $FeCl_2$ (10 mol %) et de TMEDA (10 mol %), la 4-iodopipéridine **1.3** a été totalement consommée mais le produit attendu **1.54** a été obtenu en mélange avec les produits **1.11** et **1.29** issus de l'élimination (Tableau 3, entrée 2). L'utilisation de *N*,*N*,*N'*,*N'*-tétraméthylcyclohexanediamine (TMCD)[160] comme ligand (10 mol %) a permis d'éliminer la formation des sous-produits **1.11** et **1.29** mais le produit issu de la déshalogénation **1.55** a été formé (Tableau 3, entrée 3). Dans ce cas, la *N*-Boc-4-phénylpipéridine **1.54** a été isolée avec un rendement modéré de 60%. Dans le but d'obtenir une réaction plus sélective, une catalyse par des sels de cobalt a ensuite été envisagée. L'objectif a été atteint grâce à l'utilisation de $Co(acac)_3$ (5 mol %) et de TMEDA (6 mol %) qui semble supprimer la formation des sous-produits (Tableau 3, entrée 4). En revanche, le produit de départ n'a pas été totalement consommé et le produit attendu a été formé dans un rapport **1.3/1.54** de 21:79. En présence de TMCD (6 mol %), le rapport entre le produit de départ **1.3** et le produit de couplage **1.54** souhaité a été légèrement meilleur (**1.3/1.54** = 13:87) que celui obtenu précédemment (Tableau 3, entrée 5). Remplacer le $Co(acac)_3$ par le $CoCl_2$ a permis de consommer entièrement la *N*-Boc-4-iodopipéridine **1.3** mais, en présence de TMEDA, le produit attendu **1.54** a de nouveau été obtenu en mélange avec le sous-produit **1.11** (Tableau 3, entrée 6). Enfin, le produit de départ **1.3** a été entièrement consommé en présence de $CoCl_2$[161,162] (5 mol %) et de TMCD (6 mol %) et seul le produit de couplage **1.54** a été formé (Tableau 3, entrée 7).[163] Ainsi, dans ces conditions, la *N*-Boc-4-phénylpipéridine **1.54** a été isolée avec un rendement de 81%. En s'appuyant sur les travaux réalisés dans le cas de la fonctionnalisation de 3-iodoazétidines, il ne nous a pas paru judicieux de poursuivre les optimisations (charge catalytique ou solvant).[164]

---

[158] Le produit issu de l'homocouplage du réactif de Grignard (Ph-Ph) est également formé lors de l'étape de réduction du cobalt mais n'est pas pris en compte dans cette étude. En effet, il n'apporte pas d'informations concernant l'efficacité du système catalytique testé. Le produit issu de l'homocouplage du dérivé halogéné n'a jamais été observé.

[159] Barré, B.; Gonnard, L.; Campagne, R.; Reymond, S.; Marin, J.; Ciapetti, P.; Brellier, M.; Guérinot, A.; Cossy, J. *Org. Lett.* **2014**, *16*, 6160-6163

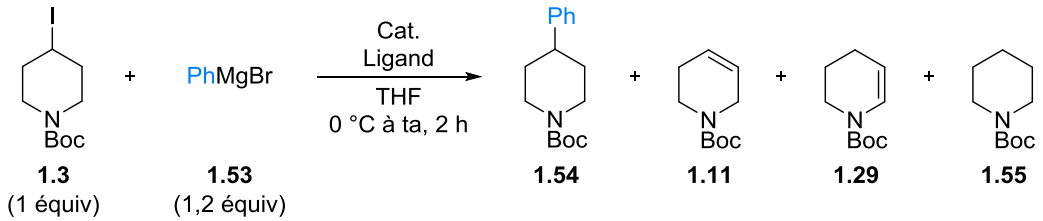
[160] Pour la synthèse de ce ligand, voir Kizirian, J-C.; Caille, J-C.; Alexakis, A. *Tetrahedron Lett.* **2003**, *44*, 8893-8895.

[161] La pureté du $CoCl_2$ utilisé est de 98%. Dans le cas du couplage de la *N*-Boc-3-iodoazétidine, un résultat similaire a été obtenu avec du $CoCl_2$ (98%) et du $CoCl_2$ (99,999%).

[162] Barré, B. *Fonctionnalisation d'hétérocycles par des réactions métallo-catalysées*. Thèse de doctorat de l'Université Pierre et Marie Curie, soutenue le 2 novembre 2016.

[163] Ohmiya, H.; Yorimitsu, H.; Oshima, K. *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, *128*, 1886-1889

[164] Dans les mêmes conditions, la *N*-Boc-3-phénylazétidine a été isolée avec un rendement de 89% à partir de la *N*-Boc-3-iodoazétidine. Des conversions incomplètes de la 3-iodoazétidine en produit de couplage ont été obtenues en remplaçant le THF par de l'Et_2O (50%) ou du MTBE (91%). D'autre part, un rendement de 58% a été obtenu en présence d'une faible charge catalytique [$CoCl_2$ (1 mol %) et de TMCD (1 mol %)] malgré la disparition totale du produit de départ. En présence d'une charge catalytique plus élevée [$CoCl_2$ (10 mol %) et de TMCD (10 mol %)], un rendement similaire de 80% a été obtenu. Voir référence 162.



Entrée	Cat. (mol %)	Ligand (mol %)	Rapport **1.3/1.54/1.11/1.29/1.55**	**1.54** Rdt (%)
1	-	-	100:0:0:0:0	-
2	$FeCl_2$ (10 mol %)	TMEDA (10 mol %)	0:57:15:28:0	-
3	$FeCl_2$ (10 mol %)	TMCD (10 mol %)	0:87:0:0:13	60
4	$Co(acac)_3$ (5 mol %)	TMEDA (6 mol %)	21:79:0:0:0	-
5	$Co(acac)_3$ (5 mol %)	TMCD (6 mol %)	13:87:0:0:0	-
6	$CoCl_2$ (5 mol %)	TMEDA (6 mol %)	0:74:26:0:0	-
7	$CoCl_2$ (5 mol %)	TMCD (6 mol %)	0:100:0:0:0	81

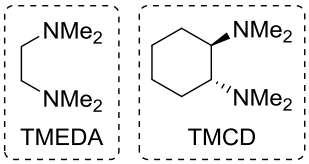
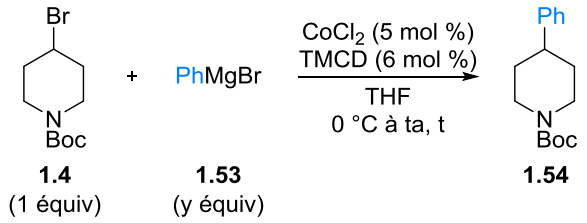


Tableau 3

- <u>Généralisation à la *N*-Boc-4-bromopipéridine **1.4**</u>

Comme les bromures sont plus économiques que les iodures, la réactivité de la *N*-Boc-4-bromopipéridine **1.4** avec le bromure de phénylmagnésium **1.53** dans les conditions précédemment optimisées a été évaluée. Malheureusement, un rapport de 25:75 entre le produit de départ **1.4** et le produit de couplage **1.54** a été observé après 2 h à ta (Tableau 4, entrée 1). Une augmentation du temps de réaction à 17 h ou une augmentation de la quantité de réactif de Grignard à 2 équivalents a été nécessaire pour consommer totalement le produit de départ (Tableau 4, entrées 2 et 3). Dans les deux cas, la *N*-Boc-4-phénylpipéridine **1.54** a été isolée avec un rendement de 83%. En accord avec les résultats issus de la bibliographie, le dérivé bromé est moins réactif que le dérivé iodé en réaction de couplage catalysée par du cobalt. Les dérivés chlorés étant généralement inertes dans ces conditions, il est possible d'imaginer tirer partie de cette chimiosélectivité en synthèse.



Entrée	**1.53** (y équiv)	t (h)	Rapport **1.4/1.54**	**1.54** Rdt (%)
1	1,2	2	25:75	-
2	1,2	17	0:100	83
3	2	2	0:100	83

Tableau 4

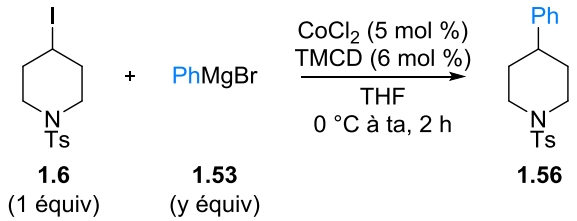
Ainsi, le système catalytique composé de $CoCl_2$ (5 mol %) et de TMCD (6 mol %) permet de réaliser le couplage de la *N*-Boc-4-iodopipéridine **1.3** ou de la *N*-Boc-4-bromopipéridine **1.4** avec le bromure de phénylmagnésium **1.53** et d'isoler la *N*-Boc-4-phénylpipéridine **1.54** avec des rendements compris entre 81% et 83%. Bien que l'utilisation de sels de cobalt, toxiques pour l'homme et pour l'environnement, reste un inconvénient majeur, les avantages de cette méthode sont nombreux :

- le système catalytique est simple, peu coûteux et efficace.
- un faible excès de réactif de Grignard (1,2 équiv) suffit pour obtenir une conversion totale du dérivé iodé.
- l'ajout du réactif de Grignard ne nécessite pas une addition lente au pousse-seringue. Celui-ci peut même être ajouté en un coup sans impacter le rendement de la réaction.
- les conditions opérationnelles ne nécessitent pas une température élevée. Signalons que les travaux précédents menés au laboratoire ont montré que l'ajout du réactif de Grignard peut également se faire à température ambiante.[162] Ce résultat apporte un avantage supplémentaire à cette méthode dans le cas d'applications industrielles.

II.3.2. Généralisation

II.3.2.1. Variation du groupe protecteur

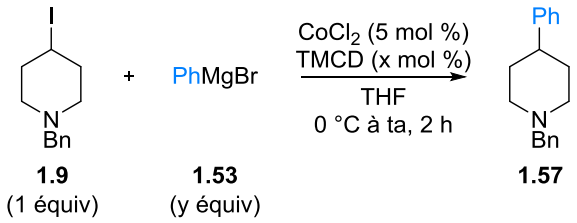
Une étude de la généralisation de la réaction a ensuite été réalisée. Dans un premier temps, l'influence du groupe protecteur présent sur l'atome d'azote des pipéridines a été évaluée. Une réaction de couplage croisé a d'abord été réalisée entre la *N*-Ts-4-iodopipéridine **1.6** (1 équiv) et le bromure de phénylmagnésium **1.53** (1,2 équiv) en utilisant les conditions précédemment optimisées [$CoCl_2$ (5 mol %), TMCD (6 mol %), THF, ta, 2 h]. Cependant, le produit de départ **1.6** n'a pas été totalement consommé et un rapport **1.6/1.56** de 8:92 a été observé (Tableau 5, entrée 1). Une augmentation de la quantité de réactif de Grignard à 2 équivalents a été nécessaire pour consommer entièrement la 4-iodopipéridine **1.6** et isoler la *N*-Ts-4-phénylpipéridine **1.56** avec un rendement modéré de 69% (Tableau 5, entrée 2).



Entrée	**1.53** (y équiv)	Rapport **1.6**/**1.56**	**1.56** Rdt (%)
1	1,2	8:92	-
2	2	0:100	69

Tableau 5

De la même façon, en présence de bromure de phénylmagnésium **1.53** (1,2 équiv), la *N*-Bn-4-iodopipéridine **1.9** n'a pas été totalement transformée en produit de couplage **1.57** (**1.9**/**1.57** = 26:74) (Tableau 6, entrée 1). Ajouter 2 équivalents de réactif de Grignard n'a pas été suffisant puisqu'un rapport **1.9**/**1.57** de 18:82 a été obtenu (Tableau 6, entrée 2). Dans ces conditions, la *N*-Bn-4-phénylpipéridine **1.57** a toutefois pu être isolée avec un rendement de 69%. Un ajout supplémentaire de TMCD (50 mol %) a été l'élément clé pour consommer entièrement le produit de départ **1.9** et obtenir le produit souhaité **1.57** avec un rendement de 76% (Tableau 6, entrée 3). Ce résultat laisserait supposer que, dans le cas d'un groupe protecteur de type benzyle, le doublet de l'azote de la pipéridine ne serait pas assez désactivé et empoisonnerait le catalyseur de cobalt.



Entrée	**1.53** (y équiv)	TMCD (x mol %)	Rapport **1.9**/**1.57**	**1.57** Rdt (%)
1	1,2	6	26:74	-
2	2	6	18:82	69
3	2	50	0:100	76

Tableau 6

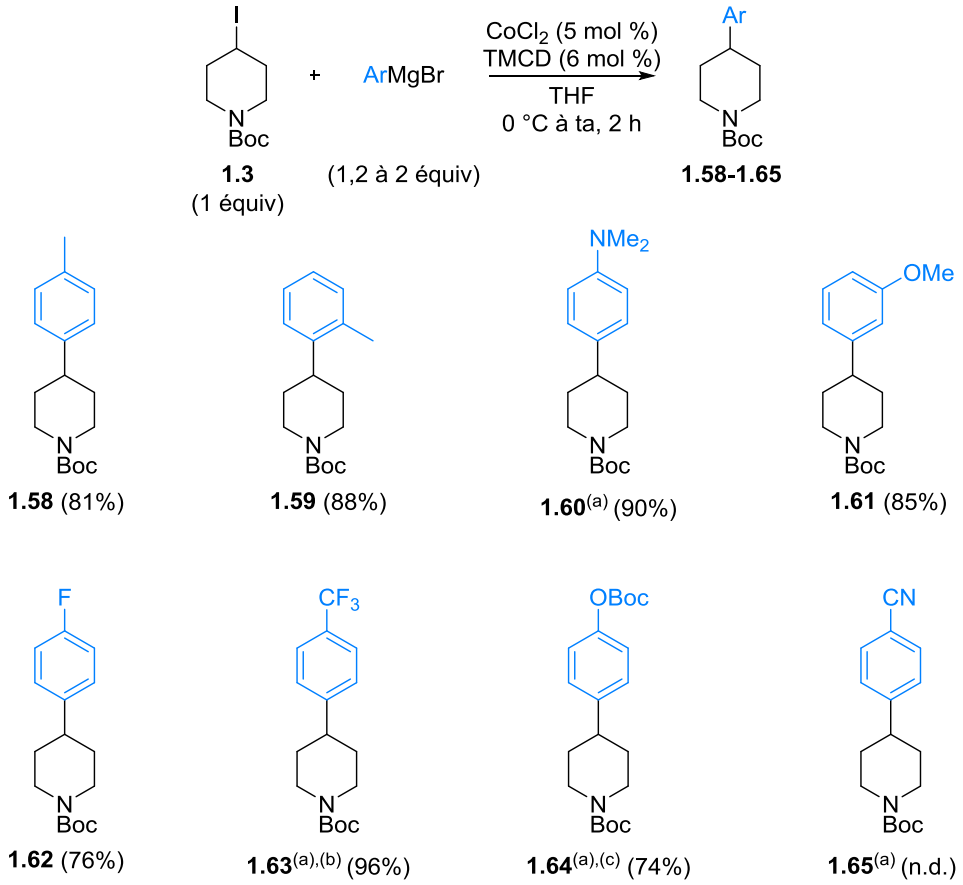
Dans la suite de cette étude, l'utilisation d'un groupe -Boc sur l'atome d'azote de la 4-iodopipéridine a été privilégiée car un meilleur rendement en produit de couplage a été obtenu.

II.3.2.2. Variation du réactif de Grignard

- Réactifs de Grignard (hétéro)aromatiques

En utilisant le système catalytique précédemment optimisé, des couplages croisés entre la *N*-Boc-4-iodopipéridine **1.3** et une variété de réactifs de Grignard aromatiques[165] ont été réalisés (Schéma 64). Remarquons que lorsque des réactifs de Grignard non commerciaux ont été utilisés, les couplages croisés ont été réalisés à la température à laquelle ils ont été préparés (entre -10 °C et ta). D'autre part, l'ajout de 2 équivalents de réactif de Grignard a parfois été nécessaire pour que le produit de départ **1.3** soit totalement consommé.
La réaction tolère la présence de noyaux riches en électrons puisque l'utilisation des bromure de *p*- et d'*o*-tolylmagnésium a mené aux produits de couplage **1.58** et **1.59** avec des rendements respectifs de 81% et 88%. Signalons que l'encombrement stérique apporté par le méthyle en *ortho* ne semble pas gêner la réaction. Dans le cas du bromure de 4-(diméthylamino)phénylmagnésium **1.47**, le produit de couplage **1.60** a été isolé avec un excellent rendement de 90%.
La réaction semble être insensible à la nature électronique du noyau aromatique puisque des substituants électroattracteurs sont également compatibles avec les conditions réactionnelles. En effet, le produit de couplage **1.61**, dont le noyau aromatique est substitué en *méta* par un éther méthylique, a été obtenu avec un rendement de 85%. Les 4-arylpipéridines **1.62** et **1.63**, possédant respectivement un atome de fluor et un trifluorométhyle en position *para* du noyau aromatique, ont été isolées avec des rendements de 76% et 96%. Le produit de couplage **1.64** comportant un phénol protégé par un groupe -Boc a également été préparé avec un rendement de 74%, soulignant ainsi la tolérance fonctionnelle du couplage. Enfin, en présence du bromure de *p*-(cyano)phénylmagnésium **1.51**, une faible réactivité de **1.3** a été observée (**1.3/1.51** = 69:31). Après purification, un mélange entre le produit de couplage **1.65** et le produit d'homocouplage (Ar-Ar) a été obtenu.

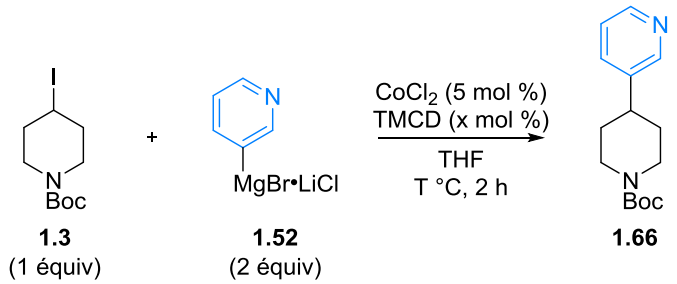
[165] Pour la préparation des réactifs de Grignard non commerciaux, voir Schéma 63.



(a) Réactifs de Grignard préparés en présence de LiCl.
(b) Réaction réalisée à 0 °C.
(c) Réaction réalisée à -10 °C.

Schéma 64

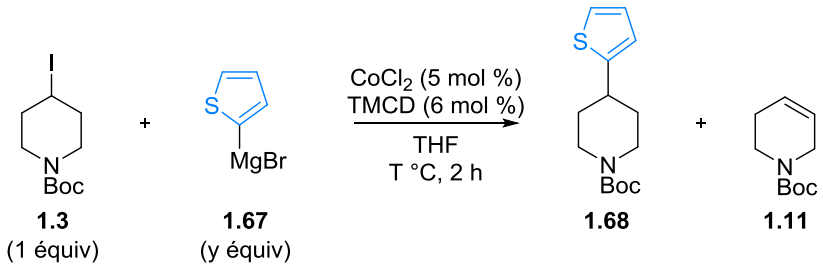
La *N*-Boc-4-iodopipéridine **1.3** et le bromure de pyridin-3-ylmagnésium **1.52**, préparé en présence de LiCl,[165] ont été couplés en présence de $CoCl_2$ (5 mol %) et de TMCD (6 mol %) et la *N*-Boc-4-(pyridine-3-yl)pipéridine **1.66** a été obtenue avec un rendement modéré de 62% (Tableau 7, entrée 1). Pour limiter la complexation potentielle entre l'atome d'azote basique de la pyridine et les sels de cobalt, la réaction a ensuite été testée en présence de 50 mol % de TMCD (Tableau 7, entrée 2). Dans ce cas, le produit souhaité **1.66** a été isolé avec un meilleur rendement de 83%. Finalement, une diminution de la température du milieu réactionnel à -10 °C a permis d'isoler le produit **1.66** avec un excellent rendement de 96% (Tableau 7, entrée 3).



Entrée	TMCD (x mol %)	T	**1.66** Rdt (%)
1	6	0 °C à ta	62
2	50	0 °C à ta	83
3	6	-10 °C	96

Tableau 7

Le bromure de 2-thiénylmagnésium **1.67** commercial a ensuite été testé en réaction de couplage. En présence de 1,2 équivalents de **1.67**, le produit de départ **1.3** a été récupéré en mélange avec le produit de couplage attendu **1.68** et le sous-produit **1.11** issu de l'élimination (**1.3**/**1.68**/**1.11** = 30:40:30) (Tableau 8, entrée 1). Une augmentation de la quantité de réactif de Grignard a permis de consommer entièrement la *N*-Boc-4-iodopipéridine **1.3** mais la formation du sous-produit **1.11** reste importante (**1.3**/**1.68**/**1.11** = 0:55:45) (Tableau 8, entrée 2). Après purification, le produit de couplage attendu **1.68** a été isolé avec un rendement de 51% mais l'examen des spectres de RMN ^{1}H et ^{13}C indique la présence d'une impureté sous forme de traces. Signalons que dans ce cas, une diminution de la température du milieu réactionnel à -10 °C a été néfaste à la réaction de couplage (**1.3**/**1.68**/**1.11** = 73:12:15).



Entrée	**1.67** (y équiv)	T	Rapport **1.3**/**1.68**/**1.11**	**1.68** Rdt (%)
1	1,2	0 °C à ta	30:40:30	-
2	2	0 °C à ta	0:55:45	≈ 51
3	2	-10 °C	73:12:15	-

Tableau 8

Notons que dans les mêmes conditions à ta, la *N*-Ts-4-iodopipéridine **1.6** a été totalement consommée mais le sous-produit **1.70** a été majoritairement formé devant le produit de couplage **1.69** attendu (**1.6**/**1.69**/**1.70** = 0:41:59) (Schéma 65). Une purification n'a pas permis de séparer les produits **1.69** et **1.70**.

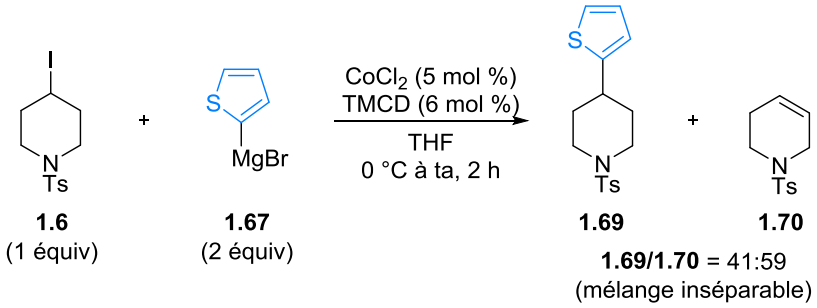


Schéma 65

Ainsi, le système catalytique [$CoCl_2$ (5 mol %), TMCD (6 mol %)] a permis d'isoler une douzaine de 4-(hétéro)arylpipéridines avec de bons rendements.

- <u>Réactifs de Grignard vinyliques</u>

Le système catalytique mis au point précédemment a ensuite été appliqué au couplage entre la 4-iodopipéridine **1.3** et des réactifs de Grignard vinyliques (Schéma 66). Signalons que dans tous les cas, 2 équivalents de réactifs de Grignard ont été nécessaires pour que le produit de départ soit totalement consommé.

En présence du bromure de vinylmagnésium, la *N*-Boc-4-iodopipéridine **1.3** a été récupérée en mélange avec le sous-produit **1.11** issu de l'élimination. L'analyse du spectre RMN ^{1}H du brut réactionnel semble indiquer que le produit attendu **1.71** a été formé mais qu'il est présent sous forme de traces. Ce résultat n'est pas surprenant, ce réactif de Grignard n'étant généralement pas un partenaire efficace en réaction de couplage croisé probablement à cause de sa trop grande réactivité et de sa basicité. Lorsque la *N*-Boc-4-iodopipéridine **1.3** a été traitée en présence de bromure d'*iso*propénylmagnésium, seule la *N*-Boc-4-(prop-1-én-2-yl)pipéridine **1.72** souhaitée a été obtenue. En revanche, la vinylpipéridine **1.72** a été isolée avec un rendement modéré de 55%. Un résultat similaire a été observé en présence de bromure de prop-1-én-1-ylmagnésium puisque la pipéridine **1.73** a été formée avec un rendement de 55% sous la forme d'un mélange d'isomères (1:1,2).[166] Notons que ce rapport est similaire à celui du réactif de Grignard commercial utilisé [(*E*)/(*Z*) = 1:1,5]. De manière surprenante, l'utilisation de bromure de 2-méthyl-1-propénylmagnésium a mené au produit de couplage **1.74** attendu en mélange avec le sous-produit **1.11** dans un rapport **1.74**/**1.11** de 78:22. Dans ces conditions, la vinylpipéridine **1.74** a été isolée avec un rendement de 52%. Une diminution de la température à -10 °C a été l'élément clé pour éliminer la formation du sous-produit **1.11** et le produit de couplage souhaité **1.74** a été isolé avec un rendement de 70%.

[166] L'étude du spectre RMN ^{1}H n'a pas permis de vérifier que l'isomère (*Z*) est l'isomère majoritaire.

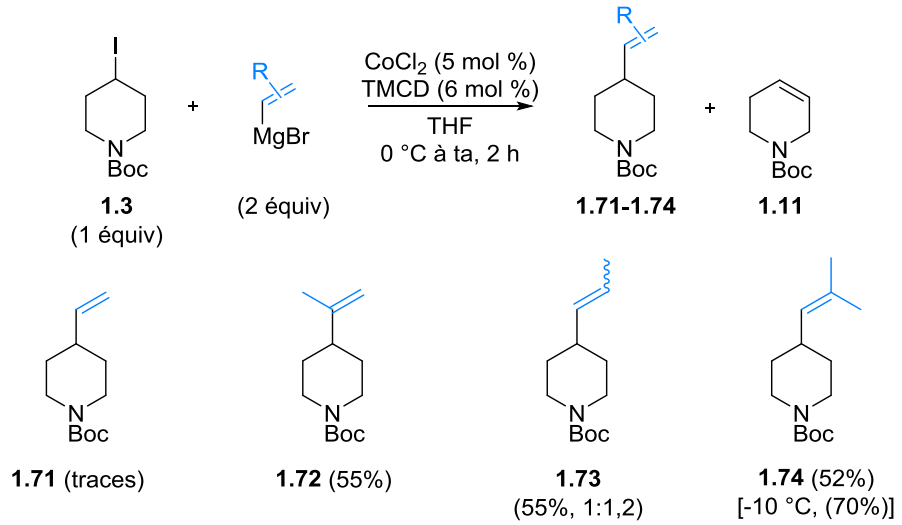


Schéma 66

Dans les mêmes conditions à -10 °C, la *N*-Ts-4-(2-méthylprop-1-én-1-yl)pipéridine **1.76** a été isolée avec un rendement similaire de 72% par couplage entre la *N*-Ts-4-iodopipéridine **1.6** et le bromure de 2-méthyl-1-propénylmagnésium **1.75** (Schéma 67).

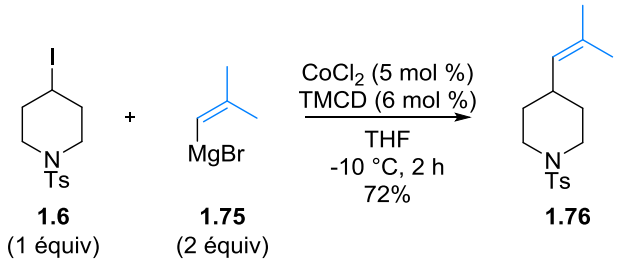
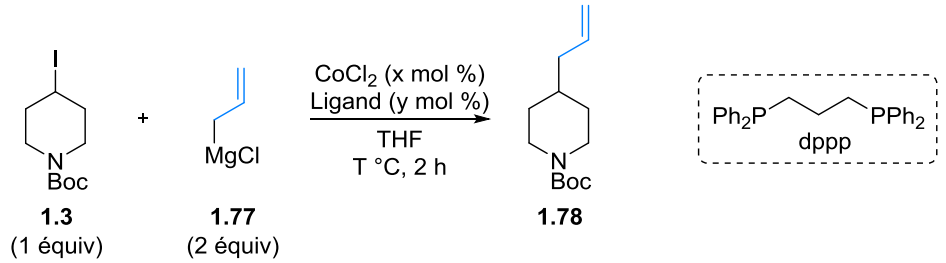


Schéma 67

- <u>Réactif de Grignard allylique</u>

Dans le but d'étendre le champ d'application de cette réaction de couplage croisé catalysée par du cobalt, l'introduction d'un motif allyle a été envisagée. Dans les mêmes conditions que précédemment [$CoCl_2$ (5 mol %), TMCD (6 mol %), THF, ta, 2 h] et en présence de 2 équivalents de chlorure d'allylmagnésium **1.77**, un rapport **1.3/1.78**[167] de 77:23 a été observé avec la formation d'impuretés dont la structure n'a pas pu être établie (Tableau 9, entrée 1). Une augmentation de la charge catalytique [$CoCl_2$ (10 mol %), TMCD (12 mol %)] a permis d'améliorer le rapport (**1.3/1.78** = 50:50)[167] mais l'analyse du spectre RMN ^{1}H du brut réactionnel montre toujours la présence d'impuretés (Tableau 9, entrée 2). Inspirés par les travaux du groupe d'Oshima,[168] un ligand de type phosphine a été testé. Ainsi, en présence de $CoCl_2$ (10 mol %) et de 1,3-bis-(diphénylphosphino)propane (dppp) (12 mol %), seule la *N*-Boc-4-allylpipéridine **1.78** a été formée mais cette dernière a été isolée avec un rendement faible de 36% (Tableau 9, entrée 3). Une diminution de la température à -10 °C puis à -78 °C a de nouveau permis d'isoler la molécule **1.78** avec de meilleurs rendements (58% et 61% *versus* 36%) (Tableau 9, entrées 4 et 5).

[167] Le rapport **1.3/1.78** a été estimé par analyse du spectre RMN ^{1}H du brut réactionnel.
[168] Ohmiya, H.; Tsuji, T.; Yorimitsu, H.; Oshima, K. *Chem. Eur. J.* **2004**, *10*, 5640-5648.



Entrée	$CoCl_2$ (x mol %)	Ligand (y mol %)	T	Rapport **1.3**/**1.78**[167]	**1.78** Rdt (%)
1	5	TMCD (6 mol %)	0 °C à ta	77:23	-
2	10	TMCD (12 mol %)	0 °C à ta	50:50	-
3	10	dppp (12 mol %)	0 °C à ta	0:100	36
4	10	dppp (12 mol %)	-10 °C	0:100	58
5	10	dppp (12 mol %)	-78 °C	0:100	61

Tableau 9

Signalons que la *N*-Ts-4-iodopipéridine **1.6** a également été couplée avec le bromure d'allylmagnésium **1.77** à -10 °C pour donner la *N*-Ts-4-allylpipéridine **1.79** avec un excellent rendement de 89% (Schéma 68). Le rendement semble dépendre fortement de la nature du groupe protecteur. Dans le cas d'un groupe -Boc, la présence d'impuretés, dont la structure n'a pas pu être déterminée, pourrait provenir de l'attaque du chlorure d'allylmagnésium sur le carbamate.

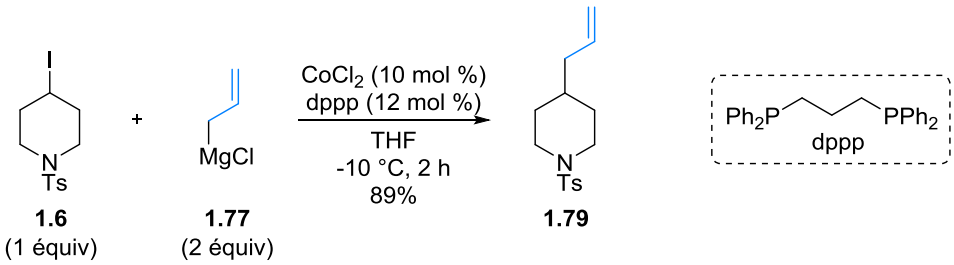


Schéma 68

- <u>Réactif de Grignard de type alcynyle ou alkyle</u>

L'utilisation du bromure d'éthynylmagnésium **1.80** (2 équiv) en présence de $CoCl_2$ (5 mol %) et de TMCD (6 mol %) n'a pas permis de transformer totalement la *N*-Boc-4-iodopipéridine **1.3** en produit de couplage **1.81** (**1.3**/**1.81** = 70:30) (Schéma 69). Une purification n'a pas permis d'isoler le composé **1.81** et aucun autre test n'a été réalisé.

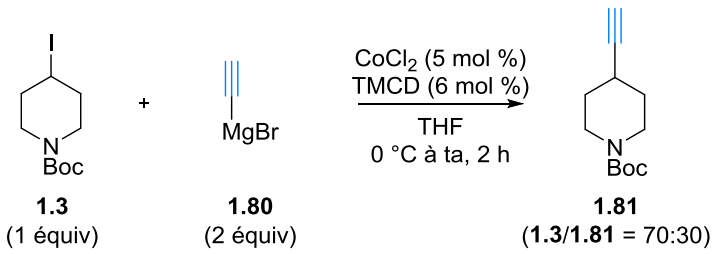


Schéma 69

L'utilisation d'un réactif de Grignard d'alkyle a ensuite été examinée (Schéma 70). En présence de bromure d'hexylmagnésium **1.82** (1,2 équiv), la 4-iodopipéridine **1.3** a été totalement consommée mais la *N*-Boc-4-hexylpipéridine **1.83** a été formée en mélange avec le sous-produit **1.55** issu de la déshalogénation ainsi que d'autres impuretés dont la structure n'a pas pu être déterminée. L'analyse du spectre RMN ^{1}H du brut réactionnel n'a pas permis d'établir un rapport précis entre **1.83** et **1.55**. Signalons que l'utilisation d'un ligand de type phosphine [$CoCl_2$ (10 mol %), dppp (12 mol %)] a été néfaste à la réaction puisqu'elle a conduit majoritairement au sous-produit **1.55**. Ce sous-produit pourrait provenir d'un échange halogène/magnésium entre la 4-iodopipéridine **1.3** et le réactif de Grignard **1.52** suivie d'une hydrolyse.

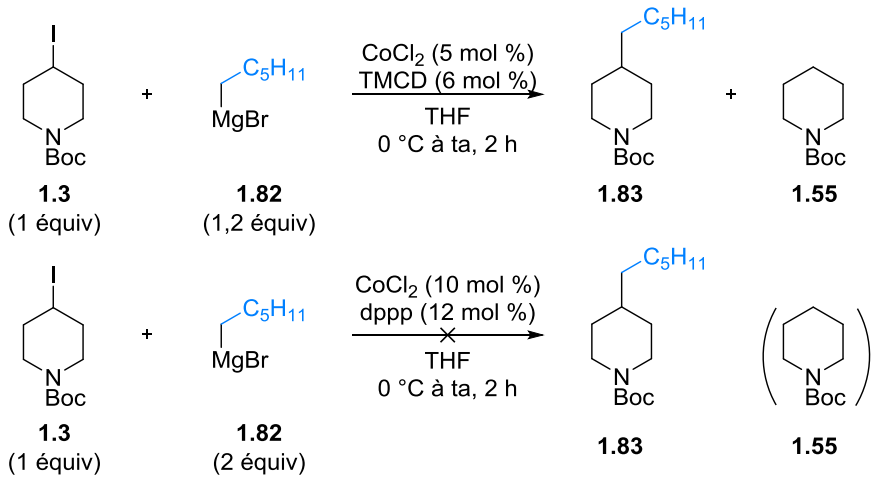


Schéma 70

Ainsi, une bibliothèque de pipéridines fonctionnalisées en C4 par des substituants (hétéro)aryles, vinyliques ou allyliques a été obtenue grâce à l'utilisation du système catalytique [$CoCl_2$ (5 mol %), TMCD (6 mol %)] ou [$CoCl_2$ (10 mol %), dppp (12 mol %)].[169] En revanche, le couplage n'a pas pu être correctement étendu aux réactifs de Grignard de type alcynyle ou alkyle. Lors de nos travaux, aucun couplage croisé à partir de 3-halogénopipéridines n'avait été reporté dans la bibliographie. C'est pourquoi nous nous sommes ensuite intéressés à la fonctionnalisation de pipéridines en C3.

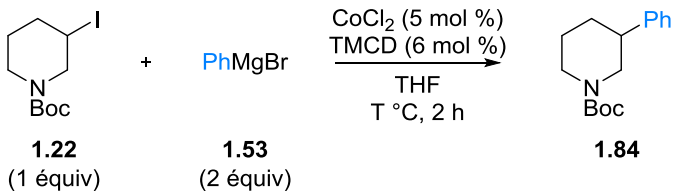
II.4. Fonctionnalisation de la *N*-Boc-3-iodopipéridine 1.22

II.4.1. Mise au point des conditions de couplage

Lorsque la réaction de couplage entre la *N*-Boc-3-iodopipéridine **1.22** (1 équiv) et le bromure de phénylmagnésium **1.53** (2 équiv) a été réalisée en présence de $CoCl_2$ (5 mol %) et de TMCD (6 mol %) dans le THF à ta, le produit de départ a été totalement consommé et la *N*-Boc-3-phénylpipéridine **1.84** a été isolée avec un rendement de 74% (Tableau 10, entrées 1).[170] En revanche, l'analyse du spectre RMN ^{1}H du brut réactionnel semble indiquer la présence d'impuretés dont la structure n'a pas pu être déterminée. L'influence de la température sur la réaction de couplage a été examinée car elle s'est avérée être un paramètre important lors de la fonctionnalisation des 4-iodopipéridines.

[169] Gonnard, L.; Guérinot, A.; Cossy, J. *Chem. Eur. J.* **2015**, *21*, 12797-12803.
[170] Dans le cas particulier de PhMgBr, il est possible de diminuer la quantité de réactif de Grignard introduite à 1,2 équiv. En revanche, 2 équiv ont été nécessaires en présence d'autres réactifs de Grignard aromatiques.

Ainsi, lorsque la réaction a été réalisée en présence de 2 équivalents de bromure de phénylmagnésium **1.53** à -10 °C, le produit de couplage **1.84** a été isolé avec un très bon rendement de 88% (Tableau 10, entrée 2). L'absence d'impuretés visibles sur le spectre RMN ^{1}H du brut réactionnel explique ce très bon rendement.



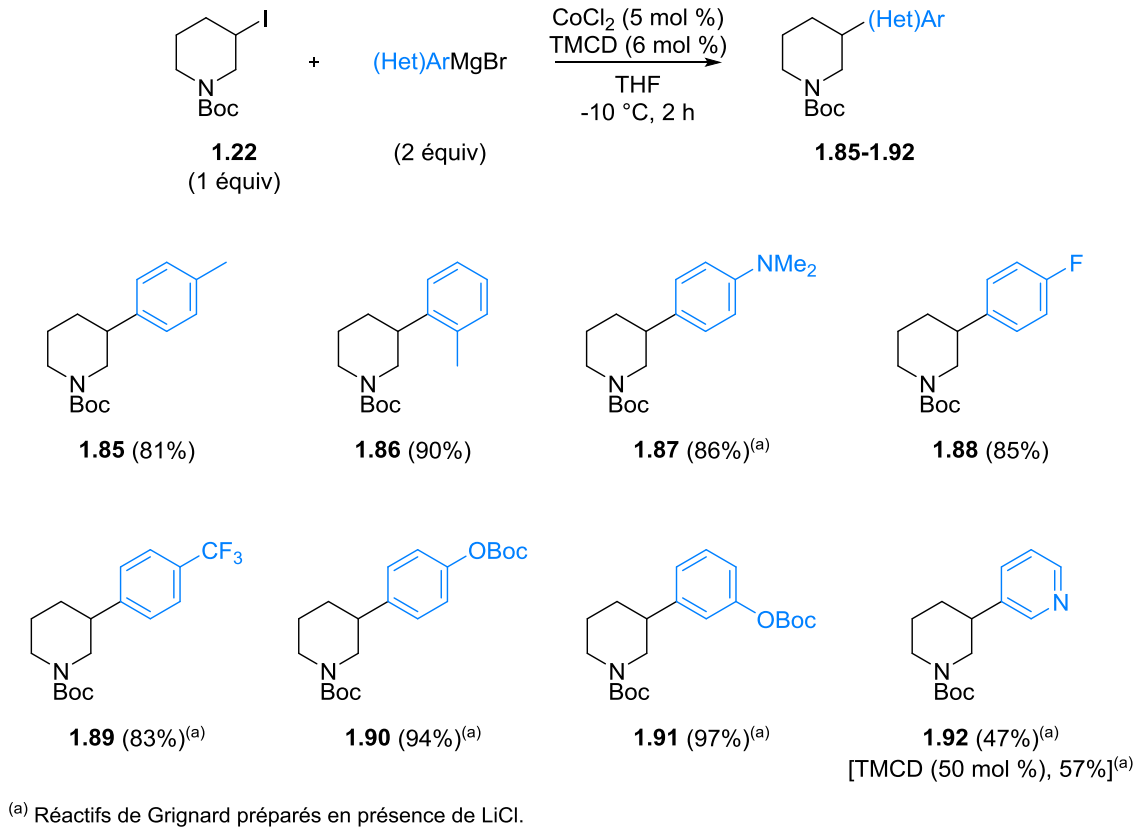
Entrée	T	**1.84** Rdt (%)
1	0 °C à ta	74
2	-10 °C	88

Tableau 10

La réaction de couplage catalysée par le cobalt à -10 °C entre la *N*-Boc-3-iodopipéridine **1.22** et une variété de réactifs de Grignard a ensuite été examinée.

II.4.2. Variation du réactif de Grignard (hétéro)aromatique

Similairement à l'arylation de pipéridines en C4, la réaction de couplage entre la *N*-Boc-3-iodopipéridine **1.22** et des réactifs de Grignard aromatiques tolère la présence de substituants électrodonneurs ou électroattracteurs sur le noyau aryle (Schéma 71). En effet, les pipéridines **1.85** à **1.91** ont été isolées avec de très bons rendements compris entre 81% et 97%. Signalons que la réaction n'est pas sensible à la gène stérique puisque la *N*-Boc-3-(*o*-tolyl)pipéridine **1.86** a été isolée avec un rendement de 90%. Dans les mêmes conditions, l'utilisation du bromure de pyridin-3-ylmagnésium **1.52** a conduit au produit de couplage **1.92** avec un rendement modéré de 47% malgré la disparition totale du produit de départ **1.22**. Un meilleur rendement en **1.92** de 57% a été obtenu en augmentant la quantité de TMCD à 50 mol %.



(a) Réactifs de Grignard préparés en présence de LiCl.

Schéma 71

Ainsi, une variété de 3-(hétéro)arylpipéridines a été synthétisée grâce au couplage croisé catalysé par du cobalt entre la *N*-Boc-3-iodopipéridine **1.22** et des réactifs de Grignard (hétéro)aromatiques. Malheureusement, ce couplage n'a pas pu être étendu de manière satisfaisante aux réactifs de Grignard vinyliques ou au chlorure d'allylmagnésium. Cette méthode représente toutefois le premier couplage croisé « classique » de 3-halogénopipéridines.[169] Pour souligner son intérêt, la synthèse totale courte du (±)-préclamol a été entreprise.

II.4.3. Application à la synthèse du (±)-préclamol

Le (±)-préclamol interagit avec les récepteurs dopaminergiques, ce qui lui procure des propriétés antipsychotiques.[171,172] La synthèse du (±)-préclamol a été envisagée en quatre étapes à partir de la *N*-Boc-3-iodopipéridine **1.22** avec comme étape clé une réaction de couplage croisé catalysé par le système catalytique au cobalt développé précédemment (Schéma 72).

[171] Wikstrom, H.; Sanchez, D.; Lindberg, P.; Hacksell, U.; Arvidsson, L. E.; Johansson, A. M.; Thorberg, S. O.; Nilsson, J. L. G.; Vensson, K.; Hjorth, S.; Clark, D.; Carlssone, A. *J. Med. Chem.* **1984**, *27*, 1030-1036.

[172] Pour des exemples récents de synthèse, voir Hu, J.; Lu, Y.; Li, Y.; Zhou, J. *Chem. Commun.* **2013**, *49*, 9425-9427 (b) Huang, Z.; Chen, Z.; Lim, L. H.; Quang, G. C. P.; Hirao, H.; Zhou, J. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2013**, *52*, 5807-5812 (c) Romero, O.; Castro, A.; Terán, J. L.; Gnecco, D.; Orea, M. L.; Mendoza, A.; Flores, M.; Roa, L. F.; Juárez, J. R. *Tetrahedron Lett.* **2011**, *52*, 5947-5950.

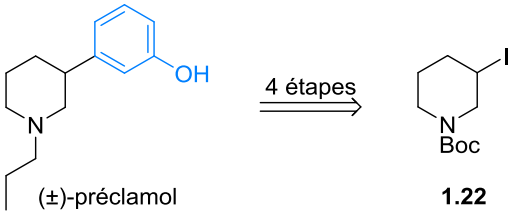


Schéma 72

La *N*-Boc-3-iodopipéridine **1.22** et le bromure de 3-méthoxyphénylmagnésium **1.93** ont été traités dans les conditions de couplage [$CoCl_2$ (5 mol %), TMCD (6 mol %), THF, -10 °C] (Schéma 73) et la 3-arylpipéridine **1.94** a été isolée avec un rendement de 88%. La chaîne propyle présente sur l'atome d'azote de la pipéridine **1.96** a ensuite été introduite par traitement de **1.94** par l'acide trifluoroacétique (TFA) suivi d'une amination réductrice utilisant le propanal et le cyanoborohydrure de sodium ($NaBH_3CN$). Dans ces conditions, l'intermédiaire **1.96** a été formé avec un rendement de 61% sur les deux étapes. Après la coupure de l'éther méthylique aromatique en présence de HBr, le (±)-préclamol a été isolé avec un rendement de 63%. Ainsi, le (±)-préclamol a été obtenu très efficacement en quatre étapes avec un rendement global de 32%. Cette synthèse souligne donc le potentiel synthétique de notre méthode pour accéder à des molécules actives biologiquement.

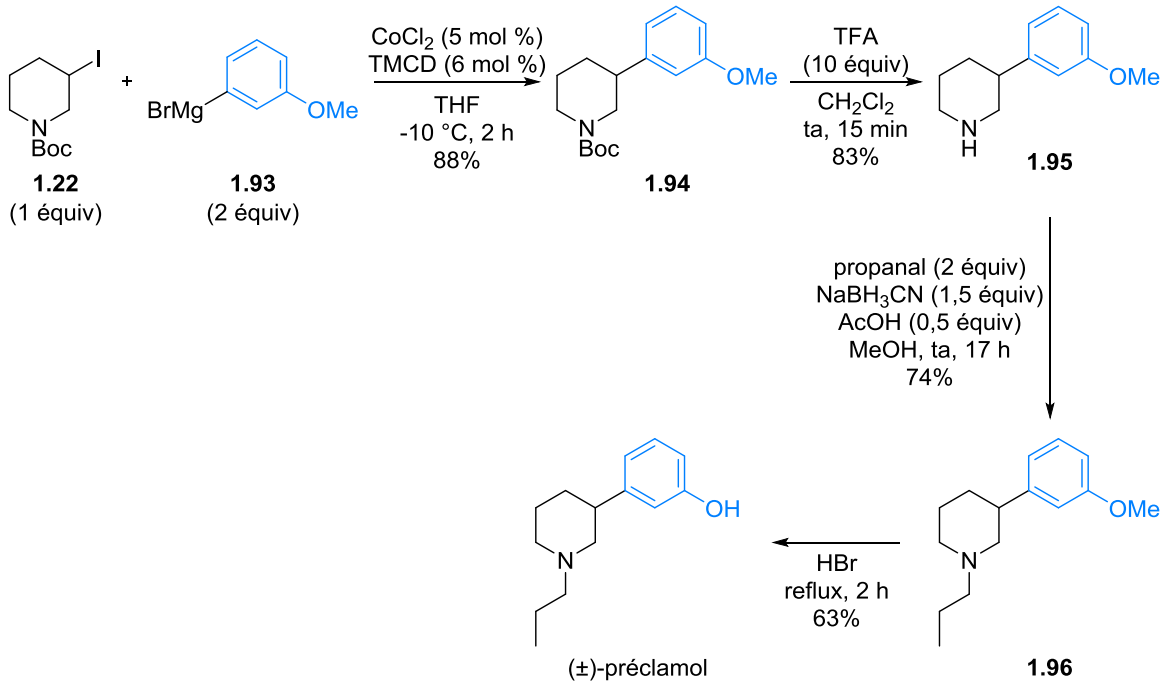


Schéma 73

II.5. Fonctionnalisation de la *N*-Boc-3-iodopyrrolidine 1.41

Afin d'évaluer le champ d'application de cette méthode, la fonctionnalisation de la *N*-Boc-3-iodopyrrolidine **1.41** a ensuite été étudiée. Ces travaux ont fait l'objet d'une collaboration avec le Dr B. Barré.[173]

Le système précédemment développé [$CoCl_2$ (5 mol %), TMCD (6 mol %)] a été appliqué à l'arylation de la *N*-Boc-3-iodopyrrolidine **1.41** (Schéma 74). Ainsi, en présence de bromure de phénylmagnésium **1.53** (1,2 équiv), la *N*-Boc-3-phénylpyrrolidine **1.97** a été isolée avec un rendement de 84%.[174]

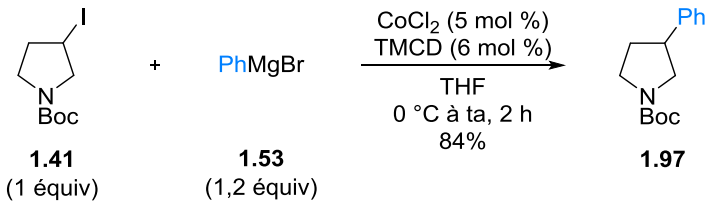


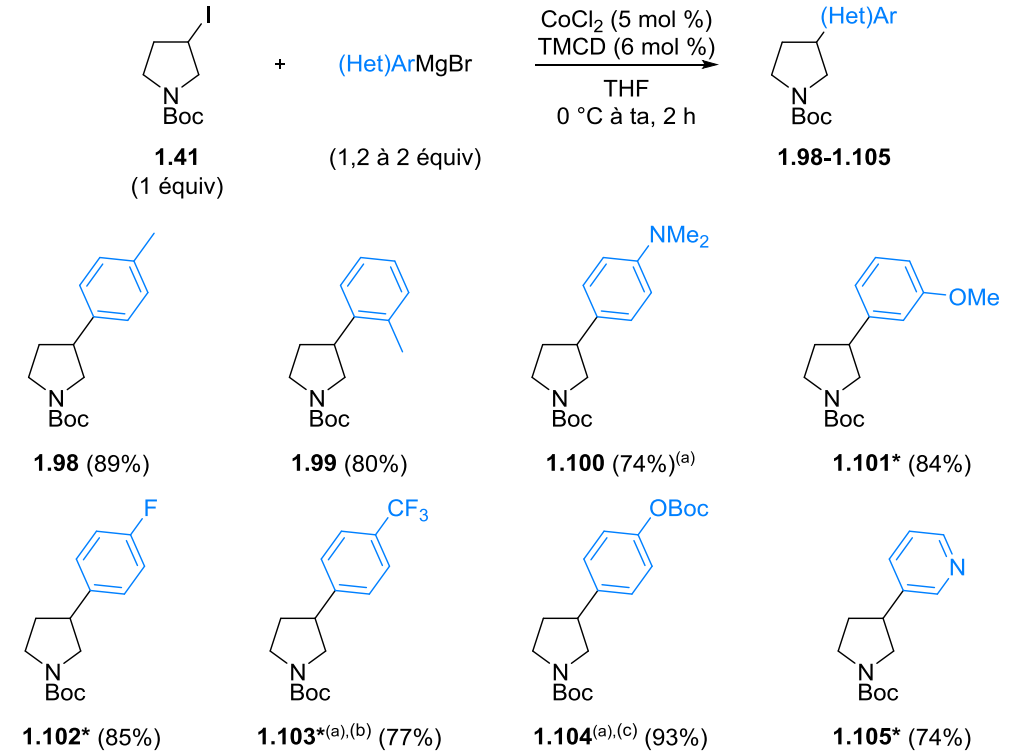
Schéma 74

Des réactifs de Grignard (hétéro)aromatiques semblables à ceux utilisés pour la fonctionnalisation de pipéridines ont ensuite été testés. Les pyrrolidines fonctionnalisées par des noyaux aromatiques portant des groupes électrodonneurs ou électroattracteurs **1.98** à **1.103*** ont été isolées avec des rendements compris entre 74% et 93% (Schéma 75). Dans le cas où le réactif de Grignard comporte un groupe -OBoc sur le noyau aromatique ou un motif pyridine, les produits souhaités **1.104** et **1.105*** ont été synthétisés avec des rendements respectifs de 93% et 74%.[175]

[173] Les numéros des molécules préparées par le Dr B. Barré seront signalés par un astérisque et ces molécules ne seront pas décrites dans la partie expérimentale.

[174] Contrairement aux pipéridines, l'utilisation d'un système à base de fer, [$FeCl_2$ (10 mol %), TMCD (10 mol %)], a également été efficace pour fonctionnaliser la *N*-Boc-3-iodopyrrolidine **1.41.** En effet, dans ces conditions, la *N*-Boc-3-phénylpyrrolidine **1.97** a été formée avec un rendement de 89%, voir référence 159.

[175] Les pyrrolidines **1.98**-**1.104** ont également été obtenues grâce au système [$FeCl_2$ (10 mol %), TMCD (10 mol %)], voir référence 159.



(a) Réactifs de Grignard préparés en présence de LiCl.
(b) Réaction réalisée à 0 °C.
(c) Réaction réalisée à -10 °C.

Schéma 75

L'utilisation du système [$CoCl_2$ (5 mol %), TMCD (6 mol %)] a également permis de réaliser le couplage croisé entre la *N*-Boc-3-iodopyrrolidine **1.41** et des réactifs de Grignard vinyliques (Schéma 76). En effet, les vinylpyrrolidines **1.106** et **1.107** ont été isolées avec des rendements respectifs de 76% et 63%. Dans les deux cas, la formation du sous-produit **1.43** issu de l'élimination a été observée par analyse du spectre RMN ^{1}H du brut réactionnel. L'utilisation d'un réactif de Grignard vinylique plus basique que dans le cas d'un réactif de Grignard aromatique pourrait expliquer la formation de ce sous-produit.[176]

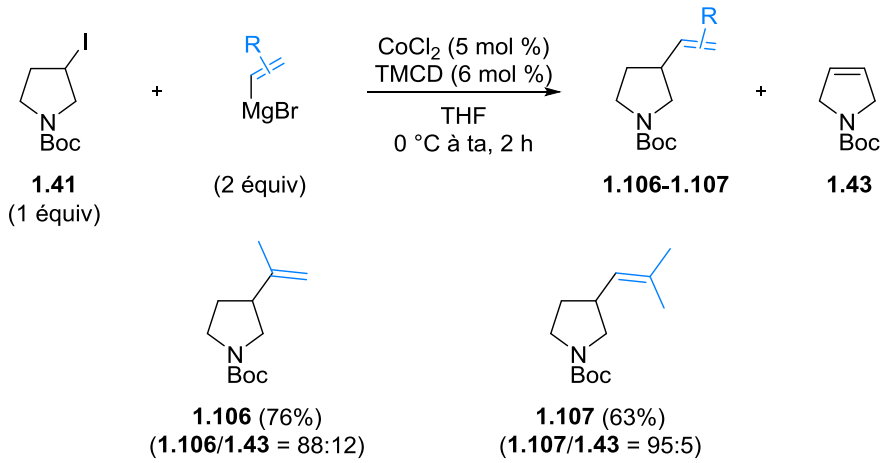


Schéma 76

[176] De la même façon, les pyrrolidines **1.106** (35%) et **1.107** (50%) ont également été formées grâce au système [$FeCl_2$ (10 mol %), TMCD (10 mol %)].

II.6. Études mécanistiques

II.6.1. Proposition de mécanisme

Le mécanisme du couplage croisé entre des halogénures d'alkyle et des réactifs de Grignard catalysé par des sels de cobalt n'a pas été clairement déterminé. En revanche, un cycle catalytique composé des étapes élémentaires classiques d'addition oxydante puis de transmétallation et d'élimination réductrice est communément admis (un doute persiste tout de même sur l'ordre de ces étapes) (Schéma 77). Notons que le sel de cobalt $CoCl_2$ (Degré d'Oxydation (DO) = II), inactif en présence d'halogénures d'alkyle, serait d'abord réduit par le réactif de Grignard en une espèce de cobalt active (DO = 0 ou I) pour pouvoir intégrer le cycle catalytique. La détermination de ce degré d'oxydation, en présence du système ($CoCl_2$, TMCD) a fait l'objet des travaux décrits dans la thèse du Dr B. Barré en 2016.[162] Il semblerait, grâce à des études de cinétique et de voltampérométrie cyclique, que le degré d'oxydation du cobalt actif soit plutôt de I. Signalons qu'un degré d'oxydation 0 a été proposé par le groupe d'Oshima en 2006 mais le système catalytique utilisé était différent [$CoCl_2$, 1,2-bis(diphényl)phosphinoéthane (dppe)].[168] D'autre part, la formation d'intermédiaires radicalaires a été rapportée dans la bibliographie grâce à l'utilisation de sondes stéréochimiques[177] ou d'horloges radicalaires.[168] Ces observations laisseraient supposer que l'addition oxydante du cobalt dans la liaison C(sp^3)–X procèderait selon deux transferts monoélectroniques successifs. Signalons que la TMCD aurait pour rôle de stabiliser les espèces de cobalt intermédiaires de basse valence et permettre ainsi le couplage. Cependant, aucune étude n'a jusqu'à présent été réalisée pour mieux comprendre le rôle des différents ligands (diamines, phosphines) dans le couplage et définir la nature exacte des complexes intermédiaires intervenant dans le processus.

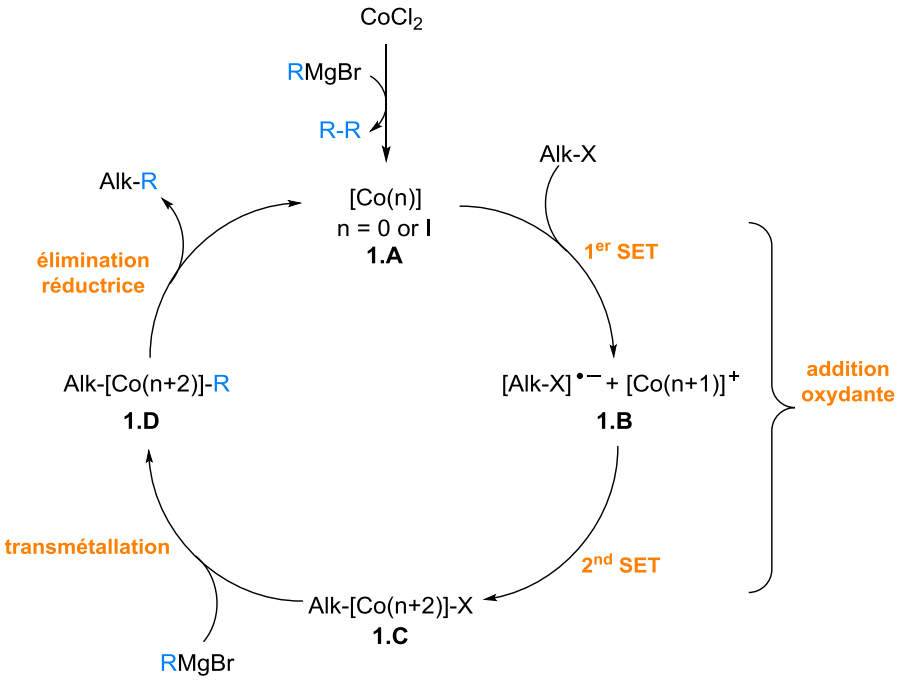


Schéma 77

[177] Wakabayashi, K.; Yorimitsu, H.; Oshima, K. *J. Am. Chem. Soc.* **2001**, *123*, 5374-5375

Afin de confirmer la formation d'intermédiaires radicalaires dans le cas de l'arylation d'halogénopipéridines et d'halogénopyrrolidines, plusieurs horloges radicalaires ont été synthétisées puis engagées dans une réaction de couplage croisé.

II.6.2. Mise en évidence d'intermédiaires radicalaires

Lorsque la *N*-Boc-2-allyloxy-3-iodopipéridine **1.34** (*trans*/*cis* > 98:2) et le bromure de phénylmagnésium **1.53** ont été traités par du $CoCl_2$ (5 mol %) et de la TMCD (6 mol %), le produit bicyclique **1.111**, possédant la jonction de cycle *cis*, a été isolé avec un rendement de 81% sous la forme d'un mélange de diastéréoisomères (rd = 80:20) (Schéma 78). Ce produit proviendrait d'une cyclisation radicalaire 5-*exo-trig* du radical **1.108**, résultant d'un premier SET du cobalt vers **1.34**, suivie d'un couplage.[178]

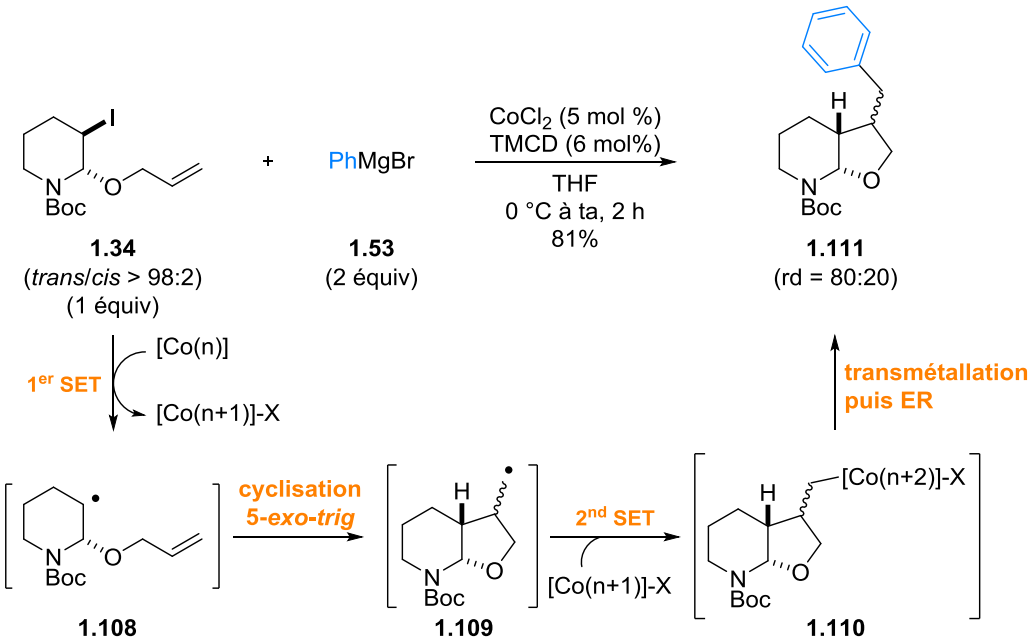


Schéma 78

En revanche, l'utilisation de la *N*-Boc-2-(but-3-en-1-yloxy)-3-iodopipéridine **1.35** (*trans*/*cis* > 98 :2), qui possède un carbone supplémentaire sur la chaîne portant l'insaturation, a mené au produit monocyclique **1.112**, résultant du couplage direct, avec un rendement de 71% (Schéma 79). Notons que ce produit a été isolé avec un rapport diastéréoisomérique modéré de 60:40. Ainsi, la perte de l'information stéréochimique observée au cours du couplage entre le produit de départ **1.35** et le produit de couplage **1.112** confirmerait la formation d'intermédiaires radicalaires.

[178] Notons qu'on ne peut toutefois pas exclure un mécanisme faisant intervenir une réaction de carbométallation du cobalt.

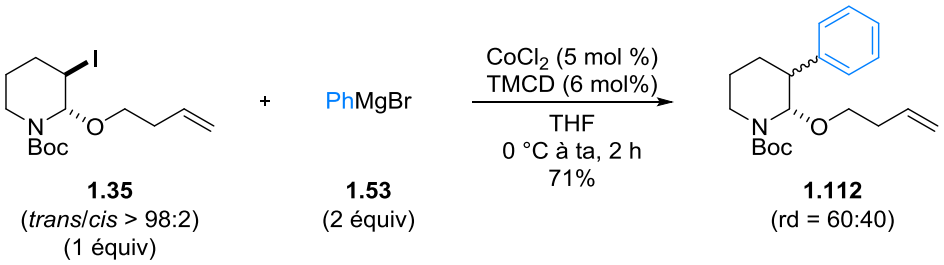


Schéma 79

Ces deux résultats, en apparence opposés, pourraient s'expliquer par des considérations cinétiques. En effet, la cyclisation radicalaire 5-*exo-trig* est environ 1000 fois plus rapide que la cyclisation radicalaire 6-*exo-trig*. Ainsi, dans le cas du composé **1.34**, après le premier SET, la cyclisation radicalaire a le temps de se produire avant le second SET. Au contraire, dans le cas du substrat **1.35**, après le premier SET, la cyclisation radicalaire n'a pas le temps de se produire avant le second SET. Ainsi, ces résultats permettent d'estimer la vitesse de la réaction de couplage qui doit être comprise entre environ 5.10^3 et 5.10^5 s^{-1} (Équation 1).

$$k_{6\text{-}exo\text{-}trig} \approx 5.10^3\ s^{-1} < k_{couplage} < k_{5\text{-}exo\text{-}trig} \approx 5.10^5\ s^{-1}$$

Équation 1

Signalons que lorsque la *N*-Boc-2- (prop-2-yn-1-yloxy)-3-iodopipéridine **1.36** (*trans*/*cis* > 98 :2) a été couplée avec PhMgBr, un mélange de produits de structure indéterminée a été obtenu et les produits attendus **1.113** ou **1.114** n'ont pas été détectés par analyse du spectre RMN ^{1}H du brut réactionnel (Schéma 80).

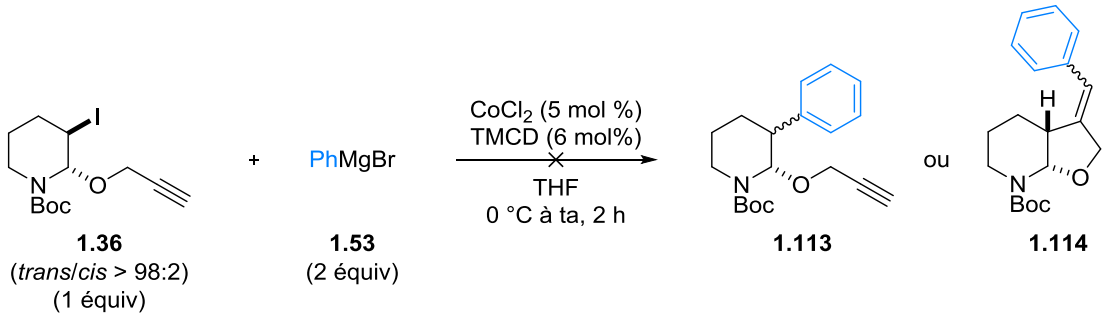


Schéma 80

L'utilisation d'une horloge radicalaire dans la série pyrrolidine a également confirmé le passage probable par des intermédiaires radicalaires. En effet, lorsque la *N*-Boc-3-iodopyrrolidine **1.46** (*trans*/*cis* > 98 :2) a été traitée par PhMgBr dans les mêmes conditions que précédemment, le produit bicyclique **1.115** a été isolé avec un rendement de 85% sous la forme d'un mélange de diastéréoisomères (rd = 80:20) (Schéma 81).

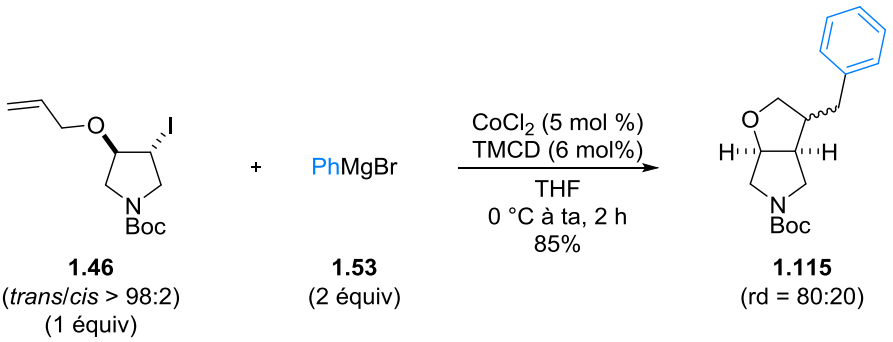


Schéma 81

Des expériences en présence de pièges à radicaux de type TEMPO ou BHT ont également été réalisées mais n'ont pas été concluantes. Cependant, l'ensemble des résultats présentés ci-dessus semblent indiquer le passage par des intermédiaires radicalaires. Ainsi, l'addition oxydante pourrait effectivement être décomposée en deux SET consécutifs.

II.7. Conclusion et perspectives

Au cours de ces travaux, deux systèmes catalytiques à base de sels de cobalt ($CoCl_2$, TMCD ou $CoCl_2$, dppp) ont été développés et ont permis de générer une librairie de pipéridines fonctionnalisées en C4 par des groupes de type (hétéro)aryles, vinyles ou allyles (Schéma 82).[159,169] Cette méthode a également été appliquée avec succès à l'arylation de pipéridines en C3, permettant notamment la synthèse totale du (±)-préclamol. L'arylation de pyrrolidines a également été réalisée. L'utilisation d'horloges radicalaires dans ces conditions suggère la formation d'espèces radicalaires au cours du cycle catalytique et a permis d'estimer la vitesse de la réaction de couplage. Ainsi, ce système catalytique au cobalt est efficace, facile à mettre en œuvre et est compatible avec divers hétérocycles azotés et une variété de réactifs de Grignard.

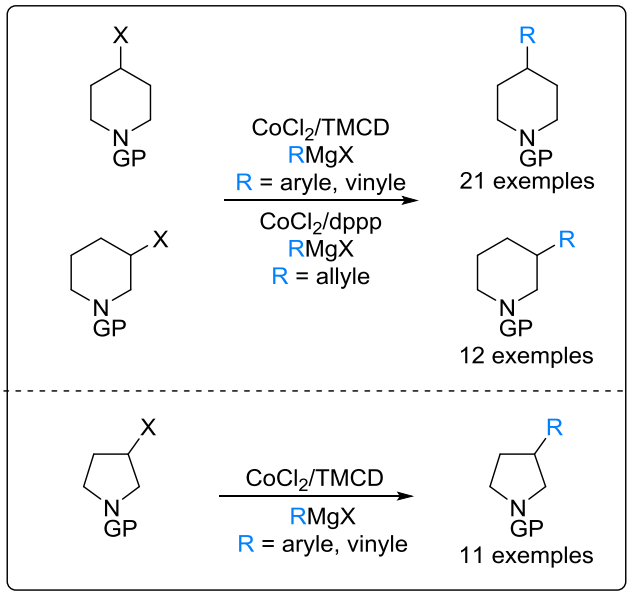


Schéma 82

Les inconvénients de cette méthode reposent sur l'utilisation de sels de cobalt toxiques (Tableau 1) ainsi que sur l'utilisation de réactifs de Grignard qui limitent la tolérance fonctionnelle. Afin d'améliorer ces deux points, le développement de réactions de couplage croisé catalysé par le fer, peu cher et non toxique, d'halogénures d'alkyle avec des organoindiums ou avec des organobismuths a été étudié. Cependant, des résultats insatisfaisants ont été obtenus et ne seront donc pas présentés dans ce chapitre. Toutefois, la mise au point dans le futur d'une réaction de couplage catalysée par le fer en présence d'organobismuths, stables à l'air et compatibles avec de nombreuses fonctions sensibles telles que des aldéhydes ou des cétones, représenteraient une véritable avancée dans le domaine des couplages croisés.

Annexe I : Couplage croisé réducteur

Un couplage croisé réducteur est un couplage catalysé par un métal de transition (Pd, Ni, Co, Fe) entre deux partenaires électrophiles en présence d'un réducteur, métallique (Mn, Mg, Zn) ou organique (Schéma 83).[15]

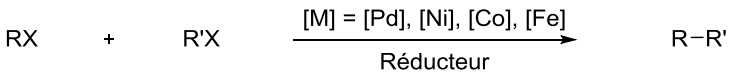


Schéma 83

Pour qu'un couplage croisé réducteur soit efficace, l'étape de réduction (soit la réduction du complexe métallique soit la formation de l'espèce organométallique) doit être sélective vis-à-vis de l'un des deux dérivés halogénés. Les deux électrophiles doivent donc nécessairement posséder des propriétés électroniques et stériques différentes afin d'avoir une bonne sélectivité envers le produit de couplage souhaité. En effet, si l'ensemble {catalyseur/réducteur/conditions} n'est pas optimal, des réactions parasites telles que l'homocouplage ou la déshalogénation se produisent.

Sans vouloir faire de généralités, le Tableau 11 présente le type de cycle catalytique (Cycle 1 ou Cycle 2, Schéma 2) généralement obtenu selon le réducteur et le métal de transition utilisés. Pour justifier l'un ou l'autre mécanisme, les auteurs s'appuient sur des observations expérimentales (tolérance vis-à-vis de fonctions sensibles à la présence de nucléophiles, utilisation de réducteurs non métalliques, études cinétiques) et sur des calculs de DFT. Des efforts concernant les études mécanistiques restent à fournir pour mieux comprendre les processus et ainsi améliorer la sélectivité du couplage tout en diminuant la charge catalytique et l'excès d'un des deux partenaires. À ce jour, une étude mécanistique poussée a été réalisée par le groupe de Weix concernant le couplage croisé réducteur catalysé par du nickel entre des halogénures d'aryle et des halogénures d'alkyle en présence de manganèse.[132]

	Pd	**Ni**	**Co**	**Fe**
Zn	2	1	2	-
Mn	-	1	1	-
Mg	-	-	2	2

Tableau 11

Signalons que dans le cas de notre étude bibliographique, comme précisé dans l'introduction, la fonctionnalisation de 4- et 3-halogénopipéridines par couplage croisé réducteur suivant le processus du Cycle 2 (Schéma 2) n'est pas abordée. Dans ce cas, le complexe métallique réalise préférentiellement l'addition oxydante dans la liaison C(sp^2)–X du bromure d'aryle ou du bromure vinylique. Le réducteur (Zn ou Mg), lui, réagit avec l'halogénopipéridine pour former l'espèce organométallique correspondante qui pourra ensuite intégrer le cycle catalytique.[179,180,181,182,183]

[179] Réducteur Zn + catalyse Pd, voir (a) Billotte, S. *Synlett* **1998**, *4*, 379-380 (b) Pasternak, A.; Goble, S. D.; Vicario, P. P.; Di Salvo, J.; Ayala, J. M.; Struthers, M.; DeMartino, J. A.; Mills, S. G.; Yang, L. *Bioorganic & Medicinal Chem. Lett.* **2008**, *18*, 994-998 (c) Han, C.; Buchwald, S. L. *J. Am. Chem. Soc.* **2009**, *131*, 7532-7533 (d) Tang, H.; Yan, Y.; Feng, Z.; De Jesus, R. K.; Yang, L.; Levorse, D. A.; Owens, K. A.; Akiyama, T. E.; Bergeron, R.; Castriota, G. A.; Doebber, T. W.; Ellsworth, K. P.; Lassman, M. E.; Li, C.; Wu, M. S.; Zhang, B. B.; Chapman, K. T.; Mills, S. G.; Berger, J. P.; Pasternak, A. *Bioorganic & Medicinal Chem. Lett.* **2010**, *20*, 6088-6092 (e) Çalimsiz, S.; Organ, M. G. *Chem. Commun.* **2011**, *47*, 5181-5183 (f) Seel, S.; Thaler, T.; Takatsu, K.; Zhang, C.; Zipse, H.; Straub, B. F.; Mayer, P.; Knochel, P. *J. Am. Chem. Soc.* **2011**, *133*, 4774-4777 (g) Pompeo, M.; Froese, R. D. J.; Hadei, N.; Organ, M. G. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2012**, *51*, 11354-11357 (h) Hu, E.; Chen, N.; Bourbeau, M. P.; Harrington, P. E.; Biswas, K.; Kunz, R. K.; Andrews, K. L.; Chmait, S.; Zhao, X.; Davis, C.; Ma, J.; Shi, J.; Lester-Zeiner, D.; Danao, J.; Able, J.; Cueva, M.; Talreja, S.; Kornecook, T.; Chen, H.; Porter, A.; Hungate, R.; Treanor, J.; Allen, J. R. *J. Med. Chem.* **2014**, *57*, 6632-6641 (i) Hu, E.; Chen, N.; Kunz, R. K.; Hwang, D. R.; Michelsen, K.; Davis, C.; Ma, J.; Shi, J.; Lester-Zeiner, D.; Hungate, R.; Treanor, J.; Chen, H.; Allen, J. R. *Bioorganic & Medicinal Chem. Lett.* **2014**, *22*, 6570-6585 (j) Patel, S.; Cohen, F.; Dean, B. J.; De La Torre, K.; Deshmukh, G.; Estrada, A. A.; Ghosh, A. S.; Gibbons, P.; Gustafson, A.; Huestis, M. P.; Le Pichon, C. E.; Lin, H.; Liu, W.; Liu, X.; Liu, Y.; Ly, C. Q.; Lyssikatos, J. P.; Ma, C.; Scearce-Levie, K.; Shin, Y. G.; Solanoy, H.; Stark, K. L.; Wang, J.; Wang, B.; Zhao, X.; Lewcock, J. W.; Siu, M. *J. Med. Chem.* **2015**, *58*, 401-418 (k) référence 34.

[180] Réducteur Zn + catalyse Pd en présence d'eau, voir (a) Krasovskiy, A.; Duplais, C.; Lipshutz, B. H. *J. Am. Chem. Soc.* **2009**, *131*, 15592-15593 (b) Krasovskiy, A.; Thomé, I.; Graff, J.; Krasovskaya, V.; Konopelski, P.; Duplais, C.; Lipshutz, B. H. Tetrahedron Lett. **2011**, *52*, 2203-2205 (c) Bhonde, V. R.; O'Neill, B. T.; Buchwald, S. L. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2016**, *55*, 1849-1853.

[181] Réducteur Zn + catalyse Pd et Cu, voir Corley, E. G.; Conrad, K.; Murry, J. A.; Savarin, C.; Holko, J.; Boice, G. *J. Org. Chem.* **2004**, *69*, 5120-5123.

[182] Réducteur Zn + catalyse Ni, voir (a) Melzig, L.; Gavryushin, A.; Knochel, P. *Org. Lett.* **2007**, *9*, 5529-5532 (b) référence 34.

[183] Réducteur Mg : très peu d'exemples dans la bibliographie, voir par exemple Ottesen, L. K.; Ek, F.; Olsson, R. *Org. Lett.* **2006**, *8*, 1771-1773.

Annexe II : Couplage croisé d'halogénures d'alkyle non activés catalysé au cobalt

Depuis les travaux initiaux de Kharasch en 1941,[184] la catalyse par un complexe de cobalt a permis de réaliser le couplage croisé entre des halogénures d'alkyles non activés et une variété de réactifs de Grignard (R = aryle,[185,186,187,188] vinyle,[118,169] alkyle,[187,189,190] allyle,[191,169] benzyle[191b] et alcynyle[187,192]), des organozinciques ou des diorganozincs (R = aryle[71] et vinyle[124,125]) et des diarylmanganèses[75] (Schéma 84).

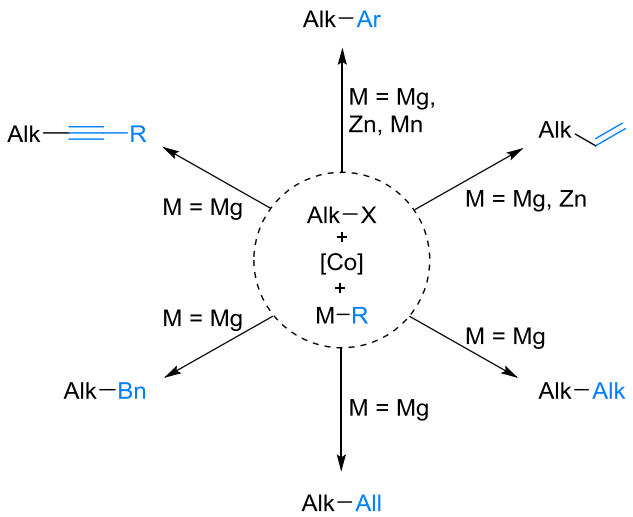


Schéma 84

[184] Kharasch, M.; Fields, E. *J. Am. Chem. Soc.* **1941**, *63*, 2313-2320.
[185] Ligands type phosphine, voir (a) référence 177 (b) Someya, H.; Kondoh, A.; Sato, A.; Ohmiya, H.; Yorimitsu, H.; Oshima, K. *Synlett* **2006**, *18*, 3061-3064 (c) référence 168.
[186] Ligands type amine, voir (a) référence 163 (b) Cahiez, G.; Chaboche, C.; Duplais, C.; Moyeux, A. *Org. Lett.* **2009**, *11*, 277-280 (c) référence 59 (d) référence 73b (e) Hammann, J. M.; Haas, D.; Steib, A. K.; Knochel, P. *Synthesis* **2015**, *47*, 1461-1468 (f) Hammann, J. M.; Haas, D.; Tüllmann, C. P.; Karaghiosoff, K.; Knochel, P. *Org. Lett.* **2016**, *18*, 4778-4781 (g) Ohtsuka, Y.; Yamakawa, T. *Journal of fluorine Chemistry* **2016**, *185*, 96-102 (h) référence 159 (i) référence 169.
[187] Ligand type NHC, voir Someya, H.; Ohmiya, H.; Yorimitsu, H.; Oshima, K. *Tetrahedron* **2007**, *63*, 8609-8618.
[188] Ligands phosphine + amine, voir Hsu, S. F.; Ko, C. W.; Wu, Y. T. *Adv. Synth. Catal.* **2011**, *353*, 1756-1762.
[189] Ligand type amine, voir référence 73a.
[190] Ligand butadiène, voir Iwasaki, T.; Takagawa, H.; Singh, S. P.; Kuniyasu, H.; Kambe, N. *J. Am. Chem. Soc.* **2013**, *135*, 9604-9607.
[191] (a) Tsuji, T.; Yorimitsu, H.; Oshima, K. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2002**, *41*, 4137-4139 (b) référence 168.
[192] Someya, H.; Ohmiya, H.; Yorimitsu, H.; Oshima, K. *Org. Lett.* **2007**, *9*, 1565-1567.

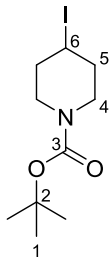
Partie expérimentale

General remarks

All reactions were carried out under an argon atmosphere unless otherwise noted.
THF, Et_2O, CH_2Cl_2 and toluene were dried using a MBraun SPS800 purificator and amines were distilled on CaH_2. All other commercially obtained chemicals were used as received without further purification.
TLC were performed on silica gel plates visualized either with a UV lamp (254 nm) or using a staining solution (*p*-anisaldehyde or $KMnO_4$), followed by heating.
Purification was performed on silica gel (Merck-Kieselgel 60, 230-400). NMR spectra were recorded on a Bruker AVANCE 400.
^{1}H NMR spectra were recorded at 400 MHz and proton chemical shifts are reported relative to residual solvent peak ($CDCl_3$ at 7.26 ppm, $(CD_3)_2CO$ at 2.05 ppm, $(CD_3)_2SO$ at 2.50 ppm). Data are reported as follows: chemical shift in ppm, multiplicity (s = singlet, d = doublet, t = triplet, q = quartet, quint =quintuplet, sext = sextuplet, hept = heptuplet, oct = octuplet, m = multiplet or overlap of non-equivalent resonances), integration. ^{13}C NMR spectra were recorded at 100 MHz and carbon chemical shifts are reported relative to residual solvent peaks ($CDCl_3$ at 77.16 ppm, $(CD_3)_2CO$ at 29.84 or 206.26 ppm, $(CD_3)_2SO$ at 39.52 ppm). Data are reported as follows: chemical shift in ppm, coupling constants *J* in Hertz.
Infrared (IR) spectra were recorded on a Bruker TENSORTM 27 (IRFT), wave-numbers are indicated in cm^{-1}.
Mass spectra with Electronic Impact (MS-EI) were recorded on a Shimadzu GCMS-QP2010S gas chromatograph-mass spectrometer.
High-resolution mass spectra (HRMS) were performed at the Laboratoire de Spectrométrie de Masse de l'Université Pierre et Marie Curie, Paris.
Melting points were determined on a Kofler bench or a Büchi melting point apparatus in open capillaries.
PE refers to Petroleum Ether.

Substrates synthesis

***N-tert*-Butylcarboxylate 4-iodopiperidine (1.3)**[193]



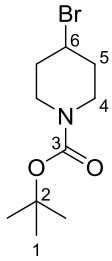
Formula: $C_{10}H_{18}INO_2$ **Mass**: 311.2 g.mol^{-1}

To a solution of 4-hydroxypiperidine **1.1** (2.0 g, 19.8 mmol, 1.0 equiv) in CH_2Cl_2 (55 mL) were added successively Boc_2O (4.8 g, 21.8 mmol, 1.1 equiv) and a solution of Na_2CO_3 (4.4 g, 41.5 mmol, 2.1 equiv) in H_2O (70 mL). The reaction mixture was stirred at rt for 72 h. The phases were separated and the aqueous phase was extracted with CH_2Cl_2. The combined organic phases were dried over Na_2SO_4, filtered and concentrated under reduced pressure to afford the *N-tert*-butylcarboxylate 4-hydroxypiperidine **1.2** as a white solid (4.3 g, quant.).
To a solution of the previously synthesized *N-tert*-butylcarboxylate 4-hydroxypiperidine **1.2** (2.5 g, 12.4 mmol, 1.0 equiv) in CH_2Cl_2 (50 mL, 0.25 M) were added PPh_3 (4.2 g, 16.2 mmol, 1.3 equiv) and imidazole (1.27 g, 18.6 mmol, 1.5 equiv). The resulting solution was cooled to 0 °C and I_2 (3.78 g, 14.9 mmol, 1.2 equiv) was added portionwise. The reaction mixture was stirred overnight at rt, then diluted with H_2O and extracted with Et_2O. The combined organic phases were dried over Na_2SO_4, filtered and concentrated under reduced pressure. Purification by flash chromatography on silica gel by solid loading (gradient of eluent PE/EtOAc = 100:0 to 99:1 to 97:3) afforded the title compound **1.3** as a white solid (2.96 g, 77%).

- **m.p.**: 45 – 47 °C
- **IR** (neat): 1688, 1415, 1364, 1331, 1273, 1232, 1153, 1099 cm^{-1}
- **^{1}H NMR** (400 MHz, $CDCl_3$): δ 4.44 (quint$_{app}$, *J* = 6.0 Hz, 1H, H_6), 3.58 (dt$_{app}$, *J* = 13.1 and 5.0 Hz, 2H, H_4), 3.28 (dt$_{app}$, *J* = 13.6 and 5.9 Hz, 2H, $H_{4'}$), 2.02 (q$_{app}$, *J* = 5.8 Hz, 4H, H_5), 1.45 (s, 9H, H_1)
- **^{13}C NMR** (100 MHz, $CDCl_3$): δ 154.7 (C_3), 79.9 (C_2), 43.8 (2C, C_4), 37.3 (2C, C_5), 28.4 (3C, C_1), 27.8 (C_6)
- **MS** (EI, 70 eV) *m/z* (%): 256 (4), 238 (7), 185 (7), 184 (20), 128 (32), 84 (31), 67 (4), 58 (5), 57 (100), 56 (12), 55 (11)

[193] Kulbitski, K.; Nisnevich, G.; Gandelman, M. *Adv. Synth. Catal.* **2011**, *353*, 1438-1442.

***N-tert*-Butylcarboxylate 4-bromopiperidine (1.4)**[194]



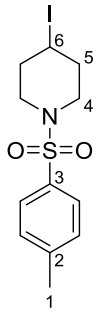
Formula: $C_{10}H_{18}BrNO_2$ **Mass**: 264.2 g.mol^{-1}

To a solution of 4-hydroxypiperidine **1.1** (2.0 g, 19.8 mmol, 1.0 equiv) in CH_2Cl_2 (55 mL) were added successively Boc_2O (4.8 g, 21.8 mmol, 1.1 equiv) and a solution of Na_2CO_3 (4.4 g, 41.5 mmol, 2.1 equiv) in H_2O (70 mL). The reaction mixture was stirred at rt for 72 h. The phases were separated and the aqueous phase was extracted with CH_2Cl_2. The combined organic phases were dried over Na_2SO_4, filtered and concentrated under reduced pressure to afford the *N-tert*-butylcarboxylate 4-hydroxypiperidine **1.2** as a white solid (4.3 g, quant.).
To a solution of the previously synthesized *N-tert*-butylcarboxylate 4-hydroxypiperidine **1.2** (1.0 g, 4.97 mmol, 1.0 equiv) in CH_2Cl_2 (10 mL, 0.5 M) were added PPh_3 (1.7 g, 6.46 mmol, 1.3 equiv) and CBr_4 (2.6 g, 7.95 mmol, 1.6 equiv). The resulting solution was stirred overnight at rt, then diluted with H_2O and extracted with CH_2Cl_2. The combined organic phases were washed successively with an aqueous saturated solution of $NaHCO_3$ and brine, dried over Na_2SO_4, filtered and concentrated under reduced pressure. Purification by flash chromatography on silica gel by solid loading (gradient of eluent PE/EtOAc = 100:0 to 95:5) afforded the title compound **1.4** as a yellow oil (630 mg, 48%).

- **IR** (neat): 1694, 1419, 1365, 1335, 1275, 1241, 1165, 1107, 1012 cm^{-1}
- **^{1}H NMR** (400 MHz, $CDCl_3$): δ 4.32 (hept$_{app}$, *J* = 3.6 Hz, 1H, H_6), 3.70 – 3.61 (m, 2H, H_4), 3.29 (ddd, *J* = 13.6, 7.8 and 3.6 Hz, 2H, $H_{4'}$), 2.11 – 2.01 (m, 2H, H_5), 1.96 – 1.84 (m, 2H, $H_{5'}$), 1.43 (s, 9H, H_1)
- **^{13}C NMR** (100 MHz, $CDCl_3$): δ 154.6 (C_3), 79.8 (C_2), 49.5 (C_6), 42.1 (2C, C_4), 35.6 (2C, C_5), 28.4 (3C, C_1)
- **MS** (EI, 70 eV) *m/z* (%): 209 (4), 208 (4), 207 (6), 206 (4), 191 (3), 189 (3), 128 (12), 84 (41), 82 (3), 67 (5), 58 (4), 57 (100), 56 (13), 55 (10), 53 (3)

[194] Boerhinger Ingelheim Int; Bartolozzi, A.; Riether, D.; Zindell, R. M.; Amouzegh, P.; Blumire, N. J.; Ermann, M.; Mushi, I.; Scott, R. J. US2011/71196 A1, **2011**.

***N*-Tosyl 4-iodopiperidine (1.6)**[195]



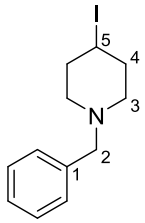
Formula: $C_{12}H_{16}INO_2S$ **Mass**: 365.3 g.mol^{-1}

To a solution of 4-hydroxypiperidine **1.1** (500 mg, 4.94 mmol, 1 equiv) in H_2O (14 mL) were successively added Na_2CO_3 (680 mg, 6.42 mmol, 1.3 equiv) and TsCl (1.5 g, 7.91 mmol, 1.6 equiv) dissolved in Et_2O (27 mL). The reaction mixture was stirred overnight at rt, then extracted with EtOAc. The combined organic phases were washed with a saturated aqueous solution of NaCl, dried over Na_2SO_4, filtered and concentrated under reduced pressure. Purification by flash chromatography on silica gel by solid loading (gradient of eluent PE/EtOAc = 100:0 to 9:1 to 4:6) afforded the *N*-tosyl 4-hydroxypiperidine **1.5** as a white solid (1.2 g, 94%).
To a solution of the previously synthesized *N*-tosyl 4-hydroxypiperidine **1.5** (500 mg, 1.96 mmol, 1.0 equiv) in CH_2Cl_2 (8 mL, 0.25 M) were added PPh_3 (668 mg, 2.55 mmol, 1.3 equiv) and imidazole (200 mg, 2.94 mmol, 1.5 equiv). The resulting solution was cooled to 0 °C and I_2 (596 mg, 2.35 mmol, 1.2 equiv) was added portionwise. The mixture was stirred overnight at rt, then diluted with H_2O and extracted with Et_2O. The combined organic phases were dried over Na_2SO_4, filtered and concentrated under reduced pressure. Purification by flash chromatography on silica gel by solid loading (gradient of eluent PE/EtOAc = 100:0 to 99:1 to 9:1 to 8:2) afforded the title compound **1.6** as a beige solid (453 mg, 56%).

- **m.p.**: 146 °C
- **IR** (neat): 1596, 1492, 1464, 1443, 1341, 1306, 1243, 1162, 1093, 1047, 1016, 1005 cm^{-1}
- **^{1}H NMR** (400 MHz, $CDCl_3$): δ 7.65 (d, *J* = 8.0 Hz, 2H, H_{Ar}), 7.34 (d, *J* = 8.0 Hz, 2H, H_{Ar}), 4.30 (quint$_{app}$, *J* = 5.7 Hz, 1H, H_6), 3.22 – 3.12 (m, 2H, H_4), 3.04 – 2.94 (m, 2H, $H_{4'}$), 2.45 (s, 3H, H_1), 2.15 – 2.07 (m, 4H, H_5)
- **^{13}C NMR** (100 MHz, $CDCl_3$): δ 143.8 (C_3), 133.2 (C_2), 129.8 (2C, C_{Ar}), 127.6 (2C, C_{Ar}), 45.7 (2C, C_4), 36.5 (2C, C_5), 25.6 (C_6), 21.6 (C_1)
- **MS** (EI, 70 eV) *m/z* (%): 239 (6), 238 (38), 184 (19), 155 (38), 92 (10), 91 (100), 89 (2), 83 (4), 82 (18), 65 (23), 55 (27), 54 (8)

[195] Ollivier, C.; Renaud, P. *J. Am. Chem. Soc.* **2000**, *122*, 6496-6497.

***N*-Benzyl 4-iodopiperidine (1.9)**[196]

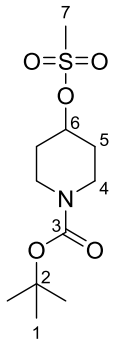


Formula: $C_{12}H_{16}NI$ **Mass**: 301.2 g.mol^{-1}

To a solution of *N*-benzyl piperid-4-one **1.7** (1.0 g, 5.28 mmol, 1.0 equiv) in EtOH (50 mL, 0.1 M) was added $NaBH_4$ (200 mg, 5.28 mmol, 1.0 equiv) at rt portionwise. The reaction mixture was stirred for 1 h at rt and the solvent was removed under reduced pressure. The residue was poured into H_2O and extracted with EtOAc. The combined organic phases were dried over Na_2SO_4, filtered and concentrated under reduced pressure to afford the *N*-benzyl 4-hydroxypiperidine **1.8** as an orange oil (1.0 g, 99%).
To a solution of the previously synthesized *N*-benzyl 4-hydroxypiperidine **1.8** (360 mg, 1.88 mmol, 1.0 equiv) in CH_2Cl_2 (8 mL, 0.25 M) were added PPh_3 (642 mg, 2.45 mmol, 1.3 equiv) and imidazole (192 mg, 2.82 mmol, 1.5 equiv). The resulting solution was cooled to 0 °C and I_2 (573 mg, 2.26 mmol, 1.2 equiv) was added portionwise. The mixture was stirred overnight at rt, then poured into H_2O and the aqueous phase was extracted with Et_2O. The combined organic phases were dried over Na_2SO_4, filtered and concentrated under reduced pressure. Purification by flash chromatography on silica gel (gradient of eluent PE/EtOAc = 100:0 to 95:5 to 92:8) afforded the title compound **1.9** as an orange oil (459 mg, 81%).

- **IR** (neat): 1600, 1493, 1464, 1453, 1391, 1363, 1350, 1334, 1294, 1269, 1254, 1239, 1169, 1121, 1077, 1048, 1028, 1014, 971 cm^{-1}
- **^{1}H NMR** (400 MHz, $CDCl_3$): δ 7.30 – 7.18 (m, 5H, H_{Ph}), 4.25 (brs_{app}, 1H, H_5), 3.44 (s, 2H, H_2), 2.62 – 2.55 (m, 2H, H_3), 2.26 – 2.03 (m, 6H, $2H_{3'}$ + $4H_4$)
- **^{13}C NMR** (100 MHz, $CDCl_3$): δ 138.2 (C_1), 129.1 (2C, C_{Ph}), 128.3 (2C, C_{Ph}), 127.1 (C_{Ph}), 63.1 (C_2), 53.8 (2C, C_3), 38.3 (2C, C_4), 28.6 (C_5)
- **MS** (EI, 70 eV) *m/z* (%): 301 (1), 175 (5), 174 (34), 96 (1), 92 (8), 91 (100), 65 (11), 63 (2), 55 (5)

***N-tert*-Butylcarboxylate 4-((methylsulfonyl)oxy)piperidine (1.10)**[197]



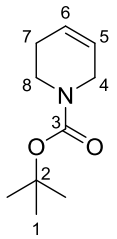
[196] McCann, S. F.; Overman, L. E. *J. Am. Chem. Soc.* **1987**, *109*, 6107-6114.
[197] Sangshetti, J. N.; Nagawade, R. R.; Shinde, D. B. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2009**, *19,* 3564-3567.

Formula: $C_{11}H_{21}NO_5S$ **Mass**: 279.4 g.mol^{-1}

To a solution of the previously synthesized *N-tert*-butylcarboxylate 4-hydroxypiperidine **1.2** (1.5 g, 7.45 mmol, 1 equiv) in CH_2Cl_2 (100 mL, 0.07 M) were added at 0 °C Et_3N (1.45 mL, 10.4 mmol, 1.4 equiv) and MsCl (0.81 mL, 10.4 mmol, 1.4 equiv). The reaction mixture was stirred for 3 h at rt, then extracted with CH_2Cl_2. The combined organic phases were washed with H_2O and brine, dried over Na_2SO_4, filtered and concentrated under reduced pressure. Purification by flash chromatography on silica gel by solid loading (gradient of eluent PE/EtOAc = 100:0 to 5:5) afforded the title compound **1.10** as a colorless oil as a 70:30 mixture of rotamers (a/b) (1.8 g, 87%).

- **IR** (neat) : 2974, 1687, 1478, 1454, 1422, 1350, 1275, 1239, 1170, 1092, 1015 cm^{-1}
- **^{1}H NMR** (400 MHz, $CDCl_3$): δ 4.87 (tt, *J* = 7.7 and 3.7 Hz, 1H, H_6), 3.73 – 3.65 (m, 2H, H_4), 3.33 – 3.24 (m, 2H, $H_{4'}$), 3.03 (s, 0.9H, H_{7b}), 3.03 (s, 2.1H, H_{7a}), 1.95 (dtd_{app}, *J* = 10.9, 7.0 and 3.6 Hz, 2H, H_5), 1.85 – 1.75 (m, 2H, $H_{5'}$), 1.45 (s, 2.7H, H_{1b}), 1.44 (s, 6.3H, H_{1a})
- **^{13}C NMR** (100 MHz, $CDCl_3$): δ 154.6 (C_3), 79.9 (C_2), 77.6 (C_6), 40.4 (2C, C_4), 38.9 (C_7), 31.7 (2C, C_5), 28.4 (3C, C_1)
- **MS** (EI) *m/z* : 224 (2), 128 (13), 127 (21), 126 (7), 110 (10), 84 (22), 83 (20), 82 (13), 79 (4), 68 (9), 67 (4), 57 (100), 56 (13), 55 (10), 54 (5)

***N-tert*-Butylcarboxylate 3,6-dihydropyridine (1.11)**[198]



Formula: $C_{10}H_{17}NO_2$ **Mass**: 183.3 g.mol^{-1}

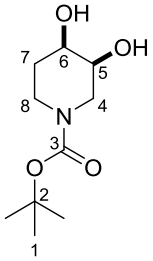
To a solution of *N-tert*-butylcarboxylate 4-((methylsulfonyl)oxy)piperidine **1.10** (300 mg, 1.07 mmol, 1.0 equiv) in THF (5 mL, 0.2 M) was added DBU (0.8 mL, 5.37 mmol, 5 equiv) at rt and the reaction mixture was refluxed for 8 h. Then DBU (0.8 mL, 5.37 mmol, 5 equiv) was added and the reaction mixture was refluxed for 6 h, then cooled down to rt, diluted with H_2O and extracted with Et_2O. The combined organic phases were washed with HCl (1 N) and a saturated Na_2CO_3 aqueous solution, dried over Na_2SO_4, filtered and concentrated under reduced pressure. Purification by flash chromatography on silica gel (gradient of eluent PE/EtOAc = 100:0 to 8:2) afforded the title compound **1.11** as a yellow oil as a 50:50 mixture of rotamers (a/b) (71 mg, 36%).

- **IR** (neat): 2975, 2927, 1695, 1477, 1416, 1389, 1364, 1338, 1284, 1241, 1169, 1108, 1049 cm^{-1}
- **^{1}H NMR** (400 MHz, $CDCl_3$): δ 5.82 (m, 1H, H_5), 5.65 (brs_{app}, 1H, H_6), 3.91 – 3.85 (m, 2H, H_4), 3.48 (t_{app}, *J* = 5.7 Hz, 2H, H_8), 2.17 – 2.08 (m, 2H, H_7), 1.46 (s, 9H, H_1)
- **^{13}C NMR** (100 MHz, $CDCl_3$): δ 155.0 (C_3), 125.3 (C_5 or C_6), 124.7 (C_{5a} or C_{6a}), 124.3 (C_{5b} or C_{6b}), 79.5 (C_2), 43.4 (C_4), 40.8 (C_{8a}), 39.5 (C_{8b}), 28.5 (3C, C_1), 25.2 (C_7)

[198] Kovačková, S.; Dračínský, M.; Rejman, D. *Tetrahedron* **2011**, *67*, 1485-1500.

- **MS** (EI, 70 eV) *m/z* (%): 128 (9), 127 (36), 126 (16), 110 (15), 83 (10), 82 (31), 80 (4), 68 (23), 67 (11), 58 (5), 57 (100), 56 (13), 55 (7), 54 (15), 53 (4)

***N-tert*-Butylcarboxylate 3,4-dihydroxypiperidine (1.13)**

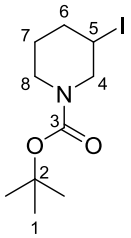


Formula: $C_{10}H_{19}NO_4$ **Mass**: 217.3 g.mol^{-1}

To a solution of *N-tert*-butylcarboxylate 3,6-dihydropyridine **1.11** (500 mg, 2.73 mmol, 1 equiv) in H_2O (18 mL) and *tert*-butanol (18 mL) at 0 °C were added NMO (479 mg, 4.09 mmol, 1.5 equiv) followed by OsO_4 (0.08 M in *tert*-butanol, 0.69 mL, 0.06 mmol, 2 mol %). The resulting solution was stirred overnight at room temperature. An aqueous saturated $Na_2S_2O_3$ solution was added and the reaction mixture was stirred at rt for a further 1 h and then extracted with EtOAc. The combined organic layers were dried over Na_2SO_4, filtered and concentrated under reduced pressure to afford the title compound **1.13** as a brown oil (548 mg, 92%).

- **IR** (neat): 3401, 2975, 2928, 1665, 1477, 1425, 1365, 1245, 1165, 1135, 1109, 1071, 1044 cm^{-1}
- **^{1}H NMR** (400 MHz, $CDCl_3$): δ 3.84 (m, 1H, H_6), 3.74 (m, 1H, H_5), 3.56 – 3.46 (m, 2H, H_4 + H_8), 3.41 (dd, *J* = 13.3 and 4.2 Hz, 1H, $H_{4'}$), 3.26 (m, 1H, $H_{8'}$), 2.96 (brs, 1H, OH), 1.80 (dtd_{app}, *J* = 13.6, 7.3 and 3.9 Hz, 1H, H_7), 1.65 (m, 1H, $H_{7'}$), 1.43 (s, 9H, H_1)
- **^{13}C NMR** (100 MHz, $CDCl_3$): δ 154.4 (C_3), 80.1 (C_2), 68.6 (C_6), 68.0 (C_5), 46.0 (C_4), 40.3 (C_8), 29.6 (C_7), 28.4 (3C, C_1)
- **MS** (EI, 70 eV) *m/z* (%): 164 (9), 163 (7), 146 (8), 119 (7), 84 (40), 67 (5), 57 (100), 56 (34), 55 (18), 53 (5)

***N-tert*-Butylcarboxylate 3-iodopiperidine (1.22)**



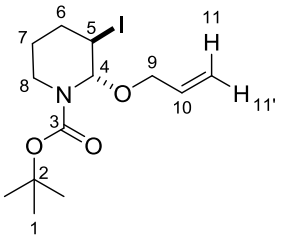
Formula: $C_{10}H_{18}INO_2$ **Mass**: 311.2 g.mol^{-1}

To a solution of nipecotic acid **1.26** (2.0 g, 15.5 mmol, 1.0 equiv) in MeOH (60 mL, 0.26 M) were added successively Et_3N (2.58 mL, 18.6 mmol, 1.2 equiv) and Boc_2O (4.73 g, 21.7 mmol, 1.4 equiv) at 0 °C. The reaction mixture was stirred at rt for 17 h, then diluted with CH_2Cl_2 and H_2O. The resulting mixture was acidified until pH = 3. The two phases were separated and the aqueous layer was extracted with CH_2Cl_2. The combined organic phases were dried over Na_2SO_4, filtered and

concentrated under reduced pressure. Purification by flash chromatography on silica gel by solid loading (gradient of eluent CH_2Cl_2/MeOH = 100:0 to 9:1) afforded the intermediate *N-tert*-butylcarboxylate 3-carboxylic acid piperidine **1.27** as a white solid (3.3 g, 93%).
To a solution of *N-tert*-butylcarboxylate 3-carboxylic acid piperidine **1.27** (2.0 g, 8.72 mmol, 1.0 equiv) in CCl_4 (450 mL, 0.02 M) were added successively $PhI(OAc)_2$ (12.0 g, 17.5 mmol, 2.0 equiv) and I_2 (2.2 g, 8.72 mmol, 1.0 equiv). The reaction mixture was refluxed during 6 h under irradiation (CFL light bulb, 15W), then poured into an aqueous saturated $Na_2S_2O_3$ solution and extracted with CH_2Cl_2. The combined organic phases were washed with brine, dried over Na_2SO_4, filtered and concentrated under reduced pressure. Purification by flash chromatography on silica gel by solid loading (gradient of eluent PE/EtOAc = 100:0 to 98:2) afforded the title compound **1.22** as a yellow oil as a mixture of rotamers (a/b) (1.58 g, 58%).

- **IR** (neat): 1693, 1475, 1462, 1413, 1365, 1343, 1300, 1281, 1252, 1238, 1155, 1119, 1063, 1015, 976 cm^{-1}
- **^{1}H NMR** (400 MHz, $CDCl_3$): δ 4.34 – 3.87 (m, 2H, H_5 + H_4), 3.77 (brs_{app}, 1H, H_8), 3.35 (m, 1H, $H_{4'}$), 3.08 (brs_{app}, 1H, $H_{8'}$), 2.26 (brs_{app}, 1H, H_6), 2.00 (dtd_{app}, *J* = 13.7, 9.8 and 4.2 Hz, 1H, $H_{6'}$), 1.70 (brs_{app}, 1H, H_7), 1.55 (m, 1H, $H_{7'}$), 1.46 (s, 9H, H_1)
- **^{13}C NMR** (100 MHz, $CDCl_3$): δ 154.1 (C_3), 80.0 (C_2), 53.7 (C_{4a}), 53.0 (C_{4b}), 44.2 (C_{8b}), 43.2 (C_{8a}), 37.4 (C_6), 28.4 (3C, C_1), 27.6 (C_{5a} or C_{7a}), 26.6 (C_{5a} or C_{7a}), 26.3 (C_{5b} or C_{7b}), 25.3 (C_{5b} or C_{7b})
- **MS** (EI, 70 eV) *m/z* (%): 311 (1), 256 (6), 238 (6), 184 (6), 129 (3), 128 (41), 84 (34), 83 (3), 82 (4), 68 (5), 67 (7), 58 (5), 57 (100), 56 (16), 55 (13), 54 (4), 53 (3)
- **HRMS**: Calculated for $C_{10}H_{18}INO_2Na$ $[M+Na]^+$: 334.0274, Found: 334.0273

***N-tert*-Butylcarboxylate 2-(allyloxy)-3-iodopiperidine (1.34)**



Formula: $C_{13}H_{22}INO_3$ **Mass**: 367.2 $g.mol^{-1}$

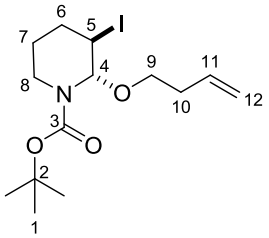
To a solution of *N-tert*-butylcarboxylate 2-carboxylic acid piperidine **1.31** (200 mg, 0.87 mmol, 1.0 equiv) in CH_2Cl_2 (12 mL, 0.07 M) were added $PhI(OAc)_2$ (562 mg, 1.75 mmol, 2.0 equiv) and I_2 (221 mg, 0.87 mmol, 1.0 equiv). The reaction mixture was stirred at rt for 2 h, then quenched with 2-propen-1-ol (0.60 mL, 8.72 mmol, 10.0 equiv). The reaction mixture was stirred at rt for another 2 h before being poured into an aqueous saturated $Na_2S_2O_3$ solution and extracted with CH_2Cl_2. The combined organic phases were washed with brine, dried over Na_2SO_4, filtered and concentrated under reduced pressure. Purification by flash chromatography on silica gel (gradient of eluent PE/EtOAc = 100:0 to 99:1 to 97:3) afforded the title compound **1.34** as a yellow oil as the only *trans* diastereomer (*trans*/*cis* > 98:2) as a 70:30 mixture of rotamers (a/b) (260 mg, 81%).

- **IR** (neat): 1699, 1411, 1378, 1365, 1281, 1254, 1173, 1147, 1107, 1044 cm^{-1}
- **^{1}H NMR** (400 MHz, $CDCl_3$): δ 5.87 (ddt, *J* = 17.3, 10.4 and 5.7 Hz, 1H, H_{10}), 5.66 (brs_{app}, 0.3H, H_{4b}), 5.53 (brs_{app}, 0.7H, H_{4a}), 5.26 (d, *J* = 17.3 Hz, 1H, H_{11}), 5.18 (d, *J* = 10.4 Hz, 1H, $H_{11'}$), 4.48

(brs_{app}, 1H, H_5), 4.08 – 3.80 (m, 3H, H_8 + 2H_9), 2.91 (m, 1H, $H_{8'}$), 2.14 (m, 1H, H_6), 1.96 (tq_{app}, *J* = 13.4 and 4.5 Hz, 1H, $H_{7'}$), 1.85 (brd_{app}, *J* = 14.6 Hz, 1H, $H_{6'}$), 1.48 (s, 9H, H_1), 1.48 (m, 1H, $H_{7'}$)

- **^{13}C NMR** (100 MHz, $CDCl_3$): δ 154.6 (C_3), 134.1 (C_{10}), 117.4 (C_{11a}), 117.3 (C_{11b}), 84.4 (C_{4a}), 83.6 (C_{4b}), 80.6 (C_{2a}), 80.3 (C_{2b}), 68.4 (C_{9b}), 67.9 (C_{9a}), 38.8 (C_{8b}), 37.3 (C_{8a}), 30.7 (C_{5a}), 30.5 (C_{5b}), 28.4 (3C, C_1), 28.3 (C_6), 21.1 (C_7)
- **MS** (EI, 70 eV) *m/z* (%): 254 (29), 253 (8), 210 (7), 184 (9), 140 (11), 127 (16), 126 (11), 98 (7), 84 (4), 83 (16), 82 (14), 70 (5), 68 (6), 57 (100), 56 (8), 55 (13)
- **HRMS**: Calculated for $C_{13}H_{22}INO_3Na$ $[M+Na]^+$: 390.0537, Found: 390.0538

***N-tert*-Butylcarboxylate 2-(but-3-en-1-yloxy) 3-iodopiperidine (1.35)**

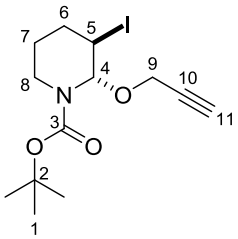


Formula: $C_{14}H_{24}INO_3$ **Mass**: 381.3 g.mol^{-1}

To a solution of *N-tert*-butylcarboxylate 2-carboxylic acid piperidine **1.31** (500 mg, 2.18 mmol, 1.0 equiv) in CH_2Cl_2 (30 mL, 0.07 M) were added $PhI(OAc)_2$ (1.4 g, 4.36 mmol, 2.0 equiv) and I_2 (554 mg, 2.18 mmol, 1.0 equiv). The reaction mixture was stirred at rt for 2 h, then quenched with 3-buten-1-ol (1.90 mL, 21.8 mmol, 10.0 equiv). The reaction mixture was stirred at rt for another 2 h before being poured into an aqueous saturated $Na_2S_2O_3$ solution and extracted with CH_2Cl_2. The combined organic phases were washed with brine, dried over Na_2SO_4, filtered and concentrated under reduced pressure. Purification by flash chromatography on silica gel (gradient of eluent PE/EtOAc = 100:0 to 99:1 to 98:2) afforded the title compound **1.35** as a colorless oil as the only *trans* diastereomer (*trans*/*cis* > 98:2) as a 70:30 mixture of rotamers (a/b) (284 mg, 34%).

- **IR** (neat): 1699, 1642, 1475, 1455, 1411, 1391, 1379, 1366, 1303, 1273, 1255, 1148, 1109, 1073, 1056, 1017, 987, 965 cm^{-1}
- **^{1}H NMR** (400 MHz, $CDCl_3$): δ 5.83 (m, 1H, H_{11}), 5.49 (m, 1H, H_4), 5.16 – 4.98 (m, 2H, H_{12}), 4.45 (brs_{app}, 0.7H, H_{5a}), 4.11 (m, 0.3H, H_{5b}), 3.90 (m, 1H, H_8), 3.57 – 3.33 (m, 2H, H_9), 2.93 (m, 1H, $H_{8'}$), 2.45 – 2.25 (m, 2.3H, H_{7b} + 2H_{10}), 2.12 (m, 1H, H_6), 1.94 (m, 0.7H, H_{7a}), 1.83 (brd_{app}, *J* = 15.8 Hz, 1H, $H_{6'}$), 1.49 (s, 9H, H_1), 1.47 (m, 1H, $H_{7'}$)
- **^{13}C NMR** (100 MHz, $CDCl_3$): δ 154.7 (C_3), 135.1 (C_{11}), 116.6 (C_{12}), 84.8 (C_{4a}), 83.6 (C_{4b}), 80.5 (C_2), 67.1 (C_{9b}), 66.4 (C_{9a}), 37.3 (C_{8a}), 36.5 (C_{8b}), 34.0 (C_{10a}), 33.7 (C_{10b}), 30.7 (C_5), 28.4 (3C, C_1), 28.2 (C_6), 21.1 (C_7)
- **MS** (EI, 70 eV) *m/z* (%): 254 (9), 253 (18), 209 (10), 198 (4), 154 (5), 127 (12), 126 (4), 83 (9), 82 (26), 81 (5), 80 (11), 72 (4), 58 (5), 57 (100), 56 (34), 55 (49)
- **HRMS**: Calculated for $C_{14}H_{24}INO_3Na$ $[M+Na]^+$: 404.0693, Found: 404.0697

***N-tert*-Butylcarboxylate 3-iodo-2-(prop-2-yn-1-yloxy)piperidine (1.36)**

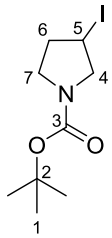


Formula: $C_{13}H_{20}INO_3$ **Mass**: 365.2 g.mol^{-1}

To a solution of *N-tert*-butylcarboxylate 2-carboxylic acid piperidine **1.31** (200 mg, 0.87 mmol, 1.0 equiv) in CH_2Cl_2 (12 mL, 0.07 M) were added $PhI(OAc)_2$ (562 mg, 1.75 mmol, 2.0 equiv) and I_2 (221 mg, 0.87 mmol, 1.0 equiv) under argon. The reaction mixture was stirred at rt for 2 h, then quenched with 2-propyn-1ol (0.15 mL, 2.62 mmol, 3.0 equiv). The reaction mixture was stirred at rt for another 2 h before being poured into an aqueous saturated $Na_2S_2O_3$ solution and extracted with CH_2Cl_2. The combined organic phases were washed with brine, dried over Na_2SO_4, filtered and concentrated under reduced pressure. Purification by flash chromatography on silica gel (gradient of eluent PE/EtOAc = 100:0 to 99:1) afforded the title compound **1.36** as a yellow oil as the only *trans* diastereomer (*trans*/*cis* > 98:2) as a 70:30 mixture of rotamers (a/b) (243 mg, 76%).

- **IR** (neat): 1701, 1412, 1379, 1366, 1282, 1255, 1173, 1149, 1110, 1048 cm^{-1}
- **^{1}H NMR** (400 MHz, $CDCl_3$): δ 5.75 (brs_{app}, 0.3H, H_{4b}), 5.70 (brs_{app}, 0.7H, H_{4a}), 4.49 (m, 1H, H_5), 4.17 – 3.81 (m, 3H, H_8 + 2H_9), 3.03 (brt_{app}, *J* = 12.3 Hz, 0.3H, $H_{8'b}$), 2.87 (brt_{app}, *J* = 13.1 Hz, 0.7H, $H_{8'a}$), 2.43 (t, *J* = 2.4 Hz, 1H, H_{11}), 2.10 (m, 1H, H_6), 1.96 (m, 1H, H_7), 1.85 (brd_{app}, *J* = 14.6 Hz, 1H, $H_{6'}$), 1.49 (s, 9H, H_1), 1.49 (m, 1H, $H_{7'}$)
- **^{13}C NMR** (100 MHz, $CDCl_3$): δ 154.5 (C_3), 84.2 (C_4), 80.9 (C_{10}), 79.4 (C_2), 74.4 (C_{11}), 54.4 (C_9), 37.4 (C_8), 30.3 (C_{5b}), 30.0 (C_{5a}), 28.3 (3C, C_1), 28.1 (C_6), 21.0 (C_7)
- **MS** (EI, 70 eV) *m/z* (%): 254 (29), 253 (8), 210 (7), 184 (9), 140 (11), 127 (16), 126 (11), 98 (7), 84 (4), 83 (16), 82 (14), 70 (5), 68 (6), 57 (100), 56 (8), 55 (13)
- **HRMS**: Calculated for $C_{13}H_{20}INO_3Na$ $[M+Na]^+$: 388.0380, Found: 388.0381

***N-tert*-Butylcarboxylate 3-iodopyrrolidine (1.41)**



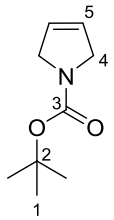
Formula: $C_9H_{16}INO_2$ **Mass**: 297.1 g.mol^{-1}

To a solution of *N-tert*-butylcarboxylate 3-hydroxypyrrolidine **1.40** (2.00 g, 10.7 mmol, 1.0 equiv) in toluene (107 mL, 0.1 M) were added successively imidazole (2.18 g, 32.1 mmol, 3.0 equiv), PPh_3 (5.60 g, 21.4 mmol, 2.0 equiv) and I_2 (4.07 g, 16.0 mmol, 1.5 equiv). The reaction mixture was heated at 110 °C for 3 h then quenched with a saturated aqueous solution of $NaHCO_3$ and extracted with Et_2O. I_2 was added to the combined organic phases until a persistent brown colour. The organic phase was then washed with a saturated aqueous solution of $Na_2S_2O_3$, dried over Na_2SO_4, filtered

and concentrated under reduced pressure. Purification by flash chromatography on silica gel (gradient of eluent PE/EtOAc = 9:1) afforded the title compound **1.41** as a colorless oil as a 50:50 mixture of rotamers (a/b) (2.90 g, 93%).

- **IR** (neat): 1691, 1394, 1367, 1259, 1223, 1157, 1109 cm^{-1}
- **^{1}H NMR** (400 MHz, $CDCl_3$): δ 4.35 (m, 1H, H_5), 3.85 – 3.65 (m, 2H, H_4), 3.57 (m, 1H, H_7), 3.42 (m, 1H, $H_{7'}$), 2.30 – 2.16 (m, 2H, H_6), 1.47 (s, 4.5H, H_{1a}), 1.46 (s, 4.5H, H_{1b})
- **^{13}C NMR** (100 MHz, $CDCl_3$): δ 154.4 (C_{3a}), 154.2 (C_{3b}), 79.9 (C_{2a}), 79.8 (C_{2b}), 57.5 (C_{4a}), 57.2 (C_{4b}), 45.2 (C_{7a}), 44.9 (C_{7b}), 38.5 (C_{6a}), 37.7 (C_{6b}), 28.6 (3C, C_1), 20.1 (C_5)
- **MS** (EI, 70 eV) *m/z* (%): 297 (1), 242 (16), 241 (2), 240 (3), 224 (6), 197 (5), 114 (4), 70 (19), 69 (4), 68 (7), 58 (5), 57 (100), 56 (10)
- **HRMS**: Calculated for $C_9H_{16}INO_2Na$ $[M+Na]^+$: 320.0118, Found: 320.0117

***N-tert*-Butylcarboxylate 2,5-dihydro-1H-pyrrole (1.43)**[199]



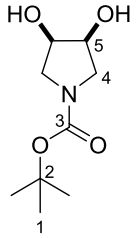
Formula: $C_9H_{15}NO_2$ **Mass**: 169.1 $g.mol^{-1}$

To a solution of *tert*-butyl diallylcarbamate **1.42** (500 mg, 2.53 mmol, 1.0 equiv) in CH_2Cl_2 (42 mL, 0.06 M) was added Grubbs I catalyst (**G-I**) (42 mg, 0.05 mmol, 2.0 mol %) at rt. The reaction mixture was stirred at rt for 17 h and then concentrated under reduced pressure. Purification of the crude product by flash chromatography on silica gel (gradient of eluent Pentane/Et_2O = 100:0 to 95:5 to 9:1 to 8:2) afforded the title compound **1.43** as a yellow oil as a mixture of rotamers (a/b) (430 mg, quant.).

- **IR** (neat): 2974, 2900, 2860, 1697, 1624, 1478, 1454, 1402, 1365, 1334, 1254, 1175, 1119, 1002 cm^{-1}
- **^{1}H NMR** (400 MHz, $CDCl_3$): δ 5.81 – 5.70 (m, 2H, H_5), 4.15 – 4.05 (m, 4H, H_4), 1.47 (s, 9H, H_1)
- **^{13}C NMR** (100 MHz, $CDCl_3$): δ 154.6 (C_3), 125.9 ($2C_{5a}$), 125.8 ($2C_{5b}$), 79.3 (C_2), 53.1 ($2C_{4a}$), 52.9 ($2C_{4b}$)
- **MS** (EI, 70 eV) *m/z* (%): 169 (2), 114 (11), 113 (16), 112 (19), 111 (3), 96 (20), 70 (2), 69 (24), 68 (54), 67 (5), 58 (5), 57 (100), 56 (17), 55 (7), 53 (4)

[199] Barker, G.; O'Brien, P.; Campos, K. R. *Org. Lett.* **2010**, *12*, 4176-4179.

***N-tert*-Butylcarboxylate 3,4-dihydroxypyrrolidine (1.44)**[200]

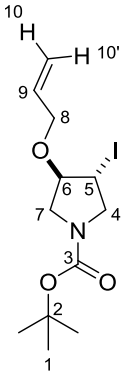


Formula: $C_9H_{17}NO_4$ **Mass**: 203.2 g.mol^{-1}

To a solution of the previously synthesized *N-tert*-butylcarboxylate 2,5-dihydro-1H-pyrrole **1.43** (500 mg, 3.0 mmol, 1.0 equiv) in *tert*-BuOH (20 mL) and H_2O (20 mL) were added NMO (519 mg, 4.43 mmol, 1.5 equiv) and then a solution of OsO_4 (0.08 M in *tert*-BuOH, 0.75 mL, 0.06 mmol, 2 mol %). The reaction mixture was stirred overnight at rt, and then $Na_2S_2O_3$, celite and EtOAc were added. The reaction mixture was filtered on celite and the aqueous phase was extracted with EtOAc. The combined organic phases were dried over Na_2SO_4, filtered and concentrated under reduced pressure to afford the title compound **1.44** as a brown oil as the only *cis* diastereomer (*cis*/*trans* > 98:2) as a mixture of rotamers (a/b) (553 mg, 92%).

- **IR** (neat): 3390, 1671, 1478, 1421, 1366, 1336, 1253, 1170, 1143, 1096, 1003 cm^{-1}
- **^{1}H NMR** (400 MHz, $CDCl_3$): δ 4.21 (brs_{app}, 2H, H_5), 3.60 – 3.49 (m, 2H, H_4), 3.32 (brt_{app}, *J* = 10.9 Hz, 2H, $H_{4'}$), 1.44 (s, 9H, H_1)
- **^{13}C NMR** (100 MHz, $CDCl_3$): δ 154.8 (C_3), 79.9 (C_2), 71.2 ($2C_{5a}$), 70.5 ($2C_{5b}$), 50.6 ($2C_{4a}$), 50.1 ($2C_{4b}$), 28.5 (3C, C_1)

***N-tert*-Butylcarboxylate 3-(allyloxy)-4-iodopyrrolidine (1.46)**



Formula: $C_{12}H_{20}INO_3$ **Mass**: 353.2 g.mol^{-1}

To a mixture of the previously synthesized *N-tert*-butylcarboxylate 3,4-dihydroxypyrrolidine **1.44** (150 mg, 0.74 mmol, 1.0 equiv), $Pd(OAc)_2$ (17mg, 0.07 mmol, 10 mol %), 1,4-bis(diphenylphosphino)butane (79 mg, 0.18 mmol, 25 mol %), Me_2SnCl_2 (16 mg, 0.07 mmol, 10 mol %) and Cs_2CO_3 (360 mg, 1.1 mmol, 1.5 equiv) were added CH_2Cl_2 (4.8 mL, 0.15 M) and then allyl acetate (0.24 mL, 2.2 mmol, 3.0 equiv). The reaction mixture was stirred overnight at rt and H_2O was then added. The reaction mixture was concentrated under reduced pressure. Purification by flash chromatography on silica gel (gradient of eluent PE/EtOAc = 100:0 to 9:1 to 7:3) afforded the

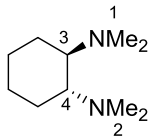
[200] Brawn, R. A.; Guimarães, C. R. W.; McClure, K. F.; Liras, S. *Org. Lett.* **2012**, *14*, 4802-4805.

N-tert-butylcarboxylate 3-(allyloxy)-4-hydroxypyrrolidine **1.45** as a grey oil as the only *cis* diastereomer (*cis*/*trans* > 98:2) (144 mg, 80%).

To a solution of the previously synthesized *N-tert*-butylcarboxylate 3-(allyloxy)-4-hydroxypyrrolidine **1.45** (128 mg, 0.53 mmol, 1.0 equiv) in toluene (5 mL, 0.1 M) were added PPh_3 (276 mg, 1.05 mmol, 2.0 equiv), imidazole (107 mg, 1.58 mmol, 3.0 equiv) and I_2 (200 mg, 0.78 mmol, 1.5 equiv). The resulting solution was heated at 110 °C for 3 h. The reaction mixture was then quenched with a saturated aqueous solution of $NaHCO_3$ and the aqueous phase was extracted with EtOAc. The combined organic phases were washed with a saturated aqueous solution of $Na_2S_2O_3$, dried over Na_2SO_4, filtered and concentrated under reduced pressure to afford the title compound **1.46** as a colorless oil as the only *trans* diastereomer (*trans*/*cis* > 98:2) as a 50:50 mixture of rotamers (a/b) (88 mg, 47%).

- **IR** (neat): 1697, 1457, 1403, 1366, 1350, 1254, 1167, 1109, 1083, 1034 cm^{-1}
- **^{1}H NMR** (400 MHz, $CDCl_3$): δ 5.86 (ddt, *J* = 17.3, 10.4 and 5.6 Hz, 1H, H_9), 5.28 (d_{app}, *J* = 17.2 Hz, 1H, $H_{10'}$), 5.21 (d_{app}, *J* = 10.4 Hz, 1H, H_{10}), 4.29 – 4.19 (m, 2H, H_5 + H_6), 4.11 – 3.96 (m, 3H, H_4 + $2H_8$), 3.93 – 3.71 (m, 2H, $H_{4'}$ + H_7), 3.44 (dd, *J* = 19.3 and 12.0 Hz, 1H, $H_{7'}$), 1.47 (s, 4.5H, H_{1a}), 1.45 (s, 4.5H, H_{1b})
- **^{13}C NMR** (100 MHz, $CDCl_3$): δ 154.4 (C_3), 133.9 (C_9), 117.9 (C_{10}), 85.3 (C_{6a}), 84.4 (C_{6b}), 80.0 (C_{2a}), 79.9 (C_{2b}), 70.71 (C_{8a}), 70.68 (C_{8b}), 54.8 (C_{4a}), 54.2 (C_{4b}), 49.8 (C_{7a}), 49.2 (C_{7b}), 28.5 (3C, C_1), 23.3 (C_{5a}), 22.7 (C_{5b})
- **MS** (EI, 70 eV) *m/z* (%): 226 (4), 170 (6), 126 (8), 98 (5), 97 (66), 69 (4), 68 (10), 67 (4), 58 (5), 57 (100), 56 (41), 55 (36), 53 (5)
- **HRMS**: Calculated for $C_{12}H_{20}INO_3Na$ $[M+Na]^+$: 376.0380, Found: 376.0382

(1*R*,2*R*)-*N*,*N*,*N'*,*N'*-Tetramethylcyclohexane-1,2-diamine (TMCD)[201]



Formula: $C_{10}H_{22}N_2$ **Mass:** 170.3 g.mol-1

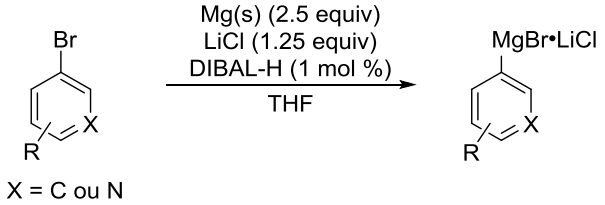
To a solution of (1*R*,2*R*)-(+)-1,2-diaminocyclohexane L-tartrate (2.65 g, 10.3 mmol, 1.0 equiv) in formic acid (4 mL, 106 mmol, 10.3 equiv) was added slowly formaldehyde (40% in H_2O, 5 mL, 72.1 mmol, 7.0 equiv) at rt. The reaction mixture was stirred at 110 °C for 2 h and then quenched with an aqueous solution of NaOH until pH 14 was reached. The aqueous phase was extracted with Et_2O and the combined organic layers were dried over Na_2SO_4, filtered and concentrated under reduced pressure to afford TMCD (1.47 g, 83%).

- **$[\alpha]_D^{25}$** : - 65.8 (c 1.02, $CHCl_3$)
- **IR** (neat): 2924, 1450, 1272, 1171, 1046 cm^{-1}
- **^{1}H NMR** (400 MHz, $CDCl_3$): δ 2.38 – 2.34 (m, 2H, H_3 + H_4), 2.25 (s, 12H, $6H_1$ + $6H_2$), 1.84 – 1.79 (m, 2H, H_{Cy}), 1.73 – 1.69 (m, 2H, H_{Cy}), 1.17 – 1.04 (m, 4H, H_{Cy})
- **^{13}C NMR** (100 MHz, $CDCl_3$): δ 64.0 (2C, C_3 + C_4), 40.3 (4C, $2C_1$ + C_2), 25.8 (2C, C_{Cy}), 23.0 (2C, C_{Cy})

[201] Kizirian, J. C.; Cabello, N.; Pinchard, L.; Caille, J. C.; Alexakis, A. *Tetrahedron* **2005**, *61*, 8939-8946.

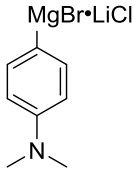
Preparation of the Grignard reagents

General procedure for the preparation of non-commercially available Grignard reagents (GP-1):[156a]



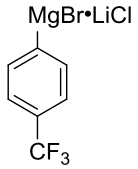
Magnesium turnings (243 mg, 10.0 mmol, 2.5 equiv) were placed in a flame dry round bottom flask. A solution of dry LiCl (0.5 M in THF, 10.0 mL, 5.0 mmol, 1.25 equiv) was added, and the magnesium was activated with DIBAL-H (1.0 M in hexanes, 40 µl, 40 µmol, 0.01 equiv). The resulting mixture was stirred for 5 min and then placed at the appropriate temperature. The aryl bromide (4.0 mmol, 1.0 equiv) was then added in one portion and the reaction mixture was stirred for the appropriate time at the appropriate temperature.

[4-(Dimethylamino)phenyl]magnesium bromide lithium chloride (1.47)



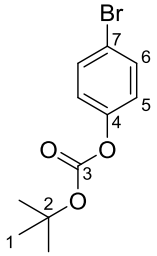
Prepared as a 0.4 M solution in THF according to the general procedure **GP-1** from 4-bromo-*N*,*N*-dimethylaniline (800 mg, 4.0 mmol, 1.0 equiv) at rt for 30 min.

[4-(Trifluoromethyl)phenyl]magnesium bromide lithium chloride (1.48)



Prepared as a 0.4 M solution in THF according to the general procedure **GP-1** from 1-bromo-4-(trifluoromethyl)benzene (0.28 mL, 4.0 mmol, 1.0 equiv) at 0 °C for 30 min.

4-Bromophenyl *tert*-butyl carbonate (S1)[202]



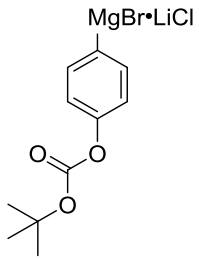
[202] Chankeshwara, S. V.; Chebolu, R.; Chakraborti, A. K. *J. Org. Chem.* **2008**, *73*, 8615-8618.

Formula: $C_{11}H_{13}BrO_3$ **Mass:** 273.1 g.mol^{-1}

To a solution of 4-bromophenol (4.15 g, 24.0 mmol, 2.0 equiv) in CH_2Cl_2 (15 mL, 0.8 M) were added Et_3N (3.34 mL, 24.0 mmol, 2.0 equiv), DMAP (293 mg, 2.40 mmol, 0.2 equiv) and Boc_2O (2.62 g, 12.0 mmol, 1.0 equiv). The reaction mixture was stirred at rt for 48 h and then concentrated under reduced pressure. Purification by flash chromatography on silica gel (gradient of eluent PE/EtOAc = 95:5) afforded the title compound **S1** as a white solid (3.08 g, 94%).

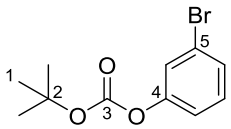
- **m.p.**: 53 – 54 °C
- **IR** (neat): 1746, 1486, 1369, 1278, 1258, 1215, 1142, 1045, 1066, 1009 cm^{-1}
- **^{1}H NMR** (400 MHz, $CDCl_3$): δ 7.48 (d, *J* = 9.0 Hz, 2H, H_6), 7.06 (d, *J* = 9.0 Hz, 2H, H_5), 1.55 (s, 9H, H_1)
- **^{13}C NMR** (100 MHz, $CDCl_3$): δ 151.6 (C_3), 150.2 (C_4), 132.5 (2C, C_6), 123.2 (2C, C_5), 118.9 (C_7), 84.1 (C_2), 27.8 (3C, C_1)
- **MS** (EI, 70 eV) *m/z* (%): 259 (0.7), 174 (11), 172 (12), 134 (8), 93 (3), 65 (5), 63 (5), 57 (100), 56 (4)

[4-((*tert*-Butoxycarbonyl)oxy)phenyl]magnesium bromide lithium chloride (1.49)



Prepared as a 0.4 M solution in THF according to the general procedure **GP-1** from 4-bromophenyl *tert*-butyl carbonate **S1** (1.09 g, 4.0 mmol, 1.0 equiv) at -10 °C for 30 min.

3-Bromophenyl *tert*-butyl carbonate (S2)



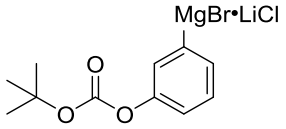
Formula: $C_{11}H_{13}BrO_3$ **Mass:** 273.1 g.mol^{-1}

To a solution of 3-bromophenol (3.28 g, 19.0 mmol, 2.0 equiv) in CH_2Cl_2 (12 mL, 0.8 M) were added Et_3N (2.64 mL, 19.0 mmol, 2.0 equiv), DMAP (232 mg, 1.90 mmol, 0.2 equiv) and Boc_2O (2.07 g, 9.50 mmol, 1.0 equiv). The reaction mixture was stirred at rt for 48 h and then concentrated under reduced pressure. Purification by flash chromatography on silica gel (gradient of eluent PE/EtOAc = 100:0 to 99:1 to 98:2) afforded the title compound **S2** as a yellow oil (2.57 g, 99%).

- **IR** (neat): 2982, 1759, 1585, 1473, 1426, 1395, 1370, 1276, 1252, 1215, 1146, 1086, 1063, 1048, 1018 cm^{-1}
- **^{1}H NMR** (400 MHz, $CDCl_3$): δ 7.43 – 7.38 (m, 2H, H_{Ar}), 7.29 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H, H_{Ar}), 7.16 (m, 1H, H_{Ar}), 1.60 (s, 9H, H_1)

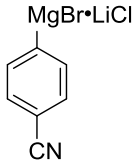
- **^{13}C NMR** (100 MHz, $CDCl_3$): δ 151.5 (C_3 or C_4), 151.4 (C_3 or C_4), 130.4 (C_{Ar}), 129.0 (C_{Ar}), 124.8 (C_{Ar}), 122.3 (C_5), 120.2 (C_{Ar}), 84.1 (C_2), 27.7 (3C, C_1)
- **MS** (EI, 70 eV) *m/z* (%): 174 (27), 172 (31), 134 (7), 93 (23), 65 (29), 64 (8), 63 (12), 57 (100), 56 (34), 55 (14)
- **HRMS**: Calculated for $C_{11}H_{13}BrO_3Na$ $[M+Na]^+$: 294.9940, Found: 294.9941

(3-((*tert*-Butoxycarbonyl)oxy)phenyl)magnesium bromide lithium chloride (1.50)



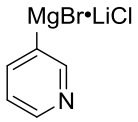
Prepared as a 0.4 M solution in THF according to the general procedure **GP-1** from 3-bromophenyl *tert*-butyl carbonate **S2** (1.09 g, 4.0 mmol, 1.0 equiv) at -10 °C for 30 min.

[4-(cyano)phenyl]magnesium bromide lithium chloride (1.51)



Prepared as a 0.4 M solution in THF according to the general procedure **GP-1** from 4-bromobenzonitrile (728 mg, 4.0 mmol, 1.0 equiv) at rt for 2 h.

Pyridin-3-yl magnesium bromide lithium chloride (1.52)



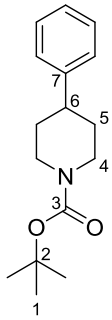
Prepared as a 0.4 M solution in THF according to the general procedure **GP-1** from 3-bromopyridine (0.39 mL, 4.0 mmol, 1.0 equiv) at rt for 30 min.

Cross-coupling products

General procedure for the Co-catalyzed cross-coupling (GP-Co):

To a solution of halogeno-*N*-heterocycle (1.0 equiv) in THF (0.16 M) were added a solution of $CoCl_2$ (0.05 M in THF, 0.05 equiv) and a solution of (1*R*,2*R*)-*N*,*N*,*N'*,*N'*-tetramethylcyclohexane-1,2-diamine (0.05 M in THF, 0.06 equiv) in a flame dry flask under argon. The resulting solution was cooled to the appropriate temperature and a Grignard reagent (1.2 equiv, 1.6 equiv or 2.0 equiv) was added dropwise. The reaction mixture was stirred for 2 h at the appropriate temperature and then quenched with a saturated aqueous solution of NH_4Cl and extracted with Et_2O. The combined organic phases were dried over Na_2SO_4, filtered and concentrated under reduced pressure. Purification by flash chromatography on silica gel afforded the desired coupling product.

***N-tert*-Butylcarboxylate 4-phenylpiperidine (1.54)**

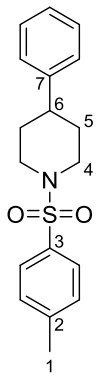


Formula: $C_{16}H_{23}NO_2$ **Mass**: 261.4 g.mol^{-1}

Product **1.54** was prepared according to the general procedure **GP-Co** from *N-tert*-butylcarboxylate 4-iodopiperidine **1.3** (50 mg, 0.16 mmol, 1.0 equiv) by adding phenylmagnesium bromide (0.9 M in THF, 0.21 mL, 0.19 mmol, 1.2 equiv) at 0 °C and stirring at rt. Purification of the crude product by flash chromatography on silica gel (gradient of eluent PE/EtOAc = 100:0 to 97:3 to 95:5 to 9:1) afforded the title compound **1.54** as a colorless oil (34 mg, 81%).

- **IR** (neat): 1688, 1602, 1493, 1477, 1452, 1420, 1364, 1321, 1278, 1230, 1163, 1121, 1083, 1063, 1012 cm^{-1}
- **^{1}H NMR** (400 MHz, $CDCl_3$): δ 7.35 – 7.28 (m, 2H, H_{Ph}), 7.24 – 7.17 (m, 3H, H_{Ph}), 4.24 (brs_{app}, 2H, H_4), 2.80 (brt_{app}, *J* = 13.2 Hz, 2H, $H_{4'}$), 2.64 (tt, *J* = 12.2 and 3.6 Hz, 1H, H_6), 1.82 (brd_{app}, *J* = 13.5 Hz, 2H, H_5), 1.62 (qd_{app}, *J* = 13.0 and 4.9 Hz, 2H, $H_{5'}$), 1.48 (s, 9H, H_1)
- **^{13}C NMR** (100 MHz, $CDCl_3$): δ 154.9 (C_3), 145.8 (C_7), 128.5 (2C, C_{Ph}), 126.8 (2C, C_{Ph}), 126.4 (C_{Ph}), 79.4 (C_2), 44.4 (2C, C_4), 42.7 (C_6), 33.2 (2C, C_5), 28.5 (3C, C_1)
- **MS** (EI, 70 eV) *m/z* (%): 206 (6), 205 (21), 204 (5), 190 (15), 188 (8), 161 (5), 160 (9), 127 (8), 118 (7), 117 (6), 104 (5), 101 (4), 91 (13), 83 (11), 58 (4), 57 (100), 56 (20)
- **HRMS**: Calculated for $C_{16}H_{23}NO_2Na$ $[M+Na]^+$: 284.1621, Found: 284.1625

***N*-Tosyl 4-phenylpiperidine (1.56)**

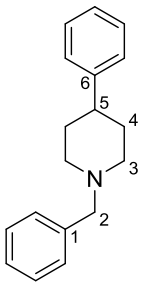


Formula: $C_{18}H_{21}NO_2S$ **Mass**: 315.4 g.mol^{-1}

Product **1.56** was prepared according to the general procedure **GP-Co** from *N*-tosyl 4-iodopiperidine **1.6** (50 mg, 0.14 mmol, 1.0 equiv) by adding phenylmagnesium bromide (1.0 M in THF, 0.27 mL, 0.27 mmol, 2.0 equiv) at 0 °C and stirring at rt. Purification of the crude product by flash chromatography on silica gel (gradient of eluent PE/EtOAc = 100:0 to 99:1 to 95:5 to 93:7) afforded the title compound **1.56** as a white solid (30 mg, 69%).

- **m.p.**: 151 – 152 °C
- **IR** (neat): 1595, 1493, 1460, 1449, 1438, 1381, 1350, 1333, 1306, 1267, 1243, 1186, 1162, 1116, 1092, 1052, 1017 cm^{-1}
- **^{1}H NMR** (400 MHz, $CDCl_3$): δ 7.69 (d, *J* = 8.2 Hz, 2H, H_{Ts}), 7.35 (d, *J* = 8.2 Hz, 2H, H_{Ts}), 7.32 – 7.27 (m, 2H, H_{Ph}), 7.21 (m, 1H, H_{Ph}), 7.17 – 7.12 (m, 2H, H_{Ph}), 3.94 (brd_{app}, *J* = 11.8 Hz, 2H, H_4), 2.45 (s, 3H, H_1), 2.44 – 2.30 (m, 3H, $2H_4 + H_6$), 1.94 – 1.77 (m, 4H, H_5)
- **^{13}C NMR** (100 MHz, $CDCl_3$): δ 144.9 (C_7), 143.5 (C_3), 133.1 (C_2), 129.7 (2C, C_{Ar}), 128.6 (2C, C_{Ar}), 127.8 (2C, C_{Ar}), 126.7 (2C, C_{Ar}), 126.6 (C_{Ar}), 46.9 (2C, C_4), 41.8 (C_6), 32.6 (2C, C_5), 21.6 (C_1)
- **MS** (EI, 70 eV) *m/z* (%): 161 (13), 160 (100), 155 (14), 131 (6), 105 (7), 104 (10), 103 (5), 92 (6), 91 (55), 82 (7), 78 (4), 77 (5), 65 (12), 56 (46), 55 (15)
- **HRMS**: Calculated for $C_{18}H_{21}NO_2SNa$ $[M+Na]^+$: 338.1185, Found: 338.1184

***N*-Benzyl 4-phenylpiperidine (1.57)**

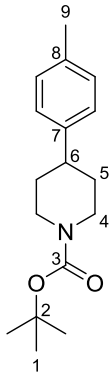


Formula: $C_{18}H_{21}N$ **Mass**: 251.4 g.mol^{-1}

Product **1.57** was prepared according to the general procedure **GP-Co** from *N*-benzyl 4-iodopiperidine **1.9** (47 mg, 0.16 mmol, 1.0 equiv) by adding phenylmagnesium bromide (0.9 M in THF, 0.35 mL, 0.31 mmol, 2.0 equiv) at 0 °C and stirring at rt. Purification of the crude product by flash chromatography on silica gel (gradient of eluent PE/EtOAc = 100:0 to 98:2 to 95:5 to 92:8) afforded the title compound **1.57** as a white oil (27 mg, 69%).

- **IR** (neat): 1602, 1493, 1465, 1453, 1392, 1365, 1342, 1263, 1249, 1145, 1124, 1068, 1029 cm^{-1}
- **^{1}H NMR** (400 MHz, $CDCl_3$): δ 7.39 – 7.16 (m, 10H, H_{Ar}), 3.57 (s, 2H, H_2), 3.03 (d_{app}, *J* = 11.7 Hz, 2H, H_3), 2.52 ($quint_{app}$, *J* = 7.7 Hz, 1H, H_5), 2.16 – 2.04 (m, 2H, $H_{3'}$), 1.88 – 1.75 (m, 4H, H_4)
- **^{13}C NMR** (100 MHz, $CDCl_3$) : δ 146.2 (C_1), 138.1 (C_6), 129.0 (2C, C_{Ar}), 128.1 (2C, C_{Ar}), 127.9 (2C, C_{Ar}), 126.7 (C_{Ar}), 126.6 (2C, C_{Ar}), 125.8 (C_{Ar}), 63.3 (C_2), 54.0 (2C, C_3), 42.4 (C_5), 33.2 (2C, C_4)
- **MS** (EI, 70 eV) *m/z* (%): 252 (7), 251 (41), 250 (30), 174 (11), 173 (6), 160 (19), 146 (10), 132 (8), 104 (5), 103 (5), 92 (12), 91 (100), 77 (4), 65 (12), 56 (18)
- **HRMS**: Calculated for $C_{18}H_{22}N$ $[M+H]^+$: 252.1747, Found: 252.1747

***N-tert*-Butylcarboxylate 4-(*p*-tolyl)piperidine (1.58)**

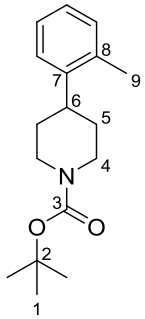


Formula: $C_{17}H_{25}NO_2$ **Mass**: 275.4 $g.mol^{-1}$

Product **1.58** was prepared according to the general procedure **GP-Co** from *N-tert*-butylcarboxylate 4-iodopiperidine **1.3** (50 mg, 0.16 mmol, 1.0 equiv) by adding *p*-tolylmagnesium bromide (0.9 M in THF, 0.21 mL, 0.19 mmol, 1.2 equiv) at 0 °C and stirring at rt. Purification of the crude product by flash chromatography on silica gel (gradient of eluent PE/EtOAc = 100:0 to 98:2 to 95:5 to 9:1) afforded the title compound **1.58** as a colorless oil (36 mg, 81%).

- **IR** (neat): 1690, 1515, 1477, 1445, 1421, 1364, 1323, 1277, 1230, 1163, 1122, 1108, 1069 1012 cm^{-1}
- **^{1}H NMR** (400 MHz, $CDCl_3$): δ 7.16 – 7.07 (m, 4H, H_{Ar}), 4.23 (brd_{app}, *J* = 13.2 Hz, 2H, H_4), 2.79 (td_{app}, *J* = 13.0 and 2.7 Hz, 2H, $H_{4'}$), 2.60 (tt, *J* = 12.2 and 3.6 Hz, 1H, H_6), 2.32 (s, 3H, H_9), 1.80 (brd_{app}, *J* = 12.8 Hz, 2H, H_5), 1.60 (qd_{app}, *J* = 12.8 and 4.4 Hz, 2H, $H_{5'}$), 1.48 (s, 9H, H_1)
- **^{13}C NMR** (100 MHz, $CDCl_3$): δ 154.9 (C_3), 142.9 (C_7 or C_8), 135.9 (C_7 or C_8), 129.2 (2C, C_{Ar}), 126.7 (2C, C_{Ar}), 79.4 (C_2), 44.4 (2C, C_4), 42.3 (C_6), 33.3 (2C, C_5), 28.5 (3C, C_1), 21.0 (C_9)
- **MS** (EI, 70 eV) *m/z* (%): 277 (1), 220 (5), 219 (33), 204 (10), 202 (10), 175 (9), 174 (9), 158 (4), 143 (4), 132 (8), 131 (5), 127 (15), 91 (5), 83 (22), 57 (100), 56 (17)
- **HRMS**: Calculated for $C_{17}H_{25}NO_2Na$ $[M+Na]^+$: 298.1778, Found: 298.1782

***N-tert*-Butylcarboxylate 4-(*o*-tolyl)piperidine (1.59)**

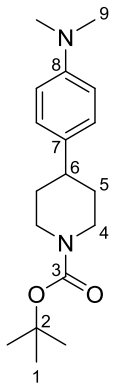


Formula: $C_{17}H_{25}NO_2$ **Mass**: 275.4 g.mol^{-1}

Product **1.59** was prepared according to the general procedure **GP-Co** from *N-tert*-butylcarboxylate 4-iodopiperidine **1.3** (50 mg, 0.16 mmol, 1.0 equiv) by adding *o*-tolylmagnesium bromide (2.0 M in THF, 0.10 mL, 0.19 mmol, 1.2 equiv) at 0 °C and stirring at rt. Purification of the crude product by flash chromatography on silica gel (gradient of eluent PE/EtOAc = 100:0 to 98:2 to 95:5 to 9:1) afforded the title compound **1.59** as a colorless oil (39 mg, 88%).

- **IR** (neat): 1692, 1421, 1365, 1321, 1279, 1231, 1168, 1128, 1106, 1014 cm^{-1}
- **^{1}H NMR** (400 MHz, $CDCl_3$): δ 7.21 – 7.09 (m, 4H, H_{Ar}), 4.26 (brs$_{app}$, 2H, H_4), 2.85 (tt, *J* = 12.0 and 3.3 Hz, 2H, $H_{4'}$), 2.78 (m, 1H, H_6), 2.35 (s, 3H, H_9), 1.75 (brd$_{app}$, *J* = 13.2 Hz, 2H, H_5), 1.62 (qd$_{app}$, *J* = 12.9 and 4.0 Hz, 2H, $H_{5'}$), 1.49 (s, 9H, H_1)
- **^{13}C NMR** (100 MHz, $CDCl_3$): δ 154.9 (C_3), 143.7 (C_7 or C_8), 135.1 (C_7 or C_8), 130.4 (C_{Ar}), 126.3 (C_{Ar}), 126.0 (C_{Ar}), 125.4 (C_{Ar}), 79.5 (C_2), 44.6 (2C, C_4), 38.4 (C_6), 32.4 (2C, C_5), 28.5 (3C, C_1), 19.4 (C_9)
- **MS** (EI, 70 eV) *m/z* (%): 277 (1), 219 (21), 204 (15), 202 (5), 132 (8), 131 (4), 127 (9), 117 (10), 105 (7), 101 (5), 91 (4), 70 (9), 58 (4), 57 (100), 56 (19)
- **HRMS**: Calculated for $C_{17}H_{25}NO_2Na$ $[M+Na]^+$: 298.1778, Found: 298.1779

***N-tert*-Butylcarboxylate 4-(4-(dimethylamino)phenyl)piperidine (1.60)**



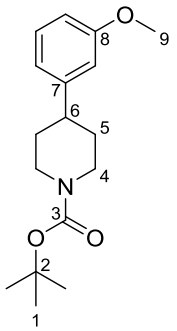
Formula: $C_{18}H_{28}N_2O_2$ **Mass**: 304.4 g.mol^{-1}

Product **1.60** was prepared according to the general procedure **GP-Co** from *N-tert*-butylcarboxylate 4-iodopiperidine **1.3** (50 mg, 0.16 mmol, 1.0 equiv) by adding 4-[(dimethylamino)phenyl]magnesium bromide lithium chloride **1.47** (0.4 M in THF, 0.80 mL, 0.32 mmol, 2.0 equiv) at 0 °C and stirring at rt. Purification of the crude product by flash

chromatography on silica gel (gradient of eluent PE/EtOAc = 100:0 to 97:3 to 95:5 to 9:1) afforded the title compound **1.60** as a blue-violet solid (44 mg, 90%).

- **m.p.**: 60 – 61 °C
- **IR** (neat): 1688, 1614, 1520, 1478, 1444, 1421, 1364, 1345, 1284, 1232, 1162, 1131, 1111, 1060, 1018 cm^{-1}
- **^{1}H NMR** (400 MHz, $CDCl_3$): δ 7.09 (d, *J* = 8.6 Hz, 2H, H_{Ar}), 6.72 (d, *J* = 8.6 Hz, 2H, H_{Ar}), 4.23 (brs_{app}, 2H, H_4), 2.92 (s, 6H, H_9), 2.85 – 2.71 (m, 2H, $H_{4'}$), 2.55 (tt, *J* = 12.1 and 3.6 Hz, 1H, H_6), 1.79 (brd_{app}, *J* = 13.3 Hz, 2H, H_5), 1.60 (qd_{app}, *J* = 13.0 and 4.0 Hz, 2H, $H_{5'}$), 1.48 (s, 9H, H_1)
- **^{13}C NMR**(100 MHz, $CDCl_3$): δ 154.9 (C_3), 149.3 (C_8), 134.0 (C_7), 127.3 (2C, C_{Ar}), 112.9 (2C, C_{Ar}), 79.3 (C_2), 44.6 (2C, C_4), 41.7 (C_6), 40.8 (2C, C_9), 33.5 (2C, C_5), 28.5 (3C, C_1)
- **MS** (EI, 70 eV) *m/z* (%): 304 (49), 248 (26), 204 (19), 203 (27), 160 (19), 148 (26), 147 (24), 146 (20), 134 (24), 122 (14), 121 (14), 83 (41), 57 (100), 56 (35), 55 (14)
- **HRMS**: Calculated for $C_{18}H_{28}N_2O_2Na$ $[M+Na]^+$: 327.2043, Found: 327.2055

***N-tert*-Butylcarboxylate 4-(3-methoxyphenyl)piperidine (1.61)**

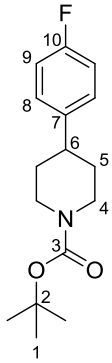


Formula: $C_{17}H_{25}NO_3$ **Mass**: 291.4 $g.mol^{-1}$

Product **1.61** was prepared according to the general procedure **GP-Co** from *N-tert*-butylcarboxylate 4-iodopiperidine **1.3** (50 mg, 0.16 mmol, 1.0 equiv) by adding (3-methoxyphenyl)magnesium bromide (0.77 M in THF, 0.33 mL, 0.26 mmol, 1.6 equiv) at 0 °C and stirring at rt. Purification of the crude product by flash chromatography on silica gel (gradient of eluent PE/EtOAc = 100:0 to 97:3 to 95:5 to 9:1) afforded the title compound **1.61** as a colorless oil (40 mg, 85%).

- **IR** (neat): 1687, 1601, 1583, 1479, 1452, 1421, 1364, 1314, 1273, 1249, 1227, 1157, 1119, 1045, 1017, 936 cm^{-1}
- **^{1}H NMR** (400 MHz, $CDCl_3$): δ 7.23 (m, 1H, H_{Ar}), 6.80 (m, 1H, H_{Ar}), 6.77 – 6.74 (m, 2H, H_{Ar}), 4.24 (brd_{app}, *J* = 13.2 Hz, 2H, H_4), 3.80 (s, 3H, H_9), 2.79 (td_{app}, *J* = 13.2 and 2.6 Hz, 2H, $H_{4'}$), 2.62 (tt, *J* = 12.1 and 3.6 Hz, 1H, H_6), 1.82 (brd_{app}, *J* = 13.2 Hz, 2H, H_5), 1.61 (qd_{app}, *J* = 12.5 and 4.4 Hz, 2H, $H_{5'}$), 1.48 (s, 9H, H_1)
- **^{13}C NMR** (100 MHz, $CDCl_3$): δ 159.7 (C_8), 154.9 (C_3), 147.5 (C_7), 129.5 (C_{Ar}), 119.2 (C_{Ar}), 112.8 (C_{Ar}), 111.4 (C_{Ar}), 79.5 (C_2), 55.1 (C_9), 44.4 (2C, C_4), 42.8 (C_6), 33.1 (2C, C_5), 28.5 (3C, C_1)
- **MS** (EI, 70 eV) *m/z* (%): 291 (4), 235 (13), 220 (11), 218 (5), 190 (4), 176 (5), 148 (6), 135 (8), 91 (5), 58 (4), 57 (100), 56 (14)
- **HRMS**: Calculated for $C_{17}H_{25}NO_3Na$ $[M+Na]^+$: 314.1727, Found: 314.1728

***N-tert*-Butylcarboxylate 4-(4-fluorophenyl)piperidine (1.62)**

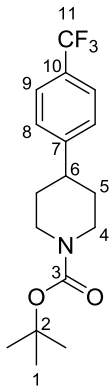


Formula: $C_{16}H_{22}FNO_2$ **Mass**: 279.4 g.mol^{-1}

Product **1.62** was prepared according to the general procedure **GP-Co** *N-tert*-butylcarboxylate 4-iodopiperidine **1.3** (50 mg, 0.16 mmol, 1.0 equiv) by adding (4-fluorophenyl)magnesium bromide (1.0 M in THF, 0.19 mL, 0.19 mmol, 1.2 equiv) at 0 °C and stirring at rt. Purification of the crude product by flash chromatography on silica gel (gradient of eluent PE/EtOAc = 100:0 to 97:3 to 95:5 to 9:1) afforded the title compound **1.62** as a colorless oil (34 mg, 76%).

- **IR** (neat): 1687, 1604, 1509, 1421, 1365, 1320, 1279, 1226, 1158, 1121, 1012, 942 cm^{-1}
- **^{1}H NMR** (400 MHz, $CDCl_3$): δ 7.18 – 7.12 (m, 2H, H_8), 7.02 – 6.95 (m, 2H, H_9), 4.24 (brd$_{app}$, *J* = 13.2 Hz, 2H, H_4), 2.79 (td$_{app}$, *J* = 13.2 and 2.6 Hz, 2H, $H_{4'}$), 2.62 (tt, *J* = 12.1 and 3.6 Hz, 1H, H_6), 1.80 (brd$_{app}$, *J* = 15.2 Hz, 2H, H_5), 1.57 (qd$_{app}$, *J* = 12.5 and 4.4 Hz, 2H, $H_{5'}$), 1.48 (s, 9H, H_1)
- **^{13}C NMR** (100 MHz, $CDCl_3$): δ 161.4 (d, *J* = 244.0 Hz, C_{10}), 154.9 (C_3), 141.4 (d, *J* = 3.2 Hz, C_7), 128.1 (d, *J* = 7.8 Hz, 2C, C_8), 115.2 (d, *J* = 21.0 Hz, 2C, C_9), 79.5 (C_2), 44.3 (2C, C_4), 42.0 (C_6), 33.4 (2C, C_5), 28.5 (3C, C_1)
- **MS** (EI, 70 eV) *m/z* (%): 224 (6), 223 (19), 208 (4), 206 (7), 179 (5), 178 (6), 127 (7), 122 (4), 109 (9), 101 (4), 83 (12), 58 (4), 57 (100), 56 (18), 55 (4)
- **HRMS**: Calculated for $C_{16}H_{22}FNO_2Na$ $[M+Na]^+$: 302.1527, Found: 302.1527

***N-tert*-Butylcarboxylate 4-(4-(trifluoromethyl)phenyl)piperidine (1.63)**



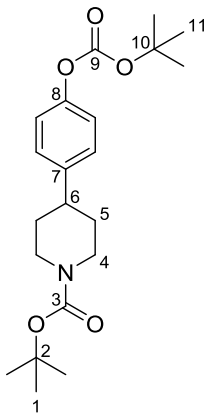
Formula: $C_{17}H_{22}F_3NO_2$ **Mass**: 329.4 g.mol^{-1}

Product **1.63** was prepared according to the general procedure **GP-Co** from *N-tert*-butylcarboxylate 4-iodopiperidine **1.3** (50 mg, 0.16 mmol, 1.0 equiv) by adding [4-(trifluoromethyl)phenyl]magnesium bromide lithium chloride **1.48** (0.4 M in THF, 0.80 mL, 0.32 mmol, 2.0 equiv) at 0 °C and stirring at

0 °C. Purification of the crude product by flash chromatography on silica gel (gradient of eluent PE/EtOAc = 100:0 to 99:1 to 97:3) afforded the title compound **1.63** as a colorless oil (51 mg, 96%).

- **IR** (neat): 1690, 1619, 1478, 1466, 1446, 1422, 1393, 1366, 1324, 1284, 1232, 1162, 1122, 1068, 1014 cm^{-1}
- **^{1}H NMR** (400 MHz, $CDCl_3$): δ 7.56 (d, *J* = 8.2 Hz, 2H, H_9), 7.31 (d, *J* = 8.2 Hz, 2H, H_8), 4.26 (brs_{app}, 2H, H_4), 2.81 (brt_{app}, *J* = 12.1 Hz, 2H, $H_{4'}$), 2.71 (tt, *J* = 12.2 and 3.6 Hz, 1H, H_6), 1.82 (brd_{app}, *J* = 13.1 Hz, 2H, H_5), 1.62 (qd_{app}, *J* = 12.3 and 4.2 Hz, 2H, $H_{5'}$), 1.48 (s, 9H, H_1)
- **^{13}C NMR** (100 MHz, $CDCl_3$): δ 154.8 (C_3), 149.7 (C_7), 128.7 (q, *J* = 32.3 Hz, C_{10}), 127.2 (2C, C_8), 125.5 (q, *J* = 3.7 Hz, 2C, C_9), 124.2 (q, *J* = 271.7 Hz, C_{11}), 79.7 (C_2), 44.4 (2C, C_4), 42.7 (C_6), 32.9 (2C, C_5), 28.5 (3C, C_1)
- **MS** (EI, 70 eV) *m/z* (%): 274 (7), 273 (9), 272 (5), 258 (7), 256 (6), 229 (5), 228 (6), 159 (3), 127 (4), 101 (3), 83 (4), 58 (5), 57 (100), 56 (20), 55 (5)
- **HRMS**: The HRMS analysis gave only decomposition.

***N-tert*-Butylcarboxylate 4-(4-((*tert*-butoxycarbonyl)oxy)phenyl)piperidine (1.64)**



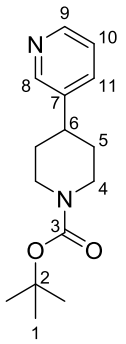
Formula: $C_{21}H_{31}NO_5$ **Mass**: 377.5 $g.mol^{-1}$

Product **1.64** was prepared according to the general procedure **GP-Co** from *N-tert*-butylcarboxylate 4-iodopiperidine **1.3** (50 mg, 0.16 mmol, 1.0 equiv) by adding [4-((*tert*-butoxycarbonyl)oxy)phenyl]magnesium bromide lithium chloride **1.49** (0.4 M in THF, 0.80 mL, 0.32 mmol, 2.0 equiv) at -10 °C and stirring at -10 °C. Purification of the crude product by flash chromatography on silica gel (gradient of eluent PE/EtOAc = 100:0 to 97:3 to 95:5 to 93:7) afforded the title compound **1.64** as a white solid (45 mg, 74%).

- **m.p.**: 88 – 89 °C
- **IR** (neat): 1755, 1692, 1509, 1477, 1422, 1366, 1274, 1257, 1229, 1148, 1123, 1014 cm^{-1}
- **^{1}H NMR** (400 MHz, $CDCl_3$): δ 7.19 (d, *J* = 8.5 Hz, 2H, H_{Ar}), 7.09 (d, *J* = 8.7 Hz, 2H, H_{Ar}), 4.23 (brs_{app}, 2H, H_4), 2.78 (brt_{app}, *J* = 12.5 Hz, 2H, $H_{4'}$), 2.63 (tt, *J* = 12.0 and 3.4 Hz, 1H, H_6), 1.80 (brd_{app}, *J* = 12.7 Hz, 2H, H_5), 1.65 – 1.58 (m, 2H, $H_{5'}$), 1.55 (s, 9H, H_{11}), 1.48 (s, 9H, H_1)
- **^{13}C NMR** (100 MHz, $CDCl_3$): δ 154.9 (C_3), 152.1 (C_9), 149.4 (C_8), 143.3 (C_7), 127.7 (2C, C_{Ar}), 121.3 (2C, C_{Ar}), 83.5 (C_{10}), 79.5 (C_2), 44.3 (2C, C_4), 42.2 (C_6), 33.3 (2C, C_5), 28.5 (3C, C_1), 27.7 (3C, C_{11})

- **MS** (EI, 70 eV) *m/z* (%): 221 (18), 207 (6), 204 (8), 177 (12), 176 (10), 133 (5), 127 (13), 120 (8), 107 (9), 91 (7), 83 (29), 57 (100), 56 (39), 55 (17), 51 (5)
- **HRMS**: Calculated for $C_{21}H_{31}NO_5Na$ $[M+Na]^+$: 400.2094, Found: 400.2099

***N-tert*-Butylcarboxylate 4-(pyridin-3-yl)piperidine (1.66)**

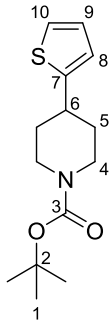


Formula: $C_{15}H_{22}N_2O_2$ **Mass**: 262.4 g.mol^{-1}

Product **1.66** was prepared according to the general procedure **GP-Co** from *N-tert*-butylcarboxylate 4-iodopiperidine **1.3** (50 mg, 0.16 mmol, 1.0 equiv) by adding pyridin-3-ylmagnesium bromide lithium chloride **1.52** (0.4 M in THF, 0.80 mL, 0.32 mmol, 2.0 equiv) at -10 °C and stirring at -10 °C. Purification of the crude product by flash chromatography on silica gel (gradient of eluent PE/EtOAc = 100:0 to 9:1 to 7:3 to 5:5) afforded the title compound **1.66** as a yellow oil (40 mg, 96%).

- **IR** (neat): 1686, 1574, 1421, 1364, 1303, 1274, 1233, 1161, 1118, 1067, 1011, 986 cm^{-1}
- **^{1}H NMR** (400 MHz, $CDCl_3$): δ 8.52 – 8.43 (m, 2H, H_8 + H_9), 7.50 (brd, *J* = 7.8 Hz, 1H, H_{11}), 7.23 (m, 1H, H_{10}), 4.26 (brs_{app}, 2H, H_4), 2.81 (brt_{app}, *J* = 11.8 Hz, 2H, $H_{4'}$), 2.68 (tt, *J* = 12.1 and 3.6 Hz, 1H, H_6), 1.82 (brd_{app}, *J* = 14.8 Hz, 2H, H_5), 1.62 (qd_{app}, *J* = 12.9 and 4.4 Hz, 2H, $H_{5'}$), 1.48 (s, 9H, H_1)
- **^{13}C NMR** (100 MHz, $CDCl_3$): δ 154.8 (C_3), 148.9 (C_8 or C_9), 147.9 (C_8 or C_9), 140.8 (C_7), 134.1 (C_{11}), 123.5 (C_{10}), 79.6 (C_2), 44.1 (2C, C_4), 40.2 (C_6), 32.9 (2C, C_5), 28.5 (3C, C_1)
- **MS** (EI, 70 eV) *m/z* (%): 207 (11), 205 (4), 189 (8), 162 (13), 161 (9), 134 (11), 132 (4), 120 (14), 119 (4), 106 (16), 92 (4), 83 (5), 57 (100), 56 (25), 55 (8)
- **HRMS**: Calculated for $C_{15}H_{23}N_2O_2$ $[M+H]^+$: 263.1754, Found: 263.1757

***N-tert*-Butylcarboxylate 4-(thiophen-2-yl)piperidine (1.68)**

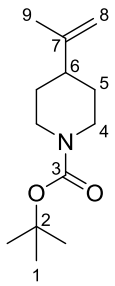


Formula: $C_{14}H_{21}NO_2S$ **Mass**: 267.1 g.mol^{-1}

Product **1.68** was prepared according to the general procedure **GP-Co** from *N-tert*-butylcarboxylate 4-iodopiperidine **1.3** (50 mg, 0.16 mmol, 1.0 equiv) by adding (thiophen-2-yl)magnesium bromide (1 M in THF, 0.32 mL, 0.32 mmol, 2.0 equiv) at 0 °C and stirring at rt. Purification of the crude product by flash chromatography on silica gel (gradient of eluent PE/EtOAc = 100:0 to 98:2 to 97:3) afforded the title compound **1.68** as a colorless oil contaminated by traces of an impurity (22 mg, 51%).

- **IR** (neat): 2975, 2931, 2853, 1694, 1477, 1465, 1421, 1365, 1293, 1274, 1240, 1164, 1115, 1005 cm^{-1}
- **^{1}H NMR** (400 MHz, $CDCl_3$): δ 7.04 (dd, *J* = 5.1 and 1.1 Hz, 1H, H_{10}), 6.84 (dd, *J* = 5.1 and 3.5 Hz, 1H, H_9), 6.72 (dd, *J* = 3.5 and 1.1 Hz, 1H, H_8), 4.09 (brd_{app}, 2H, H_4), 2.86 (tdd_{app}, *J* = 11.8, 4.1 and 3.0 Hz, 1H, H_6), 2.73 (ddd, *J* = 13.5, 12.4 and 2.9 Hz, 2H, $H_{4'}$), 1.92 – 1.85 (m, 2H, H_5), 1.62 (qd_{app}, *J* = 12.5 and 4.9 Hz, 2H, $H_{5'}$), 1.37 (s, 9H, H_1)
- **^{13}C NMR** (100 MHz, $CDCl_3$): δ 154.9 (C_3), 149.9 (C_7), 126.8 (C_9), 122.9 (C_{10}), 122.4 (C_8), 79.7 (C_2), 43.9 (2C, C_4), 37.7 (C_6), 34.3 (2C, C_5), 28.6 (3C, C_1)
- **MS** (EI, 70 eV) *m/z* (%): 267 (1), 211 (20), 194 (6), 166 (6), 127 (16), 97 (7), 83 (17), 82 (17), 68 (5), 57 (100), 56 (24), 55 (6)
- **HRMS**: Calculated for $C_{14}H_{21}NO_2SNa$ $[M+Na]^+$: 290.1185, Found: 290.1185

***N-tert*-Butylcarboxylate 4-(prop-1-en-2-yl)piperidine (1.72)**



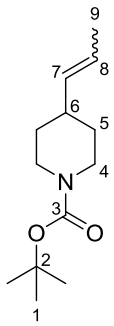
Formula: $C_{13}H_{23}NO_2$ **Mass**: 225.3 $g.mol^{-1}$

Product **1.72** was prepared according to the general procedure **GP-Co** from *N-tert*-butylcarboxylate 4-iodopiperidine **1.3** (50 mg, 0.16 mmol, 1.0 equiv) by adding isopropenylmagnesium bromide (0.5 M in THF, 0.64 mL, 0.32 mmol, 2.0 equiv) at 0 °C and stirring at rt. Purification of the crude product by flash chromatography on silica gel (gradient of eluent PE/EtOAc = 100:0 to 97:3 to 95:5 to 9:1) afforded the title compound **1.72** as a colorless oil (20 mg, 55%).

- **IR** (neat): 1692, 1645, 1419, 1364, 1290, 1276, 1245, 1228, 1163, 1122, 1074, 1042, 962, 937 cm^{-1}
- **^{1}H NMR** (400 MHz, $CDCl_3$): δ 4.73 – 4.68 (m, 2H, H_8), 4.16 (brd_{app}, *J* = 12.2 Hz, 2H, H_4), 2.69 (t_{app}, *J* = 12.0 Hz, 2H, $H_{4'}$), 1.99 (tt, *J* = 12.0 and 3.0 Hz, 1H, H_6), 1.72 (s, 3H, H_9), 1.71 – 1.65 (m, 2H, H_5), 1.46 (s, 9H, H_1), 1.35 (qd_{app}, *J* = 12.7 and 4.6 Hz, 2H, $H_{5'}$)
- **^{13}C NMR** (100 MHz, $CDCl_3$): δ 154.9 (C_3), 149.0 (C_7), 109.1 (C_8), 79.3 (C_2), 44.0 (2C, C_4), 43.6 (C_6), 30.8 (2C, C_5), 28.5 (3C, C_1), 20.8 (C_9)

- **^{13}C NMR** (100 MHz, $(CD_3)_2SO$, 395 K):[203] δ 156.0 (C_3), 150.6 (C_7), 110.7 (C_8), 80.4 (C_2), 45.8 (2C, C_4), 44.6 (C_6), 32.4 (2C, C_5), 30.1 (3C, C_1), 22.2 (C_9)
- **MS** (EI, 70 eV) *m/z* (%): 169 (12), 152 (9), 126 (10), 113 (35), 100 (8), 97 (3), 83 (5), 82 (42), 81 (4), 70 (4), 69 (6), 67 (7), 58 (5), 57 (100), 56 (52), 55 (10)
- **HRMS**: Calculated for $C_{13}H_{23}NO_2Na$ $[M+Na]^+$: 248.1621, Found: 248.1621

***N-tert*-Butylcarboxylate 4-(prop-1-en-1-yl)piperidine (1.73)**



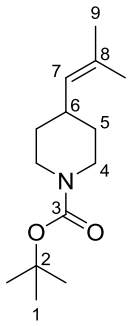
Formula: $C_{13}H_{23}NO_2$ **Mass**: 225.3 g.mol^{-1}

Product **1.73** was prepared according to the general procedure **GP-Co** from *N-tert*-butylcarboxylate 4-iodopiperidine **1.3** (50 mg, 0.16 mmol, 1.0 equiv) by adding (prop-1-en-1-yl)magnesium bromide [(*E*)/(*Z*) = 1:1.5, 0.5 M in THF, 0.64 mL, 0.32 mmol, 2.0 equiv] at 0 °C and stirring at rt. Purification of the crude product by flash chromatography on silica gel (gradient of eluent PE/EtOAc = 100:0 to 95:5) afforded the title compound **1.73** as a colorless oil (20 mg, 55%). The isomeric ratio was estimated by NMR to be 0.55:0.45 (a/b) but we were not able to determine which isomer [(*Z*) or (*E*)] was the major one.

- **IR** (neat): 1734, 1695, 1423, 1365, 1279, 1236, 1170, 1121, 1081 cm^{-1}
- **^{1}H NMR** (400 MHz, $(CD_3)_2SO$): δ 5.46 – 5.32 (m, 1.55H, H_{7a} + H_{8a} + (H_{7b} or H_{8b})), 5.20 (m, 0.45H, H_{7b} or H_{8b}), 3.90 (brd_{app}, *J* = 12.1 Hz, 2H, $2H_{4a}$ + $2H_{4b}$), 2.73 (brs_{app}, 2H, $2H_{4'a}$ + $2H_{4'b}$), 2.45 (m, 0.45H, H_{6b}), 2.06 (m, 0.55H, H_{6a}), 1.64 – 1.60 (m, 3H, $3H_{9a}$ + $3H_{9b}$), 1.59 (m, 1H, 0.90H, $2H_{5b}$), 1.50 (brd_{app}, *J* = 13.1 Hz, 1.1H, $2H_{5a}$), 1.39 (s, 4.05H, $9H_{1b}$), 1.38 (s, 4.95H, $9H_{1a}$), 1.18 – 1.04 (m, 2H, $2H_{5a}$ + $2H_{5b}$)
- **^{13}C NMR** (100 MHz, $(CD_3)_2SO$): δ 153.8 (C_3), 135.6 (C_{8a} or C_{8b}), 134.7 (C_{8a} or C_{8b}), 123.0 (C_{7a} or C_{7b}), 122.8 (C_{7a} or C_{7b}), 78.4 (C_2), 43.5 ($2C_{4a}$ or $2C_{4b}$), 42.8 ($2C_{4a}$ or $2C_{4b}$), 38.1 (C_{6a}), 33.3 (C_{6b}), 31.6 ($2C_{5a}$ or $2C_{5b}$), 31.4 ($2C_{5a}$ or $2C_{5b}$), 28.1 (3C, C_1), 17.8 (C_{9a} or C_{9b}), 12.8 (C_{9a} or C_{9b})
- **MS** (EI, 70 eV) *m/z* (%): Minor isomer 126 (29), 113 (6), 82 (31), 57 (99), 56 (100), 55 (54)
  Major isomer 126 (35), 113 (10), 82 (30), 57 (100), 56 (76), 55 (51)
- **HRMS**: Calculated for $C_{13}H_{23}NO_2Na$ $[M+Na]^+$: 248.1621, Found: 248.1621

[203] The ^{13}C NMR spectrum was recorded in $(CD_3)_2SO$ at 395 K in order to speed up the equilibrium between the two rotamers.

***N-tert*-Butylcarboxylate 4-(2-methylprop-1-en-1-yl)piperidine (1.74)**

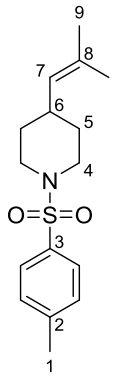


Formula: $C_{14}H_{25}NO_2$ **Mass**: 239.4 g.mol^{-1}

Product **1.74** was prepared according to the general procedure **GP-Co** from *N-tert*-butylcarboxylate 4-iodopiperidine **1.3** (50 mg, 0.16 mmol, 1.0 equiv) by adding 2-methyl-1-propenylmagnesium bromide (0.38 M in THF, 0.85 mL, 0.32 mmol, 2.0 equiv) at -10 °C and stirring at -10 °C. Purification of the crude product by flash chromatography on silica gel (gradient of eluent PE/EtOAc = 100:0 to 97:3) afforded the title compound **1.74** as a brown oil (27 mg, 70%).

- **IR** (neat): 1692, 1419, 1364, 1286, 1235, 1161, 1131, 1107, 1069, 1043, 971, 936 cm^{-1}
- **^{1}H NMR** (400 MHz, $CDCl_3$): δ 4.93 (brd, *J* = 8.8 Hz, 1H, H_7), 4.04 (brd$_{app}$, *J* = 13.2 Hz, 2H, H_4), 2.73 (td$_{app}$, *J* = 13.2 and 2.8 Hz, 2H, $H_{4'}$), 2.28 (m, 1H, H_6), 1.68 (d, *J* = 1.4 Hz, 3H, H_9), 1.63 (d, *J* = 1.4 Hz, 3H, $H_{9'}$), 1.54 (brd$_{app}$, *J* = 13.2 Hz, 2H, H_5), 1.45 (s, 9H, H_1), 1.20 (qd$_{app}$, *J* = 12.8 and 4.3 Hz, 2H, $H_{5'}$)
- **^{13}C NMR** (100 MHz, $CDCl_3$): δ 155.0 (C_3), 131.1 (C_8), 129.0 (C_7), 79.2 (C_2), 43.8 (2C, C_4), 35.2 (C_6), 32.2 (2C, C_5), 28.5 (3C, C_1), 25.8 (C_9), 17.9 ($C_{9'}$)
- **MS** (EI, 70 eV) *m/z* (%): 183 (29), 166 (8), 138 (4), 127 (7), 126 (78), 96 (5), 83 (7), 82 (54), 81 (4), 68 (5), 67 (7), 58 (5), 57 (100), 56 (15), 55 (8)
- **HRMS**: Calculated for $C_{14}H_{25}NO_2Na$ $[M+Na]^+$: 262.1778, Found: 262.1780

***N*-Tosyl 4-(2-methylprop-1-en-1-yl)piperidine (1.76)**



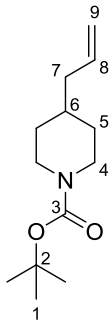
Formula: $C_{16}H_{23}NO_2S$ **Mass**: 293.4 g.mol^{-1}

Product **1.76** was prepared according to the general procedure **GP-Co** from *N*-tosyl 4-iodopiperidine **1.6** (50 mg, 0.14 mmol, 1.0 equiv) by adding 2-methyl-1-propenylmagnesium bromide (0.38 M in THF, 0.72 mL, 0.27 mmol, 2.0 equiv) at -10 °C and stirring at -10 °C. Purification of the crude product

by flash chromatography on silica gel (gradient of eluent PE/EtOAc = 100:0 to 97:3 to 96:4) afforded the title compound **1.76** as a beige solid (29 mg, 72%).

- **m.p.**: 104 – 105 °C
- **IR** (neat): 1730, 1597, 1493, 1466, 1444, 1376, 1352, 1333, 1304, 1247, 1163, 1092, 1043, 1018 cm^{-1}
- **^{1}H NMR** (400 MHz, $CDCl_3$): δ 7.64 (d, *J* = 8.3 Hz, 2H, H_{Ar}), 7.32 (d, *J* = 7.9 Hz, 2H, H_{Ar}), 4.89 (d_{app} *J* = 8.8 Hz, 1H, H_7), 3.73 (d_{app}, *J* = 11.7 Hz, 2H, H_4), 2.44 (s, 3H, H_1), 2.26 (td_{app}, *J* = 11.9 and 2.6 Hz, 2H, $H_{4'}$), 2.05 (m, 1H, H_6), 1.67 – 1.57 (m, 2H, H_5), 1.65 (s, 3H, H_9), 1.54 (d, *J* = 1.1 Hz, 3H, $H_{9'}$), 1.41 (qd, *J* = 11.9 and 4.0 Hz, 2H, $H_{5'}$)
- **^{13}C NMR** (100 MHz, $CDCl_3$): δ 143.4 (C_3), 133.1 (C_2), 131.7 (C_8), 129.6 (2C, C_{Ar}), 128.2 (C_{Ar}), 127.8 (2C, C_{Ar}), 46.3 (2C, C_4), 34.4 (C_6), 31.6 (2C, C_5), 25.7 (C_9), 21.6 (C_1), 17.8 ($C_{9'}$)
- **MS** (EI, 70 eV) *m/z* (%): 292 (11), 237 (17), 236 (100), 155 (44), 139 (12), 138 (96), 109 (19), 96 (13), 91 (74), 82 (42), 81 (10), 69 (22), 67 (26), 65 (20), 56 (25), 55 (37)
- **HRMS**: Calculated for $C_{16}H_{23}NO_2SNa$ $[M+Na]^+$: 316.1342, Found: 316.1341

***N-tert*-Butylcarboxylate 4-allylpiperidine (1.78)**



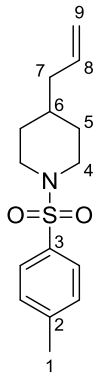
Formula: $C_{13}H_{23}NO_2$ **Mass**: 225.3 $g.mol^{-1}$

To a solution of *N-tert*-butylcarboxylate 4-iodopiperidine **1.3** (50 mg, 0.16 mmol, 1.0 equiv) in dry THF (1 mL, 0.16 M) were added a solution of $CoCl_2$ (0.05 M in THF, 0.32 mL, 16.1 µmol, 0.10 equiv) and dppp (8.0 mg, 19.3 µmol, 0.12 equiv) in a flame dry flask. The resulting solution was cooled to -78 °C and allylmagnesium chloride (2 M in THF 0.16 mL, 0.32 mmol, 2.0 equiv) was added dropwise. The reaction mixture was stirred for 2 h at -78 °C and then quenched with a saturated aqueous solution of NH_4Cl and extracted with Et_2O. The combined organic phases were dried over Na_2SO_4, filtered and concentrated under reduced pressure. Purification of the crude product by flash chromatography on silica gel (gradient of eluent PE/EtOAc = 100:0 to 99:1 to 97:3) afforded the title compound **1.78** as a colorless oil (22 mg, 61%).

- **IR** (neat): 1692, 1642, 1476, 1466, 1447, 1419, 1392, 1365, 1326, 1277, 1244, 1172, 1151, 1088, 994, 974 cm^{-1}
- **^{1}H NMR** (400 MHz, $CDCl_3$): δ 5.76 (m, 1H, H_8), 5.02 (m, 1H, H_9), 4.98 (m, 1H, $H_{9'}$), 4.07 (brs_{app}, 2H, H_4), 2.67 (t_{app}, *J* = 12.2 Hz, 2H, $H_{4'}$), 2.00 (t_{app}, *J* = 7.0 Hz, 2H, H_7), 1.65 (brd_{app}, *J* = 12.8 Hz, 2H, H_5), 1.45 (s, 9H, H_1), 1.45 (m, 1H, H_6), 1.09 (qd_{app}, *J* = 12.6 and 4.4 Hz, 2H, $H_{5'}$)
- **^{13}C NMR** (100 MHz, $CDCl_3$): δ 154.9 (C_3), 136.5 (C_8), 116.1 (C_9), 79.2 (C_2), 44.0 (2C, C_4), 40.9 (C_7), 36.0 (C_6), 31.9 (2C, C_5), 28.5 (3C, C_1)

- **MS** (EI, 70 eV) *m/z* (%): 170 (5), 169 (20), 168 (3), 152 (9), 127 (5), 126 (70), 84 (4), 83 (5), 82 (49), 81 (3), 67 (7), 58 (5), 57 (100), 56 (14), 55 (11), 53 (3)
- **HRMS**: Calculated for $C_{13}H_{23}NO_2Na$ $[M+Na]^+$: 248.1621, Found: 248.1620

***N*-Tosyl 4-allylpiperidine (1.79)**

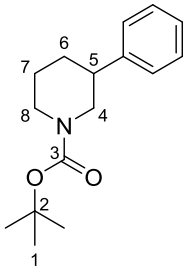


Formula: $C_{15}H_{21}NO_2S$ **Mass**: 279.4 $g.mol^{-1}$

To a solution of *N*-tosyl 4-iodopiperidine **1.6** (50 mg, 0.14 mmol, 1.0 equiv) in dry THF (0.9 mL, 0.16 M) were added a solution of $CoCl_2$ (0.05 M in THF, 0.28 mL, 13.7 µmol, 0.10 equiv) and dppp (8.0 mg, 19.3 µmol, 0.12 equiv) in a flame dry flask. The resulting solution was cooled to -10 °C and allylmagnesium chloride (2 M in THF 0.14 mL, 0.27 mmol, 2.0 equiv) was added dropwise. The reaction mixture was stirred for 2 h at -10 °C and then quenched with a saturated aqueous solution of NH_4Cl and extracted with Et_2O. The combined organic phases were dried over Na_2SO_4, filtered and concentrated under reduced pressure. Purification of the crude product by flash chromatography on silica gel (gradient of eluent PE/EtOAc = 100:0 to 97:3 to 95:5) afforded the title compound **1.79** as a white solid (34 mg, 89%).

- **m.p.**: 73 – 75 °C
- **IR** (neat): 1640, 1597, 1494, 1466, 1446, 1338, 1304, 1244, 1215, 1163, 1094, 1041, 994, 932 cm^{-1}
- **^{1}H NMR** (400 MHz, $CDCl_3$): δ 7.63 (d, *J* = 8.2 Hz, 2H, H_{Ar}), 7.31 (d, *J* = 8.6 Hz, 2H, $H_{Ar'}$), 5.68 (m, 1H, H_8), 5.01 – 4.94 (m, 2H, H_9), 3.75 (brd_{app}, *J* = 11.9 Hz, 2H, H_4), 2.43 (s, 3H, H_1), 2.20 (brt_{app}, *J* = 11.6 Hz, 2H, $H_{4'}$), 1.96 (t_{app}, *J* = 6.7 Hz, 2H, H_7), 1.75 – 1.68 (m, 2H, H_5), 1.36 – 1.19 (m, 3H, $2H_{5'}$ + H_6)
- **^{13}C NMR** (100 MHz, $CDCl_3$): δ 143.4 (C_3), 136.1 (C_8), 133.2 (C_2), 129.6 (2C, C_{Ar}), 127.7 (2C, $C_{Ar'}$), 116.5 (C_9), 46.5 (2C, C_4), 40.4 (C_7), 35.1 (C_6), 31.2 (2C, C_5), 21.5 (C_1)
- **MS** (EI, 70 eV) *m/z* (%): 238 (6), 237 (15), 236 (100), 155 (39), 124 (25), 97 (10), 95 (6), 92 (7), 91 (77), 82 (10), 81 (8), 67 (8), 65 (18), 56 (10), 55 (33)
- **HRMS**: Calculated for $C_{15}H_{21}NO_2SNa$ $[M+Na]^+$: 302.1185, Found: 302.1185

***N-tert*-Butylcarboxylate 3-phenylpiperidine (1.84)**[204]

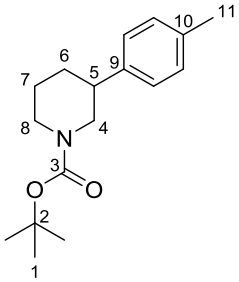


Formula: $C_{16}H_{23}NO_2$ **Mass**: 261.4 g.mol^{-1}

Product **1.84** was prepared according to the general procedure **GP-Co** from *N-tert*-butylcarboxylate 3-iodopiperidine **1.22** (50 mg, 0.16 mmol, 1.0 equiv) by adding phenylmagnesium bromide (0.9 M in THF, 0.36 mL, 0.32 mmol, 2.0 equiv) at -10 °C and stirring at -10 °C. Purification of the crude product by flash chromatography on silica gel (gradient of eluent PE/EtOAc = 100:0 to 98:2 to 97:3) afforded the title compound **1.84** as a white solid (37 mg, 88%).

- **m.p.**: 71 °C
- **IR** (neat): 1692, 1602, 1419, 1365, 1254, 1238, 1171, 1146, 1136 cm^{-1}
- **^{1}H NMR** (400 MHz, $CDCl_3$): δ 7.35 – 7.29 (m, 2H, H_{Ph}), 7.25 – 7.20 (m, 3H, H_{Ph}), 4.17 (brs$_{app}$, 2H, H_4 + H_8), 2.86 – 2.61 (m, 3H, $H_{4'}$ + H_5 + $H_{8'}$), 2.02 (m, 1H, H_6), 1.76 (m, 1H, H_7), 1.69 – 1.54 (m, 2H, $H_{6'}$ + $H_{7'}$), 1.47 (s, 9H, H_1)
- **^{13}C NMR** (100 MHz, $CDCl_3$): δ 154.9 (C_3), 143.6 (C_9), 128.5 (2C, C_{Ph}), 127.1 (2C, C_{Ph}), 126.6 (C_{Ph}), 79.5 (C_2), 50.7 (C_4 or C_8), 44.4 (C_4 or C_8), 42.6 (C_5), 31.8 (C_6), 28.5 (3C, C_1), 25.5 (C_7)
- **^{13}C NMR** (100 MHz, $(CD_3)_2SO$, 395 K):[205] 154.6 (C_3), 144.1 (C_9), 128.8 (2C, C_{Ph}), 127.3 (2C, C_{Ph}), 126.8 (C_{Ph}), 79.1 (C_2), 50.6 (C_4 or C_8), 44.4 (C_4 or C_8), 42.4 (C_5), 31.7 (C_6), 28.7 (3C, C_1), 25.4 (C_7)
- **MS** (EI, 70 eV) *m/z* (%): 206 (5), 205 (31), 190 (6), 188 (8), 160 (6), 131 (8), 130 (12), 118 (12), 117 (4), 104 (5), 91 (19), 88 (26), 58 (5), 57 (100), 56 (3)
- **HRMS**: Calculated for $C_{16}H_{23}NO_2Na$ $[M+Na]^+$: 284.1621, Found: 284.1623

***N-tert*-Butylcarboxylate 3-(*p*-tolyl)piperidine (1.85)**[204]



Formula: $C_{17}H_{25}NO_2$ **Mass**: 275.4 g.mol^{-1}

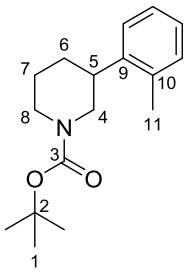
Product **1.85** was prepared according to the general procedure **GP-Co** from *N-tert*-butylcarboxylate 3-iodopiperidine **1.22** (50 mg, 0.16 mmol, 1.0 equiv) by adding *p*-tolylmagnesium bromide (0.9 M in THF, 0.40 mL, 0.32 mmol, 2.0 equiv) at -10 °C and stirring at

[204] Millet, A.; Larini, P.; Clot, E.; Baudoin, O. *Chem. Sci.* **2013**, *4,* 2241-2247.
[205] The ^{13}C NMR of this product was recorded in $(CD_3)_2SO$ at 395 K in order to speed up the equilibrium between the two rotamers. The ^{13}C NMR peaks of all the other 3-aryl piperidines were attributed by analogy.

-10 °C. Purification of the crude product by flash chromatography on silica gel (gradient of eluent PE/EtOAc = 100:0 to 99:1 to 98:2) afforded the title compound **1.85** as a colorless oil (36 mg, 81%).

- **IR** (neat): 1689, 1515, 1416, 1364, 1254, 1170, 1135, 1111, 1022, 982 cm^{-1}
- **^{1}H NMR** (400 MHz, $CDCl_3$): δ 7.14 (s, 4H, H_{Ar}), 4.17 (brs_{app}, 2H, H_4 + H_8), 2.81 – 2.58 (m, 3H, $H_{4'}$ + H_5 + $H_{8'}$), 2.34 (s, 3H, H_{11}), 2.01 (m, 1H, H_6), 1.76 (m, 1H, H_7), 1.65 – 1.55 (m, 2H, $H_{6'}$ + $H_{7'}$), 1.48 (s, 9H, H_1)
- **^{13}C NMR** (100 MHz, $CDCl_3$): δ 154.9 (C_3), 140.6 (C_9 or C_{10}), 136.1 (C_9 or C_{10}), 129.2 (2C, C_{Ar}), 127.0 (2C, C_{Ar}), 79.4 (C_2), 50.9 (C_4 or C_8), 44.0 (C_4 or C_8), 42.2 (C_5), 31.9 (C_6), 28.5 (3C, C_1), 25.6 (C_7), 21.0 (C_{11})
- **MS** (EI, 70 eV) *m/z* (%): 220 (5), 219 (34), 204 (12), 202 (8), 145 (12), 144 (25), 132 (14), 131 (6), 117 (9), 116 (2), 115 (5), 105 (25), 88 (15), 58 (5), 57 (100), 56 (14), 55 (5)
- **HRMS**: Calculated for $C_{17}H_{25}NO_2Na$ $[M+Na]^+$: 298.1778, Found: 298.1782

***N-tert*-Butylcarboxylate 3-(*o*-tolyl)piperidine (1.86)**

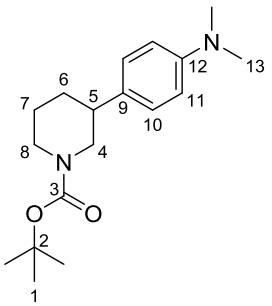


Formula: $C_{17}H_{25}NO_2$ **Mass**: 275.4 $g.mol^{-1}$

Product **1.86** was prepared according to the general procedure **GP-Co** from *N-tert*-butylcarboxylate 3-iodopiperidine **1.22** (50 mg, 0.16 mmol, 1.0 equiv) by adding *o*-tolylmagnesium bromide (2.0 M in THF, 0.16 mL, 0.32 mmol, 2.0 equiv) at -10 °C and stirring at -10 °C. Purification of the crude product by flash chromatography on silica gel (gradient of eluent PE/EtOAc = 100:0 to 99:1 to 97:3) afforded the title compound **1.86** as a colorless oil (40 mg, 90%).

- **IR** (neat): 1690, 1417, 1364, 1292, 1255, 1171, 1146, 1107, 982 cm^{-1}
- **^{1}H NMR** (400 MHz, $CDCl_3$): δ 7.22 – 7.09 (m, 4H, H_{Ph}), 4.18 (brs_{app}, 2H, H_4 + H_8), 2.85 (tt, *J* = 11.3 and 3.7 Hz, 1H, H_5), 2.79 – 2.60 (m, 2H, $H_{4'}$ + $H_{8'}$), 2.39 (s, 3H, H_{11}), 1.95 (brd_{app}, 1H, H_6), 1.79 (brd_{app}, 1H, H_7), 1.73 – 1.56 (m, 2H, $H_{6'}$ + $H_{7'}$), 1.47 (s, 9H, H_1)
- **^{13}C NMR** (100 MHz, $CDCl_3$): δ 154.8 (C_3), 141.4 (C_9 or C_{10}), 135.9 (C_9 or C_{10}), 130.5 (C_{Ar}), 126.3 (C_{Ar}), 126.2 (C_{Ar}), 125.4 (C_{Ar}), 79.5 (C_2), 50.7 (C_4 or C_8), 44.1 (C_4 or C_8), 38.7 (C_5), 30.9 (C_6), 28.5 (3C, C_1), 25.8 (C_7), 19.4 (C_{11})
- **MS** (EI, 70 eV) *m/z* (%): 219 (27), 202 (7), 174 (6), 145 (9), 144 (19), 132 (11), 117 (7), 105 (17), 91 (5), 88 (19), 58 (5), 57 (100), 56 (20), 55 (7)
- **HRMS**: Calculated for $C_{17}H_{25}NO_2Na$ $[M+Na]^+$: 298.1778, Found: 298.1780

***N-tert*-Butylcarboxylate 3-(4-(dimethylamino)phenyl)piperidine (1.87)**[204]

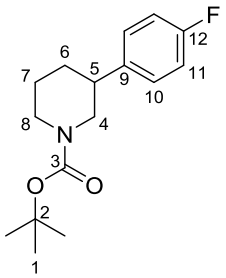


Formula: $C_{18}H_{28}N_2O_2$ **Mass**: 304.4 g.mol^{-1}

Product **1.87** was prepared according to the general procedure **GP-Co** from *N-tert*-butylcarboxylate 3-iodopiperidine **1.22** (50 mg, 0.16 mmol, 1.0 equiv) by adding 4-(dimethylamino)phenyl)magnesium bromide lithium chloride **1.47** (0.4 M in THF, 0.80 mL, 0.32 mmol, 2.0 equiv) at -10 °C and stirring at -10 °C. Purification of the crude product by flash chromatography on silica gel (gradient of eluent PE/EtOAc = 100:0 to 96:4 to 9:1) afforded the title compound **1.87** as a red-purple solid (42 mg, 86%).

- **m.p.**: 88 - 90 °C
- **IR** (neat): 1688, 1614, 1521, 1476, 1444, 1417, 1364, 1345, 1253, 1237, 1171, 1145, 1062, 981, 947 cm^{-1}
- **^{1}H NMR** (400 MHz, $CDCl_3$): δ 7.11 (d, *J* = 8.8 Hz, 2H, H_{10}), 6.71 (d, *J* = 8.4 Hz, 2H, H_{11}), 4.05 – 4.27 (brs_{app}, 2H, H_4 + H_8), 2.93 (s, 6H, H_{13}), 2.80 – 2.62 (brs_{app}, 2H, $H_{4'}$ + $H_{8'}$), 2.59 (brs_{app}, 1H, H_5), 1.99 (m, 1H, H_6), 1.74 (m, 1H, H_7), 1.61 – 1.52 (m, 2H, $H_{6'}$ + $H_{7'}$), 1.46 (s, 9H, H_1)
- **^{13}C NMR** (100 MHz, $CDCl_3$): δ 154.9 (C_3), 149.4 (C_{12}), 131.7 (C_9), 127.7 (2C, C_{10}), 112.9 (2C, C_{11}), 79.3 (C_2), 50.9 (C_4 or C_8), 43.9 (C_4 or C_8), 41.5 (C_5), 40.8 (2C, C_{13}), 32.0 (C_6), 28.5 (3C, C_1), 25.7 (C_7)
- **MS** (EI, 70 eV) *m/z* (%): 305 (8), 304 (41), 248 (33), 247 (18), 231 (11), 203 (14), 174 (10), 173 (14), 161 (30), 160 (100), 147(15), 146 (20), 134 (49), 79 (7), 57 (79), 56 (37), 55 (15)
- **HRMS**: Calculated for $C_{18}H_{29}N_2O_2$ $[M+H]^+$: 305.2224, Found: 305.2224

***N-tert*-Butylcarboxylate 3-(4-fluorophenyl)piperidine (1.88)**



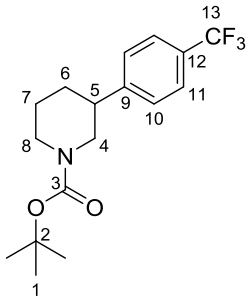
Formula: $C_{16}H_{22}FNO_2$ **Mass**: 279.4 g.mol^{-1}

Product **1.88** was prepared according to the general procedure **GP-Co** from *N-tert*-butylcarboxylate 3-iodopiperidine **1.22** (50 mg, 0.16 mmol, 1.0 equiv) by adding (4-fluorophenyl)magnesium bromide (1.0 M in THF, 0.19 mL, 0.19 mmol, 1.2 equiv) at -10 °C and stirring at -10 °C. Purification of the crude product by flash chromatography on silica gel (gradient of

eluent PE/EtOAc = 100:0 to 98:2 to 97:3) afforded the title compound **1.88** as a colorless oil (38 mg, 85%).

- **IR** (neat): 1687, 1605, 1510, 1476, 1466, 1417, 1365, 1254, 1232, 1171, 1159, 1147, 1135, 1096, 1015, 982 cm^{-1}
- **^{1}H NMR** (400 MHz, $CDCl_3$): δ 7.18 (m, 2H, H_{10}), 6.99 (t_{app}, *J* = 8.4 Hz, 2H, H_{11}), 4.29 – 4.01 (m, 2H, H_4 + H_8), 2.81 – 2.58 (m, 3H, $H_{4'}$ + H_5 + $H_{8'}$), 1.99 (m, 1H, H_6), 1.75 (m, 1H, H_7), 1.64 – 1.51 (m, 2H, $H_{6'}$ + $H_{7'}$), 1.46 (s, 9H, H_1)
- **^{13}C NMR** (100 MHz, $CDCl_3$): δ 161.6 (d, *J* = 246.0 Hz, C_{12}), 154.8 (C_3), 139.2 (C_9), 128.5 (d, *J* = 7.8 Hz, 2C, C_{10}), 115.2 (d, *J* = 21.1 Hz, 2C, C_{11}), 79.5 (C_2), 50.6 (C_4 or C_8), 44.1 (C_4 or C_8), 41.8 (C_5), 31.9 (C_6), 28.5 (3C, C_1), 25.5 (C_7)
- **MS** (EI, 70 eV) *m/z* (%): 280 (1), 223 (25), 208 (4), 206 (7), 178 (5), 149 (6), 148 (7), 136 (7), 122 (4), 109 (18), 88 (25), 58 (5), 57 (100), 56 (7)
- **HRMS**: Calculated for $C_{16}H_{22}FNO_2Na$ $[M+Na]^+$: 302.1527, Found: 302.1526

***N-tert*-Butylcarboxylate 3-(4-(trifluoromethyl)phenyl)piperidine (1.89)**[204]

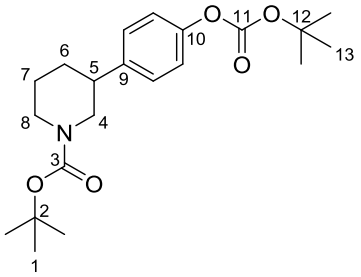


Formula: $C_{17}H_{22}F_3NO_2$ **Mass**: 329.4 $g.mol^{-1}$

Product **1.89** was prepared according to the general procedure **GP-Co** from *N-tert*-butylcarboxylate 3-iodopiperidine **1.22** (50 mg, 0.16 mmol, 1.0 equiv) by adding [4-(trifluoromethyl)phenyl]magnesium bromide lithium chloride **1.48** (0.4 M in THF, 0.80 mL, 0.32 mmol, 2.0 equiv) at -10 °C and stirring at -10 °C. Purification of the crude product by flash chromatography on silica gel (gradient of eluent PE/EtOAc = 100:0 to 98:2 to 97:3 to 95:5) afforded the title compound **1.89** as a white solid (44 mg, 83%).

- **m.p.**: 75 - 77 °C
- **IR** (neat): 1690, 1619, 1418, 1366, 1325, 1255, 1239, 1165, 1123, 1068, 1017, 983 cm^{-1}
- **^{1}H NMR** (400 MHz, $CDCl_3$): δ 7.57 (d, *J* = 8.5 Hz, 2H, H_{10}), 7.34 (d, *J* = 8.0 Hz, 2H, H_{11}), 4.30 – 4.03 (m, 2H, H_4 + H_8), 2.88 – 2.67 (m, 3H, $H_{4'}$ + H_5 + $H_{8'}$), 2.02 (m, 1H, H_6), 1.77 (m, 1H, H_7), 1.68 – 1.55 (m, 2H, $H_{6'}$ + $H_{7'}$), 1.47 (s, 9H, H_1)
- **^{13}C NMR** (100 MHz, $CDCl_3$): δ 154.8 (C_3), 147.6 (C_9), 128.9 (q, *J* = 32.4 Hz, C_{12}), 127.5 (2C, C_{10}), 125.4 (q, *J* = 3.6 Hz, 2C, C_{11}), 124.2 (q, *J* = 271.2 Hz, C_{13}), 79.7 (C_2), 50.3 (C_4 or C_8), 44.5 (C_4 or C_8), 42.4 (C_5), 31.6 (C_6), 28.5 (3C, C_1), 25.3 (C_7)
- **MS** (EI, 70 eV) *m/z* (%): 329 (1), 274 (3), 101 (12), 256 (5), 254 (2), 228 (2), 159 (4), 88 (26), 58 (5), 57 (100), 56 (8), 55 (3)
- **HRMS**: Calculated for $C_{17}H_{22}F_3NO_2Na$ $[M+Na]^+$: 352.1495, Found: 352.1496

***N-tert*-Butylcarboxylate 3-(4-((*tert*-butoxycarbonyl)oxy)phenyl)piperidine (1.90)**

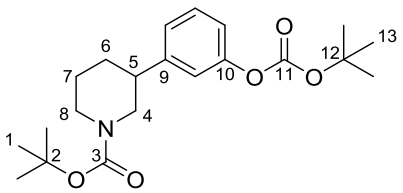


Formula: $C_{21}H_{31}NO_5$ **Mass**: 377.5 g.mol^{-1}

Product **1.90** was prepared according to the general procedure **GP-Co** from *N-tert*-butylcarboxylate 3-iodopiperidine **1.22** (50 mg, 0.16 mmol, 1.0 equiv) by adding [4-((*tert*-butoxycarbonyl)oxy)phenyl]magnesium bromide lithium chloride **1.49** (0.4 M in THF, 0.80 mL, 0.32 mmol, 2.0 equiv) at -10 °C and stirring at -10 °C. Purification of the crude product by flash chromatography on silica gel (gradient of eluent PE/EtOAc = 100:0 to 98:2 to 97:3 to 95:5) afforded the title compound **1.90** as a colorless oil (57 mg, 94%).

- **IR** (neat): 1757, 1693, 1509, 1419, 1367, 1273, 1257, 1147, 1017, 982 cm^{-1}
- **^{1}H NMR** (400 MHz, $CDCl_3$): δ 7.22 (d, *J* = 8.6 Hz, 2H, H_{Ar}), 7.10 (d, *J* = 8.3 Hz, 2H, H_{Ar}), 4.29 – 3.99 (m, 2H, H_4 + H_8), 2.79 – 2.60 (m, 3H, $H_{4'}$ + H_5 + $H_{8'}$), 2.00 (m, 1H, H_6), 1.76 (m, 1H, H_7), 1.67 – 1.52 (m, 2H, $H_{6'}$ + $H_{7'}$), 1.55 (s, 9H, H_{13}), 1.46 (s, 9H, H_1)
- **^{13}C NMR** (100 MHz, $CDCl_3$): δ 154.8 (C_3), 152.1 (C_{11}), 149.6 (C_{10}), 141.1 (C_9), 128.0 (2C, C_{Ar}), 121.3 (2C, C_{Ar}), 83.6 (C_{12}), 79.5 (C_2), 50.5 (C_4 or C_8), 44.1 (C_4 or C_8), 42.1 (C_5), 31.9 (C_6), 28.5 (3C, C_1), 27.7 (3C, C_{13}), 25.4 (C_7)
- **MS** (EI, 70 eV) *m/z* (%): 221 (32), 207 (1), 147 (8), 146 (23), 134 (14), 133 (9), 107 (24), 91 (4), 88 (4), 70 (16), 57 (100), 56 (53), 55 (26), 51 (3)
- **HRMS**: Calculated for $C_{21}H_{31}NO_5Na$ $[M+Na]^+$: 400.2094, Found: 400.2103

***N-tert*-Butylcarboxylate 3-(3-((*tert*-butoxycarbonyl)oxy)phenyl)piperidine (1.91)**



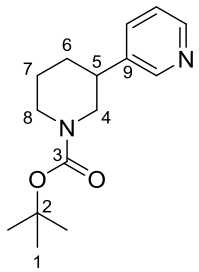
Formula: $C_{21}H_{31}NO_5$ **Mass**: 377.5 g.mol^{-1}

Product **1.91** was prepared according to the general procedure **GP-Co** from *N-tert*-butylcarboxylate 3-iodopiperidine **1.22** (200 mg, 0.64 mmol, 1.0 equiv) by adding (3-((*tert*-butoxycarbonyl)oxy)phenyl)magnesium bromide lithium chloride **1.50** (0.4 M in THF, 3.2 mL, 1.29 mmol, 2.0 equiv) at -10 °C and stirring at -10 °C. Purification of the crude product by flash chromatography on silica gel (gradient of eluent PE/EtOAc = 100:0 to 98:2 to 95:5) afforded the title compound **1.91** as a yellow oil (235 mg, 97%).

- **IR** (neat): 2978, 2933, 2856, 2360, 1758, 1693, 1610, 1587, 1476, 1419, 1367, 1250, 1145, 1003 cm^{-1}

- **^{1}H NMR** (400 MHz, $CDCl_3$): δ 7.31 (m, 1H, H_{Ar}), 7.09 (d, *J* = 7.6 Hz, 1H, H_{Ar}), 7.06 – 7.01 (m, 2H, H_{Ar}), 4.15 (brs_{app}, 2H, H_4 + H_8), 2.84 – 2.61 (m, 3H, , $H_{4'}$ + H_5 + $H_{8'}$), 2.03 (m, 1H, H_6), 1.74 (m, 1H, H_7), 1.63 – 1.53 (m, 2H, $H_{6'}$ + $H_{7'}$), 1.56 (m, 9H, H_{13}), 1.46 (s, 9H, H_1)
- **^{13}C NMR** (100 MHz, $CDCl_3$): δ 154.8 (C_3), 151.9 (C_{10} or C_{11}), 151.2 (C_{10} or C_{11}), 145.2 (C_9), 129.3 (C_{Ar}), 124.5 (C_{Ar}), 120.0 (C_{Ar}), 119.5 (C_{Ar}), 83.5 (C_{12}), 79.5 (C_2), 50.4 (C_4 or C_8), 44.5 (C_4 or C_8), 42.3 (C_5), 31.7 (C_6), 28.5 (3C, C_1), 27.7 (3C, C_{13}), 25.4 (C_7)
- **HRMS**: Calculated for $C_{21}H_{31}NO_5Na$ $[M+Na]^+$: 400.2094, Found: 400.2099

***N-tert*-Butylcarboxylate 3-(pyridin-3-yl)piperidine (1.92)**[204]

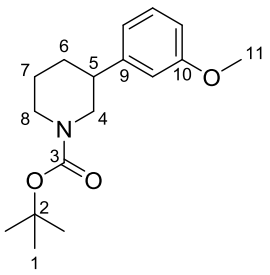


Formula: $C_{15}H_{22}N_2O_2$ **Mass**: 262.4 g.mol^{-1}

To a solution of *N-tert*-butylcarboxylate 3-iodopiperidine **1.22** (50 mg, 0.16 mmol, 1.0 equiv) in THF (1 mL, 0.16 M) were added a solution of $CoCl_2$ (0.05 M in THF, 0.05 equiv) and a solution of (1*R*,2*R*)-*N*,*N*,*N'*,*N'*-tetramethylcyclohexane-1,2-diamine (0.05 M in THF, 0.5 equiv) in a flame dry flask. The resulting solution was cooled at -10 °C and pyridin-3-ylmagnesium bromide lithium chloride **1.52** (0.4 M in THF, 0.80 mL, 0.32 mmol, 2.0 equiv) was added dropwise. The reaction mixture was stirred for 2 h at -10 °C and then quenched with a saturated aqueous solution of NH_4Cl and extracted with Et_2O. The combined organic phases were dried over Na_2SO_4, filtered and concentrated under reduced pressure. Purification of the crude product by flash chromatography on silica gel (gradient of eluent PE/EtOAc = 100:0 to 9:1 to 5/5 to 4/6) afforded the title compound **1.92** as a colorless oil (24 mg, 57%).

- **IR** (neat): 1686, 1574, 1476, 1420, 1365, 1258, 1168, 1147, 1138, 1025, 982 cm^{-1}
- **^{1}H NMR** (400 MHz, $CDCl_3$): δ 8.54 – 8.43 (m, 2H, H_{Ar}), 7.52 (dt, *J* = 7.6 and 2.0 Hz, 1H, H_{Ar}), 7.23 (dd, *J* = 7.8 and 4.8 Hz, 1H, H_{Ar}), 4.31 – 3.97 (m, 2H, H_4 + H_8), 2.87 – 2.64 (m, 3H, $H_{4'}$ + H_5 + $H_{8'}$), 2.01 (m, 1H, H_6), 1.76 (m, 1H, H_7), 1.66 – 1.54 (m, 2H, $H_{6'}$ + $H_{7'}$), 1.45 (s, 9H, H_1)
- **^{13}C NMR** (100 MHz, $CDCl_3$): δ 154.8 (C_3), 149.0 (C_{Ar}), 148.1 (C_{Ar}), 138.7 (C_9), 134.4 (C_{Ar}), 123.5 (C_{Ar}), 79.7 (C_2), 50.1 (C_4 or C_8), 44.0 (C_4 or C_8), 40.1 (C_5), 31.5 (C_6), 28.5 (3C, C_1), 25.3 (C_7)
- **MS** (EI, 70 eV) *m/z* (%): 207 (7), 206 (5), 162 (8), 133 (8), 119 (16), 118 (6), 106 (24), 77 (5), 58 (6), 57 (100), 56 (89), 55 (34)
- **HRMS**: Calculated for $C_{15}H_{23}N_2O_2$ $[M+H]^+$: 263.1754, Found: 263.1757

***N-tert*-Butylcarboxylate 3-(3-methoxyphenyl)piperidine (1.94)**

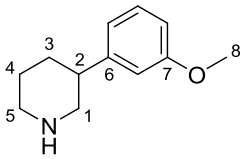


Formula: $C_{17}H_{25}NO_3$ **Mass**: 291.4 g.mol^{-1}

Product **1.94** was prepared according to the general procedure **GP-Co** from *N-tert*-butylcarboxylate 3-iodopiperidine **1.22** (250 mg, 0.80 mmol, 1.0 equiv) by adding (3-methoxyphenyl)magnesium bromide (1 M in THF, 1.61 mL, 1.61 mmol, 2.0 equiv) at -10 °C and stirring at -10 °C. Purification of the crude product by flash chromatography on silica gel (gradient of eluent PE/EtOAc = 100:0 to 98:2 to 97:3) afforded the title compound **1.94** as a yellow oil (206 mg, 88%).

- **IR** (neat): 1690, 1601, 1584, 1465, 1453, 1418, 1365, 1284, 1260, 1154, 1135, 1048, 987 cm^{-1}
- **^{1}H NMR** (400 MHz, $CDCl_3$): δ 7.23 (m, 1H, H_{Ar}), 6.82 (d_{app}, *J* = 7.5 Hz, 1H, H_{Ar}), 6.80 – 6.75 (m, 2H, H_{Ar}), 4.31 – 4.05 (brs_{app}, 2H, H_4 + H_8), 3.80 (s, 3H, H_{11}), 2.80 – 2.60 (m, 3H, $H_{4'}$ + H_5 + $H_{8'}$), 2.01 (m, 1H, H_6), 1.75 (m, 1H, H_7), 1.68 – 1.53 (m, 2H, $H_{6'}$ + $H_{7'}$), 1.47 (s, 9H, H_1)
- **^{13}C NMR** (100 MHz, $CDCl_3$): δ 159.7 (C_{10}), 154.9 (C_3), 145.3 (C_9), 129.5 (C_{Ar}), 119.5 (C_{Ar}), 113.1 (C_{Ar}), 111.7 (C_{Ar}), 79.5 (C_2), 55.2 (C_{11}), 50.6 (C_4 or C_8), 44.3 (C_4 or C_8), 42.6 (C_5), 31.8 (C_6), 28.5 (3C, C_1), 25.5 (C_7)
- **MS** (EI, 70 eV) *m/z* (%): 292 (1), 235 (29), 218 (7), 190 9), 148 (8), 134 (5), 114 (19), 91 (8), 84 (11), 70 (5), 58 (5), 57 (100, 56 (12), 55 (5)
- **HRMS**: Calculated for $C_{17}H_{25}NO_3Na$ $[M+Na]^+$: 314.1727, Found: 314.1726

3-(3-Methoxyphenyl)piperidine (1.95)



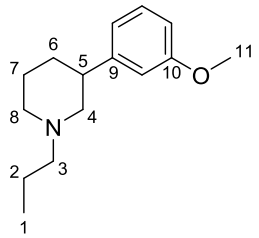
Formula: $C_{12}H_{17}NO$ **Mass**: 191.3 g.mol^{-1}

To a solution of *N-tert*-butylcarboxylate 3-(3-methoxyphenyl)piperidine **1.94** (200 mg, 0.69 mmol, 1.0 equiv) in CH_2Cl_2 (5 mL, 0.14 M) was added TFA (0.51 mL, 6.86 mmol, 10 equiv). The reaction mixture was stirred for 15 min at rt, then neutralized by slow addition of a saturated aqueous solution of Na_2CO_3 and extracted with CH_2Cl_2. The combined organic phases were dried over Na_2SO_4, filtered and concentrated under reduced pressure to afford the title compound **1.95** as an orange oil (109 mg, 83%).

- **IR** (neat): 3298, 1688, 1600, 1583, 1490, 1465, 1434, 1411, 1369, 1319, 1264, 1192, 1159, 1046 cm^{-1}

- **^{1}H NMR** (400 MHz, $CDCl_3$): δ 7.22 (td_{app}, *J* = 7.7 and 0.8 Hz, 1H, H_{Ar}), 6.81 (d_{app}, *J* = 7.6 Hz, 1H, H_{Ar}), 6.78 – 6.73 (m, 2H, H_{Ar}), 3.80 (s, 3H, H_8), 3.17 (brd_{app}, *J* = 7.2 Hz, 1H, H_1), 3.10 (brd_{app}, *J* = 11.6 Hz, 1H, H_5), 2.71 – 2.58 (m, 3H, $H_{1'}$ + H_2 + $H_{5'}$), 2.16 (brs, 1H, NH), 2.00 (m, 1H, H_3), 1.78 (m, 1H, H_4), 1.65 – 1.54 (m, 2H, $H_{3'}$ + $H_{4'}$)
- **^{13}C NMR** (100 MHz, $CDCl_3$): δ 159.6 (C_7), 146.6 (C_6), 129.4 (C_{Ar}), 119.5 (C_{Ar}), 113.2 (C_{Ar}), 111.3 (C_{Ar}), 55.2 (C_8), 53.9 (C_1), 46.6 (C_5), 44.3 (C_2), 32.1 (C_3), 27.0 (C_4)
- **MS** (EI, 70 eV) *m/z* (%): 192 (3), 191 (54), 190 (18), 134 (28), 121 (12), 105 (11), 103 (13), 91 (32), 84 (43), 83 (12), 78 (15), 77 (19), 70 (23), 65 (22), 57 (100), 56 (53)
- **HRMS**: Calculated for $C_{12}H_{18}NO$ $[M+H]^+$: 192.1383, Found: 192.1384

***N*-Propyl 3-(3-methoxyphenyl)piperidine (1.96)**

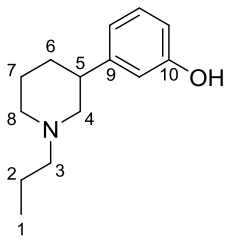


Formula: $C_{15}H_{23}NO$ **Mass**: 233.4 g.mol^{-1}

To a solution of 3-(3-methoxyphenyl)piperidine **1.95** (20 mg, 0.10 mmol, 1.0 equiv) in MeOH (0.7 mL, 1.4 M) were added freshly distilled propanal (0.015 mL, 0.21 mmol, 2.0 equiv), $NaBH_3CN$ (9.9 mg, 0.16 mmol, 1.5 equiv) and acetic acid (0.003 mL, 0.052 mmol, 0.5 equiv). The reaction mixture was stirred overnight at rt, then quenched with H_2O and extracted with EtOAc. The combined organic phases were dried over Na_2SO_4, filtered and concentrated under reduced pressure to afford the title compound **1.96** as a yellow oil (18 mg, 74%).

- **IR** (neat): 1601, 1584, 1487, 1465, 1436, 1375, 1285, 1261, 1163, 1140, 1088, 1049, 985 cm^{-1}
- **^{1}H NMR** (400 MHz, $CDCl_3$): δ 7.22 (t_{app}, *J* = 8.1 Hz, 1H, H_{Ar}), 6.85 – 6.73 (m, 3H, H_{Ar}), 3.80 (s, 3H, H_{11}), 3.08 – 2.94 (m, 2H, H_4 + H_8), 2.81 (tt_{app}, *J* = 12.1 and 3.7 Hz, 1H, H_5), 2.35 – 2.29 (m, 2H, H_3), 2.00 – 1.88 (m, 3H, $H_{4'}$ + H_6 + $H_{8'}$), 1.83 – 1.66 (m, 2H, H_7), 1.59 – 1.44 (m, 3H, $H_{6'}$ + $2H_2$), 0.89 (t, *J* = 7.4 Hz, 3H, H_1)
- **^{13}C NMR** (100 MHz, $CDCl_3$): δ 159.6 (C_{10}), 146.6 (C_9), 129.3 (C_{Ar}), 119.7 (C_{Ar}), 113.3 (C_{Ar}), 111.3 (C_{Ar}), 61.3 (C_3 or C_4), 61.2 (C_3 or C_4), 55.2 (C_{11}), 54.0 (C_8), 43.0 (C_5), 31.6 (C_6), 25.8 (C_7), 20.1 (C_2), 12.1 (C_1)
- **MS** (EI, 70 eV) *m/z* (%): 233 (3), 205 (15), 204 (100), 121 (12), 91 (15), 86 (19), 70 (42), 57 (9)
- **HRMS**: Calculated for $C_{15}H_{24}NO$ $[M+H]^+$: 234.1852, Found: 234.1851

(±)-Preclamol[206]

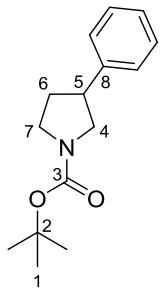


Formula: $C_{14}H_{21}NO$ **Mass**: 219.3 g.mol^{-1}

A solution of *N*-propyl 3-(3-methoxyphenyl)piperidine **1.96** (17 mg, 0.073 mmol, 1.0 equiv) in HBr (48 wt % in H_2O, 1mL) was refluxed during 2 h. The reaction mixture was then quenched by slow addition of a saturated aqueous solution of Na_2CO_3 and extracted with Et_2O. The combined organic phases were dried over Na_2SO_4, filtered and concentrated under reduced pressure. Purification of the crude product by flash chromatography on silica gel (Et_2O) afforded (±)-preclamol as a colorless oil (10 mg, 63%).

- **IR** (neat): 3661, 3352, 3042, 1598, 1585, 1451, 1377, 1353, 1284, 1261, 1181, 1160, 1139, 1098, 1079, 1029, 996 cm^{-1}
- **^{1}H NMR** (400 MHz, $CDCl_3$): δ 7.21 (t_{app}, *J* = 7.8 Hz, 1H, H_{Ar}), 6.77 – 6.71 (m, 3H, H_{Ar}), 3.19 (brd_{app}, *J* = 11.9 Hz, 1H, H_4), 3.08 (brd_{app}, *J* = 11.1 Hz, 1H, H_8), 2.89 (tt_{app}, *J* = 11.9 and 3.5 Hz, 1H, H_5), 2.41 (td, *J* = 11.5 and 5.7 Hz, 1H, H_3), 2.30 (td, *J* = 12.1 and 5.3 Hz, 1H, $H_{3'}$), 2.08 – 1.91 (m, 3H, $H_{4'}$ + H_6 + $H_{8'}$), 1.88 – 1.69 (m, 2H, H_7), 1.64 – 1.47 (m, 3H, $H_{6'}$ + $2H_2$), 0.85 (t, *J* = 7.4 Hz, 3H, H_1)
- **^{13}C NMR** (100 MHz, $CDCl_3$): δ 157.2 (C_{10}), 145.5 (C_9), 130.0 (C_{Ar}), 117.0 (C_{Ar}), 115.0 (C_{Ar}), 114.4 (C_{Ar}), 61.4 (2C, C_3 + C_4), 54.0 (C_8), 43.1 (C_5), 30.1 (C_6), 25.3 (C_7), 19.0 (C_2), 12.0 (C_1)
- **HRMS**: Calculated for $C_{14}H_{22}NO$ $[M+H]^+$: 220.1696, Found: 220.1695

***N-tert*-Butylcarboxylate 3-phenylpyrrolidine (1.97)**



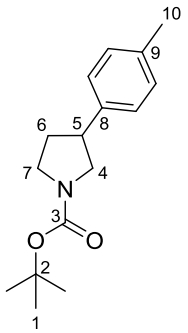
Formula: $C_{15}H_{21}NO_2$ **Mass**: 247.4 g.mol^{-1}

Product **1.97** was prepared according to the general procedure **GP-Co** from *N-tert*-butylcarboxylate 3-iodopyrrolidine **1.41** (50 mg, 0.17 mmol, 1.0 equiv) by adding phenylmagnesium bromide (0.9 M in THF, 0.22 mL, 0.20 mmol, 1.2 equiv) at 0 °C and stirring at rt. Purification of the crude product by flash chromatography on silica gel (gradient of eluent PE/EtOAc = 100:0 to 98:2 to 96:4 to 93:7 to 9:1) afforded the title compound **1.97** as a colorless oil as a 50:50 mixture of rotamers (a/b) (35 mg, 84%).

[206] Ye, M.; Gao, G. L.; Edmunds, A. J. F.; Worthington, P. A.; Morris, J. A.; Yu, J. Q. *J. Am. Chem. Soc.* **2011**, *133,* 19090-19093.

- **IR** (neat): 1694, 1604, 1478, 1454, 1402, 1365, 1340, 1251, 1167, 1122, 1090, 1030 cm^{-1}
- **^{1}H NMR** (400 MHz, $CDCl_3$): δ 7.35 – 7.29 (m, 2H, H_{Ph}), 7.27 – 7.21 (m, 3H, H_{Ph}), 3.83 (m, 1H, H_4), 3.65 (brt_{app}, *J* = 8.3 Hz, 0.5H, H_{7a}), 3.56 (brt_{app}, *J* = 8.2 Hz, 0.5H, H_{7b}), 3.46 – 3.23 (m, 3H, $H_{4'}$ + H_5 + $H_{7'}$), 2.26 (m, 1H, H_6), 2.05 – 1.93 ($quint_{app}$, *J* = 9.8 Hz, 1H, $H_{6'}$), 1.49 (s, 4.5H, H_{1a}), 1.47 (s, 4.5H, H_{1b})
- **^{13}C NMR** (100 MHz, $CDCl_3$): δ 154.6 (C_3), 141.5 (C_8), 128.6 (2C, C_{Ph}), 127.1 (2C, C_{Ph}), 126.80 (C_{Pha}), 126.75 (C_{Phb}), 79.2 (C_2), 52.6 (C_{4a}), 51.8 (C_{4b}), 46.0 (C_{7a}), 45.6 (C_{7b}), 44.3 (C_{5a}), 43.4 (C_{5b}), 33.4 (C_{6a}), 32.5 (C_{6b}), 28.6 (3C, C_1)
- **MS** (EI, 70 eV) *m/z* (%): 192 (7), 191 (18), 190 (7), 174 (7), 131 (11), 130 (22), 118 (6), 117 (6), 104 (4), 91 (11), 87 (4), 58 (5), 57 (100), 56 (11), 55 (4)
- **HRMS**: Calculated for $C_{15}H_{21}NO_2Na$ $[M+Na]^+$: 270.1465, Found: 270.1467

***N-tert*-Butylcarboxylate 3-(*p*-tolyl)pyrrolidine (1.98)**

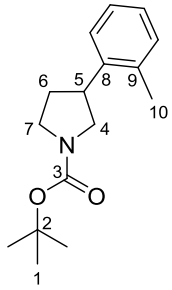


Formula: $C_{16}H_{23}NO_2$ **Mass**: 261.4 $g.mol^{-1}$

Product **1.98** was prepared according to the general procedure **GP-Co** from *N-tert*-butylcarboxylate 3-iodopyrrolidine **1.41** (50 mg, 0.17 mmol, 1.0 equiv) by adding *p*-tolylmagnesium bromide (0,8 M in THF, 0.25 mL, 0.20 mmol, 1.2 equiv) at 0 °C and stirring at rt. Purification of the crude product by flash chromatography on silica gel (gradient of eluent PE/EtOAc = 100:0 to 97:3 to 95:5) afforded the title compound **1.98** as a colorless oil as a 50:50 mixture of rotamers (a/b) (39 mg, 89%).

- **IR** (neat): 1696, 1517, 1478, 1453, 1402, 1365, 1249, 1167, 1120 cm^{-1}
- **^{1}H NMR** (400 MHz, $CDCl_3$): δ 7.18 – 7.10 (m, 4H, H_{Ar}), 3.84 (m, 0.5H, H_{4a}), 3.76 (dd, *J* = 10.8 and 7.6 Hz, 0.5H, H_{4b}), 3.64 (t_{app}, *J* = 9.4 Hz, 0,5H, H_{7a}), 3.55 (t_{app}, *J* = 9.4 Hz, 0,5H, H_{7b}), 3.45 – 3.20 (m, 3H, $H_{4'}$ + H_5 + $H_{7'}$), 2.33 (s, 3H, H_{10}), 2.22 (m, 1H, H_6), 1.96 ($quint_{app}$, *J* = 9.8 Hz, 1H, $H_{6'}$), 1.49 (s, 4.5H, H_{1a}), 1.47 (s, 4.5H, H_{1b})
- **^{13}C NMR** (100 MHz, $CDCl_3$): δ 154.6 (C_3), 138.4 (C_8 or C_9), 136.4 (C_8 or C_9), 129.3 (2C, C_{Ar}), 126.9 (2C, C_{Ar}), 79.2 (C_2), 52.7 (C_{4a}), 51.9(C_{4b}), 46.0 (C_{7a}), 45.7 (C_{7b}), 43.9 (C_{5a}), 43.0 (C_{5b}), 33.5 (C_{6a}) 32.5 (C_{6b}), 28.6 (3C, C_1), 21.0 (C_{10})
- **MS** (EI, 70 eV) *m/z* (%): 205 (30), 188 (7), 145 (10), 144 (31), 132 (7), 118 (5), 117 (10), 105 (9), 57 (100), 56 (7)
- **HRMS**: Calculated for $C_{16}H_{23}NO_2Na$ $[M+Na]^+$: 284.1621, Found: 284.1625

***N-tert*-Butylcarboxylate 3-(*o*-tolyl)pyrrolidine (1.99)**

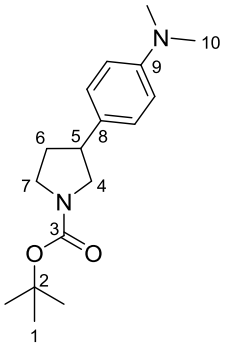


Formula: $C_{16}H_{23}NO_2$ **Mass**: 261.4 g.mol^{-1}

Product **1.99** was prepared according to the general procedure **GP-Co** from *N-tert*-butylcarboxylate 3-iodopyrrolidine **1.41** (50 mg, 0.17 mmol, 1.0 equiv) by adding *o*-tolylmagnesium bromide (2 M in THF, 0.10 mL, 0.20 mmol, 1.2 equiv) at 0 °C and stirring at rt. Purification of the crude product by flash chromatography on silica gel (gradient of eluent PE/EtOAc = 100:0 to 97:3 to 95:5) afforded the title compound **1.99** as a colorless oil as a 50:50 mixture of rotamers (a/b) (36 mg, 80%).

- **IR** (neat): 1696, 1478, 1455, 1402, 1365, 1254, 1167, 1126 cm^{-1}
- **^{1}H NMR** (400 MHz, $CDCl_3$): δ 7.25 – 7.11 (m, 4H, H_{Ar}), 3.81 (dd, *J* = 10.5 and 7.7 Hz, 0.5H, H_{4a}), 3.72 (dd, *J* = 10.5 and 7.7 Hz, 0.5H, H_{4b}), 3.67 – 3.23 (m, 4H, $H_{4'}$ + H_5 + $2H_7$), 2.37 (s, 3H, H_{10}), 2.19 (m, 1H, H_6), 1.99 (quint$_{app}$, *J* = 9.5 Hz, 1H, $H_{6'}$), 1.49 (s, 4.5H, H_{1a}), 1.48 (s, 4.5H, H_{1b})
- **^{13}C NMR** (100 MHz, $CDCl_3$): δ 154.6 (C_3), 139.6 (C_8 or C_9), 136.1 (C_{8a} or C_{9a}), 136.0 (C_{8b} or C_{9b}), 130.5 (C_{Ar}), 126.5 (C_{Ar}), 126.4 (C_{Ar}), 125.3 (C_{Ar}), 79.2 (C_2), 51.9 (C_{4a}), 51.3 (C_{4b}), 45.6 (C_{7a}), 45.4 (C_{7b}), 40.1 (C_{5a}), 39.4 (C_{5b}), 32.4 (C_{6a}), 31.7 (C_{6b}), 28.6 (3C, C_1), 19.8 (C_{10})
- **MS** (EI, 70 eV) *m/z* (%): 206 (3), 205 (23), 188 (5), 145 (8), 144 (28), 133 (5), 132 (9), 119 (7), 118 (3), 117 (10), 115 (5), 105 (9), 91 (6), 58 (5), 57 (100), 56 (9)
- **HRMS**: Calculated for $C_{16}H_{23}NO_2Na$ $[M+Na]^+$: 284.1621, Found: 284.1625

***N-tert*-Butylcarboxylate 3-(4-(dimethylamino)phenyl)pyrrolidine (1.100)**

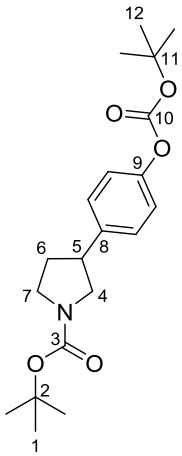


Formula: $C_{17}H_{26}N_2O_2$ **Mass**: 290.4 g.mol^{-1}

Product **1.100** was prepared according to the general procedure **GP-Co** from *N-tert*-butylcarboxylate 3-iodopyrrolidine **1.41** (50 mg, 0.17 mmol, 1.0 equiv) by adding 4-(dimethylamino)phenyl)magnesium bromide lithium chloride **1.47** (0.4 M in THF, 0.84 mL, 0.34 mmol, 2.0 equiv) at 0 °C and stirring at rt. Purification of the crude product by flash chromatography on silica gel (gradient of eluent PE/EtOAc = 100:0 to 98:2 to 95:5 to 9:1) afforded the title compound **1.100** as a colorless oil as a 50:50 mixture of rotamers (a/b) (36 mg, 74%).

- **IR** (neat): 1692, 1615, 1523, 1478, 1452, 1400, 1364, 1347, 1223, 1164, 1116, 1065 cm^{-1}
- **^{1}H NMR** (400 MHz, $CDCl_3$): δ 7.12 (d, *J* = 8.8 Hz, 2H, H_{Ar}), 6.72 (d, *J* = 8.8 Hz, 2H, H_{Ar}), 3.82 (brt_{app}, *J* = 7.7 Hz, 0.5H, H_{4a}), 3.73 (brt_{app}, *J* = 8.0 Hz, 0.5H, H_{4b}), 3.63 (t_{app}, *J* = 8.6 Hz, 0.5H, H_{7a}), 3.54 (t_{app}, *J* = 8.5 Hz, 0.5H, H_{7b}), 3.38 (m, 1H, $H_{7'}$), 3.33 – 3.17 (m, 2H, $H_{4'}$ + H_6), 2.93 (s, 6H, H_{10}), 2.20 (m, 1H, H_6), 1.94 ($quint_{app}$, *J* = 10.4 Hz, 1H, $H_{6'}$), 1.49 (s, 4.5H, H_{1a}), 1.47 (s, 4.5H, H_{1b})
- **^{13}C NMR** (100 MHz, $CDCl_3$): δ 154.6 (C_3), 149.6 (C_9), 129.2 (C_8), 127.7 (2C, C_{Ar}), 112.9 (2C, C_{Ar}), 79.1 (C_2), 52.9 (C_{4a}), 52.0 (C_{4b}), 46.1 (C_{7a}), 45.7 (C_{7b}), 43.5 (C_{5a}), 42.6 (C_{5b}), 40.8 (2C, C_{10}), 33.6 (C_{6a}), 32.7 (C_{6b}), 28.6 (3C, C_1)
- **MS** (EI, 70 eV) *m/z* (%): 291 (12), 290 (56), 234 (61), 217 (16), 190 (12), 189 (11), 161 (17), 160 (18), 148 (40), 147 (25), 146 (22), 134 (20), 57 (100), 56 (47), 55 (18)
- **HRMS**: Calculated for $C_{17}H_{27}N_2O_2$ $[M+H]^+$: 291.2067, Found: 291.2070

***N-tert*-Butylcarboxylate 3-(4-((*tert*-butoxycarbonyl)oxy)phenyl)pyrrolidine (1.104)**

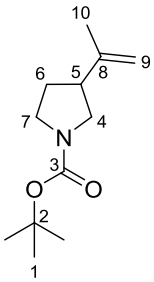


Formula: $C_{20}H_{29}NO_5$ **Mass**: 363.5 $g.mol^{-1}$

Product **1.104** was prepared according to the general procedure **GP-Co** from *N-tert*-butylcarboxylate 3-iodopyrrolidine **1.41** (51 mg, 0.17 mmol, 1.0 equiv) by adding (4-((*tert*-butoxycarbonyl)oxy)phenyl)magnesium bromide lithium chloride **1.49** (0.4 M in THF, 0.86 mL, 0.34 mmol, 2.0 equiv) at -10 °C and stirring at -10 °C. Purification of the crude product by flash chromatography on silica gel (gradient of eluent PE/EtOAc = 100:0 to 98:2 to 95:5 to 93:7 to 9:1) afforded the title compound **1.104** as a colorless oil as a 50:50 mixture of rotamers (a/b) (58 mg, 93%).

- **IR** (neat): 1755, 1694, 1511, 1477, 1453, 1400, 1367, 1273, 1256, 1221, 1146, 1122, 1016 cm^{-1}
- **^{1}H NMR** (400 MHz, $CDCl_3$): δ 7.23 (d, *J* = 8.2 Hz, 2H, H_{Ar}), 7.11 (d, *J* = 8.6 Hz, 2H, H_{Ar}), 3.79 (m, 1H, H_4), 3.63 (t_{app}, *J* = 8.5 Hz, 0.5H, H_{7a}), 3.53 (t_{app}, *J* = 8.2 Hz, 0.5H, H_{7b}), 3.45 – 3.19 (m, 3H, $H_{4'}$ + H_5 + $H_{7'}$), 2.23 (m, 1H, H_6), 1.95 ($quint_{app}$, *J* = 9.7 Hz, 1H, $H_{6'}$), 1.55 (s, 9H, H_1), 1.47 (s, 4.5H, H_{1a}), 1.46 (s, 4.5H, H_{1b})
- **^{13}C NMR** (100 MHz, $CDCl_3$): δ 154.5 (C_3), 152.0 (C_{10}), 149.8 (C_9), 139.0 (C_8), 128.0 (2C, C_{Ar}), 121.4 (2C, C_{Ar}), 83.6 (C_{11}), 79.3 (C_2), 52.6 (C_{4a}), 51.8 (C_{4b}), 45.9 (C_{7a}), 45.6 (C_{7b}), 43.7 (C_{5a}), 42.8 (C_{5b}), 33.5 (C_{6a}), 32.5 (C_{6b}), 28.6 (3C, C_{12}), 27.7 (3C, C_1)
- **HRMS**: Calculated for $C_{20}H_{29}NO_5Na$ $[M+Na]^+$: 386.1938, Found: 386.1938

***N-tert*-Butylcarboxylate 3-(prop-1-en-2-yl)pyrrolidine (1.106)**

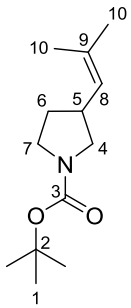


Formula: $C_{12}H_{21}NO_2$ **Mass**: 211.2 g.mol^{-1}

Product **1.106** was prepared according to the general procedure **GP-Co** from *N-tert*-butylcarboxylate 3-iodopyrrolidine **1.41** (50 mg, 0.17 mmol, 1.0 equiv) by adding isopropenylmagnesium bromide (0.45 M in THF, 0.75 mL, 0.34 mmol, 2.0 equiv) at 0 °C and stirring at rt. Purification of the crude product by flash chromatography on silica gel (gradient of eluent Pentane/Et_2O = 100:0 to 97:3 to 95:5 to 93:7) afforded as the major product the title compound **1.106** as a colorless oil as a 50:50 mixture of rotamers (a/b) (27 mg, 76%).

- **IR** (neat): 2972, 2930, 2875, 1698, 1649, 1477, 1454, 1403, 1365, 1253, 1170, 1123 cm^{-1}
- **^{1}H NMR** (400 MHz, $CDCl_3$): δ 4.79 (s_{app}, 1H, H_9), 4.74 (s_{app}, 1H, $H_{9'}$), 3.64 – 3.41 (m, 2H, H_4 + H_7), 3.28 (m, 1H, $H_{7'}$), 3.10 (dt_{app}, *J* = 17.1 and 9.1 Hz,1H, $H_{4'}$), 2.71 (m, 1H, H_5), 1.99 (dtd_{app}, *J* = 12.2, 6.8 and 2.8 Hz, 1H, H_6), 1.77 (m, 1H, $H_{6'}$), 1.74 (s, 3H, H_{10}), 1.46 (s, 9H, H_1)
- **^{13}C NMR** (100 MHz, $CDCl_3$): δ 154.6 (C_3), 144.7 (C_8), 110.3 (C_{9a}), 110.2 (C_{9b}), 79.1 (C_2), 49.9 (C_{4a}), 49.5 (C_{4b}), 45.9 (C_{7a}), 45.5 (C_{7b}), 44.6 (C_5), 30.3 (C_{6a}), 29.6 (C_{6b}), 28.6 (3C, C_1), 21.3 (C_{10a}), 21.2 (C_{10b})
- **MS** (EI, 70 eV) *m/z* (%): 211 (0,1), 155 (25), 138 (10), 112 (7), 96 (7), 83 (12), 68 (6), 67 (9), 57 (100), 56 (7)
- **HRMS**: Calculated for $C_{12}H_{21}NO_2Na$ $[M+Na]^+$: 234.1465, Found: 234.1466

***N-tert*-Butylcarboxylate 3-(2-methylprop-1-en-1-yl)pyrrolidine (1.107)**

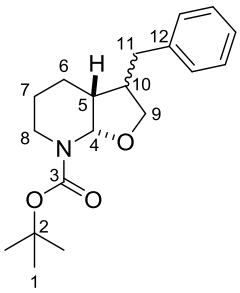


Formula: $C_{13}H_{23}NO_2$ **Mass**: 225.2 g.mol^{-1}

Product **1.107** was prepared according to the general procedure **GP-Co** from *N-tert*-butylcarboxylate 3-iodopyrrolidine **1.41** (50 mg, 0.17 mmol, 1.0 equiv) by adding (2-methylprop-1-en-1-yl)magnesium bromide (0.27 M in THF, 1.25 mL, 0.34 mmol, 2.0 equiv) at 0 °C and stirring at rt. Purification of the crude product by flash chromatography on silica gel (gradient of eluent Pentane/Et_2O = 100:0 to 97:3 to 95:5 to 93:7) afforded as the major product the title compound **1.107** as a colorless oil as a 50:50 mixture of rotamers (a/b) (24 mg, 63%).

- **IR** (neat): 2972, 2930, 2869, 1697, 1477, 1402, 1365, 1343, 1252, 1168, 1117 cm^{-1}
- **^{1}H NMR** (400 MHz, $CDCl_3$): δ 5.0 (d, *J* = 8.2 Hz, 1H, H_8), 3.58 – 3.35 (m, 2H, H_4 + H_7), 3.24 (m, 1H, $H_{7'}$), 2.99 – 2.79 (m, 2H, $H_{4'}$ + H_5), 1.92 (m, 1H, H_6), 1.68 (s, 3H, H_{10}), 1.64 (s, 3H, $H_{10'}$), 1.55 (m, 1H, $H_{6'}$), 1.44 (s, 9H, H_1)
- **^{13}C NMR** (100 MHz, $CDCl_3$): δ 154.6 (C_3), 133.6 (C_{9a}), 133.5 (C_{9b}), 125.2 (C_8), 79.0 (C_2), 51.6 (C_{4a}), 51.2 (C_{4b}), 45.8 (C_{7a}), 45.5 (C_{7b}), 38.0 (C_{5a}), 37.2 (C_{5b}), 32.7 (C_{6a}), 32.0 (C_{6b}), 28.5 (3C, C_1), 25.7 (C_{10a}), 18.1 (C_{10b})
- **MS** (EI, 70 eV) *m/z* (%):225 (1), 169 (22), 124 (9), 113 (9), 96 (10), 69 (10), 67 (9), 57 (100)
- **HRMS**: Calculated for $C_{13}H_{23}NO_2Na$ $[M+Na]^+$: 248.1621, Found: 248.1622

***N-tert*-Butylcarboxylate 3-benzylhexahydrofuro[2,3-b]pyridine-7(7aH) (1.111)**

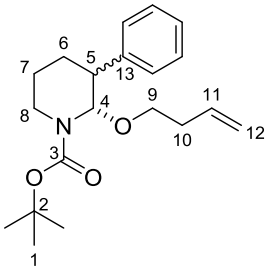


Formula: $C_{19}H_{27}NO_3$ **Mass**: 317.4 $g.mol^{-1}$

Product **1.111** was prepared according to the general procedure **GP-Co** from *N-tert*-butylcarboxylate 2-(allyloxy)-3-iodopiperidine **1.34** (50 mg, 0.14 mmol, 1.0 equiv) by adding phenylmagnesium bromide (0.9 M in THF, 0.30 mL, 0.27 mmol, 2.0 equiv) at 0 °C and stirring at rt. Purification of the crude product by flash chromatography on silica gel (gradient of eluent PE/EtOAc = 100:0 to 97:3 to 95:5 to 9:1) afforded the title compound **1.111** as a colorless oil as a 80:20 mixture of diastereomers (a/b) (35 mg, 81%).

- **IR** (neat): 1699, 1453, 1421, 1365, 1351, 1253, 1158, 1088, 1030 cm^{-1}
- **^{1}H NMR** (400 MHz, $CDCl_3$): δ 7.32 – 7.26 (m, 2H, H_{Ph}), 7.23 – 7.14 (m, 3H, H_{Ph}), 5.80 (m, 0.8H, H_{4a}), 5.66 (m, 0.2H, H_{4b}), 4.09 (dd, *J* = 8.9 and 7.1 Hz, 0.8H, H_{9a}), 3.94 – 3.77 (m, 1.2H, H_8 + H_{9b}), 3.67 (dd, *J* = 10.0 and 8.2 Hz, 0.2H, $H_{9'b}$), 3.56 (dd, *J* = 8.9 and 3.4 Hz, 0.8H, $H_{9'a}$), 2.89 (brt_{app}, *J* = 11.7 Hz, 1H, $H_{8'}$), 2.81 – 2.58 (m, 2.2H, H_{10b} + $2H_{11}$), 2.26 (qd_{app}, *J* = 7.4 and 3.0 Hz, 0.8H, H_{10a}), 1.91 (m, 0.2H, H_{5b}), 1.83 (m, 0.8H, H_{5a}), 1.66 – 1.55 (m, 2H, H_6 + H_7), 1.49 (s, 7.2H, H_{1a}), 1.45 (s, 1.8H, H_{1b}), 1.41 – 1.29 (m, 2H, $H_{6'}$ + $H_{7'}$)
- **^{13}C NMR** (100 MHz, $CDCl_3$): δ 155.6 (C_3), 140.1 (C_{12}), 128.8 ($2C_a$, C_{Ph}), 128.6 ($2C_b$, C_{Ph}), 128.5 ($2C_a$, C_{Ph}), 128.4 ($2C_b$, C_{Ph}), 126.2 (C_{Ph}), 82.8 (C_4), 80.4 (C_{2a}), 80.3 (C_{2b}), 70.0 (C_{9a}), 69.7 (C_{9b}), 46.2 (C_{10}), 40.1 (C_{5a}), 39.7 (C_{11}), 37.7 (C_{5b}), 33.4 (C_8), 28.4 (3C, C_1), 26.1 (C_6), 23.1 (C_7)
- **MS** (EI, 70 eV) *m/z* (%): 260 (31), 216 (34), 143 (15), 140 (46), 117 (19), 100 (10), 96 (67), 91 (42), 83 (31), 82 (9), 81 (15), 69 (9), 57 (100), 56 (44), 55 (21)
- **HRMS**: Calculated for $C_{19}H_{27}NO_3Na$ $[M+Na]^+$: 340.1883, Found: 340.1883

***N-tert*-Butylcarboxylate 2-(but-3-en-1-yloxy)-3-phenylpiperidine (1.112)**



Formula: $C_{20}H_{29}NO_3$ **Mass**: 331.5 g.mol^{-1}

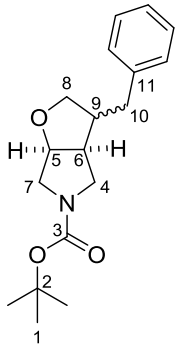
Product **1.112** was prepared according to the general procedure **GP-Co** from *N-tert*-butylcarboxylate 2-(but-3-en-1-yloxy) 3-iodopiperidine **1.35** (100 mg, 0.26 mmol, 1.0 equiv) by adding phenylmagnesium bromide (0.9 M in THF, 0.58 mL, 0.52 mmol, 2.0 equiv) at 0 °C and stirring at rt. Purification of the crude product by flash chromatography on silica gel (gradient of eluent PE/EtOAc = 100:0 to 98:2 to 97:3) afforded the title compound **1.112** as a yellow oil as a 60:40 mixture of diastereomers (a/b) as a mixture of rotamers (α/β) (62 mg, 71%).

- **IR** (neat): 1701, 1642, 1598, 1496, 1476, 1447, 1386, 1366, 1333, 1317, 1268, 1252, 1160, 1116, 1076, 1058, 1032 cm^{-1}
- **^{1}H NMR** (400 MHz, $CDCl_3$): δ 7.38 – 7.15 (m, 5H, H_{Ph}), 5.88 (m, 0.6H, H_{12a}), 5.73 – 5.29 (m, 1.4H, H_4 + H_{12b}), 5.13 – 4.87 (m, 2H, H_{11}), 3.91 (m, 1H, H_8), 3.54 – 3.34 (m, 1.6H, H_9 + $H_{9'a}$), 3.26 – 2.83 (m, 2H, H_{5a} + $H_{8'}$ + $H_{9'b}$), 2.79 (m, 0.4H, H_{5b}), 2.40 – 2.12 (m, 3H, H_6 + $2H_{10}$), 1.85 – 1.53 (m, 3H, $H_{6'}$ + $2H_7$), 1.49 (s, 3.6H, H_{1b}), 1.47 (s, 5.4H, H_{1a})
- **^{13}C NMR** (100 MHz, $CDCl_3$): δ 154.6 (C_3), 142.5 (C_{13b}), 142.3 (C_{13a}), 135.6 (C_{11b}), 135.3 (C_{11a}), 128.7 ($2C_b$, C_{Ph}), 128.2 ($2C_a$, C_{Ph}), 128.0 ($2C_b$, C_{Ph}), 127.9 ($2C_a$, C_{Ph}), 126.5 (C_{Phb}), 126.1 (C_{Pha}), 116.3 (C_{12a}), 116.2 (C_{12b}), 84.2 (C_{4a}), 83.3 (C_{4b}), 80.1 (C_{2b}), 80.0 (C_{2a}), 66.8 ($C_{9a\alpha}$), 66.3 ($C_{9a\beta}$), 65.9 (C_{9b}), 47.7 ($C_{5b\alpha}$), 47.2 ($C_{5b\beta}$), 42.8 (C_{5a}), 38.7 (C_{8b}), 37.4 (C_{8a}), 34.0 (C_{10a}), 33.9 (C_{10b}), 28.4 ($3C_b$, C_1), 28.4 ($3C_a$, C_1), 25.8 ($C_{6a\beta}$), 25.5 ($C_{6a\alpha}$), 24.8 ($C_{6b\alpha}$), 24.6 ($C_{6b\beta}$), 19.8 (C_{7a}), 18.6 (C_{7b})
- **^{13}C NMR** (100 MHz, $(CD_3)_2SO$, 395 K):[207] 154.5 (C_{3a}), 154.0 (C_{3b}), 142.4 (C_{13a}), 142.2 (C_{13b}), 135.4 (C_{11a}), 135.3 (C_{11b}), 128.0 (2C, C_{Ph}), 127.8 ($2C_b$, C_{Ph}), 127.5 ($2C_a$, C_{Ph}), 126.1 (C_{Pha}), 126.0 (C_{Phb}), 115.8 (C_{12b}), 115.7 (C_{12a}), 84.0 (C_4), 79.4 (C_{2a}), 79.3 (C_{2b}), 66.5 (C_{9b}), 65.9 (C_{9a}), 46.8 (C_{5a}), 42.9 (C_{5b}), 37.4 (C_8), 33.5 (C_{10a}), 33.2 (C_{10b}), 28.1 ($3C_b$, C_1), 28.0 ($3C_a$, C_1), 25.1 ($C_{6a\beta}$), 24.7 ($C_{6a\alpha}$), 24.3 (C_{6b}), 19.6 (C_7)
- **MS** (EI, 70 eV) *m/z* (%): 204 (20), 203 (22), 159 (15), 158 (13), 131 (21), 130 (18), 129 (11), 104 (10), 91 (22), 82 (10), 72 (13), 58 (11), 57 (100), 56 (99), 55 (72)
- **HRMS**:[208] Calculated for $C_{16}H_{21}NO_2Na$ $[(M-C_4H_8O)+Na]^+$: 282.1465, Found: 282.1466

[207] The ^{13}C NMR of this product was also recorded in $(CD_3)_2SO$ at 395 K in order to speed up the equilibrium between the two rotamers.

[208] The molecular ion $[M+Na]^+$ is observed with an intensity of 0.13%. The main peak corresponds to this ion $[(M-C_4H_8O)+Na]^+$.

***N-tert*-Butylcarboxylate 3-benzyltetrahydro-2H-furo[2,3-c]pyrrole-5(3H) (1.115)**



Formula: $C_{18}H_{25}NO_3$ **Mass**: 303.4 g.mol^{-1}

Product **1.115** was prepared according to the general procedure **GP-Co** from *N-tert*-butylcarboxylate 3-(allyloxy)-4-iodopyrrolidine **1.46** (70 mg, 0.20 mmol, 1.0 equiv) by adding phenylmagnesium bromide (0.9 M in THF, 0.44 mL, 0.40 mmol, 2.0 equiv) at 0 °C and stirring at rt. Purification by flash chromatography on silica gel (gradient of eluent PE/EtOAc = 100:0 to 97:3 to 95:5 to 85:5) afforded the title compound **1.115** as a colorless oil as a 80:20 mixture of diastereomers (a/b) (51 mg, 85%).

- **IR** (neat): 1694, 1603, 1477, 1454, 1402, 1365, 1247, 1172, 1120, 1096 1063, 1022 cm^{-1}
- **^{1}H NMR** (400 MHz, $CDCl_3$): δ 7.32 – 7.13 (m, 5H, H_{Ph}), 4.58 (t_{app}, *J* = 5.8 Hz, 0.2H, H_{5b}), 4.49 (m, 0.8H, H_{5a}), 4.00 (brs_{app}, 0.2H, H_{8b}), 3.94 (t_{app}, *J* = 7.6 Hz, 0.8H, H_{8a}), 3.68 (t_{app}, J = 9.0 Hz, 0.8H, $H_{8'a}$), 3.63 – 3.52 (m, 1.2H, H_4 + $H_{8'b}$), 3.51 – 3.32 (m, 2.8H, $H_{4'}$ + H_7 + $H_{7'a}$), 3.14 (m, 0.2H, $H_{7'b}$), 2.80 – 2.60 (m, 3.6H, H_{6a} + H_{9a} + 2H_{10}), 2.55 (m, 0.2H, H_{6b}), 2.37 (brs_{app}, 0.2H, H_{9b}), 1.46 (s, 7.2H, H_{1a}), 1.43 (s, 1.8H, H_{1b})
- **^{13}C NMR** (100 MHz, $CDCl_3$): δ 154.6 (C_3), 140.1 (C_{11a}), 139.8 (C_{11b}), 128.8 (2C_b, C_{Ph}), 128.64 (2C_a, C_{Ph}), 128.59 (2C_b, C_{Ph}), 128.4 (2C_a, C_{Ph}), 126.3 (C_{Ph}), 84.0 (C_{5a}), 83.1 (C_{5b}), 79.5 (C_2), 73.1 (C_{8b}), 71.8 (C_{8a}), 52.9 (C_{4a}), 52.5 (C_{4b}), 44.9 (C_6 or C_9), 44.7 (C_6 or C_9), 44.6 (C_7), 39.1 (C_{10b}), 34.2 (C_{10a}), 28.5 (3C, C_1)
- **MS** (EI, 70 eV) *m/z* (%): 247 (17), 143 (7), 134 (4), 112 (12), 92 (7), 91 (17), 70 (30), 69 (9), 68 (9), 58 (5), 57 (100), 56 (48), 55 (20), 53 (6), 51 (5)
- **HRMS**: Calculated for $C_{18}H_{25}NO_3Na$ $[M+Na]^+$: 326.1727, Found: 326.1728

Chapitre 2 :
Formation de 2-diénylpipéridines par cyclisation catalysée par le fer

I. Bibliographie

Le terme « alcaloïde » a été défini en 1819 par le chimiste Meissner pour désigner les molécules d'origine végétale présentant un caractère basique.[209] Cette dénomination provient de l'arabe « al qyli » qui signifie soude et qui désigne aujourd'hui un alcali (ou métal alcalin) et du suffixe grec « eidos » qui signifie « qui ressemble à ». L'isolement d'alcaloïdes a permis de découvrir certains « principes actifs » de plantes généralement utilisées à des fins médicales et a grandement contribué au développement de l'industrie pharmaceutique à la fin du 19ème siècle. Par exemple, la morphine a été le premier alcaloïde isolé de l'opium en 1817 par Sertürner (Figure 2). La quinine (antipaludique), la caféine ou encore la nicotine (psychotropes) sont d'autres alcaloïdes connus.

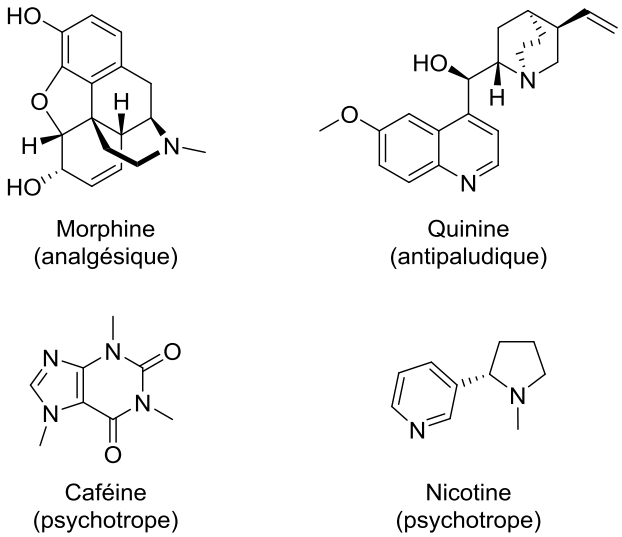


Figure 2

Même si les alcaloïdes sont des molécules azotées généralement hétérocycliques à caractère basique et d'origine naturelle,[210] ils possèdent des structures et des activités biologiques très variées.[211] Un classement des alcaloïdes selon la nature de l'hétérocycle azoté a donc été défini par les chimistes. Parmi la famille d'alcaloïdes comportant une pipéridine,[212] les pipéridines substituées en C2 par un diène de type **2.BA** représentent une classe importante de molécules naturelles (Figure 3).

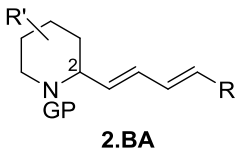


Figure 3

[209] Poisson, « ALCALOÏDES », *Encyclopædia Universalis*, consulté le 29 mai 2017. URL : http://www.universalis.fr/encyclopedie/alcaloides/

[210] Initialement limité aux molécules d'origine végétale, un alcaloïde peut aujourd'hui être d'origine marine ou encore provenir d'animaux terrestres ou d'autres organismes tels que des bactéries.

[211] De nos jours, au moins 10000 alcaloïdes seraient connus.

[212] Strunz, G. M. *The alkaloids : Chemistry and Pharmacology* **1985**, *26*, 89-183.

L'étude bibliographique sera consacrée aux 2-diénylpipéridines.[213] Dans une première partie, nous présenterons brièvement les molécules naturelles qui possèdent ce motif ainsi que leurs propriétés biologiques. Dans une seconde partie, nous décrirons les différentes méthodes rapportées dans la bibliographie pour synthétiser des 2-diénylpipéridines de type **2.BA**.

I.1. Alcaloïdes de type 2-polyénylpipéridines

Une vingtaine de molécules naturelles, incorporant une 2-polyénylpipéridine mono-, di- ou trisubstituée, a aujourd'hui été isolée à partir de végétaux, d'organismes marins ou de bactéries.[214] Après extraction et purification des composés, les structures et les configurations relatives des différents centres stéréogènes ont été déterminées par analyse de spectres de masse et/ou par analyse des spectres RMN. Dans certains cas, la configuration absolue a été déterminée selon des méthodes classiques (estérification en présence des acides de Mosher par exemple) ou grâce à la synthèse totale énantiosélective de la molécule cible et/ou de son énantiomère (plus rarement d'un dérivé).

I.1.1. 2-Diénylpipéridine monosubstituée

La 2-diénylpipéridine monosubstituée (*S*)-**2.B1** a été isolée en 1991 par le groupe de Hamman à partir d'une culture de bactéries *Streptomyces luteogriseus*[215] présente au sein d'un échantillon de sol collecté en Grèce (Figure 4).[216] Une vingtaine d'années plus tard, l'énantiomère (*R*)-**2.B1** a été isolé par le groupe de Ding à partir de bactéries *Streptomyces* contenues dans la plante *Artemisia annua* (armoise annuelle) d'une province chinoise.[217,218] À notre connaissance, aucune synthèse ni aucune étude des propriétés biologiques de la pipéridine **2.B1** n'ont jusqu'à présent été rapportées.

---

[213] Seules les molécules possédant un hétérocycle azoté de type pipéridine seront présentées dans ce chapitre. Par exemple, les clavepictines A et B et la pictamine, dont l'hétérocycle azoté est de type quinolizidine, ainsi que la piclavine C, dont l'hétérocycle azoté est de type indolizidine, ne seront pas abordées dans ce chapitre.
Pour l'isolement et l'étude des activités biologiques des clavepictines A et B et de la pictamine, voir (a) Raub, M. F.; Cardellina, J. H.; Choudhary, M. I.; Ni, C. Z.; Clardy, J.; Alley, M. C. *J. Am. Chem. Soc.* **1991**, *113*, 3178-3180 (b) Kong, F.; Faulkner, D. J. *Tetrahedron Lett.* **1991**, *32*, 3667-3668 (c) Agami, C.; Couty, F.; Evano, G.; Darro, F.; Kiss, R. *Eur. J. Org. Chem.* **2003**, *68*, 2062-2070 (d) Tsuneki, H.; You, Y.; Toyooka, N.; Sasaoka, T.; Nemoto, H.; Dani, J. A.; Kimura, I. *Biol. Pharm. Bull.* **2005**, *28*, 611-614.
Pour l'isolement de la piclavine C, voir Raub, M. F.; Cardellina, J. H. *Tetrahedron Lett.* **1992**, *33*, 2257-2260.
Pour des exemples de synthèses totales des clavepictines A et B et de la pictamine, voir (a) Yu, S.; Pu, X.; Cheng, T.; Wang, R.; Ma, D. *Org. Lett.* **2006**, *8*, 3179-3182 (b) Toyooka, N.; Yotsui, Y.; Yoshida, Y.; Momose, T.; Nemoto, H. *Tetrahedron* **1999**, *55*, 15209-15224 (c) Ha, J. D.; Lee, D.; Cha, J. K. *J. Org. Chem.* **1997**, *62*, 4550-4551 (d) Toyooka, N.; Yotsui, Y.; Yoshida, Y.; Momose, T. *J. Org. Chem.* **1996**, *61*, 4882-4883.

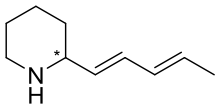
[214] Pour faciliter la compréhension et la notation, le groupement diényle de la pipéridine sera toujours en C2. Signalons que dans le cas des pipéridines trisubstituées, le groupement diényle devrait normalement se trouver en C6 d'après les règles classiques de nomenclature.

[215] *Streptomyces* = genre et *luteogriseus* = espèce.

[216] Grabley, S.; Hammann, P.; Kluge, H.; Wink, J.; Zeeck, A. *J. Antibiot.* **1991**, *44*, 797-800.

[217] Yang, X-Q.; Yang, Y-B.; Zhou, H.; He, G-W.; Zhao, L-X.; Xu, L-H.; Ding, Z-T. *Nat. Prod. Res.* **2013**, *27*, 1191-1196.

[218] Les bactéries utilisées ici sont des endophytes. Un endophyte est un organisme (bactérie ou champignon) qui accomplit tout ou partie de son cycle de vie à l'intérieur d'une plante de manière symbiotique.

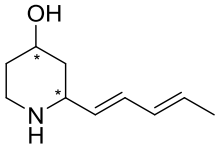


2.B1

Figure 4

I.1.2. 2-Diénylpipéridine disubstituée en C2 et C4

La pipéridine SS20846A [(2*S*,4*S*)-**2.B2**] a été extraite de bactéries *Streptomyces* S20846A et nommée pour la première fois en 1986 (Schéma 85).[219] Quelques années plus tard, cette molécule ainsi que son épimère en C4 (2*S*,4*R*)-**2.B2** ont été isolés par le groupe de Hamman.[216] Enfin, en 1999, le composé (2*R*,4*R*)-**2.B2** a été extrait et les configurations absolues des deux centres stéréogènes ont été déterminées par comparaison avec les structures rapportées précédemment.[220]



2.B2

Schéma 85

I.1.3. 2-Polyénylpipéridines trisubstituées

I.1.3.1. 2-Diénylpipéridines trisubstituées en C2, C3 et C4

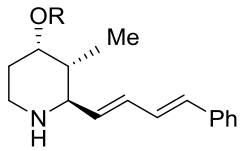
En 1970, les diénomycines A, B et C, possédant une structure de type 2-(4-phénylbutadiényl)pipéridine, ont été découvertes par le groupe de Umezawa.[221] Ces molécules ont été isolées d'une culture de bactéries *Streptomyces* présente au sein d'un échantillon du sol collecté au Népal (Figure 5). La diénomycine A possède une activité sélective vis-à-vis des mycobactéries et plus particulièrement, une activité antibactérienne contre les souches de type *Mycobacterium tuberculosis*[222] $H_{37}Rv$.

[219] Komoto, T.; Yano, K.; Ono, J.; Okawa, J.; Nakajima, T. Physiological active compound SS20846A and their preparation. Jpn. Kokai 35788 (20/02/1986) ; *Chem. Abstr.* **1986**, *105*, 132137w.

[220] Maul, C.; Sattler, I.; Zerlin, M.; Hinze, C.; Koch, C.; Maier, A.; Grabley, S.; Thiericke, R. *J. Antibiot.* **1999**, *52*, 1124-1134.

[221] (a) Umezawa, S.; Tsuchiya, T.; Tatsuta, K.; Horiuchi, Y.; Usui, T.; Umezawa, H.; Hamada, M.; Yagi, A. *J. Antibiot.* **1970**, *23*, 20-27 (b) Umezawa, S.; Tatsuta, K.; Horiuchi, Y.; Tsuchiya, T.; Umezawa, H. *J. Antibiot.* **1970**, *23*, 28-34.

[222] Bactérie responsable de la tuberculose.

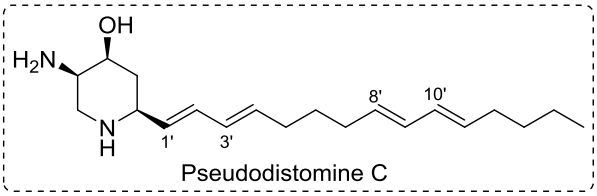


Diénomycine A, R= $COCH(CH_3)_2$
Diénomycine B, R= $COCH_3$
Diénomycine C, R= H

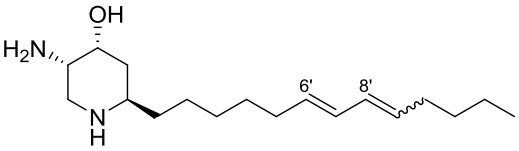
Figure 5

I.1.3.2. 2-Polyénylpipéridines trisubstituées en C2, C4 et C5

La pseudodistomine C, pipéridine trisubstituée dont les configurations absolues sont 2*S*, 4*S* et 5*R*, a été extraite du tunicien[223] *Pseudodistoma kanoko* collecté aux abords de l'île d'Okanawa en 1995 (Figure 6).[224] Les auteurs soulignent que les configurations absolues des centres stéréogènes en C4 et C5 de la pseudodistomine C sont opposées à celles des pseudodistomines A et B isolées à partir de la même source marine.[225] Signalons que la pseudodistomine C présente une activité cytotoxique contre les cellules de lymphomes murins et de carcinomes[226] humains.



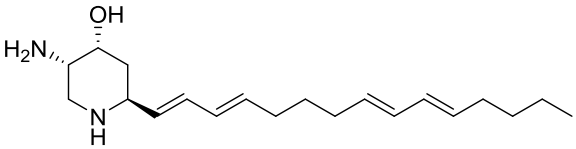
Pseudodistomine C



Pseudodistomine A, (*E*,*E*)
Pseudodistomine B, (*E*,*Z*)

Figure 6

Deux ans plus tard, la pseudodistomine F a été extraite par le groupe de Freyer à partir du tunicien[223] *Pseudodistoma megalarva* situé au large de l'île de Palau dans l'océan Pacifique (Figure 7).[227] Cette molécule présente une structure similaire à la pseudodistomine C mais les configurations absolues des centres stéréogènes (2*S*, 4*R*, 5*S*) sont identiques à celles des pseudodistomines A et B. D'un point de vue biologique, cette molécule possède une activité inhibitrice puissante vis-à-vis du processus de réparation de l'ADN d'une souche de levures *Saccharomyces cerevisiae*.



Pseudodistomine F

Figure 7

[223] Animal invertébré marin.
[224] Kobayashi, J.; Naitoh, K.; Doi, Y.; Deki, K.; Ishibashi, M. *J. Org. Chem.* **1995**, *60*, 6941-6945.
[225] Pour l'isolement, voir Ishibashi, M.; Ohizumi, Y.; Sasaki, T.; Nakamura, H.; Hirata, Y.; Kobayashi, J. *J. Org. Chem.* **1987**, *52*, 450-453. Pour la révision de la structure, voir Kiguchi, T.; Yumoto, Y.; Ninomiya, I.; Naito, T.; Deki, K.; Ishibashi, M.; Kobayashi, J. *Tetrahedron Lett.* **1992**, *33*, 7389-7390. Pour la détermination des configurations absolues, voir Knapp, S.; Hale, J. *J. Org. Chem.* **1993**, *58*, 2650-2651.
[226] Un carcinome est un cancer développé à partir d'un tissu épithélial (peau, muqueuse).
[227] Freyer, A. J.; Patil, A. D.; Killmer, L.; Troupe, N.; Mentzer, M.; Carte, B.; Faucette; L.; Johnson, R. K. *J. Nat. Prod.* **1997**, *60*, 986-990.

I.1.3.3. 2-Polyénylpipéridines trisubstituées en C2, C5 et C6

Plusieurs alcaloïdes d'origine marine ou végétale comportant une pipéridine 2,5,6-trisubstituée ont été isolés entre 1975 et 2017 (Figure 8).[228,229,230,231,232,233,234] Ces alcaloïdes possèdent tous, en plus du motif polyénique en C2 de la pipéridine, un hydroxy ou un méthoxy en C5 et un substituant en C6. Cependant, ils diffèrent par la nature de leurs substituants ainsi que par leurs configurations relatives ou absolues, les groupes en C2 et C6 étant toujours *cis*.

Les propriétés biologiques de ces alcaloïdes ont parfois été étudiées. Par exemple, selon le groupe de Kinghorn, la microgrewiapine A est un agent cytotoxique sélectif des cellules cancéreuses du colon chez l'homme.[229] Ce composé ainsi que ses analogues B et C présentent également une activité en tant qu'antagoniste des récepteurs nicotiniques de l'acétylcholine de type hα3β4 et hα4β2. Notons que les racines, les feuilles, les écorces ou encore les fruits de l'arbuste *Microcos paniculata*, dont sont issues ces molécules, sont couramment utilisés en Asie pour traiter la diarrhée et la fièvre. Le groupe de Bandara a montré que les extraits d'écorce possèdent également une activité insecticide contre les larves de second stade du moustique *Aedes aegypti*.[234] Enfin, selon les auteurs, l'arbuste pourrait également produire ces alcaloïdes pour se défendre des herbivores.

---

[228] Corydendramines A et B, voir Lindquist, N.; Shigematsu, N.; Pannell, L. *J. Nat. Prod.* **2000**, *63*, 1290-1291.

[229] Microcosamines A et B, voir Feng, S-X.; Lin, L-D.; Xu, H-H.; Wei, X-Y. *J. Asian Nat. Prod. Res.* **2008**, *10*, 1155-1158.

[230] Microcosamine C, voir Zhang, G.; Zhang, N.; Wu, H-T.; Chen, D.; Lin, Q-H.; Luo, L-Z. *Nat. Prod. Res.* **2017**, *31*, 169-174.

[231] Microgrewiapines A, B et C, voir Still, P. C.; Yi, B.; González-Cestari, T. F.; Pan, L.; Pavlovicz, R. E.; Chai, H-B.; Ninh, T. N.; Li, C.; Soejarto, D. D.; McKay, D. B.; Kinghorn, A. D. *J. Nat. Prod.* **2013**, *76*, 243-249.

[232] Micropine, voir Aguinaldo, A. M.; Read, R. W. *Phytochemistry* **1990**, *29*, 2309-2313.

[233] Cryptophorine et cryptophorinine, voir Bruneton, J.; Cavé, A. *Tetrahedron Lett.* **1975**, *10*, 739-742.

[234] Composé **2.B3**, voir Bandara, K. A. N. P.; Kumar, V.; Jacobson, U.; Molleyres, L-P. *Phytochemistry* **2000**, *54*, 29-32.

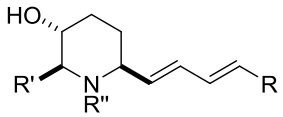
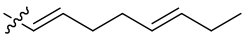
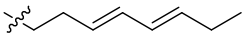
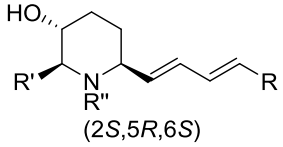
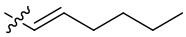
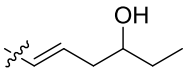
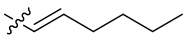
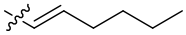
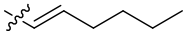
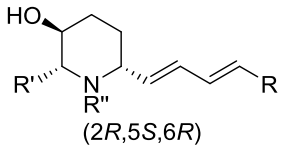
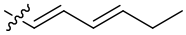
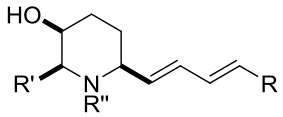
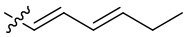
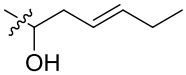
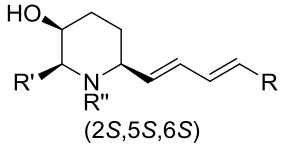
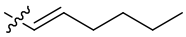
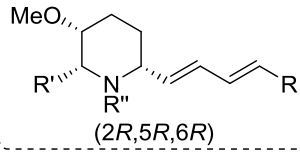
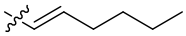
	R''	R	R'	Nom	Isolement
	H		Me	corydendramine A	2000 hydroïde marin *Corydendrium parasiticum*
	H		Me	corydendramine B	
	H		Me	microcosamine A	2008 arbuste *Microcos paniculata*
	H		Me	microcosamine B	
	Me		Me	microgrewiapine A	2013 arbuste *Microcos paniculata*
	Me, O^-		Me	microgrewiapine B	
	Me		CH_2OH	micropine	1990 arbuste *Microcos philippinensis*
	Me		Me	microcosamine C	2017 arbuste *Microcos paniculata*
	Me		Me	cryptophorine	1975 plante *Bathiorhamnus cryptophorus*
	Me		Me	cryptophorinine	
	Me, O^-		Me	microgrewiapine C	2013 arbuste *Microcos paniculata*
	Me		Me	**2.B3**	2000 arbuste *Microcos paniculata*

Figure 8

Afin d'établir les configurations absolues des 2-diénylpipéridines substituées et/ou leurs propriétés biologiques, la synthèse totale de certaines de ces molécules a été réalisée. Des 2-diénylpipéridines ont également servi d'intermédiaires pour réaliser la synthèse totale d'autres alcaloïdes incorporant une pipéridine. Pour ce faire, les chimistes ont mis au point différentes méthodes pour construire le motif 2-diénylpipéridine.

I.2. Méthodes générales d'accès aux 2-diénylpipéridines

Dans cette partie, nous présenterons les deux stratégies qui permettent d'accéder aux 2-diénylpipéridines **2.BA** (Figure 3):

- formation de la pipéridine puis introduction du diène.[235]
- formation de la pipéridine à partir d'un précurseur possédant le diène.

I.2.1. Formation de la pipéridine puis introduction du diène

Lorsque le diène a été introduit après la formation du noyau pipéridine, les 2-diénylpipéridines **2.BA** ont majoritairement été obtenues à partir d'une 2-formylpipéridine **2.BB** en utilisant une réaction de Wittig, une réaction d'Horner-Wadsworth-Emmons (HWE), une réaction de Julia modifiée, une réaction de Julia-Kociensky ou une réaction de Takai (Schéma 86).[236] Notons que les 2-formylpipéridines **2.BB** ont été préparées à partir des 2-vinylpipéridines **2.BD** ou des 2-alkoxyméthylpipéridines **2.BE**. Plus rarement, les 2-diénylpipéridines **2.BA** ont été synthétisées par réaction de Julia-Lythgoe à partir d'une sulfone de type **2.BC**, elle-même formée à partir d'une 2-alkoxyméthylpipéridine **2.BE**.

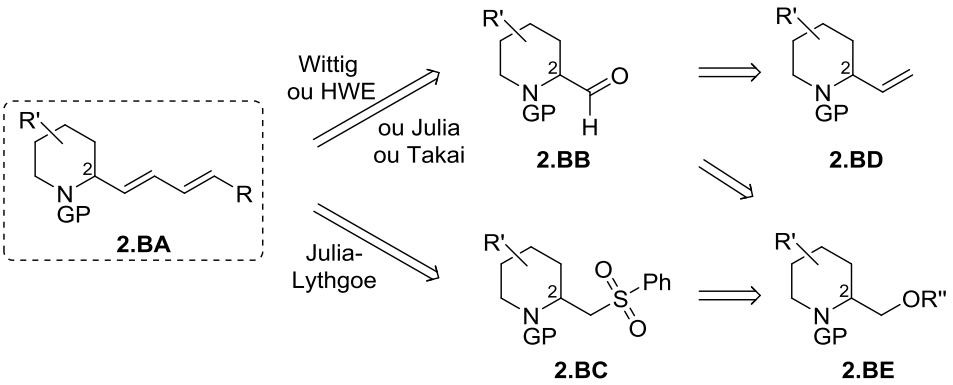
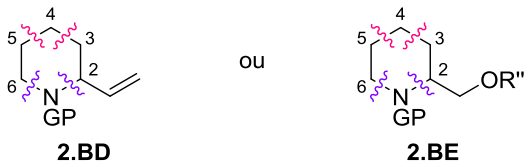


Schéma 86

Pour réaliser la synthèse des 2-vinylpipéridines **2.BD** et des 2-alkoxyméthylpipéridines **2.BE**, l'étape clé est généralement la construction de la pipéridine. Des déconnexions au niveau d'une liaison C–N (C2–N ou C6–N) ou d'une liaison C–C (C3–C4 ou C4–C5) de la pipéridine ont été effectuées (Figure 9).



* Omission du groupement R' par souci de clarté.

Figure 9

[235] Il existe un cas particulier où le diène a été introduit sur un pyridinium, menant à une 2-diénylpipéridine, voir « Annexe I : Addition nucléophile sur un pyridinium ».

[236] Une 2-diénylpipéridine **2.BA** a également été obtenue à partir d'une 2-formylpipéridine **2.BB** par cyclisation radicalaire/cycloréversion, voir « Annexe II : Cyclisation radicalaire / cycloréversion ».

Ainsi, les méthodes d'accès aux 2-diénylpipéridines **2.BA** seront classées selon le type de la liaison créée au moment de la formation du noyau pipéridinique.

I.2.1.1. Formation d'une liaison C–N

- <u>Substitution nucléophile intramoléculaire</u>

Dans le cadre de la synthèse de la pipéridine 2,4-disubstituée (2*R*,4*S*)-**2.B2**, le carbamate **2.B4** a été préparé en 11 étapes à partir de la tropone commerciale puis il a été engagé dans une substitution nucléophile intramoléculaire induite par NaH délivrant la pipéridine **2.B5** avec un rendement de 59% (Schéma 87).[237] La transformation de **2.B5** en 2-formylpipéridine **2.B6** a ensuite été réalisée en trois étapes puis cette 2-formylpipéridine **2.B6** a été engagée dans une oléfination de Wittig avec l'ylure de phosphore **2.B7**.[238] Une isomérisation en présence de I_2 dans le benzène à ta a ensuite été nécessaire pour obtenir le diène de configuration (*E*,*E*) favorisé thermodynamiquement.[239] Ainsi, la molécule cible (2*R*,4*S*)-**2.B2** a été isolée avec un rendement global de 64% à partir de **2.B6**.[240]

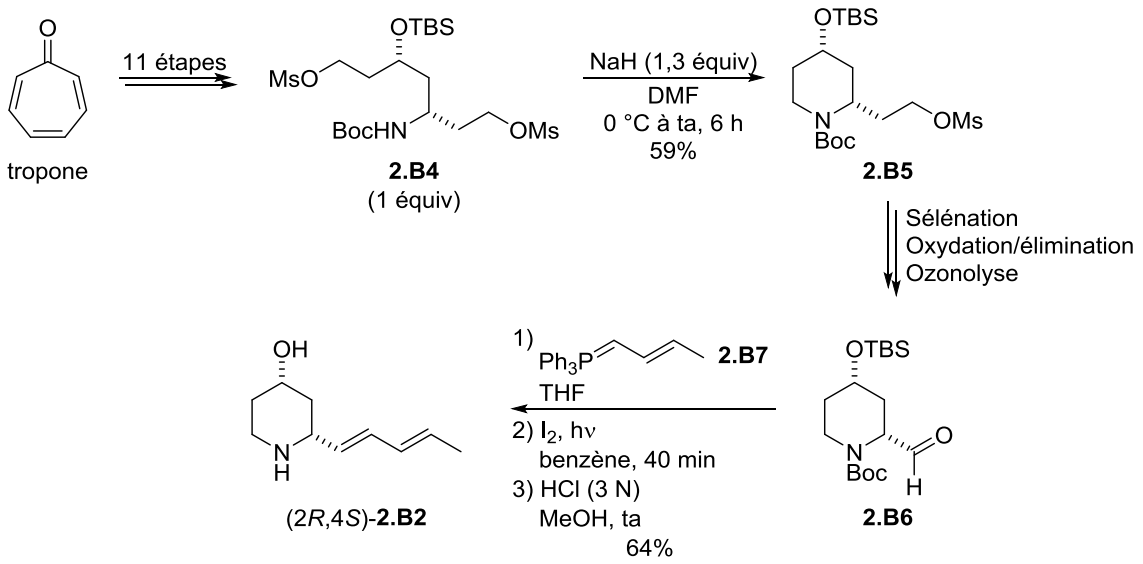


Schéma 87

Afin de synthétiser la microcosamine A, le groupe de Latha a également utilisé une substitution nucléophile intramoléculaire induite par une base pour former le noyau pipéridine.[241] Après avoir préparé le composé **2.B8**[242] en 12 étapes à partir de la D-sérine commerciale, celui-ci a été traité par un large excès de *tert*-BuOK (8 équiv) dans le THF à ta pendant 2 h (Schéma 88). Dans ces conditions,

---

[237] Celestini, P.; Danieli, B.; Lesma, G.; Sacchetti, A.; Silvani, A.; Passarella, D.; Virdis, A. *Org. Lett.* **2002**, *4*, 1367-1370.

[238] Dans l'article, aucune précision n'a été apportée concernant les quantités de réactifs introduites et/ou les temps et températures de réaction (il n'y a pas non plus de partie expérimentale). De plus, aucune information sur la stéréochimie de la double liaison formée n'a été communiquée.

[239] van Rossum, A. J. G.; de Bruin, A. H. M.; Nivard, R. J. F. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 2* **1975**, 1036-1042.

[240] Pour un exemple similaire d'oléfination de Wittig, voir Weston, M. H.; Nakajima, K.; Parvez, M.; Back, T. G. *Chem. Commun.* **2006**, 3903-3905.

[241] Reddy, C. R.; Latha, B.; Warudikar, K.; Singarapu, K. K. *Org. Biomol. Chem.* **2016**, *14*, 251-258.

[242] Le rapport diastéréoisomérique de ce composé n'a pas été déterminé par les auteurs.

la pipéridine **2.B9** souhaitée ainsi que le diastéréoisomère 5-*épi*-**2.B9** ont été isolés avec des rendements respectifs de 81% et de 7%. La 2-formylpipéridine **2.B10**, obtenue en deux étapes à partir de la pipéridine **2.B9**, a ensuite été traitée par la sulfone **2.B11** en présence de KHMDS et de l'éther 18-couronne-6 (18-crown-6). Ainsi, la réaction de Julia-Kociensky a permis d'obtenir la 2-triénylpipéridine **2.B12**, précurseur de la microcosamine A, avec un bon rendement de 72% sous la forme d'un seul isomère (*E*,*E*,*E*).[243,244]

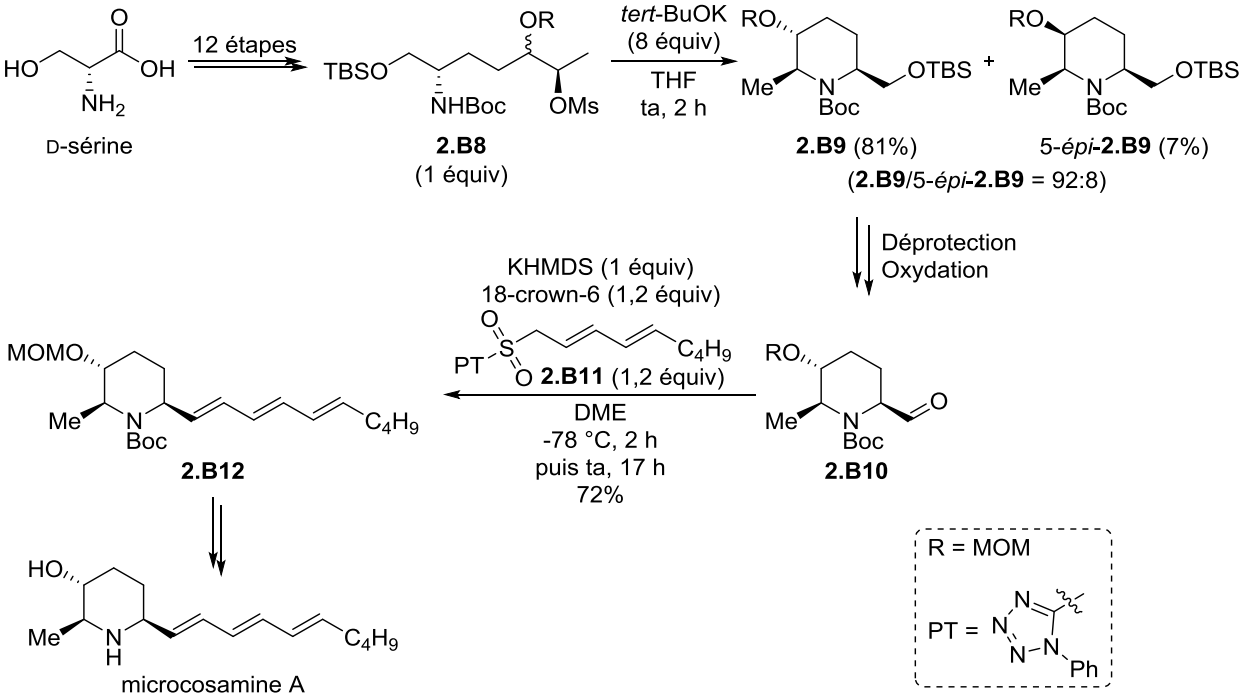


Schéma 88

- <u>Amination réductrice</u>

Pour réaliser la synthèse de l'alcaloïde **2.B3** possédant des propriétés insecticides, Kitahara *et al.* ont formé la pipéridine **2.B15** à partir de l'intermédiaire **2.B13** grâce à une amination réductrice séquentielle en deux étapes, le composé **2.B13** ayant été obtenu en huit étapes à partir de la D-alanine (Schéma 89).[245] Suite à la déprotection de l'amine **2.B13** par le TFA, une cyclisation spontanée sur la cétone a conduit à l'imine **2.B14** qui a ensuite été directement engagée dans une étape de réduction par hydrogénation (Pd/C, H_2). La pipéridine **2.B15** a alors été isolée sous la forme d'un seul isomère avec un rendement global de 81% sur les deux étapes. À ce stade, les auteurs supposent que les trois groupes sont en *cis* l'un par rapport à l'autre grâce à l'approche du catalyseur de palladium par la face la moins encombrée de l'imine **2.B14**. Le motif polyénique a ensuite été introduit grâce à une réaction de Julia modifiée appliquée à la 2-formylpipéridine **2.B16** en utilisant la

[243] Pour une revue sur les réactions de Julia, voir Aïssa, C. *Eur. J. Org. Chem.* **2009**, 1831-1844.
[244] La présence d'éther 18-couronne-6 au sein du milieu réactionnel permet généralement d'améliorer la sélectivité de la réaction.
[245] Nakatani, Y.; Oshita, J.; Ishigami, K.; Watanabe, H.; Kitahara, T. *Tetrahedron* **2006**, *62*, 160-165.

sulfone **2.B17**.[246] Dans ces conditions, le triène **2.B18**, précurseur de l'alcaloïde **2.B3**, a été isolé avec un rendement de 78% et une sélectivité (*E*,*E*,*E*)/(*Z*,*E*,*E*) de 3:1.[247,248]

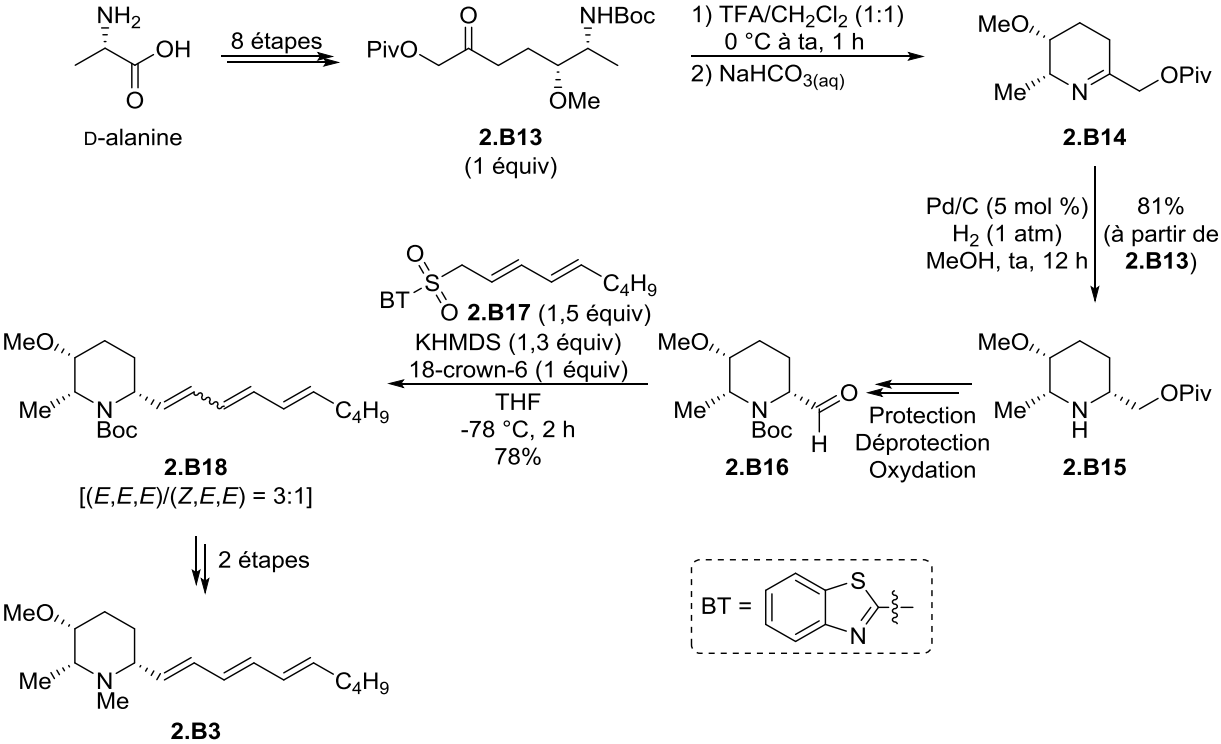


Schéma 89

Dans le cadre de la synthèse de l'alcaloïde (2*S*,4*R*)-**2.B2**, le groupe d'Occhiato a utilisé une stratégie qui repose sur une réaction monotope de réduction d'un nitrile/lactamisation catalysée par un complexe de platine *via* un amino-ester non isolé (Schéma 90).[249] Ainsi, lorsque le nitrile **2.B19** commercial (ee = 96%) a été hydrogéné [PtO_2, H_2, MeOH], la pipéridone **2.B20** a été isolée avec un rendement de 99%.[250] La 2-formylpipéridine **2.B21** a ensuite été formée à partir du lactame **2.B20** en six étapes puis elle a été engagée dans une réaction de Takai ($CrCl_2$/CHI_3) suivie d'un couplage de Suzuki catalysé par du palladium en présence du *trans*-1-propénylboronate MIDA (MIDA = *N*-méthyliminodiacétique) **2.B23**.[251] Ainsi, la pipéridine **2.B24** a été obtenue avec un rendement global de 66% à partir du substrat **2.B21**. Notons que cette stratégie Takai/Suzuki présente l'avantage non négligeable de mener au diène sous la forme du seul isomère (*E*,*E*).

---

[246] Les réactions de Wittig et de HWE ont également été testées par les auteurs pour obtenir **2.B18** mais de faibles rendements ont été obtenus.

[247] Une sélectivité (*E*,*E*,*E*)/(*Z*,*E*,*E*) de 1:1 a été obtenue dans les mêmes conditions mais en absence d'éther 18-couronne-6.

[248] Pour un exemple très similaire de réaction de Julia, voir McCrea-Hendrick, M.; Nichols, C. J. *Synth. Commun.* **2009**, *39*, 3611-3620.

[249] Scarpi, D.; Avataneo, O.; Prandi, C.; Venturello, P.; Occhiato, E. G. *Synthesis* **2012**, *44*, 3688-3692.

[250] Vink, M. K. S.; Schortinghuis, C. A.; Luten, J.; van Maarseveen, J. H.; Schoemaker, H. E.; Hiemstra, H.; Rutjes, F. P. J. T. *J. Org. Chem.* **2002**, *67*, 7869-7871.

[251] La stratégie qui consiste à construire le diène grâce à une réaction de Takai suivie d'un couplage de Sonogashira et d'une hydrogénation a également été mise au point, voir (a) Chackalamannil, S.; Davies, R. J.; Asberom, T.; Doller, D.; Leone, D. *J. Am. Chem. Soc.* **1996**, *118*, 9812-9813 (b) Chackalamannil, S.; Davies, R. J. *Org. Lett.* **2001**, *3*, 1427-1429.

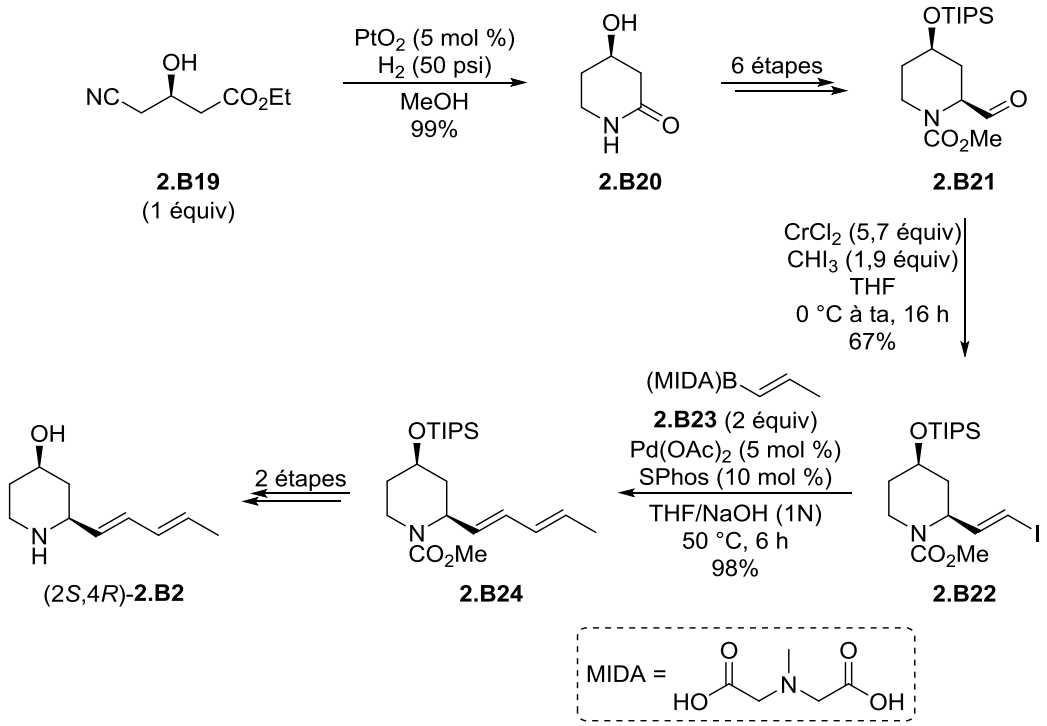


Schéma 90

- <u>Aza-mercuration</u>

Pour synthétiser la micropine, la stratégie développée par le groupe de Read a consisté à former la pipéridine par azamercuration suivie d'une démercuration oxydante (Schéma 91).[252,253] Pour ce faire, le carbamate **2.B25** a d'abord été synthétisé à partir de la L-sérine puis il a été traité par le $Hg(TFA)_2$ (1,5 équiv) (THF, ta, 24 h). Après l'ajout d'une solution aqueuse de $NaHCO_3$ et d'une solution aqueuse de KBr, une démercuration oxydante induite par $NaBH_4$ (1,4 équiv) en présence de O_2 a permis d'isoler la 2-hydroxyméthylpipéridine trisubstituée **2.B26** avec un rendement modéré de 40% et un rapport diastéréoisomérique (2,5-*cis*)/(2,5-*trans*) de 60:40.[214] Les auteurs soulignent qu'une chute de rendement de 40% à 22% a été observée en utilisant $Hg(OAc)_2$.[254]

La diastéréosélectivité modeste en faveur du composé (2,5-*cis*)-**2.B26** pourrait provenir d'une meilleure stabilisation de l'état de transition dans le cas où le méthylène du pont mercuronium est en position axiale par rapport à l'état de transition où le méthylène du pont mercuronium est en position équatoriale.

[252] Bayquen, A. V.; Read, R. W. *Tetrahedron* **1996**, *52*, 13467-13482.

[253] Pour deux autres exemples d'aza-mercuration, voir (a) référence 224 (b) Doi, Y.; Ishibashi, M.; Kobayashi, J. *Tetrahedron* **1996**, *52*, 4573-4580.

[254] Une légère baisse du rapport diastéréoisomérique (2,5-*cis*)/(2,5-*trans*) de **2.B26** à 56:44 a également été observée.

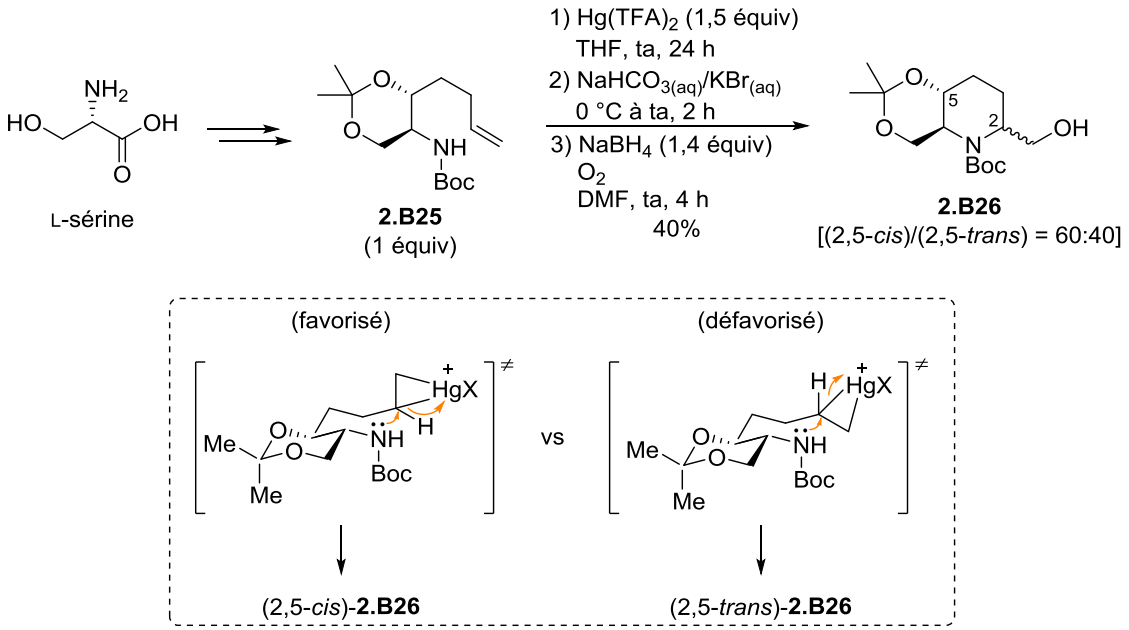


Schéma 91

La suite de la synthèse prévoyait une oxydation de l'alcool primaire en aldéhyde dans les conditions de Swern mais, afin de favoriser l'épimérisation en C2 lors de cette étape d'oxydation, le groupe *tert*-butylcarbamate de l'atome d'azote des pipéridines **2.B26** [(2,5-*cis*)/(2,5-*trans*) = 75:25] a été transformé en méthyle [**2.B27**, 52%, (2,5-*cis*)/(2,5-*trans*) = 70:30] puis l'alcool a été oxydé. Contrairement à ce que les auteurs souhaitaient, une épimérisation totale vers le composé (2,5-*trans*) n'a pas eu lieu puisqu'un mélange des produits (2,5-*cis*)-**2.B28** et (2,5-*trans*)-**2.B28** a été isolé [(2,5-*cis*)-**2.B28** 49%, (2,5-*trans*)-**2.B28** 20%] (Schéma 92).[255]

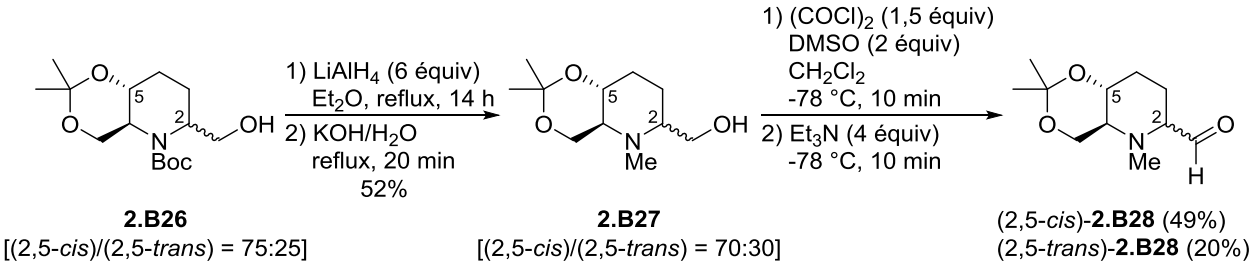


Schéma 92

Pour introduire le triène, les auteurs ont utilisé une réaction de Horner-Wadsworth-Emmons en traitant le mélange des diastéréoisomères **2.B28** [(2,5-*cis*)/(2,5-*trans*) = 80:20] par le phosphonate de diéthyle **2.B29**[256] (Schéma 93). Cependant, les deux produits majoritaires (2,5-*cis*)-**2.B30** et (2,5-*trans*)-**2.B30** [(2,5-*cis*)/(2,5-*trans*) = 74:26] ont été formés en mélange avec les diastéréoisomères **2.B31** minoritaires. Après purification sur silice, le produit majoritaire

[255] Le groupe de Kitahara (référence 245) a observé que l'épimérisation du carbone en C2 d'une *N*-Me-pipéridine similaire se produit au moment de la purification sur gel de silice. En partant d'un substrat énantiomériquement enrichi, les auteurs obtiennent un mélange de diastéréoisomère (1:1) après purification. Ils ont donc dans leur cas décidé d'engager la *N*-Me-2-formylpipéridine dans la réaction suivante sans purification. Ils ont également noté que l'analogue *N*-Boc-2-formylpipéridine est stable sur gel de silice.

[256] Préparation de **2.B29** en trois étapes à partir du (2*E*,4*E*)-nonadiénal commercial, voir référence 252.

(2,5-*cis*)-**2.B30** a été isolé mais aucun rendement n'a été indiqué. Signalons que l'isomère (2,5-*trans*)-**2.B30**, précurseur de la micropine, a également été obtenu mais avec un très faible rendement de 3%.

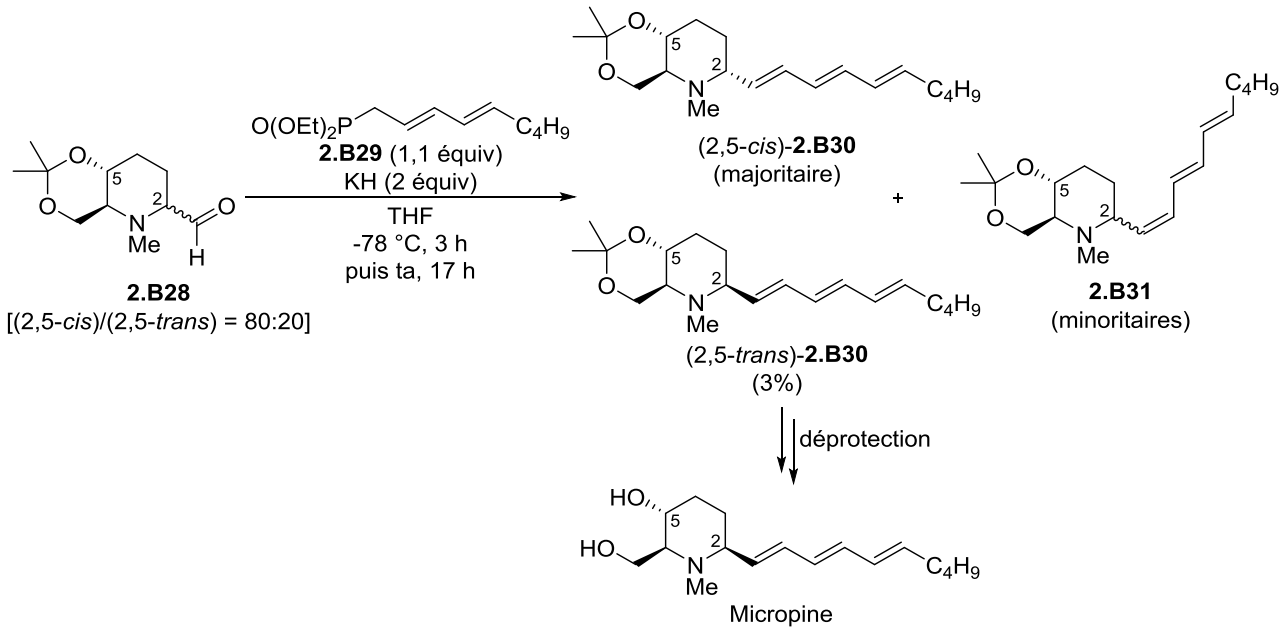


Schéma 93

- <u>Cyclisation d'amino alcools allyliques catalysée par des complexes de palladium</u>

Dans le cadre de la synthèse de l'alcaloïde SS20846A, le groupe de Hirai a eu recours à une méthode métallo-catalysée fréquemment utilisée pour synthétiser des pipéridines, à savoir la cyclisation d'amino alcools allyliques catalysée par des sels de palladium.[257] Lorsque le carbamate **2.B32**, synthétisé en 11 étapes à partir du (*S*)-glycidol commercial, a été traité par du $PdCl_2(MeCN)_2$ (THF, 0 °C, 1 h), une amino-palladation suivie d'une β-hydroxy élimination a conduit à la pipéridine **2.B33** avec un excellent rendement de 89% sous la forme d'un mélange de diastéréoisomères (*trans*/*cis* = 85:15) (Schéma 94).

D'après les auteurs, la diastéréosélectivité obtenue lors de la cyclisation pourrait s'expliquer *via* les états de transition qui mènent respectivement aux produits *trans*-**2.B33** et *cis*-**2.B33**. En effet, une interaction non liante défavorable entre le complexe de palladium et le groupe *N*-Boc serait plus importante dans l'état de transition qui mène à la pipéridine *cis*-**2.B33** que dans l'état de transition qui mène à la pipéridine *trans*-**2.B33**.

[257] Yokoyama, H.; Otaya, K.; Yamaguchi, S.; Hirai, Y. *Tetrahedron Lett.* **1998**, *39*, 5971-5974.

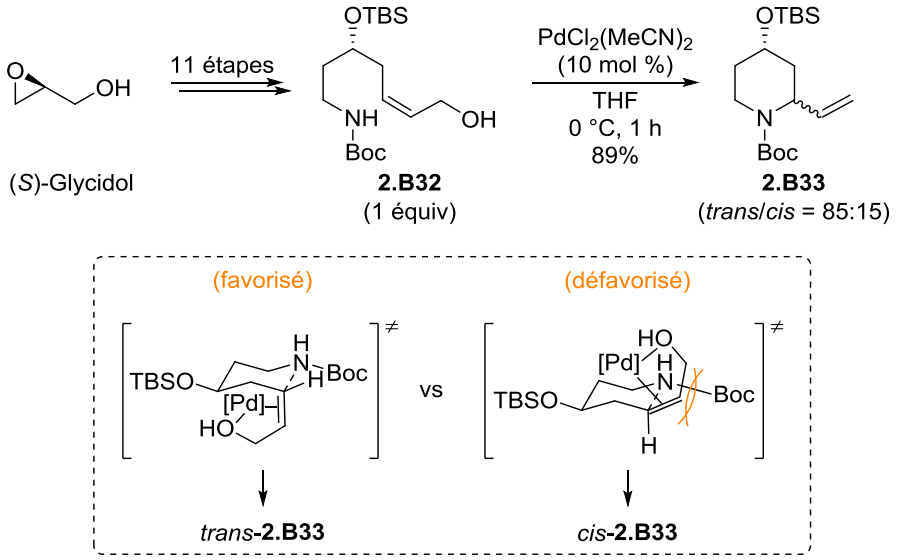


Schéma 94

La 2-formylpipéridine **2.B34** (*trans*/*cis* = 85:15), formée à partir de la 2-vinylpipéridine **2.B33** (*trans*/*cis* = 85:15), a été directement engagée dans la réaction de Horner-Wadsworth-Emmons en présence du phosphonate **2.B35** puis la fonction ester a été réduite en alcool pour mener à un mélange constitué de la 2-vinylpipéridine **2.B36** et de son diastéréoisomère 2-*épi*-**2.B36** (**2.B36**/2-*épi*-**2.B36** = 85:15) avec un rendement de 77% (Schéma 95). Après séparation, l'alcool primaire de la pipéridine **2.B36** a été oxydé dans les conditions de Swern puis une réaction de Wittig en présence du sel de phosphonium **2.B37** et une déprotection de l'alcool secondaire ont ensuite été réalisées. Enfin, une isomérisation du diène peu efficace (I_2, benzène, ta, 30%)[239] a été nécessaire pour obtenir la 2-diénylpipéridine **2.B38** avec un rendement global de 22% sur les quatre étapes.[238] Après une déprotection de l'alcool en C4 et de l'amine, l'alcaloïde cible SS20846A a été isolé.

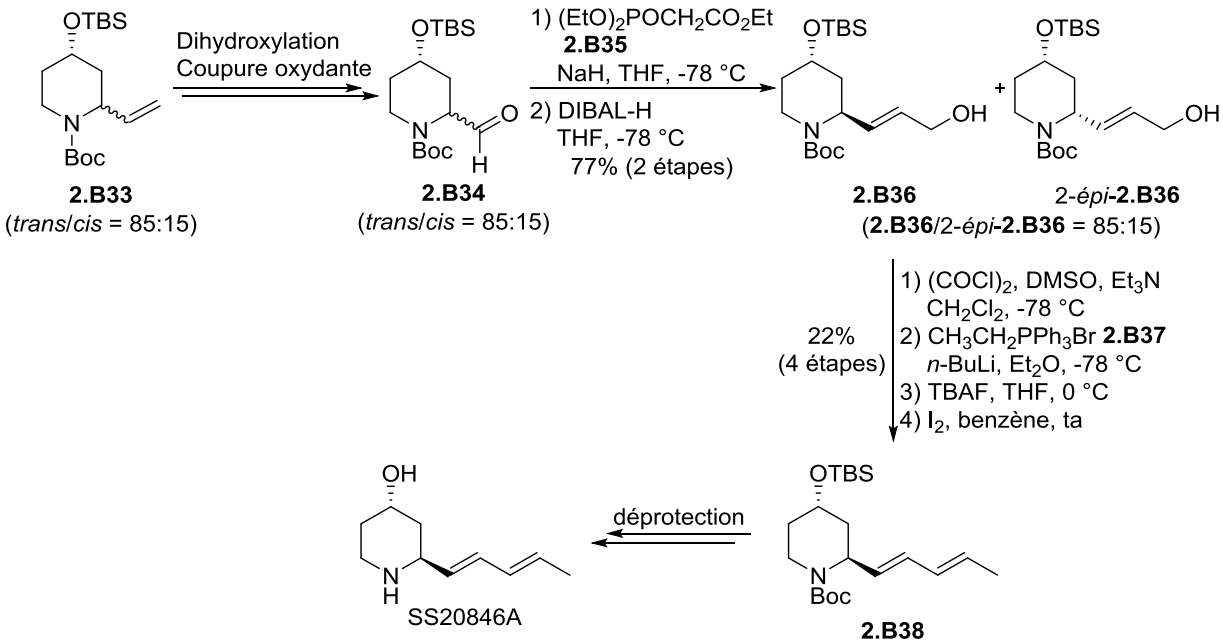


Schéma 95

Plus récemment, les mêmes auteurs ont utilisé une stratégie similaire pour synthétiser la diénomycine C (Schéma 96).[258] Après cyclisation catalysée par $PdCl_2(MeCN)_2$ de l'alcool allylique **2.B40**, obtenu en 17 étapes à partir du 1,3-propanediol **2.B39** commercial, la pipéridine **2.B41** a été isolée avec un rendement de 82%.[259] Cette fois, la cyclisation est parfaitement diastéréosélective puisqu'un seul isomère a été formé. Le diène a ensuite été construit en une étape à partir de la 2-formylpipéridine **2.B42** par réaction de Horner-Wadsworth-Emmons en présence du (*E*)-cinnamylphosphonate de diéthyle **2.B43**. Dans ce cas, la sélectivité de la réaction est excellente puisque la (*E*,*E*)-2-diénylpipéridine **2.B44** a été isolée avec un rendement de 78%.

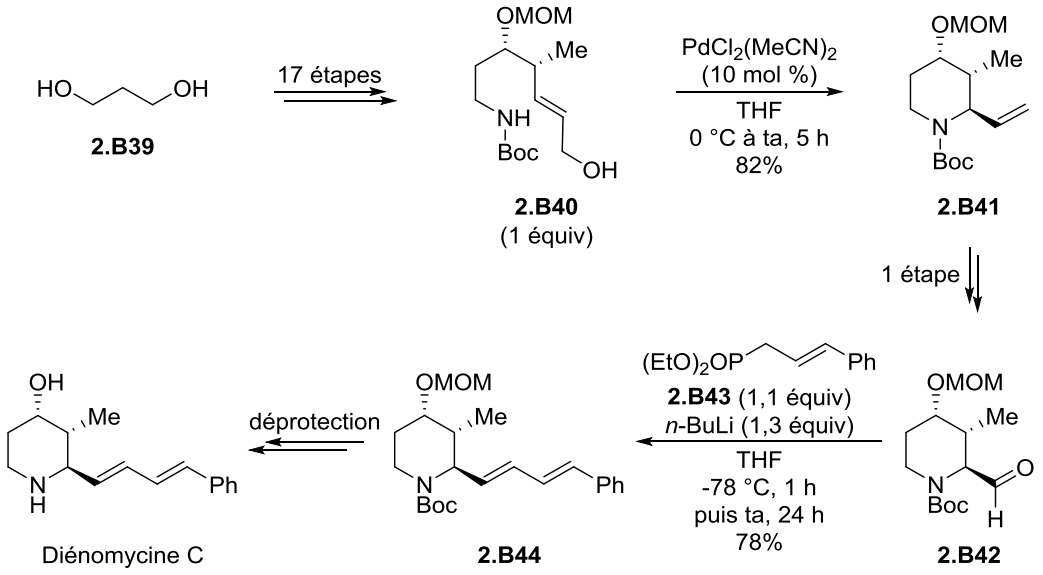


Schéma 96

La synthèse d'alcaloïdes incorporant un motif 2-diénylpipéridine, où le noyau pipéridine a d'abord été formé grâce à la construction d'une liaison C–N, a donc été décrite. Une autre stratégie, où le cycle azoté à 6 chaînons est construit grâce à la création d'une liaison C–C, a également été utilisée.

I.2.1.2. Formation d'une liaison C–C

- <u>Condensation de Dieckmann</u>

Dans le cadre de la synthèse de la pseudodistomine F, la construction de la pipéridine grâce à une condensation de Dieckmann a été envisagée par le groupe de Sun. Le diester **2.B46**, obtenu en quatre étapes à partir de l'alcool primaire **2.B45** dérivé de l'acide L-aspartique, a été traité par EtONa formé *in situ* (Na/EtOH) (Schéma 97).[260] Après un traitement par du chlorure de *tert*-butyldiméthylsilyle (TBSCl), les deux régioisomères **2.B47** et **2.B48** ont été isolés dans un rapport **2.B47**/**2.B48** de 1,6:1.[261] Lorsque ces deux composés ont été hydrogénés en présence de nickel de Raney [Ni(Raney)], le substrat **2.B47** a été le seul à réagir. La plus grande gêne stérique autour de la

[258] Yokoyama, H.; Hayashi, Y.; Nagasawa, Y.; Ejiri, H.; Miyazawa, M.; Hirai, Y. *Tetrahedron* **2010**, *66*, 8458-8463.
[259] Les centres stéréogènes en C3 et en C4 de la pipéridine **2.B41** ont été introduits au cours de la synthèse de l'intermédiaire **2.B40** grâce à une époxydation de Sharpless énantiosélective.
[260] Ma, D.; Sun, H. *J. Org. Chem.* **2000**, *65*, 6009-6016.
[261] Régioisomères non séparables, rapport déterminé par analyse du spectre RMN ^{1}H.

double liaison de **2.B48** expliquerait l'inertie de ce composé vis-à-vis de l'hydrogénation. Afin de faciliter la séparation des deux composés obtenus, le mélange a été traité par de l'acide *p*-toluènesulfonique (APTS) dans le MeOH. Ainsi, le β-hydroxyester **2.B49** et le β-cétoester **2.B50** ont respectivement été isolés avec des rendements de 42% et de 27% sur les quatre étapes.
Signalons que l'hydrogénation du composé **2.B47** est parfaitement diastéréosélective. La structure d'un composé semblable à **2.B47** a été établie par diffraction des rayons X et indique que le groupe -Boc et le groupe -CH_2OTBS ont une stéréochimie relative *trans*. Dans ce cas, l'approche du nickel sur la face la moins encombrée, à savoir celle du groupe -CH_2OTBS, serait favorisée.

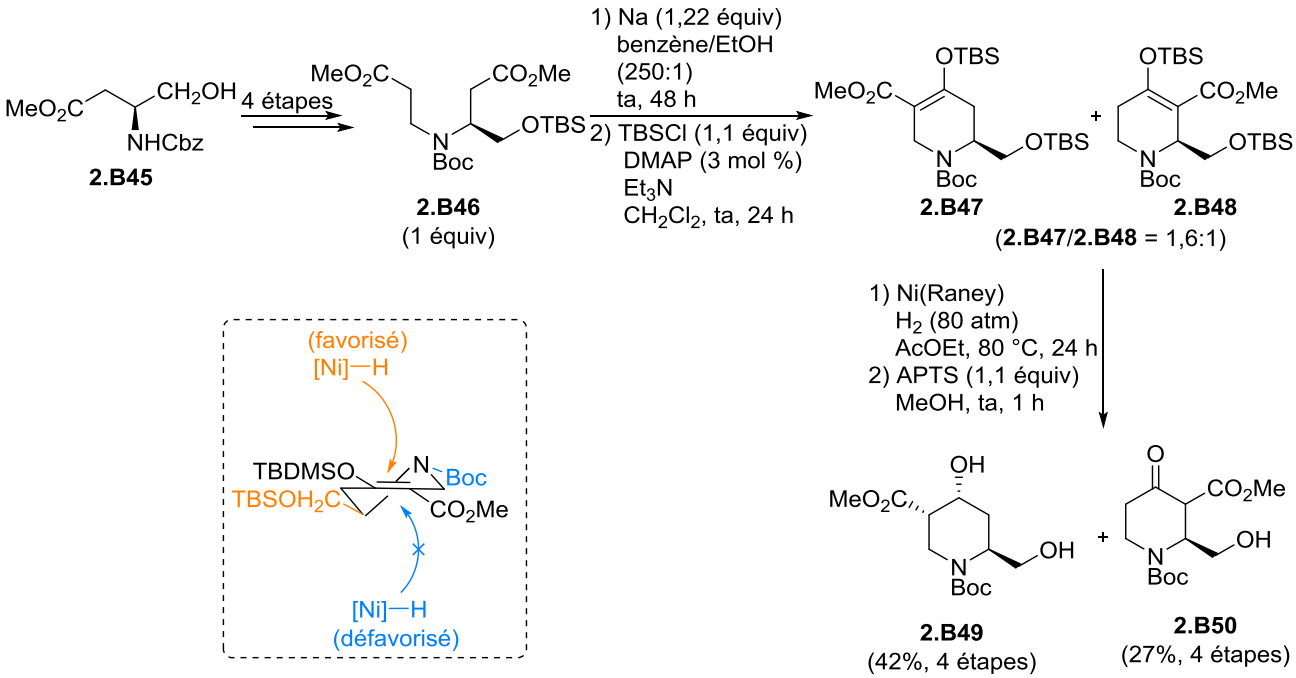


Schéma 97

Contrairement aux exemples précédents, les auteurs ont choisi de construire le diène en utilisant une réaction de Julia-Lythgoe où la phénylsulfone serait au préalable introduite sur le noyau pipéridine. Pour ce faire, l'intermédiaire **2.B49** a d'abord été transformé en phénylsulfone **2.B51** en sept étapes et cette sulfone a ensuite été engagée dans une réaction de Julia-Lythgoe avec l'aldéhyde **2.B52** (Schéma 98). La 2-diénylpipéridine souhaitée **2.B53** a été isolée avec un rendement de 52% sous la forme du seul isomère (*E*,*E*,*E*,*E*).[262]

[262] Pour une réaction de Julia-Lythgoe à partir d'un diastéréoisomère de **2.B51**, voir référence 253b.

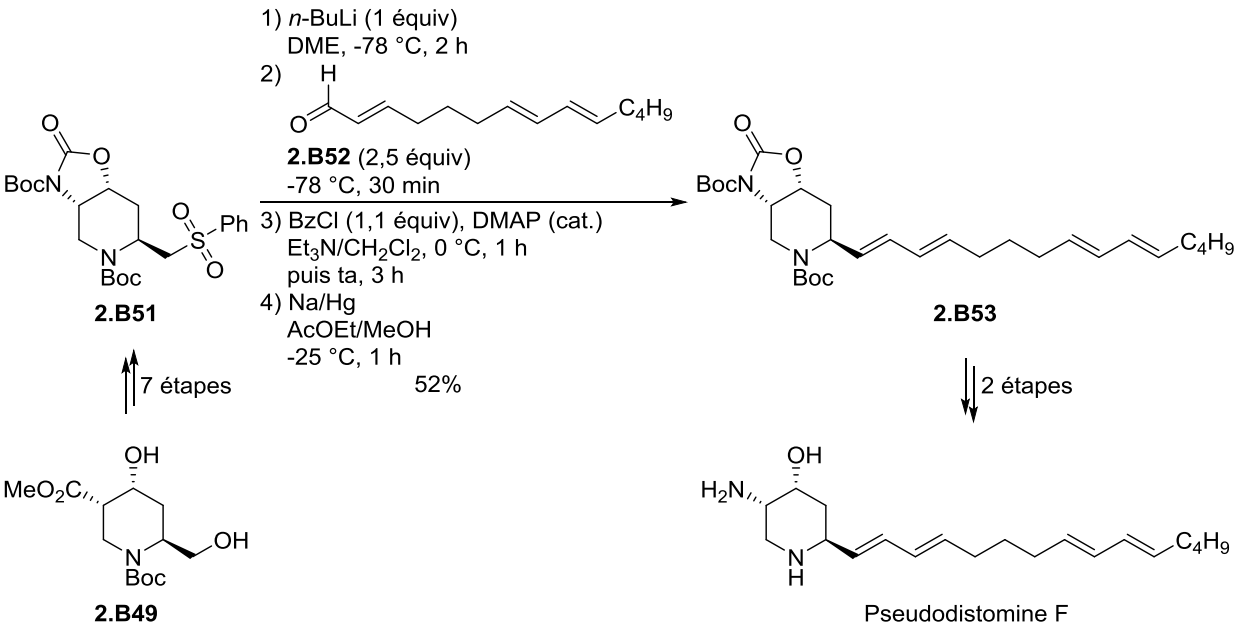


Schéma 98

- <u>Métathèse cyclisante</u>

Une stratégie de choix pour former le cycle pipéridinique est la formation d'une liaison C–C par métathèse cyclisante catalysée par un complexe de ruthénium. En 2001, le groupe de Johnson a utilisé cette méthode pour réaliser la synthèse de l'alcaloïde SS20846A•HCl (Schéma 99).[263] L'oxazolidinone **2.B55**, obtenue à partir du (*Z*)-2-butène-1,4-diol **2.B54** en six étapes,[264] a été traitée par le catalyseur de Grubbs de première génération (**G-I**)[265] pour conduire à la tétrahydropyridine **2.B56** avec un rendement de 88%. La tétrahydropyridine **2.B56** a ensuite été traitée par I_2 en présence de benzoate d'argent (AgOBz)[266] pour conduire à l'iodoester **2.B57** (75%). La configuration relative des trois centres stéréogènes a été confirmée par une analyse du cliché de diffraction des rayons X. La 2-alkoxypipéridine **2.B58** a été isolée avec un excellent rendement de 92% après une déshalogénation de **2.B57** en présence de nickel de Raney.[267] Sept étapes supplémentaires, incluant une réaction de Wittig ainsi qu'une isomérisation du diène, ont ensuite été nécessaires pour obtenir l'alcaloïde cible SS20846A•HCl.

[263] Sabat, M.; Johnson C. R. *Tetrahedron Lett.* **2001**, *42*, 1209-1212.
[264] Sabat, M.; Johnson C. R. *Org. Lett*. **2000**, *2*, 1089-1092.
[265] Dans l'article, aucune précision n'a été apportée concernant les quantités de réactifs introduites et/ou les temps et températures de réaction (il n'y a pas non plus de partie expérimentale).
[266] Les auteurs parlent ici de conditions de la réaction de Prevost. Or, classiquement, la réaction de Prevost transforme un diène en diol de configuration *anti* grâce au passage par un intermédiaire de type diester. Ici, l'intermédiaire diester n'a pas été formé, ce qui laisse supposer qu'un seul équivalent de benzoate d'argent a été introduit.
[267] Cette transformation a été très lente en présence de Pd/C et de Et_3N.

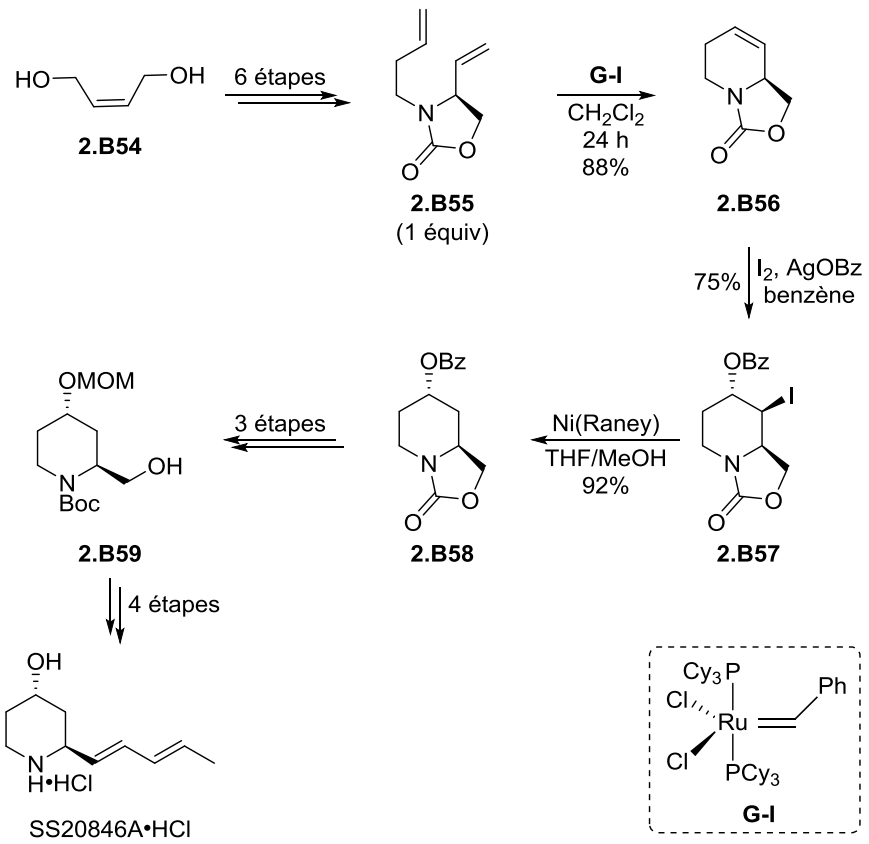
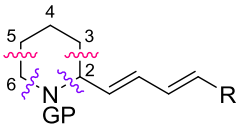


Schéma 99

En résumé, le motif 2-diénylpipéridinique a été construit en deux temps. Dans un premier temps, la pipéridine a été formée grâce à la création d'une liaison C–N ou d'une liaison C–C et dans un second temps, le diène a été introduit grâce à diverses réactions de type Wittig, HWE, Julia ou Takai. Cependant, ces oléfinations sont parfois peu efficaces puisqu'elles peuvent mener à des mélanges d'isomères avec des rendements de modérés à faibles. Pour contourner ces problèmes, la construction de 2-diénylpipéridines à partir de synthons commerciaux possédant déjà le diène a été réalisée.

I.2.2. Formation de la pipéridine à partir d'un précurseur possédant le diène

De la même façon que précédemment, le noyau pipéridinique a été formé grâce à la construction d'une liaison C–N (C2–N ou C6–N) ou d'une liaison C–C (C2–C3 ou C5–C6) (Figure 10).[268]



2.BA

* Omission du groupement R' par souci de clareté.

Figure 10

[268] La réaction de cycloaddition [4+2] est un cas particulier.

I.2.2.1. Formation d'une liaison C–N

- <u>Double amination réductrice</u>

En 2007, la synthèse diastéréosélective de la *N*-benzyl-2-diénylpipéridine **2.B64** et de la *N*-allyl-2-diénylpipéridine **2.B65** a été développée par le groupe de Cox grâce à deux aminations réductrices successives (Schéma 100).[269,270] La préparation du céto-aldéhyde racémique **2.B61** a d'abord été réalisée en six étapes à partir du sorbaldéhyde **2.B60** commercial. Notons que le diène de **2.B61** est coordinné par le complexe de fer $Fe(CO)_3$.[271,272] Ce complexe permet d'induire une chiralité planaire[273] à l'origine de l'excellente diastéréosélectivité observée lorsque le composé **2.B61** et les amines primaires **2.B62** et **2.B63** ont été traités par $NaBH(OAc)_3$. En effet, les produits souhaités **2.B64** et **2.B65** ont été isolés avec de bons rendements sous la forme d'un seul diastéréoisomère. La décomplexation du diène par H_2O_2/NaOH[274] ou $CuCl_2$[275] mène facilement aux pipéridines **2.B66** et **2.B67** qui sont ici racémiques. Toutefois, notons que l'utilisation d'un intermédiaire de type **2.B61** énantioenrichi mènerait à une 2-diénylpipéridine optiquement active.[276]

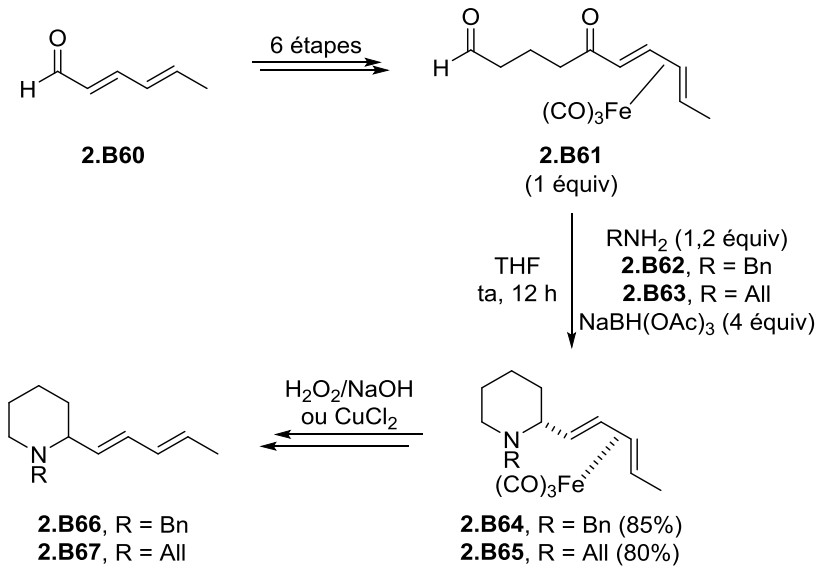


Schéma 100

[269] William, I.; Reeves, K.; Kariuki, B. M.; Cox, L. R. *Org. Biomol. Chem.* **2007**, *5*, 3325-3329.

[270] Cette stratégie avait été mise au point par le même groupe pour la préparation de 2-diénylpyrrolidines, voir William, I.; Kariuki, B. M.; Reeves, K.; Cox, L. R. *Org. Lett.* **2006**, *8,* 4389-4392.

[271] De manière générale, un diène coordinné par $Fe(CO)_3$ peut être préparé à partir des complexes de fer $Fe(CO)_5$ ou $Fe_2(CO)_9$, voir par exemple (a) Franck-Neumann, M.; Briswalter, C.; Chemla, P.; Martina, D. *Synlett* **1990**, 637-640 (b) Fleckner, H.; Grevels, F. W.; Hess, D. *J. Am. Chem. Soc.* **1984**, *106*, 2027-2032.

[272] Pour une revue sur les complexes diène-fer, voir Bauer, I.; Knölker, H. J. The Chemistry of Diene-Iron and Dienyl-Iron Complexes. In Patai's Chemistry of Functional Groups : Chemistry of Organoiron Compounds; Marek, I; Rappoport, Z.; Ed.; Wiley-VCH, **2014**, 155-232.

[273] Knölker, H-J. *Chem. Rev.* **2000**, *100*, 2941-2962.

[274] Franck-Neumann, M.; Heitz, M. P.; Martina, D. *Tetrahedron Lett.* **1983**, *24*, 1615-1616.

[275] Thompson, D. J. *J. Organomet. Chem.* **1976**, *108*, 381-383.

[276] Voir « I.2.2.2. Formation d'une liaison C–C ».

La formation de **2.B64** est due à deux aminations réductrices successives. Une première amination réductrice entre l'aldéhyde **2.B61** et la benzylamine **2.B62** mène à l'amine secondaire **2.B68** (Schéma 101). La condensation intramoléculaire de l'amine secondaire **2.B68** avec la fonction cétone entraîne la formation de l'iminium intermédiaire **2.B69**. Signalons que cet iminium adopte majoritairement une conformation s-*trans* car la conformation s-*cis* est défavorisée à cause de la gêne stérique entre le benzyle de l'atome d'azote et le proton vinylique du diène. L'hydrure attaque ensuite l'iminium cyclique sur la face opposée au complexe $Fe(CO)_3$, générant uniquement le diastéréoisomère **2.B64**.

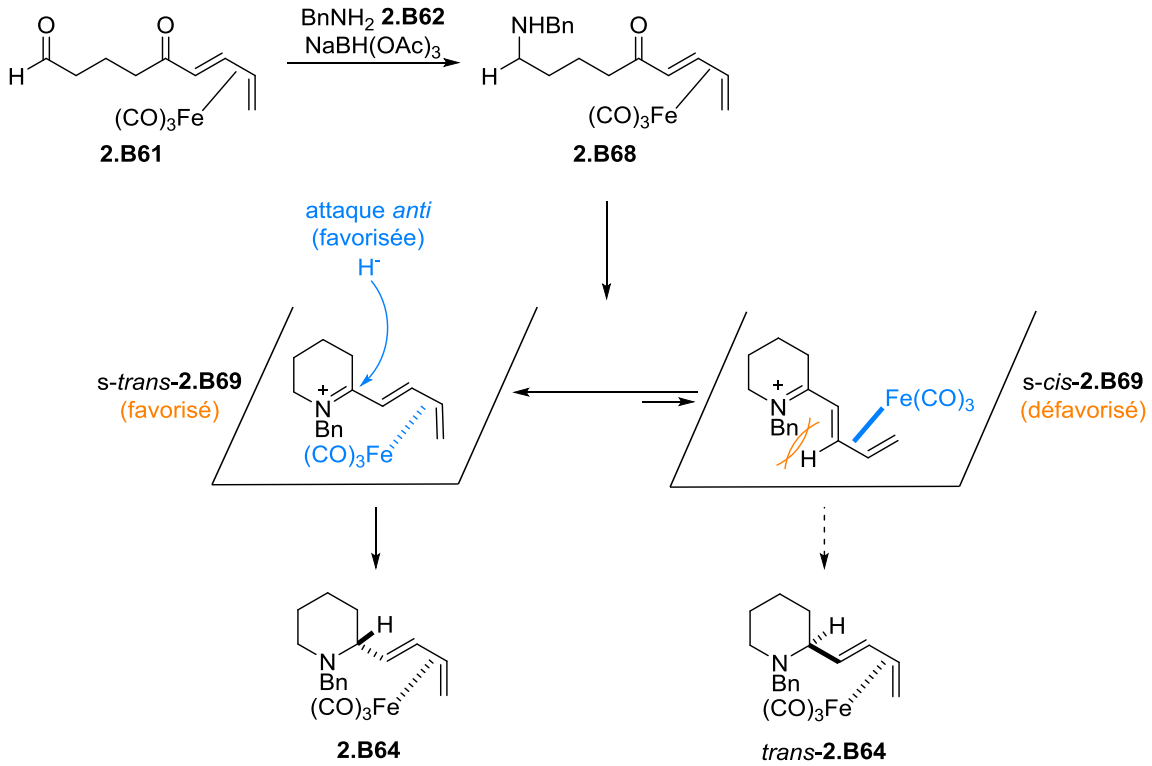


Schéma 101

- <u>Lactamisation</u>

Le groupe de Davis a réalisé la synthèse de l'alcaloïde SS20846A grâce à une lactamisation de l'intermédiaire (R_S,3*R*,5*S*)-δ-amino-β-hydroxyester **2.B70** préparé en quatre étapes à partir du sorbaldéhyde **2.B60** (Schéma 102).[277] Lorsque le composé **2.B70** a été traité par du TFA puis par une solution aqueuse saturée de $NaHCO_3$, le lactame **2.B71** souhaité a été formé avec un rendement global de 94% sur les deux étapes. Après une étape de réduction, l'alcaloïde cible SS20846A a été isolé.

[277] Davis, F. A.; Chao, B.; Fang, T.; Szewczyk, J. M. *Org. Lett.* **2000**, *2*, 1041-1043.

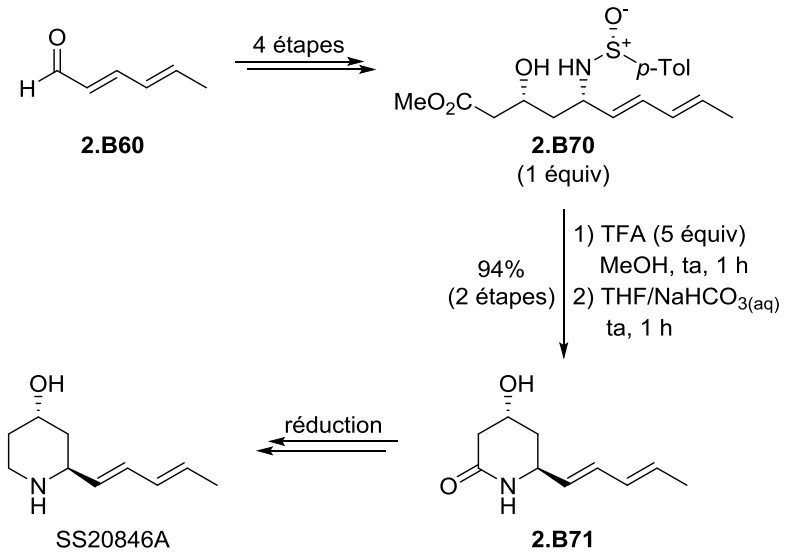


Schéma 102

La stratégie qui consiste à débuter la synthèse d'une 2-diénylpipéridine à partir d'un réactif commercial diénique puis à former la pipéridine grâce à la construction d'une liaison C–N a donc été mise en œuvre. D'autres groupes ont utilisé une stratégie similaire pour réaliser en construisant une liaison C–C.

I.2.2.2. Formation d'une liaison C–C

- <u>Cyclisation intramoléculaire de type Mannich</u>

Le potentiel du complexe de fer $Fe(CO)_3$, comme inducteur de chiralité, a été mis en avant par le groupe de Ripoche lors de la synthèse de l'alcaloïde SS20846A (Schéma 103).[278,279] L'aldéhyde optiquement actif (-)-**2.B73**, préparé à partir de l'acide sorbique **2.B72** commercial, a été mis en réaction avec l'amine primaire **2.B74** et l'imine résultante a été traitée par de l'APTS dans le dichlorométhane au reflux. Ainsi, une réaction de Mannich intramoléculaire a mené aux diastéréoisomères **2.B75** et 2-*épi*-**2.B75** avec un rendement de 68% (**2.B75**/2-*épi*-**2.B75** = 9:1) (Schéma 103). Un traitement par l'oxyde de triméthylamine (TMANO) a été réalisé pour déprotéger le diène de la pipéridine **2.B75** et conduire à la pipéridine optiquement active **2.B76** avec un rendement de 75%.[280]

D'un point de vue mécanistique, le traitement par deux équivalents d'acide de l'imine intermédiaire formée à partir de (-)-**2.B73** et **2.B74** permet successivement de protoner l'imine puis de former l'éther d'énol à partir de l'acétal cyclique pour donner l'intermédiaire **2.B77**. Comme précédemment, les conformères s-*trans*-**2.B77** et s-*cis*-**2.B77** sont en équilibre, le conformère s-*cis*-**2.B77** étant

[278] Ripoche, I.; Canet, J-L.; Aboab, B.; Gelas, J.; Troin, Y. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1* **1998**, 3485-3492.

[279] Pour d'autres applications de cette méthode, voir (a) Ripoche, I.; Gelas, J.; Grée, D.; Grée, R.; Troin, Y. *Tetrahedron Lett.* **1995**, *36*, 6675-6678 (b) Ripoche, I.; Canet, J-L.; Gelas, J.; Troin, Y. *Eur. J. Org. Chem.* **1999**, 1517-1521 (c) Pour une version racémique, voir Ripoche, I.; Bennis, K.; Canet, J-L.; Gelas, J.; Troin, Y. *Tetrahedron Lett.* **1996**, *37*, 3991-3992.

[280] La décomplexation peut également se faire en présence de $FeCl_3$, voir (a) référence 279a (b) Labassi, M.; Grée, R. *Tetrahedron Lett.* **1988**, *29*, 611-614.

minoritaire pour des raisons stériques. L'addition de l'éther d'énol sur l'iminium se produit sur la face opposée au complexe de fer menant ainsi aux produits **2.B75** et 2-*épi*-**2.B75** dans un rapport 9:1.

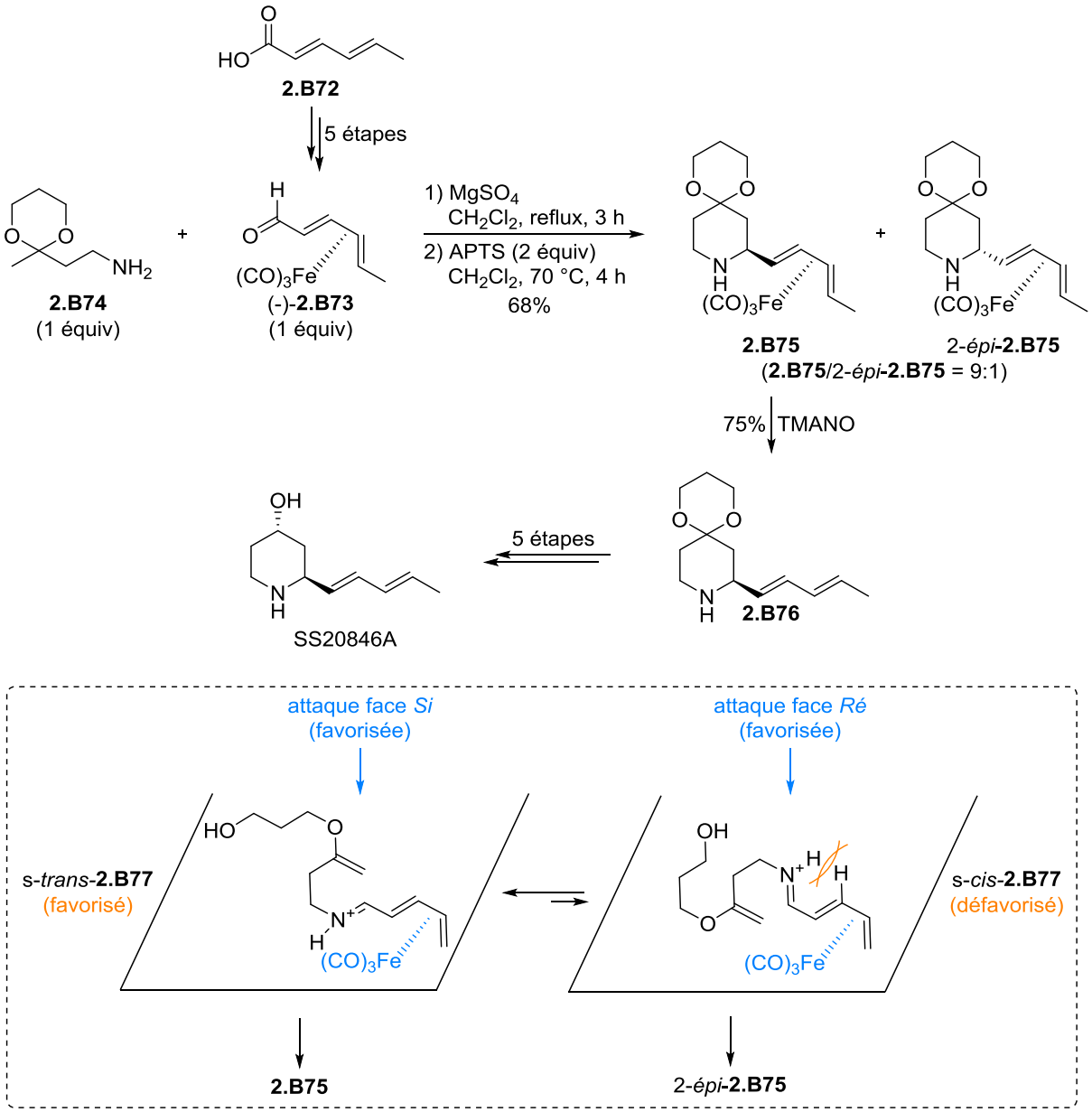


Schéma 103

Une réaction de Mannich intramoléculaire a également été utilisée pour synthétiser la pipéridine trisubstituée **2.B81** à partir de l'imine intermédiaire **2.B80**, elle-même obtenue en traitant l'amine primaire **2.B78** par le *trans*,*trans*-2,4-décadiénal **2.B79** commercial en milieu acide (Schéma 104).[281,282] Ainsi, la pipéridine **2.B81** a été formée avec un rendement de 75% et un rapport diastéréoisomérique *cis*/*trans* de 95:5.[283]

La diastéréosélectivité de la cyclisation en faveur du composé *cis*-**2.B81** peut s'expliquer par l'analyse des états de transition. En effet, l'état de transition qui mène au composé *trans*-**2.B81** est défavorisé à cause de la contrainte allylique 1,3 ($A^{1,3}$) plus importante que dans l'état de transition qui conduit au composé *cis*-**2.B81**.

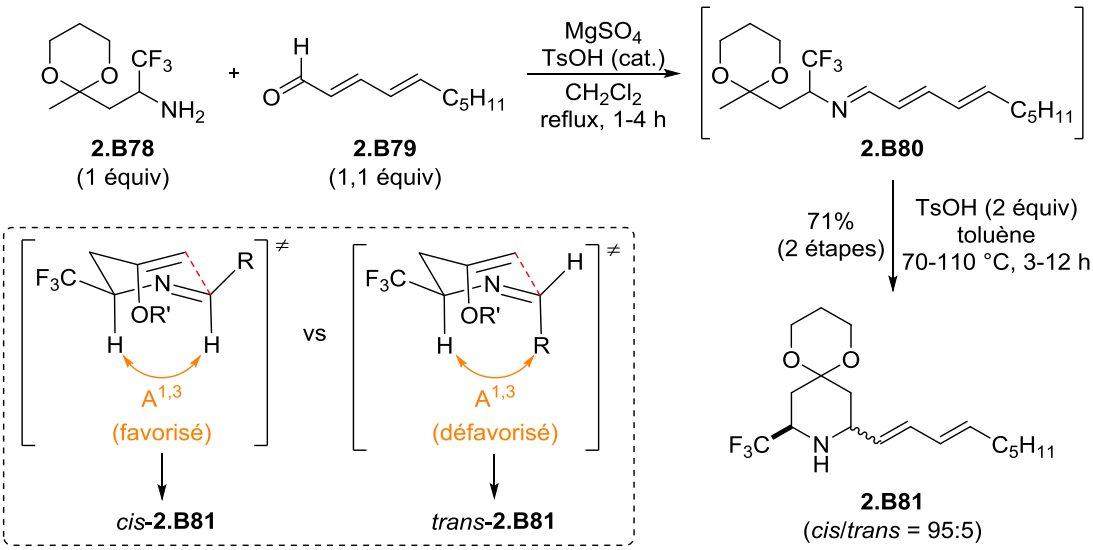


Schéma 104

Une stratégie similaire a permis au groupe de Davis d'isoler la pipéridine **2.B84** sous la forme d'un seul énantiomère (Schéma 105).[284,285] Le sulfoxide optiquement actif (+)-**2.B82**, préparé en deux étapes à partir du *trans*,*trans*-2,4-décadiénal **2.B79**, a été traité par du TFA puis par un large excès d'acétaldéhyde pour accéder à l'iminium correspondant **2.B83**. Après une cyclisation intramoléculaire de type Mannich, la pipéridine **2.B84** a été isolée avec un rendement de 75%. Comme précédemment, le produit formé **2.B84** provient de l'état de transition où la contrainte allylique $A^{1,3}$ est la plus faible.

[281] (a) Bariau, A.; Roblin, J-P.; Troin, Y.; Canet, J-L. *Synlett* **2005**, *11*, 1731-1733 (b) Bariau, A.; Jatoi, W. B.; Calinaud, P.; Troin, Y.; Canet, J-L. *Eur. J. Org. Chem.* **2006**, 3421-3433.

[282] La pipéridine *cis*-**2.B81** est un précurseur d'un analogue trifluorométhylé de l'alcaloïde (+)-241D. Pour l'isolement de cet alcaloïde, voir Edwards, M. W.; Daly, J. W.; Myers, C. W. *J. Nat. Prod.* **1988**, *51*, 1188-1197.

[283] Rapport estimé à partir de la GC/MS du brut réactionnel. Après purification, la pipéridine *cis*-**2.B81** a été isolée avec un rendement de 71%.

[284] Davis, F. A.; Chao, B.; Rao, A. *Org. Lett.* **2001**, *3*, 3169-3171.

[285] La pipéridine **2.B84** est un précurseur de l'alcaloïde (+)-241D.

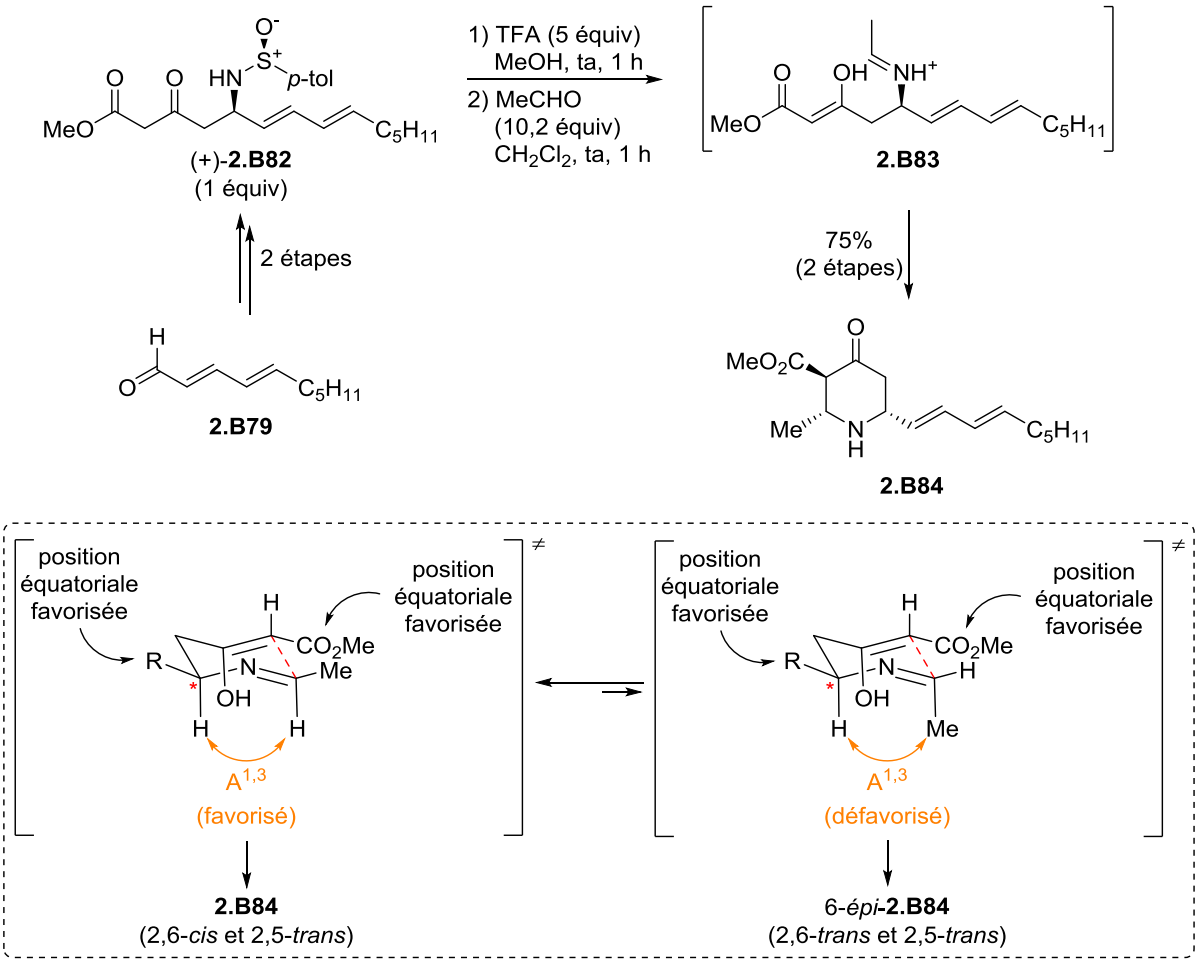


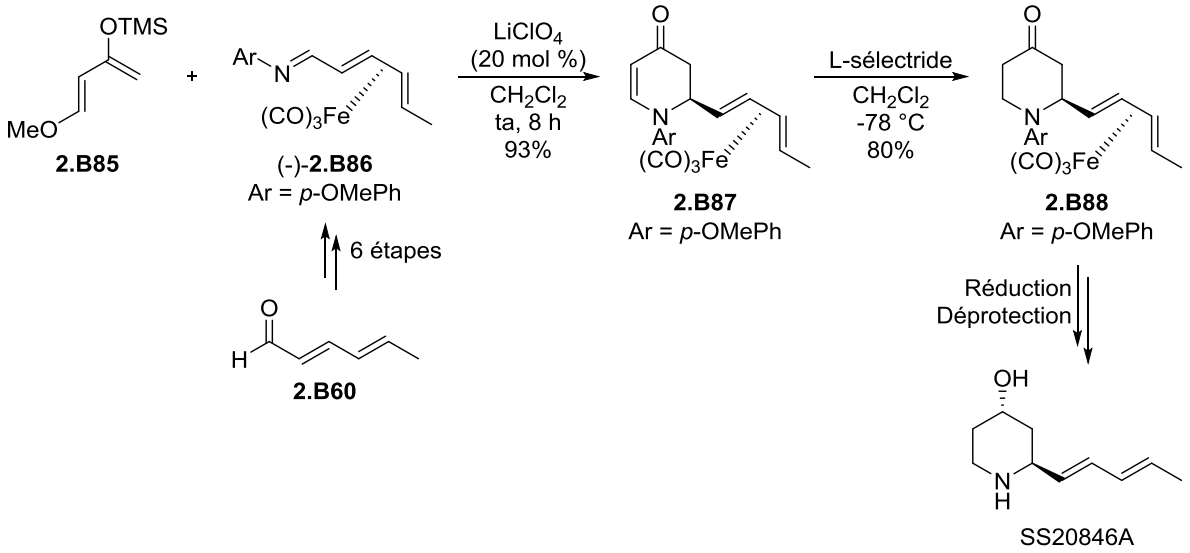
Schéma 105

- <u>Cycloaddition [4+2]</u>

Une autre méthode permettant de construire une liaison C–C et une liaison C–N simultanément a été utilisée pour synthétiser l'alcaloïde SS20846A, à savoir une cycloaddition [4+2] entre le diène de Danishefsky **2.B85**[286] et le diénophile optiquement actif (-)-**2.B86**[287] (Schéma 106).[288] Divers acides de Lewis ont été testés et le meilleur résultat a été obtenu grâce à l'utilisation d'une quantité catalytique de perchlorate de lithium ($LiClO_4$, 20 mol %). Dans ces conditions, la dihydropyridinone **2.B87** a été obtenue avec un rendement de 93% sous la forme d'un seul diastéréoisomère. Après réduction par le L-sélectride, la pipéridone **2.B88** a été isolée avec un rendement de 80%.[289]
La diastéréosélectivité de la cycloaddition [4+2] provient de nouveau de la conformation s-*trans* privilégiée de l'imine intermédiaire (-)-**2.B86** puisque l'acide de Lewis défavorise la conformation s-*cis*-**2.B86** à cause d'une répulsion stérique forte entre le proton vinylique et l'acide de Lewis. Dans

[286] Ce diène présente plusieurs avantages : en plus d'être riche en électrons, la présence des deux substituants permet d'obtenir une grande régiosélectivité lorsque le partenaire diénophile n'est pas symétrique. De plus, le produit obtenu après la réaction de cycloaddition peut être post-fonctionnalisé, voir Danishefsky, S.; Kitahara, T. *J. Am. Chem. Soc.* **1974**, *96*, 7807-7808.
[287] Les auteurs ont mis en évidence que la présence d'un groupement électrodonneur sur le noyau aromatique de l'imine permet d'améliorer la diastéréosélectivité de la réaction mais diminue la vitesse de réaction.
[288] Takemoto, Y.; Ueda, S.; Takeuchi, J.; Nakamoto, T.; Iwata, C. *Tetrahedron Lett.* **1994**, *35*, 8821-8824.
[289] Cette synthèse a également été réalisée par le groupe de Iwata, voir Takemoto, Y.; Ueda, S.; Takeuchi, J.; Baba, Y.; Iwata, C. *Chem. Pharm. Bull.* **1997**, *45*, 1906-1909.

la conformation s-*trans*-**2.B86**, le diène approcherait par la face *Si* de l'imine, entraînant la formation d'un centre stéréogène de configuration (*S*). À l'opposé, dans le cas où l'imine se trouve sous la conformation s-*cis*-**2.B86**, le diène approcherait par la face *Ré* de l'imine, entraînant la formation d'un centre stéréogène de configuration (*R*). Ainsi, après la cycloaddition [4+2], le rapport diastéréoisomérique obtenu serait dépendant de la capacité de l'acide de Lewis à se complexer à l'imine, c'est-à-dire à déplacer l'équilibre en faveur de la conformation s-*trans*.



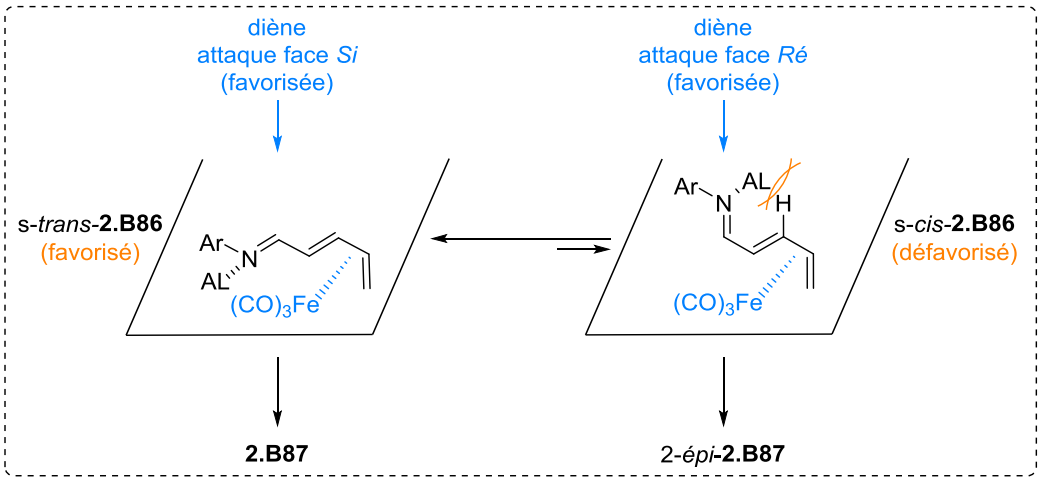


Schéma 106

I.3. Bilan

Les diverses méthodes mises au point pour synthétiser le motif 2-diénylpipéridine et accéder à plusieurs alcaloïdes sont résumées sur le Schéma 107.

Une première stratégie consiste à construire le noyau pipéridine avant l'introduction du diène. Dans ce cas, la formation de la pipéridine fait le plus souvent appel à des conditions utilisant des réactifs en quantité stœchiométrique et peu de méthodes catalytiques ont été développées. De plus, des oléfinations telles que la réaction de Wittig, de HWE, de Julia ou de Takai sont généralement utilisées pour construire le diène mais conduisent souvent à des mélanges d'isomères ainsi qu'à la production

de déchets en quantité stœchiométrique qui peuvent être à l'origine de purifications problématiques.
Une seconde stratégie, basée sur la synthèse de la pipéridine à partir de précurseurs diéniques commerciaux, a été développée. Cependant, les conditions mises en œuvre peuvent être assez dures (acide en excès et/ou reflux) et la diastéréosélectivité des réactions repose souvent sur la complexation du diène par $Fe(CO)_5$. De plus, même si l'utilisation de substrats commerciaux incorporant le motif diénique permet d'éviter les étapes d'oléfination, la substitution du diène (groupe R) reste souvent limitée.

La mise au point d'une méthode catalytique douce permettant d'accéder à une variété de 2-diénylpipéridines est donc importante et représente un défi synthétique.

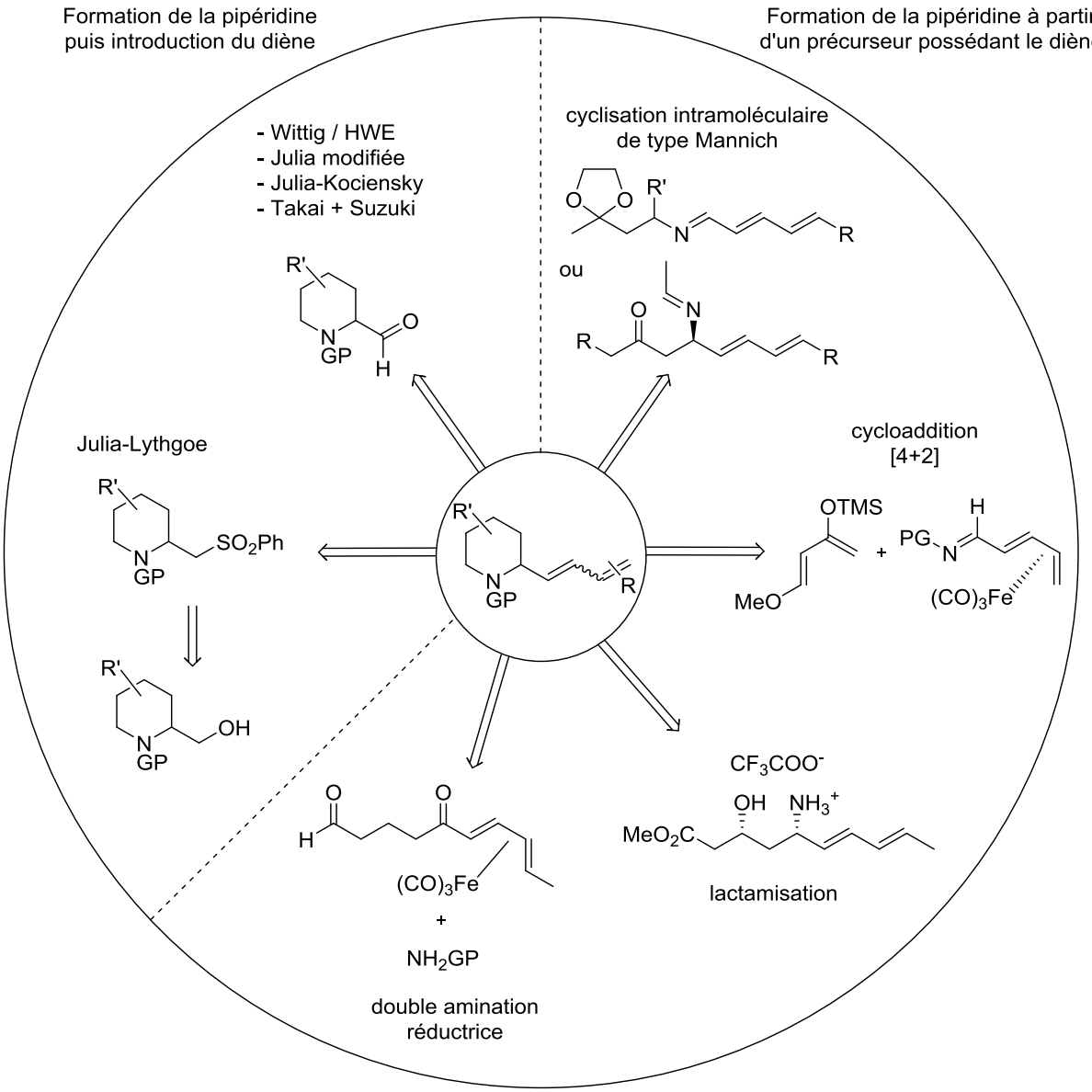
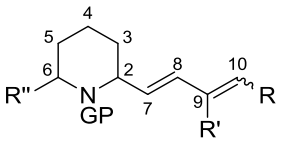


Schéma 107

II. Résultats

II.1. Objectifs

Notre objectif était de développer une méthode générale permettant d'accéder directement à une bibliothèque de pipéridines de type **2.A** fonctionnalisées en C2 par un diène (Figure 11). Cette méthode doit être efficace et utiliser des conditions douces, peu coûteuses et éco-compatibles. Signalons que la numérotation des molécules sera réalisée comme signalée sur la Figure 11.



2.A

Figure 11

Au laboratoire, dès 2010, des 2-vinylpipéridines de type **2.C** ont été synthétisées avec de bons rendements grâce à une cyclisation catalysée par un sel de fer à partir d'amino alcools/acétates allyliques de type **2.B** (Schéma 108).[290,291,292,293] Dans le cas de pipéridines 2,6-disubstituées, de très

[290] Guérinot, A.; Serra-Muns, A.; Gnamm, C.; Bensoussan, C.; Reymond, S.; Cossy, J. *Org. Lett.* **2010**, *12*, 1808-1811.

[291] Pour une revue sur la formation d'hétérocycles azotés catalysée par du fer (ou de l'indium), voir Cornil, J.; Gonnard, L.; Bensoussan, C.; Serra-Muns, A.; Gnamm, C.; Commandeur, C.; Commandeur, M.; Reymond, S.; Guérinot, A.; Cossy, J. *Acc. Chem. Res.* **2015**, *48*, 761-773.

[292] La cyclisation d'amino chlorures d'allyle pour former des pipéridines de type **2.C** a été pour la première fois catalysée par du Pd(0) en 1993, voir Tadano, K.; Takao, K.; Nigawara, Y.; Nishino, E.; Takagi, I.; Maeda, K.; Ogawa, S. *Synlett* **1993**, *8*, 565-567.

[293] Pour des exemples de cyclisation d'alcools allyliques de type **2.B** catalysée par du Pd(0), voir (a) Bates, R. W.; Dewey, M. R.; Tang, C. H.; Safii, S. B.; Hong, Y.; Hsieh, J. K. H.; Siah, P. S. *Synlett* **2011**, *14*, 2053-2055 (b) Olszewska, B.; Kryczka, B.; Zawisza, A. *Tetrahedron Lett.* **2012**, *53*, 6826-6829 (c) Olszewska, B.; Kryczka, B.; Zawisza, A. *Tetrahedron* **2013**, *69*, 9551-9556.
Pour des exemples de catalyse par du Pd(II), voir (d) Hirai, Y.; Nagatsu, M. *Chem. Lett.* **1994**, 21-22 (e) Hirai, Y.; Shibuya, K.; Fukuda, Y.; Yokoyama, H.; Yamagushi, S. *Chem. Lett.* **1997**, 221-222 (f) Hirai, Y.; Watanabe, J.; Nozaki, T.; Yokoyama, H.; Yamagushi, S. *J. Org. Chem.* **1997**, *62*, 776-777 (g) Yokoyama, H.; Otaya, K.; Yamagushi, S.; Hirai, Y. *Tetrahedron Lett.* **1998**, *39*, 5971-5974 (h) Yokoyama, H.; Otaya, K.; Kobayashi, H.; Miyazawa, M.; Yamagushi, S.; Hirai, Y. *Org. Lett.* **2000**, *2*, 2427-2429 (i) Makabe, H.; Kong, L. K.; Hirota, M. *Org. Lett.* **2003**, *5*, 27-29 (j) Yokoyama, H.; Ejiri, H.; Miyazawa, M.; Yamagushi, S.; Hirai, Y. *Tetrahedron: Asymmetry* **2007**, *18*, 852-856 (k) Yokoyama, H.; Kobayashi, H.; Miyazawa, M.; Yamagushi, S.; Hirai, Y. *Heterocycles* **2007**, *74*, 283-292 (l) Hande, S. M.; Kawai, N.; Uenishi, J. *J. Org. Chem.* **2009**, *74*, 244-253 (m) Uenishi, J.; Vikhe, Y. S. *Heterocycles* **2010**, *80*, 1463-1469 (n) Kurogome, Y.; Kogiso, M.; Looi, K. K.; Hattori, Y.; Konno, H.; Hirota, M.; Makabe, H. *Tetrahedron* **2013**, *69*, 8349-8352 (o) Katsuyama, M.; Furuta, M.; Kobayashi, K.; Teruya, K; Makabe, H.; Akaji, K.; Hattori, Y. *Heterocycles* **2015**, *91*, 959-969.
Pour des exemples de catalyse par de l'iridium, voir (p) Welter, C.; Dahnz, A.; Brunner, B.; Streiff, S.; Dübon, P.; Helmchen, G. *Org. Lett.* **2005**, *7*, 1239-1242 (q) Spiess, S.; Welter, C.; Franck, G.; Taquet, J. P.; Helmchen, G. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2008**, *47*, 7652-7655 (r) Gnamm, C.; Krauter, C. M.; Bröder, K.; Helmchen, G. *Chem. Eur. J.* **2009**, *15*, 2050-2054 (s) Gnamm, C.; Bröder, K.; Krauter, C. M.; Helmchen, G. *Chem. Eur. J.* **2009**, *15*, 10514-10532 (t) Teichert, J. F.; Fañanás-Mastral, M.; Feringa, B. L. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2011**, *50*, 688-691.
Pour des exemples de catalyse par de l'or, voir (u) Mukherjee, P.; Widenhoefer, R. A. *Org. Lett.* **2011**, *13*, 1334-1337 (v) Ketcham, J. M.; Cardoso, F. S. P.; Biannic, B.; Piras, H.; Aponick, A. *Israel J. Chem.* **2013**, *53*, 923-931.
Pour un exemple de catalyse par du mercure, voir (w) Namba, K.; Nakagawa, Y.; Yamamoto, H.; Imagawa, H.; Nishizawa, M. *Synlett* **2008**, *11*, 1719-1723.

bons rapports diastéréoisomériques en faveur du composé *cis* ont été obtenus.[294] Les avantages de cette méthode sont nombreux :

- la réaction est catalysée par un sel de fer, $FeCl_3 \cdot 6H_2O$, peu coûteux et peu toxique pour l'homme et l'environnement.
- la réaction est économique en atomes puisque le seul déchet produit au cours de la réaction est l'eau (R'' = H) ou l'acide acétique (R'' = Ac).
- les pipéridines souhaitées peuvent être isolées sans étape de purification[295] puis fonctionnalisées en prenant notamment avantage de la présence d'une double liaison.[296]

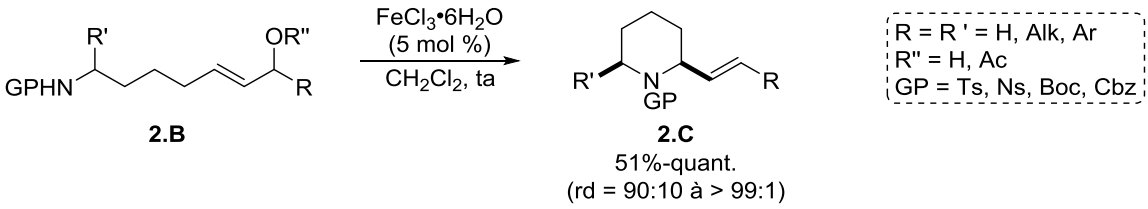


Schéma 108

D'un point de vue mécanistique, après activation de l'alcool/acétate allylique par le fer, un carbocation intermédiaire serait formé et piégé intramoléculairement par l'amine secondaire protégée. Dans le cas de pipéridines 2,6-disubstituées (R' ≠ H), cette cyclisation ne serait pas ou peu diastéréoselective et mènerait initialement à un mélange des pipéridines *cis* et *trans* (Schéma 109). Cependant, une évolution du rapport *cis*/*trans* a été observée au cours du temps grâce à l'existence d'un équilibre thermodynamique en faveur du composé *cis* qui est le composé le plus stable. Le sel de fer, $FeCl_3 \cdot 6H_2O$, serait donc capable d'induire une épimérisation du centre C2 grâce à la formation d'un intermédiaire zwitterionique de type **2.D** résultant de l'ouverture du cycle azoté. La valeur du rapport *cis*/*trans* obtenu dépendrait à la fois du substrat et des conditions réactionnelles.[297]

Pour un exemple de catalyse par du ruthénium, voir (x) Seki, T.; Tanaka, S.; Kimura, M. *Org. Lett.* **2012**, *14*, 608-611.

Pour un exemple de catalyse par du magnésium, voir (y) Jiang, D.; Xu, Z.; Jia, Y. *Tetrahedron* **2012**, *68*, 4225-4232.

Pour un exemple de catalyse par du palladium/titane, voir (z) Walker, W. K.; Anderson, D. L.; Stokes, R. W.; Smith, S. J.; Michaelis, D. J. *Org. Lett.* **2015**, *17*, 752-755.

[294] La configuration relative 2,6-*cis* a été établie sans ambigüité grâce à l'analyse par diffraction des rayons X d'un composé.

[295] En plus de limiter l'impact environnemental, cela représente un gain de coût et un gain de temps non négligeables.

[296] Des 2-diénylpipéridines ont notamment été obtenues à partir de 2-vinylpipéridines, voir « I. Bibliographie ».

[297] La différence d'énergie entre les diastéréoisomères *cis* et *trans*, qui dépend du substrat, va déterminer le rapport *cis*/*trans* atteint à l'équilibre thermodynamique. Cependant, selon les conditions opératoires, l'équilibre thermodynamique n'est pas forcément atteint.

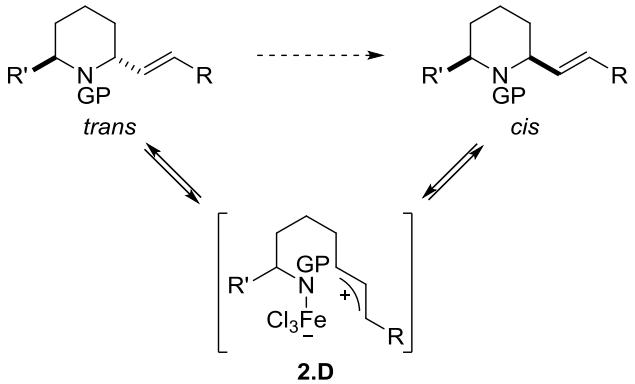


Schéma 109

À notre connaissance, la cyclisation d'alcools diallyliques de type **2.E** catalysée par un métal de transition, pour mener aux 2-diénylpipéridines **2.A**, n'a pas été décrite dans la bibliographie (Schéma 110). Dans un premier temps, notre objectif était de synthétiser une variété de précurseurs de type **2.E** puis de les engager dans un processus de cyclisation catalysée par un acide de Lewis afin d'obtenir directement les 2-diénylpipéridines **2.A**. À l'heure actuelle, dans le cadre de processus chimique éco-responsable, l'utilisation de conditions douces et de catalyseurs peu coûteux et éco-compatibles doit être privilégiée.

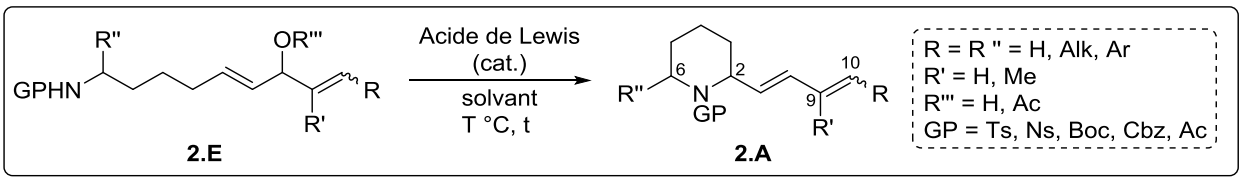


Schéma 110

Dans un second temps, cette cyclisation a été étendue à la formation d'autres hétérocycles azotés fonctionnalisés en C2 par un diène (**2.F**) (Figure 12).

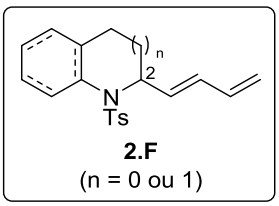


Figure 12

II.2. Synthèse des précurseurs de cyclisation

II.2.1. Synthèse des précurseurs de pipéridines 2-substituées[298]

II.2.1.1. Synthèse de diénols non conjugués

Dans un premier temps, la préparation de 2-diénylpipéridines monosubstitutées **2.A'** a été envisagée à partir des précurseurs **2.E'** (Schéma 111). Les substrats **2.E'** pourraient être obtenus par addition d'un réactif de Grignard vinylique sur l'énal intermédiaire **2.G**, lui-même formé par métathèse croisée entre les amines insaturées **2.H** et le crotonaldéhyde **2.1**.

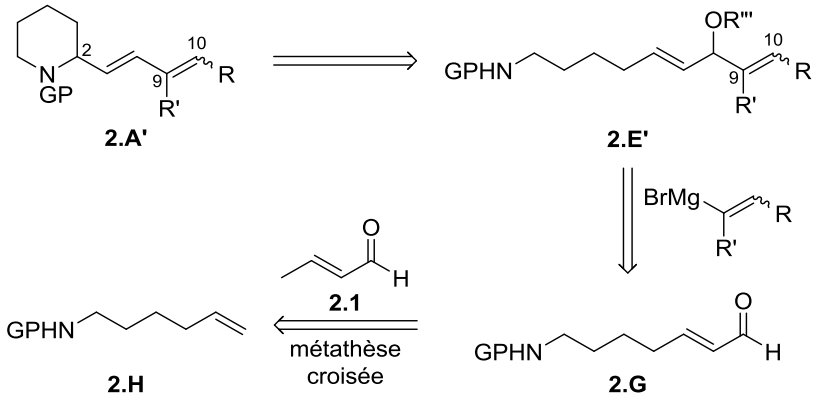


Schéma 111

- <u>Variation du groupe R</u>

Différents substituants R ont été envisagés en C10 de la pipéridine. Ainsi, le 5-hexèn-1-ol **2.3** (1 équiv) commercial a été traité dans les conditions classiques de la réaction de Mitsunobu [PPh_3 (1 équiv), DIAD (1 équiv)] en présence de *tert*-butyl-*N*-tosyl-*N*-carbamate **2.2** (1 équiv) commercial pour mener au composé **2.4** avec un rendement de 98%. Après un traitement par le TFA (6 équiv), la tosylamine **2.5** a été obtenue avec un rendement de 99%. L'énal **2.6** a ensuite été formé par métathèse croisée entre l'amine **2.5** (1 équiv) et le crotonaldéhyde **2.1** (5 équiv) en présence du catalyseur de Grubbs-Hoveyda de deuxième génération (**GH-II**) (10 mol %) (80%). Après addition du bromure de vinylmagnésium[299] ou du bromure de (prop-1-èn-1-yl)magnésium[300] sur l'énal **2.6**, les précurseurs **2.7** et **2.8** [(*E*)/(*Z*) = 1:1] ont été isolés avec des rendements respectifs de 91% et de 71%.

[298] Pour la synthèse de triénols non conjugués, voir « Annexe III : Synthèse de triénols non conjugués ».
[299] Agitation 1 h à -78 °C puis 2 h à ta.
[300] Agitation 30 min à -78 °C, [(*E*)/(*Z*) = 1:1,5].

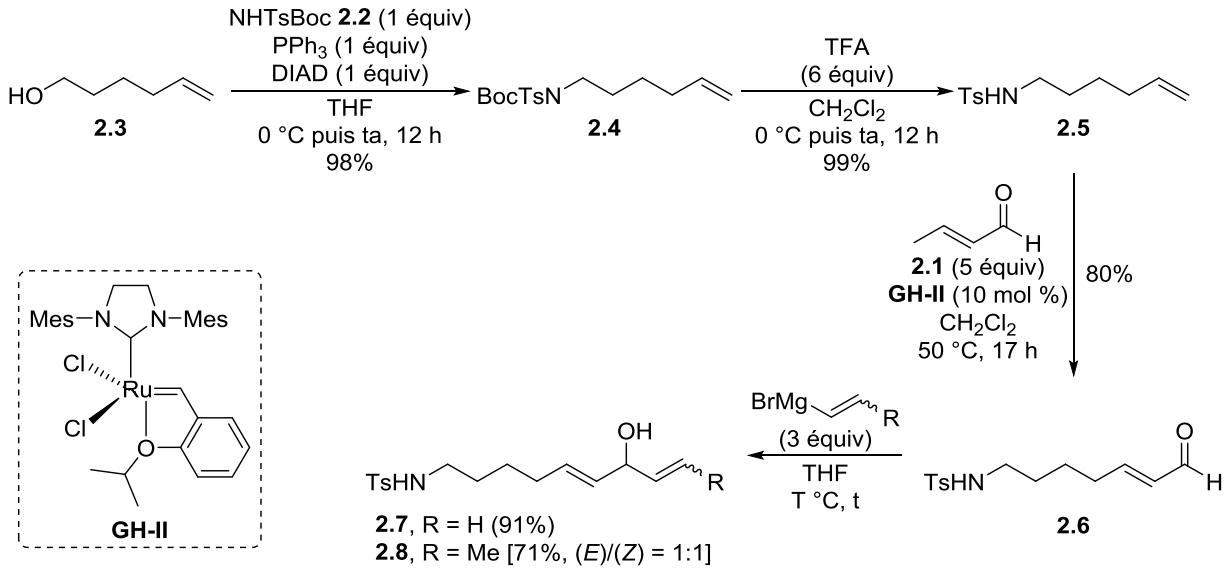


Schéma 112

Afin d'introduire un phényle en C10 de la pipéridine, l'addition du bromure de (2-phényléthynyl)magnésium sur l'énal **2.6** a été réalisée et l'énynol **2.9** correspondant a été obtenu avec un rendement de 46% (Schéma 113). Ce rendement modéré pourrait s'expliquer par une mauvaise qualité du réactif de Grignard commercial utilisé. Après réduction de la triple liaison de **2.9** par $LiAlH_4$ (4 équiv), le diénol **2.10** a été isolé avec un rendement modéré de 41%. Signalons qu'une dégradation rapide de ce composé a été observée[301] et c'est pourquoi il a été rapidement engagé dans l'étape de cyclisation.

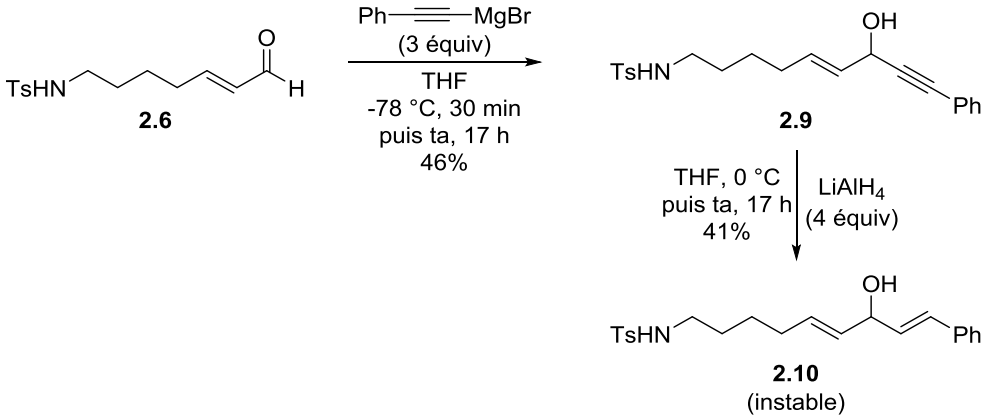


Schéma 113

Dans le but d'obtenir un diène fonctionnalisé, la synthèse du vinylstannane **2.12** a été effectuée (Schéma 114). Après addition du bromure d'éthynylmagnésium commercial sur l'énal **2.6**, l'énynol **2.11** a été formé avec un rendement modéré de 43%. Une hydrostannation catalysée par un complexe de palladium [$Pd_2(dba)_3$ (0,25 mol %), Cy_3PHBF_4 (0,5 mol %), iPr_2NEt (1 mol %), Bu_3SnH (1,2 équiv)] a mené au vinylstannane souhaité **2.12** avec un rendement de 66%.[302] Contrairement aux conditions radicalaires, l'utilisation d'une catalyse au palladium pour cette hydrostannation permet

[301] Seule la caractérisation de **2.10** par RMN ^{1}H a été réalisée.
[302] Darwish, A.; Chong, J. M. *Tetrahedron* **2012**, *68*, 654-658.

de contrôler à la fois la diastéréosélectivité et la régiosélectivité de la réaction. En effet, la formation majoritaire de l'isomère (*E*) provient d'une *syn*-hydrométallation de l'hydrure de palladium, formé *in situ*, sur la triple liaison.[303] De plus, l'utilisation d'un ligand encombré riche en électrons a permis de contrôler la régiosélectivité en favorisant l'insertion du palladium sur le carbone terminal de l'alcyne.[304]

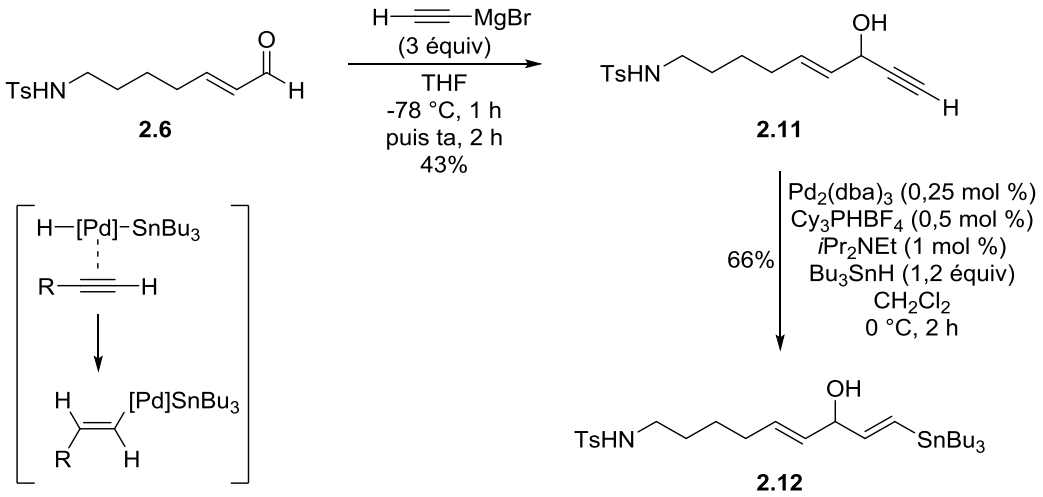


Schéma 114

Dans le but d'obtenir l'iodure vinylique **2.13**, les conditions décrites par le groupe de Chong pour réaliser une hydrostannation suivie d'une iodation ont été testées mais l'iodure vinylique **2.13** n'a été isolé qu'avec un rendement faible de 7%.[302] Le sous-produit **2.12**, issu de l'hydrostannation, et le sous-produit **2.7**, issu de l'hydrostannation suivie d'une hydrolyse, ont été obtenus avec des rendements respectifs de 18% et de 12%.

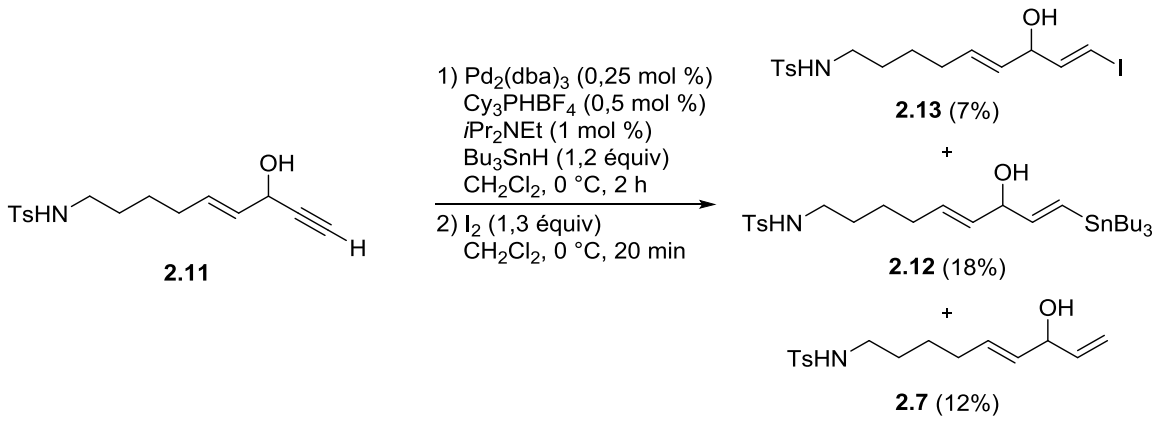


Schéma 115

Pour favoriser la formation de l'iodure vinylique **2.13** à partir de **2.11**, la réaction a été réalisée en présence d'un excès de I_2 (2,5 équiv) (Schéma 116). Dans ces conditions, le produit intermédiaire

[303] Au contraire, une hydrostannation radicalaire donnerait majoritairement le produit d'addition *trans*.

[304] Pour une étude mécanistique de l'hydrostannation d'alcools propargyliques et d'énynols, voir (a) Zhang, H. X.; Guibé, F.; Balavoine G. *J. Org. Chem.* **1990**, *55*, 1857-1867 (b) Betzer, J. F.; Delaloge, F.; Muller, B.; Pancrazi, A.; Prunet, J. *J. Org. Chem.* **1997**, *62*, 7768-7780.

2.12 résultant de l'hydrostannation a été totalement transformé en iodure vinylique **2.13** et en sous-produit **2.7**. Comme les composés **2.13** et **2.7** possèdent une polarité similaire, l'iodure vinylique **2.13** n'a été isolé qu'avec un rendement modéré de 45%.

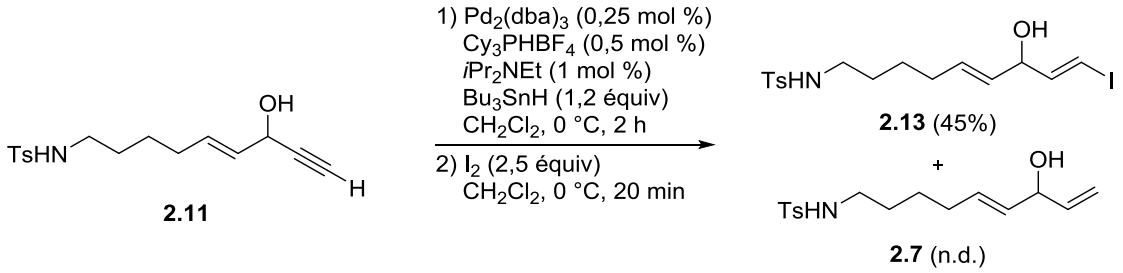


Schéma 116

- <u>Variation du groupe R'</u>

Afin d'étudier l'influence du groupe R' en C9 de la pipéridine sur le processus de cyclisation, le précurseur **2.14** a été synthétisé par addition du bromure d'*iso*propénylmagnésium sur l'énal **2.6** avec un rendement de 76% (Schéma 117).

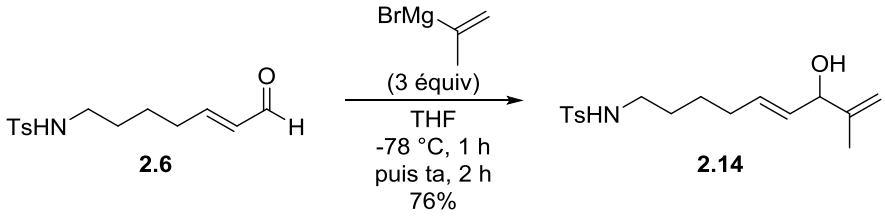


Schéma 117

- <u>Variation du groupe partant OR'''</u>

Afin d'étudier l'influence du groupe partant lors de la cyclisation, l'acylation de l'alcool **2.7** a été réalisée (Schéma 118). Ainsi, lorsque le diénol **2.7** (1 équiv) et l'anhydride acétique (1,1 équiv) ont été mis en présence de DMAP (20 mol %) et de pyridine (5 équiv) dans le dichlorométhane à ta pendant 1 h, le précurseur souhaité **2.15** a été isolé avec un rendement de 67%. Ce rendement modéré s'explique par la formation minoritaire du produit diacétylé **2.16** obtenu avec un rendement de 17%.

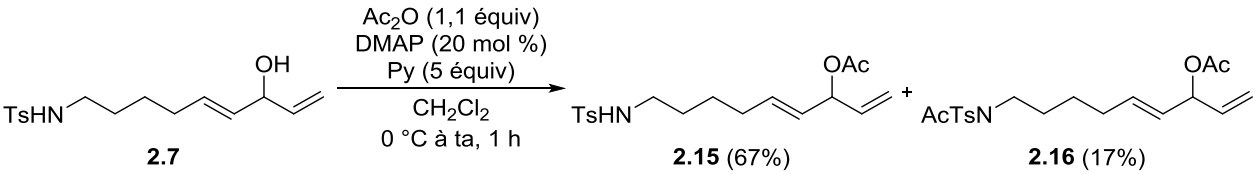


Schéma 118

- <u>Variation du groupe protecteur GP</u>

La présence d'un groupe protecteur de type trifluoroacétamide a été envisagée pour étudier l'influence de la basicité de l'azote sur la cyclisation. Ainsi, le 5-hexèn-1-ol **2.3** (1 équiv) a été engagé

dans une iodation [I_2 (1,4 équiv), PPh_3 (1,4 équiv), imidazole (1,4 équiv)] et l'iodure **2.17** formé a été traité par le trifluoroacétamide **2.18** (3 équiv) en présence de NaH (2,5 équiv) pour mener au composé **2.19** souhaité avec un rendement de 54% (à partir de **2.3**) (Schéma 119). Après une métathèse croisée impliquant le crotonaldéhyde **2.1** suivie d'une addition du bromure de vinylmagnésium, le précurseur **2.21** a été isolé avec un rendement faible de 22% sur les deux étapes.[305]

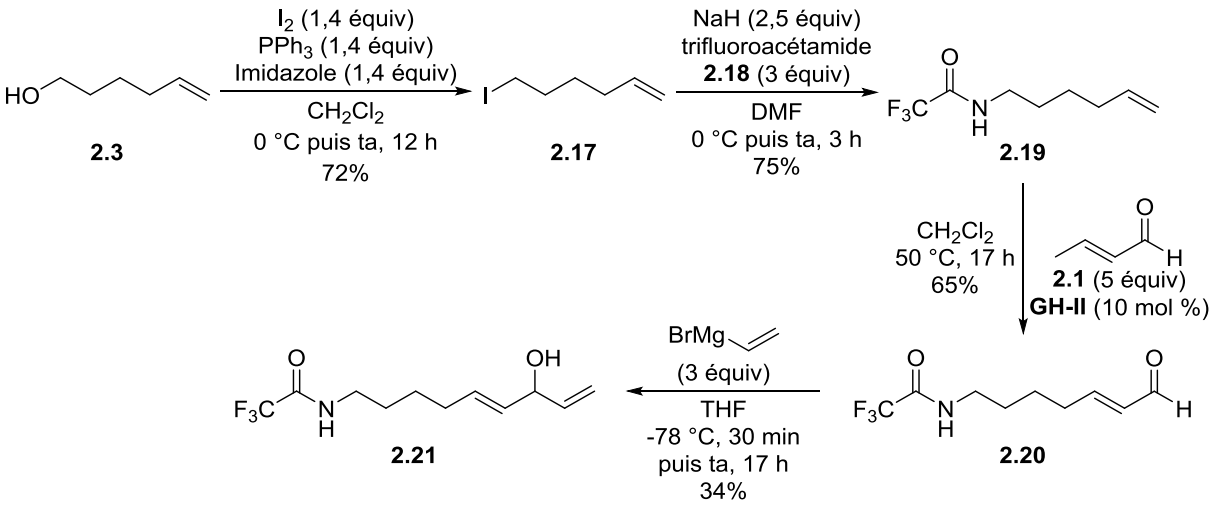


Schéma 119

En résumé, huit diénols non conjugués, précurseurs de 2-diénylpipéridines, ont été synthétisés (Schéma 120).

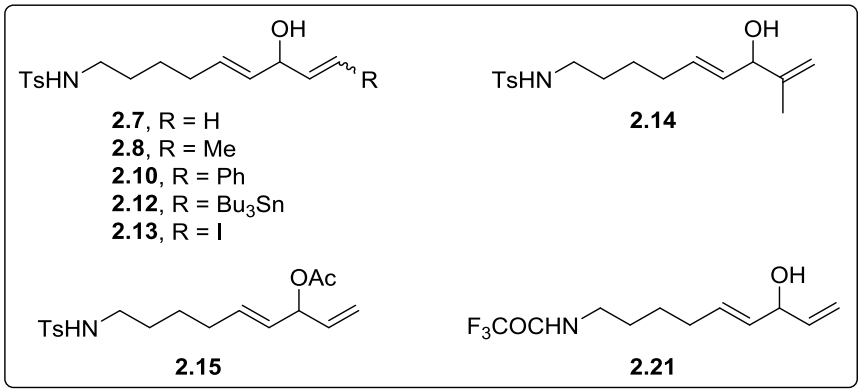


Schéma 120

II.2.1.2. Synthèse d'un diénol conjugué

Afin de réaliser des fonctionnalisations ultérieures, l'introduction d'un boronate protégé B(MIDA) en C10 de la pipéridine a été réalisée (Schéma 121). Dans ce cas, la synthèse du diénol conjugué **2.22** nous a paru plus aisée que celle de son analogue non conjugué. En effet, en s'appuyant sur une

[305] Aucune optimisation de la voie de synthèse n'a été réalisée car la réaction de cyclisation de **2.21** n'a pas donné de résultats satisfaisants, voir « II.3.1.2. Optimisation du rendement dans le dichlorométhane ».

méthode récemment développée au laboratoire,[306] le diénol conjugué **2.22** pourrait être obtenu par couplage de Heck entre l'iodure vinylique portant un B(MIDA) **2.24** et l'alcool allylique **2.23**, ce dernier pouvant être préparé en quatre étapes à partir du sulfonamide **2.4** précédemment synthétisé.

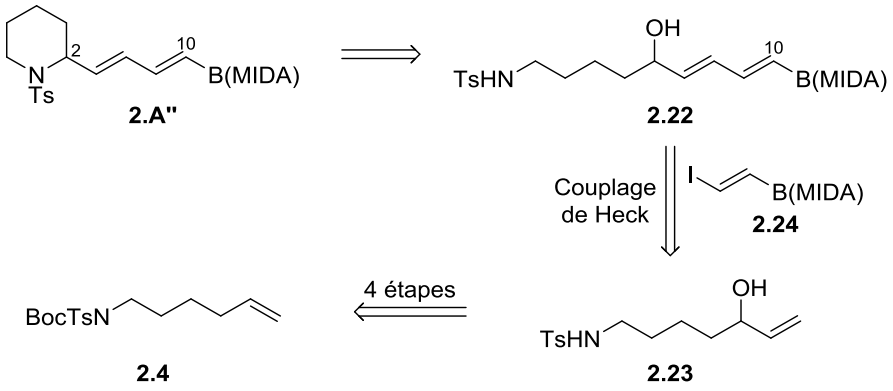


Schéma 121

L'alcène **2.4** a été traité dans les conditions classiques de dihydroxylation [NMO (1,1 équiv), OsO_4 (2 mol %), H_2O/*tert*-BuOH] puis une coupure oxydante du diol a été effectuée [$NaIO_4$ (6 équiv), H_2O/THF], ce qui a permis d'isoler l'aldéhyde **2.25** avec un rendement de 86% (Schéma 122).[307] Après addition du bromure de vinylmagnésium (3 équiv) (THF, -78 °C, 2 h), l'alcool allylique **2.26** a été obtenu avec un rendement de 71%. L'amine de **2.26** a ensuite été déprotégée par le TFA (6 équiv) puis, après un traitement basique, l'amino-alcool **2.23** a été isolé avec un rendement de 82%.[308] Un couplage de Heck entre l'alcool allylique **2.23** (1,5 équiv) et l'iodure vinylique B(MIDA) **2.24** (1 équiv) a été réalisé en présence de $Pd(OAc)_2$ (5 mol %) et d'AgOAc (1,5 équiv) (acétonitrile, 80 °C, 17 h) pour conduire au diénol conjugué **2.22** avec un rendement modéré de 35%.[306]

[306] Récemment au laboratoire, des conditions ont été développées pour réaliser le couplage de Heck entre l'iodure vinylboronate MIDA **2.24** et une variété de partenaires vinyliques, voir Cornil, J.; Echeverria, P. G.; Phansavath, P.; Ratovelomanana-Vidal, V.; Guérinot, A.; Cossy, J. *Org. Lett.* **2015**, *17*, 948-951.

[307] Lorsque ces deux réactions sont réalisées en une seule étape, on parle de l'oxydation de Lemieux-Johnson, voir Pappo, R.; Allen, D. S.; Lemieux, R. U.; Johnson, W. S. *J. Org. Chem.* **1956**, *21*, 478-479.

[308] Sans traitement basique pendant 48 h, le trifluoroacétate de **2.23** a été le produit majoritairement obtenu.

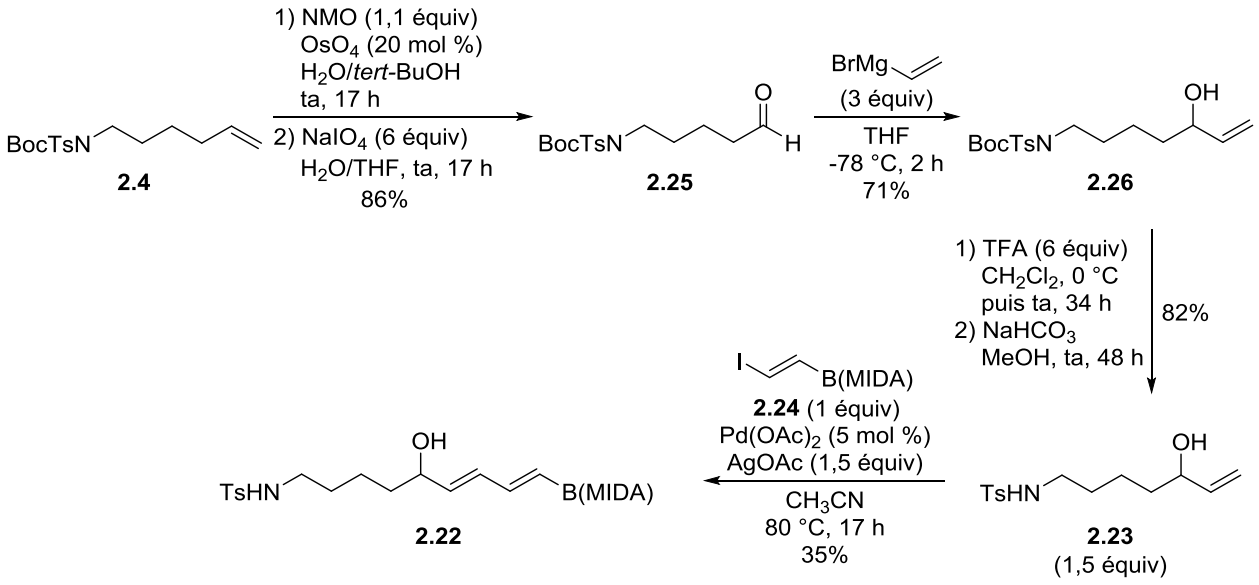


Schéma 122

II.2.2. Synthèse des précurseurs de pipéridines 2,6-disubstituées

Afin d'étudier la diastéréosélectivité de la cyclisation menant aux pipéridines **2.A'''**, des précurseurs de pipéridines 2,6-disubstituées **2.E''** ont été synthétisés. Comme précédemment, les diénols **2.E''** pourraient provenir de l'addition du bromure de vinylmagnésium sur les énals intermédiaires **2.I**, eux-mêmes obtenus par métathèse croisée entre les amines insaturées **2.J** et le crotonaldéhyde **2.1** (Schéma 123).

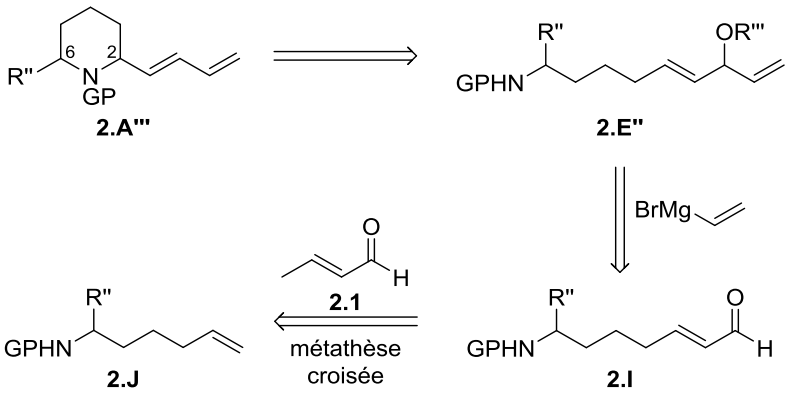


Schéma 123

- <u>Variation du groupe R''</u>

Pour accéder aux amines insaturées **2.J** comportant divers substituants R'' en α de l'azote, le 5-hexèn-1-ol **2.3** (1 équiv) a été oxydé par le chlorochromate de pyridinium (PCC) (2,25 équiv) puis un réactif de Grignard (R''MgBr, R'' = Me, *i*Pr, Ph) (2 équiv) a été additionné sur l'aldéhyde intermédiaire (Schéma 124). Les alcools secondaires **2.27** à **2.29** ainsi formés ont de nouveau été oxydés par le PCC (2,25 équiv) pour conduire aux cétones correspondantes qui ont mené, après une amination réductrice utilisant du formiate d'ammonium (NH_4HCO_2) (10 équiv) et du $NaBH_3CN$ (0,7 équiv), aux amines primaires correspondantes **2.30** à **2.32**. Après un traitement par du TsCl (1,6 équiv) en

présence de Na_2CO_3 (1,3 équiv) dans un mélange H_2O/Et_2O, les sulfonamides **2.33** à **2.35** ont été isolés avec des rendements globaux compris entre 30% et 45% pour les cinq étapes. Signalons que les rendements modérés en **2.33** à **2.35** s'expliquent par la volatilité des intermédiaires formés au cours de cette séquence réactionnelle. Les sulfonamides **2.33** à **2.35** ont ensuite été engagés dans une métathèse croisée avec le crotonaldéhyde **2.1** (5 équiv) catalysée par **GH-II** (10 mol %) et les énals correspondants **2.36** à **2.38** ont été formés avec des rendements compris entre 51% et 86%. Après addition du bromure de vinylmagnésium (3 équiv),[309] les précurseurs **2.39** à **2.41** ont été isolés avec des rendements compris entre 51% et 77%.

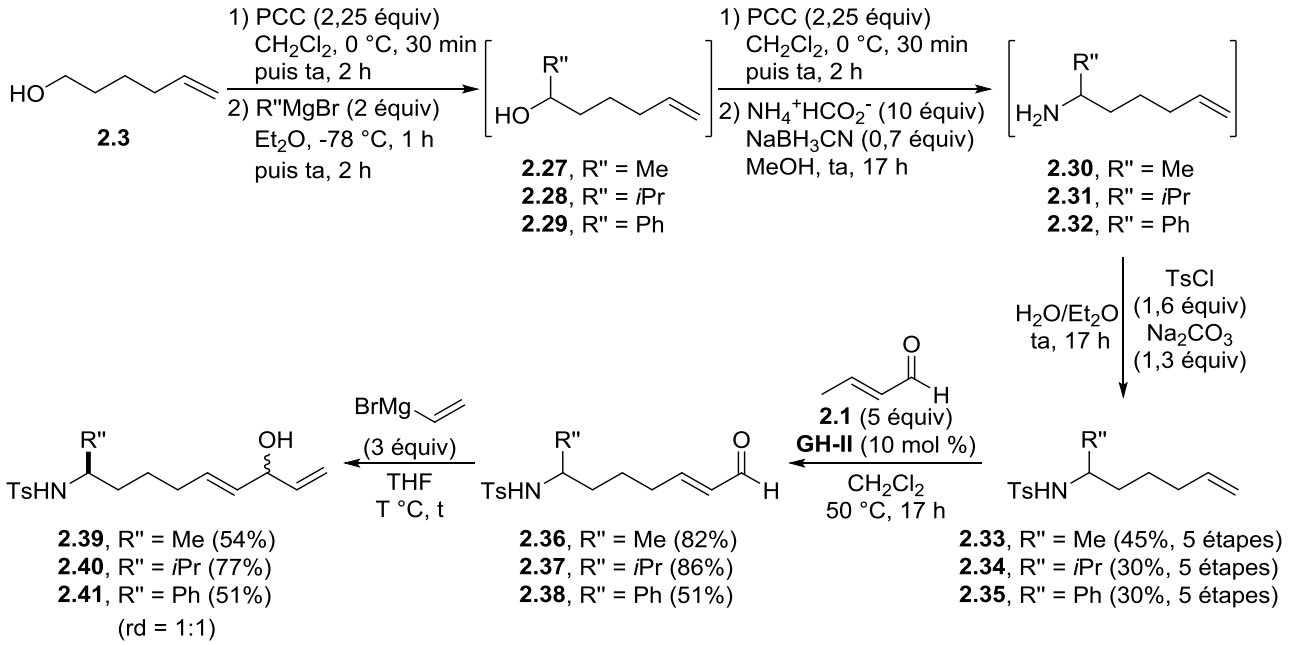


Schéma 124

- <u>Variation du groupe protecteur porté par l'azote de **2.E''**</u>

Pour étudier l'influence du groupe protecteur de l'azote sur le rendement et la diastéréosélectivité de la cyclisation, les diénols **2.50** à **2.53** ont été synthétisés (Schéma 125). Ainsi, l'amine primaire **2.30**, obtenue comme précédemment en quatre étapes à partir du 5-hexèn-1-ol **2.3**, a été traitée par le chlorure de nosyle (NsCl), le dicarbonate de *tert*-butyle (Boc_2O), le chloroformate de benzyle (CbzCl) ou l'anhydride acétique (Ac_2O). Les amines protégées **2.42** à **2.45** correspondantes ont été isolées avec des rendements globaux compris entre 27% et 33% pour les cinq étapes. Ces quatre amines **2.42** à **2.45** ont ensuite été traitées par le crotonaldéhyde **2.1** (5 équiv) en présence de **GH-II** (10 mol %) pour conduire aux énals correspondants **2.46** à **2.49** avec des rendements compris entre 71% et 77%. Après addition du bromure de vinylmagnésium (3 équiv),[309] les diénols **2.50** à **2.53** ont été isolés avec des rendements variables de 21% à 72%.

[309] Les temps et température de réaction dépendent du substrat, pour plus de détails, voir « Partie expérimentale ».

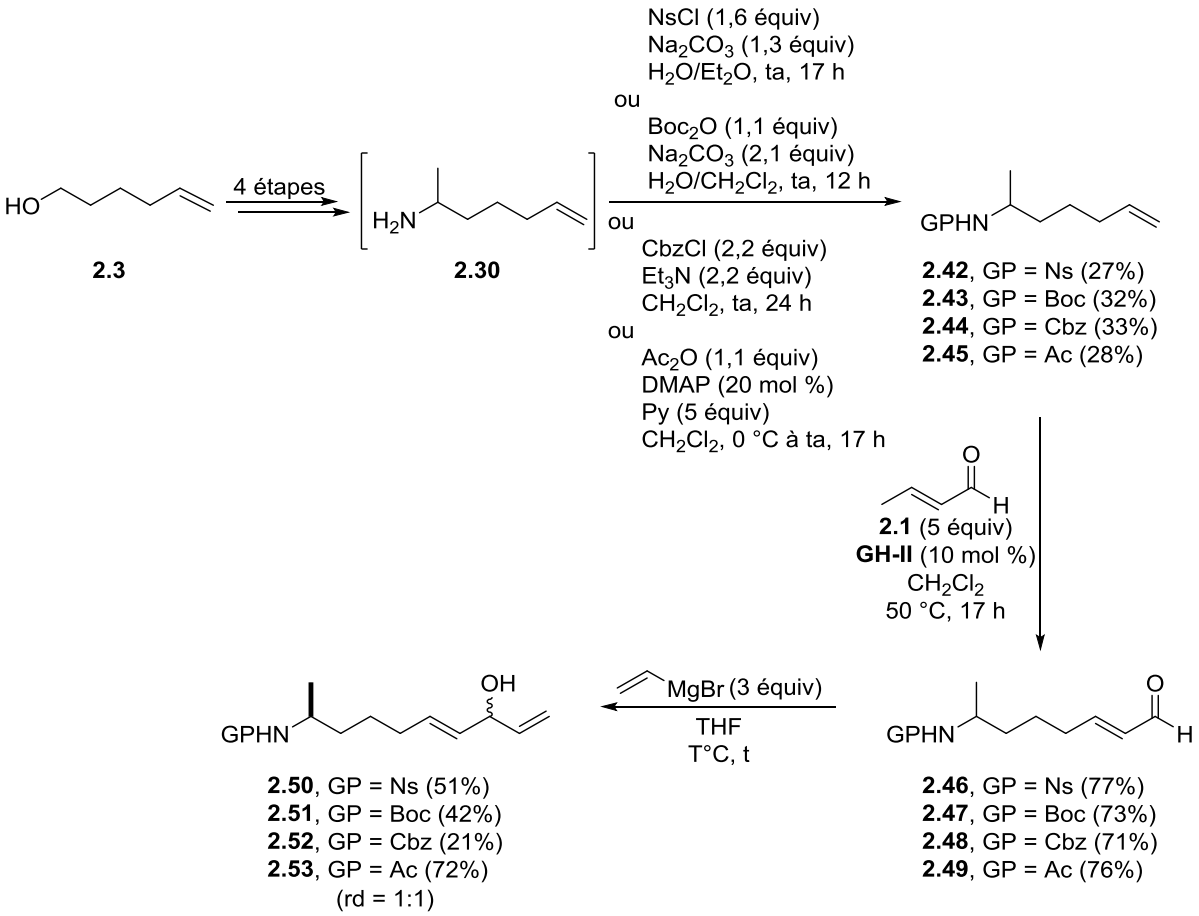


Schéma 125

- <u>Variation du groupe partant de **2.E''**</u>

Afin d'évaluer l'importance de la nature du groupe partant lors de l'étape de cyclisation, le diénol **2.40** a été monoacétylé par l'anhydride acétique (1,1 équiv) en présence de DMAP (20 mol %) et de pyridine (5 équiv) et le produit attendu **2.54** a été isolé avec un rendement de 70% (Schéma 126). Signalons que dans ce cas, l'encombrement stérique de l'amine secondaire occasionné par l'*iso*propyle semble empêcher son acétylation (Schéma 118).

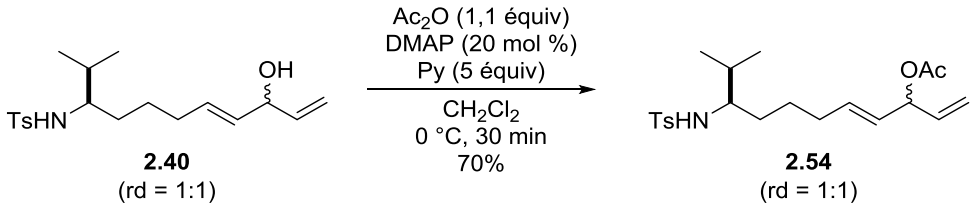


Schéma 126

En résumé, huit diénols non conjugués, précurseurs de pipéridines 2,6-disubstituées, ont été préparés (Schéma 127). Une voie de synthèse utilisant une métathèse croisée suivie de l'addition d'un réactif de Grignard vinylique a été utilisée pour obtenir une variété de précurseurs de 2-diénylpipéridines. Bien que les rendements globaux soient généralement modérés, cette méthode

présente l'avantage d'être générale. En effet, elle a ensuite pu être étendue à la préparation de précurseurs d'autres hétérocycles azotés fonctionnalisés en C2 par un groupe diényle.

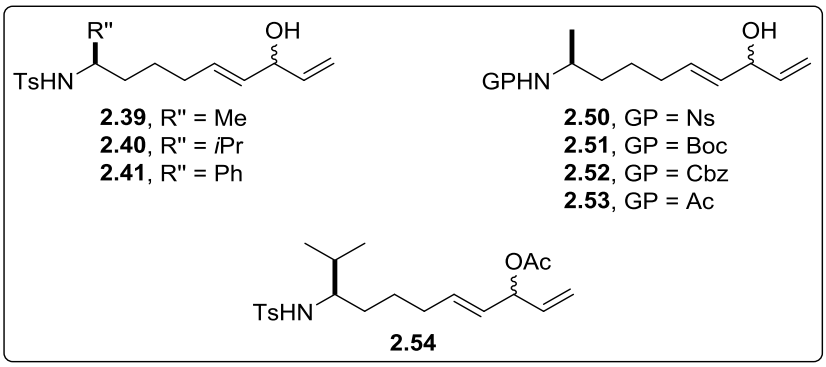


Schéma 127

II.2.3. Synthèse des précurseurs d'autres hétérocycles azotés

Pour étudier le champ d'application de la cyclisation et obtenir des hétérocycles azotés à 5 et 6 chaînons substitués en C2 par un diène de type **2.F**, les précurseurs **2.K** ont d'abord été préparés. Comme précédemment, les diénols **2.K** pourraient provenir de l'addition du bromure de vinylmagnésium sur les énals intermédiaires **2.L**, eux-mêmes obtenus par métathèse croisée entre les amines insaturées **2.M** et le crotonaldéhyde **2.1** (Schéma 128).

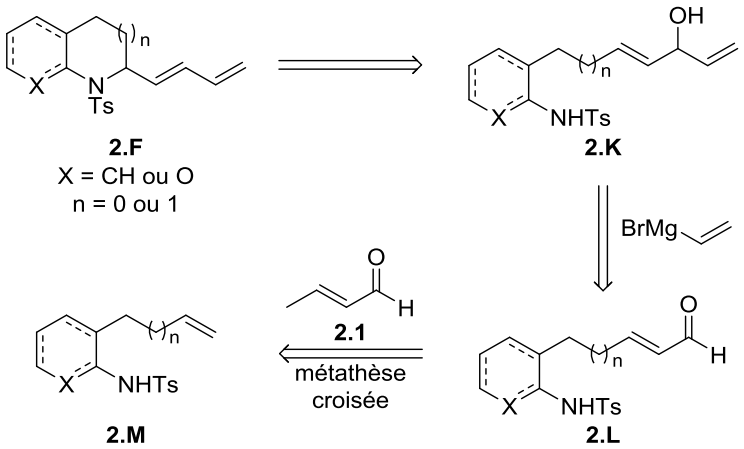


Schéma 128

II.2.3.1. Synthèse des précurseurs de cycles azotés à 6 chaînons

- <u>Synthèse du précurseur d'une 2-diénylpipéridin-2-one</u>

Le diénol **2.59**, précurseur d'une 2-diénylpipéridin-2-one, a été préparé en trois étapes à partir de l'acide 5-hexénoique **2.55**. Lorsque l'acide 5-hexénoique **2.55** (1 équiv) a été traité par l'isocyanate de tosyle (1,05 équiv) commercial en présence de Et_3N (1 équiv), le *N*-Ts-hex-5-énamide **2.56** a été isolé avec un rendement quantitatif (Schéma 129). Après une métathèse croisée entre le composé **2.56** et le crotonaldéhyde **2.1** (5 équiv) en présence de **GH-II** (2,8 mol %), l'énal **2.57** et la pipéridin-2-one **2.58** ont été obtenus en mélange avec un rendement global de 72% et un rapport

2.57/**2.58** de 1:1. Le lactame **2.58** serait formé à partir du composé **2.57** par une addition 1,4 du sulfonamide sur l'aldéhyde α,β-insaturé. Cette réaction pourrait sembler surprenante car la nucléophilie de l'atome devrait être affaiblie à cause de la présence de la fonction carbonyle. Cependant, une conformation de **2.57** favorable à la cyclisation ou la stabilité de **2.58** pourraient expliquer ce résultat. L'addition de bromure de vinylmagnésium sur le mélange **2.57**/**2.58** a ensuite été réalisée (THF, -78 °C, 30 min) et le diénol **2.59** a été isolé avec un rendement modéré de 34%.[310]

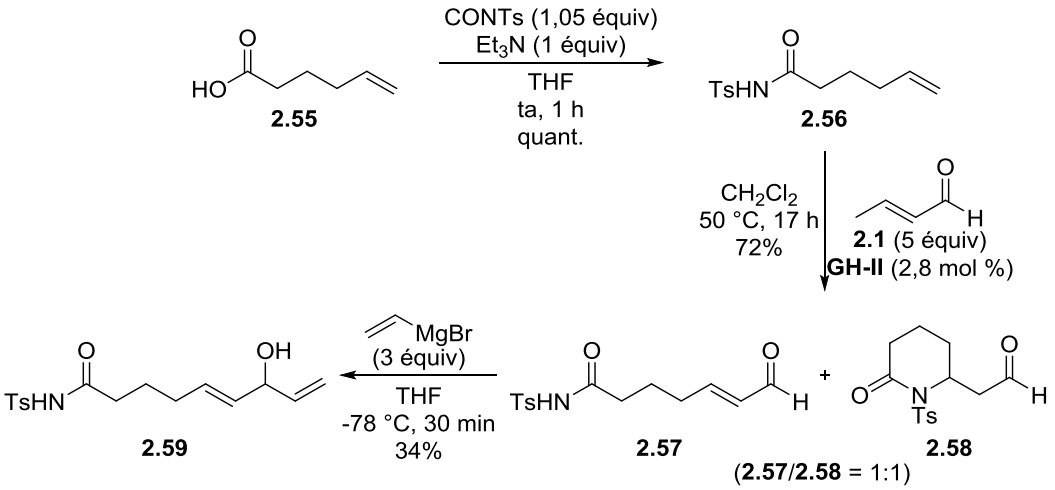


Schéma 129

- <u>Synthèse du précurseur d'une 2-diényltétrahydroquinoline</u>

Afin d'accéder à une tétrahydroquinoline substituée par un diène, la synthèse du précurseur **2.65** a également été envisagée. Après une *N*-tosylation sélective de l'alcool 2-aminobenzylique **2.60** commercial [TsCl (1,2 équiv), Py (1,3 équiv)], l'alcool benzylique intermédiaire **2.61** a été formé avec un faible rendement de 34% (Schéma 130). Cet alcool benzylique **2.61** a ensuite été transformé en dérivé chloré à l'aide de $SOCl_2$ (1,5 équiv) et, après une substitution nucléophile par le bromure d'allylmagnésium (3 équiv), le sulfonamide **2.62** a été obtenu avec un rendement de 88% sur les deux étapes.[311] Une acétylation[312] [Ac_2O (1,1 équiv), DMAP (20 mol %), Py (5 équiv)] suivie d'une métathèse croisée entre le dérivé acétylé **2.63** et le crotonaldéhyde **2.1** (5 équiv) en présence de **GH-II** (5 mol %) a conduit à l'énal intermédiaire **2.64** avec un rendement global de 71% sur les deux étapes. L'addition du bromure de vinylmagnésium (3 équiv) suivie d'une coupure de l'acétate en présence d'ammoniaque (5 équiv) dans le MeOH a permis d'isoler le précurseur de cyclisation **2.65** (68%, 2 étapes).

[310] Le produit d'addition du bromure de vinylmagnésium sur le composé **2.58** n'a pas été récupéré.
[311] Jiang, F.; Wu, Z.; Zhang, W. *Tetrahedron* **2011**, *67*, 1501-1505.
[312] Cette protection a été nécessaire pour empêcher l'attaque nucléophile de l'atome d'azote sur l'énal obtenu après la réaction de métathèse, voir « II.2.3.2. Synthèse des précurseurs de cycles azotés à 5 chaînons ».

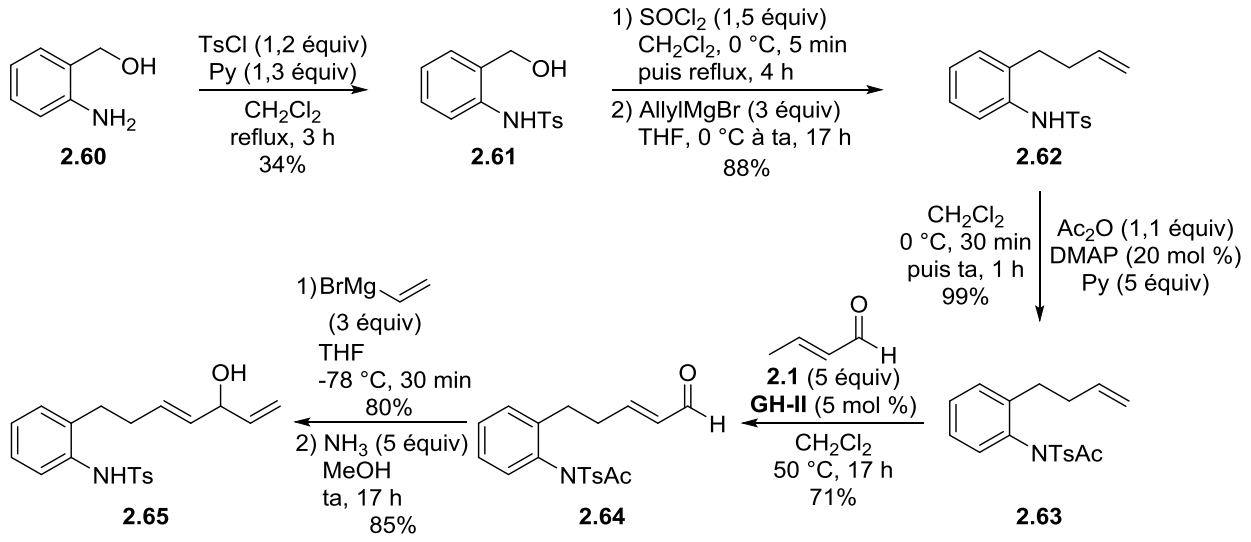


Schéma 130

II.2.3.2. Synthèse des précurseurs de cycles azotés à 5 chaînons

Dans le but d'accéder par cyclisation à une 2-diénylpyrrolidine et à une 2-diénylindoline, deux diénols de type **2.K** ont été synthétisés (Schéma 128).

- <u>Synthèse du précurseur d'une 2-diénylpyrrolidine</u>

Afin d'obtenir le diénol **2.70** (Schéma 132), précurseur d'une pyrrolidine 2,6-disubstituée, la voie de synthèse développée pour accéder aux précurseurs de pipéridines 2,6-disubstituées a été utilisée. Ainsi, pour obtenir l'amine insaturée **2.68**, le 4-pentèn-1-ol **2.66** (1 équiv) a été oxydé par le chlorochromate de pyridinium (PCC) (2,25 équiv) puis le bromure d'*iso*propylmagnésium (2 équiv) a été additionné sur l'aldéhyde intermédiaire (Schéma 131). L'alcool secondaire **2.67** intermédiaire a de nouveau été oxydé par le PCC (2,25 équiv) pour former la cétone correspondante qui a été transformée, après une amination réductrice [formiate d'ammonium ($NH_4^+HCO_2^-$) (10 équiv), $NaBH_3CN$ (0,7 équiv)], en l'amine primaire correspondante. Après un traitement par du TsCl (1,6 équiv) en présence de Na_2CO_3 (1,3 équiv) dans un mélange H_2O/Et_2O, le sulfonamide **2.68** a été isolé avec un rendement global de 22% pour les cinq étapes. De la même façon que précédemment, ce rendement modéré s'explique par la volatilité des intermédiaires formés au cours des quatre premières étapes de cette séquence réactionnelle.

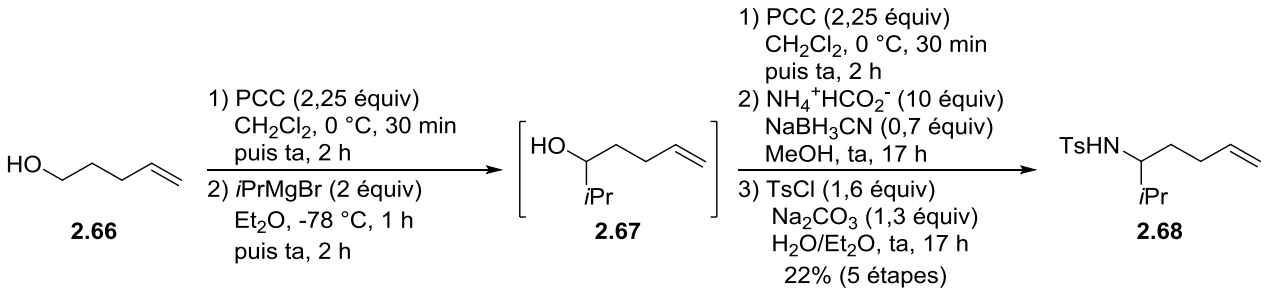


Schéma 131

L'amine **2.68** a ensuite été engagée dans une métathèse croisée avec le crotonaldéhyde **2.1** (5 équiv) catalysée par **GH-II** (10 mol %) et l'énal **2.69** correspondant a été isolé avec un rendement de 63% (Schéma 132).[313] L'ajout du bromure de vinylmagnésium (3 équiv) sur l'énal **2.69** a ensuite conduit au précurseur souhaité **2.70** avec un rendement de 56%.

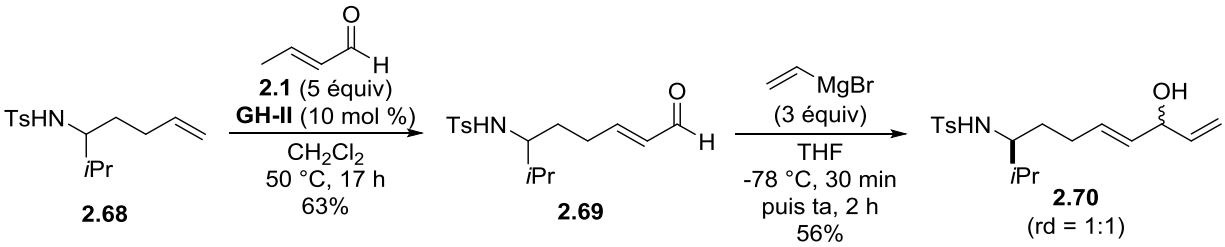


Schéma 132

- <u>Synthèse du précurseur d'une 2-diénylindoline</u>

La synthèse du précurseur **2.79** (Schéma 134) qui permettrait d'obtenir, après cyclisation, une 2-diénylindoline a également été entreprise. L'amine primaire **2.72** a d'abord été formée avec un rendement de 60% grâce à un réarrangement de type aza-Claisen appliqué à la *N*-allylaniline **2.71** commerciale (1 équiv) en présence de BF_3•OEt_2 (1,2 équiv) (Schéma 133).[314] Après une protection de l'amine primaire **2.72** en présence de chlorure de tosyle (1,1 équiv) et de pyridine (3 équiv), le sulfonamide **2.73** a été isolé avec un rendement de 80%.[315] Lorsque la métathèse croisée a été testée en présence de crotonaldéhyde (5 équiv) et de **GH-II** (10 mol %), l'indoline **2.74** a été exclusivement formée avec un rendement de 62%. L'addition du bromure de vinylmagnésium en excès (3 équiv) n'a pas permis l'ouverture de l'indoline puisque l'alcool allylique **2.75** a été isolé avec un rendement global de 68% sous la forme d'un mélange de diastéréoisomères (rd = 60:40).[316]

[313] Signalons que lorsque cette réaction a été répétée dans les mêmes conditions, la pyrrolidine, issue de l'addition nucléophile intramoléculaire de l'amine sur l'énal **2.69** suivie d'une hydrolyse, a été isolée avec un rendement de 66% (*cis*/*trans* > 98:2). Aucune hypothèse n'a été formulée pour justifier la formation de deux produits différents dans les mêmes conditions. Notons que la possibilité que la pyrrolidine se soit formée dans le tube RMN à cause de la présence de traces d'acide n'est pas exclue.
[314] Yamamoto, H.; Ho, E.; Namba, K.; Imagawa, H.; Nishisawa, M. *Chem. Eur. J.* **2010**, *16*, 11271-11274.
[315] Liwosz, T. W.; Chemler, S. R. *J. Am. Chem. Soc.* **2012**, *134*, 2020-2023.
[316] Rapport calculé sur le spectre RMN ^{1}H du brut réactionnel.

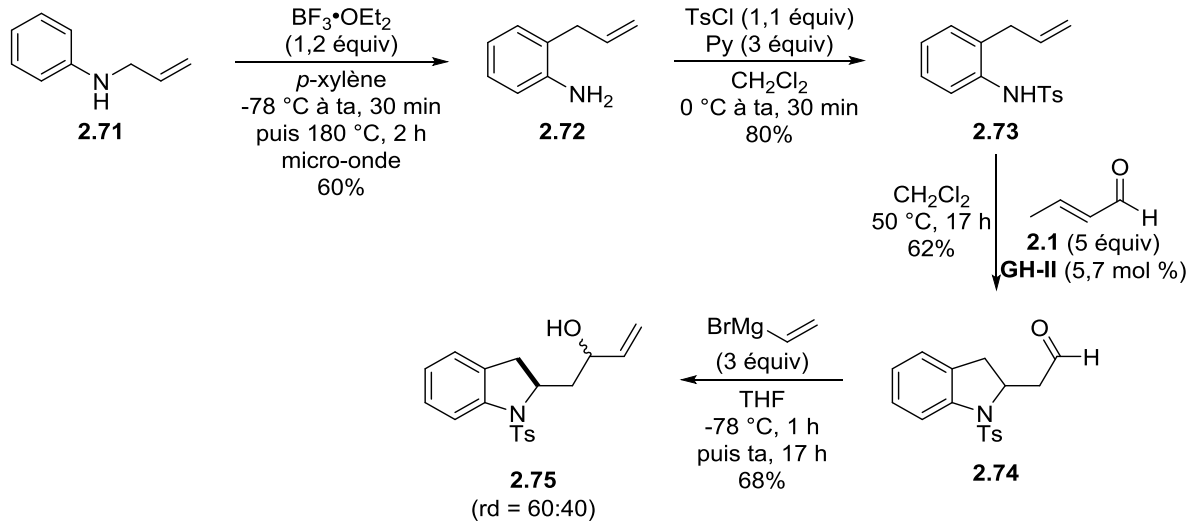


Schéma 133

Pour empêcher la formation de l'indoline **2.74** et obtenir le précurseur **2.79**, le sulfonamide **2.73** a été acétylé [Ac_2O (1,1 équiv), DMAP (20 mol %), Py (5 équiv)] avec un bon rendement de 83% puis l'alcène **2.76** a été traité en présence de crotonaldéhyde **2.1** (5 équiv) et de **GH-II** (2,5 mol %). Notons que l'énal **2.77** a été obtenu avec un rendement modéré de 54% car le produit de départ n'a pas été totalement consommé à cause d'une charge catalytique en **GH-II** trop faible. L'addition du bromure de vinylmagnésium (3 équiv) suivie d'un traitement par l'ammoniaque (5 équiv) en solution dans le MeOH ont ensuite été réalisé et le diénol **2.79** souhaité a été isolé avec un rendement global de 20% sur les deux étapes. Ce faible rendement s'explique en partie par une conversion incomplète de **2.78** en **2.79** lors de la désacétylation de l'atome d'azote.

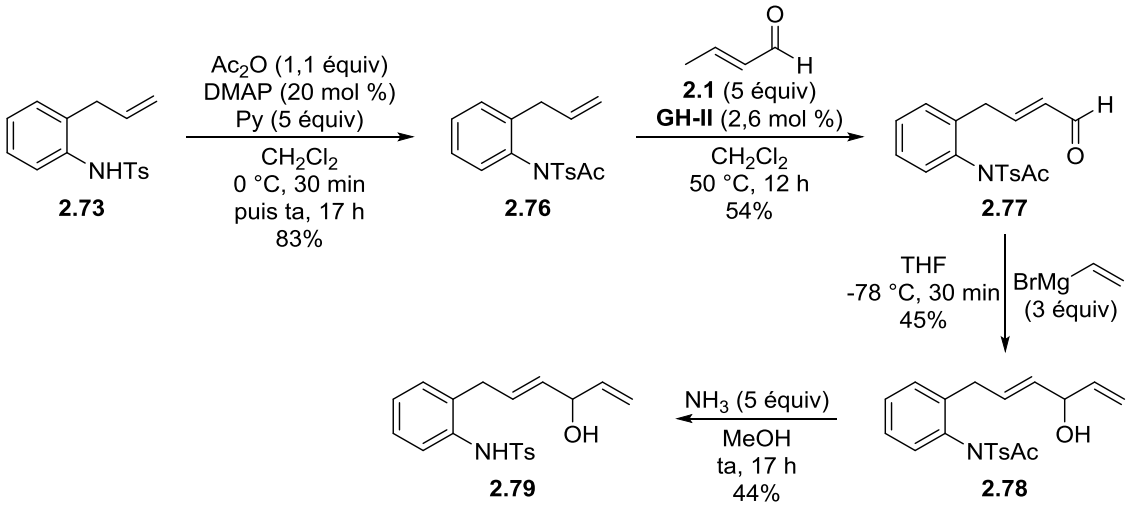


Schéma 134

En résumé, quatre diénols non conjugués, précurseurs d'hétérocycles azotés à 6 et 5 chaînons, ont été synthétisés (Schéma 135).

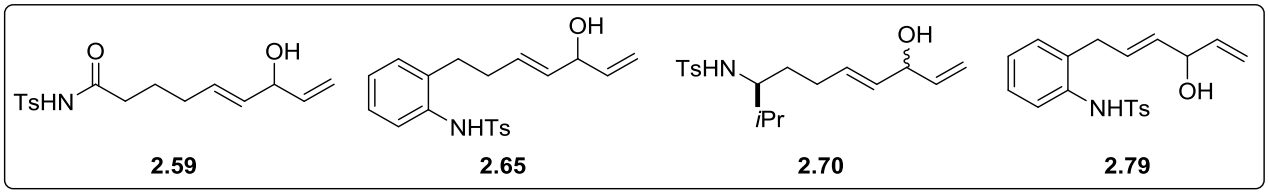


Schéma 135

II.3. Formation de pipéridines 2-substituées par cyclisation

II.3.1. Optimisation des conditions réactionnelles

L'influence des conditions opératoires (acide de Lewis, temps de réaction, conditions anhydres, température, solvant, groupe partant) sur la cyclisation des diénols **2.7** et **2.15** en pipéridine diénique **2.80** a d'abord été étudiée (Schéma 136).

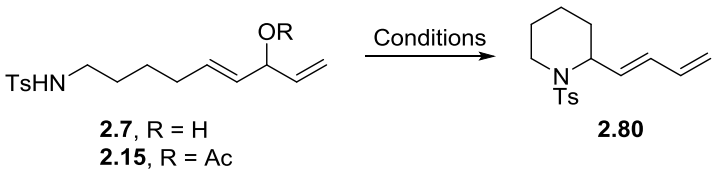


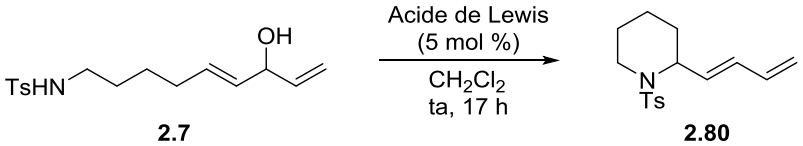
Schéma 136

II.3.1.1. Influence de l'acide de Lewis

Dans un premier temps, la cyclisation du diénol **2.7** (1 équiv) a été testée en présence de divers acides de Lewis (5 mol %) dans le dichlorométhane à ta pendant 17 h (Tableau 12). Dans tous les cas, un suivi par chromatographie sur couche mince a été réalisé pour s'assurer que le diénol **2.7** de départ était totalement consommé. Signalons que la *N*-Ts-2-diénylpipéridine **2.80** a toujours été isolée après une filtration sur gel de silice. En présence de $BiCl_3$[317] ou de $Zn(OTf)_2$, la 2-diénylpipéridine **2.80** a été isolée avec des rendements respectifs de 28% et 52% (Tableau 12, entrées 1 et 2). L'ajout de $FeCl_3 \cdot 6H_2O$, précédemment utilisé au sein du laboratoire pour former des 2-vinylpipéridines, a été testé et la pipéridine **2.80** a été isolée avec un rendement de 61% (Tableau 12, entrée 3).[290] L'ajout supplémentaire de AgOTf (15 mol %) a été légèrement bénéfique puisque le

[317] Cet acide de Lewis a déjà été utilisé pour activer des alcools allyliques, propargyliques ou benzyliques en présence de sulfonamides, d'amides ou de carbamates (substitution intermoléculaire), voir par exemple (a) Qin, H.; Yamagiwa, N.; Matsunaga, S.; Shibasaki, M. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2007**, *46*, 409-413 (b) Zhan, Z. P.; Yang, W. Z.; Yang, R. F.; Yu, J. L.; Li, J. P.; Liu, H. J. *Chem. Commun.* **2006**, 3352-3354 (c) Csatayová, K.; Davies, S. G.; Lee, J. A.; Ling, K. B.; Roberts, P. M.; Russell, A. J.; Thomson, J. E. *Org. Lett.* **2010**, *12*, 3152-3155.

diène **2.80** a été isolé avec un rendement de 69% (Tableau 12, entrée 4).[318] Enfin, un rendement de 74% en **2.80** a été obtenu en présence de $InCl_3$ (Tableau 12, entrée 5).[319]



Entrée	Acide de Lewis	**2.80** Rdt (%)
1	$BiCl_3$	28
2	$Zn(OTf)_2$	52
3	$FeCl_3{\bullet}6H_2O$	61
4	$FeCl_3{\bullet}6H_2O$ + AgOTf (15 mol %)	69
5	$InCl_3$	74

Tableau 12

Pour des raisons de coût,[320] de simplicité et d'éco-compatibilité, l'utilisation de $FeCl_3{\bullet}6H_2O$ comme acide de Lewis a été retenue pour la suite de l'étude. Pour tenter de comprendre pourquoi la pipéridine **2.80** a été obtenue avec un rendement modéré de 61% à partir de **2.7** par cyclisation catalysée par $FeCl_3{\bullet}6H_2O$, divers paramètres ont été étudiés.

II.3.1.2. Optimisation du rendement dans le dichlorométhane

- <u>Influence du temps de réaction</u>

La cyclisation de **2.7** catalysée par $FeCl_3{\bullet}6H_2O$ dans le dichlorométhane a d'abord été reproduite avec un temps de réaction plus court (10 min au lieu de 17 h) (Schéma 137). Après une purification sur gel de silice, la *N*-Ts-2-diénylpipéridine **2.80** a été obtenue avec un rendement similaire de 62%. Cependant, le diénol conjugué **2.81**, issu du réarrangement allylique 1,3 formel du diénol **2.7**, a également été isolé avec un rendement de 20%.

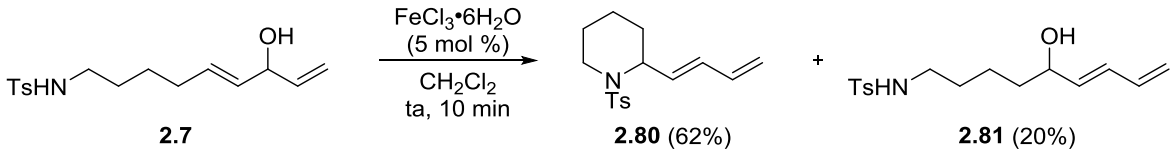


Schéma 137

[318] La formation *in situ* du catalyseur $Fe(OTf)_3$ à partir de $FeCl_3$ et de Ag(OTf) a été décrite dans la bibliographie. Dans le cas de l'hydrofonctionnalisation d'alcènes ou d'alcynes, il peut présenter une meilleure activité que $FeCl_3$, voir Greenhalgh, M. D.; Jones, A. S.; Thomas, S. P. *Chem. Cat. Chem.* **2015**, *7*, 190-222.

[319] Cet acide de Lewis a déjà été utilisé au sein du laboratoire pour activer des acétates allyliques et former des carbonates cycliques, voir Cornil J.; Gonnard, L.; Guérinot, A.; Reymond, S.; Cossy, J. *Eur. J. Org. Chem.* **2014**, 4958-4962.

[320] $FeCl_3{\bullet}6H_2O$ (99%): 32 €/mol; $InCl_3$ (98%): 2348 €/mol; AgOTf (98%): 4124 €/mol (Sigma Aldrich, 22/06/2017).

Pour déterminer si le diénol conjugué **2.81** pourrait être un intermédiaire réactionnel ou un sous-produit de la réaction, celui-ci a été traité par $FeCl_3 \cdot 6H_2O$ (5 mol %) dans le dichlorométhane à ta pendant 2 h. La *N*-Ts-2-diénylpipéridine **2.80** a alors été isolée avec un rendement de 46%, ce qui laisserait supposer que le $FeCl_3 \cdot 6H_2O$ serait capable d'induire la cyclisation du diénol **2.81**. Cependant, le rendement modéré pourrait s'expliquer par une coordination du fer par les fonctions hydroxyle et amine de **2.81**, ce qui ralentirait considérablement la cyclisation et pourrait conduire à la dégradation du diène **2.81**.[321] Il serait donc préférable de supprimer la formation de **2.81** lors de la cyclisation de **2.80**.

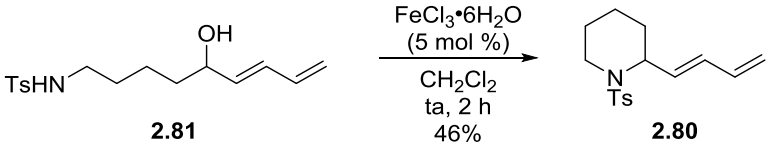


Schéma 138

- <u>Influence de l'eau</u>

L'intermédiaire **2.81** pourrait provenir de l'addition nucléophile d'une molécule d'eau sur le carbocation stabilisé intermédiaire formé après activation de l'alcool diallylique **2.7** par $FeCl_3 \cdot 6H_2O$ (mécanisme S_N1'). Afin de limiter sa formation, le traitement de **2.7** par du $FeCl_3$ non hydraté (5 mol %) a été réalisé (Schéma 139).[322] Après 10 min à ta, la *N*-Ts-2-diénylpipéridine **2.80** a été isolée avec un rendement de 73% et le diénol conjugué **2.81** n'a pas été détecté.

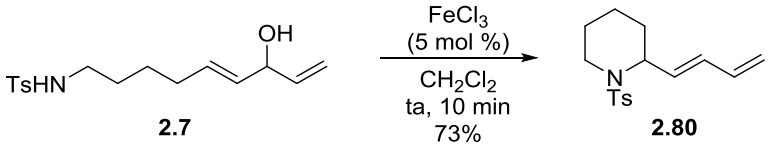


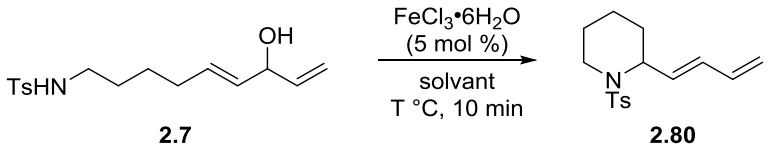
Schéma 139

Bien que le rendement en **2.80** soit meilleur avec le $FeCl_3$ anhydre, celui-ci étant très hygroscopique, l'utilisation de $FeCl_3 \cdot 6H_2O$, plus facile à manipuler, a été privilégiée pour la suite de l'étude.

- <u>Influence de la température</u>

Une augmentation de la température pourrait favoriser la cyclisation de l'intermédiaire **2.81** et améliorer ainsi le rendement. Lorsque la réaction a été testée dans le dichlorométhane à 50 °C pendant 10 min, l'intermédiaire **2.81** n'a pas été détecté et la pipéridine **2.80** a été isolée avec un rendement de 73% (Tableau 13, entrée 2). Ainsi, l'utilisation de $FeCl_3 \cdot 6H_2O$ à 50 °C permet d'avoir un résultat comparable à celui obtenu précédemment avec $FeCl_3$ anhydre à ta. Augmenter la température à 75 °C puis à 100 °C dans le dichloroéthane n'a pas eu d'effet positif sur le rendement de **2.80** compris entre 57% et 69% (Tableau 13, entrées 3 et 4).

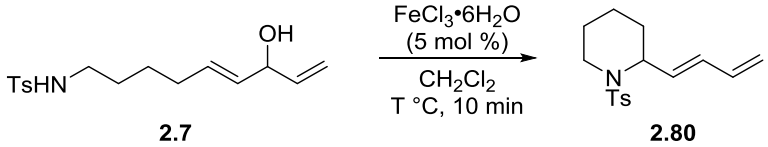
[321] Notons que cette réaction a été réalisée sur une très petite échelle.
[322] Les conditions anhydres impliquent également l'utilisation de verrerie sèche et de CH_2Cl_2 sec.



Entrée	Solvant	T	**2.80** Rdt (%)
1	CH_2Cl_2	ta	62
2	CH_2Cl_2	50 °C	73
3	$(CH_2Cl)_2$	75 °C	57
4	$(CH_2Cl)_2$	100 °C	69

Tableau 13

D'autre part, une diminution de la température pourrait limiter la dégradation de l'intermédiaire **2.81** ou de la pipéridine **2.80**. Cependant, lorsque la cyclisation a été réalisée à 0 °C, le diène **2.80** a été isolé avec un rendement faible de 39% (Tableau 14, entrée 2). De plus, la réaction a été totalement inhibée à -78 °C puisque la pipéridine **2.80** n'a pas du tout été formée (Tableau 14, entrée 3).[323]



Entrée	T	**2.80** Rdt (%)
1	ta	62
2	0 °C	39
3	-78 °C	0

Tableau 14

Aucune amélioration significative du rendement en produit de cyclisation **2.80** n'a donc été obtenue en faisant varier la température.

- <u>Influence du groupe protecteur</u>

La formation d'un triène intermédiaire instable par élimination de l'alcool de **2.7** pourrait être une autre hypothèse pour expliquer le rendement modéré en **2.80**, le sulfonamide pouvant peut-être jouer le rôle de base.[324] C'est pourquoi l'influence de la basicité de l'atome d'azote sur le rendement de la réaction a été étudiée en introduisant un groupe protecteur de l'amine plus électroattracteur. Le trifluoroacétamide **2.21** a donc été traité par $FeCl_3$•$6H_2O$ (5 mol %) dans le dichlorométhane à ta pendant 17 h. Cependant, la pipéridine **2.82** n'a pas été formée et le diénol **2.21** a été récupéré en

[323] Dans les deux cas, il semblerait que le produit de départ n'a pas été totalement consommé mais il n'a en revanche pas été récupéré.
[324] Ce composé hypothétique n'a toutefois jamais été observé.

mélange avec des produits de dégradation non identifiés.[325] Ce résultat n'a donc pas permis de formuler une hypothèse quant au rôle joué par l'amine dans la formation potentielle de sous-produits.

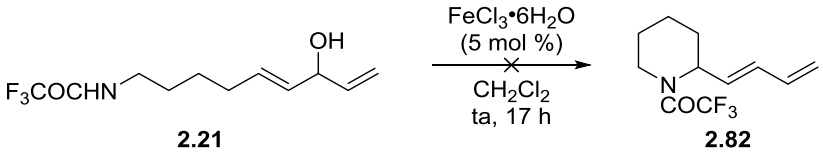
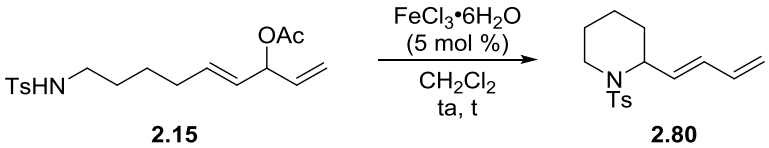


Schéma 140

- <u>Influence du groupe partant</u>

Même si la nature du groupe partant (OH ou OAc) n'avait aucune influence sur le rendement de la cyclisation dans le cas des 2-vinylpipéridines,[290] l'acétate diallylique **2.15** a été traité par $FeCl_3$•$6H_2O$ (5 mol %) dans le dichlorométhane à ta pendant 10 min, 1 h et 17 h. Dans ces conditions, la 2-diénylpipéridine **2.80** a été isolée avec des rendements respectifs de 91%, 90% et 82% (Tableau 15, entrées 1 à 3). Un excellent rendement a donc été obtenu pour un temps de réaction court (10 min), soulignant la meilleure réactivité de l'acétate diallylique **2.15** par rapport à celle de l'alcool diallylique **2.7**. Signalons également qu'une légère baisse de rendement en **2.80** a été observée après 17 h de réaction. Ce résultat pourrait s'expliquer par une instabilité du diène de la pipéridine **2.80** en présence de fer dans le dichlorométhane.[326]



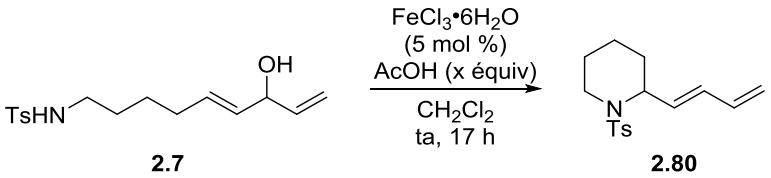
Entrée	t	**2.80** Rdt (%)
1	10 min	91
2	1 h	90
3	17 h	82

Tableau 15

Pour s'assurer que l'amélioration du rendement en **2.80** ne proviendrait pas de l'acide acétique libéré dans le milieu réactionnel, l'alcool diallylique **2.7** a été traité par $FeCl_3$•$6H_2O$ (5 mol %) en présence d'acide acétique (10 mol % ou 1 équiv) dans le dichlorométhane à ta pendant 17 h (Tableau 16, entrées 2 et 3). La pipéridine **2.80** a été obtenue avec un rendement légèrement meilleur (de l'ordre de 70%) par rapport à celui obtenu en absence d'acide acétique (61%). Cependant, l'ajout d'acide acétique ne semble pas avoir une influence significative sur la cyclisation de **2.7**.

[325] Dans l'acétonitrile, le produit issu du réarrangement allylique 1,3 de **2.21** a été isolé avec un rendement de 46%.

[326] Traiter la pipéridine **2.80** en présence de $FeCl_3$•$6H_2O$ ou de $FeCl_3$ dans le dichlorométhane à ta pendant plusieurs heures aurait pu être réalisé. En effet, si la pipéridine avait été récupérée avec un rendement modéré ou faible, cette hypothèse aurait pu être confirmée.



Entrée	AcOH (x équiv)	**2.80** Rdt (%)
1	-	61
2	0,1	70
3	1	69

Tableau 16

D'autre part, comme la libération d'acide acétique pourrait entraîner la formation de $Fe(OAc)_2$ au sein du milieu réactionnel, l'alcool diallylique **2.7** a été traité par $Fe(OAc)_2$ (5 mol %) (Schéma 141). Dans ces conditions, le diénol **2.7** n'a pas été transformé en pipéridine **2.80**. Ce résultat est peu surprenant puisque $Fe(OAc)_2$ est un moins bon acide de Lewis que $FeCl_3$•$6H_2O$.

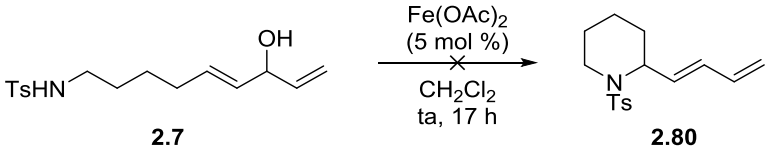


Schéma 141

Dans un souci d'économie d'atomes et afin de limiter les étapes de préparation des précurseurs de pipéridines, les alcools diallyliques ont été privilégiés par rapport aux acétates diallyliques. Afin de tenter d'améliorer le rendement en produit de cyclisation, d'autres solvants ont été testés.

II.3.1.3. Influence du solvant

Lorsque le diénol **2.7** a été traité par $FeCl_3$•$6H_2O$ (5 mol %) dans l'acétonitrile, la *N*-Ts-2-diénylpipéridine **2.80** a été isolée avec un excellent rendement de 94% (Schéma 142).[327] Notons que la même réaction a été réalisée sur une échelle de 6,4 mmol (1,9 g) et, dans ce cas, un très bon rendement en **2.80** de 83% a été obtenu.

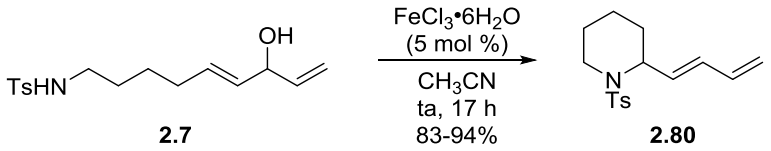
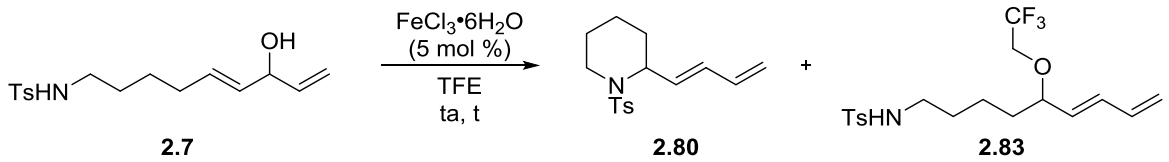


Schéma 142

[327] Lorsque la réaction a été testée en présence de $FeCl_3$•$6H_2O$ (5 mol %) et de AgOTf (15 mol %) ou en présence d'$InCl_3$, la pipéridine **2.80** a été isolée avec des rendements respectifs de 91% et 90%.

Un autre solvant polaire et ionisant comme le trifluoroéthanol (TFE) a également été testé.[328] Malgré la faible nucléophilie du trifluoroéthanol, la pipéridine **2.80** a été isolée en mélange avec l'intermédiaire **2.83** après 2 min ou 10 min d'agitation (Tableau 17, entrées 1 et 2). De la même façon que précédemment, ce diène conjugué **2.83** proviendrait de l'addition nucléophile d'une molécule de trifluoroéthanol sur le carbocation stabilisé intermédiaire obtenu après activation de l'alcool diallylique par le sel de fer. Notons que l'intermédiaire **2.83** semble être capable de former efficacement le produit de cyclisation. En effet, après 17 h de réaction, la 2-diénylpipéridine **2.80** a été formée avec un excellent rendement de 96% (Tableau 17, entrée 3).



Entrée	t	**2.80** Rdt (%)	**2.83** Rdt (%)
1	2 min	45	22
2	10 min	53	15
3	17 h	96	0

Tableau 17

Une expérience contrôle a été menée afin de s'assurer que la présence du sel de fer était nécessaire pour catalyser la cyclisation malgré l'acidité de Brønsted du trifluoroéthanol (pKa = 12,4). Ainsi, après 1 h à ta dans le trifluoroéthanol, la disparition totale du diénol **2.7** a été observée mais la pipéridine **2.80** a été obtenue en mélange avec des produits de dégradation non identifiés. L'utilisation du complexe de fer pour catalyser la cyclisation dans le trifluoroéthanol est donc indispensable.

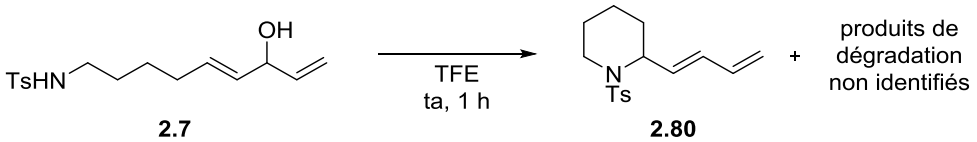


Schéma 143

Ainsi, l'utilisation de $FeCl_3$•$6H_2O$ (5 mol %) à ta dans différents solvants (dichlorométhane, acétonitrile, trifluoroéthanol) semble être de bonnes conditions pour synthétiser efficacement la *N*-Ts-2-diénylpipéridine **2.80** à partir du diénol **2.7**. Le champ d'application de cette cyclisation a ensuite été étudié.

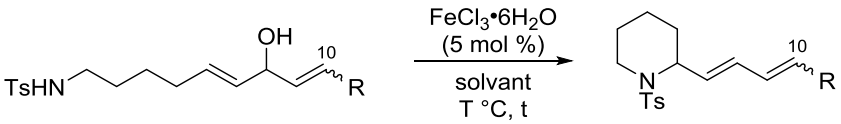
[328] L'hexafluoro-2-propanol (HFIP) a également été testé mais la pipéridine **2.80** a été isolée en mélange avec des produits de dégradation non identifiés.

II.3.2. Généralisation

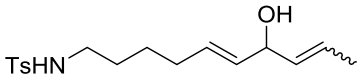
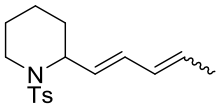
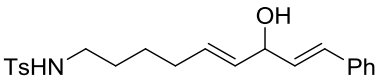
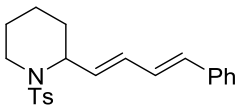
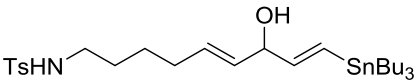
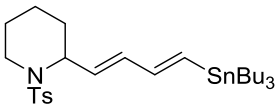
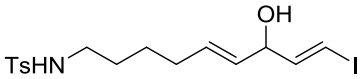
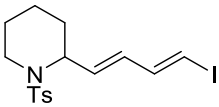
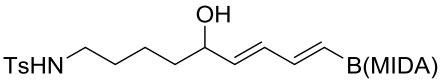
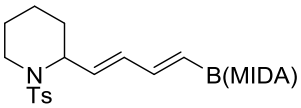
- Variation du groupe R en C10

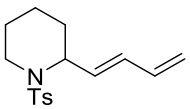
L'influence de différents groupes R en C10 sur la cyclisation a été étudiée. Lorsque le diénol **2.8** [(*E*)/(*Z*) = 1:1] a été traité par $FeCl_3$•$6H_2O$ (5 mol %) dans le dichlorométhane et l'acétonitrile à ta pendant 17 h, la pipéridine **2.84** a été isolée avec des rendements respectifs de 74% et 95% [(*E*)/(*Z*) = 1:1] (Tableau 18, entrées 1 et 2). Notons que les rendements sont similaires à ceux observés dans le cas d'un diène non substitué. La réaction tolère également la présence d'un phényle puisque la pipéridine **2.85** a été obtenue à partir de **2.10** avec un rendement de 73% dans le dichlorométhane et avec un rendement modéré de 58% dans l'acétonitrile (Tableau 18, entrées 3 et 4). La cyclisation a également été testée dans le trifluoroéthanol et un excellent rendement de 94% en **2.85** a été obtenu (Tableau 18, entrée 5). Lorsque le vinylstannane **2.12** a été traité par $FeCl_3$•$6H_2O$ (5 mol %) dans le dichlorométhane, la pipéridine **2.86** a été isolée avec un rendement modéré de 56% (Tableau 18, entrée 6). En effet, bien que du dichlorométhane anhydre ait été utilisé, la *N*-Ts-2-diénylpipéridine **2.80**, issue de l'hydrolyse du stannane de **2.86**, a été formée avec un rendement de 29%. Lorsque la réaction a été réalisée dans l'acétonitrile anhydre, des traces du sous-produit **2.80** ont été formées et la pipéridine **2.86** souhaitée a été isolée avec un rendement de 66% (Tableau 18, entrée 7). La cyclisation de l'iodure vinylique **2.13** a également été effectuée et, après 1 h à ta dans le dichlorométhane, la pipéridine **2.87** a été isolée avec un rendement de 78% (Tableau 18, entrée 8). Notons que dans l'acétonitrile, un rendement modéré de 59% a été obtenu car le diénol conjugué **2.89** a été formé avec un rendement de 8% (Tableau 18, entrée 9).[329] Lorsque le diénol **2.22**, incorporant un vinylboronate MIDA en C10, a été traité par $FeCl_3$•$6H_2O$ (5 mol %) dans l'acétonitrile,[330] la conversion du produit de départ a été incomplète après 21 h à ta. De ce fait, le milieu réactionnel a été chauffé à 50 °C pendant 5 h supplémentaires. Dans ces conditions, la pipéridine **2.88** a été isolée avec un excellent rendement de 89%.
Signalons que les fonctions présentes sur ces trois derniers exemples [$SnBu_3$, I, B(MIDA)] permettent d'envisager des réactions de couplage pour accéder à des 2-diénylpipéridines substituées en C10 par divers groupes ou à des 2-polyénylpipéridines.

[329] Dans ce cas particulier, le diénol conjugué **2.89** semble être un sous-produit et non un intermédiaire réactionnel. En effet, il semble être présent dès la première heure de réaction. Cependant, aucune évolution n'a ensuite été observée pendant les 17 h d'agitation supplémentaires.
[330] Le substrat **2.22** n'est pas soluble dans le dichlorométhane.



2.84-2.88

Entrée	précurseur	produit	conditions	Rdt (%)
1	 **2.8** [(*E*)/(*Z*) = 1:1]	 **2.84**	CH_2Cl_2, ta, 17 h	74%, (*E*)/(*Z*) = 1:1
2			CH_3CN, ta, 17 h	95%, (*E*)/(*Z*) = 1:1
3	 **2.10**	 **2.85**	CH_2Cl_2, ta, 17 h	73%
4			CH_3CN, ta, 17 h	58%
5			TFE, ta, 17 h	94%
6	 **2.12**	 **2.86**	CH_2Cl_2, ta, 2 h	56%[(a)]
7			CH_3CN, ta, 2 h	66%
8	 **2.13**	 **2.87**	CH_2Cl_2, ta, 1 h	78%
9			CH_3CN, ta, 17 h	59%[(b)]
10	 **2.22**	 **2.88**	CH_3CN, ta, 21 h puis 50 °C, 5 h	89%

(a) 
2.80 (29%)

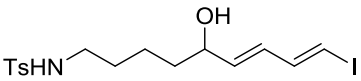
(b) 
2.89 (8%)

Tableau 18

Ainsi, des 2-diénylpipéridines portant des groupes variés en C10 ont été isolées avec des rendements modérés à excellents qui dépendent à la fois du précurseur et du solvant.

- <u>Variation du groupe R' en C9</u>

Lorsque le diénol **2.14**, substitué en C9 par un méthyle, a été traité par $FeCl_3$•$6H_2O$ (5 mol %) dans le dichlorométhane et dans l'acétonitrile, la pipéridine **2.90** a été isolée avec des rendements respectifs de 70% et 88% (Schéma 144). La présence du méthyle en C9 ne semble donc pas nuire à la réaction.

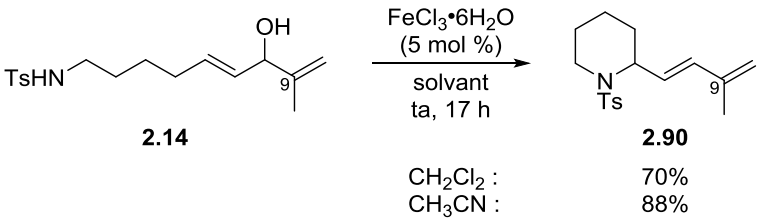


Schéma 144

En revanche, dans le trifluoroéthanol, la pipéridine **2.90** souhaitée a été isolée avec un faible rendement de 23% (Schéma 145). Une deuxième fraction contenant un mélange des sous-produits **2.91** et **2.92** (**2.91**/**2.92** = 85:15, **2.92** rd > 98:2) a été obtenue avec un rendement de 12%.[331] La 2-vinylpipéridine **2.91** proviendrait de l'hydroalkoxylation de la double liaison terminale de la pipéridine **2.90** par le trifluoroéthanol.[332,318] Le produit minoritaire **2.92** serait formé par hydroalkoxylation de la double liaison interne de la pipéridine **2.90** par le trifluoroéthanol. Notons que ces hydroalkoxylations seraient catalysées par le fer.

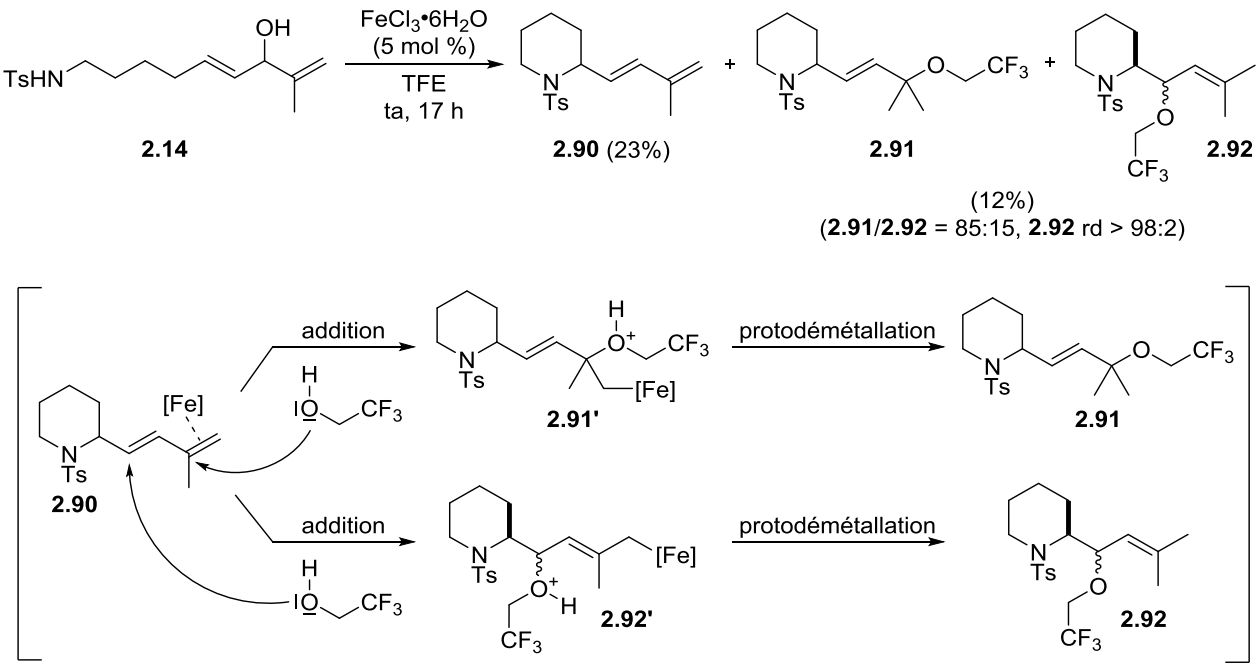


Schéma 145

[331] Une troisième fraction contenant des produits de dégradation a également été isolée.

[332] Pour un résultat similaire et une discussion autour de l'hydroalkoxylation de diènes, voir la partie II.5.2.

Sept 2-diénylpipéridines diversement substituées en C10 et en C9 ont été obtenues par cyclisation catalysée par $FeCl_3 \cdot 6H_2O$ (Schéma 146).[333] La formation de pipéridines 2,6-disubstituées a ensuite été envisagée afin d'étendre le champ d'application de cette réaction.

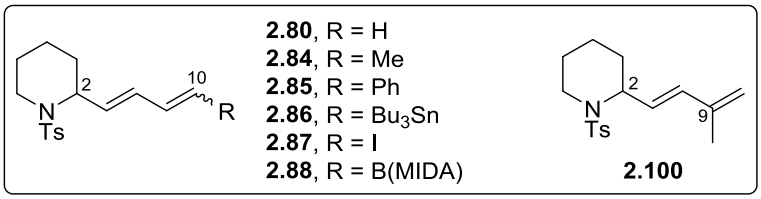


Schéma 146

II.4. Formation de pipéridines 2,6-disubstituées par cyclisation

L'utilisation de précurseurs possédant un groupe en α de l'azote devrait permettre d'accéder à des pipéridines 2,6-disubstituées, la question de la diastéréosélectivité de la cyclisation étant alors posée (Schéma 109). Signalons que tout au long de l'étude, l'évolution du rapport diastéréoisomérique *cis*/*trans* a été suivie par analyse GC/MS. Une fois l'équilibre thermodynamique supposé atteint, les pipéridines ont été isolées par filtration sur gel de silice. Le rapport diastéréoisomérique des pipéridines ainsi isolées a été déterminé par analyse des spectres de RMN ^{1}H.

II.4.1. Optimisation des conditions réactionnelles

L'influence du solvant et du groupe partant sur le rendement de la cyclisation et sur le rapport diastéréoisomérique des 2,6-pipéridines disubstituées a été évaluée.

II.4.1.1. Influence du solvant

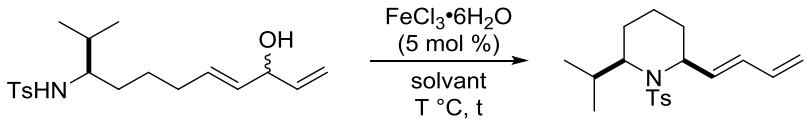
L'alcool diallylique **2.40** a été traité par $FeCl_3 \cdot 6H_2O$ (5 mol %) dans différents solvants. Après 19 h à ta dans le dichlorométhane, la pipéridine **2.93** attendue a été isolée avec un rendement modéré de 63% et un excellent rapport diastéréoisomérique en faveur du composé *cis* (*cis*/*trans* = 96:4) (Tableau 19, entrée 1).[334] La diastéréosélectivité de la réaction a été moins bonne dans l'acétonitrile que dans le dichlorométhane. En effet, après 17 h à ta, la pipéridine **2.93** a été formée avec un rapport *cis*/*trans* de 55:45 (Tableau 19, entrée 2). Après 52 h de réaction supplémentaires à 50 °C, la pipéridine **2.93** a été obtenue avec un bon rendement de 84% et sous la forme d'un mélange *cis*/*trans* de 83:17 (Tableau 19, entrée 3).[335] L'obtention d'un rapport diastéréoisomérique modéré dans l'acétonitrile pourrait s'expliquer par la coordination du sel de fer par le nitrile. Le complexe de fer serait alors moins disponible pour provoquer l'ouverture de la pipéridine, ralentissant ainsi l'établissement de

[333] Deux pipéridines fonctionnalisées en C2 par une ényne ont également été préparées, voir « Annexe IV : Synthèse de pipéridines fonctionnalisées en C2 par une ényne ».

[334] Lorsque le précurseur **2.40** a été traité par $InCl_3$ (5 mol %) dans le dichlorométhane à ta pendant 17 h, la pipéridine **2.93** a été formée avec un rapport *cis*/*trans* de 60:40. Après 12 h supplémentaires à 50 °C, la pipéridine **2.93** a été isolée avec un rendement modéré de 66% sous la forme d'un mélange *cis*/*trans* de 70:30.

[335] La pipéridine **2.93** (*cis*/*trans* = 83:17) a été traitée par $FeCl_3 \cdot 6H_2O$ (5 mol %) dans le dichlorométhane à ta pendant 12 h. Après filtration sur gel de silice, elle a de nouveau été isolée avec un rendement modéré de 51% et un excellent rapport diastéréoisomérique (*cis*/*trans* > 98:2).

l'équilibre thermodynamique. Lorsque la réaction a été menée dans le trifluoroéthanol, la pipéridine **2.93** a été obtenue sous la forme du seul diastéréoisomère *cis* (*cis*/*trans* > 98:2) après 17 h à ta (Tableau 19, entrée 4).[336] Cependant, le diène **2.93** a été isolé avec un faible rendement de 40% car des produits de dégradation non identifiés ont été formés. Dans le but d'obtenir à la fois un bon rendement et un bon rapport diastéréoisomérique pour la pipéridine **2.93**, plusieurs mélanges de solvants ont ensuite été testés.[337] Lorsqu'un mélange CH_2Cl_2/CH_3CN (1:1) a été utilisé, un rendement ainsi qu'un rapport diastéréoisomérique modérés pour **2.93** ont été obtenus (65%, *cis*/*trans* = 55:45) (Tableau 19, entrée 5). En présence d'un mélange CH_2Cl_2/TFE (1:1), la pipéridine **2.93** a été isolée avec un rendement modéré d'environ 66% mais sous la forme d'un seul diastéréoisomère *cis* (*cis*/*trans* > 98:2) (Tableau 19, entrée 6). Toutefois, la présence de produits de dégradation a également été observée. Diminuer la quantité de trifluoroéthanol a été la clé pour limiter la formation des produits de dégradation mais un rendement et une diastéréosélectivité similaires ont été obtenus pour **2.93** (68%, *cis*/*trans* > 98:2) (Tableau 19, entrée 7).



2.40
(rd = 1:1)

2.93

Entrée	solvant	T	t (h)	**2.93** Rdt (%)	**2.93** rd (*cis*/*trans*)
1	CH_2Cl_2	ta	19	63	96:4
2	CH_3CN	ta	17	-	55:45
3	CH_3CN	ta puis 50 °C	17 + 52	84	83:17
4	TFE	ta	17	40	>98:2
5	CH_2Cl_2/CH_3CN (1:1)	ta puis 50 °C	17 + 17	65	55:45
6	CH_2Cl_2/TFE (1:1)	ta	17	66	>98:2
7	CH_2Cl_2/TFE (20:1)	ta	17	68	>98:2

Tableau 19

Le rendement ainsi que le rapport diastéréoisomérique de la pipéridine 2,6-disubstituée **2.93** semblent être extrêmement dépendants des conditions opératoires (solvant, temps, température). D'après les résultats ci-dessus, il semble difficile d'obtenir à la fois un bon rendement et un bon rapport diastéréoisomérique même avec des mélanges de solvants. Ainsi, l'utilisation de conditions simples (dichlorométhane, acétonitrile ou trifluoroéthanol[338]) a été privilégiée pour la suite de l'étude.

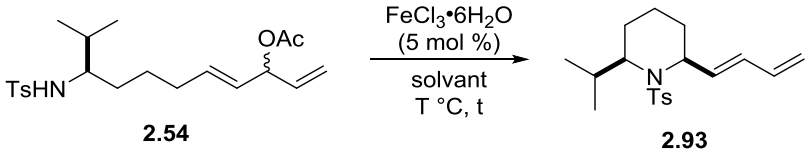
[336] Le trifluoroéthanol pourrait permettre une meilleure stabilisation du carbocation et favoriser ainsi la réouverture. Dans ce cas, l'équilibre thermodynamique serait atteint plus rapidement.

[337] En fin de projet, la réaction de cyclisation a également été réalisée dans l'acétone. Après 1 h à ta, la pipéridine **2.93** a été formée avec un rapport *cis*/*trans* de 54:46. Après 17 h supplémentaires à 50 °C, la pipéridine **2.93** a été isolée avec un rendement de 72% et un rapport *cis*/*trans* de 90:10.

[338] Signalons que le trifluoroéthanol n'a pas été testé systématiquement car il génère très souvent le produit de cyclisation attendu en mélange avec des produits de dégradation. Il a donc été utilisé quand les précurseurs avaient été synthétisés en quantité suffisante.

II.4.1.2. Influence du groupe partant

L'influence du groupe partant sur le rendement et la diastéréosélectivité de la cyclisation a ensuite été étudiée.[339] L'acétate diallylique **2.54** a été traité par $FeCl_3$•$6H_2O$ (5 mol %) dans le dichlorométhane (Tableau 20, entrées 1 à 3). Quel que soit le temps de réaction, la pipéridine **2.93** a été isolée avec un rendement modéré (compris entre 55% et 59%) sous la forme d'un seul diastéréoisomère (*cis*/*trans* > 98:2). La réaction a ensuite été effectuée dans l'acétonitrile et la pipéridine **2.93** a été formée avec un rendement de 81% mais avec un rapport diastéréoisomérique modéré (*cis*/*trans* = 75:25) (Tableau 20, entrée 4).[340]



Entrée	solvant	T	t	**2.93** Rdt (%)	**2.93** rd (*cis*/*trans*)
1	CH_2Cl_2	ta	10 min	55	>98:2
2	CH_2Cl_2	ta	1 h	56	>98:2
3	CH_2Cl_2	ta	17 h	59	>98:2
4	CH_3CN	ta puis 50 °C	17 h + 24 h	81	75:25

Tableau 20

Ainsi, la pipéridine 2,6-disubstituée **2.93** a été obtenue à partir de l'alcool diallylique **2.40** et à partir de l'acétate diallylique **2.54** avec des rendements et des rapports diastéréoisomériques similaires. Pour des raisons d'économie d'atomes et d'étapes, les alcools diallyliques menant à une variété de pipéridines 2,6-disubstituées ont été directement engagés dans l'étape de cyclisation.

II.4.2. Généralisation

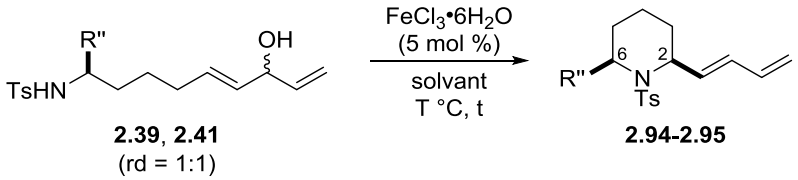
Notons que les temps ainsi que les températures de réaction ont été adaptés pour chaque substrat. En effet, la cyclisation s'effectue rapidement à ta mais la formation majoritaire du composé *cis* peut demander plus de temps ainsi qu'une température plus élevée selon le substrat.

- <u>Variation du groupe R'' en C6</u>

La cyclisation tolère la présence d'un méthyle en α de l'azote. En effet, lorsque le diénol **2.39** a été traité par $FeCl_3$•$6H_2O$ (5 mol %) dans le dichlorométhane, la pipéridine **2.94** a été isolée avec un rendement de 53% et un bon rapport diastéréoisomérique en faveur du composé *cis* (*cis*/*trans* = 94:6) (Tableau 21, entrée 2). Signalons que l'équilibre thermodynamique en faveur du composé *cis* a été plus difficilement atteint dans le cas où un méthyle est présent que dans le cas où

[339] Dans le cas de la formation de la *N*-Ts-2-diénylpipéridine **2.80**, l'utilisation de l'acétate diallylique **2.15** à la place de l'alcool diallylique **2.7** avait permis d'augmenter le rendement de 61% à 91%.
[340] Dans le trifluoroéthanol, des produits de dégradation non identifiés ont été observés.

un *iso*propyle est présent à cause d'un encombrement stérique moins important et donc d'une différence d'énergie plus faible entre les deux diastéréoisomères. En effet, dans le cas d'un méthyle, après 17 h à ta (*cis*/*trans* = 69:31), 2 h supplémentaires à 50 °C ont été nécessaires pour atteindre un bon rapport diastéréoisomérique (*cis*/*trans* = 94:6) (Tableau 21, entrées 1 et 2). Dans l'acétonitrile après 17 h à ta, la pipéridine **2.94** a été formée sous la forme d'un mélange *cis*/*trans* de 70:30 (Tableau 21, entrée 3) et après 31 h supplémentaires à 50 °C, une faible évolution du rapport diastéréoisomérique a été observée (*cis*/*trans* = 80:20). C'est pourquoi le milieu réactionnel a de nouveau été agité pendant 21 h à 50 °C (Tableau 21, entrées 4 et 5) mais ce chauffage prolongé a provoqué une dégradation des produits et la pipéridine souhaitée **2.94** n'a pas pu être isolée.
La synthèse d'une pipéridine comportant un phényle en C6 a également été envisagée. Pour ce faire, le diénol **2.41** a été traité par $FeCl_3$•$6H_2O$ (5 mol %) dans le dichlorométhane à ta pendant 19 h et la pipéridine **2.95** a été isolée avec un rendement de 66% (*cis*/*trans* = 90:10) (Tableau 21, entrée 6). Notons qu'un plus faible rendement de 48% (*cis*/*trans* = 85:15) a été obtenu lorsque la cyclisation a été réalisée à 50 °C pendant 2 h (Tableau 21, entrée 7).[341]



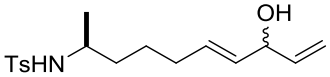
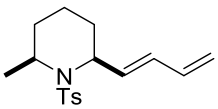
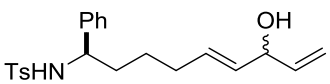
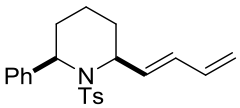
Entrée	précurseur	produit	conditions	Rdt (%)	rd (*cis*/*trans*)
1	 **2.39**	 **2.94**	CH_2Cl_2, ta, 17 h	-	69:31
2			CH_2Cl_2, ta, 17 h puis 50 °C, 2 h	53	94:6
3			CH_3CN, ta, 17 h	-	70:30
4			CH_3CN, ta, 17 h puis 50 °C, 31 h	-	80:20
5			CH_3CN, ta, 17 h puis 50 °C, 52 h	dégradation	-
6	 **2.41**	 **2.95**	CH_2Cl_2, ta, 17 h	66	90:10
7			CH_2Cl_2, 50 °C, 2 h	48	85:15

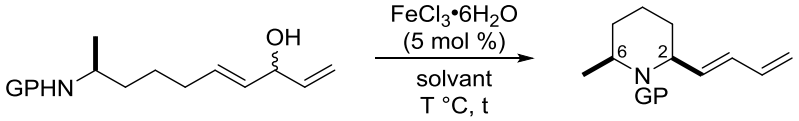
Tableau 21

[341] Le composé **2.41** n'a pas été préparé en quantité assez importante pour permettre un test dans l'acétonitrile.

- Variation du groupe protecteur

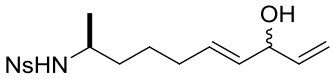
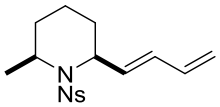
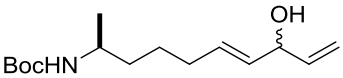
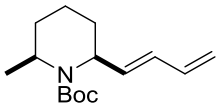
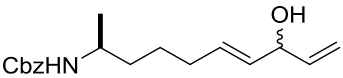
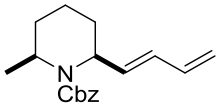
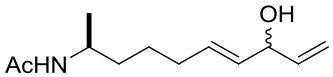
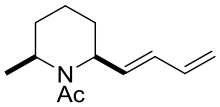
L'influence du groupe protecteur de l'azote du diénol sur la cyclisation a ensuite été examinée. L'utilisation d'un groupe *N*-nosyle, généralement plus facile à couper qu'un groupe *N*-tosyle, a d'abord été testée. Ainsi, le précurseur **2.50** a été traité par $FeCl_3$•$6H_2O$ (5 mol %) dans le dichlorométhane à ta puis à 50 °C et la *N*-Ns-pipéridine **2.96** a été isolée avec un rendement de 70% et un rapport *cis*/*trans* de 85:15 (Tableau 22, entrée 1). La réaction a ensuite été effectuée dans l'acétonitrile et la pipéridine **2.96** a été obtenue avec un rendement modéré de 46% sous la forme d'un mélange équimolaire de diastéréoisomères *cis* et *trans* malgré un chauffage prolongé à 50 °C (Tableau 22, entrée 2). Dans le trifluoroéthanol, après 18 h à ta, la pipéridine **2.96** a été isolée avec un rendement modéré de 45% et un rapport diastéréoisomérique *cis*/*trans* de 89:11 (Tableau 22, entrée 4).[342] La présence du groupe *N*-Ns semble avoir un impact négatif sur l'équilibre *cis*/*trans* induit par le fer et donc sur la diastéréosélectivité de la réaction. Une coordination entre les sels de fer et la fonction nitro présente sur le groupe *N*-Ns pourrait expliquer ce résultat.
D'autre part, la cyclisation peut prendre place lorsque l'amine est protégée sous forme de *N*-carbamate (*N*-Boc ou *N*-Cbz) (Tableau 22, entrées 5 à 8). Lorsque les diénols **2.51** et **2.52** ont été mis en réaction en présence de $FeCl_3$•$6H_2O$ (5 mol %) dans le dichlorométhane, les pipéridines **2.97** et **2.98** ont respectivement été isolées avec des rendements modérés de 55% et de 61% et avec un rapport diastéréoisomérique acceptable (*cis*/*trans* = 80:20). En revanche, dans l'acétonitrile, les pipéridines **2.97** et **2.98** ont été formées avec de meilleurs rendements mais avec des rapports diastéréoisomériques plus faibles (**2.97**, 84%, *cis*/*trans* = 70:30 et **2.98**, 80%, *cis*/*trans* = 65:35). Enfin, la présence d'un acétyle n'est pas compatible avec les conditions opératoires utilisées (dichlorométhane ou acétonitrile) puisqu'un mélange de produits, dont les structures n'ont pas pu être déterminées par analyse des spectres RMN ^{1}H, a été obtenu à partir du diénol **2.53** (Tableau 22, entrées 9 et 10). Signalons que lorsque la cyclisation de **2.53** a été réalisée dans le trifluoroéthanol, la pipéridine **2.99** souhaitée n'a pas été formée mais le sous-produit **2.100**, issu de l'addition du trifluoroéthanol sur le carbocation intermédiaire, a été isolé avec un rendement de 65% (Tableau 22, entrée 11). Ce résultat laisserait supposer que les sels de fer activent correctement l'alcool diallylique **2.53** mais que l'atome d'azote n'est pas assez nucléophile pour attaquer le carbocation intermédiaire formé et conduire ainsi à la pipéridine **2.99** souhaitée.

[342] Signalons que la réaction a également été testée dans un mélange CH_2Cl_2/TFE (20:1) (ta, 18 h puis 50 °C, 5 h, 58%, *cis*/*trans* = 85:15).

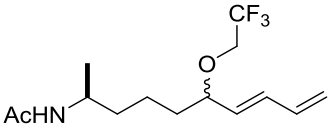


2.50-2.53
(rd = 1:1)

2.96-2.99

Entrée	précurseur	produit	conditions	Rdt (%)	rd (*cis*/*trans*)
1	 **2.50**	 **2.96**	CH_2Cl_2, ta, 18 h puis 50 °C, 5 h	70	85:15
2			CH_3CN, ta, 18 h puis 50 °C, 22 h	46	50:50
3			TFE, ta, 1 h	-	69:31
4			TFE, ta, 18 h	45	89:11
5	 **2.51**	 **2.97**	CH_2Cl_2, ta, 17 h	55	80:20
6			CH_3CN, ta, 24 h	84	70:30
7	 **2.52**	 **2.98**	CH_2Cl_2, ta, 17 h puis 50 °C, 67 h	61	80:20
8			CH_3CN, ta, 17 h puis 50 °C, 52 h	80	65:35
9	 **2.53**	 **2.99**	CH_2Cl_2, ta, 18 h	-	-
10			CH_3CN, ta, 18 h	-	-
11			TFE, ta, 18 h	-[(a)]	-

(a)



2.100
(65%, rd = 1:1)

Tableau 22

Après avoir synthétisé six pipéridines 2,6-disubstituées (Schéma 147), la formation d'autres hétérocycles azotés substitués en C2 par un diène a été étudiée.

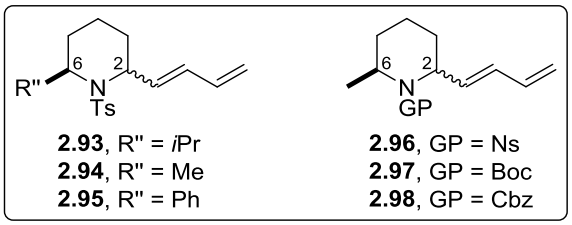


Schéma 147

II.5. Formation d'autres hétérocycles azotés par cyclisation

II.5.1. Hétérocycles azotés à 6 chaînons

La méthode de cyclisation développée précédemment a été appliquée à la préparation de la 2-diényltétrahydroquinoline **2.101**. Lorsque l'alcool diallylique **2.65** a été traité par $FeCl_3 \cdot 6H_2O$ (5 mol %) dans le dichlorométhane, l'acétonitrile ou le trifluoroéthanol, à ta pendant 17 h, la tétrahydroquinoline **2.101** a été isolée avec des rendements respectifs de 68%, 82% et 53% (Schéma 148). Notons que dans le cas du trifluoroéthanol, un rendement modéré a été obtenu car des produits de dégradation non identifiés ont été formés.

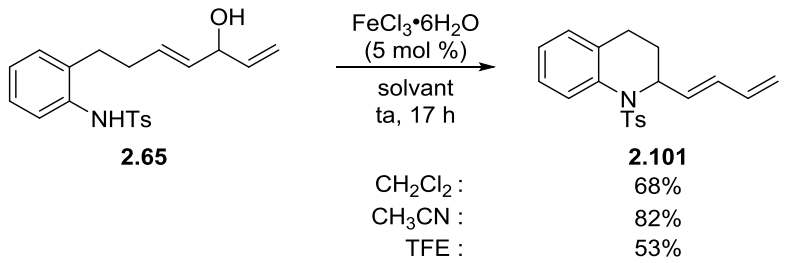


Schéma 148

En revanche, ces conditions n'ont pas permis d'obtenir le lactame **2.102** substitué en C2 par un diène à partir du précurseur **2.59**. En effet, quel que soit le solvant utilisé (dichlorométhane, acétonitrile, trifluoroéthanol), des mélanges complexes de produits non identifiés ont été obtenus à partir de **2.59** (Schéma 149). Une trop faible nucléophilie de l'atome d'azote pourrait être responsable de l'absence de formation du lactame **2.102**.

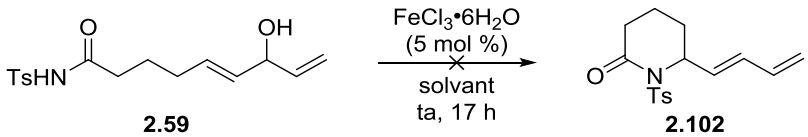


Schéma 149

II.5.2. Hétérocycles azotés à 5 chaînons

La 2-diénylpyrrolidine 2,5-disubstituée **2.103** a été formée à partir du diénol **2.70** dans le dichlorométhane en présence de $FeCl_3 \cdot 6H_2O$ (5 mol %) (Schéma 150). En effet, près 17 h à ta puis 22 h à 50 °C, la pyrrolidine **2.103** a été isolée avec un rendement modéré de 51% et un excellent rapport diastéréoisomérique (*cis*/*trans* = 97:3). La réaction a ensuite été effectuée dans l'acétonitrile et la pyrrolidine **2.103** a été formée avec un meilleur rendement de 82% mais sous la forme d'un mélange équimolaire de diastéréoisomères (*cis*/*trans* = 50:50).

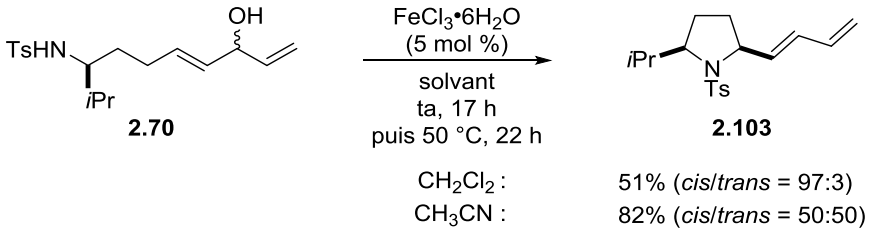


Schéma 150

Signalons que la réaction a ensuite été réalisée dans le trifluoroéthanol à partir de **2.70** et, après filtration sur gel de silice, la *N*-Ts-2-diénylpyrrolidine **2.103** a été obtenue en mélange avec la pyrrolidine **2.104** résultant d'une hydroalkoxylation de la double liaison terminale du diène par le trifluoroéthanol (**2.103**/**2.104** = 63:37) (Schéma 151). Après purification, la 2-diénylpyrrolidine **2.103** et la pyrrolidine **2.104** ont respectivement été isolées avec des rendements de 47% (*cis*/*trans* = 98:2) et de 16% (*syn*/*anti* = 50:50).

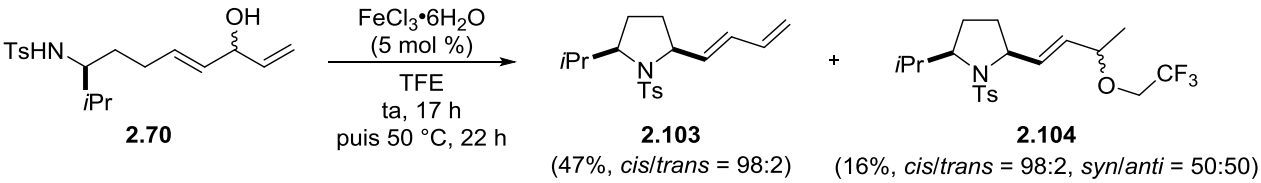


Schéma 151

Pour vérifier que la pyrrolidine **2.104** a bien été formée par hydroalkoxylation de la double liaison terminale du diène **2.103** par le trifluoroéthanol, le diène **2.103** a été traité par $FeCl_3$•$6H_2O$ (5 mol %) dans le trifluoroéthanol à 50 °C pendant 32 h (Schéma 152). Dans ces conditions, l'éther allylique **2.104** a été isolé avec un rendement modéré de 56%. Notons qu'en absence du catalyseur de fer, le produit de départ a été récupéré avec un rendement de 87%. Pour déterminer si cette hydroalkoxylation pourrait s'appliquer à d'autres diènes, la *N*-Ts-2-diénylpipéridine **2.80** a été traitée par $FeCl_3$•$6H_2O$ (5 mol %) dans le trifluoroéthanol à 50 °C. Après 46 h de réaction, un mélange du diène **2.80** et de l'éther allylique **2.105** a été obtenu (**2.80**/**2.105** = 67:33, **2.105** rd > 98:2).[343] Notons que l'hydroalkoxylation de diènes catalysée par un métal de transition est peu décrite dans la bibliographie.[344,345] Une complexation des sels de fer par le groupe *N*-tosyle pourrait intervenir dans le mécanisme de l'hydroalkoxylation. Ainsi, selon la géométrie de l'intermédiaire qui dépendrait directement de la taille du cycle azoté, l'addition du trifluoroéthanol se produirait plus ou moins facilement.

[343] D'après l'analyse du spectre RMN ^{1}H du brut réactionnel, **2.105** semblerait avoir été formé sous la forme d'un seul diastéréoisomère. Aucune purification n'a été réalisée, c'est pourquoi aucun rendement n'est indiqué.

[344] Pour un exemple d'addition de phénols sur des diènes catalysée par du palladium, voir Utsunomiya, M.; Kawatsura, M.; Hartwig, J. F. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2003**, *42*, 5865-5868.

[345] Pour des exemples d'hydroamination de diènes catalysée par un métal de transition, voir (a) Qin, H.; Yamagiwa, N.; Matsunaga, S.; Shibasaki, M. *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, *128*, 1611-1614 (b) Yi, C. S.; Yun, S. Y. *Org. Lett.* **2005**, *7*, 2181-2183.

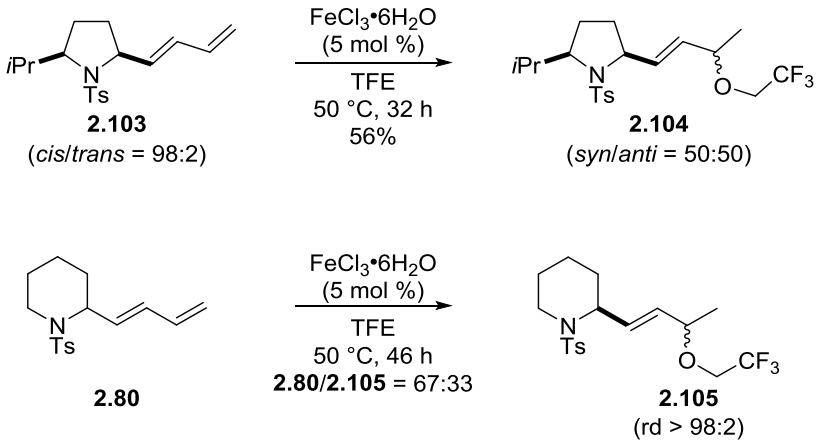


Schéma 152

Lorsque le diénol **2.79** a été traité par $FeCl_3$•$6H_2O$ (5 mol %) dans le dichlorométhane et dans l'acétonitrile, la 2-diénylindoline **2.106** a été isolée avec des rendements respectifs de 57% et de 69% (Schéma 153).

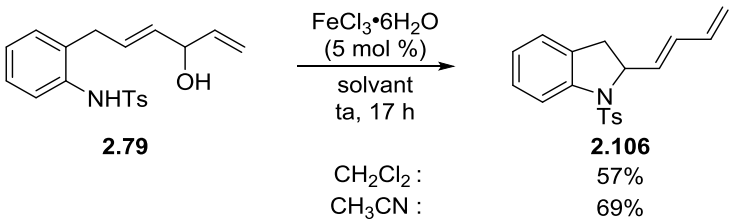


Schéma 153

La cyclisation catalysée par les sels de fer a été étendue à la préparation de trois hétérocycles azotés à 6 et 5 chaînons fonctionnalisés en C2 par un diène (Schéma 154).

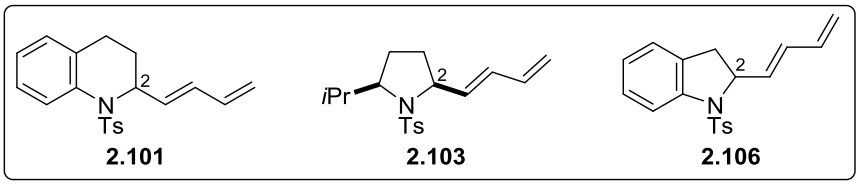


Schéma 154

Au cours de notre étude, nous avons montré que l'utilisation de dichlorométhane permettait d'obtenir les hétérocycles diéniques avec des rendements modérés et d'excellents rapports diastéréoisomériques alors que l'utilisation d'acétonitrile permettait de les isoler avec de meilleurs rendements mais avec des rapports diastéréoisomériques modérés. Nous avons pu constater que l'utilisation de trifluoroéthanol menait généralement aux hétérocycles azotés avec un rendement modeste de l'ordre de 50% qui est dû à la formation de sous-produits ou de produits de dégradation non identifiés. En revanche, dans le cas d'hétérocycles azotés disubstitués, les rapports diastéréoisomériques sont excellents.

II.6. Post-fonctionnalisation

La cyclisation catalysée par $FeCl_3 \cdot 6H_2O$ a permis d'accéder à une diversité de 2-diénylpipéridines. Ces molécules constituent des synthons intéressants pour la construction de molécules plus complexes grâce à la présence du diène qui permet d'envisager des fonctionnalisations ultérieures.

II.6.1. Synthèse de 2-diénylpipéridines

II.6.1.1. Déprotection de la pipéridine

Afin de montrer que cette cyclisation peut s'intégrer dans des schémas de synthèse d'alcaloïdes, il nous a paru important de vérifier s'il était possible de couper le groupe *N*-tosyle de la 2-diénylpipéridine **2.93**. Pour ce faire, l'utilisation de conditions douces, compatibles avec le motif diénique, a été privilégiée.[346,347] Ainsi, le diène **2.93** a été irradié par des ultra-sons pendant 2 h en présence de Mg (15 équiv) dans le MeOH (Schéma 155). Dans ces conditions, la pipéridine **2.107** n'a pas été observée et le produit de départ **2.93** a été récupéré avec un rendement de 74%. Afin de contourner cette difficulté, la coupure du groupe *N*-nosyle de la pipéridine **2.96** (*cis*/*trans* = 85:15) a ensuite été menée en présence de thiophénol (PhSH) (6 équiv) et de K_2CO_3 (4 équiv) dans l'acétonitrile à ta pendant 24 h. La 2-diénylpipéridine **2.108** a été obtenue avec un rendement brut d'environ 86%[348] (*cis*/*trans* = 80:20).

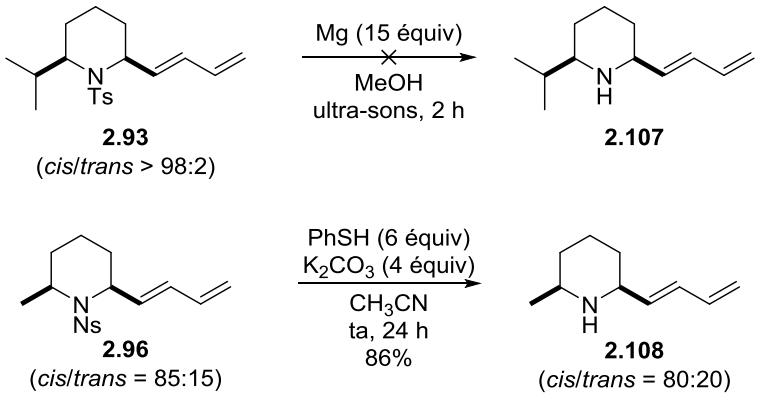


Schéma 155

La fonctionnalisation des 2-diénylpipéridines précédemment synthétisées par couplage de Heck ou par métathèse croisée a ensuite été envisagée.

[346] Nyasse, B.; Grehn, L.; Ragnarsson, U. *Chem. Commun.* **1997**, 1017-1018.

[347] Un mélange $Na/NH_{3(l)}$ dans l'EtOH à -78 °C a été utilisé pour déprotéger une *N*-Ts-2-vinylpipéridine, voir par exemple (a) Yamazaki, N.; Kibayashi, C. *J. Am. Chem. Soc.* **1989**, *111*, 1396-1408.
Un mélange Na/naphtalène à -78 °C a également été utilisé, voir par exemple (b) Wu, L.; Chen, P.; Liu, G. *Org. Lett.* **2016**, *18*, 960-963.

[348] Des traces d'impuretés étant présentes sur le spectre RMN ^{1}H du brut réactionnel, une purification sur silice a été réalisée mais la pipéridine n'a pas été récupérée.

II.6.1.2. Couplage de Heck

Afin d'éviter la synthèse de précurseurs de cyclisation fonctionnalisés, une méthode plus convergente d'accès aux pipéridines diéniques consiste à introduire des groupes (hétéro)aromatiques en C10 par couplage de Heck. Pour ce faire, la *N*-Ts-2-diénylpipéridine **2.80** (1 équiv) a été mise en réaction en présence du 1-iodo-3-méthylbenzène **2.109** (1,5 équiv), de $Pd(OAc)_2$ (5 mol %), de P(*o*-Tol)$_3$ (20 mol %) et de Et_3N (1,5 équiv) dans le DMF à 115 °C pendant 18 h (Schéma 156). La pipéridine **2.110** résultant du couplage de Heck a été isolée avec un rendement de 61%. Dans les mêmes conditions, la pipéridine **2.80** a été mise en réaction avec la 2-chloro-5-iodopyridine **2.111** (1,3 équiv) et le produit de Heck **2.112** a été isolé avec un rendement modéré de 46%. Malgré la présence de l'atome de chlore qui diminue la basicité de Lewis de l'atome d'azote de la pyridine **2.111**, l'azote pourrait se complexer au complexe de palladium et entraîner un empoisonnement partiel du catalyseur. Notons qu'au cours de cette réaction, la bipyridine **2.113** a également été isolée avec un rendement de 23%.

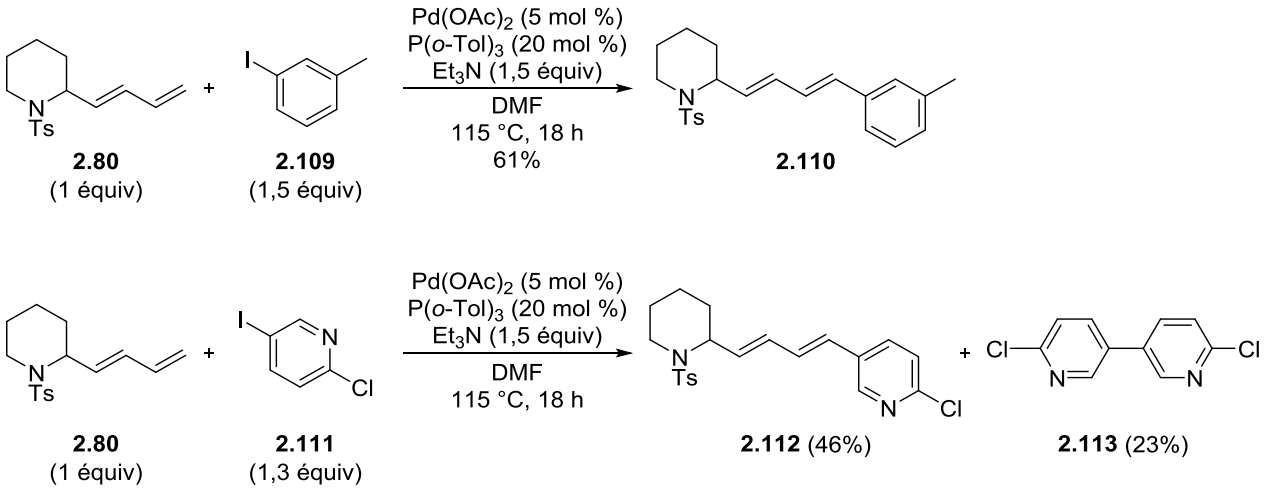


Schéma 156

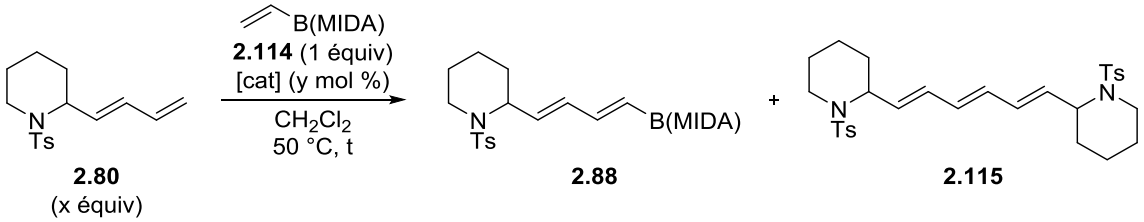
II.6.1.3. Métathèse croisée[349]

Afin d'accéder à des 2-diénylpipéridines possédant un groupe fonctionnalisable de type B(MIDA) en C10 de la pipéridine, une métathèse entre des pipéridines diéniques et le vinylboronate MIDA **2.114** a été envisagée. Signalons que le MIDA se comporte comme un groupe protecteur du bore et présente l'avantage d'être compatible avec les conditions réactionnelles de la métathèse. D'autre part, après transformation en acide boronique, des couplages croisés de Suzuki peuvent être réalisés, augmentant ainsi la diversité fonctionnelle en peu d'étapes.

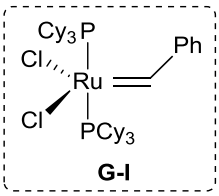
Ainsi, la métathèse croisée entre la *N*-Ts-2-diénylpipéridine **2.80** et le vinylboronate MIDA **2.114** a été réalisée en présence du catalyseur de Grubbs-II (**G-II**) (10 mol %) (CH_2Cl_2, 50 °C, 24 h) (Tableau 23,

[349] Des tests de métathèse entre *N*-Ts-2-diénylpipéridine **2.80** (1,2 équiv) et la méthylvinylcétone (1 équiv) en présence de **G-II** ou **G-I** ont été réalisés mais n'ont pas donné de résultats satisfaisants. La méthylvinylcétone a pourtant été décrite comme étant un bon partenaire de diènes en réaction de métathèse croisée. Cependant, les auteurs soulignent l'importance d'utiliser le catalyseur de **GH-II** en présence d'oléfines déficientes en électrons, voir Dewi, P.; Randl, S.; Blechert, S. *Tetrahedron Lett.* **2005**, *46*, 577-580.

entrée 1).[350] Malheureusement, le diène souhaité **2.88** n'a pas été formé et le vinylboronate MIDA **2.114** a été récupéré avec un rendement de 80%. Notons que le triène **2.115**, dimère du diène **2.80**, a été isolé avec un rendement de 41%.[351] Le catalyseur de Grubbs-I (**G-I**) (10 mol %) a ensuite été testé pour réaliser la métathèse croisée entre les mêmes partenaires **2.80** et **2.114**. Dans ce cas, le produit de métathèse croisée **2.88** a été formé mais il a été isolé en mélange avec le vinylboronate MIDA **2.114** (63% de rendement estimé en **2.88**, 30 % de rendement estimé en **2.114**) (Tableau 23, entrée 2).[352] Le triène **2.115** a de nouveau été formé avec un rendement de 12%.[353] Augmenter la charge catalytique en **G-I** (20 mol %), la quantité de diène **2.80** (1,5 équiv) ainsi que le temps de réaction à 36 h n'a pas été suffisant pour consommer totalement le vinylboronate MIDA **2.114** (Tableau 23, entrée 3). En effet, le diène souhaité **2.88** a de nouveau été isolé en mélange avec le vinylboronate MIDA **2.114** avec des rendements estimés à 76% pour **2.88** et à 19% pour **2.114**. De plus, le triène **2.115** a été isolé avec un rendement de 24%.[351]



Entrée	**2.80** (x équiv)	[cat] (y mol %)	t (h)	**2.114** Rdt (%)	**2.88** Rdt (%)	**2.115** Rdt (%)
1	1,2	**G-II** (10 mol %)	24	80	0	41
2	1	**G-I** (10 mol %)	24	30 (estimé)	63 (estimé)	12
3	1,5	**G-I** (20 mol %)	36	19 (estimé)	76 (estimé)	24



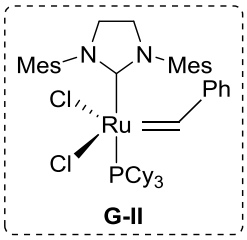


Tableau 23

La métathèse croisée entre la pipéridine 2,6-disubstituée **2.93** (1 équiv, *cis*/*trans* = 90:10) et le vinylboronate MIDA **2.114** catalysée par **G-I** (20 mol %) a ensuite été examinée (Schéma 157). De façon surprenante, le vinylboronate MIDA **2.114** a été totalement consommé mais le diène souhaité **2.116** (*cis*/*trans* = 91:9) a été isolé en mélange avec le *trans*-2-phénylvinylboronate MIDA **2.117** résultant de la métathèse croisée entre **2.114** et le groupe styrénique présent sur **G-I** (**2.116**/**2.117** = 73:27). Un rendement estimé à 68% en **2.116** a été calculé à partir de l'analyse du

[350] Uno, B. E.; Gillis, E. P.; Burke, M. D. *Tetrahedron* **2009**, *65*, 3130-3138.
[351] La *N*-Ts-2-diénylpipéridine **2.80** a également été récupérée en mélange avec la *N*-Ts-2-vinylpipéridine.
[352] Calcul effectué à partir du spectre RMN ^{1}H du mélange **2.88**/**2.114** obtenu après purification. Signalons que la présence du B(MIDA) rend la séparation entre **2.88** et **2.114** difficile.
[353] La *N*-Ts-2-diénylpipéridine **2.80** a également été récupérée en mélange avec la *N*-Ts-2-vinylpipéridine sous forme de traces.

spectre RMN ^{1}H du mélange. Signalons qu'un résultat similaire a été obtenu en présence de la pipéridine **2.96** (1,2 équiv, *cis*/*trans* = 85:15). En effet, le diène attendu **2.118** (*cis*/*trans* = 83:17) a de nouveau été obtenu en mélange avec le *trans*-2-phénylvinylboronate MIDA **2.117** (**2.118**/**2.117** = 89:11). Un rendement estimé à 77% en **2.118** a été calculé à partir de l'analyse du spectre RMN ^{1}H du mélange. Des mélanges de produits étant systématiquement obtenus, il semble difficile d'envisager cette reaction en synthèse totale.

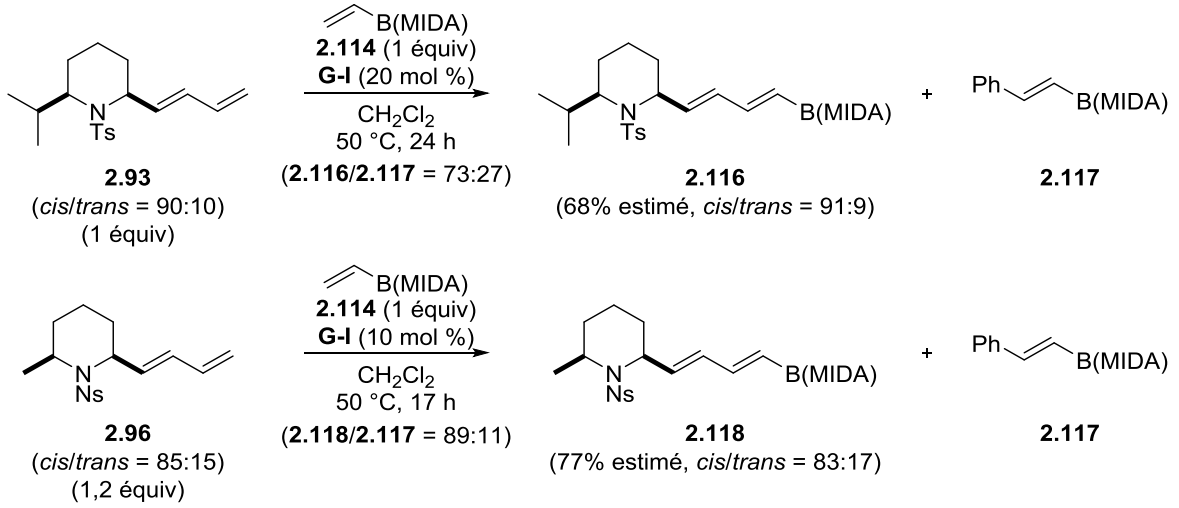


Schéma 157

II.6.2. Synthèse de 2-triénylpipéridines

Les 2-diénylpipéridines possédant un groupe fonctionnalisable en C10 sont des précurseurs potentiels de 2-polyénylpipéridines, motifs présents dans plusieurs alcaloïdes. La synthèse de 2-triénylpipéridines par couplage croisé (Stille, Suzuki ou Heck) a été plus particulièrement étudiée.

II.6.2.1. Couplage de Stille

Un couplage de Stille entre le vinylstannane **2.86** et le (*E*)-1-iodohex-1-ène **2.119** a d'abord été testé en présence de $Pd_2(dba)_3$ (5 mol %), de $P(furyl)_3$ (20 mol %) et de CuCN (1,4 équiv) dans le THF à ta pendant 17 h (Schéma 158).[354,355] Dans ces conditions, le triène souhaité **2.120** a été isolé avec un rendement correct de 60%. Le sel de cuivre, introduit en excès dans un solvant polaire, réagirait avec le vinylstannane pour former un vinylcuprate intermédiaire plus réactif vis-à-vis du complexe de palladium.[356] Signalons que le sel de cuivre favoriserait également la dissociation d'une phosphine du catalyseur de palladium, ce qui faciliterait la transmétallation entre le complexe de palladium et le vinylstannane ou le vinylcuprate.

[354] Ces conditions ont été décrites par le groupe de Lipshutz, voir Lipshutz, B. H.; Lindsley, C. *J. Am. Chem. Soc.* **1997**, *119*, 4555-4556.
[355] Pour l'influence du ligand $P(furyl)_3$ sur la vitesse du couplage croisé de Stille, voir Farina, V.; Krishnan, B. *J. Am. Chem. Soc.* **1991**, *113*, 9585-9595.
[356] Farina, V.; Kapadia, S.; Krishnan, B.; Wang, C.; Liebeskind, L. S. *J. Org. Chem.* **1994**, *59*, 5905-5911.

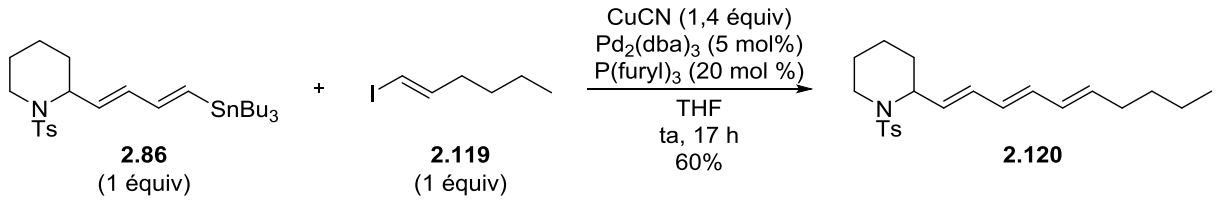


Schéma 158

II.6.2.2. Couplage de Suzuki

Afin de limiter l'utilisation de sels d'étain toxiques, le triène **2.120** a ensuite été synthétisé par couplage de Suzuki entre la pipéridine **2.88** (1 équiv), possédant un vinylboronate MIDA, et le (*E*)-1-iodohex-1-ène **2.119** (1 équiv) en présence de $Pd(OAc)_2$ (2 mol %), de 2-dicyclohexylphosphino-2',6'-diméthoxybiphényle (SPhos) (4 mol %) et de NaOH (5 équiv) dans le THF à ta pendant 17 h (Schéma 159). Après purification sur gel de silice, le triène **2.120** a été isolé avec un rendement de 59% similaire à celui obtenu lors du couplage de Stille précédent.

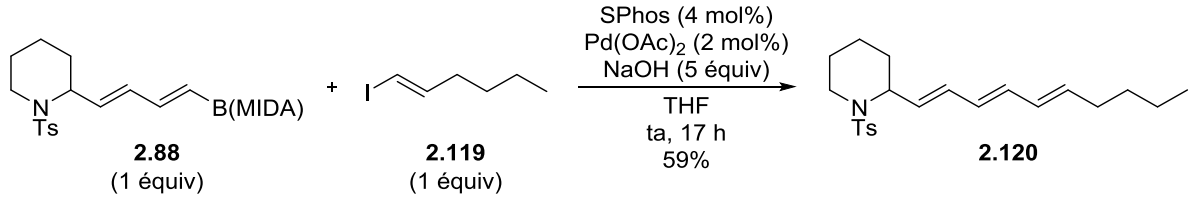


Schéma 159

Les mêmes conditions réactionnelles ont ensuite été appliquées à **2.87** (1 équiv) pour réaliser le couplage de Suzuki avec le *trans*-2-phénylvinylboronate MIDA **2.117** (1 équiv). Dans ces conditions, le triène **2.121** substitué par un phényle a été isolé avec un excellent rendement de 81% (Schéma 160).

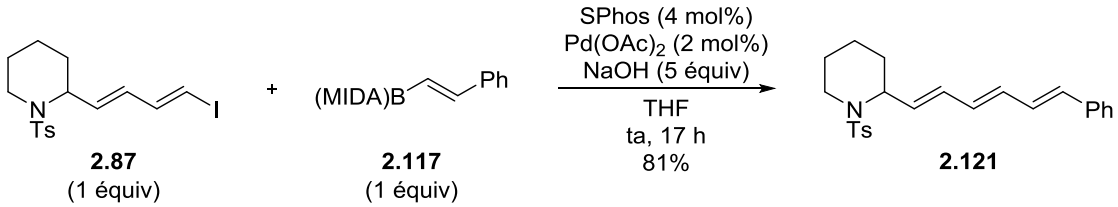


Schéma 160

II.6.2.3. Couplage de Heck

Afin d'augmenter l'économie d'atomes et d'utiliser de simples oléfines comme partenaires, la synthèse d'un triène par couplage de Heck impliquant la pipéridine **2.87** a été envisagée. Cependant, lorsque l'iodure vinylique **2.87** (1 équiv) et l'hexène **2.122** (1,5 équiv) ont été traités par du $Pd(OAc)_2$ (5 mol %) et de l'AgOAc (1,5 équiv) dans l'acétonitrile à 80 °C pendant 16 h, le triène **2.120** n'a été isolé qu'avec un rendement faible de 35% (Schéma 161).[306]

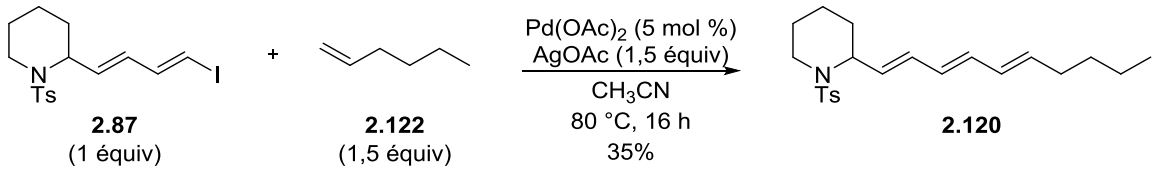


Schéma 161

La synthèse de triène à partir du diène terminal non fonctionnalisé serait également attractive du point de vue de la simplicité de mise en œuvre. Malheureusement, lorsque les conditions précédentes ont été appliquées à la *N*-Ts-2-diénylpipéridine **2.80** et au (*E*)-1-iodohex-1-ène **2.119**, seules des traces du triène **2.120** ont été observées après examen du spectre RMN ^{1}H du brut réactionnel (Schéma 162). Les conditions classiques utilisées habituellement en couplage de Heck [$Pd(OAc)_2$ (5 mol %), P(*o*-Tol)$_3$ (20 mol %), Et_3N (1,5 équiv)] ont ensuite été appliquées mais le triène souhaité **2.120** n'a pas été formé et la *N*-Ts-2-diénylpipéridine **2.80** a été en partie récupérée.

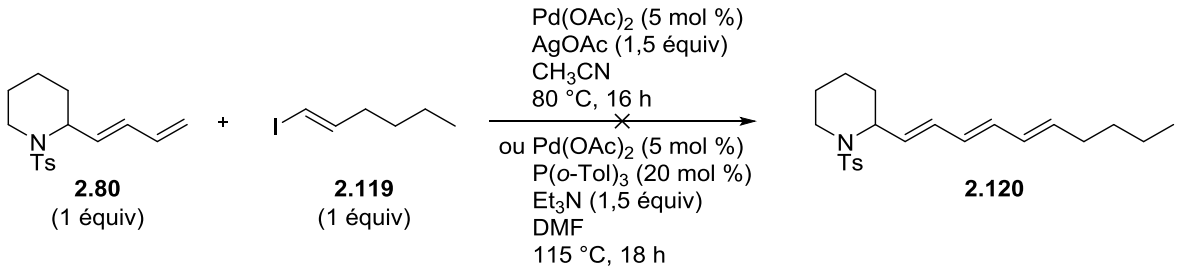


Schéma 162

En revanche, il a été possible de réaliser un couplage de Heck entre la *N*-Ts-2-diénylpipéridine **2.80** et l'iodure vinylboronate MIDA **2.24**. Dans les conditions précédemment développées au sein du laboratoire[306] [$Pd(OAc)_2$ (5 mol %), AgOAc (1,5 équiv)], le triène **2.123** a été isolé avec un rendement de 77% (Schéma 163). Ce composé est particulièrement intéressant car il constitue un précurseur potentiel de triènes ou de polyènes variés grâce à la présence du B(MIDA).

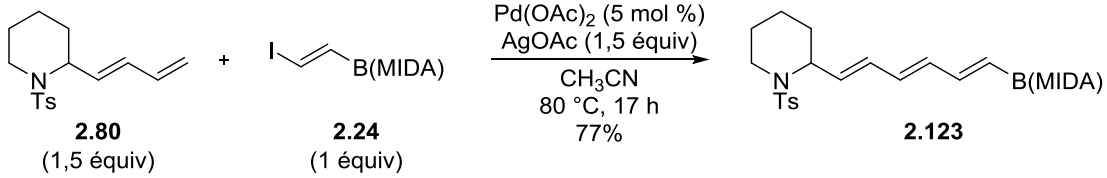


Schéma 163

II.6.3. Synthèse d'une 2-tétraénylpipéridine

Le triène **2.123** (1 équiv) a été engagé dans un couplage de Suzuki [$Pd(OAc)_2$ (2 mol %), SPhos (4 mol %), NaOH (5 équiv)] avec le (*E*)-1-iodohex-1-ène **2.119** (1 équiv) et la 2-tétraénylpipéridine **2.124** a été isolée avec un rendement de 51%.

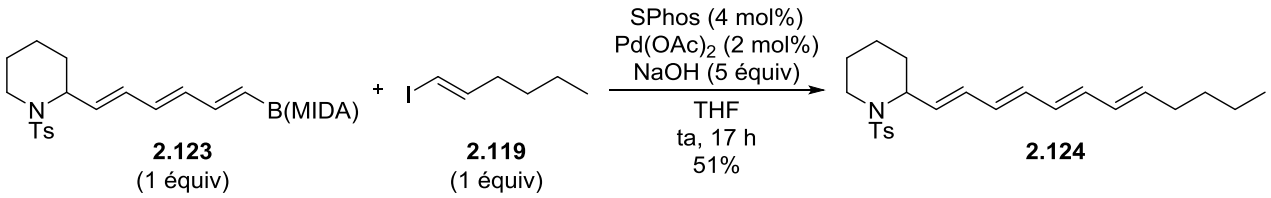
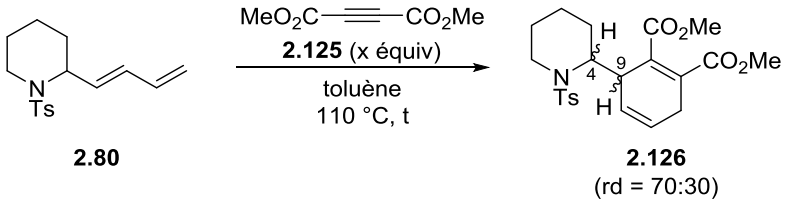


Schéma 164

II.6.4. Transformation du diène par réaction de Diels-Alder[357]

La présence du diène des 2-diénylpipéridines permet d'envisager leur implication dans des réactions de Diels-Alder afin de préparer des molécules polycycliques. Dans un premier temps, la *N*-Ts-2-diénylpipéridine **2.80** (1 équiv) et le diméthyle acétylène dicarboxylate **2.125** (1 équiv) ont été chauffés dans le toluène à 110 °C pendant 24 h (Tableau 24, entrée 1). Cependant, le diène **2.80** a été récupéré avec un rendement de 32% et la pipéridine **2.126** souhaitée a été isolée avec un faible rendement de 30% sous la forme d'un mélange 70:30 de diastéréoisomères inséparables. Doubler la quantité de diméthyle acétylène dicarboxylate **2.125** (2 équiv) ainsi que le temps de réaction (48 h) a été nécessaire pour consommer totalement le diène **2.80** (Tableau 24, entrée 2). Dans ces conditions, la pipéridine **2.126** a été isolée avec un rendement de 60% (rd = 70:30). Notons que la configuration relative des centres stéréogènes en C4 et en C9 des deux diastéréoisomères n'a pas pu être déterminée.



Entrée	**2.125** (x équiv)	t (h)	**2.126** Rdt (%)
1	1	24	30
2	2	48	60

Tableau 24

Un diénophile réactif, le *N*-méthylmaléimide **2.127**, a ensuite été engagé dans la réaction de Diels-Alder afin d'obtenir un rendement amélioré en produit de cycloaddition.[358] La pipéridine **2.80** (1 équiv) et le *N*-méthylmaléimide **2.127** (1 équiv) ont été chauffés dans le toluène à 110 °C pendant 48 h et, après évaporation du solvant, le produit tricyclique **2.128** a été formé sous la forme d'un mélange 70:30 de diastéréoisomères (Schéma 165). Après purification sur gel de silice, le diastéréoisomère majoritaire a été isolé avec un rendement de 12%. Un mélange des deux diastéréoisomères (rd = 66:34) a également été obtenu avec un rendement de 69% (soit un rendement global en **2.128** de 81%). La configuration relative du centre stéréogène en C9 par rapport

[357] Pour un exemple de réaction de Diels-Alder intramoléculaire à partir d'une 2-diénylpipéridine, voir Gschwend, H. W.; Lee, A. O. *J. Org. Chem*. **1973**, *38*, 2169-2175.
[358] Borrero, N.; DeRatt, L. G.; Barbosa, L. F.; Abboud, K. A.; Aponick, A. *Org. Lett.* **2015**, *17*, 1754-1757.

aux deux centres stéréogènes en C13 et en C14 n'a pas pu être déterminée par analyse NOESY.[359] Cependant, l'approche favorable de type *endo* entre les deux partenaires laisserait supposer que les protons H9, H13 et H14 sont en *cis* l'un par rapport à l'autre. En revanche, aucune hypothèse n'a pu être formulée concernant la configuration relative du centre stéréogène en C4.

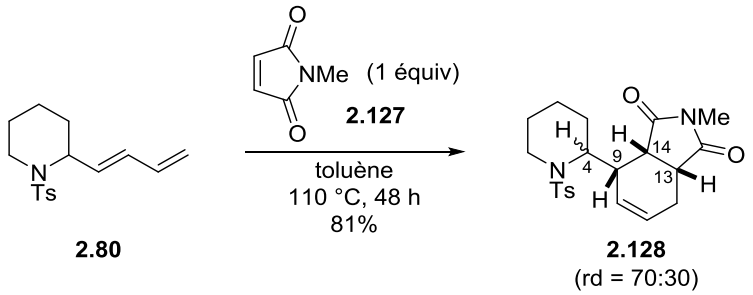


Schéma 165

Une séquence monotope cyclisation catalysée par le fer/cycloaddition [4+2] a également pu être développée. Ainsi, lorsque le diénol **2.7** (1 équiv) et le *N*-méthylmaléimide **2.127** (1 équiv) ont été traités par $FeCl_3$•$6H_2O$ (5 mol %) dans le dichloroéthane à ta pendant 1 h puis à 80 °C pendant 48 h, le produit tricyclique **2.128** a été isolé avec un rendement de 99% (rd = 63:37) (Schéma 166). Cet excellent rendement pourrait confirmer l'instabilité supposée du diène **2.80** lorsqu'il est laissé à agiter dans les conditions classiques de cyclisation.

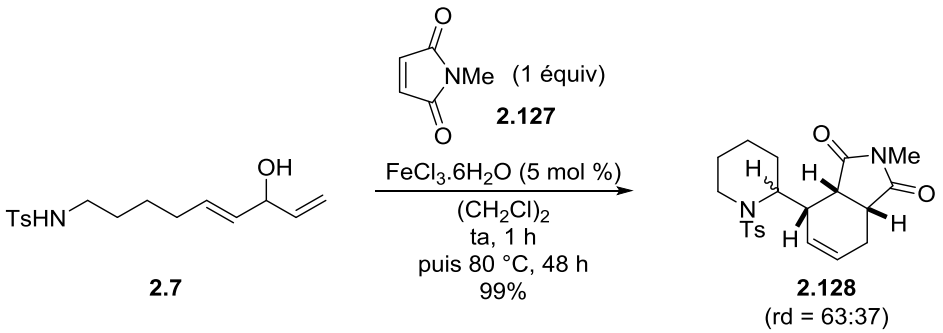


Schéma 166

II.7. Conclusion et perspectives

Plusieurs 2-diénylpipéridines **2.A** ont été synthétisées par cyclisation catalysée par $FeCl_3$•$6H_2O$ (5 mol %) du diénol **2.E** avec des rendements allant de modérés à excellents selon la nature du solvant utilisé (Schéma 167). Alors que les diènes **2.A** ont généralement été obtenus avec des rendements modérés dans le dichlorométhane, de meilleurs rendements ont été observés dans l'acétonitrile. De plus, dans le cas des pipéridines 2,6-disubstituées, d'excellents rapports diastéréoisomériques en faveur du composé *cis*, qui est le composé le plus stable thermodynamiquement, ont été obtenus dans le dichlorométhane. Au contraire, dans l'acétonitrile, l'équilibre thermodynamique a été plus difficile à s'établir et de moins bons rapports diastéréoisomériques ont généralement été obtenus. D'autre part, l'utilisation de trifluoroéthanol à

[359] Les signaux des protons H9, H13 et H14 sont superposés sur le spectre RMN ^{1}H.

mené à des résultats très variables selon le précurseur **2.E**. En effet, si les pipéridines diéniques **2.A** ont parfois été isolées avec de très bons rendements et d'excellents rapports diastéréoisomériques, des sous-produits non identifiés ont très souvent été générés à cause de la nucléophilie et/ou de l'acidité du trifluoroéthanol.

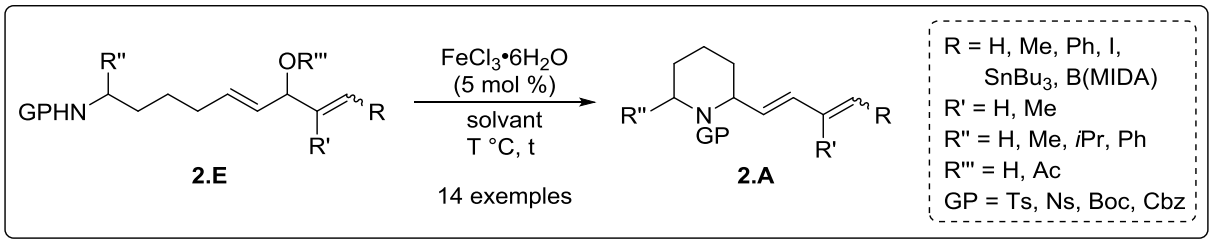


Schéma 167

Quel que soit le solvant utilisé, soulignons que la cyclisation de **2.E** utilise un sel de fer peu cher et éco-compatible et que les conditions de la réaction sont douces. Cette méthode présente également l'avantage d'être générale puisque trois hétérocycles azotés fonctionnalisés en C2 par un diène ont également été synthétisés (Schéma 154).

La fonctionnalisation des 2-diénylpipéridines a pu être réalisée par métathèse croisée (3 exemples), par diverses réactions de couplage croisé (Heck, Suzuki, Stille) (7 exemples) ou par réaction de Diels-Alder (2 exemples) (Schéma 168). Plusieurs pipéridines substituées en C2 par des motifs polyéniques ont notamment été synthétisées et c'est pourquoi cette cyclisation, catalysée par un complexe de fer, pourrait être utilisée comme étape clé dans la synthèse d'un alcaloïde naturel comme la microgrewiapine A ou la cryptophorine (Figure 8).

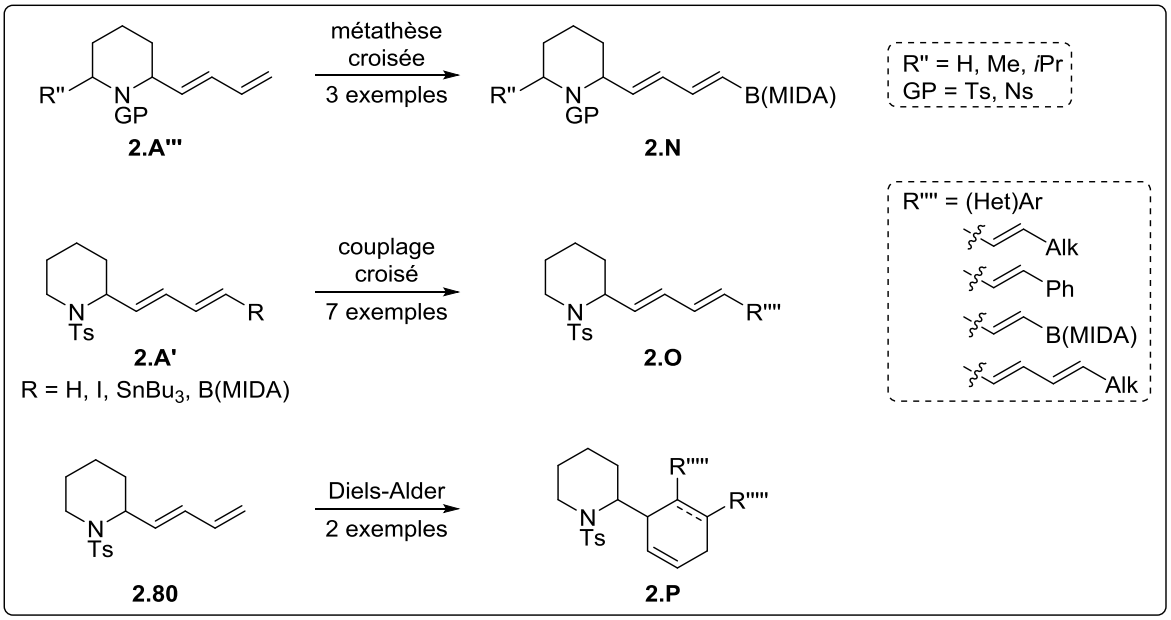


Schéma 168

Annexe I : Addition nucléophile sur un pyridinium

L'addition du réactif de Grignard diénique **2.B91** sur le sel de pyridinium optiquement actif **2.B89** suivie d'une méthanolyse et d'un traitement acide ont été réalisés par le groupe de Comins (Schéma 169).[360] Ainsi, la dihydropyridone **2.B92** a été isolée avec un rendement global de 75% sur les trois étapes.[361] Signalons que le réactif de Grignard **2.B91** a été préparé par échange halogène-lithium entre le (*E*,*E*)-1-bromo-4-phénylbutadiène **2.B90**[362] et le *tert*-BuLi à -120 °C suivie d'une addition de $MgBr_2$. Une étape de réduction en présence de L-sélectride a été réalisée plus loin dans la synthèse pour former la pipéridone **2.B93**. Cette stratégie s'avère donc être particulièrement efficace pour accéder au motif 2-diénylpipéridine. La difficulté pour préparer une variété de réactifs de Grignard de type diényle pourrait cependant limiter le champ d'application de cette méthode.

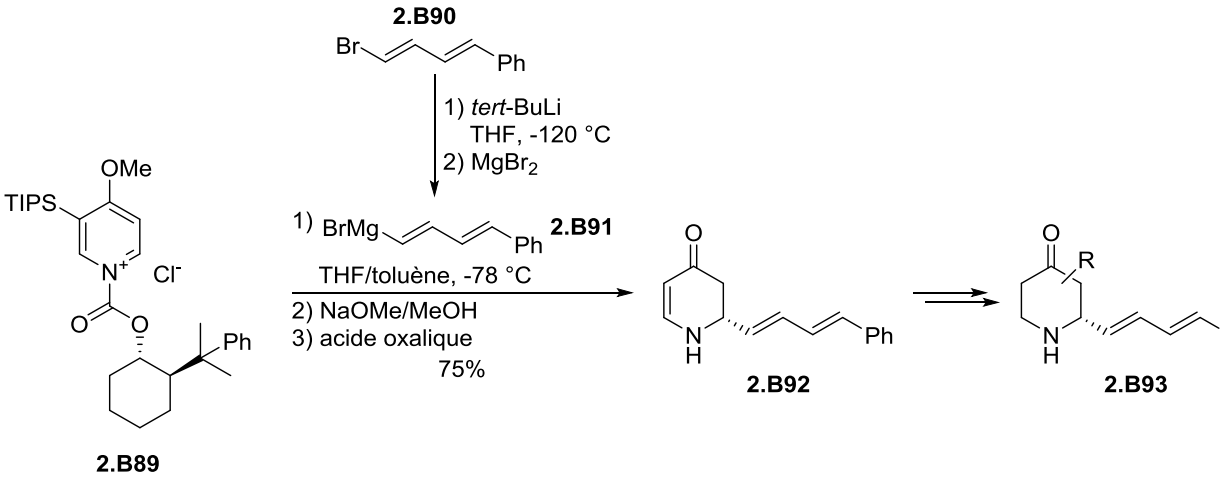


Schéma 169

[360] Comins, D. L.; Green, G. M. *Tetrahedron Lett.* **1999**, *40*, 217-218.

[361] Après la première étape, les auteurs ont observé la formation quantitative de la dihydropyridone avec un excès diastéréoisomérique de 86%. Seul le diastéréoisomère majoritaire, isolé par purification sur silice, a été engagé dans les deux étapes suivantes pour mener au composé **2.B92** pur.

[362] Ce dérivé bromé a été préparé à partir du *trans*-cinnamaldéhyde commercial par réaction de Takai [(*E*)/(*Z*) = 7:1].

Annexe II : Cyclisation radicalaire/cycloréversion

Le groupe de Sammis a développé une synthèse efficace de diènes grâce à une cyclisation radicalaire de bromoallylhydrazones suivie d'une cycloréversion (Schéma 170).[363] La *N*-Boc-2-formylpipéridine **2.B94** (1 équiv) a d'abord été traitée en présence des bromoallylhydrazines **2.B95** à **2.B97** (1 équiv) et de Na_2SO_4 dans le THF. Les hydrazones correspondantes **2.B98** à **2.B100** ont été obtenues avec des rendements compris entre 75% et 87% puis elles ont ensuite été engagées en présence de Bu_3SnH (1,2 équiv) et de AIBN (20 mol %) dans le benzène à 80 °C pendant environ 24 h. Les 2-diénylpipéridines **2.B101** à **2.B103** souhaitées ont été isolées avec des rendements de l'ordre de 75% et un rapport (*E*)/(*Z*) allant de 90:10 à >95:5.

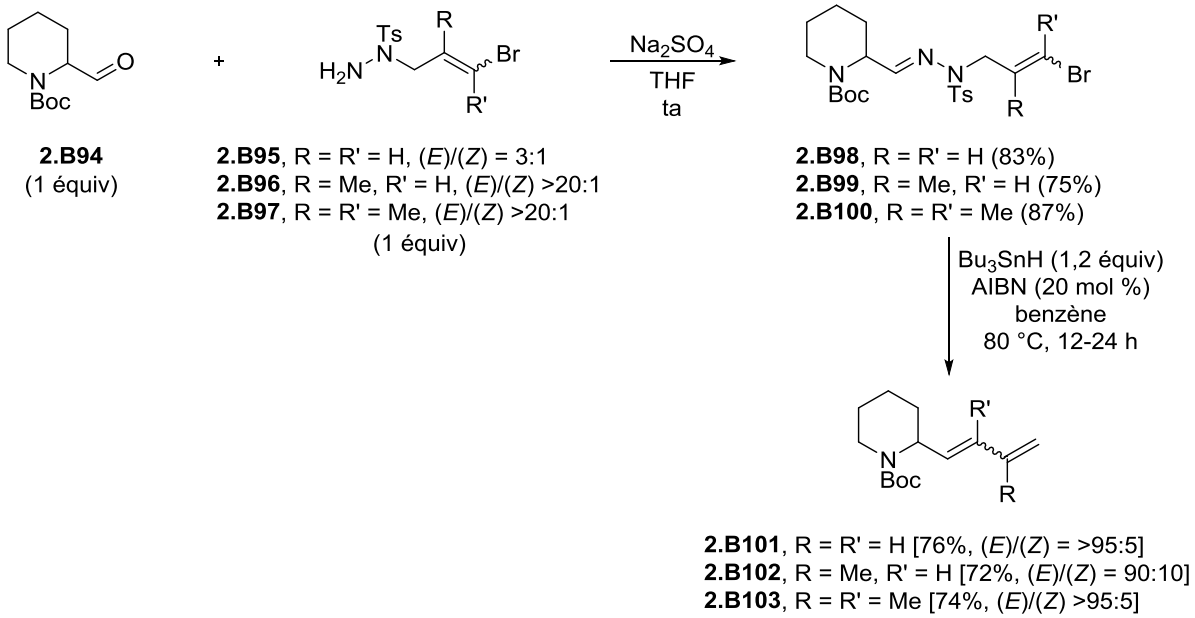


Schéma 170

Le mécanisme décrit sur le Schéma 171 a été proposé par les auteurs. Les radicaux vinyliques **2.BG** et **2.BH**, en équilibre, seraient d'abord formés à partir du substrat **2.BF** en présence d'AIBN et de Bu_3SnH. Cependant, seul le radical **2.BH** possèderait une géométrie propice à la cyclisation 6-*endo-trig* pour former le radical diazényle **2.BI**. La fragmentation de ce dernier libèrerait le radical sulfonyle Ts• et formerait le diazène **2.BJ** qui très rapidement, subirait une cycloréversion pour libérer du diazote et générer le diène **2.BK** souhaité.

[363] Campbell, N. E.; Sammis, G. M. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2014**, *53*, 6228-6231.

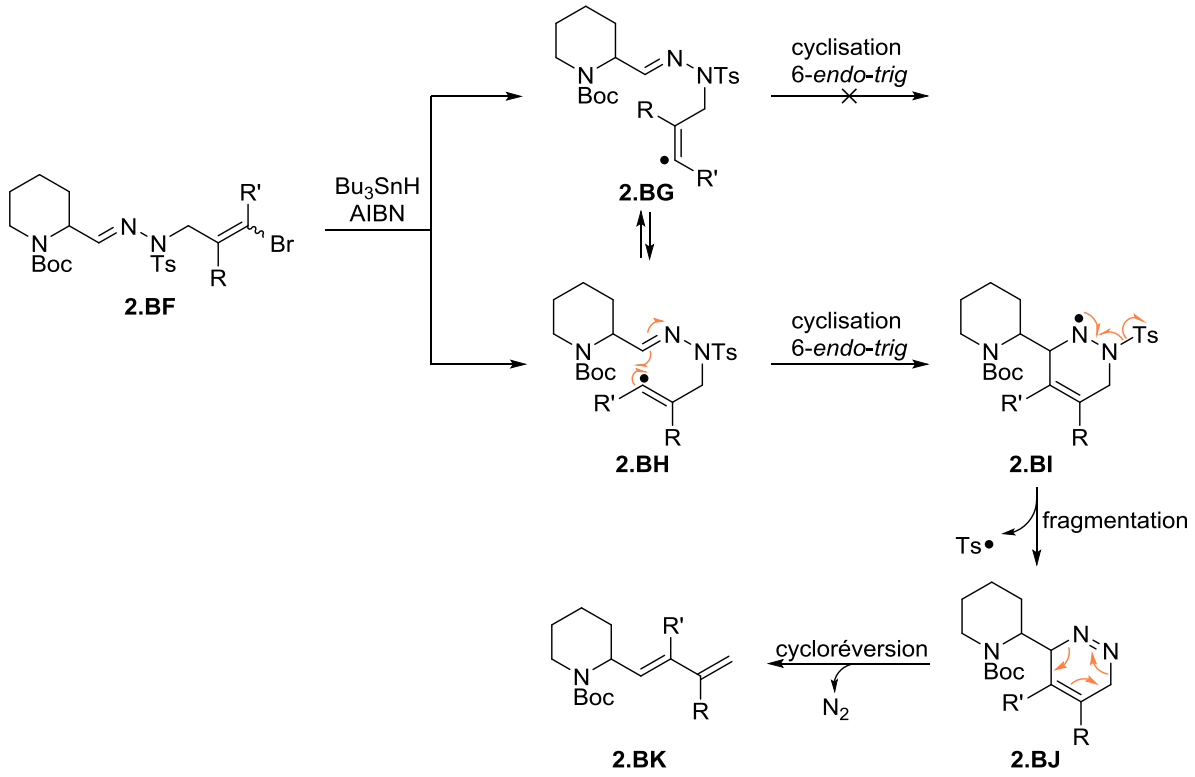

Bu3SnH
AIBN
2.BF
2.BG
2.BH
2.BI
2.BJ
2.BK
cyclisation
6-endo-trig
cyclisation
6-endo-trig
fragmentation
cycloréversion
N2
Ts•

Schéma 171

Annexe III : Synthèse de triénols non conjugués

Dans le but d'élargir le champ d'application de la cyclisation pour obtenir directement des 2-triénylpipéridines de type **2.Q**, la synthèse des précurseurs **2.R** a été entreprise (Schéma 172).

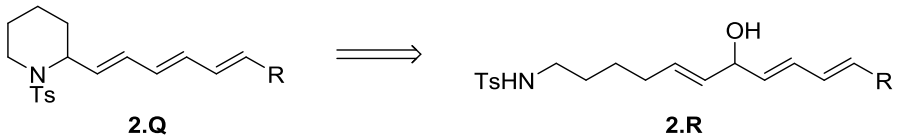


Schéma 172

Un couplage de Heck entre le diénol **2.7** (1,5 équiv) et le (*E*)-1-iodohex-1-ène **2.119** (1 équiv) a été testé en présence de $Pd(OAc)_2$ (5 mol %) et de AgOAc (1,5 équiv) dans l'acétonitrile à 80 °C pendant 16 h (Schéma 173).[306] Cependant, le triénol souhaité **2.129** n'a pas été formé et un mélange de la *N*-Ts-2-diénylpipéridine **2.80** avec la *N*-Ts-2-triénylpipéridine **2.120** a été obtenu. Après purification sur silice, le composé **2.120** a été isolé pur avec un rendement de 15%. Dans les mêmes conditions, le couplage de Heck entre la pipéridine **2.80** et le (*E*)-1-iodohex-1-ène **2.119** a échoué.[364] Ainsi, le composé **2.120** proviendrait exclusivement de la cyclisation du triénol **2.129** souhaité.

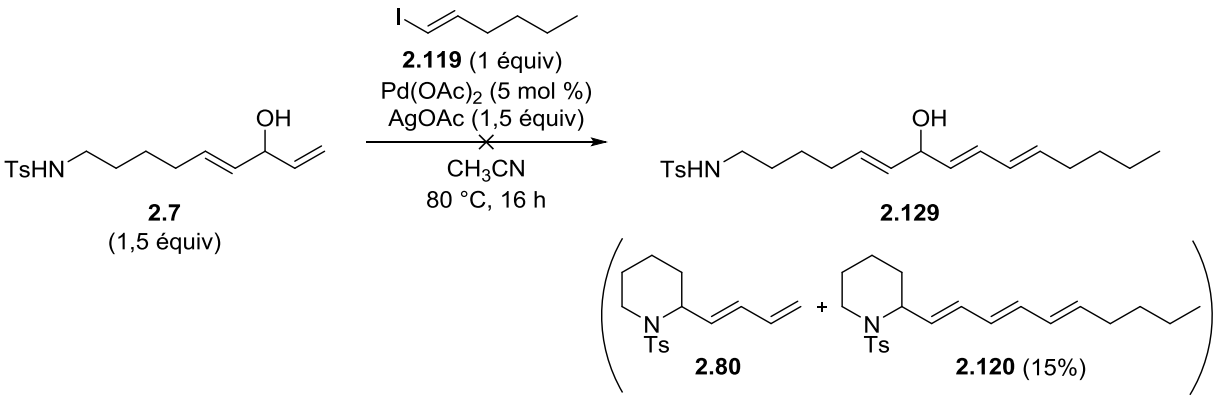


Schéma 173

Un résultat similaire a été observé lorsque le diénol **2.7** (1,5 équiv) et l'iodure vinylique B(MIDA) **2.24** (1 équiv) ont été couplés dans les conditions de Heck (Schéma 174). En effet, le triénol **2.130** souhaité n'a pas été isolé et comme précédemment, c'est le produit de cyclisation qui a été obtenu, à savoir la *N*-Ts-2-triénylpipéridine **2.123** (38%). Dans ce cas, le produit **2.123** pourrait provenir de la cyclisation du triénol **2.130** ou du couplage de Heck entre la *N*-Ts-2-diénylpipéridine **2.80** et l'iodure vinylique B(MIDA) **2.24**.[364]

[364] Voir résultats dans la partie II.6.2.3. Couplage de Heck.

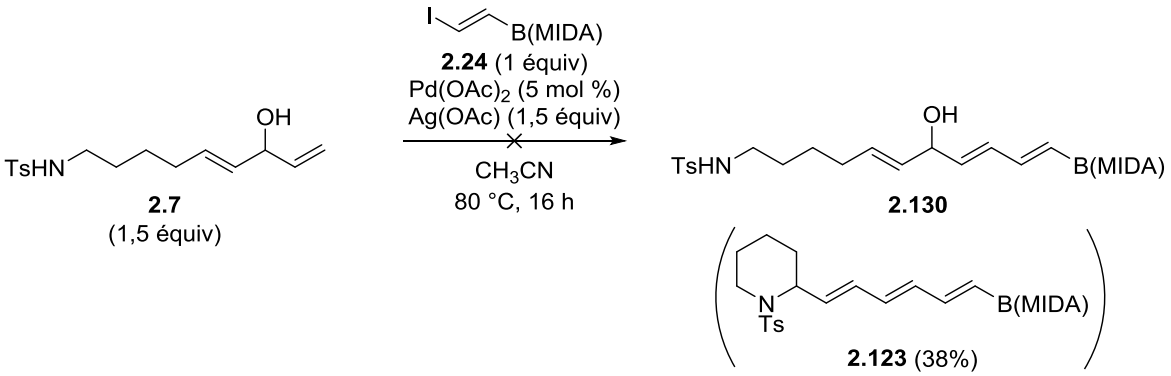


Schéma 174

Ainsi, d'après ces résultats, le complexe de palladium présent au sein du milieu réactionnel semble être capable de catalyser la cyclisation,[293] ce qui permet d'accéder en une seule étape aux produits de cyclisation correspondants avec des rendements moyens. Notons que ces réactions tandem Heck/cyclisation ne sont à notre connaissance pas décrites dans la bibliographie. Une optimisation des conditions opératoires pourrait donc être envisagée pour obtenir des 2-triénylpipéridines à partir directement des précurseurs de type diénol.

Annexe IV : Synthèse de pipéridines fonctionnalisées en C2 par une ényne

Afin d'étendre le champ d'application de la cyclisation catalysée par le fer, la formation de pipéridines fonctionnalisées en C2 par une ényne de type **2.S** a été envisagée (Schéma 175). En effet, ces composés pourraient être obtenus à partir des précurseurs **2.9** et **2.11** préparés dans le cadre de la synthèse de diénols non conjugués.

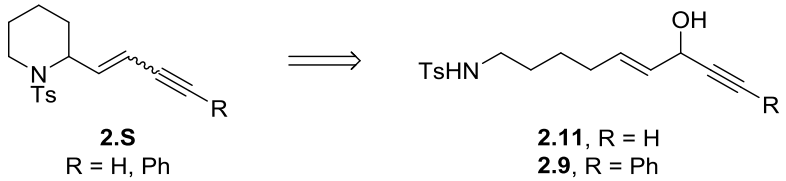


Schéma 175

L'alcyne terminal **2.11** a d'abord été traité par $FeCl_3$•$6H_2O$ (5 mol %) dans le dichlorométhane à ta pendant 56 h (Schéma 176). La pipéridine **2.131** souhaitée a été isolée avec un faible rendement de 15% [(*E*)/(*Z*) = 83:17] car le produit de départ **2.11** a également été récupéré en mélange avec son isomère **2.132** (45%, **2.11**/**2.132** = 1:0,5). Dans l'acétonitrile, seul le produit de départ **2.11** a été isolé avec un rendement de 54% après les 56 h de réaction. Lorsque la réaction a été testée dans le trifluoroéthanol pendant 17 h, la pipéridine **2.131** a été obtenue avec un faible rendement de 12% [(*E*)/(*Z*) = 80:20] et l'intermédiaire **2.133** a été formé avec un rendement de 55% et un rapport (*E*)/(*Z*) de 80:20.

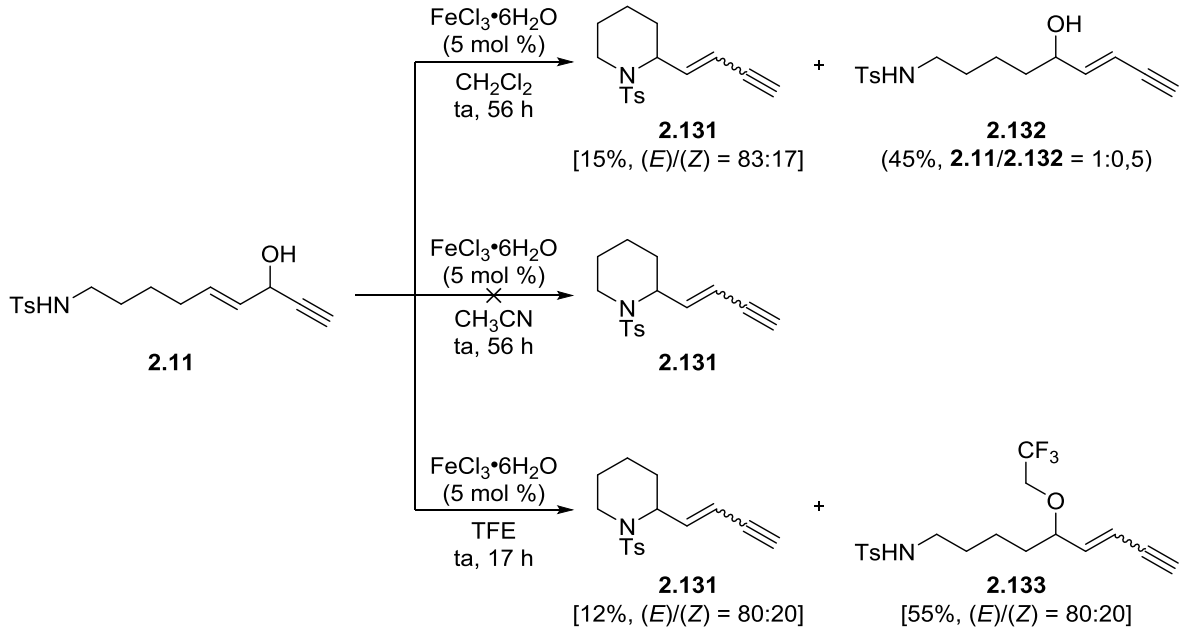


Schéma 176

Pour faciliter la cyclisation du précurseur **2.11**, le milieu réactionnel a ensuite été chauffé à 50 °C pendant 17 h (Schéma 177). Si la pipéridine **2.131** a été isolée avec un meilleur rendement de 34% [(*E*)/(*Z*) = 83:17] lorsque la réaction a été testée dans le dichlorométhane, elle n'a toujours pas été

formée dans l'acétonitrile. Signalons que dans les deux cas, le produit de départ **2.11** a été récupéré mais des produits de dégradation ont également été observés. La cyclisation du précurseur **2.11** représente donc une limite à cette méthode. Un empoisonnement du complexe de fer par une coordination avec l'ényne pourrait expliquer ce résultat. D'autre part, notons que dans les conditions utilisées, l'isomérisation de la double liaison de l'ényne vers un mélange (*E*)/(*Z*) de l'ordre de 80:20 est quasi-systématique.[365,366]

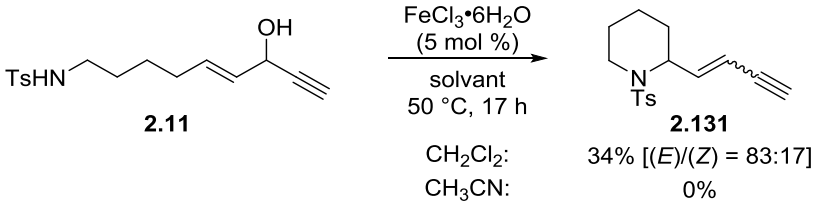


Schéma 177

Afin d'obtenir de meilleurs résultats, la triple liaison a ensuite été substituée par un phényle. Ainsi, le précurseur **2.9** a été engagé en cyclisation en présence de $FeCl_3$•$6H_2O$ (5 mol %) dans le dichlorométhane, l'acétonitrile et le trifluoroéthanol et la pipéridine **2.134** souhaitée a été isolée avec des rendements compris entre 49% et 71% et des rapports (*E*)/(*Z*) de l'ordre de 80:20, le meilleur résultat étant obtenu dans le trifluoroéthanol (Schéma 178). Le rendement modéré observé dans l'acétonitrile s'explique par la formation de l'ényne **2.135** [50%, (*E*)/(*Z*) = 60:40] issue du réarrangement allylique 1,3 de **2.9**. Signalons que dans le trifluoroéthanol, la cétone **2.136** a également été formée avec un rendement de 7% mais aucune hypothèse permettant d'expliquer sa formation n'a pour le moment été formulée.

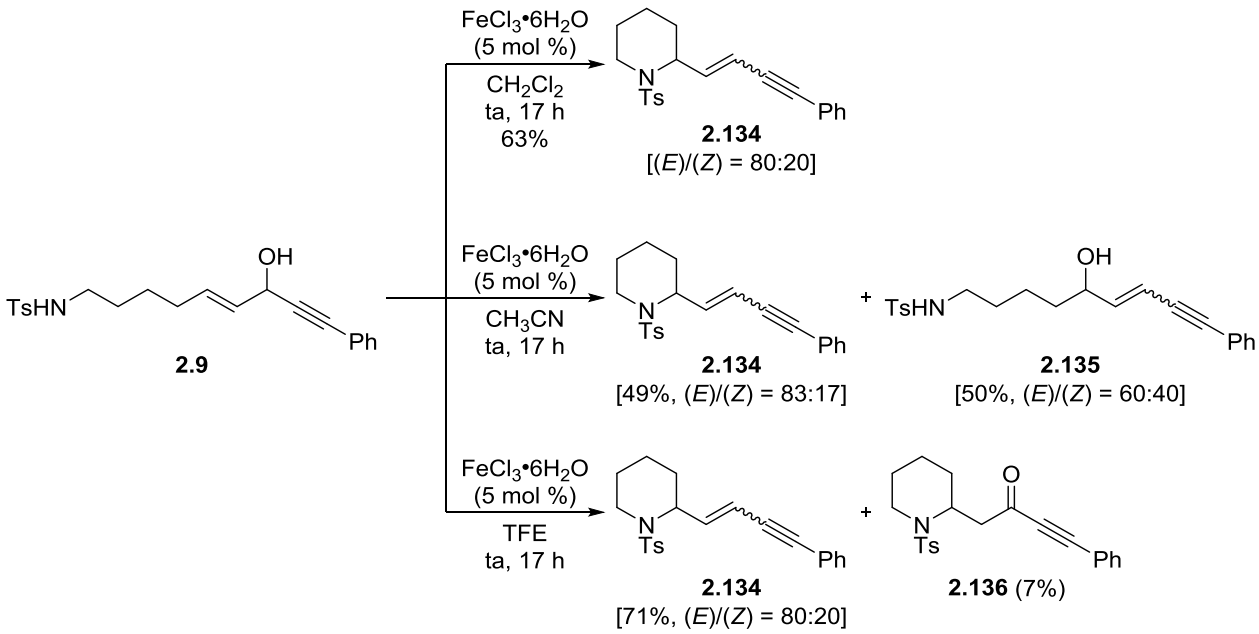


Schéma 178

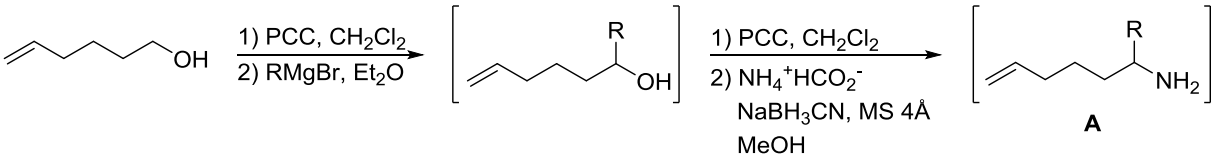
[365] Pour un exemple d'isomérisation de la double liaison de l'ényne dans le cas d'un réarrangement allylique 1,3, voir Li, P. F.; Wang, H. L.; Qu, J. *J. Org. Chem.* **2014**, *79*, 3955-3962.

[366] La double liaison (*Z*) d'une ényne est moins défavorisée que dans le cas d'un diène car il y a moins de gène stérique.

Partie expérimentale

Substrates synthesis

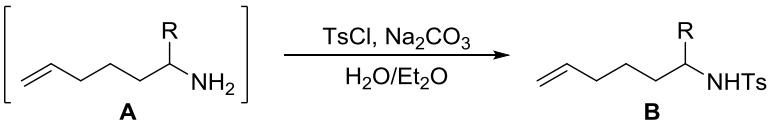
General procedure GP-1: preparation of primary amines



R = Me, *i*-Pr, Ph

To a mixture of 1-hexenol (1 equiv) in CH_2Cl_2 (0.13 M) was added at 0 °C Celite® and pyridinium chlorochromate (2.25 equiv). The reaction mixture was stirred for 30 min at 0 °C and then allowed to warm to rt. After 2 h, the suspension was filtered through a pad of silica gel (CH_2Cl_2). Due to the volatility of the product, the resulting filtrate was carefully evaporated to afford 1-hexenal. The latter (1 equiv) was dissolved in Et_2O (0.5 M) and cooled to -78 °C before a solution of the Grignard reagent was added. After 1 h of stirring at -78 °C and 2 h at rt, the reaction mixture was poured onto a saturated solution of ammonium chloride in H_2O. The two phases were separated, the aqueous phase was extracted with Et_2O, the combined organic layers were dried over Na_2SO_4, filtered and volatiles were carefully removed to give the corresponding alcohol. A mixture of the alcohol in CH_2Cl_2 (0.13 M) was cooled to 0 °C and Celite® and pyridinium chlorochromate (2.25 equiv) were added. The resulting mixture was stirred for 30 min at 0 °C and for 2 h at rt. This mixture was then filtered through a pad of silica gel which was washed with CH_2Cl_2 and the filtrate was evaporated to afford the ketone. This latter (1 equiv) was dissolved in MeOH (1.8 M) and treated with ammonium formate (10 equiv) and sodium borohydride (0.7 equiv) in the presence of MS 4Å. The resulting mixture was stirred overnight at rt and a solution of NaOH (5 M in water) was added. The aqueous phase was extracted with Et_2O and the combined organic layers were dried over Na_2SO_4, filtered and concentrated carefully to give amines **A**. These compounds were used without any further purification.

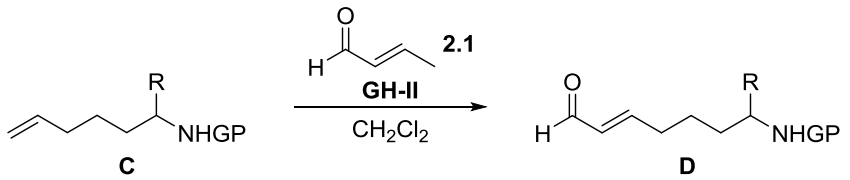
General procedure GP-2: tosylation of primary amines



R = Me, *i*Pr, Ph

Crude amine **A** (1 equiv) was dissolved in H_2O (0.4 M) and Na_2CO_3 (1.3 equiv) was added. Then, a solution of TsCl (1.6 equiv) dissolved in Et_2O (0.3 M) was added and the resulting mixture was stirred at rt overnight. The phases were separated and the aqueous phase was extracted with EtOAc. The combined organic layers were washed with brine, dried over Na_2SO_4 and concentrated under reduced pressure. The crude product was purified by flash chromatography on silica gel to give tosylamide **B**.

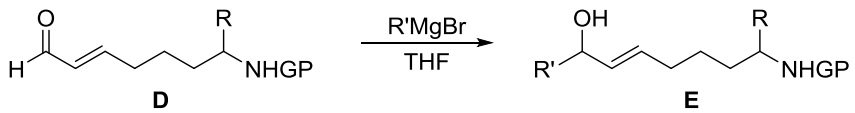
General procedure GP-3: cross-metathesis between secondary amines and crotonaldehyde



R = H, Me, *i*Pr, Ph
GP = Ts, Ns, Boc, Cbz, Ac, $COCF_3$

To a solution of amine of type **C** (1 equiv) in CH_2Cl_2 (0.3 M) were added crotonaldehyde **2.1** (5 equiv) and Grubbs-Hoveyda II catalyst (**GH-II**) (10 mol %). After 17 h at 50 °C, the solvent was evaporated under reduced pressure. The crude product was purified by flash chromatography on silica gel to obtain the desired enal **D**.

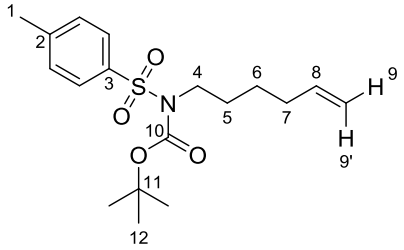
General procedure GP-4: addition of a Grignard reagent on an enal



R = H, Me, *i*Pr, Ph
GP = Ts, Ns, Boc, Cbz, Ac, $COCF_3$
R' = alkene, alkyne

To a solution of enal of type **D** (1 equiv) in THF (0.05 M) at -78 °C was added the Grignard reagent (3 equiv). After 30 min or 1 h at -78 °C, the reaction medium was warmed to rt. The reaction mixture was then stirred at rt or directly poured onto a saturated solution of ammonium chloride in water. The two phases were separated, the aqueous layer was extracted with EtOAc and the combined organic layers were dried over Na_2SO_4, filtered and concentrated under reduced pressure. The crude product was purified by flash chromatography on silica gel to obtain the desired alcohol **E**.

***tert*-Butyl hex-5-en-1-yl(tosyl)carbamate (2.4)**[367]

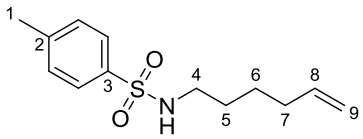


Formula: $C_{18}H_{27}NO_4S$ **Mass**: 353.5 g.mol^{-1}

To a solution of 5-hexen-1-ol **2.3** (2.11 mL, 18.4 mmol, 1.0 equiv) in THF (111 mL, 0.17 M) were added PPh_3 (4.8 g, 18.4 mmol, 1.0 equiv) and *tert*-butyl *N*-[(4-methylphenyl)sulfonyl]carbamate (NHTsBoc) **2.2** (5.0 g, 18.4 mmol, 1.0 equiv). The resulting solution was cooled to 0 °C and DIAD (3.65 mL, 18.4 mmol, 1.0 equiv) was added dropwise over 10 min. The reaction mixture was stirred overnight at rt and then concentrated under reduced pressure. Purification by flash chromatography on silica gel (PE/EtOAc = 100:0 to 95:5) afforded the title compound **2.4** as a white solid (6.4 g, 98%).

- **m.p.**: 38 – 40 °C
- **IR** (neat): 1723, 1640, 1598, 1456, 1353, 1288, 1256, 1153, 1088, 1042, 1019, 994, 912 cm^{-1}
- **^{1}H NMR** (400 MHz, $CDCl_3$): δ 7.77 (d, *J* = 8.2 Hz, 2H, H_{Ar}), 7.29 (d, *J* = 8.2 Hz, 2H, $H_{Ar'}$), 5.81 (ddt, *J* = 17.1, 10.0 and 6.7 Hz, 1H, H_8), 5.02 (dq_{app}, *J* = 17.1 and 1.8 Hz, 1H, $H_{9'}$), 4.96 (brd_{app}, *J* = 10.0 Hz, 1H, H_9), 3.82 (t_{app}, *J* = 7.6 Hz, 2H, H_4), 2.43 (s, 3H, H_1), 2.11 (q_{app}, *J* = 7.1 Hz, 2H, H_7), 1.81 – 1.72 (m, 2H, H_5), 1.49 – 1.40 (m, 2H, H_6), 1.33 (s, 9H, H_{12})
- **^{13}C NMR** (100 MHz, $CDCl_3$): δ 151.1 (C_{10}), 144.1 (C_2), 138.5 (C_8), 137.7 (C_3), 129.3 (2C, C_{Ar}), 127.9 (2C, C_{Ar}), 114.9 (C_9), 84.2 (C_{11}), 47.2 (C_4), 33.4 (C_7), 29.8 (C_5), 28.0 (3C, C_{12}), 26.1 (C_6), 21.7 (C_1)
- **MS** (EI, 70 eV) *m/z* (%): 210 (10), 184 (10), 155 (53), 98 (27), 92 (11), 91 (100), 84 (27), 82 (11), 81 (27), 65 (30), 56 (7)

***N*-(Hex-5-en-1-yl)-4-methylbenzenesulfonamide (2.5)**[367]



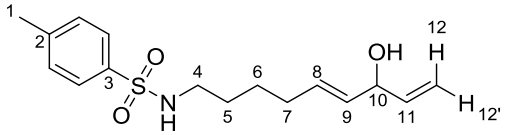
Formula: $C_{13}H_{19}NO_2S$ **Mass**: 253.4 g.mol^{-1}

To a solution of *tert*-butyl hex-5-en-1-yl(tosyl)carbamate **2.4** (3.7 g, 10.5 mmol, 1.0 equiv) in CH_2Cl_2 (76 mL, 0.14 M) at 0 °C was added TFA (2.3 mL, 31.4 mmol, 3.0 equiv). The resulting solution was stirred at 0 °C for 2 h, warmed to rt and stirred overnight. TFA (2.3 mL, 31.4 mmol, 3.0 equiv) was then added and the reaction mixture was stirred for 5 h before a slow addition of a saturated aqueous Na_2CO_3 solution. The two phases were separated and the aqueous layer was extracted with CH_2Cl_2. The combined organic layers were dried over Na_2SO_4, filtered and concentrated under reduced pressure to afford the title compound **2.5** as a yellow oil (2.6 g, 99%).

[367] Brenzovich, W. E.; Benitez, D.; Lckner, A. D.; Shunatona, H. P.; Tkatchouk, E.; Goddard, W. A.; Toste, F. D. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2010**, *49*, 5519-5522.

- **IR** (neat): 3280, 1640, 1599, 1495, 1425, 1322, 1306, 1156, 1093, 995, 910 cm^{-1}
- **^{1}H NMR** (400 MHz, $CDCl_3$): δ 7.74 (d, *J* = 8.1 Hz, 2H, H_{Ar}), 7.31 (d, *J* = 8.1 Hz, 2H, H_{Ar}), 5.71 (m, 1H, H_8), 4.99 – 4.89 (m, 2H, H_9), 4.52 (brm, 1H, NH), 2.97 – 2.90 (m, 2H, H_4), 2.43 (s, 3H, H_1), 1.98 (q_{app}, *J* = 6.8 Hz, 2H, H_7), 1.47 ($quint_{app}$, *J* = 7.3 Hz, 2H, H_5), 1.35 ($quint_{app}$, *J* = 7.6 Hz, 2H, H_6)
- **^{13}C NMR** (100 MHz, $CDCl_3$): δ 143.5 (C_2), 138.2 (C_8), 137.1 (C_3), 129.8 (2C, C_{Ar}), 127.2 (2C, C_{Ar}), 115.0 (C_9), 43.2 (C_4), 33.2 (C_7), 29.1 (C_5), 25.8 (C_6), 21.6 (C_1)
- **MS** (EI, 70 eV) *m/z* (%): 210 (15), 184 (14), 156 (6), 155 (64), 98 (30), 92 (11), 91 (100), 84 (33), 82 (15), 81 (33), 79 (6), 70 (5), 67 (6), 65 (28), 56 (7)

(*E*)-*N*-(7-Hydroxynona-5,8-dien-1-yl)-4-methylbenzenesulfonamide (2.7)

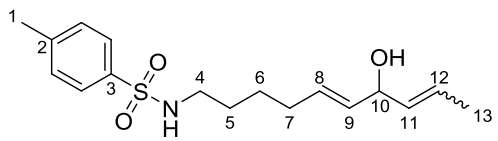


Formula: $C_{16}H_{23}NO_3S$ **Mass**: 309.4 $g.mol^{-1}$

N-(Hex-5-en-1-yl)-4-methylbenzenesulfonamide **2.5** (1.0 g, 3.95 mmol, 1.0 equiv) was transformed according to the general procedure **GP-3**. Purification of the crude product by flash chromatography on silica gel (gradient of eluent PE/EtOAc = 100:0 to 8:2 to 7:3 to 6:4) afforded the corresponding enal **2.6** as a brown oil (889 mg, 80%). This enal **2.6** (850 mg, 3.38 mmol, 1.0 equiv) was then transformed according to the general procedure **GP-4** using vinylmagnesium bromide (1.0 M in THF, 10.1 mL, 20.26 mmol, 3 equiv). The reaction mixture was stirred for 1 h at -78 °C, warmed to rt and stirred for 2 h. Purification of the crude product by flash chromatography on silica gel (gradient of eluent PE/EtOAc = 100:0 to 7:3 to 6:4) afforded the title compound **2.7** as a clear yellow oil (850 mg, 91%).

- **IR** (neat): 3450, 3278, 1599, 1425, 1322, 1156, 1093, 971, 922 cm^{-1}
- **^{1}H NMR** (400 MHz, $CDCl_3$): δ 7.74 (d, *J* = 8.2 Hz, 2H, H_{Ar}), 7.30 (d, *J* = 8.2 Hz, 2H, H_{Ar}), 5.87 (ddd, *J* = 17.2, 10.4 and 5.8 Hz, 1H, H_{11}), 5.62 (dtd, *J* = 15.5, 6.7 and 0.8 Hz, 1H, H_8), 5.46 (ddt, *J* = 15.5, 6.5 and 1.3 Hz, 1H, H_9), 5.24 (dt_{app}, *J* = 17.2 and 1.4 Hz, 1H, H_{12}), 5.12 (dt_{app}, *J* = 10.4 and 1.4 Hz, 1H, $H_{12'}$), 4.56 (t_{app}, *J* = 6.0 Hz, 1H, H_{10}), 4.51 (t, *J* = 6.0 Hz, 1H, NH), 2.92 (q_{app}, *J* = 6.7 Hz, 2H, H_4), 2.43 (s, 3H, H_1), 2.00 (q_{app}, *J* = 6.9 Hz, 2H, H_7), 1.67 (brs, 1H, OH), 1.51 – 1.43 (m, 2H, H_5), 1.41 – 1.32 (m, 2H, H_6)
- **^{13}C NMR** (100 MHz, $CDCl_3$): δ 143.5 (C_2), 139.9 (C_{11}), 137.1 (C_3), 131.9 (C_8 or C_9), 131.8 (C_8 or C_9), 129.8 (2C, C_{Ar}), 127.2 (2C, C_{Ar}), 115.0 (C_{12}), 73.8 (C_{10}), 43.1 (C_4), 31.7 (C_7), 29.1 (C_5), 26.0 (C_6), 21.6 (C_1)
- **HRMS**: Calculated for $C_{16}H_{23}NO_3SNa$ $[M+Na]^+$: 332.1291, Found: 332.1288

***N*-((5*E*)-7-Hydroxydeca-5,8-dien-1-yl)-4-methylbenzenesulfonamide (2.8)**

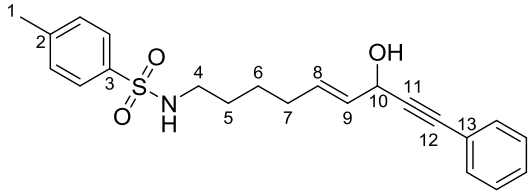


Formula: $C_{17}H_{25}NO_3S$ **Mass**: 323.5 $g.mol^{-1}$

N-(Hex-5-en-1-yl)-4-methylbenzenesulfonamide **2.5** (1.0 g, 3.95 mmol, 1.0 equiv) was transformed according to the general procedure **GP-3**. Purification of the crude product by flash chromatography on silica gel (gradient of eluent PE/EtOAc = 100:0 to 8:2 to 7:3 to 6:4) afforded the corresponding enal **2.6** as a brown oil (889 mg, 80%). This enal **2.6** (195 mg, 0.69 mmol, 1.0 equiv) was then transformed according to the general procedure **GP-4** using (prop-1-en-1-yl)magnesium bromide (0.5 M in THF, 4.2 mL, 2.08 mmol, 3 equiv, (*E*)/(*Z*) = 1:1.5). The reaction mixture was stirred for 30 min at -78 °C. Purification of the crude product by flash chromatography on silica gel (gradient of eluent PE/EtOAc = 100:0 to 7:3 to 6:4) afforded the title compound **2.8** as a clear yellow oil as a 1:1 mixture of (*E*)/(*Z*) isomers (160 mg, 71%).

- **IR** (neat): 3460, 3281, 1599, 1438, 1323, 1156, 1093, 967 cm^{-1}
- **^{1}H NMR** (400 MHz, $CDCl_3$): δ 7.74 (d, *J* = 8.2 Hz, 2H, H_{Ar}), 7.30 (d, *J* = 8.2 Hz, 2H, H_{Ar}), 5.72 – 5.37 (m, 4H, $H_8 + H_9 + H_{11} + H_{12}$), 4.91 ($t_{app}$, *J* = 7.3 Hz, 0.5H, H_{10E} or H_{10Z}), 4.54 – 4.47 (m, 1.5H, H_{10E} or H_{10Z} + NH), 2.92 (q_{app}, *J* = 6.7 Hz, 2H, H_4), 2.43 (s, 3H, H_1), 1.98 (q_{app}, *J* = 6.9 Hz, 2H, H_7), 1.72 – 1.69 (m, 1.5H, H_{13E} or H_{13Z}), 1.69 – 1.66 (m, 1.5H, H_{13E} or H_{13Z}), 1.58 (brs, 1H, OH), 1.51 – 1.42 (m, 2H, H_5), 1.40 – 1.32 (m, 2H, H_6)
- **^{13}C NMR** (100 MHz, $CDCl_3$): δ 143.5 (C_2), 137.0 (C_3), 132.9 (C_{8E} or C_{8Z} or C_{9E} or C_{9Z} or C_{11E} or C_{11Z}), 132.3 (C_{8E} or C_{8Z} or C_{9E} or C_{9Z} or C_{11E} or C_{11Z}), 132.1 (C_{8E} or C_{8Z} or C_{9E} or C_{9Z} or C_{11E} or C_{11Z}), 132.0 (C_{8E} or C_{8Z} or C_{9E} or C_{9Z} or C_{11E} or C_{11Z}), 131.2 (C_{8E} or C_{8Z} or C_{9E} or C_{9Z} or C_{11E} or C_{11Z}), 131.0 (C_{8E} or C_{8Z} or C_{9E} or C_{9Z} or C_{11E} or C_{11Z}), 129.8 (2C, C_{Ar}), 127.3 (C_{12E} or C_{12Z}), 126.5 (C_{12E} or C_{12Z}), 127.2 (2C, C_{Ar}), 73.7 (C_{10E} or C_{10Z}), 68.5 (C_{10E} or C_{10Z}), 43.1 (C_4), 31.6 (C_7), 29.1 (C_5), 26.0 (C_6), 21.7 (C_1), 17.9 (C_{13E} or C_{13Z}), 13.4 (C_{13E} or C_{13Z})
- **HRMS**: Calculated for $C_{17}H_{25}NO_3SNa$ $[M+Na]^+$: 346.1447, Found: 346.1443

(*E*)-*N*-(7-Hydroxy-9-phenylnon-5-en-8-yn-1-yl)-4-methylbenzenesulfonamide (2.9)



Formula: $C_{22}H_{25}NO_3S$ **Mass**: 383.5 $g.mol^{-1}$

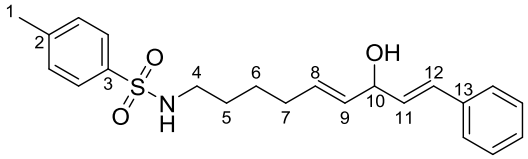
N-(Hex-5-en-1-yl)-4-methylbenzenesulfonamide **2.5** (1.0 g, 3.95 mmol, 1.0 equiv) was transformed according to the general procedure **GP-3**. Purification of the crude product by flash chromatography on silica gel (gradient of eluent PE/EtOAc = 100:0 to 8:2 to 7:3 to 6:4) afforded the corresponding enal **2.6** as a brown oil (889 mg, 80%). This enal **2.6** (650 mg, 2.31 mmol, 1.0 equiv) was then transformed according to the general procedure **GP-4** by using (2-phenylethynyl)magnesium bromide (0.25 M in THF, 27.7 mL, 6.93 mmol, 3 equiv). The reaction mixture was stirred for 30 min at -78 °C, warmed to rt and stirred for 17 h. Purification of the crude product by flash chromatography on silica gel (gradient of eluent PE/EtOAc = 100:0 to 7:3 to 6:4) afforded the title compound **2.9** as a yellow oil (409 mg, 46%).

- **IR** (neat): 3450, 3278, 1598, 1490, 1443, 1321, 1306, 1154, 1092, 1011, 968, 908 cm^{-1}
- **^{1}H NMR** (400 MHz, $CDCl_3$): δ 7.74 (d, *J* = 8.2 Hz, 2H, H_{Ar}), 7.46 – 7.41 (m, 2H, H_{Ph}), 7.33 – 7.27 (m, 5H, $3H_{Ph} + 2H_{Ar}$), 5.86 (dtd, *J* = 15.3, 6.8 and 1.0 Hz, 1H, H_8), 5.65 (ddt, *J* = 15.3, 6.1 and 1.1

Hz, 1H, H_9), 5.03 (m, 1H, H_{10}), 4.61 (t, *J* = 6.2 Hz, 1H, NH), 2.93 (q_{app}, *J* = 6.7 Hz, 2H, H_4), 2.41 (s, 3H, H_1), 2.18 (brd, *J* = 5.6 Hz, 1H, OH), 2.04 (q_{app}, *J* = 6.8 Hz, 2H, H_7), 1.53 – 1.45 (m, 2H, H_5), 1.44 – 1.37 (m, 2H, H_6)

- **^{13}C NMR** (100 MHz, $CDCl_3$): δ 143.5 (C_2), 137.0 (C_3), 133.2 (C_8), 131.8 (2C, C_{Ph}), 129.8 (2C, C_{Ar}), 129.7 (C_9), 128.6 (C_{Ph}), 128.4 (2C, C_{Ph}), 127.2 (2C, C_{Ar}), 122.6 (C_{13}), 88.5 (C_{11}), 86.0 (C_{12}), 63.4 (C_{10}), 43.1 (C_4), 31.4 (C_7), 29.1 (C_5), 25.7 (C_6), 21.6 (C_1)
- **HRMS**: Calculated for $C_{22}H_{25}NO_3SNa$ $[M+Na]^+$: 406.1447, Found: 406.1450

***N*-((5*E*,8*E*)-7-Hydroxy-9-phenylnona-5,8-dien-1-yl)-4-methylbenzenesulfonamide (2.10)**

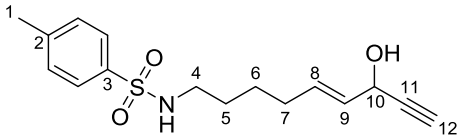


Formula: $C_{22}H_{27}NO_3S$ **Mass**: 385.5 g.mol^{-1}

To a solution of (*E*)-*N*-(7-hydroxy-9-phenylnon-5-en-8-yn-1-yl)-4-methylbenzenesulfonamide **2.9** (190 mg, 0.50 mmol, 1 equiv) in THF (4 mL, 0.12 M) at 0 °C was added $LiAlH_4$ (75 mg, 1.98 mmol, 4 equiv). The resulting solution was stirred overnight at rt. HCl solution (1 N) and EtOAc were then added to the reaction mixture. After 1 h at rt, the two phases were separated and the aqueous layer was extracted with EtOAc. The combined organic layers were dried over Na_2SO_4, filtered and concentrated under reduced pressure. Purification of the crude product by flash chromatography on silica gel (gradient of eluent PE/EtOAc = 100:0 to 6:4) afforded the title compound **2.10** as a colorless oil (78 mg, 41%). This product is very unstable. Only the ^{1}H NMR could be recorded.

- **^{1}H NMR** (400 MHz, $CDCl_3$): δ 7.76 – 7.72 (m, 2H, H_{Ar}), 7.39 – 7.35 (m, 2H, H_{Ar}), 7.34 – 7.21 (m, 5H, H_{Ar}), 6.57 (d, *J* = 15.9 Hz, 1H, H_{12}), 6.22 (dd, *J* = 15.9 and 6.3 Hz, 1H, H_{11}), 5.66 (m, 1H, H_8 or H_9), 5.54 (m, 1H, H_8 or H_9), 4.74 (t, *J* = 6.4 Hz, 1H, NH), 4.69 (t_{app}, *J* = 5.6 Hz, 1H, H_{10}), 2.91 (q_{app}, *J* = 6.8 Hz, 2H, H_4), 2.41 (s, 3H, H_1), 2.03 – 1.97 (m, 2H, H_7), 1.74 (brs, 1H, OH), 1.50 – 1.43 (m, 2H, $2H_5$ or $2H_6$), 1.42 – 1.35 (m, 2H, $2H_5$ or $2H_6$)

(*E*)-*N*-(7-Hydroxynon-5-en-8-yn-1-yl)-4-methylbenzenesulfonamide (2.11)



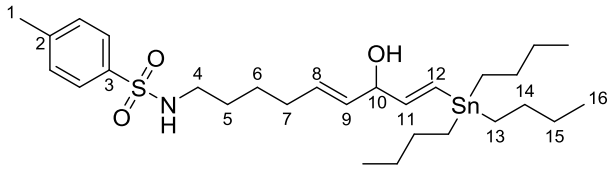
Formula: $C_{16}H_{21}NO_3S$ **Mass**: 307.4 g.mol^{-1}

N-(Hex-5-en-1-yl)-4-methylbenzenesulfonamide **2.5** (1.0 g, 3.95 mmol, 1.0 equiv) was transformed according to the general procedure **GP-3**. Purification of the crude product by flash chromatography on silica gel (gradient of eluent PE/EtOAc = 100:0 to 8:2 to 7:3 to 6:4) afforded the corresponding enal **2.6** as a brown oil (889 mg, 80%). This enal **2.6** (750 mg, 2.67 mmol, 1.0 equiv) was then transformed according to the general procedure **GP-4** by using ethynylmagnesium bromide (0.22 M in THF, 36.3 mL, 8.00 mmol, 3 equiv). The reaction mixture was stirred for 1 h at -78 °C, warmed to rt and stirred for 2 h. Purification of the crude product by flash chromatography on silica gel (gradient

of eluent PE/EtOAc = 100:0 to 7:3 to 6:4) afforded the title compound **2.11** as a brown oil (349 mg, 43%).

- **IR** (neat): 3450, 3283, 1672, 1598, 1495, 1428, 1321, 1306, 1156, 1093, 1017, 970 cm^{-1}
- **^{1}H NMR** (400 MHz, $CDCl_3$): δ 7.74 (d, *J* = 8.2 Hz, 2H, H_{Ar}), 7.31 (d, *J* = 8.2 Hz, 2H, H_{Ar}), 5.84 (dtd, *J* = 15.3, 6.8 and 1.1 Hz, 1H, H_8), 5.57 (ddt, *J* = 15.3, 6.0 and 1.3 Hz, 1H, H_9), 4.82 (t_{app}, *J* = 6.0 Hz, 1H, H_{10}), 4.41 (t, *J* = 6.1 Hz, 1H, NH), 2.93 (q_{app}, *J* = 6.7 Hz, 2H, H_4), 2.56 (d, *J* = 2.2 Hz, 1H, H_{12}), 2.43 (s, 3H, H_1), 2.03 (q_{app}, *J* = 6.8 Hz, 2H, H_7), 1.96 (d, *J* = 6.0 Hz, 1H, OH), 1.52 – 1.44 (m, 2H, H_5), 1.44 – 1.36 (m, 2H, H_6)
- **^{13}C NMR** (100 MHz, $CDCl_3$): δ 143.6 (C_2), 137.0 (C_3), 133.5 (C_8), 129.9 (2C, C_{Ar}), 129.3 (C_9), 127.2 (2C, C_{Ar}), 83.3 (C_{11}), 74.2 (C_{12}), 62.7 (C_{10}), 43.1 (C_4), 31.4 (C_7), 29.2 (C_5), 25.7 (C_6), 21.7 (C_1)
- **HRMS**: Calculated for $C_{16}H_{21}NO_3SNa$ $[M+Na]^+$: 330.1134, Found: 330.1133

***N*-((5*E*,8*E*)-7-Hydroxy-9-(tributylstannyl)nona-5,8-dien-1-yl)-4-methylbenzenesulfonamide (2.12)**

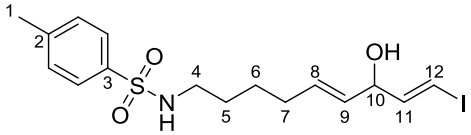


Formula: $C_{28}H_{49}NO_3SSn$ **Mass**: 598.5 $g.mol^{-1}$

Tricyclohexylphosphonium tetrafluoroborate (0.30 mg, 8.1 µmol, 0.5 mol %), Pd_2dba_3 (0.37 mg, 4.1 µmol, 0.25 mol %) and freshly distilled *i*Pr_2NEt (0.3 µL, 1.6 µmmol, 1 mol %) were added successively to CH_2Cl_2 (0.8 mL) and the resulting mixture was stirred at rt for 15 min. Alkyne **2.11** (50 mg, 0.36 mmol, 1 equiv) was added and the resulting solution was cooled to 0 °C. A solution of Bu_3SnH (53 µL, 0.20 mmol, 1.2 equiv) in CH_2Cl_2 (0.25 mL) was added dropwise. After 2 h at 0 °C, the reaction mixture was washed with an aqueous saturated KF solution. The organic layers were combined and filtered through a pad of silica gel and concentrated under reduced pressure. Purification of the crude product by flash chromatography on silica gel (gradient of eluent PE/EtOAc = 100:0 to 9:1 to 85:15 to 8:2) afforded the title compound **2.12** as a yellow oil (64 mg, 66%).

- **IR** (neat): 3450, 3270, 1599, 1458, 1377, 1326, 1158, 1094, 988, 968 cm^{-1}
- **^{1}H NMR** (400 MHz, $CDCl_3$): δ 7.74 (d, *J* = 8.2 Hz, 2H, H_{Ar}), 7.30 (d, *J* = 8.2 Hz, 2H, H_{Ar}), 6.17 (dd, *J* = 19.0 and 1.3 Hz, 1H, H_{12}), 5.99 (dd, *J* = 19.0 and 5.1 Hz, 1H, H_{11}), 5.60 (dtd, *J* = 15.4, 6.6 and 0.7 Hz, 1H, H_8), 5.44 (ddt, *J* = 15.4, 6.5 and 1.1 Hz, 1H, H_9), 4.56 – 4.26 (m, 2H, H_{10} + NH), 2.92 (q_{app}, *J* = 6.7 Hz, 2H, H_4), 2.43 (s, 3H, H_1), 1.99 (q_{app}, *J* = 6.9 Hz, 2H, H_7), 1.69 (d, *J* = 4.2 Hz, 1H, OH), 1.53 – 1.24 (m, 16H, $2H_5 + 2H_6 + 6H_{14} + 6H_{15}$), 0.93 – 0.84 (m, 15H, $6H_{13} + 9H_{16}$)
- **^{13}C NMR** (100 MHz, $CDCl_3$): δ 149.2 (C_{11}), 143.5 (C_2), 137.1 (C_3), 132.0 (C_9), 131.5 (C_8), 129.8 (2C, C_{Ar}), 128.4 (C_{12}), 127.2 (2C, C_{Ar}), 76.1 (C_{10}), 43.1 (C_4), 31.7 (C_7), 29.2 (4C, $C_5 + 3C_{14}$ or $C_5 + 3C_{15}$), 27.4 (3C, $3C_{14}$ or $3C_{15}$), 26.0 (C_6), 21.7 (C_1), 13.8 (3C, C_{16}), 9.6 (3C, C_{13})
- **MS** (EI, 70 eV) *m/z* (%): 365 (19), 361 (100), 360 (31), 359 (68), 358 (30), 357 (44), 305 (68), 304 (23), 303 (58), 302 (19), 301 (33), 291 (22), 247 (47), 245 (32), 177 (27), 121 (24), 57 (49)
- **HRMS**: Calculated for $C_{28}H_{49}NO_3SSnNa$ $[M+Na]^+$: 622.2347, Found: 622.2350

***N*-((5*E*,8*E*)-7-Hydroxy-9-iodonona-5,8-dien-1-yl)-4-ethylbenzenesulfonamide (2.13)**

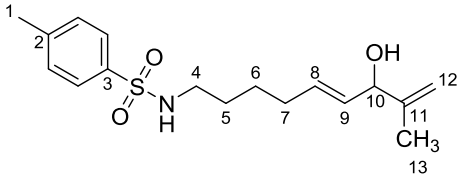


Formula: $C_{16}H_{22}INO_3S$ **Mass**: 435.3 g.mol^{-1}

Tricyclohexylphosphonium tetrafluoroborate (0.6 mg, 16.3 µmol, 0.5 mol %), Pd_2dba_3 (0.75 mg, 8.1 µmol, 0.25 mol %) and freshly distilled *i*Pr_2NEt (0.54 µL, 3.3 µmmol, 1 mol %) were added successively to CH_2Cl_2 (1.7 mL) and the resulting mixture was stirred at rt for 15 min. Alkyne **2.11** (100 mg, 0.33 mmol, 1 equiv) was added and the resulting solution was cooled to 0 °C. A solution of Bu_3SnH (0.1 mL, 0.39 mmol, 1.2 equiv) in CH_2Cl_2 (0.50 mL) was added dropwise. The reaction was then allowed to stir at 0 °C for 2 h. A solution of iodine (206 mg, 0.81 mmol, 2.5 equiv) in CH_2Cl_2 (1.7 mL) was then added within 10 min and the reaction mixture was stirred at 0 °C. After 10 min, the reaction mixture was washed with an aqueous saturated $Na_2S_2O_3$ solution and an aqueous saturated KF solution. The organic layers were combined and passed through a pad of silica gel and concentrated under reduced pressure. Purification of the crude product by flash chromatography on silica gel (gradient of eluent PE/EtOAc = 100:0 to 8:2 to 75:25) afforded the title compound **2.13** as a yellow oil (64 mg, 45%).

- **IR** (neat): 3450, 3277, 1599, 1432, 1323, 1157, 1093, 970 cm^{-1}
- **^{1}H NMR** (400 MHz, $CDCl_3$): δ 7.74 (d, *J* = 8.2 Hz, 2H, H_{Ar}), 7.31 (d, *J* = 8.2 Hz, 2H, H_{Ar}), 6.56 (dd, *J* = 14.5 and 5.7 Hz, 1H, H_{11}), 6.37 (dd, *J* = 14.5 and 1.3 Hz, 1H, H_{12}), 5.64 (dtd, *J* = 15.3, 6.9 and 1.1 Hz, 1H, H_8), 5.42 (ddt, *J* = 15.3, 6.8 and 1.4 Hz, 1H, H_9), 4.61 – 4.50 (m, 2H, H_{10} + NH), 2.92 (q_{app}, *J* = 6.7 Hz, 2H, H_4), 2.43 (s, 3H, H_1), 1.99 (q_{app}, *J* = 6.8 Hz, 2H, H_7), 1.89 (d, *J* = 3.8 Hz, 1H, OH), 1.52 – 1.43 (m, 2H, H_5), 1.42 – 1.35 (m, 2H, H_6)
- **^{13}C NMR** (100 MHz, $CDCl_3$): δ 147.0 (C_{11}), 143.6 (C_2), 137.0 (C_3), 132.9 (C_8), 130.4 (C_9), 129.9 (2C, C_{Ar}), 127.2 (2C, C_{Ar}), 77.8 (C_{12}), 75.2 (C_{10}), 43.1 (C_4), 31.6 (C_7), 29.1 (C_5), 25.8 (C_6), 21.7 (C_1)
- **HRMS**: Calculated for $C_{16}H_{22}INO_3SNa$ $[M+Na]^+$: 458.0257, Found: 458.0253

(*E*)-*N*-(7-Hydroxy-8-methylnona-5,8-dien-1-yl)-4-methylbenzenesulfonamide (2.14)



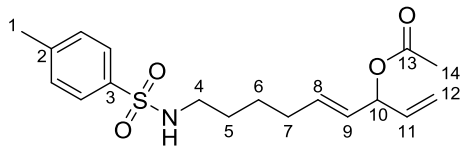
Formula: $C_{17}H_{25}NO_3S$ **Mass**: 323.5 g.mol^{-1}

N-(Hex-5-en-1-yl)-4-methylbenzenesulfonamide **2.5** (1.0 g, 3.95 mmol, 1.0 equiv) was transformed according to the general procedure **GP-3**. Purification of the crude product by flash chromatography on silica gel (gradient of eluent PE/EtOAc = 100:0 to 8:2 to 7:3 to 6:4) afforded the corresponding enal **2.6** as a brown oil (889 mg, 80%). This enal **2.6** (250 mg, 0.89 mmol, 1.0 equiv) was then transformed according to the general procedure **GP-4** by using isopropenylmagnesium bromide (0.5 M in THF, 5.3 mL, 2.67 mmol, 3 equiv). The reaction mixture was stirred for 1 h at -78 °C, warmed to rt and stirred for 2 h. Purification of the crude product by flash chromatography on silica

gel (gradient of eluent PE/EtOAc = 100:0 to 8:2 to 6:4) afforded the title compound **2.14** as a colorless oil (217 mg, 76%).

- **IR** (neat): 3489, 3278, 1651, 1598, 1436, 1321, 1305, 1155, 1093, 1040, 970, 900 cm^{-1}
- **^{1}H NMR** (400 MHz, $CDCl_3$): δ 7.74 (d, *J* = 8.2 Hz, 2H, H_{Ar}), 7.30 (d, *J* = 8.2 Hz, 2H, H_{Ar}), 5.62 (m, 1H, H_8), 5.42 (ddt, *J* = 15.4, 6.5 and 1.3 Hz, 1H, H_9), 5.00 (brs, 1H, H_{12}), 4.84 (brs, 1H, $H_{12'}$), 4.64 (t, *J* = 6.2 Hz, 1H, NH), 4.46 (brd_{app}, *J* = 6.7 Hz, 1H, H_{10}), 2.91 (q_{app}, *J* = 6.7 Hz, 2H, H_4), 2.42 (s, 3H, H_1), 1.99 (q_{app}, *J* = 7.1 Hz, 2H, H_7), 1.75 (brs, 1H, OH), 1.69 (s, 3H, H_{13}), 1.51 – 1.42 (m, 2H, H_5), 1.41 – 1.33 (m, 2H, H_6)
- **^{13}C NMR** (100 MHz, $CDCl_3$): δ 146.7 (C_{11}), 143.5 (C_2), 137.0 (C_3), 132.2 (C_8), 131.5 (C_9), 129.8 (2C, C_{Ar}), 127.2 (2C, C_{Ar}), 110.5 (C_{12}), 76.5 (C_{10}), 43.1 (C_4), 31.6 (C_7), 29.1 (C_5), 26.0 (C_6), 21.6 (C_1), 18.5 (C_{13})
- **HRMS**: Calculated for $C_{17}H_{25}NO_3SNa$ $[M+Na]^+$: 346.1447, Found: 346.1449

(*E*)-9-((4-Methylphenyl)sulfonamido)nona-1,4-dien-3-yl acetate (2.15)

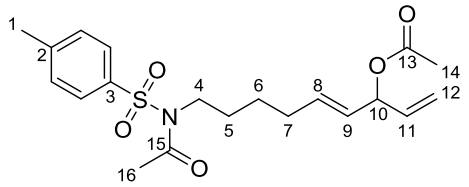


Formula: $C_{18}H_{25}NO_4S$ **Mass**: 351.5 $g.mol^{-1}$

To a solution of (*E*)-*N*-(7-hydroxynona-5,8-dien-1-yl)-4-methylbenzenesulfonamide **2.7** (122 mg, 0.39 mmol, 1 equiv) in CH_2Cl_2 (2 mL, 0.2 M) were added pyridine (0.16 mL, 1.97 mmol, 5 equiv) and DMAP (9.6 mg, 0.078 mmol, 20 mol %). The resulting solution was cooled to 0 °C and Ac_2O (0,04 mL, 0.43 mmol, 1.1 equiv) was added dropwise. The reaction mixture was stirred at room temperature for 1 h before being quenched with an aqueous 10% $CuSO_4$ solution. The two phases were separated and the aqueous layer was extracted with CH_2Cl_2. The combined organic layers were dried over Na_2SO_4, filtered and concentrated under reduced pressure. Purification of the crude product by flash chromatography on silica gel (gradient of eluent PE/EtOAc = 100:0 to 9:1 to 8:2) afforded the title compound **2.15** as a colorless oil (93 mg, 67%).

- **IR** (neat): 3285, 1735, 1598, 1495, 1427, 1371, 1327, 1235, 1158, 1093, 1018, 968, 930 cm^{-1}
- **^{1}H NMR** (400 MHz, $CDCl_3$): δ 7.74 (d, *J* = 8.3 Hz, 2H, H_{Ar}), 7.30 (d, *J* = 8.3 Hz, 2H, H_{Ar}), 5.81 (ddd, *J* = 17.3, 10.4 and 6.0 Hz, 1H, H_{11}), 5.70 – 5.60 (m, 2H, $H_8 + H_{10}$), 5.41 (ddt, *J* = 15.5, 6.8 and 1.3 Hz, 1H, H_9), 5.24 (dt_{app}, *J* = 17.3 and 1.2 Hz, 1H, H_{12}), 5.18 (dt_{app}, *J* = 10.4 and 1.2 Hz, 1H, $H_{12'}$), 4.48 (brs_{app}, 1H, NH), 2.92 (q_{app}, *J* = 6.7 Hz, 2H, H_4), 2.43 (s, 3H, H_1), 2.06 (s, 3H, H_{14}), 2.00 (q_{app}, *J* = 7.2 Hz, 2H, H_7), 1.50 – 1.41 (m, 2H, H_5), 1.41 – 1.32 (m, 2H, H_6)
- **^{13}C NMR** (100 MHz, $CDCl_3$): δ 170.2 (C_{13}), 143.5 (C_2), 137.1 (C_3), 135.8 (C_{11}), 134.3 (C_8), 129.8 (2C, C_{Ar}), 127.6 (C_9), 127.2 (2C, C_{Ar}), 117.0 (C_{12}), 75.1 (C_{10}), 43.1 (C_4), 31.7 (C_7), 29.1 (C_5), 25.8 (C_6), 21.6 (C_1), 21.5 (C_{14})
- **HRMS**: Calculated for $C_{18}H_{25}NO_4SNa$ $[M+Na]^+$: 374.1397, Found: 374.1393

(*E*)-9-(*N*-Tosylacetamido)nona-1,4-dien-3-yl acetate (2.16)

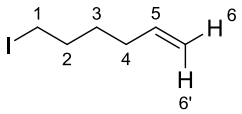


Formula: $C_{20}H_{27}NO_5S$ **Mass**: 393.5 g.mol^{-1}

Compound **2.16** was obtained as a by-product as a colorless oil (26 mg, 17%) during the previously described formation of **2.15**.

- **IR** (neat): 1736, 1698, 1597, 1495, 1434, 1354, 1236, 1187, 1164, 1123, 1090, 1018, 968, 931 cm^{-1}
- **^{1}H NMR** (400 MHz, $CDCl_3$): δ 7.74 (d, *J* = 8.3 Hz, 2H, H_{Ar}), 7.33 (d, *J* = 8.3 Hz, 2H, H_{Ar}), 5.83 (ddd, *J* = 17.3, 10.4 and 5.9 Hz, 1H, H_{11}), 5.72 (dt, *J* = 15.5 and 7.0 Hz, 1H, H_8), 5.65 (t_{app}, *J* = 6.5 Hz, 1H, H_{10}), 5.46 (ddt, *J* = 15.6, 6.9 and 1.2 Hz, 1H, H_9), 5.25 (dt_{app}, *J* = 17.1 and 1.2 Hz, 1H, H_{12}), 5.18 (dt_{app}, *J* = 10.5 and 1.2 Hz, 1H, $H_{12'}$), 3.76 (t_{app}, *J* = 7.7 Hz, 2H, H_4), 2.44 (s, 3H, H_1), 2.30 (s, 3H, H_{16}), 2.12 – 2.04 (m, 2H, H_7), 2.06 (s, 3H, H_{14}), 1.74 – 1.65 (m, 2H, H_5), 1.47 – 1.38 (m, 2H, H_6)
- **^{13}C NMR** (100 MHz, $CDCl_3$): δ 170.14 (C_{13} or C_{15}), 170.12 (C_{13} or C_{15}), 145.0 (C_2), 137.0 (C_3), 135.8 (C_{11}), 134.4 (C_8), 130.0 (2C, C_{Ar}), 127.52 (C_9), 127.49 (2C, C_{Ar}), 116.9 (C_{12}), 75.1 (C_{10}), 47.0 (C_4), 31.8 (C_7), 29.4 (C_5), 26.1 (C_6), 25.1 (C_{16}), 21.7 (C_1), 21.4 (C_{14})
- **HRMS**: Calculated for $C_{20}H_{27}NO_5SNa$ $[M+Na]^+$: 416.1502, Found: 416.1503

6-Iodohex-1-ene (2.17)[368]



Formula: $C_6H_{11}I$ **Mass**: 210.1 g.mol^{-1}

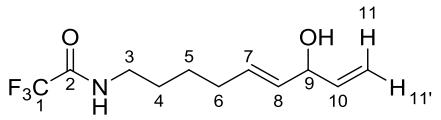
To a solution of 5-hexen-1-ol **2.3** (2.5 mL, 21.8 mmol, 1.0 equiv) in CH_2Cl_2 (73 mL, 0.3 M) were added PPh_3 (8.0 g, 30.5 mmol, 1.4 equiv) and imidazole (2.1 g, 30.5 mmol, 1.4 equiv). The resulting solution was cooled to 0 °C and I_2 (7.7 g, 30.5 mmol, 1.4 equiv) was added portionwise. The reaction mixture was stirred overnight at rt then poured into a saturated aqueous solution of $Na_2S_2O_3$ and extracted with CH_2Cl_2. The combined organic phases were dried over Na_2SO_4, filtered and concentrated under reduced pressure. Purification of the crude product by flash chromatography on silica gel (PE) afforded the title compound **2.17** as a brown oil (3.3 g, 72%).

- **IR** (neat): 1727, 1640, 1606, 1554, 1451, 1426, 1350, 1284, 1215, 1175, 1107, 993, 912 cm^{-1}
- **^{1}H NMR** (400 MHz, $CDCl_3$): δ 5.79 (ddt, *J* = 17.1, 10.3 and 6.7 Hz, 1H, H_5), 5.02 (dq_{app}, *J* = 17.1 and 1.8 Hz, 1H, $H_{6'}$), 4.97 (brd_{app}, *J* = 10.3 Hz, 1H, H_6), 3.19 (t, *J* = 7.0 Hz, 2H, H_1), 2.08 (q_{app}, *J* = 7.2 Hz, 2H, H_4), 1.84 ($quint_{app}$, *J* = 7.0 Hz, 2H, H_2), 1.55 – 1.46 (m, 2H, H_3)
- **^{13}C NMR** (100 MHz, $CDCl_3$): δ 138.1 (C_5), 115.0 (C_6), 32.9 (C_2), 32.6 (C_4), 29.6 (C_3), 6.9 (C_1)

[368] Ellwood, A. R.; Porter, M. J. *J. Org. Chem.* **2009**, *74*, 7982-7985.

- **MS** (EI, 70 eV) *m/z* (%): 210 (1), 127 (3), 84 (4), 83 (65), 67 (4), 56 (5), 55 (100), 54 (7), 53 (8), 51 (3)

(*E*)-2,2,2-Trifluoro-*N*-(7-hydroxynona-5,8-dien-1-yl)acetamide (2.21)

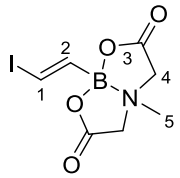


Formula: $C_{11}H_{16}F_3NO_2$ **Mass**: 251.2 g.mol^{-1}

To a solution of NaH (60 percent oil, 328 mg, 6.0 mmol, 2.5 equiv) in DMF (6 mL) was added trifluoroacetamide (807 mg, 7.1 mmol, 3 equiv) portionwise at 0 °C. Then, a solution of 6-iodohex-1-ene **2.17** (500 mg, 2.4 mmol, 1 equiv) in DMF (2 mL) was added and the reaction mixture was stirred at room temperature for 3 h before being poured onto a saturated solution of ammonium chloride in water. The two phases were separated and the aqueous layer was extracted with Et_2O. The combined organic layers were washed with brine, dried over Na_2SO_4, filtered and concentrated under reduced pressure. Purification of the crude product by flash chromatography on silica gel (gradient of eluent PE/EtOAc = 100:0 to 95:5 to 9:1 to 85:15) afforded the desired acetamide **2.19** as a yellow oil (347 mg, 75%).
Acetamide **2.19** (340 mg, 1.7 mmol, 1.0 equiv) was transformed according to the general procedure **GP-3**. Purification of the crude product by flash chromatography on silica gel (gradient of eluent Pentane/Et_2O = 100:0 to 8:2 to 7:3 to 5:5) afforded the corresponding enal **2.20** as a brown oil (254 mg, 65%). This enal **2.20** (240 mg, 1.1 mmol, 1.0 equiv) was transformed according to the general procedure **GP-4** by using vinylmagnesium bromide (1.0 M in THF, 3.2 mL, 3.23 mmol, 3 equiv). The reaction mixture was stirred for 30 min at -78 °C, warmed to rt and stirred for 17 h. Purification of the crude product by flash chromatography on silica gel (gradient of eluent Pentane/Et_2O = 100:0 to 5:5) afforded the title compound **2.21** as a yellow oil (92 mg, 34%).

- **IR** (neat): 3302, 3091, 1706, 1562, 1443, 1377, 1345, 1209, 1186, 1158, 988, 970 cm^{-1}
- **^{1}H NMR** (400 MHz, $CDCl_3$): δ 6.47 (brs$_{app}$, 1H, NH), 5.89 (ddd, *J* = 17.3, 10.4 and 5.9 Hz, 1H, H_{10}), 5.66 (m, 1H, H_7), 5.52 (ddt, *J* = 15.2, 6.6 and 1.6 Hz, 1H, H_8), 5.25 (dt$_{app}$, *J* = 17.3 and 1.3 Hz, 1H, H_{11}), 5.13 (dt$_{app}$, *J* = 10.4 and 1.3 Hz, 1H, $H_{11'}$), 4.59 (t$_{app}$, *J* = 6.2 Hz, 1H, H_9), 3.35 (q$_{app}$, *J* = 6.7 Hz, 2H, H_3), 2.09 (q$_{app}$, *J* = 7.1 Hz, 2H, H_6), 1.79 (brs, 1H, OH), 1.64 – 1.55 (m, 2H, H_4), 1.48 – 1.39 (m, 2H, H_5)
- **^{13}C NMR** (100 MHz, $CDCl_3$): δ 157.4 (q, *J* = 36.2 Hz, C_2), 139.8 (C_{10}), 132.0 (C_7 or C_8), 131.7 (C_7 or C_8), 116.0 (q, *J* = 287.5 Hz, C_1), 115.1 (C_{11}), 73.8 (C_9), 39.9 (C_3), 31.7 (C_6), 28.5 (C_4), 26.1 (C_5)
- **MS** (EI, 70 eV) *m/z* (%): 126 (26), 120 (39), 105 (21), 91 (31), 83 (71), 79 (56), 77 (24), 69 (39), 67 (32), 57 (29), 55 (100)
- **HRMS**: Calculated for $C_{11}H_{16}F_3NO_2Na$ $[M+Na]^+$: 274.1025, Found: 274.1024

(*E*)-(2-Iodovinyl)boronic acid MIDA ester (2.24)[369]

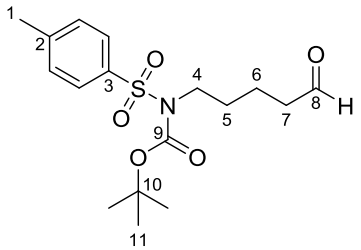


Formula: $C_7H_9BINO_4$ **Mass**: 308.9 g.mol^{-1}

To a suspension of ethynyl MIDA boronate (3.0 g, 16.6 mmol, 1 equiv) in THF (72 mL) were added at rt AIBN (272 mg, 1.66 mmol, 10 mol %) and Bu_3SnH (6.7 mL, 24.9 mmol, 1.5 equiv). The mixture was refluxed for 6 h until the complete consumption of the alkyne. Then a solution of I_2 (8.4 g, 33.2 mmol, 2 equiv) in THF (48 mL) was added over 1 h to the reaction mixture at -78 °C and the mixture was stirred for 2 additional hours. After warming to rt the reaction mixture, an aqueous solution of $Na_2S_2O_3$ was added, the phases were separated and the aqueous layer was extracted with EtOAc. The combined organic layers were washed with brine, dried over $MgSO_4$ and evaporated under reduced pressure. Et_2O was added and the solid was filtered and washed with additional Et_2O to get **2.24** as a beige solid (3.3 g, 64%).

- **IR** (neat): 1747, 1569, 1452, 1336, 1283, 1186, 1154, 1102, 1077, 1021 cm^{-1}
- **^{1}H NMR** (400 MHz, $(CD_3)_2CO$): δ 6.92 (d, *J* = 15.6 Hz, 1H, H_1 or H_2), 6.82 (d, *J* = 15.6 Hz, 1H, H_1 or H_2), 4.28 (d, *J* = 16.9 Hz, 2H, H_4), 4.11 (d, *J* = 16.8 Hz, 2H, $H_{4'}$), 3.08 (s, 3H, H_5)
- **^{13}C NMR** (100 MHz, $(CD_3)_2CO$): δ 168.7 (2C, C_3), 90.2 (C_1), 62.7 (2C, C_4), 47.7 (C_5)
  The carbon linked to the atom of bore is not visible because of quadripolar relaxation.

***tert*-Butyl (5-oxopentyl)(tosyl)carbamate (2.25)**



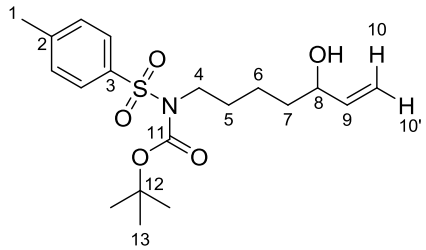
Formula: $C_{17}H_{25}NO_5S$ **Mass**: 355.5 g.mol^{-1}

To a solution of *tert*-butyl hex-5-en-1-yl(tosyl)carbamate **2.4** (2.0 g, 5.7 mmol, 1 equiv) in H_2O (15 mL) and *tert*-butanol (15 mL) at 0 °C were added NMO (729 mg, 6.22 mmol, 1.1 equiv) followed by OsO_4 (0.079 M in *tert*-butanol, 1.43 mL, 0.11 mmol, 2 mol %). The resulting solution was stirred overnight at rt. An aqueous saturated $Na_2S_2O_3$ solution was added and the reaction mixture was stirred at rt for a further 1 h and then extracted with Et_2O. The combined organic layers were dried over Na_2SO_4, filtered and concentrated under reduced pressure to afford the corresponding diol (2.2 g, quant.).
To a solution of this diol (2.5 g, 6.5 mmol, 1 equiv) in a mixture of H_2O (36 mL) and THF (73 mL) at rt was added $NaIO_4$ (8.3 g, 39 mmol, 6 equiv). The resulting mixture was stirred for 17 h and then quenched with H_2O. The two phases were separated and the aqueous layer was extracted with Et_2O. The combined organic layers were washed with brine, dried over Na_2SO_4, filtered and concentrated under reduced pressure to afford the title compound **2.25** as a colorless oil (2.0 g, 86%).

[369] Lee, S. J.; Anderson, T. M.; Burke, M. D. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2010**, *49*, 8860-8863.

- **IR** (neat): 1722, 1598, 1456, 1351, 1287, 1256, 1154, 1139, 1088, 1043, 1019, 956 cm^{-1}
- **^{1}H NMR** (400 MHz, $CDCl_3$): δ 9.78 (brq$_{app}$, *J* = 1.6 Hz, 1H, H_8), 7.76 (d, *J* = 8.2 Hz, 2H, H_{Ar}), 7.30 (d, *J* = 8.2 Hz, 2H, H_{Ar}), 3.83 (t, *J* = 7.3 Hz, 2H, H_4), 2.51 (tt$_{app}$, *J* = 7.3 and 1.6 Hz, 2H, H_7), 2.43 (s, 3H, H_1), 1.85 – 1.75 (m, 2H, H_5), 1.74 – 1.65 (m, 2H, H_6), 1.32 (s, 9H, H_{11})
- **^{13}C NMR** (100 MHz, $CDCl_3$): δ 202.2 (C_8), 151.1 (C_9), 144.3 (C_2), 137.5 (C_3), 129.4 (2C, C_{Ar}), 127.9 (2C, C_{Ar}), 84.4 (C_{10}), 46.8 (C_4), 43.5 (C_7), 29.7 (C_5), 28.0 (3C, C_{11}), 21.7 (C_1), 19.2 (C_6)
- **HRMS**: Calculated for $C_{17}H_{25}NO_5SNa$ $[M+Na]^+$: 378.1346, Found: 378.1348

***tert*-Butyl (5-hydroxyhept-6-en-1-yl)(tosyl)carbamate (2.26)**

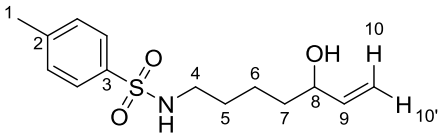


Formula: $C_{19}H_{29}NO_5S$ **Mass**: 383.5 $g.mol^{-1}$

To a solution of aldehyde **2.25** (583 mg, 1.64 mmol, 1 equiv) in THF (0.12 M) at -78 °C was added vinylmagnesium bromide (1.0 M in THF, 4.9 mL, 4.92 mmol, 3 equiv). After 2 h at -78 °C, the reaction medium was directly poured onto a saturated aqueous solution of ammonium chloride and warmed to rt. The two phases were separated and the aqueous layer was extracted with EtOAc. The combined organic layers were dried over Na_2SO_4, filtered and concentrated under reduced pressure. Purification of the crude product by flash chromatography on silica gel (gradient of eluent PE/EtOAc = 100:0 to 9:1 to 8:2) afforded the title compound **2.26** as a colorless oil (446 mg, 71%).

- **IR** (neat): 3539, 3400, 1724, 1598, 1456, 1351, 1288, 1256, 1153, 1088, 991, 920 cm^{-1}
- **^{1}H NMR** (400 MHz, $CDCl_3$): δ 7.76 (d, *J* = 8.4 Hz, 2H, H_{Ar}), 7.29 (d, *J* = 8.4 Hz, 2H, H_{Ar}), 5.86 (ddd, *J* = 17.2, 10.4 and 6.2 Hz, 1H, H_9), 5.23 (dt$_{app}$, *J* = 17.2 and 1.3 Hz, 1H, H_{10}), 5.42 (dt$_{app}$, *J* = 10.4 and 1.3 Hz, 1H, $H_{10'}$), 4.12 (q$_{app}$, *J* = 6.2 Hz, 1H, H_8), 3.81 (t$_{app}$, *J* = 7.6 Hz, 2H, H_4), 2.43 (s, 3H, H_1), 1.83 – 1.74 (m, 2H, H_5), 1.65 – 1.55 (m, 3H, $2H_7$ + OH), 1.50 – 1.40 (m, 2H, H_6), 1.32 (s, 9H, H_{13})
- **^{13}C NMR** (100 MHz, $CDCl_3$): δ 151.1 (C_{11}), 144.2 (C_2), 141.2 (C_9), 137.7 (C_3), 129.4 (2C, C_{Ar}), 127.9 (2C, C_{Ar}), 114.9 (C_{10}), 84.3 (C_{12}), 73.1 (C_8), 47.1 (C_4), 36.6 (C_7), 30.2 (C_5), 28.0 (3C, C_{13}), 22.5 (C_6), 21.7 (C_1)
- **MS** (EI, 70 eV) *m/z* (%): 184 (21), 155 (60), 128 (23), 111 (24), 110 (14), 92 (13), 91 (100), 65 (26), 57 (16), 56 (21), 55 (16)
- **HRMS**: Calculated for $C_{19}H_{29}NO_5SNa$ $[M+Na]^+$: 406.1659, Found: 406.1661

***N*-(5-Hydroxyhept-6-en-1-yl)-4-methylbenzenesulfonamide (2.23)**

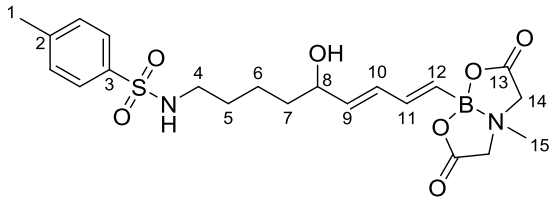


Formula: $C_{14}H_{21}NO_3S$ **Mass**: 283.4 $g.mol^{-1}$

To a solution of **2.26** (489 mg, 1.28 mmol, 1 equiv) in CH_2Cl_2 (0.13 M) at 0 °C was added TFA (0.38 mL, 5.1 mmol, 4 equiv). The reaction mixture was stirred overnight at rt. TFA (0.19 mL, 2.6 mmol, 2 equiv) was added and the resulting solution was stirred overnight at rt. The reaction media was then treated with an aqueous saturated $NaHCO_3$ solution. The two phases were separated, the aqueous layer was extracted with CH_2Cl_2 and the combined organic layers were dried over Na_2SO_4, filtered and concentrated under reduced pressure. The resulting crude product was dissolved into MeOH and $NaHCO_3$ was added. The resulting mixture was stirred at rt for 48 h and then concentrated under reduced pressure. The aqueous layer was extracted with CH_2Cl_2 and the combined organic layers were dried over Na_2SO_4, filtered and concentrated under reduced pressure. Purification of the crude product by flash chromatography on silica gel (gradient of eluent PE/EtOAc = 8:2 to 7:3 to 6:4) afforded the title compound **2.23** as a colorless oil (296 mg, 82%).

- **IR** (neat): 3485, 3280, 1599, 1426, 1322, 1157, 1093, 991, 921 cm^{-1}
- **^{1}H NMR** (400 MHz, $CDCl_3$): δ 7.74 (d, *J* = 8.2 Hz, 2H, H_{Ar}), 7.30 (d, *J* = 8.2 Hz, 2H, H_{Ar}), 5.81 (ddd, *J* = 17.0, 10.3 and 6.1 Hz, 1H, H_9), 5.19 (brdd, *J* = 17.0 and 1.2 Hz, 1H, H_{10}), 5.09 (brdd, *J* = 10.3 and 1.2 Hz, 1H, $H_{10'}$), 4.61 (m, 1H, NH), 4.04 (q_{app}, *J* = 6.1 Hz, 1H, H_8), 2.93 (q_{app}, *J* = 6.6 Hz, 2H, H_4), 2.42 (s, 3H, H_1), 1.69 (brs, 1H, OH), 1.52 – 1.29 (m, 6H, $2H_5 + 2H_6 + 2H_7$)
- **^{13}C NMR** (100 MHz, $CDCl_3$): δ 143.5 (C_2), 141.1 (C_9), 137.0 (C_3), 129.8 (2C, C_{Ar}), 127.2 (2C, C_{Ar}), 115.0 (C_{10}), 73.0 (C_8), 43.2 (C_4), 36.3 (C_7), 29.5 (C_5), 22.4 (C_6), 21.7 (C_1)
- **HRMS**: Calculated for $C_{14}H_{21}NO_3SNa$ $[M+Na]^+$: 306.1134, Found: 306.1131

***N*-((6*E*,8*E*)-5-Hydroxy-9-(4-methyl-2,6-dioxotetrahydro-2H-4l4,8l4-[1,3,2]oxazaborolo[2,3-b][1,3,2]oxazaborol-8-yl)nona-6,8-dien-1-yl)-4-methylbenzenesulfonamide (2.22)**



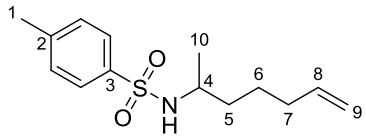
Formula: $C_{21}H_{29}BN_2O_7S$ **Mass**: 464.3 $g.mol^{-1}$

In a vial were successively added (*E*)-(2-iodovinyl)boronic acid MIDA ester **2.24** (92 mg, 0.30 mmol, 1 equiv), AgOAc (75 mg, 0.45 mmol, 1.5 equiv), $Pd(OAc)_2$ (3.3 mg, 0.015 mmol, 5 mol %), *N*-(5-hydroxyhept-6-en-1-yl)-4-methylbenzenesulfonamide **2.23** (127 mg, 0.45 mmol, 1.5 equiv) and CH_3CN (2.0 mL, 0.15 M). The vial was sealed and heated at 80 °C for 17 h. The reaction mixture was then concentrated under reduced pressure to give a black residue. Purification of the crude product by flash chromatography on silica gel (gradient of eluent Et_2O/acetone = 8:2 to 7:3 to 6:4) afforded the title compound **2.22** as a colorless oil (49 mg, 35%).

- **IR** (neat): 3480, 3280, 1758, 1697, 1602, 1455, 1290, 1251, 1155, 1110, 1092, 1006, 959 cm^{-1}
- **^{1}H NMR** (400 MHz, $(CD_3)_2CO$): δ 7.69 (d, *J* = 8.3 Hz, 2H, H_{Ar}), 7.35 (d, *J* = 8.3 Hz, 2H, H_{Ar}), 6.52 (dd, *J* = 17.4 and 10.4 Hz, 1H, H_{11}), 6.29 (t, *J* = 6.0 Hz, 1H, NH), 6.22 (ddt_{app}, *J* = 15.3, 10.4 and 0.9 Hz, 1H, H_{10}), 5.71 (dd, *J* = 15.3 and 6.2 Hz, 1H, H_9), 5.60 (d, *J* = 17.4 Hz, 1H, H_{12}), 4.17 (d, *J* = 16.9 Hz, 2H, H_{14}), 4.00 (m, 1H, H_8), 3.99 (d, *J* = 16.9 Hz, 2H, $H_{14'}$), 3.71 (d, *J* = 4.7 Hz, 1H, OH), 2.95 (s, 3H, H_{15}), 2.88 – 2.81 (m, 2H, H_4), 2.38 (s, 3H, H_1), 1.48 – 1.30 (m, 6H, $2H_5 + 2H_6 + 2H_7$)

- **^{13}C NMR** (100 MHz, $(CD_3)_2CO$): δ 169.1 (2C, C_{13}), 143.6 (C_2), 143.3 (C_{11}), 139.4 (C_9), 139.1 (C_3), 132.0 (C_{10}), 130.4 (2C, C_{Ar}), 127.8 (2C, C_{Ar}), 71.9 (C_8), 62.3 (2C, C_{14}), 47.4 (C_{15}), 43.9 (C_4), 37.8 (C_7), 30.3 (C_5), 23.3 (C_6), 21.4 (C_1)
  The carbon linked to the atom of bore is not visible because of quadripolar relaxation.
- **HRMS**: Calculated for $C_{21}H_{29}BN_2O_7SNa$ $[M+Na]^+$: 487.1681, Found: 487.1683

_N_-(Hept-6-en-2-yl)-4-methylbenzenesulfonamide (2.33)[290]

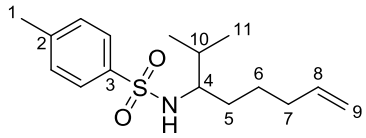


Formula: $C_{14}H_{21}NO_2S$ **Mass**: 267.4 g.mol^{-1}

Compound **2.33** was prepared according to the general procedures **GP-1** and **GP-2** using methylmagnesium bromide (3.0 M in Et_2O). Purification of the crude product by flash chromatography on silica gel (gradient of eluent PE/EtOAc = 100:0 to 9:1 to 8:2) afforded the title compound **2.33** as a yellow oil (642 mg, 45% overall yield from 1-hexenol).

- **IR** (neat): 3700, 3278, 1641, 1599, 1427, 1382, 1322, 1305, 1160, 1093, 996, 910 cm^{-1}
- **^{1}H NMR** (400 MHz, $CDCl_3$): δ 7.76 (d, J = 8.3 Hz, 2H, H_{Ar}), 7.29 (d, J = 8.3 Hz, 2H, $H_{Ar'}$), 5.68 (m, 1H, H_8), 4.93 (m, 1H, H_9), 4.89 (t_{app}, J = 1.2 Hz, 1H, $H_{9'}$), 4.32 (brd, J = 8.2 Hz, 1H, NH), 3.30 (m, 1H, H_4), 2.42 (s, 3H, H_1), 1.92 (brq_{app}, J = 6.6 Hz, 2H, H_7), 1.40 – 1.21 (m, 4H, $2H_5 + 2H_6$), 1.02 (d, J = 6.6 Hz, 3H, H_{10})
- **^{13}C NMR** (100 MHz, $CDCl_3$): δ 143.3 (C_2), 138.4 (2C, C_3 + C_8), 129.8 (2C, $C_{Ar'}$), 127.2 (2C, C_{Ar}), 114.9 (C_9), 50.0 (C_4), 37.0 (C_5), 33.4 (C_7), 24.8 (C_6), 21.9 (C_{10}), 21.6 (C_1)
- **MS** (EI, 70 eV) *m/z* (%): 267 (0.16), 198 (42), 155 (68), 98 (21), 96 (12), 92 (9), 91 (100), 81 (8), 65 (22), 54 (11)

4-Methyl-_N_-(2-methyloct-7-en-3-yl)benzenesulfonamide (2.34)[290]



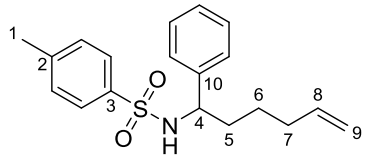
Formula: $C_{16}H_{25}NO_2S$ **Mass**: 295.4 g.mol^{-1}

Compound **2.34** was prepared according to the general procedures **GP-1** and **GP-2** using isopropylmagnesium bromide (1.2 M in THF). Purification of the crude product by flash chromatography on silica gel (gradient of eluent PE/EtOAc = 100:0 to 97:3 to 9:1) afforded the title compound **2.34** as a colorless oil (2.3 g, 30% overall yield from 1-hexenol).

- **IR** (neat): 3500, 3285, 1641, 1599, 1428, 1322, 1159, 1094, 1028, 908 cm^{-1}
- **^{1}H NMR** (400 MHz, $CDCl_3$): δ 7.75 (d, J = 8.2 Hz, 2H, H_{Ar}), 7.28 (d, J = 8.2 Hz, 2H, H_{Ar}), 5.64 (m, 1H, H_8), 4.90 (m, 1H, H_9), 4.87 (m, 1H, $H_{9'}$), 4.35 (brd, J = 8.9 Hz, 1H, NH), 3.08 (m, 1H, H_4), 2.42 (s, 3H, H_1), 1.92 – 1.84 (m, 2H, H_7), 1.72 (m, 1H, H_{10}), 1.38 (m, 1H, H_5), 1.28 – 1.10 (m, 3H, $H_{5'} + 2H_6$), 0.78 (d, J = 6.9 Hz, 6H, H_{11})

- **^{13}C NMR** (100 MHz, $CDCl_3$): δ 143.2 (C_2), 138.7 (C_3), 138.4 (C_8), 129.7 (2C, C_{Ar}), 127.1 (2C, C_{Ar}), 114.8 (C_9), 59.3 (C_4), 33.5 (C_7), 31.4 (C_{10}), 31.2 (C_5), 25.0 (C_6), 21.6 (C_1), 18.4 (C_{11}), 17.8 ($C_{11'}$)
- **MS** (EI, 70 eV) *m/z* (%): 252 (35), 225 (10), 172 (21), 155 (60), 92 (9), 91 (100), 81 (27), 65 (16), 55 (6)

4-Methyl-*N*-(1-phenylhex-5-en-1-yl)benzenesulfonamide (2.35)[290]

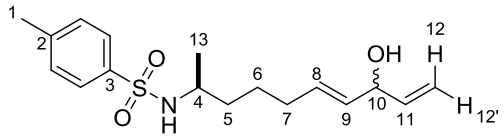


Formula: $C_{19}H_{23}NO_2S$ **Mass**: 329.5 g.mol^{-1}

Compound **2.35** was prepared according to the general procedures **GP-1** and **GP-2** using phenylmagnesium bromide (0.9 M in THF). Purification of the crude product by flash chromatography on silica gel (gradient of eluent PE/EtOAc = 100:0 to 97:3 to 95:5 to 9:1 to 8:2) afforded the title compound **2.35** as an orange oil (447 mg, 30% overall yield from 1-hexenol).

- **IR** (neat): 3274, 1640, 1599, 1495, 1455, 1322, 1156, 1094, 993, 911 cm^{-1}
- **^{1}H NMR** (400 MHz, $CDCl_3$): δ 7.53 (d, *J* = 8.3 Hz, 2H, H_{Ar}), 7.16 – 7.12 (m, 3H, H_{Ph}), 7.10 (d, *J* = 8.3 Hz, 2H, H_{Ar}), 7.02 – 6.97 (m, 2H, H_{Ph}), 5.66 (m, 1H, H_8), 5.13 (d, *J* = 7.5 Hz, 1H, NH), 4.92 (m, 1H, H_9), 4.88 (m, 1H, $H_{9'}$), 4.26 (q_{app}, *J* = 7.5 Hz, 1H, H_4), 2.35 (s, 3H, H_1), 1.96 (q_{app}, *J* = 7.1 Hz, 2H, H_7), 1.81 – 1.66 (m, 2H, H_5), 1.35 (m, 1H, H_6), 1.19 (m, 1H, $H_{6'}$)
- **^{13}C NMR** (100 MHz, $CDCl_3$): δ 143.0 (C_2), 141.0 (C_{10}), 138.2 (C_8), 137.8 (C_3), 129.4 (2C, C_{Ar}), 128.5 (2C, C_{Ph}), 127.4 (C_{Ph}), 127.2 (2C, C_{Ar}), 126.6 (2C, C_{Ph}), 115.0 (C_9), 58.4 (C_4), 37.1 (C_5), 33.2 (C_7), 25.2 (C_6), 21.6 (C_1)
- **MS** (EI, 70 eV) *m/z* (%): 261 (11), 260 (66), 158 (7), 155 (53), 117 (6), 104 (30), 92 (9), 91 (100), 77 (8), 65 (16)

(*E*)-*N*-(8-Hydroxydeca-6,9-dien-2-yl)-4-methylbenzenesulfonamide (2.39)

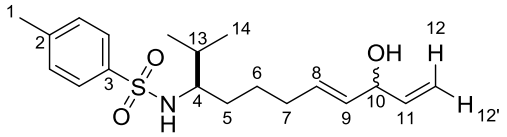


Formula: $C_{17}H_{25}NO_3S$ **Mass**: 323.5 g.mol^{-1}

N-(Hept-6-en-2-yl)-4-methylbenzenesulfonamide **2.33** (300 mg, 1.12 mmol, 1.0 equiv) was transformed according to the general procedure **GP-3**. Purification of the crude product by flash chromatography on silica gel (gradient of eluent PE/EtOAc = 100:0 to 75:25 to 7:3) afforded the corresponding enal **2.36** as a brown oil (271 mg, 82%). This enal **2.36** (260 mg, 0.88 mmol, 1.0 equiv) was then transformed according to the general procedure **GP-4** by using vinylmagnesium bromide (1.0 M in THF, 2.6 mL, 2.64 mmol, 3 equiv). The reaction mixture was stirred for 1 h at -78 °C, warmed to rt and stirred for 2 h. Purification of the crude product by flash chromatography on silica gel (gradient of eluent PE/EtOAc = 100:0 to 9:1 to 8:2 to 7:3) afforded the title compound **2.39** as a yellow oil as a 1:1 mixture of *syn*/*anti* diastereomers (a/b) (155 mg, 54%).

- **IR** (neat): 3481, 3277, 1599, 1426, 1381, 1319, 1304, 1157, 1092, 970, 920 cm^{-1}
- **^{1}H NMR** (400 MHz, $CDCl_3$): δ 7.75 (d, *J* = 8.3 Hz, 2H, H_{Ar}), 7.29 (d, *J* = 8.3 Hz, 2H, H_{Ar}), 5.88 (ddd, *J* = 17.2, 10.4 and 5.8 Hz, 1H, H_{11}), 5.59 (dt_{app}, *J* = 15.4 and 6.6 Hz, 1H, H_8), 5.43 (ddt_{app}, *J* = 15.4, 6.6 and 1.2 Hz, 1H, H_9), 5.24 (dt_{app}, *J* = 17.2 and 1.4 Hz, 1H, H_{12}), 5.12 (dt_{app}, *J* = 10.4 and 1.4 Hz, 1H, $H_{12'}$), 4.55 (t_{app}, *J* = 6.1 Hz, 1H, H_{10}), 4.43 (brd, *J* = 8.2 Hz, 1H, NH), 3.29 (m, 1H, H_4), 2.42 (s, 3H, H_1), 1.93 (q_{app}, *J* = 6.6 Hz, 2H, H_7), 1.72 (brs, 1H, OH), 1.41 – 1.23 (m, 4H, $2H_5$ + $2H_6$), 0.99 (d, *J* = 6.6 Hz, 3H, H_{13})
- **^{13}C NMR** (100 MHz, $CDCl_3$): δ 143.3 (C_2), 139.9 (C_{11}), 138.3 (C_3), 132.1 (C_8), 131.7 (C_{9a}), 131.6 (C_{9b}), 129.8 (2C, C_{Ar}), 127.1 (2C, C_{Ar}), 114.9 (C_{12}), 73.8 (C_{10}), 49.98 (C_{4a}), 49.93 (C_{4a}), 37.03 (C_{5a}), 37.01 (C_{5b}), 31.9 (C_{7a}), 31.8 (C_{7b}), 24.98 (C_{6a}), 24.94 (C_{6b}), 21.82 (C_{13a}), 21.79 (C_{13b}), 21.7 (C_1)
- **MS** (EI, 70 eV) *m/z* (%): 198 (24), 155 (49), 150 (13), 134 (14), 105 (10), 93 (14), 92 (13), 91 (100), 81 (10), 80 (13), 79 (10), 65 (20), 55 (33)
- **HRMS**: Calculated for $C_{17}H_{25}NO_3SNa$ $[M+Na]^+$: 346.1447, Found: 346.1443

(*E*)-*N*-(9-Hydroxy-2-methylundeca-7,10-dien-3-yl)-4-methylbenzenesulfonamide (2.40)



Formula: $C_{19}H_{29}NO_3S$ **Mass**: 351.5 $g.mol^{-1}$

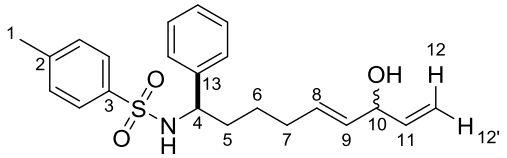
4-Methyl-*N*-(2-methyloct-7-en-3-yl)benzenesulfonamide **2.34** (1.0 g, 3.39 mmol, 1.0 equiv) was transformed according to the general procedure **GP-3**. Purification of the crude product by flash chromatography on silica gel (gradient of eluent PE/EtOAc = 100:0 to 9:1 to 7:3) afforded the corresponding enal **2.37** as a brown oil (947 mg, 86%).[370] This enal **2.37** (600 mg, 1.86 mmol, 1.0 equiv) was then transformed according to the general procedure **GP-4** by using vinylmagnesium bromide (1.0 M in THF, 5.6 mL, 5.57 mmol, 3 equiv). The reaction mixture was stirred for 30 min at -78 °C, warmed to rt and stirred for 2 h. Purification of the crude product by flash chromatography on silica gel (gradient of eluent PE/EtOAc = 100:0 to 8:2 to 7:3 to 3:7) afforded the title compound **2.40** as a colorless oil as a 1:1 mixture of *syn*/*anti* diastereomers (a/b) (501 mg, 77%).

- **IR** (neat): 3476, 3284, 1686, 1599, 1496, 1453, 1428, 1320, 1305, 1289, 1157, 1093, 1014, 988, 965, 920 cm^{-1}
- **^{1}H NMR** (400 MHz, $CDCl_3$): δ 7.74 (d, *J* = 8.3 Hz, 2H, H_{Ar}), 7.28 (d, *J* = 8.3 Hz, 2H, H_{Ar}), 5.87 (ddd, *J* = 17.3, 10.4 and 5.8 Hz, 1H, H_{11}), 5.56 (m, 1H, H_8), 5.42 (ddt, *J* = 15.3, 6.6 and 1.4 Hz, 1H, H_9), 5.24 (dt_{app}, *J* = 17.3 and 1.2 Hz, 1H, H_{12}), 5.13 (dt_{app}, *J* = 10.4 and 1.2 Hz, 1H, $H_{12'}$), 4.55 (t_{app}, *J* = 5.6 Hz, 1H, H_{10}), 4.43 (d, *J* = 8.8 Hz, 1H, NH), 3.08 (m, 1H, H_4), 2.42 (s, 3H, H_1), 1.90 (q_{app}, *J* = 6.7 Hz, 2H, H_7), 1.75 – 1.64 (m, 2H, H_{13} + OH), 1.39 (m, 1H, H_5), 1.31 – 1.14 (m, 3H, $H_{5'}$ + $2H_6$), 0.78 – 0.73 (m, 6H, H_{14})
- **^{13}C NMR** (100 MHz, $CDCl_3$): δ 143.2 (C_2), 139.9 (C_{11}), 138.6 (C_3), 132.1 (C_8 or C_9), 131.60 (C_{8a} or C_{9a}), 131.58 (C_{8b} or C_{9b}), 129.7 (2C, C_{Ar}), 127.1 (2C, C_{Ar}), 114.9 (C_{12}), 73.9 (C_{10}), 59.24 (C_{4a}), 59.17 (C_{4b}), 32.0 (C_{7a}), 31.9 (C_{7b}), 31.33 (C_5 or C_{13}), 31.29 (C_5 or C_{13}), 25.12 (C_{6a}), 25.06 (C_{6b}), 21.7 (C_1), 18.4 (C_{14}), 17.8 ($C_{14'}$)

[370] 4.3 mol % (instead of 10 mol %) of Grubbs-Hoveyda II catalyst was introduced into the reaction mixture.

- **MS** (EI, 70 eV) *m/z* (%): 290 (17), 226 (11), 155 (25), 119 (19), 93 (100), 92 (10), 91 (93), 77 (13), 72 (11), 65 (13), 55 (18)
- **HRMS**: Calculated for $C_{19}H_{29}NO_3SNa$ $[M+Na]^+$: 374.1760, Found: 374.1757

(*E*)-*N*-(7-Hydroxy-1-phenylnona-5,8-dien-1-yl)-4-methylbenzenesulfonamide (2.41)

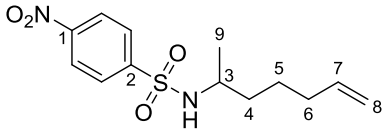


Formula: $C_{22}H_{27}NO_3S$ **Mass**: 385.5 g.mol^{-1}

4-Methyl-*N*-(1-phenylhex-5-en-1-yl)benzenesulfonamide **2.35** (409 mg, 1.24 mmol, 1.0 equiv) was transformed according to the general procedure **GP-3**. Purification of the crude product by flash chromatography on silica gel (gradient of eluent PE/EtOAc = 100:0 to 9:1 to 8:2 to 75:25) afforded the corresponding enal **2.38** as a brown oil (225 mg, 51%). This enal **2.38** (209 mg, 0.58 mmol, 1.0 equiv) was then transformed according to the general procedure **GP-4** by using vinylmagnesium bromide (1.0 M in THF, 1.8 mL, 1.75 mmol, 3 equiv). The reaction mixture was stirred for 30 min at -78 °C, warmed to rt and stirred for 2 h. Purification of the crude product by flash chromatography on silica gel (gradient of eluent PE/EtOAc = 100:0 to 8:2 to 7:3) afforded the title compound **2.41** as a yellow oil as a 1:1 mixture of *syn*/*anti* diastereomers (a/b) (115 mg, 51%).

- **IR** (neat): 3484, 3271, 1599, 1495, 1455, 1426, 1320, 1155, 1092, 969, 921 cm^{-1}
- **^{1}H NMR** (400 MHz, $CDCl_3$): δ 7.51 (d, *J* = 8.3 Hz, 2H, H_{Ar}), 7.16 – 7.12 (m, 3H, H_{Ph}), 7.10 (d, *J* = 8.3 Hz, 2H, H_{Ar}), 7.00 – 6.95 (m, 2H, H_{Ph}), 5.86 (ddd, *J* = 17.1, 10.4 and 5.8 Hz, 1H, H_{11}), 5.57 (m, 1H, H_8), 5.43 (dd, *J* = 15.5 and 6.6 Hz, 1H, H_9), 5.23 (brdt$_{app}$, *J* = 17.1 and 1.6 Hz, 1H, H_{12}), 5.11 (dt$_{app}$, *J* = 10.4 and 1.6 Hz, 1H, $H_{12'}$), 4.98 (d, *J* = 7.7, 0.5H, NH_a), 4.97 (d, *J* = 7.7, 0.5H, NH_b), 4.54 (brt$_{app}$, *J* = 6.6 Hz, 1H, H_{10}), 4.25 (q$_{app}$, *J* = 7.4 Hz, 1H, H_4), 2.35 (s, 3H, H_1), 1.97 (q$_{app}$, *J* = 7.1 Hz, 2H, H_7), 1.85 – 1.65 (m, 3H, 2H_5 + OH), 1.36 (m, 1H, H_6), 1.23 (m, 1H, $H_{6'}$)
- **^{13}C NMR** (100 MHz, $CDCl_3$): δ 143.1 (C_2), 140.9 (C_{13}), 139.8 (C_{11}), 137.7 (C_3), 131.87 (C_{8a} or C_{8b} or C_{9a}or C_{9b}), 131.85 (C_{8a} or C_{8b} or C_{9a}or C_{9b}), 131.82 (C_{8a} or C_{8b} or C_{9a}or C_{9b}, 131.80 (C_{8a} or C_{8b} or C_{9a}or C_{9b}), 129.4 (2C, C_{Ar}), 128.6 (2C, C_{Ph}), 127.5 (C_{Ph}), 127.2 (2C, C_{Ar}), 126.6 (2C, C_{Ph}), 115.0 (C_{12a}), 114.9 (C_{12b}), 73.83 (C_{10a}), 73.82 (C_{10b}), 58.33 (C_{4a}), 58.27 (C_{4b}), 37.13 (C_{5a}), 37.10 (C_{5b}), 31.74 (C_{7a}), 31.68 (C_{7b}), 25.31 (C_{6a}), 25.28 (C_{6b}), 21.6 (C_1)
- **HRMS**: Calculated for $C_{22}H_{27}NO_3SNa$ $[M+Na]^+$: 408.1604, Found: 408.1605

***N*-(Hept-6-en-2-yl)-4-nitrobenzenesulfonamide (2.42)**



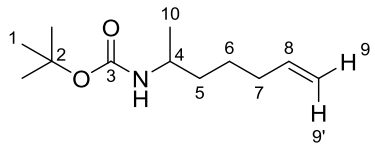
Formula: $C_{13}H_{18}N_2O_4S$ **Mass**: 298.4 g.mol^{-1}

Crude amine (1 equiv), prepared according to the general procedure **GP-1** using methylmagnesium bromide (3.0 M in Et_2O), was dissolved in H_2O (0.4 M) and Na_2CO_3 (1.3 equiv) was added. Then, a solution of NsCl (1.6 equiv) dissolved in Et_2O (0.3 M) was added and the resulting mixture was stirred

at rt overnight. The phases were separated and the aqueous phase was extracted with EtOAc. The combined organic layers were washed with brine, dried over Na_2SO_4 and concentrated under reduced pressure. Purification of the crude product by flash chromatography on silica gel (gradient of eluent PE/EtOAc = 100:0 to 9:1 to 8:2) afforded the title compound **2.42** as an orange solid (1.4 g, 27% overall yield from 1-hexenol).

- **m.p.**: 62 – 63 °C
- **IR** (neat): 3290, 1640, 1607, 1529, 1424, 1348, 1307, 1164, 1092, 997, 913 cm^{-1}
- **^{1}H NMR** (400 MHz, $CDCl_3$): δ 8.35 (d, *J* = 8.9 Hz, 2H, H_{Ar}), 8.07 (d, *J* = 8.9 Hz, 2H, H_{Ar}), 5.67 (m, 1H, H_7), 4.93 (m, 1H, H_8), 4.90 (m, 1H, $H_{8'}$), 4.64 (brd, *J* = 8.5 Hz, 1H, NH), 3.41 (m, 1H, H_3), 1.98 – 1.91 (m, 2H, H_6), 1.44 – 1.21 (m, 4H, $2H_4 + 2H_5$), 1.07 (d, *J* = 6.6 Hz, 3H, H_9)
- **^{13}C NMR** (100 MHz, $CDCl_3$): δ 150.0 (C_1 or C_2), 147.3 (C_1 or C_2), 137.9 (C_7), 128.2 (2C, C_{Ar}), 124.4 (2C, C_{Ar}), 115.1 (C_8), 50.6 (C_3), 36.8 (C_4), 33.1 (C_6), 24.8 (C_5), 21.9 (C_9)
- **MS** (EI, 70 eV) *m/z* (%): 255 (10), 230 (10), 229 (100), 186 (48), 122 (59), 98 (15), 96 (20), 92 (13), 81 (33), 76 (21), 75 (15), 55 (16), 54 (32)
- **HRMS**: Calculated for $C_{13}H_{18}N_2O_4SNa$ $[M+Na]^+$: 321.0879, Found: 321.0881

***tert*-Butyl hept-6-en-2-ylcarbamate (2.43)**

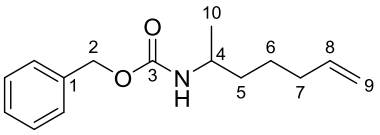


Formula: $C_{12}H_{23}NO_2$ **Mass**: 213.3 $g.mol^{-1}$

Crude amine (1 equiv), prepared according to the general procedure **GP-1** using methylmagnesium bromide (3.0 M in Et_2O), was dissolved in CH_2Cl_2 (0.35 M) and a solution of Na_2CO_3 (2.1 equiv) dissolved in H_2O (0.6 M) was added. Boc_2O (1.1 equiv) was then added and the resulting mixture was stirred at rt overnight. The phases were separated and the aqueous phase was extracted with CH_2Cl_2. The combined organic layers were dried over Na_2SO_4 and concentrated under reduced pressure. Purification of the crude product by flash chromatography on silica gel (gradient of eluent pentane/Et_2O = 100:0 to 99:1 to 97:3 to 9:1) afforded the title compound **2.43** as a colorless oil (351 mg, 32% overall yield from 1-hexenol).

- **IR** (neat): 3338, 1688, 1642, 1524, 1455, 1391, 1366, 1249, 1175, 1078, 998, 910 cm^{-1}
- **^{1}H NMR** (400 MHz, $CDCl_3$): δ 5.79 (m, 1H, H_8), 5.00 (dq_{app}, *J* = 17.1 and 1.7 Hz, 1H, $H_{9'}$), 4.94 (m, 1H, H_9), 4.30 (brs_{app}, 1H, NH), 3.64 (brs_{app}, 1H, H_4), 2.09 – 2.02 (m, 2H, H_7), 1.44 (s, 9H, H_1), 1.43 – 1.38 (m, 4H, $2H_5 + 2H_6$), 1.10 (d, *J* = 6.6 Hz, 3H, H_{10})
- **^{13}C NMR** (100 MHz, $CDCl_3$): δ 155.5 (C_3), 138.8 (C_8), 114.7 (C_9), 79.1 (C_2), 46.5 (C_4), 36.9 (C_5), 33.7 (C_7), 28.6 (3C, C_1), 25.4 (C_6), 21.5 (C_{10})
- **MS** (EI, 70 eV) *m/z* (%): 157 (6), 144 (11), 96 (5), 88 (29), 81 (5), 70 (7), 59 (20), 58 (5), 57 (100), 56 (8), 55 (14)
- **HRMS**: Calculated for $C_{12}H_{23}NO_2Na$ $[M+Na]^+$: 236.1621, Found: 236.1615

Benzyl hept-6-en-2-ylcarbamate (2.44)[371]

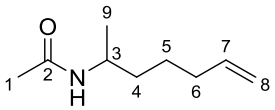


Formula: $C_{15}H_{21}NO_2$ **Mass**: 247.3 g.mol^{-1}

Crude amine (1 equiv), prepared according to the general procedure **GP-1** using methylmagnesium bromide (3.0 M in Et_2O), was dissolved in CH_2Cl_2 (0.3 M) and Et_3N (2.2 equiv) was added. Benzylchloroformate (2.2 equiv) was then added and the resulting mixture was stirred at rt overnight. Benzylchloroformate (0.5 equiv) was then added and the resulting mixture was stirred at rt for 24 h before being quenched with a 10% aqueous citric acid solution. The phases were separated and the aqueous phase was extracted with CH_2Cl_2. The combined organic layers were dried over Na_2SO_4 and concentrated under reduced pressure. Purification of the crude product by flash chromatography on silica gel (gradient of eluent pentane/Et_2O = 100:0 to 97:3 to 95:5 to 9:1) afforded the title compound **2.44** as a colorless oil (360 mg, 33% overall yield from 1-hexenol).

- **IR** (neat): 3327, 1693, 1641, 1531, 1455, 1337, 1277, 1248, 1087, 1029, 1001, 910 cm^{-1}
- **^{1}H NMR** (400 MHz, $CDCl_3$): δ 7.38 – 7.29 (m, 5H, H_{Ph}), 5.78 (m, 1H, H_8), 5.13 – 4.92 (m, 4H, $2H_2$ + $2H_9$), 4.53 (brd, 1H, NH), 3.72 (m, 1H, H_4), 2.10 – 2.00 (m, 2H, H_7), 1.47 – 1.39 (m, 4H, $2H_5$ + $2H_6$), 1.14 (d, *J* = 6.6 Hz, 3H, H_{10})
- **^{13}C NMR** (100 MHz, $CDCl_3$): δ 155.9 (C_3), 138.6 (C_8), 136.8 (C_1), 128.6 (3C, C_{Ph}), 128.2 (2C, C_{Ph}), 114.9 (C_9), 66.6 (C_2), 47.2 (C_4), 36.7 (C_5), 33.7 (C_7), 25.4 (C_6), 21.4 (C_{10})
- **MS** (EI, 70 eV) *m/z* (%): 134 (10), 112 (3), 108 (9), 95 (3), 92 (8), 91 (100), 88 (3), 79 (3), 65 (8), 55 (4)

***N*-(Hept-6-en-2-yl)acetamide (2.45)**



Formula: $C_9H_{17}NO$ **Mass**: 155.2 g.mol^{-1}

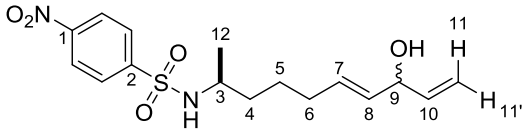
The crude amine (1 equiv), prepared according to the general procedure **GP-1** using methylmagnesium bromide (3.0 M in Et_2O), was dissolved in CH_2Cl_2 (0.2 M) and pyridine (5.0 equiv), Ac_2O (1.1 equiv) and DMAP (20 mol %) were added at 0 °C. The resulting mixture was stirred at rt overnight before being quenched with an aqueous 10% $CuSO_4$ solution. The phases were separated and the aqueous phase was extracted with CH_2Cl_2. The combined organic layers were dried over Na_2SO_4 and concentrated under reduced pressure. Purification of the crude product by flash chromatography on silica gel afforded the title compound **2.45** as a clear yellow oil (567 mg, 28% overall yield from 1-hexenol).

- **IR** (neat): 3273, 1639, 1551, 1441, 1372, 1295, 1156, 994, 910 cm^{-1}

[371] Harding, K. E.; Marman, T. H. *J. Org. Chem.* **1984**, *49*, 2838-2840.

- **^{1}H NMR** (400 MHz, $CDCl_3$): δ 5.76 (m, 1H, H_7), 5.43 (m, 1H, NH), 5.04 – 4.88 (m, 2H, H_8), 3.95 (m, 1H, H_3), 2.03 (m, 2H, H_6), 1.96 – 1.91 (m, 3H, H_1), 1.44 – 1.35 (m, 4H, $2H_4 + 2H_5$), 1.13 – 1.07 (m, 3H, H_9)
- **^{13}C NMR** (100 MHz, $CDCl_3$): δ 169.5 (C_2), 138.6 (C_7), 114.8 (C_8), 45.3 (C_3), 36.5 (C_4), 33.6 (C_6), 25.4 (C_5), 23.6 (C_1), 21.1 (C_9)
- **MS** (EI, 70 eV) *m/z* (%): 155 (0.22), 112 (11), 99 (11), 98 (13), 96 (18), 87 (29), 86 (100), 81 (18), 72 (11), 60 (51), 58 (14), 56 (19), 55 (22), 54 (18)
- **HRMS**: Calculated for $C_9H_{17}NONa$ $[M+Na]^+$: 178.1202, Found: 178.1202

(*E*)-*N*-(8-Hydroxydeca-6,9-dien-2-yl)-4-nitrobenzenesulfonamide (2.50)

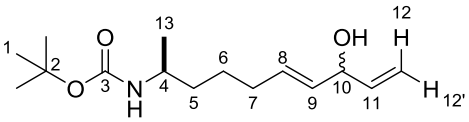


Formula: $C_{16}H_{22}N_2O_5S$ **Mass**: 354.4 g.mol^{-1}

N-(Hept-6-en-2-yl)-4-nitrobenzenesulfonamide **2.42** (617 mg, 2.07 mmol, 1.0 equiv) was transformed according to the general procedure **GP-3**. Purification of the crude product by flash chromatography on silica gel (gradient of eluent pentane/Et_2O = 100:0 to 7:3 to 5:5 to 4:6) afforded the corresponding enal **2.46** as a brown oil (523 mg, 77%). This enal **2.46** (500 mg, 1.53 mmol, 1.0 equiv) was then transformed according to the general procedure **GP-4** by using vinylmagnesium bromide (1.0 M in THF, 4.6 mL, 4.60 mmol, 3 equiv). The reaction mixture was stirred for 1 h at -78 °C, warmed to rt and stirred for 2 h. Purification of the crude product by flash chromatography on silica gel (gradient of eluent PE/EtOAc = 100:0 to 8:2 to 7:3 to 6:4) afforded the title compound **2.50** as a clear brown oil as a 1:1 mixture of *syn*/*anti* diastereomers (a/b) (276 mg, 51%).

- **IR** (neat): 3540, 3300, 1606, 1529, 1430, 1349, 1307, 1162, 1092, 993, 929 cm^{-1}
- **^{1}H NMR** (400 MHz, $CDCl_3$): δ 8.36 (d, *J* = 8.7 Hz, 2H, H_{Ar}), 8.06 (d, *J* = 8.7 Hz, 2H, H_{Ar}), 5.86 (ddd, *J* = 17.3, 10.4 and 5.8 Hz, 1H, H_{10}), 5.58 (dt_{app}, *J* = 15.4 and 6.6 Hz, 1H, H_7), 5.43 (ddq_{app}, *J* = 15.4, 6.5 and 1.0 Hz, 1H, H_8), 5.24 (dt_{app}, *J* = 17.3 and 1.4 Hz, 1H, H_{11}), 5.12 (dt_{app}, *J* = 10.4 and 1.4 Hz, 1H, $H_{11'}$), 4.73 (brd, *J* = 8.5 Hz, 1H, NH), 4.55 (t_{app}, *J* = 6.1 Hz, 1H, H_9), 3.40 (m, 1H, H_3), 1.96 (q_{app}, *J* = 6.6 Hz, 2H, H_6), 1.76 (brs, 1H, OH), 1.45 – 1.23 (m, 4H, $2H_4 + 2H_5$), 1.05 (d, *J* = 6.6 Hz, 3H, H_{12})
- **^{13}C NMR** (100 MHz, $CDCl_3$): δ 150.1 (C_1 or C_2), 147.4 (C_1 or C_2), 139.8 (C_{10}), 131.8 (C_7 or C_8), 131.6 (C_7 or C_8), 128.3 (2C, C_{Ar}), 124.5 (2C, C_{Ar}), 115.1 (C_{11}), 73.8 (C_9), 50.7 (C_{3a}), 50.6 (C_{3b}), 37.00 (C_{6a}), 36.97 (C_{6b}), 31.74 (C_{4a}), 31.69 (C_{4b}), 25.1 (C_{5a}), 25.0 (C_{5b}), 22.02 (C_{12a}), 21.99 (C_{12b})
- **HRMS**: Calculated for $C_{16}H_{22}N_2O_5SNa$ $[M+Na]^+$: 377.1142, Found: 377.1140

***tert*-Butyl (*E*)-(8-hydroxydeca-6,9-dien-2-yl)carbamate (2.51)**

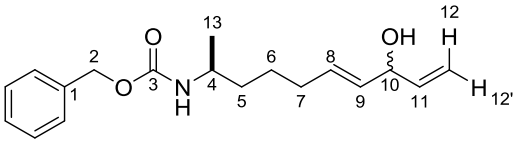


Formula: $C_{15}H_{27}NO_3$ **Mass**: 269.4 g.mol^{-1}

tert-Butyl hept-6-en-2-ylcarbamate **2.43** (200 mg, 0.94 mmol, 1.0 equiv) was transformed according to the general procedure **GP-3** . Purification of the crude product by flash chromatography on silica gel (gradient of eluent PE/EtOAc = 100:0 to 95:5 to 9:1 to 85:15) afforded the corresponding enal **2.47** as a brown oil (165 mg, 73%). This enal **2.47** (157 mg, 0.65 mmol, 1.0 equiv) was then transformed according to the general procedure **GP-4** by adding vinylmagnesium bromide (1.0 M in THF, 2.0 mL, 1.95 mmol, 3 equiv). The reaction mixture was stirred for 30 min at -78 °C, warmed to rt and stirred for 2 h. Purification of the crude product by flash chromatography on silica gel (gradient of eluent PE/EtOAc = 100:0 to 8:2 to 7:3) afforded the title compound **2.51** as a colorless oil as a 1:1 mixture of *syn*/*anti* diastereomers (a/b) (74 mg, 42%).

- **IR** (neat): 3339, 1686, 1523, 1454, 1391, 1366, 1248, 1170, 1079, 988, 968, 919 cm^{-1}
- **^{1}H NMR** (400 MHz, $CDCl_3$): δ 5.89 (ddd, *J* = 17.2, 10.3 and 5.8 Hz, 1H, H_{11}), 5.67 (m, 1H, H_8), 5.51 (ddt_{app}, *J* = 15.4, 6.6 and 1.2 Hz, 1H, H_9), 5.25 (dt_{app}, *J* = 17.2 and 1.3 Hz, 1H, H_{12}), 5.12 (dq_{app}, *J* = 10.3 and 1.3 Hz, 1H, $H_{12'}$), 4.58 (brt_{app}, *J* = 6.6 Hz, 1H, H_{10}), 4.30 (m, 1H, NH), 3.64 (m, 1H, H_4), 2.06 (q_{app}, *J* = 6.5 Hz, 2H, H_7), 1.80 (brs, 1H, OH), 1.47 – 1.38 (m, 4H, $2H_5$ + $2H_6$), 1.43 (s, 9H, H_1), 1.10 (d, *J* = 6.6 Hz, 1.5H, H_{13a}), 1.09 (d, *J* = 6.6 Hz, 1.5H, H_{13b})
- **^{13}C NMR** (100 MHz, $CDCl_3$): δ 155.5 (C_3), 140.0 (C_{11}), 132.4 (C_{8a}), 132.3 (C_{8b}), 131.7 (C_{9a}), 131.6 (C_{9b}), 114.81 (C_{12a}), 114.76 (C_{12b}), 79.2 (C_2), 73.9 (C_{10a}), 73.8 (C_{10b}), 46.4 (C_{4a}), 46.2 (C_{4b}), 36.8 (C_{5a}), 36.7 (C_{5b}), 32.1 (C_{7a}), 32.0 (C_{7b}), 28.6 (3C, C_1), 25.5 (C_{6a}), 25.3 (C_{6b}), 21.33 (C_{13a}), 21.27 (C_{13b})
- **MS** (EI, 70 eV) *m/z* (%): 134 (16), 119 (6), 108 (7), 105 (8), 93 (10), 88 (27), 80 (11), 79 (9), 70 (18), 57 (100), 56 (6), 55 (19)
- **HRMS**: Calculated for $C_{15}H_{27}NO_3Na$ $[M+Na]^+$: 292.1883, Found: 292.1886

Benzyl (*E*)-(8-hydroxydeca-6,9-dien-2-yl)carbamate (2.52)



Formula: $C_{18}H_{25}NO_3$ **Mass**: 303.4 $g.mol^{-1}$

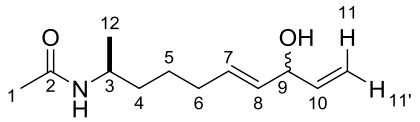
Benzyl hept-6-en-2-ylcarbamate **2.44** (250 mg, 1.01 mmol, 1.0 equiv) was transformed according to the general procedure **GP-3**. Purification of the crude product by flash chromatography on silica gel (gradient of eluent PE/EtOAc = 100:0 to 9:1 to 8:2 to 75:25) afforded the corresponding enal **2.48** as a brown oil (197 mg, 71%). This enal **2.48** (184 mg, 0.67 mmol, 1.0 equiv) was then transformed according to the general procedure **GP-4** by using vinylmagnesium bromide (1.0 M in THF, 2.0 mL, 2.00 mmol, 3 equiv). The reaction mixture was stirred for 30 min at -78 °C, warmed to rt and stirred for 2 h. Purification of the crude product by flash chromatography on silica gel (gradient of eluent PE/EtOAc = 100:0 to 8:2 to 7:3) afforded the title compound **2.52** as a colorless oil as a mixture of *syn*/*anti* diastereomers (a/b) (42 mg, 21%).

- **IR** (neat): 3400, 3323, 1693, 1531, 1454, 1342, 1246, 1076, 1028, 987, 969 cm^{-1}
- **^{1}H NMR** (400 MHz, $CDCl_3$): δ 7.36 – 7.27 (m, 5H, H_{Ph}), 5.88 (ddd, *J* = 17.3, 10.4 and 5.8 Hz, 1H, H_{11}), 5.65 (m, 1H, H_8), 5.50 (dd, *J* = 15.6 and 6.6 Hz, 1H, H_9), 5.24 (dt_{app}, *J* = 17.3 and 1.4 Hz, 1H, H_{12}), 5.13 – 5.05 (m, 3H, $2H_2$ + $H_{12'}$), 4.65 (m, 1H, NH), 4.56 (m, 1H, H_{10}), 3.71 (brs_{app}, 1H,

H_4), 2.15 (m, 1H, OH), 2.08 – 1.99 (m, 2H, H_7), 1.47 – 1.37 (m, 4H, $2H_5$ + $2H_6$), 1.12 (d, *J* = 6.7 Hz, 3H, H_{13})

- **^{13}C NMR** (100 MHz, $CDCl_3$): δ 155.9 (C_3), 139.9 (C_{11}), 136.7 (C_1), 132.1 (C_8 or C_9), 131.7 (C_{8a} or C_{9a}), 131.6 (C_{8b} or C_{9b}), 128.6 (3C, C_{Ph}), 128.1 (2C, C_{Ph}), 114.74 (C_{12a}), 114.72 (C_{12b}), 73.8 (C_{10a}), 73.7 (C_{10b}), 66.6 (C_2), 47.1 (C_{4a}), 46.9 (C_{4b}), 36.6 (C_{5a}), 36.5 (C_{5b}), 32.1 (C_{7a}), 31.9 (C_{7b}), 25.4 (C_{6a}), 25.3 (C_{6b}), 21.3 (C_{13a}), 21.2 (C_{13b})
- **MS** (EI, 70 eV) *m/z* (%): 107 (15), 92 (9), 91 (100), 88 (21), 81 (5), 79 (10), 77 (5), 65 (9), 55 (17)
- **HRMS**: Calculated for $C_{18}H_{25}NO_3Na$ $[M+Na]^+$: 326.1727, Found: 326.1724

(*E*)-*N*-(8-Hydroxydeca-6,9-dien-2-yl)acetamide (2.53)

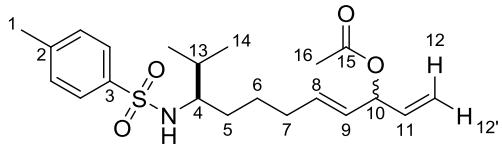


Formula: $C_{12}H_{21}NO_2$ **Mass**: 211.3 g.mol^{-1}

N-(hept-6-en-2-yl)acetamide **2.45** (350 mg, 2.26 mmol, 1.0 equiv) was prepared according to the general procedure **GP-3**. Purification of the crude product by flash chromatography on silica gel (gradient of eluent PE/EtOAc = 100:0 to 4:6 to 2:8) afforded the corresponding enal **2.49** as a brown oil (314 mg, 76%). This enal **2.49** (300 mg, 1.64 mmol, 1.0 equiv) was then transformed according to the general procedure **GP-4** by using vinylmagnesium bromide (1.0 M in THF, 4.9 mL, 4.91 mmol, 3 equiv). The reaction mixture was stirred for 1 h at -78 °C, warmed to rt and stirred for 1 h. Purification of the crude product by flash chromatography on silica gel (gradient of eluent PE/EtOAc = 100:0 to 2:8 to 1:9 to 0:100) afforded the title compound **2.53** as a yellow oil as a 1:1 mixture of *syn*/*anti* diastereomers (a/b) (248 mg, 72%).

- **IR** (neat): 3283, 1638, 1551, 1438, 1373, 1300, 1149, 1115, 969, 920 cm^{-1}
- **^{1}H NMR** (400 MHz, $CDCl_3$): δ 5.88 (ddd, *J* = 17.3, 10.3 and 5.7 Hz, 1H, H_{10}), 5.65 (m, 1H, H_7), 5.50 (m, 1H, H_8), 5.36 (brd, *J* = 7.2 Hz, 1H, NH), 5.24 (dt_{app}, *J* = 17.3 and 1.3 Hz, 1H, H_{11}), 5.11 (dq_{app}, *J* = 10.3 and 1.3 Hz, 1H, $H_{11'}$), 4.57 (m, 1H, H_9), 3.96 (m, 1H, H_3), 2.08 – 2.01 (m, 2H, H_6), 1.94 (s, 3H, H_1), 1.45 – 1.37 (m, 4H, $2H_4$ + $2H_5$), 1.099 (d, *J* = 6.6 and 0.7 Hz, 1.5H, H_{12a}), 1.098 (d, *J* = 6.6 and 0.7 Hz, 1.5H, H_{12b})
  OH not detected
- **^{13}C NMR** (100 MHz, $CDCl_3$): δ 169.5 (C_2), 139.98 (C_{10a}), 139.96 (C_{10b}), 132.1 (C_7 or C_8), 131.8 (C_{7a} or C_{8a}), 131.7 (C_{7b} or C_{8b}), 114.82 (C_{11a}), 114.77 (C_{11b}), 73.84 (C_{9a}), 73.79 (C_{9b}), 45.3 (C_{3a}), 45.1 (C_{3b}), 36.5 (C_{4a}), 36.4 (C_{4b}), 32.1 (C_{6a}), 32.0 (C_{6b}), 25.5 (C_{5a}), 25.4 (C_{5b}), 23.7 (C_1), 21.1 (C_{12a}), 21.0 (C_{12b})
- **HRMS**: Calculated for $C_{12}H_{21}NO_2Na$ $[M+Na]^+$: 234.1465, Found: 234.1463

(*E*)-10-Methyl-9-((4-methylphenyl)sulfonamido)undeca-1,4-dien-3-yl acetate (2.54)

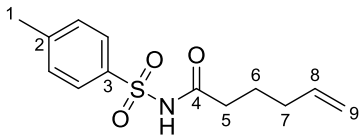


Formula: $C_{21}H_{31}NO_4S$ **Mass**: 393.5 g.mol^{-1}

To a solution of (*E*)-*N*-(9-hydroxy-2-methylundeca-7,10-dien-3-yl)-4-methylbenzenesulfonamide **2.40** (150 mg, 0.43 mmol, 1 equiv) in CH_2Cl_2 (2.2 mL, 0.2M) were added pyridine (0.17 mL, 2.13 mmol, 5 equiv) and DMAP (10.4 mg, 0.085 mmol, 20 mol %). The resulting solution was cooled to 0 °C and Ac_2O (44 µL, 0.47 mmol, 1.1 equiv) was added. The reaction mixture was stirred at 0 °C for 30 min before being quenched with an aqueous 10% $CuSO_4$ solution. The two phases were separated and the aqueous layer was extracted with CH_2Cl_2. The combined organic layers were dried over Na_2SO_4, filtered and concentrated under reduced pressure. Purification of the crude product by flash chromatography on silica gel (gradient of eluent PE/EtOAc = 100:0 to 85:15) afforded the title compound **2.54** as a yellow oil as a 1:1 mixture of *syn*/*anti* diastereomers (a/b) (117 mg, 70%).

- **IR** (neat): 3286, 1736, 1669, 1644, 1599, 1496, 1428, 1371, 1323, 1305, 1289, 1235, 1158, 1093, 1017, 968, 929 cm^{-1}
- **^{1}H NMR** (400 MHz, $CDCl_3$): δ 7.74 (d, *J* = 8.1 Hz, 2H, H_{Ar}), 7.27 (d, *J* = 8.1 Hz, 2H, H_{Ar}), 5.81 (ddd, *J* = 17.3, 10.4 and 6.0 Hz, 1H, H_{11}), 5.65 – 5.54 (m, 2H, H_8 + H_{10}), 5.35 (m, 1H, H_9), 5.24 (brd_{app}, *J* = 17.3 Hz, 1H, H_{12}), 5.18 (brd_{app}, *J* = 10.4 Hz, 1H, $H_{12'}$), 4.47 (t_{app}, *J* = 8.1 Hz, 1H, NH), 3.07 (m, 1H, H_4), 2.41 (s, 3H, H_1), 2.063 (s, 1.5H, H_{16a}), 2.058 (s, 1.5H, H_{16b}), 1.89 (q_{app}, *J* = 6.7 Hz, 2H, H_7), 1.69 (m, 1H, H_{13}), 1.38 (m, 1H, H_5), 1.30 – 1.11 (m, 3H, $H_{5'}$ + $2H_6$), 0.76 (d, *J* = 6.9 Hz, 3H, H_{14}), 0.75 (d, *J* = 6.9 Hz, 3H, $H_{14'}$)
- **^{13}C NMR** (100 MHz, $CDCl_3$): δ 170.1 (C_{15}), 143.2 (C_2), 138.74 (C_{3a}), 138.71 (C_{3b}), 135.8 (C_{11}), 134.6 (C_{8a}), 134.5 (C_{8b}), 129.6 (2C, C_{Ar}), 127.3 (C_9), 127.1 (2C, C_{Ar}), 116.9 (C_{12}), 75.2 (C_{10a}), 75.1 (C_{10b}), 59.2 (C_4), 32.0 (C_7), 31.44 (C_{13a}), 31.41 (C_{13b}), 31.2 (C_{5a}), 31.1 (C_{5b}), 25.0 (C_{6a}), 24.9 (C_{6b}), 21.6 (C_1), 21.5 (C_{16}), 18.28 (C_{14a}), 18.26 (C_{14b}), 17.8 ($C_{14'}$)
- **HRMS**: Calculated for $C_{21}H_{31}NO_4SNa$ $[M+Na]^+$: 416.1866, Found: 416.1861

***N*-Tosylhex-5-enamide (2.56)**[372]



Formula: $C_{13}H_{17}NO_3S$ **Mass**: 267.3 $g.mol^{-1}$

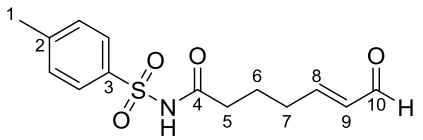
To a solution of hex-5-enoic acid **2.55** (2.1 mL, 17.7 mmol, 1 equiv) in THF (90 mL, 0.2 M) was added tosyl isocyanate (2.84 mL, 18.6 mmol, 1.05 equiv). The resulting solution was stirred at rt for 10 min and Et_3N (2.5 mL, 17.7 mmol, 1 equiv) was added under air. The reaction mixture was stirred at rt for 1 h and then diluted with EtOAc (100 mL). The two phases were separated and the aqueous layer was extracted with CH_2Cl_2. The combined organic layers were washed with HCl (2 N) and brine, dried over Na_2SO_4, filtered and concentrated under reduced pressure to afford the title compound **2.56** as a yellow oil (4.7 g, quant.).

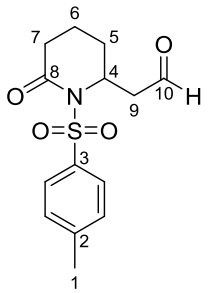
- **IR** (neat): 3500, 3241, 1699, 1640, 1597, 1437, 1339, 1293, 1188, 1169, 1084, 1019, 993, 911 cm^{-1}

[372] Rajabi, J.; Lorion, M. M.; Ly, V. L.; Liron, F.; Oble, J.; Prestat, G. Poli, G. *Chem. Eur. J.* **2014**, *20*, 1539-1546.

- **^{1}H NMR** (400 MHz, $CDCl_3$): δ 9.24 (brs, 1H, NH), 7.95 (d, *J* = 8.3 Hz, 2H, H_{Ar}), 7.34 (d, *J* = 8.3 Hz, 2H, H_{Ar}), 5.67 (m, 1H, H_8), 4.98 – 4.88 (m, 2H, H_9), 2.44 (s, 3H, H_1), 2.27 (brt, *J* = 7.2 Hz, 2H, H_5), 2.02 – 1.94 (m, 2H, H_7), 1.69 – 1.60 (m, 2H, H_6)
- **^{13}C NMR** (100 MHz, $CDCl_3$): δ 171.4 (C_4), 145.2 (C_2), 137.3 (C_8), 135.6 (C_3), 129.7 (2C, C_{Ar}), 128.4 (2C, C_{Ar}), 115.7 (C_9), 35.4 (C_5), 32.7 (C_7), 23.3 (C_6), 21.7 (C_1)
- **MS** (EI, 70 eV) *m/z* (%): 267 (2), 213 (10), 155 (27), 112 (10), 108 (84), 107 (15), 106 (58), 105 (28), 92 (12), 91 (100), 69 (28), 65 (35), 55 (21)

(*E*)-7-Oxo-*N*-tosylhept-5-enamide and 2-(6-oxo-1-tosylpiperidin-2-yl)acetaldehyde (2.57) and 2-(6-oxo-1-tosylpiperidin-2-yl)acetaldehyde (2.58)





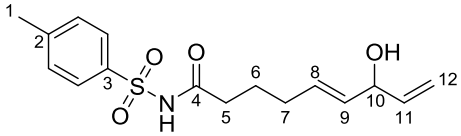
Formula: $C_{14}H_{17}NO_4S$ **Mass**: 295.4 g.mol^{-1}

Compounds **2.57** and **2.58** were prepared according to the general procedure **GP-3** from *N*-tosylhex-5-enamide **2.56** (500 mg, 1.87 mmol, 1.0 equiv). Purification of the crude product by flash chromatography on silica gel (gradient of eluent PE/EtOAc = 100:0 to 8:2 to 7:3 to 6:4) afforded a 1:1 mixture of **2.97**/**2.98** (a/b) as a brown oil (398 mg, 72%).[373]

- **^{1}H NMR** (400 MHz, $CDCl_3$): δ 9.77 (s_{app}, 1H, H_{10b}), 9.42 (d, *J* = 7.8 Hz, 1H, H_{10a}), 9.37 (brs, 1H, NH_a), 7.95 – 7.84 (m, 4H, $2H_{Ara}$ + $2H_{Arb}$), 7.36 – 7.27 (m, 4H, $2H_{Ara}$ + $2H_{Arb}$), 6.75 (dt, *J* = 15.6 and 6.7 Hz, 1H, H_{8a}), 6.04 (ddt, *J* = 15.6, 7.8 and 1.4 Hz, 1H, H_{9a}), 5.12 (m, 1H, H_{4b}), 3.17 (dd, *J* = 17.9 and 3.1 Hz, 1H, H_{9b}), 2.97 (ddd, *J* = 17.9, 9.7 and 1.5 Hz, 1H, $H_{9'b}$), 2.56 – 2.25 (m, 6H, $2H_{5a}$ + $2H_{7a}$ + $2H_{7b}$), 2.42 (s, 3H, $3H_{1a}$ or $3H_{1b}$), 2.41 (s, 3H, $3H_{1a}$ or $3H_{1b}$), 2.03 –1.72 (m, 6H, $2H_{5b}$ + $2H_{6a}$ + $2H_{6b}$), 1.71 (brs, 1H, OH)
- **^{13}C NMR** (100 MHz, $CDCl_3$): δ 198.9 (C_{10b}), 194.3 (C_{10a}), 170.5 (C_{4a} or C_{8b}), 170.3 (C_{4a} or C_{8b}), 157.5 (C_{8a}), 145.2 (C_{2a} or C_{2b}), 145.1 (C_{2a} or C_{2b}), 136.2 (C_{3a} or C_{3b}), 135.7 (C_{3a} or C_{3b}), 133.4 (C_{9a}), 129.7 (2C, C_{Ara} or C_{Arb}), 129.4 (2C, C_{Ara} or C_{Arb}), 128.9 (2C, C_{Ara} or C_{Arb}), 128.3 (2C, C_{Ara} or C_{Arb}), 51.7 (C_{4b}), 48.7 (C_{9b}), 35.1 (C_{5a} or C_{7a} or C_{7b}), 33.3 (C_{5a} or C_{7a} or C_{7b}), 31.6 (C_{5a} or C_{7a} or C_{7b}), 27.5 (C_{6a} or C_{6b}), 22.2 (C_{6a} or C_{6b}), 21.7 (2C, C_{1a} + C_{1b}), 16.1 (C_{5b})
- **MS** (EI, 70 eV) *m/z* (%): 231 (15), 188 (67), 155 (19), 149 (12), 118 (11), 112 (10), 108 (42), 107 (24), 92 (10), 91 (100), 65 (39), 55 (30)
- **HRMS**: The HRMS analysis gave twice no result (decomposition).

[373] 2.8 mol % (instead of 10 mol %) of Grubbs-Hoveyda II catalyst was introduced into the reaction mixture.

(*E*)-7-Hydroxy-*N*-tosylnona-5,8-dienamide (2.59)

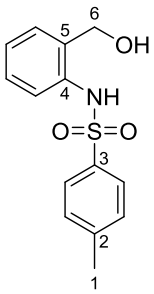


Formula: $C_{16}H_{21}NO_4S$ **Mass**: 323.4 g.mol^{-1}

Enals **2.57** and **2.58** (300 mg, 1.02 mmol, 1.0 equiv, **2.57**/**2.58** = 1:1) were then transformed according to the general procedure **GP-4** by using vinylmagnesium bromide (1.0 M in THF, 3.1 mL, 3.05 mmol, 3 equiv). The reaction mixture was stirred for 30 min at -78 °C. Purification of the crude product by flash chromatography on silica gel (gradient of eluent PE/EtOAc = 100:0 to 7:3 to 5:5) afforded the title compound **2.59** as a clear yellow oil with traces of some inseparable impurities (112 mg, 34%).

- **IR** (neat): 3497, 3246, 1717, 1597, 1444, 1342, 1165, 1122, 1087, 989, 971 cm^{-1}
- **^{1}H NMR** (400 MHz, $CDCl_3$): δ 9.07 (m, 1H, NH), 7.93 (d, *J* = 8.3 Hz, 2H, H_{Ar}), 7.33 (d, *J* = 8.3 Hz, 2H, H_{Ar}), 5.87 (ddd, *J* = 17.3, 10.3 and 5.8 Hz, 1H, H_{11}), 5.58 (dt, *J* = 15.4 and 5.1 Hz, 1H, H_8), 5.45 (ddt, *J* = 15.4, 6.5 and 1.0 Hz, 1H, H_9), 5.23 (dt_{app}, *J* = 17.3 and 1.3 Hz, 1H, H_{12}), 5.12 (dt_{app}, *J* = 10.3 and 1.3 Hz, 1H, $H_{12'}$), 4.57 (t_{app}, *J* = 6.2 Hz, 1H, H_{10}), 2.43 (s, 3H, H_1), 2.24 (t, *J* = 7.3 Hz, 2H, H_5), 2.06 – 1.96 (m, 2H, H_7), 1.73 – 1.62 (m, 2H, H_6)
  OH not detected
- **^{13}C NMR** (100 MHz, $CDCl_3$): δ 171.0 (C_4), 145.2 (C_2), 139.6 (C_{11}), 135.8 (C_3), 132.6 (C_9), 131.1 (C_8), 129.7 (2C, C_{Ar}), 128.5 (2C, C_{Ar}), 115.2 (C_{12}), 73.8 (C_{10}), 35.2 (C_5), 31.2 (C_7), 23.4 (C_6), 21.8 (C_1)
- **HRMS**: Calculated for $C_{16}H_{21}NO_4SNa$ $[M+Na]^+$: 346.1084, Found: 346.1084

***N*-(2-(Hydroxymethyl)phenyl)-4-methylbenzenesulfonamide (2.61)**[374]



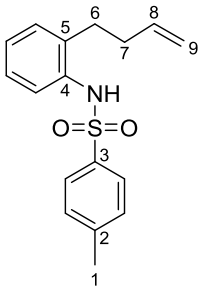
Formula: $C_{14}H_{15}NO_3S$ **Mass**: 277.3 g.mol^{-1}

To a solution of 2-aminobenzylalcohol **2.60** (3.0 g, 24.36 mmol, 1 equiv) in CH_2Cl_2 (14.6 mL, 1.7 M) were added pyridine (2.6 mL, 31.7 mmol, 1.3 equiv) and TsCl (5.57 g, 29.2 mmol, 1.2 equiv). The resulting mixture was refluxed for 3 h, then cooled to rt before the addition of HCl (1 N). The phases were separated and the aqueous phase was extracted with CH_2Cl_2. The combined organic layers were washed with brine, dried over Na_2SO_4 and concentrated under reduced pressure. Purification of the crude product by flash chromatography on silica gel (gradient of eluent PE/EtOAc = 100:0 to 7:3 to 6:4) afforded the title compound **2.61** as a beige solid (2.3 g, 34%).

[374] Chwastek, M.; Pieczykolan, M.; Stecko, S. *J. Org. Chem.* **2016**, *81*, 9046-9074.

- **m.p.**: 147 – 148 °C
- **IR** (neat): 3400, 3252, 1598, 1494, 1456, 1402, 1331, 1290, 1185, 1158, 1091, 1017, 920 cm^{-1}
- **^{1}H NMR** (400 MHz, $(CD_3)_2SO$): δ 9.38 (brs, 1H, NH), 7.57 (d, *J* = 8.3 Hz, 2H, H_{Ar}), 7.38 (m, 1H, H_{Ar}), 7.34 (d, *J* = 8.3 Hz, 2H, H_{Ar}), 7.19 – 7.10 (m, 2H, H_{Ar}), 6.93 (dd, *J* = 7.6 and 1.6 Hz, 1H, H_{Ar}), 5.20 (brs, 1H, OH), 4.40 (s, 2H, H_6), 2.36 (s, 3H, H_1)
- **^{13}C NMR** (100 MHz, $(CD_3)_2SO$): δ 143.2 (C_2), 137.5 (C_3 or C_4 or C_5), 137.4 (C_3 or C_4 or C_5), 133.7 (C_3 or C_4 or C_5), 129.6 (2C, C_{Ar}), 127.4 (C_{Ar}), 127.1 (C_{Ar}), 126.7 (2C, C_{Ar}), 126.0 (C_{Ar}), 124.8 (C_{Ar}), 59.4 (C_6), 21.0 (C_1)

***N*-(2-(But-3-en-1-yl)phenyl)-4-methylbenzenesulfonamide (2.62)**[375]



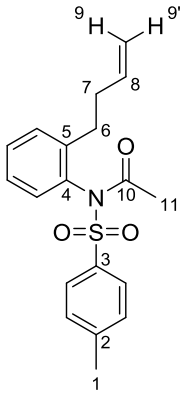
Formula: $C_{17}H_{19}NO_2S$ **Mass**: 301.4 $g.mol^{-1}$

To a solution of *N*-(2-(hydroxymethyl)phenyl)-4-methylbenzenesulfonamide **2.61** (795 mg, 2.87 mmol, 1 equiv) in CH_2Cl_2 (14.6 mL) at 0 °C was slowly added $SOCl_2$ (0.31 mL, 4.3 mmol, 1.5 equiv). The resulting mixture was refluxed for 4 h, then cooled to rt and concentrated under reduced pressure. The crude product was dissolved in THF (4.3 mL) and this solution was then added to allylmagnesium bromide (1 M in THF, 8.6 mL, 8.6 mmol, 3 equiv) at 0 °C. The resulting mixture was then stirred at rt for 17 h and quenched with H_2O. The phases were separated and the aqueous phase was extracted with CH_2Cl_2. The combined organic layers were dried over Na_2SO_4 and concentrated under reduced pressure. Purification of the crude product by flash chromatography on silica gel (gradient of eluent PE/EtOAc = 100:0 to 9:1) afforded the title compound **2.62** as a white solid (758 mg, 88%).

- **m.p.**: 99 – 101 °C
- **IR** (neat): 3400, 3276, 3068, 1640, 1598, 1493, 1454, 1398, 1329, 1306, 1290, 1231, 1185, 1157, 1120, 1091, 1046, 1019, 996, 909 cm^{-1}
- **^{1}H NMR** (400 MHz, $CDCl_3$): δ 7.62 (d, *J* = 8.2 Hz, 2H, H_{Ar}), 7.31 (m, 1H, H_{Ar}), 7.22 (d, *J* = 8.2 Hz, 2H, H_{Ar}), 7.16 – 7.09 (m, 3H, H_{Ar}), 6.62 (brs, 1H, NH), 5.72 (m, 1H, H_8), 4.97 (m, 1H, H_9), 4.93 (m, 1H, $H_{9'}$), 2.47 – 2.41 (m, 2H, H_6), 2.38 (s, 3H, H_1), 2.17 – 2.05 (m, 2H, H_7)
- **^{13}C NMR** (100 MHz, $CDCl_3$): δ 143.9 (C_2), 137.4 (C_8), 136.8 (C_3 or C_4 or C_5), 135.4 (C_3 or C_4 or C_5), 134.1 (C_3 or C_4 or C_5), 129.9 (C_{Ar}), 129.7 (2C, C_{Ar}), 127.3 (2C, C_{Ar}), 127.0 (C_{Ar}), 126.5 (C_{Ar}), 124.9 (C_{Ar}), 115.8 (C_9), 34.0 (C_7), 30.2 (C_6), 21.6 (C_1)
- **MS** (EI, 70 eV) *m/z* (%): 196 (21), 181 (22), 180 (20), 146 (100), 144 (16), 131 (22), 130 (30), 118 (21), 91 (63), 77 (19), 65 (32)

[375] Jiang, F.; Wu, Z.; Zhang, W. *Tetrahedron* **2011**, *67*, 1501-1505.

***N*-(2-(But-3-en-1-yl)phenyl)-*N*-tosylacetamide (2.63)**

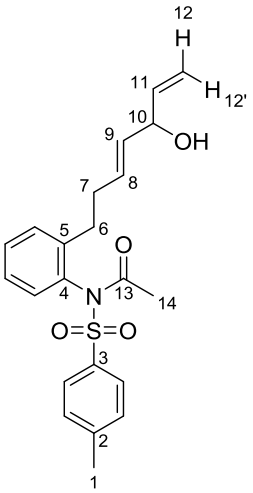


Formula: $C_{19}H_{21}NO_3S$ **Mass**: 343.4 g.mol^{-1}

To a solution of *N*-(2-(but-3-en-1-yl)phenyl)-4-methylbenzenesulfonamide **2.62** (550 mg, 1.83 mmol, 1 equiv) in CH_2Cl_2 (9.4 mL, 0.2M) were added pyridine (0.74 mL, 9.12 mmol, 5 equiv) and DMAP (45 mg, 0.37 mmol, 20 mol %). The resulting solution was cooled to 0 °C and Ac_2O (0.19 mL, 2.01 mmol, 1.1 equiv) was added dropwise. The reaction mixture was stirred at 0 °C for 30 min, allowed to warm to rt and stirred for 17 h and then quenched with an aqueous 10% $CuSO_4$ solution. The two phases were separated and the aqueous layer was extracted with CH_2Cl_2. The combined organic layers were dried over Na_2SO_4, filtered and concentrated under reduced pressure. Purification of the crude product by flash chromatography on silica gel (gradient of eluent PE/EtOAc = 100:0 to 9:1) afforded the title compound **2.63** as a yellow oil (620 mg, 99%).

- **IR** (neat): 1706, 1641, 1597, 1489, 1451, 1359, 1260, 1223, 1187, 1166, 1121, 1087, 1014, 915 cm^{-1}
- **^{1}H NMR** (400 MHz, $CDCl_3$): δ 7.97 (d, *J* = 8.2 Hz, 2H, H_{Ar}), 7.47 – 7.42 (m, 2H, H_{Ar}), 7.35 (d, *J* = 8.2 Hz, 2H, H_{Ar}), 7.29 (m, 1H, H_{Ar}), 7.06 (d, *J* = 7.8 Hz, 1H, H_{Ar}), 5.88 (m, 1H, H_8), 5.10 (dq_{app}, *J* = 17.1 and 1.7 Hz, 1H, H_9), 5.02 (dq_{app}, *J* = 10.2 and 1.3 Hz, 1H, $H_{9'}$), 2.93 – 2.77 (m, 2H, H_6), 2.59 – 2.39 (m, 2H, H_7), 2.46 (s, 3H, H_1), 1.80 (s, 3H, H_{11})
- **^{13}C NMR** (100 MHz, $CDCl_3$): δ 170.4 (C_{10}), 145.2 (C_2 or C_3 or C_4 or C_5), 142.2 (C_2 or C_3 or C_4 or C_5), 137.6 (C_8), 136.3 (C_2 or C_3 or C_4 or C_5), 136.0 (C_2 or C_3 or C_4 or C_5), 130.4 (C_{Ar}), 130.3 (C_{Ar}), 129.6 (2C, C_{Ar}), 129.53 (C_{Ar}), 129.46 (2C, C_{Ar}), 127.5 (C_{Ar}), 115.7 (C_9), 33.6 (C_7), 30.4 (C_6), 24.9 (C_{11}), 21.8 (C_1)
- **MS** (EI, 70 eV) *m/z* (%): 181 (12), 172 (34), 147 (12), 146 (100), 144 (18), 131 (17), 130 (30), 118 (17), 91 (60), 77 (18), 65 (23)
- **HRMS**: Calculated for $C_{19}H_{22}NO_3S$ $[M+H]^+$: 344.1315, Found: 344.1317

(*E*)-*N*-(2-(5-Hydroxyhepta-3,6-dien-1-yl)phenyl)-*N*-tosylacetamide (S1)



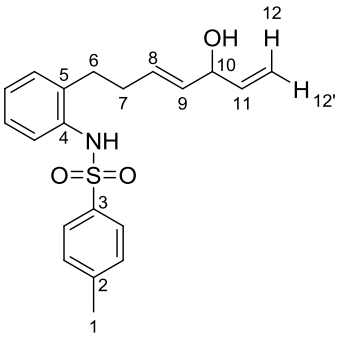
Formula: $C_{22}H_{25}NO_4S$ **Mass**: 399.5 g.mol^{-1}

N-(2-(But-3-en-1-yl)phenyl)-*N*-tosylacetamide **2.63** (600 mg, 1.75 mmol, 1.0 equiv) was transformed according to the general procedure **GP-3**. Purification of the crude product by flash chromatography on silica gel (gradient of eluent PE/EtOAc = 100:0 to 85:15 to 7:3) afforded the corresponding enal **2.64** as a brown oil (460 mg, 71%).[376] This enal **2.64** (450 mg, 1.21 mmol, 1.0 equiv) was then transformed according to the general procedure **GP-4** by using vinylmagnesium bromide (1.0 M in THF, 3.6 mL, 3.63 mmol, 3 equiv). The reaction mixture was stirred for 30 min at -78 °C. Purification of the crude product by flash chromatography on silica gel (gradient of eluent PE/EtOAc = 100:0 to 8:2 to 7:3) afforded the title compound **S1** as a yellow oil as a 1:1 mixture of rotamers (a/b) (388 mg, 80%).

- **IR** (neat): 3530, 3400, 1706, 1597, 1489, 1450, 1359, 1260, 1223, 1187, 1166, 1087, 1015, 988, 919 cm^{-1}
- **^{1}H NMR** (400 MHz, $CDCl_3$): δ 7.95 (d, *J* = 8.1 Hz, 2H, H_{Ar}), 7.42 (d, *J* = 4.4 Hz, 2H, H_{Ar}), 7.34 (d, *J* = 8.1 Hz, 2H, H_{Ar}), 7.28 (m, 1H, H_{Ar}), 7.05 (d, *J* = 7.4 Hz, 1H, H_{Ar}), 5.86 (m, 1H, H_{11}), 5.75 (dt, *J* = 15.3 and 6.7 Hz, 1H, H_8), 5.57 (m, 1H, H_9), 5.22 (brd$_{app}$, *J* = 17.1 Hz, 1H, $H_{12'}$), 5.10 (m, 1H, H_{12}), 4.56 (t$_{app}$, *J* = 6.0 Hz, 1H, H_{10}), 2.91 – 2.73 (m, 2H, H_6), 2.58 – 2.40 (m, 2H, H_7), 2.44 (s, 3H, H_1), 2.01 (brs, 1H, OH), 1.774 (s, 1.5H, H_{14a}), 1.770 (s, 1.5H, H_{14b})
- **^{13}C NMR** (100 MHz, $CDCl_3$): δ 170.3 (C_{13}), 145.2 (C_2 or C_3 or C_4 or C_5), 142.0 (C_2 or C_3 or C_4 or C_5), 139.7 (C_{11}), 136.2 (C_2 or C_3 or C_4 or C_5), 135.9 (C_2 or C_3 or C_4 or C_5), 132.44 (C_{9a}), 132.40 (C_{9b}), 130.9 (C_8), 130.4 (C_{Ar}), 130.3 (C_{Ar}), 129.5 (2C, C_{Ar}), 129.4 (3C, C_{Ar}), 127.5 (C_{Ar}), 114.9 (C_{12}), 73.6 (C_{10}), 32.2 (C_7), 30.5 (C_{6a}), 30.4 (C_{6b}), 24.8 (C_{14}), 21.7 (C_1)
- **HRMS**: Calculated for $C_{22}H_{25}NO_4SNa$ $[M+Na]^+$: 422.1397, Found: 422.1392

[376] 5 mol % (instead of 10 mol %) of Grubbs-Hoveyda II catalyst was introduced into the reaction mixture.

(*E*)-*N*-(2-(5-Hydroxyhepta-3,6-dien-1-yl)phenyl)-4-methylbenzenesulfonamide (2.65)

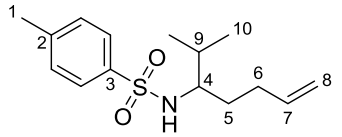


Formula: $C_{20}H_{23}NO_3S$ **Mass**: 357.5 g.mol^{-1}

To a solution of (*E*)-*N*-(2-(5-hydroxyhepta-3,6-dien-1-yl)phenyl)-*N*-tosylacetamide **S1** (50 mg, 0.13 mmol, 1 equiv) in MeOH (2 mL, 0.06 M) at 0 °C was added NH_3 (7 N in MeOH, 0.09 mL, 0.63 mmol, 5 equiv). The resulting solution was stirred at rt for 17 h and then concentrated under reduced pressure. Purification of the crude product by flash chromatography on silica gel (gradient of eluent PE/EtOAc = 100:0 to 7:3) afforded the title compound **2.65** as a clear yellow oil (38 mg, 85%).

- **IR** (neat): 3493, 3276, 1598, 1493, 1454, 1400, 1327, 1306, 1290, 1231, 1185, 1156, 1091 cm^{-1}
- **^{1}H NMR** (400 MHz, $CDCl_3$): δ 7.63 (d, *J* = 8.3 Hz, 2H, H_{Ar}), 7.25 – 7.20 (m, 3H, H_{Ar}), 7.13 – 7.07 (m, 3H, H_{Ar}), 6.89 (m, 1H, NH), 5.85 (ddd, *J* = 17.2, 10.4 and 5.8 Hz, 1H, H_{11}), 5.64 (dtd, *J* = 15.5, 6.8 and 0.9 Hz, 1H, H_8), 5.42 (ddt, *J* = 15.5, 6.6 and 1.5 Hz, 1H, H_9), 5.21 (dt_{app}, *J* = 17.2 and 1.6 Hz, 1H, H_{12}), 5.10 (dt_{app}, *J* = 10.4 and 1.6 Hz, 1H, $H_{12'}$), 4.55 (t_{app}, *J* = 6.1 Hz, 1H, H_{10}), 2.49 (dd_{app}, *J* = 8.8 and 6.6 Hz, 2H, H_6), 2.38 (s, 3H, H_1), 2.15 (q_{app}, *J* = 7.5 Hz, 2H, H_7), 2.08 (brs, 1H, OH)
- **^{13}C NMR** (100 MHz, $CDCl_3$): δ 143.9 (C_2), 139.6 (C_{11}), 136.9 (C_3 or C_4 or C_5), 135.6 (C_3 or C_4 or C_5), 134.1 (C_3 or C_4 or C_5), 132.5 (C_9), 131.0 (C_8), 130.0 (C_{Ar}), 129.7 (2C, C_{Ar}), 127.3 (2C, C_{Ar}), 127.1 (C_{Ar}), 126.5 (C_{Ar}), 124.9 (C_{Ar}), 115.0 (C_{12}), 73.6 (C_{10}), 32.7 (C_7), 30.4 (C_6), 21.6 (C_1)
- **MS** (EI, 70 eV) *m/z* (%): 184 (100), 182 (56), 168 (21), 130 (37), 118 (19), 117 (22), 91 (64), 77 (36), 67 (59), 65 (33)
- **HRMS**: Calculated for $C_{20}H_{23}NO_3SNa$ $[M+Na]^+$: 380.1291, Found: 380.1290

4-Methyl-*N*-(2-methylhept-6-en-3-yl)benzenesulfonamide (2.68)[377]



Formula: $C_{15}H_{23}NO_2S$ **Mass**: 281.4 g.mol^{-1}

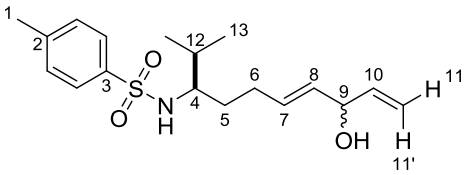
To a mixture of 4-penten-1-ol (2 mL, 19.37 mmol, 1 equiv) in CH_2Cl_2 (143 mL, 0.13 M) was added at 0 °C Celite® and pyridinium chlorochromate (9.4 g, 43.6 mmol, 2.25 equiv). The reaction mixture was stirred for 30 min at 0 °C and then allowed to warm to rt. After 2 h, the suspension was filtered through a pad of silica gel (CH_2Cl_2). Due to the volatility of the product, the resulting filtrate was

[377] Chandrasekhar, S.; Mahipal, B.; Kavitha, M. *J. Org. Chem.* **2009**, *74*, 9531-9534.

carefully evaporated to afford pent-4-enal. The latter (1.63 g, 19.4 mmol, 1 equiv) was dissolved in Et_2O (38 mL, 0.5 M), cooled to -78 °C and *iso*propylmagnesium bromide (1.2 M in THF, 32.3 mL, 38.8 mmol, 2 equiv) was added. After 1 h of stirring at -78 °C and 2 h at rt, the reaction mixture was poured onto a saturated solution of ammonium chloride in H_2O. The two phases were separated, the aqueous phase was extracted with Et_2O, the combined organic layers were dried over Na_2SO_4, filtered and volatiles were carefully removed to give the corresponding alcohol. A solution of the alcohol (2.4 g, 18.7 mmol, 1 équiv) and Celite® in CH_2Cl_2 (138 mL, 0.13 M) was cooled at 0 °C and pyridinium chlorochromate (9.1 g, 42.1 mmol, 2.25 equiv) was added. The resulting mixture was stirred for 30 min at 0 °C and for 2 h at rt, then filtered through a pad of silica gel which was washed with CH_2Cl_2 and the filtrate was evaporated to afford the ketone. This ketone (2.4 g, 19.0 mmol, 1 equiv) was dissolved in MeOH (11 mL, 1.8 M) and treated with ammonium formate (12.0 g, 190 mmol, 10 equiv) and sodium borohydride (837 mg, 13.3 mmol, 0.7 equiv) in presence of MS 4Å. The resulting mixture was stirred overnight at rt and a solution of NaOH (5 N) was added. The aqueous phase was extracted with Et_2O and the combined organic layers were dried over Na_2SO_4, filtered and concentrated carefully to give the crude amine. This crude amine (2.4 g, 18.9 mmol, 1 equiv) was dissolved in H_2O (52 mL, 0.4 M) and Na_2CO_3 (2.6 g, 24.5 mmol, 1.3 equiv) was added. Then, a solution of TsCl (5.8 g, 30.2 mmol, 1.6 equiv) dissolved in Et_2O (104 mL, 0.3 M) was added and the resulting mixture was stirred at rt overnight. The phases were separated and the aqueous phase was extracted with EtOAc. The combined organic layers were washed with brine, dried over Na_2SO_4 and concentrated under reduced pressure. Purification of the crude product by flash chromatography on silica gel (gradient of eluent PE/Et_2O = 100:0 to 95:5 to 9:1 to 8:2) afforded the title compound **2.68** as a brown oil (1.16 g, 22% overall yield from 4-penten-1-ol).

- **IR** (neat): 3281, 1641, 1599, 1495, 1428, 1321, 1288, 1158, 1093, 1032, 966, 903 cm^{-1}
- **^{1}H NMR** (400 MHz, $CDCl_3$): δ 7.76 (d, *J* = 8.2 Hz, 2H, H_{Ar}), 7.28 (d, *J* = 8.2 Hz, 2H, H_{Ar}), 5.63 (m, 1H, H_7), 4.92 – 4.84 (m, 2H, H_8), 4.71 (d, *J* = 8.9 Hz, 1H, NH), 3.10 (tdd, *J* = 8.4, 5.2 and 4.4 Hz, 1H, H_4), 2.41 (s, 3H, H_1), 2.00 – 1.79 (m, 2H, H_6), 1.71 (m, 1H, H_9), 1.46 (m, 1H, H_5), 1.32 (m, 1H, $H_{5'}$), 0.77 (dd, *J* = 6.9 and 1.2 Hz, 6H, H_{10})
- **^{13}C NMR** (100 MHz, $CDCl_3$): δ 143.2 (C_2), 138.7 (C_3), 137.9 (C_7), 129.6 (2C, C_{Ar}), 127.1 (2C, C_{Ar}), 115.1 (C_8), 58.9 (C_4), 31.2 (C_9), 30.9 (C_5), 29.9 (C_6), 21.6 (C_1), 18.3 (C_{10}), 17.7 ($C_{10'}$)
- **MS** (EI, 70 eV) *m/z* (%): 239 (5), 238 (36), 226 (8), 156 (5), 155 (58), 112 (6), 92 (10), 91 (100), 82 (7), 70 (5), 67 (6), 65 (22), 55 (9)

(*E*)-*N*-(8-Hydroxy-2-methyldeca-6,9-dien-3-yl)-4-methylbenzenesulfonamide (2.70)



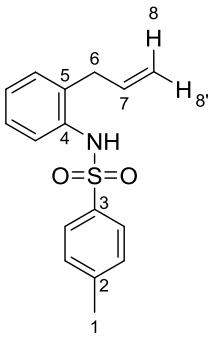
Formula: $C_{18}H_{27}NO_3S$ **Mass**: 337.5 $g.mol^{-1}$

4-Methyl-*N*-(2-methylhept-6-en-3-yl)benzenesulfonamide **2.68** (500 mg, 1.78 mmol, 1.0 equiv) was transformed according to the general procedure **GP-3**. Purification of the crude product by flash chromatography on silica gel (gradient of eluent PE/EtOAc = 100:0 to 8:2 to 7:3) afforded the corresponding enal **2.69** as a brown oil (346 mg, 63%). This enal **2.69** (300 mg, 0.97 mmol, 1.0 equiv) was then transformed according to the general procedure **GP-4** by using vinylmagnesium bromide

(1.0 M in THF, 2.9 mL, 2.91 mmol, 3 equiv). The reaction mixture was stirred for 30 min at -78 °C, warmed to rt and stirred for 2 h. Purification of the crude product by flash chromatography on silica gel (gradient of eluent PE/EtOAc = 100:0 to 8:2 to 7:3 to 6:4 to 5:5) afforded the title compound **2.70** as a yellow oil as a 1:1 mixture of *syn*/*anti* diastereomers (a/b) (182 mg, 56%).

- **IR** (neat): 3450, 3284, 1599, 1495, 1428, 1370, 1321, 1157, 1093, 1029, 968, 920 cm^{-1}
- **^{1}H NMR** (400 MHz, $CDCl_3$): δ 7.74 (d, *J* = 8.3 Hz, 2H, H_{Ar}), 7.28 (d, *J* = 8.3 Hz, 2H, H_{Ar}), 5.87 (ddd, *J* = 17.2, 10.4 and 5.8 Hz, 1H, H_{10}), 5.55 (dt, *J* = 15.3 and 6.6 Hz, 1H, H_7), 5.40 (m, 1H, H_8), 5.24 (dt_{app}, *J* = 17.2 and 1.3 Hz, 1H, $H_{11'}$), 5.13 (d_{app}, *J* = 10.4 Hz, 1H, H_{11}), 4.55 (m, 1H, H_9), 4.33 (m, 1H, NH), 3.12 (m, 1H, H_4), 2.42 (s, 3H, H_1), 2.03 – 1.84 (m, 2H, H_6), 1.74 – 1.62 (m, 2H, H_{12} + OH), 1.49 (m, 1H, H_5), 1.32 (m, 1H, $H_{5'}$), 0.77 (d, *J* = 5.9 Hz, 3H, H_{13}), 0.75 (d, *J* = 5.9 Hz, 3H, $H_{13'}$)
- **^{13}C NMR** (100 MHz, $CDCl_3$): δ 143.3 (C_2), 139.8 (C_{10}), 138.6 (C_3), 131.9 (C_7 or C_8), 131.60 (C_{7a} or C_{8a}), 131.56 (C_{7b} or C_{8b}), 129.7 (2C, C_{Ar}), 127.1 (2C, C_{Ar}), 115.0 (C_{11}), 73.8 (C_9), 58.94 (C_{4a}), 58.91 (C_{4b}), 31.34 (C_{12a}), 31.27 (C_{12b}), 31.2 (C_{5a}), 31.1 (C_{5b}), 28.54 (C_{6a}), 28.49 (C_{6b}), 21.7 (C_1), 18.3 (C_{13}), 17.8 ($C_{13'}$)
- **HRMS**: Calculated for $C_{18}H_{27}NO_3SNa$ $[M+Na]^+$: 360.1604, Found: 360.1598

***N*-(2-Allylphenyl)-4-methylbenzenesulfonamide (2.73)**[378]



Formula: $C_{16}H_{17}NO_2S$ **Mass**: 287.4 $g.mol^{-1}$

To a solution of 2-(prop-2-en-1-yl)aniline **2.72** (580 mg, 4.36 mmol, 1 equiv) in CH_2Cl_2 (8.9 mL, 0.5 M) at 0 °C were added Py (1.1 mL, 13.06 mmol, 3 equiv) and TsCl (913 mg, 4.79 mmol, 1.1 equiv). The resulting mixture was stirred at rt for 30 min and H_2O was added. The phases were separated and the aqueous phase was extracted with CH_2Cl_2. The combined organic layers were dried over Na_2SO_4 and concentrated under reduced pressure. Purification of the crude product by flash chromatography on silica gel (gradient of eluent PE/EtOAc = 100:0 to 95:5 to 92:8) afforded the title compound **2.73** as a white solid (1.01 g, 80%).

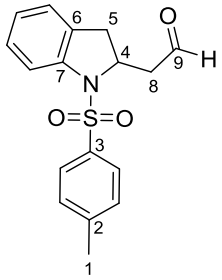
- **m.p.**: 68 – 70 °C
- **IR** (neat): 3272, 1638, 1598, 1492, 1454, 1400, 1330, 1306, 1291, 1232, 1184, 1157, 1118, 1091, 1046, 1022, 996, 915 cm^{-1}
- **^{1}H NMR** (400 MHz, $CDCl_3$): δ 7.60 (d, *J* = 8.3 Hz, 2H, H_{Ar}), 7.40 (dd, *J* = 8.0 and 1.2 Hz, 1H, H_{Ar}), 7.24 – 7.17 (m, 3H, H_{Ar}), 7.11 (td, *J* = 7.4 and 1.7 Hz, 1H, H_{Ar}), 7.08 (td, *J* = 7.4 and 1.7 Hz, 1H, H_{Ar}), 6.61 (brs, 1H, NH), 5.78 (ddt, *J* = 17.2, 10.1 and 6.1 Hz, 1H, H_7), 5.10 (dq_{app}, *J* = 10.1 and

[378] Yamamoto, H.; Ho, E.; Namba, K.; Imagawa, H.; Nishizawa, M. *Chem. Eur. J.* **2010**, *16*, 11271-11274.

1.6 Hz, 1H, $H_{8'}$), 4.94 (dq_{app}, *J* = 17.2 and 1.6 Hz, 1H, H_8), 3.03 (dt_{app}, *J* = 6.1 and 1.6 Hz, 2H, H_6), 2.39 (s, 3H, H_1)

- **^{13}C NMR** (100 MHz, $CDCl_3$): δ 143.9 (C_2), 136.9 (C_3), 135.7 (C_7), 135.1 (C_4), 132.2 (C_5), 130.6 (C_{Ar}), 129.7 (2C, C_{Ar}), 127.8 (C_{Ar}), 127.2 (2C, C_{Ar}), 126.4 (C_{Ar}), 124.6 (C_{Ar}), 117.2 (C_8), 36.2 (C_6), 21.7 (C_1)
- **MS** (EI, 70 eV) *m/z* (%): 133 (11) , 132 (100), 130 (60), 117 (28), 115 (11), 91 (25), 77 (15), 65 (18)

2-(1-Tosylindolin-2-yl)acetaldehyde (2.74)



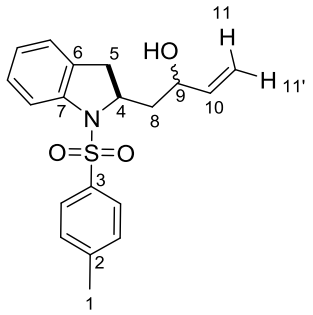
Formula: $C_{17}H_{17}NO_3S$ **Mass**: 315.4 g.mol^{-1}

Indoline **2.74** was prepared according to the general procedure **GP-3**[379] from *N*-(2-allylphenyl)-4-methylbenzenesulfonamide **2.73** (380 mg, 1.32 mmol, 1.0 equiv). Purification of the crude product by flash chromatography on silica gel (gradient of eluent PE/EtOAc = 100:0 to 8:2 to 7:3) afforded the unexpected indoline **2.74** as a colorless oil (258 mg, 62%).

- **IR** (neat): 1721, 1635, 1597, 1493, 1479, 1461, 1404, 1351, 1306, 1292, 1250, 1227, 1163, 1090, 1022, 970, 910 cm^{-1}
- **^{1}H NMR** (400 MHz, $CDCl_3$): δ 9.83 (brt, *J* = 1.0 Hz, 1H, H_9), 7.68 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H, H_{Ar}), 7.54 (d, *J* = 8.2 Hz, 2H, H_{Ar}), 7.23 (m, 1H, H_{Ar}), 7.17 (d, *J* = 8.2 Hz, 2H, H_{Ar}), 7.03 (d, *J* = 5.0 Hz, 2H, H_{Ar}), 4.64 (dddd, *J* = 9.5, 8.9, 4.5 and 3.2 Hz, 1H, H_4), 3.16 (ddd, *J* = 18.0, 4.5 and 1.4 Hz, 1H, H_8), 2.98 (dd, *J* = 16.6 and 9.5 Hz, 1H, H_5), 2.87 (ddd, *J* = 18.0, 8.9 and 0.9 Hz, 1H, $H_{8'}$), 2.47 (dd, *J* = 16.6 and 3.2 Hz, 1H, $H_{5'}$), 2.35 (s, 3H, H_1)
- **^{13}C NMR** (100 MHz, $CDCl_3$): δ 200.5 (C_9), 144.3 (C_2), 141.1 (C_3 or C_6 or C_7), 134.6 (C_3 or C_6 or C_7), 131.4 (C_3 or C_6 or C_7), 129.8 (2C, C_{Ar}), 128.1 (C_{Ar}), 127.2 (2C, C_{Ar}), 125.4 (C_{Ar}), 125.1 (C_{Ar}), 117.5 (C_{Ar}), 57.4 (C_4), 51.1 (C_8), 35.2 (C_5), 21.7 (C_1)
- **MS** (EI, 70 eV) *m/z* (%): 155 (32), 132 (74), 130 (45), 118 (59), 117 (41), 91 (100), 65 (54)
- **HRMS**: Calculated for $C_{17}H_{18}NO_3S$ $[M+H]^+$: 316.1002, Found: 316.1000

[379] 5.7 mol % (instead of 10 mol %) of Grubbs-Hoveyda II catalyst was introduced into the reaction mixture.

1-(1-Tosylindolin-2-yl)but-3-en-2-ol (2.75)



Formula: $C_{19}H_{21}NO_3S$ **Mass**: 343.4 g.mol^{-1}

Indoline **2.74** (240 mg, 0.76 mmol, 1.0 equiv) was transformed according to the general procedure **GP-4** by using vinylmagnesium bromide (1.0 M in THF, 2.3 mL, 2.28 mmol, 3 equiv). The reaction mixture was stirred for 1 h at -78 °C, warmed to rt and stirred for 17 h. Crude product **2.75** was obtained as a 40:60 mixture of diastereomers (a/b). Purification of the crude product by flash chromatography on silica gel (gradient of eluent PE/EtOAc = 8:2 to 7:3) afforded the minor diastereomer **2.75** (a) as a brown oil (23 mg, 9%), a 33:67 mixture of diastereomers (a/b) **2.75** as a brown oil (139 mg, 53%) and the major diastereomer **2.75** (b) as an orange oil (15 mg, 6%).[380]

Minor diastereomer (a):

- **IR** (neat): 3586, 1598, 1493, 1478, 1461, 1440, 1401, 1345, 1306, 1291, 1273, 1244, 1162, 1120, 1090, 1062, 1023, 981, 913 cm^{-1}
- **^{1}H NMR** (400 MHz, $CDCl_3$): δ 7.68 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H, H_{Ar}), 7.45 (d, *J* = 8.3 Hz, 2H, H_{Ar}), 7.25 (m, 1H, H_{Ar}), 7.14 (d, *J* = 8.3 Hz, 2H, H_{Ar}), 7.11 – 7.02 (m, 2H, H_{Ar}), 5.87 (ddd, *J* = 17.2, 10.6 and 5.3 Hz, 1H, H_{10}), 5.30 (dt_{app}, *J* = 17.2 and 1.6 Hz, 1H, H_{11}), 5.08 (dt_{app}, *J* = 10.6 and 1.6 Hz, 1H, $H_{11'}$), 4.67 (m, 1H, H_9), 4.52 (m, 1H, H_4), 3.49 (d, *J* = 4.5 Hz, 1H, OH), 2.63 (dd, *J* = 16.0 and 8.8 Hz, 1H, H_5), 2.36 (m, 1H, $H_{5'}$), 2.35 (s, 3H, H_1), 1.77 (ddd, *J* = 14.0, 11.4 and 2.3 Hz, 1H, H_8), 1.50 (ddd, *J* = 14.0, 10.7 and 3.5 Hz, 1H, $H_{8'}$)
- **^{13}C NMR** (100 MHz, $CDCl_3$): δ 144.2 (C_2), 140.6 (C_3 or C_6 or C_7), 140.0 (C_{10}), 134.5 (C_3 or C_6 or C_7), 133.6 (C_3 or C_6 or C_7), 129.6 (2C, C_{Ar}), 127.8 (C_{Ar}), 127.0 (2C, C_{Ar}), 125.7 (C_{Ar}), 125.3 (C_{Ar}), 119.5 (C_{Ar}), 114.1 (C_{11}), 67.8 (C_9), 59.5 (C_4), 43.5 (C_8), 35.1 (C_5), 21.6 (C_1)
- **MS** (EI, 70 eV) *m/z* (%): 272 (24), 155 (28), 132 (17), 130 (26), 118 (100), 117 (23), 91 (68), 89 (12), 65 (22), 57 (15)
- **HRMS**: Calculated for $C_{19}H_{22}NO_3S$ $[M+H]^+$: 344.1315, Found: 344.1317

Major diastereomer (b):

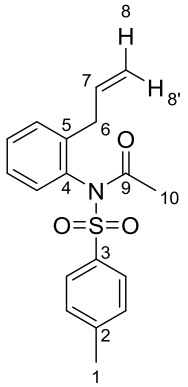
- **IR** (neat): 3525, 3068, 1598, 1493, 1479, 1461, 1401, 1351, 1306, 1293, 1228, 1166, 1091, 1024, 970, 924 cm^{-1}
- **^{1}H NMR** (400 MHz, $CDCl_3$): δ 7.67 (d, *J* = 8.1 Hz, 1H, H_{Ar}), 7.49 (d, *J* = 8.3 Hz, 2H, H_{Ar}), 7.22 (m, 1H, H_{Ar}), 7.14 (d, *J* = 8.3 Hz, 2H, H_{Ar}), 7.04 (d, *J* = 4.7 Hz, 2H, H_{Ar}), 5.96 (ddd, *J* = 17.2, 10.5 and 5.6 Hz, 1H, H_{10}), 5.31 (dt_{app}, *J* = 17.2 and 1.5 Hz, 1H, H_{11}), 5.14 (dt_{app}, *J* = 10.5 and 1.5 Hz, 1H, $H_{11'}$), 4.47 (m, 1H, H_4), 4.37 (m, 1H, H_9), 2.73 (dd, *J* = 16.3 and 9.1 Hz, 1H, H_5), 2.54 (dd, *J* =

[380] 68% of global yield.

16.3 and 2.6 Hz, 1H, $H_{5'}$), 2.34 (s, 3H, H_1), 2.08 (ddd, *J* = 14.1, 8.6 and 6.3 Hz, 1H, H_8), 1.79 (ddd, *J* = 14.1, 7.7 and 4.2 Hz, 1H, $H_{8'}$)

- **^{13}C NMR** (100 MHz, $CDCl_3$): δ 144.0 (C_2), 141.3 (C_3 or C_6 or C_7), 140.7 (C_{10}), 134.9 (C_3 or C_6 or C_7), 132.7 (C_3 or C_6 or C_7), 129.7 (2C, C_{Ar}), 127.9 (C_{Ar}), 127.2 (2C, C_{Ar}), 125.3 (C_{Ar}), 125.2 (C_{Ar}), 118.4 (C_{Ar}), 114.9 (C_{11}), 70.1 (C_9), 60.3 (C_4), 43.8 (C_8), 34.6 (C_5), 21.7 (C_1)
- **MS** (EI, 70 eV) *m/z* (%): 272 (26), 155 (29), 132 (19), 130 (27), 118 (100), 117 (25), 91 (68), 90 (5), 89 (5), 65 (23), 57 (15)
- **HRMS**: Calculated for $C_{19}H_{22}NO_3S$ $[M+H]^+$: 344.1315, Found: 344.1315

***N*-(2-Allylphenyl)-*N*-tosylacetamide (2.76)**

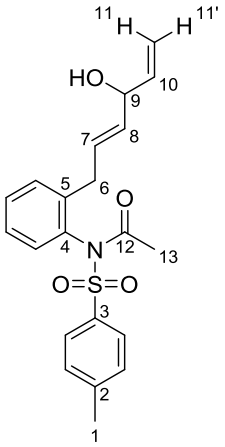


Formula: $C_{18}H_{19}NO_3S$ **Mass**: 329.4 g.mol^{-1}

To a solution of *N*-(2-allylphenyl)-4-methylbenzenesulfonamide **2.73** (600 mg, 2.09 mmol, 1 equiv) in CH_2Cl_2 (10.7 mL, 0.2M) were added pyridine (0.84 mL, 10.44 mmol, 5 equiv) and DMAP (51 mg, 0.42 mmol, 20 mol %). The resulting solution was cooled to 0 °C and Ac_2O (0.22 mL, 2.30 mmol, 1.1 equiv) was added dropwise. The reaction mixture was stirred at 0 °C for 30 min, allowed to warm to rt and stirred for 17 h and then quenched with an aqueous 10% $CuSO_4$ solution. The two phases were separated and the aqueous layer was extracted with CH_2Cl_2. The combined organic layers were dried over Na_2SO_4, filtered and concentrated under reduced pressure. Purification of the crude product by flash chromatography on silica gel (gradient of eluent PE/EtOAc = 100:0 to 9:1 to 85:15) afforded the title compound **2.76** as a white solid (571 mg, 83%).

- **m.p.**: 117 – 118 °C
- **IR** (neat): 1706, 1638, 1597, 1488, 1450, 1358, 1261, 1225, 1188, 1166, 1087, 1015, 918 cm^{-1}
- **^{1}H NMR** (400 MHz, $CDCl_3$): δ 7.96 (d, *J* = 8.3 Hz, 2H, H_{Ar}), 7.45 – 7.42 (m, 2H, H_{Ar}), 7.35 (d, *J* = 8.3 Hz, 2H, H_{Ar}), 7.30 (m, 1H, H_{Ar}), 7.05 (d, *J* = 7.7 Hz, 1H, H_{Ar}), 5.93 (dddd, *J* = 17.1, 10.0, 7.5 and 6.1 Hz, 1H, H_7), 5.21 (dq_{app}, *J* = 17.1 and 1.6 Hz, 1H, $H_{8'}$), 5.15 (dq_{app}, *J* = 10.0 and 1.3 Hz, 1H, H_8), 3.58 (dd, *J* = 15.8 and 7.6 Hz, 1H, H_6), 3.51 (ddt_{app}, *J* = 16.0, 6.3 and 1.5 Hz, 1H, $H_{6'}$), 2.46 (s, 3H, H_1), 1.79 (s, 3H, H_{10})
- **^{13}C NMR** (100 MHz, $CDCl_3$): δ 170.4 (C_9), 145.2 (C_2 or C_4), 140.8 (C_2 or C_4), 136.3 (C_3 or C_5), 136.0 (C_3 or C_5), 135.4 (C_7), 131.1 (C_{Ar}), 130.4 (C_{Ar}), 129.6 (3C, C_{Ar}), 129.5 (2C, C_{Ar}), 127.8 (C_{Ar}), 117.7 (C_8), 35.9 (C_6), 25.1 (C_{10}), 21.8 (C_1)
- **MS** (EI, 70 eV) *m/z* (%): 174 (15), 158 (23), 133 (12), 132 (100), 131 (13), 130 (59), 117 (16), 115 (10), 91 (28), 77 (13), 65 (45)
- **HRMS**: Calculated for $C_{18}H_{19}NO_3SNa$ $[M+Na]^+$: 352.0978, Found: 352.0975

(*E*)-*N*-(2-(4-Hydroxyhexa-2,5-dien-1-yl)phenyl)-*N*-tosylacetamide (2.78)



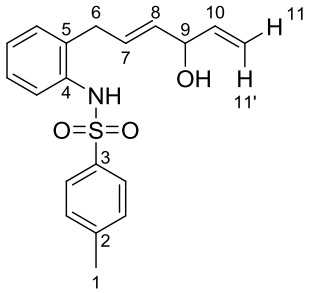
Formula: $C_{21}H_{23}NO_4S$ **Mass**: 385.5 g.mol^{-1}

N-(2-Allylphenyl)-*N*-tosylacetamide **2.76** (470 mg, 1.43 mmol, 1.0 equiv) was transformed according to the general procedure **GP-3**. Purification of the crude product by flash chromatography on silica gel (gradient of eluent PE/EtOAc = 100:0 to 9:1 to 7:3) afforded the corresponding enal **2.77** as a brown oil (273 mg, 54%).[381] This enal **2.77** (260 mg, 0.73 mmol, 1.0 equiv) was then transformed according to the general procedure **GP-4** by using vinylmagnesium bromide (1.0 M in THF, 2.2 mL, 2.18 mmol, 3 equiv). The reaction mixture was stirred for 30 min at -78 °C. Purification of the crude product by flash chromatography on silica gel (gradient of eluent PE/EtOAc = 100:0 to 8:2 to 7:3) afforded the title compound **2.78** as a yellow oil as a 1:1 mixture of rotamers (a/b) (126 mg, 45%).

- **IR** (neat): 3518, 3400, 1706, 1597, 1488, 1451, 1423, 1359, 1261, 1223, 1187, 1165, 1087, 1014, 975, 911 cm^{-1}
- **^{1}H NMR** (400 MHz, $CDCl_3$): δ 7.95 (d, *J* = 8.3 Hz, 2H, H_{Ar}), 7.46 – 7.29 (m, 5H, H_{Ar}), 7.04 (m, 1H, H_{Ar}), 5.95 – 5.76 (m, 2H, H_7 + H_{10}), 5.70 (m, 1H, H_8), 5.27 (dq_{app}, *J* = 17.2 and 1.5 Hz, 1H, H_{11}), 5.14 (dq_{app}, *J* = 10.3 and 1.5 Hz, 1H, $H_{11'}$), 4.62 (m, 1H, H_9), 3.59 (ddd, *J* = 15.6, 7.3 and 3.0 Hz, 1H, H_6), 3.50 (dt_{app}, *J* = 15.6 and 5.4 Hz, 1H, $H_{6'}$), 2.46 (s, 3H, H_1), 1.782 (s, 1.5H, H_{13a}), 1.775 (s, 1.5H, H_{13b}), 1.66 (brs, 1H, OH)
- **^{13}C NMR** (100 MHz, $CDCl_3$): δ 170.5 (C_{12a}), 170.4 (C_{12b}), 145.2 (C_2 or C_4), 140.6 (C_2 or C_4), 139.5 (C_{10a}), 139.4 (C_{10b}), 136.2 (C_3 or C_5), 136.1 (C_3 or C_5), 134.23 (C_{8a}), 134.16 (C_{8b}), 131.28 (C_{Ara}), 131.25 (C_{Arb}), 130.5 (C_{Ar}), 129.64 (C_7), 129.58 (2C, C_{Ar}), 129.49 (2C, C_{Ar}), 128.65 (C_{Ara}), 128.63 (C_{Arb}), 128.0 (C_{Ara}), 127.9 (C_{Arb}), 115.3 (C_{11a}), 115.2 (C_{11b}), 73.6 (C_{9a}), 73.5 (C_{9b}), 34.7 (C_{6a}), 34.6 (C_{6b}), 25.2 (C_{13a}), 25.1 (C_{13b}), 21.8 (C_1)
- **MS** (EI, 70 eV) *m/z* (%): 171 (14), 170 (100), 168 (43), 155 (23), 154 (21), 128 (19), 91 (67), 89 (18), 77 (4), 65 (43), 63 (4)
- **HRMS**: Calculated for $C_{21}H_{23}NO_4SNa$ $[M+Na]^+$: 408.1240, Found: 408.1242

[381] 2.6 mol % (instead of 10 mol %) of Grubbs-Hoveyda II catalyst was introduced into the reaction mixture.

(*E*)-*N*-(2-(4-Hydroxyhexa-2,5-dien-1-yl)phenyl)-4-methylbenzenesulfonamide (2.79)



Formula: $C_{19}H_{21}NO_3S$ **Mass**: 343.4 g.mol^{-1}

To a solution of (*E*)-*N*-(2-(4-hydroxyhexa-2,5-dien-1-yl)phenyl)-*N*-tosylacetamide **2.78** (104 mg, 0.27 mmol, 1 equiv) in MeOH (4.3 mL, 0.06 M) at 0 °C was added NH_3 (7 N in MeOH, 0.19 mL, 1.35 mmol, 5 equiv). The resulting solution was stirred at rt for 17 h and then concentrated under reduced pressure. Purification of the crude product by flash chromatography on silica gel (gradient of eluent PE/EtOAc = 100:0 to 7:3) afforded the title compound **2.79** as a colorless oil (41 mg, 44%).

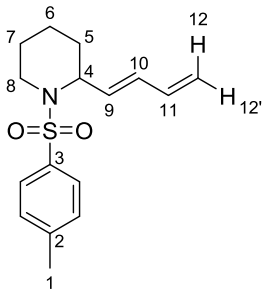
- **IR** (neat): 3400, 3280, 1598, 1493, 1455, 1402, 1331, 1232, 1160, 1092, 974, 924 cm^{-1}
- **^{1}H NMR** (400 MHz, $CDCl_3$): δ 7.61 (d, *J* = 8.3 Hz, 2H, H_{Ar}), 7.31 (dd, *J* = 7.9 and 1.5 Hz, 1H, H_{Ar}), 7.23 (d, *J* = 8.3 Hz, 2H, H_{Ar}), 7.18 (td_{app}, *J* = 7.4 and 2.0 Hz, 1H, H_{Ar}), 7.11 (td, *J* = 7.4 and 1.5 Hz, 1H, H_{Ar}), 7.08 (m, 1H, H_{Ar}), 6.48 (brs, 1H, NH), 5.87 (ddd, *J* = 17.3, 10.4 and 5.9 Hz, 1H, H_{10}), 5.70 (dtd, *J* = 15.6, 6.2 and 1.3 Hz, 1H, H_7), 5.46 (ddt, *J* = 15.6, 6.2 and 1.6 Hz, 1H, H_8), 5.26 (dt_{app}, *J* = 17.3 and 1.2 Hz, 1H, $H_{11'}$), 5.15 (dt_{app}, *J* = 10.4 and 1.2 Hz, 1H, H_{11}), 4.61 (m, 1H, H_9), 3.07 (brd, *J* = 6.2 Hz, 2H, H_6), 2.40 (s, 3H, H_1), 1.75 (d, *J* = 4.1 Hz, 1H, OH)
- **^{13}C NMR** (100 MHz, $CDCl_3$): δ 144.0 (C_2), 139.3 (C_{10}), 137.0 (C_3 or C_4 or C_5), 135.0 (C_3 or C_4 or C_5), 133.7 (C_8), 132.6 (C_3 or C_4 or C_5), 130.6 (C_{Ar}), 129.8 (2C, C_{Ar}), 129.0 (C_7), 127.9 (C_{Ar}), 127.3 (2C, C_{Ar}), 126.5 (C_{Ar}), 124.7 (C_{Ar}), 115.6 (C_{11}), 73.4 (C_9), 34.7 (C_6), 21.7 (C_1)
- **HRMS**: Calculated for $C_{19}H_{21}NO_3SNa$ $[M+Na]^+$: 366.1134, Found: 366.1135

Cyclized products

General procedure GP-5: iron-catalyzed cyclizations

To a solution of substrate (1 equiv) in CH_2Cl_2 (0.08 M) was added $FeCl_3 \cdot 6H_2O$[382] (5 mol %). After the appropriate time at the appropriate temperature, the resulting mixture was filtered through a pad of silica gel (CH_2Cl_2) and the volatiles were removed under reduced pressure to yield the corresponding cyclized product without any further purification.

(*E*)-2-(Buta-1,3-dien-1-yl)-1-tosylpiperidine (2.80)

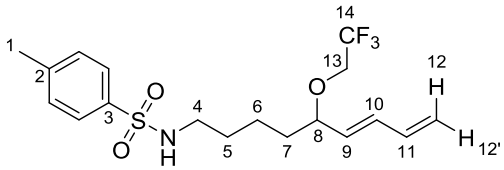


Formula: $C_{16}H_{21}NO_2S$ **Mass**: 291.4 g.mol^{-1}

Piperidine **2.80** was prepared according to the general procedure **GP-5** (17 h at rt) from substrate **2.7** (40 mg, 0.13 mmol) and was isolated as a colorless oil (23 mg, 61%).

- **IR** (neat): 1599, 1494, 1446, 1337, 1304, 1289, 1214, 1155, 1093, 1056, 1006, 927 cm^{-1}
- **^{1}H NMR** (400 MHz, $CDCl_3$): δ 7.66 (d, *J* = 8.3 Hz, 2H, H_{Ar}), 7.26 – 7.23 (m, 2H, H_{Ar}), 6.22 – 6.03 (m, 2H, H_{10} + H_{11}), 5.53 (dd, *J* = 15.3 and 6.2 Hz, 1H, H_9), 5.13 (brd$_{app}$, *J* = 16.5 Hz, 1H, H_{12}), 5.06 (brd$_{app}$, *J* = 9.7 Hz, 1H, $H_{12'}$), 4.64 (brq$_{app}$, *J* = 4.2 Hz, 1H, H_4), 3.69 (brd$_{app}$, *J* = 13.2 Hz, 1H, H_8), 2.94 (m, 1H, $H_{8'}$), 2.40 (s, 3H, H_1), 1.71 – 1.65 (m, 2H, H_5), 1.60 – 1.38 (m, 4H, 2H_6 + 2H_7)
- **^{13}C NMR** (100 MHz, $CDCl_3$): δ 143.0 (C_2), 137.8 (C_3), 136.3 (C_{11}), 133.3 (C_{10}), 130.8 (C_9), 129.5 (2C, C_{Ar}), 127.6 (2C, C_{Ar}), 117.5 (C_{12}), 54.7 (C_4), 41.9 (C_8), 30.3 (C_5), 25.2 (C_6 or C_7), 21.6 (C_1) 19.3 (C_6 or C_7)
- **MS** (EI, 70 eV) *m/z* (%): 136 (100), 135 (33), 134 (85), 91 (75), 82 (27), 80 (24), 79 (27), 65 (31), 55 (30)
- **HRMS**: Calculated for $C_{16}H_{22}NO_2S$ $[M+H]^+$: 292.1366, Found: 292.1368

(*E*)-4-Methyl-*N*-(5-(2,2,2-trifluoroethoxy)nona-6,8-dien-1-yl)benzenesulfonamide (2.83)



Formula: $C_{18}H_{24}F_3NO_3S$ **Mass**: 391.4 g.mol^{-1}

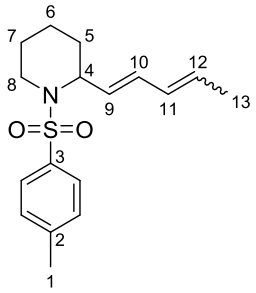
To a solution of substrate **2.7** (32 mg, 0.10 mmol, 1 equiv) in TFE (1.1 mL, 0.09 M) was added $FeCl_3 \cdot 6H_2O$ (1.4 mg, 0.005 mmol, 5 mol %) at rt. The reaction mixture was stirred at rt for 10 min. The

[382] $FeCl_3 \bullet 6H_2O$ was purchased from ACROS with 96% purity.

solvent was removed under reduced pressure. Purification of the crude product by flash chromatography on silica gel (gradient of eluent PE/EtOAc = 95:5 to 9:1 to 7:3) afforded as a by-product the title compound **2.83** as a colorless oil (6 mg, 15%).

- **IR** (neat): 3282, 1600, 1429, 1326, 1306, 1278, 1158, 1118, 1094, 1007, 969, 912 cm^{-1}
- **^{1}H NMR** (400 MHz, $CDCl_3$): δ 7.74 (d, *J* = 8.2 Hz, 2H, H_{Ar}), 7.31 (d, *J* = 8.2 Hz, 2H, H_{Ar}), 6.33 (dt_{app}, *J* = 16.9 and 10.2 Hz, 1H, H_{11}), 6.17 (dd, *J* = 15.4 and 10.5 Hz, 1H, H_{10}), 5.46 (dd, *J* = 15.4 and 8.2 Hz, 1H, H_9), 5.26 (dd, *J* = 16.9 and 1.3 Hz, 1H, H_{12}), 5.17 (dd, *J* = 10.2 and 1.3 Hz, 1H, $H_{12'}$), 4.37 (t, *J* = 6.2 Hz, 1H, NH), 3.83 – 3.74 (m, 2H, $H_8 + H_{13}$), 3.64 (dq, *J* = 12.4 and 8.6 Hz, 1H, $H_{13'}$), 2.93 (q_{app}, *J* = 6.8 Hz, 2H, H_4), 2.43 (s, 3H, H_1), 1.65 – 1.24 (m, 6H, $2H_5 + 2H_6 + 2H_7$)
- **^{13}C NMR** (100 MHz, $CDCl_3$): δ 143.5 (C_2), 137.0 (C_3), 135.8 (C_{11}), 134.6 (C_{10}), 132.3 (C_9), 129.9 (2C, C_{Ar}), 127.2 (2C, C_{Ar}), 127.1 (q, *J* = 282.4 Hz, C_{14}), 119.0 (C_{12}), 82.0 (C_8), 65.5 (q, *J* = 34.2 Hz, C_{13}), 43.2 (C_4), 35.0 (C_5 or C_6 or C_7), 29.6 (C_5 or C_6 or C_7), 22.3 (C_5 or C_6 or C_7), 21.7 (C_1)
- **MS** (EI, 70 eV) *m/z* (%): 165 (37), 155 (27), 136 (43), 94 (33), 93 (28), 91 (100), 83 (15), 79 (18), 77 (13), 67 (13), 65 (32), 56 (14)
- **HRMS**: Calculated for $C_{18}H_{24}F_3NO_3SNa$ $[M+Na]^+$: 414.1321, Found: 414.1311

2-((1*E*,3*E*)-Penta-1,3-dien-1-yl)-1-tosylpiperidine (2.84)



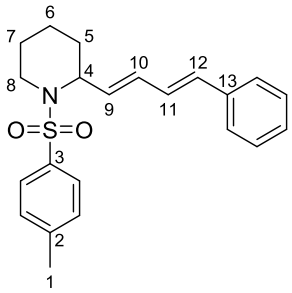
Formula: $C_{17}H_{23}NO_2S$ **Mass**: 305.4 $g.mol^{-1}$

Piperidine **2.84** was prepared according to the general procedure **GP-5** (17 h at rt) from substrate **2.8** (40 mg, 0.12 mmol) and was isolated as a colorless oil as a 1:1 mixture of of (*E*)/(*Z*) isomers (28 mg, 74%).

- **IR** (neat): 1598, 1495, 1446, 1337, 1304, 1212, 1186, 1155, 1093, 1055, 988, 936, 919 cm^{-1}
- **^{1}H NMR** (400 MHz, $CDCl_3$): δ 7.65 (d, *J* = 8.0 Hz, 2H, H_{Ar}), 7.26 – 7.21 (m, 2H, H_{Ar}), 6.34 (ddt_{app}, *J* = 15.3, 11.0 and 1.2 Hz, 0.5H, H_{10E}), 6.02 (ddd, *J* = 15.3, 10.3 and 1.1 Hz, 0.5H, H_{10Z}), 5.93 – 5.77 (m, 1H, $H_{11E} + H_{11Z}$), 5.62 (ddt_{app}, *J* = 14.9, 7.4 and 6.6 Hz, 0.5H, H_{12E}), 5.52 – 5.41 (m, 1H, $H_{9E} + H_{12Z}$), 5.38 (dd, *J* = 15.3 and 6.3 Hz, 0.5H, H_{9Z}), 4.66 (m, 0.5H, H_{4E}), 4.60 (brs_{app}, 0.5H, H_{4Z}), 3.68 (m, 1H, H_8), 2.93 (m, 1H, $H_{8'}$), 2.40 (s, 1.5H, H_{1E} or H_{1Z}), 2.39 (s, 1.5H, H_{1E} or H_{1Z}), 1.75 – 1.63 (m, 2H, H_5), 1.73 (d, *J* = 6.9 Hz, 1.5H, H_{13E}, 1.69 (dd, *J* = 7.2 and 1.6 Hz, 1.5H, H_{13Z}), 1.60 – 1.37 (m, 4H, $2H_6 + 2H_7$)
- **^{13}C NMR** (100 MHz, $CDCl_3$): δ 142.92 (C_{2E} or C_{2Z}), 142.89 (C_{2E} or C_{2Z}), 137.83 (C_{3E} or C_{3Z}), 137.75 (C_{3E} or C_{3Z}), 132.8 (C_{10Z}), 130.8 (C_{11E}), 129.9 (C_{12E} + C_{9E}), 129.5 (2C, C_{Ar}), 128.6 (C_{11Z}), 127.7 (C_{10E}), 127.5 (2C, C_{Ar}), 127.2 (C_{9Z}), 126.7 (C_{12Z}), 55.0 (C_{4E} or C_{4Z}), 54.7 (C_{4E} or C_{4Z}), 41.8 (C_8), 30.6 (C_{5E} or C_{5Z}), 30.4 (C_{5E} or C_{5Z}), 25.3 (C_{6E} or C_{6Z} or C_{7E} or C_{7Z}), 25.2 (C_{6E} or C_{6Z} or C_{7E} or C_{7Z}), 21.6 (C_1) 19.3 (C_{6E} or C_{6Z} or C_{7E} or C_{7Z}), 19.2 (C_{6E} or C_{6Z} or C_{7E} or C_{7Z}), 18.2 (C_{13E}), 13.5 (C_{13Z})

- **MS** (EI, 70 eV) *m/z* (%): Isomer (*E*) or (*Z*) : 150 (100), 149 (18), 148 (63), 134 (51), 92 (51), 82 (25), 79 (22), 67 (16), 65 (21), 55 (28)
  Isomer (*E*) or (*Z*) : 150 (100), 149 (16), 148 (56), 134 (59), 122 (12), 91 (44), 82 (20), 79 (24), 67 (13), 65 (17), 55 (23)
- **HRMS**: Calculated for $C_{17}H_{24}NO_2S$ $[M+H]^+$: 306.1522, Found: 306.1526

2-((1*E*,3*E*)-4-Phenylbuta-1,3-dien-1-yl)-1-tosylpiperidine (2.85)

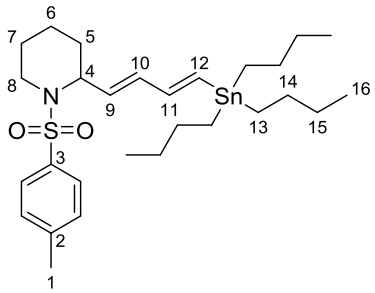


Formula: $C_{22}H_{25}NO_2S$ **Mass**: 367.5 g.mol^{-1}

Piperidine **2.85** was prepared according to the general procedure **GP-5** (17 h at rt) from substrate **2.10** (20 mg, 0.052 mmol) and was isolated as a colorless oil (14 mg, 73%).

- **IR** (neat): 1597, 1494, 1447, 1377, 1336, 1304, 1289, 1213, 1184, 1155, 1092, 1072, 1055, 932, 917 cm^{-1}
- **^{1}H NMR** (400 MHz, $CDCl_3$): δ 7.68 (d, *J* = 8.3 Hz, 2H, H_{Ar}), 7.38 – 7.29 (m, 4H, H_{Ar}), 7.26 – 7.20 (m, 3H, H_{Ar}), 6.61 (dd, *J* = 15.6 and 10.3 Hz, 1H, H_{11}), 6.46 (d, *J* = 15.6 Hz, 1H, H_{12}), 6.23 (ddd, *J* = 15.4, 10.3 and 1.6 Hz, 1H, H_{10}), 5.65 (dd, *J* = 15.4 and 6.3 Hz, 1H, H_9), 4.69 (m, 1H, H_4), 3.71 (brd_{app}, *J* = 13.2 Hz, 1H, H_8), 2.99 (m, 1H, $H_{8'}$), 2.38 (s, 3H, H_1), 1.75 – 1.68 (m, 2H, H_5), 1.63 – 1.38 (m, 4H, $2H_6 + 2H_7$)
- **^{13}C NMR** (100 MHz, $CDCl_3$): δ 143.1 (C_2), 137.8 (C_3 or C_{13}), 137.3 (C_3 or C_{13}), 132.9 (C_{10}), 132.7 (C_{12}), 130.8 (C_9), 129.6 (2C, C_{Ar}), 128.8 (2C, C_{Ar}), 128.2 (C_{11}), 127.7 (C_{Ar}), 127.6 (2C, C_{Ar}), 126.4 (2C, C_{Ar}), 54.9 (C_4), 42.0 (C_8), 30.5 (C_5), 25.2 (C_6 or C_7), 21.6 (C_1), 19.4 (C_6 or C_7)
- **MS** (EI, 70 eV) *m/z* (%): 367 (2), 213 (17), 212 (100), 211 (14), 210 (26), 134 (44), 128 (14), 115 (16), 91 (58), 55 (15)
- **HRMS**: Calculated for $C_{22}H_{26}NO_2S$ $[M+H]^+$: 368.1679, Found: 368.1679

1-Tosyl-2-((1*E*,3*E*)-4-(tributylstannyl)buta-1,3-dien-1-yl)piperidine (2.86)

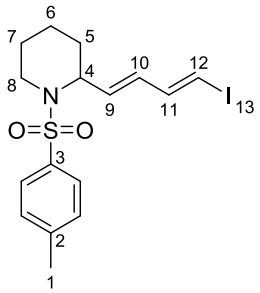


Formula: $C_{28}H_{47}NO_2SSn$ **Mass**: 580.5 g.mol^{-1}

Piperidine **2.86** was prepared according to the general procedure **GP-5** (2 h at rt) from substrate **2.12** (42 mg, 0.07 mmol) and was isolated as a colorless oil (23 mg, 56%).

- **IR** (neat): 1598, 1563, 1495, 1455, 1377, 1339, 1303, 1290, 1214, 1179, 1158, 1116, 1093, 1070, 1055, 1001, 932 cm^{-1}
- **^{1}H NMR** (400 MHz, $CDCl_3$): δ 7.65 (d, *J* = 8.2 Hz, 2H, H_{Ar}), 7.23 (d, *J* = 8.3 Hz, 2H, H_{Ar}), 6.34 (dd, *J* = 18.7 and 9.7 Hz, 1H, H_{11}), 6.15 (d, *J* = 18.7 Hz, 1H, H_{12}), 6.04 (ddd, *J* = 15.3, 9.7 and 1.7 Hz, 1H, H_{10}), 5.45 (dd, *J* = 15.3 and 6.5 Hz, 1H, H_9), 4.64 (m, 1H, H_4), 3.69 (brd_{app}, *J* = 13.3 Hz, 1H, H_8), 2.94 (m, 1H, $H_{8'}$), 2.39 (s, 3H, H_1), 1.70 – 1.65 (m, 2H, H_5), 1.56 – 1.44 (m, 10H, $2H_6 + 2H_7 + 6H_{14}$ or $6H_{15}$), 1.35 – 1.28 (m, 6H, $6H_{14}$ or $6H_{15}$), 0.92 – 0.87 (m, 15H, $6H_{13} + 9H_{16}$)
- **^{13}C NMR** (100 MHz, $CDCl_3$): δ 146.0 (C_{11}), 142.9 (C_2), 137.7 (C_3), 135.8 (C_{10}), 134.8 (C_{12}), 129.4 (2C, C_{Ar}), 128.9 (C_9), 127.7 (2C, C_{Ar}), 54.8 (C_4), 41.9 (C_8), 30.4 (C_5), 29.2 (3C, $3C_{14}$ or $3C_{15}$), 27.4 (3C, $3C_{14}$ or $3C_{15}$), 25.2 (C_6 or C_7), 21.6 (C_1), 19.3 (C_6 or C_7), 13.8 (3C, C_{16}), 9.6 (3C, C_{13})
- **HRMS**: Calculated for $C_{28}H_{48}NO_2SSn$ $[M+H]^+$: 582.2422, Found: 582.2427

2-((1*E*,3*E*)-4-Iodobuta-1,3-dien-1-yl)-1-tosylpiperidine (2.87)

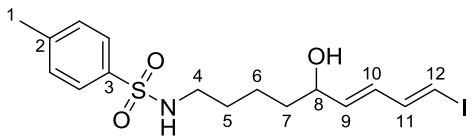


Formula: $C_{16}H_{20}INO_2S$ **Mass**: 417.3 $g.mol^{-1}$

Piperidine **2.87** was prepared according to the general procedure **GP-5** (1 h at rt) from substrate **2.13** (51 mg, 0.12 mmol) and was isolated as a colorless oil (38 mg, 78%).

- **IR** (neat): 1597, 1445, 1336, 1304, 1213, 1175, 1155, 1092, 1055, 981, 932 cm^{-1}
- **^{1}H NMR** (400 MHz, $CDCl_3$): δ 7.65 (d, *J* = 8.3 Hz, 2H, H_{Ar}), 7.26 (d, *J* = 8.3 Hz, 2H, H_{Ar}), 6.87 (dd, *J* = 14.4 and 10.6 Hz, 1H, H_{11}), 6.27 (d, *J* = 14.4 Hz, 1H, H_{12}), 6.00 (ddd, *J* = 15.5, 10.6 and 1.3 Hz, 1H, H_{10}), 5.54 (dd, *J* = 15.5 and 6.0 Hz, 1H, H_9), 4.57 (m, 1H, H_4), 3.69 (brd_{app}, *J* = 12.7 Hz, 1H, H_8), 2.92 (td, *J* = 12.6 and 3.0 Hz, 1H, $H_{8'}$), 2.42 (s, 3H, H_1), 1.68 – 1.63 (m, 2H, H_5), 1.59 – 1.51 (m, 2H, $H_6 + H_7$), 1.45 – 1.35 (m, 2H, $H_{6'} + H_{7'}$)
- **^{13}C NMR** (100 MHz, $CDCl_3$): δ 144.4 (C_{11}), 143.2 (C_2), 137.6 (C_3), 132.3 (C_{10}), 131.5 (C_9), 129.6 (2C, C_{Ar}), 127.4 (2C, C_{Ar}), 79.6 (C_{12}), 54.4 (C_4), 41.9 (C_8), 30.1 (C_5), 25.0 (C_6 or C_7), 21.6 (C_1) 19.3 (C_6 or C_7)
- **HRMS**: Calculated for $C_{16}H_{21}INO_2S$ $[M+H]^+$: 418.0332, Found: 418.0327

***N*-((6*E*,8*E*)-5-Hydroxy-9-iodonona-6,8-dien-1-yl)-4-methylbenzenesulfonamide (2.89)**

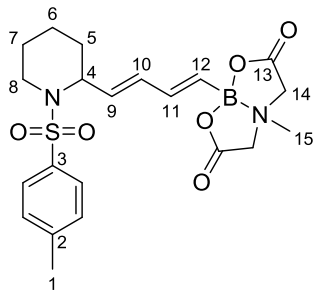


Formula: $C_{16}H_{22}INO_3S$ **Mass**: 435.3 $g.mol^{-1}$

To a solution of substrate **2.13** (48 mg, 0.11 mmol, 1 equiv) in CH_3CN (1.3 mL, 0.09 M) was added $FeCl_3$•$6H_2O$ (1.5 mg, 5 mol %) and the reaction mixture was stirred at rt for 17 h. The solvent was removed under reduced pressure. Purification of the crude product by flash chromatography on silica gel (gradient of eluent PE/EtOAc) afforded as a by-product the title compound **2.89** as a pink oil with some inseparable impurities (4 mg, 8%).

- **IR** (neat): 2359, 2340, 1459, 1325, 1157, 1093, 981 cm^{-1}
- **^{1}H NMR** (400 MHz, $CDCl_3$): δ 7.75 – 7.72 (m, 2H, H_{Ar}), 7.31 (d, *J* = 8.3 Hz, 2H, H_{Ar}), 7.01 (m, 1H, H_{11}), 6.35 (d, *J* = 14.4 Hz, 1H, H_{12}), 6.13 (brdd, *J* = 15.3 and 10.6 Hz, 1H, H_{10}), 5.68 (ddt, *J* = 15.3, 6.4 and 0.6 Hz, 1H, H_9), 4.37 (m, 1H, NH), 4.07 (m, 1H, H_8), 2.97 – 2.91 (m, 2H, H_4), 2.43 (s, 3H, H_1), 1.63 – 1.19 (m, 6H, $2H_5 + 2H_6 + 2H_7$)
- **^{13}C NMR** (100 MHz, $CDCl_3$): δ 144.5 (C_{11}), 143.6 (C_2), 137.1 (C_3), 136.8 (C_9), 130.2 (C_{10}), 129.9 (2C, C_{Ar}), 127.2 (2C, C_{Ar}), 79.9 (C_{12}), 71.9 (C_8), 43.1 (C_4), 36.4 (C_5 or C_6 or C_7), 30.4 (C_5 or C_6 or C_7), 22.3 (C_5 or C_6 or C_7), 21.7 (C_1)
- **MS** (EI, 70 eV) *m/z* (%): 165 (37), 155 (27), 136 (43), 94 (33), 93 (28), 91 (100), 83 (15), 79 (18), 77 (13), 67 (13), 65 (32), 56 (14)
- **HRMS**: Calculated for $C_{16}H_{22}INO_3SNa$ $[M+Na]^+$: 458.0257, Found: 458.0256

4-Methyl-8-((1*E*,3*E*)-4-(1-tosylpiperidin-2-yl)buta-1,3-dien-1-yl)dihydro-4l4,8l4-[1,3,2]oxazaborolo[2,3-b][1,3,2]oxazaborole-2,6(3H,5H)-dione (2.88)



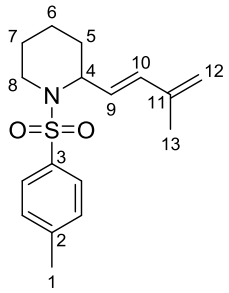
Formula: $C_{21}H_{27}BN_2O_6S$ **Mass**: 446.3 $g.mol^{-1}$

To a solution of substrate **2.22** (42 mg, 0.09 mmol, 1 equiv) in CH_3CN (0.09 M) was added $FeCl_3$•$6H_2O$ (1.2 mg, 5 mol %) at rt. The reaction mixture was stirred at rt for 21 h and then at 50 °C for 5 h. The solvent was removed under reduced pressure. Purification of the crude product by flash chromatography on silica gel (gradient of eluent Et_2O/acetone = 100:0 to 1:2) afforded the title compound **2.88** as a yellow oil as a 1:1 mixture of two conformers (a/b) (36 mg, 89%).

- **IR** (neat): 1762, 1645, 1600, 1453, 1335, 1289, 1217, 1184, 1155, 1114, 1092, 1026, 1007, 956, 934 cm^{-1}
- **^{1}H NMR** (400 MHz, $(CD_3)_2CO$): 7.68 (d, *J* = 8.3 Hz, 2H, H_{Ar}), 7.37 (d, *J* = 8.3 Hz, 2H, H_{Ar}), 6.42 (dd, *J* = 17.4 and 10.3 Hz, 1H, H_{11}), 6.17 (ddd, *J* = 15.3, 10.3 and 1.3 Hz, 1H, H_{10}), 5.70 (m, 1H, H_9 or H_{12}), 5.64 (m, 1H, H_9 or H_{12}), 4.62 (m, 1H, H_4), 4.23 (d, *J* = 17.0 Hz, 1H, $2H_{14a}$), 4.22 (d, *J* = 17.0 Hz, 1H, $2H_{14b}$), 4.04 (d, *J* = 17.0 Hz, 1H, $2H_{14'a}$), 4.03 (d, *J* = 17.0 Hz, 1H, $2H_{14'b}$), 3.69 (brd_{app}, *J* = 13.3 Hz, 1H, H_8), 3.02 (s, 3H, H_{15}), 3.01 (m, 1H, $H_{8'}$), 2.41 (s, 3H, H_1), 1.70 – 1.46 (m, 6H, $2H_5 + 2H_6 + 2H_7$)

- **^{13}C NMR** (100 MHz, $(CD_3)_2CO$): δ 169.02 (2C, C_{13a}), 168.98 (2C, C_{13b}), 143.8 (C_2), 142.7 (C_{11}), 139.1 (C_3), 135.2 (C_{10}), 132.3 (C_9), 130.3 (2C, C_{Ar}), 128.2 (2C, C_{Ar}), 62.30 (C_{14a}), 62.27 (C_{14b}), 55.4 (C_4), 47.4 (C_{15}), 42.4 (C_8), 31.0 (C_5), 25.7 (C_6 or C_7), 21.4 (C_1), 19.8 (C_6 or C_7)
  The carbon linked to the atom of bore is not visible because of quadripolar relaxation.
- **HRMS**: Calculated for $C_{21}H_{27}B[11]N_2O_6SNa$ $[M+Na]^+$: 469.1575, Found: 469.1578

(*E*)-2-(3-Methylbuta-1,3-dien-1-yl)-1-tosylpiperidine (2.90)

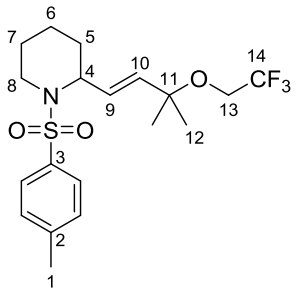


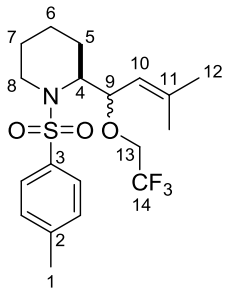
Formula: $C_{17}H_{23}NO_2S$ **Mass**: 305.4 g.mol^{-1}

Piperidine **2.90** was prepared according to the general procedure **GP-5** (17 h at rt) from substrate **2.14** (41 mg, 0.13 mmol) and was isolated as a colorless oil (27 mg, 70%).

- **IR** (neat): 1608, 1494, 1445, 1376, 1337, 1304, 1289, 1213, 1184, 1156, 1108, 1092, 1072, 1056, 1018, 1003, 968, 932, 919 cm^{-1}
- **^{1}H NMR** (400 MHz, $CDCl_3$): δ 7.63 (d, *J* = 8.3 Hz, 2H, H_{Ar}), 7.23 (d, *J* = 8.3 Hz, 2H, H_{Ar}), 6.13 (d, *J* = 15.9 Hz, 1H, H_{10}), 5.39 (dd, *J* = 15.9 and 6.4 Hz, 1H, H_9), 4.93 (brs_{app}, 1H, H_{12}), 4.88 (brs_{app}, 1H, $H_{12'}$), 4.64 (m, 1H, H_4), 3.71 (brd_{app}, *J* = 13.2 Hz, 1H, H_8), 2.92 (m, 1H, $H_{8'}$), 2.39 (s, 3H, H_1), 1.74 – 1.66 (m, 2H, H_5), 1.63 – 1.41 (m, 4H, $2H_6 + 2H_7$), 1.61 (s, 3H, H_{13})
- **^{13}C NMR** (100 MHz, $CDCl_3$): δ 142.9 (C_2), 141.3 (C_{11}), 137.5 (C_3), 135.1 (C_{10}), 129.4 (2C, C_{Ar}), 127.6 (2C, C_{Ar}), 126.1 (C_9), 116.9 (C_{12}), 55.1 (C_4), 42.0 (C_8), 30.7 (C_5), 25.2 (C_6 or C_7), 21.5 (C_1) 19.2 (C_6 or C_7), 18.4 (C_{13})
- **MS** (EI, 70 eV) *m/z* (%): 305 (0.2), 151 (11), 150 (100), 149 (12), 148 (49), 134 (23), 107 (12), 91 (37), 82 (11), 79 (15), 65 (11), 55 (13)
- **HRMS**: Calculated for $C_{17}H_{23}NO_2SNa$ $[M+Na]^+$: 328.1342, Found: 328.1342

(*E*)-2-(3-Methyl-3-(2,2,2-trifluoroethoxy)but-1-en-1-yl)-1-tosylpiperidine (2.91) and 2-(3-methyl-1-(2,2,2-trifluoroethoxy)but-2-en-1-yl)-1-tosylpiperidine (2.92)



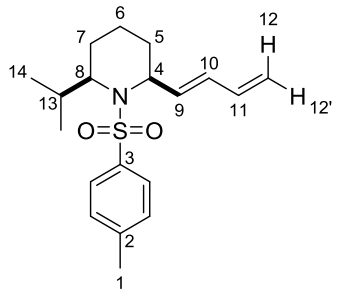


Formula: $C_{19}H_{26}F_3NO_3S$ **Mass**: 405.5 g.mol^{-1}

To a solution of substrate **2.14** (41 mg, 0.13 mmol, 1 equiv) in TFE (1.5 mL, 0.09 M) was added $FeCl_3$•$6H_2O$ (1.7 mg, 0.0065 mmol, 5 mol %) at rt. The reaction mixture was stirred at rt for 17 h. The solvent was removed under reduced pressure. Purification of the crude product by flash chromatography on silica gel (gradient of eluent PE/EtOAc) afforded as by-products the title compounds **2.91** and **2.92** as a colorless oil as a 85:15 mixture of **2.91**/**2.92** (a/b) (6 mg, 12%). **2.92** was isolated as a unique diastereomer.

- **IR** (neat): 1599, 1495, 1447, 1384, 1338, 1280, 1155, 1106, 1094, 1056, 967, 935 cm^{-1}
- **^{1}H NMR** (400 MHz, $CDCl_3$): δ 7.75 (d, *J* = 8.1 Hz, 0.3H, $2H_{Arb}$), 7.67 (d, *J* = 8.4 Hz, 1.7H, $2H_{Ara}$), 7.30 – 7.26 (m, 1.7H, $2H_{Ara}$), 7.23 (d, *J* = 8.1 Hz, 0.3H, $2H_{Arb}$), 5.56 (dd, *J* = 16.1 and 5.2 Hz, 0.85H, H_{9a}), 5.48 (dd, *J* = 16.1 and 0.9 Hz, 0.85H, H_{10a}), 5.01 (m, 0.15H, H_{10b}), 4.56 (m, 0.85H, H_{4a}), 4.51 (m, 0.15H, H_{9b}), 4.09 (m, 0.15H, H_{4b}), 3.71 – 3.46 (m, 3H, H_{8a} + H_{8b} + $2H_{13a}$ + $2H_{13b}$), 2.99 (m, 1H, $H_{8'a}$ + $H_{8'b}$), 2.41 (s, 2.55H, $3H_{1a}$), 2.39 (s, 0.45H, $3H_{1b}$), 1.80 (s, 0.45H, $3H_{12b}$), 1.72 (s, 0.45H, $3H_{12'b}$), 1.70 – 1.39 (m, 6H, $2H_{5a}$ + $2H_{5b}$ + $2H_{6a}$ + $2H_{6b}$ + $2H_{7a}$ + $2H_{7b}$), 1.23 (s, 2.55H, $3H_{12a}$), 1.20 (s, 2.55H, $3H_{12'a}$)
- **^{13}C NMR** (100 MHz, $CDCl_3$), only the major product **2.91** is described: δ 143.2 (C_2), 137.9 (C_3), 136.2 (C_9), 129.7 (2C, C_{Ar}), 128.6 (C_{10}), 127.3 (2C, C_{Ar}), 124.3 (q, *J* = 274.8 Hz, C_{14}), 76.6 (C_{11}), 61.4 (q, *J* = 34.1 Hz, C_{13}), 54.4 (C_4), 42.1 (C_8), 30.5 (C_5 or C_6 or C_7), 26.3 (C_{12}), 26.0 ($C_{12'}$), 25.2 (C_5 or C_6 or C_7), 21.6 (C_1), 19.5 (C_5 or C_6 or C_7)
- **MS** (EI, 70 eV) *m/z* (%): Compound **2.91** : 250 (30), 238 (42), 226 (14), 155 (28), 151 (26), 150 (100), 148 (19), 108 (14), 91 (77), 79 (15), 65 (16), 55 (18)
  Compound **2.92** : 240 (6), 239 (15), 238 (100), 167 (5), 155 (32), 92 (5), 91 (52), 83 (4), 67 (5), 65 (9), 55 (10)
- **HRMS**: Calculated for $C_{19}H_{26}F_3NO_3SNa$ $[M+Na]^+$: 428.1478, Found: 428.1470

(*E*)-2-(Buta-1,3-dien-1-yl)-6-isopropyl-1-tosylpiperidine (2.93)



Formula: $C_{19}H_{27}NO_2S$ **Mass**: 333.5 $g.mol^{-1}$

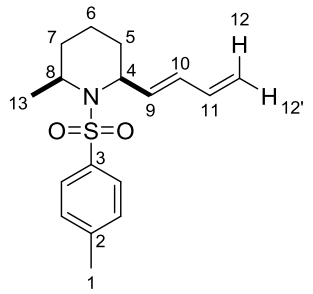
Piperidine **2.93** was prepared according to the general procedure **GP-5** (19 h at rt) from substrate **2.40** (45 mg, 0.13 mmol) and was isolated as a colorless oil as a 96:4 mixture of *cis*/*trans* diastereomers (a/b) (27 mg, 63%). Only the major *cis*-diastereoisomer is described.

- **IR** (neat): 1685, 1600, 1494, 1448, 1390, 1357, 1335, 1303, 1215, 1161, 1137, 1120, 1096, 1066, 1036, 1004, 950, 899 cm^{-1}
- **^{1}H NMR** (400 MHz, $CDCl_3$): δ 7.73 (d, *J* = 8.3 Hz, 2H, H_{Ar}), 7.28 (d, *J* = 8.3 Hz, 2H, H_{Ar}), 6.31 (dt_{app}, *J* = 16.7 and 10.1 Hz, 1H, H_{11}), 6.18 (ddd, *J* = 15.5, 10.4 and 1.9 Hz, 1H, H_{10}), 5.87 (dd, *J* = 15.5 and 5.5 Hz, 1H, H_9), 5.18 (brd_{app}, *J* = 16.7 Hz, 1H, H_{12}), 5.08 (brd_{app}, *J* = 10.1 Hz, 1H, $H_{12'}$), 4.58 (t_{app}, *J* = 5.5 Hz, 1H, H_4), 3.64 ($brdd_{app}$, *J* = 11.0 and 5.4 Hz, 1H, H_8), 2.42 (s, 3H, H_1), 1.98

(m, 1H, H_{13}), 1.72 (m, 1H, H_5 or H_7), 1.66 (m, 1H, H_5 or H_7), 1.56 (m, 1H, H_6), 1.30 – 1.07 (m, 3H, $H_{5'}$ + $H_{6'}$ + $H_{7'}$), 1.05 (d, *J* = 6.6 Hz, 3H, H_{14}), 0.86 (d, *J* = 6.6 Hz, 3H, $H_{14'}$)

- **^{13}C NMR** (100 MHz, $CDCl_3$): δ 142.9 (C_2), 139.1 (C_3), 136.7 (C_{11}), 134.7 (C_9), 131.7 (C_{10}), 129.8 (2C, C_{Ar}), 127.1 (2C, C_{Ar}), 117.4 (C_{12}), 59.9 (C_8), 52.6 (C_4), 29.0 (C_{13}), 26.3 (C_5 or C_7), 25.2 (C_5 or C_7), 21.6 (C_1), 20.9 (C_{14}), 20.8 ($C_{14'}$), 14.6 (C_6)
- **MS** (EI, 70 eV) *m/z* (%): 290 (32), 155 (8), 134 (7), 119 (10), 94 (9), 93 (100), 79 (8), 77 (17), 65 (9), 55 (6)
- **HRMS**: Calculated for $C_{19}H_{28}NO_2S$ $[M+H]^+$: 334.1835, Found: 334.1838

(*E*)-2-(Buta-1,3-dien-1-yl)-6-methyl-1-tosylpiperidine (2.94)

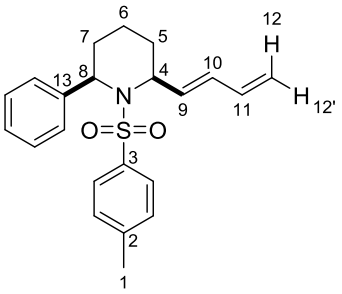


Formula: $C_{17}H_{23}NO_2S$ **Mass**: 305.4 g.mol^{-1}

Piperidine **2.94** was prepared according to the general procedure **GP-5** (17 h at rt, then 2 h at 50 °C) from substrate **2.39** (42 mg, 0.13 mmol) and was isolated as a colorless oil as a 94:6 mixture of *cis*/*trans* diastereomers (a/b) (21 mg, 53%). Only the major *cis*-diastereoisomer is described.

- **IR** (neat): 1649, 1600, 1494, 1455, 1394, 1328, 1303, 1222, 1163, 1139, 1101, 1077, 1005, 970, 907 cm^{-1}
- **^{1}H NMR** (400 MHz, $CDCl_3$): δ 7.71 (d, *J* = 8.2 Hz, 2H, H_{Ar}), 7.29 – 7.26 (m, 2H, H_{Ar}), 6.31 (dt_{app}, *J* = 16.8 and 10.3 Hz, 1H, H_{11}), 6.19 (ddd, *J* = 15.4, 10.3 and 2.0 Hz, 1H, H_{10}), 5.82 (dd, *J* = 15.4 and 5.0 Hz, 1H, H_9), 5.18 (brd_{app}, *J* = 16.8 Hz, 1H, H_{12}), 5.08 (brd_{app}, *J* = 9.8 Hz, 1H, $H_{12'}$), 4.69 (t_{app}, *J* = 5.0 Hz, 1H, H_4), 4.20 (m, 1H, H_8), 2.41 (s, 3H, H_1), 1.80 (m, 1H, H_5), 1.69 (m, 1H, H_6), 1.42 – 1.32 (m, 4H, $H_{5'}$ + $H_{6'}$ + 2H_7), 1.23 (d, *J* = 7.1 Hz, 3H, H_{13})
- **^{13}C NMR** (100 MHz, $CDCl_3$): δ 142.9 (C_2), 138.9 (C_3), 136.7 (C_{11}), 136.0 (C_9), 131.5 (C_{10}), 129.7 (2C, C_{Ar}), 127.0 (2C, C_{Ar}), 117.3 (C_{12}), 52.3 (C_4), 48.6 (C_8), 29.7 (C_7), 27.7 (C_5), 21.6 (C_1 or C_{13}), 21.4 (C_1 or C_{13}), 14.1 (C_6)
- **MS** (EI, 70 eV) *m/z* (%): 305 (0.32), 150 (59), 149 (35), 148 (42), 134 (49), 120 (19), 96 (19), 91 (100), 80 (32), 79 (30), 77 (23), 67 (18), 65 (17), 55 (18)
- **HRMS**: Calculated for $C_{17}H_{24}NO_2S$ $[M+H]^+$: 306.1522, Found: 306.1527

(*E*)-2-(Buta-1,3-dien-1-yl)-6-phenyl-1-tosylpiperidine (2.95)

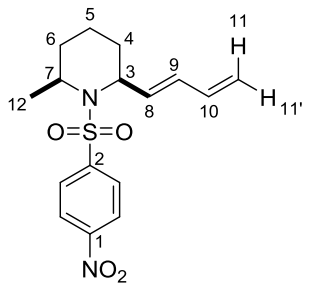


Formula: $C_{22}H_{25}NO_2S$ **Mass**: 367.5 g.mol^{-1}

Piperidine **2.95** was prepared according to the general procedure **GP-5** (17 h at rt) from substrate **2.41** (35 mg, 0.091 mmol) and was isolated as a colorless oil as a 90:10 mixture of *cis*/*trans* diastereomers (a/b) (22 mg, 66%). Only the major *cis*-diastereoisomer is described.

- **IR** (neat): 1600, 1495, 1448, 1329, 1223, 1160, 1096, 1056, 1003, 930, 906 cm^{-1}
- **^{1}H NMR** (400 MHz, $CDCl_3$): δ 7.80 (d, *J* = 8.3 Hz, 2H, H_{Ar}), 7.51 – 7.47 (m, 2H, H_{Ar}), 7.35 – 7.28 (m, 4H, H_{Ar}), 7.22 (m, 1H, H_{Ar}), 5.95 (ddd, *J* = 15.2, 10.4 and 1.4 Hz, 1H, H_{10}), 5.83 (dt_{app}, *J* = 16.6 and 10.2 Hz, 1H, H_{11}), 5.28 (d_{app}, *J* = 5.4 Hz, 1H, H_8), 5.22 (dd, *J* = 15.2 and 7.0 Hz, 1H, H_9), 5.02 (dd, *J* = 16.6 and 1.5 Hz, 1H, H_{12}), 4.91 (dd, *J* = 10.0 and 1.5 Hz, 1H, $H_{12'}$), 4.66 (t_{app}, *J* = 6.1 Hz, 1H, H_4), 2.45 (s, 3H, H_1), 2.30 (m, 1H, H_7), 1.76 (m, 1H, H_6), 1.56 (m, 1H, $H_{6'}$), 1.52 – 1.32 (m, 3H, $H_{5'}$ + $H_{6'}$ + $H_{7'}$)
- **^{13}C NMR** (100 MHz, $CDCl_3$): δ 143.2 (C_2), 140.7 (C_3), 138.8 (C_{13}), 136.5 (C_{11}), 133.9 (C_9), 131.2 (C_{10}), 129.9 (2C, C_{Ar}), 128.1 (2C, C_{Ar}), 127.8 (2C, C_{Ar}), 127.1 (2C, C_{Ar}), 127.0 (C_{Ar}), 117.0 (C_{12}), 54.1 (C_4), 53.7 (C_8), 27.4 (C_5), 25.3 (C_7), 21.7 (C_1), 15.1 (C_6)
- **MS** (EI, 70 eV) *m/z* (%): 212 (61), 211 (23), 210 (25), 120 (20), 117 (63), 104 (76), 91 (100), 80 (24), 79 (26), 77 (25), 65 (24)
- **HRMS**: Calculated for $C_{22}H_{26}NO_2S$ $[M+H]^+$: 368.1679, Found: 368.1684

(*E*)-2-(Buta-1,3-dien-1-yl)-6-methyl-1-((4-nitrophenyl)sulfonyl)piperidine (2.96)



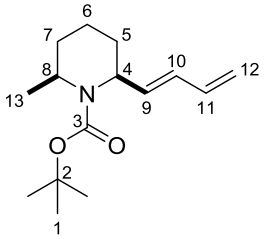
Formula: $C_{16}H_{20}N_2O_4S$ **Mass**: 336.4 g.mol^{-1}

Piperidine **2.96** was prepared according to the general procedure **GP-5** (18 h at rt, then 5 h at 50 °C) from substrate **2.50** (32 mg, 0.090 mmol) and was isolated as a colorless oil as a 85:15 mixture of *cis*/*trans* diastereomers (a/b) (22 mg, 70%). Only the major *cis*-diastereoisomer is described.

- **IR** (neat): 1738, 1605, 1528, 1456, 1348, 1308, 1218, 1168, 1138, 1102, 1077, 1007, 972, 910 cm^{-1}

- **^{1}H NMR** (400 MHz, $CDCl_3$): δ 8.33 (d, *J* = 9.0 Hz, 2H, H_{Ar}), 8.01 (d, *J* = 9.0 Hz, 2H, H_{Ar}), 6.30 (m, 1H, H_{10}), 6.21 (ddd, *J* = 15.2, 10.3 and 1.8 Hz, 1H, H_9), 5.80 (dd, *J* = 15.2 and 5.3 Hz, 1H, H_8), 5.22 (dd, *J* = 16.7 and 1.5 Hz, 1H, H_{11}), 5.12 (dd, *J* = 10.0 and 1.2 Hz, 1H, $H_{11'}$), 4.72 (t_{app}, *J* = 5.3 Hz, 1H, H_3), 4.23 (m, 1H, H_7), 1.85 (m, 1H, H_4), 1.74 (m, 1H, H_5), 1.47 – 1.34 (m, 4H, $H_{4'}$ + $H_{5'}$ + $2H_6$), 1.25 (d, *J* = 7.1 Hz, 3H, H_{12})
- **^{13}C NMR** (100 MHz, $CDCl_3$): δ 149.9 (C_1), 147.7 (C_2), 136.3 (C_{10}), 134.7 (C_8), 132.3 (C_9), 128.1 (2C, C_{Ar}), 124.5 (2C, C_{Ar}), 118.1 (C_{11}), 53.0 (C_3), 49.2 (C_7), 29.9 (C_6), 28.1 (C_4), 21.4 (C_{12}), 13.9 (C_5)
- **MS** (EI, 70 eV) *m/z* (%): 150 (61), 149 (96), 148 (91), 134 (100), 120 (46), 96 (57), 93 (84), 91 (59), 80 (77), 77 (61), 69 (43), 67 (42), 55 (66)
- **HRMS**: Calculated for $C_{16}H_{21}N_2O_4S$ $[M+H]^+$: 337.1217, Found: 337.1215

***tert*-Butyl (*E*)-2-(buta-1,3-dien-1-yl)-6-methylpiperidine-1-carboxylate (2.97)**

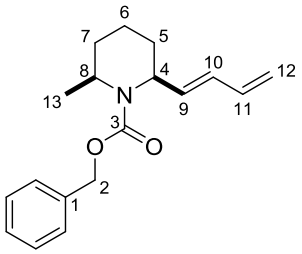


Formula: $C_{15}H_{25}NO_2$ **Mass**: 251.4 g.mol^{-1}

Piperidine **2.97** was prepared according to the general procedure **GP-5** (17 h at rt) from substrate **2.51** (35 mg, 0.13 mmol) and was isolated as a colorless oil as a 80:20 mixture of *cis*/*trans* diastereomers (a/b) (18 mg, 55%).

- **IR** (neat): 1686, 1602, 1456, 1389, 1363, 1313, 1251, 1174, 1150, 1113, 1076, 1043, 1003, 950, 895 cm^{-1}
- **^{1}H NMR** (400 MHz, $CDCl_3$): δ 6.32 (m, 1H, H_{11}), 6.08 (m, 1H, H_{10}), 5.74 (m, 1H, H_9), 5.13 (m, 1H, H_{12}), 5.02 (m, 1H, $H_{12'}$), 4.73 (brt_{app}, *J* = 5.2 Hz, 0.2H, H_{4b}), 4.45 (brq_{app}, *J* = 4.4 Hz, 0.8H, H_{4a}), 4.31 (m, 0.2H, H_{8b}), 4.05 (m, 0.8H, H_{8a}), 2.01 – 1.82 (m, 1.8H, H_{5a} + H_7), 1.76 (m, 1H, $H_{5'}$), 1.67 – 1.59 (m, 2.2H, H_{5b} + $2H_6$), 1.50 (m, 1H, $H_{7'}$), 1.46 (s, 1.8H, H_{1b}), 1.44 (s, 7.2H, H_{1a}), 1.23 (d, *J* = 6.7 Hz, 2.4H, H_{13a}), 1.13 (d, *J* = 7.0 Hz, 0.6H, H_{13b})
- **^{13}C NMR** (100 MHz, $CDCl_3$): δ 155.5 (C_{3a}), 155.4 (C_{3b}), 137.1 (C_{9b} or C_{11b}), 136.9 (C_{9a} or C_{11a}), 136.8 (C_{9a} or C_{11a}), 136.3 (C_{9b} or C_{11b}), 130.9 (C_{10b}), 129.9 (C_{10a}), 116.4 (C_{12b}), 116.1 (C_{12a}), 79.4 (C_{2b}), 79.3 (C_{2a}), 52.5 (C_{4a}), 50.9 (C_{4b}), 47.3 (C_{8a}), 46.2 (C_{8b}), 30.4 (C_{5b} or C_{7b}), 30.3 (C_{5b} or C_{7b}), 28.6 (3C, C_1), 26.8 (C_{5a} or C_{7a}), 26.1 (C_{5a} or C_{7a}), 20.6 (C_{13a}), 20.5 (C_{13b}), 14.6 (C_{6b}), 14.1 (C_{6a})
- **MS** (EI, 70 eV) *m/z* (%): 195 (48), 180 (14), 150 (43), 136 (29), 134 (44), 108 (13), 93 (31), 92 (14), 91 (13), 80 (23), 79 (19), 77 (13), 57 (100), 55 (13)
- **HRMS**: Calculated for $C_{15}H_{25}NO_2Na$ $[M+Na]^+$: 274.1778, Found: 274.1781

Benzyl (*E*)-2-(buta-1,3-dien-1-yl)-6-methylpiperidine-1-carboxylate (2.98)

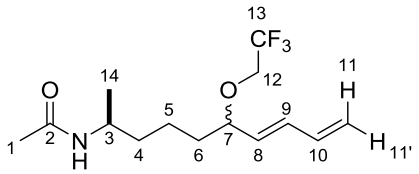


Formula: $C_{18}H_{23}NO_2$ **Mass**: 285.4 g.mol^{-1}

Piperidine **2.98** was prepared according to the general procedure **GP-5** (17 h at rt, then 67 h at 50 °C) from substrate **2.52** (21 mg, 0.090 mmol) and was isolated as a colorless oil as a 80:20 mixture of *cis*/*trans* diastereomers (a/b) (12 mg, 61%).

- **IR** (neat): 1694, 1646, 1602, 1481, 1404, 1339, 1306, 1271, 1253, 1208, 1158, 1126, 1073, 1028, 1005, 905 cm^{-1}
- **^{1}H NMR** (400 MHz, $CDCl_3$): δ 7.38 – 7.28 (m, 5H, H_{Ph}), 6.29 (dt_{app}, *J* = 17.0 and 10.1 Hz, 1H, H_{11}), 6.09 (m, 1H, H_{10}), 5.78 (m, 1H, H_9), 5.19 – 5.01 (m, 4H, $2H_2$ + $2H_{12}$), 4.83 (brt_{app}, *J* = 5.5 Hz, 0.8H, H_{4a}), 4.55 (brq_{app}, *J* = 4.6 Hz, 0.2H, H_{4b}), 4.42 (m, 0.8H, H_{8a}), 4.12 (m, 0.2H, H_{8b}), 1.89 – 1.47 (m, 6H, $2H_5$ + $2H_6$ + $2H_7$), 1.27 (d, *J* = 6.8 Hz, 0.6H, H_{13b}), 1.17 (d, *J* = 7.0 Hz, 2.4H, H_{13a})
- **^{13}C NMR** (100 MHz, $CDCl_3$): δ 155.9 (C_3), 137.1 (C_1), 136.9 (C_{11a}), 136.7 (C_{11b}), 136.0 (C_{9b}), 135.7 (C_{9a}), 131.3 (C_{10a}), 130.4 (C_{10b}), 128.6 (2C, C_{Ph}), 128.0 (3C, C_{Ph}), 116.9 (C_{12a}), 116.6 (C_{12b}), 67.1 (C_{2a}), 66.9 (C_{2b}), 52.7 (C_{4b}), 51.2 (C_{4a}), 47.7 (C_{8b}), 46.6 (C_{8a}), 30.2 (C_{5a} or C_{7a}), 28.6 (C_{5a} or C_{7a}), 26.6 (C_{5b} or C_{7b}), 25.8 (C_{5b} or C_{7b}), 20.7 (C_{13b}), 20.6 (C_{13a}), 14.5 (C_{6a}), 13.9 (C_{6b})
- **MS** (EI, 70 eV) *m/z* (%): Major diastereomer : 194 (20), 148 (6), 97 (7), 96 (9), 93 (6), 92 (8), 91 (100), 79 (7), 77 (7), 65 (12)
  Minor diastereomer : 142 (13), 98 (8), 97 (13), 92 (9), 91 (100), 81 (5), 80 (8), 79 (5), 77 (8), 65 (11)
- **HRMS**: Calculated for $C_{18}H_{24}NO_2$ $[M+H]^+$: 286.1802, Found: 286.1804

(*E*)-*N*-(6-(2,2,2-Trifluoroethoxy)deca-7,9-dien-2-yl)acetamide (2.100)



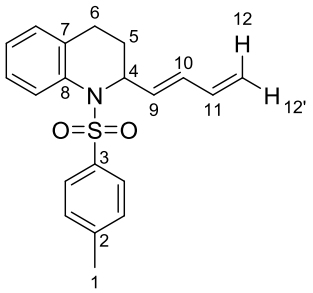
Formula: $C_{14}H_{22}F_3NO_2$ **Mass**: 293.3 g.mol^{-1}

To a solution of substrate **2.53** (30 mg, 0.14 mmol, 1 equiv) in TFE (1.6 mL, 0.09 M) was added $FeCl_3$•$6H_2O$ (1.9 mg, 0.007 mmol, 5 mol %) at rt. The reaction mixture was stirred at rt for 18 h. The solvent was removed under reduced pressure. Purification of the crude product by flash chromatography on silica gel (gradient of eluent PE/EtOAc = 100:0 to 6:4 to 5:5 to 4:6) afforded as a by-product the title compound **2.100** as a colorless oil as a 1:1 mixture of *syn*/*anti* diastereomers (a/b) with some inseparable impurities (28 mg, 67%).

- **IR** (neat): 3284, 1640, 1552, 1438, 1373, 1278, 1158, 1120, 1005, 968, 910 cm^{-1}

- **^{1}H NMR** (400 MHz, $CDCl_3$): δ 6.32 (ddd, *J* = 17.0, 10.5 and 10.0 Hz, 1H, H_{10}), 6.18 (dd, *J* = 15.1 and 10.5 Hz, 1H, H_9), 5.48 (dd, *J* = 15.1 and 8.1 Hz, 1H, H_8), 5.37 (brd, *J* = 7.7 Hz, 1H, NH), 5.24 (dd, *J* = 17.0 and 1.1 Hz, 1H, H_{11}), 5.17 (brd_{app}, *J* = 10.0 Hz, 1H, $H_{11'}$), 3.95 (m, 1H, H_3), 3.86 – 3.73 (m, 2H, $H_7 + H_{12}$), 3.65 (m, 1H, $H_{12'}$), 1.95 – 1.92 (m, 3H, H_1), 1.73 – 1.19 (m, 6H, $2H_5 + 2H_6 + 2H_7$), 1.10 (d, *J* = 6.6 Hz, 3H, H_{14})
- **^{13}C NMR** (100 MHz, $CDCl_3$): δ 169.5 (C_2), 135.8 (C_{10}), 134.5 (C_{9a}), 134.4 (C_{9b}), 132.52 (C_{8a}), 132.48 (C_{8b}), 118.8 (C_{11}), 82.0 (C_{7a}), 81.9 (C_{7b}), 65.6 (q, *J* = 33.8 Hz, C_{12a}), 65.5 (q, *J* = 33.8 Hz, C_{12b}), 45.3 (C_{3a}), 45.2 (C_{3b}), 36.7 (C_{5a} or C_{6a} or C_{7a}), 36.6 (C_{5b} or C_{6b} or C_{7b}), 35.3 (C_{5a} or C_{6a} or C_{7a}), 35.2 (C_{5b} or C_{6b} or C_{7b}), 23.63 (C_{1b}), 23.58 (C_{1a}), 21.71 (C_{5a} or C_{6a} or C_{7a}), 21.67 (C_{5b} or C_{6b} or C_{7b}), 21.1 (C_{14a}), 21.0 (C_{14b})
- **MS** (EI, 70 eV) *m/z* (%): 293 (1), 165 (94), 151 (40), 134 (71), 105 (37), 94 (52), 93 (38), 91 (48), 86 (100), 83 (31), 81 (53), 79 (44), 70 (32), 60 (38)
- **HRMS**: Calculated for $C_{14}H_{22}F_3NO_2Na$ $[M+Na]^+$: 316.1495, Found: 316.1494

(*E*)-2-(Buta-1,3-dien-1-yl)-1-tosyl-1,2,3,4-tetrahydroquinoline (2.101)

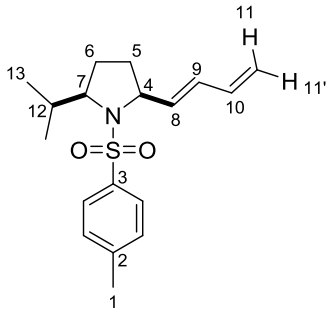


Formula: $C_{20}H_{21}NO_2S$ **Mass**: 339.5 g.mol^{-1}

Tetrahydroquinoline **2.101** was prepared according to the general procedure **GP-5** (17 h at rt) from substrate **2.65** (20 mg, 0.056 mmol) and was isolated as a colorless oil (13 mg, 68%).

- **IR** (neat): 1691, 1599, 1487, 1454, 1343, 1305, 1229, 1161, 1119, 1089, 1005, 965, 907 cm^{-1}
- **^{1}H NMR** (400 MHz, $CDCl_3$): δ 7.78 (d, *J* = 8.3 Hz, 1H, H_{Ar}), 7.43 (d, *J* = 8.3 Hz, 2H, H_{Ar}), 7.24 – 7.15 (m, 3H, H_{Ar}), 7.08 (td_{app}, *J* = 7.4 and 1.0 Hz, 1H, H_{Ar}), 6.97 (d, *J* = 7.4 Hz, 1H, H_{Ar}), 6.34 – 6.17 (m, 2H, $H_{10} + H_{11}$), 5.64 (m, 1H, H_9), 5.16 (m, 1H, H_{12}), 5.04 (m, 1H, $H_{12'}$), 4.93 (q_{app}, *J* = 5.9 Hz, 1H, H_4), 2.46 (ddd, *J* = 16.0, 8.9 and 5.5 Hz, 1H, H_6), 2.37 (s, 3H, H_1), 1.98 (dt_{app}, *J* = 16.0 and 5.7 Hz, 1H, $H_{6'}$), 1.83 (m, 1H, H_5), 1.58 (m, 1H, $H_{5'}$)
- **^{13}C NMR** (100 MHz, $CDCl_3$): δ 143.6 (C_2), 136.6 (C_3), 136.3 (C_{11}), 135.5 (C_8), 132.9 (C_9), 132.4 (C_7), 132.0 (C_{10}), 129.6 (2C, C_{Ar}), 128.5 (C_{Ar}), 127.2 (2C, C_{Ar}), 126.8 (C_{Ar}), 126.6 (C_{Ar}), 125.4 (C_{Ar}), 117.7 (C_{12}), 56.8 (C_4), 28.2 (C_5), 24.5 (C_6), 21.6 (C_1)
- **MS** (EI, 70 eV) *m/z* (%): 184 (100), 182 (57), 168 (20), 130 (34), 118 (17), 117 (20), 103 (15), 91 (54), 77 (32), 67 (56), 65 (30)
- **HRMS**: Calculated for $C_{20}H_{21}NO_2SNa$ $[M+Na]^+$: 362.1185, Found: 362.1187

(*E*)-2-(Buta-1,3-dien-1-yl)-5-isopropyl-1-tosylpyrrolidine (2.103)

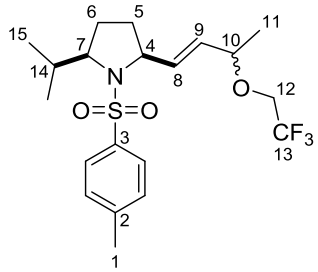


Formula: $C_{18}H_{25}NO_2S$ **Mass**: 319.5 g.mol^{-1}

Pyrrolidine **2.103** was prepared according to the general procedure **GP-5** (17 h at rt, then 22 h at 50 °C) from substrate **2.70** (35 mg, 0.10 mmol) and was isolated as a colorless oil as a 97:3 mixture of *cis*/*trans* diastereomers (a/b) (17 mg, 51%). Only the major *cis*-diastereoisomer is described.

- **IR** (neat): 1599, 1493, 1466, 1388, 1343, 1304, 1210, 1158, 1090, 1041, 1001, 951, 904 cm^{-1}
- **^{1}H NMR** (400 MHz, $CDCl_3$): δ 7.71 (d, *J* = 8.3 Hz, 2H, H_{Ar}), 7.30 (d, *J* = 8.3 Hz, 2H, H_{Ar}), 6.29 (dt_{app}, *J* = 16.7 and 10.1 Hz, 1H, H_{10}), 6.17 (ddd, *J* = 15.1, 10.5 and 0.8 Hz, 1H, H_9), 5.67 (dd, *J* = 15.1 and 6.6 Hz, 1H, H_8), 5.18 (dd, *J* = 16.7 and 1.2 Hz, 1H, H_{11}), 5.07 (dd, *J* = 9.8 and 1.6 Hz, 1H, $H_{11'}$), 4.13 (q_{app}, *J* = 6.6 Hz, 1H, H_4), 3.53 (m, 1H, H_7), 2.42 (s, 3H, H_1), 2.06 (oct_{app}, *J* = 6.8 Hz, 1H, H_{12}), 1.68 – 1.59 (m, 3H, $2H_5 + H_6$), 1.37 (m, 1H, $H_{6'}$), 0.98 (d, *J* = 6.8 Hz, 3H, H_{13}), 0.88 (d, *J* = 6.8 Hz, 3H, $H_{13'}$)
- **^{13}C NMR** (100 MHz, $CDCl_3$): δ 143.4 (C_2), 136.4 (C_{10}), 135.5 (C_3), 135.2 (C_8), 131.4 (C_9), 129.7 (2C, C_{Ar}), 127.9 (2C, C_{Ar}), 117.4 (C_{11}), 67.5 (C_7), 62.5 (C_4), 31.7 (C_{12}), 31.4 (C_5), 25.8 (C_6), 21.6 (C_1), 20.3 (C_{13}), 17.6 ($C_{13'}$)
- **MS** (EI, 70 eV) *m/z* (%): 277 (11), 276 (63), 155 (33), 121 (16), 120 (47), 105 (29), 93 (11), 92 (12), 91 (100), 79 (26), 77 (12), 65 (25)
- **HRMS**: Calculated for $C_{18}H_{25}NO_2SNa$ $[M+Na]^+$: 342.1498, Found: 342.1489

(*E*)-2-*Iso*propyl-1-tosyl-5-(3-(2,2,2-trifluoroethoxy)but-1-en-1-yl)pyrrolidine (2.104)

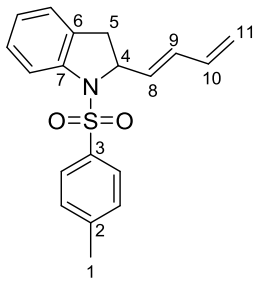


Formula: $C_{20}H_{28}F_3NO_3S$ **Mass**: 419.5 g.mol^{-1}

To a solution of substrate **2.70** (36 mg, 0.11 mmol, 1 equiv) in TFE (1.3 mL, 0.09 M) was added $FeCl_3$•$6H_2O$ (1.9 mg, 0.006 mmol, 5 mol %) at rt. The reaction mixture was stirred at rt for 17 h, then at 50 °C for 22 h. The solvent was removed under reduced pressure. Purification of the crude product by flash chromatography on silica gel (gradient of eluent PE/EtOAc = 100:0 to 98:2 to 96:4 to 94:6 to 9:1) afforded as a by-product the title compound **2.104** as a colorless oil as a 50:50 mixture of *syn*/*anti* diastereomers (a/b) (7 mg, 16%).

- **IR** (neat): 1599, 1494, 1467, 1345, 1304, 1278, 1211, 1161, 1118, 1093, 1054, 995, 966 cm^{-1}
- **^{1}H NMR** (400 MHz, $CDCl_3$): δ 7.74 – 7.78 (m, 2H, H_{Ar}), 7.34 – 7.29 (m, 2H, $2H_{Ar}$), 5.71 (dd, *J* = 15.6 and 6.7 Hz, 1H, H_8), 5.50 (dtd_{app}, *J* = 15.6, 7.5 and 0.7 Hz, 1H, H_9), 4.09 (brq_{app}, *J* = 6.2 Hz, 0.5H, H_{4a}), 4.04 – 3.96 (m, 1.5H, H_{4b} + H_{10}), 3.89 (m, 0.5H, H_{12a}), 3.80 – 3.65 (m, 1.5H, H_{12b} + $H_{12'}$), 3.53 (m, 1H, H_7), 2.43 (s, 3H, H_1), 2.08 (m, 1H, H_{14}), 1.70 – 1.61 (m, 3H, $2H_5$ + H_6), 1.36 (m, 1H, $H_{6'}$), 1.29 (d, *J* = 6.3 Hz, 1.5H, $3H_{11a}$), 1.28 (d, *J* = 6.3 Hz, 1.5H, $3H_{11b}$), 0.98 (d, *J* = 6.8 Hz, 3H, H_{15}), 0.90 (d, *J* = 6.8 Hz, 1.5H, $H_{15'a}$), 0.89 (d, *J* = 6.8 Hz, 1.5H, $H_{15'b}$)
- **^{13}C NMR** (100 MHz, $CDCl_3$):[383] δ 143.6 (C_2), 135.6 (C_{8a}), 135.3 (C_{3b}), 135.03 (C_{3a}), 135.01 (C_{8b}), 131.4 (C_{9a}), 131.2 (C_{9b}), 129.80 ($2C_{Ara}$), 129.77 ($2C_{Arb}$), 127.84 ($2C_{Ara}$), 127.83 ($2C_{Arb}$), 77.7 (C_{10b}), 77.6 (C_{10a}), 67.63 (C_{7a}), 67.56 (C_{7b}), 65.42 (q, *J* = 33.8 Hz, C_{12a}), 65.36 (q, *J* = 34.1 Hz, C_{12b}), 62.3 (C_{4a}), 62.0 (C_{4b}), 32.0 (C_{14a}), 31.7 (C_{14b}), 31.4 (C_{5a}), 31.1 (C_{5b}), 25.7 (C_{6a}), 25.6 (C_{6b}), 21.7 (C_1), 21.42 (C_{11a}), 21.36 (C_{11b}), 20.3 (C_{15}), 17.5 ($C_{15'}$)
- **MS** (EI, 70 eV) *m/z* (%): 376 (46), 179 (37), 155 (23), 122 (22), 91 (100), 79 (12), 65 (20)
- **HRMS**: Calculated for $C_{20}H_{28}F_3NO_3SNa$ $[M+Na]^+$: 442.1634, Found: 442.1622

(*E*)-2-(Buta-1,3-dien-1-yl)-1-tosylindoline (2.106)



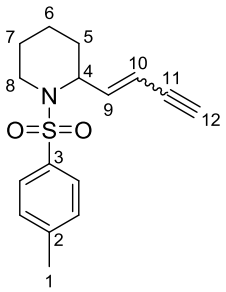
Formula: $C_{19}H_{19}NO_2S$ **Mass**: 325.4 $g.mol^{-1}$

Indoline **2.106** was prepared according to the general procedure **GP-5** (17 h at rt) from substrate **2.79** (13 mg, 0.038 mmol) and was isolated as a colorless oil (7 mg, 57%).

- **IR** (neat): 1599, 1478, 1461, 1354, 1305, 1237, 1167, 1091, 1004, 963, 928 cm^{-1}
- **^{1}H NMR** (400 MHz, $CDCl_3$): δ 7.65 (d, *J* = 8.1 Hz, 1H, H_{Ar}), 7.59 (d, *J* = 8.4 Hz, 2H, H_{Ar}), 7.24 – 7.15 (m, 3H, H_{Ar}), 7.07 – 6.98 (m, 2H, H_{Ar}), 6.39 – 6.21 (m, 2H, H_9 + H_{10}), 5.71 (dd, *J* = 14.9 and 6.8 Hz, 1H, H_8), 5.24 (dd, *J* = 16.2 and 1.8 Hz, 1H, H_{11}), 5.11 (dd, *J* = 9.7 and 1.8 Hz, 1H, $H_{11'}$), 4.81 (m, 1H, H_4), 2.99 (dd, *J* = 16.1 and 9.7 Hz, 1H, H_5), 2.65 (dd, *J* = 16.1 and 3.0 Hz, 1H, $H_{5'}$), 2.36 (s, 3H, H_1)
- **^{13}C NMR** (100 MHz, $CDCl_3$): δ 144.0 (C_2), 141.5 (C_7), 136.1 (C_{10}), 135.6 (C_3), 133.0 (C_8), 131.9 (C_9), 131.3 (C_6), 129.7 (2C, C_{Ar}), 127.9 (C_{Ar}), 127.3 (2C, C_{Ar}), 125.2 (C_{Ar}), 124.6 (C_{Ar}), 118.4 (C_{11}), 116.9 (C_{Ar}), 63.4 (C_4), 35.5 (C_5), 21.6 (C_1)
- **MS** (EI, 70 eV) *m/z* (%): 325 (5), 171 (13), 170 (100), 168 (43), 155 (22), 154 (22), 128 (18), 91 (64), 89 (17), 65 (42)
- **HRMS**: Calculated for $C_{19}H_{19}NO_2SNa$ $[M+Na]^+$: 348.1029, Found: 348.1029

[383] As a low quantity of product was isolated, a low signal-to-noise ratio was obtained : C_{13} was not detected.

2-(But-1-en-3-yn-1-yl)-1-tosylpiperidine (2.131)

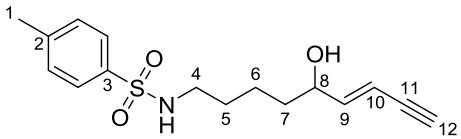


Formula: $C_{16}H_{19}NO_2S$ **Mass**: 289.4 g.mol^{-1}

To a solution of substrate **2.11** (22 mg, 0.072 mmol, 1 equiv) in CH_2Cl_2 (0.8 mL, 0.09 M) was added $FeCl_3$•$6H_2O$ (1.0 mg, 0.004 mmol, 5 mol %) at rt and the reaction mixture was stirred at 50 °C for 17 h. The solvent was removed under reduced pressure. Purification of the crude product by flash chromatography on silica gel (gradient of eluent PE/EtOAc) afforded the title compound **2.131** as a colorless oil as a 83:17 mixture of (*E*)/(*Z*) isomers (7 mg, 34%).

- **IR** (neat): 3279, 1598, 1494, 1452, 1378, 1337, 1304, 1289, 1213, 1185, 1157, 1110, 1093, 1056, 1013, 958, 931 cm^{-1}
- **^{1}H NMR** (400 MHz, $CDCl_3$): δ 7.67 (d, *J* = 8.1 Hz, 2H, H_{Ar}), 7.28 (d, *J* = 8.1 Hz, 2H, H_{Ar}), 6.07 (ddd, *J* = 16.1, 6.0 and 0.4 Hz, 0.83H, H_{9E}), 5.99 (ddd, *J* = 11.2, 8.6 and 0.6 Hz, 0.17H, H_{9Z}), 5.57 (dt_{app}, *J* = 16.1 and 2.0 Hz, 0.83H, H_{10E}), 5.36 (ddd, *J* = 11.2, 2.4 and 1.3 Hz, 0.17H, H_{10Z}), 4.86 (dt_{app}, *J* = 8.6 and 4.4 Hz, 0.17H, H_{4Z}), 4.64 (m, 0.83H, H_{4E}), 3.69 (m, 0.83H, H_{8E}), 3.55 (dt_{app}, *J* = 12.6 and 4.1 Hz, 0.17H, H_{8Z}), 3.21 (dd, *J* = 2.4 and 0.8 Hz, 0.17H, H_{12Z}), 3.00 (m, 0.17H, $H_{8'Z}$), 2.93 (m, 0.83H, $H_{8'E}$), 2.88 (m, 0.83H, H_{12E}), 2.42 (s, 2.49H, $3H_{1E}$), 2.41 (s, 0.51H, $3H_{1Z}$), 1.78 (m, 0.34H, $2H_{5Z}$), 1.70 – 1.64 (m, 1.66H, $2H_{5E}$), 1.57 – 1.50 (m, 2H, $2H_6$), 1.45 – 1.36 (m, 2H, $2H_7$)
- **^{13}C NMR (**100 MHz, $CDCl_3$), only the major isomer (*E*) is described: δ 143.3 (C_2), 142.4 (C_9), 137.4 (C_3), 129.7 (2C, C_{Ar}), 127.5 (2C, C_{Ar}), 111.6 (C_{10}), 81.4 (C_{11}), 78.4 (C_{12}), 54.6 (C_4), 41.9 (C_8), 30.0 (C_5), 25.0 (C_6 or C_7), 21.7 (C_1), 19.3 (C_6 or C_7)
- **MS** (EI, 70 eV) *m/z* (%): 224 (34), 134 (100), 133 (34), 132 (39), 92 (28), 91 (99), 82 (29), 79 (34), 78 (32), 65 (67)
- **HRMS**: Calculated for $C_{16}H_{19}NO_2SNa$ $[M+Na]^+$: 312.1029, Found: 312.1028

(*E*)-*N*-(5-Hydroxynon-6-en-8-yn-1-yl)-4-methylbenzenesulfonamide (2.132)

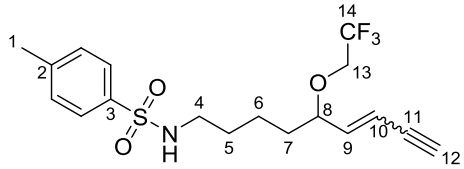


Formula: $C_{16}H_{21}NO_3S$ **Mass**: 307.4 g.mol^{-1}

To a solution of substrate **2.11** (29 mg, 0.09 mmol, 1 equiv) in CH_2Cl_2 (1.1 mL, 0.09 M) was added $FeCl_3$•$6H_2O$ (1.3 mg, 0.005 mmol, 5 mol %) and the reaction mixture was stirred at rt for 17 h. The solvent was removed under reduced pressure. Purification of the crude product by flash chromatography on silica gel (gradient of eluent PE/EtOAc) afforded as a by-product the title compound **2.132** as a yellow oil as a 0.5:1 mixture of **2.132**/**2.11** (13 mg, 45%).

- **^{1}H NMR** (400 MHz, $CDCl_3$): δ 7.79 – 7.71 (m, 2H, H_{Ar}), 7.35 – 7.28 (m, 2H, H_{Ar}), 6.18 (dd, *J* = 16.0 and 5.8 Hz, 1H, H_9), 5.66 (m, 1H, H_{10}), 4.75 (t, *J* = 6.0 Hz, 1H, NH), 4.12 (m, 1H, H_8), 2.96 – 2.87 (m, 3H, $2H_4 + H_{12}$), 2.42 (s, 3H, H_1), 2.18 (brs, 1H, OH), 1.53 – 1.34 (m, 6H, $2H_5 + 2H_6 + 2H_7$)
- **^{13}C NMR** (100 MHz, $CDCl_3$): δ 147.4 (C_9), 143.5 (C_2), 137.0 (C_3), 129.8 (2C, C_{Ar}), 127.2 (2C, C_{Ar}), 108.9 (C_{10}), 81.7 (C_{11}), 78.1 (C_{12}), 71.7 (C_8), 43.1 (C_4), 36.1 (C_5 or C_6 or C_7), 29.4 (C_5 or C_6 or C_7), 22.2 (C_5 or C_6 or C_7), 21.7 (C_1)
- **HRMS**: Calculated for $C_{16}H_{21}NO_3SNa$ $[M+Na]^+$: 330.1134, Found: 330.1135

4-Methyl-*N*-(5-(2,2,2-trifluoroethoxy)non-6-en-8-yn-1-yl)benzenesulfonamide (2.133)

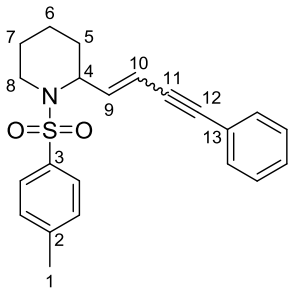


Formula: $C_{18}H_{22}F_3NO_3S$ **Mass**: 389.4 g.mol^{-1}

To a solution of substrate **2.11** (26 mg, 0.08 mmol, 1 equiv) in TFE (1.0 mL, 0.09 M) was added $FeCl_3$•$6H_2O$ (1.1 mg, 0.004 mmol, 5 mol %) and the reaction mixture was stirred at rt for 17 h. The solvent was removed under reduced pressure. Purification of the crude product by flash chromatography on silica gel (gradient of eluent PE/EtOAc) afforded as a by-product the title compound **2.133** as a clear yellow oil as a 80:20 mixture of (*E*)/(*Z*) isomers (18 mg, 55%).

- **IR** (neat): 3285, 1599, 1495, 1430, 1322, 1305, 1277, 1155, 1121, 1094, 1019, 965 cm^{-1}
- **^{1}H NMR** (400 MHz, $CDCl_3$): δ 7.75 (d, *J* = 8.2 Hz, 2H, H_{Ar}), 7.31 (d, *J* = 8.2 Hz, 2H, H_{Ar}), 6.00 (dd, *J* = 16.1 and 7.5 Hz, 0.8H, H_{9E}), 5.81 (dd, *J* = 11.5 and 8.3 Hz, 0.2H, H_{9Z}), 5.70 (dd, *J* = 11.5 and 2.0 Hz, 0.2H, H_{10Z}), 5.64 (ddd, *J* = 16.1, 2.2 and 1.1 Hz, 0.8H, H_{10E}), 4.63 (m, 1H, NH), 4.41 (m, 0.2H, H_{8Z}), 3.88 – 3.59 (m, 2.8H, $H_{8E} + 2H_{13}$), 3.16 (m, 0.2H, H_{12Z}), 2.97 – 2.89 (m, 2.8H, $2H_4 + H_{12E}$), 2.43 (s, 3H, H_1), 1.63 – 1.24 (m, 6H, $2H_5 + 2H_6 + 2H_7$)
- **^{13}C NMR** (100 MHz, $CDCl_3$): δ 143.5 ($C_2 + C_{9E}$), 143.4 (C_{9Z}), 137.0 (C_3), 129.8 (2C, C_{Ar}), 127.2 (2C, C_{Ar}), 124.1 (q, *J* = 278.2 Hz, C_{14}), 112.7 (C_{10Z}), 112.2 (C_{10E}), 83.7 (C_{11E} and/or C_{11Z} and/or C_{12Z}), 81.4 (C_{8E}), 80.9 (C_{12E}), 79.0 (C_{11E} and/or C_{11Z} and/or C_{12Z}), 78.5 (C_{8Z}), 66.1 (q, *J* = 33.7 Hz, C_{13Z}), 66.0 (q, *J* = 34.3 Hz, C_{13E}), 43.1 (C_{4Z}), 43.0 (C_{4E}), 34.5 (C_{5E} or C_{6E} or C_{7E}), 34.1 (C_{5Z} or C_{6Z} or C_{7Z}), 29.5 (C_{5Z} or C_{6Z} or C_{7Z}), 29.4 (C_{5E} or C_{6E} or C_{7E}), 22.1 (C_5 or C_6 or C_7), 21.6 (C_1)
- **MS** (EI, 70 eV) *m/z* (%): Isomer (*E*) : 234 (12), 184 (20), 163 (27), 155 (60), 135 (9), 134 (35), 117 (9), 92 (12), 91 (100), 83 (9), 65 (23)
  Isomer (*Z*): 234 (13), 184 (26), 163 (24), 155 (68), 134 (32), 118 (8), 117 (42), 92 (15), 91 (100), 83 (9), 65 (22)
- **HRMS**: Calculated for $C_{18}H_{22}F_3NO_3SNa$ $[M+Na]^+$: 412.1165, Found: 412.1166

2-(4-Phenylbut-1-en-3-yn-1-yl)-1-tosylpiperidine (2.134)

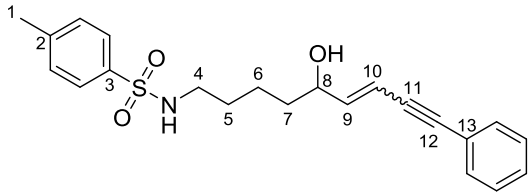


Formula: $C_{22}H_{23}NO_2S$ **Mass**: 365.5 g.mol^{-1}

Piperidine **2.134** was prepared according to the general procedure **GP-5** (17 h at rt) from substrate **2.9** (35 mg, 0.091 mmol) and was isolated as a colorless oil as a 80:20 mixture of (*E*)/(*Z*) isomers (21 mg, 63%).

- **IR** (neat): 1597, 1489, 1443, 1337, 1304, 1289, 1213, 1184, 1156, 1108, 1092, 1071, 1055, 1017, 982, 954, 931, 916 cm^{-1}
- **^{1}H NMR** (400 MHz, $CDCl_3$): δ 7.72 – 7.67 (m, 2H, H_{Ar}), 7.45 (m, 0.4H, $2H_{ArZ}$), 7.42 – 7.38 (m, 1.6H, H_{ArE}), 7.34 – 7.23 (m, 4.6H, $3H_{Ar}$ + $2H_{ArE}$), 7.23 (m, 0.4H, $2H_{ArZ}$), 6.07 (dd, *J* = 16.0 and 6.1 Hz, 0.8H, H_{9E}), 5.96 (dd, *J* = 11.0 and 8.6 Hz, 0.2H, H_{9Z}), 5.81 (dd, *J* = 16.0 and 1.7 Hz, 0.8H, H_{10E}), 5.59 (dd, *J* = 11.0 and 1.2 Hz, 0.2H, H_{10Z}), 4.91 (dt_{app}, *J* = 8.6 and 4.4 Hz, 0.2H, H_{4Z}), 4.68 (m, 0.8H, H_{4E}), 3.70 (dt_{app}, *J* = 13.4 and 2.8 Hz, 0.8H, H_{8E}), 3.57 (dt_{app}, *J* = 12.5 and 4.2 Hz, 0.2H, H_{8Z}), 3.09 – 2.94 (m, 1H, $H_{8'}$), 2.40 (s, 2.4H, $3H_{1E}$), 2.37 (s, 0.6H, $3H_{1Z}$), 1.83 (m, 0.4H, $2H_{5Z}$), 1.73 – 1.67 (m, 1.6H, $2H_{5E}$), 1.60 – 1.36 (m, 4H, $2H_6$ + $2H_7$)
- **^{13}C NMR** (100 MHz, $CDCl_3$): δ 143.2 (C_{2E}), 143.1 (C_{2Z}), 140.3 (C_{9E}), 139.6 (C_{9Z}), 137.5 (C_{3E}), 136.2 (C_{3Z}), 131.7 ($2C_{ArZ}$), 131.6 ($2C_{ArE}$), 129.7 ($2C_{ArE}$), 129.5 ($2C_{ArZ}$), 128.6 (C_{ArZ}), 128.47 (C_{ArE}), 128.45 ($2C_{ArE}$), 128.4 ($2C_{ArZ}$), 127.8 ($2C_{ArZ}$), 127.5 ($2C_{ArE}$), 123.3 (C_{13E}), 123.2 (C_{13z}), 112.6 (C_{10E}), 110.0 (C_{10Z}), 96.1 (C_{12Z}), 90.6 (C_{12E}), 87.3 (C_{11E}), 85.2 (C_{11Z}), 54.9 (C_{4E}), 54.1 (C_{4Z}), 43.1 (C_{8Z}), 42.0 (C_{8E}), 31.4 (C_{5Z}), 30.2 (C_{5E}), 25.4 (C_{6Z} or C_{7Z}), 25.0 (C_{6E} or C_{7E}), 21.62 (C_{1E}), 21.59 (C_{1Z}), 20.2 (C_{6Z} or C_{7Z}), 19.3 (C_{6E} or C_{7E})
- **MS** (EI, 70 eV) *m/z* (%): (*Z*)-**2.134**: 210 (100), 209 (30), 208 (57), 182 (32), 180 (26), 117 (18), 115 (26), 105 (40), 91 (60), 82 (29), 55 (18)
  (*E*)-**2.134** : 210 (100), 209 (27), 208 (57), 182 (28), 180 (22), 115 (20), 105 (34), 91 (56), 82 (42), 55 (22)
- **HRMS**: Calculated for $C_{22}H_{24}NO_2S$ $[M+H]^+$: 366.1522, Found: 366.1526

***N*-(5-Hydroxy-9-phenylnon-6-en-8-yn-1-yl)-4-methylbenzenesulfonamide (2.135)**



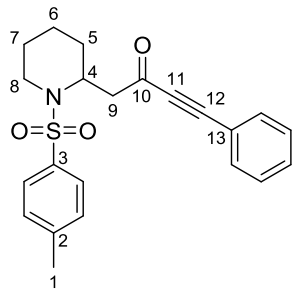
Formula: $C_{22}H_{25}NO_3S$ **Mass**: 383.5 g.mol^{-1}

To a solution of substrate **2.9** (33 mg, 0.09 mmol, 1 equiv) in CH_3CN (1.0 mL, 0.09 M) was added $FeCl_3$•$6H_2O$ (1.2 mg, 0.005 mmol, 5 mol %) and the reaction mixture was stirred at rt for 17 h. The

solvent was removed under reduced pressure. Purification of the crude product by flash chromatography on silica gel (gradient of eluent PE/EtOAc) afforded as a by-product the title compound **2.135** as a clear yellow oil as a 60:40 mixture of (*E*)/(*Z*) isomers (16 mg, 50%).

- **IR** (neat): 3487, 3281, 1720, 1675, 1598, 1490, 1443, 1324, 1157, 1093, 957 cm^{-1}
- **^{1}H NMR** (400 MHz, $CDCl_3$): δ 7.79 – 7.68 (m, 2H, H_{Ar}), 7.45 – 7.39 (m, 2H, H_{Ar}), 7.35 – 7.28 (m, 5H, H_{Ar}), 6.17 (dd, *J* = 15.9 and 6.2 Hz, 0.6H, H_{9E}), 5.91 (m, 1H, H_{9Z} + H_{10E}), 5.76 (dd, *J* = 10.9 and 0.9 Hz, 0.4H, H_{10Z}), 4.72 (q_{app}, *J* = 6.9 Hz, 0.4H, H_{8Z}), 4.51 (brt, *J* = 5.8 Hz, 0.6H, NH), 4.43 (brt, *J* = 5.8 Hz, 0.4H, NH), 4.17 (m, 0.6H, H_{8E}), 2.99 – 2.89 (m, 2H, H_4), 2.43 (s, 1.8H, $3H_{1E}$), 2.41 (s, 1.2H, $3H_{1Z}$), 1.57 – 1.22 (m, 6H, $2H_5$ + $2H_6$ + $2H_7$)
- **^{13}C NMR** (100 MHz, $CDCl_3$):[384] δ 145.4 (C_{9E}), 145.0 (C_{9Z}), 143.6 (C_{2E}), 143.5 (C_{2Z}), 137.0 (C_3), 131.63 ($2C_{ArE}$), 131.56 ($2C_{ArZ}$), 129.9 ($2C_{ArE}$), 129.8 ($2C_{ArZ}$), 128.7 (C_{ArE}), 128.6 (C_{ArZ}), 128.5 ($2C_{ArE}$), 128.4 ($2C_{ArZ}$), 127.23 ($2C_{ArE}$), 127.22 ($2C_{ArZ}$), 123.3 (C_{13}), 110.31 (C_{10Z}), 110.27 (C_{10E}), 87.3 (C_{12E} or C_{11E}), 77.2 (C_{12E} or C_{11E}), 72.1 (C_{8E}), 70.0 (C_{8Z}), 43.2 (C_{4Z}), 43.1 (C_{4E}), 36.3 (C_{5E} or C_{6E} or C_{7E}), 36.0 (C_{5Z} or C_{6Z} or C_{7Z}), 29.8 (C_{5Z} or C_{6Z} or C_{7Z}), 29.5 (C_{5E} or C_{6E} or C_{7E}), 22.3 (C_5 or C_6 or C_7), 21.7 (C_1)
- **HRMS**: Calculated for $C_{22}H_{25}NO_3SNa$ $[M+Na]^+$: 406.1447, Found: 406.1449

4-Phenyl-1-(1-tosylpiperidin-2-yl)but-3-yn-2-one (2.136)



Formula: $C_{22}H_{23}NO_3S$ **Mass**: 381.5 $g.mol^{-1}$

To a solution of substrate **2.9** (28 mg, 0.07 mmol, 1 equiv) in TFE (0.08 mL, 0.09 M) was added $FeCl_3$•$6H_2O$ (1.1 mg, 0.004 mmol, 5 mol %) and the reaction mixture was stirred at rt for 17 h. The solvent was removed under reduced pressure. Purification of the crude product by flash chromatography on silica gel (gradient of eluent PE/EtOAc) afforded as a by-product the title compound **2.136** as a colorless oil (2 mg, 7%).

- **IR** (neat): 2359, 2203, 1731, 1668, 1598, 1491, 1445, 1380, 1337, 1304, 1288, 1157, 1092, 1055, 993, 960, 930 cm^{-1}
- **^{1}H NMR** (400 MHz, $CDCl_3$): δ 7.76 – 7.70 (m, 2H, H_{Ar}), 7.64 – 7.58 (m, 2H, H_{Ar}), 7.48 (m, 1H, H_{Ar}), 7.44 – 7.38 (m, 2H, H_{Ar}), 7.29 – 7.26 (m, 2H, H_{Ar}), 4.76 (brs_{app}, 1H, H_4), 3.81 (m, 1H, H_8), 3.01 (dd, *J* = 15.6 and 9.7 Hz, 1H, H_9), 2.93 (m, 1H, $H_{8'}$), 2.78 (dd, *J* = 15.6 and 4.7 Hz, 1H, $H_{9'}$), 2.39 (s, 3H, H_1), 1.66 – 1.21 (m, 6H, $2H_5$ + $2H_6$ + $2H_7$)

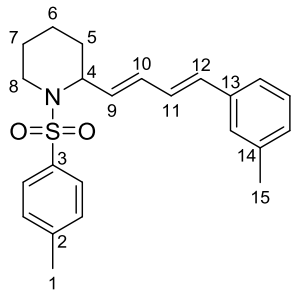
[384] As a low quantity of product was isolated, a low signal-to-noise ratio was obtained : C_{11Z} and C_{12Z} were not detected.

- **^{13}C NMR** (100 MHz, $CDCl_3$):[385] δ 184.9 (C_{10}), 143.6 (C_2), 133.4 (2C, C_{Ar}), 131.1 (C_{Ar}), 129.9 (2C, C_{Ar}), 128.8 (2C, C_{Ar}), 127.3 (2C, C_{Ar}), 87.7 (C_{12}), 85.6 (C_{11}), 49.2 (C_4), 45.7 (C_9), 41.3 (C_8), 28.0 (C_5 or C_6 or C_7), 24.9 (C_5 or C_6 or C_7), 21.6 (C_1), 18.5 (C_5 or C_6 or C_7)
- **HRMS**: Calculated for $C_{22}H_{23}NO_3SNa$ $[M+Na]^+$: 404.1291, Found: 404.1285

[385] As a low quantity of product was isolated, a low signal-to-noise ratio was obtained : C_3 and C_{13} were not detected.

Post-functionalisation

2-((1*E*,3*E*)-4-(*m*-Tolyl)buta-1,3-dien-1-yl)-1-tosylpiperidine (2.110)

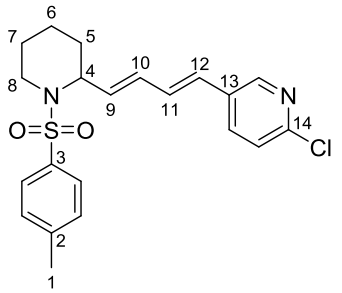


Formula: $C_{23}H_{27}NO_2S$ **Mass**: 381.5 g.mol^{-1}

In a vial were added successively piperidine **2.80** (50 mg, 0.17 mmol, 1 equiv), 1-iodo-3-methylbenzene **2.109** (56 mg, 0.26 mmol, 1.5 equiv), Et_3N (36 µL, 0.26 mmol, 1.5 equiv), tris(2-methylphenyl)phosphine (10.4 mg, 0.034 mmol, 20 mol %), DMF (2.5 mL, 0.07 M) and $Pd(OAc)_2$ (1.9 mg, 8.6 µmol, 5 mol %). The vial was sealed and heated at 115 °C for 18 h, then cooled to rt. H_2O was added, the two phases were separated and the aqueous layer was extracted with Et_2O. The combined organic layers were washed with brine, dried over Na_2SO_4, filtered and concentrated under reduced pressure. Purification of the crude product by flash chromatography on silica gel (gradient of eluent pentane/Et_2O = 100:0 to 95:5 to 9:1) afforded the title compound **2.110** as a brown oil with traces of some inseparable impurities (40 mg, 61%).

- **IR** (neat): 1598, 1491, 1445, 1377, 1336, 1304, 1289, 1216, 1184, 1155, 1092, 1054, 1018, 989, 932, 917 cm^{-1}
- **^{1}H NMR** (400 MHz, $CDCl_3$): δ 7.67 (d, *J* = 8.2 Hz, 2H, H_{Ar}), 7.26 – 7.23 (m, 2H, H_{Ar}), 7.19 – 7.15 (m, 3H, H_{Ar}), 7.04 (m, 1H, H_{Ar}), 6.59 (dd, *J* = 15.7 and 10.3 Hz, 1H, H_{11}), 6.43 (d, *J* = 15.7 Hz, 1H, H_{12}), 6.21 (ddd, *J* = 15.4, 10.3 and 1.6 Hz, 1H, H_{10}), 5.63 (dd, *J* = 15.4 and 6.7 Hz, 1H, H_9), 4.69 (m, 1H, H_4), 3.71 (m, 1H, H_8), 2.97 (td_{app}, *J* = 12.2 and 3.1 Hz, 1H, $H_{8'}$), 2.37 (s, 3H, H_1), 2.34 (s, 3H, H_{15}), 1.74 – 1.67 (m, 2H, H_5), 1.61 – 1.44 (m, 4H, $2H_6$ + $2H_7$)
- **^{13}C NMR** (100 MHz, $CDCl_3$): δ 143.0 (C_2), 138.2 (C_3 or C_{13} or C_{14}), 137.7 (C_3 or C_{13} or C_{14}), 137.2 (C_3 or C_{13} or C_{14}), 132.9 (C_{10} or C_{12}), 132.8 (C_{10} or C_{12}), 130.5 (C_9), 129.5 (2C, C_{Ar}), 128.6 (C_{11} or C_{Ar}), 128.5 (C_{11} or C_{Ar}), 128.0 (C_{Ar}), 127.5 (2C, C_{Ar}), 127.1 (C_{Ar}), 123.6 (C_{Ar}), 54.9 (C_4), 41.9 (C_8), 30.5 (C_5), 25.2 (C_6 or C_7), 21.6 (C_1 or C_{15}), 21.5 (C_1 or C_{15}), 19.3 (C_6 or C_7)
- **MS** (EI, 70 eV) *m/z* (%): 220 (26), 206 (15), 205 (100), 177 (14), 145 (14), 105 (11), 91 (10), 81 (11), 67 (8), 57 (47), 55 (10)
- **HRMS**: Calculated for $C_{23}H_{27}NO_2SNa$ $[M+Na]^+$: 404.1655, Found: 404.1655

2-Iodo-5-((1*E*,3*E*)-4-(1-tosylpiperidin-2-yl)buta-1,3-dien-1-yl)pyridine (2.112)

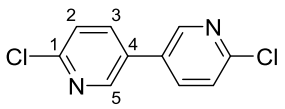


Formula: $C_{21}H_{23}ClN_2O_2S$ **Mass**: 402.9 g.mol^{-1}

In a vial were added successively piperidine **2.80** (50 mg, 0.17 mmol, 1 equiv), 2-chloro-5-iodopyridine **2.111** (53 mg, 0.22 mmol, 1.3 equiv), Et_3N (36 µL, 0.26 mmol, 1.5 equiv), tris(2-methylphenyl)phosphine (10.4 mg, 0.034 mmol, 20 mol %), DMF (2.5 mL, 0.07 M) and $Pd(OAc)_2$ (1.9 mg, 8.6 µmol, 5 mol %). The vial was sealed and heated at 115 °C for 18 h, then cooled to rt. H_2O was added, the two phases were separated and the aqueous layer was extracted with Et_2O. The combined organic layers were washed with brine, dried over Na_2SO_4, filtered and concentrated under reduced pressure. Purification of the crude product by flash chromatography on silica gel (gradient of eluent pentane/Et_2O = 100:0 to 9:1 to 85:15 to 8:2) afforded the title compound **2.112** as a yellow oil (32 mg, 46%).

- **IR** (neat): 1597, 1579, 1556, 1494, 1460, 1377, 1336, 1304, 1289, 1215, 1184, 1156, 1102, 1055, 1019, 991, 933 cm^{-1}
- **^{1}H NMR** (400 MHz, $CDCl_3$): δ 8.35 (d, *J* = 2.6 Hz, 1H, H_{Ar}), 7.68 (d, *J* = 8.3 Hz, 2H, H_{Ar}), 7.64 (dd, *J* = 8.3 and 2.6 Hz, 1H, H_{Ar}), 7.29 – 7.25 (m, 3H, H_{Ar}), 6.67 (dd, *J* = 15.7 and 10.4 Hz, 1H, H_{11}), 6.41 (d, *J* = 15.7 Hz, 1H, H_{12}), 6.26 (ddd, *J* = 15.3, 10.4 and 1.4 Hz, 1H, H_{10}), 5.77 (dd, *J* = 15.3 and 6.1 Hz, 1H, H_9), 4.69 (m, 1H, H_4), 3.69 (dt_{app}, *J* = 13.4 and 3.0 Hz, 1H, H_8), 3.00 (m, 1H, $H_{8'}$), 2.39 (s, 3H, H_1), 1.73 – 1.67 (m, 2H, H_5), 1.62 – 1.53 (m, 2H, H_6 + H_7), 1.52 – 1.36 (m, 2H, $H_{6'}$ + $H_{7'}$)
- **^{13}C NMR** (100 MHz, $CDCl_3$): δ 149.9 (C_{14}), 147.9 (C_{Ar}), 143.1 (C_2), 137.7 (C_3), 135.3 (C_{Ar}), 133.5 (C_9), 132.0 (C_{13}), 131.9 (C_{10}), 130.9 (C_{11}), 129.6 (2C, C_{Ar}), 127.5 (2C, C_{Ar}), 127.2 (C_{12}), 124.3 (C_{Ar}), 54.8 (C_4), 42.0 (C_8), 30.2 (C_5), 25.0 (C_6 or C_7), 21.6 (C_1), 19.4 (C_6 or C_7)
- **HRMS**: Calculated for $C_{21}H_{23}ClN_2O_2SNa$ $[M+Na]^+$: 425.1061, Found: 425.1060

6,6'-Dichloro-3,3'-bipyridine (2.113)



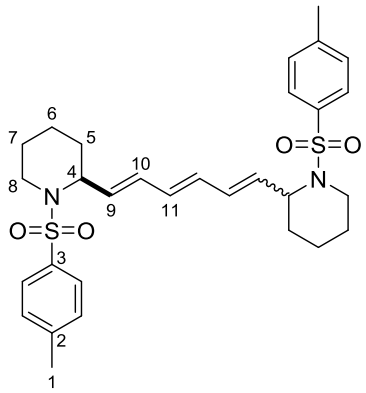
Formula: $C_{10}H_6Cl_2N_2$ **Mass**: 225.1 g.mol^{-1}

Title compound **2.113** was isolated as a by-product as a colorless oil (9 mg, 23%) during the previously described formation of **2.112**.

- **IR** (neat): 1598, 1580, 1548, 1455, 1337, 1304, 1289, 1214, 1184, 1157, 1111, 1093, 1056, 1018, 925, 933 cm^{-1}

- **^{1}H NMR** (400 MHz, $(CD_3)_2CO$): δ 8.67 (dd, *J* = 2.7 and 0.6 Hz, 2H, H_5), 8.11 (dd, *J* = 8.3 and 2.7 Hz, 2H, H_3), 7.52 (dd, *J* = 8.3 and 0.6 Hz, 2H, H_2)
- **^{13}C NMR** (100 MHz, $(CD_3)_2CO$): δ 156.2 (2C, C_1), 153.3 (2C, C_5), 143.0 (2C, C_3), 136.7 (2C, C_4), 129.7 (2C, C_2)
- **HRMS**: Calculated for $C_{10}H_6Cl_2N_2Na$ $[M+Na]^+$: 246.9800, Found: 246.9800

(1*E*,3*E*,5*E*)-1,6-Bis(1-tosylpiperidin-2-yl)hexa-1,3,5-triene (2.115)

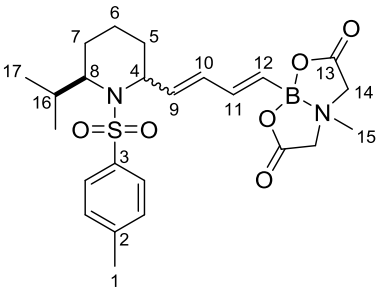


Formula: $C_{30}H_{38}N_2O_4S_2$ **Mass**: 554.8 g.mol^{-1}

To a solution of piperidine **2.80** (60 mg, 0.21 mmol, 1.2 equiv) in CH_2Cl_2 (0.3 mL, 0.5 M) were added vinylboronic acid MIDA ester **2.114** (31 mg, 0.17 mmol, 1 equiv) and Grubbs II catalyst (**G-II**) (10 mol %). After 24 h at 50 °C, the solvent was evaporated under reduced pressure. Purification of the crude product by flash chromatography on silica gel (gradient of eluent PE/Et_2O = 100:0 to 9:1 to 7:3) afforded as a by-product the title compound **2.115** as a colorless oil as a mixture of two unseparable diastereomers (a/b) with traces of some inseparable impurities (39 mg, 41%).

- **IR** (neat): 2938, 1598, 1445, 1336, 1304, 1215, 1183, 1155, 1093, 1055, 1002 cm^{-1}
- **^{1}H NMR** (400 MHz, $CDCl_3$): δ 7.67 – 7.63 (m, 4H, H_{Ar}), 7.29 – 7.22 (m, 4H, H_{Ar}), 6.18 – 5.91 (m, 4H, $2H_{10}$ + $2H_{11}$), 5.54 (ddd, *J* = 14.8, 5.9 and 3.7 Hz, 2H, H_9), 4.65 (brs_{app}, 2H, H_4), 3.67 (brd_{app}, *J* = 13.2 Hz, 2H, H_8), 2.94 (m, 2H, $H_{8'}$), 2.41 (s, 3H, H_{1a}), 2.40 (s, 3H, H_{1b}), 1.69 – 1.33 (m, 12H, $4H_5$ + $4H_6$ + $4H_7$)
- **^{13}C NMR** (100 MHz, $CDCl_3$): δ 143.1 (2C, C_2), 137.80 ($2C_{3a}$), 137.77 ($2C_{3b}$), 132.5 ($2C_{10a}$ or $2C_{10b}$ or $2C_{11a}$ or $2C_{11b}$), 132.4 ($2C_{10a}$ or $2C_{10b}$ or $2C_{11a}$ or $2C_{11b}$), 132.1 ($2C_{10}$ or $2C_{11}$), 131.0 ($2C_{9a}$), 130.9 ($2C_{9b}$), 129.6 (4C, C_{Ar}), 127.5 (4C, C_{Ar}), 54.78 ($2C_{4a}$), 54.77 ($2C_{4b}$), 41.9 ($2C_{8a}$), 41.8 ($2C_{8b}$), 30.34 ($2C_{5a}$), 30.28 ($2C_{5b}$), 25.1 ($2C_6$ or $2C_7$), 21.6 (2C, C_1) 19.3 ($2C_6$ or $2C_7$)
- **MS** (EI, 70 eV) *m/z* (%): 220 (28), 206 (15), 205 (100), 177 (13), 145 (14), 105 (10), 81 (11), 67 (8), 57 (39), 55 (8)
- **HRMS**: Calculated for $C_{30}H_{38}N_2O_4S_2Na$ $[M+Na]^+$: 577.2165, Found: 577.2166

8-((1*E*,3*E*)-4-(6-*Iso*propyl-1-tosylpiperidin-2-yl)buta-1,3-dien-1-yl)-4-methyldihydro-4l4,8l4-[1,3,2]oxazaborolo[2,3-b][1,3,2]oxazaborole-2,6(3H,5H)-dione (2.116)

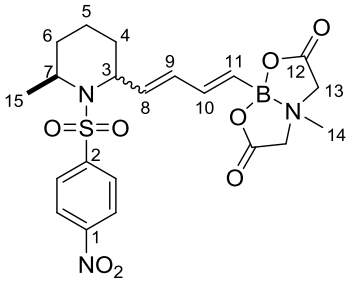


Formula: $C_{24}H_{33}BN_2O_6S$ **Mass**: 488.4 g.mol^{-1}

In a vial were added successively a 9:1 mixture of *cis*/*trans* diastereomers of piperidine **2.93** (18 mg, 0.054 mmol, 1 equiv) in CH_2Cl_2 (0.1 mL, 0.5 M), vinylboronic acid MIDA ester **2.114** (9.9 mg, 0.054 mmol, 1 equiv) and the Grubbs I catalyst (**G-I**) (4.4 mg, 5.4 µmol, 10 mol %). The vial was sealed, heated at 50 °C for 17 h and then allowed to reach rt. Grubbs I catalyst (**G-I**) (4.4 mg, 5.4 µmol, 10 mol %) was then added and the vial was sealed and heated at 50 °C for 7 h. The solvent was evaporated under reduced pressure. Purification of the crude product by flash chromatography on silica gel (gradient of eluent PE/EtOAc = 100:0 to 7:3 then Et_2O/acetone 8:2 to 7:3) afforded the title compound **2.116** as a brown oil as a mixture of *cis*/*trans* diastereomers (91:9) which could not be separated from *trans*-2-phenylvinylboronic acid MIDA ester **2.117** (**2.116**/**2.117** = 73:27) (yield estimated in **2.116**: 18 mg, 68%). Only the *cis*-diastereoisomer of compound **2.116** is described.

- **IR** (neat): 1760, 1700, 1600, 1494, 1458, 1334, 1286, 1247, 1215, 1161, 1119, 1091, 1027, 1006, 951 cm^{-1}
- **^{1}H NMR** (400 MHz, $(CD_3)_2CO$): 7.78 (d, *J* = 8.3 Hz, 2H, H_{Ar}), 7.42 (d, *J* = 8.3 Hz, 2H, H_{Ar}), 6.58 (dd, *J* = 17.4 and 10.3 Hz, 1H, H_{11}), 6.33 (m, 1H, H_{10}), 5.99 (dd, *J* = 15.5 and 6.0 Hz, 1H, H_9), 5.70 (d, *J* = 17.4 Hz, 1H, H_{12}), 4.62 (t_{app}, *J* = 6.0 Hz, 1H, H_4), 4.22 (d, *J* = 16.8 Hz, 2H, H_{14}), 4.03 (d, *J* = 16.8 Hz, 2H, $H_{14'}$), 3.62 (dd_{app}, *J* = 10.9 and 5.6 Hz, 1H, H_8), 3.00 (s, 3H, H_{15}), 2.43 (s, 3H, H_1), 2.07 (m, 1H, H_{16}), 1.74 (m, 1H, H_5), 1.69 – 1.60 (m, 2H, $H_6 + H_7$), 1.24 (m, 1H, $H_{6'}$), 1.18 – 1.08 (m, 2H, $H_{5'} + H_{7'}$), 1.02 (d, *J* = 6.6 Hz, 3H, H_{17}), 0.86 (d, *J* = 6.6 Hz, 3H, $H_{17'}$)
- **^{13}C NMR** (100 MHz, $(CD_3)_2CO$): δ 169.05 (2C, C_{13}), 143.7 (C_2), 142.9 (C_{11}), 140.4 (C_3), 136.0 (C_9), 134.3 (C_{10}), 130.6 (2C, C_{Ar}), 127.8 (2C, C_{Ar}), 62.4 (2C, $C_{14} + C_{14'}$), 60.6 (C_8), 53.6 (C_4), 47.5 (C_{15}), 30.6 (C_{16}), 27.5 (C_7), 25.6 (C_5), 21.4 (2C, $C_1 + C_{17}$), 20.9 ($C_{17'}$), 15.0 (C_6)
  The C_{12} carbon, linked to the atom of bore, is not visible because of quadripolar relaxation.
- **HRMS**: Calculated for $C_{24}H_{33}B[11]N_2O_6SNa$ $[M+Na]^+$: 511.2045, Found: 511.2039

4-Methyl-8-((1*E*,3*E*)-4-(6-methyl-1-((4-nitrophenyl)sulfonyl)piperidin-2-yl)buta-1,3-dien-1-yl)dihydro-4l4,8l4-[1,3,2]oxazaborolo[2,3-b][1,3,2]oxazaborole-2,6(3H,5H)-dione (2.118)

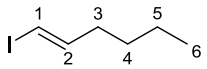


Formula: $C_{21}H_{26}BN_3O_8S$ **Mass**: 491.3 g.mol^{-1}

In a vial were added successively a 85:15 mixture of *cis*/*trans* diastereomers of piperidine **2.96** (17 mg, 0.050 mmol, 1.2 equiv) in CH_2Cl_2 (0.08 mL, 0.5 M), vinylboronic acid MIDA ester **2.114** (7.7 mg, 0.042 mmol, 1 equiv) and the Grubbs I catalyst (**G-I**) (3.5 mg, 4.2 µmol, 10 mol %). The vial was sealed, heated at 50 °C for 17 h and then allowed to reach rt. The solvent was evaporated under reduced pressure. Purification of the crude product by flash chromatography on silica gel (gradient of eluent Et_2O/acetone = 8:2 to 7:3) afforded the title compound **2.118** as a brown oil as a 83:17 mixture of *cis*/*trans* diastereomers which could not be separated from *trans*-2-phenylvinylboronic acid MIDA ester **2.117** (**2.118/2.117** = 89:11) (estimated in **2.118**: 16 mg, 77%). Only the *cis*-diastereoisomer of compound **2.118** is described.

- **IR** (neat): 1762, 1700, 1605, 1530, 1458, 1350, 1302, 1249, 1168, 1112, 1026, 1008 cm^{-1}
- **^{1}H NMR** (400 MHz, $(CD_3)_2CO$): 8.44 (d, *J* = 9.0 Hz, 2H, H_{Ar}), 8.18 (d, *J* = 9.0 Hz, 2H, H_{Ar}), 6.59 (dd, *J* = 17.4 and 10.2 Hz, 1H, H_{10}), 6.36 (m, 1H, H_9), 5.99 (dd, *J* = 15.5 and 5.6 Hz, 1H, H_8), 5.72 (d, *J* = 17.4 Hz, 1H, H_{11}), 4.77 (t_{app}, *J* = 5.6 Hz, 1H, H_3), 4.27 – 4.19 (m, 3H, H_7 + $2H_{13}$), 4.08 – 4.01 (m, 2H, $H_{13'}$), 3.02 (s, 3H, H_{14}), 1.86 – 1.68 (m, 2H, H_4 + H_5), 1.50 – 1.32 (m, 4H, $H_{4'}$ + $H_{5'}$ + $2H_6$), 1.29 (d, *J* = 7.1 Hz, 3H, H_{15})
- **^{13}C NMR** (100 MHz, $(CD_3)_2CO$): δ 169.0 (2C, C_{12}), 150.9 (C_1 or C_2), 148.5 (C_1 or C_2), 142.8 (C_{11}), 136.6 (C_9), 134.6 (C_{10}), 129.0 (2C, C_{Ar}), 125.4 (2C, C_{Ar}), 62.4 (2C, C_{13}), 54.0 (C_3), 49.9 (C_7), 47.5 (C_{14}), 29.9 (C_6), 28.9 (C_4), 22.0 (C_{15}), 14.5 (C_5)
  The C_{11} carbon, linked to the atom of bore, is not visible because of quadripolar relaxation.
- **HRMS**: Calculated for $C_{21}H_{26}B[11]N_3O_8SNa$ $[M+Na]^+$: 514.1426, Found: 514.1424

(*E*)-1-Iodohex-1-ene (2.119)[386]



Formula: $C_6H_{11}I$ **Mass**: 210.1 g.mol^{-1}

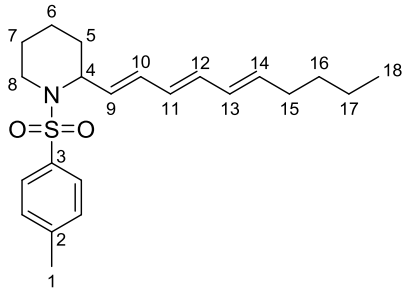
To a solution of 1-hexyne (1.0 mL, 8.64 mmol, 1.3 equiv) in THF (3.0 mL) at -40 °C was added DIBAL-H (1.0 M in hexane, 6.7 mL, 6.72 mmol, 1.0 equiv). The reaction mixture was warmed to rt and then heated at 50 °C for 3 h. The solvent was then concentrated under reduced pressure. THF was added and the resulting solution was cooled to -50 °C before a solution of I_2 (4.4 g, 17.3 mmol, 2.6 equiv) in THF (3.0 mL) was added. The reaction mixture was stirred at rt for 1 h and after completion of the reaction, an aqueous 20% sulfuric acid solution was added dropwise. The reaction mixture was then poured onto a mixture of an aqueous 20% sulfuric acid solution and ice. The two phases were separated, the aqueous layer was extracted with pentane and the combined organic layers were washed with $Na_2S_2O_3$, dried over Na_2SO_4, filtered and concentrated under reduced pressure to afford the title compound **2.119** as a brown oil (735 mg, 53%).

- **^{1}H NMR** (400 MHz, $CDCl_3$): δ 6.51 (dt, *J* = 14.4 and 7.2 Hz, 1H, H_2), 5.97 (dt, *J* = 14.3 and 1.5 Hz, 1H, H_1), 2.05 (dt, *J* = 8.4 and 7.2 Hz, 2H, H_3), 1.40 – 1.27 (m, 4H, $2H_4$ + $2H_5$), 0.89 (t, *J* = 7.1 Hz, 3H, H_6)

[386] Das, B.; Damodar, K.; Bhunia, N. *J. Org. Chem.* **2006**, *74*, 5607-5615.

- **^{13}C NMR** (100 MHz, $CDCl_3$): δ 147.4 (C_2), 74.9 (C_1), 36.4 (C_3), 31.2 (C_4 or C_5), 22.7 (C_4 or C_5), 14.5 (C_6)
-

2-((1*E*,3*E*,5*E*)-Deca-1,3,5-trien-1-yl)-1-tosylpiperidine (2.120)

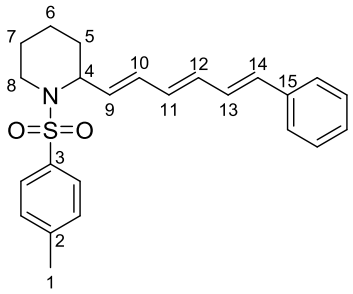


Formula: $C_{22}H_{31}NO_2S$ **Mass**: 373.6 g.mol^{-1}

To a flask containing 2-dicyclohexylphosphino-2′,6′-dimethoxybiphenyl (SPhos) (1.3 mg, 3.3 µmol, 4 mol %) was added $Pd(OAc)_2$ (0.4 mg, 1.6 µmol, 2 mol %) and the flask was flushed with argon. Then, THF (0.7 mL, 0.1 M) was added and the mixture was stirred at rt for 30 min (brown solution). This mixture was then added to a solution of piperidine **2.88** (40 mg, 0.09 mmol, 1 equiv) and (1*E*)-1-iodohex-1-ene **2.119** (17.1 mg, 0.08 mmol, 1 equiv) in THF (0.7 mL, 0.1 M). An aqueous 10% NaOH solution (0.15 mL, 0.41 mmol, 5 equiv) was then added. The reaction mixture was stirred at rt for 17 h and was then quenched with the addition of a saturated aqueous NH_4Cl solution. The layers were separated and the aqueous layer was extracted with Et_2O. The combined organic layers were dried over Na_2SO_4 and concentrated under reduced pressure to give a black residue. Purification of the crude product by flash chromatography on silica gel (gradient of eluent pentane/Et_2O = 100:0 to 9:1) afforded the title compound **2.120** as a yellow oil (18 mg, 59%).

- **IR** (neat): 1598, 1495, 1453, 1338, 1304, 1214, 1184, 1156, 1093, 1055, 998, 931 cm^{-1}
- **^{1}H NMR** (400 MHz, $CDCl_3$): δ 7.65 (d, *J* = 8.3 Hz, 2H, H_{Ar}), 7.24 (d, *J* = 8.3 Hz, 2H, H_{Ar}), 6.14 – 5.89 (m, 4H, H_{10} + H_{11} + H_{12} + H_{13}), 5.71 (dt, *J* = 14.7 and 7.1 Hz, 1H, H_{14}), 5.46 (dd, *J* = 15.1 and 6.3 Hz, 1H, H_9), 4.63 (m, 1H, H_4), 3.68 (brd$_{app}$, *J* = 12.7 Hz, 1H, H_8), 2.93 (m, 1H, $H_{8'}$), 2.40 (s, 3H, H_1), 2.10 (q$_{app}$, *J* = 7.1 Hz, 2H, H_{15}), 1.70 – 1.64 (m, 2H, 2H_5 or 2H_6 or 2H_7 or 2H_{16} or 2H_{17}), 1.61 – 1.27 (m, 8H, 2H_5 or/+ 2H_6 or/+ 2H_7 or/+ 2H_{16} or/+ 2H_{17}), 0.90 (t, *J* = 7.1 Hz, 3H, H_{18})
- **^{13}C NMR** (100 MHz, $CDCl_3$): δ 143.0 (C_2), 137.8 (C_3), 136.2 (C_{14}), 133.6 (C_{10} or C_{11} or C_{12} or C_{13}), 132.9 (C_{10} or C_{11} or C_{12} or C_{13}), 130.2 (C_{10} or C_{11} or C_{12} or C_{13}), 129.51 (2C, C_{Ar}), 129.49 (C_{10} or C_{11} or C_{12} or C_{13}), 129.2 (C_9), 127.6 (2C, C_{Ar}), 54.9 (C_4), 41.9 (C_8), 32.6 (C_{15}), 31.5 (C_5 or C_6 or C_7 or C_{16} or C_{17}), 30.4 (C_5 or C_6 or C_7 or C_{16} or C_{17}), 25.2 (C_5 or C_6 or C_7 or C_{16} or C_{17}), 22.4 (C_5 or C_6 or C_7 or C_{16} or C_{17}), 21.6 (C_1), 19.3 (C_5 or C_6 or C_7 or C_{16} or C_{17}), 14.0 (C_{18})
- **HRMS**: Calculated for $C_{22}H_{31}NO_2SNa$ $[M+Na]^+$: 396.1968, Found: 396.1968

2-((1*E*,3*E*,5*E*)-6-Phenylhexa-1,3,5-trien-1-yl)-1-tosylpiperidine (2.121)

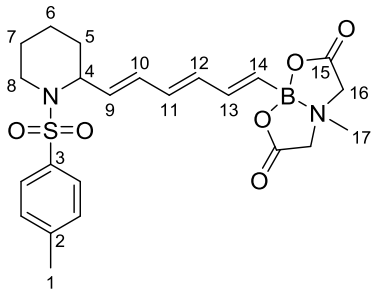


Formula: $C_{24}H_{27}NO_2S$ **Mass**: 393.5 g.mol^{-1}

To a flask containing 2-dicyclohexylphosphino-2′,6′-dimethoxybiphenyl (SPhos) (1.0 mg, 2.4 µmol, 4 mol %) was added $Pd(OAc)_2$ (0.3 mg, 1.2 µmol, 2 mol %). Then, THF (0.5 mL, 0.1 M) was added and the mixture was stirred at rt for 30 min (brown solution). This mixture was then added to a solution of piperidine **2.87** (25 mg, 0.06 mmol, 1 equiv) in THF (0.5 mL, 0.1 M). Then, *trans*-2-phenylvinylboronic acid MIDA ester **2.117** (15.5 mg, 0.06 mmol, 1 equiv) and an aqueous 10% NaOH solution (0.11 mL, 0.30 mmol, 5 equiv) were added. The reaction mixture was stirred at rt for 17 h and was then quenched with the addition of a saturated aqueous NH_4Cl solution. The layers were separated and the aqueous layer was extracted with Et_2O. The combined organic layers were dried over Na_2SO_4 and concentrated under reduced pressure to give a black residue. Purification of the crude product by flash chromatography on silica gel (gradient of eluent pentane/Et_2O = 100:0 to 9:1) afforded the title compound **2.121** as a brown oil with traces of some inseparable impurities (19 mg, 81%).

- **IR** (neat): 1597, 1493, 1447, 1337, 1304, 1213, 1184, 1156, 1093, 1055, 999, 965, 932 cm^{-1}
- **^{1}H NMR** (400 MHz, $CDCl_3$): δ 7.67 (d, *J* = 8.3 Hz, 2H, H_{Ar}), 7.42 – 7.38 (m, 2H, H_{Ar}), 7.35 – 7.30 (m, 2H, H_{Ar}), 7.28 – 7.20 (m, 3H, H_{Ar}), 6.78 (dd, *J* = 15.3 and 10.5 Hz, 1H, H_{13}), 6.56 (d, *J* = 15.3 Hz, 1H, H_{14}), 6.30 (m, 1H, H_{12}), 6.21 – 6.10 (m, 2H, H_{10} + H_{11}), 5.59 (m, 1H, H_9), 4.67 (m, 1H, H_4), 3.70 (brd_{app}, *J* = 13.6 Hz, 1H, H_8), 2.96 (m, 1H, $H_{8'}$), 2.41 (s, 3H, H_1), 1.73 – 1.66 (m, 2H, $2H_5$), 1.56 – 1.38 (m, 4H, $2H_6$ + $2H_7$)
- **^{13}C NMR** (100 MHz, $CDCl_3$): δ 143.1 (C_2), 137.8 (C_3 or C_{15}), 137.4 (C_3 or C_{15}), 133.4 (C_{12}), 132.9 (C_{10} or C_{11} or C_{14}), 132.8 (C_{10} or C_{11} or C_{14}), 132.4 (C_{10} or C_{11} or C_{14}), 130.7 (C_9), 129.6 (2C, C_{Ar}), 128.9 (C_{13}), 128.8 (2C, C_{Ar}), 127.7 (C_{Ar}), 127.6 (2C, C_{Ar}), 126.5 (2C, C_{Ar}), 54.9 (C_4), 42.0 (C_8), 30.4 (C_5), 25.2 (C_6 or C_7), 21.7 (C_1), 19.4 (C_6 or C_7)
- **HRMS**: Calculated for $C_{24}H_{27}NO_2SNa$ $[M+Na]^+$: 416.1655, Found: 416.1653

4-Methyl-8-((1*E*,3*E*,5*E*)-6-(1-tosylpiperidin-2-yl)hexa-1,3,5-trien-1-yl)dihydro-4l4,8l4-[1,3,2]oxazaborolo[2,3-b][1,3,2]oxazaborole-2,6(3H,5H)-dione (2.123)

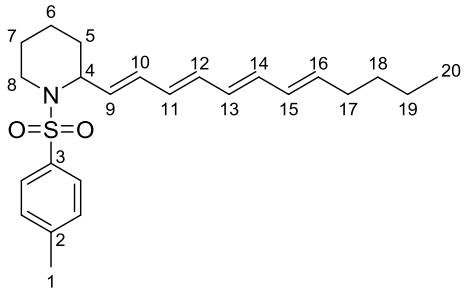


Formula: $C_{23}H_{29}BN_2O_6S$ **Mass**: 472.4 g.mol^{-1}

In a vial were added successively (*E*)-(2-iodovinyl)boronic acid MIDA ester **2.24** (60 mg, 0.19 mmol, 1 equiv), AgOAc (49 mg, 0.29 mmol, 1.5 equiv), $Pd(OAc)_2$ (2.2 mg, 0.010 mmol, 5 mol %), piperidine **2.80** (85 mg, 0.29 mmol, 1.5 equiv) and CH_3CN (1.3 mL, 0.15 M). The vial was sealed and heated at 80 °C for 17 h. The reaction mixture was then concentrated under reduced pressure to give a black residue. Purification of the crude product by flash chromatography on silica gel (gradient of eluent Et_2O/acetone = 8:2 to 7:3) afforded the title compound **2.123** as a yellow oil as a 1:1 mixture of two conformers (a/b) (71 mg, 77%).

- **IR** (neat): 1761, 1699, 1598, 1454, 1335, 1287, 1248, 1214, 1184, 1154, 1118, 1091, 1009, 956, 933 cm^{-1}
- **^{1}H NMR** (400 MHz, $(CD_3)_2CO$): 7.69 (d, *J* = 8.4 Hz, 2H, H_{Ar}), 7.37 (d, *J* = 8.4 Hz, 2H, H_{Ar}), 6.59 (dd, *J* = 17.4 and 9.9 Hz, 1H, H_{13}), 6.36 – 6.08 (m, 3H, H_{10} + H_{11} + H_{12}), 5.76 – 5.67 (m, 2H, H_9 + H_{14}), 4.61 (m, 1H, H_4), 4.220 (d, *J* = 7.0 Hz, 1H, $2H_{16a}$), 4.215 (d, *J* = 7.0 Hz, 1H, $2H_{16b}$), 4.031 (d, *J* = 7.0 Hz, 1H, $2H_{16'a}$), 4.029 (d, *J* = 7.0 Hz, 1H, $2H_{16'b}$), 3.67 (m, 1H, H_8), 3.01 (m, 1H, $H_{8'}$), 3.00 (s, 3H, H_{17}), 2.40 (s, 3H, H_1), 1.72 – 1.43 (m, 6H, $2H_5$ + $2H_6$ + $2H_7$)
- **^{13}C NMR** (100 MHz, $(CD_3)_2CO$): δ 169.10 (2C, C_{15a}), 169.08 (2C, C_{15b}), 143.9 (C_2), 143.2 (C_{13}), 139.2 (C_3), 135.7 (C_9 or C_{10} or C_{11} or C_{12}), 133.7 (C_9 or C_{10} or C_{11} or C_{12}), 133.1 (C_9 or C_{10} or C_{11} or C_{12}), 132.6 (C_9 or C_{10} or C_{11} or C_{12}), 130.4 (2C, C_{Ar}), 128.2 (2C, C_{Ar}), 62.4 (2C, C_{16}), 55.6 (C_4), 47.5 (C_{17}), 42.5 (C_8), 30.9 (C_5 or C_6 or C_7), 25.7 (C_5 or C_6 or C_7), 21.5 (C_1), 19.9 (C_5 or C_6 or C_7)
  The carbon linked to the atom of bore is not visible because of quadripolar relaxation.
- **HRMS**: Calculated for $C_{23}H_{29}B[11]N_2O_6SNa$ $[M+Na]^+$: 495.1732, Found: 495.1732

2-((1*E*,3*E*,5*E*,7*E*)-Dodeca-1,3,5,7-tetraen-1-yl)-1-tosylpiperidine (2.124)

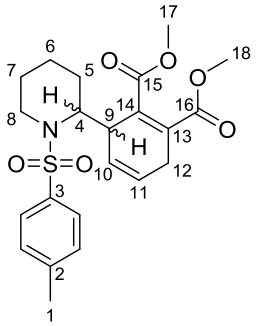


Formula: $C_{24}H_{33}NO_2S$ **Mass**: 399.6 g.mol^{-1}

To a flask containing 2-dicyclohexylphosphino-2',6'-dimethoxybiphenyl (SPhos) (1.2 mg, 3.0 µmol, 4 mol %) was added $Pd(OAc)_2$ (0.3 mg, 1.5 µmol, 2 mol %). Then, THF (0.6 mL, 0.1 M) was added and the mixture was stirred at rt for 30 min (brown solution). This mixture was then added to a solution of piperidine **2.123** (35 mg, 0.07 mmol, 1 equiv) and (1*E*)-1-iodohex-1-ene **2.119** (15.6 mg, 0.07 mmol, 1 equiv) in THF (0.6 mL). An aqueous 10% NaOH solution (0.13 mL, 0.37 mmol, 5 equiv) was then added. The reaction mixture was stirred at rt for 17 h and was then quenched with the addition of a saturated aqueous NH_4Cl solution. The layers were separated and the aqueous layer was extracted with Et_2O. The combined organic layers were dried over Na_2SO_4 and concentrated under reduced pressure to give a black residue. Purification of the crude product by flash chromatography on silica gel (gradient of eluent pentane/Et_2O = 100:0 to 9:1) afforded the title compound **2.124** as a yellow oil (15 mg, 51%).

- **IR** (neat): 1679, 1599, 1495, 1453, 1337, 1304, 1214, 1184, 1156, 1093, 1055, 1002, 932 cm^{-1}
- **^{1}H NMR** (400 MHz, $CDCl_3$): δ 7.65 (d, *J* = 8.2 Hz, 2H, H_{Ar}), 7.24 (d, *J* = 8.2 Hz, 2H, H_{Ar}), 6.25 – 5.99 (m, 6H, H_{10} + H_{11} + H_{12} + H_{13} + H_{14} + H_{15}), 5.74 (m, 1H, H_{16}), 5.49 (dd, *J* = 14.7 and 6.4 Hz, 1H, H_9), 4.64 (m, 1H, H_4), 3.68 (brd_{app}, *J* = 13.1 Hz, 1H, H_8), 2.93 (m, 1H, $H_{8'}$), 2.40 (s, 3H, H_1), 2.15 – 2.07 (m, 2H, H_{17}), 1.71 – 1.64 (m, 2H, $2H_5$ or $2H_6$ or $2H_7$ or $2H_{18}$ or $2H_{19}$), 1.57 – 1.26 (m, 8H, $2H_5$ or/+ $2H_6$ or/+ $2H_7$ or/+ $2H_{18}$ or/+ $2H_{19}$), 0.90 (t, *J* = 7.0 Hz, 3H, H_{20})
- **^{13}C NMR** (100 MHz, $CDCl_3$): δ 143.0 (C_2), 137.7 (C_3), 136.3 (C_{16}), 133.9 (C_{10} or C_{11} or C_{12} or C_{13} or C_{14} or C_{15}), 133.5 (C_{10} or C_{11} or C_{12} or C_{13} or C_{14} or C_{15}), 133.0 (C_{10} or C_{11} or C_{12} or C_{13} or C_{14} or C_{15}), 131.0 (C_{10} or C_{11} or C_{12} or C_{13} or C_{14} or C_{15}), 130.5 (C_{10} or C_{11} or C_{12} or C_{13} or C_{14} or C_{15}), 130.4 (C_{10} or C_{11} or C_{12} or C_{13} or C_{14} or C_{15}), 129.7 (C_9), 129.5 (2C, C_{Ar}), 127.6 (2C, C_{Ar}), 55.0 (C_4), 41.9 (C_8), 32.7 (C_{17}), 31.6 (C_5 or C_6 or C_7 or C_{18} or C_{19}), 30.5 (C_5 or C_6 or C_7 or C_{18} or C_{19}), 25.2 (C_5 or C_6 or C_7 or C_{18} or C_{19}), 22.4 (C_5 or C_6 or C_7 or C_{18} or C_{19}), 21.6 (C_1), 19.3 (C_5 or C_6 or C_7 or C_{18} or C_{19}), 14.1 (C_{20})
- **HRMS**: Calculated for $C_{24}H_{33}NO_2SNa$ $[M+Na]^+$: 422.2124, Found: 422.2122

Dimethyl 3-(1-tosylpiperidin-2-yl)cyclohexa-1,4-diene-1,2-dicarboxylate (2.126)



Formula: $C_{22}H_{27}NO_6S$ **Mass**: 433.5 $g.mol^{-1}$

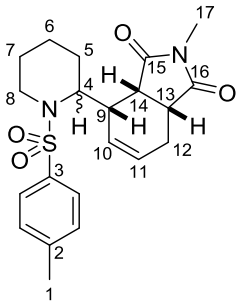
In a vial were added successively piperidine **2.80** (100 mg, 0.34 mmol, 1 equiv), toluene (3.4 mL, 0.1 M) and dimethyl acetylene dicarboxylate **2.125** (0.04 mL, 0.34 mmol, 1 equiv). The vial was sealed and heated at 110 °C for 24 h, then allowed to reach rt. Dimethyl acetylene dicarboxylate **2.125** (0.04 mL, 0.34 mmol, 1 equiv) was added, the vial was sealed and heated at 110 °C for 24 h. Purification of the crude product by flash chromatography on silica gel (gradient of eluent PE/EtOAc = 100:0 to 9:1 to 8:2 to 7:3) afforded the title compound **2.126** as a yellow oil as a 70:30 mixture of two unseparable diastereomers (a/b) (89 mg, 60%).

- **IR** (neat): 1719, 1636, 1598, 1435, 1337, 1258, 1189, 1155, 1120, 1092, 1068, 1007, 935 cm^{-1}
- **^{1}H NMR** (400 MHz, $CDCl_3$): δ 7.73 – 7.67 (m, 2H, H_{Ar}), 7.29 – 7.25 (m, 2H, H_{Ar}), 5.91 (ddd, *J* = 9.9, 4.7 and 2.1 Hz, 0.3H, H_{10b} or H_{11b}), 5.84 – 5.75 (m, 1.7H, H_{10a} + H_{11a} + (H_{10b} or H_{11b})), 3.94 – 3.87 (m, 2H, H_4 + H_9), 3.79 (s, 3H, H_{17} or H_{18}), 3.78 (s, 0.9H, H_{17b} or H_{18b}), 3.75 (s, 2.1H, H_{17a} or H_{18a}), 3.70 (m, 1H, H_8), 3.21 (m, 0.3H, $H_{8'b}$), 3.14 – 3.04 (m, 1.7H, $H_{8'a}$ + H_{12}), 2.91 (m, 1H, $H_{12'}$), 2.41 (s, 3H, H_1), 1.60 (m, 1H, H_5), 1.45 – 1.23 (m, 4H, $H_{5'}$ + $2H_6$ + H_7), 1.15 (m, 1H, $H_{7'}$)
- **^{13}C NMR** (100 MHz, $CDCl_3$): δ 168.9 (C_{15a} or C_{16a}), 168.3 (C_{15b} or C_{16b}), 168.2 (C_{15b} or C_{16b}), 168.0 (C_{15a} or C_{16a}), 143.1 (C_{2b}), 143.0 (C_{2a}), 138.6 (C_{3a} or C_{13a} or C_{14a}), 138.4 (C_{3a} or C_{13a} or C_{14a}), 138.3 (C_{3b} or C_{13b} or C_{14b}), 135.6 (C_{3b} or C_{13b} or C_{14b}), 134.2 (C_{3b} or C_{13b} or C_{14b}), 133.2 (C_{3a} or C_{13a} or C_{14a}), 129.7 ($2C_{Arb}$), 129.5 ($2C_{Ara}$), 127.4 (C_{10a} or C_{11a}), 125.7 (C_{10b} or C_{11b}), 127.2 ($2C_{Ara}$), 127.1

($2C_{Arb}$), 125.2 (C_{10b} or C_{11b}), 124.1 (C_{10a} or C_{11a}), 58.0 (C_{4a}), 57.7 (C_{4b}), 52.33 (C_{17a} or C_{18a}), 52.2 (C_{17b} or C_{18b}), 52.28 (C_{17} or C_{18}), 41.7 (C_{8b}), 41.3 (C_{8a}), 39.3 (C_{9b}), 37.6 (C_{9a}), 28.7 (C_{12a}), 28.1 (C_{12b}), 26.1 (C_{6a} or C_{7a}), 24.0 (C_{6b} or C_{7b}), 23.3 (C_{6a} or C_{7a}), 22.7 (C_{6b} or C_{7b}), 21.5 (C_1), 18.7 (C_{5a}), 18.5 (C_{5b})

- **HRMS**: Calculated for $C_{22}H_{27}NO_6SNa$ $[M+Na]^+$: 456.1451, Found: 456.1444

2-Methyl-4-(1-tosylpiperidin-2-yl)-3a,4,7,7a-tetrahydro-1H-isoindole-1,3(2H)-dione (2.128)



Formula: $C_{21}H_{26}N_2O_4S$ **Mass**: 402.5 g.mol^{-1}

In a vial were added successively compound **2.80** (65 mg, 0.22 mmol, 1 equiv), toluene (2.2 mL, 0.1 M) and *N*-methylmaleimide **2.127** (25 mg, 0.22 mmol, 1 equiv). The vial was sealed and then heated at 110 °C for 48 h. Evaporation of the solvent afforded the title compound **2.128** as a 70:30 mixture of two diastereomers (a/b). Purification of the crude product by flash chromatography on silica gel (gradient of eluent PE/EtOAc = 100:0 to 8:2 to 6:4) afforded the major diastereomer (a) as a white solid (11 mg, 12%) and a 66:34 mixture of the two diastereomers (a/b) (62 mg, 69%). Only the major diastereoisomer (a) is described.

- **IR** (neat): 1773, 1698, 1598, 1435, 1382, 1336, 1286, 1185, 1156, 1118, 1092, 1067, 1037, 1018, 990, 967, 944, 930, 914 cm^{-1}
- **^{1}H NMR** (400 MHz, $CDCl_3$): δ 7.82 (d, *J* = 8.2 Hz, 2H, H_{Ar}), 7.29 (d, *J* = 8.2 Hz, 2H, H_{Ar}), 5.95 – 5.85 (m, 2H, H_{10} + H_{11}), 5.11 (m, 1H, H_4), 3.91 (brd_{app}, *J* = 14.4 Hz, 1H, H_8), 3.41 (dd, *J* = 8.7 and 4.2 Hz, 1H, H_{14}), 3.17 – 3.08 (m, 2H, $H_{8'}$ + H_{13}), 2.92 (s, 3H, H_{17}), 2.70 – 2.62 (m, 2H, H_9 + H_{12}), 2.42 (s, 3H, H_1), 2.22 (m, 1H, $H_{12'}$), 1.70 (m, 1H, H_5 or H_7), 1.42 – 1.20 (m, 5H, H_5 or H_7 + $H_{5'}$ + $2H_6$ + $H_{7'}$)
- **^{13}C NMR** (100 MHz, $CDCl_3$): δ 179.9 (C_{15} or C_{16}), 178.5 (C_{15} or C_{16}), 143.1 (C_2), 138.8 (C_3), 130.7 (C_{10} or C_{11}), 129.8 (2C, C_{Ar}), 128.5 (C_{10} or C_{11}), 127.4 (2C, C_{Ar}), 51.8 (C_4), 41.7 (C_{14}), 41.2 (C_8), 40.4 (C_{13}), 35.9 (C_9), 25.3 (C_{12} or (C_5 or C_7)), 25.1 (C_{12} or (C_5 or C_7)), 24.8 (C_{17}), 23.7 (C_6), 21.7 (C_1), 18.2 (C_5 or C_7)
- **HRMS**: Calculated for $C_{21}H_{26}N_2O_4SNa$ $[M+Na]^+$: 425.1505, Found: 425.1503

Chapitre 3 :
Arylation en C2 d'amines cycliques saturées par activation de liaison C(sp^3)–H

I. Bibliographie

Les amines cycliques saturées fonctionnalisées en C2 par un groupe (hétéro)aryle sont connues pour leurs propriétés biologiques. Ces dérivés aminés peuvent être naturels, comme la nicotine, ou synthétiques, comme la pipéridine **3.B1** qui est un inhibiteur de PARP[387] (Figure 13).

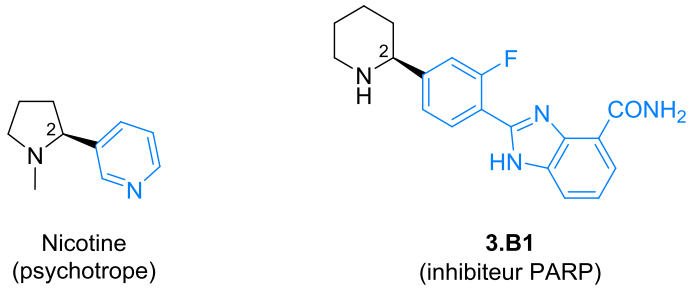


Figure 13

Pour préparer des amines cycliques saturées **3.BA** substituées en C2, l'une des stratégies consiste à activer la liaison C(sp^3)–H de l'amine correspondante **3.BB** pour réaliser une fonctionnalisation (Schéma 179).[388] Pour ce faire, l'amine peut réagir en tant qu'électrophile par formation d'un iminium intermédiaire **3.BC** ou en tant que nucléophile par formation d'un anion α-aminé **3.BD** (généralement obtenu par lithiation),[389] d'un radical α-aminé **3.BE**, d'un carbène **3.BF** (formation métallo-catalysée) ou d'un hydrure métallique **3.BG**.

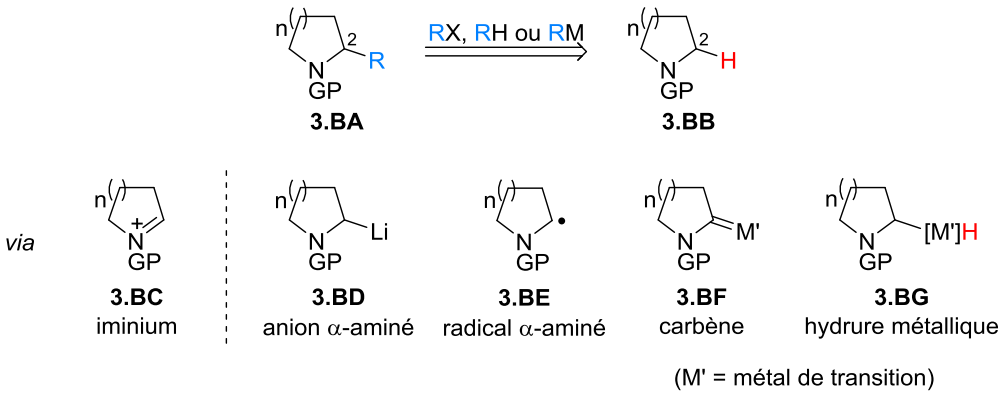


Schéma 179

Lors du passage par un hydrure métallique **3.BG**, une liaison σ C–M' est formée par addition oxydante d'un métal de transition au sein de la liaison C–H à fonctionnaliser et, dans ce cas, le terme

[387] PARP = poly(ADP-ribose) polymérase. Pour la synthèse et les propriétés biologiques du composé **3.B1**, voir Penning, T. D.; Zhu, G. D.; Gong, J.; Thomas, S.; Gandhi, V. B.; Liu, X.; Shi, Y.; Klinghofer, V.; Johnson, E. F.; Park, C. H.; Fry, E. H.; Donawho, C. K.; Frost, D. J.; Buchanan, F. G.; Bukofzer, G. T.; Rodriguez, L. E.; Bontcheva-Diaz, V.; Bouska, J. J.; Osterling, D. J.; Olson, A. M.; Marsh, K. C.; Luo, Y.; Giranda, V. L. *J. Med. Chem.* **2010**, *53*, 3142-3153.

[388] (a) Mitchell, E. A.; Peschiulli, A.; Lefevre, N.; Meerpoel, L.; Maes, B. U. W. *Chem. Eur. J.* **2012**, *18*, 10092-10142 (b) Campos, K. R. *Chem. Soc. Rev.* **2007**, *36*, 1069-1084.

[389] Cet organolithium **3.BD** réagit généralement avec un électrophile. Une réaction de transmétallation avec un sel de zinc suivie d'un couplage croisé de Negishi catalysé par un complexe de palladium ou de nickel a également permis l'arylation et l'alkylation d'amines cycliques saturées.

d' « activation de liaison C–H » est employé.[390] En effet, la liaison C(sp^3)–H est considérée inerte à cause de son énergie de dissociation élevée[391] et elle doit être activée pour se distinguer des liaisons voisines. Pour relever ce défi lié à la régiosélectivité de l'étape d'addition oxydante, la stratégie la plus utilisée consiste à introduire un groupe directeur contenant un ou plusieurs hétéroatomes permettant la complexation du catalyseur métallique.[392,393]

Depuis le début des années 2000, les chimistes se sont intéressés à la fonctionnalisation métallo-catalysée d'amines cycliques saturées en C2 par activation de la liaison C(sp^3)–H.[394] Plus particulièrement, des études ont été menées afin de former des liaisons C–C (alkylation,[395] carbonylation[396] ou arylation) et des liaisons C–B[397] (borylation) (Schéma 180).[398]

---

[390] Dans cette thèse, il est donc important de distinguer le terme très général « fonctionnalisation d'une liaison C–H » parfois confondu avec le terme plus précis « fonctionnalisation par activation de liaison C–H » qui implique une étape élémentaire d'addition oxydante.

[391] L'énergie de dissociation d'une liaison C(sp^3)–H du méthyle est d'environ 105 kcal/mol.

[392] Pour une revue sur l'utilisation des groupes directeurs en catalyse, voir Rousseau, G.; Breit, B. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2011**, *50*, 2450-2494.

[393] Plus généralement, la réaction d'activation d'une liaison C–H peut également être dirigée par une insaturation, une addition oxydante au sein d'un dérivé halogéné, les propriétés électroniques du substrat ou une réactivité propre au substrat (notamment pour les composés hétérocycliques).

[394] Pour une revue générale sur la fonctionnalisation de molécules organiques par activation de liaisons C(sp^3)–H catalysée par un métal de transition, voir (a) Jazzar, R.; Hitce, J.; Renaudat, A.; Sofack-Kreutzer, J.; Baudoin, O. *Chem. Eur. J.* **2010**, *16*, 2654-2672.
Pour une revue sur l'arylation de liaisons C(sp^3)–H non activées catalysée par un métal de transition, voir (b) Baudoin, O. *Chem. Soc. Rev.* **2011**, *40*, 4902-4911.
Pour une revue sur l'arylation de liaisons C–H catalysée par un métal de transition, voir (c) Ackermann, L. *Top. Organomet. Chem.* **2007**, *24*, 35-60.

[395] Catalyse par un complexe de ruthénium, voir (a) Chatani, N.; Asaumi, T.; Yorimitsu, S.; Ikeda, T.; Kakiuchi, F.; Murai, S. *J. Am. Chem. Soc.* **2001**, *123*, 10935-10941 (b) Bergman, S. D.; Storr, T. E.; Prokopcová, H.; Aelvoet, K.; Diels, G.; Meerpoel, L.; Maes, B. U. W. *Chem. Eur. J.* **2012**, *18*, 10393-10398 (c) Kulago, A. A.; van Steijvoort, B. F.; Mitchell, E. A.; Meerpoel, L.; Maes, B. U. W. *Adv. Synth. Catal*. **2014**, *356*, 1610-1618 (d) Schinkel, M.; Wang, L.; Bielefeld, K.; Ackermann, L. *Org. Lett*. **2014**, *16*, 1876-1879 (e) Yi, C. S.; Young Yun, S. *Organometallics* **2004**, *23*, 5392-5395.
Catalyse par un complexe d'iridium, voir (f) Lahm, G.; Opatz, T. *Org. Lett.* **2014**, *16*, 4201-4203 (g) *Angew. Chem. Int. Ed*. 10.1002/anie.20170475 (h) DeBoef, B.; Pastine, S. J.; Sames, D. *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, *126*, 6556-6557.

[396] Chatani, N.; Asaumi, T.; Ikeda, T.; Yorimitsu, S.; Ishii, Y.; Kakiuchi, F.; Murai, S. *J. Am. Chem. Soc.* **2000**, *122*, 12882-12883.

[397] De Sarkar, S.; Kumar, N. Y. P.; Ackermann, L. *Chem. Eur. J.* **2017**, *23*, 84-87.

[398] Des réactions de déshydrogénation catalysées par différents métaux de transition ont également été mises au point. Pour une catalyse au rhodium, voir (a) Ishii, Y.; Chatani, N.; Kakiuchi, F.; Murai, S. *Organometallics* **1997**, *16*, 3615-3622 (b) Ishii, Y.; Chatani, N.; Kakiuchi, F.; Murai, S. *Tetrahedron Lett.* **1997**, *38*, 7565-7568 (c) référence 395h.
Pour une catalyse au cobalt, voir (d) Bolig, A. D.; Brookhart, M. *J. Am. Chem. Soc.* **2007**, *129*, 14544-14545 (e) Hung-Low, F.; Krogman, J. P.; Tye, J. W.; Bradley, C. A. *Chem. Commun.* **2012**, *48*, 368-370.
Pour une catalyse au palladium, voir (f) Bheeter, C. B.; Jin, R.; Bera, J. K.; Dixneuf, P. H.; Doucet, H. *Adv. Synth. Catal.* **2014**, *356*, 119-124.

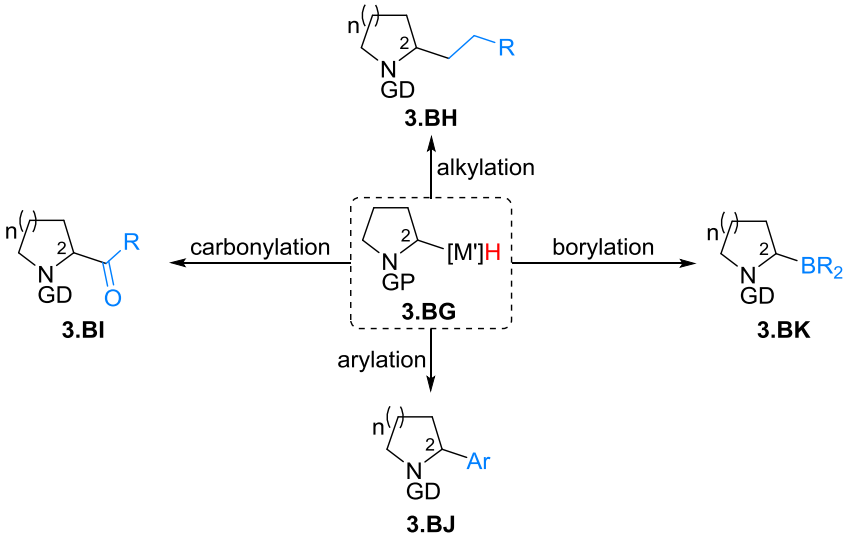


Schéma 180

La bibliographie de ce chapitre sera consacrée exclusivement à l'arylation en C2 d'amines cycliques saturées par activation d'une liaison C(sp^3)–H métallo-catalysée. Les méthodes permettant de former **3.BJ** à partir de **3.BG** seront classées selon le métal de transition utilisé, à savoir un complexe de ruthénium(0) ou un complexe de palladium.

I.1. Catalyse par un complexe de ruthénium(0)[399]

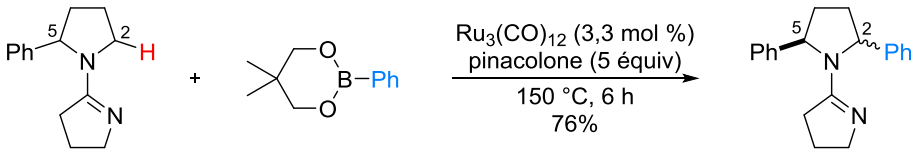
L'arylation en C2 d'amines cycliques saturées par activation d'une liaison C(sp^3)–H catalysée par un complexe de ruthénium(0) ($Ru_3(CO)_{12}$) a été étudiée par trois équipes.

- Travaux du groupe de Sames[400]

En 2006, le groupe de Sames a publié les premiers travaux concernant l'arylation en C2 de pyrrolidines par activation d'une liaison C–H catalysée par un complexe de ruthénium. Après une optimisation des conditions opératoires,[401] la pyrrolidine **3.B2** (1 équiv), possédant une *N*-pyrroline en tant que groupe directeur, et l'ester phénylboronique **3.B3** (1,2 équiv) ont été traités par le dodécarbonyle de triruthénium [$Ru_3(CO)_{12}$] (3,3 mol %) en présence de pinacolone (3,3-diméthylbutan-2-one) (5 équiv) à 150 °C pendant 6 h (Schéma 181). Dans ces conditions, la pyrrolidine **3.B4** a été isolée avec un rendement de 76% sous la forme d'un mélange de diastéréoisomères (*trans*/*cis* = 3:1).[402] En absence de pinacolone, la pyrrolidine **3.B4** a été formée

[399] Pour une revue générale sur l'activation et la fonctionnalisation de liaisons C–H catalysée par un complexe de ruthénium(II), voir Arockiam, P. B.; Bruneau, C.; Dixneuf, P. H. *Chem. Rev.* **2012**, *112*, 5879-5918.
[400] Pastine, S. J.; Gribkov, D. V.; Sames, D. *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, *128*, 14220-14221.
[401] Des rendements inférieurs à 10% ont été obtenus en présence de catalyseurs de ruthénium mononucléaire ou dinucléaire. Les auteurs précisent également que la pinacolone est conservée sur tamis moléculaire 4Å et que le milieu réactionnel est encapsulé et chauffé sans agitation.
[402] La configuration relative *trans* du diastéréoisomère majoritaire de **3.B4** a été établie sans ambigüité grâce au cliché obtenu par diffraction des rayons X de ce produit. Par analogie, le produit majoritaire a été défini comme étant le diastéréoisomère *trans* dans le reste de leurs travaux.

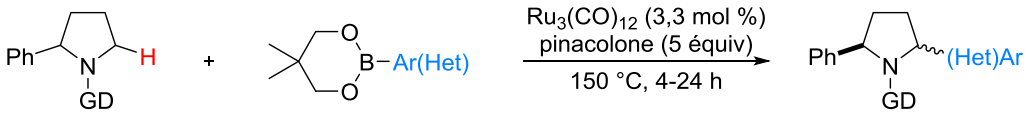
avec un faible rendement de 27%.[403] Signalons que le rôle de cet additif sera détaillé lors de la présentation du cycle catalytique. Les auteurs soulignent également l'importance d'utiliser une pyrrolidine substituée en C5 afin de supprimer les mélanges de produits issus de la monoarylation et de la diarylation.



3.B2 (1 équiv) **3.B3** (1,2 équiv) **3.B4** (*trans*/*cis* = 3:1)

Schéma 181

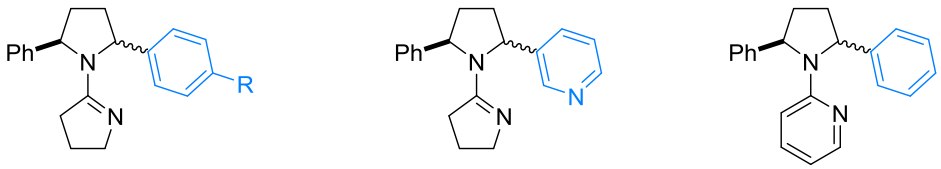
La réaction semble être insensible à la nature électronique du groupe aryle de l'ester boronique (Schéma 182). En effet, lorsque des arylboronates possédant un noyau aromatique riche (*p*-OMe) ou pauvre (*p*-CF_3) en électrons ont été mis en réaction avec la pyrrolidine **3.B2**, les pyrrolidines **3.B6** et **3.B7** ont été obtenues avec des rendements respectifs de 70% (*trans*/*cis* = 4:1) et de 76% (*trans*/*cis* = 3:1). Un noyau hétéroaromatique tel qu'une pyridine a également été introduit sur la pyrrolidine (**3.B8**, 72%, *trans*/*cis* = 3:1). Signalons que l'atome d'azote basique de la pyridine aurait pu perturber la première étape de complexation du catalyseur de ruthénium par l'atome d'azote de la pyrroline. En effet, les auteurs ont montré que la pyridine pouvait être utilisée en tant que groupe directeur puisque la pyrrolidine **3.B9** a été formée à partir de la pyrrolidine **3.B5** avec un rendement de 84% (*trans*/*cis* = 1,3:1).[404]



3.B2, GD = pyrroline
3.B5, GD = pyridine
(1 équiv)

(1,2 équiv)

3.B6-3.B9



3.B6, R = OMe (70%, *trans*/*cis* = 4:1)
3.B7, R = CF_3 (76%, *trans*/*cis* = 3:1)

3.B8
(72%, *trans*/*cis* = 3:1)

3.B9*
(84%, *trans*/*cis* = 1,3:1)

* $PhB(OR)_2$ (1,3 équiv)
$Ru_3(CO)_{12}$ (10 mol %)

Schéma 182

[403] Le rapport diastéréoisomérique n'a pas été précisé par les auteurs.

[404] Un groupe directeur de type pyrimidine a également été testé sur un substrat similaire mais des conditions plus dures ont de nouveau été utilisées [$PhB(OR)_2$ (1,4 équiv), $Ru_3(CO)_{12}$ (10 mol %), 48 h, 55%, *trans*/*cis* = 2,4:1]. Notons que l'utilisation d'un groupe protecteur d'amines facilement coupé tel que le *tert*-butylcarbame (Boc) avait d'abord été envisagé mais n'avait pas donné de résultats positifs.

D'après la bibliographie, même si l'activation des liaisons C(sp^3)–H de pipéridines semble plus difficile que celles de pyrrolidines,[405] les auteurs ont réalisé un test à partir du substrat **3.B10** (Schéma 183). Ainsi, lorsque la pipéridine **3.B10** (1 équiv) et l'ester *p*-méthoxyphénylboronique **3.B11** (1,2 équiv) ont été traités par le $Ru_3(CO)_{12}$ (3,3 mol %) en présence de pinacolone (5 équiv) à 150 °C pendant 12 h, seule la 2-arylpipéridine **3.B12** a été isolée avec un rendement modéré de 38%.

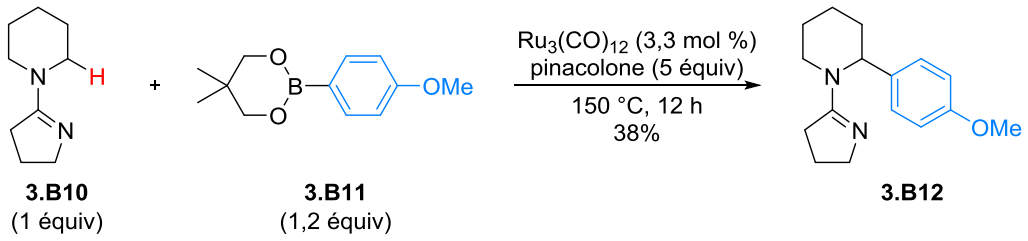


Schéma 183

En se basant sur les études mécanistiques réalisées par Chatani *et al.* concernant l'*ortho*-arylation de cétones catalysée par un complexe de ruthénium,[406] les auteurs proposent le mécanisme décrit sur le Schéma 184. Après une coordination du complexe de ruthénium(0) **3.BL** par l'atome d'azote de la pyrroline, une addition oxydante au sein de la liaison C(sp^3)–H mènerait à l'hydrure de ruthénium(II) **3.BN**. L'insertion de la pinacolone génèrerait l'alkoxyde de ruthénium **3.BO** qui, après une transmétallation avec l'ester (hétéro)arylboronique, produirait le trialkoxyborane et formerait le complexe de ruthénium **3.BP**. Une élimination réductrice libèrerait le produit arylé souhaité et régénèrerait le complexe de ruthénium **3.BL**. Ainsi, la pinacolone semble être indispensable pour transformer l'hydrure métallique **3.BN** en complexe **3.BP** sans changer l'état d'oxydation du ruthénium.

[405] Cette baisse de réactivité serait due à la conformation chaise de la pipéridine, voir Davies, H. M. L.; Beckwith, R. E. J. *Chem. Rev.* **2003**, *103*, 2861-2903.

[406] (a) Kakiuchi, F.; Kan, S.; Igi, K.; Chatani, N.; Murai, S. *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, *125*, 1698-1699 (b) Kakiuchi, F.; Matsuura, Y.; Kan, S.; Chatani, N. *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, *127*, 5936-5945.

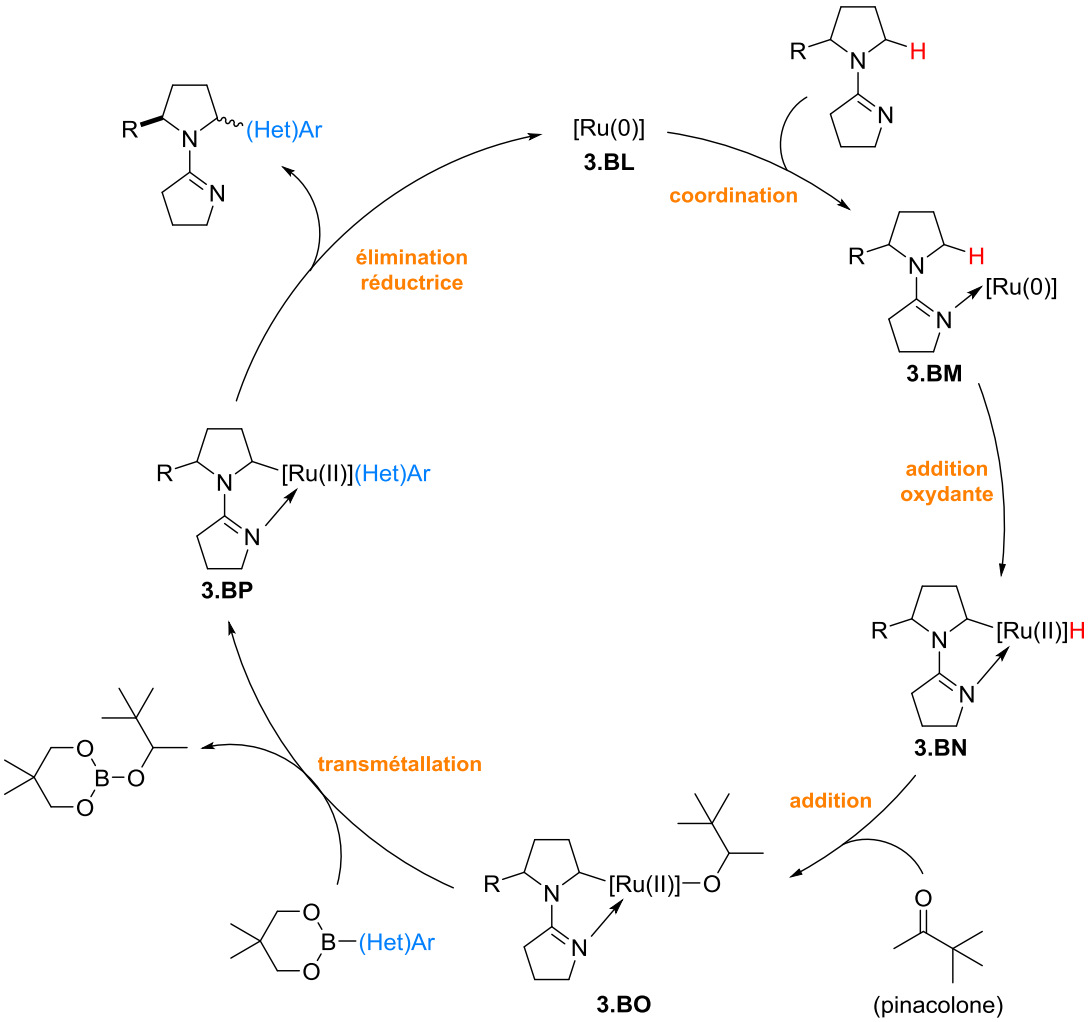
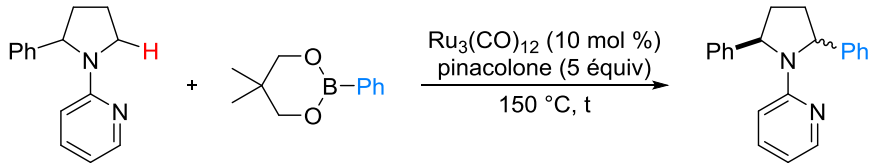


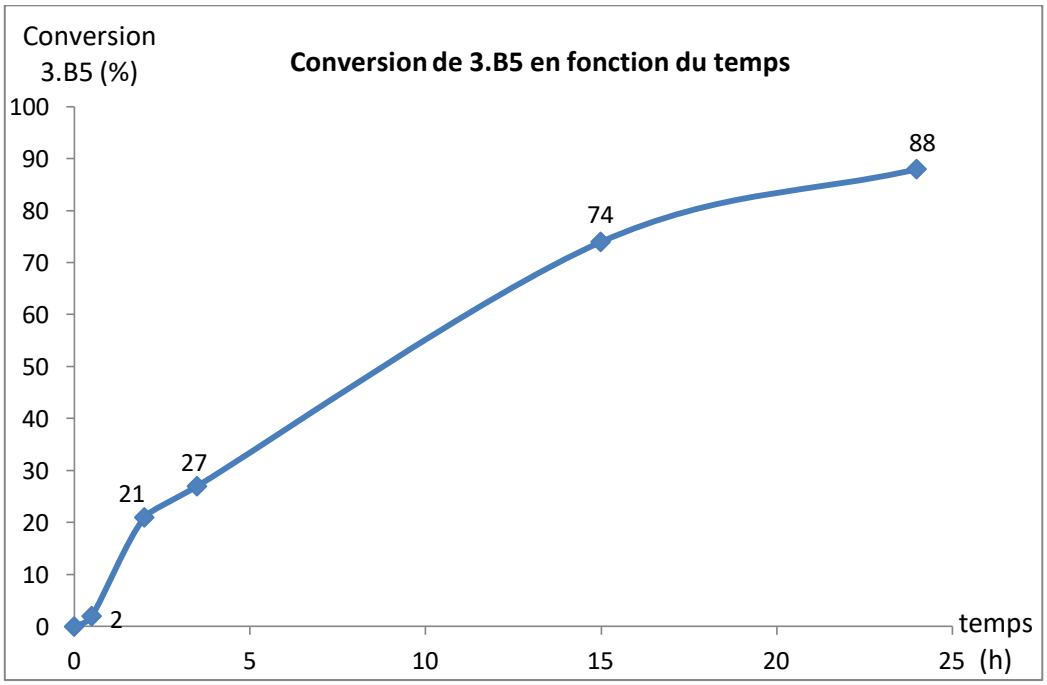
Schéma 184

Ce cycle catalytique ne semble pas permettre de prédire la diastéréosélectivité de l'arylation d'une pyrrolidine substituée en C5 telle que **3.B5**. En effet, en se basant sur des considérations stériques, l'approche du complexe de ruthénium sur la face la moins encombrée devrait être favorisée et devrait mener majoritairement à la pyrrolidine 2,5-disubstituée *trans*. Cependant, les auteurs ont souvent obtenu des rapports diastéréoisomériques *trans*/*cis* variés compris entre 1,3:1 et 6:1. Pour comprendre ces résultats, les auteurs ont établi le profil cinétique[407] de l'arylation à partir de la pyrrolidine **3.B5** en notant également l'évolution du rapport *trans*/*cis* au cours du temps (Figure 14). Si la conversion du produit de départ **3.B5** en produit arylé **3.B9** nécessite 24 h de réaction pour atteindre 88%, le rapport *trans*/*cis* évolue rapidement de 2,8:1 à 1,7:1 en 2 h de réaction. Cette observation met en évidence l'existence d'une isomérisation au cours du temps conduisant à l'établissement d'un équilibre thermodynamique qui semble être atteint après environ 15 h de réaction (*trans*/*cis* = 1,2:1). Ainsi, Sames *et al.* ont pu mettre en évidence que l'arylation est plus lente que l'isomérisation du produit diarylé qui mène à un mélange quasi équimolaire de diastéréoisomères *trans*/*cis*.[408,409]

[407] Conversion de **3.B5** en fonction du temps estimée en présence d'un étalon interne, le dodécane.
[408] Les auteurs ont vérifié que la réaction d'isomérisation ne se produit pas dans des conditions thermiques (150 °C) en absence de $Ru_3(CO)_{12}$ et de l'ester phénylboronique.



3.B5 (1 équiv) **3.B3** (1,3 équiv) **3.B9**



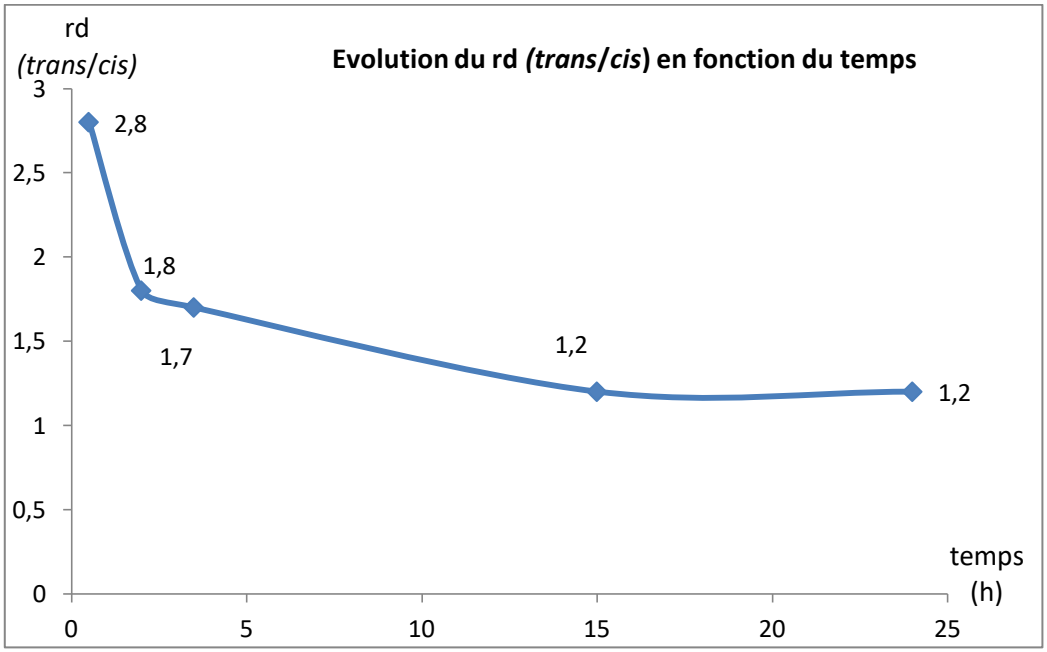


Figure 14

[409] Dans les mêmes conditions, les auteurs ont également étudié l'isomérisation de chacun des deux diastéréoisomères enrichis. A partir du composé *trans* majoritaire (*trans*/*cis* > 50:1), le rapport évolue à 4,8:1 ; 3,3:1 et 2,2:1 après respectivement 2 h, 7 h et 25 h de réaction. De la même façon, à partir du composé *cis* majoritaire (*trans*/*cis* > 1:30), le rapport évolue à 1:4,8 ; 1:2,3 et 1:2 après respectivement 2 h, 20 h et 25 h de réaction.

Le mécanisme de l'isomérisation pourrait s'expliquer par une addition oxydante du complexe de ruthénium **3.BL** au sein de la liaison C(sp^3)–H de la pyrrolidine diarylée **3.B9** suivie d'une β-H élimination puis d'une hydrométallation pour régénérer, après élimination réductrice, le produit **3.B9** isomérisé (Schéma 185). Notons toutefois que la facilité avec laquelle l'addition oxydante semble se produire pourrait paraître surprenante au vu de l'encombrement stérique autour de la liaison C(sp^3)–H.[410,411,412]

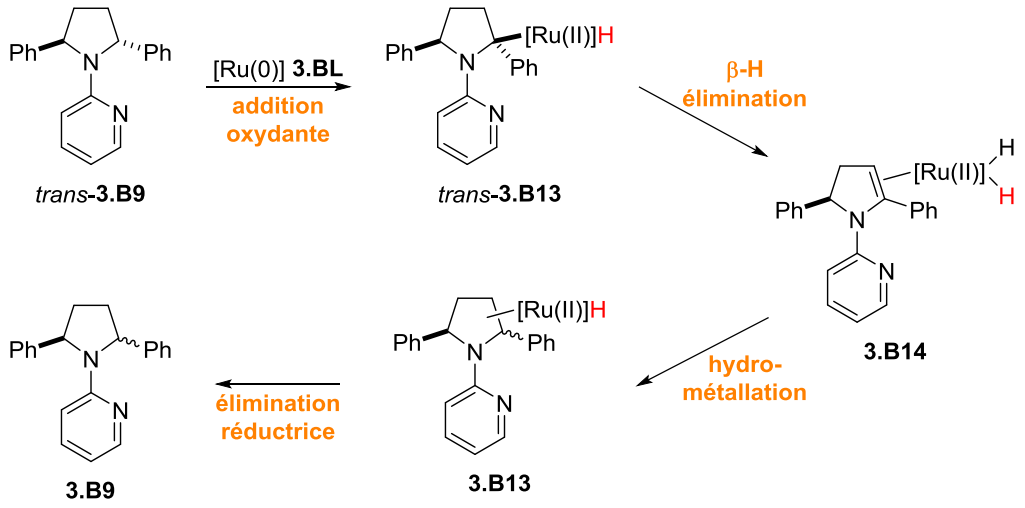


Schéma 185

Afin de démontrer l'utilité synthétique de leur méthode et l'intérêt du groupe directeur utilisé, les auteurs soulignent la facilité avec laquelle la pyrroline a pu être coupée (Schéma 186). En effet, la pipéridine monoarylée **3.B15** a été obtenue avec un rendement de 97% à partir de l'amidine **3.B12** en traitant celle-ci par une solution de NH_2NH_2 et d'AcOH dans l'éthanol. Notons cependant que ces conditions sont peu efficaces avec la 2,5-diphénylpyrrolidine *trans*-**3.B4** puisque la pyrrolidine **3.B16** a été isolée avec un rendement faible de 33%. Le remplacement de l'AcOH par un acide plus fort tel que le TFA a été l'élément clé pour obtenir le produit **3.B16** souhaité avec un rendement de 80%.

[410] Cette liaison se trouve tout de même en position benzylique.
[411] Le passage par un iminium intermédiaire n'est pas exclu.
[412] L'ensemble des résultats laisserait supposer que l'étape d'addition oxydante n'est pas l'étape cinétiquement déterminante du cycle catalytique décrit sur le Schéma 184.

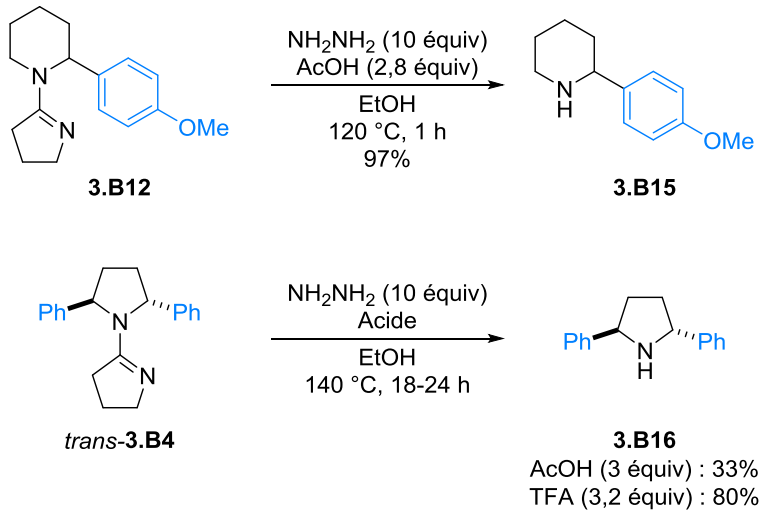
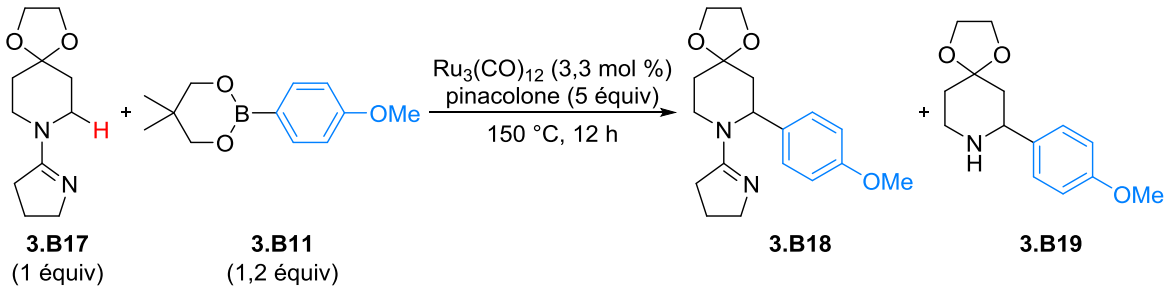


Schéma 186

- <u>Travaux du groupe de Maes</u>[413]

En 2010, afin d'aryler la pipéridine **3.B17**, l'équipe de Maes a essayé de mettre en œuvre les conditions développées précédemment par Sames *et al.* pour fonctionnaliser la pipéridine **3.B10**. Cependant, lorsque la pipéridine **3.B17** (1 équiv) et l'ester *p*-méthoxyphénylboronique **3.B11** (1,2 équiv) ont été chauffés à 150 °C pendant 12 h en présence de $Ru_3(CO)_{12}$ (3,3 mol %) et de pinacolone (5 équiv), une faible conversion de la pipéridine **3.B17** a été observée et le produit monoarylé **3.B18** a été formé en mélange avec la pipéridine **3.B19** ne possédant plus la pyrroline (**3.B17**/**3.B18**/**3.B19** = 82:13:5) (Schéma 187). Une augmentation du temps de réaction, de la charge catalytique en $Ru_3(CO)_{12}$ et/ou de la quantité d'ester boronique n'a pas permis de former de manière satisfaisante le produit monoarylé **3.B18** souhaité et a confirmé l'instabilité de la pyrroline en tant que groupe directeur dans les conditions réactionnelles utilisées.



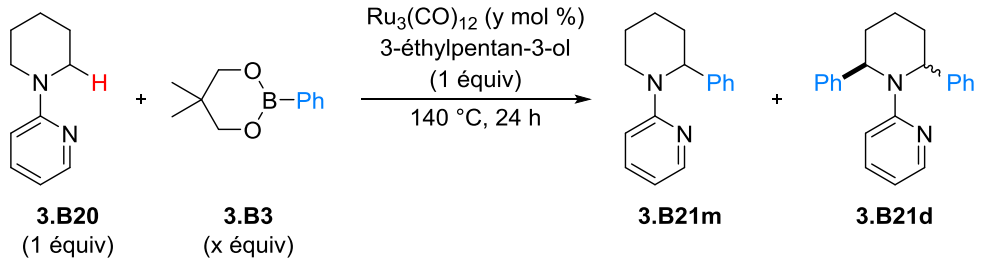
3.B17/**3.B18**/**3.B19** = 82:13:5

Schéma 187

C'est pourquoi le groupe de Maes a développé une nouvelle méthode permettant l'arylation de pipéridines par activation d'une liaison C(sp^3)–H catalysée par un complexe de ruthénium où

[413] (a) Prokopcová, H.; Bergmann, S. D.; Aelvoet, K.; Smout, V.; Herrebout, W.; Van der Veken, B.; Meerpoel, L.; Maes, B. U. W. *Chem. Eur. J.* **2010**, *16*, 13063-13067 (b) Peschiulli, A.; Smout, V.; Storr, T. E.; Mitchell, E. A.; Eliáš, Z.; Herrebout, W.; Berthelot, D.; Meerpoel, L.; Maes, B. U. W. *Chem. Eur. J.* **2013**, *19*, 10378-10387.

l'utilisation d'une pyridine en tant que groupe directeur stable a été préférée.[414] Ainsi, lorsque la 2-(pipéridin-1-yl)pyridine **3.B20** (1 équiv) et l'ester phénylboronique **3.B3** (3 équiv) ont été traités par le $Ru_3(CO)_{12}$ (6 mol %) en présence de 3-éthylpentan-3-ol (1 équiv) à reflux[415] pendant 24 h à l'air libre, la 2-phénylpipéridine **3.B21m** et la 2,6-diphénylpipéridine **3.B21d** ont été isolées avec des rendements identiques de 38% et un rapport *trans*/*cis* de 3:1 pour **3.B21d** (Tableau 25, entrée 1).[416,417] Notons qu'une augmentation de la quantité en ester boronique (4 équiv) et de la charge en catalyseur (8 mol %) favorise sans surprise la formation du produit diarylé **3.B21d** (60%) par rapport au produit monoarylé **3.B21m** (11%) (Tableau 25, entrée 2).[418]



Entrée	**3.B3** (x équiv)	$Ru_3(CO)_{12}$ (y mol %)	**3.B21m** Rdt (%)	**3.B21d** Rdt (*trans*/*cis*)
1	3	6	38	38% (3:1)
2	4	8	11	60% (-[419])

Tableau 25

La réaction tolère divers esters arylboroniques possédant des propriétés électroniques et stériques variées mais un mélange de produits monoarylé et diarylé est généralement obtenu avec un rendement global modéré (Tableau 26). Comme observé par l'équipe de Sames, le composé diarylé est obtenu sous la forme d'un mélange de deux diastéréoisomères, le composé *trans* étant généralement majoritaire.

Par exemple, les pipéridines **3.B22m**/**3.B22d** et **3.B23m**/**3.B23d**, formées par utilisation d'un ester arylboronique dont le noyau aromatique est substitué en *para* par un éther méthylique ou un atome de brome, ont été isolées avec des rendements globaux respectifs de 61% (**3.B22m**, 29% et **3.B22d**, 32%, *trans*/*cis* = 2:1) et de 52% (**3.B23m**, 34% et **3.B23d**, 18%, *trans*/*cis* = 4:1) (Tableau 26, entrées 1

[414] Les substrats ont généralement été préparés par substitution nucléophile aromatique ou par couplage de Buchwald-Hartwig.

[415] Température d'ébullition du 3-éthylpentan-3-ol = 140-143 °C.

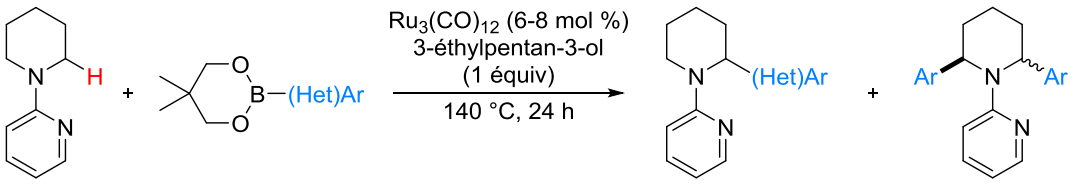
[416] Lors de l'optimisation des conditions opératoires en vial fermé avec la pyridine comme groupe directeur et l'ester phénylpinacolboronique comme partenaire organométallique, une variété de cétones a été testée à la place du 3-éthylpentan-3-ol mais les conversions de **3.B20** en produit mono- ou diarylé **3.B21m** et **3.B21d** ont toujours été inférieures à 49%. C'est pourquoi les auteurs ont ensuite testé divers alcools, le 3-éthylpentan-3-ol ayant donné le meilleur résultat avec une conversion de 59%. Une conversion de 83% a ensuite été atteinte grâce à l'ajout de catalyseur après 24 h de réaction. Pour limiter la désactivation du catalyseur au cours de la réaction, les auteurs ont ensuite réalisé la réaction en vial ouvert pour libérer le H_2 formé (Schéma 189). Enfin, pour faciliter l'étape de purification, les auteurs ont préféré travailler avec l'ester phénylnéopentylglycolboronique. Notons que d'autres catalyseurs à base de rhodium ou d'iridium ont également été utilisés mais de très faibles conversions inférieures à 7% ont été obtenues.

[417] Avant purification, rapport **3.B20**/**3.B21m**/**3.B21d** de 3:46:51 estimé par GC/MS.

[418] Avant purification, rapport **3.B20**/**3.B21m**/**3.B21d** de 0:14:86 estimé par GC/MS.

[419] Non communiqué par les auteurs.

et 2). Les pipéridines **3.B24m**/**3.B24d** et **3.B25m**/**3.B25d**, dont le noyau aromatique est substitué en position *méta* par une amine libre ou un groupe trifluorométhyle, ont été obtenues avec des rendements globaux similaires de 66% (**3.B24m**, 36% et **3.B24d**, 30%, *trans*/*cis* = 3:1) et 61% (**3.B25m**, 49% et **3.B25d**, 12%, *trans*/*cis* = 3:2) (Tableau 26, entrées 3 et 4). Lorsqu'une fonction ester en *méta* ou *iso*propyle en *ortho* est présente sur le noyau aromatique introduit, seules les pipéridines monoarylées **3.B26m** et **3.B27m** ont été formées mais les rendements isolés sont faibles (**3.B26m**, 29% et **3.B27m**, 41%) (Tableau 26, entrées 5 et 6). Plusieurs hétérocycles (indole, furane, thiophène) ont été introduits en C2 de la pipéridine **3.B20** menant exclusivement aux produits de monoarylation **3.B28m** à **3.B30m** avec des rendements compris entre 33% et 65% (Tableau 26, entrées 7 à 9).



3.B20 (1 équiv) — (3-4 équiv) — **3.B22m-3.B30m** — **3.B22d-3.B25d**

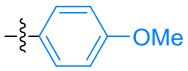
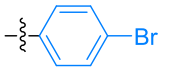
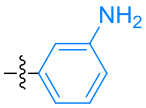
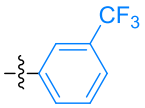
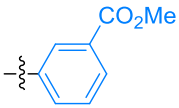
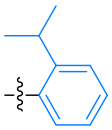
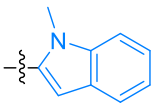
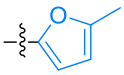
Entrée	(Het)Ar	**produit monoarylé** (Rdt (%))	**produit diarylé** (Rdt (%), *trans*/*cis*)
1		**3.B22m** (29%)	**3.B22d** (32%, *trans*/*cis* = 2:1)
2		**3.B23m** (34%)	**3.B23d** (18%, *trans*/*cis* = 4:1)
3		**3.B24m** (36%)	**3.B24d** (30%, *trans*/*cis* = 3:1)
4		**3.B25m** (49%)	**3.B25d** (12%, *trans*/*cis* = 3:2)
5		**3.B26m** (29%)	-
6		**3.B27m** (41%)	-
7		**3.B28m** (33%)	-
8		**3.B29m** (65%)	-
9		**3.B30m** (37%)	-

Tableau 26

Des pipéridines diversement substituées ont également été arylées par activation de liaison C(sp^3)–H en présence de l'ester phénylboronique **3.B3** (Schéma 188). Par exemple, dans le cas de la 6-méthylpipéridine ou de la 5-trifluorométhylpipéridine, les produits de monoarylation correspondants **2.B31m** et **2.B32m** ont été isolés avec des rendements respectifs de 70% (*trans*/*cis* = 3:1) et de 63% (*trans*/*cis* = 7:3) (Schéma 188). L'introduction d'un substituant en C5 de la pipéridine semble donc générer suffisamment de gène stérique pour empêcher la formation du produit de diarylation. Au contraire, la présence d'une fonction ester en C4 de la pipéridine a conduit à un mélange de produits de monoarylation **3.B33m** et de diarylation **3.B33d** avec un rendement global de 60% (**3.B33m**, 21%, *trans*/*cis* = 1:1 et **3.B33d**, 39%, rd = 7:2:1).[420]

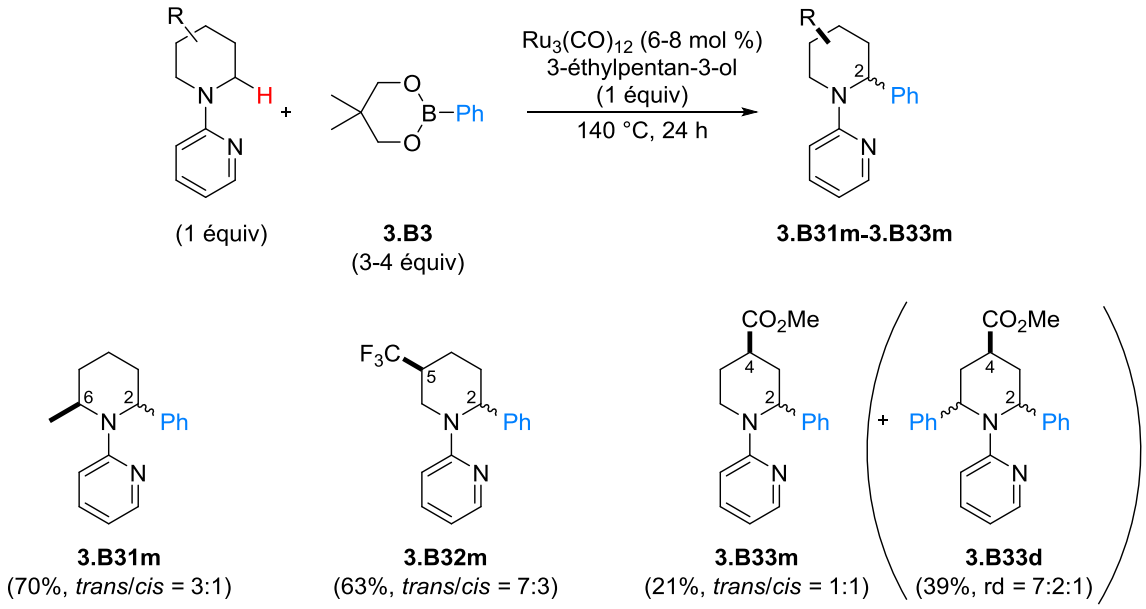


Schéma 188

Le mécanisme proposé par Maes *et al.*, présenté sur le Schéma 189, diffère de celui décrit précédemment par le groupe de Sames. Après une coordination du complexe de ruthénium **3.BL** par l'atome d'azote de la pyridine **3.B20**, une addition oxydante au sein de la liaison C(sp^3)–H mènerait à l'hydrure de ruthénium **3.B35**. Une transmétallation directe avec l'ester phénylboronique **3.BQ** génèrerait le dialkoxyborane **3.BR** et mènerait au complexe de ruthénium **3.B36** qui, après une élimination réductrice, libèrerait le produit d'arylation **3.B21m** attendu et régénèrerait le complexe de ruthénium **3.BL**. Selon les auteurs, le dialkoxyborane **3.BR** pourrait empoisonner le catalyseur de ruthénium **3.BL** puisque ce dernier serait capable de réaliser une addition oxydante au sein de la liaison B–H de **3.BR** pour former le complexe de ruthénium **3.BS** inactif.[421] Ainsi, le rôle du 3-éthylpentan-3-ol serait de piéger l'espèce **3.BR** induisant la formation du trialkoxyborane **3.BT** qui s'accompagne de la libération de H_2. Réaliser la réaction à l'air libre serait donc indispensable pour évacuer H_2 et limiter l'empoisonnement du catalyseur liée à la formation du dihydrure de ruthénium **3.BU**.[422]

[420] La méthode a également été appliquée à l'arylation de pyrrolidines et d'azépanes.
[421] Pour des exemples d'addition oxydante de métaux de transition au sein de dialkoxyboranes, voir Ishiyama, T.; Miyaura, N. *J. Organomet. Chem.* **2003**, *680*, 3-11.
[422] Heinekey, D. M.; Oldham, W. J. *Chem. Rev.* **1993**, *93*, 913-926.

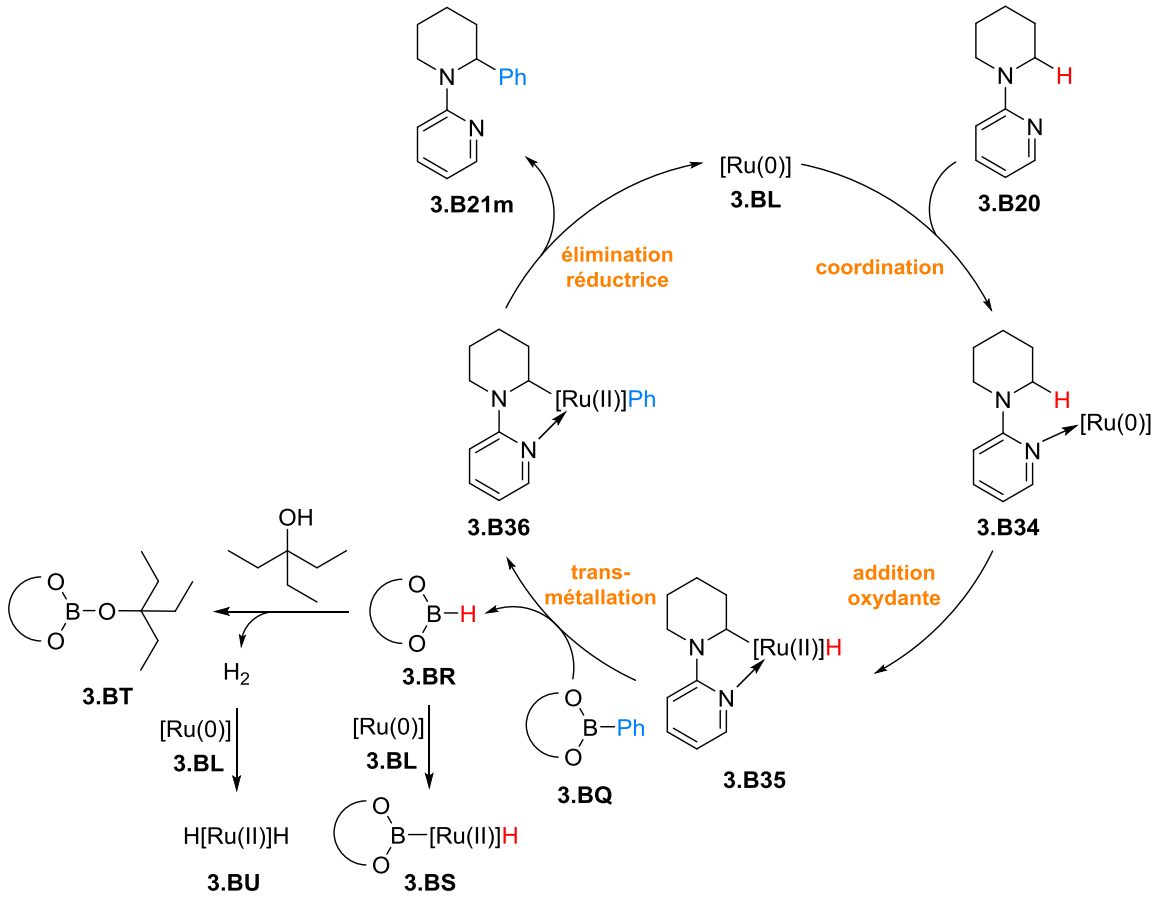


Schéma 189

La transmétallation directe entre un hydrure de ruthénium et un ester arylboronique n'étant toutefois pas décrite dans la bibliographie, une étude a été menée par les auteurs pour confirmer leur mécanisme.

Afin de s'assurer que la formation d'un alkoxyde de ruthénium **3.B37** à partir de l'hydrure de ruthénium(II) **3.B35** suivie d'une transmétallation classique, comme proposé par le groupe de Sames, ne serait pas en jeu, la pipéridine **3.B20** (1 équiv) et l'ester boronique **3.B38** (4 équiv) ont été traités par du $Ru_3(CO)_{12}$ (8 mol %) en absence du 3-éthylpentan-3-ol à reflux pendant 9 h (Schéma 190). La formation des pipéridines **3.B21m** (20%) et **3.B21d** (9%) dans ces conditions démontrent que l'additif n'est pas indispensable à la réaction. De plus, les auteurs ont réussi à piéger puis à identifier par spectroscopie Raman le dihydrogène libéré au cours de la réaction et ont observé la formation du bis-boryloxide **3.B39** par analyse du brut réactionnel (GC/MS et RMN ^{11}B). Selon eux, ce bis-boryloxide **3.B39** serait formé par hydrolyse[423] du dialkoxyborane libéré au cours du cycle catalytique en formant du dihydrogène.[424] Selon les auteurs, ces résultats valideraient l'hypothèse qu'une transmétallation directe entre un hydrure de ruthénium et un ester phénylboronique pourrait se produire.

[423] Les auteurs supposent la présence d'eau au sein du milieu réactionnel.

[424] La formation de bis-boryloxide a été reportée dans la littérature, voir (a) Montiel-Palma, V.; Lumbierres, M.; Donnadieu, B.; Sabo-Etienne, S.; Chaudret, B. *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, *124*, 5624-5625 (b) Hawkeswood, S.; Stephan, D. W. *Dalton Trans.* **2005**, *680*, 2182-2187 (c) Arrowsmith, M.; Hill, M. S.; Hadlington, T.; Kociok-Köhn, G.; Weetman, C. *Organometallics* **2011**, *30*, 5556-5559.

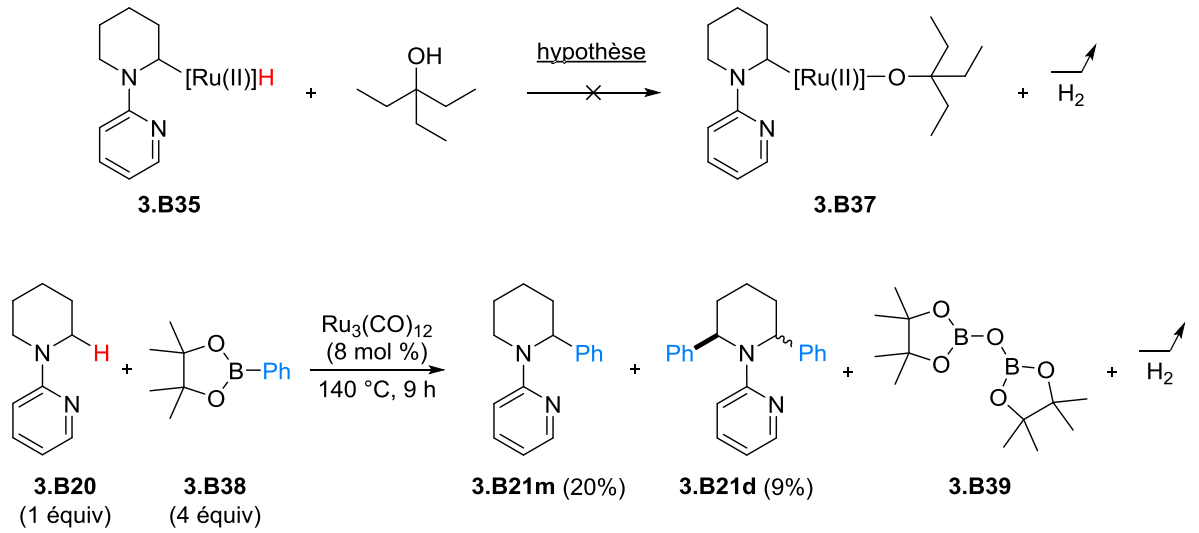


Schéma 190

Les auteurs ont ensuite démontré l'effet néfaste du dihydrogène sur le processus réactionnel puisque les produits **3.B21m** et **3.B21d** ont été isolés avec un rendement global de 67% lorsque la réaction entre **3.B20** et **3.B38** a été menée à l'air libre contre 39% en système fermé (Schéma 191). Notons que sous atmosphère d'H_2, le rendement global chute à 15%. D'autre part, lors de la réaction entre **3.B20** et **3.B38** à l'air libre, la formation du trialkoxyborane **3.B40** a été mise en évidence grâce à un suivi de la réaction par GC/MS. La formation de H_2 a été détectée grâce à une analyse par spectroscopie Raman. Selon les auteurs, l'ensemble de cette étude serait en faveur du mécanisme proposé (Schéma 189). Il peut cependant apparître nécessaire de nuancer ces propos. En effet, même si leurs résultats suggèrent qu'une transmétallation directe entre l'hydrure de ruthénium et l'ester phénylboronique est possible, cela n'exclue toutefois pas la possibilité, lorsque l'alcool est présent, de passer par l'alkoxide de ruthénium **3.B37** qui, après transmétallation avec l'ester phénylboronique, libèrerait également le trialkoxyborane **3.B40**. Les deux types de mécanisme pourraient donc intervenir dans les conditions réactionnelles utilisées.

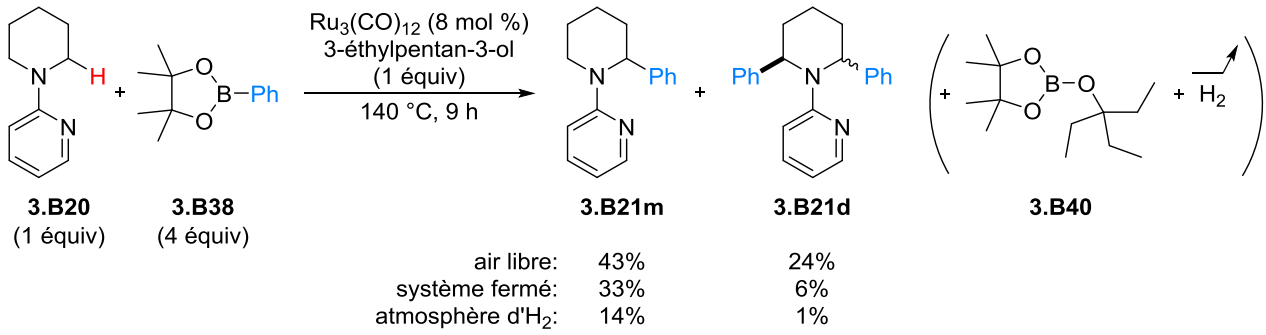


Schéma 191

Afin de déterminer si l'étape d'addition oxydante est l'étape cinétiquement déterminante du cycle catalytique, la pipéridine deutérée **3.B41** a été traitée par l'ester hétéroarylboronique **3.B42** (Schéma

192).[425] De manière surprenante, aucun effet isotopique cinétique n'a été mis en évidence par les auteurs puisqu'un mélange équimolaire entre les produits **3.B43** et **3.B44** a été obtenu avec un rendement de 36%.[426] L'étape d'addition oxydante du catalyseur de ruthénium au sein de la liaison C(sp^3)–H serait un processus facile et, pour vérifier cette hypothèse, la pipéridine **3.B20** a été chauffée à 150 °C pendant 20 min en présence d'une quantité stœchiométrique de $Ru_3(CO)_{12}$. Une analyse du spectre RMN ^{1}H du brut réactionnel a mis en évidence la formation d'un hydrure de ruthénium [δ (Ru–H) = -17,8 ppm]. Bien que la coupure d'une liaison C(sp^3)–H soit généralement considérée comme étant un processus difficile, l'étape de transmétallation serait ici l'étape cinétiquement déterminante.

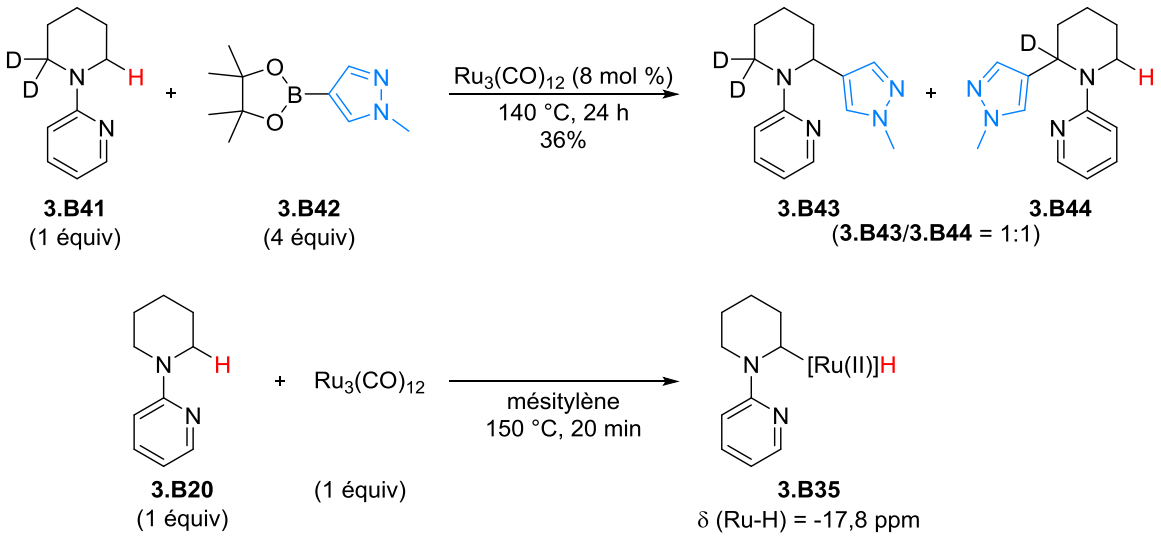


Schéma 192

L'étape cruciale qui consiste à déprotéger l'atome d'azote de la pipéridine a ensuite été étudiée par les auteurs (Schéma 193).[427,428] Après une hydrogénation de la pyridine **3.B21m** catalysée par du Pd/C, l'amidine intermédiaire **3.B45** a été traitée par une solution de NH_2NH_2 et d'AcOH dans l'*i*PrOH à 120 °C pendant 2,5 h et la 2-phénylpipéridine **3.B46** a été isolée avec un rendement de 47% (2 étapes). Afin de renforcer l'intérêt de leur méthode, les auteurs ont ensuite développé deux protocoles pour couper la pyridine présente dans **3.B47** dans des conditions plus douces et plus efficaces que les précédentes. Ainsi, la 2-phénylpipéridine **3.B49** a été obtenue avec un rendement de 71% grâce à une réaction monotope d'hydrogénation catalysée par du Pt/C[429] et d'une réduction

[425] La réaction a été réalisée en absence du 3-éthylpentan-3-ol pour éviter la réaction secondaire d'échange hydrogène-deutérium et en présence de l'ester hétéroarylboronique **3.B42** afin de ne pas être gêné par la 2,6-diarylation.

[426] Pour une revue sur l'effet isotopique cinétique, voir Simmons, E. M.; Hartwig, J. F. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2012**, *51*, 3066-3072.

[427] Smout, V.; Peschiulli, A.; Verbeeck, S.; Mitchell, E. A.; Herrebout, W.; Bultinck, P.; Vande Velde, C. M. L.; Berthelot, D.; Meerpoel, L.; Maes, B. U. W. *J. Org. Chem.* **2013**, *78*, 9803-9814.

[428] Bien que la pyridine soit couramment utilisée pour diriger des réactions d'activation de liaison C(sp^2)–H ou C(sp^3)–H, peu d'études ont été menées pour décrire sa coupure. Dans le cas de la déprotection d'amines acycliques, voir (a) Dastbaravardeh, N.; Schnürch, M.; Mihovilovic, M. D. *Org. Lett.* **2012**, *14*, 1930-1933 (b) Pan, S.; Endo, K.; Shibata, T. *Org. Lett.* **2011**, *13*, 4692-4695.

[429] L'utilisation de platine pour réduire les pyridines serait compatible avec les positions benzyliques, voir par exemple Mo, T.; Mi, X.; Milner, E. E.; Dow, G. S.; Wipf, P. *Tetrahedron Lett.* **2010**, *51*, 5137-5140.

de l'amidine intermédiaire **3.B48** par $NaBH_4$.[430,431] Un second protocole monotope basé sur la formation du pyridinium intermédiaire **3.B50** obtenu par traitement de **3.B47** par MeOTf suivie d'une réduction par $NaBH_4$ a également mené à la pipéridine **3.B49** avec un rendement de 77%.[432] Notons que ces conditions ont ensuite été appliquées à une variété de 2-arylpipéridines.

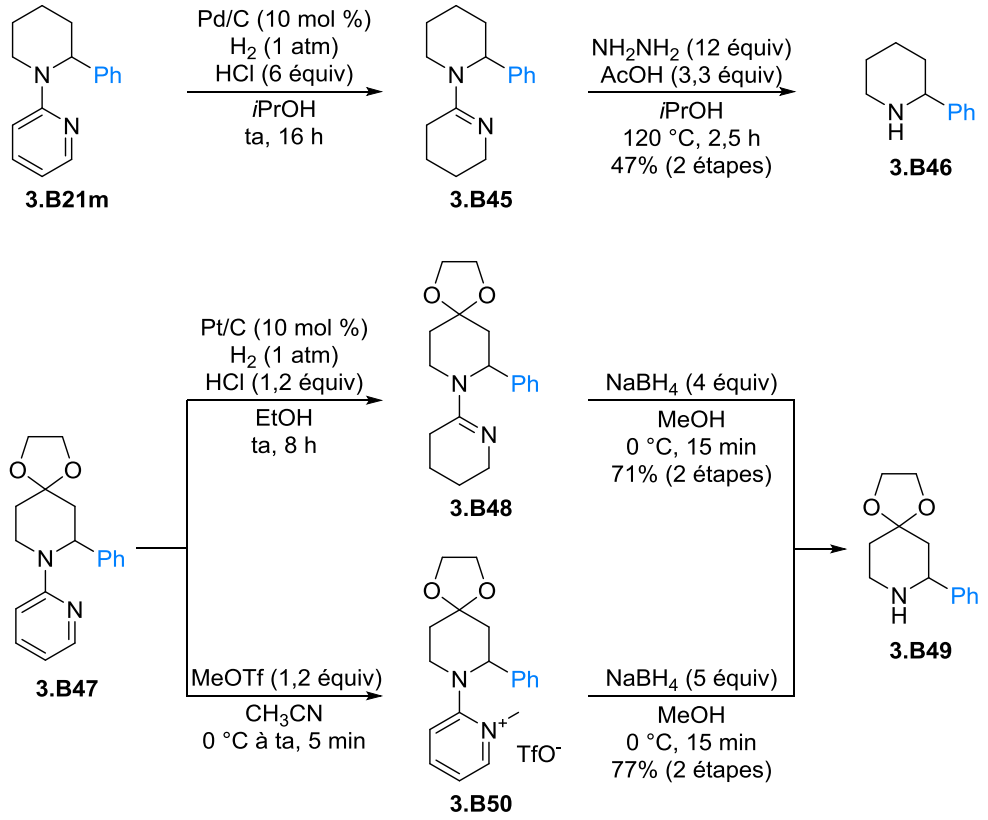


Schéma 193

<u>Travaux du groupe de Schnürch</u>[433]

En 2013, le groupe de Schnürch a développé une monoarylation de pipéridines en C2 par activation d'une liaison C(sp^3)–H catalysée par un complexe de ruthénium (Schéma 194). Lorsque la pipéridine **3.B51** (1 équiv) et l'ester phénylboronique **3.B52** (4 équiv) ont été traités par du $Ru_3(CO)_{12}$ (7 mol %), du $CuSO_4$•$5H_2O$ (2 mol %) et du 1,3-propanediol (0,5 équiv) dans l'*o*-xylène à 140 °C pendant 24 h, la 2-phénylpipéridine **3.B53** souhaitée a été isolée avec un rendement de 60%.[434,435] Notons que

[430] Passage par un aminal intermédiaire instable qui se décompose au sein du milieu réactionnel pour mener à **3.B49**.

[431] Okamoto, Y.; Kinoshita, T. *Chem. Pharm. Bull.* **1981**, *29*, 1165-1169.

[432] Cette stratégie de quartenarisation/réduction est bien documentée dans la bibliographie mais n'avait jamais été appliquée à des substrats de type 2-aminopyridines, voir par exemple Boussonnière, A.; Ranaivondrambola, T.; Lebreton, J.; Mathé-Allainmat, M. *Synthesis*, **2010**, *14*, 2456-2462.

[433] Schwarz, M.; Dastbaravardeh, N.; Kirchner, K.; Schnürch, M.; Mihovilovic, M. D. *Monatsh Chem.* **2013**, *144*, 539-552.

[434] La réaction a été réalisée sous septum en présence d'un ballon d'argon pour permettre, d'après les auteurs, la libération de H_2.

[435] Lors de l'optimisation en présence du 2,2-diméthylpropane-1,3-diol (0,5 équiv), la conversion de **3.B51** en **3.B53** a été estimée à 82% par analyse GC/MS en présence d'un étalon interne.

l'introduction d'un co-catalyseur de cuivre est nécessaire pour favoriser la conversion de la pipéridine **3.B51** en **3.B53**.[436,437,438] Selon les auteurs, ce co-catalyseur permettrait de stabiliser le complexe de ruthénium en favorisant un état d'oxydation approprié sans toutefois donner plus d'explications.

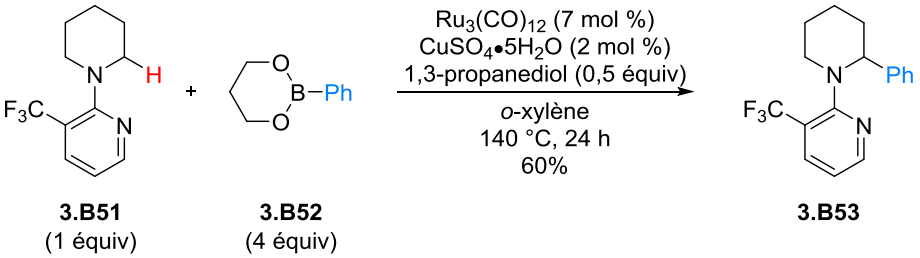


Schéma 194

L'introduction d'un substituant R en C3' de la pyridine a été l'élément clé pour limiter la formation du produit de diarylation (Schéma 195).[439] En effet, dans le cas où la pyridine est non substituée, le produit monoarylé **3.B21m** pourrait adopter, grâce à la libre rotation autour de la liaison C(pyridine)–N(pipéridine), la conformation **3.B54** où le catalyseur de ruthénium serait à nouveau capable de se coordiner avec l'atome d'azote de la pyridine (**3.B55**) pour s'insérer dans la liaison C(sp^3)–H en C6 de la pipéridine et conduire au produit issu de la diarylation **3.B21d**. Ainsi, augmenter la barrière d'énergie de la rotation autour de la liaison C(pyridine)–N(pipéridine) grâce à un substituant R encombrant en C3' de la pyridine permettrait d'empêcher la formation du produit de diarylation. Les auteurs soulignent que la présence d'un méthyle à la place d'un trifluorométhyle a donné une moins bonne conversion en **3.BX** d'environ 10%. Cependant, aucune autre explication n'a été formulée par les auteurs pour justifier le choix d'un groupe trifluorométhyle.

[436] Lors de l'optimisation en présence du 2,2-diméthylpropane-1,3-diol (0,5 équiv), la conversion de **3.B51** en **3.B53**, en absence de co-catalyseur, a été estimée à 53% par analyse GC/MS en présence d'un étalon interne. Une augmentation de la charge catalytique ou du temps de réaction n'a pas permis d'augmenter cette conversion. De plus, une diminution de la conversion a été observée lorsque la température a été augmentée, probablement à cause d'une dégradation du complexe de ruthénium. Enfin, la nature de l'alcool n'a pas eu d'effet significatif sur la conversion, tout comme la nature de l'ester boronique.

[437] D'autres co-catalyseurs à base de palladium(II), fer(II), fer(III) ou Cu(I) ont également été testés mais de moins bonnes conversions de **3.B51** en **3.B53** ont été observées.

[438] Notons qu'en absence de $Ru_3(CO)_{12}$, la formation du produit monoarylé **3.B53** n'a pas été observée.

[439] L'introduction de substituants sur la pyridine pour favoriser la monoarylation en alpha d'amines acycliques par réaction d'activation de liaison C(sp^3)–H catalysée par du ruthénium avait déjà été reportée dans la bibliographie, voir par exemple (a) référence 427a (b) Dastbaravardeh, N.; Schnürch, M.; Mihovilovic, M. D. *Org. Lett.* **2012**, *14*, 3792-3495 (c) Dastbaravardeh, N.; Kirchner, K.; Schnürch, M.; Mihovilovic, M. D. *J. Org. Chem.* **2013**, *78*, 658-672.

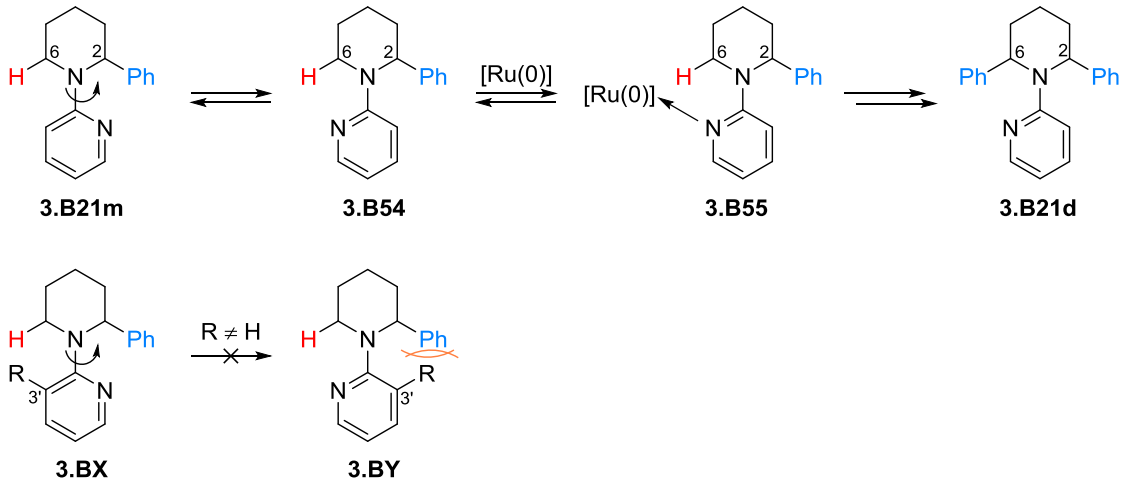


Schéma 195

Bien que cette méthode d'arylation permette de former uniquement le produit de monoarylation, notons que le champ d'application de la réaction est assez limité (Schéma 196). En effet, la substitution en position *para* du noyau aromatique de l'ester arylboronique par des groupes électrodonneurs (*tert*-Bu, OMe) ou électroattracteurs (Cl, CF_3) a mené aux pipéridines **3.B56** à **3.B59** avec des rendements compris entre 16% et 50%. Dans le cas du composé **3.B57**, où un méthoxy est présent sur le noyau aromatique, le produit diarylé aurait également été formé. Concernant, l'obtention de rendements faibles à modérés, aucune explication n'a été fournie mais ils pourraient être dus à une conversion incomplète du produit de départ **3.B51** ou à la formation de sous-produits. L'introduction sur le noyau aromatique de substituants plus électroattracteurs contenant un atome d'azote (CN, NO_2) n'a pas permis de former les 2-arylpipéridines **3.B60** et **3.B61** souhaitées.[440] D'autre part, si la présence de substituants en position *méta* (Me, Cl) a mené aux pipéridines **3.B62** et **3.B63** avec des rendements respectifs de 49% et 39%, la 2-*o*-tolylpipéridine **3.B64** n'a pas été formée à cause probablement d'une gène stérique trop importante.

[440] Selon les auteurs, une complexation du complexe de ruthénium par les groupes cyano ou nitro pourraient expliquer ces résultats. Cependant, ces groupes étaient par exemple compatibles dans les conditions développées par Maes utilisant le même catalyseur de ruthénium.

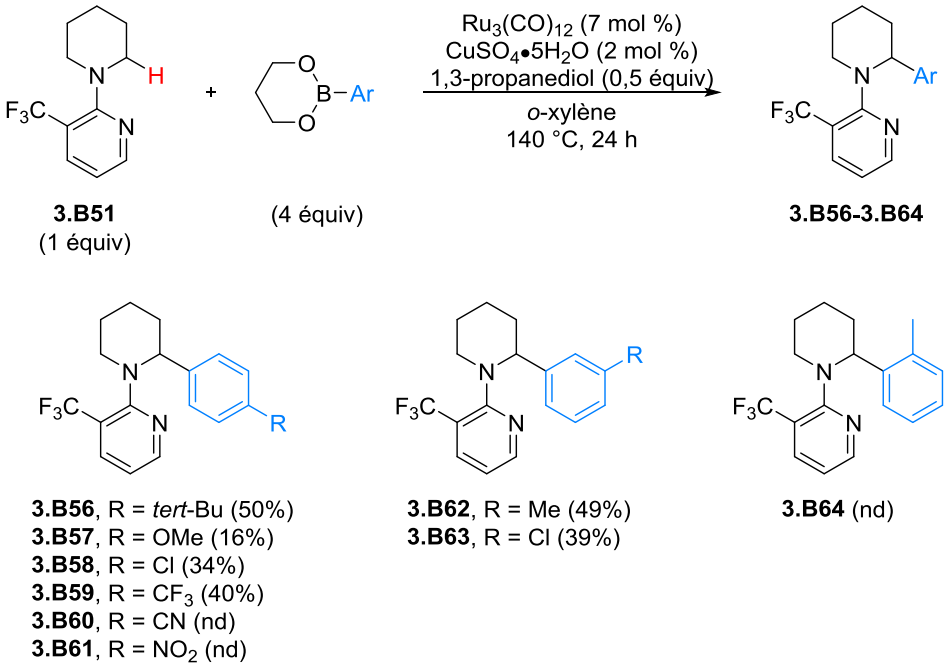


Schéma 196

Lorsque des pipéridines substituées en C4 ont été testées, seules les *cis*-2-phénylpipéridines **3.B65** à **3.B67** correspondantes ont été isolées avec des rendements faibles compris entre 25% et 34% (Schéma 197). Dans le cas de la 5-méthylpipéridine, un mélange de quatre isomères a été obtenu (30%) et le produit **3.B68** souhaité n'a pas été isolé seul. Quant à la 6-méthylpipéridine, une faible conversion en **3.B69** de 36% a été observée, soulignant la grande sensibilité de la réaction vis-à-vis de l'encombrement stérique de la pipéridine de départ. Notons qu'en absence du trifluorométhyle sur la pyridine, le groupe de Maes avait obtenu un rendement en produit monoarylé de 70% (Schéma 188). D'autre part, dans le cas d'une pyrrolidine, un mélange de produits monoarylé **3.B70m** et diarylé **3.B70d** a été obtenu (**3.B70m**/**3.B70d** = 2,9:1) et seul le produit monoarylé **3.B70m** a été isolé avec un rendement de 49%.[441] Ainsi, dans ce cas, l'introduction d'un trifluorométhyle en C3' de la pyridine n'a pas été efficace pour limiter la diarylation.

[441] D'autres substrats azotés (azépane, pipérazine, morpholine, diéthylméthylamine) ont été testés mais des conversions très faibles ou nulles ont été obtenues.

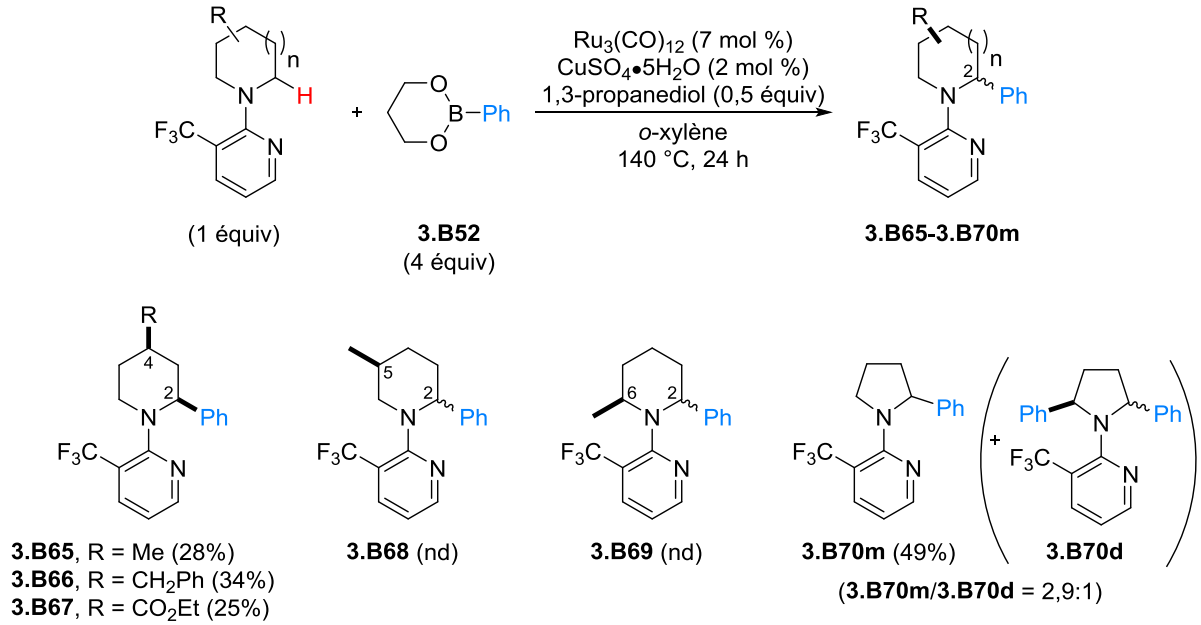


Schéma 197

Pour expliquer les variations de rendements observées au cours du processus d'arylation de pipéridines, des calculs d'énergie ont été réalisés par les auteurs pour déterminer si la géométrie de l'hétérocycle azoté à fonctionnaliser pouvait jouer un rôle crucial lors de l'activation d'une liaison C(sp^3)–H. Cependant, d'après les calculs, les pipéridines[442] présenteraient toutes une conformation similaire de type bateau croisé qui ne permettrait pas d'expliquer les différences de rendements.[443] Cette observation confirmerait l'hypothèse formulée par le groupe de Maes qui suppose que l'activation de la liaison C(sp^3)–H n'est pas l'étape cinétiquement déterminante.

Afin de déprotéger l'atome d'azote de la pipéridine **3.B53**, les auteurs ont réalisé l'hydrogénation catalysée par du Pd/C précédemment décrite par le groupe de Maes.[413] Cependant, dans le cas où la pyridine est substituée par un trifluorométhyle, aucune transformation de **3.B53** n'a été observée. L'utilisation de PtO_2 hydraté (5 mol %) sous atmosphère de H_2 et en présence de HCl (2 équiv) a finalement conduit à l'amidine trifluorométhylée **3.B71** intermédiaire souhaitée qui a ensuite été transformée en amidine **3.B72** grâce à une détrifluorométhylation en présence de silice dans le dichlorométhane à 50 °C (Schéma 198).[444] Après traitement par une solution de NH_2NH_2 et d'AcOH dans l'*i*PrOH à 120 °C pendant 2 h, la 2-phénylpipéridine **3.B46** a été isolée avec un rendement global de 47% sur les 3 étapes.

[442] Sauf la 2-méthylpipéridine menant à **3.B69**.
[443] Calculer les énergies des complexes de ruthénium intervenant au sein du cycle catalytique pourrait apporter des informations supplémentaires.
[444] À leur connaissance, cette réaction n'a jamais été décrite dans la bibliographie. Notons que lorsque l'amidine **3.B71** a été traitée par un mélange NH_2NH_2/AcOH dans l'*i*PrOH à 120 °C pendant 2,5 h, aucune conversion du produit de départ n'a été observée.

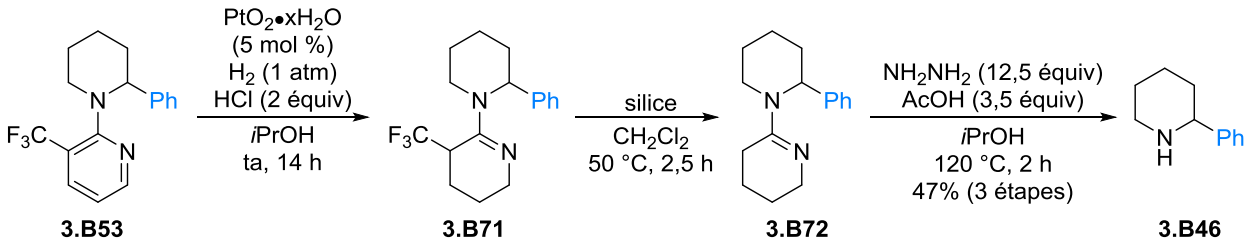


Schéma 198

En ce qui concerne le mécanisme de l'étape de détrifluorométhylation, les auteurs supposent que le composé **3.B71** pourrait réagir avec une fonction hydroxyle libre présente à la surface du gel de silice, ce qui libèrerait l'amidine **3.B72** et créerait une liaison O–CF_3 au niveau de la silice (Schéma 199). Cette liaison serait rapidement hydrolysée en présence d'eau, libérant ainsi du trifluorométhanol qui se décomposerait rapidement en fluorophosgène et en fluorure d'hydrogène.[445] Une analyse IR du gel de silice après la réaction confirmerait ce mécanisme puisque les bandes spécifiques aux liaisons C–F n'ont pas été détectées.[446]

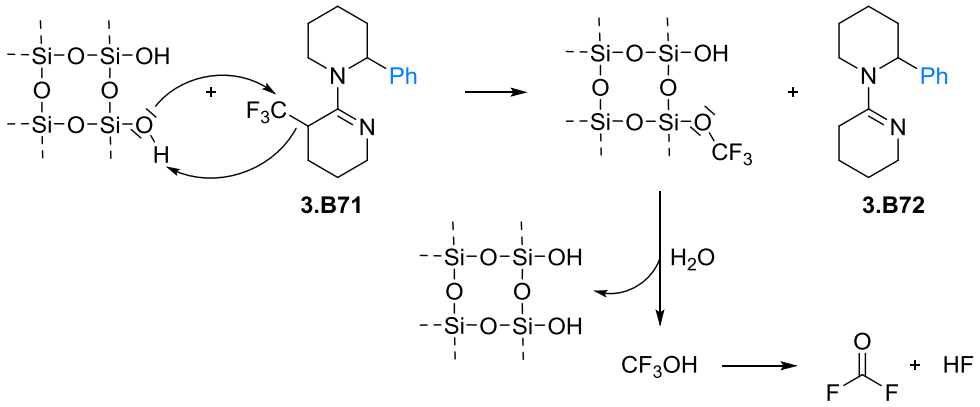


Schéma 199

Entre 2006 et 2013, l'arylation d'amines cycliques saturées en C2 par activation de liaison C(sp^3)–H catalysée par un complexe de ruthénium(0) a été développée par les groupes de Sames, Maes et Schnürch mais des conditions réactionnelles relativement dures ont été utilisées (température élevée, boronate en excès) (Schéma 213). De plus, des rendements modérés en produit monoarylé ont généralement été obtenus à cause notamment de la formation du produit diarylé. D'autre part, des incertitudes concernant le mécanisme de l'arylation persistent.

[445] Les auteurs précisent que la formation de composés gazeux rend difficile la détection par des techniques d'analyse classique. Cependant, cette réaction de décomposition a été décrite dans la bibliographie à -20 °C, voir Seppelt, K. *Angew. Chem. Int. Ed.* **1977**, *16*, 322-323.

[446] La bande IR d'une liaison C–F se situe autour de 1000 cm^{-1}.

I.2. Catalyse par un complexe de palladium

I.2.1. Version racémique

En 2015, le groupe de Yu a développé de nouvelles conditions permettant de réaliser la monoarylation en C2 de pyrrolidines par activation d'une liaison C(sp^3)–H catalysée par un complexe de palladium.[447] Lors de l'optimisation des conditions opératoires, différents groupes directeurs classiques de type hétérocyclique ou carbamate ont été testés sans donner de résultats positifs. Afin de trouver un groupe directeur efficace, les auteurs se sont appuyés sur les travaux relatifs à la cyclopalladation de thioamides publiés en 1981 par le groupe de Yoshida (Schéma 200).[448] Après avoir traité le benzothioamide **3.B73** (1,2 équiv) avec du $PdCl_2$ (1 équiv) dans le MeOH à 60 °C pendant 7 h, la formation du complexe de palladium attendu **3.B75**, issu de l'*ortho*-palladation, n'a pas été observée et seul le palladacycle **3.B74**, issu de l'addition oxydante du palladium dans la liaison C(sp^3)–H du méthyle, a été isolé avec un rendement de 91%. Les auteurs ont montré que la régiosélectivité de la palladation dépendait de la structure du thioamide mais également des conditions opératoires. En effet, lorsque le benzothioamide **3.B76** (1,2 équiv), possédant une pyrrolidine, a été traité dans les mêmes conditions que précédemment, le complexe de palladium **3.B78**, issu de l'addition oxydante du palladium dans la liaison C(sp^2)–H du noyau aromatique, a été formé avec un rendement de 94%. Au contraire, dans le HMPA à 80 °C, le complexe de palladium **3.B77**, issu de l'addition oxydante du palladium dans la liaison C(sp^3)–H, a été isolé avec un rendement de 89%. Le thioalkylamide **3.B79**, possédant un *tert*-butyl encombré à la place du phényle, a également été traité par du $PdCl_2$ (1 équiv) et, après 1 h à 60 °C dans le MeOH, le complexe de palladium **3.B80**, issu de l'insertion dans la liaison C(sp^3)–H de la pyrrolidine, a été isolé avec un rendement de 96%.

[447] Spangler, J. E.; Kobayashi, Y.; Verma, P.; Wang, D. H.; Yu, J. Q. *J. Am. Chem. Soc.* **2015***, 137,* 11876-11879.
[448] Tamaru, Y; Kagotani, M; Yoshida Z. *Angew. Chem. Int. Ed.* **1981**, *20*, 980-981.

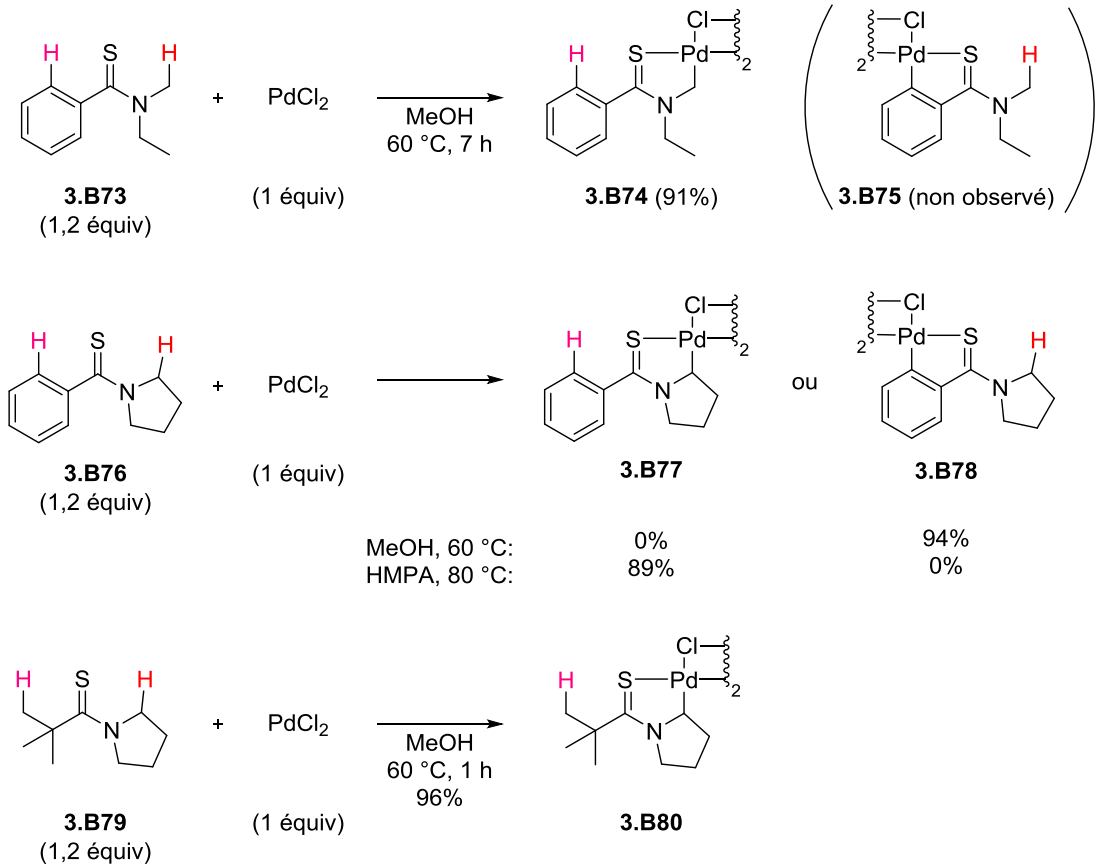


Schéma 200

En s'appuyant sur ce dernier résultat, Yu *et al.* ont traité la pyrrolidine **3.B79** (1 équiv) par le complexe de palladium $Pd(PhCN)_2Cl_2$ (1 équiv) dans le 2-méthyl-2-butanol à 80 °C pendant 4 h et le palladacycle **3.B80'**, stable à l'air et à l'humidité, a été isolé avec un rendement de 76% (Schéma 201). Ce complexe a ensuite été mis en réaction avec l'acide phénylboronique **3.B81** (1 équiv) en présence de benzoquinone (1,4-BQ) (1 équiv) et de $KHCO_3$ (1 équiv) dans le 2-méthyl-2-butanol à 80 °C pendant 1 h. Dans ces conditions, la 2-phénylpyrrolidine **3.B82** a été isolée avec un rendement de 78%. Bien que la réaction soit ici réalisée en présence d'une quantité stœchiométrique de palladium, la benzoquinone[449] serait indispensable pour promouvoir l'élimination réductrice puisque le produit **3.B82** n'a pas du tout été formé en son absence.[450,451]

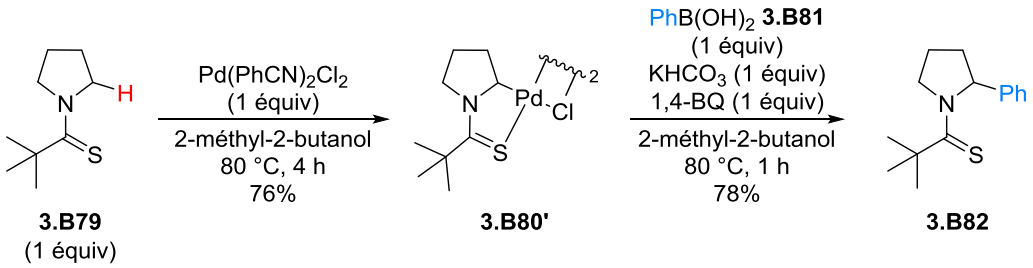


Schéma 201

[449] La benzoquinone intervient généralement au niveau du cycle catalytique pour réoxyder le palladium(0) en palladium(II).
[450] Albéniz, A. C.; Espinet, P.; Martin-Ruiz, B. *Chem. Eur. J.* **2001**, *7*, 2481-2489.
[451] Pour un résultat similaire, voir Chen, X.; Li, J. J.; Hao, X. S.; Goodhue, C. E.; Yu, J. Q. *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, *128*, 78-79.

Afin de rendre le processus catalytique, une nouvelle optimisation des conditions opératoires a été menée par l'équipe de Yu. Ainsi, le traitement de la pyrrolidine **3.B79** (1 équiv) et de l'acide phénylboronique **3.B81** (2 équiv) par le $Pd(TFA)_2$ (10 mol %) en présence de 1,4-BQ (1,1 équiv) et de $KHCO_3$ (2 équiv) dans le 2-méthyl-2-butanol à 100 °C pendant 4 h à l'air libre a permis d'isoler la 2-phénylpyrrolidine **3.B82** avec un rendement de 81% (Schéma 202).[452] Notons que la réaction est hautement sélective puisque ni la 2,5-diphénylpyrrolidine **3.B83** ni le produit **3.B84**, issu de la fonctionnalisation du méthyle du *tert*-butyle du thioamide,[453] n'ont été formés (**3.B82**/**3.B83** > 20:1).

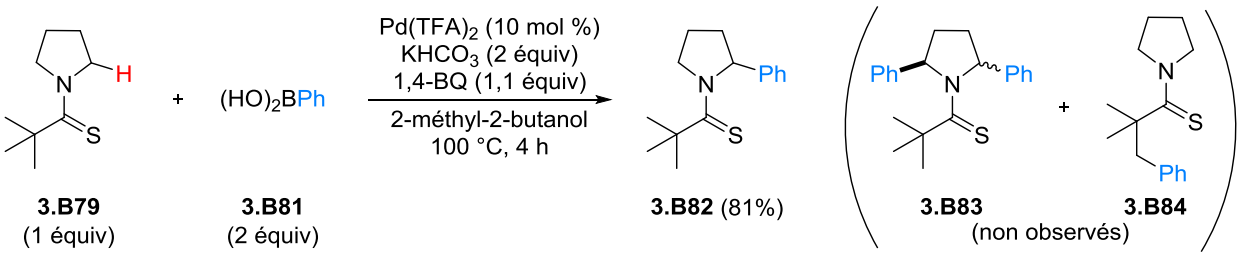


Schéma 202

La réaction tolère une grande variété de partenaires acides (hétéro)arylboroniques sans perte de sélectivité ni de rendement. En effet, la substitution du noyau aromatique par des substituants électrodonneurs[454] ou électroattracteurs en position *ortho*, *méta* ou *para* a mené aux pipéridines **3.B85** à **3.B92** avec des rendements compris entre 51% et 79%. Ainsi, la réaction est peu sensible à l'encombrement stérique et elle est compatible avec des cétones, des amides, des éthers ou divers halogènes. L'introduction de noyaux hétéroaromatiques de type benzofurane, indole ou pyridine[455] en C2 de la pyrrolidine **3.B79** a également été effectuée avec succès puisque les pyrrolidines **3.B93** à **3.B96** ont été isolées avec des rendements compris entre 58% et 82%.

[452] Un rendement en **3.B82** de 7% a été obtenu avec $Pd(OAc)_2$. La benzoquinone semble être le seul oxydant compatible avec la transformation. La transformation du thioamide en amide a été observée en présence d'autres oxydants comme des sels d'argent (I) ou des peroxides. Notons que l'amide correspondant ne réagit pas dans les conditions optimisées. La taille de l'atome de soufre ainsi que ses propriétés électroniques joueraient donc un rôle primordial et faciliteraient l'étape de coordination et d'addition oxydante.

[453] La gène stérique imposée par le *tert*-butyle explique ce résultat. En effet, l'activation d'une liaison $C(sp^3)$–H primaire est normalement favorisée par rapport à l'activation d'une liaison $C(sp^3)$–H secondaire.

[454] Dans le cas de noyaux riches en électrons, le produit diarylé (entre 4 et 8%) a parfois été formé.

[455] Dans le cas d'un ester pyridinylboronique, les auteurs soulignent la nécessité d'avoir un substituant R en alpha de l'azote de la pyridine pour limiter la coordination avec les complexes de palladium.

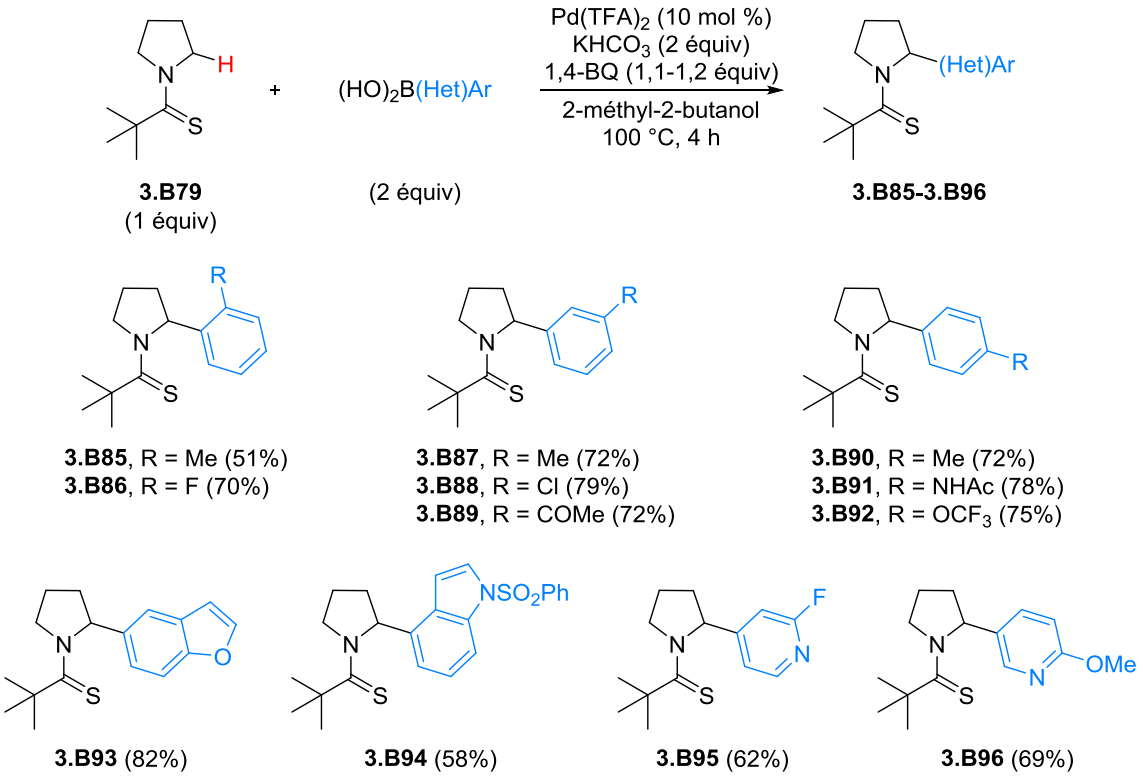


Schéma 203

Afin d'étudier le champ d'application de cette réaction, plusieurs pyrrolidines diversement substituées en C4 ont été engagées dans les mêmes conditions que précédemment en utilisant l'acide phénylboronique **3.B81** comme agent d'arylation (Schéma 204). Ainsi, les pyrrolidines 2,4-disubstituées **3.B97**, **3.B98** et **3.B99** ont respectivement été isolées avec des rendements de 74%, 51% et 87% sous la forme d'un mélange de diastéréoisomères (*trans*/*cis* ≈ 3,5:1).[456] Un résultat similaire a été obtenu à partir de la 5-méthylpyrrolidine puisque la pyrrolidine 2,5-disubstituée **3.B100** a été isolée avec un rendement de 62% et un rapport diastéréoisomérique *trans*/*cis* de 3:1. Notons que la réaction est hautement diastéréosélective lorsque des 5-arylpyrrolidines ont été engagées dans le processus d'arylation. Par exemple, la pyrrolidine **3.B101** a été isolée sous la forme du seul diastéréoisomère *trans* (*trans*/*cis* > 20:1) avec un rendement de 86%.

[456] De manière non surprenante, c'est la position la moins encombrée qui a été sélectivement arylée.

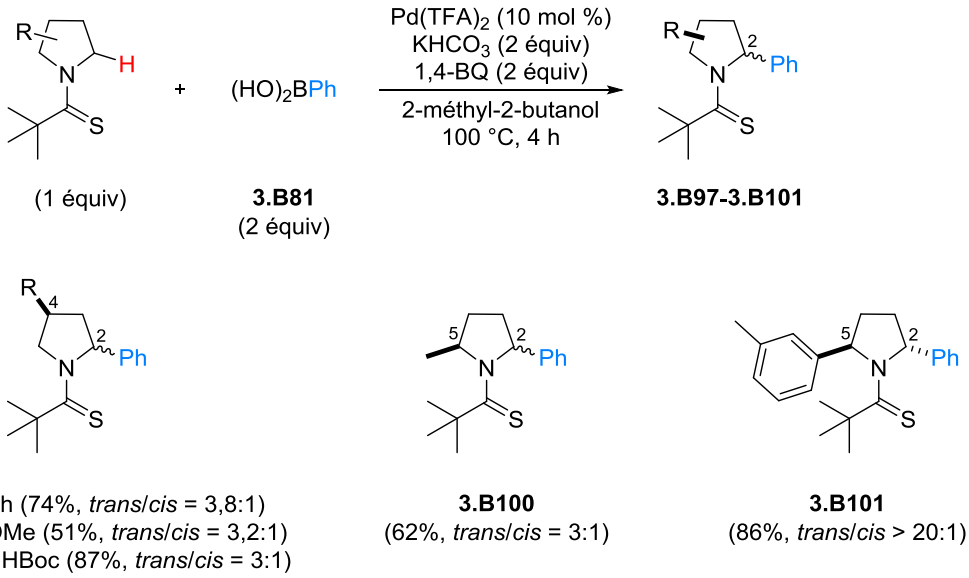


Schéma 204

Ces résultats positifs ont amené les auteurs à développer une réaction monotope d'hétérodiarylation de pyrrolidines (Schéma 205). Par exemple, la pyrrolidine **3.B79** (1 équiv) et l'acide *p*-fluorophénylboronique **3.B102** (2 équiv) ont été soumis aux conditions classiques d'arylation catalysée par le palladium puis, après 4 h de réaction, l'acide *m*-méthoxyphénylboronique **3.B103** (2 équiv) et la 1,4-BQ (2 équiv) ont été ajoutés au milieu réactionnel.[457] Ainsi, la pyrrolidine **3.B104** a été isolée avec un rendement de 77% sous la forme du diastéréoisomère *trans* (*trans*/*cis* > 20:1).

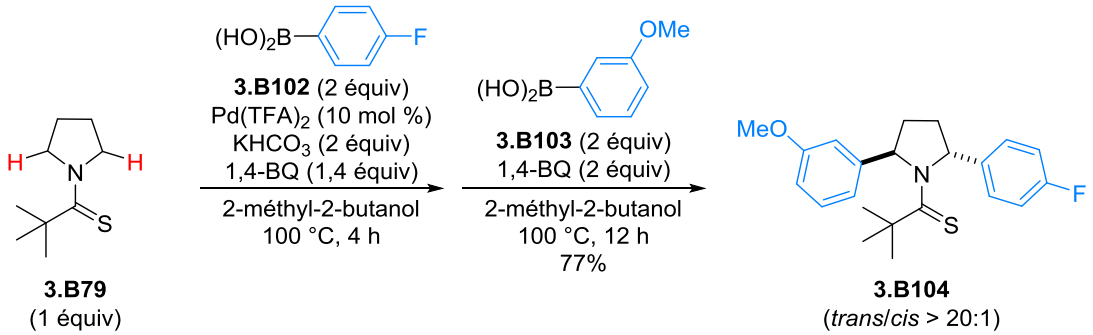


Schéma 205

Alors que les conditions de monoarylation ont été appliquées avec succès pour fonctionnaliser l'azépane **3.B105** (**3.B106**, 68%), un faible rendement en 2-phénylpipéridine **3.B109** a été obtenu (13%) à partir de la pipéridine **3.B107** malgré l'ajout d'un large excès de 1,4-BQ. Selon les auteurs, la formation du palladacycle serait facile alors que l'étape d'élimination réductrice serait lente. C'est pourquoi l'introduction d'un groupe directeur plus encombrant a ensuite été effectuée afin de faciliter l'étape d'élimination réductrice cinétiquement déterminante. Ainsi, lorsque la pipéridine **3.B108** a été mise en réaction avec l'acide phénylboronique **3.B81**, la 2-phénylpipéridine **3.B110** a été isolée avec un rendement de 92%.

[457] Notons qu'il n'est pas nécessaire d'ajouter à nouveau du palladium.

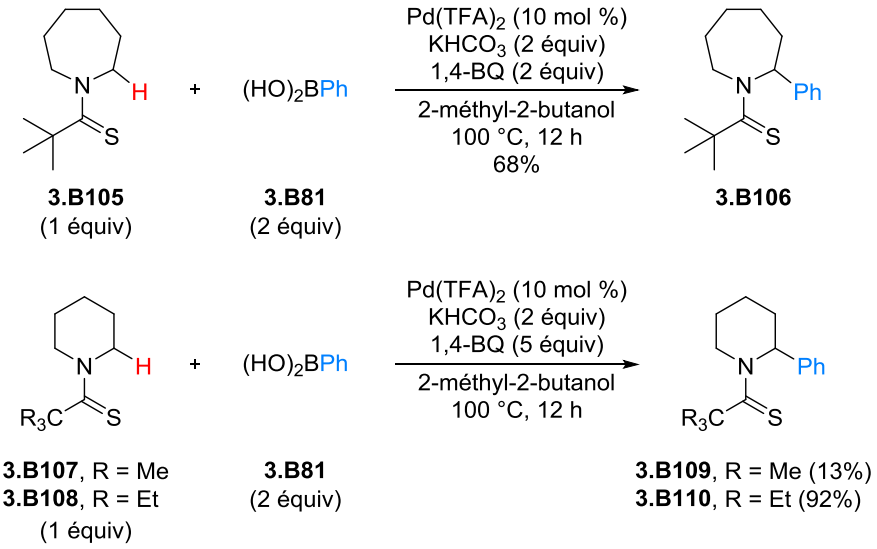


Schéma 206

Le cycle catalytique de cette réaction commencerait par une étape d'addition oxydante du complexe de palladium(II) **3.BV** dans la liaison C(sp^3)–H de la pyrrolidine **3.B79** et génèrerait le complexe de palladium(II) **3.B111** (Schéma 207). Notons que le degré d'oxydation du palladium n'évolue pas car l'addition oxydante correspondrait à un mécanisme Concerté de Métallation-Déprotonation (CMD) et libèrerait ainsi une molécule de TFA. Une transmétallation, assistée par la base $KHCO_3$ et/ou par l'alcool, mènerait au complexe **3.B112** qui, après élimination réductrice assistée par la 1,4-BQ, libèrerait la 2-phénylpyrrolidine **3.B82** et formerait un complexe de palladium(0) **3.BW**. Ce dernier serait ensuite oxydé en palladium(II) **3.BV** par la 1,4-BQ et deux molécules de TFA.

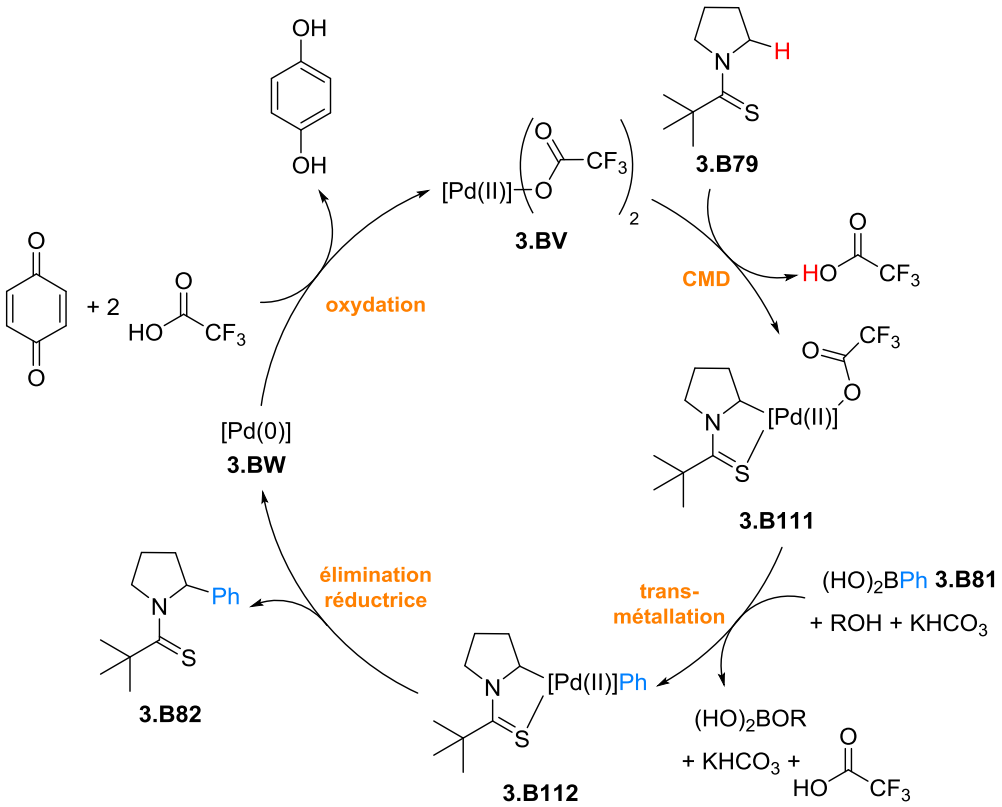


Schéma 207

Afin de valoriser cette méthode, les auteurs ont ensuite transformé de façon simple et efficace le thioamide **3.B82** en amide **3.B113** à l'aide d'Ag_2CO_3 (98%) (Schéma 208).[458] La coupure du thioamide de la pyrrolidine **3.B82** par addition de MeLi[459] suivie de la protection de l'azote par un Boc a également été réalisée et la *N*-Boc-2-phénylpyrrolidine **3.B114** a été isolée avec un rendement global de 73% sur les deux étapes.

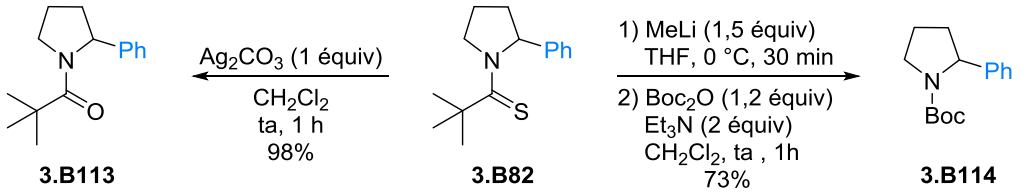


Schéma 208

I.2.1. Version énantiosélective

L'industrie pharmaceutique porte un intérêt particulier aux méthodes permettant la synthèse asymétrique d'hétérocycles azotés fonctionnalisés en C2. En 1994, le groupe de Beak a décrit la déprotonation asymétrique d'hétérocycles azotés en présence d'un organolithien et d'une diamine chirale, la (-)-spartéine, suivie de l'addition d'un électrophile.[460] Cependant, il faudra attendre les travaux de Campos réalisés en collaboration avec Merck en 2006 pour introduire un aryle en C2 d'une pyrrolidine par déprotonation asymétrique suivie d'une transmétallation avec $ZnCl_2$ puis d'un couplage croisé de type Negishi catalysé par un complexe de palladium (Schéma 209).[461,462] L'arylation de pipéridines a ensuite été réalisée par résolution dynamique de la *N*-Boc-2-lithiopipéridine.[463,464,465] Ainsi, l'arylation asymétrique en C2 d'hétérocycles azotés nécessite généralement l'utilisation d'un organolithien et est souvent limitée à la fonctionnalisation de pyrrolidines et de pipéridines.[388a] C'est pourquoi le développement de méthodes générales énantiosélectives plus douces reste un défi.

[458] Avalos, M.; Babiano, R.; Durán, C. J.; Jiménez, J. L.; Palacios, J. C. *Tetrahedron Lett.* **1994**, *35*, 477-480.
[459] (a) Lubosch, W.; Seebach, D. *Helv. Chim. Acta* **1980**, *63*, 102-116 (b) Hodgson, D. M.; Pearson, C. I.; Thompson, A. L. *J. Org. Chem.* **2013**, *78*, 1098-1106.
[460] Beak, P.; Kerrick, S. T.; Wu, S.; Chu, J. *J. Am. Chem. Soc.* **1994**, *116*, 3231-3239.
[461] Première réaction permettent la C2 arylation énantiosélective de pyrrolidines, voir Campos, K. R.; Klapars, A.; Waldman, J. H.; Dormer, P. G.; Chen, C. *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, *128*, 3538-3539.
[462] Pour l'alkylation énantiosélective en position C2 de pyrrolidines, voir par exemple Cordier, C. J.; Lundgren, R. J.; Fu, G. C. *J. Am. Chem. Soc.* **2013**, *135*, 10946-10949.
[463] Beng, T. K.; Gawley, R. E. *Org. Lett.* **2011**, *13*, 394-397.
[464] Pour la déprotonation asymétrique de la *N*-Boc-pipéridine, voir (a) Bailey, W. F.; Beak, P.; Kerrick, S. T.; Ma, S.; Wiberg, K. B. *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, *124*, 1889-1896 (b) Stead, D.; Carbone, G.; O'Brien, P.; Campos, K. R.; Coldham, I.; Sanderson, A. *J. Am. Chem. Soc.* **2010**, *132*, 7260-7261.
[465] Pour un exemple d'une autre méthode, voir Ding, J.; Rybak, T.; Hall, D. G. *Nat. Commun.* **2014**, *5*, 5474-5482.

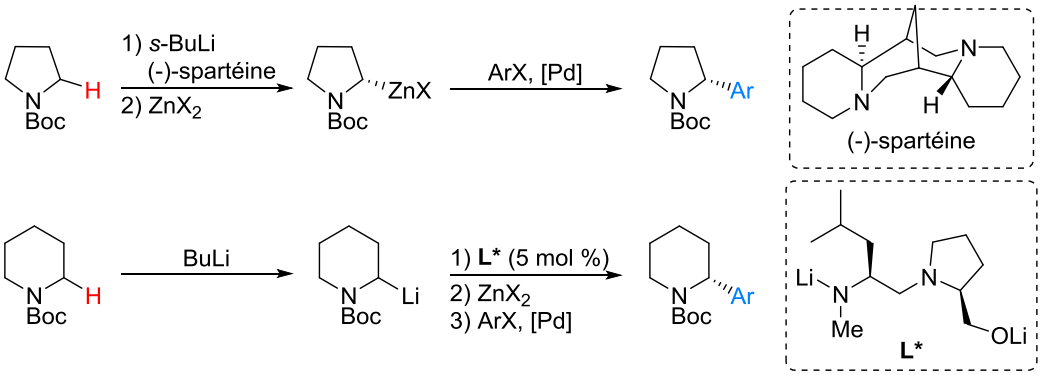


Schéma 209

Dans ce contexte, en 2017, le groupe de Yu a mis au point une version énantiosélective de la monoarylation en C2 de diverses amines cycliques saturées par activation d'une liaison C(sp^3)–H catalysée par un complexe de palladium en présence d'un ligand optiquement actif.[466,447] La difficulté consiste à discriminer les deux liaisons C(sp^3)–H présentes sur le carbone en α de l'azote. Ayant précédemment mis en évidence une différence de réactivité entre les complexes $Pd(TFA)_2$ et $Pd(OAc)_2$, des ligands chiraux anioniques de type phosphates, dérivés de binaphtols 3,3'-disubstitués par des aryles, ont été testés.[467,468,469] Cependant, le traitement de la pyrrolidine **3.B115** dans des conditions proches de celles précédemment optimisées [$PhB(OH)_2$ (2 équiv), $Pd(TFA)_2$ (20 mol %), 1,4-BQ (1,2 équiv), $KHCO_3$ (2 équiv), 2-méthyl-2-butanol, 65 °C, 16 h] en présence du ligand chiral (*R*)-**L**[470] n'a pas permis d'induire de l'énantiosélectivité [**3.B116**, 83%, (*R*)/(*S*) = 50:50] (Tableau 27, entrée 1). Selon les auteurs, la réaction serait catalysée uniquement par le complexe de $Pd(TFA)_2$ sans que le ligand chiral (*R*)-**L** puisse intervenir au cours de la réaction. L'utilisation du complexe $[PdCl(\eta^3\text{-}C_3H_5)]_2$, connu pour former un complexe [Pd(allyl)-(AP)] avec l'acide phosphorique (AP),[471] a ensuite été testé et la (*R*)-2-phénylpyrrolidine **3.B116** a été formée avec un rendement modéré de 52% mais avec un bon rapport énantiomérique [(*R*)/(*S*) = 83:17] (Tableau 27, entrée 2). Le meilleur résultat a été obtenu en présence de $Pd_2(dba)_3$ (dba = dibenzylidèneacétone) qui ne possède pas d'anion de type chlorure ou trifluoroacétate puisque la pyrrolidine **3.B116** a été isolée avec un rendement de 87% et un excellent rapport énantiomérique [(*R*)/(*S*) = 98:2] (Tableau 27, entrée 3).[472] Notons qu'une optimisation de la structure du thioamide a également été réalisée par les auteurs, le meilleur compromis entre la réactivité et l'énantiosélectivité ayant été obtenu avec le tri-*iso*propylbenzothioamide **3.B115**.

---

[466] Jain, P.; Verma, P.; Xia, G.; Yu, J. Q. *Nature Chem.* **2017**, *9*, 140-144.

[467] Pour une revue sur l'utilisation de ces composés en tant qu'acide de Lewis ou acide de Brønsted, voir Parmar, D.; Sugiono, E.; Raja, S.; Rueping, M. *Chem. Rev.* **2014**, *114*, 9047-9153.

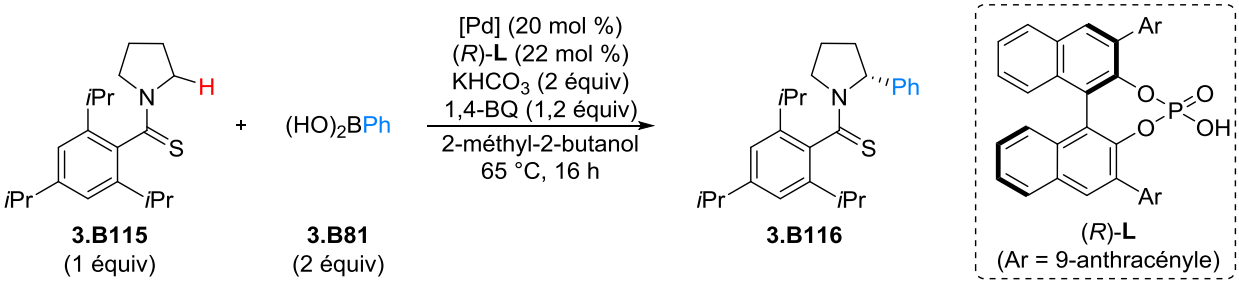
[468] Pour un exemple d'association de ces ligands avec un complexe d'or, voir (a) Hamilton, G. L.; Kang, E. J.; Mba, M.; Toste, F. D. *Science* **2007**, *317*, 496-499. Pour quelques exemples d'association de ces ligands avec un complexe de palladium, voir (b) Mukherjee, S.; List, B. *J. Am. Chem. Soc.* **2007**, *129*, 11336-11337 (c) Chai, Z.; Rainey, T. J. *J. Am. Chem. Soc.* **2012**, *134*, 3615-3618.

[469] Pour une utilisation en réaction d'activation de liaisons C(sp^2)–H ou C(sp^3)–H benzylique, voir (a) Engle, K. M.; Yu, J. Q. *J. Org. Chem.* **2013**, *78*, 8927-8955 (b) Yan, S. B.; Zhang, S.; Duan, W. L. *Org. Lett.* **2015**, *17*, 2458-2461.

[470] Commercial chez Sigma Aldrich : 2690 €/g soit 1921 €/mmol (14/07/2017).

[471] Zhang, D. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2013**, *52*, 13356-13360.

[472] De moins bons résultats ont été obtenus lorsque d'autres ligands substitués par différents aryles aux positions 3 et 3' ont été testés. Notons que selon la nature de ces substituants, le composé (*S*) a également pu être obtenu majoritairement.



Entrée	[Pd]	**3.B116** Rdt (%)	**3.B116** (*R*)/(*S*)
1	$Pd(TFA)_2$	83	50:50
2	$[PdCl(\eta^3\text{-}C_3H_5)]_2$	52	83:17
3	$Pd_2(dba)_3$	87,84[473]	98:2

Tableau 27

D'excellents résultats ont également été obtenus lorsque le noyau aromatique de l'acide arylboronique a été substitué par divers substituants électrodonneurs ou électroattracteurs en position *ortho*, *méta* ou *para* (Schéma 210). En effet, les (*R*)-2-arylpyrrolidines **3.B117** et **3.B118** ont été isolées avec des rendements respectifs de 71% et 80% et d'excellents rapports énantiomériques (*R*)/(*S*). Notons que la (*R*)-2-arylpyrrolidine **3.B119**, obtenue en utilisant l'acide *m*-cyanophénylboronique, a été formée avec un rendement de 68% mais un moins bon rapport énantiomérique de 87,5:12,5. Cette érosion de l'énantiosélectivité pourrait s'expliquer par la coordination du complexe de palladium par le nitrile, plus complexant que le phosphate. L'efficacité de la réaction en présence d'un aldéhyde, d'une cétone ou d'un ester a toutefois été démontrée puisque les pyrrolidines **3.B120** à **3.B122** ont été formées avec de bons rendements et de bons rapports énantiomériques [**3.B120**, 71%, (*R*)/(*S*) = 97:3 ; **3.B121**, 79%, (*R*)/(*S*) = 97:3 ; **3.B122**, 72%, (*R*)/(*S*) = 94,5:5,5].[474]

[473] $Pd_2(dba)_3$ (5 mol %) et (*R*)-**L** (12 mol %). Dans ces conditions, la (*S*)-2-phénylpyrrolidine a également été obtenue à partir du ligand (*S*)-**L** avec un rendement de 80% et un excellent rapport énantiomérique [(*R*)/(*S*) = 2:98].

[474] Une (*R*)-2-méthylpyrrolidine a également été obtenue en présence d'un très large excès de l'ester méthylboronique (12 équiv).

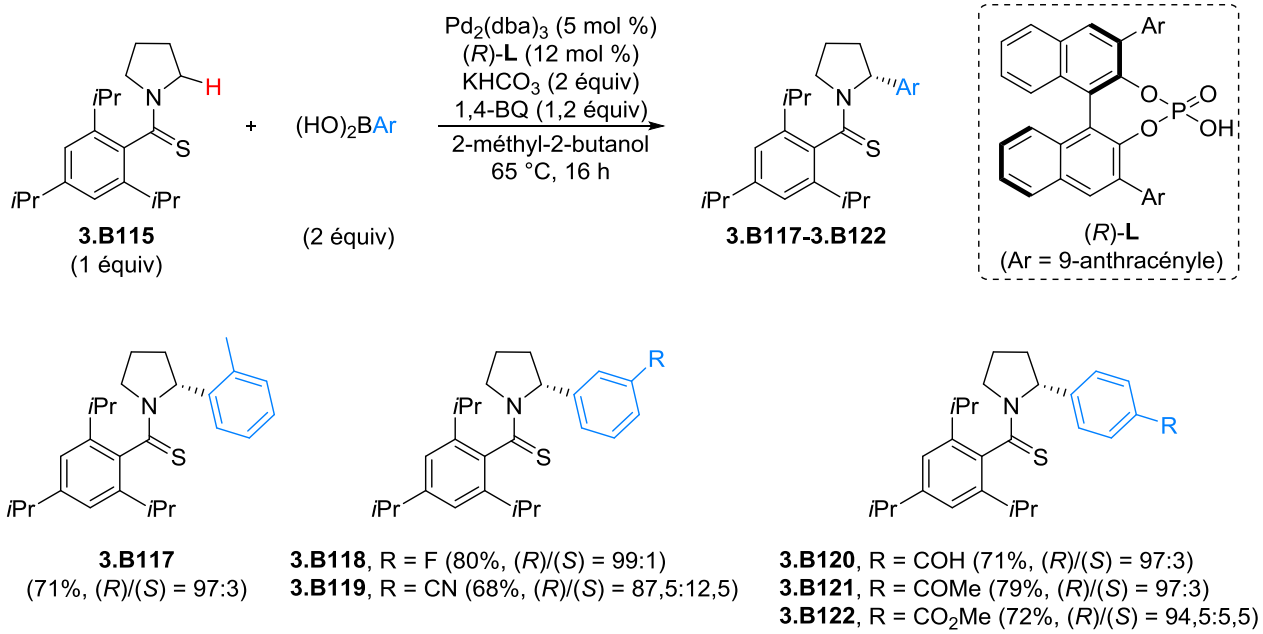


Schéma 210

Encouragé par ces résultats, d'autres hétérocycles azotés saturés ont été engagés dans des conditions réactionnelles similaires en présence de l'acide phénylboronique **3.B81**. Ainsi, la (*R*)-2-phénylpipéridine **3.B123** ainsi que le (*R*)-2-phénylazépane **3.B124** ont été formés avec des rendements et des rapports énantiomériques corrects [**3.B123**, 62%, (*R*)/(*S*) = 95,5:4,5 et **3.B124**, 54%, (*R*)/(*S*) = 98,5:1,5] (Schéma 211).[475] De plus, la première arylation en C2 d'une azétidine à partir d'une liaison C(sp^3)–H a également été réalisée par les auteurs puisque la (*R*)-2-phénylazétidine **3.B125m** a été isolée avec un rendement de 40% [(*R*)/(*S*) = 98:2]. Dans ce cas, le produit issu de la diarylation **3.B125d** a également été formé avec un rendement de 13% [(*R*)/(*S*) = 98:2, *trans*/*cis* > 20:1].[476]

[475] Pour la pipéridine, augmenter la quantité de 1,4-BQ (5 équiv) et la température à 85 °C ainsi qu'ajuster la concentration du milieu réactionnel (0,05 M à 0,2 M) a été nécessaire pour obtenir ce résultat. Dans les conditions standards, une conversion de 24% et un rapport énantiomérique (*R*)/(*S*) de 93:7 ont été observés.
[476] D'autres hétérocyles azotés insaturés ainsi que des amines linéaires ont également été testés.

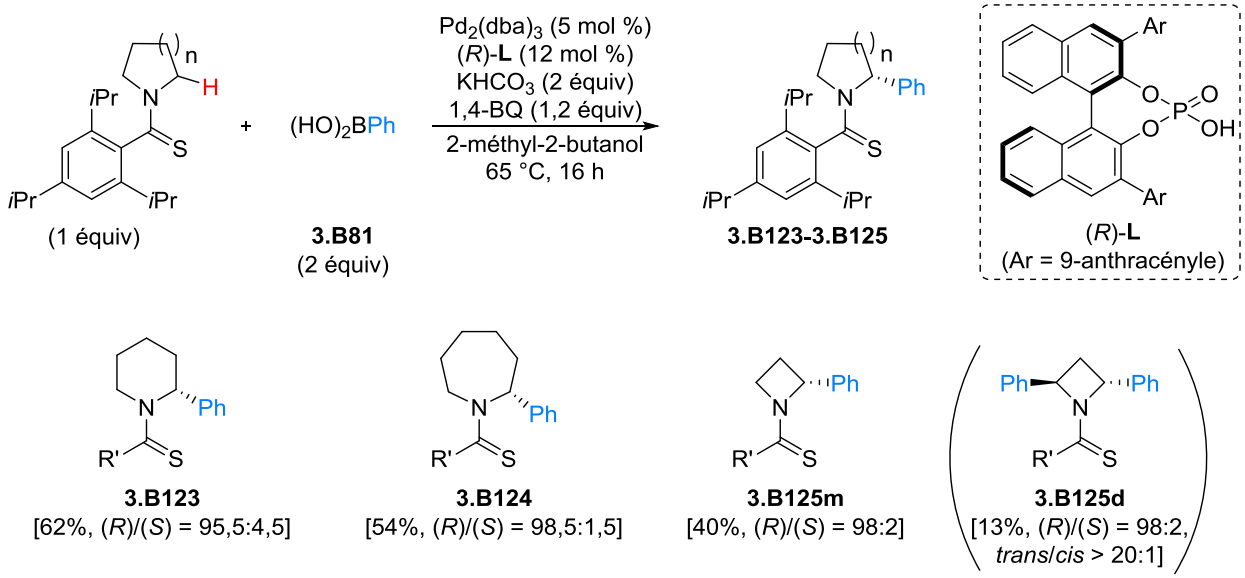


Schéma 211

Cette méthode d'arylation énantiosélective a été valorisée grâce à la préparation de la pyrrolidine **3.B129**, précurseur d'une molécule bioactive, le CERC-501.[477] La (*S*)-2-arylpyrrolidine **3.B127** a d'abord été synthétisée à l'échelle du gramme à partir du benzothiamide **3.B115** et de l'acide arylboronique **3.B126** avec un rendement de 90% et un excellent rapport énantiomérique (*R*)/(*S*) de 2:98. La pyrrolidine **3.B129** a ensuite été formée en 2 étapes grâce à une réduction du thioamide en présence d'un large excès de $NiCl_2$ (8 équiv) et de $NaBH_4$ (25 équiv) à -78 °C[478] suivie d'une débenzylation de l'atome d'azote par du trichlorure de bore (2 équiv). Après une protection de l'azote de la pyrrolidine **3.B129** par un Boc, le composé **3.B130** a été isolé avec un rendement de 51% sur les 3 étapes et sans érosion du rapport énantiomérique [(*R*)/(*S*) = 2:98].

[477] Mitch, C. H.; Quimby, S. J.; Diaz, N.; Pedregal, C.; de la Torre, M. G.; Jimenez, A.; Shi, Q.; Canada, E. J.; Kahl, S. D.; Statnick, M. A.; McKinzie, D. L.; Benesh, D. R.; Rash, K. S.; Barth, V. N. *J. Med. Chem.* **2011**, *54*, 8000-8012.
[478] Une racémisation partielle du produit a été observée lorsque la réaction de déthiolation a été menée à ta.

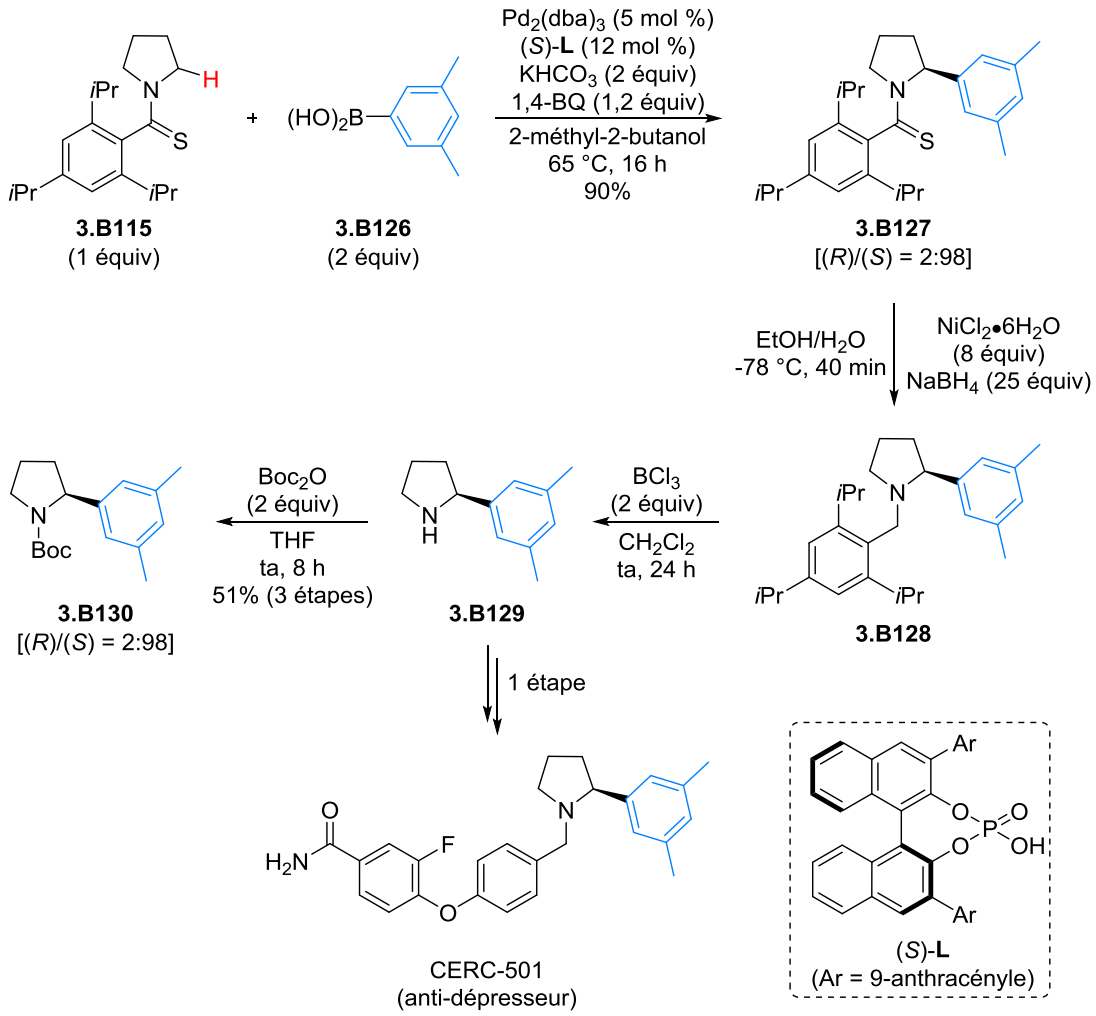


Schéma 212

I.3. Bilan

Ainsi, depuis 2006, trois méthodes permettant l'(hétéro)arylation en C2 d'amines cycliques saturées par activation de liaison C(sp^3)–H catalysée par un complexe de ruthénium(0) ont été mises au point (Schéma 213). Si ces réactions utilisent toutes un partenaire organométallique de type ester boronique, elles diffèrent par le choix du groupe directeur et par la stratégie mise en place pour obtenir uniquement le produit issu de la monoarylation. En effet, le groupe de Sames a d'abord utilisé un groupe directeur de type pyrroline pour fonctionnaliser des pyrrolidines préalablement fonctionnalisées en C5. Un groupe directeur de type pyridine plus stable a ensuite été privilégié par le groupe de Maes pour fonctionnaliser des pipéridines mais des mélanges entre les produits mono- et diarylé ont généralement été obtenus. Enfin, une alternative proposée par le groupe de Schnürch a consisté à fonctionnaliser le groupe directeur pyridinique en C3' par un trifluorométhyle afin d'obtenir uniquement le produit issu de la monoarylation. Cependant, le champ d'application de cette réaction est très limité et des rendements modérés inférieurs à 60% ont été obtenus en produit d'arylation.

D'un point de vue mécanistique, selon le groupe de Sames, l'introduction d'une cétone au sein du milieu réactionnel serait indispensable pour former, à partir de l'hydrure de ruthénium, un alkoxyde

de ruthénium qui faciliterait l'étape de transmétallation avec l'ester arylboronique. À l'opposé, des études mécanistiques réalisées par le groupe de Maes valideraient la possibilité d'une transmétallation directe entre un hydrure de ruthénium et un ester arylboronique. Dans ce cas, l'ajout d'un alcool au sein du milieu réactionnel permettrait de piéger le dialkoxyborane libéré lors de l'étape de transmétallation et de limiter ainsi la dégradation du catalyseur de ruthénium.

Ces trois méthodes n'étant pas optimales (température élevée, partenaire organométallique en excès, rendement modéré en produit monoarylé, groupe directeur hétérocyclique azoté parfois difficile à couper), le groupe de Yu a développé l'(hétéro)arylation en C2 d'amines cycliques saturées par activation de liaison C(sp^3)–H catalysée par un complexe de palladium(II) grâce à l'introduction d'un groupe directeur de type thioamide. Ainsi, la monoarylation de pyrrolidines a notamment été réalisée en présence d'une variété d'acides (hétéro)arylboroniques avec d'excellents rendements puis la réaction a été étendue avec succès à d'autres hétérocycles azotés (pyrrolidines diversement substituées, pipéridine, azépane). En 2017, les auteurs ont mis au point une version énantiosélective grâce à l'utilisation d'un complexe de palladium(0) associé à un ligand chiral de type phosphate. Dans ces conditions, une bibliothèque d'hétérocycles azotés arylés en C2 énantioenrichis (re jusqu'à 99:1) ont été obtenus avec de très bons rendements.

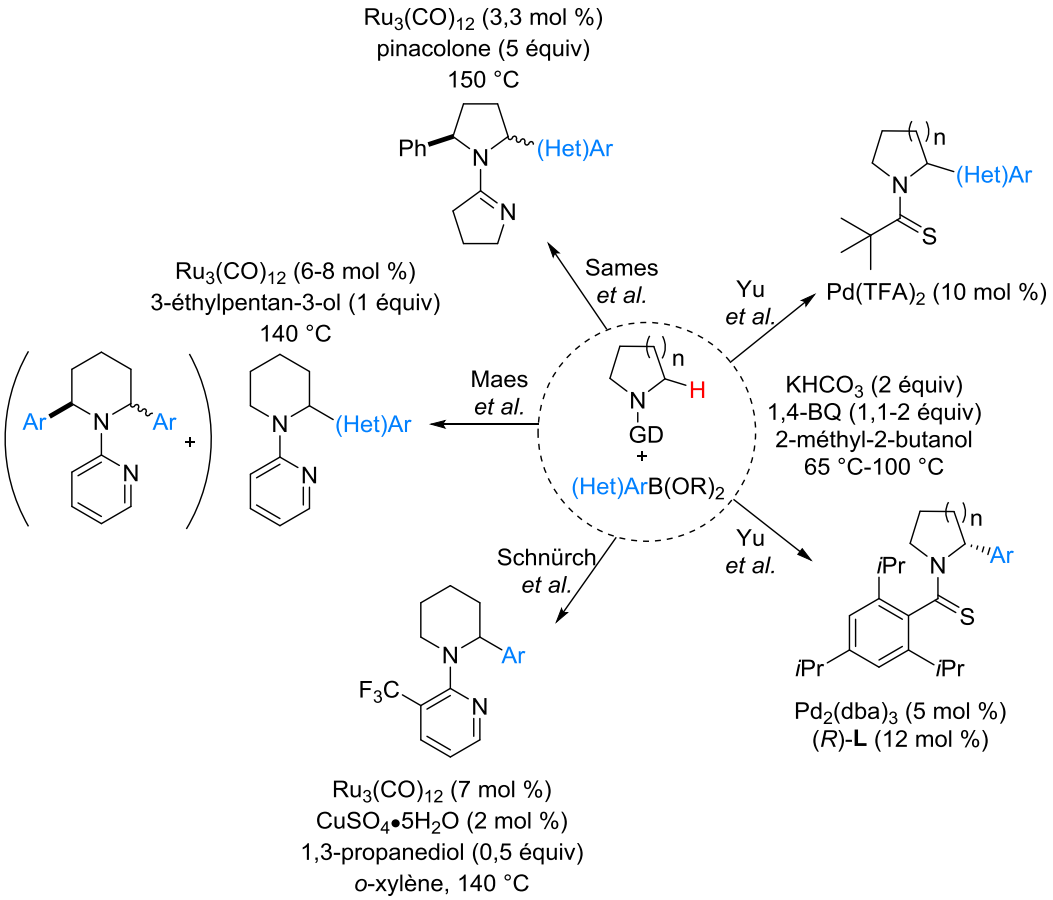


Schéma 213

II. Résultats

II.1. Objectifs

Au début de nos travaux, la méthode développée par le groupe de Yu n'avait pas encore été publiée et la monoarylation de pipéridines par activation de liaison C(sp^3)–H catalysée par un complexe de ruthénium venait d'être décrite par le groupe de Schnürch. Cependant, la réaction était limitée à certains substrats et les rendements étaient inférieurs à 60%. De plus, bien que la substitution de la pyridine en C3' permette de former uniquement le produit monoarylé, le choix d'un trifluorométhyle électroattracteur sur la pyridine était intriguant et peu justifié dans l'article. En effet, la capacité de la pyridine à diriger efficacement l'étape d'addition oxydante devait être affaiblie à cause d'une diminution de la basicité de l'atome d'azote qui devient alors moins complexant.

Dans un premier temps, notre objectif a été de reproduire les conditions opératoires décrites par Schnürch *et al.* puis de tenter de les optimiser pour ensuite étudier l'influence de substituants sur la pyridine sur l'arylation de la pipéridine. Pour ce faire, plusieurs pipéridines de type **3.A**, possédant des pyridines substituées en diverses positions par des groupes aux propriétés électroniques et stériques variées, ont été synthétisées puis engagées dans l'arylation par activation de liaison C(sp^3)–H catalysée par un complexe de ruthénium en présence d'esters phénylboroniques **3.B** (Schéma 214).

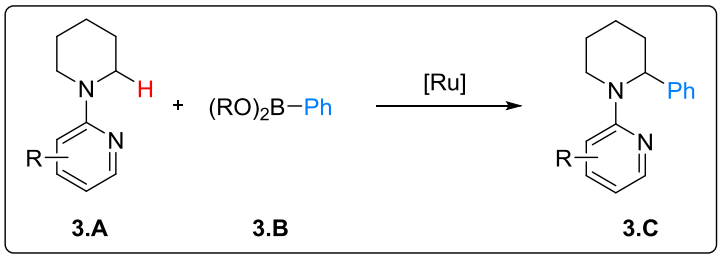


Schéma 214

Dans un second temps, des groupes directeurs variés ont été introduits sur l'azote de la pipéridine (**3.D**, **3.1** ou **3.E**) afin d'évaluer leur impact sur l'arylation. Dans le but d'élargir le champ d'application de l'arylation, d'autres hétérocycles azotés de type **3.F** (pipéridone, morpholine, pipérazine, pyrrolidine), possédant une pyridine diversement substituée, ont été synthétisés puis testés en réaction d'arylation (Schéma 215).

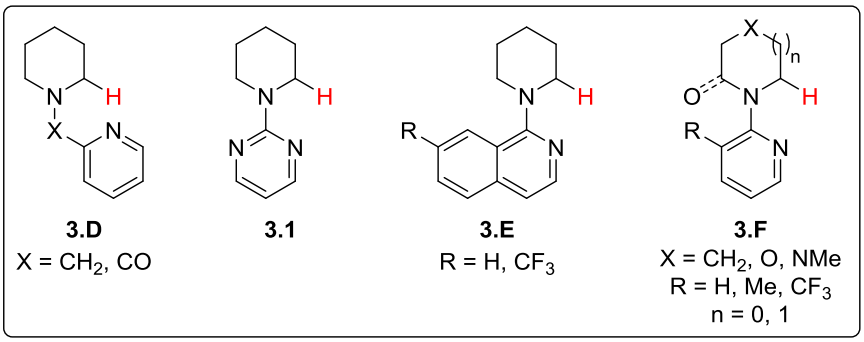


Schéma 215

II.2. Préparation des substrats

II.2.1. Préparation des esters phénylboroniques

Afin d'étudier l'influence du partenaire organométallique **3.B** sur l'arylation de pipéridines par activation de liaison C(sp^3)–H, les esters phénylboroniques **3.5** et **3.6** ont été synthétisés à partir de l'acide phénylboronique **3.2** en présence respectivement du 1,3-propanediol **3.3** (99%) et du 2,2-diméthyl-1,3-propanediol **3.4** (92%) (Schéma 216).[428a] Notons que les composés **3.5** et **3.6**, isolés après purification sur silice, peuvent être conservés à l'air libre sans observer de décomposition.

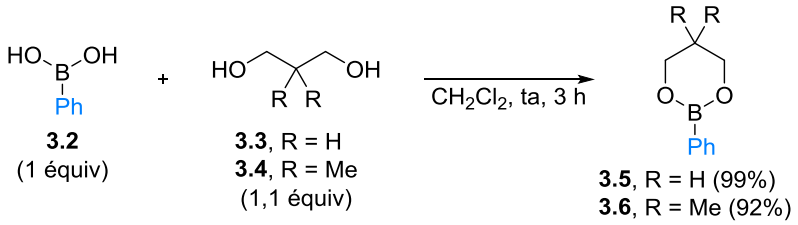


Schéma 216

II.2.2. Préparation des pipéridines

II.2.2.1. Groupe directeur de type pyridine

Suite aux résultats publiés par le groupe de Schnürch, des pyridines mono- et disubstituées par des groupes possédant des propriétés électroniques et stériques variées ont été introduites sur l'azote de la pipéridine afin d'évaluer l'influence du groupe directeur lors de l'arylation. Pour synthétiser les substrats de type **3.A**, deux réactions ont été principalement utilisées, à savoir le couplage de Buchwald-Hartwig catalysé par un complexe de palladium et la substitution nucléophile aromatique (S_NAr) (Schéma 217). Dans les deux cas, la pipéridine **3.7** réagit avec une 2-halogénopyridine de type **3.G**, commerciale ou préalablement préparée. Dans un premier temps, les 2-halogénopyridines de type **3.G** qui ne sont pas commerciales ont été préparées. Dans un second temps, la synthèse des pipéridines **3.A** a été réalisée en classant selon la réaction utilisée (couplage de Buchwald-Hartwig, S_NAr, autres). Notons que pour certains substrats, plusieurs conditions réactionnelles ont été testées mais, par souci de concision, seules celles donnant le meilleur rendement seront rapportées.[479]

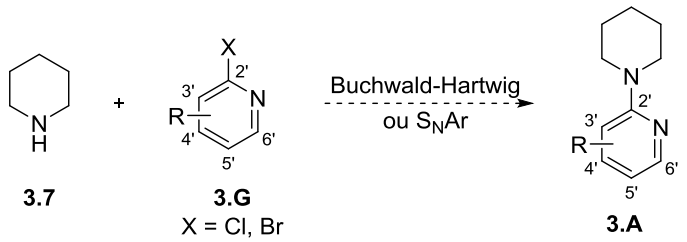


Schéma 217

[479] La synthèse des substrats a été réalisée en reproduisant ou en s'inspirant de conditions réactionnelles décrites dans la bibliographie.

II.2.2.1.a Préparation de 2-chloropyridines 3.G substituées en C3'

Plusieurs 2-chloropyridines diversement substituées en C3' ont été préparées à partir de 2-chloropyridines commerciales avant d'être engagées en réaction de couplage de Buchwald-Hartwig ou de S_NAr.

La 2-chloro-3-(triméthylsilyl)pyridine **3.10** a été préparée avec un faible rendement de 26% par déprotonation de la 2-chloropyridine **3.8** par l'amidure de lithium **3.9**, dérivé de la 2,2,6,6-tétraméthylpipéridine,[480] suivie d'une silylation à l'aide de TMSCl (1,5 équiv) (Schéma 218).[481] Notons que la pyridine **3.11** bis-silylée a également été isolée avec un rendement de 13%.

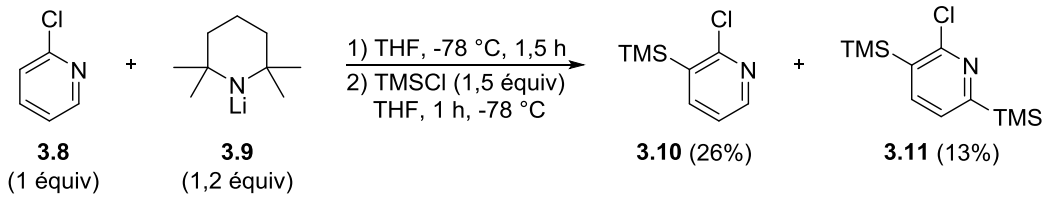


Schéma 218

Afin d'accéder à une pyridine substituée en C3' par une méthylcétone, l'acide carboxylique de la pyridine **3.12** a été traité par le sel d'hydrochlorure de l'amine de Weinreb (1,1 équiv) en présence de carbonyle diimidazole (CDI) (1,5 équiv) pour mener avec un rendement de 48% à l'amide de Weinreb correspondant **3.13** (Schéma 219).[482] Après addition du bromure de méthylmagnésium (2,5 équiv) dans le THF à 0 °C, la méthylcétone **3.14** souhaitée a été isolée avec un rendement de 61%.

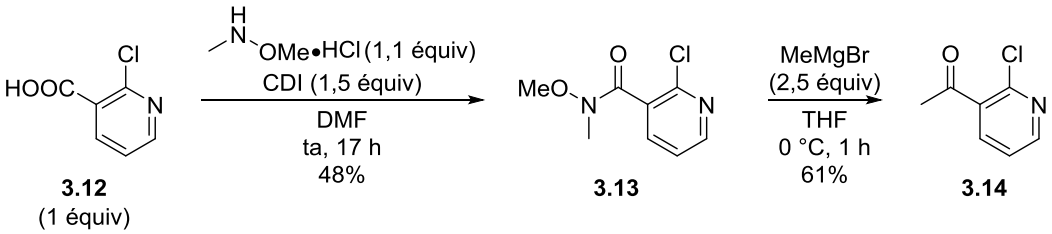


Schéma 219

La fonctionnalisation de la pyridine par un ester en C3' a été réalisée à partir de la 2-chloro-3-(carboxaldéhyde)pyridine **3.15** (1 équiv) en présence de I_2 (2 équiv) et de K_2CO_3 (3 équiv) dans le MeOH (Schéma 220).[483] Au cours de cette réaction, une condensation du MeOH sur l'aldéhyde conduirait à l'hémiacétal correspondant qui serait ensuite oxydé par le diiode pour donner l'ester méthylique. Après 1 h à ta, la pyridine **3.16** a été isolée avec un rendement de 77%.

---

[480] La base **3.9** a été préparée *in situ* à partir de la 2,2,6,6-tétraméthylpipéridine (1,2 équiv) et du *n*-BuLi (1,2 équiv) dans le THF à 30 °C pendant 30 min.
[481] Gros, P.; Choppin, S.; Fort, Y. *J. Org. Chem.* **2003**, *68*, 2243-2247.
[482] Haynes, N. E.; Scott, N. R.; Chen, L. C.; Janson, C. A.; Kui Li, J.; Lukacs, C. M.; Railkar, A.; Tozzo, E.; Whittard, T.; Brown, N. F.; Wai-Hing Cheung, A. *ACS Med. Chem. Lett.* **2012**, *3*, 764-768.
[483] Mori, N.; Togo, H. *Tetrahedron* **2005**, *61*, 5915-5925.

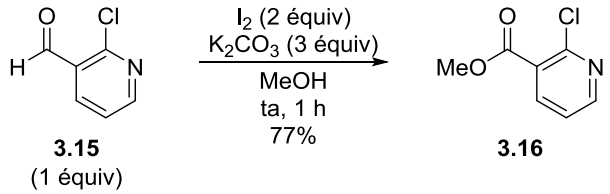


Schéma 220

L'introduction d'un alcène en C3' de la pyridine a également été réalisée par oléfination de Wittig de la 2-chloro-3-(carboxaldéhyde)pyridine **3.15** (1 équiv) avec le sel de phosphonium **3.17** (2 équiv) en présence de NaH (1,9 équiv) (Schéma 221).[484] Malgré la disparition complète du substrat **3.15**, la 3-vinylpyridine **3.18** n'a été isolée qu'avec un faible rendement de 35%.

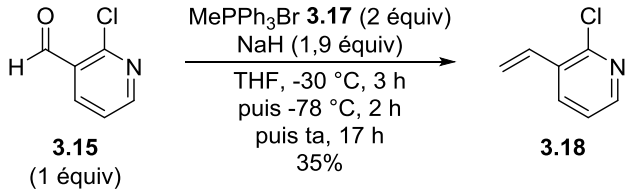


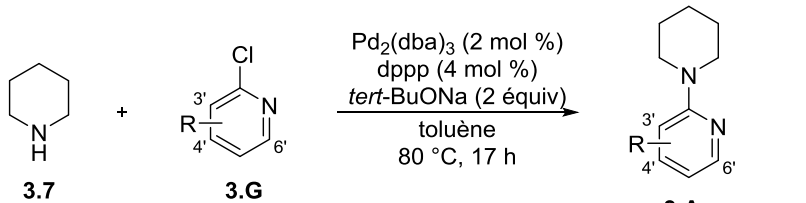
Schéma 221

II.2.2.1.b Préparation des *N*-hétéroarylpipéridines

- <u>Préparation des *N*-hétéroarylpipéridines par couplage de Buchwald-Hartwig</u>

La préparation de pipéridines **3.A** par couplage de Buchwald-Hartwig a d'abord été effectuée. En effet, un couplage de Buchwald-Hartwig entre la pipéridine **3.7** et les 2-chloropyridines commerciales **3.19** à **3.21**, catalysé par le complexe $Pd_2(dba)_3$ (2 mol %) en présence de diphénylphosphinopropane (dppp) (4 mol %) et de *tert*-BuONa (2 équiv) (toluène, 80 °C, 17 h),[439c] a permis d'isoler les pipéridines correspondantes **3.25** à **3.27** avec des rendements compris entre 13% et 96% (Tableau 28, entrées 1 à 3). Une addition oxydante du complexe de palladium dans la liaison C–Br pourrait être à l'origine du faible rendement obtenu dans le cas de la 2-chloro-3-bromopyridine **3.21**. Un couplage de Buchwald-Hartwig entre la pipéridine **3.7** et la pyridine **3.10** a ensuite été entrepris (Tableau 28, entrée 4). La pipéridine souhaitée **3.28** ainsi que les pyridines **3.29** et **3.30** ont été formées avec un rapport **3.28**/**3.29**/**3.30** de 42:52:6. Le composé **3.29** pourrait provenir de la substitution nucléophile aromatique de la 2-chloropyridine **3.10** par le *tert*-BuONa tandis que le composé **3.30** minoritaire serait formé par insertion du complexe de palladium(II), obtenu après l'étape d'addition oxydante au sein de la liaison $C(sp^2)$–Cl, dans la liaison $C(sp^3)$–H du méthyle du toluène.[485] Après purification sur silice, les composés **3.28** et **3.29** ont été isolés avec des rendements respectifs de 32% et 30%. Les pipéridines **3.31** à **3.33** ont ensuite été synthétisées avec d'excellents rendements (79% à quant.) par couplage de Buchwald-Hartwig entre la pipéridine **3.7** (1,4 équiv) et les 2-chloropyridines commerciales **3.22** à **3.24** (1 équiv) diversement substituées (Me, CF_3) en C4' ou C6' (Tableau 28, entrées 5 à 7).

[484] Lafaye, K.; Nicolas, L.; Guérinot, A.; Reymond, S.; Cossy, J. *Org. Lett.* **2014**, *16*, 4972-4975.
[485] Pour un exemple d'activation de la liaison $C(sp^3)$–H benzylique du toluène, voir Liu, H.; Shi, G.; Pan, S.; Jiang, Y.; Zhang, Y. *Org. Lett.* **2013**, *15*, 4098-4101.



3.7 (1,4 équiv) + **3.G** (**3.19-3.24**) (1 équiv) → **3.A** (**3.25-3.28**, **3.31-3.33**)

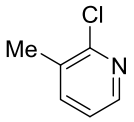
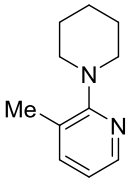
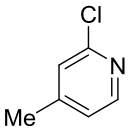
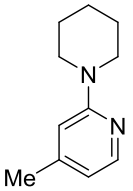
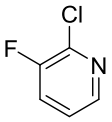
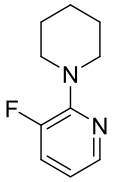
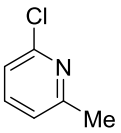
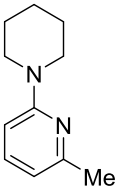
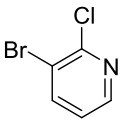
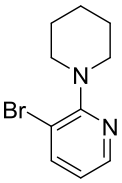
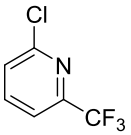
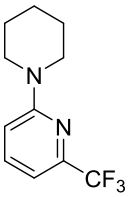
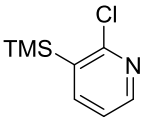
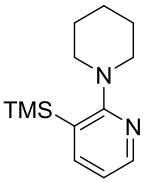
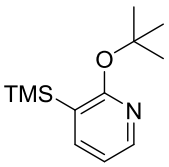
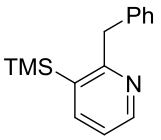
Entrée	3.G	3.A	Entrée	3.G	3.A
1	 **3.19**	 **3.25** (96%)	5	 **3.22**	 **3.31** (quant.)
2	 **3.20**	 **3.26** (65%)	6	 **3.23**	 **3.32** (99%)
3	 **3.21**	 **3.27** (13%)	7	 **3.24**	 **3.33** (79%)
4	 **3.10**	 **3.28** (32%)  **3.29** (30%)  **3.30** (n.d.) (**3.28**/**3.29**/**3.30** = 42:52:6)			

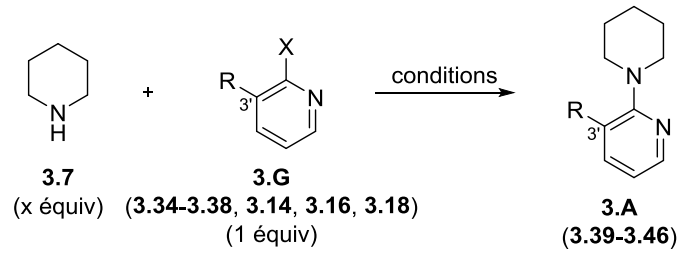
Tableau 28

- <u>Préparation des *N*-hétéroarylpipéridines par S_NAr</u>

La préparation de pipéridines **3.A** par S_NAr a également été effectuée (Tableau 29). En se basant sur les résultats reportés dans la bibliographie, des conditions réactionnelles variées (solvant, température, base, irradiation micro-onde) ont été utilisées pour réaliser la substitution nucléophile aromatique de 2-halogénopyridines substituées en C3' commerciales (**3.34**-**3.38**) ou préalablement préparées (**3.14**, **3.16**, **3.18**) par la pipéridine **3.7**. Ainsi, les pipéridines **3.39**,[486,487] **3.40**,[488] **3.41**,

[486] Selon les auteurs, 30 minutes suffisent pour consommer totalement la 2-bromopyridine **3.34**. Dans notre cas, un rapport **3.34**/**3.39** de 12:88 a été obtenu après 45 minutes.
[487] Yaunner, R. S.; Barros, J. C.; da Silva, J. F. M. *Appl. Organometal. Chem.* **2012**, *26*, 273-276.

3.42,[489] **3.43**, **3.44**,[490] **3.45**[491] et **3.46**[492] ont été isolées avec des rendements variables compris entre 15% à 96%.



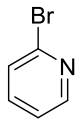
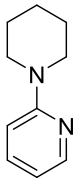
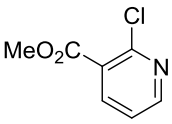
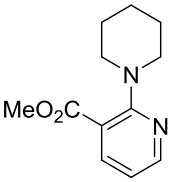
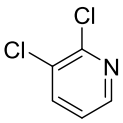
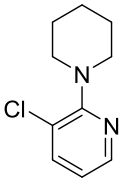
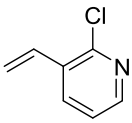
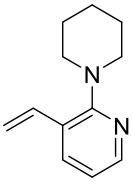
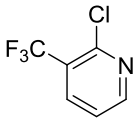
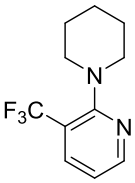
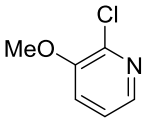
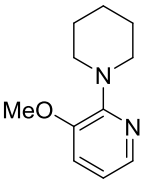
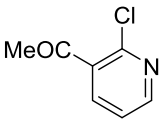
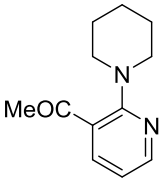
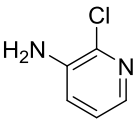
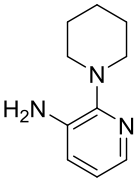
Entrée	3.G	Conditions	3.A	Entrée	3.G	Conditions	3.A
1	 **3.34**	**3.7** (3 équiv) éthylène glycol micro-onde 150 °C, 2 h	 **3.39** (96%)	5	 **3.16**	**3.7** (2 équiv) K_2CO_3 (2 équiv) DMF 110 °C, 17 h	 **3.43** (65%)
2	 **3.35**	**3.7** (3 équiv) toluène 110 °C, 48 h	 **3.40** (96%)	6	 **3.18**	**3.7** (1,4 équiv) K_2CO_3 (2 équiv) DMF 110 °C, 65 h	 **3.44** (25%)
3	 **3.36**	**3.7** (2 équiv) K_2CO_3 (2 équiv) CH_3CN micro-onde 180 °C, 2 h	 **3.41** (92%)	7	 **3.37**	**3.7** (2 équiv) Et_3N (2 équiv) NMP micro-onde 220 °C, 1 h	 **3.45** (15%)
4	 **3.14**	**3.7** (3 équiv) DMF micro-onde 200 °C, 20 min	 **3.42** (61%)	8	 **3.38**	**3.7** (2 équiv) 140 °C, 19 h	 **3.46** (42%)

Tableau 29

[488] Connon, S. J.; Hegarty, A. F. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1* **2000**, 1245-1249.
[489] Ankati, H.; Biehl, E. R. *Heterocycles* **2010**, *80*, 1291-1302.
[490] Notons que la 2-chloropyridine **3.18** a été totalement consommée après 65 h de réaction et aucun sous-produit ne semble avoir été formé.
[491] Pichowicz, M.; Crumpler, S.; McDonald, E.; Blagg, J. *Tetrahedron* **2010**, *66*, 2398-2403.
[492] Un rapport modéré de 42% a été obtenu car la 2-chloro-3-amino-pyridine **3.38** n'a pas été totalement consommée (**3.38**/**3.46** = 31:69). De plus, la séparation entre **3.38** et **3.46** a été difficile.

La pipéridine **3.48**, dont la pyridine est substituée par un trifluorométhyle en C4', a été obtenue quantitativement par substitution nucléophile aromatique de la 2-chloro-4-(trifluorométhyl)pyridine **3.47** (1 équiv) par la pipéridine **3.7** (2 équiv) (Schéma 222).

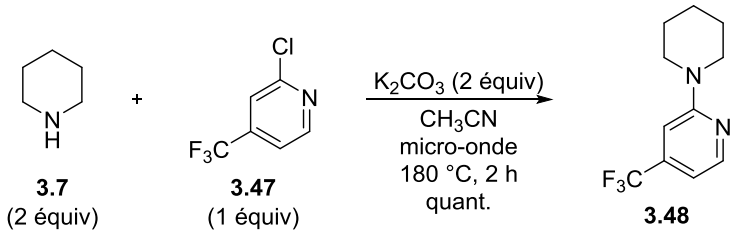


Schéma 222

- <u>Préparation d'une *N*-hétéroarylpipéridine par couplage catalysé par un sel de cobalt</u>

Les deux stratégies principalement utilisées pour construire la liaison C(pyridine)–N(pipéridine) entre des amines secondaires et des 2-chloropyridines utilisent un complexe de palladium cher ou un large excès de la pipéridine **3.7**. C'est pourquoi, en 2009, le groupe de Yamaguchi a développé une méthode basée sur une catalyse faisant intervenir un sel de cobalt.[493] Lorsque la pipéridine **3.7** (1,1 équiv) et la 2-chloro-5-trifluorométhylpyridine **3.49** commerciale (1 équiv) ont été traitées par $CoCl_2$ (20 mol %) en présence de K_2CO_3 (1,25 équiv) (*p*-xylène, 135 °C, 8 h), la pipéridine **3.50** souhaitée a été isolée avec un rendement de 78% (Schéma 223).

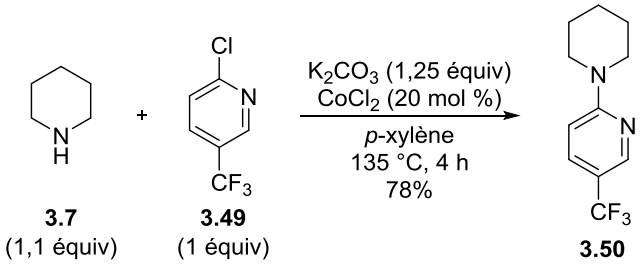


Schéma 223

- <u>Fonctionnalisation des *N*-hétéroarylpipéridines **3.40** et **3.46**</u>

Afin d'étudier l'influence d'un phényle en C3' de la pyridine sur l'arylation, un couplage de Suzuki entre la pipéridine **3.40** (1 équiv) et l'acide phénylboronique **3.2** (3 équiv) a ensuite été réalisé en présence de $Pd(OAc)_2$ (1 mol %), de 2-dicyclohexylphosphino-2',4',6'-tri*iso*propylbiphényle (XPhos) (2 mol %) et de K_2CO_3 (2 équiv) (toluène, 110 °C, 17 h) (Schéma 224).[494] Dans ces conditions, la pipéridine **3.51** a été isolée avec un rendement de 79%.

[493] Toma, G.; Fujita, K.; Yamaguchi, R. *Eur. J. Org. Chem*. **2009**, 4586-4588.
[494] Koley, M.; Wimmer, L.; Schnürch, M.; Mihovilovic, M. D. *Eur. J. Org. Chem.* **2011**, 1972-1979.

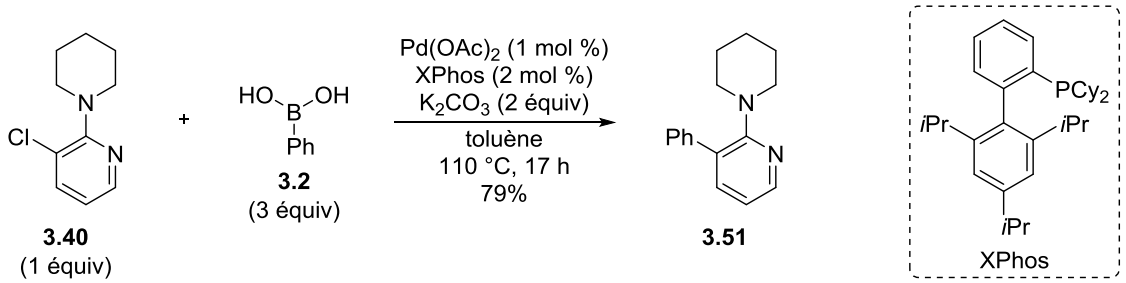


Schéma 224

La synthèse d'une pipéridine possédant une pyridine substituée en C3' par une diméthylamine a été réalisée. Pour ce faire, l'amine primaire de **3.46** a été diméthylée par le MeI (2 équiv) en utilisant le Cs_2CO_3 (2 équiv) comme base. Après 3 h de réaction dans le DMF à 80 °C, la diméthylamine souhaitée **3.52** a été isolée avec un rendement de 60% (Schéma 225).[495] Ce rendement modéré s'explique en partie par la formation de l'amine secondaire **3.53** qui a été obtenue avec un rendement de 12%.

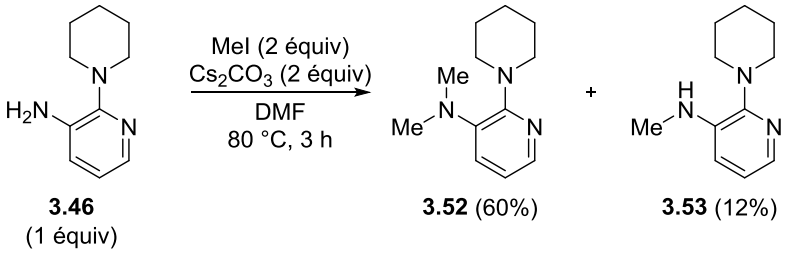


Schéma 225

Afin d'étudier l'influence d'un groupe électroattracteur de type trifluoroacétamide en C3' de la pyridine sur l'arylation de pipéridines, la pipéridine **3.54** a été synthétisée. Pour ce faire, l'amine **3.46** (1 équiv) a été traitée par l'anhydride trifluoroacétique (1,5 équiv) en présence de Et_3N (1,1 équiv) (CH_2Cl_2, ta, 12 h) et le trifluoroacétamide **3.54** souhaité a été isolé avec un rendement de 83% (Schéma 226).

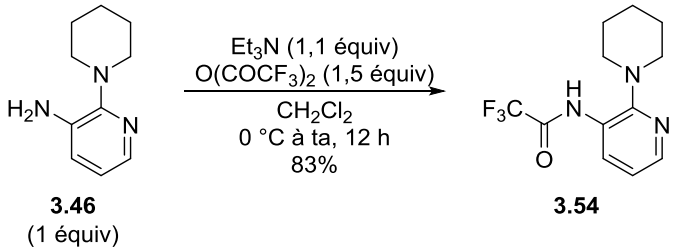


Schéma 226

[495] Astrazenaca Ab; Bach, P.; Boström, J.; Brickmann, K.; Cheng, L.; Giordanetto, F.; Groneberg, R. D.; Martin Harvey, D.; O'sullivan, M. F.; Zetterberg, F.; Österlund, K. WO2006073361 A1, **2006**.

En résumé, une vingtaine de pipéridines possédant un groupe directeur pyridinique diversement substitué ont été préparées (Figure 15).

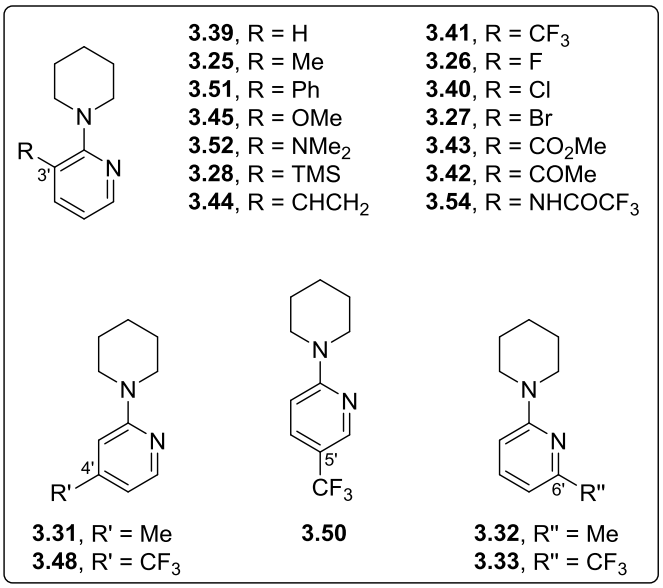


Figure 15

II.2.2.2. Autres groupes directeurs

La géométrie du substrat jouant un rôle clé dans les étapes de coordination du métal et d'addition oxydante au sein du cycle catalytique, la synthèse des pipéridines **3.56** et **3.58** a été envisagée (Schéma 227). Une substitution nucléophile du sel d'hydrochlorure du chlorure de 2-picolyle **3.55** (1 équiv) par la pipéridine **3.7** (1 équiv) en présence de Et_3N (2,2 équiv) (CH_3CN, ta, 48 h) a été réalisée et la pipéridine **3.56** a été isolée avec un rendement de 86%.[496] La pipéridine **3.7** (1 équiv), mise en réaction avec l'acide piconilique **3.57** (1,5 équiv) en présence de $P(OMe)_3$ (1,5 équiv), de I_2 (1,5 équiv) et de Et_3N (2,5 équiv) dans le dichlorométhane à ta pendant 3 h,[497] a permis d'isoler l'amide **3.58** avec un rendement de 54%.

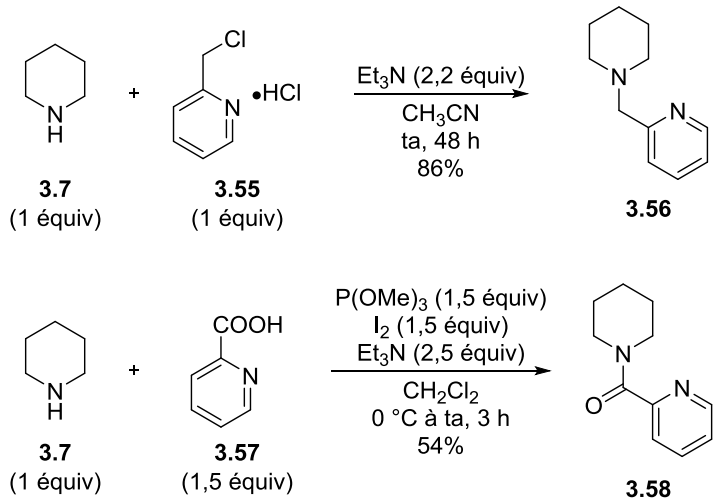


Schéma 227

[496] Wang, C. F.; Zhang, Z. L.; Wang, Y. L.; Dai, G. L. *Russian Journal of Coordination Chemistry* **2009**, *35*, 789-792.
[497] Luo, Q. L.; Lv, L.; Li, Y.; Tan, J. P.; Nan, W.; Hui, Q. *Eur. J. Org. Chem.* **2011**, 6916-6922.

Même si la pyridine est l'hétérocycle azoté le plus couramment utilisé pour diriger l'activation d'une liaison C–H, d'autres groupes directeurs ont également été introduits sur l'atome d'azote de la pipéridine afin d'étudier leur influence sur le rendement de l'arylation. La pipéridine **3.1**, possédant une pyrimidine en tant que groupe directeur, a été préparée avec un rendement de 84% par substitution nucléophile aromatique de la 2-chloropyrimidine **3.59** (1 équiv) par la pipéridine **3.7** (5,5 équiv). La réaction a été réalisée sous irradiation micro-onde à 130 °C pendant 1 h.[498]

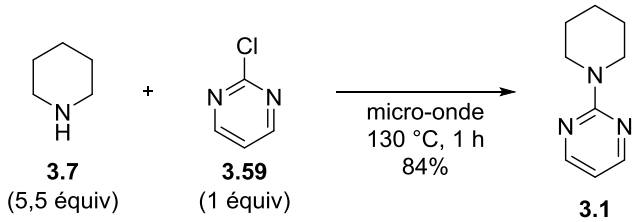


Schéma 228

L'utilisation d'un groupe directeur de type isoquinoline substitué ou non a également été envisagée. Pour ce faire, la 2-iodo-8-(trifluorométhyl)isoquinoline **3.61** a été préparée à partir de la 2-chloro-8-(bromo)isoquinoline **3.60** par iodation [*n*-BuLi (2 équiv), I_2 (2 équiv)] avec un rendement de 66%.[499] La formation *in situ* de l'espèce [$CuCF_3$] en présence de $TMSCF_3$ (5 équiv), de CuI (5,5 équiv) et de KF (6 équiv) a ensuite permis de réaliser la trifluorométhylation du composé **3.61** et d'isoler la 2-chloroisoquinoline trifluorométhylée **3.62** avec un rendement de 61%. (Schéma 229).[500,501]

Une substitution nucléophile aromatique des 2-chloroisoquinolines **3.63** et **3.62** (1 équiv) par la pipéridine **3.7** (3 équiv) a ensuite pu être réalisée dans le dioxane sous irradiation micro-onde à 170 °C pendant 1 h.[502] Dans ces conditions, les pipéridines souhaitées **3.64** et **3.65** ont été obtenues respectivement quantitativement et avec un rendement de 67%.

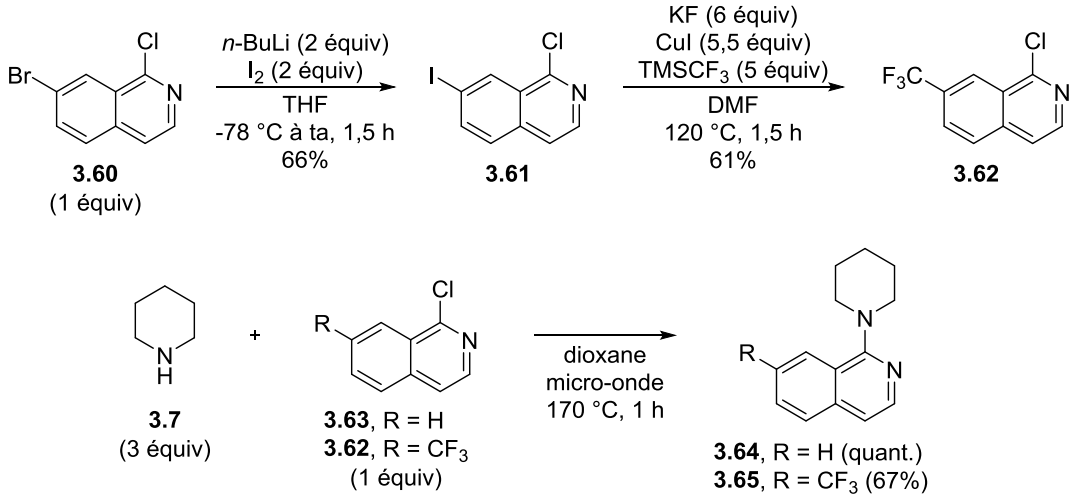


Schéma 229

[498] Narayan, S.; Seelhammer, T.; Gawley, R. E. *Tetrahedron Lett.* **2004**, *45*, 757-759.
[499] Janssen Pharmaceutica Nv; Lanter, J.; Markotan, T. P.; Subasinghe, N.; Sui, Z. WO2011.159854 A1, **2011**.
[500] Knauber, T.; Arikan, F.; Röschenthaler, G. V.; Gooβen, L. J. *Chem. Eur. J.* **2011**, *17*, 2689-2697.
[501] Pour un exemple d'autres conditions réactionnelles, voir Subasinghe, N. L.; Lanter, J.; Markotan, T.; Opas, E.; McKenney, S.; Crysler, C.; Hou, C.; O'Neill, J.; Johnson, D.; Sui, Z. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2013**, *23*, 1063-1069.
[502] Frohn, M.; Bürli, R. W.; Riahi, B.; Hungate, R. W.*Tetrahedron Lett.* **2007**, *48*, 487-489.

En résumé, cinq pipéridines possédant des groupes directeurs hétérocycliques azotés variés ont été synthétisées (Figure 16).

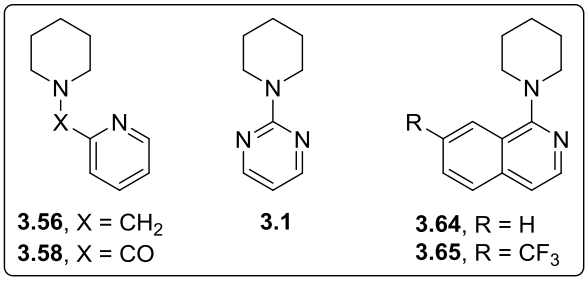


Figure 16

II.2.3. Préparation d'autres hétérocycles azotés saturés

Afin d'étendre le champ d'application de l'arylation par activation de liaison C(sp^3)–H à d'autres hétérocycles azotés, le lactame **3.67** a été préparé avec un rendement de 99% par couplage de Buchwald-Hartwig entre la 2-pipéridone **3.66** (1,3 équiv) et la 2-bromopyridine **3.34** (1 équiv). Cette réaction a été catalysée par le $Pd(OAc)_2$ (4 mol %) en présence de 4,5-bis(diphénylphosphino)-9,9-diméthylxanthène (XantPhos) (6 mol %) et de Cs_2CO_3 (1,4 équiv) au reflux du dioxane pendant 17 h (Schéma 230).[413b]

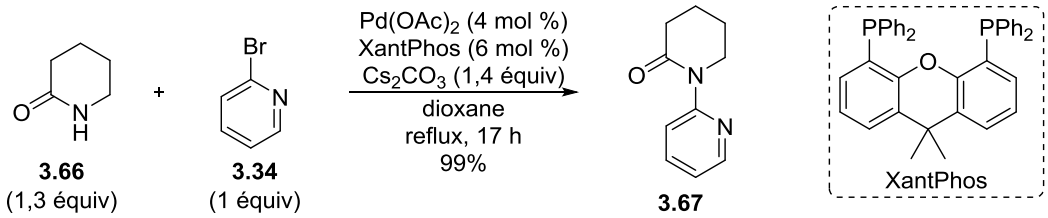


Schéma 230

Une substitution nucléophile aromatique de la 2-bromopyridine **3.34** (1 équiv) par la morpholine **3.68** (3 équiv), réalisée dans l'éthylène glycol sous irradiation micro-onde (150 °C, 2 h), a permis d'isoler la morpholine correspondante **3.69** avec un rendement de 88% (Schéma 231).[503] Une pyridine substituée en C3' par un trifluorométhyle a également été introduite sur l'atome d'azote de la morpholine **3.68** et de la *N*-Me-pipérazine **3.70**. En effet, après avoir chauffé la morpholine **3.68** (2 équiv) ou la *N*-Me-pipérazine **3.70** (2 équiv) avec la 2-chloro-3-(trifluorométhyl)pyridine **3.36** (1 équiv), en présence de K_2CO_3 (2 équiv) dans l'acétonitrile sous irradiation micro-onde à 180 °C pendant 2 h, les produits attendus **3.71** et **3.72** ont été isolés avec un rendement identique de 89%.

[503] Rapport **3.34**/**3.69** estimé à 8:92 sur le spectre RMN ^{1}H du brut réactionnel.

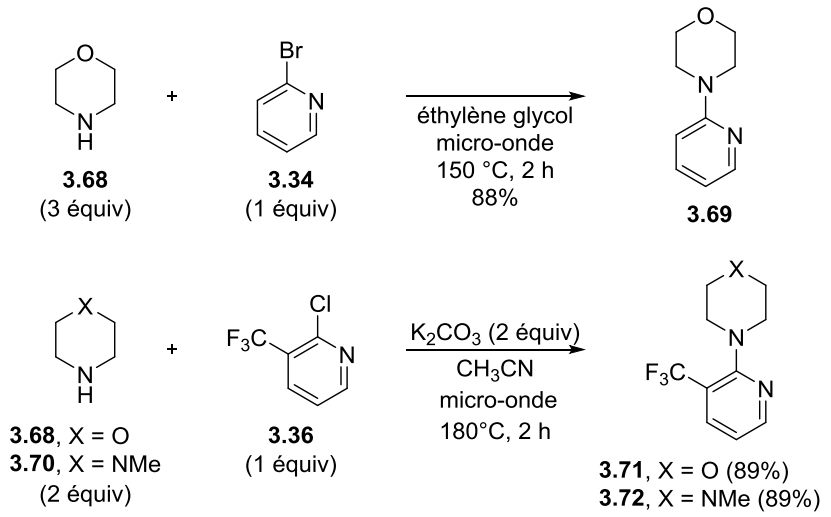


Schéma 231

La taille de l'hétérocycle azoté à fonctionnaliser pouvant avoir une influence sur le rendement de l'arylation, les pyrrolidines **3.74** à **3.76** ont été synthétisées. Un couplage de Buchwald-Hartwig entre la pyrrolidine **3.73** (1,4 équiv) et la 2-chloro-3-méthylpyridine **3.19** (1 équiv) a été mené et la 2-(pyrrolidin-1-yl)-3-méthylpyridine **3.74** a été isolée avec un rendement de 85%. Quant aux pyrrolidines **3.75** et **3.76**, elles ont été synthétisées avec de très bons rendements (**3.75**, 90% et **3.76**, quant.) par substitution nucléophile aromatique des 2-halogénopyridines **3.34** et **3.36** par la pyrrolidine **3.73**.

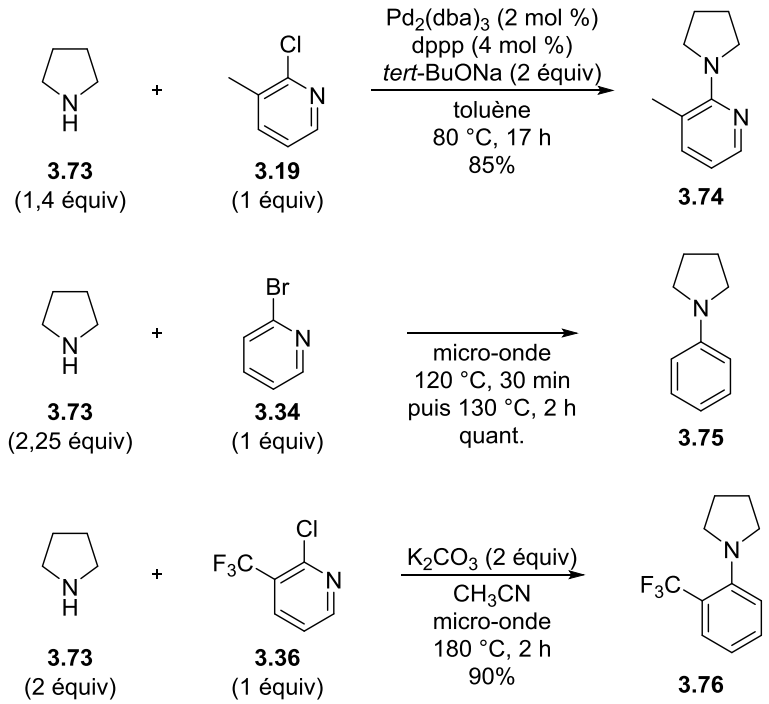


Schéma 232

En résumé, sept hétérocycles azotés variés, possédant une pyridine diversement substituée en C3', ont été préparés (Figure 17).

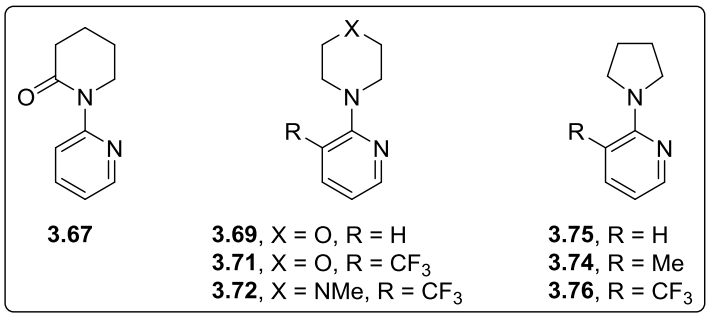


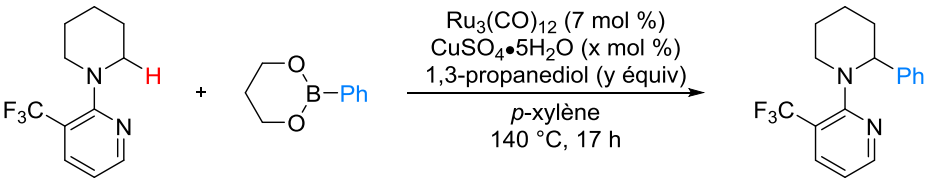
Figure 17

II.3. Optimisation des conditions d'arylation en C2 de pipéridines

II.3.1. Etudes préliminaires

Les conditions décrites par l'équipe de Schnürch ont d'abord été reproduites afin de transformer la pipéridine **3.41** en 2-phénylpipéridine **3.77**. Cependant, lorsque la pipéridine **3.41** (1 équiv) et l'ester phénylboronique **3.5** (4 équiv) ont été chauffés à 140 °C sous argon[504] en présence de $Ru_3(CO)_{12}$ (7 mol %), de $CuSO_4$•$5H_2O$ (2 mol %) et du 1,3-propanediol (0,5 équiv) dans le *p*-xylène pendant 17 h, un mélange de la pipéridine de départ **3.41** et de la 2-phénylpipéridine **3.77** a été obtenu dans un rapport **3.41**/**3.77** de 79:21 (Tableau 30, entrée 1).[505] Ce résultat est très surprenant puisqu'une conversion de **3.41** en **3.77** de 82% avait été rapportée par les auteurs dans des conditions très similaires. Dans notre cas, un rapport **3.41**/**3.77** de 25:75 a pu être obtenu lorsque la réaction a été réalisée en absence de 1,3-propanediol, le produit diarylé n'ayant pas du tout été formé (Tableau 30, entrée 2). Notons que la réaction a été inhibée lorsqu'elle a été réalisée en tube scellé, ce qui laisserait supposer la formation de H_2 (**3.41**/**3.77** = 82:18) (Tableau 30, entrée 3).[506] Pour comprendre l'influence du co-catalyseur de cuivre, la réaction a été menée en absence de $CuSO_4$•$5H_2O$ et un rapport **3.41**/**3.77** de 25:75 a été obtenu (Tableau 30, entrée 4). Notons que le pot de $Ru_3(CO)_{12}$ (99%) utilisé a été acheté chez Sigma Aldrich mais aucune information concernant la présence potentielle de métaux résiduels n'est spécifiée sur le site internet de cette compagnie. Il est donc impossible d'exclure la possibilité d'une contamination du catalyseur de ruthénium par des sels de cuivre. Néanmoins, signalons que le groupe de Schnürch a été le seul à recourir à un co-catalyseur de cuivre lors de l'arylation de pipéridines catalysée par du ruthénium, le rôle de ce co-catalyseur n'étant pas précisé.[507]

[504] Réaction réalisée dans un tube micro-onde avec septum et ballon d'argon.
[505] Lorsque la réaction a été réalisée avec du 1,3-propanediol (0,5 équiv) séché sur tamis moléculaire, un rapport **3.41**/**3.77** de 65:35 a été obtenu.
[506] En présence de 1,3-propanediol (0,5 équiv), un rapport **3.41**/**3.77** de 88:12 a été obtenu.
[507] La réaction a également été testée en présence d'un équivalent de $CuSO_4$•$5H_2O$ qui pourrait alors jouer le rôle potentiel d'oxydant mais dans ces conditions, aucune transformation de la pipéridine **3.41** n'a été observée.



Entrée	tube	$CuSO_4 \cdot 5H_2O$ (x équiv)	1,3-propanediol (y équiv)	**3.41/3.77**
1	argon	2	0,5	79:21
2	argon	2	-	25:75
3	scellé	2	-	82:18
4	argon	-	-	25:75

Tableau 30

Dans notre cas, en absence d'un additif de type alcool[508] et si le milieu n'est pas anhydre, le dihydrogène pourrait être issu de la formation du composé **3.81**[509] à partir du dialkoxyborane **3.80**, obtenu après la transmétallation (Schéma 233). La formation spontanée du composé **3.82** à partir du dialkoxyborane **3.80** pourrait également être envisagée, libérant du borane qui, en présence d'eau, serait rapidement hydrolysé pour former de l'acide borique et de l'hydrogène.[510]

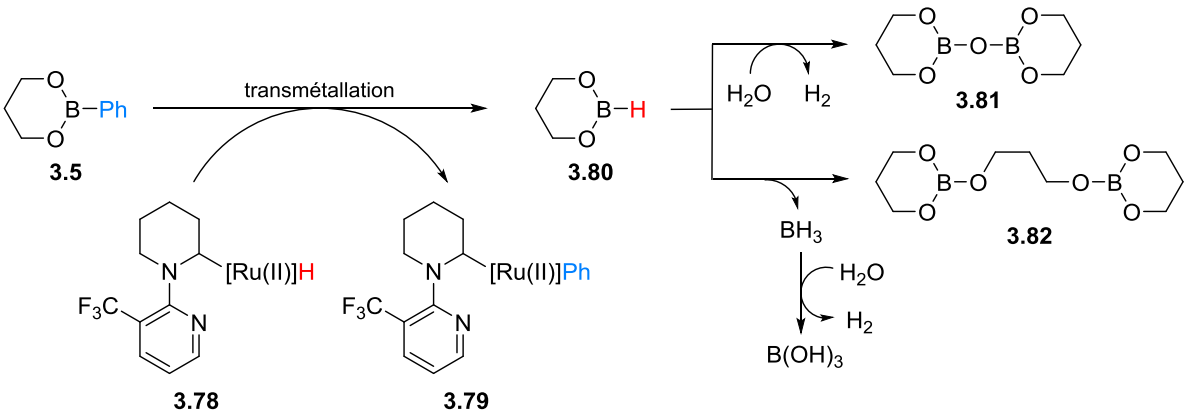
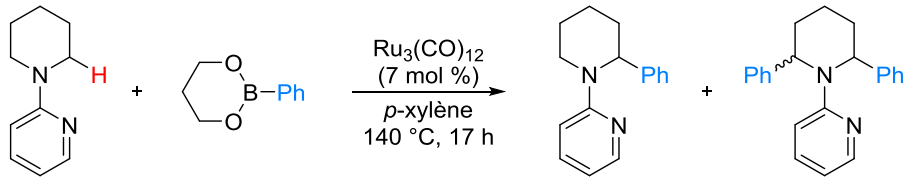


Schéma 233

Des conditions réactionnelles simplifiées par rapport à celles décrites par l'équipe de Schnürch [$Ru_3(CO)_{12}$ (7 mol %), *p*-xylène, 140 °C, 17 h] ont donc permis de former la 2-phénylpipéridine **3.77** à partir de la pipéridine **3.41** (1 équiv) avec un rapport **3.41/3.77** de 25:75.[511] Signalons qu'il est nécessaire d'avoir un trifluorométhyle sur la pyridine pour former uniquement le produit monoarylé. En effet, la pipéridine **3.39**, possédant une pyridine non substituée, n'a d'une part, pas été

[508] Voir les travaux réalisés par le groupe de Maes (référence 413), notamment le Schéma 189.
[509] Un composé similaire a été mis en évidence par le groupe de Maes (référence 413), voir le Schéma 190.
[510] Hall, D. G. Structure, Properties, and Preparation of Boronic Acid Derivatives. Overview of Their Reactions and Applications. In Boronic Acids: Preparation and Applications in Organic Synthesis and Medicine; Hall, G., Ed.; John Wiley & Sons: Weinheim, Germany, **2006**, 1-99.
[511] Notons que l'introduction de l'ester phénylboronique **3.5** en large excès (4 équiv) est nécessaire pour favoriser la transformation de **3.41** en **3.77**. En effet, lorsque la réaction a été réalisée en présence de 2 équivalents de l'ester phénylboronique **3.5**, un rapport **3.41/3.77** de 52:48 a été obtenu.

totalement consommée et d'autre part, la 2-phénylpipéridine **3.83m** a été formée en mélange avec la 2,6-diphénylpipéridine **3.83d** (**3.39**/**3.83m**/**3.83d** = 30:43:27, **3.83d** *trans*/*cis* = 3:1) (Schéma 234).



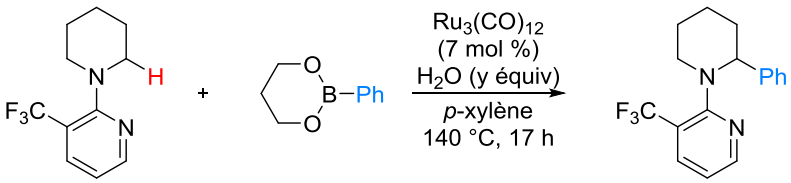
3.39 (1 équiv) **3.5** (4 équiv) **3.83m** **3.83d** (*trans*/*cis* = 3:1)

(**3.39**/**3.83m**/**3.83d** = 30:43:27)

Schéma 234

II.3.2. Influence de l'eau

Afin de déterminer si la présence d'eau au sein du milieu réactionnel pouvait avoir un impact sur l'arylation de la pipéridine **3.41**, la réaction a été réalisée dans des conditions anhydres.[512] Dans ces conditions, un rapport **3.41**/**3.77** de 68:32 a été obtenu (Tableau 31, entrée 2). Signalons que ce rapport est moins bon que celui obtenu dans le cas de conditions non anhydres (**3.41**/**3.77** = 25:75). L'ajout d'un équivalent d'H_2O permet de favoriser la conversion de la pipéridine **3.41** en 2-phénylpipéridine **3.77** puisque dans ce cas, un rapport **3.41**/**3.77** de 45:55 a été obtenu (Tableau 31, entrée 3). La présence d'une faible quantité d'eau pourrait permettre d'activer l'ester phénylboronique **3.5** et faciliter ainsi l'étape de transmétallation. Notons que la formation d'un hydroxyde de ruthénium(II) à partir de l'hydrure de ruthénium(II), formé après l'étape d'addition oxydante, pourrait également se produire et serait accompagnée par la libération de H_2. La réaction a ensuite été réalisée en présence de 5 équiv d'H_2O et, dans ces conditions, un rapport **3.41**/**3.77** de 50:50 a été obtenu (Tableau 31, entrée 4). L'hydrolyse de l'ester phénylboronique **3.5** en acide phénylboronique **3.2** inactif et en 1,3-propanediol pourrait nuire à l'arylation.



3.41 (1 équiv) **3.5** (4 équiv) **3.77**

Entrée	conditions	H_2O (y équiv)	**3.41**/**3.77**
1	-	-	25:75
2	anhydres	-	68:32
3	anhydres	1	45:55
4	anhydres	5	50:50

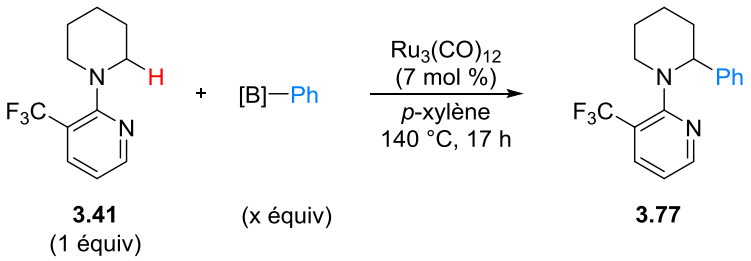
Tableau 31

[512] Conditions anhydres : verrerie séchée à l'étuve, *p*-xylène anhydre.

Ainsi, l'ajout contrôlé d'une quantité d'eau semble difficile à maîtriser pour obtenir une bonne réactivité de la pipéridine **3.41**. Des conditions non anhydres ont donc été utilisées pour poursuivre l'optimisation de l'arylation de la pipéridine **3.41** même si la quantité d'eau exacte présente dans le milieu n'est pas connue.

II.3.3. Influence des dérivés du bore

L'influence du partenaire organométallique sur l'arylation a été étudiée. Lorsque la réaction entre la pipéridine **3.41** (1 équiv) et l'ester phénylboronique **3.6** (4 équiv) a été réalisée, la 2-phénylpipéridine **3.77** a été formée et le rapport **3.41**/**3.77** est de 17:83 (Tableau 32, entrée 2). Notons que l'utilisation de l'acide phénylboronique **3.2** (4 équiv), du tétraphénylborate de sodium **3.84** (2 équiv) ou du phényltrifluoroborate de potassium **3.85** (4 équiv) n'a pas donné de résultats satisfaisants (Tableau 32, entrées 3 à 5).[513]



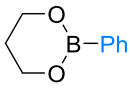
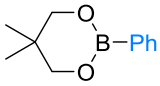
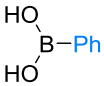
entrée	[B]—Ph (x équiv)		**3.41**/**3.77**
1		**3.5** (4 équiv)	25:75
2		**3.6** (4 équiv)	17:83
3		**3.2** (4 équiv)	100:0
4	$NaB(Ph)_4$	**3.84** (2 équiv)	89:11
5	KBF_3Ph	**3.85** (4 équiv)	100:0

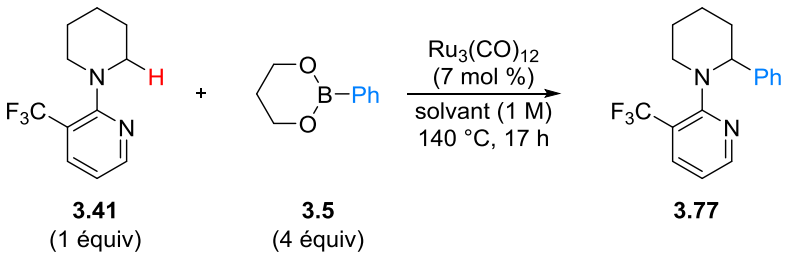
Tableau 32

L'amélioration du rapport pipéridine de départ **3.41**/pipéridine arylée **3.77** n'étant pas significative en présence de l'ester phénylboronique **3.6**, l'étude a été poursuivie en présence de l'ester phénylboronique **3.5**.

[513] Le tétraphénylborate de sodium **3.84** et le phényltrifluoroborate de potassium **3.85** ont été testés car ils sont parfois utilisés en réaction de couplage croisé à la place des esters phénylboroniques. Pour une revue sur les espèces de bore utilisées en couplage de Suzuki-Miyaura, voir Lennox, A. J. J.; Lloyd-Jones, G. C. *Chem. Soc. Rev.* **2014**, *43*, 412-443.

II.3.4. Influence du solvant

Afin d'étudier l'influence du solvant (1 M) sur la monoarylation de la pipéridine **3.41**, la réaction a été réalisée dans d'autres solvants comme le cumène[514] et le *p*-cymène[515] (Tableau 33, entrées 2 et 3). Bien que ces deux solvants possèdent une structure très proche de celle du *p*-xylène, de moins bons rapports **3.41**/**3.77** ont été obtenus (**3.41**/**3.77** = 62:38 *versus* **3.41**/**3.77** = 25:75 dans le *p*-xylène). Ces résultats surprenants pourraient être dus à une complexation du complexe de ruthénium avec le cumène ou le *p*-cymène qui serait plus importante que dans le cas du *p*-xylène.[516] L'*iso*propyle du cumène et du *p*-cymène pourrait notamment générer plus de gêne stérique autour du complexe de ruthénium et nuire ainsi à l'activation de la liaison C(sp^3)–H très sensible à l'encombrement stérique. D'autre part, lorsque la réaction a été réalisée dans la pinacolone,[517] un rapport modéré **3.41**/**3.77** de 31:69 a été obtenu (Tableau 33, entrée 4). L'utilisation d'autres solvants polaires de type amide comme la *N*-Me-pyrrolidone[518] (NMP) ou le DMF[519] n'a pas donné de résultats satisfaisants, probablement à cause de l'empoisonnement du catalyseur par le solvant (Tableau 33, entrées 5 et 6).[520]



Entrée	solvant	**3.41**/**3.77**
1	*p*-xylène	25:75
2	cumène	62:38
3	*p*-cymène	62:38
4	pinacolone	31:69
5	NMP	95:5
6	DMF	100:0

Tableau 33

II.3.5. Influence du catalyseur de ruthénium

La conversion incomplète de la pipéridine **3.41** en 2-phénylpipéridine **3.77** pourrait s'expliquer par une désactivation du catalyseur et c'est pourquoi la réaction a été menée en présence d'une charge

[514] Température d'ébullition = 152 °C.
[515] Température d'ébullition = 177 °C.
[516] Le *p*-cymène est notamment utilisé pour stabiliser un complexe de ruthénium(II) commercial, le [$RuCl_2$(*p*-cymène]$_2$.
[517] La pinacolone avait été utilisée par le groupe de Sames pour l'arylation de pyrrolidines et d'une pipéridine, voir référence 400.
[518] Température d'ébullition = 202 °C.
[519] Température d'ébullition = 153 °C.
[520] Notons que d'autres tests non concluants ont également été réalisés sous irradiation micro-onde.

catalytique en $Ru_3(CO)_{12}$ plus importante de 20 mol % au lieu de 7 mol % (Schéma 235). Cependant, après 17 h de réaction, un rapport **3.41**/**3.77** identique de 24:76 a été obtenu.

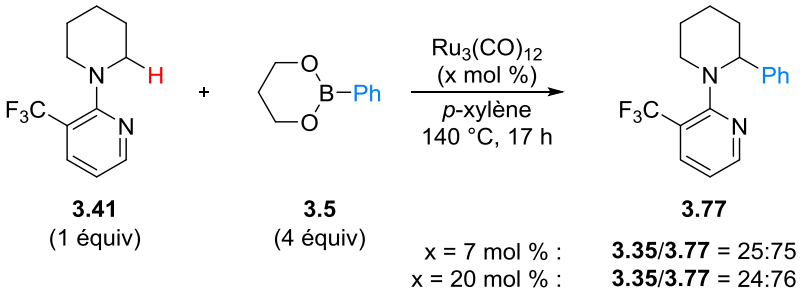
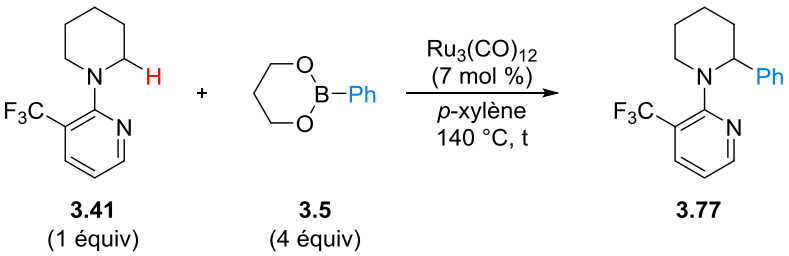


Schéma 235

Pour déterminer si une dégradation rapide du catalyseur pouvait être à l'origine de la conversion incomplète de la pipéridine de départ, le profil cinétique de l'arylation de la pipéridine **3.41** en présence de 7 mol % de $Ru_3(CO)_{12}$ a été réalisé (Figure 18). La transformation de la pipéridine **3.41** en 2-phénylpipéridine **3.77** semblerait évoluer linéairement en fonction du temps jusqu'à atteindre un palier à partir de 17 h. Une désactivation du catalyseur à 140 °C au cours du temps pourrait donc expliquer la conversion incomplète de la pipéridine **3.41**.



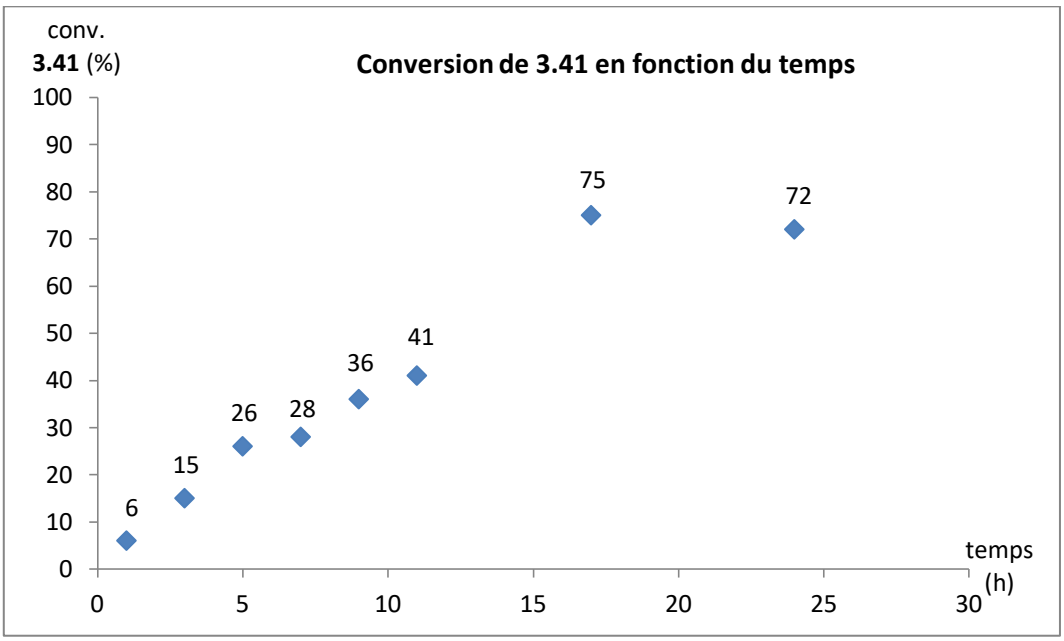


Figure 18

Pour tenter de transformer totalement la pipéridine **3.41** en 2-phénylpipéridine **3.77**, deux ajouts successifs de $Ru_3(CO)_{12}$ (2*5 mol %) ont été effectués à t = 0 puis à t = 17 h.[521] Cependant, un rapport **3.41**/**3.77** de 18:82 a été obtenu après 23 h de réaction. Un autre paramètre que la dégradation du catalyseur de ruthénium à 140 °C semblerait donc être à l'origine du palier atteint pour le rapport **3.41**/**3.77** de 20:80. Malgré l'encombrement stérique, une addition oxydante du catalyseur de ruthénium dans la liaison C(sp^3)–H benzylique de la 2-phénylpipéridine **3.77** pourrait être favorisée devant l'addition oxydante du catalyseur de ruthénium dans la liaison C(sp^3)–H non activée de la pipéridine **3.41**, formant ainsi le complexe de ruthénium(II) **3.86**. La formation de la 2,2-diphénylpipéridine **3.88** étant peu probable à cause de l'encombrement stérique, les complexes **3.86** et **3.87** seraient en équilibre grâce à des étapes de β-H élimination et d'hydrométallation. Le complexe de ruthénium(0) actif ne pourrait alors pas être régénéré. Notons que cette hypothèse supposerait que l'étape d'addition oxydante ne soit pas l'étape cinétiquement déterminante du cycle catalytique.[522]

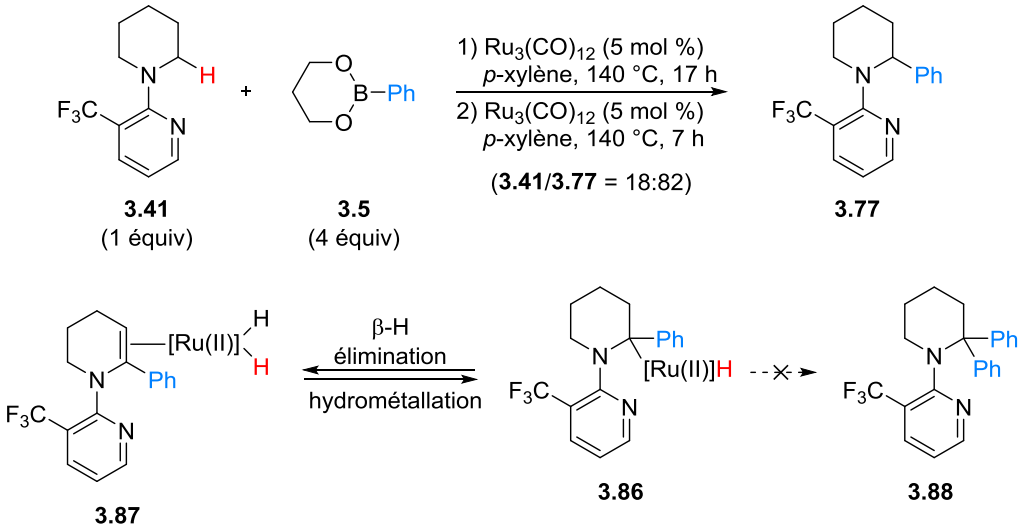


Schéma 236

Suite à cette étude d'optimisation, l'utilisation de $Ru_3(CO)_{12}$ (7 mol %) dans le *p*-xylène à 140 °C pendant 17 h a été retenue pour évaluer l'influence du groupe directeur sur l'arylation de pipéridines en présence de l'ester phénylboronique **3.5**.

II.4. Influence du groupe directeur

II.4.1. Pyridines diversement substituées en C3'

L'influence du substituant R en C3' de la pyridine sur l'arylation de pipéridines a été étudiée (Tableau 34 et Tableau 35). Une rationalisation de l'ensemble des résultats obtenus n'est pas aisée car chaque substituant pourrait, selon ses propriétés stériques et électroniques, avoir un impact différent sur les

[521] Après 17 h de réaction, le milieu réactionnel est refroidi à température ambiante avant le nouvel ajout de $Ru_3(CO)_{12}$ (5 mol %).

[522] Il aurait également fallu tester la réaction en ajoutant après 17 h de réaction de l'ester phénylboronique **3.5**. En effet, il est possible que ce dernier se soit totalement dégradé au cours des 17 premières heures de réaction.

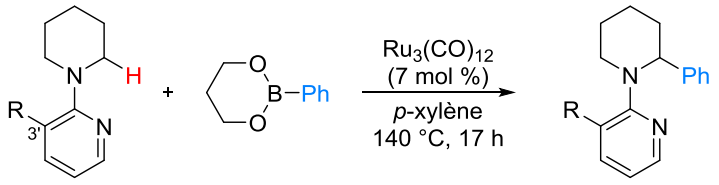
étapes élémentaires du cycle catalytique. En effet, dans le cas d'une pyridine non substituée, une expérience d'effet cinétique isotopique, réalisée par l'équipe de Maes, semblerait indiquer que l'étape d'addition oxydante n'est pas l'étape cinétiquement déterminante. Selon eux, c'est l'étape de transmétallation qui serait le processus le plus difficile au sein du cycle catalytique. Cependant, il ne serait pas exact d'extrapoler ce résultat aux pyridines que nous avons testées car un substituant encombrant et/ou non électroniquement neutre pourrait aussi bien avoir une influence sur l'étape d'addition oxydante en modulant la basicité de Lewis de l'azote de la pyridine et donc sa capacité à complexer le ruthénium que sur l'étape de transmétallation en modulant le caractère électrophile du ruthénium de part sa coordination avec la pyridine (ligand). Ainsi, seules des hypothèses peuvent être émises pour tenter d'expliquer les résultats obtenus.[523]

Les pipéridines **3.27**, **3.40** et **3.26**, possédant des pyridines substituées par un substituant électroattracteur halogéné, ont d'abord été testées dans les conditions précédemment optimisées [$Ru_3(CO)_{12}$ (7 mol %), *p*-xylène, 140 °C, 17 h] en présence de l'ester phénylboronique **3.5**. Cependant, en présence d'un atome de brome possédant un effet inductif attracteur similaire à celui d'un trifluorométhyle, une faible conversion de la pipéridine **3.27** en 2-phénylpipéridine **3.89** a été obtenue (**3.27**/**3.89** = 85:15) (Tableau 34, entrée 2). Un empoisonnement du catalyseur de ruthénium pouvant s'insérer dans la liaison C(sp^2)–Br pourrait expliquer ce résultat. L'addition oxydante dans une liaison C(sp^2)–Cl étant généralement plus difficile, la réactivité de la pipéridine **3.40**, possédant un atome de chlore en C3' de la pyridine, a ensuite été examinée. La 2-phénylpipéridine **3.90** a été formée avec un rapport **3.40**/**3.90** de 50:50 (Tableau 34, entrée 3). En présence d'un atome de fluor en C3' de la pyridine, la pipéridine **3.26** n'a pas été totalement consommée et la 2-phénylpipéridine **3.91m** a été formée en mélange avec la 2,6-diphénylpipéridine **3.91d** (**3.23**/**3.91m**/**3.91d** = 40:51:9, *trans*/*cis* = 1:0) (Tableau 34, entrée 4). Dans ce cas, l'atome de fluor n'est pas suffisamment encombrant pour empêcher la formation du produit diarylé **3.91d**. Même si ces trois atomes d'halogène possèdent un effet inductif attracteur similaire à celui du trifluorométhyle, ce dernier se démarque des halogènes par son effet mésomère attracteur.

C'est pourquoi la pipéridine **3.43**, dont la pyridine est substituée par une fonction ester, a été traitée par l'ester phénylboronique **3.5** (Tableau 34, entrée 5)**.** La 2-phénylpipéridine **3.92** souhaitée a été formée et un rapport **3.43**/**3.92** de 39:61, relativement proche de celui obtenu dans le cas d'un trifluorométhyle, a été obtenu. Cependant, l'utilisation de la pipéridine **3.42**, possédant une pyridine substituée par une cétone en C3', n'a pas donné de résultats satisfaisants (Tableau 34, entrée 6). La cétone pourrait réagir avec l'hydrure de ruthénium pour mener à un mélange complexe de produits. Dans le cas de la pipéridine **3.54**, dont la pyridine est substituée en C3' par un trifluoroacétamide, une faible réactivité a été observée, certainement due à une inhibition de l'étape initiale d'addition oxydante à cause de la trop faible basicité de l'atome d'azote de la pyridine (Tableau 34, entrée 7).

À ce jour, les meilleurs résultats en terme de conversion de la pipéridine de départ en produit de monoarylation ont été obtenus en présence de groupes mésomères attracteurs sur la pyridine (CF_3 et CO_2Me). La délocalisation du doublet non liant de l'azote de la pipéridine dans la pyridine pourrait entraîner une rigidification de la structure de la molécule, ce qui pourrait favoriser l'étape d'activation de la liaison C(sp^3)–H.

[523] Des expériences complémentaires comme des études d'effet cinétique isotopique auraient été nécessaires pour approfondir cette étude.



3.A (1 équiv) + **3.5** (4 équiv) → **3.C** (**3.77**, **3.89-3.94**)

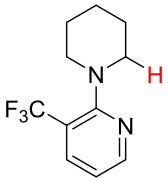
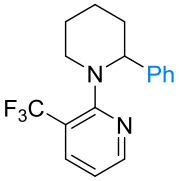
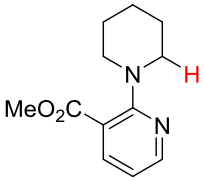
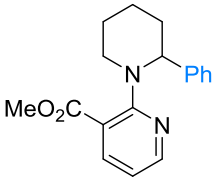
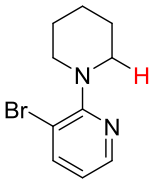
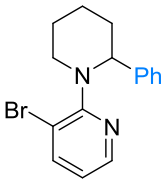
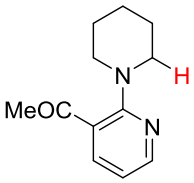
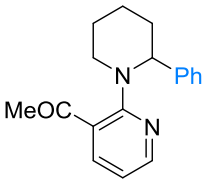
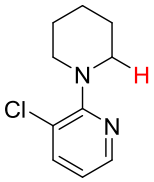
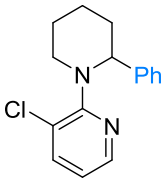
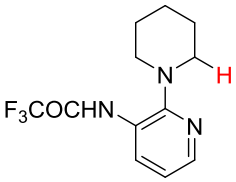
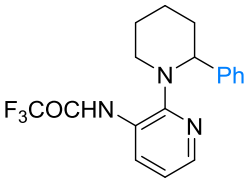
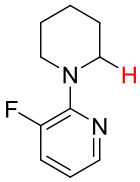
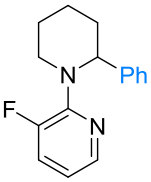
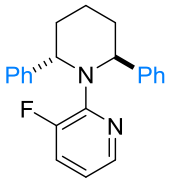
Entrée	3.A	3.C	Entrée	3.A	3.C
1	 **3.41**	 **3.77** (**3.41**/**3.77** = 25:75)	5	 **3.43**	 **3.92** (**3.43**/**3.92** = 39:61)
2	 **3.27**	 **3.89** (**3.27**/**3.89** = 85:15)	6	 **3.42**	 **3.93** (**3.42**/**3.93** = ind.)
3	 **3.40**	 **3.90** (**3.40**/**3.90** = 50:50)	7	 **3.54**	 **3.94** (**3.54**/**3.94** = 90:10)
4	 **3.26**	 **3.91m**  **3.91d** (*trans*/*cis* = 1:0) (**3.26**/**3.91m**/**3.91d** = 40:51:9)			

Tableau 34

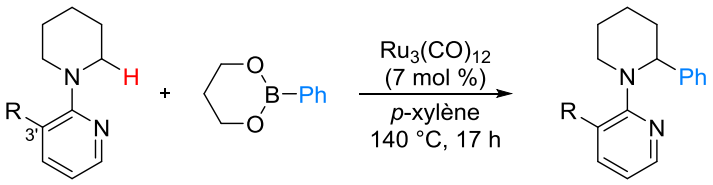
Afin de favoriser la coordination du ruthénium par l'atome d'azote de la pyridine, la réactivité de diverses pipéridines possédant une pyridine substituée par un groupe électrodonneur en C3' a ensuite été examinée. En présence d'un méthyle, stériquement proche du trifluorométhyle,[524] la diarylation a bien été inhibée mais une plus faible réactivité de la pipéridine **3.25** a été observée (**3.25**/**3.95** = 39:61 contre **3.41**/**3.77 =** 25:75) (Tableau 35, entrée 1). Ce résultat pourrait s'expliquer par un effet bénéfique du trifluorométhyle fortement électroattracteur sur l'étape de transmétallation. En effet, en diminuant la basicité de Lewis de l'atome d'azote de la pyridine, le trifluorométhyle appauvrirait le ruthénium en électrons et augmenterait ainsi son électrophilie, ce qui favoriserait l'étape de transmétallation avec l'ester boronique. Notons qu'un résultat similaire à celui observé en présence d'un méthyle a été obtenu avec un phényle en C3' de la pyridine (**3.51**/**3.96** = 41:59) (Tableau 35, entrée 2).

L'hypothèse selon laquelle un groupe électrodonneur nuirait à la réaction pourrait se confirmer avec le résultat obtenu à partir de la pipéridine **3.45** possédant une pyridine substituée par un méthoxy en C3' puisque la formation de la 2-phénylpipéridine **3.97** n'a pas été efficace (**3.45**/**3.97** = 71:29) (Tableau 35, entrée 3). L'étape de transmétallation pourrait ici être défavorisée à cause de la pyridine trop enrichie en électrons. Notons qu'une addition oxydante indésirable du complexe de ruthénium dans la liaison C(sp^2)–O, qui désactiverait le catalyseur, pourrait également expliquer ce résultat.[525]

L'introduction d'autres substituants riches en électrons en C3' de la pyridine (-NMe_2, -TMS) tend à confirmer l'effet délétère de substituants trop électrodonneurs. En effet, dans le cas d'une diméthylamine, la 2-phénylpipéridine **3.98** a été formée à partir de la pipéridine **3.52** dans un rapport de 54:46 (Tableau 35, entrée 4). De la même façon, une plus faible réactivité de la pipéridine **3.28** a été observée et, de manière surprenante, l'encombrement stérique généré par un triméthylsilyle n'a pas été suffisant pour empêcher la formation du produit diarylé **3.99d** (**3.28**/**3.99m**/**3.99d** = 47:47:6, *trans*/*cis* = 1:0) (Tableau 35, entrée 5).

Notons que la présence d'un groupe vinylique sur la pyridine a été néfaste à l'arylation puisque des produits de dégradation ont été obtenus à partir de la pipéridine **3.44** (Tableau 35, entrée 6). Une réaction secondaire entre l'hydrure de ruthénium et la double liaison pourrait être responsable des produits secondaires formés.

[524] Notons que c'est le groupe *iso*propyle qui a un volume plus proche de celui du CF_3.
[525] Martinez, R.; Simon, M. O.; Chevalier, R.; Pautigny, C.; Genêt, J. P.; Darses, S. *J. Am. Chem. Soc.* **2009**, *131*, 7887-7895.



3.A (1 équiv) **3.5** (4 équiv) **3.C** (**3.95-3.100**)

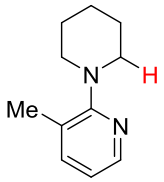
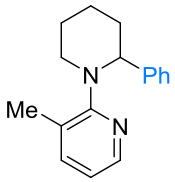
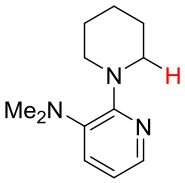
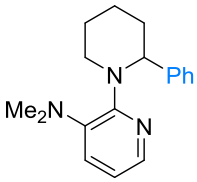
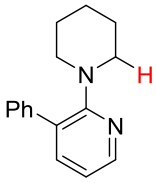
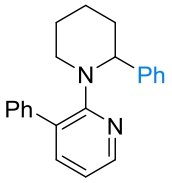
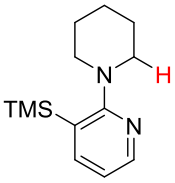
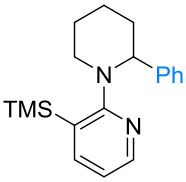
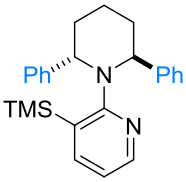
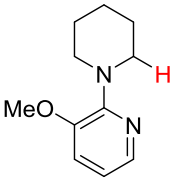
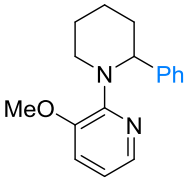
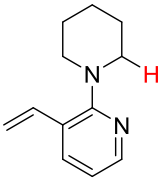
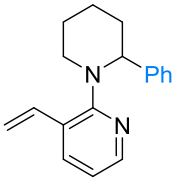
Entrée	3.A	3.C	Entrée	3.A	3.C
1	 **3.25**	 **3.95** (**3.25**/**3.95** = 39:61)	4	 **3.52**	 **3.98** (**3.52**/**3.98** = 54:46)
2	 **3.51**	 **3.96** (**3.51**/**3.96** = 41:59)	5	 **3.28**	 **3.99m**  **3.99d** (*trans*/*cis* = 1:0) (**3.28**/**3.99m**/**3.99d** = 47:47:6)
3	 **3.45**	 **3.97** (**3.45**/**3.97** = 71:29)	6	 **3.44**	 **3.100** (**3.44**/**3.100** = ind.)

Tableau 35

Pour résumer, quelles que soient les propriétés électroniques et stériques du groupe R présent en C3' de la pyridine, la pipéridine de départ n'a jamais été totalement consommée. En revanche, seul le produit souhaité issu de la monoarylation a généralement été formé (sauf R = F et R = TMS).[526] Les effets des propriétés électroniques des substituants introduits en C3' de la pyridine sont difficiles à rationaliser. La présence de groupes trop électroattracteurs pourrait inhiber la réaction en empêchant la complexation de l'azote de la pyridine au métal. *A contrario*, des substituants trop riches en électrons pourraient défavoriser l'étape de transmétallation.

[526] Le cas R = F est le cas limite où la gêne stérique apportée n'est pas assez importante pour empêcher la formation du produit diarylé (Rayon de Van der Waals (F) = 1,47 Å / Rayon de Van der Waals (H) = 1,20 Å). Le résultat est plus surprenant en présence du triméthylsilyle.

II.4.2. Pyridines diversement substituées en C4', C5' ou C6'

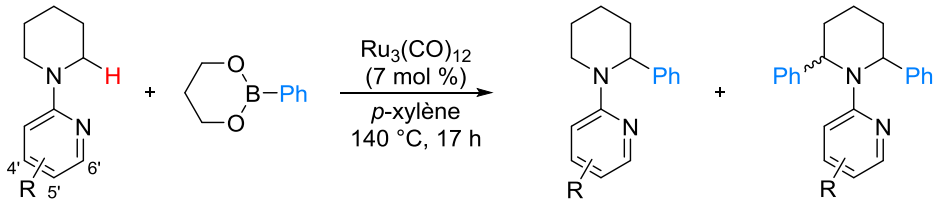
L'influence d'un groupement trifluorométhyle attracteur ou d'un méthyle électrodonneur en C4', C5' et C6' de la pyridine a ensuite été étudiée.[527]

Lorsque la pipéridine **3.48**, dont la pyridine est substituée en C4' par un trifluorométhyle, a été mise en réaction avec l'ester phénylboronique **3.5** dans les conditions précédemment optimisées [$Ru_3(CO)_{12}$ (7 mol %), *p*-xylène, 140 °C, 17 h], une conversion de 51% de la pipéridine **3.48** a été observée et la 2-phénylpipéridine **3.101m** a été formée en mélange avec la 2,6-diphénylpipéridine **3.101d** (**3.48**/**3.101m**/**3.101d** = 49:32:19, *trans*/*cis* = 2,3:1) (Tableau 36, entrée 1). En présence d'un méthyle en C4' de la pyridine, une plus grande conversion de la pipéridine **3.31** a été observée mais la 2-phénylpipéridine **3.102m** a été formée en mélange avec la 2,6-diphénylpipéridine **3.102d** et le composé **3.106**, produit issu de la déshydrogénation **3.102d** (**3.31**/**3.102m**/**3.102d**/**3.106** = 18:59:17:6, *trans*/*cis* = 1:1) (Tableau 36, entrée 2). Ainsi, une substitution en C4' ne génère pas assez de gène stérique pour empêcher la formation du produit diarylé. Rappelons que pour les produits diarylés, le composé *cis* proviendrait d'une isomérisation de la pipéridine *trans*, majoritairement formée lors de l'arylation, par le biais d'une séquence addition oxydante du ruthénium dans la liaison C(sp^3)–H benzylique/β-H élimination/hydrométallation (Schéma 185). Au vu des rapports *trans*/*cis* des composés **3.101d** et **3.102d**, l'isomérisation du composé diarylé semblerait être plus facile dans le cas d'un méthyle que dans le cas d'un trifluorométhyle, cette hypothèse étant renforcée par l'isolement du produit déshydrogéné **3.106**.

La présence d'un trifluorométhyle en C5' de la pyridine a été néfaste pour la réaction puisque la 2-phénylpipéridine **3.103** a été formée à partir de **3.50** et dans un rapport **3.50**/**3.103** de 77:23 (Tableau 36, entrée 3). Notons que la différence de réactivité entre la pipéridine **3.50** et celle possédant un trifluorométhyle en C3' de la pyridine aurait été difficile à prévoir à l'aide de considérations électroniques relatives à l'azote de la pyridine. De la même façon, des considérations purement stériques n'auraient pas permis de prévoir l'absence de formation du produit diarylé.

D'autre part, lorsqu'un trifluorométhyle a été introduit en C6' de la pyridine, aucune réactivité de la pipéridine **3.33** n'a été observée, probablement à cause d'une désactivation du doublet non liant de la pyridine par le trifluorométhyle, bloquant ainsi la complexation du ruthénium par l'atome d'azote de la pyridine (Tableau 36, entrée 4). La 2-phénylpipéridine **3.105** a été formée à partir de la pipéridine **3.32** et un rapport faible **3.32**/**3.105** de 62:38 a été obtenu. L'encombrement stérique généré par le méthyle autour de l'azote de la pyridine limiterait la complexation du ruthénium (Tableau 36, entrée 5). Notons toutefois que le produit diarylé n'a pas du tout été formé.

[527] En position C3', le trifluorométhyle est le groupe électroattracteur qui a donné le meilleur résultat. De la même façon, le méthyle est le groupe électrodonneur qui a donné le meilleur résultat. C'est pourquoi ils ont été sélectionnés dans la suite de cette étude.



3.A (1 équiv) + **3.5** (4 équiv) → **3.C** (**3.101-3.105**) + **3.H** (**3.101d**, **3.102d**)

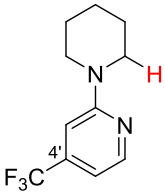
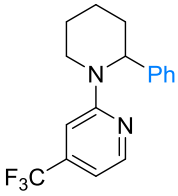
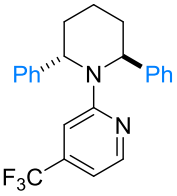
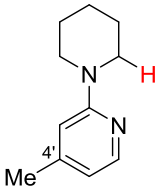
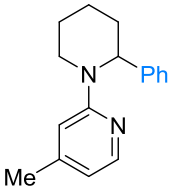
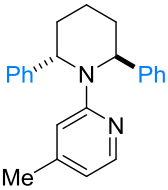
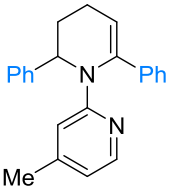
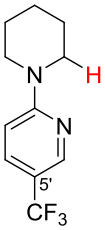
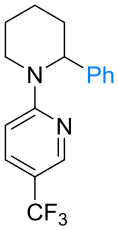
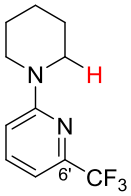
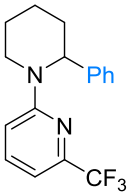
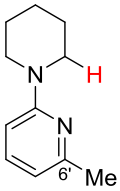
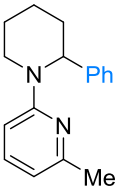
Entrée	**3.A**	**3.C / 3.H**
1	 **3.48**	 **3.101m**  **3.101d** (*trans*/*cis* = 2,3:1) (**3.48**/**3.101m**/**3.101d** = 49:32:19)
2	 **3.31**	 **3.102m**  **3.102d**  **3.106** (*trans*/*cis* = 1:1) (**3.31**/**3.102m**/**3.102d**/**3.106** = 18:59:17:6)
3	 **3.50**	 **3.103** (**3.50**/**3.103** = 77:23)
4	 **3.33**	 **3.104** (**3.33**/**3.104** = 100:0)
5	 **3.32**	 **3.105** (**3.32**/**3.105** = 62:38)

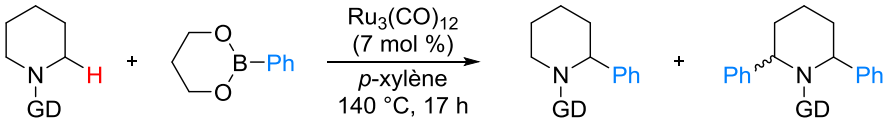
Tableau 36

II.4.3. Autres groupes directeurs

Comme différents substituants sur la pyridine n'ont pas permis d'aryler efficacement la pipéridine, l'utilisation d'autres groupes directeurs a été envisagée. Lorsque la pipéridine **3.1**, qui possède une pyrimidine en tant que groupe directeur, a été traitée par l'ester phénylboronique **3.5** dans les conditions précédemment optimisées [$Ru_3(CO)_{12}$ (7 mol %), *p*-xylène, 140 °C, 17 h], une conversion incomplète de **3.1** a été obtenue et, sans surprise, un mélange de la 2-phénylpipéridine **3.107m** et de la 2,6-diphénylpipéridine **3.107d** a été formé (**3.1**/**3.107m**/**3.107d** = 24:49:27, *trans*/*cis* = 1:1,5) (Tableau 37, entrée 1).

D'autre part, l'utilisation d'une isoquinoline comme groupe directeur n'a pas permis d'améliorer le rapport pipéridine de départ/pipéridine arylée par rapport à celui obtenu à partir d'une pipéridine dont la pyridine est substituée en C3' par un trifluorométhyle. En effet, lorsque l'arylation de la pipéridine **3.64** a été effectuée, la 2-phénylpipéridine **3.108** a été formée et un rapport **3.64**/**3.108** de 26:74 a été obtenu (Tableau 37, entrée 2). Néanmoins, la substitution de l'isoquinoline par un trifluorométhyle en C8' a été néfaste pour l'arylation de **3.65** puisqu'un moins bon rapport **3.65**/**3.109** de 56:44 a été obtenu (Tableau 37, entrée 4).

Les pipéridines **3.56** et **3.58** ont été testées mais dans les deux cas, les 2-phénylpipéridines correspondantes **3.110** et **3.111** n'ont pas été formées et seul le produit de départ a été récupéré (Tableau 37, entrées 4 et 5). La formation d'un ruthénacycle à 6 chaînons semblerait donc être moins favorable que celle d'un ruthénacycle à 5 chaînons.



3.I (1 équiv) + **3.5** (4 équiv) → **3.J** (**3.107-3.111**) + **3.K** (**3.107d**)

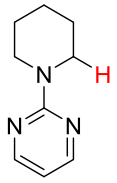
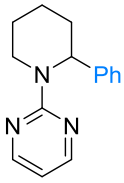
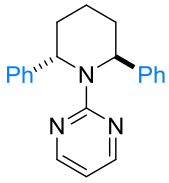
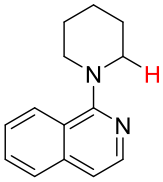
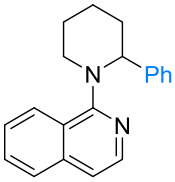
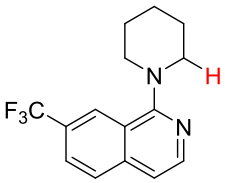
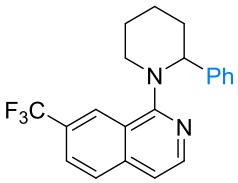
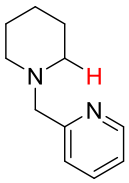
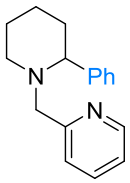
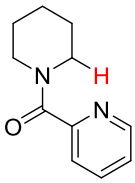
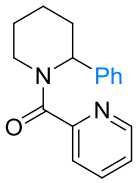
Entrée	**3.I**	**3.J / 3.K**
1	 **3.1**	 **3.107m**  **3.107d** (*trans*/*cis* = 1:1,5) (**3.1**/**3.107m**/**3.107d** = 24:49:27)
2	 **3.64**	 **3.108** (**3.64**/**3.108** = 26:74)
3	 **3.65**	 **3.109** (**3.65**/**3.109** = 56:44)
4	 **3.56**	 **3.110** (**3.56**/**3.110** = 100:0)
5	 **3.58**	 **3.111** (**3.56**/**3.110** = 100:0)

Tableau 37

II.5. Influence de l'hétérocycle azoté saturé

Afin de déterminer si l'arylation catalysée par $Ru_3(CO)_{12}$ (7 mol %) pouvait être appliquée à d'autres hétérocycles azotés à 6 chaînons, les morpholines **3.69** et **3.71** ainsi que la pipérazine **3.72** ont été mises en réaction avec l'ester phénylboronique **3.5** (Schéma 237). Cependant, dans tous les cas, l'examen du spectre RMN ^{1}H du brut réactionnel n'a pas pu être interprété à cause de la formation de produits non identifiés. Ces derniers pourraient être issus de l'ouverture de la morpholine ou de la *N*-Me-pipérazine suite par exemple à la formation de l'hydrure de ruthénium(II).[528]

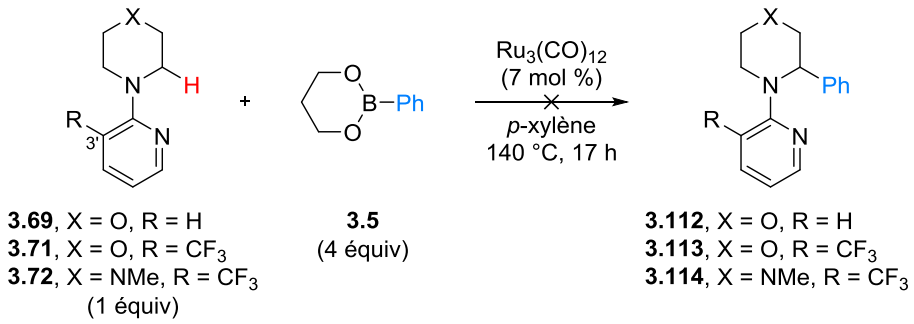


Schéma 237

L'utilisation de la pipéridone **3.67** n'a pas non plus donné de résultats satisfaisants puisque le composé **3.117** attendu n'a pas été détecté. Signalons que les produits **3.83m**, **3.115** et **3.116** ont été isolés sous forme de traces mais le mécanisme exact de leur formation reste à éclaircir, notamment l'étape responsable de la réduction du lactame (Schéma 238).[529]

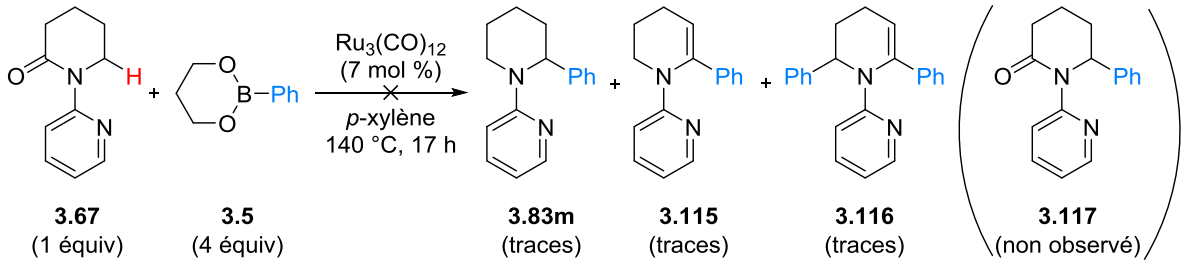
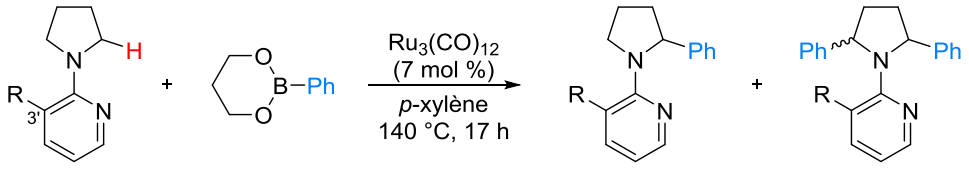


Schéma 238

Comme décrit dans la bibliographie, la pyrrolidine **3.75**, substituée par une pyridine, a été plus réactive que son homologue à 6 chaînons lorsqu'elle a été mise en réaction avec l'ester phénylboronique **3.5** [$Ru_3(CO)_{12}$ (7 mol %), *p*-xylène, 140 °C, 17 h] (Tableau 38, entrée 1). Celle-ci a été totalement consommée mais la 2,5-diphénylpyrrolidine **3.118d** a été formée majoritairement par rapport à la 2-phénylpyrrolidine **3.118m** attendue (**3.118m**/**3.118d** = 30:70, *trans*/*cis* = 2,7:1). Afin de limiter la formation du produit diarylé, la réactivité des pyrrolidines substituées par une pyridine possédant un trifluorométhyle ou un méthyle en C3' a ensuite été examinée. Cependant, en plus d'avoir un impact négatif sur la conversion de la pyrrolidine de départ (**3.76**, R = CF_3 et **3.74**, R = Me),

[528] (a) Gros, P. C.; Doudouh, A.; Woltermann, C. *Tetrahedron Lett.* **2008**, *49*, 4717-4719 (b) Garrido, F.; Mann, A.; Wermuth, C. G. *Tetrahedron Lett.* **1997**, *38*, 63-64.
[529] Pour un exemple de réduction d'amide en amine catalysée par un complexe de ruthénium, voir Hanada, S.; Ishida, T.; Motoyama, Y.; Nagashima, H. *J. Org. Chem.* **2007**, *72*, 7551-7559.

les 2-phénylpyrrolidines **3.119m** et **3.120m** ont été isolées en mélange avec les 2,5-diphénylpyrrolidines respectives **3.119d** (**3.76**/**3.119m**/**3.119d** = 46:37:17, *trans*/*cis* = 1:1) et **3.120d** (**3.74**/**3.120m**/**3.120d** = 18:50:32, *trans*/*cis* = 1,2:1). Dans le cas des cycles à 5 chaînons, l'introduction d'un substituant en C3' de la pyridine ne permet donc pas d'inhiber totalement la diarylation.



3.L (1 équiv) + **3.5** (4 équiv) → **3.M** (**3.118m-3.120m**) + **3.N** (**3118d-3.120d**)

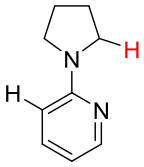
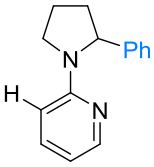
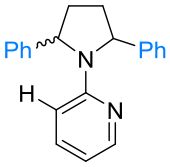
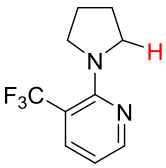
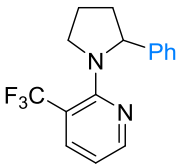
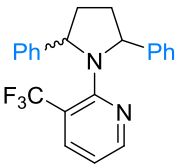
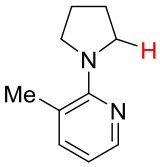
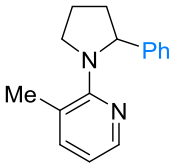
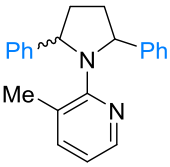
Entrée	**3.L**	**3.M**	**3.N**
1	 **3.75**	 **3.118m**	 **3.118d** (*trans*/*cis* = 2,7:1)
		(**3.75**/**3.118m**/**3.118d** = 0:30:70)	
2	 **3.76**	 **3.119m**	 **3.119d** (*trans*/*cis* = 1:1)
		(**3.76**/**3.119m**/**3.119d** = 46:37:17)	
3	 **3.74**	 **3.120m**	 **3.120d** (*trans*/*cis* = 1,2:1)
		(**3.74**/**3.120m**/**3.120d** = 18:50:32)	

Tableau 38

II.6. Conclusion et perspectives

En s'appuyant sur les travaux publiés par l'équipe de Schnürch, une optimisation des conditions réactionnelles a montré que l'utilisation de $Ru_3(CO)_{12}$ (7 mol %) dans le *p*-xylène à 140 °C pendant 17 h permettait de former la 2-phénylpipéridine **3.77** à partir de la pipéridine **3.41** et de l'ester phénylboronique **3.5** avec une conversion de 75% en produit de départ (Schéma 239).[530]

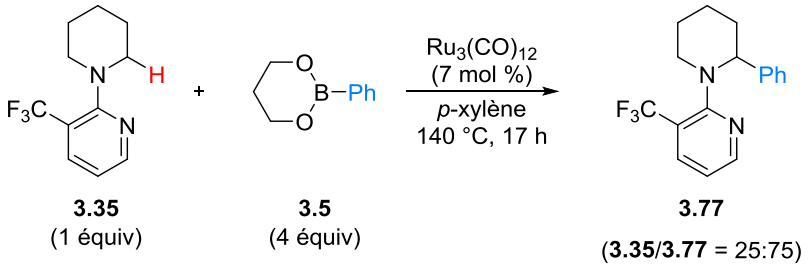


Schéma 239

L'influence de la substitution de la pyridine sur l'arylation de pipéridines par activation de la liaison C(sp^3)–H a ensuite été évaluée. L'arylation de pipéridines possédant d'autres groupes directeurs ainsi que d'autres hétérocycles azotés saturés substitués par une pyridine a également été étudiée. L'ensemble des résultats obtenus ont permis d'émettre plusieurs remarques générales :

- La géométrie de la pipéridine de départ semble être extrêmement importante puisque les groupes directeurs compatibles avec la réaction se limitent à l'utilisation d'hétéroaromatiques azotés (pyridine, pyrimidine, isoquinoline) directement attachés à l'azote de la pipéridine.
- Lors de l'arylation de pipéridines, la présence d'un substituant R (R ≠ H, F, TMS) en C3' de la pyridine génère un encombrement stérique qui empêche la formation de produits diarylés. Cependant, quelle que soit la nature du substituant R, la pipéridine de départ n'a jamais été totalement consommée. Différentes hypothèses peuvent expliquer ce résultat, comme l'hydrolyse de l'ester boronique au cours de la réaction, la formation de sous-produits (dialkoxyborane, H_2, BH_3) néfastes à la réaction ou la désactivation du catalyseur qui réagirait avec le produit arylé.
- Des conversions très variables ont été obtenues selon le groupe R présent en C3' de la pyridine mais aucun lien entre les propriétés électroniques de ce groupe et la conversion de la pipéridine en 2-phénylpipéridine n'a pu être clairement établi. Une conversion satisfaisante a été obtenue avec une pyridine substituée en C3' par un groupement trifluorométhyle qui permet de trouver un compromis entre un substituant trop électroattracteur qui inhibe la réaction en empêchant la complexation de l'azote de la pyridine au métal et un substituant trop riche en électrons qui défavorise l'étape de transmétallation.
- Les conditions réactionnelles mises au point semblent être spécifiques à l'arylation de pipéridines puisqu'elles ne permettent pas de fonctionnaliser d'autres hétérocycles azotés saturés à 6 chaînons. Les conditions sont toutefois compatibles avec l'arylation de pyrrolidines même si l'introduction d'un substituant R (R = Me, CF_3) en C3' de la pyridine ne supprime pas la formation du produit diarylé.

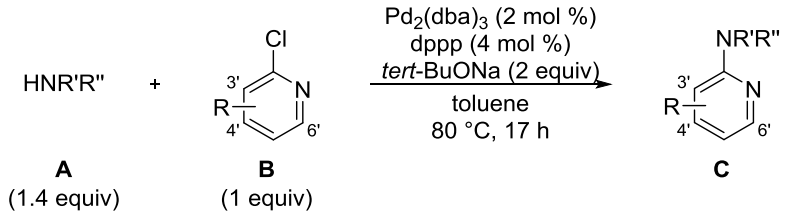
[530] Soulignons que lors de ces travaux, une interrogation concernant la reproductibilité de la réaction a été soulevée.

Comme la pyridine ne semble pas être le groupe directeur idéal pour réaliser efficacement la monoarylation en C2 de pipéridines à l'aide d'un catalyseur au ruthénium, un groupe directeur de type thioamide pourrait être envisagée. D'autre part, pour se démarquer des travaux de Yu *et al.*, une alternative consisterait à introduire un groupe directeur en C3 de la pipéridine, la liaison $C(sp^3)$–H située en α de l'azote étant plus activée que la liaison $C(sp^3)$–H située en C4 de la pipéridine.

Partie expérimentale

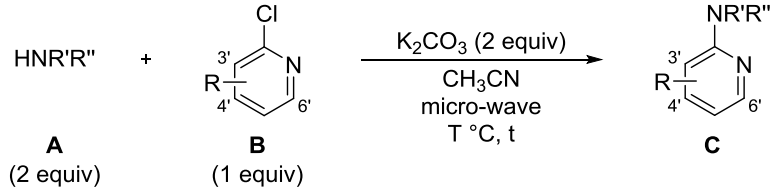
Substrates synthesis

General procedure I (GP-I): Buchwald-Hartwig coupling



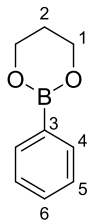
To a flask containing 2-chloro-pyridine **B** (1 equiv) were added amine **A** (1.4 equiv), *t*-BuONa (2 equiv), $Pd_2(dba)_3$ (2 mol %) and 1,3-bis(diphenylphosphino)propane (dppp) (4 mol %) and the flask was flushed three times with argon. Then, toluene (0.25 M) was added and the flask was sealed and stirred at 80 °C for 17 h. The crude product was then concentrated under reduced pressure or purified by flash column chromatography on silica gel to afford compound **C**.

General procedure II (GP-II): S_NAr



To a solution of 2-chloro-pyridine **B** (1 equiv) in CH_3CN (0.4 M) were added amine **A** (2.0 equiv) and K_2CO_3 (2.0 equiv). The resulting solution was heated at the appropriate temperature under micro-wave irradiation for the appropriate time, then cooled to rt and concentrated under reduced pressure. Purification by flash chromatography on silica gel afforded compound **C**.

2-Phenyl-1,3,2-dioxaborinane (3.5)[428a]



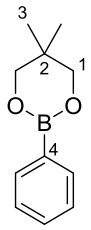
Formula: $C_9H_{11}BO_2$ **Mass**: 162.0 g.mol^{-1}

To a solution of phenylboronic acid **3.2** (8.0 g, 65.6 mmol, 1.0 equiv) in CH_2Cl_2 (72 mL, 0.9 M) was added 1,3-propanediol **3.3** (5.23 mL, 72.2 mmol, 1.1 equiv) under air. The resulting solution was stirred for 3 h at rt then concentrated under reduced pressure. Purification by flash chromatography on silica gel (neutralization with Et_3N, gradient of eluent PE/EtOAc = 100:0 to 98:2 to 96:4) afforded the title compound **3.5** as a colorless oil (10.5 g, 99%).

- **IR** (neat): 1600, 1481, 1440, 1417, 1393, 1343, 1306, 1276, 1211, 1154, 1127, 1071, 1053, 1034, 1009, 924, 849 cm^{-1}

- **^{1}H NMR** (400 MHz, $CDCl_3$): δ 7.78 (d, *J* = 8.1 Hz, 2H, H_4), 7.42 (m, 1H, H_6), 7.38 – 7.32 (m, 2H, H_5), 4.17 (t, *J* = 5.5 Hz, 4H, H_1), 2.09 – 2.03 (m, 2H, H_2)
- **^{13}C NMR** (100 MHz, $CDCl_3$): δ 133.8 (2C, C_{Ar}), 130.7 (C_{Ar}), 127.7 (2C, C_{Ar}), 62.1 (2C, C_1), 27.6 (C_2)
  The carbon linked to the atom of bore is not visible because of quadripolar relaxation.
- **MS** (EI, 70 eV) *m/z* (%): 163 (6), 162 (59), 161 (18), 105 (21), 104 (100), 103 (30), 91 (21), 78 (6), 77 (14), 52 (5), 51 (7)

5,5-Dimethyl-2-phenyl-1,3,2-dioxaborinane (3.6)[531]

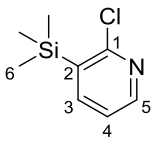


Formula: $C_{11}H_{15}BO_2$ **Mass**: 190.0 g.mol^{-1}

To a solution of phenylboronic acid **3.2** (3.0 g, 24.6 mmol, 1.0 equiv) in CH_2Cl_2 (27 mL, 0.9 M) was added 2,2-dimethyl-1,3-propanediol **3.4** (2.82 mL, 27.1 mmol, 1.1 equiv) under air. The resulting solution was stirred for 3 h at rt then concentrated under reduced pressure. Purification by flash chromatography on silica gel (gradient of eluent PE/EtOAc = 100:0 to 9:1) afforded the title compound **3.6** as a white solid (4.3 g, 92%).

- **m.p.**: 65 – 66 °C
- **IR** (neat): 1601, 1477, 1440, 1413, 1378, 1342, 1305, 1247, 1220, 1181, 1132, 1070, 1026 cm^{-1}
- **^{1}H NMR** (400 MHz, $CDCl_3$): δ 7.84 (brd, *J* = 7.8 Hz, 2H, H_{Ar}), 7.45 (m, 1H, H_{Ar}), 7.41 – 7.36 (m, 2H, H_{Ar}), 3.80 (s, 4H, H_1), 1.05 (s, 6H, H_3)
- **^{13}C NMR** (100 MHz, $CDCl_3$): δ 133.9 (2C, C_{Ar}), 130.8 (C_{Ar}), 127.7 (2C, C_{Ar}), 72.4 (2C, C_1), 32.0 (C_2), 22.0 (2C, C_3)
  The carbon linked to the atom of bore is not visible because of quadripolar relaxation.
- **MS** (EI, 70 eV) *m/z* (%): 190 (27), 147 (14), 132 (7), 118 (12), 105 (25), 104 (10), 91 (8), 77 (6), 56 (100)

2-Chloro-3-(trimethylsilyl)pyridine (3.10)[481]



Formula: $C_8H_{12}ClNSi$ **Mass**: 185.7 g.mol^{-1}

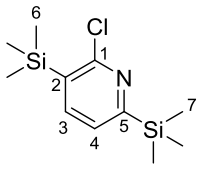
To a solution of freshly distilled 2,2,6,6-tetramethylpiperidine (2.7 mL, 15.9 mmol, 1.2 equiv) in THF (7.5 mL) was added *n*-BuLi (2 M in hexane, 7.93 mL, 15.9 mmol, 1.2 equiv) at -30 °C. The resulting solution was stirred at -30 °C for 30 min (yellow solution) and then cooled to -78 °C. A solution of

[531] Zhang, J.; WU, H. H.; Zhang, J. *Eur. J. Org. Chem.* **2013**, 6263-6266.

2-chloropyridine **3.8** (1.24 mL, 13.2 mmol, 1.0 equiv) in THF (3.8 mL) was added portionwise (brown to red solution). The reaction mixture was stirred at -78 °C for 1.5 h and then a solution of chlorotrimethylsilane (2.53 mL, 19.8 mmol, 1.5 equiv) in THF (3.8 mL) was added portionwise. The resulting mixture was stirred at -78 °C for 1 h and then warmed to -10 °C before the addition of HCl (1 N). The two phases were separated and the aqueous layer was extracted with Et_2O. The combined organic phases were dried over Na_2SO_4, filtered and concentrated under reduced pressure. Purification by flash chromatography on silica gel (gradient of eluent Pentane/Et_2O = 100:0 to 99:1) afforded the title compound **3.10** as a colorless oil (637 mg, 26%).

- **IR** (neat): 1560, 1365, 1249, 1203, 1135, 1121, 1060, 1043, 839 cm^{-1}
- **^{1}H NMR** (400 MHz, $CDCl_3$): δ 8.34 (dd, *J* = 4.8 and 2.1 Hz, 1H, H_5), 7.76 (dd, *J* = 7.3 and 2.1 Hz, 1H, H_3), 7.19 (dd, *J* = 7.3 and 4.8 Hz, 1H, H_4), 0.38 (s, 9H, H_6)
- **^{13}C NMR** (100 MHz, $CDCl_3$): δ 157.2 (C_1), 150.3 (C_5), 145.1 (C_3), 135.4 (C_2), 122.1 (C_4), -1.2 (3C, C_6),
- **MS** (EI, 70 eV) *m/z* (%): 172 (35), 171 (14), 170 (100), 144 (9), 143 (8), 134 (37), 132 (13), 117 (9), 93 (12), 78 (9), 65 (20), 63 (19)

2-Chloro-3,6-bis(trimethylsilyl)pyridine (3.11)

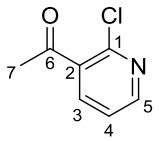


Formula: $C_{11}H_{20}ClNSi_2$ **Mass**: 257.9 $g.mol^{-1}$

Product **3.11** was obtained as a by-product during the previously described formation of **3.10**. Purification by flash chromatography on silica gel (Pentane/Et_2O = 100:0 to 99:1) afforded the title compound **3.11** as a by-product as a yellow solid (428 mg, 13%).

- **m.p.**: 55 – 56 °C
- **IR** (neat): 1556, 1510, 1396, 1312, 1249, 1201, 1177, 1133, 1112, 1039, 840 cm^{-1}
- **^{1}H NMR** (400 MHz, $CDCl_3$): δ 7.65 (d, *J* = 7.1 Hz, 1H, H_3), 7.37 (d, *J* = 7.1 Hz, 1H, H_4), 0.37 (s, 9H, H_6 or H_7), 0.31 (s, 9H, H_6 or H_7)
- **^{13}C NMR** (100 MHz, $CDCl_3$): δ 170.6 (C_5), 157.7 (C_1), 143.1 (C_3), 134.1 (C_2), 127.2 (C_4), -1.1 (3C, C_6 or C_7), -1.8 (3C, C_6 or C_7)
- **MS** (EI, 70 eV) *m/z* (%): 257 (14), 256 (13), 244 (17), 242 (42), 222 (38), 150 (38), 93 (27), 83 (13), 73 (100)
- **HRMS**: Calculated for $C_{11}H_{21}ClNSi_2$ $[M+H]^+$: 258.0896, Found: 258.0897

1-(2-Chloropyridin-3-yl)ethan-1-one (3.14)[532]



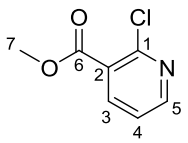
[532] Krapcho, A. P.; Gilmor, T. P. *J. Heterocyclic Chem.* **1999**, *36*, 445-452.

Formula: C_7H_6ClNO **Mass**: 155.6 g.mol^{-1}

To a solution of 2-chloronicotinic acid **3.12** (1.0 g, 6.35 mmol, 1.0 equiv) in DMF (30.0 mL, 0.2 M) was added carbonyldiimidazole (CDI) (1.54 g, 9.52 mmol, 1.5 equiv) at rt. The resulting solution was stirred at rt for 1 h and then N,O-dimethylhydroxylamine hydrochloride (681 mg, 6.98 mmol, 1.1 equiv) was added. The resulting mixture was stirred at rt for 17 h, then diluted with HCl (1 N) and extracted with EtOAc. The combined organic phases were washed with brine, dried over Na_2SO_4, filtered and concentrated under reduced pressure. Purification by flash chromatography on silica gel (gradient of eluent PE/EtOAc = 100:0 to 5:5) afforded 2-chloro-*N*-methoxy-*N*-methylpyridine-3-carboxamide **3.13** in mixture with an impurity (612 mg, 48%).
To a solution of 2-chloro-*N*-methoxy-*N*-methylpyridine-3-carboxamide **3.13** (575 mg, 2.87 mmol, 1.0 equiv) in THF (8.5 mL, 0.3 M) was added methylmagnesium bromide (3 M in Et_2O, 2.43 mL, 7.29 mmol, 2.5 equiv) at 0 °C. The resulting solution was stirred at 0 °C for 1 h and then quenched with H_2O. The two phases were separated and the aqueous layer was extracted with EtOAc. The combined organic phases were dried over Na_2SO_4, filtered and concentrated under reduced pressure. Purification by flash chromatography on silica gel (gradient of eluent Pentane/Et_2O = 100:0 to 7:3 to 6:4) afforded the title compound **3.14** as a colorless oil (274 mg, 61%).

- **IR** (neat): 1698, 1575, 1560, 1394, 1356, 1277, 1243, 1118, 1062, 1040, 956 cm^{-1}
- **^{1}H NMR** (400 MHz, $CDCl_3$): δ 8.47 (m, 1H, H_5), 7.89 (dd, *J* = 7.6 and 1.9 Hz, 1H, H_3), 7.33 (m, 1H, H_4), 2.68 (s, 3H, H_7)
- **^{13}C NMR** (100 MHz, $CDCl_3$): δ 199.0 (C_6), 151.6 (C_5), 147.9 (C_1), 138.6 (C_3), 135.4 (C_2), 122.7 (C_4), 30.6 (C_7)
- **MS** (EI, 70 eV) *m/z* (%): 155 (22), 142 (32), 140 (100), 114 (18), 112 (54), 78 (13), 77 (10), 76 (31), 51 (20), 50 (25)

Methyl 2-chloronicotinate (3.16)



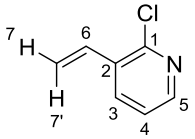
Formula: $C_7H_6ClNO_2$ **Mass**: 171.6 g.mol^{-1}

To a solution of 2-chloropyridine-3-carbaldehyde **3.15** (500 mg, 3.53 mmol, 1.0 equiv) in MeOH (10.6 mL, 0.3 M) were added K_2CO_3 (1.46 g, 10.6 mmol, 3.0 equiv) and I_2 (1.79 g, 7.06 mmol, 2.0 equiv). The resulting solution was stirred at rt for 1 h and then, a saturated aqueous solution of $Na_2S_2O_3$ was added. The two phases were separated and the aqueous layer was extracted with Et_2O. The combined organic phases were washed with H_2O, dried over Na_2SO_4, filtered and concentrated under reduced pressure. Purification by flash chromatography on silica gel (gradient of eluent Pentane/Et_2O = 100:0 to 85:15 to 8:2) afforded the title compound **3.16** as a colorless oil (464 mg, 77%).

- **IR** (neat): 1736, 1579, 1561, 1449, 1433, 1403, 1304, 1275, 1246, 1191, 1141, 1065, 958 cm^{-1}

- **^{1}H NMR** (400 MHz, $CDCl_3$): δ 8.50 (dd, *J* = 4.8 and 2.0 Hz, 1H, H_5), 8.15 (dd, *J* = 7.7 and 2.0 Hz, 1H, H_3), 7.31 (dd, *J* = 7.7 and 4.8 Hz, 1H, H_4), 3.94 (s, 3H, H_7)
- **^{13}C NMR** (100 MHz, $CDCl_3$): δ 165.0 (C_6), 152.0 (C_5), 150.1 (C_1), 140.4 (C_3), 126.9 (C_2), 122.2 (C_4), 53.0 (C_7)
- **MS** (EI, 70 eV) *m/z* (%): 171 (22), 142 (31), 140 (100), 112 (48), 77 (10), 76 (35), 51 (16), 50 (26)
- **HRMS**: Calculated for $C_7H_6ClNO_2Na$ $[M+Na]^+$: 193.9979, Found: 193.9981

2-Chloro-3-vinylpyridine (3.18)[484]

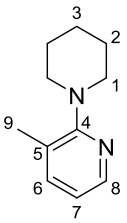


Formula: C_7H_6ClN **Mass**: 139.6 g.mol^{-1}

To a solution of methyltriphenylphosphonium bromide **3.17** (1.94 g, 5.44 mmol, 2.0 equiv) in THF (27.2 mL) was added NaH (60% dispersion in mineral oil, 188 mg, 5.17 mmol, 1.9 equiv) at -30 °C. The resulting solution was stirred at -30 °C for 3 h and then cooled to -78 °C. A solution of 2-chloropyridine-3-carbaldehyde **3.15** (385 mg, 2.72 mmol, 1.0 equiv) in THF (2.72 mL, 1.0 M) was added dropwise. The reaction mixture was stirred at -78 °C for 2 h and then at rt for 17 h before being quenched with a saturated aqueous solution of NH_4Cl. The two phases were separated and the aqueous layer was extracted with Et_2O. The combined organic phases were dried over Na_2SO_4, filtered and concentrated under reduced pressure. Purification by flash chromatography on silica gel (gradient of eluent Pentane/Et_2O = 100:0 to 9:1) afforded the title compound **3.18** as a colorless oil (134 mg, 35%).

- **IR** (neat): 1628, 1577, 1556, 1450, 1426, 1381, 1302, 1187, 1128, 1063, 1028, 987, 922 cm^{-1}
- **^{1}H NMR** (400 MHz, $CDCl_3$): δ 8.28 (dd, *J* = 4.6 and 2.0 Hz, 1H, H_5), 7.85 (dd, *J* = 7.7 and 2.0 Hz, 1H, H_3), 7.22 (dd, *J* = 7.7 and 4.6 Hz, 1H, H_4), 7.02 (dd, *J* = 17.6 and 11.0 Hz, 1H, H_6), 5.77 (d, *J* = 17.6 Hz, 1H, $H_{7'}$), 5.48 (d, *J* = 11.1 Hz, 1H, H_7)
- **^{13}C NMR** (100 MHz, $CDCl_3$): δ 150.0 (C_1), 148.7 (C_5), 135.0 (C_3), 132.4 (C_2), 132.1 (C_6), 122.8 (C_4), 118.8 (C_7)
- **MS** (EI, 70 eV) *m/z* (%): 141 (27), 139 (88), 104 (100), 103 (22), 78 (23), 77 (50), 76 (35), 51 (50), 50 (31)

3-Methyl-2-(piperidin-1-yl)pyridine (3.25)

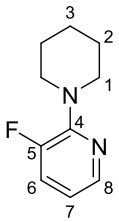


Formula: $C_{11}H_{16}N_2$ **Mass**: 176.3 g.mol^{-1}

Product **3.25** was prepared according to the general procedure **GP-I** from 2-chloro-3-picoline **3.19** (0.21 mL, 1.96 mmol, 1 equiv) and piperidine **3.7** (0.27 mL, 2.74 mmol, 1.4 equiv). Purification of the crude product by flash chromatography on silica gel (gradient of eluent PE/EtOAc = 100:0 to 9:1) afforded the title compound **3.25** as a yellow oil (333 mg, 96%).

- **IR** (neat): 1764, 1587, 1571, 1463, 1442, 1423, 1371, 1336, 1280, 1240, 1214, 1181, 1154, 1138, 1120, 1103, 1072, 1060, 1028, 990, 932 cm^{-1}
- **^{1}H NMR** (400 MHz, $CDCl_3$): δ 8.15 (dd, *J* = 4.9 and 1.7 Hz, 1H, H_8), 7.37 (brdd, *J* = 7.3 and 1.7 Hz, 1H, H_6), 6.81 (dd, *J* = 7.3 and 4.9 Hz, 1H, H_7), 3.07 (dd, *J* = 5.8 and 4.8 Hz, 4H, H_1), 2.26 (s, 3H, H_9), 1.74 – 1.67 (m, 4H, H_2), 1.63 – 1.57 (m, 2H, H_3)
- **^{13}C NMR** (100 MHz, $CDCl_3$): δ 163.0 (C_4), 145.3 (C_8), 139.2 (C_6), 125.3 (C_5), 117.5 (C_7), 51.1 (2C, C_1), 26.4 (2C, C_2), 24.8 (C_3), 18.4 (C_9)
- **MS** (EI, 70 eV) *m/z* (%): 176 (21), 133 (31), 121 (24), 120 (35), 119 (16), 108 (26), 94 (18), 93 (71), 92 (31), 84 (100), 65 (35)
- **HRMS**: Calculated for $C_{11}H_{17}N_2$ $[M+H]^+$: 177.1386, Found: 177.1388

3-Fluoro-2-(piperidin-1-yl)pyridine (3.26)

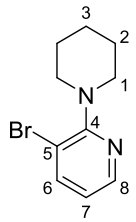


Formula: $C_{10}H_{13}FN_2$ **Mass**: 180.2 $g.mol^{-1}$

Product **3.26** was prepared according to the general procedure **GP-I** from 2-chloro-3-fluoropyridine **3.20** (0.26 mL, 2.66 mmol, 1 equiv) and piperidine **3.7** (0.37 mL, 3.73 mmol, 1.4 equiv). The reaction mixture was then concentrated under reduced pressure to afford the title compound **3.26** as a yellow oil (310 mg, 65%).

- **IR** (neat): 1604, 1561, 1473, 1460, 1449, 1380, 1244, 1213, 1181, 1122, 1090, 1069, 1026, 934 cm^{-1}
- **^{1}H NMR** (400 MHz, $CDCl_3$): δ 7.99 (m, 1H, H_7), 7.18 (m, 1H, H_6), 6.70 (m, 1H, H_8), 3.41 (dd, *J* = 6.0 and 4.7 Hz, 4H, H_1), 1.73 – 1.60 (m, 6H, $4H_2 + 2H_3$)
- **^{13}C NMR** (100 MHz, $CDCl_3$): δ 151.0 (d, *J* = 6.5 Hz, C_4), 150.3 (d, *J* = 256.8 Hz, C_5), 142.8 (d, *J* = 5.5 Hz, C_7), 123.0 (d, *J* = 19.3 Hz, C_6), 115.3 (d, *J* = 2.3 Hz, C_8), 49.1 (d, *J* = 5.3 Hz, 2C, C_1), 26.1 (2C, C_2), 24.9 (C_3)
- **MS** (EI, 70 eV) *m/z* (%): 180 (46), 79 (13), 152 (9), 151 (87), 139 (11), 137 (51), 125 (49), 124 (55), 112 (31), 111 (16), 98 (38), 97 (100), 96 (42), 84 (47), 76 (20), 70 (20), 56 (13), 55 (10)
- **HRMS**: Calculated for $C_{10}H_{14}FN_2$ $[M+H]^+$: 181.1136, Found: 181.1137

3-Bromo-2-(piperidin-1-yl)pyridine (3.27)

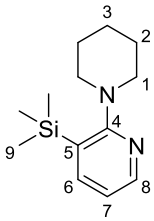


Formula: $C_{10}H_{13}BrN_2$ **Mass**: 241.1 g.mol^{-1}

Product **3.27** was prepared according to the general procedure **GP-I** from 3-bromo-2-chloropyridine **3.21** (300 mg, 1.56 mmol, 1 equiv) and piperidine **3.7** (0.22 mL, 2.18 mmol, 1.4 equiv). Purification of the crude product by flash chromatography on silica gel (gradient of eluent PE/Et_2O = 100:0 to 95:5) afforded the title compound **3.27** as a colorless oil (50 mg, 13%).

- **IR** (neat): 1575, 1541, 1467, 1439, 1374, 1271, 1241, 1198, 1154, 1137, 1106, 1076, 1010, 933 cm^{-1}
- **^{1}H NMR** (400 MHz, $CDCl_3$): δ 8.21 (dd, *J* = 4.7 and 1.7 Hz, 1H, H_8), 7.76 (dd, *J* = 7.7 and 1.7 Hz, 1H, H_6), 6.72 (dd, *J* = 7.7 and 4.7 Hz, 1H, H_7), 3.25 (dd, *J* = 5.8 and 4.9 Hz, 4H, H_1), 1.76 – 1.69 (m, 4H, H_2), 1.65 – 1.59 (m, 2H, H_3)
- **^{13}C NMR** (100 MHz, $CDCl_3$): δ 160.7 (C_4), 146.5 (C_8), 142.2 (C_6), 118.1 (C_7), 113.4 (C_5), 51.1 (2C, C_1), 26.1 (2C, C_2), 24.6 (C_3)
- **MS** (EI, 70 eV) *m/z* (%): 159 (40), 157 (12), 84 (100), 78 (73), 51 (11)
- **HRMS**: Calculated for $C_{10}H_{14}Br[79]N_2$ $[M+H]^+$: 241.0335, Found: 241.0337

2-(Piperidin-1-yl)-3-(trimethylsilyl)pyridine (3.28)



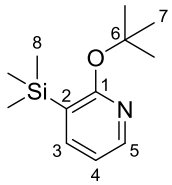
Formula: $C_{13}H_{22}N_2Si$ **Mass**: 234.4 g.mol^{-1}

Product **3.28** was prepared according to the general procedure **GP-I** from 2-chloro-3-(trimethylsilyl)pyridine **3.10** (350 mg, 1.88 mmol, 1 equiv) and piperidine **3.7** (0.26 mL, 2.64 mmol, 1.4 equiv). Purification by flash chromatography on silica gel (gradient of eluent Pentane/Et_2O = 100:0 to 97:3 to 95:5) afforded the title compound **3.28** as a brown oil (143 mg, 32%).

- **IR** (neat): 1559, 1441, 1405, 1371, 1309, 1244, 1210, 1150, 1104, 1085, 1062, 1028, 924, 835 cm^{-1}
- **^{1}H NMR** (400 MHz, $CDCl_3$): δ 8.39 (m, 1H, H_8), 7.76 (m, 1H, H_6), 7.01 (m, 1H, H_7), 2.94 (dd, *J* = 6.1 and 4.8 Hz, 4H, H_1), 1.73 – 1.66 (m, 4H, H_2), 1.61 – 1.54 (m, 2H, H_3), 0.30 (s, 9H, H_9)
- **^{13}C NMR** (100 MHz, $CDCl_3$): δ 170.5 (C_4), 149.4 (C_8), 145.0 (C_6), 130.6 (C_5), 120.0 (C_7), 53.4 (2C, C_1), 26.1 (2C, C_2), 24.3 (C_3), -0.31 (3C, C_9)

- **MS** (EI, 70 eV) *m/z* (%): 234 (8), 178 (6), 165 (9), 152 (7), 151 (7), 150 (13), 149 (10), 136 (15), 93 (6), 85 (6), 84 (100), 83 (8), 73 (5)
- **HRMS**: Calculated for $C_{13}H_{23}N_2Si$ $[M+H]^+$: 235.1625, Found: 235.1624

2-(*tert*-Butoxy)-3-(trimethylsilyl)pyridine (3.29)

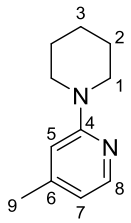


Formula: $C_{12}H_{21}NOSi$ **Mass**: 223.4 g.mol^{-1}

Product **3.29** was obtained as a by-product during the previously described formation of **3.28**. Purification by flash chromatography on silica gel (Pentane/Et_2O = 100:0 to 97:3) afforded the title compound **3.29** as a by-product as a colorless oil (125 mg, 30%).

- **IR** (neat): 1624, 1580, 1558, 1467, 1433, 1409, 1374, 1282, 1239, 1210, 1172, 1137, 1118, 1094, 1060, 1028, 1004, 934, 908 cm^{-1}
- **^{1}H NMR** (400 MHz, $CDCl_3$): δ 8.09 (m, 1H, H_3), 7.59 (m, 1H, H_5), 6.76 (m, 1H, H_4), 1.61 (s, 9H, H_7), 0.26 (s, 9H, H_8)
- **^{13}C NMR** (100 MHz, $CDCl_3$): δ 168.5 (C_1), 148.5 (C_3), 145.1 (C_5), 124.0 (C_2), 117.0 (C_4), 80.4 (C_6), 29.8 (3C, C_7), -0.4 (3C, C_8)
- **MS** (EI, 70 eV) *m/z* (%): 223 (0.5), 167 (15), 154 (4), 153 (13), 152 (100), 136 (4), 134 (4), 108 (3), 83 (3), 73 (3), 57 (6)
- **HRMS**: Calculated for $C_{12}H_{22}NOSi$ $[M+H]^+$: 224.1465, Found: 224.1463

4-Methyl-2-(piperidin-1-yl)pyridine (3.31)



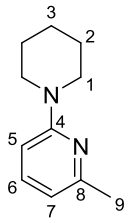
Formula: $C_{11}H_{16}N_2$ **Mass**: 176.3 g.mol^{-1}

Product **3.31** was prepared according to the general procedure **GP-I** from 2-chloro-4-picoline **3.22** (300 mg, 2.35 mmol, 1 equiv) and piperidine **3.7** (0.32 mL, 3.29 mmol, 1.4 equiv). Purification by flash chromatography on silica gel (gradient of eluent Pentane/Et_2O = 100:0 to 9:1) afforded the title compound **3.31** as a yellow oil (414 mg, quant.).

- **IR** (neat): 3409, 1648, 1601, 1555, 1482, 1439, 1378, 1358, 1325, 1305, 1271, 1250, 1222, 1191, 1159, 1127, 1102, 1054, 1024, 1005, 981, 952 cm^{-1}
- **^{1}H NMR** (400 MHz, $CDCl_3$): δ 8.03 (d, *J* = 5.1 Hz, 1H, H_8), 6.46 (brs, 1H, H_5), 6.41 (brd, *J* = 5.1 Hz, 1H, H_7), 3.50 (brs_{app}, 4H, H_1), 2.24 (s, 3H, H_9), 1.63 (brs_{app}, 6H, $4H_2 + 2H_3$)
- **^{13}C NMR** (100 MHz, $CDCl_3$): δ 160.2 (C_4), 148.2 (C_6), 147.7 (C_8), 114.2 (C_7), 107.7 (C_5), 46.6 (2C, C_1), 25.7 (2C, C_2), 24.9 (C_3), 21.6 (C_9)

- **MS** (EI, 70 eV) *m/z* (%): 176 (72), 175 (18), 147 (95), 133 (45), 121 (48), 120 (43), 108 (22), 94 (26), 93 (100), 92 (31), 84 (78), 65 (34)
- **HRMS**: Calculated for $C_{11}H_{17}N_2$ $[M+H]^+$: 177.1386, Found: 177.1387

2-Methyl-6-(piperidin-1-yl)pyridine (3.32)

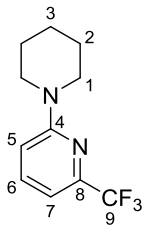


Formula: $C_{11}H_{16}N_2$ **Mass**: 176.3 g.mol^{-1}

Product **3.32** was prepared according to the general procedure **GP-I** from 6-chloro-2-picoline **3.23** (0.30 mL, 2.74 mmol, 1 equiv) and piperidine **3.7** (0.38 mL, 3.84 mmol, 1.4 equiv). The reaction mixture was then concentrated under reduced pressure to afford the title compound **3.32** as a yellow oil (479 mg, 99%).

- **IR** (neat): 1587, 1472, 1459, 1445, 1381, 1268, 1252, 1218, 1169, 1126, 1092, 1072, 1023, 980, 948 cm^{-1}
- **^{1}H NMR** (400 MHz, $CDCl_3$): δ 7.34 (dd, *J* = 8.4 and 7.3 Hz, 1H, H_6), 6.45 – 6.42 (m, 2H, H_5 + H_7), 3.53 – 3.48 (m, 4H, H_1), 2.39 (s, 3H, H_9), 1.66 – 1.62 (m, 6H, $4H_2$ + $2H_3$)
- **^{13}C NMR** (100 MHz, $CDCl_3$): δ 159.7 (C_4 or C_8), 156.8 (C_4 or C_8), 137.7 (C_6), 111.9 (C_7), 103.8 (C_5), 46.5 (2C, C_1), 25.7 (2C, C_2), 24.9 (C_3), 24.8 (C_9)
- **MS** (EI, 70 eV) *m/z* (%): 176 (46), 147 (70), 133 (45), 121 (47), 120 (49), 93 (100), 92 (41), 84 (79), 66 (32), 65 (49)
- **HRMS**: Calculated for $C_{11}H_{17}N_2$ $[M+H]^+$: 177.1386, Found: 177.1386

2-(Piperidin-1-yl)-6-(trifluoromethyl)pyridine (3.33)



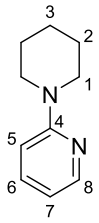
Formula: $C_{11}H_{13}F_3N_2$ **Mass**: 230.2 g.mol^{-1}

Product **3.33** was prepared according to the general procedure **GP-I** from 2-chloro-6-(trifluoromethyl)pyridine **3.24** (498 mg, 2.74 mmol, 1 equiv) and piperidine **3.7** (0.38 mL, 3.84 mmol, 1.4 equiv). The reaction mixture was then concentrated under reduced pressure to afford the title compound **3.33** as a colorless oil (496 mg, 79%).

- **IR** (neat): 1605, 1569, 1488, 1465, 1446, 1393, 1329, 1269, 1253, 1185, 1169, 1128, 1108, 1084, 1051, 1025, 978, 949 cm^{-1}
- **^{1}H NMR** (400 MHz, $CDCl_3$): δ 7.52 (dd, *J* = 8.7 and 7.3 Hz, 1H, H_6), 6.86 (d, *J* = 7.3 Hz, 1H, H_7), 6.76 (d, *J* = 8.7 Hz, 1H, H_5), 3.61 – 3.55 (m, 4H, H_1), 1.69 – 1.60 (m, 6H, $4H_2$ + $2H_3$)

- **^{13}C NMR** (100 MHz, $CDCl_3$): δ 159.1 (C_4), 146.5 (q, *J* = 34.0 Hz, C_8), 138.2 (C_6), 121.9 (q, *J* = 274.0 Hz, C_9), 109.5 (C_5), 108.1 (q, *J* = 2.7 Hz, C_7), 46.0 (2C, C_1), 25.6 (2C, C_2), 24.8 (C_3)
- **MS** (EI, 70 eV) *m/z* (%): 230 (39), 147 (100)
- **HRMS**: Calculated for $C_{11}H_{14}F_3N_2$ $[M+H]^+$: 231.1104, Found: 231.1102

2-(Piperidin-1-yl)pyridine (3.39)[400]

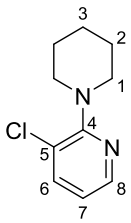


Formula: $C_{10}H_{14}N_2$ **Mass**: 162.2 g.mol^{-1}

To a solution of 2-bromopyridine **3.34** (0.48 mL, 5.0 mmol, 1.0 equiv) in ethylene glycol (1.5 mL, 3.3 M) was added piperidine **3.7** (1.48 mL, 15.0 mmol, 3.0 equiv). The resulting solution was heated at 150 °C under micro-wave irradiation for 2 h and then cooled to rt before the addition of CH_2Cl_2 and H_2O. The two phases were separated and the aqueous layer was extracted with CH_2Cl_2. The combined organic phases were dried over Na_2SO_4, filtered and concentrated under reduced pressure. Purification by flash chromatography on silica gel (gradient of eluent PE/EtOAc = 100:0 to 99:1 to 98:2) afforded the title compound **3.39** as a yellow oil (775 mg, 96%).

- **IR** (neat): 1592, 1561, 1481, 1435, 1384, 1365, 1310, 1244, 1223, 1164, 1129, 1094, 1051, 1025, 978, 931 cm^{-1}
- **^{1}H NMR** (400 MHz, $CDCl_3$): δ 8.17 (ddd, *J* = 4.9, 2.0 and 1.0 Hz, 1H, H_8), 7.43 (ddd, *J* = 8.6, 7.1 and 2.0 Hz, 1H, H_6), 6.64 (brd, *J* = 8.6 Hz, 1H, H_5), 6.55 (ddd, *J* = 7.1, 4.9 and 1.0 Hz, 1H, H_7), 3.54 – 3.49 (m, 4H, H_1), 1.66 – 1.62 (m, 6H, $4H_2 + 2H_3$)
- **^{13}C NMR** (100 MHz, $CDCl_3$): δ 159.9 (C_4), 148.1 (C_8), 137.4 (C_6), 112.5 (C_7), 107.2 (C_5), 46.4 (2C, C_1), 25.7 (2C, C_2), 24.9 (C_3)
- **MS** (EI, 70 eV) *m/z* (%): 162 (55), 161 (14), 134 (10), 133 (89), 119 (45), 107 (45), 106 (35), 94 (21), 93 (11), 84 (59), 80 (25), 79 (100), 78 (49), 67 (9), 56 (10), 52 (21), 51 (23)

3-Chloro-2-(piperidin-1-yl)pyridine (3.40)[488]



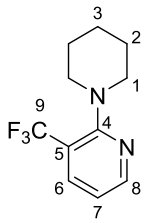
Formula: $C_{10}H_{13}ClN_2$ **Mass**: 196.7 g.mol^{-1}

To a solution of 2,3-dichloropyridine **3.35** (1.00 g, 6.76 mmol, 1.0 equiv) in toluene (7.0 mL, 1.0 M) was added piperidine **3.7** (2.00 mL, 20.3 mmol, 3.0 equiv). The resulting solution was refluxed for 48 h and then cooled to rt before the addition of CH_2Cl_2 and a saturated aqueous solution of $NaHCO_3$. The two phases were separated and the aqueous layer was extracted with CH_2Cl_2. The combined organic phases were washed with H_2O and brine, dried over Na_2SO_4, filtered and concentrated under

reduced pressure. Purification by flash chromatography on silica gel (gradient of eluent Pentane/Et_2O = 100:0 to 95:5) afforded the title compound **3.40** as a clear yellow oil (1.27 g, 96%).

- **IR** (neat): 1577, 1548, 1469, 1433, 1375, 1273, 1242, 1199, 1156, 1137, 1127, 1110, 1076, 1067, 1025, 934 cm^{-1}
- **^{1}H NMR** (400 MHz, $CDCl_3$): δ 8.15 (dd, *J* = 4.8 and 1.5 Hz, 1H, H_8), 7.54 (m, 1H, H_6), 6.78 (m, 1H, H_7), 3.26 (dd, *J* = 5.9 and 4.6 Hz, 4H, H_1), 1.75 – 1.66 (m, 4H, H_2), 1.65 – 1.58 (m, 2H, H_3)
- **^{13}C NMR** (100 MHz, $CDCl_3$): δ 159.6 (C_4), 145.8 (C_8), 138.7 (C_6), 123.0 (C_5), 117.5 (C_7), 50.6 (2C, C_1), 26.1 (2C, C_2), 24.6 (C_3)
- **MS** (EI, 70 eV) *m/z* (%): 196 (35), 169 (20), 167 (62), 155 (24), 153 (52), 141 (44), 140 (45) , 128 (46), 115 (35), 114 (45), 113 (100), 112 (36), 84 (93), 78 (51), 76 (37), 56 (21), 51 (27)

2-(Piperidin-1-yl)-3-(trifluoromethyl)pyridine (3.41)[433]

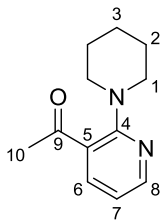


Formula: $C_{11}H_{13}F_3N_2$ **Mass**: 230.2 $g.mol^{-1}$

Product **3.41** was prepared according to the general procedure **GP-II** from 2-chloro-3-(trifluoromethyl)pyridine **3.36** (1.5 g, 8.26 mmol, 1.0 equiv) and piperidine **3.7** (1.63 mL, 16.5 mmol, 2.0 equiv) at 180 °C for 2 h. Purification by flash chromatography on silica gel (gradient of eluent PE/EtOAc = 100:0 to 98:2 to 97:3) afforded the title compound **3.41** as a colorless oil (1.75 g, 92%).

- **IR** (neat): 1592, 1561, 1478, 1443, 1376, 1307, 1250, 1236, 1205, 1163, 1126, 1100, 1079, 1065, 1022, 934 cm^{-1}
- **^{1}H NMR** (400 MHz, $CDCl_3$): δ 8.40 (dd, *J* = 4.8 and 1.7 Hz, 1H, H_8), 7.82 (dd, *J* = 7.8 and 1.7 Hz, 1H, H_6), 6.92 (brdd, *J* = 7.8 and 4.8 Hz, 1H, H_7), 3.22 (dd, *J* = 5.9 and 4.0 Hz, 4H, H_1), 1.73 – 1.65 (m, 4H, H_2), 1.64 – 1.57 (m, 2H, H_3)
- **^{13}C NMR** (100 MHz, $CDCl_3$): δ 160.7 (C_4), 151.0 (C_8), 137.4 (q, *J* = 4.8 Hz, C_6), 124.2 (q, *J* = 271.6 Hz, C_9), 116.8 (q, *J* = 31.5 Hz, C_5), 116.3 (C_7), 52.1 (2C, C_1), 26.1 (2C, C_2), 24.6 (C_3)
- **MS** (EI, 70 eV) *m/z* (%): 230 (28), 201 (32), 187 (32), 181 (11), 175 (12), 174 (10), 162 (16), 148 (30), 147 (64), 146 (15), 128 (27), 127 (15), 126 (11), 84 (100), 56 (17), 55 (11)

1-(2-(Piperidin-1-yl)pyridin-3-yl)ethan-1-one (3.42)[489]

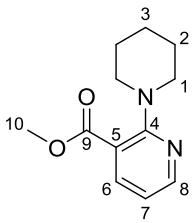


Formula: $C_{12}H_{16}N_2O$ **Mass**: 204.3 $g.mol^{-1}$

A flask containing 1-(2-chloropyridin-3-yl)ethan-1-one **3.14** (250 mg, 1.61 mmol, 1 equiv), piperidine **3.7** (0.48 mL, 4.82 mmol, 3.0 equiv) and DMF (6.45 mL, 0.25 M) was heated under micro-wave irradiation at 200 °C for 20 min and then cooled to rt. Purification by flash chromatography on silica gel (gradient of eluent Pentane/Et_2O = 100:0 to 8:2) afforded the title compound **3.42** as a yellow oil (200 mg, 61%).

- **IR** (neat): 1677, 1579, 1553, 1475, 1431, 1372, 1354, 1284, 1235, 1200, 1134, 1103, 1067, 1026, 933 cm^{-1}
- **^{1}H NMR** (400 MHz, $CDCl_3$): δ 8.27 (dd, *J* = 4.8 and 2.0 Hz, 1H, H_8), 7.69 (dd, *J* = 7.5 and 2.0 Hz, 1H, H_6), 6.78 (dd, *J* = 7.5 and 4.8 Hz, 1H, H_7), 3.28 (dd, *J* = 5.9 and 4.4 Hz, 4H, H_1), 2.55 (s, 3H, H_{10}), 1.71 – 1.59 (m, 6H, $4H_2 + 2H_3$)
- **^{13}C NMR** (100 MHz, $CDCl_3$): δ 202.2 (C_9), 160.2 (C_4), 150.0 (C_8), 138.6 (C_6), 125.0 (C_5), 115.0 (C_7), 51.7 (2C, C_1), 27.7 (C_{10}), 25.9 (2C, C_2), 24.5 (C_3)
- **MS** (EI, 70 eV) *m/z* (%): 204 (33), 189 (42), 187 (9), 161 (8), 136 (8), 106 (9), 84 (100), 79 (51), 78 (43), 51 (9)

Methyl 2-(piperidin-1-yl)nicotinate (3.43)

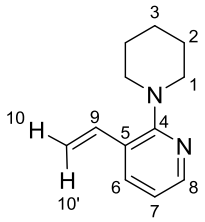


Formula: $C_{12}H_{16}N_2O_2$ **Mass**: 220.3 $g.mol^{-1}$

To a solution of methyl 2-chloronicotinate **3.16** (100 mg, 0.58 mmol, 1.0 equiv) in DMF (1.0 mL, 0.6 M) were added piperidine **3.7** (0.12 mL, 1.17 mmol, 2.0 equiv) and K_2CO_3 (161 mg, 1.17 mmol, 2.0 equiv). The resulting solution was heated at 110 °C for 17 h and then cooled to rt. Purification by flash chromatography on silica gel (gradient of eluent PE/Et_2O = 100:0 to 9:1) afforded the title compound **3.43** as a colorless oil (84 mg, 65%).

- **IR** (neat): 1713, 1584, 1553, 1480, 1438, 1362, 1295, 1252, 1232, 1204, 1158, 1084, 1133, 1115, 1084, 1052, 1027, 936 cm^{-1}
- **^{1}H NMR** (400 MHz, $CDCl_3$): δ 8.25 (m, 1H, H_8), 7.92 (m, 1H, H_6), 6.67 (dd, *J* = 7.5 and 4.8 Hz, 1H, H_7), 3.88 (s, 3H, H_{10}), 3.38 – 3.33 (m, 4H, H_1), 1.69 – 1.62 (m, 6H, $4H_2 + 2H_3$)
- **^{13}C NMR** (100 MHz, $CDCl_3$): δ 168.4 (C_9), 159.7 (C_4), 150.6 (C_8), 140.8 (C_6), 113.6 (C_5), 113.4 (C_7), 52.2 (C_{10}), 50.5 (2C, C_1), 26.0 (2C, C_2), 24.7 (C_3)
- **MS** (EI, 70 eV) *m/z* (%): 220 (29), 205 (50), 177 (21), 164 (24), 159 (39), 152 (47), 133 (27), 106 (29), 84 (100), 79 (67), 78 (57), 51 (22)
- **HRMS**: Calculated for $C_{12}H_{17}N_2O_2$ $[M+H]^+$: 221.1285, Found: 221.1283

2-(Piperidin-1-yl)-3-vinylpyridine (3.44)

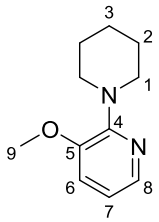


Formula: $C_{12}H_{16}N_2$ **Mass**: 188.3 g.mol^{-1}

To a solution of 2-chloro-3-vinylpyridine **3.18** (120 mg, 0.86 mmol, 1.0 equiv) in DMF (1.0 mL, 0.9 M) were added piperidine **3.7** (0.12 mL, 1.20 mmol, 1.4 equiv) and K_2CO_3 (237 mg, 1.72 mmol, 2.0 equiv). The resulting solution was heated at 110 °C for 65 h and then cooled to rt. Purification by flash chromatography on silica gel (gradient of eluent PE/Et_2O = 100:0 to 99:1 to 98:2) afforded the title compound **3.44** as a yellow oil (41 mg, 25%).

- **IR** (neat): 1624, 1580, 1558, 1467, 1433, 1409, 1374, 1282, 1239, 1210, 1172, 1137, 1118, 1094, 1060, 1028, 1004, 934, 908 cm^{-1}
- **^{1}H NMR** (400 MHz, $CDCl_3$): δ 8.19 (m, 1H, H_8), 7.65 (dd, *J* = 7.5 and 1.9 Hz, 1H, H_6), 6.85 (m, 1H, H_7), 6.78 (dd, *J* = 17.8 and 11.0 Hz, 1H, H_9), 5.68 (dt_{app}, *J* = 17.8 and 1.4 Hz, 1H, $H_{10'}$), 5.28 (dt_{app}, *J* = 11.0 and 1.1 Hz, 1H, H_{10}), 3.15 (dd, *J* = 6.1 and 4.8 Hz, 4H, H_1), 1.73 – 1.65 (m, 4H, H_2), 1.64 – 1.56 (m, 2H, H_3)
- **^{13}C NMR** (100 MHz, $CDCl_3$): δ 161.4 (C_4), 146.9 (C_8), 135.1 (C_6), 134.3 (C_9), 125.0 (C_5), 117.2 (C_7), 114.1 (C_{10}), 51.5 (2C, C_1), 26.3 (2C, C_2), 24.7 (C_3)
- **MS** (EI, 70 eV) *m/z* (%): 188 (40), 187 (50), 173 (44), 159 (37), 145 (52), 132 (50), 131 (100), 119 (33), 104 (36), 84 (36), 79 (35), 77 (36), 51 (32)
- **HRMS**: Calculated for $C_{12}H_{17}N_2$ $[M+H]^+$: 189.1386, Found: 189.1384

3-Methoxy-2-(piperidin-1-yl)pyridine (3.45)

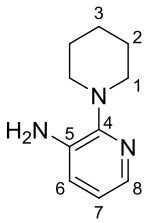


Formula: $C_{11}H_{16}N_2O$ **Mass**: 192.3 g.mol^{-1}

To a solution of 2-chloro-3-methoxypyridine **3.37** (250 mg, 1.74 mmol, 1.0 equiv) in NMP (9.7 mL, 0.2 M) were added piperidine **3.7** (0.34 mL, 3.48 mmol, 2.0 equiv) and Et_3N (0.48 mL, 3.48 mmol, 2.0 equiv). The resulting solution was heated at 220 °C under micro-wave irradiation for 1 h and then cooled to rt before the addition of a saturated aqueous solution of $NaHCO_3$. The two phases were separated and the aqueous layer was extracted with EtOAc. The combined organic phases were washed with H_2O and brine, dried over Na_2SO_4, filtered and concentrated under reduced pressure. Purification by flash chromatography on silica gel (gradient of eluent Pentane/Et_2O = 100:0 to 95:5 to 9:1 to 85:15) afforded the title compound **3.45** as a yellow oil (50 mg, 15%).

- **IR** (neat): 1588, 1460, 1446, 1432, 1378, 1297, 1269, 1240, 1217, 1198, 1180, 1155, 1125, 1107, 1078, 1018 cm^{-1}
- **^{1}H NMR** (400 MHz, $CDCl_3$): δ 7.86 (dd, *J* = 4.8 and 1.5 Hz, 1H, H_8), 7.00 (dd, *J* = 7.8 and 1.5 Hz, 1H, H_6), 6.80 (dd, *J* = 7.8 and 4.8 Hz, 1H, H_7), 3.84 (s, 3H, H_9), 3.29 (dd, *J* = 6.4 and 4.2 Hz, 4H, H_1), 1.75 – 1.68 (m, 4H, H_2), 1.64 – 1.58 (m, 2H, H_3)
- **^{13}C NMR** (100 MHz, $CDCl_3$): δ 153.4 (C_4), 147.2 (C_5), 138.9 (C_8), 117.3 (C_6), 116.7 (C_7), 55.3 (C_9), 49.8 (2C, C_1), 26.2 (2C, C_2), 24.9 (C_3)
- **MS** (EI, 70 eV) *m/z* (%): 192 (38), 163 (26), 149 (35), 137 (20), 136 (54), 123 (32), 108 (44), 84 (100), 79 (35), 78 (25)
- **HRMS**: Calculated for $C_{11}H_{17}N_2O$ $[M+H]^+$: 193.1335, Found: 193.1337

2-(Piperidin-1-yl)pyridin-3-amine (3.46)

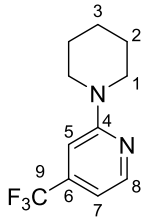


Formula: $C_{10}H_{15}N_3$ **Mass**: 177.3 $g.mol^{-1}$

A flask containing 3-amino-2-chloropyridine **3.38** (651 mg, 5.06 mmol, 1 equiv) and piperidine **3.7** (1.00 mL, 10.1 mmol, 2.0 equiv) was sealed and heated at 140 °C for 19 h. Purification by flash chromatography on silica gel (gradient of eluent Pentane/Et_2O = 100:0 to 9:1 to 85:15 to 8:2) afforded the title compound **3.46** as a colorless oil (376 mg, 42%).

- **IR** (neat): 3424, 3307, 3057, 1605, 1532, 1447, 1376, 1337, 1305, 1268, 1237, 1201, 1136, 1111, 1071, 1029, 931 cm^{-1}
- **^{1}H NMR** (400 MHz, $CDCl_3$): δ 7.79 (m, 1H, H_8), 6.92 (m, 1H, H_6), 6.80 (m, 1H, H_7), 3.79 (brs, 2H, NH_2), 3.06 – 3.00 (m, 4H, H_1), 1.74 – 1.66 (m, 4H, H_2), 1.64 – 1.56 (m, 2H, H_3)
- **^{13}C NMR** (100 MHz, $CDCl_3$): δ 152.5 (C_4), 137.7 (C_8), 135.7 (C_5), 121.4 (C_6), 119.3 (C_7), 50.3 (2C, C_1), 26.7 (2C, C_2), 24.7 (C_3)
- **MS** (EI, 70 eV) *m/z* (%): 177 (36), 148 (33), 121 (98), 120 (53), 109 (39), 94 (41), 93 (34), 84 (100), 67 (33)
- **HRMS**: Calculated for $C_{10}H_{16}N_3$ $[M+H]^+$: 178.1339, Found: 178.1341

2-(Piperidin-1-yl)-4-(trifluoromethyl)pyridine (3.48)



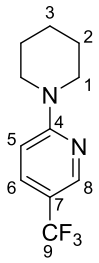
Formula: $C_{11}H_{13}F_3N_2$ **Mass**: 230.2 $g.mol^{-1}$

Product **3.48** was prepared according to the general procedure **GP-II** from 2-chloro-4-(trifluoromethyl)pyridine **3.47** (500 mg, 2.75 mmol, 1.0 equiv) and piperidine **3.7** (0.54 mL,

5.51 mmol, 2.0 equiv) at 180 °C for 2 h. Purification by flash chromatography on silica gel (gradient of eluent Pentane/Et_2O = 100:0 to 98:2 to 96:4) afforded the title compound **3.48** as a yellow oil (634 mg, quant.).

- **IR** (neat): 1607, 1562, 1486, 1440, 1319, 1299, 1279, 1245, 1167, 1126, 1089, 1049, 1025, 978, 948 cm^{-1}
- **^{1}H NMR** (400 MHz, $CDCl_3$): δ 8.27 (d, *J* = 5.2 Hz, 1H, H_8), 6.78 (s, 1H, H_5), 6.69 (d, *J* = 5.2 Hz, 1H, H_7), 3.61 – 3.55 (m, 4H, H_1), 1.70 – 1.61 (m, 6H, $4H_2 + 2H_3$)
- **^{13}C NMR** (100 MHz, $CDCl_3$): δ 159.6 (C_4), 149.3 (C_8), 139.7 (q, *J* = 33.2 Hz, C_6), 123.5 (q, *J* = 273.1 Hz, C_9), 107.3 (q, *J* = 3.1 Hz, C_7), 102.5 (q, *J* = 4.0 Hz, C_5), 46.2 (2C, C_1), 25.6 (2C, C_2), 24.8 (C_3)
- **MS** (EI, 70 eV) *m/z* (%): 230 (77), 229 (22), 201 (100), 187 (48), 175 (41), 174 (34), 162 (20), 148 (29), 147 (88), 146 (30), 84 (47)
- **HRMS**: Calculated for $C_{11}H_{14}F_3N_2$ $[M+H]^+$: 231.1104, Found: 231.1103

2-(Piperidin-1-yl)-5-(trifluoromethyl)pyridine (3.50)[493]

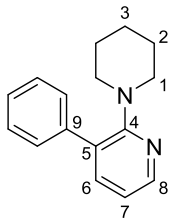


Formula: $C_{11}H_{13}F_3N_2$ **Mass**: 230.2 $g.mol^{-1}$

To a solution of 2-chloro-5-trifluoromethylpyridine **3.49** (350 mg, 1.93 mmol, 1.0 equiv) in *p*-xylene (0.64 mL, 3.0 M) were added piperidine **3.7** (0.21 mL, 2.12 mmol, 1.1 equiv), K_2CO_3 (333 mg, 2.41 mmol, 1.25 equiv) and $CoCl_2$ (47 mg, 0.36 mmol, 20 mol %). The resulting solution was heated at 135 °C for 4 h and then cooled to rt and diluted with EtOAc. The organic phase was washed with brine, dried over Na_2SO_4, filtered and concentrated under reduced pressure. Purification by flash chromatography on silica gel (gradient of eluent PE/Et_2O = 100:0 to 95:5) afforded the title compound **3.50** as a colorless oil (346 mg, 78%).

- **IR** (neat): 1612, 1558, 1513, 1423, 1392, 1331, 1314, 1279, 1248, 1220, 1172, 1160, 1109, 1080, 1024, 934 cm^{-1}
- **^{1}H NMR** (400 MHz, $CDCl_3$): δ 8.37 (s, 1H, H_8), 7.57 (dd, *J* = 9.1 and 2.7 Hz, 1H, H_6), 6.62 (d, *J* = 9.1 Hz, 1H, H_5), 3.62 (dd, *J* = 6.0 and 4.0 Hz, 4H, H_1), 1.72 – 1.59 (m, 6H, $4H_2 + 2H_3$)
- **^{13}C NMR** (100 MHz, $CDCl_3$): δ 160.5 (C_4), 145.9 (q, *J* = 4.4 Hz, C_8), 134.4 (q, *J* = 3.3 Hz, C_6), 124.9 (q, *J* = 269.9 Hz, C_9), 114.2 (q, *J* = 33.0 Hz, C_7), 105.6 (C_5), 46.0 (2C, C_1), 25.6 (2C, C_2), 24.8 (C_3)
- **MS** (EI, 70 eV) *m/z* (%): 230 (55), 201 (81), 187 (44), 175 (39), 174 (28), 148 (30), 147 (100), 146 (43), 127 (23), 84 (59)

3-Phenyl-2-(piperidin-1-yl)pyridine (3.51)[494]

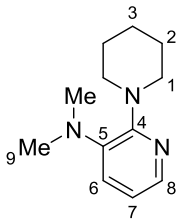


Formula: $C_{16}H_{18}N_2$ **Mass**: 328.3 g.mol^{-1}

To a flask containing 3-chloro-2-(piperidin-1-yl)pyridine **3.40** (300 mg, 1.53 mmol, 1 equiv) were added phenylboronic acid **3.2** (558 mg, 4.58 mmol, 3.0 equiv), K_2CO_3 (422 mg, 3.05 mmol, 2 equiv), $Pd(OAc)_2$ (3.43 mg, 0.02 mmol, 1 mol %), 2-(dicyclohexylphosphino)-2',4',6'-triisopropylbiphenyl (XPhos) (14.5 mg, 0.03 mmol, 2 mol %) and toluene (5.2 mL, 0.3 M). The flask was sealed and stirred at 110 °C for 17 h. Purification of the crude product by flash chromatography on silica gel (gradient of eluent Pentane/Et_2O = 100:0 to 98:2 to 97:3 to 96:4) afforded the title compound **3.51** as a colorless oil (287 mg, 79%).

- **IR** (neat): 1581, 1559, 1494, 1467, 1441, 1421, 1374, 1270, 1239, 1200, 1154, 1136, 1123, 1102, 1072, 1027, 1005, 992, 931 cm^{-1}
- **^{1}H NMR** (400 MHz, $CDCl_3$): δ 8.20 (m, 1H, H_8), 7.61 – 7.56 (m, 2H, H_{Ph}), 7.45 – 7.36 (m, 3H, H_6 + 2H_{Ph}), 7.30 (m, 1H, H_{Ph}), 6.86 (m, 1H, H_7), 3.04 (brs$_{app}$, 4H, H_1), 1.46 (brs$_{app}$, 6H, 4H_2 + 2H_3)
- **^{13}C NMR** (100 MHz, $CDCl_3$): δ 160.8 (C_4), 146.5 (C_8), 140.7 (C_9), 139.5 (C_6), 128.7 (2C, C_{Ph}), 127.9 (2C, C_{Ph}), 127.3 (C_5), 127.2 (C_{Ph}), 116.5 (C_7), 50.3 (2C, C_1), 25.8 (2C, C_2), 24.6 (C_3)
- **MS** (EI, 70 eV) *m/z* (%): 238 (40), 237 (100), 209 (17), 195 (16), 182 (20), 181 (23), 155 (15), 154 (32), 127 (34), 91 (15), 84 (99), 77 (14)

***N,N*-Dimethyl-2-(piperidin-1-yl)pyridin-3-amine (3.52)**



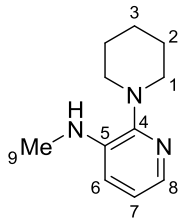
Formula: $C_{12}H_{19}N_3$ **Mass**: 205.3 g.mol^{-1}

To a solution of 2-(piperidin-1-yl)pyridin-3-amine **3.46** (100 mg, 0.56 mmol, 1.0 equiv) in DMF (1.41 mL, 0.4 M) were added Cs_2CO_3 (368 mg, 1.13 mmol, 2.0 equiv) and MeI (0.07 mL, 1.13 mmol, 2.0 equiv). The resulting solution was heated at 80 °C for 3 h before the addition of H_2O and EtOAc. The two phases were separated and the aqueous layer was extracted with EtOAc. The combined organic phases were washed with H_2O and brine, dried over Na_2SO_4, filtered and concentrated under reduced pressure. Purification by flash chromatography on silica gel (gradient of eluent PE/Et_2O = 100:0 to 97:3) afforded the title compound **3.52** as a brown oil (70 mg, 60%).

- **IR** (neat): 1577, 1432, 1375, 1352, 1319, 1258, 1236, 1207, 1190, 1150, 1137, 1120, 1096, 1076, 1052, 1027, 945 cm^{-1}

- **^{1}H NMR** (400 MHz, $CDCl_3$): δ 7.88 (dd, *J* = 4.8 and 1.6 Hz, 1H, H_8), 7.04 (dd, *J* = 7.8 and 1.6 Hz, 1H, H_6), 6.76 (dd, *J* = 7.8 and 4.6 Hz, 1H, H_7), 3.31 (dd, *J* = 5.9 and 4.4 Hz, 4H, H_1), 2.77 (s, 6H, H_9), 1.73 – 1.66 (m, 4H, H_2), 1.63 – 1.56 (m, 2H, H_3)
- **^{13}C NMR** (100 MHz, $CDCl_3$): δ 154.9 (C_4), 139.7 (C_5), 139.6 (C_8), 124.1 (C_6), 116.7 (C_7), 48.3 (2C, C_1), 40.8 (2C, C_9), 26.5 (2C, C_2), 25.1 (C_3)
- **MS** (EI, 70 eV) *m/z* (%): 205 (42), 190 (18), 148 (13), 134 (28), 133 (14), 122 (76), 121 (28), 119 (14), 107 (38), 93 (17), 84 (100), 79 (39), 78 (22)
- **HRMS**: Calculated for $C_{12}H_{20}N_3$ $[M+H]^+$: 206.1652, Found: 206.1649

_N_-Methyl-2-(piperidin-1-yl)pyridin-3-amine (3.53)

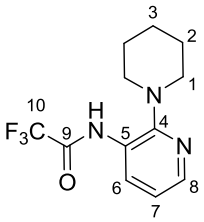


Formula: $C_{11}H_{17}N_3$ **Mass**: 191.3 g.mol^{-1}

Product **3.53** was obtained as a by-product during the previously described formation of **3.52**. Purification by flash chromatography on silica gel (gradient of eluent PE/Et_2O = 100:0 to 97:3 to 9:1) afforded the title compound **3.53** as a by-product as a white solid (13 mg, 12%).

- **m.p.**: 114 – 116 °C
- **^{1}H NMR** (400 MHz, $CDCl_3$): δ 7.71 (dd, *J* = 4.9 and 1.6 Hz, 1H, H_8), 6.90 (dd, *J* = 7.9 and 4.9 Hz, 1H, H_7), 6.78 (dd, *J* = 7.9 and 1.6 Hz, 1H, H_6), 4.38 (brs, 1H, NH), 2.98 (dd, *J* = 5.3 and 4.8 Hz, 4H, H_1), 2.83 (d, *J* = 5.3 Hz, 3H, H_9), 1.73 – 1.66 (m, 4H, H_2), 1.64 – 1.56 (m, 2H, H_3)
- **^{13}C NMR** (100 MHz, $CDCl_3$): δ 152.2 (C_4), 138.8 (C_5), 135.2 (C_8), 119.7 (C_7), 115.3 (C_6), 50.6 (2C, C_1), 30.6 (C_9), 26.7 (2C, C_2), 24.7 (C_3)
- **MS** (EI, 70 eV) *m/z* (%): 191 (41), 135 (74), 134 (47), 122 (12), 107 (13), 84 (100), 79 (59)
- **HRMS**: Calculated for $C_{11}H_{18}N_3$ $[M+H]^+$: 192.1495, Found: 192.1493

2,2,2-Trifluoro-_N_-(2-(piperidin-1-yl)pyridin-3-yl)acetamide (3.54)



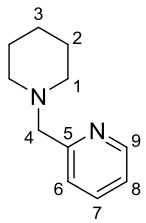
Formula: $C_{12}H_{14}F_3N_3O$ **Mass**: 273.3 g.mol^{-1}

To a solution of 2-(piperidin-1-yl)pyridin-3-amine **3.46** (168 mg, 0.95 mmol, 1.0 equiv) in CH_2Cl_2 (4. mL, 0.2 M) was added Et_3N (0.15 mL, 1.04 mmol, 1.1 equiv) at 0 °C. The resulting solution was stirred at 0 °C for 10 min and then trifluoroacetic anhydride (0.20 mL, 1.42 mmol, 1.5 equiv) was added dropwise. The resulting solution was stirred at rt for 12 h before the addition of a saturated aqueous solution of NH_4Cl. The two phases were separated and the aqueous layer was extracted with CH_2Cl_2. The combined organic phases were washed with brine, dried over Na_2SO_4, filtered and

concentrated under reduced pressure. Purification by flash chromatography on silica gel (gradient of eluent Pentane/Et_2O = 100:0 to 9:1) afforded the title compound **3.54** as a yellow oil (216 mg, 83%).

- **IR** (neat): 1732, 1595, 1577, 1524, 1429, 1374, 1289, 1240, 1204, 1145, 1113, 1095, 1060, 1029, 929, 901 cm^{-1}
- **^{1}H NMR** (400 MHz, $CDCl_3$): δ 9.05 (brs, 1H, NH), 8.52 (dd, *J* = 8.1 and 1.8 Hz, 1H, H_6), 8.19 (dd, *J* = 4.8 and 1.8 Hz, 1H, H_8), 7.09 (dd, *J* = 8.1 and 4.8 Hz, 1H, H_7), 2.97 (dd, *J* = 5.8 and 4.4 Hz, 4H, H_1), 1.78 – 1.71 (m, 4H, H_2), 1.67 – 1.59 (m, 2H, H_3)
- **^{13}C NMR** (100 MHz, $CDCl_3$): δ 154.8 (q, *J* = 37.3 Hz, C_9), 154.7 (C_4), 144.6 (C_8), 127.3 (C_6), 125.7 (C_5), 120.1 (C_7), 115.6 (q, *J* = 288.1 Hz, C_{10}), 51.7 (2C, C_1), 26.3 (2C, C_2), 24.0 (C_3)
- **MS** (EI, 70 eV) *m/z* (%): 273 (29), 256 (12), 244 (13), 217 (14), 204 (71), 136 (48), 121 (15), 120 (19), 84 (100), 69 (14), 56 (14)
- **HRMS**: Calculated for $C_{12}H_{15}F_3N_3O$ $[M+H]^+$: 274.1162, Found: 274.1163

2-(Piperidin-1-ylmethyl)pyridine (3.56)

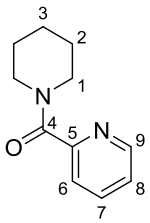


Formula: $C_{11}H_{16}N_2$ **Mass**: 176.3 $g.mol^{-1}$

To a solution of piperidine **3.7** (0.60 mL, 6.10 mmol, 1.0 equiv) in CH_3CN (18.3 mL, 0.3 M) were added 2-picolyl chloride hydrochloride **3.55** (1.00 g, 6.10 mmol, 1.0 equiv) and Et_3N (1.83 mL, 13.2 mmol, 2.2 equiv). The resulting solution was stirred at rt for 48 h before the addition of NaOH (1 N). The two phases were separated and the aqueous layer was extracted with CH_2Cl_2. The combined organic phases were dried over Na_2SO_4, filtered and concentrated under reduced pressure to afford the title compound **3.56** as a brown oil (926 mg, 86%).

- **IR** (neat): 1588, 1569, 1471, 1431, 1389, 1369, 1343, 1325, 1301, 1270, 1248, 1192, 1154, 1113, 1091, 1066, 1039, 993, 962 cm^{-1}
- **^{1}H NMR** (400 MHz, $CDCl_3$): δ 8.53 (d, *J* = 4.9 Hz, 1H, H_9), 7.62 (td_{app}, *J* = 7.6 and 1.8 Hz, 1H, H_7), 7.40 (d, *J* = 7.6 Hz, 1H, H_6), 7.12 (m, 1H, H_8), 3.60 (s, 2H, H_4), 2.42 (m, 4H, H_1), 1.58 (dq_{app}, *J* = 6.6 and 5.3 Hz, 4H, H_2), 1.47 – 1.39 (m, 2H, H_3)
- **^{13}C NMR** (100 MHz, $CDCl_3$): δ 159.3 (C_5), 149.2 (C_9), 136.4 (C_7), 123.3 (C_6), 121.9 (C_8), 65.6 (C_4), 54.9 (2C, C_1), 26.1 (2C, C_2), 24.4 (C_3)
- **HRMS**: Calculated for $C_{11}H_{17}N_2$ $[M+H]^+$: 177.1386, Found: 177.1384

Piperidin-1-yl(pyridin-2-yl)methanone (3.58)

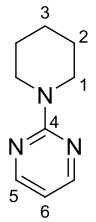


Formula: $C_{11}H_{14}N_2O$ **Mass**: 190.2 g.mol^{-1}

To a solution of trimethoxyphosphine (504 mg, 4.06 mmol, 1.5 equiv) in CH_2Cl_2 (20.3 mL, 0.13 M) were added at 0 °C picolinic acid **3.57** (500 mg, 4.06 mmol, 1.5 equiv), Et_3N (0.94 mL, 6.77 mmol, 2.5 equiv) and I_2 (1.03 g, 4.06 mmol, 1.5 equiv). The resulting solution was stirred at 0 °C for 10 min and piperidine **3.7** (0.27 mL, 2.71 mmol, 1.0 equiv) was added. The reaction mixture was stirred at 0 °C for 10 min and then at rt for 3 h before the addition of a saturated aqueous solution of $NaHCO_3$. The two phases were separated and the aqueous layer was extracted with CH_2Cl_2. The combined organic phases were washed with HCl (1 M), H_2O and then brine, dried over Na_2SO_4, filtered and concentrated under reduced pressure. Purification by flash chromatography on silica gel (gradient of eluent PE/EtOAc = 100:0 to 3:7) afforded the title compound **3.58** as a colorless oil as a 1:1 mixture of rotamers (a/b) in mixture with an impurity (280 mg, 54%).

- **IR** (neat): 3481, 1627, 1586, 1565, 1482, 1444, 1422, 1369, 1349, 1286, 1257, 1244, 1182, 1149, 1118, 1091, 1027, 1004, 955 cm^{-1}
- **^{1}H NMR** (400 MHz, $CDCl_3$): δ 8.56 (ddd, *J* = 4.9, 1.7 and 0.9 Hz, 1H, H_9), 7.75 (td_{app}, *J* = 7.7 and 1.7 Hz, 1H, H_7), 7.54 (d, *J* = 7.7 Hz, 1H, H_6), 7.29 (ddd, *J* = 7.7, 4.9 and 1.2 Hz, 1H, H_8), 3.71 (m, 2H, H_{1a}), 3.40 (m, 2H, H_{1b}), 1.69 – 1.62 (m, 4H, $2H_{2a}$ + $2H_3$), 1.57 – 1.50 (m, 2H, H_{2b})
- **^{13}C NMR** (100 MHz, $CDCl_3$): δ 167.7 (C_4), 154.9 (C_5), 148.5 (C_9), 137.0 (C_7), 124.2 (C_8), 123.3 (C_6), 48.3 (C_{1a}), 43.3 (C_{1b}), 26.5 (C_{2a}), 25.6 (C_{2b} or C_3), 24.6 (C_{2b} or C_3)
- **HRMS**: Calculated for $C_{11}H_{14}N_2ONa$ $[M+Na]^+$: 213.0998, Found: 213.0992

2-(Piperidin-1-yl)pyrimidine (3.1)[533]



Formula: $C_9H_{13}N_3$ **Mass**: 163.2 g.mol^{-1}

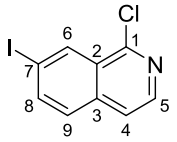
A flask containing 2-chloropyrimidine **3.59** (500 mg, 4.37 mmol, 1 equiv) and piperidine **3.7** (2.37 mL, 24.0 mmol, 5.5 equiv) was heated under micro-wave irradiation at 130 °C for 1 h. The reaction mixture was then cooled to rt, diluted with CH_2Cl_2, washed with a saturated aqueous solution of Na_2CO_3, H_2O and brine. The organic phase was dried over Na_2SO_4, filtered and concentrated under reduced pressure. Purification by flash chromatography on silica gel (gradient of eluent Pentane/Et_2O = 100:0 to 9:1 to 85:15) afforded the title compound **3.1** as a colorless oil (595 mg, 84%).

- **IR** (neat): 1582, 1543, 1499, 1461, 1441, 1391, 1359, 1304, 1268, 1255, 1218, 1177, 1143, 1083, 1026, 979, 943 cm^{-1}
- **^{1}H NMR** (400 MHz, $CDCl_3$): δ 8.29 – 8.25 (m, 2H, H_5), 6.40 (m, 1H, H_6), 3.80 – 3.74 (m, 4H, H_1), 1.70 – 1.63 (m, 2H, H_3), 1.63 – 1.55 (m, 4H, H_2)
- **^{13}C NMR** (100 MHz, $CDCl_3$): δ 161.8 (C_4), 157.8 (2C, C_5), 109.2 (C_6), 44.9 (2C, C_1), 25.8 (2C, C_2), 25.0 (C_3)

[533] Cherng, Y. J. *Tetrahedron* **2002**, *58*, 887-890.

- **MS** (EI, 70 eV) *m/z* (%): 163 (78), 148 (51), 134 (100), 122 (16), 120 (65), 108 (54), 107 (25), 95 (16), 84 (39), 81 (23), 80 (93), 79 (38), 55 (19), 54 (18), 53 (51)

1-Chloro-7-iodoisoquinoline (3.61)

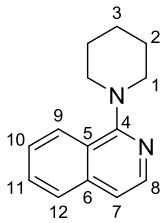


Formula: C_9H_5ClIN **Mass**: 289.5 g.mol^{-1}

To a solution of 7-bromo-1-chloroisoquinoline **3.60** (600 mg, 2.47 mmol, 1.0 equiv) in THF (6.0 mL) was added *n*-BuLi (2.0 M in hexane, 2.47 mL, 4.95 mmol, 2.0 equiv) at -78 °C (from yellow solution to green solution to brown solution). The resulting solution was stirred at -78 °C for 15 min and then, a solution of I_2 (1.26 g, 4.95 mmol, 2.0 equiv) in THF (3.6 mL) was added dropwise (from brown solution to yellow solution to orange solution). The reaction mixture was warmed to rt over 1 h and then, a saturated aqueous solution of $Na_2S_2O_3$ was added. The two phases were separated and the aqueous layer was extracted with Et_2O. The combined organic phases were washed with brine, dried over Na_2SO_4, filtered and concentrated under reduced pressure. Purification by flash chromatography on silica gel (gradient of eluent Pentane/Et_2O = 100:0 to 95:5 to 9:1) afforded the title compound **3.61** as a yellow solid (474 mg, 66%).

- **m.p.**: 114 – 116 °C
- **IR** (neat): 1609, 1573, 1539, 1480, 1430, 1370, 1330, 1283, 1249, 1222, 1169, 1148, 1066, 981 cm^{-1}
- **^{1}H NMR** (400 MHz, $CDCl_3$): δ 8.72 (s, 1H, H_6), 8.30 (m, 1H, H_5), 7.99 (dd, *J* = 8.7 and 1.9 Hz, 1H, H_8), 7.59 – 7.54 (m, 2H, H_4 + H_9)
- **^{13}C NMR** (100 MHz, $CDCl_3$): δ 150.2 (C_1), 142.2 (C_8), 140.1 (C_6), 136.6 (C_3), 135.4 (C_5), 128.5 (C_9), 128.3 (C_2), 120.7 (C_4), 94.2 (C_7)
- **MS** (EI, 70 eV) *m/z* (%): 291 (34), 289 (100), 254 (10), 164 (15), 162 (48), 127 (52), 126 (29), 100 (17), 99 (16), 75 (12), 74 (13), 50 (11)
- **HRMS**: Calculated for C_9H_6ClIN $[M+H]^+$: 289.9228, Found: 289.9230

1-(Piperidin-1-yl)isoquinoline (3.64)



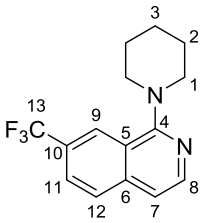
Formula: $C_{14}H_{16}N_2$ **Mass**: 212.3 g.mol^{-1}

A flask containing 1-chloroisoquinoline **3.63** (200 mg, 1.22 mmol, 1 equiv), piperidine **3.7** (0.36 mL, 3.67 mmol, 3.0 equiv) and dioxane (1.00 mL, 1.2 M) was heated under micro-wave irradiation at 170 °C for 1 h and then cooled to rt. The resulting mixture was then diluted with EtOAc and washed with a saturated aqueous solution of Na_2CO_3 and then H_2O. The organic phases were dried over Na_2SO_4, filtered and concentrated under reduced pressure. Purification by flash chromatography on silica gel

(gradient of eluent PE/Et_2O = 100:0 to 95:5) afforded the title compound **3.64** as a colorless oil (259 mg, quant.).

- **IR** (neat): 1619, 1586, 1557, 1499, 1468, 1448, 1402, 1369, 1319, 1300, 1269, 1258, 1240, 1220, 1202, 1156, 1140, 1115, 1100, 1072, 1054, 1032, 1011, 924 cm^{-1}
- **^{1}H NMR** (400 MHz, $CDCl_3$): δ 8.13 (d, *J* = 5.8 Hz, 1H, H_8), 8.09 (d, *J* = 8.2 Hz, 1H, H_9), 7.72 (d, *J* = 8.2 Hz, 1H, H_{12}), 7.58 (ddd, *J* = 8.2, 6.8 and 1.3 Hz, 1H, H_{11}), 7.49 (ddd, *J* = 8.2, 6.8 and 1.5 Hz, 1H, H_{10}), 7.20 (d, *J* = 5.8 Hz, 1H, H_7), 3.35 (dd, *J* = 5.9 and 4.9 Hz, 4H, H_1), 1.87 – 1.80 (m, 4H, H_2), 1.73 – 1.66 (m, 2H, H_3)
- **^{13}C NMR** (100 MHz, $CDCl_3$): δ 162.6 (C_4), 140.8 (C_8), 138.2 (C_6), 129.6 (C_{11}), 127.1 (C_{12}), 126.0 (C_9 or C_{10}), 125.9 (C_9 or C_{10}), 122.2 (C_5), 115.5 (C_7), 52.9 (2C, C_1), 26.4 (2C, C_2), 25.0 (C_3)
- **MS** (EI, 70 eV) *m/z* (%): 212 (27), 211 (36), 183 (38), 156 (43), 144 (24), 130 (24), 129 (100), 128 (46), 102 (22), 101 (25), 84 (77)
- **HRMS**: Calculated for $C_{14}H_{17}N_2$ $[M+H]^+$: 213.1386, Found: 213.1383

1-(Piperidin-1-yl)-7-(trifluoromethyl)isoquinoline (3.65)



Formula: $C_{15}H_{15}F_3N_2$ **Mass**: 280.3 $g.mol^{-1}$

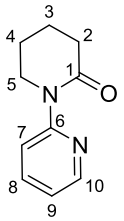
To a solution of trimethylsilyltrifluoromethyl (0.52 mL, 3.45 mmol, 5.0 equiv) in DMF (2.4 mL) were added KF (241 mg, 4.15 mmol, 6.0 equiv) and CuI (724 mg, 3.8 mmol, 5.5 equiv). A solution of 1-chloro-7-iodoisoquinoline **3.61** (200 mg, 0.69 mmol, 1.0 equiv) in DMF (0.8 mL) was then added and the resulting mixture was stirred at 120 °C for 1.5 h, then cooled to rt and diluted with EtOAc. The organic phase was washed three times with a saturated aqueous solution of KI, dried over Na_2SO_4, filtered and concentrated under reduced pressure. Purification by flash chromatography on silica gel (gradient of eluent Pentane/Et_2O = 100:0 to 95:5) afforded the intermediate **3.62** (97 mg, 61%).

A flask containing intermediate **3.62** (76 mg, 0.33 mmol, 1 equiv), piperidine **3.7** (0.10 mL, 0.98 mmol, 3.0 equiv) and dioxane (0.27 mL, 1.2 M) was heated under micro-wave irradiation at 170 °C for 1 h and then cooled to rt. The resulting mixture was then diluted with EtOAc and washed with a saturated aqueous solution of Na_2CO_3 and then H_2O. The organic phases were dried over Na_2SO_4, filtered and concentrated under reduced pressure. Purification by flash chromatography on silica gel (gradient of eluent Pentane/Et_2O = 100:0 to 9:1) afforded the title compound **3.65** as a yellow oil (62 mg, 67%).

- **IR** (neat): 1631, 1590, 1557, 1508, 1470, 1433, 1391, 1369, 1327, 1283, 1265, 1239, 1220, 1202, 1162, 1120, 1103, 1067, 1055, 1032, 1015, 922 cm^{-1}
- **^{1}H NMR** (400 MHz, $CDCl_3$): δ 8.37 (s, 1H, H_9), 8.22 (d, *J* = 5.8 Hz, 1H, H_8), 7.82 (d, *J* = 9.1 Hz, 1H, H_{12}), 7.75 (dd, *J* = 8.6 and 1.7 Hz, 1H, H_{11}), 7.23 (d, *J* = 5.8 Hz, 1H, H_7), 3.38 (m, 4H, H_1), 1.89 – 1.81 (m, 4H, H_2), 1.75 – 1.67 (m, 2H, H_3)

- **^{13}C NMR** (100 MHz, $CDCl_3$): δ 163.1 (C_4), 143.1 (C_8), 139.9 (C_6), 128.2 (C_{12}), 127.7 (q, *J* = 32.3 Hz, C_{10}), 125.4 (q, *J* = 2.8 Hz, C_{11}), 124.3 (q, *J* = 272.0 Hz, C_{13}), 123.9 (q, *J* = 4.3 Hz, C_9), 121.0 (C_5), 114.8 (C_7), 53.0 (2C, C_1), 26.2 (2C, C_2), 24.9 (C_3)
- **MS** (EI, 70 eV) *m/z* (%): 280 (47), 279 (53), 251 (89), 237 (34), 225 (24), 224 (48), 212 (27), 198 (9), 197 (92), 196 (32), 84 (100), 56 (15)
- **HRMS**: Calculated for $C_{15}H_{16}F_3N_2$ $[M+H]^+$: 281.1260, Found: 281.1259

1-(Pyridin-2-yl)piperidin-2-one (3.67)[413b]

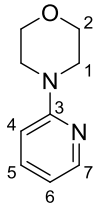


Formula: $C_{10}H_{12}N_2O$ **Mass**: 176.2 g.mol^{-1}

To a flask containing 2-bromopyridine **3.34** (0.61 mL, 6.33 mmol, 1 equiv) were added 2-piperidone **3.66** (0.76 mL, 8.23 mmol, 1.3 equiv), Cs_2CO_3 (2.89 g, 8.86 mmol, 1.4 equiv), $Pd(OAc)_2$ (57.8 mg, 0.25 mmol, 4 mol %), 4,5-bis(diphenylphosphino)-9,9-dimethylxanthene (Xantphos) (22.0 mg, 0.38 mmol, 6 mol %) and dioxane (25 mL, 0.25 M). The flask was refluxed for 17 h and then cooled to rt. The reaction mixture was filtered on a pad of celite, washed with EtOAc and then concentrated under reduced pressure. Purification of the crude product by flash chromatography on silica gel (gradient of eluent PE/EtOAc = 100:0 to 7:3 to 6:4 to 5:5) afforded the title compound **3.67** as a yellow oil (1.1 g, 99%).

- **IR** (neat): 3450, 1656, 1585, 1570, 1465, 1432, 1395, 1344, 1329, 1312, 1290, 1271, 1151, 1095, 1074, 1050, 990, 973 cm^{-1}
- **^{1}H NMR** (400 MHz, $CDCl_3$): δ 8.40 (ddd, *J* = 4.8, 2.0 and 0.9 Hz, 1H, H_{10}), 7.73 (dt_{app}, *J* = 8.3 and 0.9 Hz, 1H, H_7), 7.65 (ddd, *J* = 8.3, 7.3 and 2.0 Hz, 1H, H_8), 7.06 (ddd, *J* = 7.3, 4.8 and 0.9 Hz, 1H, H_9), 3.91 (dd, *J* = 6.2 and 4.8 Hz, 2H, H_5), 2.57 (t_{app}, *J* = 6.4 Hz, 2H, H_2), 1.96 – 1.86 (m, 4H, $2H_3$ + $2H_4$)
- **^{13}C NMR** (100 MHz, $CDCl_3$): δ 171.0 (C_1), 154.6 (C_6), 147.9 (C_{10}), 137.1 (C_8), 120.9 (C_7 or C_9), 120.7 (C_7 or C_9), 47.9 (C_5), 33.6 (C_2), 23.3 (C_3 or C_4), 21.1 (C_3 or C_4)
- **MS** (EI, 70 eV) *m/z* (%): 176 (34), 148 (26), 121 (21), 120 (58), 119 (100), 107 (26), 79 (24), 78 (33), 51 (16)

4-(Pyridin-2-yl)morpholine (3.69)[534]



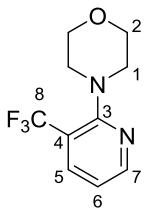
Formula: $C_9H_{12}N_2O$ **Mass**: 164.2 g.mol^{-1}

[534] Zhang, Y.; César, V.; Storch, G.; Lugan, N. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2014**, *53*, 6482-6486.

To a solution of 2-bromopyridine **3.34** (0.73 mL, 7.65 mmol, 1.0 equiv) in ethylene glycol (2.3 mL, 3.3 M) was added morpholine **3.68** (2.02 mL, 23.0 mmol, 3.0 equiv). The resulting solution was heated at 150 °C under micro-wave irradiation for 2 h and then cooled to rt before the addition of CH_2Cl_2 and H_2O. The two phases were separated and the aqueous layer was extracted with CH_2Cl_2. The combined organic phases were dried over Na_2SO_4, filtered and concentrated under reduced pressure. Purification by flash chromatography on silica gel (gradient of eluent PE/EtOAc = 100:0 to 96:4 to 84:16 to 72:28) afforded the title compound **3.69** as a yellow oil (1.1 g, 88%).

- **IR** (neat): 1765, 1590, 1563, 1478, 1434, 1375, 1333, 1310, 1240, 1159, 1117, 1069, 1056, 980, 941 cm^{-1}
- **^{1}H NMR** (400 MHz, $CDCl_3$): δ 8.19 (ddd, *J* = 4.9, 2.0 and 0.9 Hz, 1H, H_7), 7.49 (ddd, *J* = 8.6, 7.2 and 2.0 Hz, 1H, H_5), 6.67 – 6.61 (m, 2H, H_4 + H_6), 3.81 (m, 4H, H_2), 3.48 (m, 4H, H_1)
- **^{13}C NMR** (100 MHz, $CDCl_3$): δ 159.7 (C_3), 148.1 (C_7), 137.6 (C_5), 113.9 (C_6), 107.1 (C_4), 66.9 (2C, C_2), 45.7 (2C, C_1)
- **MS** (EI, 70 eV) *m/z* (%): 164 (24), 163 (16), 134 (8), 133 (47), 119 (19), 107 (36), 106 (14), 80 (10), 79 (100), 78 (30), 52 (18), 51 (19)

4-(3-(Trifluoromethyl)pyridin-2-yl)morpholine (3.71)[433]

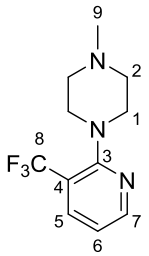


Formula: $C_{10}H_{11}F_3N_2O$ **Mass**: 232.2 $g.mol^{-1}$

Product **3.71** was prepared according to the general procedure **GP-II** from 2-chloro-3-(trifluoromethyl)pyridine **3.36** (500 mg, 2.75 mmol, 1.0 equiv) and morpholine **3.68** (0.48 mL, 5.51 mmol, 2.0 equiv) at 180 °C for 2 h. Purification by flash chromatography on silica gel (gradient of eluent PE/EtOAc = 100:0 to 84:16 to 72:28) afforded the title compound **3.71** as a colorless oil (570 mg, 89%).

- **IR** (neat): 1591, 1565, 1439, 1369, 1308, 1237, 1112, 1083, 1048, 1024, 943 cm^{-1}
- **^{1}H NMR** (400 MHz, $CDCl_3$): δ 8.44 (m, 1H, H_7), 7.87 (dd, *J* = 7.8 and 1.5 Hz, 1H, H_5), 7.01 (m, 1H, H_6), 3.83 (m, 4H, H_2), 3.29 (m, 4H, H_1)
- **^{13}C NMR** (100 MHz, $CDCl_3$): δ 159.7 (C_3), 151.2 (C_7), 137.4 (q, *J* = 5.1 Hz, C_5), 124.1 (q, *J* = 272.8 Hz, C_8), 117.3 (C_6), 117.2 (q, *J* = 32.4 Hz, C_4), 67.1 (2C, C_2), 51.2 (2C, C_1)
- **MS** (EI, 70 eV) *m/z* (%): 232 (15), 231 (13), 201 (12), 189 (12), 187 (11), 175 (22), 147 (100), 146 (12), 128 (16), 127 (18), 86 (27), 69 (7)

1-Methyl-4-(3-(trifluoromethyl)pyridin-2-yl)piperazine (3.72)[433]

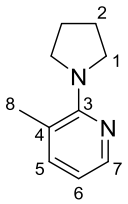


Formula: $C_{11}H_{14}F_3N_3$ **Mass**: 245.2 g.mol^{-1}

Product **3.72** was prepared according to the general procedure **GP-II** from 2-chloro-3-(trifluoromethyl)pyridine **3.36** (818 mg, 4.51 mmol, 1.0 equiv) and 1-methylpiperazine **3.70** (1.00 mL, 9.02 mmol, 2.0 equiv) at 180 °C for 2 h. Purification by flash chromatography on silica gel (gradient of eluent PE/EtOAc = 100:0 to 9:1 to 8:2) afforded the title compound **3.72** as a yellow oil (980 mg, 89%).

- **IR** (neat): 1592, 1562, 1440, 1370, 1310, 1290, 1237, 1143, 1101, 1050, 1023, 1008, 943 cm^{-1}
- **^{1}H NMR** (400 MHz, $CDCl_3$): δ 8.41 (m, 1H, H_7), 7.83 (brdd, *J* = 7.7 and 1.7 Hz, 1H, H_5), 6.94 (m, 1H, H_6), 3.34 (dd, *J* = 5.6 and 3.7 Hz, 4H, H_1), 2.55 (dd, *J* = 5.6 and 3.7 Hz, 4H, H_2), 2.34 (s, 3H, H_9)
- **^{13}C NMR** (100 MHz, $CDCl_3$): δ 159.6 (C_3), 151.1 (C_7), 137.4 (q, *J* = 5.0 Hz, C_5), 124.2 (q, *J* = 272.6 Hz, C_8), 116.6 (C_6), 116.5 (q, *J* = 30.8 Hz, C_4), 55.3 (2C, C_2), 50.6 (2C, C_1), 46.3 (C_9)
- **MS** (EI, 70 eV) *m/z* (%): 245 (9), 188 (13), 187 (13), 175 (69), 155 (22), 147 (24), 128 (19), 83 (81), 82 (10), 71 (55), 70 (100), 58 (54), 56 (16)

3-Methyl-2-(pyrrolidin-1-yl)pyridine (3.74)



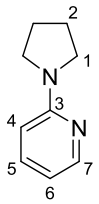
Formula: $C_{10}H_{14}N_2$ **Mass**: 162.2 g.mol^{-1}

Product **3.74** was prepared according to the general procedure **GP-I** from 2-chloro-3-picoline **3.19** (770 mg, 6.02 mmol, 1 equiv) and pyrrolidine **3.73** (0.70 mL, 8.44 mmol, 1.4 equiv). Purification by flash chromatography on silica gel (gradient of eluent Pentane/Et_2O = 100:0 to 9:1 to 8:2) afforded the title compound **3.74** as a clear yellow oil (832 mg, 85%).

- **IR** (neat): 1588, 1562, 1463, 1446, 1426, 1346, 1293, 1275, 1241, 1185, 1145, 1100, 1066, 1036, 994, 972 cm^{-1}
- **^{1}H NMR** (400 MHz, $CDCl_3$): δ 8.03 (dd, *J* = 4.9 and 1.7 Hz, 1H, H_7), 7.24 (m, 1H, H_5), 6.59 (dd, *J* = 7.2 and 4.9 Hz, 1H, H_6), 3.53 – 3.48 (m, 4H, H_1), 2.30 (s, 3H, H_8), 1.93 – 1.89 (m, 4H, H_2)
- **^{13}C NMR** (100 MHz, $CDCl_3$): δ 159.6 (C_3), 144.8 (C_7), 139.4 (C_5), 119.7 (C_4), 114.0 (C_6), 49.8 (2C, C_1), 25.7 (2C, C_2), 20.7 (C_8)

- **MS** (EI, 70 eV) *m/z* (%): 162 (36), 134 (12), 133 (100), 120 (25), 119 (79), 107 (38), 93 (94), 92 (43), 70 (98), 65 (61)
- **HRMS**: Calculated for $C_{10}H_{15}N_2$ $[M+H]^+$: 163.1230, Found: 163.1226

2-(Pyrrolidin-1-yl)pyridine (3.75)[535]

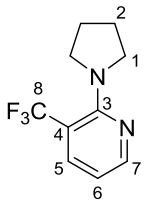


Formula: $C_9H_{12}N_2$ **Mass**: 148.2 g.mol^{-1}

A flask containing 2-bromopyridine **3.34** (1.04 mL, 10.8 mmol, 1 equiv) and pyrrolidine **3.73** (2.00 mL, 24.4 mmol, 2.25 equiv) was heated under micro-wave irradiation at 120 °C for 30 min and then at 130 °C for 2 h. The reaction mixture was then cooled to rt, diluted with CH_2Cl_2, washed with a saturated aqueous solution of Na_2CO_3, H_2O and brine. The organic phase was dried over Na_2SO_4, filtered and concentrated under reduced pressure to afford the title compound **3.75** as a brown oil (1.60 g, quant.).

- **IR** (neat): 1708, 1629, 1595, 1554, 1496, 1480, 1460, 1441, 1384, 1346, 1299, 1267, 1241, 1224, 1154, 1122, 1093, 1051, 992, 966 cm^{-1}
- **^{1}H NMR** (400 MHz, $CDCl_3$): δ 8.14 (ddd, *J* = 5.0, 1.9 and 0.7 Hz, 1H, H_7), 7.40 (ddd, *J* = 8.6, 7.1 and 1.9 Hz, 1H, H_5), 6.49 (ddd, *J* = 7.1, 5.0 and 0.7 Hz, 1H, H_6), 6.33 (brd, *J* = 8.6 Hz, 1H, H_4), 3.46 – 3.41 (m, 4H, H_1), 2.01 – 1.97 (m, 4H, H_2)
- **^{13}C NMR** (100 MHz, $CDCl_3$): δ 157.4 (C_3), 148.3 (C_7), 137.0 (C_5), 111.1 (C_6), 106.6 (C_4), 46.7 (2C, C_1), 25.6 (2C, C_2)
- **MS** (EI, 70 eV) *m/z* (%): 148 (41), 120 (35), 119 (100), 106 (14), 93 (17), 79 (24), 78 (30), 70 (29), 52 (12), 51 (15)

2-(Pyrrolidin-1-yl)-3-(trifluoromethyl)pyridine (3.76)[433]



Formula: $C_{10}H_{11}F_3N_2$ **Mass**: 216.2 g.mol^{-1}

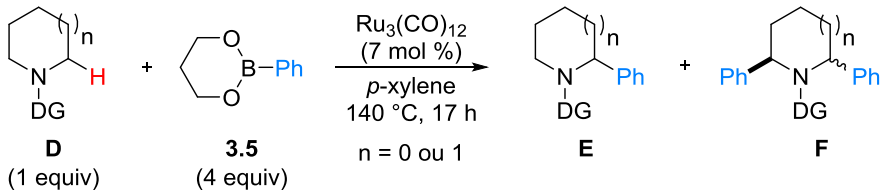
Product **3.76** was prepared according to the general procedure **GP-II** from 2-chloro-3-(trifluoromethyl)pyridine **3.36** (500 mg, 2.75 mmol, 1.0 equiv) and pyrrolidine **3.73** (0.45 mL, 5.51 mmol, 2.0 equiv) at 180 °C for 2 h. Purification by flash chromatography on silica gel (gradient of eluent Pentane/Et_2O = 100:0 to 9:1) afforded the title compound **3.76** as a colorless oil (533 mg, 90%).

[535] Murai, M.; Omura, T.; Kuninobu, Y.; Takai, K. *Chem. Commun.* **2015**, *51*, 4583-4586.

- **IR** (neat): 1597, 1556, 1449, 1372, 1355, 1332, 1300, 1257, 1220, 1163, 1142, 1110, 1095, 1019, 978 cm^{-1}
- **^{1}H NMR** (400 MHz, $CDCl_3$): δ 8.27 (m, 1H, H_7), 7.77 (dd, *J* = 7.7 and 1.5 Hz, 1H, H_5), 6.62 (dd, *J* = 7.7 and 4.8 Hz, 1H, H_6), 3.61 – 3.56 (m, 4H, H_1), 1.96 – 1.92 (m, 4H, H_2)
- **^{13}C NMR** (100 MHz, $CDCl_3$): δ 155.1 (C_3), 150.7 (C_7), 137.1 (q, *J* = 6.2 Hz, C_5), 124.7 (q, *J* = 271.2 Hz, C_8), 111.0 (C_6), 108.7 (q, *J* = 32.1 Hz, C_4), 49.6 (q, *J* = 3.1 Hz, 2C, C_1), 25.7 (2C, C_2)
- **MS** (EI, 70 eV) *m/z* (%): 216 (31), 188 (28), 187 (99), 167 (23), 161 (24), 147 (27), 146 (22), 126 (15), 70 (100), 69 (16)

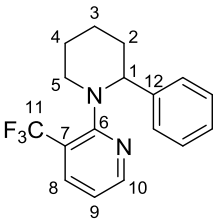
Arylated products

General procedure III (GP-III): Ruthenium-catalyzed arylation



In a vial were added successively cyclic amine **D** (1 equiv), 2-phenyl-1,3,2-dioxaborinane **3.5** (4.0 equiv) and $Ru_3(CO)_{12}$ (7 mol %).[536] The vial was evacuated and flushed with argon three times and *p*-xylene (1.0 M) was added. The resulting mixture was heated under argon at 140 °C for 17 h, then allowed to reach rt and diluted with brine and EtOAc. The two phases were separated and the aqueous layer was extracted with EtOAc. The combined organic layers were dried over Na_2SO_4, filtered and concentrated under reduced pressure. The crude product was then purified by flash column chromatography to afford the monoarylated product **E** and/or the diarylated product **F**.

2-(2-Phenylpiperidin-1-yl)-3-(trifluoromethyl)pyridine (3.77)[433]



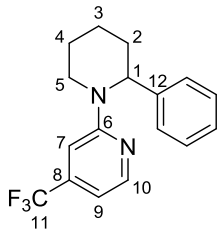
Formula: $C_{17}H_{17}F_3N_2$ **Mass**: 306.3 g.mol^{-1}

Product **3.77** was prepared according to the general procedure **GP-III** from 2-(piperidin-1-yl)-3-(trifluoromethyl)pyridine **3.41** (75 mg, 0.33 mmol). Purification of the crude product by flash chromatography on silica gel (gradient of eluent Pentane/Et_2O = 100:0 to 98:2 to 97:3) afforded the title compound **3.77** as a white solid (55 mg, 55%).

- **m.p.**: 93 – 95 °C
- **IR** (neat): 588, 1574, 1492, 1440, 1369, 1312, 1295, 1271, 1253, 1238, 1212, 1199, 1138, 1114, 1094, 1078, 1029, 939 cm^{-1}
- **^{1}H NMR** (400 MHz, $CDCl_3$): δ 8.34 (dd, *J* = 5.0 and 1.4 Hz, 1H, H_{10}), 7.77 (dd, *J* = 7.8 and 1.4 Hz, 1H, H_8), 7.32 (d, *J* = 7.8 Hz, 2H, H_{Ph}), 7.11 (t_{app}, *J* = 7.8 Hz, 2H, H_{Ph}), 7.02 (m, 1H, H_{Ph}), 6.91 (dd, *J* = 7.8 and 5.0 Hz, 1H, H_9), 4.47 (dd, *J* = 10.5 and 2.8 Hz, 1H, H_1), 3.36 (dt_{app}, *J* = 11.7 and 3.4 Hz, 1H, H_5), 2.78 (td_{app}, *J* = 11.6 and 2.7 Hz, 1H, $H_{5'}$), 1.95 – 1.81 (m, 4H, $2H_2$ + H_3 + H_4), 1.76 (m, 1H, $H_{4'}$), 1.59 (m, 1H, $H_{3'}$)
- **^{13}C NMR** (100 MHz, $CDCl_3$): δ 162.6 (C_6), 151.2 (C_{10}), 144.6 (C_{12}), 136.4 (q, *J* = 5.3 Hz, C_8), 128.0 (2C, C_{Ph}), 127.8 (2C, C_{Ph}), 126.3 (C_{Ph}), 123.7 (q, *J* = 273.7 Hz, C_{11}), 121.8 (q, *J* = 31.1 Hz, C_7), 119.1 (C_9), 64.5 (C_1), 56.8 (C_5), 35.7 (C_2), 26.2 (C_4), 25.0 (C_3)
- **MS** (EI, 70 eV) *m/z* (%): 306 (5), 161 (13), 160 (100), 147 (22), 146 (10), 128 (13), 117 (8), 115 (16), 104 (13), 103 (8), 91 (15), 78 (8), 77 (8)

[536] $Ru_3(CO)_{12}$ was purchased from Sigma Aldrich with 99% purity.

2-(2-Phenylpiperidin-1-yl)-4-(trifluoromethyl)pyridine (3.101m)

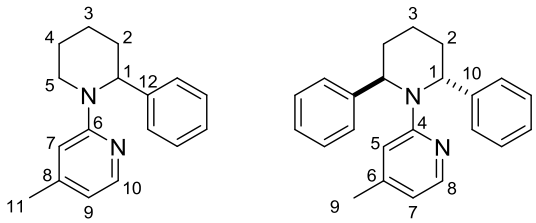


Formula: $C_{17}H_{17}F_3N_2$ **Mass**: 306.3 g.mol^{-1}

Product **3.101m** was prepared according to the general procedure **GP-III** from 2-(piperidin-1-yl)-4-(trifluoromethyl)pyridine **3.48** (75 mg, 0.33 mmol). Purification of the crude product by flash chromatography on silica gel (gradient of eluent Pentane/Et_2O = 100:0 to 98:2 to 97:3 to 96:4) afforded the title compound **3.101m** as a yellow oil (5 mg, 5%).

- **IR** (neat): 1607, 1562, 1483, 1447, 1322, 1296, 1261, 1231, 1171, 1133, 1092, 1027, 979, 952 cm^{-1}
- **^{1}H NMR** (400 MHz, $CDCl_3$): δ 8.27 (d, *J* = 5.2 Hz, 1H, H_{10}), 7.35 – 7.30 (m, 2H, H_{Ph}), 7.25 – 7.20 (m, 3H, H_{Ph}), 6.74 (brs, 1H, H_7), 6.70 (d, *J* = 5.2 Hz, 1H, H_9), 5.73 (m, 1H, H_1), 4.27 (m, 1H, H_5), 3.17 (m, 1H, $H_{5'}$), 2.37 (m, 1H, H_2), 2.01 (m, 1H, $H_{2'}$), 1.76 – 1.59 (m, 4H, $2H_3$ + $2H_4$)
- **^{13}C NMR** (100 MHz, $CDCl_3$):[537] δ 159.5 (C_6), 149.4 (C_{10}), 140.5 (C_{12}), 128.8 (2C, C_{Ph}), 126.9 (2C, C_{Ph}), 126.6 (C_{Ph}), 120.8 (q, *J* = 265.4 Hz, C_{11}), 107.2 (q, *J* = 2.8 Hz, C_9), 101.9 (C_7), 54.5 (C_1), 41.1 (C_5), 29.1 (C_2), 25.1 (C_3 or C_4), 19.6 (C_3 or C_4)
- **MS** (EI, 70 eV) *m/z* (%): 306 (42), 263 (22), 229 (23), 201 (31), 187 (45), 175 (26), 160 (100), 147 (35), 146 (26), 115 (31), 91 (24)
- **HRMS**: Calculated for $C_{17}H_{18}F_3N_2$ $[M+H]^+$: 307.1417 Found: 307.1416

4-Methyl-2-(2-phenylpiperidin-1-yl)pyridine (3.102m) and 2-(*trans*-2,6-diphenylpiperidin-1-yl)-4-methylpyridine (*trans*-3.102d)



Products **3.102m** and *trans*-**3.102d** were prepared according to the general procedure **GP-III** from 4-methyl-2-(piperidin-1-yl)pyridine **3.31** (57 mg, 0.33 mmol). Purification of the crude product by flash chromatography on silica gel (gradient of eluent Pentane/Et_2O = 100:0 to 98:2 to 97:3) afforded a mixture of the title compounds **3.102m** (estimated: 32 mg, 39%) and *trans*-**3.102d** (estimated: 11 mg, 10%) as a colorless oil.

[537] As a low quantity of product was isolated, a low signal-to-noise ratio was obtained : C_8 was not detected.

3.102m

Formula: $C_{17}H_{20}N_2$ **Mass**: 252.4 g.mol^{-1}

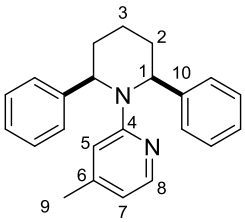
- **^{1}H NMR** (400 MHz, $CDCl_3$): δ 8.03 (m, 1H, H_{10}), 7.35 – 7.15 (m, 5H, H_{Ph}), 6.41 – 6.36 (m, 2H, H_7 + H_9), 5.62 (m, 1H, H_1), 4.29 (brd$_{app}$, *J* = 13.5 Hz, 1H, H_5), 3.12 (m, 1H, $H_{5'}$), 2.32 (m, 1H, H_2), 2.20 (s, 3H, H_{11}), 1.99 (m, 1H, $H_{2'}$), 1.71 – 1.59 (m, 3H, H_3 + 2H_4), 1.52 (m, 1H, $H_{3'}$)
- **^{13}C NMR** (100 MHz, $CDCl_3$): δ 159.7 (C_6), 148.4 (C_8), 147.7 (C_{10}), 141.4 (C_{12}), 128.6 (2C, C_{Ph}), 127.1 (2C, C_{Ph}), 126.3 (C_{Ph}), 113.7 (C_9), 106.8 (C_7), 54.4 (C_1), 41.0 (C_5), 29.3 (C_2), 25.2 (C_4), 21.6 (C_{11}), 19.9 (C_3)
- **MS** (EI, 70 eV) *m/z* (%): 252 (78), 223 (40), 209 (38), 161 (29), 160 (100), 148 (38), 147 (65), 133 (83), 121 (68), 120 (33), 115 (32), 93 (93), 92 (50), 65 (44)
- **HRMS**: Calculated for $C_{17}H_{21}N_2$ $[M+H]^+$: 253.1699 Found: 253.1700

trans-**3.102d**

Formula: $C_{23}H_{24}N_2$ **Mass**: 328.5 g.mol^{-1}

- **^{1}H NMR** (400 MHz, $CDCl_3$): δ 7.94 (m, 1H, H_8), 7.35 – 7.15 (m, 10H, H_{Ph}), 6.36 (d, *J* = 4.9 Hz, 1H, H_7), 6.04 (s, 1H, H_5), 5.62 (dd, *J* = 5.2 and 3.2 Hz, 2H, H_1), 2.29 – 2.13 (m, 4H, H_2), 2.06 (s, 3H, H_9), 1.41 – 1.35 (m, 2H, H_3)
- **^{13}C NMR** (100 MHz, $CDCl_3$): δ 158.8 (C_4), 147.7 (C_8), 147.6 (C_6), 144.0 (2C, C_{10}), 128.4 (4C, C_{Ph}), 126.6 (4C, C_{Ph}), 126.2 (2C, C_{Ph}), 113.9 (C_7), 108.1 (C_5), 55.0 (2C, C_1), 27.9 (2C, C_2), 21.6 (C_9), 14.1 (C_3)
- **MS** (EI, 70 eV) *m/z* (%): 328 (20), 224 (32), 223 (44), 209 (100), 121 (49), 120 (24), 117 (23), 115 (27), 93 (48), 92 (23), 65 (19)
- **HRMS**: Calculated for $C_{23}H_{25}N_2$ $[M+H]^+$: 329.2012 Found: 329.2011

2-(*cis*-2,6-Diphenylpiperidin-1-yl)-4-methylpyridine (*cis*-3.102d)



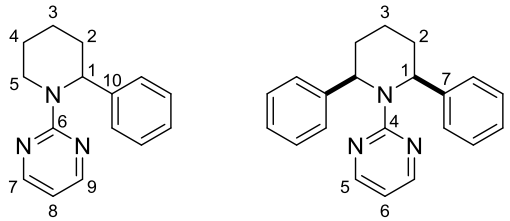
Formula: $C_{23}H_{24}N_2$ **Mass**: 328.5 g.mol^{-1}

Product *cis*-**3.102d** was obtained as a by-product during the previously described formation of **3.102m**. Purification of the crude product by flash chromatography on silica gel (gradient of eluent Pentane/Et_2O = 100:0 to 98:2 to 97:3) afforded a mixture of the title compound *cis*-**3.102d** (estimated: 8 mg, 7%) with the starting material **3.31** (estimated: 4 mg, 7%) as a colorless oil.

- **IR** (neat): 1601, 1556, 1480, 1445, 1377, 1356, 1306, 1271, 1252, 1192, 1163, 1130, 1103, 1087, 1071, 1049, 1028, 1002, 981 cm^{-1}

- **^{1}H NMR** (400 MHz, $CDCl_3$): δ 8.04 (d, *J* = 5.1 Hz, 1H, H_8), 7.33 (d, *J* = 7.7 Hz, 4H, H_{Ph}), 7.13 – 7.11 (m, 4H, H_{Ph}), 7.11 – 7.04 (m, 2H, H_{Ph}), 6.41 (d, *J* = 5.1 Hz, 1H, H_7), 6.12 (s, 1H, H_5), 4.72 (dd, *J* = 9.4 and 3.3 Hz, 2H, H_1), 2.10 – 1.92 (m, 6H, $4H_2 + 2H_3$), 1.90 (s, 3H, H_9)
- **^{13}C NMR** (100 MHz, $CDCl_3$): δ 162.2 (C_4), 147.5 (C_8), 147.1 (C_6), 145.0 (2C, C_{10}), 128.0 (4C, C_{Ph}), 127.6 (4C, C_{Ph}), 126.5 (2C, C_{Ph}), 120.2 (C_5), 118.7 (C_7), 63.5 (2C, C_1), 32.5 (2C, C_2), 22.2 (C_3), 20.8 (C_9)
- **MS** (EI, 70 eV) *m/z* (%): 328 (15), 237 (16), 224 (32), 223 (38), 210 (19), 209 (100), 121 (50), 120 (26), 117 (20), 115 (28), 93 (43), 92 (22), 65 (18)
- **HRMS**: Calculated for $C_{23}H_{25}N_2$ $[M+H]^+$: 329.2012 Found: 329.2012

2-(2-Phenylpiperidin-1-yl)pyrimidine (3.107m) and 2-(*cis*-2,6-Diphenylpiperidin-1-yl)pyrimidine (*cis*-3.107d)



Products **3.107m** and *cis*-**3.107d** were prepared according to the general procedure **GP-III** from 2-(piperidin-1-yl)pyrimidine **3.1** (53 mg, 0.33 mmol). Purification of the crude product by flash chromatography on silica gel (gradient of eluent Pentane/Et_2O = 100:0 to 98:2 to 96:4) afforded a mixture of the title compounds **3.107m** (estimated: 20 mg, 26%) and *cis*-**3.107d** (estimated: 3 mg, 3%) as a colorless oil.

3.107m

Formula: $C_{15}H_{17}N_3$ **Mass**: 239.3 g.mol^{-1}

- **^{1}H NMR** (400 MHz, $CDCl_3$): δ 8.31 (m, 2H, $H_7 + H_9$), 7.35 – 7.17 (m, 5H, H_{Ph}), 6.45 (m, 1H, H_8), 6.19 (brd_{app}, *J* = 5.5 Hz, 1H, H_1), 4.75 (brd_{app}, *J* = 13.5 Hz, 1H, H_5), 2.97 (m, 1H, $H_{5'}$), 2.43 (brd_{app}, *J* = 14.0 Hz, 1H, H_2), 1.95 (m, 1H, $H_{2'}$), 1.70 – 1.50 (m, 4H, $2H_3 + 2H_4$)
- **^{13}C NMR** (100 MHz, $CDCl_3$): δ 162.3 (C_6), 158.0 (2C, $C_7 + C_9$), 140.5 (C_{10}), 128.6 (2C, C_{Ph}), 126.9 (2C, C_{Ph}), 126.3 (C_{Ph}), 109.5 (C_8), 52.8 (C_1), 39.9 (C_5), 28.4 (C_2), 25.7 (C_3 or C_4), 19.9 (C_3 or C_4)
- **MS** (EI, 70 eV) *m/z* (%): 239 (44), 162 (31), 160 (100), 134 (28), 120 (27), 115 (22), 108 (28), 91 (21), 80 (40), 79 (27), 53 (23)
- **HRMS**: Calculated for $C_{15}H_{18}N_3$ $[M+H]^+$: 240.1495 Found: 240.1497

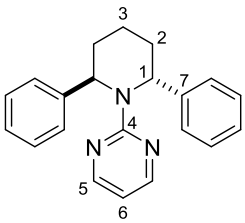
cis-**3.107d**

Formula: $C_{21}H_{21}N_3$ **Mass**: 315.4 g.mol^{-1}

- **^{1}H NMR** (400 MHz, $CDCl_3$): δ 8.29 (m, 2H, H_5), 7.35 – 7.03 (m, 10H, H_{Ph}), 6.49 (m, 1H, H_6), 5.97 (t_{app}, *J* = 5.5 Hz, 2H, H_1), 2.37 – 2.27 (m, 2H, H_2), 2.18 – 1.77 (m, 4H, $2H_{2'} + 2H_3$)

- **^{13}C NMR** (100 MHz, $CDCl_3$): δ 162.3 (C_4), 157.5 (2C, C_5), 144.1 (2C, C_7), 127.8 (4C, C_{Ph}), 127.2 (4C, C_{Ph}), 126.1 (2C, C_{Ph}), 110.3 (C_6), 54.2 (2C, C_1), 27.1 (2C, C_2), 17.4 (C_3)
- **MS** (EI, 70 eV) *m/z* (%): 315 (44), 210 (32), 196 (100), 117 (40), 115 (58), 108 (41), 91 (37), 80 (61), 79 (32), 53 (28)
- **HRMS**: Calculated for $C_{21}H_{22}N_3$ $[M+H]^+$: 316.1808 Found: 316.1807

2-(*trans*-2,6-Diphenylpiperidin-1-yl)pyrimidine (*trans*-3.107d)

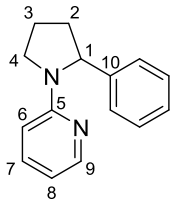


Formula: $C_{21}H_{21}N_3$ **Mass**: 315.4 g.mol^{-1}

Product *trans*-**3.107d** was obtained as a by-product during the previously described formation of **3.107m**. Purification of the crude product by flash chromatography on silica gel (gradient of eluent Pentane/Et_2O = 100:0 to 98:2 to 96:4) afforded the title compound *trans*-**3.107d** as a by-product as a colorless oil (10 mg, 10%).

- **IR** (neat): 1584, 1547, 1492, 1462, 1438, 1387, 1350, 1300, 1237, 1222, 1206, 1185, 1142, 1079, 1055, 1029, 983 cm^{-1}
- **^{1}H NMR** (400 MHz, $CDCl_3$): δ 8.23 (d, *J* = 4.7 Hz, 2H, H_5), 7.31 – 7.27 (m, 8H, H_{Ph}), 7.24 – 7.17 (m, 2H, H_{Ph}), 6.43 (t, *J* = 4.7 Hz, 1H, H_6), 5.91 (dd, *J* = 4.9 and 3.4 Hz, 2H, H_1), 2.34 – 2.17 (m, 4H, H_2), 1.42 – 1.33 (m, 2H, H_3)
- **^{13}C NMR** (100 MHz, $CDCl_3$): δ 161.9 (C_4), 157.7 (2C, C_5), 143.9 (2C, C_7), 128.3 (4C, C_{Ph}), 126.3 (4C, C_{Ph}), 126.1 (2C, C_{Ph}), 110.1 (C_6), 54.4 (2C, C_1), 26.9 (2C, C_2), 13.6 (C_3)
- **MS** (EI, 70 eV) *m/z* (%): 315 (52), 236 (17), 210 (39), 197 (26), 196 (100), 117 (56), 115 (54), 108 (35), 104 (34), 103 (22), 91 (41), 80 (74), 79 (33)
- **HRMS**: Calculated for $C_{21}H_{22}N_3$ $[M+H]^+$: 316.1808 Found: 316.1807

2-(2-Phenylpyrrolidin-1-yl)pyridine (3.118m)[413a]

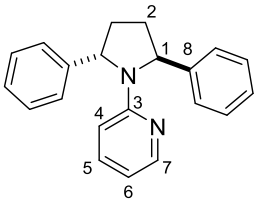


Formula: $C_{15}H_{16}N_2$ **Mass**: 224.3 g.mol^{-1}

Product **3.118m** was prepared according to the general procedure **GP-III** from 2-(pyrrolidin-1-yl)pyridine **3.75** (48 mg, 0.33 mmol). Purification of the crude product by flash chromatography on silica gel (gradient of eluent Pentane/Et_2O = 100:0 to 98:2 to 97:3) afforded the title compound **3.118m** as a clear yellow oil (18 mg, 25%).

- **IR** (neat): 1595, 1556, 1477, 1439, 1377, 1353, 1319, 1301, 1281, 1244, 1204, 1154, 1093, 1074, 1052, 1028, 992, 970 cm^{-1}
- **^{1}H NMR** (400 MHz, $CDCl_3$): δ 8.15 (ddd, *J* = 5.1, 1.8 and 0.9 Hz, 1H, H_9), 7.32 – 7.25 (m, 3H, H_7 + $2H_{Ph}$), 7.24 – 7.18 (m, 3H, H_{Ph}), 6.49 (ddd, *J* = 7.1, 5.1 and 0.8 Hz, 1H, H_8), 6.16 (d, *J* = 8.6 Hz, 1H, H_6), 4.90 (brd_{app}, *J* = 8.1 Hz, 1H, H_1), 3.89 (m, 1H, H_4), 3.71 (m, 1H, $H_{4'}$), 2.42 (m, 1H, H_2), 2.03 – 1.92 (m, 3H, $H_{2'}$ + $2H_3$)
- **^{13}C NMR** (100 MHz, $CDCl_3$): δ 157.2 (C_5), 148.2 (C_9), 144.1 (C_{10}), 136.8 (C_7), 128.6 (2C, C_{Ph}), 126.8 (C_{Ph}), 125.9 (2C, C_{Ph}), 111.7 (C_8), 107.6 (C_6), 61.8 (C_1), 48.2 (C_4), 36.2 (C_2), 23.0 (C_3)
- **MS** (EI, 70 eV) *m/z* (%): 224 (54), 196 (14), 195 (69), 147 (29), 146 (37), 120 (100), 119 (100), 93 (27), 91 (24), 79 (27), 78 (56), 51 (19)

2-(*trans*-2,5-Diphenylpyrrolidin-1-yl)pyridine (*trans*-3.118d)[400]

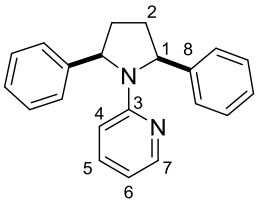


Formula: $C_{21}H_{20}N_2$ **Mass**: 300.4 $g.mol^{-1}$

Product *trans*-**3.118d** was obtained as a by-product during the previously described formation of **3.118m**. Purification of the crude product by flash chromatography on silica gel (gradient of eluent Pentane/Et_2O = 100:0 to 98:2 to 97:3) afforded the title compound *trans*-**3.118d** as a by-product as a white solid (34 mg, 35%).

- **m.p.**: 197 – 199 °C
- **IR** (neat): 1590, 1558, 1479, 1439, 1376, 1340, 1318, 1297, 1282, 1242, 1204, 1168, 1151, 1094, 1073, 1053, 1029, 993, 973 cm^{-1}
- **^{1}H NMR** (400 MHz, $CDCl_3$): δ 7.99 (m, 1H, H_7), 7.32 – 7.25 (m, 4H, H_{Ph}), 7.23 – 7.15 (m, 7H, H_5 + $6H_{Ph}$), 6.39 (m, 1H, H_6), 6.15 (d, *J* = 8.6 Hz, 1H, H_4), 5.48 (m, 2H, H_1), 2.60 – 2.45 (m, 2H, H_2), 1.89 – 1.76 (m, 2H, $H_{2'}$)
- **^{13}C NMR** (100 MHz, $CDCl_3$): δ 155.9 (C_3), 148.3 (C_7), 144.1 (2C, C_8), 136.6 (C_5), 128.5 (4C, C_{Ph}), 126.6 (2C, C_{Ph}), 126.1 (4C, C_{Ph}), 111.8 (C_6), 108.5 (C_4), 62.1 (2C, C_1), 32.2 (2C, C_2)
- **MS** (EI, 70 eV) *m/z* (%): 300 (18), 197 (8), 196 (65), 195 (100), 181 (8), 155 (12), 119 (10), 95 (8), 93 (14), 79 (13), 78 (29)

2-(2,5-Diphenylpyrrolidin-1-yl)pyridine (*cis*-3.118d)[400]



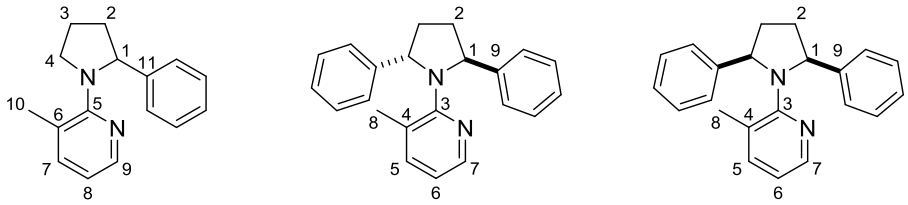
Formula: $C_{21}H_{20}N_2$ **Mass**: 300.4 $g.mol^{-1}$

Product *cis*-**3.118d** was obtained as a by-product during the previously described formation of **3.118m**. Purification of the crude product by flash chromatography on silica gel (gradient of eluent

Pentane/Et_2O = 100:0 to 98:2 to 97:3) afforded the title compound *cis*-**3.118d** as a by-product as a clear yellow oil (13 mg, 13%).

- **IR** (neat): 1594, 1560, 1491, 1474, 1449, 1435, 1353, 1323, 1304, 1285, 1246, 1218, 1157, 1137, 1115, 1092, 1072, 1054, 1027, 990 cm^{-1}
- **^{1}H NMR** (400 MHz, $CDCl_3$): δ 8.09 (ddd, *J* = 4.9, 1.9 and 0.9 Hz, 1H, H_7), 7.48 (d, *J* = 7.7 Hz, 4H, H_{Ph}), 7.34 (m, 4H, H_{Ph}), 7.30 – 7.21 (m, 3H, H_5 + 2H_{Ph}), 6.55 (ddd, *J* = 7.3, 4.9 and 0.8 Hz, 1H, H_6), 6.29 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H, H_4), 5.16 (dd, *J* = 7.1 and 3.6 Hz, 2H, H_1), 2.47 – 2.38 (m, 2H, H_2), 2.14 – 2.05 (m, 2H, $H_{2'}$)
- **^{13}C NMR** (100 MHz, $CDCl_3$): δ 158.9 (C_3), 148.1 (C_7), 144.4 (2C, C_8), 136.7 (C_5), 128.5 (4C, C_{Ph}), 126.7 (2C, C_{Ph}), 126.5 (4C, C_{Ph}), 113.2 (C_6), 108.5 (C_4), 65.0 (2C, C_1), 34.4 (2C, C_2)
- **MS** (EI, 70 eV) *m/z* (%): 300 (15), 197 (7), 196 (60), 195 (100), 181 (8), 155 (13), 93 (16), 79 (11), 78 (30), 51 (6)

3-Methyl-2-(2-phenylpyrrolidin-1-yl)pyridine (3.120m), 2-(*trans*-2,5-diphenylpyrrolidin-1-yl)-3-methylpyridine (*trans*-3.120d) and 2-(2,5-*cis*-diphenylpyrrolidin-1-yl)-3-methylpyridine (*cis*-3.120d)



Products **3.120m**, *trans*-**3.120d** and *cis*-**3.120d** were prepared according to the general procedure **GP-III** from 3-methyl-2-(pyrrolidin-1-yl)pyridine **3.74** (53 mg, 0.33 mmol). Purification of the crude product by flash chromatography on silica gel (gradient of eluent Pentane/Et_2O = 100:0 to 98:2 to 97:3) afforded a mixture of the title compounds **3.120m** (estimated: 23 mg, 30%), *trans*-**3.120d** (estimated: 10 mg, 10%) and *cis*-**3.120d** (estimated: 10 mg, 10%) as a yellow oil.

3.120m

Formula: $C_{16}H_{18}N_2$ **Mass**: 238.3 $g.mol^{-1}$

- **^{1}H NMR** (400 MHz, $CDCl_3$): δ 7.95 (dd, *J* = 4.8 and 1.8 Hz, 1H, H_9), 7.41 (m, 1H, H_{Ph}), 7.34 – 7.06 (m, 5H, H_7 + 4H_{Ph}), 6.57 (dd, *J* = 7.2 and 4.8 Hz, 1H, H_8), 5.43 (brt_{app}, *J* = 7.9 Hz, 1H, H_1), 3.94 (m, 1H, H_4), 3.41 (m, 1H, $H_{4'}$), 2.48 – 2.35 (m, 2H, H_2), 2.27 (s, 3H, H_{10}), 2.09 – 1.79 (m, 2H, H_3)
- **^{13}C NMR** (100 MHz, $CDCl_3$): δ 159.3 (C_5), 145.6 (C_{11}), 144.8 (C_9), 139.2 (C_7), 128.1 (2C, C_{Ph}), 126.5 (C_{Ph}), 126.2 (2C, C_{Ph}), 121.5 (C_6), 115.1 (C_8), 62.4 (C_1), 52.6 (C_4), 36.6 (C_2), 25.2 (C_3), 20.2 (C_{10})
- **MS** (EI, 70 eV) *m/z* (%): 238 (47), 209 (38), 195 (83), 146 (100), 134 (100), 133 (61), 119 (71), 93 (63), 92 (58), 65 (30)
- **HRMS**: Calculated for $C_{16}H_{19}N_2$ $[M+H]^+$: 239.1543 Found: 239.1544

trans-**3.120d**

Formula: $C_{22}H_{22}N_2$ **Mass**: 314.4 g.mol^{-1}

- **^{1}H NMR** (400 MHz, $CDCl_3$): δ 7.91 (dd, *J* = 4.6 and 1.9 Hz, 1H, H_7), 7.41 – 7.06 (m, 10H, H_{Ph}), 6.97 (m, 1H, H_5), 6.44 (dd, *J* = 7.2 and 4.6 Hz, 1H, H_6), 5.97 – 5.54 (m, 2H, H_1), 2.19 or 1.81 (s, 3H, H_8), 2.09 – 1.79 (m, 4H, H_2)
- **^{13}C NMR** (100 MHz, $CDCl_3$): δ 160.8 or 157.4 (C_3), 145.5 or 144.91 (2C, C_9), 145.2 or 144.89 (C_7), 139.4 or 139.0 (C_5), 128.09 or 128.05 (4C, C_{Ph}), 127.0 or 126.2 (4C, C_{Ph}), 126.42 or 126.37 (2C, C_{Ph}), 122.4 (C_4), 115.5 (C_6), 64.7 (2C, C_1), 33.5 (2C, C_2), 20.3 (C_8)
- **MS** (EI, 70 eV) *m/z* (%): 314 (6), 210 (49), 209 (33), 196 (16), 195 (100), 168 (16), 133 (7), 107 (13), 92 (22), 91 (7), 65 (15)
- **HRMS**: Calculated for $C_{22}H_{23}N_2$ $[M+H]^+$: 315.1856 Found: 315.1855

cis-**3.120d**

Formula: $C_{22}H_{22}N_2$ **Mass**: 314.4 g.mol^{-1}

- **^{1}H NMR** (400 MHz, $CDCl_3$): δ 8.10 (dd, *J* = 4.7 and 2.0 Hz, 1H, H_7), 7.41 – 7.06 (m, 11H, H_5 + 10H_{Ph}), 6.72 (dd, *J* = 7.3 and 4.7 Hz, 1H, H_6), 5.21 (t_{app}, *J* = 6.1 Hz, 2H, H_1), 2.59 – 2.49 (m, 2H, H_2), 2.19 or 1.81 (s, 3H, H_8), 2.09 – 1.79 (m, 2H, $H_{2'}$)
- **^{13}C NMR** (100 MHz, $CDCl_3$): δ 160.8 or 157.4 (C_3), 145.5 or 144.91 (2C, C_9), 145.2 or 144.89 (C_7), 139.4 or 139.0 (C_5), 128.09 or 128.05 (4C, C_{Ph}), 127.0 or 126.2 (4C, C_{Ph}), 126.42 or 126.37 (2C, C_{Ph}), 122.4 (C_4), 117.7 (C_6), 67.1 (2C, C_1), 33.5 (2C, C_2), 20.3 (C_8)
- **MS** (EI, 70 eV) *m/z* (%): 314 (6), 210 (49), 209 (33), 196 (16), 195 (100), 168 (16), 133 (7), 107 (13), 92 (22), 91 (7), 65 (15)
- **HRMS**: Calculated for $C_{22}H_{23}N_2$ $[M+H]^+$: 315.1856 Found: 315.1855

Résumé:

Afin de faciliter la synthèse totale des principes actifs utilisés en industrie pharmaceutique ou agrochimique, les chimistes ont pour objectif de mettre au point de nouvelles méthodes générales, faciles à mettre en œuvre et éco-compatibles. D'après une étude réalisée en 2014, la pipéridine serait l'hétérocycle azoté le plus fréquent dans les médicaments approuvés par la FDA (Agence américaine des produits alimentaires et médicamenteux).
Dans ce contexte, trois méthodes distinctes ont été développées au cours de cette thèse pour synthétiser des pipéridines fonctionnalisées. Une bibliothèque de pipéridines substituées par des groupes aromatiques et vinyliques a d'abord été efficacement obtenue par couplage croisé catalysé par un complexe de cobalt entre des 4- et 3-halogénopipéridines et des réactifs de Grignard. L'utilisation d'un sel de cobalt, moins cher que les complexes de palladium et moins toxique que les complexes de nickel, permet de limiter les réactions parasites de déshalogénation ou de β-H élimination. Une variété de 2-diénylpipéridines, motifs présents dans plusieurs alcaloïdes, a ensuite été préparée par cyclisation catalysée par un sel de fer, peu cher et peu toxique, à partir d'amino-alcools diallyliques. Pour finir, la mise au point de conditions permettant la monoarylation de pipéridines par activation de liaisons C(sp^3)–H catalysée par un complexe de ruthénium a été envisagée. Plus particulièrement, l'influence sur la réaction d'arylation des propriétés électroniques et stériques du groupement directeur présent sur l'azote de la pipéridine a été étudiée.

Mots clés: pipéridine, couplage croisé, cobalt, réactifs de Grignard, cylisation, fer, activation de liaison C(sp^3)–H, ruthénium

Abstract:

In order to facilitate the total synthesis of active ingredients used in pharmaceutical or agrochemical industries, chemists try constantly to develop new, general, practical and ecologically compatible methods. A 2014 study revealed that piperidine was the most frequently present aza-heterocycle in medicines approved by the FDA (Food and Drug Administration).
In this context, three different methods were developed during this Ph.D in order to synthesize functionalized piperidines. A wide variety of substituted piperidines was first efficiently obtained by a cobalt catalyzed cross-coupling reaction between 4- and 3-halogenopiperidines and Grignard reagents. Cobalt has appeared as a good alternative to the expensive palladium salts or the toxic nickel salts. Moreover, it can prevent side reactions such as dehydrohalogenation or β-H elimination. Next, 2-dienylpiperidines, present in a myriad of alkaloids, were prepared by iron catalyzed cyclisation from diallylic amino-alcools. Finally, new conditions for the ruthenium catalyzed C(sp^3)–H monoarylation of piperidines were developed. The influence of the electronic and steric properties of the directing group attached to the nitrogen of the piperidine was fully studied.

Keywords: piperidine, cross-coupling, cobalt, Grignard reagents, cyclization, iron, C(sp^3)–H bond activation, ruthenium

Résumé:

Afin de faciliter la synthèse totale des principes actifs utilisés en industrie pharmaceutique ou agrochimique, les chimistes ont pour objectif de mettre au point de nouvelles méthodes générales, faciles à mettre en œuvre et éco-compatibles. D'après une étude réalisée en 2014, la pipéridine serait l'hétérocycle azoté le plus fréquent dans les médicaments approuvés par l'Agence américaine des produits alimentaires et médicamenteux (FDA).
Dans ce contexte, trois méthodes distinctes ont été développées au cours de cette thèse pour synthétiser des pipéridines fonctionnalisées. Une bibliothèque de pipéridines substituées par des groupes aromatiques et vinyliques a d'abord été efficacement obtenue par couplage croisé catalysé par un complexe de cobalt entre des 4- et 3-halogénopipéridines et des réactifs de Grignard. L'utilisation d'un sel de cobalt, moins cher que les complexes de palladium et moins toxique que les complexes de nickel, permet de limiter les réactions parasites de déshalogénation ou de β-H élimination. Une variété de 2-diénylpipéridines, motifs présents dans plusieurs alcaloïdes, a ensuite été préparée par cyclisation catalysée par un sel de fer, peu cher et peu toxique, à partir d'amino-alcools diallyliques. Pour finir, la mise au point de conditions permettant la monoarylation de pipéridines par activation de liaisons C(sp^3)–H catalysée par un complexe de ruthénium a été envisagée. Plus particulièrement, l'influence sur la réaction d'arylation des propriétés électroniques et stériques du groupement directeur présent sur l'azote de la pipéridine a été étudiée. Ces méthodes ont également été élargies à la synthèse d'autres cycles azotés.

Mots clés: pipéridine, couplage croisé, cobalt, réactifs de Grignard, cyclisation, fer, activation de liaison C(sp^3)–H, ruthénium

Abstract:

In order to facilitate the total synthesis of active molecules used in pharmaceutical or agrochemical industries, chemists try constantly to develop new, general, practical and sustainable methods. In 2014, a study revealed that piperidine was the most frequently present aza-heterocycle in medicines approved by the Food and Drug Administration (FDA).
In this context, three different methods were developed during this Ph.D in order to synthesize functionalized piperidines. A wide variety of substituted piperidines was first efficiently obtained by a cobalt catalyzed cross-coupling reaction between 4- and 3-halogenopiperidines and Grignard reagents. Cobalt has appeared as a good alternative to the expensive palladium salts or the toxic nickel salts. Moreover, it can prevent side reactions such as dehydrohalogenation or β-H elimination. Next, 2-dienylpiperidines, present in a myriad of alkaloids, were prepared by iron catalyzed cyclization from diallylic amino-alcools. Finally, new conditions for the ruthenium catalyzed C(sp^3)–H monoarylation of piperidines were developed. The influence of the electronic and steric properties of the directing group attached to the nitrogen of the piperidine was fully studied. These methods were then applied to the synthesis of other azacycles.

Keywords: piperidine, cross-coupling, cobalt, Grignard reagents, cyclization, iron, C(sp^3)–H bond activation, ruthenium