



uOttawa

L'Université canadienne
Canada's university

FACULTÉ DES ÉTUDES SUPÉRIEURES
ET POSTDOCTORALES



FACULTY OF GRADUATE AND
POSTDOCTORAL STUDIES

Marie-Éve Lebrun

AUTEUR DE LA THÈSE / AUTHOR OF THESIS

M.Sc. (chimie)

GRADE / DEGREE

Département de chimie

FACULTÉ, ÉCOLE, DÉPARTEMENT / FACULTY, SCHOOL, DEPARTMENT

Études d'hydroamination de type Cope :
nouvelles réactions intermoléculaires sur des alcynes et synthèse de la 2-épi-pumiliotoxine C via une
étape clé intramoléculaire sur un alcène

TITRE DE LA THÈSE / TITLE OF THESIS

Dr. A. Beauchemin

DIRECTEUR (DIRECTRICE) DE LA THÈSE / THESIS SUPERVISOR

CO-DIRECTEUR (CO-DIRECTRICE) DE LA THÈSE / THESIS CO-SUPERVISOR

EXAMINATEURS (EXAMINATRICES) DE LA THÈSE / THESIS EXAMINERS

Dr. L. Barriault

Dr. K. Fagnou

Gary W. Slater

Le Doyen de la Faculté des études supérieures et postdoctorales / Dean of the Faculty of Graduate and Postdoctoral Studies

*Études d'hydroamination de type Cope :
nouvelles réactions intermoléculaires sur des alcynes
et
synthèse de la 2-épi-pumiliotoxine C via une étape clé intramoléculaire sur un alcène*

Par

Marie-Eve Lebrun

Thèse soumise à la Faculté des études supérieures et postdoctorales
en vue de l'obtention du grade de maîtrise ès sciences (M. Sc.)

Institut de chimie Ottawa-Carleton
Faculté des sciences
Université d'Ottawa

Candidate

Superviseur

Marie-Eve Lebrun

Pr. André M. Beauchemin



Library and
Archives Canada

Published Heritage
Branch

395 Wellington Street
Ottawa ON K1A 0N4
Canada

Bibliothèque et
Archives Canada

Direction du
Patrimoine de l'édition

395, rue Wellington
Ottawa ON K1A 0N4
Canada

Your file *Votre référence*
ISBN: 978-0-494-51843-4
Our file *Notre référence*
ISBN: 978-0-494-51843-4

NOTICE:

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

The author retains copyright ownership and moral rights in this thesis. Neither the thesis nor substantial extracts from it may be printed or otherwise reproduced without the author's permission.

AVIS:

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

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

In compliance with the Canadian Privacy Act some supporting forms may have been removed from this thesis.

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

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

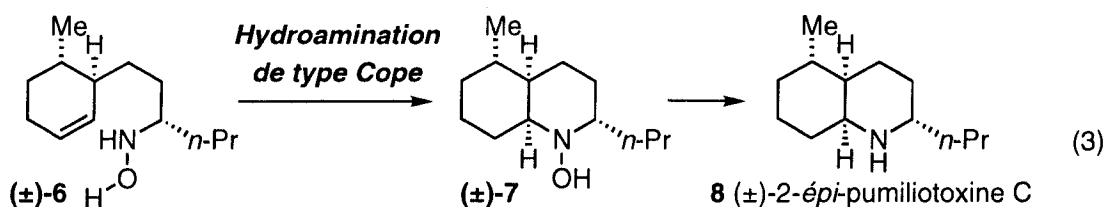
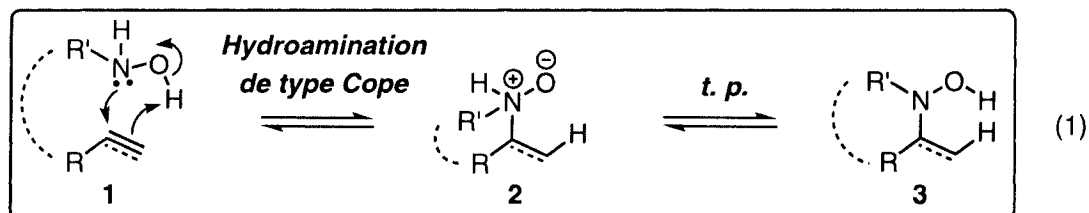
Bien que ces formulaires aient inclus dans la pagination, il n'y aura aucun contenu manquant.


Canada

En prenant connaissance du Secret,
Vous découvrirez comment vous pouvez
(...) faire tout ce que vous voulez.
(...)
Vous découvrirez la véritable magnificence
Qui se trouve à votre portée.

RHONDA BYRNE
Le Secret

Sommaire



Étant une transformation difficile, l'hydroamination d'alcènes et d'alcynes inactivés n'a encore aujourd'hui pas été développée à son plein potentiel. Cette thèse se penche donc sur l'exploration de l'hydroamination de type Cope. Cette approche concertée est conceptuellement différente et potentiellement générale, pouvant être appliquée aux alcènes et aux alcynes (équation 1).

De la nouvelle réactivité sur la version intermoléculaire a été découverte entre des alcynes **4** et de l'hydroxylamine aqueuse et est présentée dans le deuxième chapitre de cette thèse (équation 2). Également pour la première fois, l'importance de l'étape du transfert de proton (t.p.) sur la réactivité d'hydroamination intermoléculaire de type Cope a été observée et étudiée avec des résultats expérimentaux, et a été appuyée par des calculs théoriques (DFT).

Dans le troisième chapitre, ces nouvelles connaissances acquises sur la réactivité intermoléculaire ont été extrapolées à la réactivité intramoléculaire. La (±)-2-épi-pumiliotoxine C a été synthétisée via une étape clé d'hydroamination intramoléculaire de type Cope sur un alcène (équation 3), sous de nouvelles conditions permettant de faciliter le transfert de proton. C'est le premier exemple difficile d'hydroamination de type Cope qui a été accompli en formant un cycle à six membres à partir d'un alcène substitué en sa position terminale.

Remerciements

Un merci tout spécial à mon professeur André M. Beauchemin. Son dévouement à la réussite de ses étudiants et son enthousiasme pour la chimie en font un professeur exceptionnel. Merci beaucoup pour tes maints conseils qui ont toujours portés fruit.

J'aimerais également remercier les différents membres du groupe Beauchemin pour avoir rendu mon séjour parmi vous inoubliable. Joe, merci pour m'avoir éduquer sur la survie en laboratoire. En situation de crise, je connais dorénavant la technique pour vider les poumons d'argon. En deuxième lieu, le laboratoire Beauchemin serait définitivement trop silencieux sans la voix des Têtes à claques à Joffré. Tu m'as bien fait rire. Pam, bien que nos vendredis français étaient souvent ratés, j'ai adoré "bencher" avec toi au 432. Je suis prête n'importe quand pour une autre course à colonne. Isabelle je te serai toujours reconnaissante pour m'avoir impersonnifiée lors du Défi Hivernal 2007. Je vais m'ennuyer de ton Fido et de ta Puce... et bien sur, de toi. L'analogie du champ de chaton me restera toujours. À Catherine, merci pour ta personnalité enjouée. On ne s'ennuyait pas en ta compagnie. Également, il ne faut pas oublier que les journées les plus pluvieuses étaient ensoleillées par Anne-4. En gros, merci à tous les membres du groupe mentionnés ci-haut pour votre support et je vous souhaite tous du succès y compris à Maria, Peter, Éric, Lili, Chris, Agnès, Anna, Marija, Elena, Hao, Jean, François, Toni et Jennifer. Un salut spécial également à mes amis du laboratoire Barriault, Roch et Nathalie, pour avoir ensoleillé mon séjour.

À Jocelyn, à qui je dois énormément. Son constant support a tellement été apprécié. Merci à Delta et Iota pour leurs doux calins. J'aimerais également remercier mes parents pour leurs encouragements tout au long de mes études. J'ai été choyée d'être entourée d'une famille qui était fière et encourageante dans mes accomplissements académiques y compris mes grands-parents, mon frère Philippe, Natasha, ma tante Monique, Sylvain et mon oncle Jean-Yves. Salutations à ma belle nièce Emma et mes amis Anik, Dahmane, Nicolas, Natalie, Marilyne et Annie.

Des remerciements sont également dus à Dr. G. Facey et C. McDowall pour l'aide avec les RMNs, à Dr. S. Gorelsky pour les calculs théoriques ainsi qu'à Dr. C. Kazakoff pour les spectres de masse. C'est Dr. Bélinda Heyne du groupe du Pr. Scaiano qui m'a généreusement aidé à collectionner le spectre RPE. Je suis aussi

reconnaissante envers les groupes Barriault et Fagnou pour le partage de leur micro-ondes et également envers Steve du groupe Barriault pour son aide avec son utilisation.

Je suis extrêmement reconnaissant d'avoir obtenu de l'appui financier du CRSNG et de BÉSO au courant de mes études de maîtrise. Merci également à l'Université d'Ottawa pour les bourses d'excellence. Le groupe Beauchemin est aussi reconnaissant aux compagnies suivantes pour leur support financier : Merck Frosst, AstraZeneca, Boehringer Ingelheim, CFI, ACS et la bourse énantiosélective.

Ces deux dernières années ont été des années d'apprentissage académique extraordinaires comptant des moments précieux et inoubliables passés entre amis. Longue vie à Boc le Cactus!

Table des matières

Sommaire	iii
Remerciements	iv
Table des matières	vi
Liste des abréviations	ix
Liste des équations	xi
Liste des figures	xiii
Liste des schémas	xv
Liste des tables	xvii
1 Introduction	1
1.1 L'hydroamination d'alcènes et d'alcynes : une transformation désirable	1
1.2 Précédents littéraires sur les réactions d'hydroamination	4
1.2.1 Hydroamination par catalyse acide	4
1.2.2 Hydroamination par catalyse basique	5
1.2.3 Hydroamination par catalyse avec métaux	6
1.3 L'hydroamination de type Cope : une différente approche simple	15
1.3.1 Hydroamination de type Cope : découverte, mécanisme et tendances	15
1.3.2 Applications de l'hydroamination de type Cope en synthèse totale	18
1.3.3 Réactivité connue et lacunes de l'hydroamination inter et intramoléculaire de type Cope	19
2 Nouvelles réactions d'hydroamination intermoléculaire de type Cope sur des alcynes	22
2.1 Découverte du premier exemple d'hydroamination intermoléculaire de type Cope pour former des oximes	22
2.2 Optimisation des conditions	24
2.3 Délimitation des substrats mono et disubstitués	34
2.4 Calculs théoriques	39
2.5 Études mécanistiques préliminaires	43
2.6 Conclusion	46
3 Synthèse de l'épi-pumiliotoxine C via une étape clé d'hydroamination intramoléculaire	48

3.1	La pumiliotoxine C : une charpente pour tester une hydroamination intramoléculaire difficile	48
3.2	Survol des synthèses précédentes de la pumiliotoxine C et de ses stéréoisomères.....	50
3.2.1	Synthèse via un réarrangement de Beckmann	52
3.2.2	Synthèses via une réaction de Diels-Alder	53
3.2.3	Synthèses avec métaux de transition	53
3.3	Analyse rétrosynthétique	55
3.4	Synthèse racémique du précurseur d'hydroamination de type Cope vers la pumiliotoxine C.....	57
3.4	Stéréochimie prédite suite à l'hydroamination de type Cope	60
3.5	Essais de cyclisation	64
3.5.1	Essais de cyclisation : hydroamination de type Grigg (transfert 1,3-azaprotique).....	64
3.5.2	Essais de cyclisation : hydroamination de type Cope.....	66
3.5.3	Essais de cyclisation : séquence d'hydroamination de type Cope suivie par un réarrangement Meisenheimer-[2,3].....	68
3.5.4	Essais de cyclisation : séquence d'hydroamination de type Cope suivie par une décomposition thermique.....	72
3.6	Synthèse de l' <i>épi</i> -pumiliotoxine C à partir de l'hydroxylamine via une hydroamination intramoléculaire difficile de type Cope.....	73
3.7	Assignment de la stéréochimie des deux composés cyclisés et de l'hydroxylamine de départ récupérée.....	78
3.8	Hypothèses sur la différence de réactivité lors de la cyclisation des deux diastéréoisomères de l'hydroxylamine.....	81
3.9	Conclusion.....	86
4	Conclusion Générale	89
4.1	Conclusion générale.....	89
4.2	Contributions à la recherche	90
4.2.1	Publication.....	90
4.2.2	Présentations.....	90
5	Experimental Section	92
5.1	Experimental for Chapter 2.....	92

5.1.1 General Information.....	93
5.1.2 Procedures.....	94
5.1.3 Characterization.....	98
5.1.4 Computational Details.....	113
5.2 Experimental for Chapter 3.....	114
5.2.1 General Information.....	114
5.2.2 Procedures and Characterization.....	115
Annexe - Spectres RMN	131
Références	179

Liste des abréviations

ΔG^\ddagger	énergie libre d'activation
AM	anti-Markovnikov
approx.	approximatif
aq.	aqueux / aqueuse
Ar	argon
BHT	hydroxytoluène butylé
calcd	<i>calculated</i>
CAM	ceric ammonium molybdate
CCM	chromatographie sur couche mince
CHCl_3	chloroforme
CPG/SM	chromatographie en phase gazeuse / spectrométrie de masse
CGL	chromatographie gas-liquide
DCM	dichlorométhane
E_a	énergie d'activation
équiv.	Équivalent
Et_2O	éther diéthylique
EtOAc	acétate d'éthyle
G	énergie libre
G	gauss
h	heure(s)
HA	hydroamination
KMnO_4	permanganate de potassium
LAH	hydrure d'aluminium et de lithium
M	Markovnikov
MeCN	acétonitrile
MeOH	méthanol
min	minutes
N_2	azote
r	réaction
Rdt	rendement
Rf	<i>rate of flow</i> (coefficient d'élution)
RMN	résonance magnétique nucléaire

RPE	résonance paramagnétique électronique
S	entropie
t	temps
T	température
t.a.	température ambiante
TEMPO	2,2,6,6-tetraméthyl-1-piperidinyloxy
THF	tétrahydrofurane
TMS	triméthylsilyl
t.p.	transfert de proton
vs	versus

Liste des équations

Équation 1.1.....	4
Équation 1.2.....	4
Équation 1.3.....	4
Équation 1.4.....	5
Équation 1.5.....	5
Équation 1.6.....	5
Équation 1.7.....	6
Équation 1.8.....	7
Équation 1.9.....	7
Équation 1.10.....	7
Équation 1.11.....	8
Équation 1.12.....	8
Équation 1.13.....	10
Équation 1.14.....	10
Équation 1.15.....	12
Équation 1.16.....	12
Équation 1.17.....	12
Équation 1.18.....	13
Équation 1.19.....	13
Équation 1.20.....	13
Équation 1.21.....	13
Équation 1.22.....	17
Équation 1.23.....	17
Équation 1.24.....	17
Équation 1.25.....	17
Équation 1.26.....	18
Équation 1.27.....	18
Équation 1.28.....	18
Équation 1.29.....	18
Équation 1.30.....	19
Équation 1.31.....	20

Équation 1.32.....	20
Équation 1.33.....	20
Équation 2.1.....	22
Équation 2.2.....	23
Équation 2.3.....	43
Équation 2.4.....	43
Équation 2.5.....	44
Équation 3.1.....	48
Équation 3.2.....	48
Équation 3.3.....	51
Équation 3.4.....	51
Équation 3.5.....	51
Équation 3.6.....	51
Équation 3.7.....	73
Équation 3.8.....	74
Équation 3.9.....	75
Équation 3.10.....	75
Équation 3.11.....	76

Liste des figures

Figure 1.1	Problématique de la thermodynamique réactionnelle intermoléculaire pour les alcènes.....	3
Figure 1.2	Mécanisme concerté de l'hydroamination de type Cope	15
Figure 1.3	Tendances générales pour l'hydroamination intramoléculaire de type Cope (alcènes).....	16
Figure 2.2	Calculs DFT (niveau de théorie B3LYP/TZVP dans l'état gazeux à 298K et 1 atm) sur l'hydroamination de type Cope entre NH ₂ OH et le phénylacétylène pour démontrer l'importance du transfert de proton bimoléculaire [CR : complexe réactionnel ($\pi_{CC} \rightarrow H-OH_2$)].....	39
Figure 2.3	Calculs DFT (niveau de théorie B3LYP/TZVP) sur les routes possibles à l'état gazeux pour le transfert de proton afin de mieux comprendre l'influence de l'isopropanol	40
Figure 2.4	Structures des états de transition M et AM pour l'hydroamination du phénylacétylène (niveau de théorie B3LYP/TZVP); les distances internucléaires (Å) sont présentées pour les liens chimiques pertinents.. ..	42
Figure 3.1	Spectre de résonance paramagnétique électronique (RPE) du radical de l'hydroxylamine allylée (±)- 3.66 avec une concentration de 10 ⁻³ M dans le toluène ($a_N \approx 12$ G, $a_H \approx 7$ G, FREQ=9110.626 MHz, POWER=2.0 mW, FIELD CENTER=324.000 mT, ACCUM : 30, Width=0.0500 mT, TIME CONSTANT : CH1=0.1).....	70
Figure 3.2	Spectre de résonance paramagnétique électronique (RPE) du radical TEMPO (±)- 3.73 dans le diisooctyl phthalate et enregistré à température ambiante	71
Figure 3.3	Assignation de la stéréochimie du dérivé 3.20 de la molécule (±)- 3.52 cyclisée majoritairement avec 37% de rendement (équation 3.8) en comparant son RMN ¹ H (300MHz, CDCl ₃ , t.a.) à celui de 3.80 (400MHz, CDCl ₃ , 40°C).....	78
Figure 3.4	Spectre RMN ¹ H (300MHz, CDCl ₃ , t.a.) du dérivé 3.5 de la molécule (±)- 3.51 cyclisée minoritairement avec 9% de rendement	79

Figure 3.5	Récupération d'un seul diastéréoisomère de l'hydroxylamine (\pm)-3.34 suite à la l'hydroamination de type Cope dans le micro-ondes prouvé par spectres RMN ^{13}C (CDCl_3 , t.a.)	80
Figure 3.6	Représentation énergétique approximative des deux hypothèses concernant la différence de réactivité	84

Liste des schémas

Schéma 1.1	Différentes routes vers une fonction aminée	1
Schéma 1.2	L'hydroamination d'alcènes et d'alcynes : potentiel synthétique mais transformation difficile	2
Schéma 2.1	Mécanisme proposé.....	24
Schéma 3.1	Première synthèse racémique de la pumiliotoxine C via un réarrangement de Beckmann par Ibuka, Inubushi, Saji, Tanaka et Masaki	52
Schéma 3.2	Synthèse asymétrique via une cyclisation de Diels-Alder intramoléculaire.....	53
Schéma 3.3	Étape clé catalysée par un complexe de ruthénium	54
Schéma 3.4	Fixation d'azote catalysée par un complexe de titane.....	54
Schéma 3.5	Synthèse comportant deux étapes clés utilisant des complexes de palladium	55
Schéma 3.6	Analyse rétrosynthétique pour la (\pm)-pumiliotoxine C	56
Schéma 3.7	Synthèse racémique de l'hydroxylamine, un intermédiaire avancé vers la pumiliotoxine C	58
Schéma 3.8	Quatre différents stéréoisomères possibles lors de la cyclisation de l'hydroxylamine	60
Schéma 3.9	La trans-décaline est énergétiquement plus stable que son analogue cis.....	61
Schéma 3.10	Suite à l'hydroamination de type Cope, la jonction de cycle cis semble être favorisée d'après un état de transition tricyclique	62
Schéma 3.11	La pumiliotoxine C est l'isomère le plus bas en énergie entre les deux cis-décahydroquinolines	63
Schéma 3.12	Séquence d'hydroamination de type Cope suivie par un réarrangement Meisenheimer-[2,3] à partir d'une hydroxylamine N-allylée vers la pumiliotoxine C	68
Schéma 3.13	Synthèse de la coniine par séquence d'hydroamination de type Cope suivie par un réarrangement Meisenheimer-[2,3] à partir d'une hydroxylamine N-allylée accomplie par Isabelle Dion du groupe Beauchemin.....	69

Schéma 3.14 Séquence d'hydroamination de type Cope suivie par une décomposition thermique à partir de l'hydroxylamine proprionitrilée	72
Schéma 3.15 Bilan total des produits obtenus lors des deux hydroaminations de type Cope séquentielles dans le micro-ondes; la première à 180°C et la deuxième lorsque le réactif récupéré a été resoumis à 200°C.....	77
Schéma 3.16 Première hypothèse : l'étape du transfert de proton se fait plus difficilement pour (\pm)- 3.82 le précurseur de la pumiliotoxine C dû à de l'encombrement stérique.....	81
Schéma 3.17 Deuxième hypothèse : une inversion de cycle du précurseur de l'épi-pumiliotoxine C favoriserait la formation du produit.....	83
Schéma 3.18 Notre synthèse racémique de la pumiliotoxine C (\pm)- 3.5 et de son épimère (\pm)- 3.20 via une hydroamination de type Cope.....	86

Liste des tables

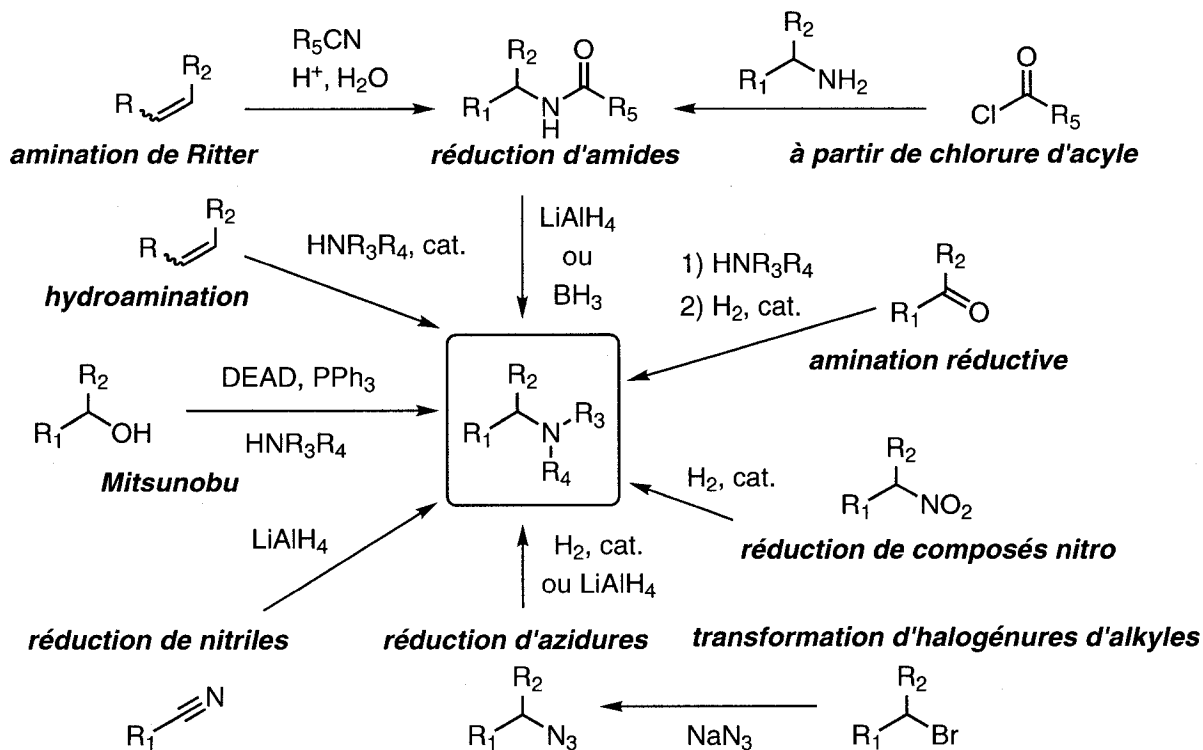
Table 1.1	Hydroamination intermoléculaire d'alcynes avec le catalyseur $\text{Ind}_2\text{TiMe}_2$	9
Table 1.2	Hydroamination intermoléculaire d'alcynes catalysée par un métal de transition tardif (palladium) et d'acide benzoïque	11
Table 2.1	Effet des solvants.....	25
Table 2.2	Optimisation de la concentration et de la température de la transformation du phénylacétylène dans le dioxane	26
Table 2.3	Optimisation de la concentration du dioxane utilisant d'autres substrats aromatiques monosubstitués.	27
Table 2.4	Optimisation des conditions réactionnelles dans le dioxane pour le 1-octyne	29
Table 2.5	Optimisation des conditions de réaction dans le dioxane et dans l'isopropanol pour un alcyne aromatique disubstitué	30
Table 2.6	Découverte de l'importance de l'isopropanol comme solvant lors de l'hydroamination intermoléculaire de type Cope sur le norbornène par Joseph Moran	32
Table 2.7	Délimitation des substrats	34
Table 2.8	Résultats obtenus par Anne-Catherine Bédard sur des groupements protecteurs pour une fonction alcoolique en γ d'un alcyne aliphatique monosubstitué.....	36
Table 2.9	Substrats problématiques	37
Table 2.10	Énergies libres (kcal/mol) des espèces réactionnelles pour l'hydroamination (NH_2OH) à partir du phénylacétylène (C_8H_6) (évaluées à 298K et 1 atm). Les énergies sont relatives aux réactifs libres.	41
Table 2.11	Effet de divers additifs pour éliminer certaines voies mécanistiques comme une catalyse acide ou une réaction radicalaire	45
Table 3.1	Premiers essais de cyclisation de type Grigg à partir de l'oxime	65
Table 3.2	Essais de cyclisation à partir de l'hydroxylamine	66

Introduction

1.1 L'hydroamination d'alcènes et d'alcynes : une transformation désirable

Les motifs azotés sont communs dans les structures de composés biologiquement actifs et les produits naturels. Il existe plusieurs méthodes pour accéder à ces fonctionnalités aminées en modifiant des groupements fonctionnels bien que parfois, il est subséquemment nécessaire d'ajuster le degré d'oxydation.

Schéma 1.1 Différentes routes vers une fonction aminée

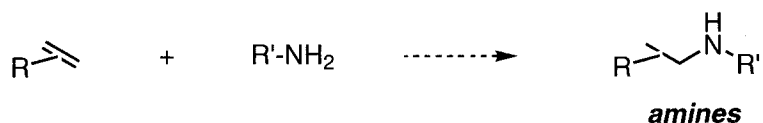


Certaines de ces méthodes fréquemment employées sont présentées dans le schéma 1.1 et incluent la transformation d'alcools, de chlorure d'acyle ou d'halogénures d'alkyles, l'amination réductive à partir de cétones, l'amination de Ritter et la réduction d'amides, de nitriles,¹ d'azides ou de composés nitro. Une alternative est l'hydroamination d'alcènes et d'alcynes inactivés (schéma 1.2).

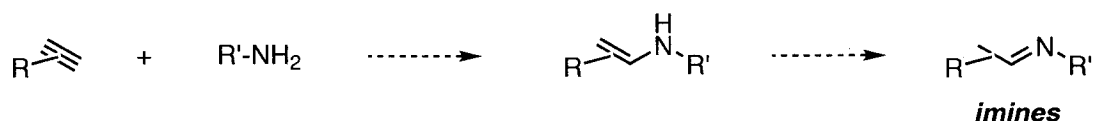
Schéma 1.2 L'hydroamination d'alcènes et d'alcynes : potentiel synthétique mais transformation difficile

Produits d'hydroamination intermoléculaire:

à partir d'alcènes (hydroamination asymétrique possible)



à partir d'alcynes



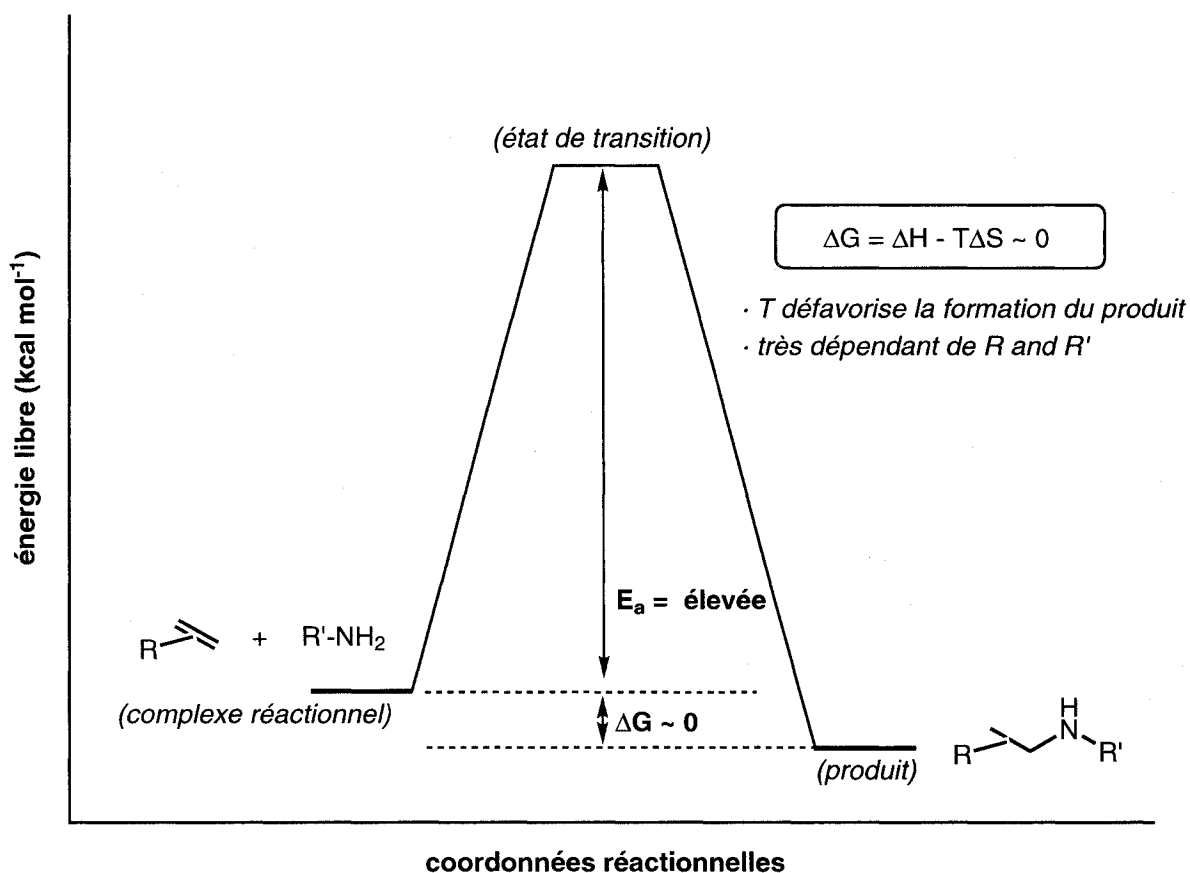
Produits d'hydroamination intramoléculaire: ---> **hétérocycles azotés** (saturés et insaturés)

C'est une méthode rapide pour incorporer un atome d'azote, il n'est donc pas surprenant que ce soit une transformation désirable (schéma 1.2). Des amines peuvent ainsi être obtenues à partir d'alcènes et des imines à partir d'alcynes. Des hétérocycles azotés saturés ou insaturés peuvent même être formés lorsque la transformation est intramoléculaire. Avec les alcènes, il y a aussi possibilité de réactions d'hydroamination asymétriques.

L'hydroamination d'alcènes et d'alcynes n'a encore aujourd'hui pas été développée à son plein potentiel malgré toute l'attention y ayant été accordée et les progrès accomplis récemment.² C'est une transformation difficile comportant beaucoup de défis donc limitant ainsi son choix de substrats. L'énergie d'activation de l'hydroamination est élevée due aux répulsions électrostatiques entre le doublet libre de l'azote et le système π . La catalyse acide est très difficile due à la basicité des nucléophiles azotés. Afin de surmonter cette énergie d'activation élevée pour l'hydroamination, la catalyse à l'aide de métaux est employée mais comporte ses

propres défis. Bien que les hydroaminations intermoléculaires sur des alcènes possèdent une enthalpie (ΔH) légèrement favorable, due à une entropie (ΔS) défavorable ayant une valeur négative, des réactions légèrement exothermiques à thermoneutres ($\Delta G \sim 0$) sont observées³ d'où le problème de thermodynamique. L'entropie réactionnelle est négative puisqu'une molécule de produit est formée à partir de deux molécules de substrats (figure 1.1).

Figure 1.1 Problématique de la thermodynamique réactionnelle intermoléculaire pour les alcènes³



Ainsi, l'effet possiblement bénéfique de chauffer pour surmonter l'énergie d'activation élevée est contrebalancé par le terme entropique qui devient plus défavorable. Une méthode d'hydroamination doit donc idéalement pouvoir surmonter ces défis.

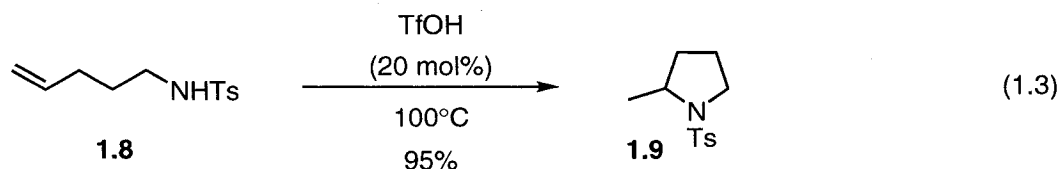
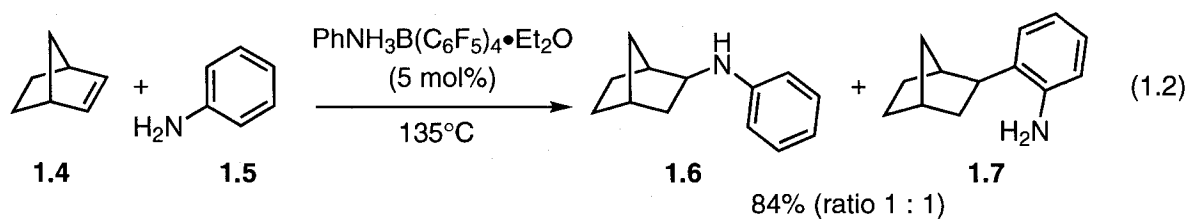
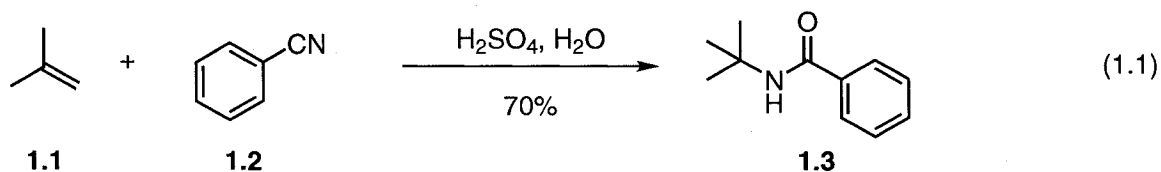
Présentement, la catalyse par métaux de transition est la méthode principalement utilisée et développée pour réduire l'énergie d'activation de la réaction

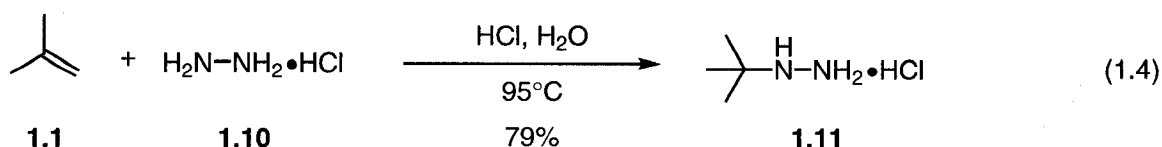
d'hydroamination. La prochaine section 1.2 survole les différentes voies explorées jusqu'à présent dans le domaine de l'hydroamination.

1.2 Précédents littéraires sur les réactions d'hydroamination

1.2.1 Hydroamination par catalyse acide

Comme brièvement mentionné précédemment, la catalyse acide est très difficile due à la basicité des nucléophiles azotés. Premièrement, contrairement aux nucléophiles oxygénés, les amines se retrouvent sous leur forme protonée sous conditions acides et perdent ainsi leur caractère nucléophile. Deuxièmement, la basicité des nucléophiles azotés tamponne l'acidité du milieu et donc empêche la protonation du lien π . Des exemples d'hydroamination par catalyse acide sont présentés aux équations 1.1 à 1.4.^{4,5,6,8}



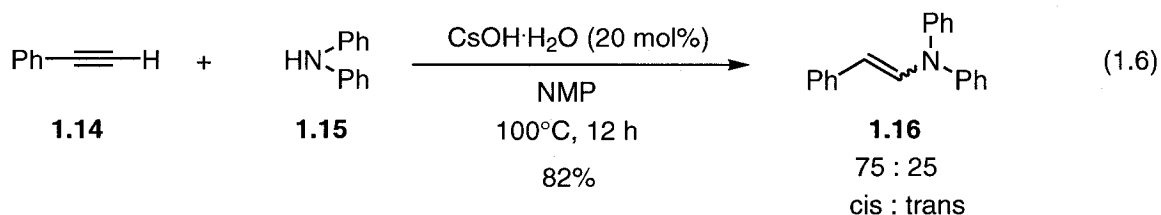
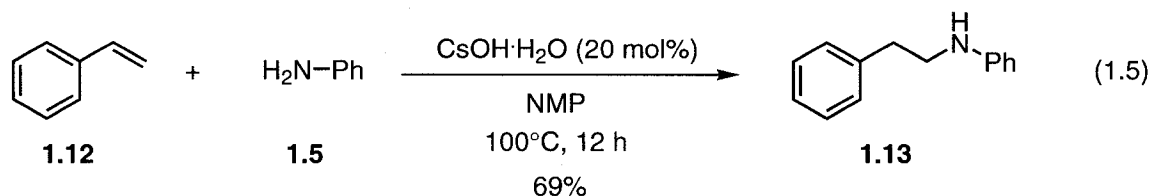


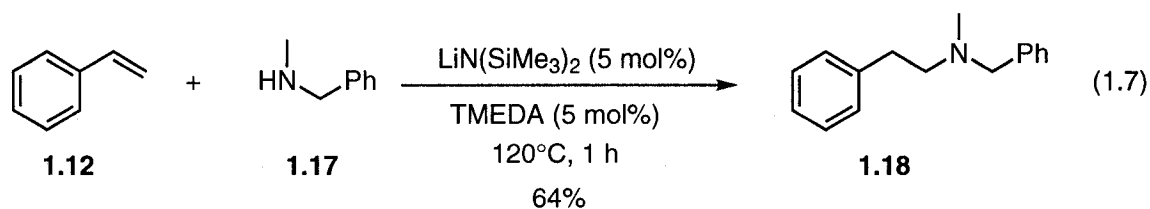
Les deux phénomènes mentionnés ci-haut limitent donc l'hydroamination par catalyse acide à des systèmes biaisés où les nucléophiles azotés utilisés sont moins basiques tels que retrouvés dans l'amination de Ritter avec un groupement nitrile (équation 1.1),⁴ que l'alcène employé est très réactif (équation 1.2)⁵ ou alors que la cyclisation intramoléculaire est favorisée (équation 1.3).⁶ L'équation 1.2 présente la formation de produits d'hydroamination **1.6** voulus mais également de produits d'hydroarylation **1.7** résultants d'un réarrangement Hofmann-Martius.⁷ L'utilisation d'anilines électro-déficientes a aidé à favoriser les produits d'hydroamination. Même une approche d'hydroamination non-concertée de type Ritter a été développée avec les hydrazines (équation 1.4).⁸

En conclusion, les substrats pour l'hydroamination par catalyse acide sont biaisés et la compatibilité des groupements fonctionnels est problématique due aux conditions fortement acides.

1.2.2 Hydroamination par catalyse basique

L'hydroamination par catalyse basique est également possible et connue depuis plusieurs années mais des conditions forcées sont employées.^{9,10,11}





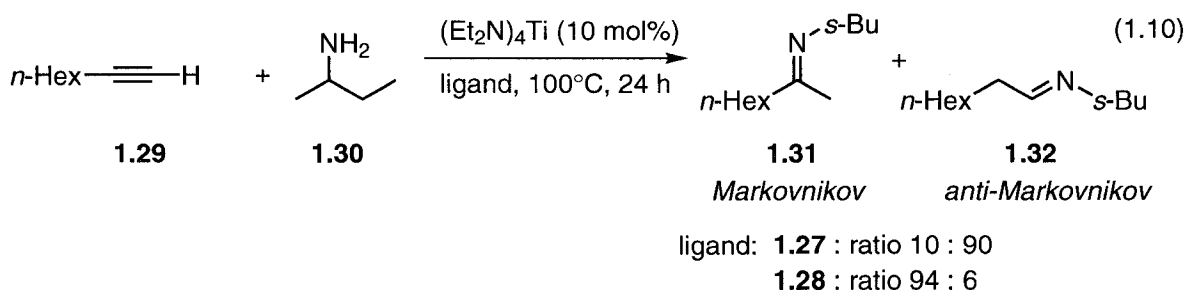
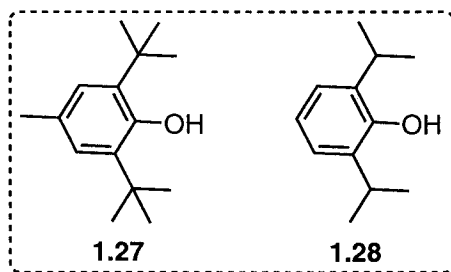
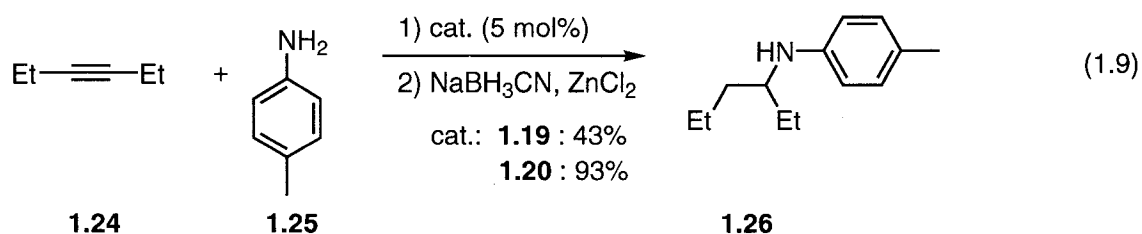
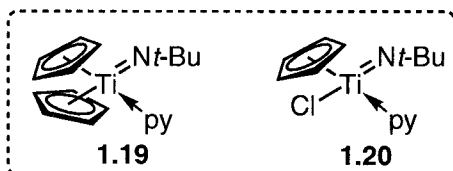
Plus récemment, Tzalis, Koradin et Knochel¹⁰ ont développé un système utilisant de l'hydroxyde de césium comme catalyseur basique (équations 1.5 et 1.6). Les groupements hydroxyles n'y sont pas tolérés puisque l'addition d'alcools est favorisée par rapport à celle d'amines sous les conditions réactionnelles. L'hydroamination anti-Markovnikov de vinylns aromatiques avec des amines secondaires et catalysée par un système $\text{LiN}(\text{SiMe}_3)_2/\text{TMEDA}$ est également présenté à l'équation 1.7. Des sous-produits de double hydroamination sont généralement obtenus avec les amines primaires.¹¹ Il faut noter que la portée synthétique semble limitée aux substrats capables de stabiliser une charge négative partielle se développant à l'état de transition, tels le styrène **1.12** ou le phénylacétylène **1.14**.

1.2.3 Hydroamination par catalyse avec métaux

Présentement, la catalyse par métaux de transition est l'approche principalement exploitée pour réduire l'énergie d'activation de la réaction d'hydroamination.² Au cours des dernières années, il y a eu beaucoup d'avancements dans ce domaine d'hydroamination sur les alcynes non-activés bien qu'il existe encore une limitation aux choix des substrats. Pour les alcènes, seuls les hydroaminations intramoléculaires sont quelque peu efficaces. Les approches intermoléculaires avec alcènes sont encore très spécifiques au niveau du choix des substrats et sont limitées par la thermodynamique (figure 1.1).

En résumé, voici la réactivité pour l'hydroamination d'alcynes catalysée par des complexes métalliques.^{2(c)} Les procédures d'hydroamination d'alcynes catalysées par du mercure ou du thallium sont à éviter dues à la toxicité des métaux et à celle, possiblement encore plus toxique, des intermédiaires organométalliques formés au courant de la réaction. Bien que les organolanthanides peuvent catalyser l'hydroamination sous des conditions douces, les conditions extrêmes anhydres/anaérobiques requises ainsi que le nombre limité de substrats adéquats

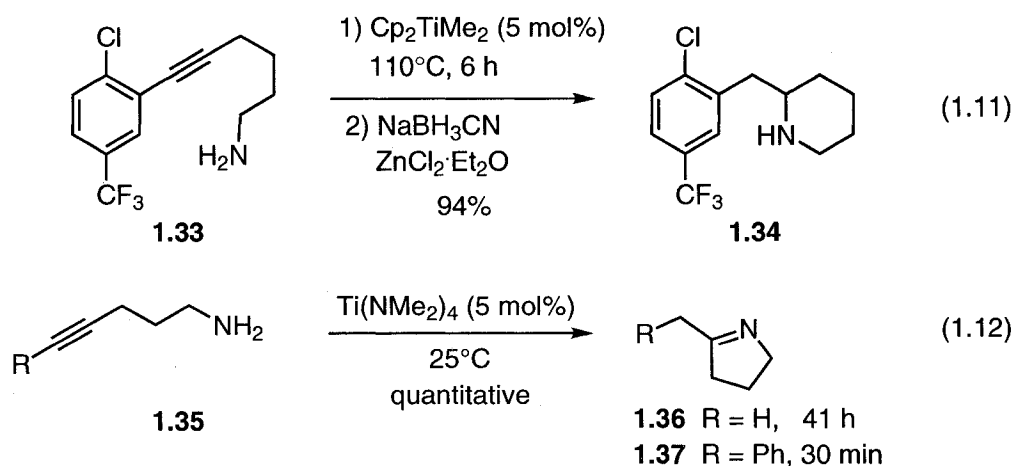
rendent cette approche moins attrayante. Les métaux du groupe IV tels le zirconium et le titane ont également été employés. Beaucoup d'efforts ont été dirigés sur les complexes de titane grâce à leur grande réactivité (équations 1.8 à 1.12 ainsi que la table 1.1).^{2(c),12,13,14,15}



En général, l'efficacité et la régiosélectivité de l'hydroamination peuvent dépendre du métal, du ligand, de l'amine ou de l'alcyne employé. Les équations 1.8 et 1.9

démontrent que le même catalyseur de titane **1.19** ou **1.20** n'a pas la même efficacité avec différents substrats.^{2(c)} L'équation 1.10¹² prouve qu'en modifiant l'encombrement stérique du ligand (**1.27** ou **1.28**) sur le complexe de titane, il est possible d'obtenir les régiosélectivités opposées Markovnikov **1.31** ou anti-Markovnikov **1.32** dans d'excellentes conversions.

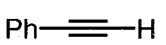
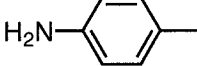
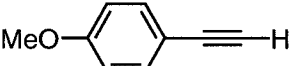
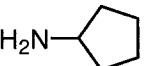
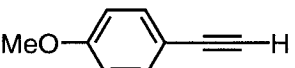
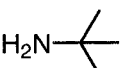
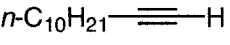
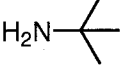
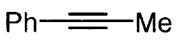
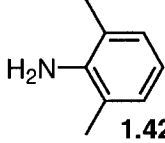
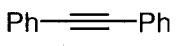
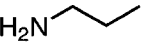

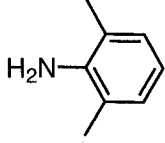
L'hydroamination intramoléculaire d'alcynes catalysée par des complexes de titane génère des cycles azotés à cinq et six membres dans d'excellents rendements (équations 1.11 et 1.12).^{13,14}



Heutling, Pohlki et Doye¹⁵ ont développé le catalyseur $\text{Ind}_2\text{TiMe}_2$ qui permet l'hydroamination d'alcynes en général (table 1.1).

Table 1.1 Hydroamination intermoléculaire d'alcynes avec le catalyseur $\text{Ind}_2\text{TiMe}_2$ ¹⁵

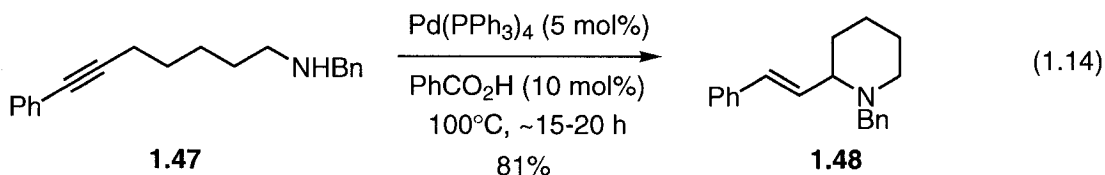
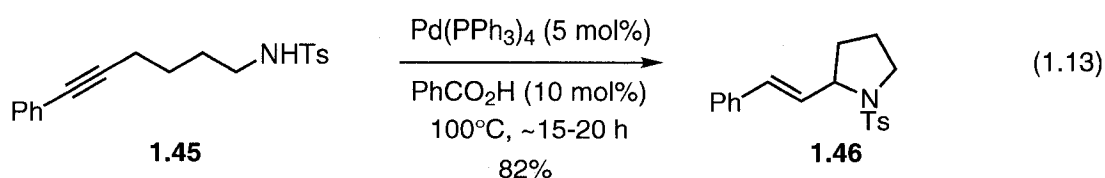
$$\begin{array}{c}
 \text{R}'\text{---}\equiv\text{---R}'' + \text{H}_2\text{N-R} \\
 \xrightarrow[2) \text{NaBH}_3\text{CN, ZnCl}_2]{1) \text{Ind}_2\text{TiMe}_2 (5 \text{ mol}\%), 105^\circ\text{C, 24 h}} \\
 \text{a} \qquad \qquad \qquad \text{b} \qquad \qquad \qquad \text{c} \qquad \qquad \qquad \text{d}
 \end{array}$$

Entrée	Alcyne a	Amine b	t (h)	Rendement (%)	Ratio c : d
1	 1.14	 1.25	6 ^a	77%	4.5 : 1
2	 1.38	 1.39	12 ^a	75%	2.7 : 1
3	 1.38	 1.22	8 ^a	77%	> 99 : 1
4	 1.40	 1.22	2 ^a	75%	> 99 : 1
5	 1.41	 1.42	24	90%	> 99 : 1
6	 1.21	 1.43	3	89%	—
7	 1.44	 1.42	24	92%	—

^a Chauffé à 75°C

Des aryl-, *tert*-alkyl, *sec*-alkyl et *n*-alkylamines primaires peuvent être employées avec des alcynes internes ou terminaux (table 1.1). La réduction subséquente des produits d'hydroamination permet d'obtenir des amines secondaires dans des rendements et des régiosélectivités, si applicables, de bons à excellents. Avec ce catalyseur, les arylalcyne (**1.14**, **1.38** et **1.41**) présentent de la régiosélectivité anti-Markovnikov (table 1.1, entrées 1-3 et 5). Il est intéressant de savoir qu'avec ce catalyseur, les alkylalcyne préfèrent la régiosélectivité Markovnikov avec les amines aromatiques

(non présenté). Par contre, pour obtenir des vitesses de réaction acceptables avec les amines moins encombrées telles les *n*-alkyl- et les benzylamines, ces amines doivent être additionnées lentement au milieu réactionnel, soit par portions ou à l'aide d'une pompe seringue. Également, les réactions sont faites sous milieu inerte et la majorité des alcynes et des amines utilisés sont distillés et entreposés avec des tamis moléculaires. Aussi, avec le titane étant très oxophilique, la tolérance de groupements fonctionnels avec cette procédure va possiblement toujours être limitée. Une meilleure tolérance aux groupements fonctionnels est démontrée par les métaux de transition tardifs qui ont été utilisés avec succès pour certaines réactions.^{2(c)} En général, l'hydroamination intramoléculaire se fait même plus aisément avec ces métaux de transition tardifs. Des hydroaminations intramoléculaires d'alcynes catalysées par un métal de transition tardif (complexe de palladium) et de l'acide benzoïque sont présentées aux équations 1.13 et 1.14.¹⁶



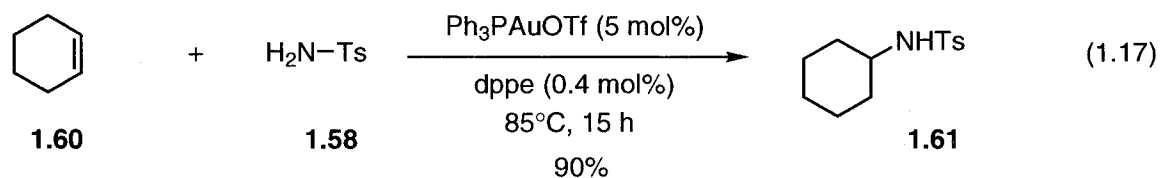
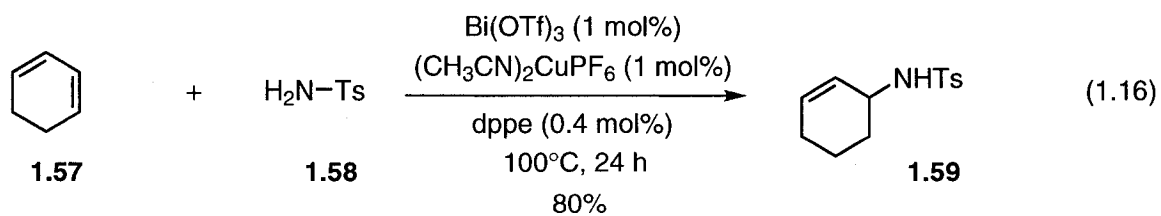
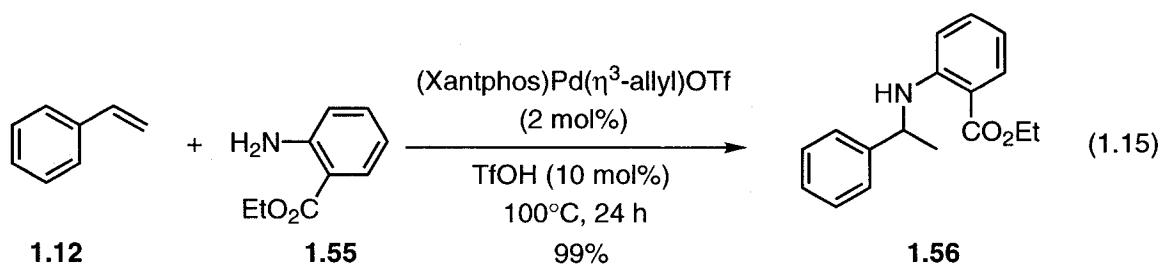
Par contre, le procédé intermoléculaire d'hydroamination avec ce système catalytique est généralement spécifique à une classe de substrats (table 1.2).

Table 1.2 Hydroamination intermoléculaire d'alcynes catalysée par un métal de transition tardif (palladium) et d'acide benzoïque¹⁶

Entrée	Alcyne	Amine	Rendement (%)
1	Ph-C≡C-Me 1.41	 1.49	98%
2	Ph-C≡C-Me	 1.50	98%
3	Ph-C≡C-Me	 1.51	94%
4	Ph-C≡C-CH2-OMe 1.52	 1.50	61%
5	 1.53	 1.54	82%

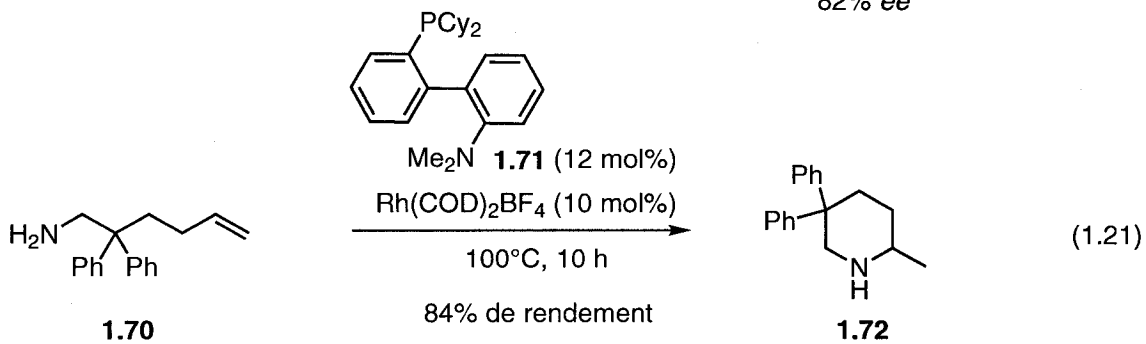
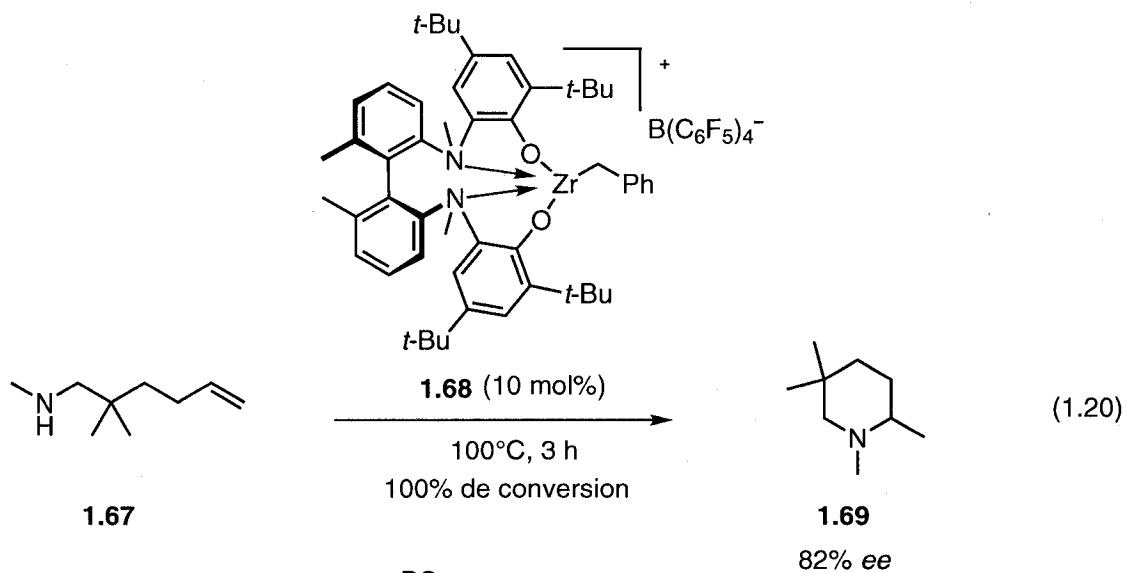
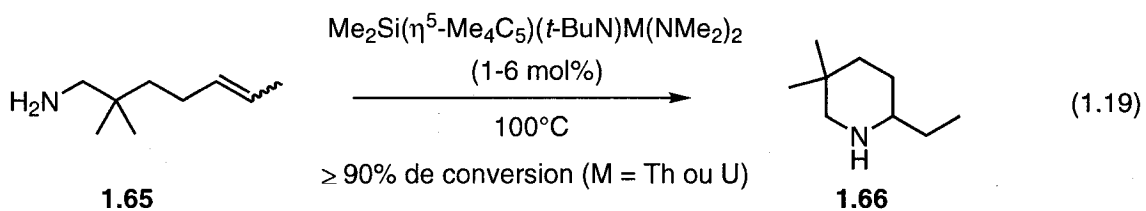
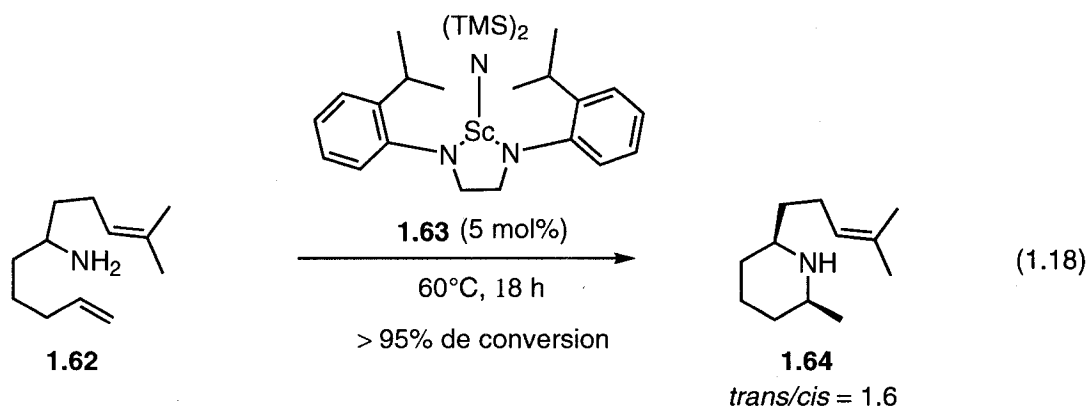
La réactivité intermoléculaire (table 1.2), avec ce système de Kadota, Shibuya, Lutete et Yamamoto, est restreinte aux alcynes aromatiques et aux amines secondaires.¹⁶ Les amines primaires réagissent une deuxième fois avec un autre alcyne pour donner un amine tertiaire.

De son côté, l'hydroamination intermoléculaire d'alcènes catalysée par des métaux de transition est encore restreinte aux substrats activés.^{17,18,20}



Ces substrats biaisés incluent les styrènes **1.12** (équation 1.15),¹⁷ les diènes **1.57** (équation 1.16),¹⁸ les norbornènes et les méthylènes cyclopropanes¹⁹. Seulement quelques exemples d'hydroamination sont faits à partir d'alcènes non-activés comme les cyclohexènes **1.60** dont ceux de Zhang, Yand et He catalysés par des complexes d'or (équation 1.17).²⁰ Il est à noter cependant que la génération *in-situ* d'acide triflique a été suggérée.²¹

L'hydroamination intramoléculaire sur des alcènes comprend beaucoup d'exemples de formation de cycles à cinq membres. Les équations 1.18 à 1.21 présentent au contraire des exemples intramoléculaires catalysés par des métaux pour obtenir des pipéridines.^{22,23,24,25}



L'exemple de Kim et Livinghouse (équation 1.18) démontre que l'alcène terminal du composé **1.62** a réagi avant celui trisubstitué pour former un cycle à six membres au lieu de cinq.²² Des complexes de métaux radioactifs peuvent entre-autres catalyser l'hydroamination intramoléculaire d'amines primaires et secondaires sur des alcènes terminaux ou 1,2-disubstitués (équation 1.19). Par contre, les substrats doivent être séchés au moins trois fois sur tamis moléculaires et dégazés par cycles répétitifs de congélation/pompe/dégel.²³ La formation asymétrique de certains dérivés *N*-méthyle de pipéridines, d'indoles ou de pyrrolidine est possible avec des stéréosélectivités de médiocres à bonnes (14-82% *ee*). Le meilleur exemple est représenté à l'équation 1.20 où le catalyseur **1.68** de Knight, Munslow, O'Shaughnessy et Scott a formé énantiosélectivement une *N*-méthyle pipéridine **1.69** avec 82% *ee*.²⁴ Dernièrement, Liu et Hartwig ont développé un catalyseur de rhodium pour l'hydroamination intramoléculaire d'alcènes inactivés terminaux ou internes (équation 1.21).²⁵ Les exemples de formation de cycle à six membres avec ce système sont faits avec des alcènes inactivés terminaux seulement.

En conclusion, beaucoup de progrès a été accompli depuis les dernières années dans le domaine de l'hydroamination catalysée par des métaux de transition. Un plus grand développement a été rapporté pour les alcynes. Bien que les catalyseurs à base de titane et de lanthanides soient réactifs avec les alcynes, étant très oxophiliques, la tolérance de groupements fonctionnels avec ces catalyseurs va possiblement toujours être limitée. Une meilleure tolérance aux groupements fonctionnels est démontrée par les métaux de transition tardifs qui ont été utilisés avec succès pour certaines réactions. Par contre, dans la majorité de ces cas, le procédé intermoléculaire d'hydroamination est spécifique à une classe de substrat. Malgré ces efforts, il reste beaucoup à développer, surtout pour l'hydroamination d'alcènes. La majorité des substrats pour la réactivité intermoléculaire sont biaisés. Intramoléculairement, la formation de cycle à cinq membres est plus facile que celle à six membres. Également, la nécessité de conditions extrêmes anhydres/anaérobiques pour certains de ces systèmes rend l'approche d'hydroamination intra ou intermoléculaire catalysée par des métaux moins attrayante. Nous nous sommes donc tournés vers une différente approche présentée dans la prochaine section 1.3.

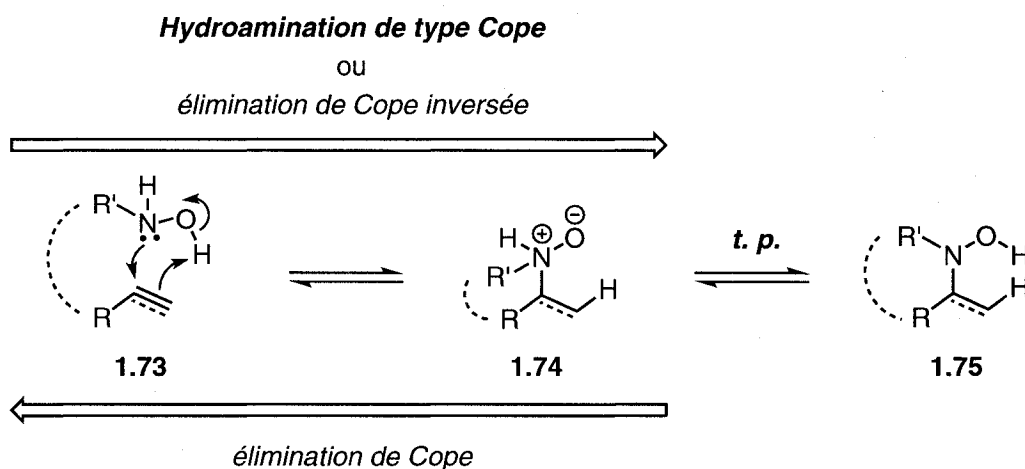
1.3 L'hydroamination de type Cope : une différente approche simple

Les deux projets d'hydroamination reportés dans cette thèse (chapitres 2 et 3) ont exploité une approche concertée sans métaux et simple. La méthodologie est déjà connue dans la littérature et référée comme élimination de Cope inversée. Afin de limiter toute confusion terminologique, cette transformation a été appelée hydroamination de type Cope dans ce texte. La réactivité et les lacunes de cette méthode sont également présentées plus tard dans ce chapitre (section 1.3.3) afin de mieux apprécier les progrès accomplis dans ce domaine lors de ce projet de maîtrise.

1.3.1 Hydroamination de type Cope : découverte, mécanisme et tendances

L'hydroamination de type Cope (schéma 1.9) permet la formation d'un nouveau lien *C-N* et *C-H* à partir d'un système π inactivé tel une hydroamination traditionnelle mais en utilisant une hydroxylamine comme réactif bifonctionnel. Cette approche concertée est conceptuellement différente et générale, pouvant être appliquée aux alcènes et aux alcynes. Étant une réaction concertée, un haut niveau de prédictibilité est attendu.

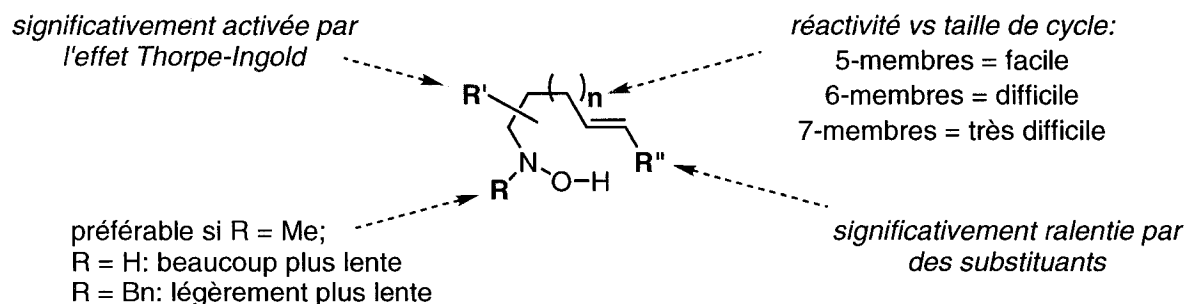
Figure 1.2 Mécanisme concerté de l'hydroamination de type Cope^{35(f)}



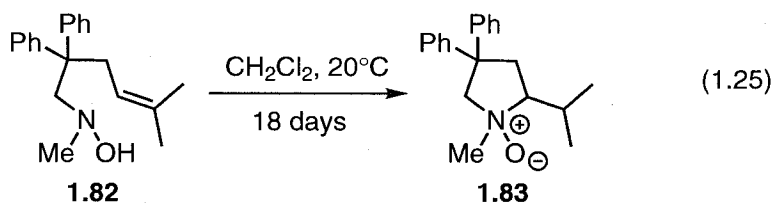
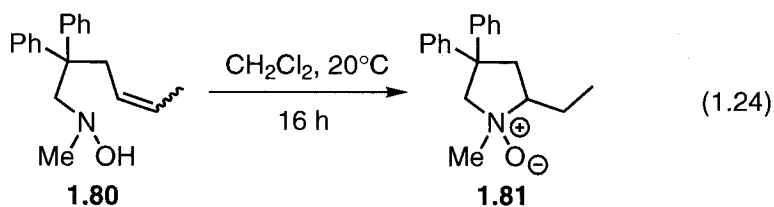
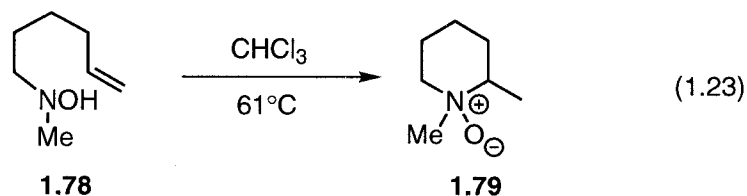
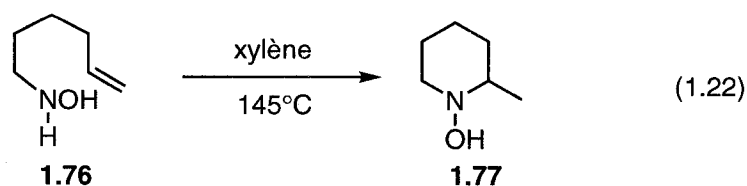
Cette transformation est l'inverse d'une réaction d'élimination de Cope (figure 1.2). Suite à la réaction concertée à cinq membres **1.73** entre l'hydroxylamine et un alcène ou un alcyne, un oxyde **1.74** d'amine ou d'énamine est formé respectivement. Une étape de transfert de proton, si possible, génère ensuite un produit d'hydroamination neutre **1.75**.

La nature réversible de cette transformation est connue depuis plus de vingt-cinq ans.^{26,34(a)} Il y a par contre initialement eu de la controverse par rapport à son mécanisme. En 1976, House *et al.*³⁴ avaient proposé un mécanisme radicalaire. Cette réaction a finalement été acceptée comme étant concertée suite aux maintes preuves l'appuyant dans la littérature.^{35(a)}

Figure 1.3 Tendances générales pour l'hydroamination intramoléculaire de type Cope (alcènes)^{35(f)}



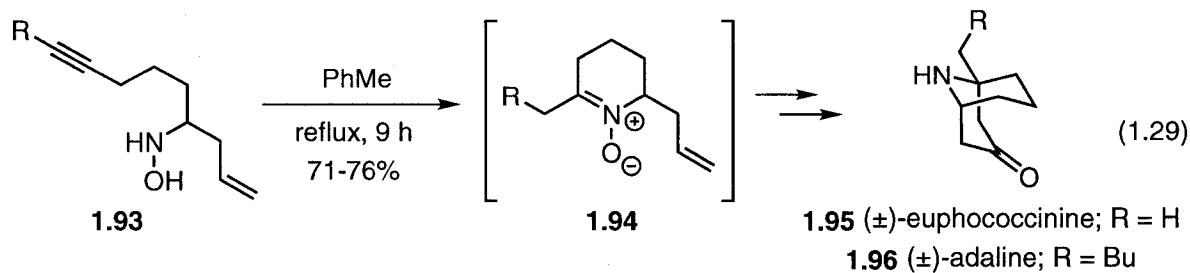
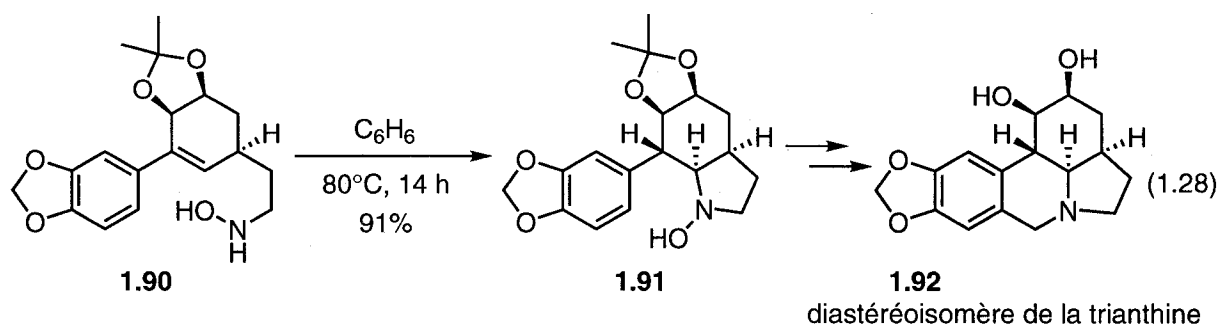
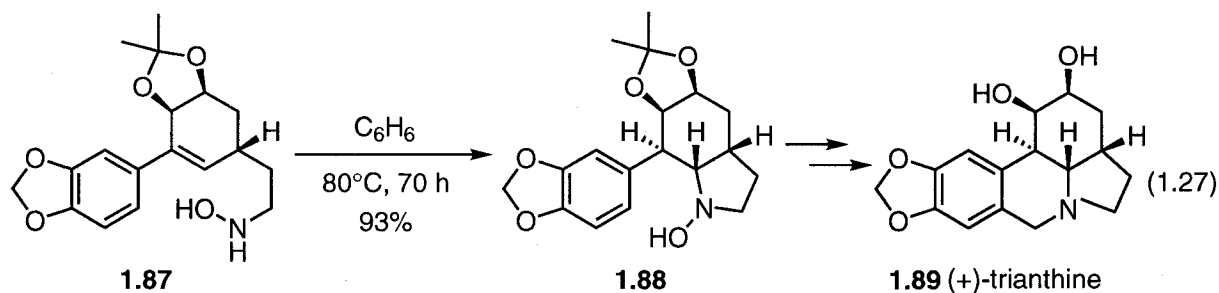
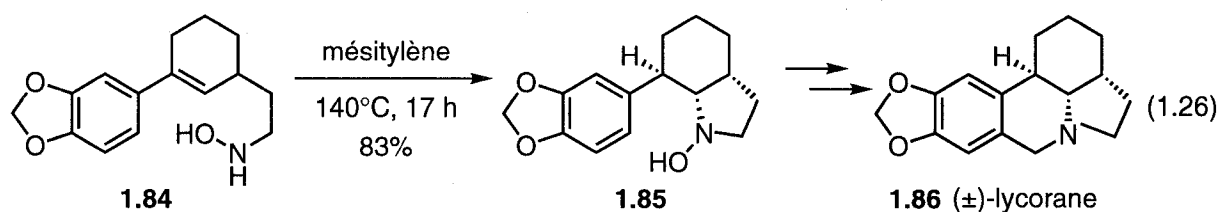
La réactivité synthétiquement utile pour l'hydroamination de type Cope est présentement limitée à la version intramoléculaire.^{35(f)} De ce côté (figure 1.3), les tendances sont que la cyclisation est plus efficace pour la formation de cycles à cinq membres, que les hydroxylamines secondaires sont préférables pour une réactivité plus élevée (équations 1.22 et 1.23), que l'effet Thorpe-Ingold active significativement la transformation et que les substituants distaux sur l'alcène ralentissent la cyclisation (équations 1.24 et 1.25). Ainsi, les effets des substitutions sur l'hydroamination intramoléculaire de type Cope sont présentés à l'aide de ces équations 1.22 à 1.25.²⁷



La substitution sur l'atome d'azote de l'hydroxylamine **1.78** semble rendre l'hydroamination intramoléculaire de type Cope plus rapide (équation 1.23 vs 1.22). Sa réactivité requiert des températures moins élevées, réagissant à ou près de 25°C, mais des produits *N*-oxydes **1.79** moins stables sont formés (équation 1.23). Les hydroxylamines primaires **1.76** requièrent des températures plus élevées mais un groupement fonctionnel plus versatile, l'hydroxylamine **1.77**, est par contre obtenu (équation 1.22). D'une autre part, tel que mentionné précédemment, la substitution distale de l'alcène rend la cyclisation lors de la formation de cycles à cinq membres beaucoup plus lente prenant jusqu'à dix-huit jours avec un alcène trisubstitué **1.82** (équation 1.25) comparativement à seulement seize heures pour un alcène disubstitué **1.80** (équation 1.24). Ces derniers exemples ont été cyclisés à température ambiante. Dans la prochaine section, un exemple d'hydroamination de type Cope à partir d'alcène trisubstitué est présenté. La molécule **1.84** a cyclisé en moins de temps vu qu'une température plus élevée a été employée (équation 1.26).

1.3.2 Applications de l'hydroamination de type Cope en synthèse totale

Bien que l'hydroamination de type Cope possède du potentiel synthétique, elle n'a pas couramment été employée en synthèse totale. Les équations 1.26 à 1.29 présentent des exemples de synthèses d'alcaloïdes prenant avantage d'une étape d'hydroamination de type Cope intramoléculaire.^{35(f),28,29}

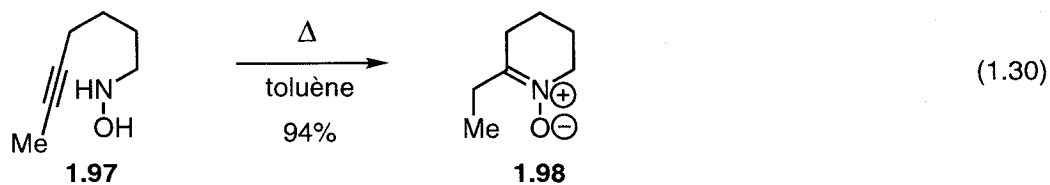


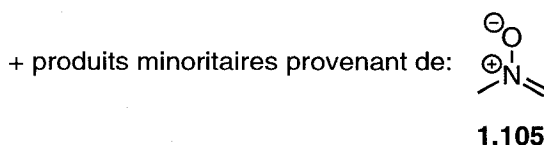
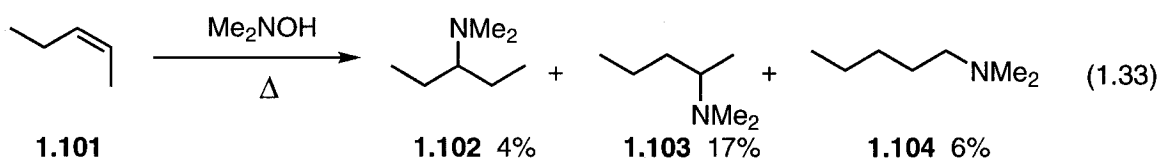
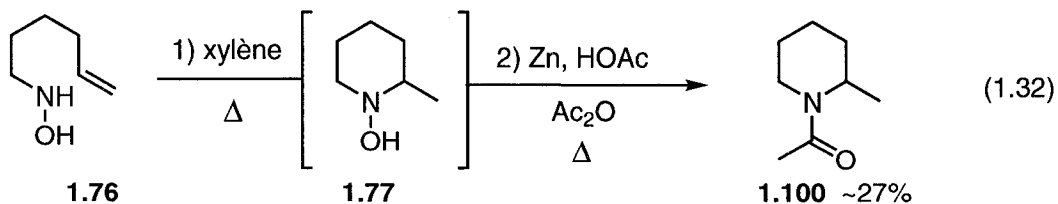
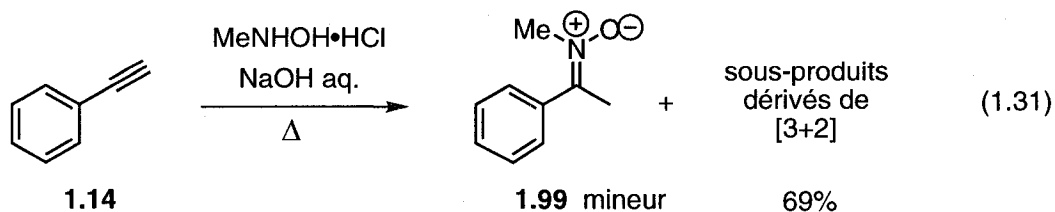
Oppolzer, Spivey et Bochet²⁸ ont accompli la synthèse totale du (\pm)- α -lycorane **1.86** (équation 1.26) et de la (+)-trianthine **1.89** (équation 1.27) à l'aide d'une hydroamination intramoléculaire de type Cope sur des alcènes trisubstitués. Le stéréoisomère de la trianthine **1.92** (équation 1.28) a été obtenu suite à une cyclisation plus rapide, quatorze heures versus soixante-dix heures. Aucune explication conformationnelle claire n'a été reportée pour ce phénomène autre que la possibilité de liaisons hydrogènes entre l'hydroxyle de l'hydroxylamine et un des deux oxygènes du *syn*-dioxolane (équation 1.28). Davison, Holmes et Forbes²⁹ ont synthétisé des anorexigènes naturels d'insectes étant la (+)-euphococcinine **1.95** et la (+)-adaline **1.96** (équation 1.29) avec une hydroamination intramoléculaire de type Cope sur un alcyne mono et disubstitué **1.93**. La nitronne **1.94** n'a pas été isolée et a subséquemment réagi *in situ* dans une cycloaddition dipolaire intramoléculaire avec l'alcène.

Ces exemples démontrent bien que l'hydroamination de type Cope possède du potentiel pour former des alcaloïdes et même avec la possibilité d'induire de la stéréosélectivité à partir d'alcènes.

1.3.3 Réactivité connue et lacunes de l'hydroamination inter et intramoléculaire de type Cope

Tel que mentionné ci-haut, une lacune majeure pour l'hydroamination de type Cope est qu'elle est présentement limitée aux cyclisations intramoléculaires. Les prochaines équations 1.30 à 1.33 présentent bien ce problème en survolant la réactivité intra et intermoléculaire connue jusqu'à présent pour les alcynes et les alcènes.^{35(f),30,34,26(a)}





La réactivité intramoléculaire à partir d'alcynes (équation 1.30) est efficace et généralement optimale pour la formation de cycle à six membres.^{35(f)} Bien que de la substitution distale de l'alcyne ralentit la cyclisation, la transformation reste possible. Padwa et Wong ont reporté la formation de nitrones **1.99** à partir d'alcynes intermoléculairement bien qu'elles ont été obtenues dans de faibles rendements dû à leur instabilité (équation 1.31).³⁰ Leur méthode est également restreinte aux aryles acétylènes puisque les acétylènes aliphatiques ne réagissent pas sous ces conditions réactionnelles. Tel que reporté dans la figure 1.3, la réactivité intramoléculaire pour les alcènes forme facilement des cycles à cinq membres. La formation de cycles à six membres est difficile, d'où le nombre restreint d'exemples. Également, contrairement aux alcynes pour la formation de ces cycles à six membres, la substitution distale de l'alcène ne semble pas être tolérée. Les exemples sont donc présentement restreints aux alcènes terminaux (équation 1.32).³⁴ Représenté à l'équation 1.33 et publié par Laughlin, au meilleur de notre connaissance, est le seul exemple d'hydroamination intermoléculaire de type Cope à partir d'alcènes.^{26(a)} Les sous-produits provenant de

réactions secondaires avec la nitroène **1.105** en plus de l'obtention de tous les produits d'hydroamination possibles **1.102**, **1.103** et **1.104** (observés sous forme réduite) rendent cette transformation intermoléculaire inefficace.

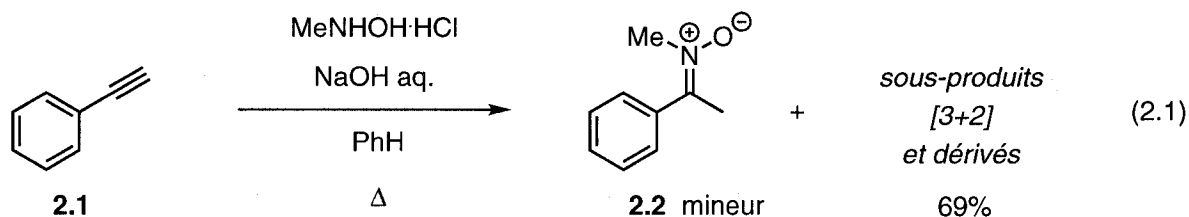
Le travail de cette thèse s'est donc penché sur certaines limitations de l'hydroamination de type Cope afin d'augmenter son efficacité et son utilité synthétique. Premièrement, l'approche intermoléculaire avec des alcynes a été explorée dans le second chapitre afin de développer la réactivité présentement quasi-inexistante. Ensuite, l'hydroamination intramoléculaire avec un alcène possédant une substitution distale pour la formation d'un cycle à six membres a été testée lors de la synthèse de l'épi-pumiliotoxine C (chapitre 3). Cette étape clé représenterait l'exemple d'hydroamination intramoléculaire de type Cope à partir d'alcènes le plus difficile dans la littérature jusqu'à présent et prouverait que cette approche concertée pourrait être plus versatile pour la formation d'alcaloïdes contenant des cycles à six membres.

2

Nouvelles réactions d'hydroamination intermoléculaire de type Cope sur des alcynes

2.1 Découverte du premier exemple d'hydroamination intermoléculaire de type Cope pour former des oximes

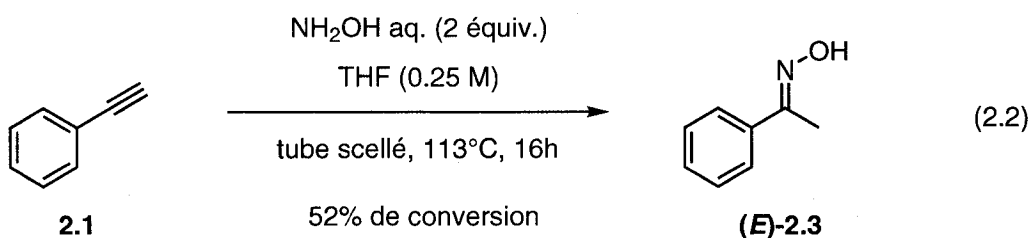
Dès le départ, l'approche pour l'hydroamination sans métaux de transition se voulait une méthode simple. Les exemples d'hydroamination intermoléculaire de type Cope dans la littérature jusqu'à présent utilisaient un azote substitué³⁰ et bien que l'hydroamination était observée, des réactions secondaires rendaient ces réactions inutiles à des fins synthétiques. Alors que la substitution de l'azote devait augmenter la réactivité^{35(f)} de cette transformation, cette approche formait des oxydes d'amines qui étaient des intermédiaires synthétiquement moins utiles et qui donnaient des sous-produits. Par exemple Padwa et Wong³⁰ (équation 2.1) avaient isolé la nitrone **2.2**, le produit d'hydroamination, dans un faible rendement lorsqu'ils avaient fait réagir une *N*-méthyle hydroxylamine.



La nitrone **2.2** était réactive et elle réagissait de nouveau dans une cycloaddition [3+2] avec un autre alcyne de départ pour donner 69% de rendement de sous-produits et de

dérivés non désirés dus à la substitution de l'azote. Une nouvelle approche était donc nécessaire pour améliorer l'isolation du produit d'hydroamination désiré.

Ainsi, les premiers essais du groupe Beauchemin consistaient en l'utilisation d'hydroxylamine non substituée qui formerait des oximes étant des produits très stables et facilement isolables. Le problème était de découvrir de la réactivité malgré l'absence de substitution sur l'hydroxylamine. Suite à différentes tentatives, Catherine Séguin, une étudiante d'été sous ma supervision, a obtenu le résultat escompté (équation 2.2).



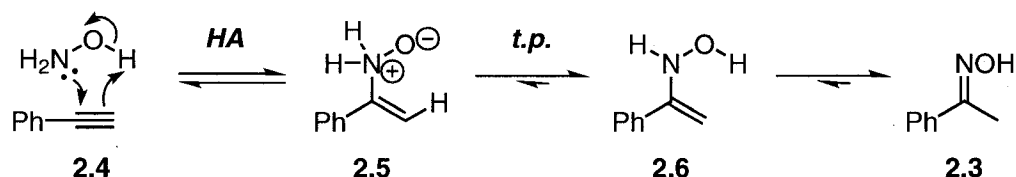
Ainsi, avec aucun antécédent antérieur, l'hydroamination intermoléculaire de type Cope sur un alcyne a été prouvée possible même en absence de substitution sur l'hydroxylamine. En chauffant sous conditions douces un alcyne **2.1** avec un réactif peu coûteux et commercialement disponible tel que l'hydroxylamine aqueuse³¹ dans du THF, l'oxime (**(E)-2.3**) désirée a été obtenue dans une conversion encourageante de 52% par RMN ¹H à l'aide d'un standard interne (styrène, 0.5 équivalent; équation 2.2). Ce résultat a donc été à l'encontre du profil de réactivité proposé pour l'hydroamination de type Cope intramoléculaire concernant la substitution de l'azote. À noter que la manipulation de l'hydroxylamine doit par contre être faite avec précaution due à son haut contenu énergétique (voir partie expérimentale pour plus d'information).³¹

La conversion de 52% (équation 2.2) correspond à celle pour le produit majoritaire étant le stéréoisomère *E* de l'oxime Markovnikov représentée. D'autres produits minoritaires ont été isolés : le stéréoisomère *Z* de l'oxime Markovnikov ainsi que les deux stéréoisomères anti-Markovnikov. Par CCM, le produit *E*-Markovnikov **2.3** n'avait pas du tout le même R_f que son stéréoisomère *Z*-Markovnikov. L'oxime (**(E)-2.3**) possédait un R_f de 0.50 après élution dans un mélange 20% d'acétate d'éthyle dans l'hexanes tandis que l'oxime (**(Z)-2.3**) était plus polaire avec un R_f de 0.24. Au contraire, les deux stéréoisomères *E* et *Z* anti-Markovnikov **2.4** possédaient des R_f très similaires par CCM étant d'environ 0.26. Après une période prolongée d'une semaine

sans solvant, le stéréoisomère le plus stable du produit anti-Markovnikov **2.4** a été obtenu et sa structure confirmée par RMN. Si ce stéréoisomère le plus stable de **2.4** est ensuite laissé en solution à température ambiante, un mélange assez équilibré des stéréoisomères *E* et *Z* est observé de nouveau. Pour les produits Markovnikov **2.3**, l'équilibre favorise beaucoup le stéréoisomère *E*. Donc, pour simplifier les résultats, toutes les conversions dans les tableaux d'optimisation subséquents de la section 2.2, à moins d'avis contraire, sont données seulement pour le stéréoisomère *E* de l'oxime du produit majoritaire Markovnikov **2.3** comme présenté.

Le mécanisme proposé pour cette hydroamination de type Cope a donc été une addition concertée, planaire et cyclique à cinq membres entre l'hydroxylamine et un alcyne pour générer un intermédiaire étant l'oxyde de l'énamine **2.5** (schéma 2.1).

Schéma 2.1 Mécanisme proposé



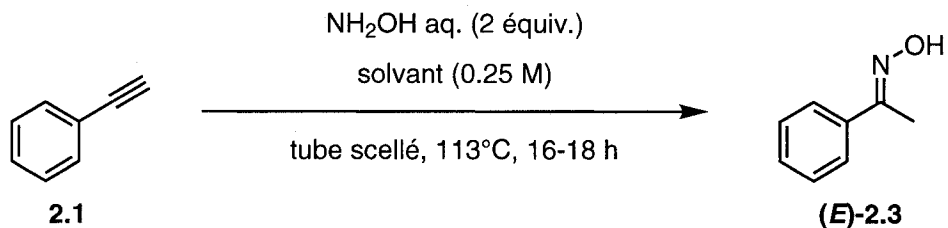
Un transfert de proton génère ensuite le tautomère **2.6** de l'oxime désirée **2.3**. Cette régiospécificité observée favorisant le produit Markovnikov concorde bien avec les données de Padwa et Wong.^{30,35(f),2(c)} La nouvelle connectivité carbone-azote se retrouve ainsi en α du cycle aromatique. Une proposition reposerait sur la possibilité d'un état de transition non synchronisé. Si la protonation de l'alcyne précédait l'attaque par l'hydroxylamine, une charge positive partielle se développerait sur le carbone en α du site de protonation. Ainsi, puisque le groupement phényle stabilise mieux une charge positive en α , la régiosélectivité Markovnikov a été observée. Dans la section 2.4, des calculs théoriques concordent avec les résultats expérimentaux et une explication appuyant un mécanisme concerté est présentée dans la section 2.5 avec des données supplémentaires.

2.2 Optimisation des conditions

Bien qu'une conversion initiale de 52% soit très élevée pour un résultat préliminaire, les conditions de réactions ont été optimisées afin d'augmenter l'efficacité

des hydroaminations intermoléculaires de type Cope entre l'hydroxylamine aqueuse et les alcynes. En premier lieu, l'effet marqué du solvant a été étudié.

Table 2.1 Effet des solvants



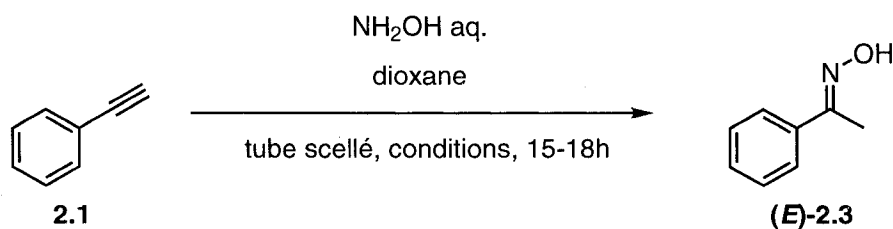
Entrée	Solvant	Conversion (%) ^a
1	PhMe	10
2	PhCF ₃	5
3	CHCl ₃	3
4	DME	33
5	THF	52
6	Dioxane	62
7	EtOH	49
8	CF ₃ CH ₂ OH	40
9	<i>i</i>-PrOH	42
10	HOCH ₂ CH ₂ OH	11
11	DMA	14
12	DMSO	61
13	H ₂ O	1

^a Conversion déterminée par RMN ¹H à l'aide d'un standard interne (styrène, 0.5 equiv.) pour l'isomère *E*-Markovnikov seulement

Les meilleurs résultats ont été obtenus avec des solvants qui étaient miscibles dans l'eau et qui solubilisait les composés organiques non polaires tel que l'alcyne de départ **2.1**, leur permettant ainsi d'entrer en contact avec l'hydroxylamine aqueuse dans le mélange réactionnel. Selon les conditions de réaction testées, le dioxane paraissait être le meilleur choix de solvant (table 2.1, entrée 6). Pour les raisons

mentionnées précédemment, les solvants non miscibles dans l'eau tels le toluène et le chloroforme (entrée 1 et 3) n'ont pas donné d'aussi bonnes conversions. Encore une fois, ces résultats vont à l'encontre de ceux rapportés dans la littérature puisque les exemples d'hydroamination intramoléculaire de type Cope connus utilisaient fréquemment des solvants non miscibles dans l'eau tels le toluène, le benzène et le chloroforme.^{35(f)} Par contre, il ne faut pas oublier que ces exemples intramoléculaires ne contenaient pas d'hydroxylamine aqueuse et que la réactivité était probablement plus élevées puisque, entres autres, ils n'étaient pas influencés par un terme entropique non favorable qui est présent lorsque la réaction est intermoléculaire.

Table 2.2 Optimisation de la concentration et de la température de la transformation du phénylacétylène dans le dioxane



Entrée	Conditions ^b	Conversion (%) ^a
1	113°C, 2.5 équiv., 0.05 M	24
2	113°C, 2.5 équiv., 0.25 M	62
3	113°C, 2.5 équiv., 1 M	89
4	113°C, 2.5 équiv., 1 M ^c	67
5	113°C, 1.0 équiv., 1 M	43
6	140°C, 2.5 équiv., 1 M	83

^a Conversion déterminée par RMN ¹H à l'aide d'un standard interne (styrène, 0.5 équiv.) pour l'isomère *E*-Markovnikov seulement

^b Volume des réactifs n'est pas considéré dans le calcul de la concentration

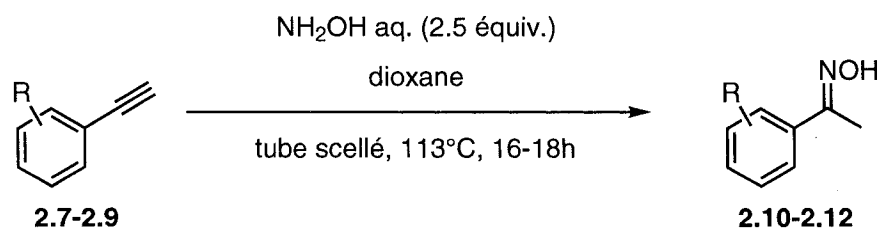
^c Réaction à reflux avec condenseur dans un ballon

L'influence bénéfique de l'utilisation d'alcools comme solvants a été découverte lors de calculs théoriques et est présentée subséquemment dans la section 2.4 mais puisque le dioxane semblait être le meilleur solvant suite aux résultats de l'effet des

solvants de la table 2.1, les optimisations subséquentes ont donc été faites dans celui-ci et ont porté sur la concentration et sur la quantité d'équivalent de l'hydroxylamine. Plus que la réaction était concentrée, plus que la conversion était élevée (table 2.2, entrées 1-3). Une concentration à 1 M a donc été choisie puisqu'elle donnait les résultats escomptés. Par ailleurs, il a été démontré que le nombre d'équivalents de l'hydroxylamine aqueuse était déjà optimal à 2.5 puisque de meilleures conversions étaient obtenues comparativement à 1.0 équivalent (89% vs 43% de conversion; table 2.2, entrée 3 vs 5). Il est possible que l'hydroxylamine décomposait quelque peu à ces températures d'où l'avantage de l'utiliser en excès. Les entrées 3 et 4 de la table 2.2 ont démontré clairement que, pour les mêmes conditions réactionnelles à 113°C, l'utilisation d'un tube scellé est avantageuse par rapport à une réaction faite à reflux dans un ballon muni d'un condenseur. Il se peut que dans un milieu fermé tel un tube scellé, les réactifs volatils demeurent dans le milieu réactionnel ou, il est d'ailleurs plus probable, que la réaction à reflux n'a juste pas atteint sa température idéale puisque le point d'ébullition du dioxane est de 100-102°C. Par contre, une température trop élevée, 140°C, a mené à une conversion légèrement inférieure (table 2.2, entrée 6).

Ainsi, les conditions de réaction optimisées avec le phénylacétylène ont été désignées comme étant la procédure A : NH_2OH aq. (2.5 équiv.), dioxane (1 M), 113°C, tube scellé, seize à dix-huit heures.

Table 2.3 Optimisation de la concentration du dioxane utilisant d'autres substrats aromatiques monosubstitués.



Entrée	R	Dioxane (M) ^a	Rdt isolé (%) ^b
1	2.10 2-Me	1	45
2	2-Me	2	24
3	2.11 3-Me	1	75
4	3-Me	2	50

Table 2.3 (suite)

Entrée	R	Dioxane (M) ^a	Rdt isolé (%) ^b
5	2.12 4-F	1	67
6	4-F	2	71
7	4-F	2	73 ^c

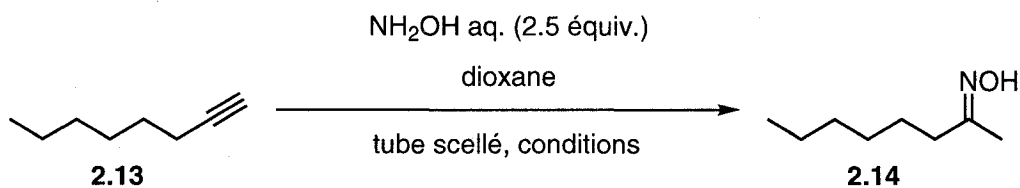
^a Volume des réactifs n'est pas considéré dans le calcul de la concentration

^b Rendement isolé et combiné pour les deux stéréoisomères *E*- et *Z*-Markovnikov

^c Temps de réaction de 39h

Lorsque cette procédure A développée pour le phénylacétylène **2.1** a été appliquée à d'autres alcynes aromatiques monosubstitués (**2.7-2.9**), de moins bons résultats ont été observés. Certaines réactions ont donc été essayées plus concentrées mais sans succès puisqu'une concentration réactionnelle de 1 M était plus bénéfique qu'une concentration plus élevée à 2 M pour **2.10**, le phénylacétylène avec un substituant méthyle en *ortho* (45% vs 24% de rendement; table 2.3, entrées 1 vs 2) et pour **2.11** avec un substituant méthyle en *mé*ta (75% vs 50% de rendement; table 2.3, entrées 3 vs 4). À l'opposé, **2.12** n'a pas semblé être affecté par la différence de concentration de 1 M vs 2 M (67% vs 71% de rendement; table 2.3, entrées 5 et 6). Ainsi, pour les substrats aromatiques monosubstitués en général, une concentration de 1 M est employée. Également, le temps réactionnel de seize à dix-huit heures était suffisant pour ces alcynes aromatiques monosubstitués puisque trente-huit heures de réaction n'a pas influencé les rendements tel que démontré par les résultats obtenus avec **2.12** (71% vs 73% de rendement; table 2.3, entrée 6 vs 7). Ainsi, il a été démontré que la procédure A optimisée pour le phénylacétylène **2.1** est générale pour tous les substrats aromatiques monosubstitués.

Table 2.4 Optimisation des conditions réactionnelles dans le dioxane pour le 1-octyne



Entr\u00e9e	Temps (h)	Conditions ^b	Conversion (%) ^a
1	16	113\u00b0C, 1 M	49
2	16	113\u00b0C, 2 M	38 ^c
3	16	113\u00b0C, 2 M	60
4	16	140\u00b0C, 2 M	71
5	16	160\u00b0C, 2 M	73
6	38	140\u00b0C, 2 M	78
7	62	140\u00b0C, 2 M	61

^a Conversion d\u00e9termin\u00e9e par RMN ¹H \u00e0 l'aide d'un standard interne (styr\u00e8ne, 0.5 \u00e9quiv.) pour la combinaison des deux st\u00e9reoisom\u00e8res *E*- et *Z*-Markovnikov

^b Volume des r\u00e9actifs n'est pas consid\u00e9r\u00e9 dans le calcul de la concentration

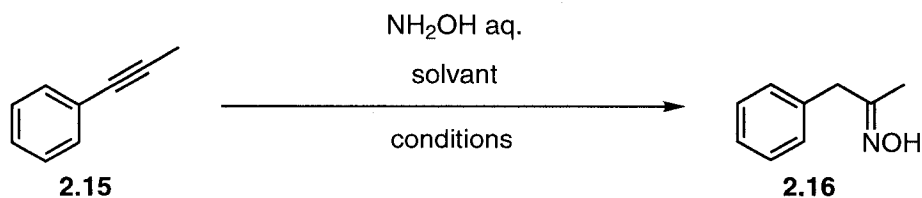
^c Quantit\u00e9 d'hydroxylamine aqueuse augment\u00e9e \u00e0 5.0 \u00e9quivalents

Par contre, il a \u00e9t\u00e9 d\u00e9couvert que la proc\u00e9dure A n'\u00e9tait pas satisfaisante pour les substrats aliphatiques monosubstitu\u00e9s tel le 1-octyne **2.13** puisque la conversion r\u00e9sultante \u00e9tait faible (49% de conversion; table 2.4, entr\u00e9e 1). Les optimisations subs\u00e9quentes ont donc port\u00e9 sur la concentration du solvant, sur la quantit\u00e9 d'\u00e9quivalent d'hydroxylamine, sur la temp\u00e9rature et sur les temps de r\u00e9action. Contrairement aux r\u00e9sultats pr\u00e9c\u00e9dents, pour un alcyne aliphatique monosubstitu\u00e9, une concentration de 2 M dans le dioxane \u00e9tait favorable comparativement \u00e0 une concentration de 1 M (60% vs 49% de conversion; table 2.4, entr\u00e9e 3 vs 1). \u00c0 diff\u00e9rentes concentrations, le ratio solvant : eau change beaucoup et c'est peut-\u00eatre ce ratio qui affecterait ainsi les conversions. Avec ce substrat, il a \u00e9galement \u00e9t\u00e9 d\u00e9montr\u00e9 que 2.5 \u00e9quivalents d'hydroxylamine aqueuse \u00e9taient suffisants comparativement \u00e0 5.0 \u00e9quivalents (60% vs 38% de conversion; table 2.4, entr\u00e9e 3 vs 2). Le ratio solvant : eau pourrait de nouveau jouer un r\u00f4le important dans ce dernier

résultat. Également, contrairement aux résultats précédents avec le phénylacétylène à 113°C, une température plus élevée à 140°C a donné de meilleurs résultats. Par contre, élever d'avantage la température jusqu'à 160°C n'a pas eu d'effet significatif. Un temps plus long de réaction de trente-huit heures a aussi été bénéfique pour le substrat 1-octyne (78% de conversion; table 2.4, entrée 6) mais jusqu'à un certain point puisqu'à soixante-deux heures la conversion a été moins élevée (61% de conversion; table 2.4, entrée 7).

Ainsi, les conditions de réaction optimisées avec le 1-octyne **2.13** ont été désignées comme étant la procédure B: NH₂OH aq. (2.5 équiv.), dioxane (2 M), 140°C, tube scellé, trente-huit à quarante heures. Ce sont des conditions un peu plus robustes étant donné que 1-octyne était un alcyne aliphatique moins réactif que les alcynes aromatiques monosubstitués.

Table 2.5 Optimisation des conditions de réaction dans le dioxane et dans l'isopropanol pour un alcyne aromatique disubstitué



Entrée	Temps (h)	Solvant (M) ^b	Conditions	Conversion (%) ^a
1	4	dioxane (2)	113°C, 2.5 équiv., micro-ondes	8
2	4	dioxane (2)	140°C, 2.5 équiv., micro-ondes	29
3	38	dioxane (2)	140°C, 2.5 équiv., tube scellé	30
4	38	dioxane (2)	140°C, 5.0 équiv. ^c , tube scellé	32
5	38	dioxane (1)	140°C, 5.0 équiv., tube scellé	22
6	38	<i>i</i> -PrOH (1)	140°C, 5.0 équiv., tube scellé	44
7	38	<i>i</i> -PrOH (2)	140°C, 2.5 équiv., tube scellé	21

Table 2.5 (suite)

Entrée	Temps (h)	Solvant (M) ^b	Conditions	Conversion (%) ^a
8	38	<i>i</i> -PrOH (0.5)	140°C, 10.0 équiv., tube scellé	22
9	10	<i>i</i>-PrOH (1)	140°C, 5.0 équiv., micro-ondes	58

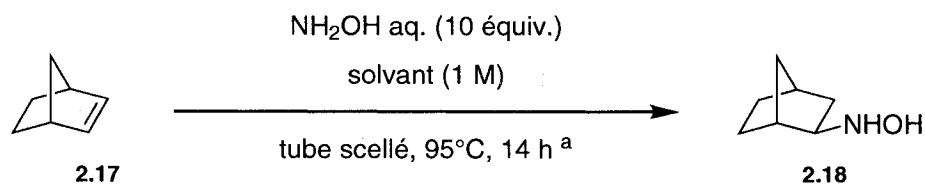
^a Conversion déterminée par RMN ¹H à l'aide d'un standard interne (styrène, 0.5 équiv.) pour la combinaison des deux stéréoisomères *E* et *Z* du produit

^b Volume des réactifs n'est pas considéré dans le calcul de la concentration

^c Hydroxylamine aqueuse ajoutée en deux portions: une (2.5 équiv.) au temps 0 et la seconde (2.5 équiv.) après 16h

Ensuite, les conditions de la procédure B optimisée pour le 1-octyne **2.13** ont été testées sur un alcyne disubstitué, le 1-phényle-1-propyne **2.15** (30% de conversion, table 2.5, entrée 3). Encore une fois, les conditions de réaction ont dû être optimisées d'avantage pour cet alcyne disubstitué par un groupement aliphatique d'un côté et aromatique de l'autre. La température idéale pour les alcynes aromatiques terminaux de 113°C n'a pas été aussi efficace que celle de 140°C pour ce substrat (8% vs 29% de conversion; table 2.5, entrée 1 vs 2). Ces résultats ont été obtenus en chauffant dans le micro-ondes puisqu'en général des conversions supérieures y ont été obtenues et en moins de temps (même conversion, quatre heures vs trente-huit heures; table 2.5, entrée 2 vs 3). Pour s'assurer qu'il ne manquait pas d'hydroxylamine aqueuse qui se décomposerait sous les conditions réactionnelles, elle a été ajoutée en deux portions : une (2.5 équivalents) au temps zéro et la seconde (2.5 équivalents) après seize heures (conversion de 32%; table 2.5, entrée 4). Ensuite, 2.5 équivalents d'hydroxylamine aqueuse semblent ainsi être suffisants puisque environ la même conversion a été obtenue suite à l'ajout de 5 équivalents en deux portions. Ainsi, la possibilité que l'hydroxylamine décompose sous nos conditions semble être limitée. Finalement, puisqu'une concentration réactionnelle de 1 M a été démontrée précédemment à être plus bénéfique qu'une concentration plus élevée à 2 M pour le phénylacétylène avec un substituant méthyle en *ortho* **2.10** (table 2.3, entrées 1 et 2), 1 M de concentration a été essayée avec l'alcyne disubstitué **2.15** mais sans succès puisqu'une baisse de réactivité a été observée (22% de conversion; table 2.5, entrée 5).

Table 2.6 Découverte de l'importance de l'isopropanol comme solvant lors de l'hydroamination intermoléculaire de type Cope sur le norbornène par Joseph Moran



Entr\u00e9e	Solvant	Conversion (%) ^b
1	C ₆ D ₆	0
2	THF	0
3	Dioxane	3
4	CDCl ₃	5
5	MeOH	26
6	EtOH	14
7	<i>i</i>-PrOH	48
8	CF ₃ CH ₂ OH	10
9	DMSO- <i>d</i> ₆	2
10	sans solvant	< 1

^a Conditions non optimis\u00e9es

^b Conversion d\u00e9termin\u00e9e par RMN ¹H \u00e0 l'aide du styr\u00e8ne comme standard interne

Entre-temps, un \u00e9tudiant gradu\u00e9 dans le groupe, Joseph Moran, optimisait la m\u00eame transformation d'hydroamination intermol\u00e9culaire de type Cope mais sur des alc\u00e8nes tel le norborn\u00e8ne **2.17** (table 2.6). Il a alors d\u00e9couvert que l'utilisation d'alcools comme l'isopropanol, donnait des conversions sup\u00e9rieures \u00e0 l'utilisation du dioxane.³³ Les conditions optimis\u00e9es par Joseph Moran et assign\u00e9es \u00e0 la proc\u00e9dure C (NH₂OH aq. (5.0 \u00e9quiv.), *i*-PrOH (1 M), 140\u00b0C, 38h) ont donc \u00e9t\u00e9 essay\u00e9es pour le 1-ph\u00e9nyle-1-propyne **2.15**. Le r\u00e9sultat a \u00e9t\u00e9 comme escompt\u00e9 donnant la plus haute conversion de 44% (table 2.5, entr\u00e9e 6). Ces m\u00eames conditions soumises pendant dix heures dans le micro-ondes ont alors donn\u00e9es le meilleur r\u00e9sultat pour ce substrat avec 58% de conversion (table 2.5, entr\u00e9e 9). Le micro-ondes a encore donn\u00e9 des r\u00e9sultats

supérieurs en moins de temps. Les différentes alternatives qui ont été testées pour tenter d'augmenter d'avantage la conversion par la suite (entrées 7 et 8) ont été sans succès confirmant la procédure C comme possédant les conditions optimisées pour le 1-phényle-1-propyne **2.15**. Dans ces deux entrées 7 et 8, différents équivalents d'hydroxylamine aqueuse avaient été testés, tout en gardant le ratio eau : isopropanol constant, et ont donné des conversions inférieures. Cet apport de Joseph Moran sur l'importance des solvants alcooliques en combinaison avec nos résultats sur l'effet des solvants pour le phénylacétylène où le dioxane était meilleur que l'isopropanol (table 2.1) ont prouvé que cette transformation est très dépendante des solvants et de leur concentration. L'entrée 5 a utilisé les mêmes conditions que la procédure C sauf que l'isopropanol a été substitué par du dioxane. Des résultats inférieurs y ont été obtenus cette fois-ci confirmant l'isopropanol comme un solvant bénéfique pour l'hydroamination de type Cope même pour les alcynes.

À noter que la régiospécificité pour ce substrat 1-phényle-1-propyne **2.15** est opposée à celle observée précédemment avec les alcynes aromatiques monosubstitués puisque la nouvelle connectivité carbone-azote est maintenant en β du cycle aromatique. Cette régiosélectivité pour ce substrat concorde par contre bien avec les exemples dans la littérature sur l'hydroamination en présence de métaux de transition.^{2(c)} En continuant l'explication de la section 2.1, peut-être que dans ce cas-ci, le groupement méthyle stabiliserait d'avantage le développement d'une charge positive partielle en α qu'un groupement phényle.

En conclusion, la transformation d'hydroamination intermoléculaire de type Cope pour former des oximes à partir d'alcynes et d'hydroxylamine aqueuse semble très dépendante sur les solvants présents et de leur concentration. Comme démontré dans la prochaine section 2.3 portant sur la délimitation des substrats mono et disubstitués, de manière générale, les alcynes aromatiques monosubstitués ont été traités selon la procédure A: NH_2OH aq. (2.5 équiv.), dioxane (1 M), 113°C, tube scellé, seize à dix-huit heures. Les alcynes aliphatiques ou aromatiques disubstitués peuvent être transformés selon la procédure B: NH_2OH aq. (2.5 équiv.), dioxane (2 M), 140°C, tube scellé, trente-huit à quarante heures. La procédure C peut par contre être utilisée pour tous les substrats puisqu'elle s'applique à tous les types d'alcynes en donnant de meilleures conversions avec l'isopropanol comme solvant: NH_2OH aq. (5.0 équiv.), *i*-PrOH (1 M), 140°C, micro-ondes, cinq à dix heures.

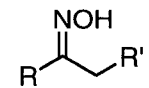
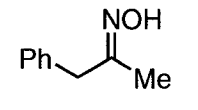
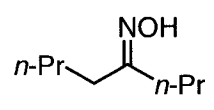
2.3 Délimitation des substrats mono et disubstitués

Afin de déterminer la généralité de cette méthode permettant l'hydroamination intermoléculaire d'alcynes, plusieurs substrats ont été soumis aux conditions présentées à la section 2.2. Les résultats sont fournis dans la table 2.7.³³

Table 2.7 Délimitation des substrats

Entrée	Réactif	Produit(s) (M:AM) ^e	Rdt % (M:AM) ^a	Conditions ^b
	$R-C\equiv C-R'$	$R-C(=NOH)-CH_2-R'$		
		$NH_2OH\ aq.$ 113-140°C		
1	2.1 R= H	2.3, 2.4	92 (19:1)	A
2	2.19 R= 4-OMe	2.20, 2.21	86 (32:1)	A
3	2.9 R= 4-F	2.12, 2.22	79 (9:1)	A ^c
4	2.7 R= 2-Me	2.10, 2.23	56 (4:1)	A
5	2.8 R= 3-Me	2.11, 2.24	77 (37:1)	A
6	2.25 R= 4-Me	2.26, 2.27	68 (22:1) 86 (16:1)	A C ^d
7	2.28	2.29, 2.30	88 (5:1)	A ^c
8	2.13	2.14, 2.31	62 88 (42:1)	B C
9	2.32	2.33	91	C
10	2.34	2.35, 2.36	56 (55:1) 75 (24:1)	B C
11	2.37	2.38	18	B
12	Ph-C≡C-Ph 2.39	2.40	71	B

Table 2.7 (suite)

Entrée	R—C≡C—R'		$\xrightarrow[113-140^\circ\text{C}]{\text{NH}_2\text{OH aq.}}$		Rdt % (M:AM) ^a	Conditions ^b
	Réactif	Produit(s) (M:AM) ^e				
13	Ph—C≡C—Me 2.15	2.41, 2.16			34 (1:10) 58 (1:6)	B C
14	<i>n</i> -Pr—C≡C— <i>n</i> -Pr 2.42	2.43			7 12	B C

^a Rendement isolé; ratio M:AM entre parenthèses

^b Procédures expérimentales suivies:

A: alcyne (1 équiv.), NH₂OH aq. (2.5 équiv.), dioxane (1 M), tube scellé, 113°C, 16-18h;

B: alcyne (1 équiv.), NH₂OH aq. (2.5 équiv.), dioxane (2 M), tube scellé, 140°C, 38-40h;

C: alcyne (1 équiv.), NH₂OH aq. (5.0 équiv.), *i*-PrOH (1 M), micro-ondes, 140°C, 4-10h; où le volume des réactifs n'est pas considéré dans le calcul de la concentration

^c Procédure A suivie en élevant la concentration du dioxane à 2 M

^d Procédure C suivie sauf que la réaction s'est déroulée dans un tube scellé à 113°C pendant 16h

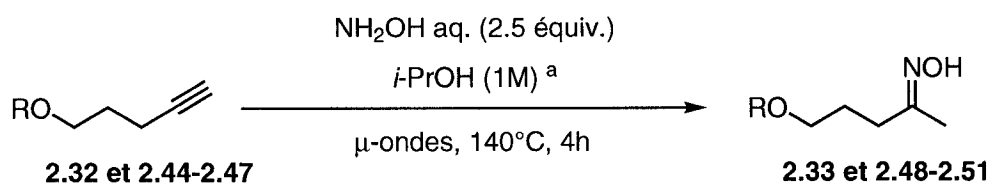
^e Seule la structure du régioisomère majoritaire est représentée

Ces résultats ont démontré que la réaction peut être générale à la fois pour les alcynes terminaux (aromatiques et aliphatiques) et disubstitués. De plus, les régiosélectivités sont de très bonnes à excellentes. La balance de masse suite à la réaction, autre que les oximes désirées, est estimée à être que du réactif de départ n'ayant pas réagi par analyse CCM. Cette observation se veut un atout pour cette méthodologie puisque les pertes y sont minimisées avec le produit de départ étant récupérable. Une exception est trouvée à l'entrée 10 avec le 1-éthynylcyclohex-1-ène **2.34** où des produits non désirés ont été détectés par CCM lorsque la réaction a été faite dans le dioxane (procédure B). Ce n'est pas surprenant compte tenu que l'alcène pouvait également être un site réactif pour l'hydroamination. Pour ce substrat, les réactions secondaires ont par contre pu être minimisées dans le micro-ondes (procédure C). Le produit désiré y a donc été obtenu dans un rendement élevé avec une régiosélectivité pour l'alcyne supérieure à celle pour l'alcène. Comme mentionné précédemment, cette procédure C dans l'isopropanol en combinaison avec le micro-ondes donne des résultats supérieurs. Une autre preuve à l'appui est à l'entrée 6 pour le 1-éthynyl-4-méthylbenzène **2.25** où, tel que prévu, un rendement supérieur est obtenu dans l'isopropanol comparativement aux conditions optimisées dans le dioxane. Pour les

alcynes aromatiques monosubstitués, la substitution autour du cycle semble avoir eu peu d'effet sur les rendements (entrées 1-6). Par contre, l'encombrement stérique a été ressenti avec le groupement méthyle en *ortho* sur le cycle aromatique **2.7** (entrée 4). Dans ce cas, la régiosélectivité est moindre et la proportion du produit AM a quelque peu augmenté confirmant cette hypothèse. À noter que même un substituant pyridinyle est permis (entrée 7). Les alcynes aromatiques disubstitués ont donné des rendements acceptables (entrées 12 et 13). À remarquer que de tous les substrats testés dans cette table, seul le 1-phényle-1-propyne **2.15** (entrée 13) a donné une régiosélectivité inversée pour le produit AM tel que démontré précédemment dans la table 2.5. Le très bon rendement obtenu à partir du 1-octyne **2.13** (table 2.7, entrée 8) justifie l'application de cette méthode d'hydroamination de type Cope aux alcynes monoalkylés. L'alcyne dialkylé **2.42** a par contre été moins réactif (entrée 14). Jusqu'à présent peu d'optimisation a été faite sur ce substrat. Ainsi, à premier abord, c'est un résultat encourageant compte tenu que de la réactivité a été observée et que la balance de masse était majoritairement que du réactif n'ayant pas réagi.

L'entrée 9 a prouvé que les groupements alcools étaient très bien tolérés selon les conditions réactionnelles. Dans la table 2.8 présentée ci-après, une étudiante d'été, Anne-Catherine Bédard, a ensuite regardé la robustesse de différents groupements protecteurs pour cet alcool sous nos conditions d'hydroamination.

Table 2.8 Résultats obtenus par Anne-Catherine Bédard sur des groupements protecteurs pour une fonction alcoolique en γ d'un alcyne aliphatique monosubstitué

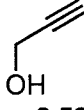
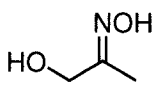
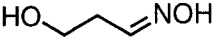
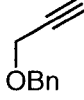
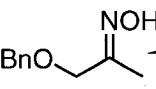
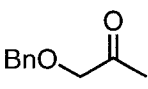
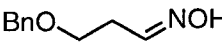
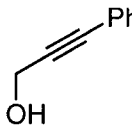
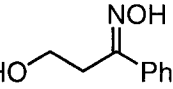
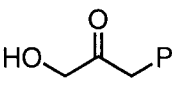
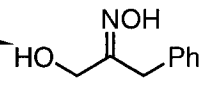
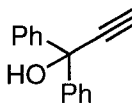
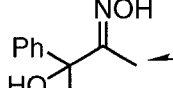
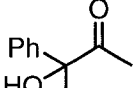
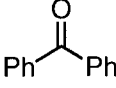
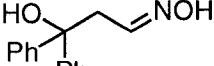
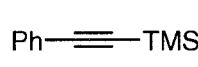
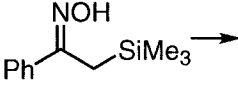
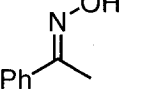
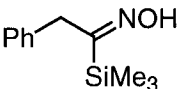


Entrée	R	Rendement (%)
1	2.33 H	91
2	2.48 TBS	86
3	2.49 Bn	98
4	2.50 PMB	98
5	2.51 Piv	90

^a Volume des réactifs n'est pas considéré dans le calcul de la concentration

À la première entrée de la table 2.8, le résultat obtenu précédemment, sur l'hydroamination d'un substrat alcyne comportant un alcool, a été représenté de nouveau à des fins de comparaison. Il a ainsi été démontré que plusieurs groupements protecteurs sont tolérés, tous dans des aussi bons rendements, sinon plus, que l'alcool non protégé (table 2.8, entrées 2-5). En conclusion, une fonction alcoolique en γ de l'alcyne a très bien été tolérée. Dans la prochaine table sur les substrats problématiques (table 2.9) il est vu qu'un alcool en α de l'alcyne n'est pas aussi bien toléré.

Table 2.9 Substrats problématiques

Entrée	Réactif	Conditions ^a	Produits et Rendements			
			M	Dérivé(s)	AM	
1		B	 2.53 6% ^b		 2.54 non isolé	
2		B	 2.56 38%	 2.57 4%	 2.58 non isolé	
3		B	 2.60 14% ^b	 2.61 16% ^{b,c}	 2.62	
4		C	 2.64 63%	 2.65 8%	 2.66 23%	 2.67 non isolé
5		A	 2.69 non isolé	 (E)-2.3 46%	 2.70 non isolé	

^a Procédures expérimentales suivies:

A: alcyne (1 équiv.), NH₂OH aq. (2.5 équiv.), dioxane (1 M), tube scellé, 113°C, 16-18h;

B: alcyne (1 équiv.), NH₂OH aq. (2.5 équiv.), dioxane (2 M), tube scellé, 140°C, 38-40h;

C: alcyne (1 équiv.), NH₂OH aq. (5.0 équiv.), *i*-PrOH (1 M), micro-ondes, 140°C, 5-10h;

où le volume des réactifs n'est pas considéré dans le calcul de la concentration

^b Structure proposée d'après RMN ¹H impur

^c Rendement combiné pour le mélange de stéréoisomères d'oximes et/ou de la cétone

La table 2.9 présente des substrats problématiques puisque la balance de masse après réaction, autre que les oximes désirées et obtenues en faibles quantités, comprenait des produits secondaires. La présence d'un alcool en α de l'alcyne a été examinée en premier lieu (entrées 1-4). Plusieurs produits semblent instables ce qui expliquerait qu'ils ont été observés en faibles quantités et la présence de plusieurs produits secondaires. Par exemple, l'alcool propargylique **2.52** (entrée 1) a donné le produit Markovnikov **2.53** dans un faible rendement maximal de 6%. Lorsque protégé par un groupement benzylique (entrée 2), le produit Markovnikov **2.56** a non seulement été obtenu en plus grande quantité avec 38% de rendement mais la cétone correspondante **2.57** a également été observée pour la première fois. Pour cette même réaction, de l'alcool benzylique semblait être présent par RMN confirmant que certains produits d'hydroamination de type Cope étaient instables et décomposaient. Le substrat **2.63** à l'entrée 4 a par contre dû donner des produits plus stables puisque malgré le fait que des produits secondaires ont été observés, le produit Markovnikov **2.64** a été obtenu avec un rendement de 63%. La présence de la cétone correspondante **2.65** comme produit secondaire suggère que l'hydrolyse a lieu sous les conditions réactionnelles due au groupement OH. Le contraste entre les entrées 1 et 4 s'explique puisque le substrat **2.63** à l'entrée 4 est plus encombré. Finalement, la présence d'un groupement TMS en α de l'alcyne a été examinée (entrée 5). Le résultat obtenu était tel qu'escompté en se basant sur les précédents littéraires. Fox, Holmes *et al.*³² avaient observé une désilylation lors de leur hydroamination intramoléculaire de type Cope entre une hydroxylamine et un alcyne protégé par le groupement TMS. À l'entrée 5, il est intéressant de noter que le produit Markovnikov (**E**)-**2.3** a exclusivement été obtenu en accordance avec la stabilisation possible de la charge positive partielle se formant sur le carbone en β du silicium dans l'état de transition.

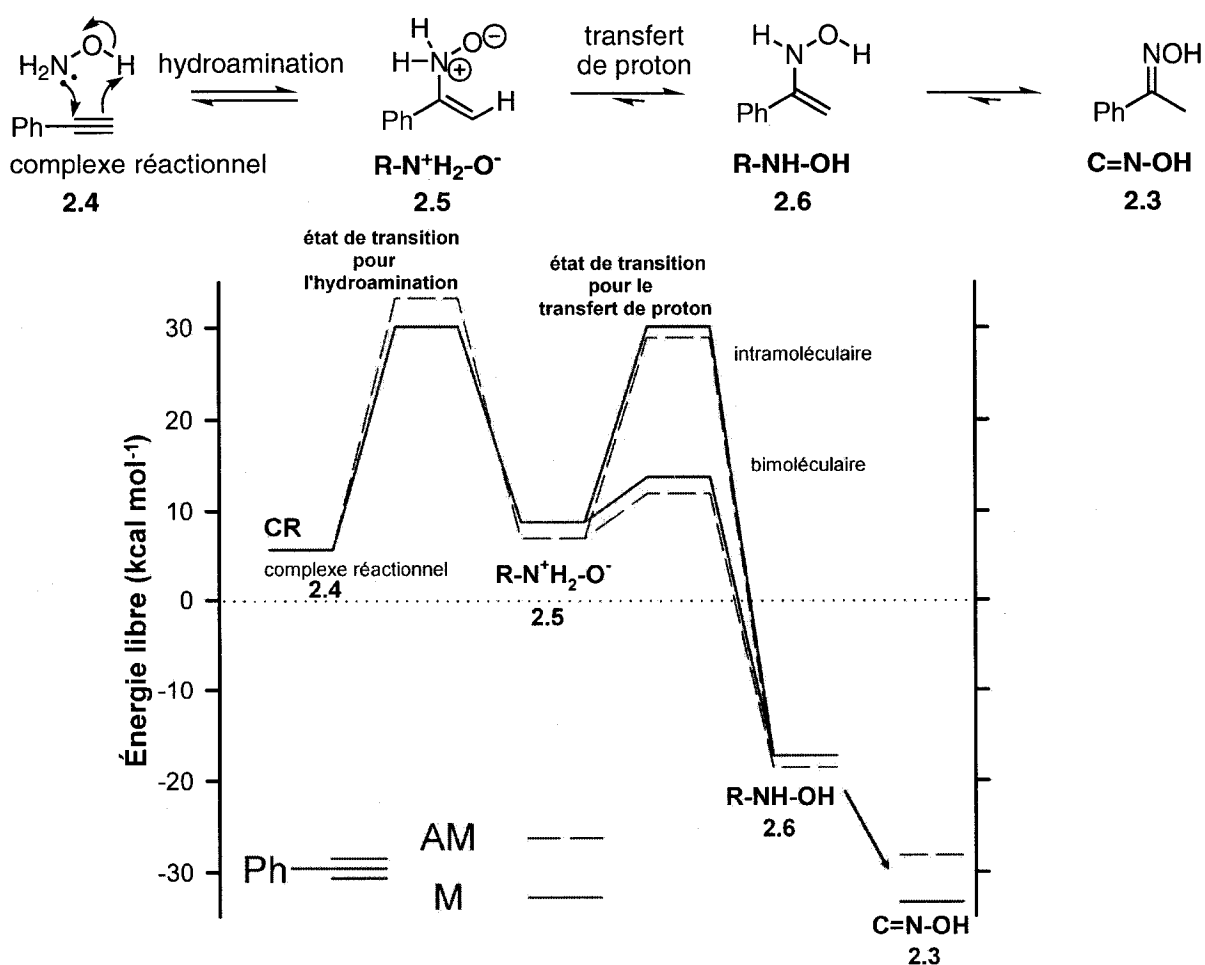
En général, excluant les quelques exemples de substrats problématiques, cette nouvelle réactivité sur l'hydroamination intermoléculaire de type Cope appliquée à des alcynes en présence d'hydroxylamine aqueuse est applicable à la fois pour les alcynes terminaux (aromatiques et aliphatiques) et disubstitués (table 2.7). De plus, les régiosélectivités sont de très bonnes à excellentes. Suite à la collecte des moins bons résultats issus de l'utilisation de l'alcool propargylique **2.52** comme substrat problématique, Anne-Catherine Bédard a démontré que les groupements alcooliques

protégés ou non étaient en fait très bien tolérés sous les conditions réactionnelles lorsqu'ils se retrouvaient en position γ de l'alcyne (table 2.8).

2.4 Calculs théoriques

Des calculs théoriques à l'état gazeux ont été entrepris avec l'aide du Dr. Serge I. Gorelsky de l'Université d'Ottawa sur la grappe d'ordinateurs du Pr. Tom Woo pour mieux comprendre le déroulement thermodynamique de la transformation d'hydroamination de type Cope (figure 2.2)³³ entre un alcyne tel le phénylacétylène **2.1** et l'hydroxylamine. Le profil de la réaction obtenu est présenté dans la figure 2.2.

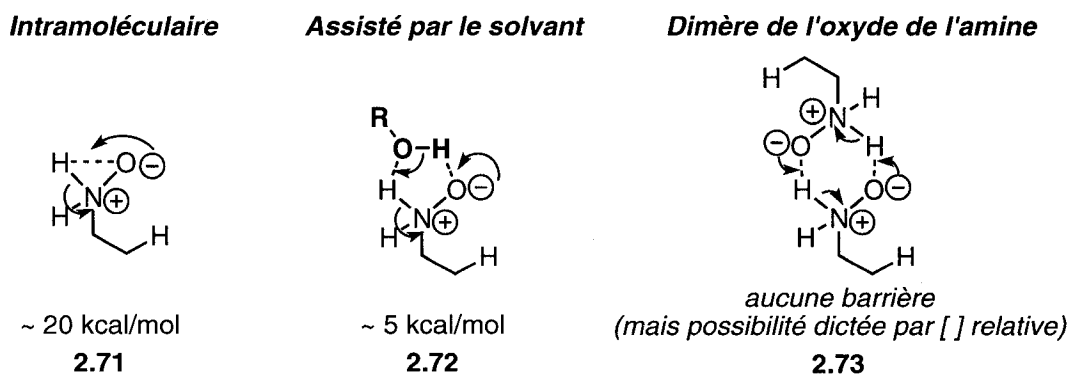
Figure 2.2 Calculs DFT (niveau de théorie B3LYP/TZVP dans l'état gazeux à 298K et 1 atm) sur l'hydroamination de type Cope entre NH_2OH et le phénylacétylène pour démontrer l'importance du transfert de proton bimoléculaire [CR : complexe réactionnel ($\pi_{\text{CC}} \rightarrow \text{H-OH}_2$)]



Les données obtenues se sont même avérées utiles pour comprendre l'effet bénéfique de l'isopropanol dans cette réaction d'hydroamination de type Cope. L'énergie libre d'activation (ΔG^{\ddagger}_{HA}) d'hydroamination pour l'état de transition planaire concertée à 5-membres a été calculée (M : 30.1 kcal/mol, AM : 33.2 kcal/mol) (figure 2.2 et table 2.10). Ces données appuient la préférence pour la formation du produit Markovnikov **2.3**. Le premier intermédiaire, l'oxyde de l'énamine **2.5** ($R-N^+H_2-O^-$), peut revenir aux réactifs de départ de façon non productive ou subir un transfert de proton pour générer un alcényl d'hydroxylamine **2.6**. L'oxime Markovnikov **2.3** est ensuite formée suite à la tautomérisation de cet adduit pour donner un produit très stable ($\Delta G_r = -33.4$ kcal/mol). Globalement, la thermodynamique pour l'hydroamination de type Cope sur un alcyne est ainsi favorable.

Deux transferts de proton possibles ont été présentés dans la figure 2.2 soient le transfert intramoléculaire **2.71** ou bimoléculaire **2.72** assisté par le solvant.

Figure 2.3 Calculs DFT (niveau de théorie B3LYP/TZVP) sur les routes possibles à l'état gazeux pour le transfert de proton afin de mieux comprendre l'influence de l'isopropanol



Les calculs à l'état gazeux ont suggéré que le transfert intramoléculaire **2.71** possédait une barrière énergétique élevée d'approximativement 20 kcal/mol tandis que le transfert de proton bimoléculaire **2.72** entre l'oxyde de l'amine et une source de proton tel que de l'eau ou de l'isopropanol serait remarquablement facile avec environ 5 kcal/mol (figure 2.3) ou 8 kcal/mol dans le méthanol. Cette route serait ainsi favorisée par environ 15 kcal/mol comparativement au transfert intramoléculaire. Ces résultats sont en accord avec la réaction étant plus efficace lorsqu'elle a lieu dans des solvants alcooliques et ils expliqueraient l'effet marqué des solvants tel que démontré dans la

table 2.1. Une autre possibilité pour le transfert de proton possédant aucune barrière énergétique est un transfert à l'intérieur d'un dimère de l'oxyde de l'amine **2.73** (figure 2.3). La possibilité pour cette voie est dictée par la concentration relative de l'oxyde de l'amine qui est probablement très faible sous les conditions réactionnelles. Puisqu'un solvant est utilisé, la probabilité de cette route est diminuée puisque le transfert de proton se ferait plus rapidement de façon bimoléculaire entre un oxyde de l'amine et une molécule de solvant.

En résumé, les données numériques de la table 2.10 qui ont été utilisées pour la figure 2.2 semblent bien corroborées avec les résultats expérimentaux.

Table 2.10 Énergies libres (kcal/mol) des espèces réactionnelles pour l'hydroamination (NH_2OH) à partir du phénylacétylène (C_6H_6) (évaluées à 298K et 1 atm). Les énergies sont relatives aux réactifs libres.³³

Espèces	Énergie libre (kcal/mol)	
	AM	M
Complexe réactionnel (2.4)	5.6	5.6
État de transition pour l'hydroamination	33.2	30.1
R-NH₂⁺O⁻ (2.5)	6.9	8.7
État de transition pour le transfert de H ⁺ intramoléculaire	28.9	30.1
État de transition pour le transfert de H ⁺ bimoléculaire ^a	11.9 ^b	13.7 ^b
R-NHOH (2.6)	-18.5	-17.2
C=NH-OH (2.3)	-28.2	-33.4

^a L'état de transition pour le transfert de proton entre $\text{R-NH}_2^+\text{O}^-$ et $i\text{-PrOH}$

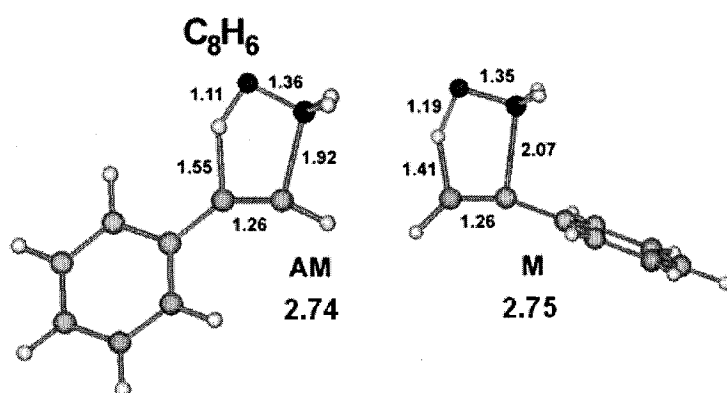
^b L'énergie de l'état de transition a été évaluée en utilisant l'énergie libre d'activation calculée pour le transfert de proton pour le complexe $\text{C}_2\text{H}_3\text{-NH}_2\text{O}\dots i\text{-PrOH}$ (5.0 kcal/mol). Les énergies des autres espèces réactionnelles d'hydroamination (minima et états de transition) ont également été évaluées en présence d' $i\text{-PrOH}$ liée par ponts d'hydrogène. Par contre, cela a seulement engendré un changement d'énergie mineur pour les étapes réactionnelles d'hydroamination dans la figure 2.2 (excepté pour l'étape de transfert de proton).

Avec un transfert de proton bimoléculaire, l'énergie pour cet état de transition est significativement réduite comparativement au transfert de proton intramoléculaire et est maintenant rendue beaucoup plus faible que l'énergie requise pour l'état de transition

pour l'hydroamination. Ainsi, c'est l'étape d'hydroamination qui gouvernerait la régiosélectivité. Le produit d'hydroamination Markovnikov **2.3** est globalement favorisé puisque son étape d'hydroamination requiert une plus basse énergie d'activation (30.1 kcal/mol) comparativement à l'autre régioisomère anti-Markovnikov (33.2 kcal/mol).

Les distances internucléaires calculées appuient également bien la régiosélectivité observée avec les résultats expérimentaux.

Figure 2.4 Structures des états de transition M et AM pour l'hydroamination du phénylacétylène (niveau de théorie B3LYP/TZVP); les distances internucléaires (Å) sont présentées pour les liens chimiques pertinents³³



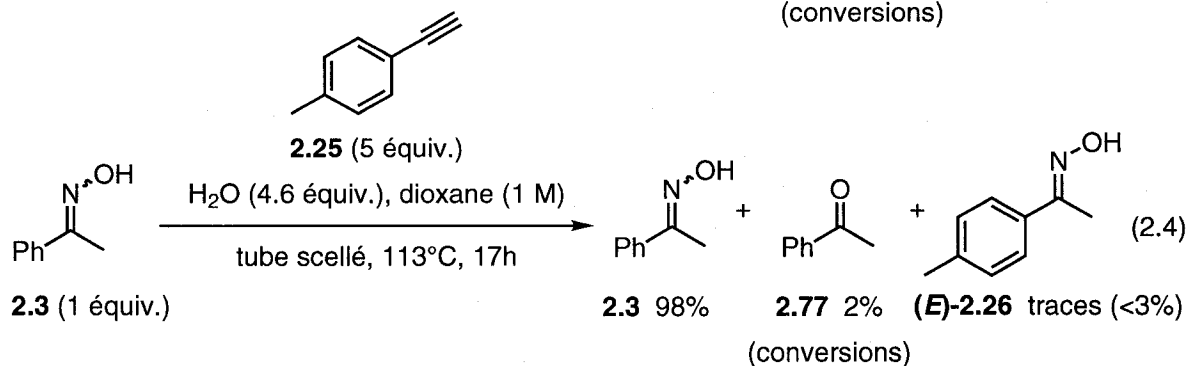
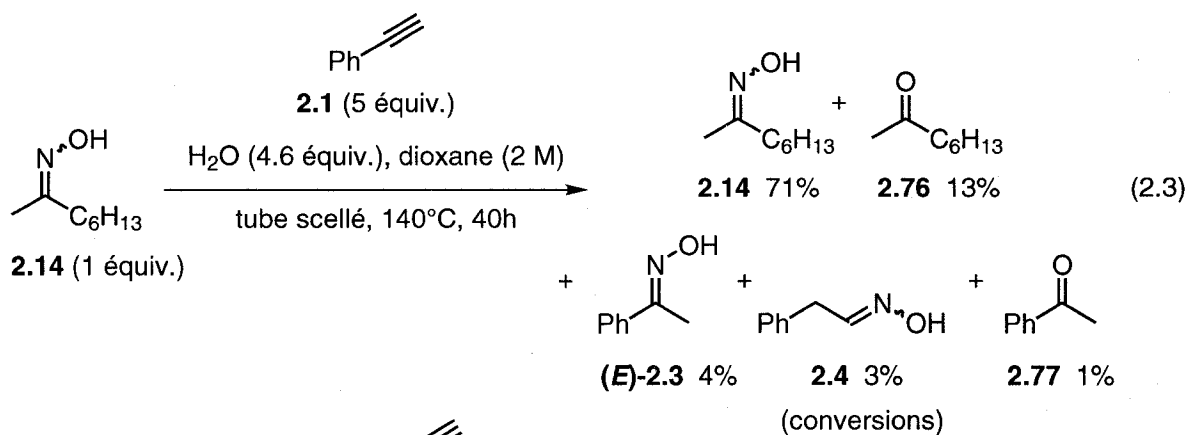
Cette proposition reposerait sur la possibilité d'un état de transition non synchronisé comme brièvement discuté au début de ce deuxième chapitre au schéma 2.1. Si la protonation de l'alcyne précédait l'attaque par l'hydroxylamine, une charge positive partielle se développerait sur le carbone en α du site de protonation. Ainsi, puisque le groupement phényle stabilise mieux une charge positive en α , la régiosélectivité Markovnikov serait observée si cette charge positive partielle se développait sur le carbone en α du groupement phényle. Dans la figure 2.4, les distances internucléaires sont plus courtes entre le proton de l'hydroxylamine et le carbone en β du groupement phényle de l'alcyne pour l'état de transition Markovnikov (1.41 vs 1.55 Å; figure 2.4, M vs AM) concordant donc bien avec cette proposition.

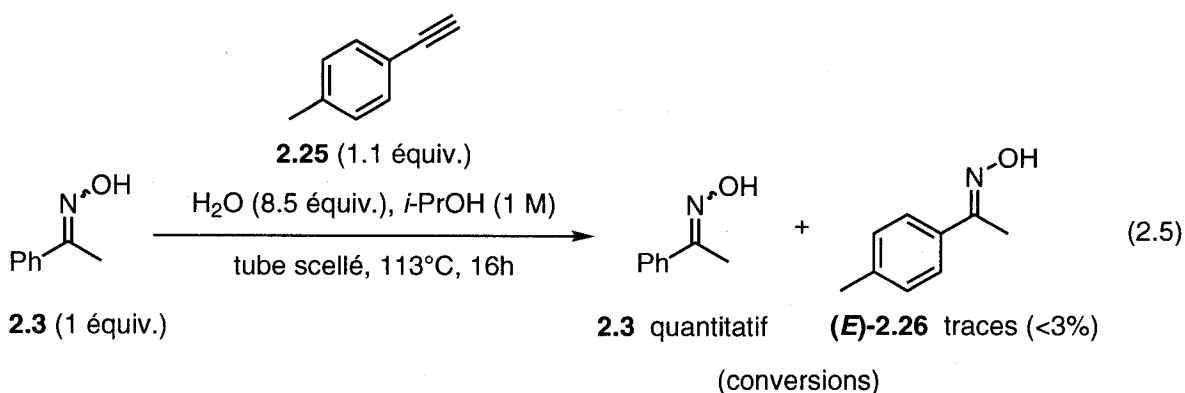
Ces calculs théoriques ont ainsi dévoilé l'importance de l'étape du transfert de proton sur la réactivité. Jusqu'à présent, ce fait était ignoré avec la croyance que c'était seulement l'étape d'hydroamination de type Cope qui était difficile.

2.5 Études mécanistiques préliminaires

Des études mécanistiques ont aussi été débutées afin d'essayer d'apaiser tout doute sur la corroboration du mécanisme proposé étant une hydroamination de type Cope à la transformation observée. Jusqu'à présent, les résultats obtenus ont validé ce qui a été postulé.

Les premières études mécanistiques ont visé à tester la réversibilité de la transformation. Les conversions ont été déterminées par RMN ^1H à l'aide d'un standard interne, le styrène. Un produit d'hydroamination de type Cope a été resoumis aux conditions de réaction en présence d'un excès d'alcyne (équations 2.3-2.5).





L'équation 2.3 était pour observer la réversibilité pour l'oxime du 2-octanone **2.14** selon la méthode B dans le dioxane, l'équation 2.4 et 2.5 pour l'oxime de l'acétophénone **2.3** selon la méthode A dans le dioxane ou dans l'*i*-propanol respectivement. De l'eau a été ajoutée dans chacun des cas dans des quantités semblables à celles retrouvées dans le milieu réactionnel d'hydroamination pour mieux représenter la composition du solvant qui normalement contenait de l'hydroxylamine aqueuse. Les cétones observées dans le brute de certaines réactions ont probablement été formées dû à cette présence d'eau (équations 2.3 et 2.4). Ces cétones **2.76** et **2.77**, étant quelque peu volatiles et qui ont été formées en si petites quantités, n'ont pas été isolées de nos réactions auparavant puisqu'elles étaient possiblement perdues lors des manipulations d'évaporation. Il se peut également que lors de l'évaporation du solvant, elles reformaient des oximes *in situ* suite à leur participation dans une réaction de condensation avec de l'hydroxylamine résiduelle.

Également, lors de la formation de ces cétones à partir des oximes, une molécule d'hydroxylamine était nécessairement libérée. C'était cette hydroxylamine qui a pu réagir dans une hydroamination de type Cope avec un alcyne présent pour donner les oximes croisées observées (**E**)-**2.3**, **2.4** et (**E**)-**2.26**. En considérant cette postulation, il est probable qu'aucune réversibilité n'a donc été observée dans chacun des trois exemples, ce qui avancerait que la réaction n'est pas sous contrôle thermodynamique. Cette hypothèse est raisonnable puisque les produits finaux sont des oximes stables qui doivent passer par une grande barrière énergétique d'activation avant de pouvoir revenir en arrière et de reformer les réactifs de départ beaucoup plus haut en énergie (figure 2.1).

Table 2.11 Effet de divers additifs pour éliminer certaines voies mécanistiques comme une catalyse acide ou une réaction radicalaire

CC#Cc1ccccc1 **2.1** $\xrightarrow[\text{tube scellé, 113-115}^\circ\text{C, 15-16h}]{\text{NH}_2\text{OH aq. (2.5 \text{ \u00e9quiv.)}, \text{dioxane (1 M),}^a \text{ additif}}$ CC(=O)Nc1ccccc1 **(E)-2.3**

Entr\u00e9e	Additif (\u00e9quiv.)	pH approx. ^b	Conversion (%) ^c
1	-	-	89
2	pyridine (1)	9.0	65
3	pyridine (3)	8.5-9.0	63
4	base de Hunig (3)	\u226510	69
5	BHT (3)	-	81
6	BHT (1)	-	66 ^d

^a Volume des r\u00e9actifs n'est pas consid\u00e9r\u00e9 dans le calcul de la concentration

^b pH approximatif de la phase organique r\u00e9actionnelle apr\u00e8s que de l'eau soit ajout\u00e9e

^c Conversion d\u00e9termin\u00e9e par RMN ¹H \u00e0 l'aide d'un standard interne (styr\u00e8ne, 0.5 \u00e9quiv.)

^d Proc\u00e9dure exp\u00e9rimentale suivie: NH₂OH aq. (5 \u00e9quiv.), *i*-PrOH (1M), 115\u00b0C, 16h30

Les prochaines \u00e9tudes m\u00e9canistiques (table 2.11) ont vis\u00e9 \u00e0 r\u00e9futer la possibilit\u00e9 de catalyse acide. Deux diff\u00e9rentes bases ont \u00e9t\u00e9 ajout\u00e9es au m\u00e9lange r\u00e9actionnel soit de la pyridine ou de la *N,N*-diisopropyl\u00e9thylamine (entr\u00e9es 2-4). Dans chacun des cas, l'oxime d\u00e9sir\u00e9e **(E)-2.3** a \u00e9t\u00e9 obtenue, r\u00e9futant la possibilit\u00e9 de catalyse acide. Les conversions obtenues \u00e9taient peut-\u00eatre moins bonnes qu'en absence de base (entr\u00e9e 1) mais cette variation peut provenir d'un d\u00e9balancement du ratio optimal pour le solvant caus\u00e9 par l'ajout d'une certaine quantit\u00e9 de la base. Il faut aussi noter que le m\u00e9lange r\u00e9actionnel sans additif \u00e9tait basique, le pH de l'hydroxylamine aqueuse commerciale \u00e9tant de 10.6.³¹ Ainsi, le pH de la phase organique r\u00e9actionnelle \u00e9tait basique (pH \u226510) lors de la transformation du 1-ph\u00e9nyl-1-propyne **2.15** avec 5.0 \u00e9quivalents d'hydroxylamine aqueuse dans le dioxane (2 M) \u00e0 140\u00b0C pendant trente-huit heures (table 2.5, entr\u00e9e 4).

En dernier lieu, la possibilité d'un mécanisme radicalaire comme pour l'hydroamination de type Cope tel que proposée initialement en 1976 par House *et al.*³⁴ a été testée. L'ajout d'un inhibiteur radicalaire tel que de l'hydroxytoluène butylé (BHT) dans le milieu réactionnel n'a pas empêché la réaction de se dérouler (entrées 5-6). Ainsi, l'implication de radicaux pour la transformation observée d'hydroamination de type Cope est peu probable et un mécanisme concerté a été proposé en accord avec les maintes preuves l'appuyant dans la littérature.³⁵

Bien que plusieurs autres études mécanistiques sont possibles, celles accomplies jusqu'à présent ont bien corroboré que la réaction découverte était la version intermoléculaire d'une hydroamination de type Cope avec une addition concertée planaire à cinq membres. Pour prouver plus clairement ce mécanisme réactionnel, des études mécanistiques asymétriques entre de l'hydroxylamine deutérée et un alcène pourraient éventuellement être faites.

2.6 Conclusion

De la nouvelle réactivité intermoléculaire sur l'hydroamination de type Cope a été découverte avec le phénylacétylène **2.1** comme alcyne. Il a ainsi été prouvé que la substitution sur l'hydroxylamine n'était pas nécessaire pour observer une réactivité intermoléculaire acceptable puisque simplement NH_2OH était suffisant. Comme substrats, des alcynes aromatiques mono et disubstitués ainsi que des alcynes aliphatiques monosubstitués ont généré de bonnes à d'excellentes conversions. Il a aussi été démontré qu'un groupement alcool libre ainsi que plusieurs groupements protecteurs sont tolérés. Également, pour la première fois, l'importance de l'étape du transfert de proton sur la réactivité d'hydroamination intermoléculaire de type Cope a été découverte avec des résultats expérimentaux et a été appuyé par des calculs DFT.

Cette méthode d'hydroamination est remarquable compte tenu de sa simplicité. L'alcyne doit simplement être chauffé en présence d'hydroxylamine aqueuse. Dans le prochain chapitre, les limites de cette méthode d'hydroamination de type Cope ont été testées en extrapolant les nouvelles connaissances acquises sur la réactivité intermoléculaire à la réactivité intramoléculaire. La synthèse de la 2-*épi*-pumiliotoxine C est présentée (chapitre 3) avec une étape clé d'hydroamination intramoléculaire. Il est fort possible que l'étape clé d'hydroamination de type Cope

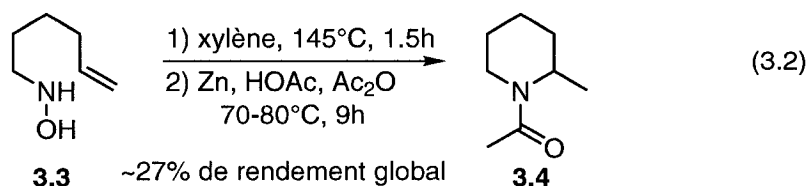
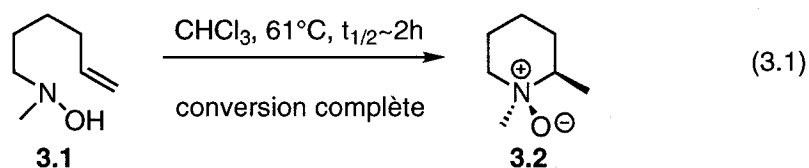
n'aurait pas été accomplie aussi rapidement sans les connaissances obtenues sur les alcynes.

3

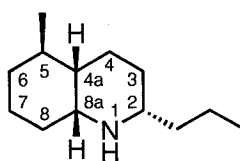
Synthèse de l'*épi*-pumiliotoxine C via une étape clé d'hydroamination intramoléculaire

3.1 La pumiliotoxine C : une charpente pour tester une hydroamination intramoléculaire difficile

Plusieurs méthodes d'hydroamination intramoléculaire ont été rapportées jusqu'à présent, mais possiblement dû à leur applicabilité restreinte à certains substrats, elles sont rarement appliquées à la synthèse de molécules azabicycliques. Bien que plusieurs hydroaminations de type Cope aient été utilisées en synthèse totale,^{35(f)} les exemples de formation de cycles à six membres sont peu nombreux suggérant que la méthode est optimale pour les cycles à cinq membres. Les équations 3.1 et 3.2 présentent la réactivité et les limitations associées à la formation de cycles à six membres.



En général, les *N*-méthylhydroxylamines **3.1** (équation 3.1) sont plus fréquemment employées par cette méthodologie puisqu'une substitution aliphatique à l'azote semble augmenter la vitesse de réaction. Ces réactions sont généralement effectuées à reflux dans un solvant tel le chloroforme, le méthanol ou un hydrocarbure. La réaction rapportée par House et Lee (équation 3.2)^{34(b)} est un des rares exemples d'hydroxylamine monosubstituée employée pour la formation d'un cycle à six membres. Une limitation majeure de cette méthode d'hydroamination est que l'hydroxylamine réagit toujours qu'avec des alcènes terminaux lors de la formation de cycles à six membres. Ainsi, seulement la formation de pipéridines ayant un substituant méthyle en α est publiée^{35f} (équations 3.1 et 3.2), ce qui suggère que l'applicabilité des hydroaminations de type Cope est limitée. Si tel est le cas, ce serait regrettable compte tenu que beaucoup de produits naturels et composés pharmaceutiques possèdent une charpente azabicyclique ou une unité pipéridine autrement substituée. C'est pour remédier à cette lacune de généralité de la réactivité que le groupe Beauchemin a décidé d'explorer l'hydroamination de type Cope en synthèse totale vers le produit naturel (-)-pumiliotoxine C **3.5**.



3.5 (-)-pumiliotoxine C

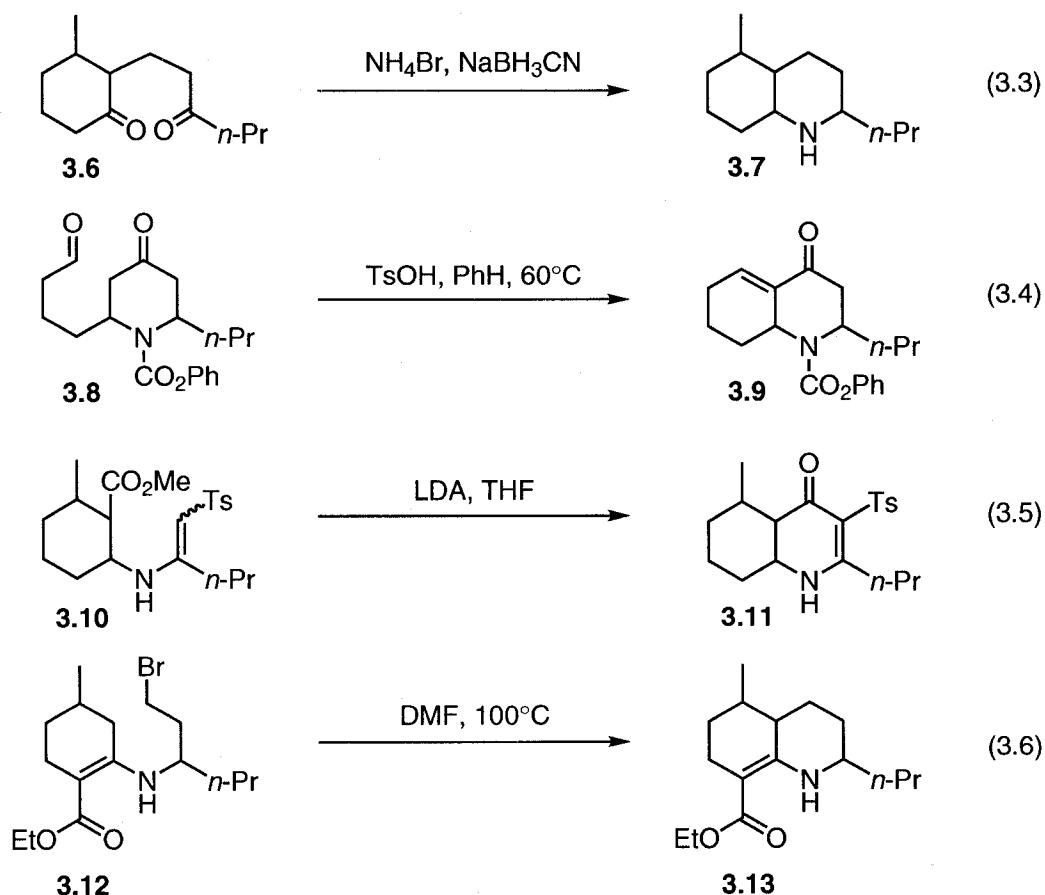
Cet alcaloïde pumiliotoxine C est choisi comme substrat cible puisqu'il est modérément simple et possède une charpente avec laquelle il est possible d'accéder à un intermédiaire clé pour tester l'hydroamination intramoléculaire de type Cope assez rapidement. Également, une fois développée, cette méthodologie pourrait être applicable à la synthèse de d'autres produits naturels comportant un noyau de *cis*-décahydroquinoline. Avant de présenter les résultats sur notre hydroamination, la pumiliotoxine C ainsi que ses maintes synthèses précédentes sont brièvement discutées dans la section 3.2. Malgré le grand nombre de synthèses accomplies pour la pumiliotoxine C, aucune, au meilleur de notre connaissance n'a pris avantage d'une étape clé d'hydroamination.

3.2 Survol des synthèses précédentes de la pumiliotoxine C et de ses stéréoisomères

La (-)-pumiliotoxine C, un alcaloïde lipophile, est isolé d'extraits de peau de grenouilles néotropicales de genera *Dendrobates* et *Phylllobates*, famille Dendrobatidae.³⁶ Ces amphibiens colorés sont aussi connus comme grenouilles de poison de flèches ("dart frogs") puisque les indiens enduisaient les pointes de leurs flèches avec le poison retrouvé sur la peau de ces grenouilles. Seulement une faible quantité de pumiliotoxine C y est présente puisqu'il faut en général 250 grenouilles pour isoler environ 15 mg de cette toxine.³⁷ Pour agir, le poison doit entrer dans la voie sanguine. Il agit sur le système nerveux comme bloqueur réversible de récepteurs nicotiques de l'acétylcholine et de leurs canaux d'ions.³⁸ Des convulsions intenses, suffocation, palpitations fortes et finalement arrêt cardiaque peuvent suivre.

Il a été prouvé que la pumiliotoxine C parmi plusieurs alcaloïdes provenait d'un régime régulier d'une source arthropode, de fourmis formicinés, puisque les grenouilles de flèches de poison gardées en captivité ne possédaient pas d'alcaloïdes détectables.³⁹ Ces grenouilles ont donc l'habileté d'accumuler sélectivement les alcaloïdes à travers leur régime.

La pumiliotoxine C est le premier membre de la classe des *décahydroquinolines* à être identifié par spectrométrie de masse en 1969.^{36,40} À cette période, dans la littérature, il y a eu de la confusion par rapport à sa configuration absolue. La structure *cis*-décahydroquinoline (schéma 3.2) absolue avec la stéréochimie-(2*S*) a finalement été publiée et assignée à l'énantiomère naturel de la pumiliotoxine C par Oppolzer et Flaskamp en 1977.^{37,41} Depuis son isolation, plusieurs synthèses ont été complétées, et en 2001, environ une cinquantaine pouvait être comptées dont 11 énantiosélectives.⁵⁷ Les synthèses publiées jusqu'en 1977 ont été présentées dans un article de revue.³⁷ Plus récemment, d'autres articles de revue ont également été écrits annuellement portant sur les alcaloïdes en général et discutant brièvement de la pumiliotoxine C.⁴² Plusieurs variantes de l'étape clé existent mais les plus communes sont présentées ci-après; soit via un réarrangement Beckmann (section 3.2.1) ou via une réaction de Diels-Alder (section 3.2.2). L'utilisation de métaux de transition est également présentée (section 3.2.3).



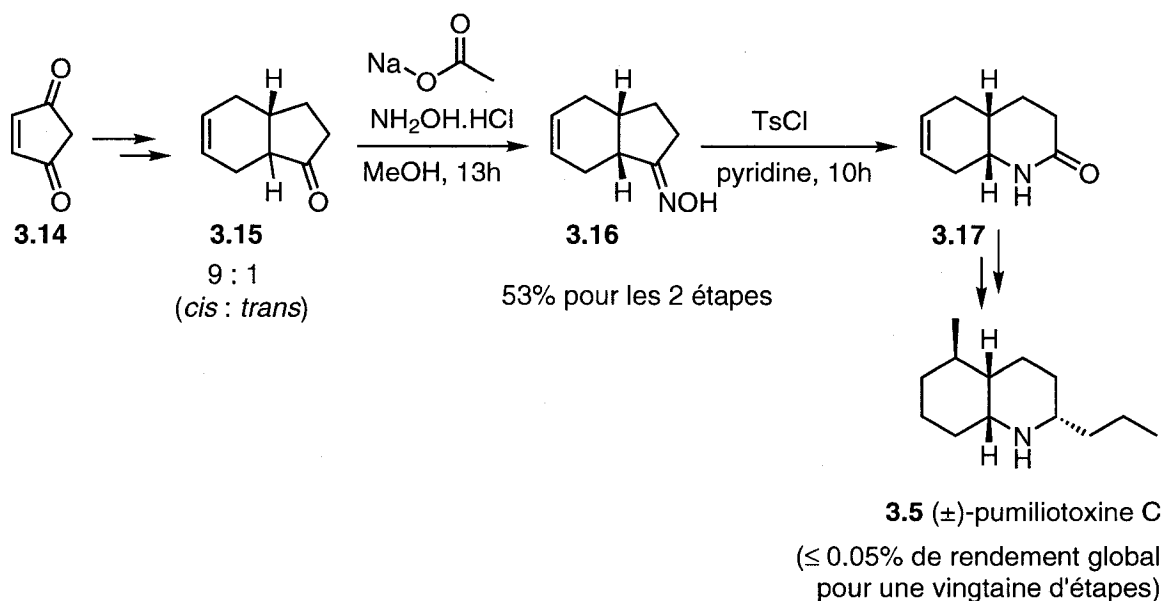
La pumiliotoxine C (et/ou ses stéréoisomères) a également été formée par cycloaddition,⁴³ aminocyclisation réductive (équation 3.3),⁴⁴ condensation d'aldol (équation 3.4),⁴⁵ acylation intramoléculaire de sulfone d'énamine (équation 3.5),⁴⁶ cyclisation de 3-aminoacrylates (équation 3.6),^{47,53(a)} cyclisation en présence d'oxyde d'aluminium,⁴⁸ cascade de cyclisation Pummerer-déprotonation-cycloaddition,⁴⁹ α -alkylation,⁵⁰ ou aza-annulation.⁵¹ Girard, Hurvois, Moinet et Toupet ont également brièvement classé les différentes approches synthétiques mais leurs termes classificateurs diffèrent quelque peu.^{45(d)}

En résumé, plusieurs synthèses totales ont été reportées menant à la formation du mélange racémique de l'énantiomère naturel, ou de l'antipode de la pumiliotoxine C.⁵² Par contre, de ces nombreuses synthèses de la pumiliotoxine C, aucune n'a utilisé une étape clé d'hydroamination au meilleur de notre connaissance. Le groupe Beauchemin est donc le premier à l'avoir accomplie. Dans le reste de ce troisième chapitre, les détails sur cette nouvelle réactivité suivront.

3.2.1 Synthèse via un réarrangement de Beckmann

En 1975, différents groupes ont publié une synthèse racémique de la pumiliotoxine C⁵³ mais la première de toutes a été accomplie par Ibuka, Inubushi, Saji, Tanaka et Masaki. Elle comportait un réarrangement de Beckmann comme étape clé (schéma 3.1).

Schéma 3.1 Première synthèse racémique de la pumiliotoxine C via un réarrangement de Beckmann par Ibuka, Inubushi, Saji, Tanaka et Masaki⁵⁴



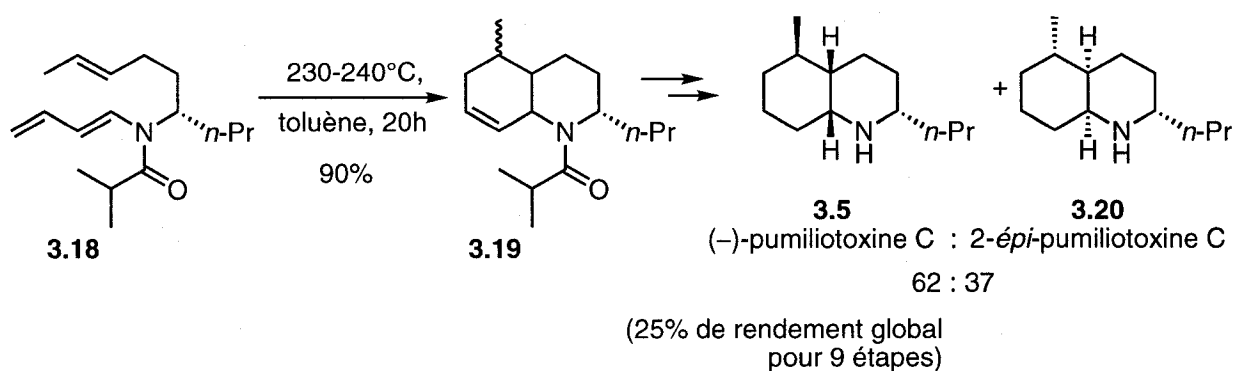
L'oxime **3.16** a premièrement été formée à partir d'un mélange 9:1 *cis* et *trans*-tétrahydro-1-indanone **3.15** pour ensuite être soumise au réarrangement de Beckmann. Le rendement global de 53% était pour ces deux étapes. La (±)-pumiliotoxine C **3.5** a donc été synthétisée dans un rendement global d'environ 0.05% et en une vingtaine d'étapes.

Le réarrangement de Beckmann a été employé à plusieurs reprises lors de synthèses de la pumiliotoxine C.⁵⁵

3.2.2 Synthèses via une réaction de Diels-Alder

Différentes synthèses ont pris avantage d'une étape clé de Diels-Alder intramoléculaire.^{56,41,55(a),53(b)} Celle présentée dans le schéma 3.2 a été faite asymétriquement par Oppolzer, Flaskamp et Bieber en 2001.

Schéma 3.2 Synthèse asymétrique via une cyclisation de Diels-Alder intramoléculaire⁵⁷



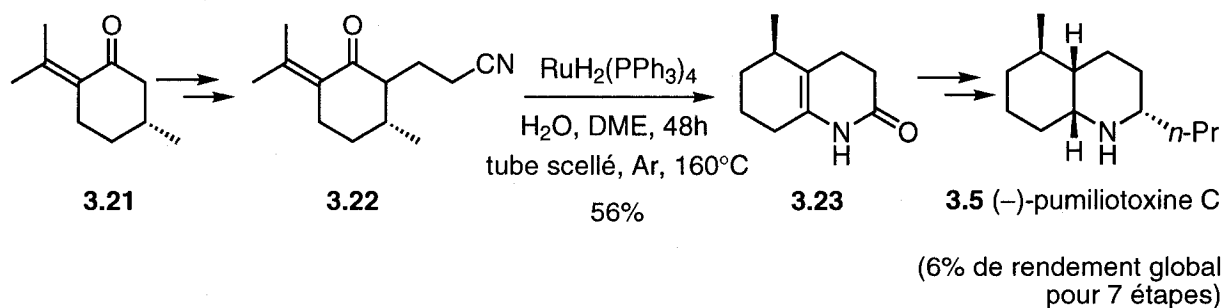
Un mélange de diastéréoisomères d'octahydroquinolines 62 : 37 : 1 (pumiliotoxine C : 2-épi-pumiliotoxine C : isomère non identifié) a été observé par CPG/SM suite à une cyclisation intramoléculaire. La (-)-pumiliotoxine C 3.5 a donc été obtenue en 9 étapes dans un rendement global de 25%.

Des cyclisations Diels-Alder intermoléculaires ont également été employées.⁵⁸

3.2.3 Synthèses avec métaux de transition

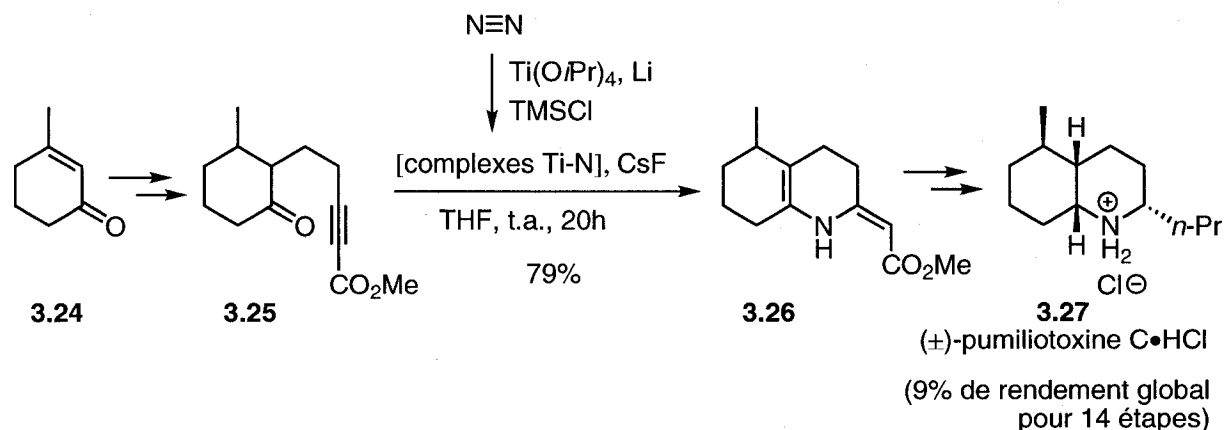
Quelques exemples ont utilisé des métaux de transition pour synthétiser la pumiliotoxine C et/ou ses stéréoisomères tel que présentés dans cette section 3.2.3.

Schéma 3.3 Étape clé catalysée par un complexe de ruthénium⁵⁹



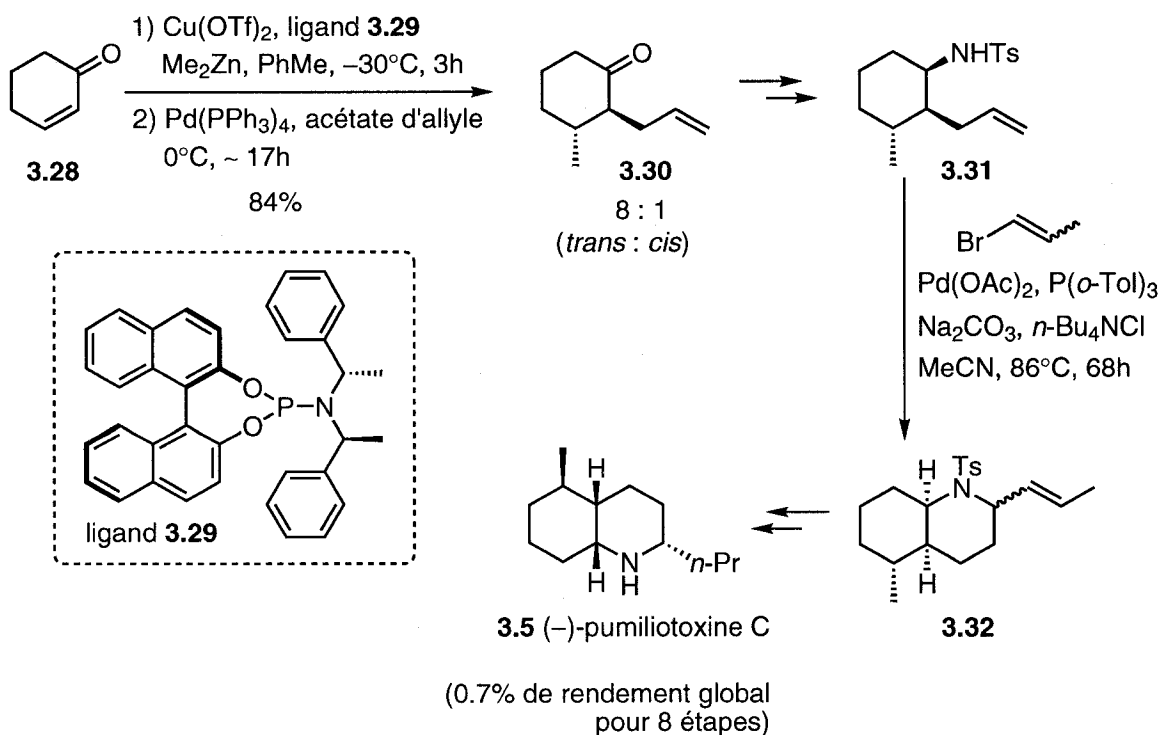
Murahashi, Sasao, Saito et Naota ont développé en 1992 une courte route vers la (-)-pumiliotoxine C à partir de la (+)-pulégone **3.21** commercialement disponible en transformant une δ -cétonitrile **3.22** en ène-lactame **3.23** avec un catalyseur de ruthénium (schéma 3.3).⁵⁹

Schéma 3.4 Fixation d'azote catalysée par un complexe de titane⁶⁰



En 2001, Akashi, Sato et Mori ont synthétisé un mélange racémique de la pumiliotoxine C en faisant réagir un céto-alcyne **3.25** en présence d'azote moléculaire à l'aide d'un catalyseur de titane (schéma 3.4).⁶⁰

Schéma 3.5 Synthèse comportant deux étapes clés utilisant des complexes de palladium⁵²

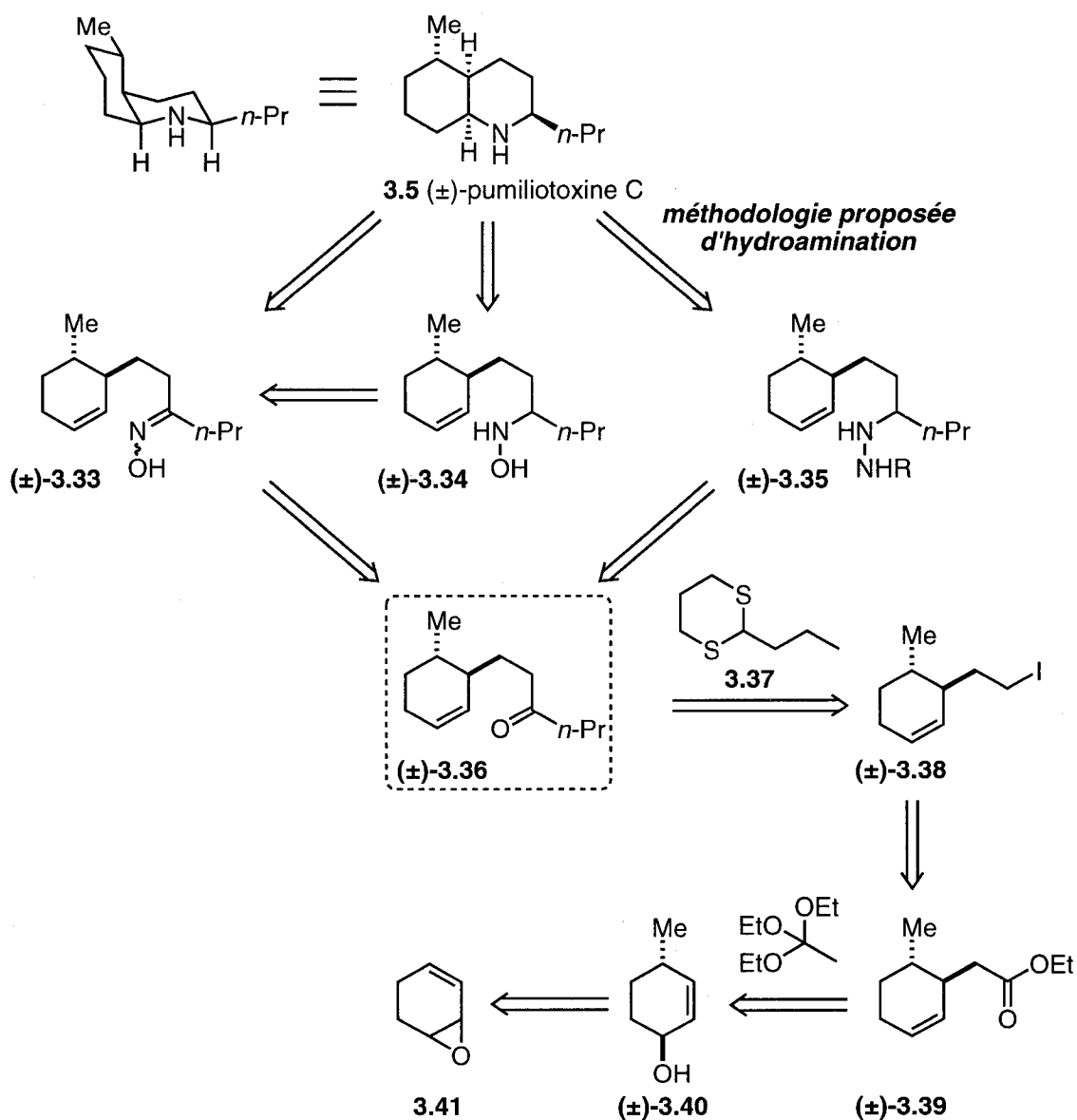


Le groupe de Feringa ont formé la (-)-pumiliotoxine C en développant deux étapes clés étant une transformation asymétrique en tandem (addition conjuguée-substitution allylique) et une autre réaction en tandem Heck-substitution allylique qui sont représentées au schéma 3.5.⁵²

3.3 Analyse rétrosynthétique

Notre analyse rétrosynthétique pour la pumiliotoxine C **3.5** est présentée dans le schéma 3.6. Le précurseur pour l'hydroamination de type Cope est l'hydroxylamine (\pm)-**3.34**.

Schéma 3.6 Analyse rétrosynthétique pour la (\pm)-pumiliotoxine C



L'avantage d'utiliser une telle voie synthétique est que l'étape clé proposée d'hydroamination peut être facilement testée à partir de différents précurseurs, soit l'oxime (\pm)-3.33, l'hydroxylamine (\pm)-3.34 ou l'hydrazine (\pm)-3.35, qui sont toutes facilement accessibles à partir d'un intermédiaire commun : la cétone (\pm)-3.36. L'hydroamination de type Cope serait ainsi testée à partir de l'hydroxylamine comme mentionnée précédemment. Alternativement, un cyclotransfert 1,3-azaprotiotique développé par Grigg⁶¹ pourrait être essayée avec l'oxime. Il serait également intéressant de voir de la nouvelle réactivité avec l'hydrazine.

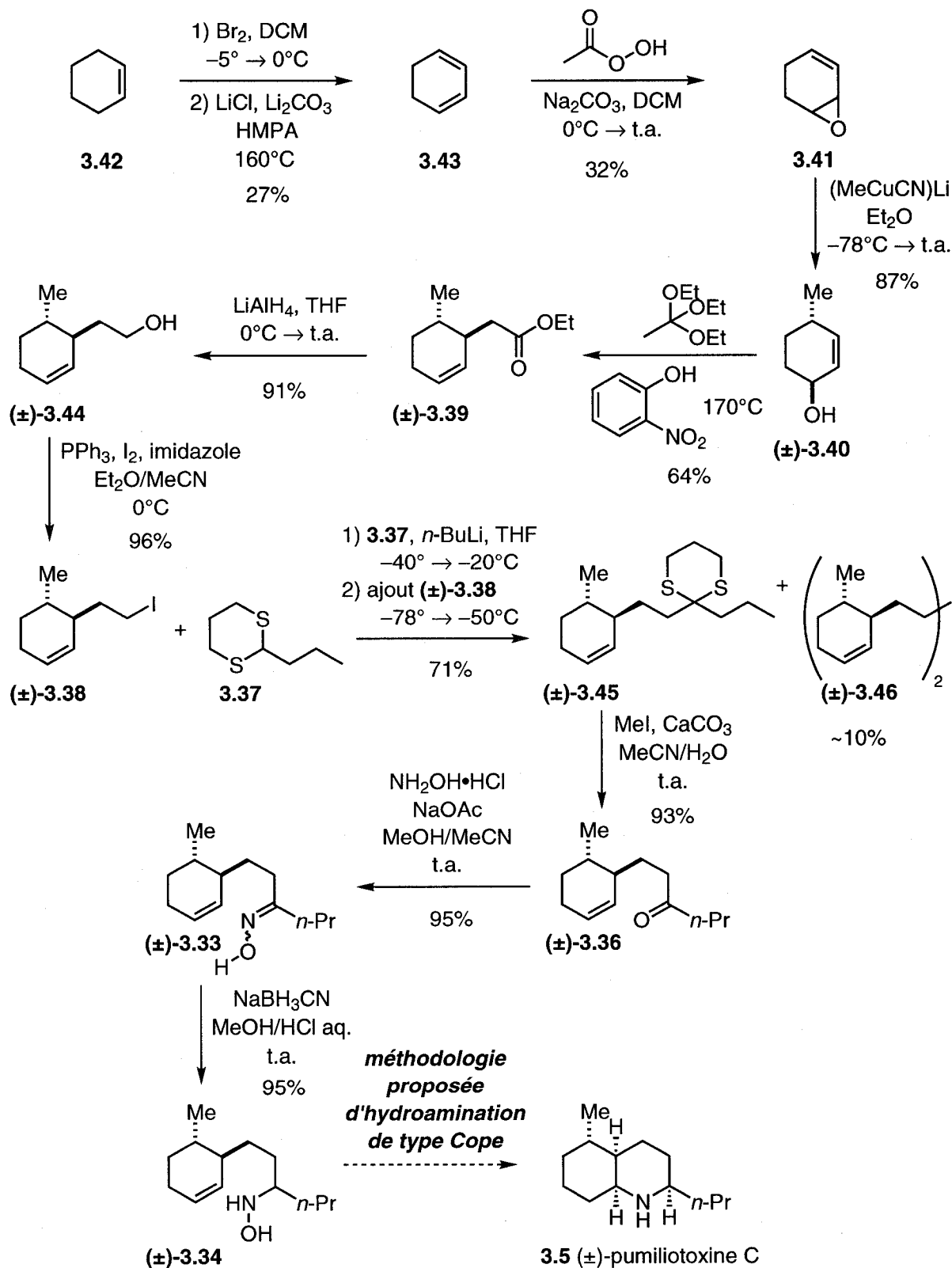
La cétone (\pm)-**3.36**, l'intermédiaire commun, pourrait provenir d'une alkylation umpolung entre un iodure d'alkyle (\pm)-**3.38** et un dithiane **3.37**, un anion d'acyle masqué. L'iodure d'alkyle proviendrait de l'ester (\pm)-**3.39** suite à de simples transformations. Un réarrangement Johnson-Claisen à partir de l'alcool allylique (\pm)-**3.40** produirait cet ester. Ce dernier réarrangement possède une haute probabilité de succès puisque lors d'une synthèse précédente de la (+)-pumiliotoxine C, Toyota *et al.* ont obtenu un ester en 78% de rendement à partir d'un alcool allylique légèrement différent, le (1*S*,4*S*)-4-((benzyloxy)méthyle)cyclohex-2-énol.⁶² Ensuite, la procédure pour la préparation du (\pm)-4-méthylcyclohex-2-énol (\pm)-**3.40** avec une stéréochimie anti est également déjà connue dans la littérature et est le résultat de l'ouverture de l'époxyde **3.41** selon une procédure de Marino et Jaén.⁶³

À première vue, ce plan synthétique semblait très prometteur et avec raison puisqu'il a permis l'obtention assez rapidement de précurseurs pour la cyclisation comme démontré dans la prochaine section.

3.4 Synthèse racémique du précurseur d'hydroamination de type Cope vers la pumiliotoxine C

Effectivement, l'hydroxylamine comme précurseur d'hydroamination de type Cope a été obtenue assez rapidement, en neuf étapes, à partir du 1,3-cyclohexadiène **3.43** commercialement disponible (schéma 3.7).

Schéma 3.7 Synthèse racémique de l'hydroxylamine, un intermédiaire avancé vers la pumiliotoxine C



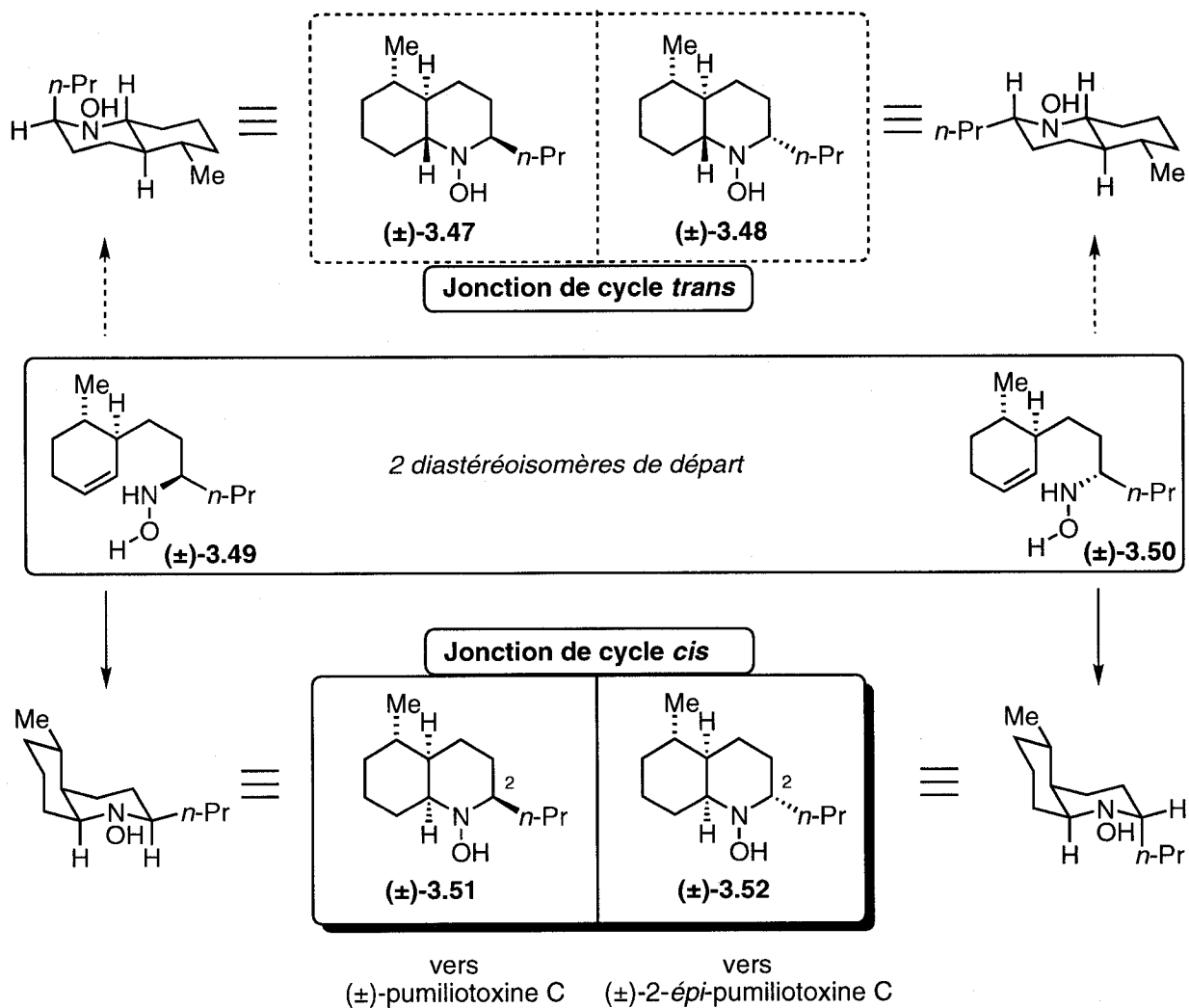
Récemment, ce diène **3.43** est devenu dispendieux. Il a donc été synthétisé en deux étapes à partir du cyclohexène **3.42** dans un rendement global de 27%. L'étape d'époxidation a requis plusieurs essais avant de donner un rendement modérément reproductible de 32% selon la procédure de Crandall *et al.*⁶⁴ Comme mentionné précédemment, la procédure de Marino et Jaén⁶³ avec un organocuprate a permis la formation du *trans*-4-méthylcyclohex-2-énol (\pm)-**3.40** à partir du mélange racémique de l'époxide **3.41** dans un très bon rendement de 87%. À noter que les deux énantiomères (\pm) du produit *trans* **3.40** ont été obtenus bien qu'un seul énantiomère soit schématiquement représenté dans le schéma 3.7. Également, la stéréochimie *trans* a été confirmée par RMN ¹³C en comparant les données pour l'échantillon synthétisé à celles du même produit *trans* et *cis* reportées dans la littérature.⁶⁵ Ensuite, le réarrangement Johnson-Claisen catalysé par un acide à partir de cet alcool allylique (\pm)-**3.40** a généré l'ester (\pm)-**3.39** correspondant.⁶² Une réduction standard avec de l'hydrure d'aluminium et de lithium suivie par un parachèvement selon la méthode de Fieser a donné l'alcool (\pm)-**3.44** dans un excellent rendement de 91%. L'iodure d'alkyle (\pm)-**3.38** a été obtenu à partir de (\pm)-**3.44** avec un rendement de 96%. Une alkylation umpolung entre le 2-lithio-1,3-dithiane et (\pm)-**3.38** a donné 71% du produit désiré (\pm)-**3.45** ainsi qu'environ 10% du dimère (\pm)-**3.46** non attendu. Cette réactivité bien connue a quand même nécessité un peu d'optimisation.⁶⁶ Le propyl-1,3-dithiane **3.37** de départ a été synthétisé à partir du butyraldéhyde dans un rendement de 90%. La déprotection du produit d'alkylation a fourni un intermédiaire avancé, la cétone (\pm)-**3.36**. En mélangeant cette cétone sous conditions basiques au sel hydrochlorique de l'hydroxylamine, l'oxime a été obtenue (\pm)-**3.33**. Sa réduction subséquente avec du cyanoborohydrure de sodium dans un milieu acide à pH entre 3 et 4 a donné un mélange diastéréomérique (1:1) de l'hydroxylamine (\pm)-**3.34**. À noter que l'évaporation de la plupart des intermédiaires initiaux de la synthèse doit être faite avec précaution à cause de leur volatilité.

Des essais de cyclisation ont été testés à partir de l'oxime (\pm)-**3.33** et de l'hydroxylamine (\pm)-**3.34** tel que présentés dans la section 3.5. Mais avant, la prochaine section 3.4 discute de la stéréochimie attendue suite à cette hydroamination de type Cope à partir du mélange d'hydroxylamines.

3.4 Stéréochimie prédite suite à l'hydroamination de type Cope

Dans le prochain schéma 3.8, la formation des différents stéréoisomères possibles suite à la cyclisation de l'hydroxylamine est présentée.

Schéma 3.8 Quatre différents stéréoisomères possibles lors de la cyclisation de l'hydroxylamine

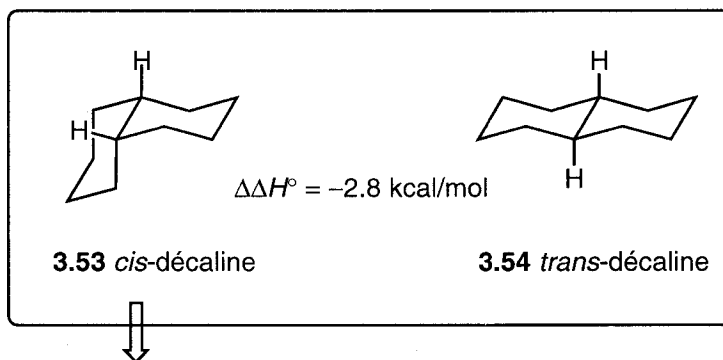


L'hydroxylamine, le précurseur pour la cyclisation, est sous forme de mélange diastéréomérique puisqu'elle a été formée par réduction non-sélective avec du cyanoborohydrure de sodium. À partir de chacun de ces diastéréoisomères (±)-3.49 et (±)-3.50, l'étape d'hydroamination intramolécule de type Cope peut donc générer

deux différents stéréoisomères possibles (schéma 3.8) soit une *cis* ou une *trans*-décahydroquinoline. Ainsi, dans le meilleur des cas, si la jonction de cycle *cis* est favorisée par rapport à la *trans*, 50% de la (\pm)-pumiliotoxine C et 50% de la (\pm)-2-*épi*-pumiliotoxine C sont attendus. Puisque la synthèse est racémique, elles seraient nécessairement chacune sous forme de mélange d'énantiomères.

Bien qu'il est analogiquement connu que la *trans*-décaline **3.54** est énergétiquement plus stable ($\Delta\Delta H^\circ = -2.8$ kcal/mol dû aux trois interactions *gauche* butane retrouvées dans la *cis*-décaline **3.53**)⁷⁸ (schéma 3.9), c'est la forme *cis*-décahydroquinoline parente que nous attendions suite à l'hydroamination de type Cope (schéma 3.10).

Schéma 3.9 La *trans*-décaline est énergétiquement plus stable que son analogue *cis*⁷⁸



3 interactions *gauche* butane défavorables supplémentaires:

ESTIMATION d'une différence énergétique de 2.4 kcal/mol entre les deux isomères
(0.8 kcal/mol x 3)

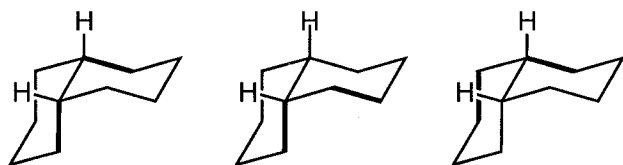
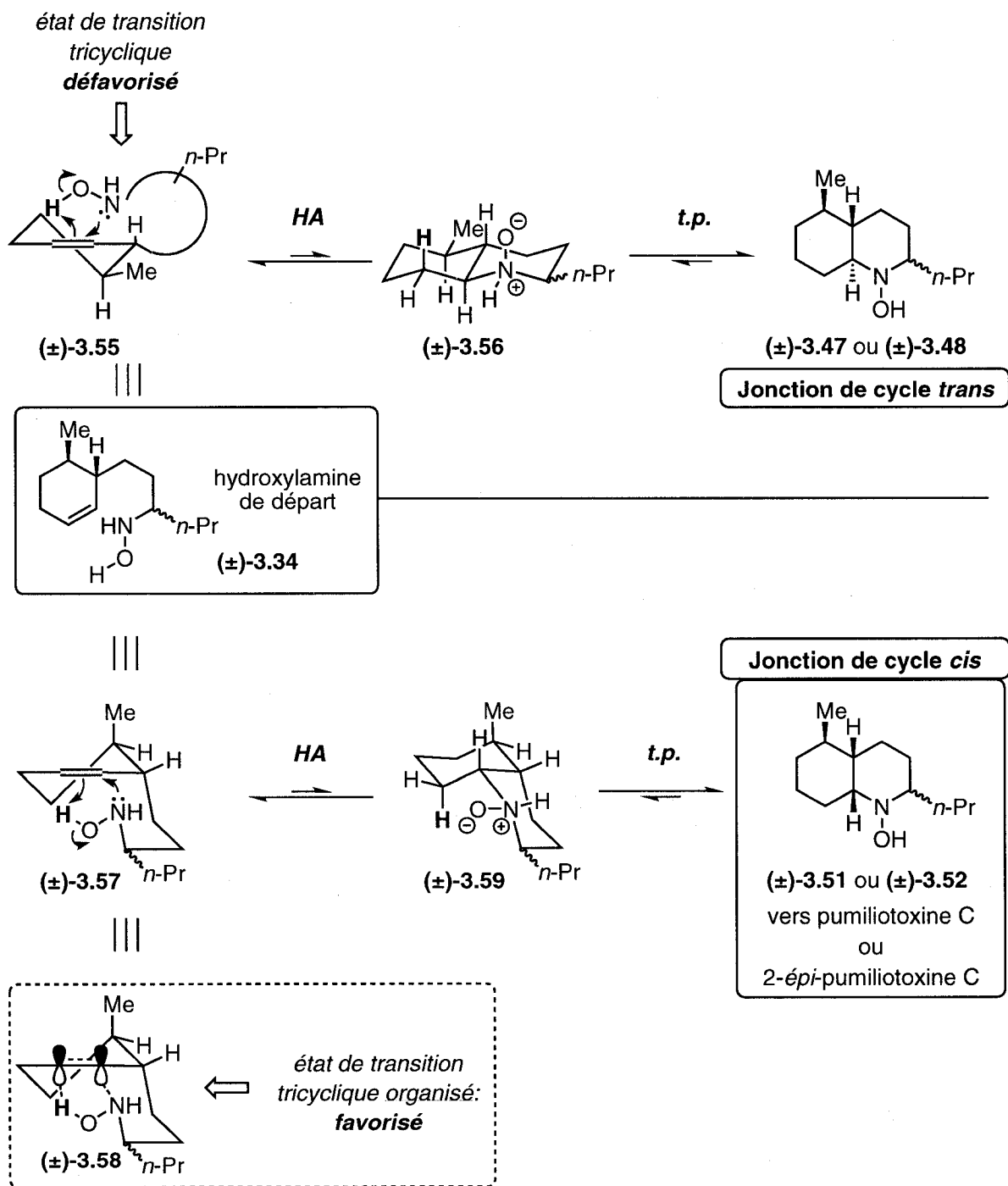


Schéma 3.10 Suite à l'hydroamination de type Cope, la jonction de cycle *cis* semble être favorisée d'après un état de transition tricyclique

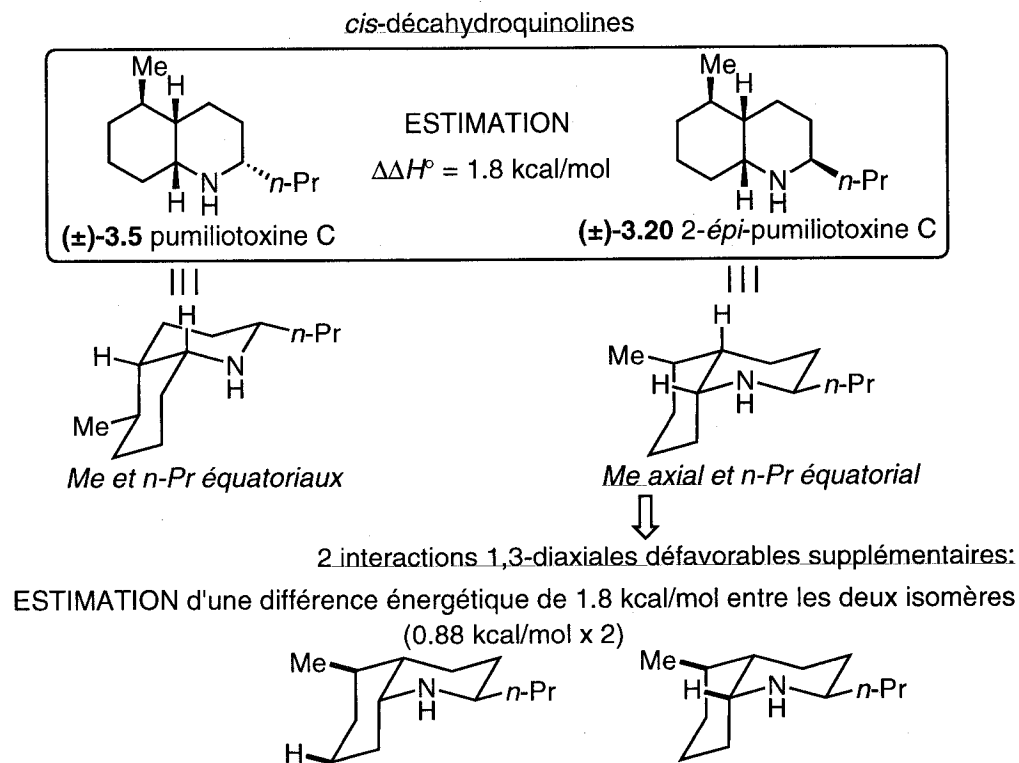


En employant des modèles moléculaires pour l'état de transition tricyclique, l'hydroxylamine semble mal orientée pour former la *trans*-décahydroquinoline puisque pour être capable d'aligner l'hydroxylamine correctement au-dessus du lien double

(schéma 3.10), le nouveau cycle à six membres en formation semble trop tendu et désorganisé ((±)-3.55). En effet, il est établi que l'état de transition des éliminations de Cope (donc, en s'appuyant sur le principe de la réversibilité microscopique des hydroaminations de Cope) nécessite l'orientation coplanaire. L'état de transition tricyclique pour la formation de la *cis*-décahydroquinoline semble favorisé car il est mieux organisé et devrait donc être plus bas en énergie en ayant son cycle pipéridine en formation dans une conformation chaise stable ((±)-3.57). Ainsi, la stéréochimie souhaitée de la *cis*-décahydroquinoline devrait être favorisée versus celle de la forme *trans*.

Il est par contre difficile de prédire si un diastéréoisomère de l'hydroxylamine, (±)-3.49 ou (±)-3.50, cyclisera plus vite que l'autre, et si oui, lequel. Il est proposé que le précurseur (±)-3.51 vers la pumiliotoxine C sera obtenu en plus grande quantité puisque des deux différentes *cis*-décahydroquinolines possibles (±)-3.5 ou (±)-3.20, c'est la pumiliotoxine C 3.5 qui paraît être naturellement la plus stable avec ses deux groupements, le méthyle et le propyle, équatoriaux (schéma 3.11).

Schéma 3.11 La pumiliotoxine C est l'isomère le plus bas en énergie entre les deux *cis*-décahydroquinolines



La 2-*épi*-pumiliotoxine C **3.20** paraît quelque peu moins favorisée puisqu'un de ces deux groupements doit être axial, ce qui génère des interactions 1,3-diaxiales défavorables (ou interactions *gauche* butane) d'environ 0.88 kcal/mol chacune (donnée pour une interaction entre un proton et un groupement méthyle).⁷⁸ Ainsi, avec son groupement méthyle axial, la 2-*épi*-pumiliotoxine C est estimée à être 1.8 kcal/mol moins stable que son 2-épimère **3.5**.

Par contre, la meilleure méthode pour conclure quel stéréoisomère sera obtenu est de tenter de cycliser la molécule comme présenté dans la prochaine section.

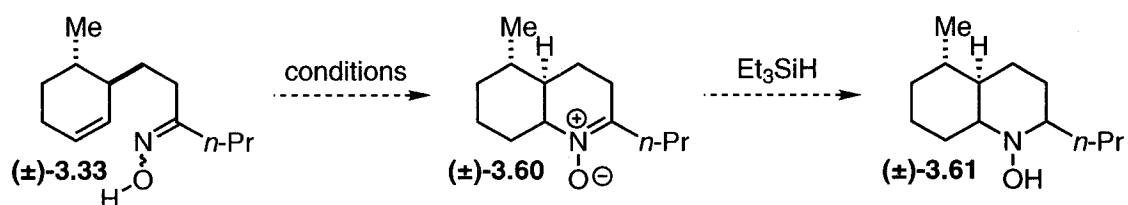
3.5 Essais de cyclisation

Les premiers essais de cyclisation ont été tentés à partir de l'oxime (**±**)-**3.33** pour tester la chimie de type Grigg⁶¹ (section 3.5.1). Par la suite, ils ont été essayés directement à partir de l'hydroxylamine (**±**)-**3.34** via l'hydroamination de type Cope^{35(f)} (section 3.5.2). Finalement, pour tenter d'augmenter la réactivité de l'hydroamination de type Cope, une différente stratégie avec une hydroxylamine disubstituée possédant une chaîne latérale sacrificielle sur l'azote a été explorée (sections 3.5.3 et 3.5.4).

3.5.1 Essais de cyclisation : hydroamination de type Grigg (transfert 1,3-azaprotique)

Les premiers essais de cyclisation ont été tentés à partir de l'oxime (**±**)-**3.33** pour possiblement mener à la nitroène cyclique (**±**)-**3.60** (table 3.1, entrées 1 et 2).

Table 3.1 Premiers essais de cyclisation de type Grigg à partir de l'oxime



Entrée	Conditions ^a	Et_3SiH (équiv.)	Résultats
1	77°C, reflux, MeOH/MeCN, air, 4h30	—	(±)-3.33 ^b
2	110°C, reflux, dioxane, air, 5h	—	(±)-3.33 + sous-produits
3	113°C, tube scellé, PhMe, Ar, 14h	10	(±)-3.33 + sous-produits

^a air signifie avec oxygène atmosphérique; Ar indique que de l'argon est bullé pendant 10min

^b Solvant s'est évaporé

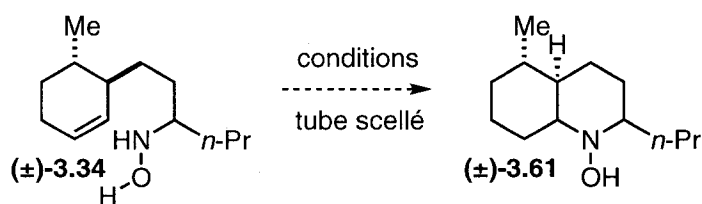
Cette chimie de type Grigg connaît des exemples d'addition intramoléculaire d'une oxime à un alcène non-substitué en position terminale. Ils sont typiquement réagis dans du xylène bouillant pour former une nitron cyclique à l'intérieur d'un cycle à six. ^{Erreur ! Signet non défini.} Dans leur cas, la nitron réagissait subséquemment par cycloaddition 1,3-dipolaire avec un autre alcène. Pour notre synthèse, il a été tenté d'isoler directement la nitron (table 3.1, entrées 1 et 2) ou de la réduire *in situ* (entrée 3). À 77°C dans un mélange de méthanol et d'acétonitrile (entrée 1), c'est de l'oxime (±)-3.33 n'ayant pas réagi qui a majoritairement été observée. Le dioxane (entrée 2) comme solvant a semblé réagir avec les réactifs puisque, bien que l'oxime de départ a majoritairement été récupérée, plusieurs sous-produits ont été observés par RMN ¹H avec des déplacements chimiques équivalents à des protons en α d'un oxygène. Finalement, la réduction *in situ* de la nitron (±)-3.60 avec de la triéthylsilane a été tentée (entrée 3) au cas où la nitron ne serait pas stable ou pas favorisée au niveau de la thermodynamique et reformerait l'oxime de départ par élimination de Cope. Cette réduction est une voie intéressante puisqu'elle pourrait permettre de réduire stéréosélectivement la nitron. Par contre, encore une fois, c'était que de l'oxime de départ qui a majoritairement été récupérée. La faible réactivité encourue avec le réactif de cyclisation dans tous ces exemples (table 3.1, entrée 1-3) suggère que des conditions plus vigoureuses devraient être essayées.

En attendant, cette approche, ne donnant pas les résultats escomptés, a été mise de côté pour explorer d'autres voies plus plausibles puisque l'hydroamination de type Cope possédait d'avantage de précédents dans la littérature. Nos efforts ont donc été dirigés vers la cyclisation via l'hydroxylamine.

3.5.2 Essais de cyclisation : hydroamination de type Cope

La cyclisation via l'hydroxylamine (\pm)-**3.34** a été explorée (table 3.2) tout en se rappelant que l'hydroamination de type Cope est seulement connue pour les alcènes non substitués en position terminale dans le cas de formation de pipéridines.

Table 3.2 Essais de cyclisation à partir de l'hydroxylamine



Entrée	Solvant ^a	Conditions	Résultats
1	CDCl ₃ , air	80°C, 20h	(\pm)- 3.34
2	<i>p</i> -xylène, air	120°C, 3h30	(\pm)- 3.33 ^d
3	<i>p</i> -xylène, Ar	115°C, 18h	(\pm)- 3.34
	" "	+150°C, 4h	(\pm)- 3.33 + sous-produits
4	PhMe, Ar	135°C, 14h	(\pm)- 3.34 < (\pm)- 3.33
5	<i>i</i> -PrOH, Ar ^b	140°C, 17h	(\pm)- 3.34 > (\pm)- 3.33
6	<i>n</i> -PrOH, Ar	160°C, 13h	(\pm)- 3.34 > (\pm)- 3.33
7	dioxane aq. (4:1), Ar	160°C, 12h30	(\pm)- 3.34 + (\pm)- 3.33 + sous-produits
8	<i>n</i> -PrOH, Ar	200°C ^c , 3h	un composé sans alcène + sous-produits

^a air signifie avec oxygène atmosphérique; Ar indique que de l'argon est bullé pendant 10min

^b Ar bullé pendant 30min

^c Réaction dans le micro-ondes

^d oxime

Les premiers solvants testés ont été ceux qui étaient les plus fréquemment employés dans la littérature pour l'hydroamination de type Cope,^{35(f)} soit le chloroforme, le xylène et le toluène. Le produit désiré n'a pas été observé dans aucune des réactions des entrées 1 à 4 (table 3.2) et l'hydroxylamine de départ s'oxydait facilement pour générer l'oxime (\pm)-**3.33** correspondante. En comparant les résultats des entrées 2 et 3, il a vite été conclu que l'absence d'oxygène était primordiale pour diminuer la vitesse d'oxydation. Par contre, comme démontré par Horiyama *et al*,⁶⁷ même en absence d'oxygène, certains solvants peuvent induire l'oxydation de l'hydroxylamine. C'est probablement pourquoi, même après avoir bullé de l'argon dans certains solvants réactionnels, que de l'oxydation, à différents degrés, avait quand même été observée dans la plupart des cas. Le toluène (entrée 4) était même un milieu se portant plus favorable à l'oxydation de l'hydroxylamine que les alcools par exemple (entrées 5 et 6). Le propanol (entrées 5 et 6) a été choisi et testé comme solvant alternativement au chloroforme, xylène et toluène suite aux connaissances acquises dans le chapitre 2. Dans ce deuxième chapitre, l'étape du transfert de proton a été révélée comme étant très importante sur la réactivité de l'hydroamination intermoléculaire de type Cope, et son énergie d'activation était théoriquement abaissée avec l'aide de solvants alcooliques (figure 2.2). Ainsi, les propanols semblaient plus prometteurs comme solvants possédant une vitesse d'oxydation moins élevée et un antécédent de réactivité sur l'hydroamination intermoléculaire de type Cope. Malheureusement, le produit désiré n'a pas été isolé dans ces essais (table 3.2, entrées 5, 6 et 8). Cela ne veut par contre pas insinuer qu'il ne s'est pas formé en petites quantités. Par exemple, de la réaction faite dans le micro-ondes à l'entrée 8, un composé intéressant sans alcène a finalement été isolé du mélange réactionnel par colonne chromatographique parmi plusieurs sous-produits. Sa caractérisation n'a pas été faite, étant impur, et il a décomposé lors de sa deuxième purification chromatographique. Le dioxane (table 3.2, entrée 7) a aussi été testé ayant donné de bons résultats pour l'hydroamination intermoléculaire de type Cope sur les alcynes (chapitre 2). Il n'a par contre pas été un solvant spectateur cette fois-ci puisque plusieurs sous-produits ont été observés par RMN ¹H où il y avait des déplacements chimiques équivalents à des protons en α d'un oxygène.

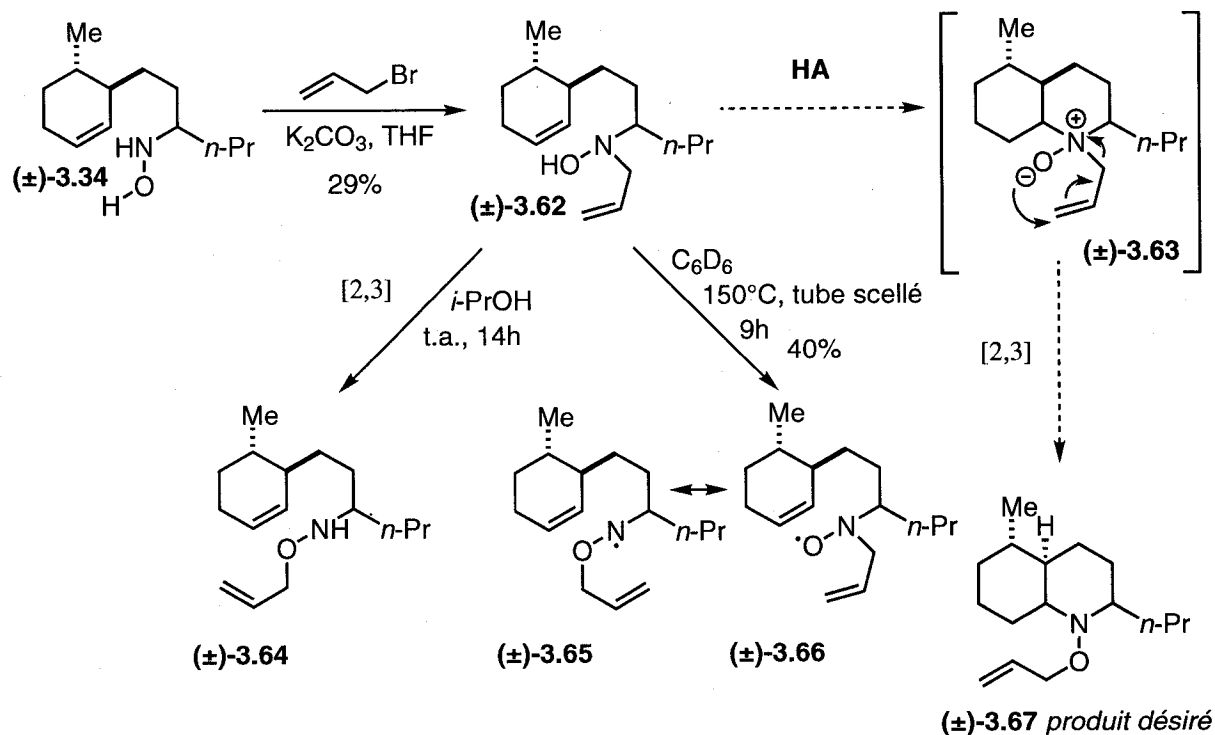
N'ayant pas obtenu le produit désiré lors de la cyclisation via l'hydroxylamine, la possibilité d'un contrôle thermodynamique, où l'équilibre ne favoriserait pas le produit d'hydroamination, a été considéré. Nous nous sommes donc directement penchés sur

une différente stratégie où une séquence réactionnelle formerait les produits irréversiblement (section 3.5.3).

3.5.3 Essais de cyclisation : séquence d'hydroamination de type Cope suivie par un réarrangement Meisenheimer-[2,3]

La possibilité que la formation de la pumiliotoxine C par hydroamination de type Cope soit sous contrôle thermodynamique est justifiable.³ Le produit cyclisé pourrait être moins stable que le réactif de départ avec ses interactions *gauche* butane défavorables supplémentaires (section 3.4). Ainsi, une stratégie en développement dans le groupe Beauchemin par Joffré Bourgeois, un étudiant gradué, a été mise à l'épreuve en utilisant une hydroxylamine *N*-allylée (\pm)-3.62 pour rendre la réaction irréversible (schéma 3.12).⁶⁸

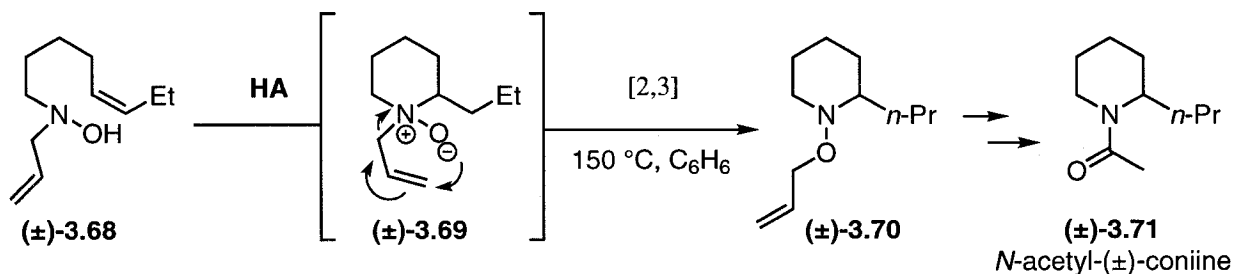
Schéma 3.12 Séquence d'hydroamination de type Cope suivie par un réarrangement Meisenheimer-[2,3] à partir d'une hydroxylamine *N*-allylée vers la pumiliotoxine C



La séquence réactionnelle comporterait une hydroamination de type Cope suivie d'un réarrangement Meisenheimer-[2,3] où la chaîne latérale allylique sacrificielle pourrait

réagir de façon irréversible avec l'intermédiaire zwitterionique (\pm)-3.63 pour former le produit désiré (\pm)-3.67. Combiner ces deux transformations connues pour rendre la transformation d'hydroamination irréversible et ainsi favoriser le produit d'hydroamination est une nouvelle idée du groupe Beauchemin. C'est une stratégie très prometteuse pour la synthèse de la pumiliotoxine C puisque cette méthode a déjà fonctionné pour la cyclisation de la coniine (\pm)-3.71 faite par Isabelle Dion,⁶⁸ une autre étudiante graduée du groupe (schéma 3.13).

Schéma 3.13 Synthèse de la coniine par séquence d'hydroamination de type Cope suivie par un réarrangement Meisenheimer-[2,3] à partir d'une hydroxylamine N-allylée accomplie par Isabelle Dion du groupe Beauchemin⁶⁸

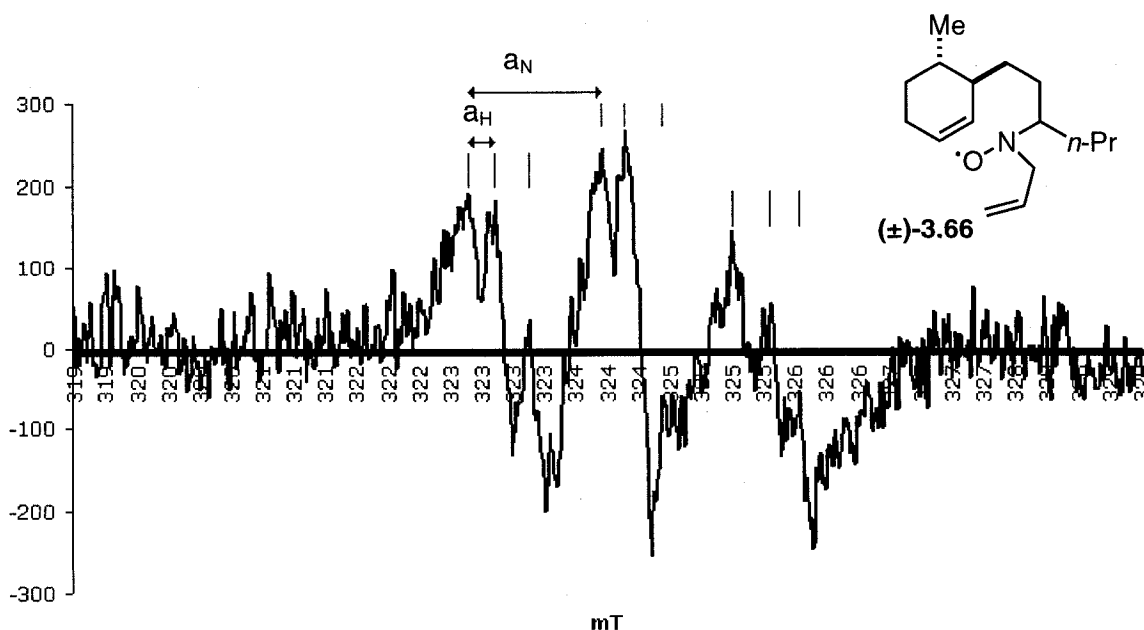


Avec ces résultats encourageants, la séquence a donc été appliquée aux efforts de synthèse vers la pumiliotoxine C. L'hydroxylamine N-allylée (\pm)-3.62 a été formée lors de l'addition du bromure d'allyle goutte à goutte à l'hydroxylamine (\pm)-3.34 (schéma 3.12). Cette allylation a été difficile puisque la N,N-di-allylation et même la O-allylation étaient possibles. Le rendement observé de 29% n'a pas été optimisé. La N-allyle hydroxylamine (\pm)-3.62 a ensuite été laissée à température ambiante dans de l'isopropanol durant quatorze heures où de l'argon avait été bullé. Sous ces conditions, le réarrangement de Meisenheimer-[2,3] a semblé avoir eu lieu avant l'étape d'hydroamination de type Cope pour donner l'hydroxylamine O-allylée (\pm)-3.64 puisque le mélange réactionnel contenait plusieurs pics allyliques avec des signaux plus déblindés et caractéristiques à ceux voisins d'un oxygène. Le prochain essai a donc immédiatement été chauffé après purification dans du benzène deutéré bullé d'argon pour tenter de favoriser l'étape d'hydroamination de type Cope avant celle du réarrangement [2,3]. Le benzène a été choisi comme solvant puisque c'est avec lui qu'Isabelle Dion a fait fonctionné sa séquence de cyclisation vers la coniine (schéma 3.13). Après seulement deux minutes à température ambiante dans ce solvant, il y a

eu apparition d'un nouveau sous-produit. Neuf heures plus tard à 150°C, ce même sous-produit, maintenant majoritaire, ressemblait à l'hydroxylamine *N*-allylée de départ par RMN ^1H mais possédait un différent R_f par CCM. Suite à une caractérisation plus approfondie, le groupement allylique bien présent dans le RMN ^1H était légèrement visible dans le spectre ^{13}C avec de faibles pics relativement larges. Le radical de l'hydroxylamine allylée a donc été proposé puisqu'il se pourrait que le groupement allylique soit constamment transféré de l'azote à l'oxygène comme démontré avec les structures de résonance (\pm)-3.65 et (\pm)-3.66 dans le schéma 3.12. Un échange rapide en solution expliquerait la faible intensité des pics allyliques par RMN ^{13}C .

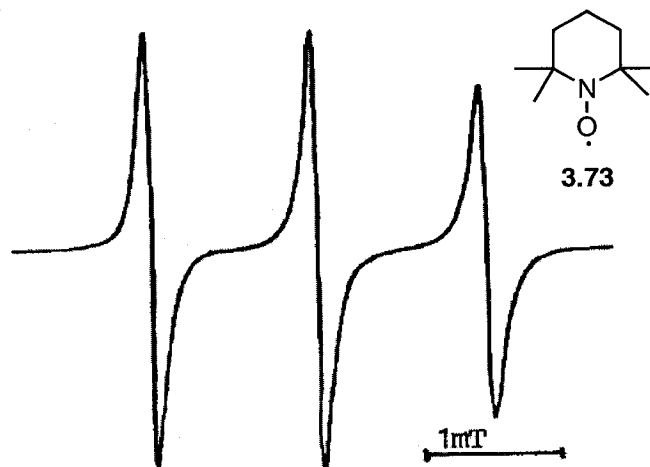
La technique spectroscopique de résonance de spin électronique (RSE) ou résonance paramagnétique électronique (RPE) [en anglais : *electron spin resonance* (ESR) ou *electron paramagnetic resonance* (EPR)] a confirmé la présence d'un composé radicalaire puisque des spins d'électrons non-pairés ont été observés. Le spectre RPE a été enregistré avec l'aide du Dr. Bélinda Heyne du groupe du Pr. Scaiano sur l'échantillon du radical de l'hydroxylamine allylée (\pm)-3.66 avec une concentration approximative de 10^{-3} M dans le toluène désoxygéné (figure 3.1).

Figure 3.1 Spectre de résonance paramagnétique électronique (RPE) du radical de l'hydroxylamine allylée (\pm)-3.66 avec une concentration de 10^{-3} M dans le toluène ($a_N \approx 12$ G, $a_H \approx 7$ G, $FREQ = 9110.626$ MHz, $POWER = 2.0$ mW, $FIELD CENTER = 324.000$ mT, $ACCUM : 30$, $Width = 0.0500$ mT, $TIME CONSTANT : CH1 = 0.1$)

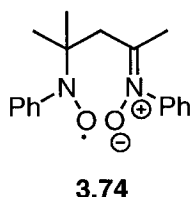


Les données recueillies sont comparables à celles connues. Le spectre RPE d'un radical stable connu **3.73**, TEMPO, est présenté à la figure 3.2.⁶⁹ Son triplet primaire est dû au couplage du radical au noyau ¹⁴N, caractéristique de la fonction nitroxyde.

Figure 3.2 Spectre de résonance paramagnétique électronique (RPE) du radical TEMPO (\pm)-**3.73** dans le diisooctyl phthalate et enregistré à température ambiante⁶⁹



Notre molécule semble également posséder une fonction nitroxyde dû au couplage obtenu (figure 3.1) ressemblant à un triplet de triplet ($a_N \approx 12 \text{ G}$, $a_H \approx 7 \text{ G}$) où a_N signifie la constante de couplage hyperfine avec l'atome d'azote et a_H représente celle avec les atomes d'hydrogène. Le couplage hyperfin en RPE est l'équivalent du couplage J en RMN ¹H. Il est difficile de comparer la valeur a_N pour TEMPO à celle pour notre molécule puisqu'elle varie dépendamment du groupe attaché au nitroxyde, du pH et de la polarité du solvant.⁷⁰ À fin de comparaisons, il a quand même été possible de trouver un exemple littéraire. Le spectre RPE du radical Banfield-Kenyon **3.74** a donné une valeur de 13 G (a_N)⁷¹ qui semble bien correspondre avec le 12 G obtenu pour notre radical de l'hydroxylamine allylée (\pm)-**3.66**.



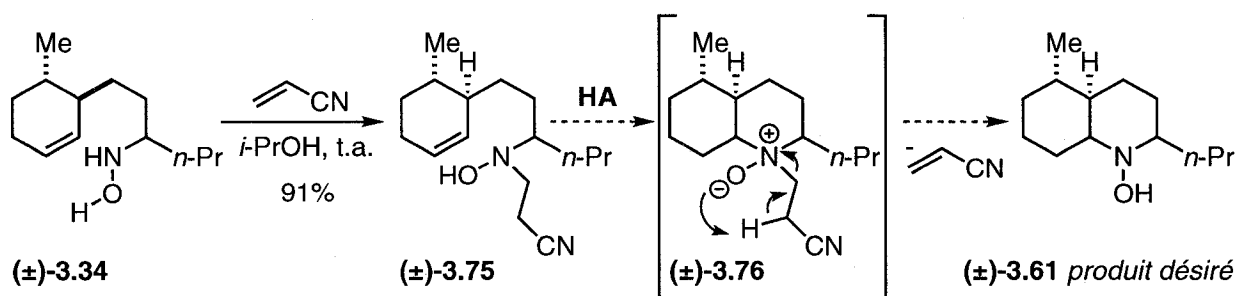
La présence d'une espèce radicalaire confirme donc que le benzène était un mauvais choix de solvant réactionnel pour cette séquence vers la pumiliotoxine C puisqu'il a plutôt favorisé la formation de radicaux à l'accomplissement de l'étape d'hydroamination. Le benzène avait été bénéfique pour la cyclisation de la coniine par Isabelle Dion (schéma 3.13). Cette différence de réactivité chimique pourrait être expliquée par le fait que sa molécule était une hydroxylamine primaire tandis que celle-ci était secondaire.

Avec cette voie se révélant plus problématique que prévue, elle a été mise de côté. Il serait par contre intéressant d'explorer l'effet de d'autres solvants en chauffant. Des températures élevées seraient recommandées pour tenter de passer la barrière énergétique d'hydroamination de type Cope pour éviter le résultat à température ambiante dans l'isopropanol du schéma 3.12, où le réarrangement [2,3] avait été plus rapide. Une autre approche similaire testée pour encore éviter le contrôle thermodynamique en utilisant une chaîne latérale sacrificielle sur l'hydroxylamine est présentée dans la section suivante 3.5.4.

3.5.4 Essais de cyclisation : séquence d'hydroamination de type Cope suivie par une décomposition thermique

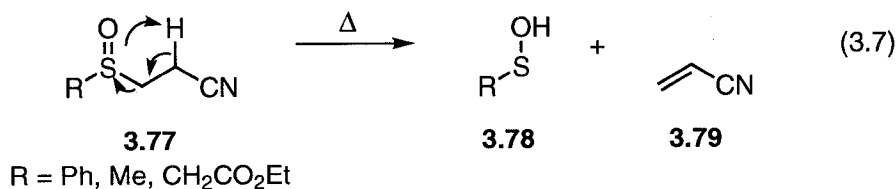
La deuxième et dernière approche testée pour éviter le contrôle thermodynamique a utilisé un groupement propionitrile comme chaîne latérale sacrificielle sur l'hydroxylamine (schéma 3.14).

Schéma 3.14 Séquence d'hydroamination de type Cope suivie par une décomposition thermique à partir de l'hydroxylamine propionitrillée



Cette approche est une autre alternative intéressante puisqu'elle est avantageée sur celle du réarrangement de Meisenheimer-[2,3] de la section 3.5.3 précédente en favorisant l'entropie. Une molécule de départ donnerait théoriquement, après la séquence réactionnelle, deux molécules de produit.

Une version sulfurée de l'étape de décomposition thermique⁷² est déjà connue dans la littérature (équation 3.7).



L'hydrogène sur le carbone en β de cyanosulfoxides **3.77** est activé grâce au groupement cyano, ce qui permet une thermolyse propre au-dessus de 100°C. Cette approche pourrait même permettre l'usage catalytique de l'acrylonitrile **3.79** éventuellement puisqu'elle est régénérée à la fin.

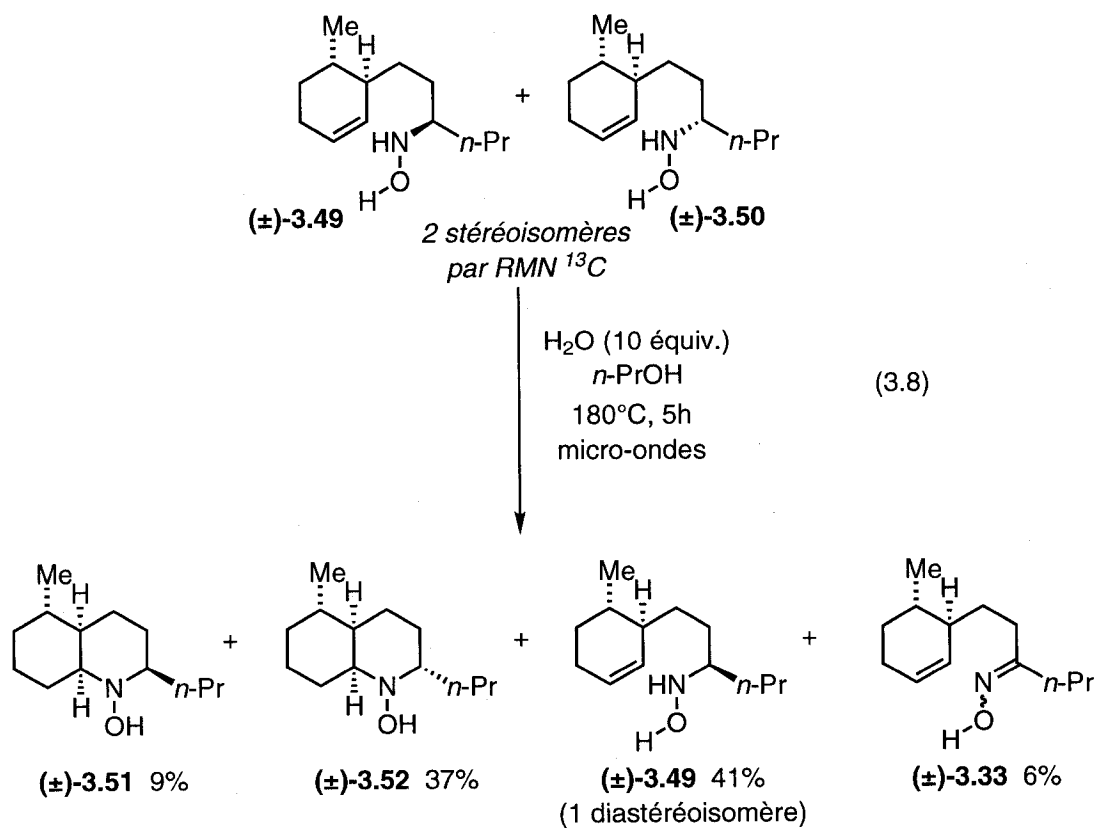
Premièrement, l'hydroxylamine proprionitrilée (\pm)-**3.75** a facilement été obtenue directement dans l'isopropanol en rendement élevé (schéma 3.14). Elle était instable puisque des produits de décomposition étaient présents après seize heures dans du chloroforme deutéré à température ambiante. Deux essais ont été tentés : un dans du *p*-xylène à 150°C pendant trois heures dans un tube scellé et l'autre dans de l' α,α,α -trifluorotoluène à 180°C pendant trois heures dans le micro-ondes. Dans les deux cas, aucun produit sans protons oléfiniques n'a été isolé des purifications par colonne chromatographique. Il se pourrait que parmi les sous-produits, le produit désiré (\pm)-**3.61** ait été formé, mais en petites quantités.

Entre-temps, finalement, des résultats prometteurs ont été obtenus dans le micro-ondes directement à partir de l'hydroxylamine tel que discuté dans la section 3.6.

3.6 Synthèse de l'épi-pumiliotoxine C à partir de l'hydroxylamine via une hydroamination intramoléculaire difficile de type Cope

C'est après avoir testé maintes différentes approches de cyclisation (section 3.5) et sans obtenir les résultats escomptés que nous avons décidé de revoir celle ayant

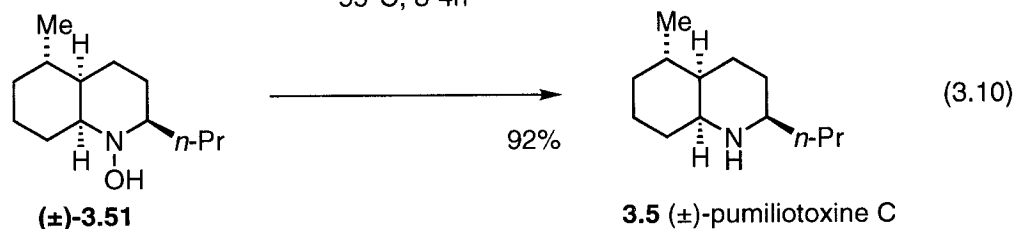
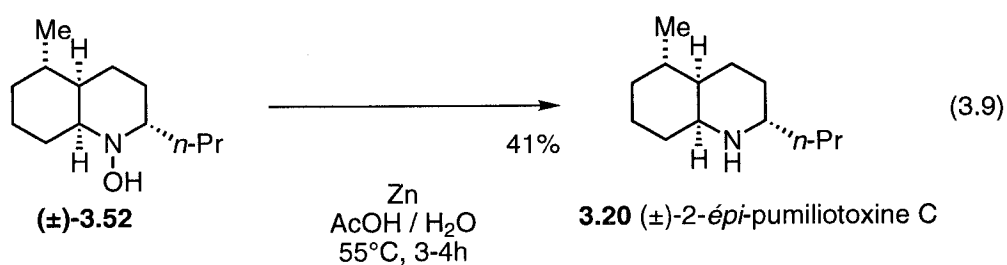
donné le résultat le plus prometteur. Un produit intéressant ne possédant pas d'alcènes par RMN ^1H avait été obtenu dans le micro-ondes (section 3.5.2, table 3.2, entrée 8), mais n'avait pu être caractérisé dû à son instabilité. Cette réaction dans le micro-ondes a donc été répétée sur plus grande échelle (100 mg) suite à d'autres travaux dans le groupe de recherche, où nous avons remarqué que les réactions sur plus grosse échelle fonctionnaient mieux. Ainsi, nous aurons de meilleures chances d'obtenir du produit d'hydroamination de type Cope pur et de déterminer sa structure (équation 3.8).



Comme mentionné précédemment, le propanol a été choisi comme solvant d'après les connaissances acquises sur la réactivité intermoléculaire avec les alcynes présentées dans le chapitre 2 où l'étape du transfert de proton y était abaissée en énergie. Le *n*-propanol a été sélectionné par rapport à l'isopropanol puisqu'étant linéaire, son proton serait ainsi possiblement plus accessible lors de l'étape du transfert de proton en cas d'encombrement stérique. De l'eau a également été ajoutée au milieu réactionnel pour la même raison.

Finalement, sous ces conditions dans un mélange d'eau et de *n*-propanol désoxygéné et après cinq heures dans le micro-ondes à 180°C, deux différents composés cyclisés (**±**)-**3.51** et (**±**)-**3.52** ont été isolés dans des rendements très encourageants pour une première réaction. Ils possédaient des R_f très différents par CCM et aucun proton oléfinique par RMN ^1H .

L'isolation de plus d'un produit cyclisé avait été envisagée puisque plusieurs stéréoisomères étaient possibles (section 3.4, schéma 3.8). Une fois les deux produits cyclisés isolés, le lien *N*-*O* a été clivé pour donner les amines correspondantes, la (**±**)-2-*épi*-pumiliotoxine C **3.20** et la (**±**)-pumiliotoxine C **3.5** (équations 3.9 et 3.10).



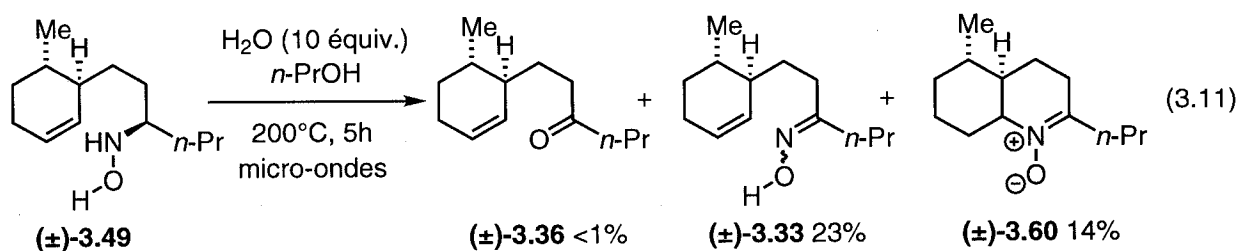
En comparant les spectres RMN des amines obtenues **3.20** et **3.5** (équations 3.9 et 3.10) à ceux dans la littérature tel que présentée dans la prochaine section 3.7, la stéréochimie relative des deux composés cyclisés a été assignée. Il a été conclu que l'hydroxylamine cyclisée (**±**)-**3.52** de la 2-*épi*-pumiliotoxine C était le produit majoritaire avec 37% de rendement (soit 74% de rendement théorique) et que l'hydroxylamine cyclisée (**±**)-**3.51** de la pumiliotoxine C était le produit de cyclisation minoritaire avec 9% de rendement (soit 18% de rendement théorique). Le produit de cyclisation majoritaire (**±**)-**3.52** menant à l'*épi*-pumiliotoxine C était difficile à trouver à premier abord puisque lorsque formé en petites quantités son R_f par CCM se camouflait sous celui du réactif de départ (**±**)-**3.34**. En plus, son spectre RMN, excluant les protons oléfiniques, était très similaire au réactif non cyclisé.

Également, 41% de l'hydroxylamine de départ non-cyclisée a été récupérée sous forme d'un seul diastéréoisomère (**±**)-**3.49** tel que déduit par spectre RMN ^{13}C

(section 3.7, figure 3.5). Cette observation signifierait qu'un diastéréoisomère de l'hydroxylamine a cyclisé plus vite que l'autre. L'oxydation n'a pas été trop prédominante puisque seulement 6% de l'oxime (\pm)-3.33 a été obtenue. Ainsi, 93% de la balance de masse a finalement été récupérée (équation 3.8).

Le clivage du lien *N*-O des deux adduits cyclisés (équations 3.9 et 3.10) a été une transformation assez propre en présence de zinc et d'acide acétique aqueux. Pour former les sels de la 2-*épi*-pumiliotoxine C (\pm)-3.72 et de la pumiliotoxine C (\pm)-3.27, les amines correspondantes ont été bullées dans le méthanol avec de l'acide chlorhydrique gazeux.

Pour en apprendre d'avantage sur cette étape clé d'hydroamination intramoléculaire de type Cope, l'hydroxylamine non-cyclisée (\pm)-3.49 et récupérée sous forme d'un seul diastéréoisomère (équation 3.8) a été soumise à nouveau aux conditions de cyclisation dans le micro-ondes mais à 200°C cette fois-ci, une température plus élevée, pour tenter de pousser la réaction à complétion (équation 3.11).



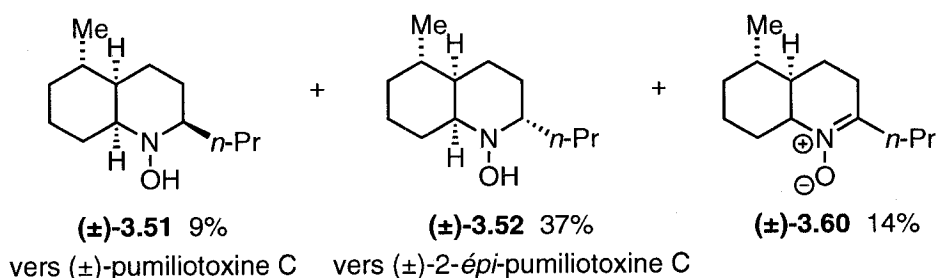
Si le précurseur de la pumiliotoxine C (\pm)-3.51 était obtenu de cette réaction, cela confirmerait l'hypothèse qu'il était effectivement plus difficile de cycliser l'hydroxylamine de ce stéréoisomère. Cette hypothèse vient du fait qu'un rendement théorique maximum de 50% de la *N*-hydroxy-*épi*-pumiliotoxine C (\pm)-3.52 est possible. Ainsi, il serait improbable que le 41% du diastéréoisomère récupéré de l'hydroxylamine soit pour le précurseur de la *N*-hydroxy-*épi*-pumiliotoxine C puisque le rendement théorique de 50% serait excédé (41% + 37% = 78%). Les résultats dans le micro-ondes à 200°C n'ont par contre pas pu prouver cette hypothèse puisque des produits d'oxydation ont majoritairement été observés donc la stéréochimie à la position 2 reste improuvée. La structure du produit cyclisé et oxydé (\pm)-3.60 est proposée suite à une analyse par spectrométrie de masse et un RMN ¹H seulement. Cette fois, il ne restait que des

traces de l'hydroxylamine de départ (\pm)-3.49. Toutefois, puisque cette réaction a été effectuée sur environ 20 mg et que nous avons précédemment établi l'importance de faire ces réactions sur des quantités de réactifs appréciables (>50 mg) afin de minimiser les réactions secondaires, des expériences supplémentaires sont requises afin d'étudier la réactivité de ce diastéréoisomère.

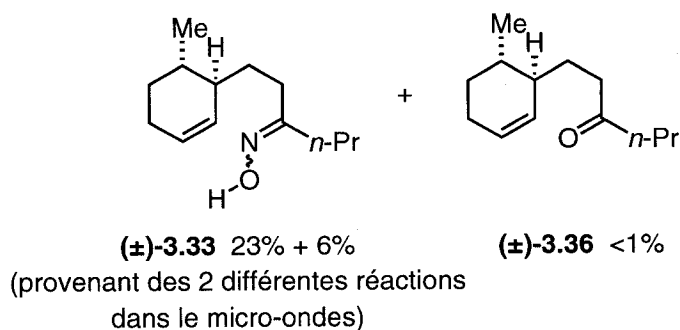
Schéma 3.15 Bilan total des produits obtenus lors des deux hydroaminations de type Cope séquentielles dans le micro-ondes; la première à 180°C et la deuxième lorsque le réactif récupéré a été resoumis à 200°C

BILAN des produits (90% de la balance de masse):

- Rendement total de 60% pour les produits cyclisés



- Rendement total de 30% pour les composés oxydés et n'ayant pas cyclisé



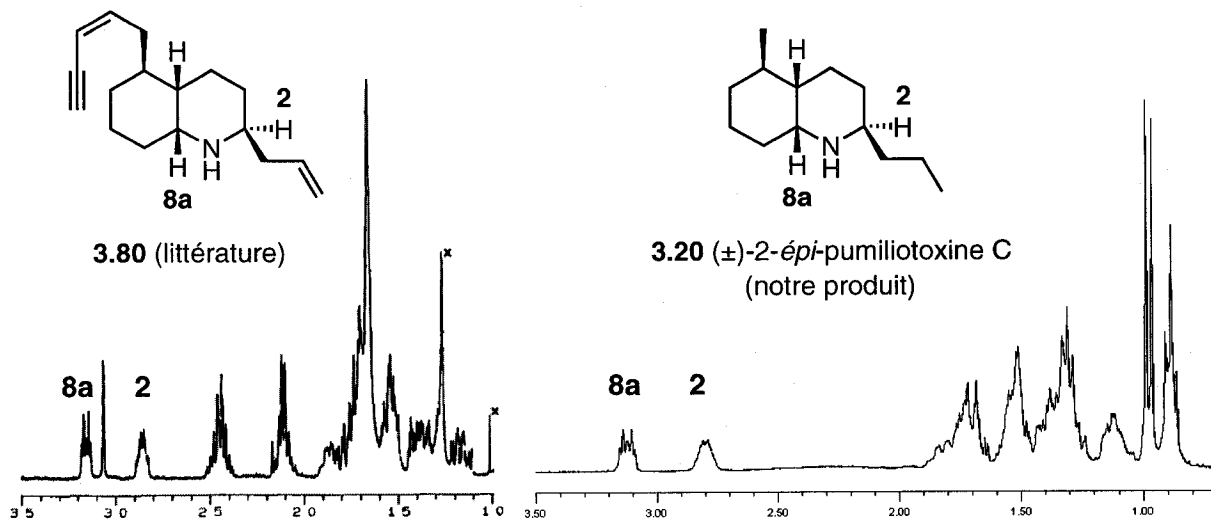
Le rendement total pour tous les produits cyclisés lors des deux réactions dans le micro-ondes a donc été de 60% (9% + 37% + 14% = 60%; schéma 3.15). Environ 30% du produit non-cyclisé a été récupéré sous forme oxydée (23% + 6% + 1% = 30%) donc 10% de la balance de masse a dû soit décomposer ou être perdue lors de la manipulation. De l'optimisation est donc nécessaire pour améliorer les rendements de la cyclisation. Il est tout de même remarquable que pour la première fois, un exemple difficile d'hydroamination de type Cope formant un cycle à

six membres à partir d'un alcène substitué en sa position terminale a été accompli. Les preuves concernant l'assignation des différents produits à la pumiliotoxine C ou à son épimère sont présentées ci-après.

3.7 Assignation de la stéréochimie des deux composés cyclisés et de l'hydroxylamine de départ récupérée

L'assignation de la stéréochimie a été simple puisque la pumiliotoxine C ainsi que la 2-*épi*-pumiliotoxine C ont déjà été caractérisées maintes fois. Pour notre analyse, nous avons donc assumé que les données spectrographiques reportées dans la littérature concernant les assignations de stéréochimie étaient correctes.

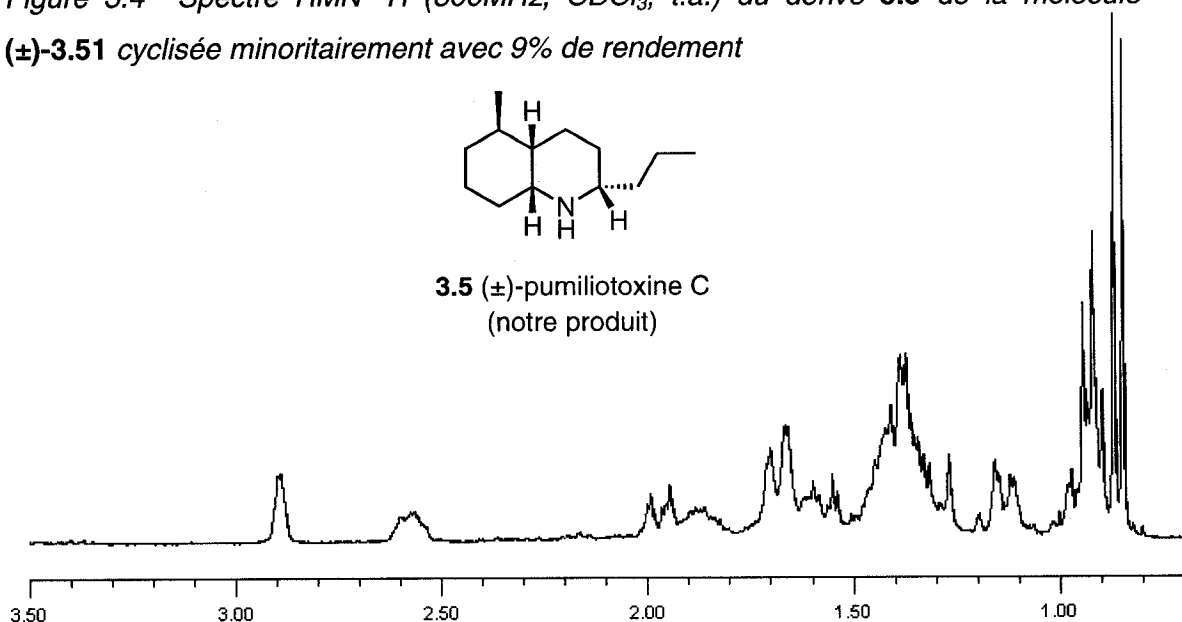
Figure 3.3 Assignation de la stéréochimie du dérivé **3.20** de la molécule (\pm)-**3.52** cyclisée majoritairement avec 37% de rendement (équation 3.8) en comparant son RMN ^1H (300MHz, CDCl_3 , t.a.) à celui de **3.80**⁷³ (400MHz, CDCl_3 , 40°C)



L'assignation pour la molécule (\pm)-**3.52** cyclisée majoritairement avec 37% de rendement lors de l'étape clé d'hydroamination de type Cope (équation 3.8) a été assez directe puisque le spectre RMN ^1H de son dérivé de l'amine libre (\pm)-**3.20** possédait des signaux identiques pour les deux protons en α de chaque côté de l'azote (**8a** et **2**) à ceux de la molécule **3.80** dans la littérature (figure 3.3).⁷³ Ainsi, la *cis*-décahydroquinoline avec ses deux groupements alkyles *syn* a cyclisé plus facilement.

Également, les données de caractérisation reportées dans la partie expérimentale pour cette 2-épi-pumiliotoxine C (\pm)-**3.20** concordaient très bien avec celles reportées dans la littérature.⁷⁴

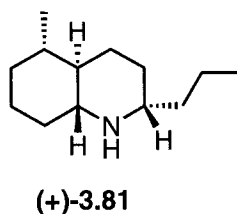
Figure 3.4 Spectre RMN ^1H (300MHz, CDCl_3 , t.a.) du dérivé **3.5** de la molécule (\pm)-**3.51** cyclisée minoritairement avec 9% de rendement



À la molécule (\pm)-**3.51** cyclisée minoritairement avec 9% de rendement a été assignée la stéréochimie correspondante à celle de la pumiliotoxine C puisque le RMN ^1H de son dérivé de l'amine libre (\pm)-**3.5** était en accord avec les déplacements reportés dans la littérature (figure 3.4).⁷⁵ Également, son sel d'acide chlorhydrique (\pm)-**3.27** possédait des spectres ^1H et ^{13}C qui correspondaient bien à ceux dans la littérature tel que reportés dans la partie expérimentale.⁷⁶

La pumiliotoxine C a facilement été différenciée de la 2-épi-pumiliotoxine C par RMN ^1H puisque leurs pics pour les deux groupements méthyles, un sous forme de doublet et l'autre sous forme de triplet, possédaient un déplacement chimique inversé facilement observable aux figures 3.3 et 3.4.

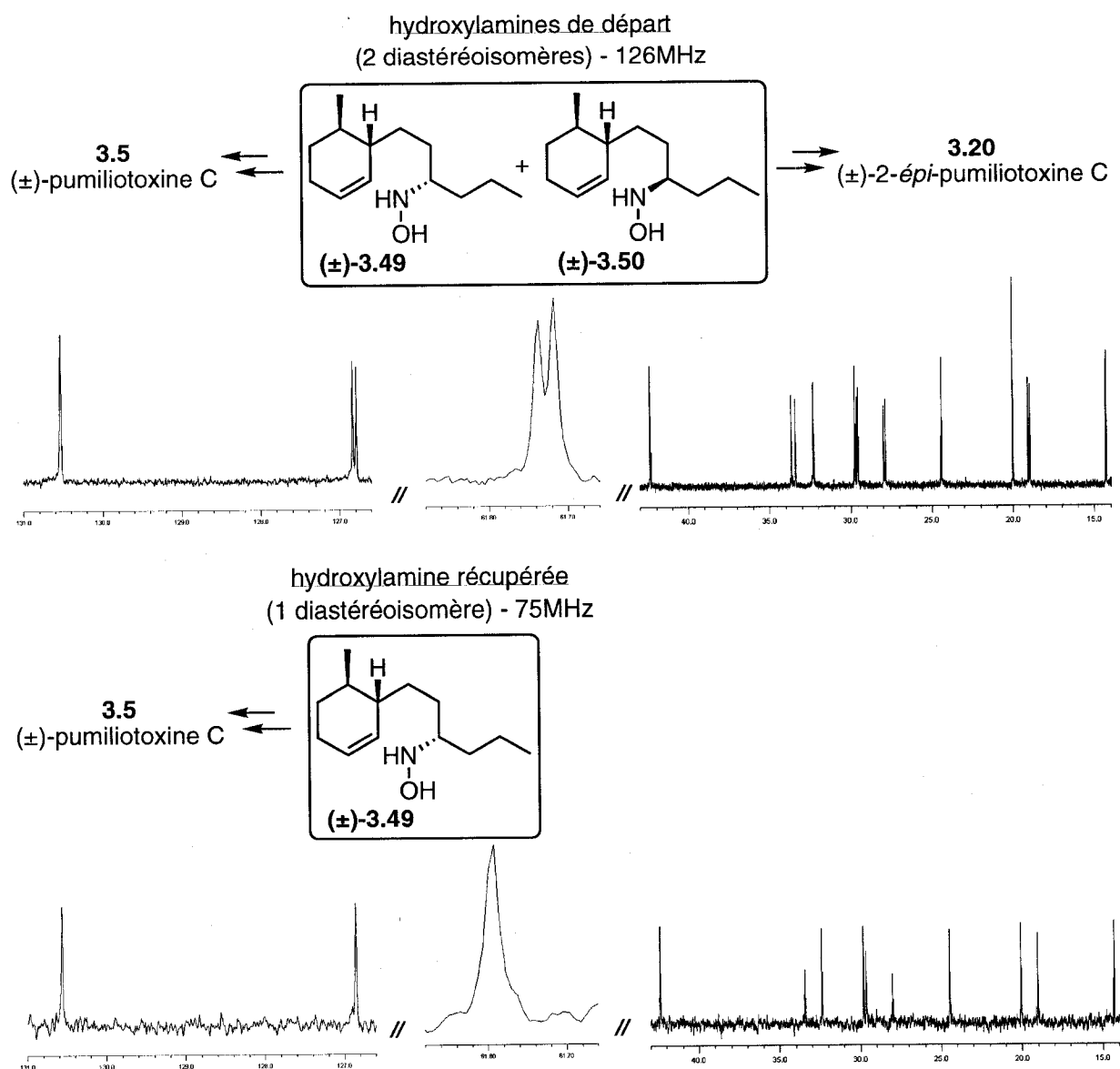
Également, la possibilité de l'isolation de la *trans*-décahydroquinoline (+)-**3.81** a été éliminée.



Cette stéréochimie n'était pas probable avec son déplacement le plus blindé se situant à 2.49 ppm⁷⁷ par RMN ¹H quand ceux pour la 2-épi-pumiliotoxine C et pour la pumiliotoxine C obtenues étaient de 3.12 ppm et de 2.87 ppm respectivement (figure 3.3 et 3.4).

D'après les spectres de la figure 3.5, il était clair qu'un seul diastéréoisomère de l'hydroxylamine de départ (\pm)-3.34 avait été récupéré suite à la l'hydroamination de type Cope dans le micro-ondes (équation 3.8).

Figure 3.5 Récupération d'un seul diastéréoisomère de l'hydroxylamine (\pm)-3.34 suite à la l'hydroamination de type Cope dans le micro-ondes prouvé par spectres RMN ¹³C (CDCl₃, t.a.)



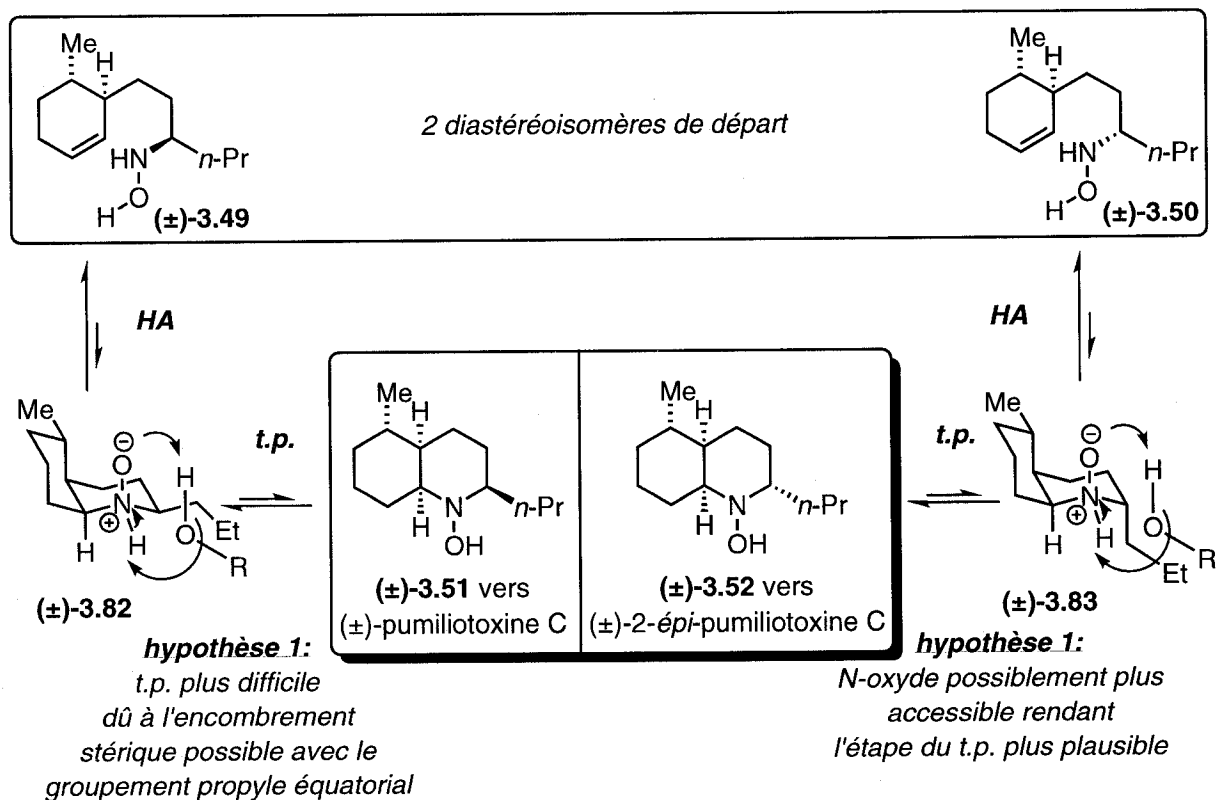
Ainsi, il est avancé que le diastéréoisomère (\pm)-3.50 précurseur de l'épi-pumiliotoxine C a cyclisé plus facilement d'après les évidences présentées dans la section 3.6. Les hypothèses portant sur une explication de ce phénomène sont discutées dans la prochaine section.

3.8 Hypothèses sur la différence de réactivité lors de la cyclisation des deux diastéréoisomères de l'hydroxylamine

Les résultats ont démontré qu'un diastéréoisomère cyclisait plus facilement que l'autre sous nos conditions d'hydroamination intramoléculaire de type Cope (équation 3.8). Plusieurs scénarios pourraient expliquer ce phénomène. Deux de ces scénarios les plus probables sont présentés ci-après.

La première hypothèse avancerait que ce serait l'étape du transfert de proton qui jouerait un rôle critique sur la réactivité (schéma 3.16).

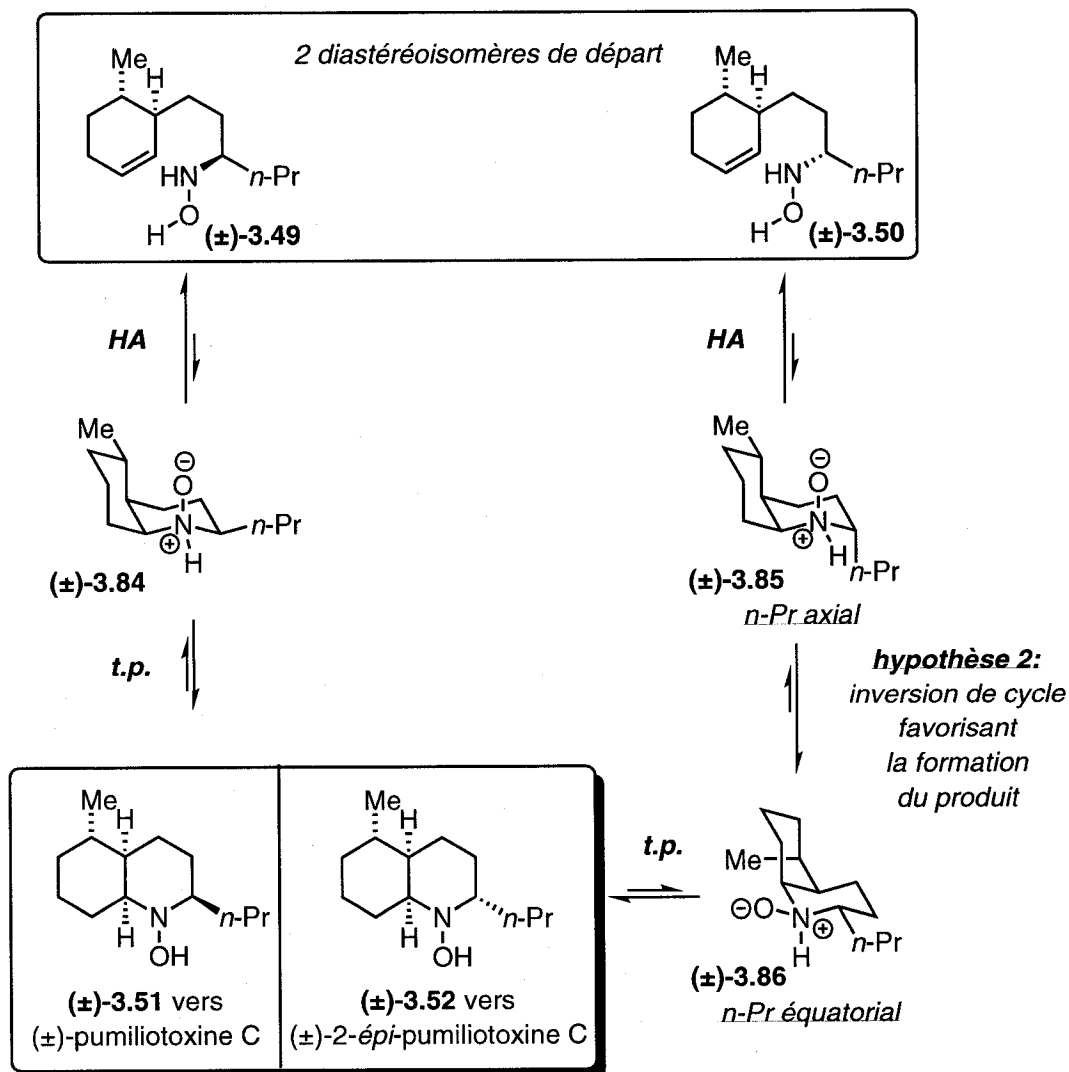
Schéma 3.16 Première hypothèse : l'étape du transfert de proton se fait plus difficilement pour (\pm)-3.82 le précurseur de la pumiliotoxine C dû à de l'encombrement stérique



Le schéma 3.16 illustre l'hydroamination intramoléculaire de type Cope pour chacun des deux diastéréoisomères de l'hydroxylamine de départ (\pm)-3.49 et (\pm)-3.50. Dans les deux cas, l'intermédiaire cyclisé *N*-oxyde ((\pm)-3.82 et (\pm)-3.83) est moins stable que le produit de départ puisque les systèmes bicycliques comportent des interactions *gauche* butane défavorables sans compter l'interaction déstabilisante due à la chaîne propyle axiale dans le précurseur *N*-oxyde pour l'*épi*-pumiliotoxine C (\pm)-3.83. Le précurseur *N*-oxyde pour la pumiliotoxine C (\pm)-3.82 étant plus bas en énergie devrait donc être formé en plus grande quantité suite à l'étape d'hydroamination de type Cope. Par contre, il est proposé que la prochaine étape étant le transfert de proton bimoléculaire possède d'avantage d'importance sur la réactivité pour pouvoir expliquer les résultats obtenus. Due à son orientation, la chaîne propyle du précurseur *N*-oxyde pour la pumiliotoxine C (\pm)-3.82 pourrait possiblement causer de l'encombrement stérique et bloquer une molécule de solvant qui voudrait s'approcher de la fonction *N*-oxyde pour l'étape du transfert de proton bimoléculaire, ce qui n'est pas le cas pour l'autre diastéréoisomère. Au cas où la réaction suit ce modèle, le propanol linéaire a été utilisé comme solvant puisqu'il est plus petit que l'isopropanol et il pourrait ainsi se placer en position plus facilement pour le transfert de proton bimoléculaire. Dix équivalents d'eau ont également été ajoutés puisque c'est une molécule encore plus petite et elle pourrait également être efficace pour l'étape du transfert de proton. À noter que selon ce modèle, toutes les étapes semblent réversibles même si une direction est favorisée.

Une seconde hypothèse prédirait que ce serait une inversion de cycle de l'un des deux diastéréoisomères cyclisés qui jouerait un rôle critique sur la réactivité (schéma 3.17).

Schéma 3.17 Deuxième hypothèse : une inversion de cycle du précurseur de l'épi-pumiliotoxine C favoriserait la formation du produit



Comme mentionné précédemment, la formation des intermédiaires *N*-oxydes cyclisés (±)-3.84 et (±)-3.85 n'est pas favorisée de base due aux interactions *gauche* butane défavorables. Ainsi l'équilibre réactionnel devrait favoriser les réactifs dans les deux cas. Par contre, le précurseur *N*-oxyde cyclisé de l'épi-pumiliotoxine C (±)-3.85 possède son groupement méthyle équatorial et son groupement propyle axial. Bien que les valeurs *A* soient semblables pour ces deux groupements ($-\Delta G^\circ = 1.8$ kcal/mol pour $-\text{CH}_3$ ⁷⁸ et 2.0-2.5 pour $-\text{CH}_2\text{CH}_3$ ⁷⁹), le groupement propyle préfère être équatorial étant plus gros que le méthyle. Cette préférence évoquerait une inversion de cycle du précurseur de l'épi-pumiliotoxine C pour terminer avec une conformation plus stable

(±)-3.86. La formation du produit serait donc poussée par l'équilibre favorisant le précurseur cyclisé de la 2-épi-pumiliotoxine C avec son propyle équatorial (±)-3.86. À noter que l'étape d'inversion de cycle pourrait avoir lieu soit avec l'intermédiaire *N*-oxyde comme illustré au schéma 3.17 ou avec l'hydroxylamine cyclisée après le transfert de proton.

Peut-être qu'éventuellement ces hypothèses mécanistiques pourront être réfutées ou prouvées puisque le projet d'hydroamination intramoléculaire de type Cope sur la pumiliotoxine C et son épimère est continué par une autre étudiante du groupe Beauchemin. Elle étudiera d'avantage l'étape clé sous différentes conditions. Par exemple, si des solvants protiques très encombrés tel le *tert*-butanol donnaient d'aussi bons résultats qu'avec le *n*-propanol, la première hypothèse (schéma 3.16) sur le transfert de proton comme étant encombré pour le précurseur de la pumiliotoxine C serait moins probable.

En conclusion, les résultats expérimentaux peuvent être interprétés de différentes façons (figure 3.6) d'après les deux hypothèses présentées aux schémas 3.16 et 3.17.

Figure 3.6 Représentation énergétique approximative des deux hypothèses concernant la différence de réactivité

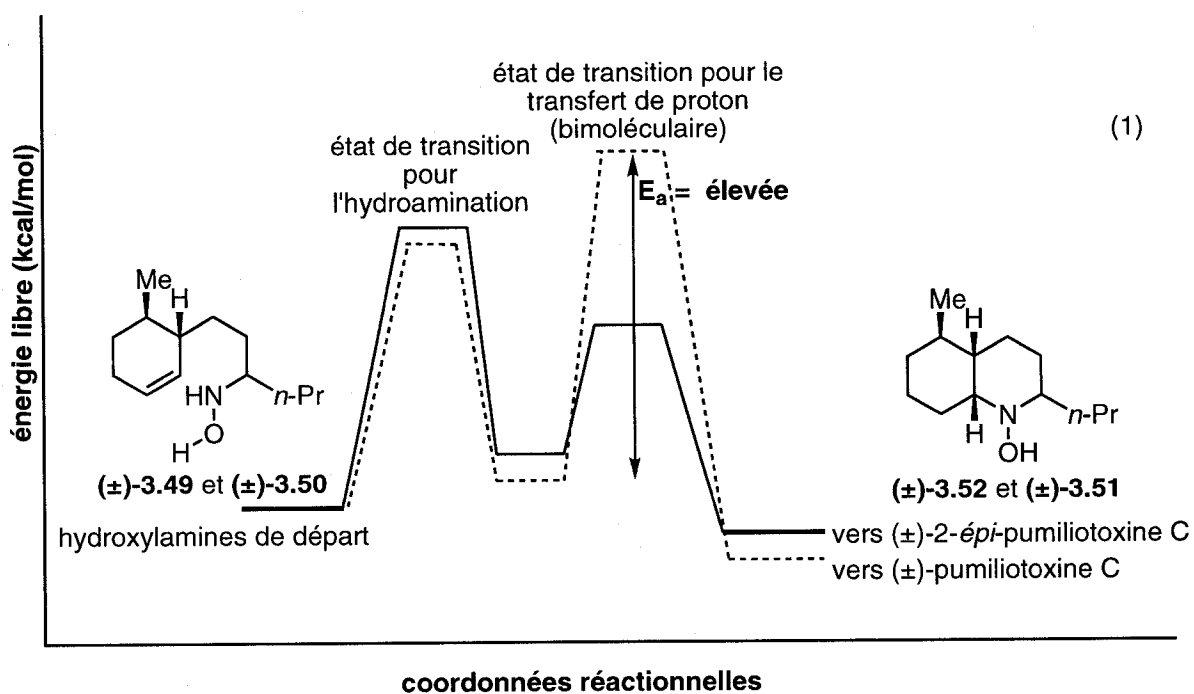
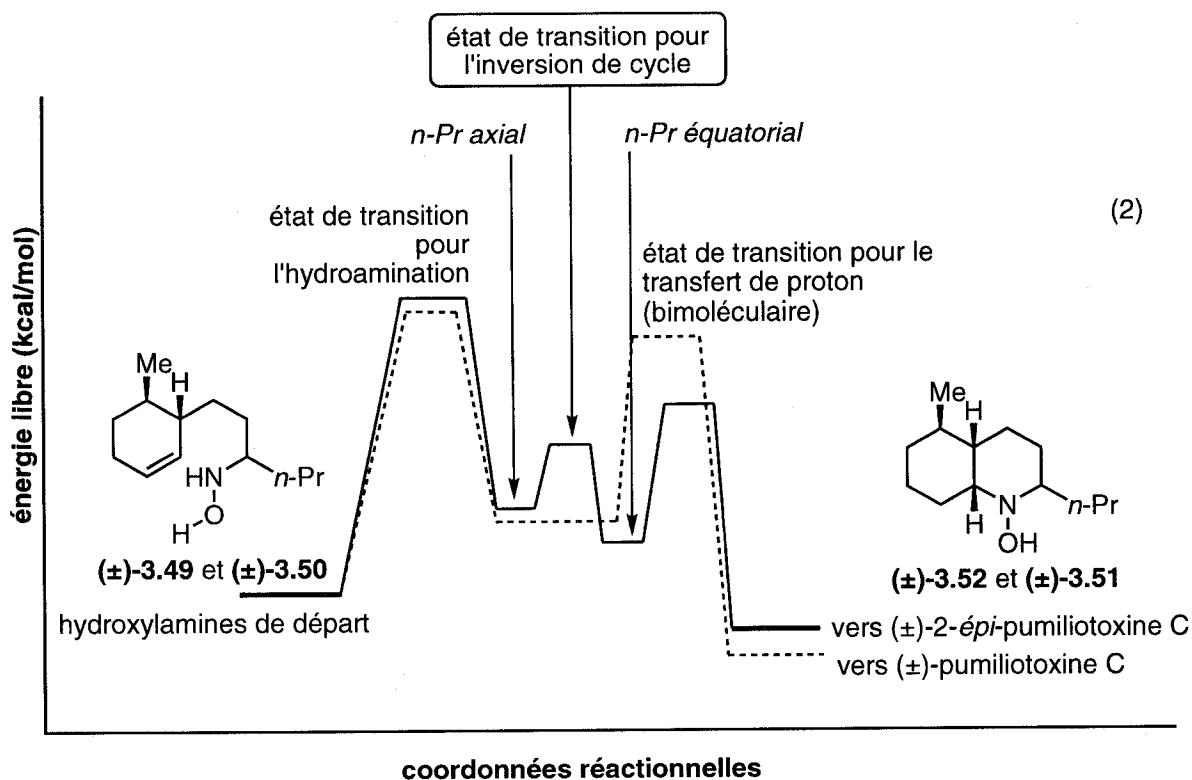


Figure 3.6 (suite)



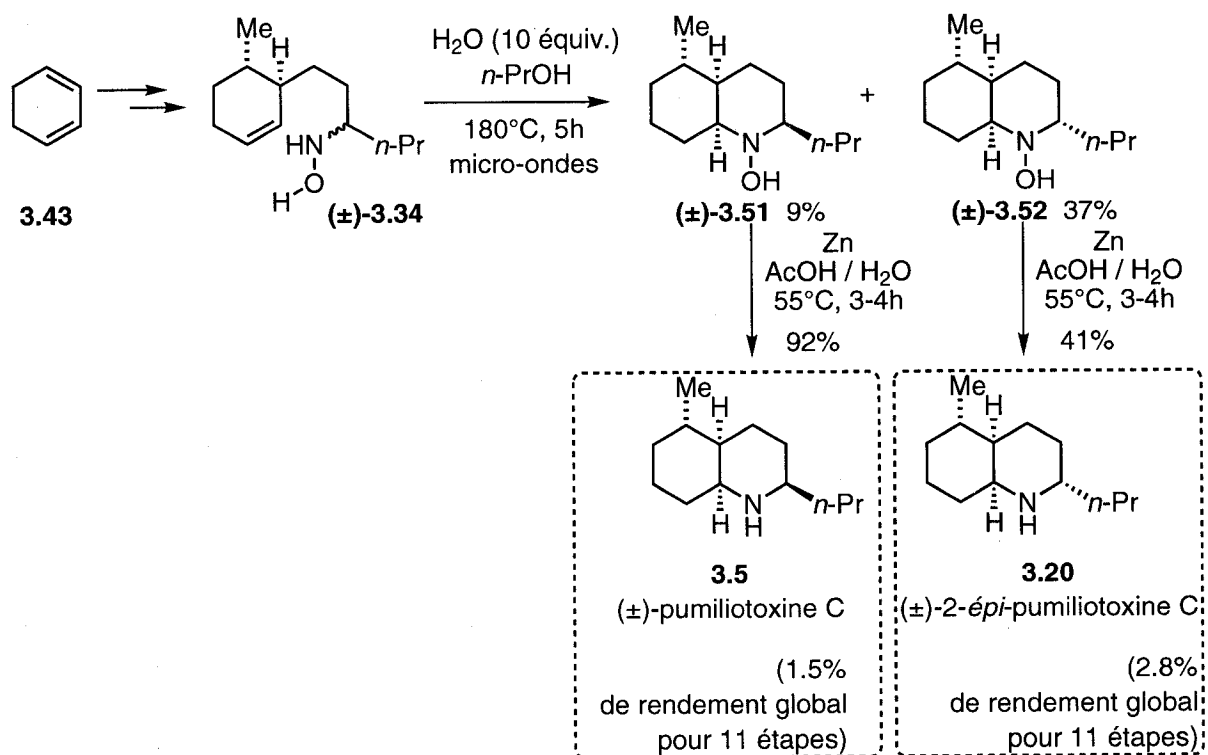
Bien que la pumiliotoxine C a été estimée à être plus stable par 1.8 kcal/mol comparativement à la 2-épi-pumiliotoxine C (schéma 3.11), elle n'a pas été obtenue en rendement plus élevé comparativement à son 2-épipère. D'après la première hypothèse proposée (schéma 3.16), l'énergie d'activation pour l'état de transition du transfert de proton pourrait être plus élevée si l'étape du transfert de proton se fait plus difficilement pour le précurseur de la pumiliotoxine C (±)-3.49 dû à de l'encombrement stérique (figure 3.6, graphique 1). D'une autre part, d'après la deuxième hypothèse avancée précédemment (schéma 3.17), l'inversion de cycle du précurseur de l'épi-pumiliotoxine C (±)-3.85 pourrait favoriser la formation du produit (±)-3.52 (figure 3.6, graphique 2). La pumiliotoxine C pourrait aussi être moins stable que l'hydroxylamine de départ, ne pouvant être formée majoritairement dans ce cas dû à un problème de thermodynamique. Ainsi, faire fonctionner le système de cyclisation avec la séquence d'hydroamination de type Cope suivie par un réarrangement de Meisenheimer-[2,3] (section 3.5.3) ou suivie par une décomposition thermique (section 3.5.4) pourrait solutionner ce problème de thermodynamique, si c'est le cas, pour idéalement donner de meilleurs rendements, surtout pour la pumiliotoxine C.

Finalement, avant de terminer, une autre explication pouvant peut-être mieux expliquer la sélectivité observée est un contrôle cinétique où l'hydroamination de type Cope serait l'étape lente. Si tel est le cas, la seule façon d'expliquer la préférence pour la 2-*épi*-pumiliotoxine C (produit plus haut en énergie que la pumiliotoxine C) est que l'état de transition ne ressemblerait pas à une chaise. Récemment, des calculs DFT préliminaires avec Dr. Serge Gorelsky ont indiqué que l'état de transition menant à la pumiliotoxine C serait en fait sous forme bateau. Ces nouvelles données pourraient bien expliquer pourquoi le produit comportant un groupement *n*-propyle *axial* serait favorisé sous contrôle cinétique. Ce nouveau résultat pourrait donc mieux appuyer et expliquer les résultats observés.

3.9 Conclusion

La synthèse de la 2-*épi*-pumiliotoxine C (\pm)-**3.20** a effectivement été accomplie via une étape clé difficile d'hydroamination intramoléculaire de type Cope tel qu'envisagée (schéma 3.18).

Schéma 3.18 Notre synthèse racémique de la pumiliotoxine C (\pm)-**3.5** et de son épimère (\pm)-**3.20** via une hydroamination de type Cope



Le précurseur (\pm)-**3.34** comportant une fonction hydroxylamine a été chauffé dans le micro-ondes à 180°C dans un mélange d'eau et de propanol désoxygéné pendant cinq heures. Ce mélange de solvant a été choisi d'après les connaissances acquises sur la réactivité d'hydroamination intermoléculaire de type Cope présentées dans le chapitre 2 où l'étape du transfert de proton était abaissée en énergie avec des solvants alcooliques. Deux produits cyclisés (\pm)-**3.51** et (\pm)-**3.52** ont été isolés de ce mélange réactionnel où l'hydroxylamine précurseur de la 2-*épi*-pumiliotoxine C était le produit cyclisé majoritaire avec 37% de rendement (soit 74% de rendement théorique) et que l'hydroxylamine précurseur de la pumiliotoxine C était le produit de cyclisation minoritaire avec 9% de rendement (soit 18% de rendement théorique). L'hydroxylamine de départ non-cyclisée (\pm)-**3.49** a également été récupérée dans 41% de rendement mais sous forme d'un seul diastéréoisomère. Ce diastéréoisomère de l'hydroxylamine précurseur de la pumiliotoxine C a donc possiblement cyclisé moins facilement. Ainsi, la synthèse de la 2-*épi*-pumiliotoxine C (\pm)-**3.20** comporte 11 étapes et 1.4% de rendement global à partir du 1,3-cyclohexadiène commercialement disponible (schéma 3.18). Ce rendement global est vraiment 2.8% considérant que le rendement théorique maximal possible à l'étape clé était de 50% pour la 2-*épi*-pumiliotoxine C (\pm)-**3.20** dû au mélange diastéréomérique (1 :1) du précurseur de cyclisation (\pm)-**3.34**. La synthèse de la pumiliotoxine C (\pm)-**3.5** comporte également 11 étapes mais 0.8% de rendement global. Encore une fois, cela représente vraiment un rendement global de 1.5%. Ces résultats sont comparables à d'autres synthèses retrouvées dans la littérature (section 3.2) mais notre étape clé d'hydroamination est complètement nouvelle. Des calculs DFT préliminaires semblent appuyer un contrôle cinétique où l'hydroamination de type Cope serait l'étape lente.

Bien qu'aucun résultat désiré n'a été obtenu avec eux, des essais de cyclisation ont également été tentés à partir de l'oxime (\pm)-**3.33** avec de la chimie de type Grigg (section 3.5.1) et à partir d'une hydroxylamine avec une chaîne latérale sacrificielle comme un groupement allyle (\pm)-**3.62** (section 3.5.3) ou proprionitrile (\pm)-**3.75** (section 3.5.4) en cas de contrôle thermodynamique. La voie utilisant l'hydrazine (\pm)-**3.35** comme précurseur de cyclisation n'a pas été étudiée, faute de temps.

Il a donc été prouvé que la méthode d'hydroamination intramoléculaire de type Cope peut être utilisée pour la synthèse de molécules azabicycliques et n'est plus restreinte à la formation de pipéridines ayant un substituant méthyle en $\alpha^{35(f)}$ tel que discuté dans la section 3.1 (équations 3.1 et 3.2). Des cycles à six membres peuvent

donc être formés par cette méthode à partir d'un alcène possédant un substituant en position terminale pour la première fois. Cette étape clé représente donc l'exemple d'hydroamination intramoléculaire de type Cope à partir d'alcène le plus difficile rapporté dans la littérature jusqu'à présent. Notre connaissance sur l'importance de l'étape du transfert de proton a été un atout dans l'accomplissement de cette cyclisation.

La synthèse de la 2-*épi*-pumiliotoxine C (\pm)-**3.20** nous a donc permis de valider notre hypothèse sur la réactivité attendue et avec un rendement de cyclisation de 74%, l'hydroamination de type Cope est une transformation qui possède du potentiel synthétique. Surtout qu'étant concertée, un haut niveau de prédictibilité peut être attendu.

Conclusion Générale

4.1 Conclusion générale

Certains aspects de réactivité pour l'hydroamination de type Cope, non développés ou comportant des lacunes, ont été explorés dans cette thèse, dont la version intermoléculaire sur alcyne et une version intramoléculaire sur alcène.

Ainsi, de la toute nouvelle réactivité, précédemment quasi-inexistante, sur la version intermoléculaire a été découverte entre des alcynes et de l'hydroxylamine aqueuse et a été présentée dans le deuxième chapitre de cette thèse. En général, excluant les quelques exemples de substrats problématiques, cette nouvelle réactivité a été applicable à la fois pour les alcynes terminaux (aromatiques et aliphatiques) et disubstitués. De plus, les régiosélectivités étaient de très bonnes à excellentes. Nos études mécanistiques accomplies jusqu'à présent ont bien corroboré que la réaction découverte était la version intermoléculaire d'une hydroamination de type Cope avec une addition concertée puisque l'implication de radicaux ou de catalyse acide ont été réfutées. Également, pour la première fois, l'importance de l'étape du transfert de proton sur la réactivité d'hydroamination intermoléculaire de type Cope a été découverte avec des résultats expérimentaux et a été appuyé par des calculs DFT.

Dans le troisième chapitre, la (\pm)-2-*épi*-pumiliotoxine C a été synthétisée (11 étapes et 2.8% de rendement global) via une étape clé d'hydroamination intramoléculaire de type Cope sur un alcène. C'était le premier exemple de réactivité sur un alcène possédant un substituant terminal pour former un cycle à six membres. Le solvant réactionnel (un mélange d'eau et de *n*-propanol) a été choisi d'après les connaissances acquises sur la réactivité intermoléculaire où l'étape du transfert de proton était abaissée en énergie avec des solvants alcooliques. La (\pm)-pumiliotoxine C a également été isolée (11 étapes et 1.5% de rendement global). Il a donc été démontré que la méthode d'hydroamination intramoléculaire de type Cope pouvait être utilisée pour la formation de charpentes cis-décahydroquinolines. Cette approche

concertée possède donc du potentiel pour être une méthode plus versatile pour la formation d'alcaloïdes contenant des cycles à six membres.

4.2 Contributions à la recherche

1. Implication dans le développement des premiers exemples d'hydroamination intermoléculaire de type Cope sur un alcyne et utilisant une hydroxylamine non substituée.
2. Étude méthodologique pour optimiser les conditions réactionnelles intermoléculaires à être générales et applicables à des alcynes monosubstitués (aliphatiques ou aromatiques) ou disubstitués (avec au moins un substituant aromatique); faible réactivité avec les alcynes aliphatiques disubstitués.
3. Collection de données expérimentales appuyant davantage les calculs théoriques sur la découverte de l'importance de l'étape de transfert de proton après l'hydroamination de type Cope.
4. Application de la méthodologie à la synthèse totale de la (\pm)-2-*épi*-pumiliotoxine C via une étape clé d'hydroamination intramoléculaire difficile de type Cope sur un alcène; premier exemple intramoléculaire sur un alcène possédant un substituant terminal.

4.2.1 Publication

Beauchemin, A. M.; Moran, J.; Lebrun, M.-E.; Séguin, C.; Zhang, L.; Gorelsky, S. I. « Simple, Metal-Free, Intermolecular Hydroamination of Alkenes and Alkynes » *Angew. Chem. Int. Ed.* **2008**, *47*, 1410-1413.

4.2.2 Présentations

1. « Studies in Simple Metal-Free Hydroaminations: Novel Intermolecular Reactions of Alkynes and Synthesis of *épi*-Pumiliotoxin C via an Intramolecular Alkene Hydroamination Key-Step » Institut de recherche pharmaceutique Boehringer Ingelheim (Canada) Ltée, Laval, Qc. Février 2008 (Oral)

2. « Studies in Simple Metal-Free Hydroaminations: Novel Intermolecular Reactions of Alkynes and Synthesis of *epi*-Pumiliotoxin C via an Intramolecular Alkene Hydroamination Key-Step » 18th Québec/Ontario Minisymposium in Synthetic and BioOrganic Chemistry (QOMSBOC), Université de Montréal, Montréal, Qc. Novembre 2007 (Affiche)

3. « Studies in Simple Metal-Free Hydroaminations: Novel Intermolecular Reactions of Alkynes and Synthesis of *epi*-Pumiliotoxin C via an Intramolecular Alkene Hydroamination Key-Step » Institut de recherche pharmaceutique Merck Frosst, Kirkland, Qc. Septembre 2007 (Oral)

4. « Studies Towards Metal-Free Inter and Intramolecular Hydroamination » Synthesis day, Université d'Ottawa, Ottawa, ON. Juin 2007 (Affiche)

5. « Simple, Metal-Free Studies Towards Inter and Intramolecular Hydroamination » Ottawa-Carleton Chemistry Institute (OCCI) day, Carleton University, Ottawa, ON. Mai 2007 (Oral)

6. « Studies Towards Inter and Intramolecular Hydroamination » 17th Québec/Ontario Minisymposium in Synthetic and BioOrganic Chemistry (QOMSBOC), Université Western Ontario, London, ON. Novembre 2006 (Affiche)

5

Experimental Section

5.1 Intermolecular Cope type hydroamination towards oxime formation (Experimental for Chapter 2)

CAUTION: Hydroxylamine free base – 50% wt aqueous solution (HAFB).⁸⁰ As many other chemical products HAFB does not cause any problems if handled with care. For example, it is currently produced by BASF (>7000 ton/year) and used for a variety of industrial applications. However, HAFB can decompose spontaneously with the liberation of large volumes of gas if not handled properly. Violent decomposition of hydroxylamine can be caused by:

- metal (especially iron) and metal ion impurities
- oxidizing and reducing agents and bases
- high temperatures above 75 °C
- high concentrations of hydroxylamine, for example due to evaporation

Pure, free hydroxylamine (a solid) is known to decompose at room temperature. Heating ca. 80% wt solutions of NH_2OH has led to fatal accidents at plants in Allentown, PA, USA and Ojima, Gunma, Japan, most likely caused by the presence of trace amounts of iron impurities and issues with reactor design. 50% wt solutions have a better stability profile and are commercially available.⁸¹ In Japan, hydroxylamine solutions are not designated as a dangerous material under the fire protection law if the concentration is 15% or less.⁸²

Suggested experimental conditions. *Under our reaction conditions, the hydroxylamine content of the solution being heated is in the 5-10% wt range.* Hydroxylamine concentration should not be increased. **The use of sealed tubes and a blast shield to perform the experiments is and should be a standard operating procedure.** During

the course of our studies (>200 experiments), we have performed reactions near or at the gram scale and have observed only minimal gas evolution (ie. a bit of pressure was released when we opened our sealed tubes to air, at room temperature, at the end of the reaction). No incidents occurred. However, appropriate safety measures should be taken before scaling up. In addition, process safety literature suggests using old aqueous hydroxylamine solutions and stainless steel vessels should be avoided.

5.1.1 General Information

All reactions were performed in air-dried 15-48 mL sealed tube under air atmosphere. Purification of reaction products was carried out by flash column chromatography using Silicycle silica gel (40-63 μm). Analytical thin layer chromatography (TLC) was performed on aluminum sheets pre-coated with silica gel 60 F₂₅₄ (E. Merck), cut to size. Visualization was accomplished with UV light followed by dipping in a potassium permanganate solution and heating. Microwave reactions were run in a CEM Discover LabMate microwave.

¹H NMR was recorded on a Bruker AVANCE 300 MHz, 400 MHz or 500 MHz and the ¹³C NMR was recorded on a 75 MHz, 101 MHz or 126 MHz spectrometers at ambient temperature. Spectra are reported in ppm using solvent as the internal standard (CDCl₃ at 7.26 ppm, C₆D₆ at 7.15 ppm or DMSO-d₆ at 2.50 ppm for ¹H NMR and CDCl₃ at 77.0 ppm, C₆D₆ at 128.02 ppm or DMSO-d₆ at 39.43 for ¹³C NMR). ¹H NMR data are reported as: multiplicity (ap = apparent, br = broad, s = singlet, d = doublet, t = triplet, q = quartet, m = multiplet), integration and coupling constant(s) in Hz. High resolution mass spectroscopy (HRMS) was performed at the Ottawa-Carleton Mass Spectrometry Centre. Infrared (IR) spectra were obtained as neat thin films on a sodium chloride disk and were recorded on a Bomem Michelson 100 Fourier transform infrared spectrometer (FTIR). Melting points were determined using a Gallenkamp melting point apparatus and are uncorrected.

Materials. 1,4-Dioxane A.C.S reagent grade and *i*-PrOH were directly used from the 500 mL bottles. Unless otherwise noted, all commercial materials were used without further purification.

5.1.2 Procedures

Table 2.1, General Procedure for the Solvent Scan. In a sealed tube equipped with a magnetic stirbar was added the solvent (0.25 M relative to alkyne), the alkyne (1.0 equiv.) and a 50 wt. % aqueous hydroxylamine solution in water (2.0 equiv.). The tube was sealed and heated at 113°C for 16-18h. After cooling to room temperature, the reaction mixture was diluted with a saturated aqueous NaHCO₃ solution and extracted with ether or EtOAc (3x). To this crude was added styrene (0.5 equiv.) as an internal standard for NMR conversion. ¹H NMR spectra in CDCl₃ was recorded, and the % conversion was calculated based on the ratio of the styrene (0.5H) doublet at ~5.3 ppm to the resonance corresponding to the product's methyl protons. The method is estimated to have an error of approximately ±5%.

Table 2.7, General Procedure A. In a sealed tube equipped with a magnetic stirbar was added dioxane (1.6 mL, 1.0 M relative to alkyne), the alkyne (1.57 mmol, 1.0 equiv.) and a 50 wt. % aqueous hydroxylamine solution in water (259 mg, 240 μL, 3.92 mmol, 2.5 equiv.). The tube was sealed and heated at 113°C for 16-18h. After cooling to room temperature, the reaction mixture was diluted with a saturated aqueous NaHCO₃ solution and extracted with ether or EtOAc (3x). The combined organic extracts were washed with brine, dried over Na₂SO₄ and concentrated *in vacuo* to give a residue. The crude was then purified by flash chromatography on silica gel with gradients of EtOAc/hexanes as eluent to yield the oxime products.

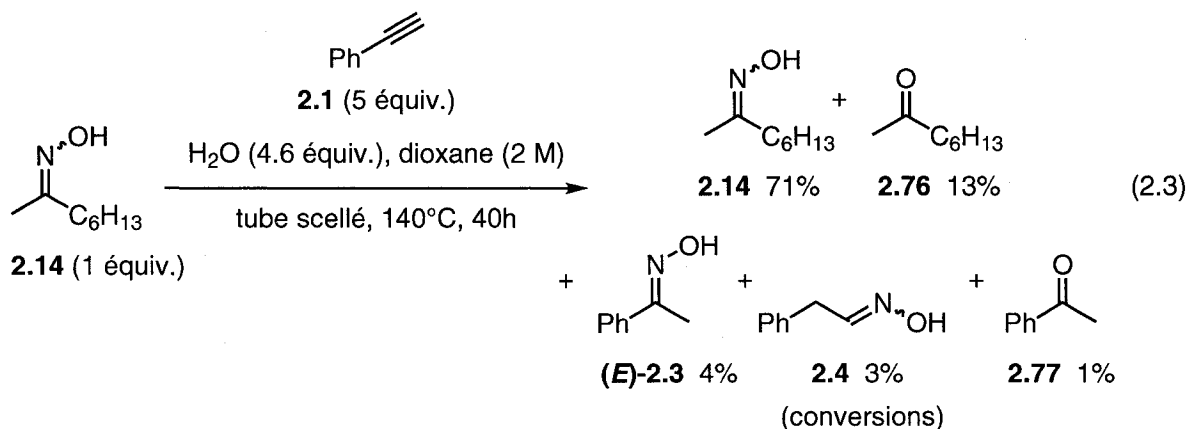
Table 2.7, General Procedure B. In a sealed tube equipped with a magnetic stirbar was added dioxane (1.6 mL, 2.0 M relative to alkyne), the alkyne (3.13 mmol, 1.0 equiv.) and a 50 wt. % aqueous hydroxylamine solution in water (517 mg, 480 μL, 7.83 mmol, 2.5 equiv.). The tube was sealed and heated at 140°C for 38-40h. After cooling

to room temperature, the reaction mixture was worked up and purified as described in General Procedure A.

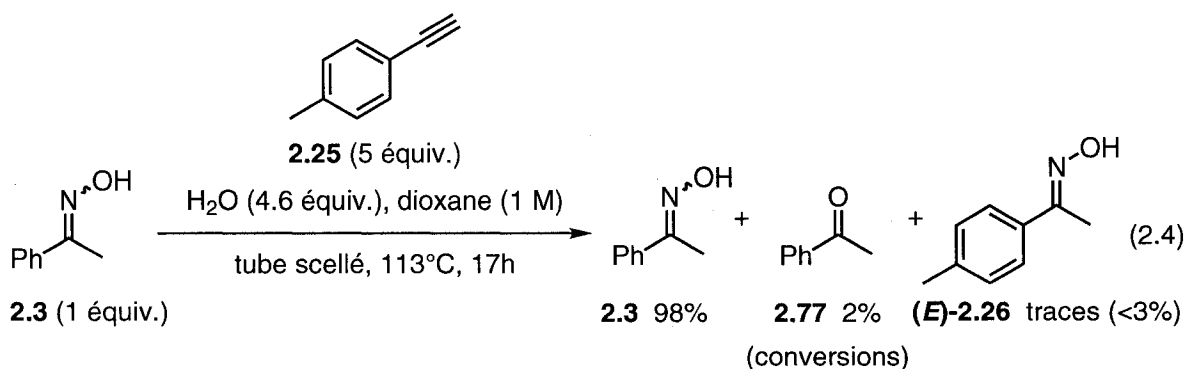
Table 2.7, General Procedure C. In a pressure vessel equipped with a magnetic stirbar was added *i*-PrOH (1.6 mL, 1.0 M relative to alkyne), the alkyne (1.60 mmol, 1.0 equiv.) and a 50 wt. % aqueous hydroxylamine solution in water (528 mg, 490 μ L, 8.00 mmol, 5.0 equiv.). The solution was degassed at 0°C (for volatility issues) by bubbling argon for 10 minutes. The pressure vessel was capped and microwaved at 140 °C for 4-10h. After cooling to room temperature, the reaction mixture was worked up and purified as described in General Procedure A.

Table 2.8, General Procedure for the Microwave. In a pressure vessel equipped with a magnetic stirbar was added *i*-PrOH (1.0 M relative to alkyne), the alkyne (1.0 equiv.) and a 50 wt. % aqueous hydroxylamine solution in water (2.5 equiv.). The solution was degassed by bubbling argon for 10 minutes. The pressure vessel was capped and microwaved at 140 °C for 4h. After cooling to room temperature, the reaction mixture was worked up and purified as described in General Procedure A (table 2.7).

Reversibility Studies. Little or no reversibility was observed suggesting that under these conditions, the reactions are not under thermodynamic control:

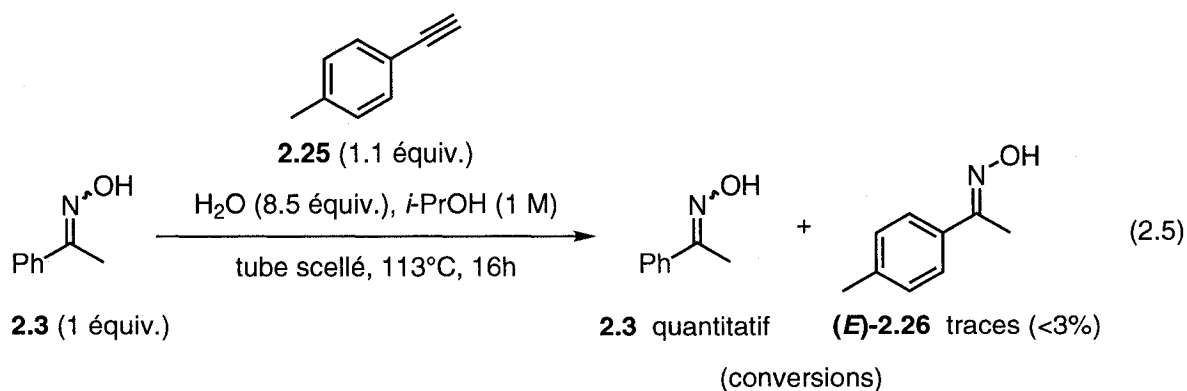


Equation 2.3, Procedure for Octa-2-one Oxime and Phenylacetylene in Dioxane. In a sealed tube equipped with a magnetic stirbar was added octa-2-one oxime **2.14** (139 mg, 0.97 mmol, 1.0 equiv.), dioxane (0.5 mL, 2.0 M), phenylacetylene **2.1** (494 mg, 531 μL , 4.84 mmol, 5.0 equiv.) and water⁸³ (80 mg, 80 μL , 4.44 mmol, 4.6 equiv.). The tube was sealed and heated at 140°C for 40h. After cooling to room temperature, the reaction mixture was worked up as described in General Procedure A (table 2.7). To this crude was added styrene (25 mg, 28 μL , 0.24 mmol, 0.25 equiv.) as an internal standard for NMR conversion. ¹H NMR spectra in CDCl₃ was recorded, and the % conversion was calculated based on the ratio of the styrene (0.25H) doublet at ~5.3 ppm to the resonance corresponding to the product's protons. The method is estimated to have an error of approximately $\pm 5\%$. The conversions obtained are estimated at 71% of octa-2-one oxime **2.14**, 4% of acetophenone oxime (**E**)-**2.3** and 3% of 2-phenylacetaldehyde oxime **2.4**. 13% of octa-2-one and 1% of acetophenone might have been observed as well.



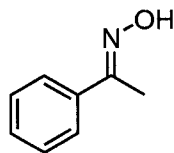
Equation 2.4, Procedure for Acetophenone Oxime and *p*-Tolylacetylene in Dioxane. In a sealed tube equipped with a magnetic stirbar was added acetophenone oxime **2.3** (100 mg, 0.74 mmol, 1.0 equiv.), dioxane (0.7 mL, 1.0 M), *p*-tolylacetylene **2.25** (430 mg, 3.70 mmol, 5.0 equiv.) and water⁸³ (61 mg, 61 μL , 3.38 mmol, 4.6 equiv.). The tube was sealed and heated at 113°C for 17h. After cooling to room temperature, the reaction mixture was worked up as described in General Procedure A (table 2.7). To this crude was added styrene (38 mg, 42 μL , 0.37 mmol, 0.5 equiv.) as an internal standard for NMR conversion. ¹H NMR spectra in CDCl₃ was recorded, and

the % conversion was calculated based on the ratio of the styrene (0.5H) doublet at ~5.3 ppm to the resonance corresponding to the product's protons. The method is estimated to have an error of approximately $\pm 5\%$. The conversions obtained are estimated at 98% of acetophenone oxime **2.3** and traces (<3%) of 1-*p*-tolylethanone oxime (**E**-**2.26**). Acetophenone **2.77** might have been observed as well (2%).

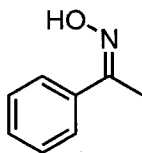


Equation 2.5, Procedure for Acetophenone Oxime and *p*-Tolylacetylene in *i*-Propanol. In a sealed tube equipped with a magnetic stirbar was added acetophenone oxime **2.3** (108 mg, 0.80 mmol, 1.0 equiv.), *i*-PrOH (0.8 mL, 1.0 M), *p*-tolylacetylene **2.25** (102 mg, 0.88 mmol, 1.1 equiv.) and water⁸³ (123 mg, 123 μL , 6.83 mmol, 8.5 equiv.). The tube was sealed and heated at 113°C for 16h. After cooling to room temperature, the reaction mixture was worked up as described in General Procedure A (table 2.7). To this crude was added styrene (21 mg, 23 μL , 0.20 mmol, 0.25 equiv.) as an internal standard for NMR conversion. ^1H NMR spectra in CDCl_3 was recorded, and the % conversion was calculated based on the ratio of the styrene (0.25H) doublet at ~5.3 ppm to the resonance corresponding to the product's protons. The method is estimated to have an error of approximately $\pm 5\%$. The conversions obtained are estimated at quantitative for the acetophenone oxime **2.3** and traces (<3%) of 1-*p*-tolylethanone oxime (**E**-**2.26**).

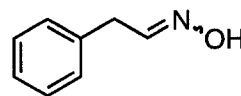
5.1.3 Characterization



(E)-2.3



(Z)-2.3



(E/Z)-2.4

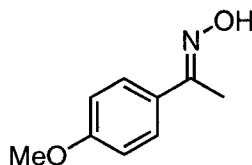
major Markovnikov product / minor Markovnikov product / anti-Markovnikov products

Acetophenone oxime ((E)-2.3) (Table 2.7, Entry 1, major Markovnikov *E*-isomer). Isolated 180 mg (85% yield) as white crystals after column chromatography (10-20% EtOAc/hexanes). TLC R_f 0.50 (20% EtOAc/hexanes); ^1H NMR (C_6D_6 , 300 MHz) δ 10.80 (br s, 1H), 7.57-7.51 (m, 2H), 7.12-7.06 (m, 3H), 2.09 (s, 3H); ^{13}C NMR (C_6D_6 , 75 MHz) δ 156.1 (C_4), 136.9 (C_4), 129.3 (CH), 128.7 (CH), 126.4 (CH), 12.4 (CH_3); Spectral data in CDCl_3 were found to be in good agreement with those in the literature.⁸⁴

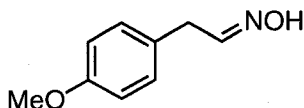
Acetophenone oxime ((Z)-2.3) (Table 2.7, Entry 1, minor Markovnikov *Z*-isomer). Isolated 5 mg (2% yield) as white crystals after column chromatography (10-20% EtOAc/hexanes). TLC R_f 0.24 (20% EtOAc/hexanes); ^1H NMR (C_6D_6 , 300 MHz) δ 7.44-7.40 (m, 2H), 7.15-7.00 (m, 3H), 1.94 (s, 3H); ^{13}C NMR (C_6D_6 , 75 MHz) δ 153.7 (C_4), 134.6 (C_4), 21.3 (CH_3) + expecting three other peaks between 129.1 and 126.6 (under the benzene- d_6 solvent peak). This *Z*-isomer readily isomerizes to the other more stable major Markovnikov *E*-isomer seen both by TLC and NMR.

2-Phenylacetaldehyde oxime ((E/Z)-2.4) (Table 2.7, Entry 1, anti-Markovnikov). Isolated 10 mg (5% yield)⁸⁵ as white crystals after column chromatography (10-20% EtOAc/hexanes). TLC R_f 0.26 (20% EtOAc/hexanes). Spectral data were found to be in good agreement with those in the literature.⁸⁶

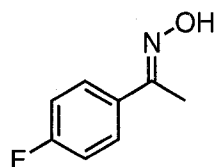
Hereafter, the complete characterization is done for the major Markovnikov product⁸⁷ and for the most stable anti-Markovnikov stereoisomer, unless otherwise stated. ¹H NMR of a mixture of anti-Markovnikov stereoisomers is also reported.



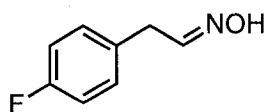
1-(4-Methoxyphenyl)ethanone oxime ((E)-2.20) (Table 2.7, Entry 2, M). Isolated 214 mg (83% yield)⁸⁷ as white crystals after column chromatography (10-30% EtOAc/hexanes). TLC R_f 0.29 (20% EtOAc/hexanes); ¹H NMR (CDCl₃, 300 MHz) δ 10.22 (br s, 1H), 7.61 (d, 2H, J = 8.9 Hz), 6.93 (d, 2H, J = 8.9 Hz), 3.82 (s, 3H), 2.31 (s, 3H); ¹³C NMR (CDCl₃, 75 MHz) δ 160.3 (C₄), 155.3 (C₄), 128.8 (C₄), 127.3 (CH), 113.7 (CH), 55.1 (CH₃), 12.2 (CH₃); IR (film): 3235, 3123, 3007, 2966, 2937, 2839, 1652, 1608, 1515, 1462, 1368, 1310, 1297, 1254, 1181, 1025, 925, 836 cm⁻¹; HRMS (EI): Exact mass calcd for C₉H₁₁NO₂[M]⁺: 165.0790; found: 165.0791. Spectral ¹H NMR data were found to be in good agreement with those in the literature.⁸⁸



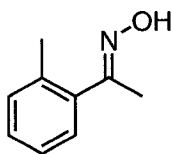
2-(4-Methoxyphenyl)acetaldehyde oxime (2.21) (Table 2.7, Entry 2, AM). Isolated 9 mg (3% yield)⁸⁵ as white crystals after column chromatography (10-30% EtOAc/hexanes). TLC R_f 0.20 (20% EtOAc/hexanes). Spectral data were found to be in good agreement with those in the literature.⁸⁹



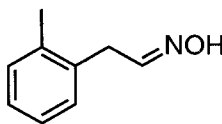
1-(4-Fluorophenyl)ethanone oxime ((E)-2.12) (Table 2.7, Entry 3, M). Isolated 161 mg (67% yield)⁸⁷ as white powder after column chromatography (10-30% EtOAc/hexanes). TLC R_f 0.52 (20% EtOAc/hexanes); ^1H NMR (CDCl_3 , 300 MHz) δ 9.18 (br s, 1H), 7.61 (dd, 2H, $J = 8.9$ and 5.4 Hz), 7.08 (t, 2H, $J = 8.7$ Hz), 2.29 (s, 3H); ^{13}C NMR (CDCl_3 , 75 MHz) δ 163.4 (d, C_4 , $J = 249$ Hz), 155.2 (C_4), 132.5 (d, C_4 , $J = 3$ Hz), 127.9 (d, CH, $J = 8$ Hz), 115.4 (d, CH, $J = 22$ Hz), 12.4 (CH_3); IR (film): 3294, 3224, 3096, 2933, 1652, 1603, 1513, 1234, 1158, 1009, 929, 834, 827, 756 cm^{-1} ; HRMS (EI): Exact mass calcd for $\text{C}_8\text{H}_8\text{FNO}[\text{M}]^+$: 153.0590; found: 153.0585; Mp (crystallized from 30% Et_2O /hexanes) 75.6-76.2°C. The melting point was found to be in good agreement with those in the literature (74-76°C).⁹⁰



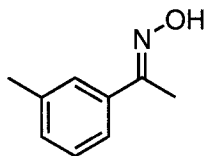
2-(4-Fluorophenyl)acetaldehyde oxime (2.22) (Table 2.7, Entry 3, AM). Isolated 12 mg (5% yield)⁸⁵ as white crystals after column chromatography (10-30% EtOAc/hexanes). TLC R_f 0.29 (20% EtOAc/hexanes); ^1H NMR mixture of stereoisomers (CDCl_3 , 300 MHz) δ 9.05 (br s, 2H, isomers 1 and 2), 7.52 (t, 1H, $J = 6.3$ Hz, isomer 1), 7.24-6.96 (m, 8H, isomers 1 and 2), 6.88 (t, 1H, $J = 5.4$ Hz, isomer 2), 3.72 (d, 2H, $J = 5.4$ Hz, isomer 2), 3.52 (d, 2H, $J = 6.3$ Hz, isomer 1); Characterization of most stable isomer 2: ^1H NMR (CDCl_3 , 300 MHz) δ 8.69 (br s, 1H), 7.20 (dd, 2H, $J = 8.8$ and 5.3 Hz), 7.01 (t, 2H, $J = 8.7$ Hz), 6.88 (t, 1H, $J = 5.4$ Hz), 3.72 (d, 2H, $J = 5.4$ Hz); ^{13}C NMR (CDCl_3 , 75 MHz) δ 161.7 (d, C_4 , $J = 243$ Hz), 150.6 (CH), 132.2 (d, C_4 , $J = 3$ Hz), 130.2 (d, CH, $J = 8$ Hz), 115.6 (d, CH, $J = 21$ Hz), 30.8 (CH_2); IR (film): 3200, 3085, 3038, 2865, 1659, 1600, 1512, 1416, 1225, 927, 831, 818 cm^{-1} ; HRMS (EI): Exact mass calcd for $\text{C}_8\text{H}_8\text{FNO}[\text{M}]^+$: 153.0590; found: 153.0590.



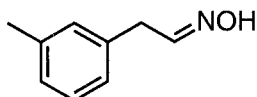
1-*o*-Tolyloethanone oxime ((*E*)-2.10) (Table 2.7, Entry 4, M). Isolated 106 mg (45% yield)⁸⁷ as white crystals after column chromatography (10-20% EtOAc/hexanes). TLC R_f 0.38 (20% EtOAc/hexanes); ^1H NMR (CDCl_3 , 300 MHz) δ 9.89 (br s, 1H), 7.32-7.19 (m, 4H), 2.39 (s, 3H), 2.24 (m, 3H); ^{13}C NMR (CDCl_3 , 75 MHz) δ 157.8 (C_4), 137.3 (C_4), 135.6 (C_4), 130.6 (CH), 128.5 (CH), 128.1 (CH), 125.7 (CH), 20.0 (CH_3), 15.9 (CH_3); IR (film): 3236, 3066, 3024, 2959, 2923, 2872, 1644, 1602, 1491, 1457, 1435, 1364, 1305, 1272, 1009, 918, 759, 723, 649 cm^{-1} ; HRMS (EI): Exact mass calcd for $\text{C}_9\text{H}_{11}\text{NO}[\text{M}]^+$: 149.0841; found: 149.0850. Spectral ^{13}C NMR data were found to be in good agreement with those in the literature.⁹¹



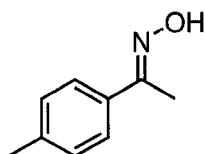
2-*o*-Tolylacetaldehyde oxime (2.23) (Table 2.7, Entry 4, AM). Isolated 25 mg (11% yield)⁸⁵ as white crystals after column chromatography (10-20% EtOAc/hexanes). TLC R_f 0.28 (20% EtOAc/hexanes); ^1H NMR mixture of stereoisomers (CDCl_3 , 300 MHz) δ 8.49 (br s, 1H), 7.92 (s, 1H), 7.52 (t, 1H, $J = 6.1$ Hz, isomer 1), 7.20-7.15 (m, 8H, isomers 1 and 2), 6.80 (t, 1H, $J = 5.2$ Hz, isomer 2), 3.73 (d, 2H, $J = 5.2$ Hz, isomer 2), 3.54 (d, 2H, $J = 6.1$ Hz, isomer 1), 2.33 (s, 3H), 2.31 (s, 3H); Characterization of most stable isomer 2: ^1H NMR (CDCl_3 , 300 MHz) δ 8.55 (br s, 1H), 7.20-7.17 (m, 4H) or app s, 6.80 (t, 1H, $J = 5.2$ Hz), 3.73 (d, 2H, $J = 5.22$ Hz), 2.31 (s, 3H); ^{13}C NMR (CDCl_3 , 75 MHz) δ 150.6 (CH), 136.6 (C_4), 135.0 (C_4), 130.4 (CH), 129.5 (CH), 127.0 (CH), 126.3 (CH), 29.7 (CH_2), 19.5 (CH_3); IR (film): 3313, 3200, 3081, 3035, 2918, 2868, 1663, 1493, 1438, 1323, 1044, 924, 766, 746, 720 cm^{-1} ; HRMS (EI): Exact mass calcd for $\text{C}_9\text{H}_{11}\text{NO}[\text{M}]^+$: 149.0841; found: 149.0846.



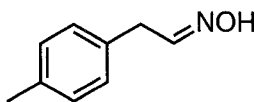
1-*m*-Tolyloethanone oxime ((*E*)-2.11) (Table 2.7, Entry 5, M). Isolated 175 mg (75% yield)⁸⁷ as light beige crystals after column chromatography (10-20% EtOAc/hexanes). TLC R_f 0.56 (20% EtOAc/hexanes); ^1H NMR (CDCl_3 , 300 MHz) δ 9.91 (br s, 1H), 7.47 (d, 1H, $J = 0.6$ Hz), 7.46 (d, 1H, $J = 7.5$ Hz), 7.31 (td, 1H, $J = 7.6$ and 0.9 Hz), 7.23 (d, 1H, $J = 7.7$ Hz), 2.41 (s, 3H), 2.34 (s, 3H); ^{13}C NMR (CDCl_3 , 75 MHz) δ 156.1 (C_4), 138.1 (C_4), 136.4 (C_4), 130.0 (CH), 128.4 (CH), 126.7 (CH), 123.2 (CH), 21.4 (CH_3), 12.5 (CH_3); IR (film): 3305, 3253, 3043, 2921, 2861, 1633, 1604, 1583, 1490, 1451, 1368, 1307, 1200, 1086, 1009, 941, 908, 855, 785, 745, 697, 656 cm^{-1} ; HRMS (EI): Exact mass calcd for $\text{C}_9\text{H}_{11}\text{NO}[\text{M}]^+$: 149.0841; found: 149.0833.



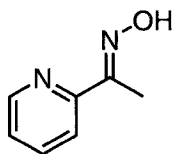
2-*m*-Tolylacetaldehyde oxime (2.24) (Table 2.7, Entry 5, AM). Isolated 6 mg (2% yield)⁸⁵ as white crystals after column chromatography (10-20% EtOAc/hexanes). TLC R_f 0.39 (20% EtOAc/hexanes); ^1H NMR mixture of stereoisomers (CDCl_3 , 300 MHz) δ 8.49 (br s, 1H), 7.97 (br s, 1H), 7.54 (t, 1H, $J = 6.3$ Hz, isomer 1), 7.25-7.20 (m, 2H), 7.08-7.01 (m, 6H), 6.90 (t, 1H, $J = 5.3$ Hz, isomer 2), 3.72 (d, 2H, $J = 5.3$ Hz, isomer 2), 3.51 (d, 2H, $J = 6.3$ Hz, isomer 1), 2.35 (s, 6H, isomers 1 and 2); Characterization of most stable isomer 2: ^1H NMR (CDCl_3 , 300 MHz) δ 8.24 (br s, 1H), 7.22 (td, 1H, $J = 7.2$ and 1.2 Hz), 7.07 (d, 1H, $J = 8.5$ Hz), 7.05 (s, 1H), 7.04 (d, 1H, $J = 8.4$ Hz), 6.90 (t, 1H, $J = 5.3$ Hz), 3.71 (d, 2H, $J = 5.3$ Hz), 2.35 (s, 3H); ^{13}C NMR (CDCl_3 , 75 MHz) δ 151.1 (CH), 138.4 (C_4), 136.5 (C_4), 129.5 (CH), 128.6 (CH), 127.4 (CH), 125.8 (CH), 31.5 (CH_2), 21.4 (CH_3); IR (film): 3210, 3089, 3035, 2913, 2872, 1663, 1609, 1488, 1435, 1419, 1320, 1059, 975, 933, 917, 892, 823, 786, 697, 685 cm^{-1} ; HRMS (EI): Exact mass calcd for $\text{C}_9\text{H}_{11}\text{NO}[\text{M}]^+$: 149.0841; found: 149.0836.



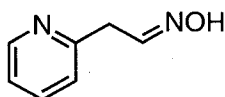
1-*p*-Tolyloethanone oxime ((*E*)-2.26) (Table 2.7, Entry 6, M). Isolated 97 mg (65% yield)⁸⁷ as white crystals after column chromatography (10-20% EtOAc/hexanes). TLC R_f 0.58 (20% EtOAc/hexanes); ^1H NMR (CDCl_3 , 300 MHz) δ 10.04 (br s, 1H), 7.56 (d, 2H, $J = 8.3$ Hz), 7.23 (d, 2H, $J = 8.0$ Hz), 2.40 (s, 3H), 2.33 (s, 3H); ^{13}C NMR (CDCl_3 , 75 MHz) δ 155.8 (C_4), 139.2 (C_4), 133.6 (C_4), 129.2 (CH), 125.9 (CH), 21.2 (CH_3), 12.3 (CH_3); IR (film): 3302, 3237, 3104, 3028, 2923, 1648, 1606, 1514, 1450, 1409, 1365, 1312, 1303, 1184, 1126, 1085, 1006, 925, 817, 765, 749 cm^{-1} ; HRMS (EI): Exact mass calcd for $\text{C}_9\text{H}_{11}\text{NO}[\text{M}]^+$: 149.0841; found: 149.0843.



2-*p*-Tolylacetaldehyde oxime (2.27) (Table 2.7, Entry 6, AM). Isolated 4 mg (3% yield)⁸⁵ as white crystals after column chromatography (10-20% EtOAc/hexanes). TLC R_f 0.26 (20% EtOAc/hexanes); ^1H NMR mixture of stereoisomers (CDCl_3 , 400 MHz) δ 7.70 (br s, 1H), 7.48 (t, 1H, $J = 6.3$ Hz, isomer 1), 7.26 (br s, 1H), 7.12-7.05 (m, 8H), 6.84 (t, 1H, $J = 5.0$ Hz, isomer 2), 3.66 (d, 2H, $J = 5.3$ Hz, isomer 2), 3.45 (d, 2H, $J = 6.3$ Hz, isomer 2), 2.30 (s, 3H), 2.29 (s, 3H); ^{13}C NMR mixture of stereoisomers (CDCl_3 , 101 MHz) δ 151.0 (CH), 136.5 (C_4), 136.3 (C_4), 133.6 (C_4), 133.0 (C_4), 129.4 (CH), 129.4 (CH), 128.7 (CH), 128.6 (CH), 35.5 (CH_2), 31.1 (CH_2), 21.0 (CH_3); IR (film): 3208, 3077, 3035, 3024, 2921, 2856, 1657, 1516, 1427, 1410, 1325, 1056, 946, 930, 854, 813, 669 cm^{-1} ; HRMS (EI): Exact mass calcd for $\text{C}_9\text{H}_{11}\text{NO}[\text{M}]^+$: 149.0841; found: 149.0867. Spectral ^1H NMR data were found to be in good agreement with those in the literature.⁹²

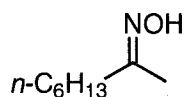


2-Acetylpyridyloxime ((E)-2.29) (Table 2.7, Entry 7, M). Isolated 155 mg (73% yield)⁸⁷ as light beige glass-like crystals after column chromatography (40-60% EtOAc/hexanes). TLC R_f 0.59 (60% EtOAc/hexanes). Spectral data were found to be in good agreement with those in the literature⁹³ (except coupling constants were as follows) ^1H NMR (CDCl_3 , 300 MHz) δ 8.67 (br s, 1H), 8.63 (ddd, 1H, $J = 4.9, 1.8$ and 1.0 Hz), 7.84 (dt, 1H, $J = 8.0$ and 1.0 Hz), 7.69 (ap td, 1H, $J = 8.0$ and 1.8 Hz), 7.28 (ddd, 1H, $J = 7.4, 4.9$ and 1.5 Hz), 2.40 (s, 3H).



2-(Pyridin-2-yl)acetaldehyde oxime (2.30) (Table 2.7, Entry 7, AM). Isolated 32 mg (15% yield)⁸⁵ as light beige crystals after column chromatography (40-60% EtOAc/hexanes). TLC R_f 0.15 (60% EtOAc/hexanes); ^1H NMR mixture of stereoisomers (CDCl_3 , 300 MHz) δ 10.22 (br s, 1H), 9.79 (br s, 1H), 8.55 (dd, 2H, $J = 4.9$ and 0.7 Hz), 7.65 (dd, 2H, $J = 13.9$ and 6.1 Hz), 7.64 (t, 1H, $J = 8.6$ Hz), 7.28-7.21 (m, 2H), 7.17 (ddd, 2H, $J = 7.5, 5.0$ and 0.7 Hz), 7.07 (t, 1H, $J = 5.3$ Hz, isomer 2), 3.95 (d, 2H, $J = 5.3$ Hz, isomer 2), 3.76 (d, 2H, $J = 6.3$ Hz, isomer 1);

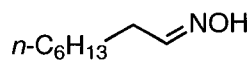
Characterization of most stable isomer 2: ^1H NMR (CDCl_3 , 300 MHz) δ 10.40 (br s, 1H), 8.55 (d, 1H, $J = 4.3$ Hz), 7.64 (td, 1H, $J = 7.7$ and 1.7 Hz), 7.25 (d, 1H, $J = 7.8$ Hz), 7.17 (dd, 1H, $J = 7.1$ and 5.3 Hz), 7.07 (t, 1H, $J = 5.3$ Hz), 3.95 (d, 2H, $J = 5.3$ Hz); ^{13}C NMR (CDCl_3 , 75 MHz) δ 156.9 (C_4), 149.2 (CH), 148.4 (CH), 137.1 (CH), 123.6 (CH), 121.8 (CH), 33.9 (CH_2); IR (film): 3175, 3070, 3028, 2855, 2785, 1678, 1652, 1597, 1570, 1480, 1438, 981, 907, 764 cm^{-1} ; HRMS (EI): Exact mass calcd for $\text{C}_7\text{H}_8\text{N}_2\text{O}[\text{M}]^+$: 136.0637; found: 136.0635.



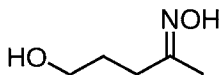
Octan-2-one oxime (2.14) (Table 2.7, Entry 8, M). Isolated 279 mg (62% yield) as colorless oil after column chromatography (10-20% EtOAc/hexanes).

Characterization of stereoisomer 1: TLC R_f 0.49 (20% EtOAc/hexanes); ^1H NMR (CDCl_3 , 300 MHz) δ 9.12 (br s, 1H), 2.17 (t, 2H, $J = 7.4-7.9$ Hz), 1.87 (s, 3H), 1.51-1.44 (m, 2H), 1.33-1.23 (m, 6H), 0.88 (t, 3H, $J = 6.7$ Hz); ^{13}C NMR (CDCl_3 , 75 MHz) δ 158.5 (C_4), 35.6 (CH_2), 31.3 (CH_2), 28.6 (CH_2), 26.0 (CH_2), 22.3 (CH_2), 13.8 (CH_3), 13.1 (CH_3); IR (film): 3256, 2956, 2929, 2861, 1667, 1462, 1363, 1108, 945 cm^{-1} ; HRMS (EI): Exact mass calcd for $\text{C}_8\text{H}_{17}\text{NO}[\text{M}]^+$: 143.1310; found: 143.1333.

Characterization of stereoisomer 2: TLC R_f 0.39 (20% EtOAc/hexanes); ^1H NMR (CDCl_3 , 300 MHz) δ 9.12 (br s, 1H), 2.36 (t, 2H, $J = 7.6-8.1$ Hz), 1.85 (s, 3H), 1.54-1.44 (m, 2H), 1.38-1.21 (m, 6H), 0.88 (t, 3H, $J = 6.7$ Hz); ^{13}C NMR (CDCl_3 , 75 MHz) δ 159.1 (C_4), 31.6 (CH_2), 29.4 (CH_2), 28.6 (CH_2), 25.4 (CH_2), 22.5 (CH_2), 19.8 (CH_3), 14.1 (CH_3).

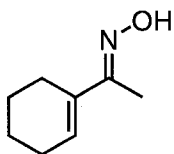


Octanal oxime (2.31) (Table 2.7, Entry 8, AM). Estimated 3 mg (2% conversion) by NMR analysis of the octa-2-one oxime (Table 1, Entry 8, major) ^1H NMR spectral data. ^1H NMR mixture of stereoisomers (CDCl_3 , 300 MHz) δ 7.39 (t, 1H, $J = 6.2$ Hz, isomer 1), 6.69 (t, 1H, $J = 5.4$ Hz, isomer 2), aliphatic region.

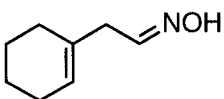


5-Hydroxypentan-2-one oxime (2.33) (Table 2.7, Entry 9, M). Isolated 190 mg (91% yield) as a clear colorless oil after column chromatography (50-100% EtOAc/hexanes). TLC R_f 0.17 (50% EtOAc/hexanes); ^1H NMR (CDCl_3 , 400 MHz) δ 3.58 (t, 2H, $J = 6$

Hz, minor), 3.56 (t, 2H, $J = 6$ Hz, major), 2.45 (t, 2H, $J = 7$ Hz, minor), 2.27 (t, 2H, $J = 7$ Hz, major), 1.86 (s, 3H, major), 1.84 (s, 3H, minor), 1.75-1.71 (m, 4H, minor and major); ^{13}C NMR (CDCl_3 , 100 MHz) 158.9, 158.6, 61.1, 60.9, 32.1, 28.7, 28.0, 24.8, 19.7, 13.6; IR (film): 3283, 2949, 2881, 1661, 1445, 1370, 1063, 1001, 950 cm^{-1} ; HRMS (EI): Exact mass calcd for $\text{C}_5\text{H}_{10}\text{NO}[\text{M}]^+$: 100.0762; found: 100.0769.

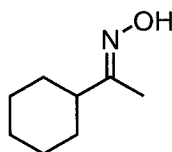


Methyl 1-cyclohexenyl ketoxime ((E)-2.35) (Table 2.7, Entry 10, M). Isolated 47 mg (22% yield) as white crystals after column chromatography (10-20% EtOAc/hexanes). TLC R_f 0.63 (20% EtOAc/hexanes); ^1H NMR (CDCl_3 , 300 MHz) δ 10.02 (br s, 1H), 6.20 (tt, 1H, $J = 4.1$ and 1.4 Hz), 2.27 (td, 2H, $J = 5.8$ and 1.5 Hz), 2.21-2.15 (m, 2H), 2.02 (s, 3H), 1.70-1.56 (m, 4H); ^{13}C NMR (CDCl_3 , 75 MHz) δ 156.7 (C_4), 134.3 (C_4), 130.1 (CH), 25.9 (CH_2), 24.3 (CH_2), 22.3 (CH_2), 22.0 (CH_2), 9.7 (CH_3); IR (film): 3275, 3226, 3123, 2922, 2861, 2835, 1640, 1432, 1008, 961, 925, 904, 849, 762 cm^{-1} ; HRMS (EI): Exact mass calcd for $\text{C}_8\text{H}_{13}\text{NO}[\text{M}]^+$: 139.0997; found: 139.0995. Spectral ^1H NMR data was found to be in good agreement with those in the literature.⁹⁴

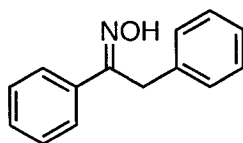


2-Cyclohexenylacetaldehyde oxime (2.36) (Table 2.7, Entry 10, AM). Isolated 11 mg (3% yield) as colorless oil after column chromatography (10-20% EtOAc/hexanes). TLC R_f 0.48 and 0.41 (20% EtOAc/hexanes); ^1H NMR mixture of stereoisomers (CDCl_3 , 300 MHz) δ 7.39 (t, 1H, $J = 6.4$ Hz, isomer 1), 6.74 (t, 1H, $J = 5.4$ Hz, isomer 2), 5.52-5.49 (m, 2H, isomer 1 and 2), 3.03 (d, 2H, $J = 4.8$ Hz, isomer 2), 2.80 (d, 2H, $J = 5.9$ Hz, isomer 1), 2.04-1.87 (m, 8H, isomer 1 and 2), 1.69-1.50 (m, 8H, isomer 1 and 2); ^{13}C NMR mixture of stereoisomers (CDCl_3 , 75 MHz) δ 150.9 (CH), 150.7 (CH),

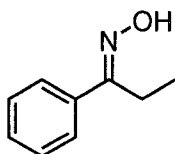
132.9 (C₄), 132.6 (C₄), 124.3 (CH), 123.9 (CH), 37.9 (CH₂), 33.5 (CH₂), 28.7 (CH₂), 28.5 (CH₂), 25.2 (CH₂), 22.8 (CH₂), 22.7 (CH₂), 22.1 (CH₂), 22.1 (CH₂); IR (film): 3251, 2927, 2861, 1739, 1656, 1437, 981, 918 cm⁻¹; HRMS (EI): Exact mass calcd for C₈H₁₃NO[M]⁺: 139.0997; found: 139.0991.



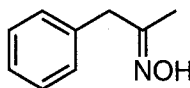
1-Cyclohexylethanone oxime ((E)-2.38) (Table 2.7, Entry 11, M). Isolated 40 mg (18% yield) as white crystals after column chromatography (10-20% EtOAc/hexanes). TLC *R_f* 0.38 (20% EtOAc/hexanes); ¹H NMR (CDCl₃, 300 MHz) δ 8.15 (br s, 1H), 2.20-2.08 (m, 1H), 1.85 (s, 3H), 1.83-1.57 (m, 5H), 1.36-1.12 (m, 5H); ¹³C NMR (CDCl₃, 75 MHz) δ 161.8 (C₄), 44.6 (CH), 29.9 (CH₂), 26.1 (CH₂), 26.0 (CH₂), 12.0 (CH₃); IR (film): 3252, 2932, 2857, 1667, 1576, 1450, 947, 890, 755 cm⁻¹; HRMS (EI): Exact mass calcd for C₈H₁₅NO[M]⁺: 141.1154; found: 141.1142.



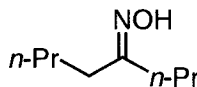
1,2-Diphenylethanone oxime (2.40) (Table 2.7, Entry 12). Isolated 473 mg (71% yield) as white crystals after column chromatography (10-20% EtOAc/hexanes). TLC *R_f* 0.53 and 0.32 (20% EtOAc/hexanes). Spectral data of the major stereoisomer were found to be in good agreement with those in the literature.⁹⁵ However, two other (CH) carbon peaks were found around δ 128.5.



Propiophenone oxime ((E)-2.41) (Table 2.7, Entry 13, M). Isolated 13 mg (3% yield) as colorless oil after column chromatography (10-20% EtOAc/hexanes). TLC R_f 0.48 (20% EtOAc/hexanes); ^1H NMR (CDCl_3 , 300 MHz) δ 8.15 (br s, 1H), 7.65-7.59 (m, 2H), 7.41-7.36 (m, 3H), 2.83 (q, 2H, $J = 7.6$ Hz), 1.18 (t, 3H, $J = 7.6$ Hz); ^{13}C NMR (CDCl_3 , 75 MHz) δ 160.8 (C_4), 135.5 (C_4), 129.2 (CH), 128.5 (CH), 126.2 (CH), 19.6 (CH_2), 10.9 (CH_3); IR (film): 3298, 3248, 3062, 2978, 2937, 2880, 1629, 1576, 1462, 1302, 1036, 968, 915, 767, 694 cm^{-1} ; HRMS (EI): Exact mass calcd for $\text{C}_9\text{H}_{11}\text{NO}[\text{M}]^+$: 149.0841; found: 149.0837.

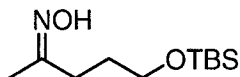


1-Phenylpropan-2-one oxime (2.16) (Table 2.7, Entry 13, AM). Isolated 144 mg (31% yield) as light yellow oil as mixture of stereoisomers after column chromatography (10-20% EtOAc/hexanes). TLC R_f 0.29 (20% EtOAc/hexanes). Spectral data were found to be in good agreement with those in the literature.⁸⁴

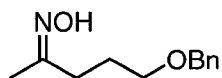


Octan-4-one oxime (2.43) (Table 2.7, Entry 14). Isolated 32 mg (7% yield) as light yellow oil as mixture of stereoisomers after column chromatography (10-20% EtOAc/hexanes). TLC R_f 0.39 (20% EtOAc:hexanes); ^1H NMR (CDCl_3 , 300 MHz) δ 8.99 (s, 1H), 2.36-2.29 (m, 2H), 2.20-2.12 (m, 2H), 1.61-1.41 (m, 4H), 1.40-1.25 (m, 2H), 0.98-0.88 (m, 6H); ^{13}C NMR (CDCl_3 , 75 MHz) δ 161.8 (C_4), 161.8 (C_4), 36.1 (CH_2), 33.8 (CH_2), 29.5 (CH_2), 28.4 (CH_2), 27.8 (CH_2), 27.3 (CH_2), 23.0 (CH_2), 22.4

(CH₂), 19.6 (CH₂), 19.1 (CH₂), 14.4 (CH₃), 13.9 (CH₃), 13.8 (CH₃), 13.8 (CH₃); IR (film): 3242, 3104, 2960, 2932, 2873, 1657, 1464, 1379, 1113, 963 cm⁻¹; HRMS (EI): Exact mass calcd for C₈H₁₇NO[M]⁺: 143.1310; found: 143.1302.

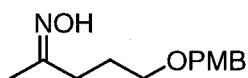


5-(*tert*-Butyldimethylsilyloxy)pentan-2-one oxime (2.48) (Table 2.8, Entry 2). (The corresponding starting alkyne was synthesised using a procedure from Corey and Venkateswarlu.)⁹⁶ Isolated 64 mg (86% yield) as a clear, colorless oil after column chromatography (50-100% EtOAc/hexanes). TLC *R*_f 0.37 (30% EtOAc/hexanes); ¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz) δ 3.64 (t, 2H, *J* = 5 Hz, minor), 3.62 (t, 2H, *J* = 6 Hz, major), 2.41 (t, 2H, *J* = 8 Hz, minor), 2.25 (t, 2H, *J* = 8 Hz, major), 1.89 (s, 3H, major), 1.87 (s, 3H, minor), 1.76-1.69 (m, 4H, minor and major), 0.89 (s, 9H, minor), 0.88 (s, 9H, major), 0.05 (s, 6H, minor), 0.04 (s, 6H, major); ¹³C NMR (CDCl₃, 100 MHz) δ 158.8, 158.4, 62.8, 62.4, 32.4, 29.3, 28.7, 25.9, 25.3, 20.0, 18.3, 13.6, -5.3; IR (film): 3265, 2954, 2928, 2883, 2857, 1472, 1256, 1106, 836, 775 cm⁻¹; HRMS (EI): Exact mass calcd for C₇H₁₆NO₂Si[M-(*t*-Bu)]⁺: 174.0950; found: 174.0955.

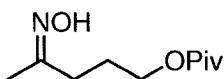


5-(Benzyloxy)pentan-2-one oxime (2.49) (Table 2.8, Entry 3). (The corresponding starting alkyne was synthesised using a modified procedure from Qin, Zha, and Yao.)⁹⁷ Isolated 116 mg (98% yield) as a clear, colorless oil after column chromatography (30-100% EtOAc/hexanes). TLC *R*_f 0.34 (30% EtOAc/hexanes); ¹H NMR (CDCl₃, 300 MHz) δ 7.37-7.26 (m, 10H, minor and major), 4.51 (s, 2H, minor), 4.50 (s, 2H, major), 3.50 (t, 2H, *J* = 6 Hz, minor), 3.50 (t, 2H, *J* = 6 Hz, major), 2.47 (t, 2H, *J* = 8 Hz, minor), 2.31 (t, 2H, *J* = 8 Hz, major), 1.89 (s, 3H, major), 1.88 (s, 3H, minor), 1.88-1.81 (m, 4H, minor and major); ¹³C NMR (CDCl₃, 75 MHz) δ 158.8, 158.3, 138.4, 128.3, 127.6, 127.5, 72.9, 69.9, 69.5, 32.7, 26.3, 25.7, 25.6, 20.0, 13.6; IR (film): 3334, 2922,

2859, 1663, 1453, 1366, 1104, 737, 698 cm^{-1} ; HRMS (EI): Exact mass calcd for $\text{C}_5\text{H}_{10}\text{NO}_2[\text{M-Bn}]^+$: 116.0712; found: 116.0711.

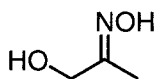


5-(4-Methoxybenzyloxy)pentan-2-one oxime (2.50) (Table 2.8, Entry 4). (The corresponding starting alkyne was synthesised using a procedure from Pozsagay.)⁹⁸ Isolated 113 mg (98% yield) as a clear, colorless oil after column chromatography (30-100% EtOAc/hexanes). TLC R_f 0.5 (30% EtOAc/hexanes); ^1H NMR (CDCl_3 , 300 MHz) δ 7.27 (d, 4H, $J = 8$ Hz, minor and major), 6.88 (d, 4H, $J = 9$ Hz, minor and major), 4.46 (s, 2H, minor), 4.45 (s, 2H, major), 3.82 (s, 6H, minor and major), 3.49 (t, 2H, $J = 6$ Hz, minor), 3.48 (t, 2H, $J = 6$ Hz, major), 2.47 (t, 2H, $J = 8$ Hz, minor), 2.31 (t, 2H, $J = 8$ Hz, major), 1.91 (s, 3H, major), 1.89 (s, 3H, minor), 1.87-1.79 (m, 4H, minor and major); ^{13}C NMR (CDCl_3 , 75 MHz) δ 159.0, 158.5, 158.1, 130.4, 129.2, 113.7, 72.5, 69.5, 69.2, 55.2, 32.7, 26.3, 25.6, 25.5, 20.0, 13.6; IR (film): 3324, 2932, 2858, 1612, 1513, 1247, 1100, 1034, 820 cm^{-1} ; HRMS (EI): Exact mass calcd for $\text{C}_5\text{H}_{10}\text{NO}_2[\text{M-PMB}]^+$: 116.0712; found: 116.0717.

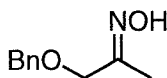


4-(Hydroxyimino)pentyl pivalate (2.51) (Table 2.8, Entry 5). (The corresponding starting alkyne was synthesised using a procedure from Robins, Hawrelak, Kanai, Siefert, and Mengel.)⁹⁹ Isolated 107 mg (90% yield) as a clear, colorless oil after column chromatography (30-100% EtOAc/hexanes). TLC R_f 0.41 (30% EtOAc/hexanes); ^1H NMR (CDCl_3 , 400 MHz) δ 4.08 (t, 2H, $J = 6$ Hz, minor), 4.07 (t, 2H, $J = 6$ Hz, major), 2.44 (t, 2H, $J = 8$ Hz, minor), 2.27 (t, 2H, $J = 8$ Hz, major), 1.89 (s, 3H, major), 1.88 (s, 3H, minor), 1.87-1.82 (m, 4H, minor and major), 1.20 (s, 9H, minor), 1.19 (s, 9H, major); ^{13}C NMR (CDCl_3 , 100 MHz) δ 178.5, 158.0, 157.5, 63.9, 63.6, 38.7, 32.4, 27.2, 25.3, 25.3, 24.7, 19.9, 13.6; IR (film): 3354, 2963, 2933, 2880,

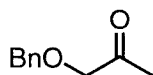
1728, 1480, 1285, 1158, 953, 770 cm^{-1} ; HRMS (EI): Exact mass calcd for $\text{C}_5\text{H}_{10}\text{NO}_2[\text{M-Piv}]^+$: 116.0712; found: 116.0719.



1-Hydroxypropan-2-one oxime (2.53) (Table 2.9, Entry 1). Isolated 15 mg (6% yield) as yellow oil as mixture of stereoisomers after column chromatography (20-100% EtOAc/hexanes). TLC R_f 0.14 (60% EtOAc:hexanes); ^1H NMR (CDCl_3 , 300 MHz) δ 4.43 (s, 2H, minor), 4.17 (s, 2H, major), 1.95 (s, 3H, minor), 1.90 (s, 3H, major). Spectral NMR data in the literature were previously reported in DMSO-d_6 .¹⁰⁰

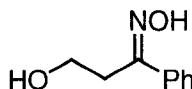


1-(Benzyloxy)propan-2-one oxime (2.56) (Table 2.9, Entry 2). Isolated 105 mg (38% yield) after column chromatography (10-40% EtOAc/hexanes). TLC R_f 0.24 (20% EtOAc:hexanes); ^1H NMR (CDCl_3 , 300 MHz) δ 7.47 (br s, 2H, major and minor), 7.40-7.28 (m, 10H, major and minor), 4.54 (s, 2H, minor), 4.49 (s, 2H, major), 4.39 (s, 2H, minor), 4.05 (s, 2H, major), 1.98 (s, 3H, minor), 1.96 (s, 3H, major); ^{13}C NMR (CDCl_3 , 75 MHz) δ 158.2 (C_4), 156.1 (C_4), 137.7 (C_4), 137.6 (C_4), 128.4 (CH), 127.9 (CH), 127.8 (CH), 127.6 (CH), 73.2 (CH_2), 72.2 (CH_2), 71.3 (CH_2), 65.2 (CH_2), 16.7 (CH_3), 11.5 (CH_3); IR (film): 3264, 3066, 2921, 2861, 1667, 1492, 1454, 1368, 1272, 1211, 1098, 1062, 1025, 936, 739 cm^{-1} ; HRMS (EI): Exact mass calcd for $\text{C}_{10}\text{H}_{13}\text{NO}_2[\text{M-OH}]^+$: 179.0946; found: 179.0905.

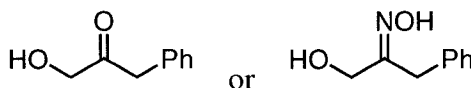


1-(Benzyloxy)propan-2-one (2.57) (Table 2.9, Entry 2). Isolated 11 mg (4% yield) as colorless oil after column chromatography (10-40% EtOAc/hexanes). TLC R_f 0.28

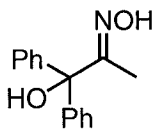
(20% EtOAc:hexanes. Spectral data were found to be in good agreement with those in the literature.¹⁰¹



3-Hydroxy-1-phenylpropan-1-one oxime (2.60) (Table 2.9, Entry 3). Isolated 35 mg (14% yield) as beige crystals after column chromatography (10-100% EtOAc/hexanes). TLC R_f 0.24 (40% EtOAc:hexanes). Spectral ^1H NMR data was found to be similar with those in the literature.¹⁰²

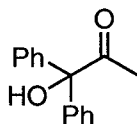


1-Hydroxy-3-phenylpropan-2-one (2.61) or 1-hydroxy-3-phenylpropan-2-one oxime (2.62) (Table 2.9, Entry 3). Isolated 18 mg (~7% yield) as beige crystals after column chromatography (10-100% EtOAc/hexanes). TLC R_f 0.16 (40% EtOAc:hexanes); ^1H NMR (CDCl_3 , 300 MHz) δ 7.37-7.20 (m, 5H), 4.15 (s, 2H), 3.76 (s, 2H). Spectral ^1H NMR data was found to be very similar but not exactly like those in the literature for 1-hydroxy-3-phenylpropan-2-one (**2.61**).¹⁰³

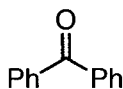


1-Hydroxy-1,1-diphenylpropan-2-one oxime ((E)-2.64) (Table 2.9, Entry 4). Isolated 237 mg (63% yield) as white crystals after column chromatography (10-20% EtOAc/hexanes). TLC R_f 0.22 (20% EtOAc/hexanes); ^1H NMR (DMSO-d_6 , 300 MHz) δ 10.90 (s, 1H), 7.31-7.30 (m, 8H), 7.28-7.18 (m, 2H), 6.41 (s, 1H), 1.81 (s, 3H); ^{13}C NMR (DMSO-d_6 , 75 MHz) δ 159.6 (C_4), 145.1 (C_4), 127.4 (CH), 127.3 (CH), 126.5 (CH), 80.9 (C_4), 12.0 (CH_3); IR (film): 3332, 1659, 1602, 1488, 1443, 1374, 1051,

1013, 968, 880, 758, 728, 694 cm^{-1} ; HRMS (EI): Exact mass calcd for $\text{C}_{15}\text{H}_{14}\text{NO}^+[\text{M}-\text{OH}]^+$: 224.1070; found: 224.1053. Spectral ^1H NMR data in CDCl_3 was found to be in good agreement with those in the literature.¹⁰⁴



1-Hydroxy-1,1-diphenylpropan-2-one (2.65) (Table 2.9, Entry 4). Isolated 28 mg (8% yield) as colorless oil after column chromatography (7-40% EtOAc/hexanes). TLC R_f 0.63 (20% EtOAc:hexanes). Spectral data were found to be in good agreement with those in the literature.¹⁰⁵



Benzophenone (2.66) (Table 2.9, Entry 4). Isolated 66 mg (23% yield) as colorless oil after column chromatography (7-40% EtOAc/hexanes). TLC R_f 0.75 (20% EtOAc:hexanes). Spectral data were found to be in good agreement with those in the literature.¹⁰⁶

5.1.4 Computational Details

Density functional theory (DFT) calculations have been performed using the *Gaussian 03* program.¹⁰⁷ Optimized molecular geometries were calculated using the B3LYP¹⁰⁸ exchange-correlation functional.

The triple-zeta TZVP¹⁰⁹ basis set and tight SCF convergence criteria were used for calculations. Wave function stability calculations were performed to confirm that the calculated wave functions corresponded to the ground state. Harmonic frequency calculations were performed to ensure that the stationary points were true energy minima or transition states (TSs) and to calculate vibrational zero point energy and

thermal corrections. The unscaled frequencies were used for calculating Gibbs free energies of the species. The basis set superposition errors (BSSE) were evaluated using the Boys-Bernardi counterpoise method.¹¹⁰ However, because all calculated corrections were sufficiently low (less than 0.6 kcal mol⁻¹) for the basis set employed, the correction were not included in the calculation of the energies of the species.

5.2 Intramolecular Cope type hydroamination towards the synthesis of (\pm)-2-*epi*-pumiliotoxin C (Experimental for Chapter 3)

5.2.1 General Information

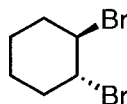
Purification of reaction products was carried out by flash column chromatography using Silicycle silica gel (40-63 μ m). Caution must be taken when evaporating solvents under reduced pressure since most of the intermediates in the synthesis are volatile. The free bases of the pumiliotoxin C and its epimer were purified by flash column chromatography using Brockmann I aluminum oxide, activated basic. Analytical thin layer chromatography (TLC) was performed on aluminum sheets pre-coated with silica gel 60 F₂₅₄ (E. Merck), cut to size. Visualization was accomplished with UV light followed by dipping in a potassium permanganate solution and heating unless otherwise noted. Microwave reactions were run in a CEM Discover LabMate microwave.

¹H NMR was recorded on a Bruker AVANCE 300 MHz or 500 MHz and the ¹³C NMR was recorded on a 75 MHz or 126 MHz spectrometers at ambient temperature. Spectra are reported in ppm using solvent as the internal standard (CDCl₃ at 7.26 ppm, C₆D₆ at 7.15 ppm or DMSO-d₆ at 2.50 ppm for ¹H NMR and CDCl₃ at 77.0 ppm, C₆D₆ at 128.02 ppm or DMSO-d₆ at 39.43 for ¹³C NMR). ¹H NMR data are reported as: multiplicity (ap = apparent, br = broad, w = weak, s = singlet, d = doublet, t = triplet, q = quartet, m = multiplet), integration and coupling constant(s) in Hz. High resolution mass spectroscopy (HRMS) was performed at the Ottawa-Carleton Mass Spectrometry Centre. Infrared (IR) spectra were obtained as neat thin films on a sodium chloride disk

and were recorded on a Bomem Michelson 100 Fourier transform infrared spectrometer (FTIR).

Materials. Dichloromethane, toluene and acetonitrile were dried by distillation over calcium hydride under a nitrogen atmosphere. Tetrahydrofuran and diethyl ether were distilled from sodium/benzophenone under a nitrogen atmosphere. Distillations for purification of reagents were done under an inert atmosphere of argon. Unless otherwise noted, all commercial materials were used without further purification. Methyllithium (catalogue # 197343 from Aldrich; low halide ~0.05 M) and *n*-butyllithium were titrated prior to use with salicylaldehyde phenylhydrazone.¹¹¹ Drops of ether were added to boron trifluoride diethyl etherate before distilling it over calcium hydride. Butyraldehyde was distilled over calcium chloride. Drops of acetic anhydride were added to acetic acid before being heated at 107°C for 1 hour in the presence of chromic acid (2 g CrO₃ / 100 mL HOAc) and after which it was distilled.

5.2.2 Procedures and Characterization

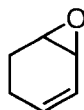


(1*R*,2*R*)-1,2-Dibromocyclohexane (3.86) as a mixture of enantiomers was prepared according to the procedure of Johnson and McEwen¹¹² except that dichloromethane was used as the solvent instead of carbon tetrachloride and that bromine was added as a 10 M¹¹³ solution in dichloromethane instead of being added neat. The purification was done following the procedure of Snyder and Brooks¹¹³ and the extraction suggested in the same paper in note 7 should be followed for a potentially higher yield in the next step. In a round-bottomed flask, equipped with a stirrer and fitted with an addition funnel, was added cyclohexene (15.0 mL, 148 mmol, 1.00 equiv.) in dichloromethane (25 mL, 6.0 M). The mixture was cooled at -5°C. A solution of bromine (7.91 mL, 154 mmol, 1.03 equiv.) in dichloromethane (15 mL, 10 M) was then allowed to drop in slowly from the addition funnel at such a rate that the temperature of the reaction did

not rise above 0°C. The addition required about 3 hours after which distillation yielded a light yellow liquid as the product (32.6 g, 134.7 mmol, 91% yield). Spectral ¹H NMR data were found to be in good agreement with those in the literature.¹¹⁴

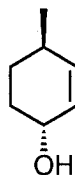


1,3-Cyclohexadiene (3.43) which is commercially available was prepared according to the procedure of Weisz and Mandelbaum.¹¹⁵ In a two-necked round-bottomed flask, equipped with a stirrer and fitted with an addition funnel as well as a short condenser set for distillation, was placed a mixture of lithium carbonate (5.6 g, 75 mmol, 0.56 equiv.) and lithium chloride (3.5 g, 84 mmol, 0.62 equiv.) in hexamethylphosphoric triamide (17 mL, 8.1 M). The mixture was heated at 160°C under inert atmosphere for 30 min after which 1,2-dibromocyclohexane (32.6 g, 135 mmol, 1.00 equiv.) was added dropwise from the addition funnel. An immediate distillation of 1,3-cyclohexadiene resulted. After the complete addition of 1,2-dibromocyclohexane, a gentle stream of argon was passed through the system which resulted in an additional small amount of distillate. The product was obtained as 6.4 g of a light yellow liquid as a 1.4 : 1 ratio of 1,3-cyclohexadiene : cyclohexene (3.7 g, 47 mmol, 35% yield).



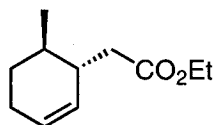
3,4-Epoxycyclohexene (3.41) was prepared according to the procedure of Crandall *et al.*⁶⁴ To a stirring mixture of 1,3-cyclohexadiene (1.19 mL, 12.5 mmol, 1.00 equiv.) and anhydrous sodium carbonate (5.3 g, 50 mmol, 4.0 equiv.) in dichloromethane (14 mL, 0.9 M) at 0°C was added dropwise a commercially available 32% peracetic acid (2.6 mL, 12 mmol, 0.99 equiv.) solution in dilute acetic acid which had been pretreated with a small amount of sodium acetate. The mixture was stirred at room temperature until a negative peroxide test was obtained with starch-iodide paper. By TLC, the reaction looked done after 3 hours. The solid salts were removed by filtration and were washed well with additional solvent. Distillation through a Vigreux column permitted

the separation of the solvent from the subsequent collection of the product in an ice-cold collecting flask as a light yellow liquid (384 mg, 3.99 mmol, 32%). TLC R_f 0.57 (20% EtOAc:hexanes). Spectral ^1H NMR data were found to be in good agreement with those in the literature.¹¹⁶

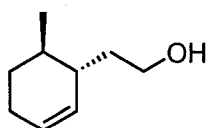


(1S,4S)-4-methylcyclohex-2-enol ((±)-3.40) and enantiomer were prepared according to the procedure of Marino and Jaén.⁶³ *The salt content of the starting methyllithium ether solution was said to be very important. A common ion effect seems to cause the cyanocuprate to be quite insoluble, to the extent that the reaction may not take place at all in some instances when the solutions are not salt free. The organocuprate could be lowered down to 2 equivalents without affecting the yields.* Copper cyanide (3.80 g, 42 mmol, 3.0 equiv.) was gently flame dried under vacuum in the reaction flask. It was then suspended in dried ether (210 mL, 0.07 M) under inert atmosphere before being cooled to -40°C . An equimolar amount of freshly titrated methyllithium solution (28 mL, 42 mmol, 3.0 equiv., 1.5 M in diethyl ether) was slowly added. The suspension was then stirred at the same temperature until no copper cyanide remained visible at the bottom of the light beige solution which took about 1 hour. The solution was cooled to -78°C and an ether solution (40 mL, 0.4 M) of the 3,4-epoxycyclohexene (1.4 g, 14 mmol, 1.0 equiv.) was cannulated. The bright yellow mixture was allowed to slowly warm up to room temperature over 5 hours and then was quenched with 130 mL of a saturated NH_4Cl solution. After filtration through a Celite pad and washing of the ether layer with a brine solution, the organic phase was dried over Na_2SO_4 and carefully concentrated in vacuo because of its volatility. Isolated 1.38 g (12.3 mmol, 87% yield) as a colorless liquid after column chromatography (30%-40% Et_2O /hexanes). The product was sometimes even used as the crude directly in the next step. TLC R_f 0.14 (20% EtOAc:hexanes). Spectral ^1H and ^{13}C NMR data were found to be in good agreement with those in the literature¹¹⁷ except that an extra peak at 2.72 ppm (s, 1H)

was found in the ^1H NMR spectra. The *trans* stereochemistry was confirmed by comparing the obtained ^{13}C NMR data with both the ones for the *trans* and the *cis* stereoisomers reported in the literature.⁶⁵

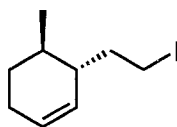


Ethyl 2-((1R,6S)-6-methylcyclohex-2-enyl)acetate ((±)-3.39) and enantiomer were prepared according to the procedure of Toyota *et al.*⁶² except that a higher temperature than 160°C was employed. A mixture of the allylic alcohol (440 mg, 3.9 mmol, 1.0 equiv.), 2-nitrophenol (51 mg, 0.36 mmol, 0.09 equiv.) and triethyl orthoacetate (40 mL, 0.1 M) was heated at 170°C for a period of 3.5 hours with a Dean-Stark apparatus. After completion of reaction, the triethyl orthoacetate was then distilled through a Vigreux column. The distillate was purified by column chromatography (0-2% EtOAc/hexanes) to give a colorless liquid with a flowery smell (460 mg, 2.5 mmol, 64% yield). TLC R_f 0.71 (20% EtOAc/hexanes); ^1H NMR (CDCl_3 , 300 MHz) δ 5.68 (ddd, 1H, $J = 9.0, 5.1$ and 3.4 Hz), 5.50 (ddd, 1H, $J = 10.1, 4.2$ and 2.1 Hz), 4.13 (q, 2H, $J = 7.1$ Hz), 2.49 (dd, 1H, $J = 13.5$ and 4.0 Hz), 2.24-2.10 (m, 2H), 2.02-1.96 (m, 2H), 1.72-1.61 (m, 1H), 1.49-1.27 (m, 2H), 1.24 (t, 3H, $J = 7.1$ Hz), 0.97 (d, 3H, $J = 6.4$ Hz); ^{13}C NMR (CDCl_3 , 75 MHz) δ 173.1 (C_4), 129.3 (CH), 127.4 (CH), 60.2(CH_2), 39.4 (CH), 39.3 (CH_2), 33.0 (CH), 29.3 (CH_2), 24.2 (CH_2), 19.8 (CH_3), 14.2 (CH_3); IR (film): 3021, 2958, 2926, 2873, 1736, 1459, 1370, 1342, 1270, 1246, 1187, 1152, 1036 cm^{-1} ; MS (EI): Exact mass calcd for $\text{C}_{11}\text{H}_{18}\text{O}_2[\text{M}]^+$: 182.1307; found: 182.



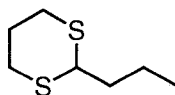
2-((1R,6S)-6-methylcyclohex-2-enyl)ethanol ((±)-3.44) and enantiomer were prepared according to the procedure of Toyota *et al.*⁶² To a suspension of LAH (716 mg, 18.9 mmol, 1.82 equiv.) in dried THF (86 mL, 0.12 M) was added dropwise a solution of the ester (1.89 g, 10.4 mmol, 1.0 equiv.) in dried THF (8.6 mL, 1.2 M) at 0°C under inert

atmosphere. The solution was stirred at room temperature for 2 hours even though the reaction was done by TLC after 20 min. A Fieser quench was done. The solution was cooled to 0°C and H₂O (716 μL) was cautiously added followed by 15% aqueous NaOH (716 μL) and H₂O (2.15 mL). After stirring overnight, even though they waited only 20 min in the procedure, hexane and MgSO₄ were added. The mixture was filtered through Celite and the filtered solids were rinsed with Et₂O several times. The crude was then carefully concentrated in vacuo followed by purification by column chromatography (20-40% Et₂O/hexanes) to give a colorless liquid (1.32 g, 9.41 mmol, 91% yield). TLC *R*_f 0.47 (20% EtOAc/hexanes); ¹H NMR (CDCl₃, 300 MHz) δ 5.64 (ddd, 1H, *J* = 9.0, 5.2 and 3.4 Hz), 5.54 (ddd, 1H, *J* = 10.0, 4.2 and 2.0 Hz), 3.72-3.58 (m, 2H), 2.48 (s, 1H), 1.99-1.92 (m, 2H), 1.83-1.70 (m, 2H), 1.63 (dtd, 1H, *J* = 12.8, 5.0 and 2.8 Hz), 1.57-1.18 (m, 3H), 0.94 (d, 3H, *J* = 6.5 Hz); ¹³C NMR (CDCl₃, 75 MHz) δ 130.2 (CH), 126.9 (CH), 60.7 (CH₂), 39.2 (CH), 36.7 (CH₂), 32.6 (CH), 29.6 (CH₂), 24.3 (CH₂), 20.0 (CH₃); IR (film): 3326, 3019, 2952, 2924, 2871, 2842, 1652, 1458, 1431, 1055, 1031 cm⁻¹; HRMS (EI): Exact mass calcd for C₉H₁₆O[M]⁺: 140.1201; found: 140.1202.

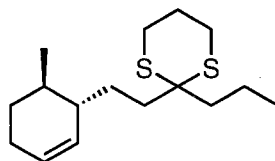


(3*R*,4*S*)-3-(2-iodoethyl)-4-methylcyclohex-1-ene ((±)-3.38) and enantiomer were prepared. The alcohol (74 mg, 0.53 mmol, 1 equiv.) was dissolved in a mixture of Et₂O (4.1 mL, 0.13 M) and MeCN (1.4 mL, 0.39 M) at 0°C. Imidazole (72.2 mg, 1.06 mmol, 2.0 equiv.), triphenylphosphine (278 mg, 1.06 mmol, 2.0 equiv.) and iodine (269 mg, 1.06 mmol, 2.0 equiv.) were then added in that order. After 45 min, the reaction mixture was diluted with a Na₂S₂O₃ solution and extracted with hexanes (3x). The combined organic extracts were washed with brine, dried over Na₂SO₄ and carefully concentrated in vacuo to give a residue. The crude was then purified by column chromatography with 100% hexanes as eluent to give a colorless liquid (127 mg, 0.508 mmol, 96% yield). TLC *R*_f 0.96 (20% EtOAc/hexanes); ¹H NMR (CDCl₃, 300 MHz) δ 5.72 (ddd, 1H, *J* = 9.3, 5.2 and 3.6 Hz), 5.51 (ddd, 1H, *J* = 10.1, 4.4 and 2.2 Hz), 3.28 (dt, 1H, *J* = 9.6 and 4.8 Hz), 3.19-3.11 (m, 1H), 2.15-2.04 (m, 1H), 2.01-1.94 (m, 2H),

1.89-1.75 (m, 2H), 1.65 (dtd, 1H, $J = 13.0, 5.1$ and 2.8 Hz), 1.52-1.37 (m, 1H), 1.31 (dddd, 1H, $J = 12.8, 9.6, 7.8$ and 6.5 Hz), 0.97 (d, 3H, $J = 6.5$ Hz); ^{13}C NMR (CDCl_3 , 75 MHz) δ 128.4 (CH), 127.6 (CH), 43.2 (CH), 38.2 (CH_2), 31.9 (CH), 29.2 (CH_2), 24.1 (CH_2), 19.8 (CH_3), 4.3 (CH_2); IR (film): 3024, 2956, 2925, 2868, 2842, 1648, 1458, 1431, 1374, 1222, 1196, 1165, 641 cm^{-1} ; HRMS (EI): Exact mass calcd for $\text{C}_9\text{H}_{15}\text{I}[\text{M}]^+$: 250.0218; found: 250.0233.

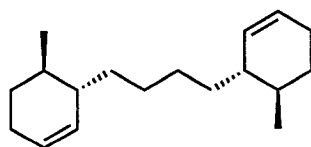


2-Propyl-1,3-dithiane (3.37) was prepared according to the procedure of Abad *et al.*¹¹⁸ All the glassware and equipment were subsequently soaked in Javex to neutralize odors. In a two-necked round-bottomed flask equipped with a condenser was refluxed freshly distilled boron trifluoride diethyl etherate (6.0 mL, 48 mmol, 2.4 equiv.) and acetic acid (12.0 mL, 210 mmol, 10.5 equiv.) in dried chloroform (20 mL, 1 M) at 73°C under inert atmosphere. A solution of chloroform (50 mL, 0.4 M) containing butyraldehyde (1.8 mL, 20 mmol, 1.0 equiv.) and 1,3-propanedithiol (3.0 mL, 30 mmol, 1.5 equiv.) was then added dropwise by cannula over a period of 30 min. The reaction was left refluxing overnight after which it was cooled to room temperature. The reaction mixture was washed with a 10% aqueous KOH solution followed by brine. The organic layer was dried over Na_2SO_4 , filtered and evaporated. Purification by column chromatography (5-10% Et_2O /hexanes) gave protected aldehyde as a light yellow liquid (2.91 g, 17.9 mmol, 90% yield) which was later distilled to obtain purer product. TLC R_f 0.75 (20% EtOAc /hexanes) or R_f 0.39 (30% DCM /hexanes). Spectral data were found to be in good agreement with those in the literature.¹¹⁸

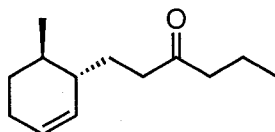


2-(2-((1R,6S)-6-methylcyclohex-2-enyl)ethyl)-2-propyl-1,3-dithiane ((±)-3.45) and enantiomer were prepared according to the procedure of Morokuma *et al.*^{119(a)} except

that the temperatures and the numbers of equivalents were slightly modified.^{119(b)} 2-Propyl-1,3-dithiane and 3-(2-iodoethyl)-4-methylcyclohex-1-ene were azeotroped with benzene (3x) to diminish water contamination prior to the reaction. The bath temperatures were controlled using a Flexi-Cool Immersion Cooler available from FTS Systems with a digital control. It was easier to distinguish the product from the starting material 2-propyl-1,3-dithiane (having similar R_f on TLC with 30% DCM/hexanes as eluent) by using CAM as the revelator instead of $KMnO_4$ even though they both worked. To a solution of 2-propyl-1,3-dithiane (659 mg, 4.06 mmol, 1.0 equiv.) in dried THF (5.1 mL, 0.8 M) at -40°C was added $n\text{-BuLi}$ (2.23 mL, 4.06 mmol, 1.0 equiv., 1.82 M in hexanes) under inert atmosphere. The mixture was left stirring at -20°C for 2.5 hours after which it was cooled back down to -78°C before the addition of neat 3-(2-iodoethyl)-4-methylcyclohex-1-ene (1.02 g, 4.06 mmol, 1.0 equiv.) by cannula over a 15 min period. A small amount of THF was used to rinse the cannula and transfer all the 3-(2-iodoethyl)-4-methylcyclohex-1-ene to the reaction mixture. The reaction mixture was then left stirring at -50°C overnight for 19 hours. The reaction was quenched at that temperature with a saturated NH_4Cl solution. The mixture was extracted with Et_2O . The combined organic extracts were washed with brine, dried over Na_2SO_4 , filtered and evaporated. Purification by column chromatography (10-15% DCM/hexanes) gave a colorless liquid (0.820 g, 2.88 mmol, 71% yield). TLC R_f 0.50 (30% DCM/hexanes) or R_f 0.34 (2% EtOAc /hexanes); ^1H NMR (CDCl_3 , 300 MHz) δ 5.69 (ddd, 1H, $J = 10.1, 6.0$ and 3.5 Hz), 5.52 (ddd, 1H, $J = 10.0, 4.3$ and 2.1 Hz), 2.80 (dd, 4H, $J = 6.1$ and 5.4 Hz), 2.06-1.55 (m, 11H), 1.53-1.38 (m, 4H), 1.36-1.20 (m, 1H), 0.96 (d, 3H, $J = 6.5$ Hz), 0.94 (t, 3H, $J = 7.3$ Hz); ^{13}C NMR (CDCl_3 , 75 MHz) δ 130.6 (CH), 127.3 (CH), 53.4 (C_4), 42.3 (CH), 40.3 (CH_2), 34.2 (CH_2), 32.0 (CH), 30.0 (CH_2), 27.4 (CH_2), 26.0 (CH_2), 25.6 (CH_2), 24.6 (CH_2), 20.1 (CH_3), 17.4 (CH_2), 14.3 (CH_3); IR (film): 3016, 2953, 2929, 2872, 2831, 648, 1451, 1420, 1379, 1275, 1101, 907, 687 cm^{-1} ; HRMS (ED): Exact mass calcd for $\text{C}_{16}\text{H}_{28}\text{S}_2[\text{M}]^+$: 284.1632; found: 284.1626.

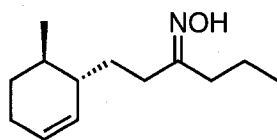


1,4-bis((1S,6R)-6-methylcyclohex-2-enyl)butane ((±)-3.46) and enantiomer were obtained in ~30 % yield during the preparation of compound **(±)-3.45**. TLC R_f 0.91 (30% DCM/hexanes); ^1H NMR (CDCl_3 , 300 MHz) δ 5.71-5.61 (m, 2H), 5.57 (ddd, 2H, $J = 10.1, 4.1$ and 1.9 Hz), 2.03-1.94 (m, 4H), 1.65 (dtd, 4H, $J = 12.5, 4.8$ and 2.8 Hz), 1.58-1.13 (m, 12H), 0.94 (t, 6H, $J = 6.3$ Hz); ^{13}C NMR (CDCl_3 , 75 MHz) δ 131.1 (CH), 126.3 (CH), 42.4 (CH), 33.8 (CH_2), 32.6 (CH), 32.6 (CH), 29.9 (CH_2), 29.9 (CH_2), 26.8 (CH_2), 26.8 (CH_2), 24.5 (CH_2), 24.5 (CH_2), 20.1 (CH_3); IR (film): 3019, 2950, 2925, 2856, 1648, 1458, 1433, 1374, 684 cm^{-1} ; HRMS (EI): Exact mass calcd for $\text{C}_{18}\text{H}_{30}[\text{M}]^+$: 246.2348; found: 246.2331.



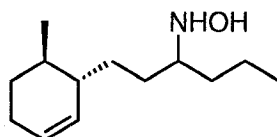
1-((1R,6S)-6-methylcyclohex-2-enyl)hexan-3-one ((±)-3.36) and enantiomer were prepared according to the procedure of Mori *et al.*¹²⁰ To a stirred solution of 2-(2-((1R,6S)-6-methylcyclohex-2-enyl)ethyl)-2-propyl-1,3-dithiane (121 mg, 0.425 mmol, 1.0 equiv.) in 80% aqueous MeCN (29 mL, 0.015 M; 6 mL H_2O and 23 mL MeCN) were added CaCO_3 (426 mg, 4.25 mmol, 10.0 equiv.) and MeI (2.65 mL, 42.5 mmol, 100 equiv.). The mixture was stirred overnight for 23 hours at room temperature. When the reaction was finished, it was diluted with EtOAc and filtered through Celite. H_2O was added to the filtrate and it was extracted with EtOAc (3x). The combined organic extracts were washed with brine, dried over Na_2SO_4 , filtered and carefully evaporated. Purification by column chromatography (2-4% Et_2O /hexanes) gave a colorless liquid (76.5 mg, 0.394 mmol, 93% yield). TLC R_f 0.23 (2% EtOAc/hexanes); ^1H NMR (CDCl_3 , 300 MHz) δ 5.69 (ddd, 1H, $J = 10.1, 5.9$ and 3.6 Hz), 5.47 (ddd, 1H, $J = 10.0, 4.2$ and 2.1 Hz), 2.50-2.27 (m, 4H), 2.02-1.96 (m, 2H), 1.85-1.47 (m, 6H), 1.45-1.20 (m, 2H), 0.96 (d, 3H, $J = 6.4$ Hz), 0.90 (t, 3H, $J = 7.4$ Hz); ^{13}C NMR (CDCl_3 , 75 MHz) δ 211.6 (C_4), 129.9 (CH), 127.5 (CH), 44.8 (CH_2), 41.7 (CH), 39.4 (CH_2),

32.2 (CH), 29.8 (CH₂), 27.2 (CH₂), 24.5 (CH₂), 20.0 (CH₃), 17.3 (CH₂), 13.8 (CH₃); IR (film): 3018, 2959, 2926, 2873, 2838, 1714, 1648, 1457, 1374, 1125 cm⁻¹; HRMS (EI): Exact mass calcd for C₁₃H₂₂O[M]⁺: 194.1671; found: 194.1662.



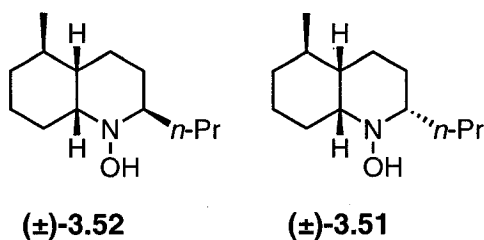
1-((1R,6S)-6-methylcyclohex-2-enyl)hexan-3-one oxime ((±)-3.33) and enantiomer were prepared according to the procedure of Karatholuvhu *et al.*¹²¹ To a solution of 1-(6-methylcyclohex-2-enyl)hexan-3-one (239 mg, 1.23 mmol, 1.0 equiv.) in dried MeOH (15 mL, 0.085 M) and MeCN (1.5 mL, 0.85 M) was added hydroxylamine hydrochloride (94 mg, 1.4 mmol, 1.1 equiv.) and sodium acetate (303 mg, 3.69 mmol, 3.0 equiv.). The solution was stirred at room temperature for 3.5 hours even though it was done by TLC after 1.5 hour. The reaction mixture was evaporated to dryness and then dissolved in EtOAc. A mixture of H₂O and brine (1:1) was added and it was extracted with EtOAc (3x). The combined organic extracts were dried over Na₂SO₄, filtered and evaporated. Purification by column chromatography (10-20% Et₂O/hexanes) gave a colorless oil (242 mg, 1.16 mmol, 94% yield). TLC R_f 0.37 and 0.31 (20% EtOAc/hexanes) because of the two oxime stereoisomers;

Characterization done on mixture of stereoisomers: ¹H NMR (CDCl₃, 300 MHz) δ 8.50 (br s, 1H), 5.75-5.66 (m, 1H), 5.60 (ddd, 0.6H, J = 10.1, 4.0 and 1.9 Hz), 5.54 (ddd, 0.4H, J = 10.1, 4.2 and 2.1 Hz), 2.44-2.06 (m, 4H), 2.01-1.95 (m, 2H), 1.81-1.60 (m, 3H), 1.60-1.38 (4H), 1.38-1.17 (m, 1H), 0.99-0.91 (m, 6H); ¹³C NMR (CDCl₃, 75 MHz) δ 162.1 (C₄), 162.1 (C₄), 130.2 (CH), 130.0 (CH), 127.3 (CH), 127.2 (CH), 42.4 (CH), 41.9 (CH), 36.2 (CH₂), 32.2 (CH), 32.1 (CH), 30.8 (CH₂), 30.0 (CH₂), 29.8 (CH₂), 29.7 (CH₂), 29.6 (CH₂), 29.1 (CH₂), 24.5 (CH₂), 24.5 (CH₂), 24.3 (CH₂), 20.0 (CH₃), 19.6 (CH₂), 19.1 (CH₂), 14.4 (CH₃), 13.9 (CH₃); IR (film): 3231, 3100, 3019, 2959, 2924, 2872, 2842, 1652, 1455, 1435, 1376, 955 cm⁻¹; HRMS (EI): Exact mass calcd for C₁₃H₂₃NO[M]⁺: 209.1780; found: 209.1793.



N-hydroxy-1-((1S,6R)-6-methylcyclohex-2-enyl)hexan-3-amine ((±)-3.34) and enantiomer were prepared according to the procedure of House and Lee^{34(b)} and worked-up using the method of Davison *et al.*¹²² To a solution of the oxime (53.4 mg, 0.255 mmol, 1 equiv.) in MeOH (3.3 mL, 0.078 M) was added a crystal of methyl orange (just enough to render a yellow color to the solution). Sodium cyanoborohydride (17.6 mg, 0.281 mmol, 1.1 equiv.) was then added under inert atmosphere. The yellow solution was stirred at room temperature and a HCl / MeOH (1 : 1) solution was added dropwise so as to keep the solution pink. This kept the pH just below 4.4, above which the solution turned back to yellow. After the solution had stayed pink for 30 min, the reaction was also done by TLC. The mixture was neutralized with a 20% aqueous NaOH solution and then poured into brine. The suspension was extracted with DCM (3x). The combined organic extracts were dried over Na₂SO₄, filtered and evaporated. Purification by column chromatography (60% Et₂O/hexanes) gave a colorless oil (51 mg, 0.241 mmol, 95% yield). TLC *R*_f 0.08 (20% EtOAc/hexanes).

Characterization done on mixture of stereoisomers: ¹H NMR (CDCl₃, 500 MHz) δ 6.45 (br s, 2H), 5.66 (ddd, 1H, *J* = 10.0, 5.9 and 3.5 Hz), 5.56-5.52 (m, 1H), 2.81-2.77 (m, 1H), 1.98-1.97 (m, 2H), 1.74-1.58 (m, 2H), 1.57-1.45 (m, 3H), 1.45-1.21 (m, 7H), 0.95 (d, 3H, *J* = 6.6 Hz), 0.91 (t, 3H, *J* = 6.7 Hz); ¹³C NMR (CDCl₃, 126 MHz) δ 130.5 (CH), 130.5 (CH), 126.8 (CH), 126.8 (CH), 61.7 (CH), 61.7 (CH), 42.4 (CH), 42.4 (CH), 33.7 (CH₂), 33.4 (CH₂), 32.4 (CH), 32.3 (CH), 29.8 (CH₂), 29.8 (CH₂), 29.6 (CH₂), 29.6 (CH₂), 28.0 (CH₂), 27.9 (CH₂), 24.4 (CH₂), 24.4 (CH₂), 20.0 (CH₃), 19.1 (CH₂), 19.0 (CH₂), 14.3 (CH₃); IR (film): 3256, 3020, 2959, 2929, 2868, 1652, 1458, 1431, 1378, 686 cm⁻¹; HRMS (EI): Exact mass calcd for C₁₃H₂₅NO[M]⁺: 211.1936; found: 211.1919.



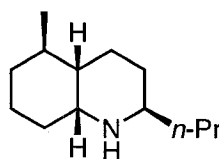
***N*-hydroxy-(2*R*,4*aS*,5*R*,8*aR*)-decahydro-5-methyl-2-propylquinoline ((±)-3.52)** (or ***N*-hydroxy-*epi*-pumiliotoxin C**) and ***N*-hydroxy-(2*S*,4*aS*,5*R*,8*aR*)-decahydro-5-methyl-2-propylquinoline ((±)-3.51)** (or ***N*-hydroxy-pumiliotoxin C**) and their respective enantiomer were cyclized using a variation of the conditions that were developed during our intermolecular Cope-type hydroamination project (chapter 2).³³ *Due to facile oxidation of the hydroxylamine, great care was taken to eliminate traces of oxygen from the reaction mixture. *n*-PrOH and H₂O were distilled under argon prior to use.* In a pressure vessel equipped with a magnetic stirbar was added the hydroxylamine (95.5 mg, 0.452 mmol, 1.0 equiv.). It was then dissolved in a mixture of *n*-PrOH (3.0 mL, 0.15 M) and H₂O (81 μL, 4.5 mmol, 10 equiv.) under argon. The solution was degassed at 0°C by bubbling argon for 10 min. The pressure vessel was capped and it was heated in the microwave at 180°C for 5 hours. After cooling to room temperature, more H₂O was added and it was extracted with EtOAc (2x). The combined organic extracts were dried over Na₂SO₄, filtered and evaporated. Purification by column chromatography (8→16→20→25→40→60% Et₂O/pentane) gave *N*-hydroxy-*epi*-pumiliotoxin C (35.7 mg, 0.169 mmol, 37% yield) in fractions 14-23 with 20% Et₂O/hexanes as eluent and *N*-hydroxy-pumiliotoxin C (8.9 mg, 0.042 mmol, 9% yield) in fractions 5-6 with 8% Et₂O/hexanes as eluent, both as white solids. The unreacted starting hydroxylamine was also found in fractions 25-35 with 60% Et₂O/hexanes as eluent (38.9 mg, 0.184 mmol, 41% yield) as one stereoisomer.

Characterization of ***N*-hydroxy-*epi*-pumiliotoxin C ((±)-3.52)** (although some impurity signals were also evident): TLC *R*_f 0.29 (20% EtOAc/hexanes); ¹H NMR (CDCl₃, 300 MHz) δ 3.47 (d, 1H, *J* = 9.9 Hz), 2.75 (t, 1H, *J* = 9.3 Hz), 2.10-1.10 (m, 17H), 1.04 (d, 3H, *J* = 7.0 Hz), 0.91 (t, 3H, *J* = 7.1 Hz); ¹³C NMR (CDCl₃, 75 MHz) δ 61.5 (CH), 58.6 (CH), 42.0 (CH), 35.5 (CH₂), 33.4 (CH), 30.4 (CH₂), 27.1 (CH₂), 24.5 (CH₂), 19.9 (CH₂), 19.0, 18.0 (CH₂), 14.5 (CH₃), 14.3; IR (film): 3127, 2955, 2933, 2863, 1464,

1371 cm^{-1} ; HRMS (EI): Exact mass calcd for $\text{C}_{13}\text{H}_{25}\text{NO}[\text{M}]^+$: 211.1936; found: 211.1952.

Characterization of *N*-hydroxy-pumiliotoxin C ((±)-3.51): TLC R_f 0.58 (20% EtOAc/hexanes); ^1H NMR (CDCl_3 , 300 MHz) δ 2.73 (br s, 1H), 2.47 (t, 1H, $J = 10.0$ Hz), 2.37 (d, 1H, $J = 14.2$ Hz), 2.05-1.58 (m, 6H), 1.57-1.17 (m, 9H), 1.08-0.94 (m, 1H), 0.92 (t, 3H, $J = 7.2$ Hz), 0.81 (d, 3H, $J = 6.5$ Hz); ^{13}C NMR (CDCl_3 , 75 MHz) δ 69.0 (CH), 67.3 (CH), 44.7 (CH), 35.9 (CH_2), 35.2 (CH_2), 29.0 (CH_2), 28.5 (CH), 26.3 (CH_2), 25.9 (CH_2), 20.8 (CH_2), 19.9 (CH_3), 18.9 (CH_2), 14.4 (CH_3); IR (film): 3412, 3356, 2963, 2952, 2928, 2872, 2859, 2823, 1454, 1443 cm^{-1} ; HRMS (EI): Exact mass calcd for $\text{C}_{13}\text{H}_{25}\text{NO}[\text{M}]^+$: 211.1936; found: 211.1936.

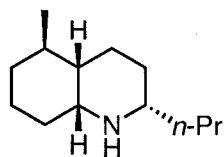
Characterization of unreacted starting hydroxylamine as one stereoisomer ((*S*)-*N*-hydroxy-1-((1*S*,6*R*)-6-methylcyclohex-2-enyl)hexan-3-amine) ((±)-3.49): TLC R_f 0.08 (20% EtOAc/hexanes); ^{13}C NMR (CDCl_3 , 75 MHz) δ 130.6 (CH), 126.9 (CH), 61.8 (CH), 42.4 (CH), 33.5 (CH_2), 32.4 (CH), 29.8 (CH_2), 29.7 (CH_2), 28.0 (CH_2), 24.5 (CH_2), 20.1 (CH_3), 19.0 (CH_2), 14.3 (CH_3).



((±)-2-*Epi*-pumiliotoxin C (or (2*R*,4*aS*,5*R*,8*aR*)-decahydro-5-methyl-2-propylquinoline) ((±)-3.20) and enantiomer were prepared according to the procedure of Walts and Roush.¹²³ *N*-hydroxy-*epi*-pumiliotoxin C (35.7 mg, 0.169 mmol, 1.0 equiv.) was dissolved in a 10 M AcOH aqueous solution (4 mL, 0.04 M). The mixture was heated to 55°C and then zinc dust (110 mg, 1.69 mmol, 10.0 equiv.) was added with vigorous stirring. An additional portion of zinc dust (55 mg, 0.84 mmol, 5.0 equiv.) was added after 40 min. After 4 hours, TLC analysis revealed complete consumption of the starting material. The reaction mixture was cooled, diluted with 13 mL of H_2O and basified to pH 14 by addition of 6 M KOH. The solution was extracted with CHCl_3 (5x 25 mL). The combined organic extracts were dried over Na_2SO_4 , filtered and evaporated. Purification by column chromatography with basic alumina (300 : 1 ratio of alumina/product)¹²⁴ (0-100% EtOAc/ CHCl_3) gave 2-*epi*-pumiliotoxin C as the free

base as a white solid (13.5 mg, 0.0691 mmol, 41% yield) in fractions 10-23 with 20-100% EtOAc/CHCl₃ as eluent. TLC R_f 0.06 (10% MeOH/EtOAc); ¹H NMR (CDCl₃, 300 MHz) δ 3.12 (dt, 1H, J = 10.2 and 4.1 Hz), 2.86-2.73 (m, 1H), 2.28 (br s, 1H), 1.91-1.63 (m, 4H), 1.62-1.46 (m, 4H), 1.46-1.22 (m, 6H), 1.20-1.03 (m, 2H), 0.98 (d, 3H, J = 7.2 Hz), 0.89 (t, 3H, J = 7.0 Hz); ¹³C NMR (CDCl₃, 75 MHz) δ 50.0 (CH), 49.5 (CH), 41.7 (CH), 38.2 (br CH₂), 32.5 (br CH₂), 31.2 (br CH₂), 28.1 (br CH₂), 25.1 (br CH₂), 20.4 (CH₂), 19.3 (CH₃), 19.2 (CH₂), 14.2 (CH₃). Spectral ¹H and ¹³C NMR data were found to be in good agreement with those in the literature.⁷⁴

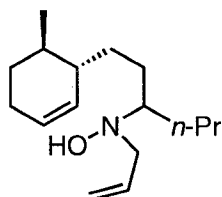
(±)-2-Epi-pumiliotoxin C hydrochloride salt ((±)-3.72); The free amine was converted into its hydrochloride salt by bubbling dry HCl gas for 25 min in a MeOH solution. ¹H NMR (CDCl₃, 500 MHz) δ 9.44-9.25 (br m, 1H), 9.23-9.02 (br m, 1H), 3.64-3.53 (m, 1H), 3.27-3.10 (m, 1H), 2.06-1.14 (m, 16H), 1.02 (d, 3H, J = 7.0 Hz), 0.93 (t, 3H, J = 7.3); ¹³C NMR (CDCl₃, 75 MHz) δ 51.3 (CH), 51.2 (CH), 38.3 (CH), 34.1 (br CH₂), 31.9 (br CH), 29.6 (CH₂), 26.9 (br CH₂), 23.8 (br CH₂), 23.2 (br CH₂), 19.6 (CH₂), 18.9 (CH₂), 18.8 (CH₃), 13.8 (CH₃).



(±)-Pumiliotoxin C (or **(±)-(2S,4aS,5R,8aR)-decahydro-5-methyl-2-propylquinoline ((±)-3.5)**) and enantiomer were prepared according to the same procedure of Walts and Roush¹²³ as described previously for epi-pumiliotoxin C. Purification by column chromatography with basic alumina (300 : 1 ratio of alumina/product)¹²⁴ (0-50% EtOAc/CHCl₃) gave pumiliotoxin C as the free base as a white solid (3.5 mg, 0.018 mmol, 92% yield) in fractions 2-9 with 0-20% EtOAc/CHCl₃ as eluent. TLC R_f 0.12 (10% MeOH/EtOAc); ¹H NMR (CDCl₃, 300 MHz) δ 2.90-2.85 (m, 1H), 2.62-2.49 (m, 1H), 2.03-1.03 (m, 17H), 0.90 (t, 3H, J = 7.1 Hz), 0.84 (d, 3H, J = 6.6 Hz). Spectral ¹H NMR data were found to be in good agreement with those in the literature.⁷⁵

(±)-Pumiliotoxin C hydrochloride salt ((±)-3.27); The free amine was converted into its hydrochloride salt by bubbling dry HCl gas for 25 min in a MeOH solution. ¹H

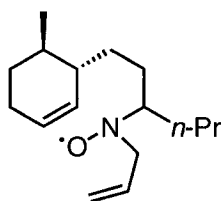
NMR (CDCl₃, 500 MHz) δ 9.70-9.52 (br m, 1H), 8.39-8.15 (br m, 1H), 3.31 (d, 1H, J = 10.8 Hz), 2.97 (dd, 1H, J = 10.9 and 10.6 Hz), 2.54-0.99 (m, 16H), 0.95-0.89 (m, 6H); ¹³C NMR (CDCl₃, 75 MHz) δ 60.0, 58.0, 40.8, 34.8, 34.3, 29.1, 27.2, 25.2, 23.1, 20.6, 19.8, 19.1, 13.7). Spectral ¹H and ¹³C NMR data were found to be in good agreement with those in the literature;⁷⁶ although some impurity signals were also evident.



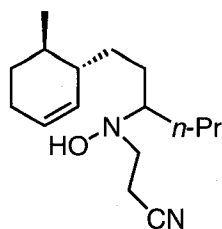
***N*-allyl-*N*-hydroxy-1-((1*S*,6*R*)-6-methylcyclohex-2-enyl)hexan-3-amine ((±)-3.62)**

and enantiomer were prepared according to a procedure being developed in the Beauchemin group by Joffré Bourgeois.⁶⁸ To a solution of the hydroxylamine (81.2 mg, 0.384 mmol, 1.0 equiv.) in THF (0.4 mL, 1 M) was added K₂CO₃ (53 mg, 0.84 mg, 1.0 equiv.) under argon. Distilled allyl bromide (166 μ L, 1.92 mmol, 5.0 equiv.) was then added dropwise very slowly at room temperature. After 3 hours, even though the reaction was not finished by TLC analysis, the reaction was stopped to avoid possible O-alkylation or dialkylation. Et₂O was added to the mixture that was then filtered and evaporated. Purification by column chromatography (4-20% Et₂O/hexanes) gave a colorless oil (27.6 mg, 0.110 mmol, 29% yield). TLC R_f 0.58 (20% EtOAc/hexanes); ¹H NMR (CDCl₃, 300 MHz) δ 6.07 (br s, 1H), 5.95 (ddtd, 1H, J = 10.0, 8.0, 6.4 and 1.6 Hz), 5.71-5.65 (m, 1H), 5.55 (ddt, 1H, J = 9.8, 5.4 and 2.1 Hz), 5.23 (dd, 1H, J = 17.4 and 0.9 Hz), 5.17 (dd, 1H, J = 10.2 and 1.0 Hz), 3.39 (d, 2H, J = 6.5 Hz), 2.67-2.64 (m, 1H), 2.01-1.95 (m, 2H), 1.79-1.21 (m, 12H), 0.95 (d, 3H, J = 6.5 Hz), 0.94-0.89 (m, 3H); ¹³C NMR (CDCl₃, 75 MHz) δ 134.6 (CH), 134.5 (CH), 130.8 (CH), 130.7 (CH), 126.8 (CH), 126.8 (CH), 118.2 (CH₂), 118.2 (CH₂), 66.0 (CH), 66.0 (CH), 65.6 (w CH), 58.2 (CH₂), 58.2 (CH₂), 42.5 (CH), 32.4 (CH), 32.2 (CH), 32.1 (CH₂), 32.0 (CH₂), 30.6 (CH₂), 30.5 (CH₂), 29.9 (CH₂), 29.8 (CH₂), 29.3 (w CH₂), 29.0 (w CH₂), 26.2 (CH₂), 25.9 (CH₂), 24.5 (CH₂), 24.5 (CH₂), 23.0 (w CH₂), 20.1 (CH₃), 20.0 (CH₂), 19.9 (CH₂), 14.4 (CH₃), 14.0 (w CH₃) (where possibly rotamer signals were also evident and therefore reported); IR (film): 3252, 3081, 3024, 2955, 2925, 2872, 1648, 1458,

987, 919 cm^{-1} ; HRMS (EI): Exact mass calcd for $\text{C}_{16}\text{H}_{29}\text{NO}[\text{M}]^+$: 251.2249; found: 251.2259.



***N*-allyl-*N*-oxy-radical-1-((1*S*,6*R*)-6-methylcyclohex-2-enyl)hexan-3-amine ((±)-3.66)** and enantiomer were prepared according to a procedure being developed in the Beauchemin group by Isabelle Dion.⁶⁸ These reaction conditions worked on the cyclization of her molecule during her Cope-type hydroamination key-step. A solution of *N*-allyl-hydroxylamine (27.6 mg, 0.110 mmol, 1.0 equi.v) in C_6D_6 (1 mL, 0.1 M) in a sealed tube was degassed by bubbling argon for 15 min. The mixture was then heated to 150°C for 9 hours. The solvent was evaporated and purification by column chromatography (20-100% Et_2O /hexanes) gave a colorless oil as the major product (11 mg, 0.044 mmol, 40% yield). TLC R_f 0.14 (20% EtOAc /hexanes); ^1H NMR (CDCl_3 , 300 MHz) δ 5.92 (tdd, 1H, $J = 16.3, 10.2$ and 6.1 Hz), 5.67 (ddd, 1H, $J = 9.4, 5.8$ and 3.4 Hz), 5.54 (ddd, 1H, $J = 10.0, 4.5$ and 2.8 Hz), 5.18 (ddd, 1H, $J = 17.2, 3.1$ and 1.6 Hz), 5.08 (dd, 1H, $J = 10.2$ and 1.0 Hz), 3.24 (ap d, 2H, $J = 6.2$ Hz), 2.59-2.48 (m, 1H), 2.04-1.94 (m, 2H), 1.77-1.14 (m, 12H), 0.97-0.85 (m, 6H) (^1H NMR spectra contaminated with Et_2O signals since further evaporation led to the appearance of new peaks); ^{13}C NMR (CDCl_3 , 75 MHz) δ 135.5 (br CH), 130.6 (CH), 130.6 (CH), 127.0 (CH), 126.9 (CH), 117.2 (br CH_2), 56.8 (CH), 56.7 (CH), 49.1 (CH_2), 42.4 (CH), 42.4 (CH), 35.4 (CH_2), 35.2 (CH_2), 32.4 (CH), 32.3 (CH), 29.9 (CH_2), 29.2 (CH_2), 29.0 (CH_2), 24.5 (CH_2), 20.1 (CH_3), 18.9 (CH_2), 18.7 (CH_2), 14.3 (CH_3); IR (film): 3081, 3020, 2955, 2925, 2872, 1735, 1640, 1458, 990, 914 cm^{-1} . ESR confirmed the presence of a radical (see Figure 3.1): $a_N \approx 12$ G, $a_H \approx 7$ G, $\text{FREQ} = 9110.626$ MHz, $\text{POWER} = 2.0$ mW, $\text{FIELD CENTER} = 324.000$ mT, $\text{ACCUM} : 30$, $\text{Width} = 0.0500$ mT, $\text{TIME CONSTANT} : \text{CH1} = 0.1$)

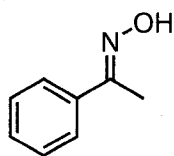


3-(N-hydroxy-N-(1-((1S,6R)-6-methylcyclohex-2-enyl)hexan-3-

yl)amino)propanenitrile ((±)-3.75) and enantiomer were prepared according to the procedure of Renard and Ghosez¹²⁵ except that the reaction solvent was changed and Et₃N was not necessary in this case. Freshly distilled acrylonitrile (8.0 μL, 0.12 mmol, 1.0 equiv.) was added dropwise to a solution of the hydroxylamine (26 mg, 0.12 mmol, 1.0 equiv.) in distilled *n*-PrOH (250 μL, 0.5 M) under argon. The reaction mixture was stirred at room temperature for 10 min. H₂O was added and it was extracted with Et₂O (3x). The combined organic extracts were washed with brine, dried over Na₂SO₄, filtered and evaporated. Purification by column chromatography (20% Et₂O/hexanes) gave the product (29.7 mg, 0.112 mmol, 91% yield). TLC *R*_f 0.39 (20% EtOAc/hexanes); ¹H NMR (CDCl₃, 300 MHz) δ 5.70 (dtd, 1H, *J* = 11.4, 3.7 and 2.0 Hz), 5.56 (ddt, 1H, *J* = 10.1, 4.4 and 2.2 Hz), 4.96 (br s, 1H), 2.98 (ap t, 2H, *J* = 6.5 Hz), 2.75- 2.64 (m, 1H), 2.70 (ap t, 2H, *J* = 6.3 Hz), 2.04-1.97 (m, 2H), 1.80-1.20 (m, 12H), 1.01-0.90 (m, 6H); ¹³C NMR (CDCl₃, 75 MHz) δ 130.5 (CH), 127.1 (CH), 127.0 (CH), 118.8 (C₄), 67.5 (CH), 67.5 (CH), 67.2 (w CH), 50.4 (CH₂), 50.4 (CH₂), 50.4 (w CH₂), 42.4 (CH), 42.4 (CH), 32.3 (CH), 32.3 (CH), 32.0 (CH₂), 31.9 (CH₂), 30.5 (CH₂), 30.4 (CH₂), 29.9 (CH₂), 29.8 (CH₂), 29.3 (w CH₂), 28.9 (w CH₂), 26.3 (CH₂), 25.9 (CH₂), 24.5 (CH₂), 24.5 (CH₂), 22.9 (w CH₂), 20.1 (CH₃), 20.0 (CH₂), 19.9 (CH₂), 16.7 (CH₂), 14.3 (CH₃), 14.0 (w CH₃) (where possibly rotamer signals were also evident and therefore reported); IR (film): 3446, 3024, 2959, 2933, 2876, 2256, 1648, 1458, 1378 cm⁻¹.

ANNEXE

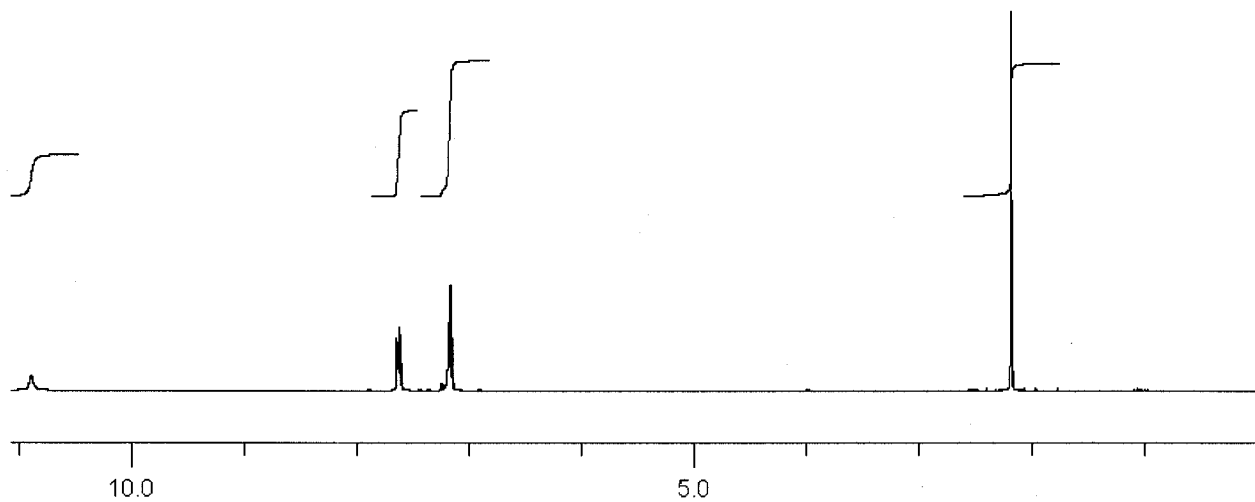
Spectres RMN



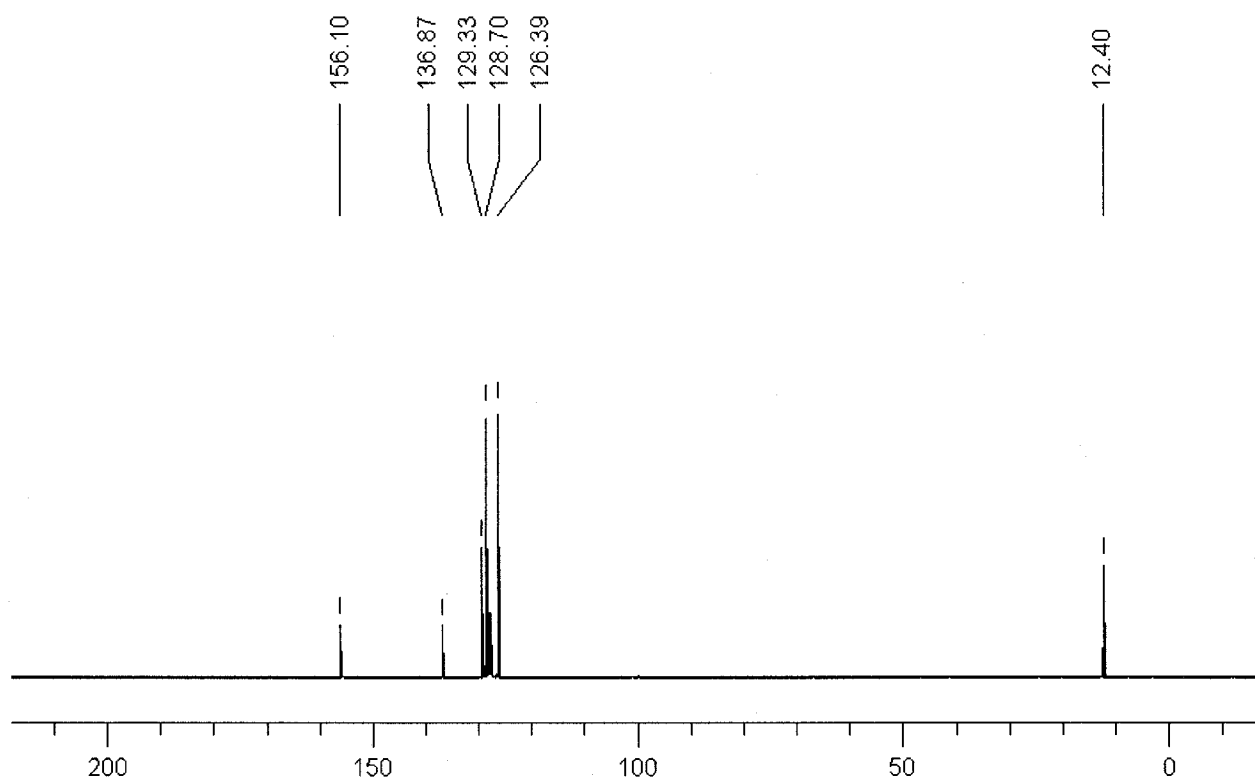
(E)-2.3

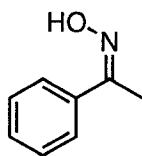
acetophenone oxime (Table 2.7, Entry 1, M)

^1H NMR (C_6D_6 , 300 MHz)



^{13}C NMR (C_6D_6 , 75 MHz)

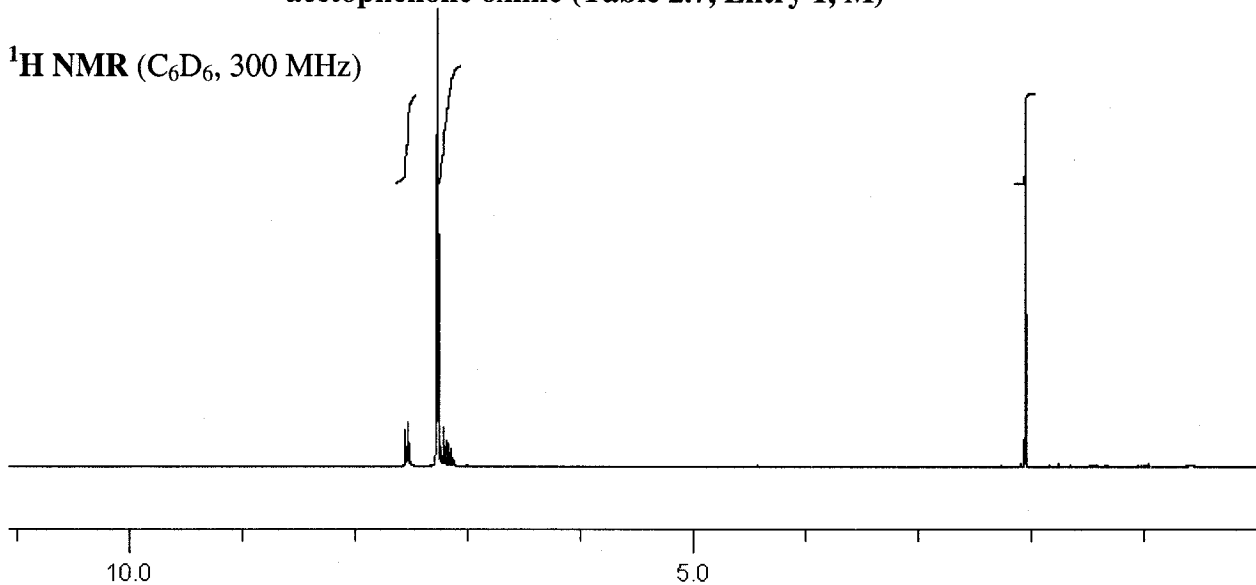




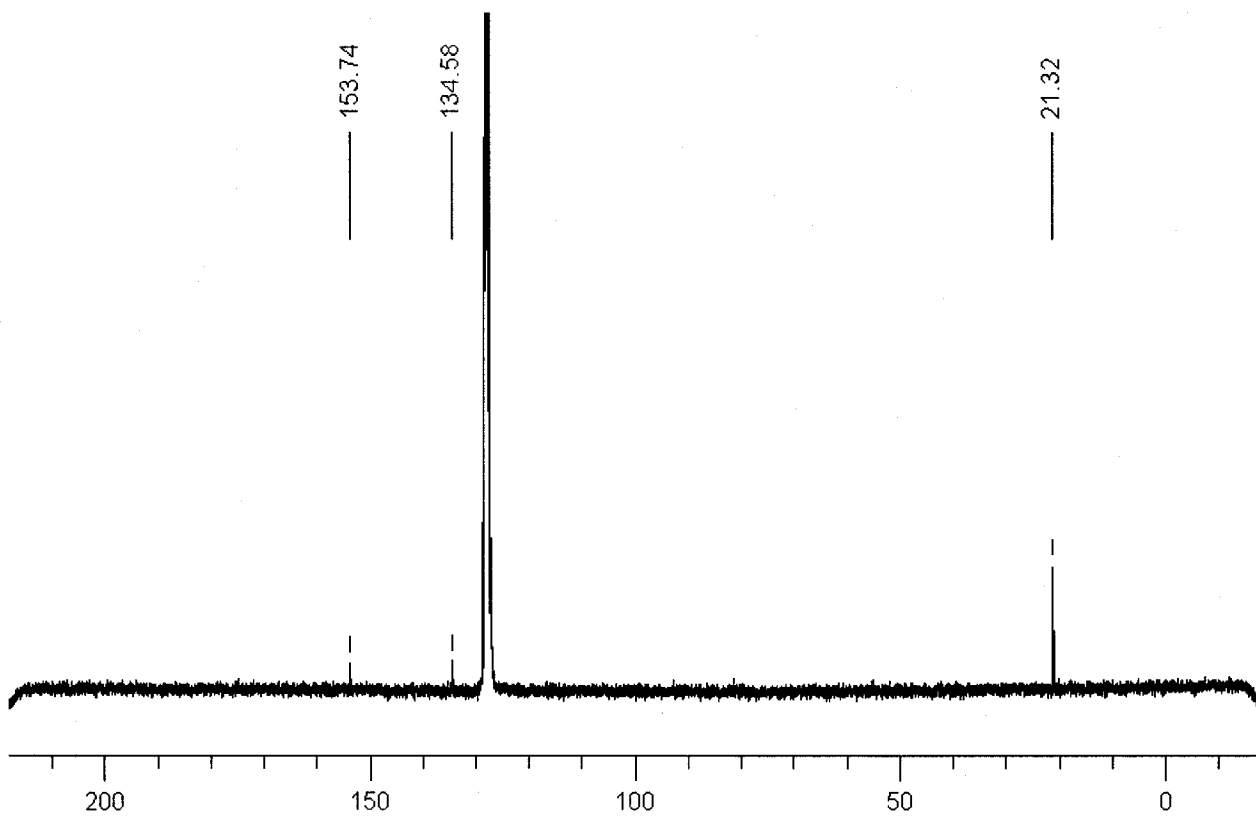
(Z)-2.3

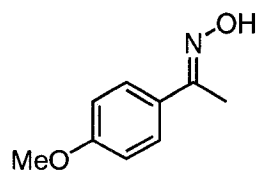
acetophenone oxime (Table 2.7, Entry 1, M)

$^1\text{H NMR}$ (C_6D_6 , 300 MHz)



$^{13}\text{C NMR}$ (C_6D_6 , 75 MHz)

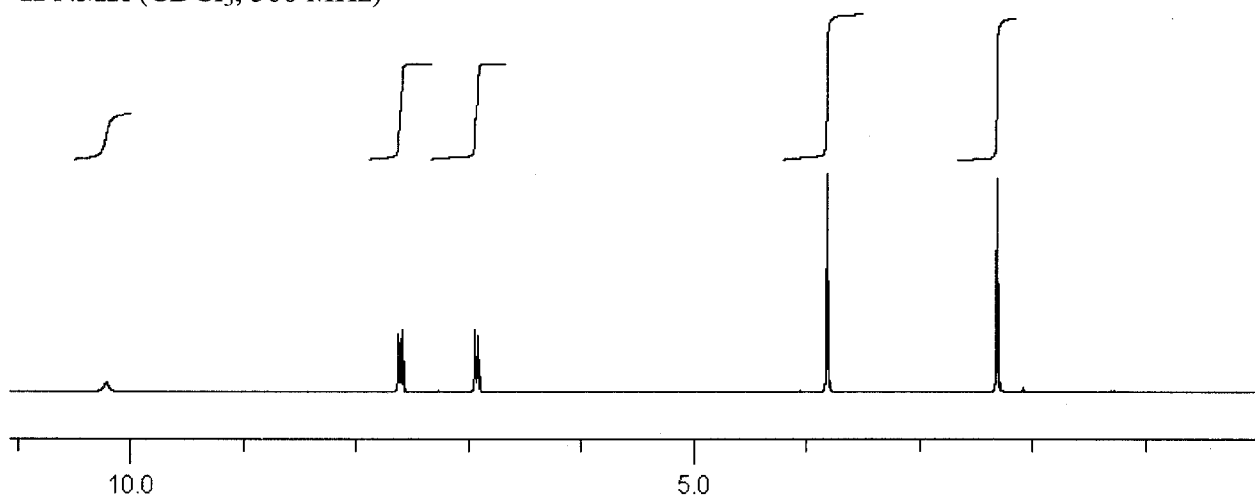




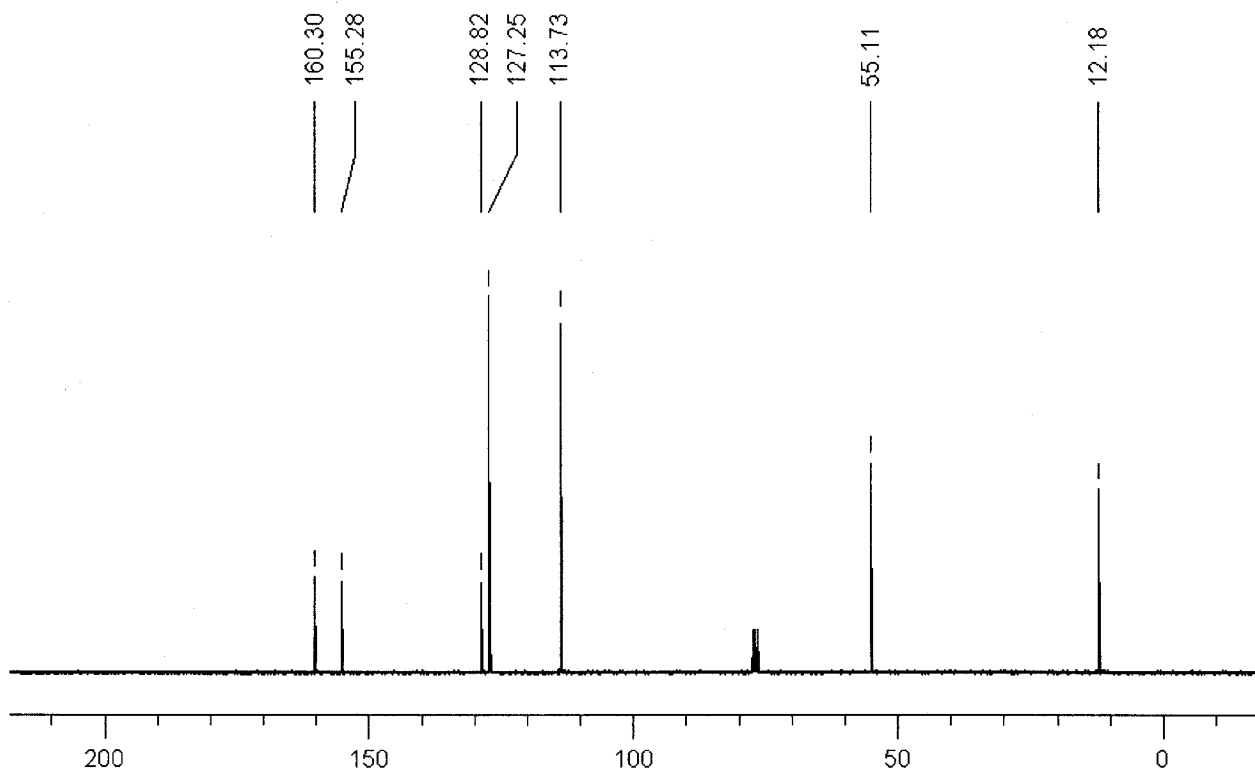
(E)-2.20

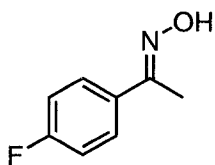
1-(4-methoxyphenyl)ethanone oxime (Table 2.7, Entry 2, M)

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3 , 300 MHz)



$^{13}\text{C NMR}$ (CDCl_3 , 75 MHz)

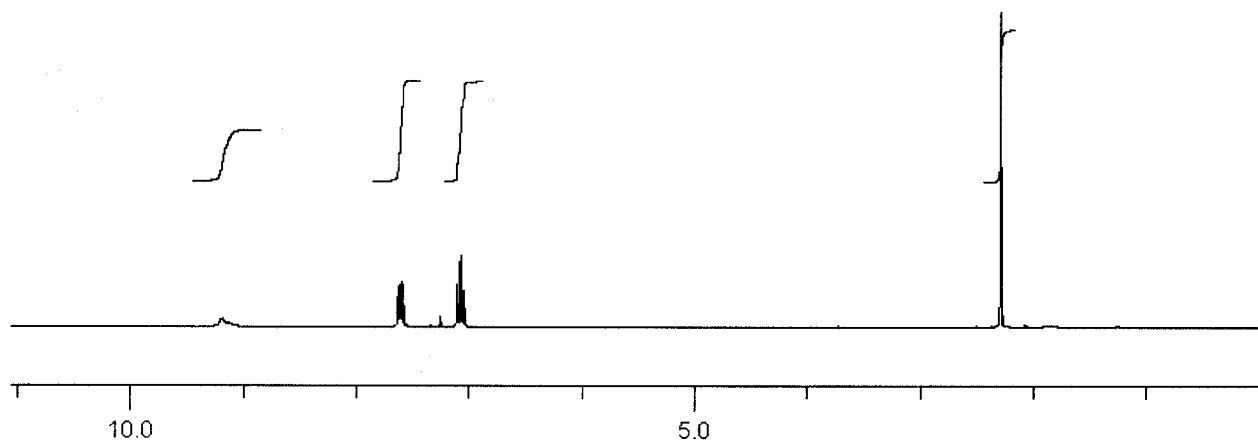




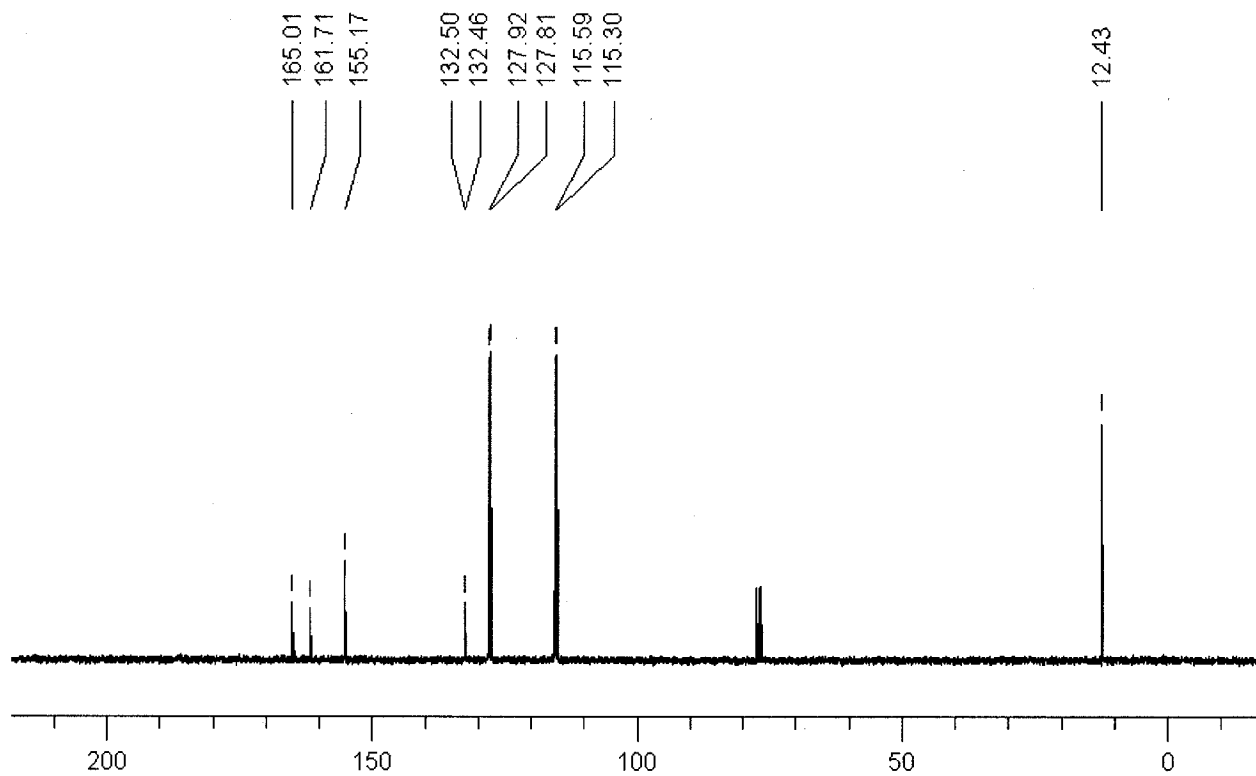
(E)-2.12

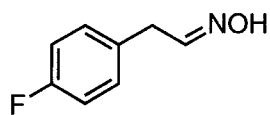
1-(4-fluorophenyl)ethanone oxime (Table 2.7, Entry 3, M)

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3 , 300 MHz)



$^{13}\text{C NMR}$ (CDCl_3 , 75 MHz)

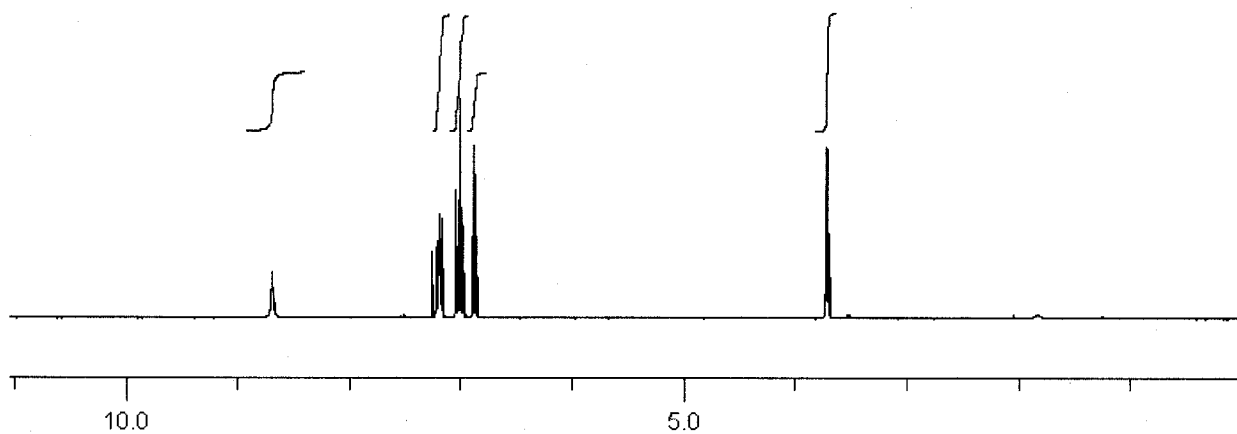




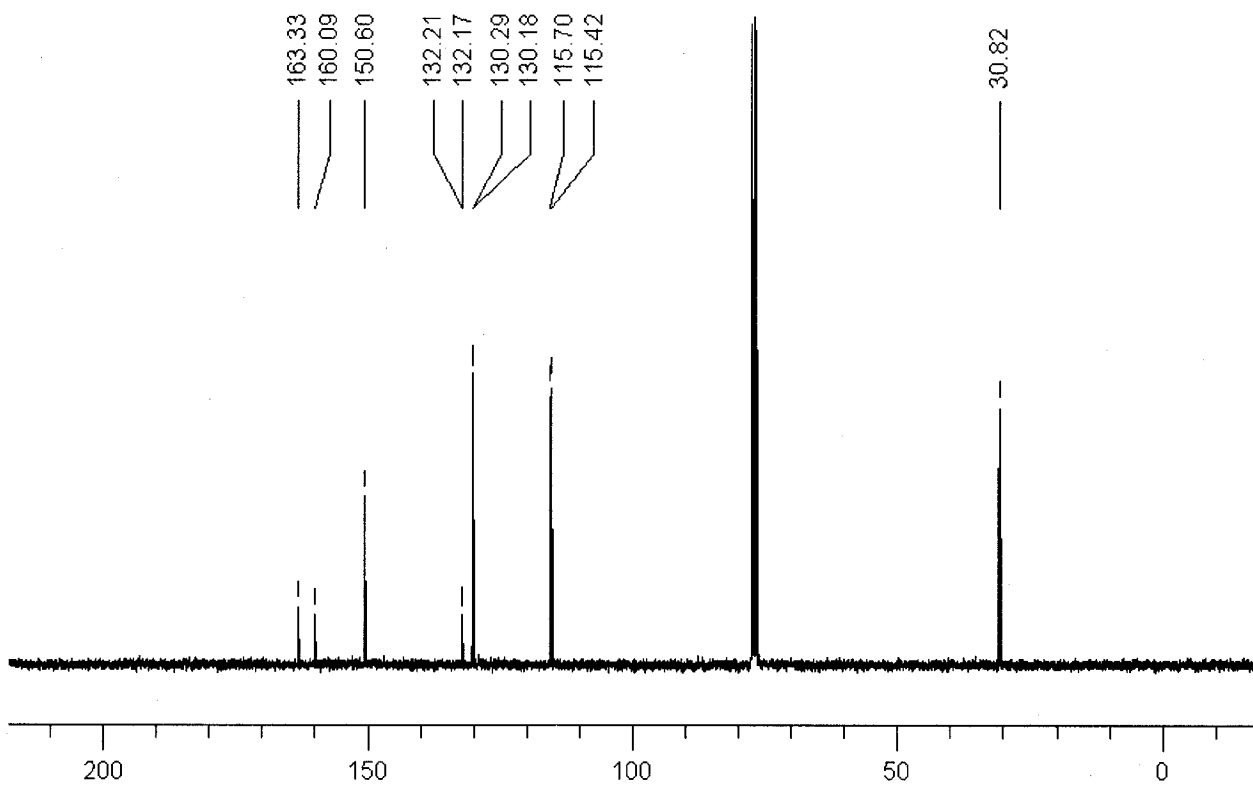
2.22

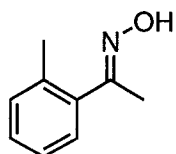
2-(4-fluorophenyl)acetaldehyde oxime (Table 2.7, Entry 3, AM)

^1H NMR (CDCl_3 , 300 MHz)



^{13}C NMR (CDCl_3 , 75 MHz)

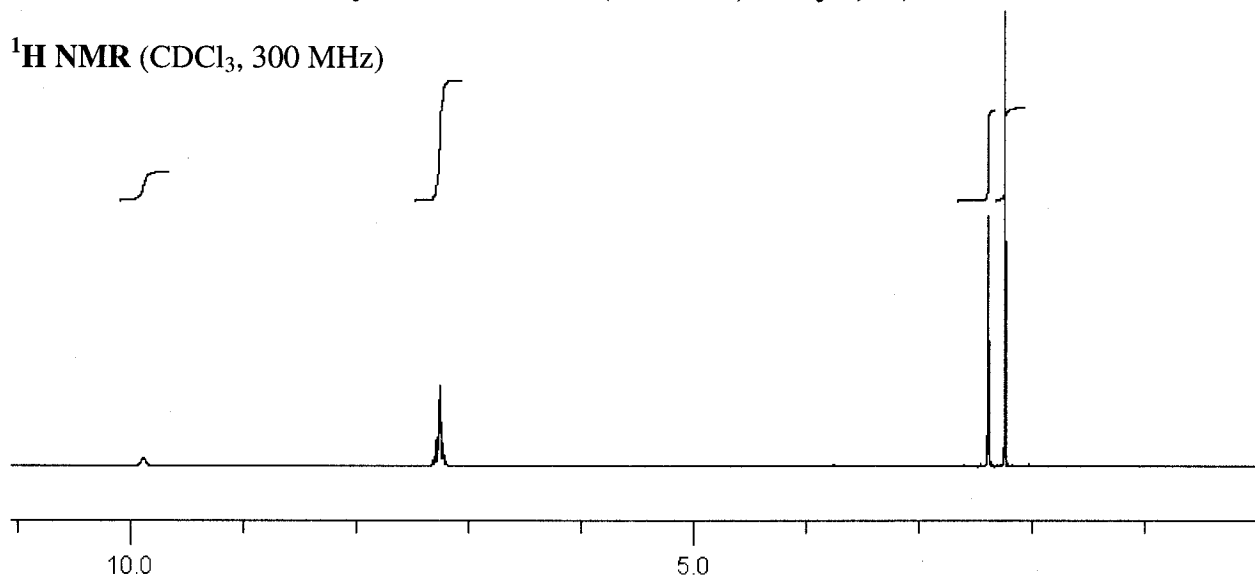




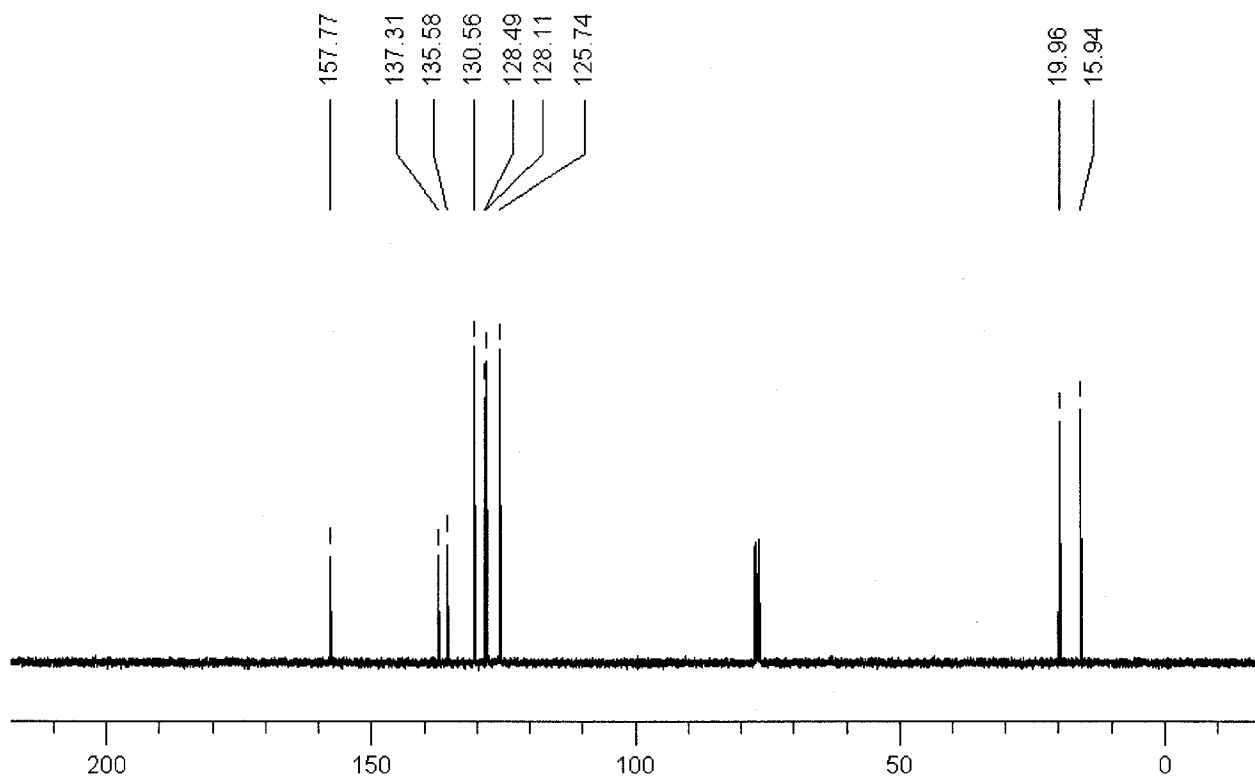
(E)-2.10

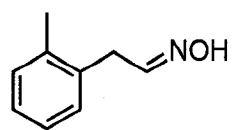
1-*o*-tolylethanone oxime (Table 2.7, Entry 4, M)

¹H NMR (CDCl₃, 300 MHz)



¹³C NMR (CDCl₃, 75 MHz)

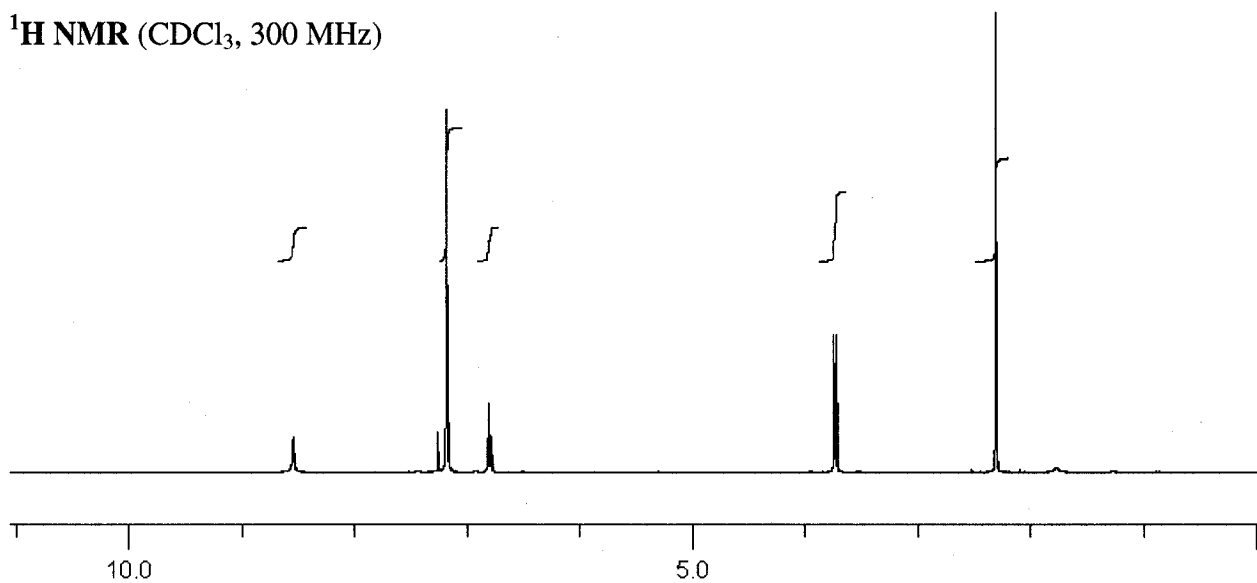




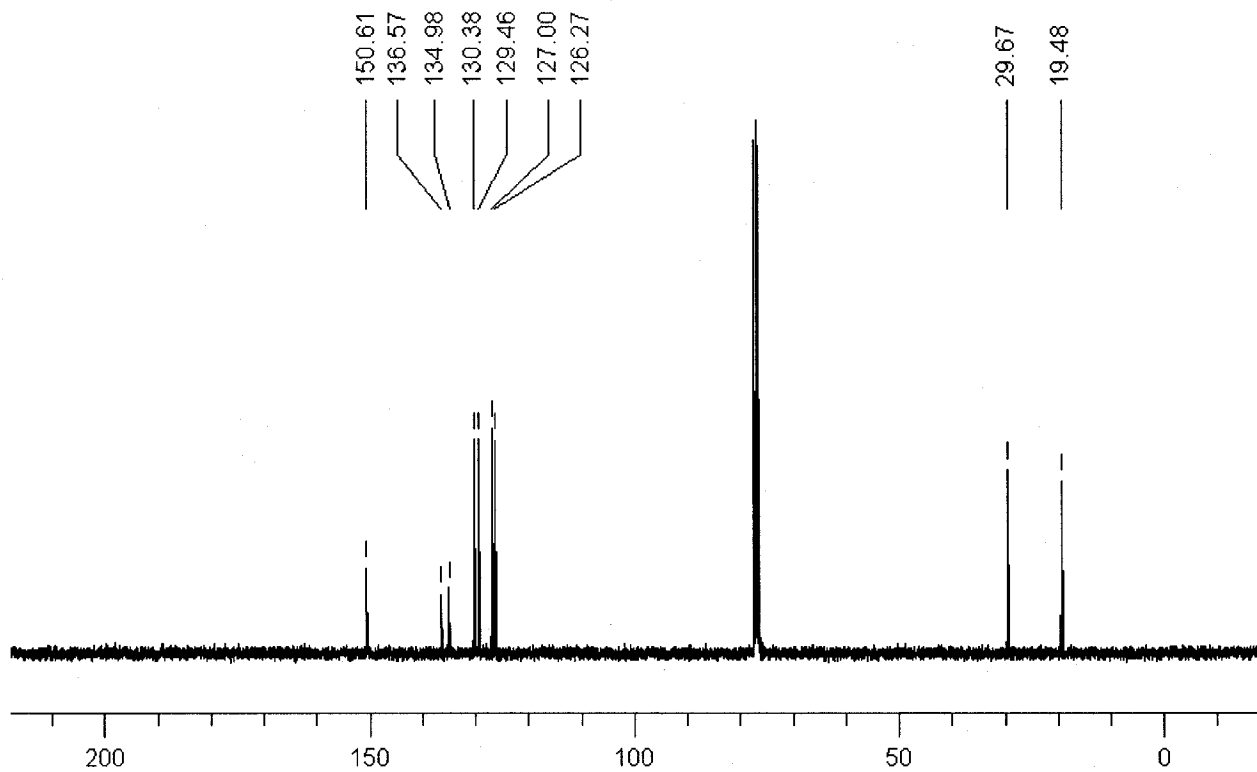
2.23

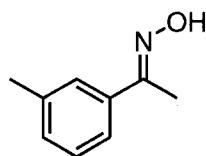
2-*o*-tolylacetaldehyde oxime (Table 2.7, Entry 4, AM)

¹H NMR (CDCl₃, 300 MHz)



¹³C NMR (CDCl₃, 75 MHz)

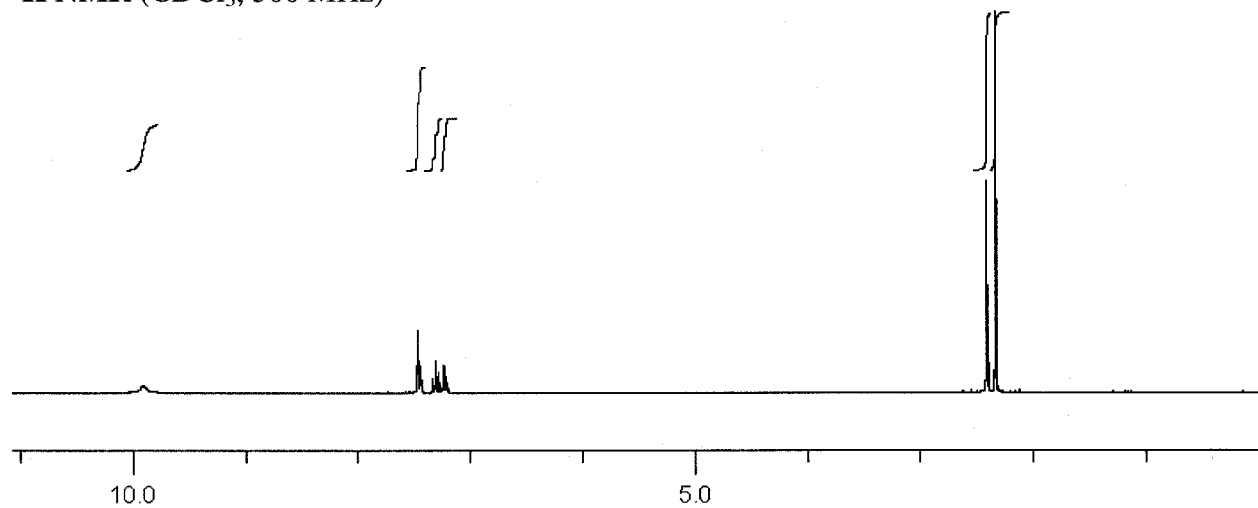




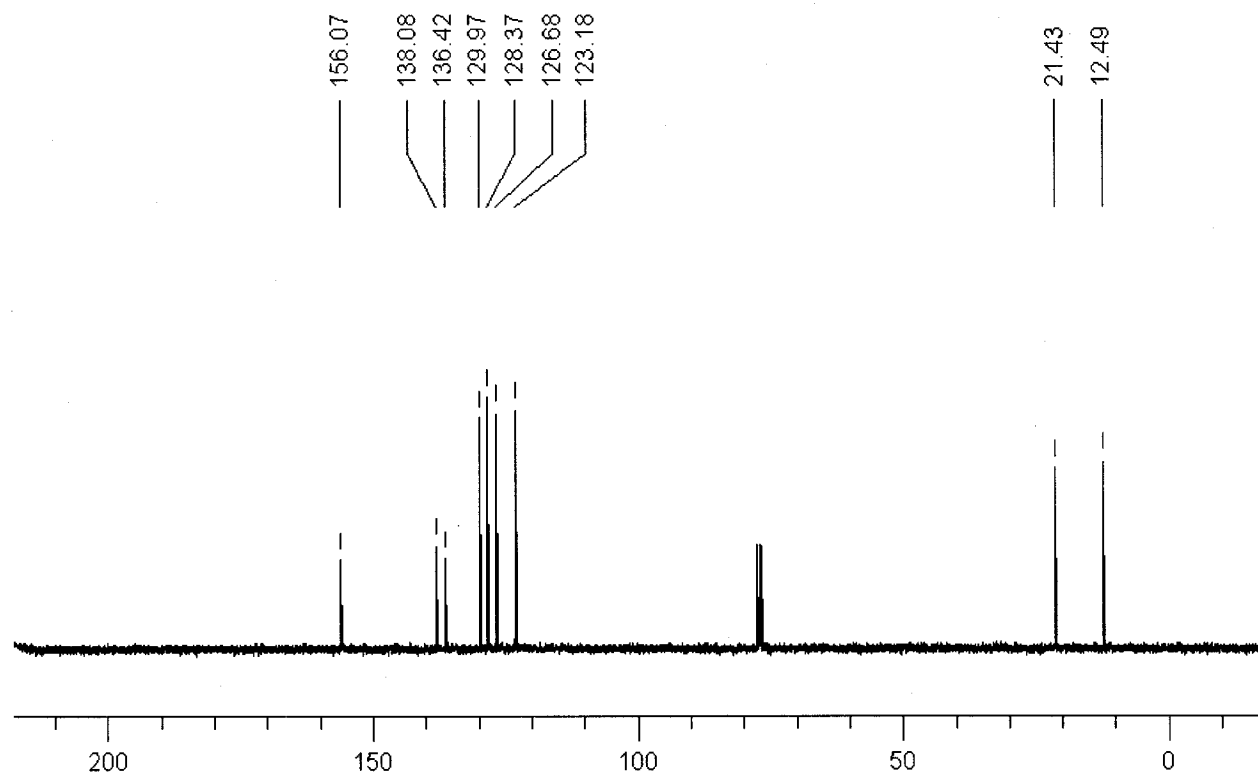
(E)-2.11

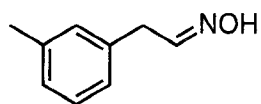
1-*m*-tolylethanone oxime (Table 2.7, Entry 5, M)

^1H NMR (CDCl_3 , 300 MHz)



^{13}C NMR (CDCl_3 , 75 MHz)

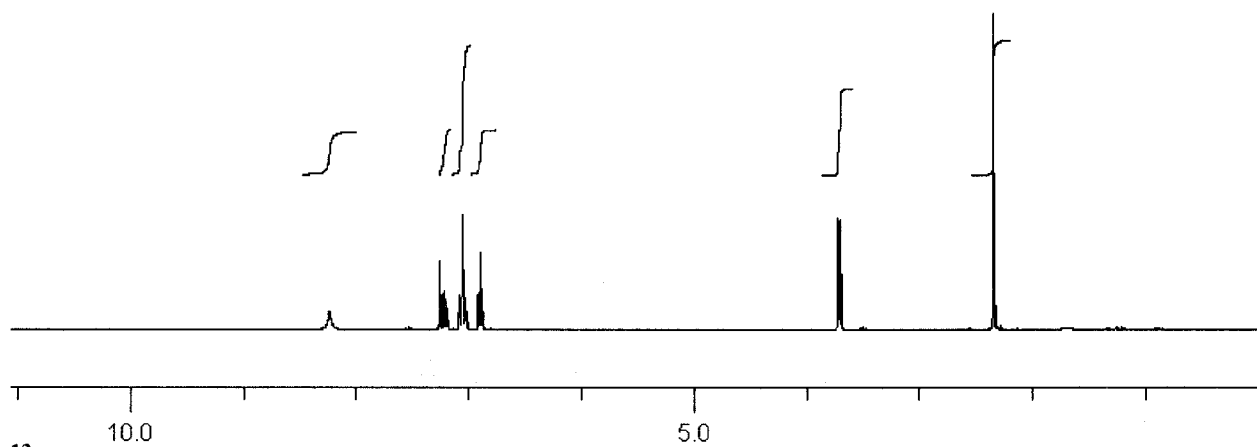




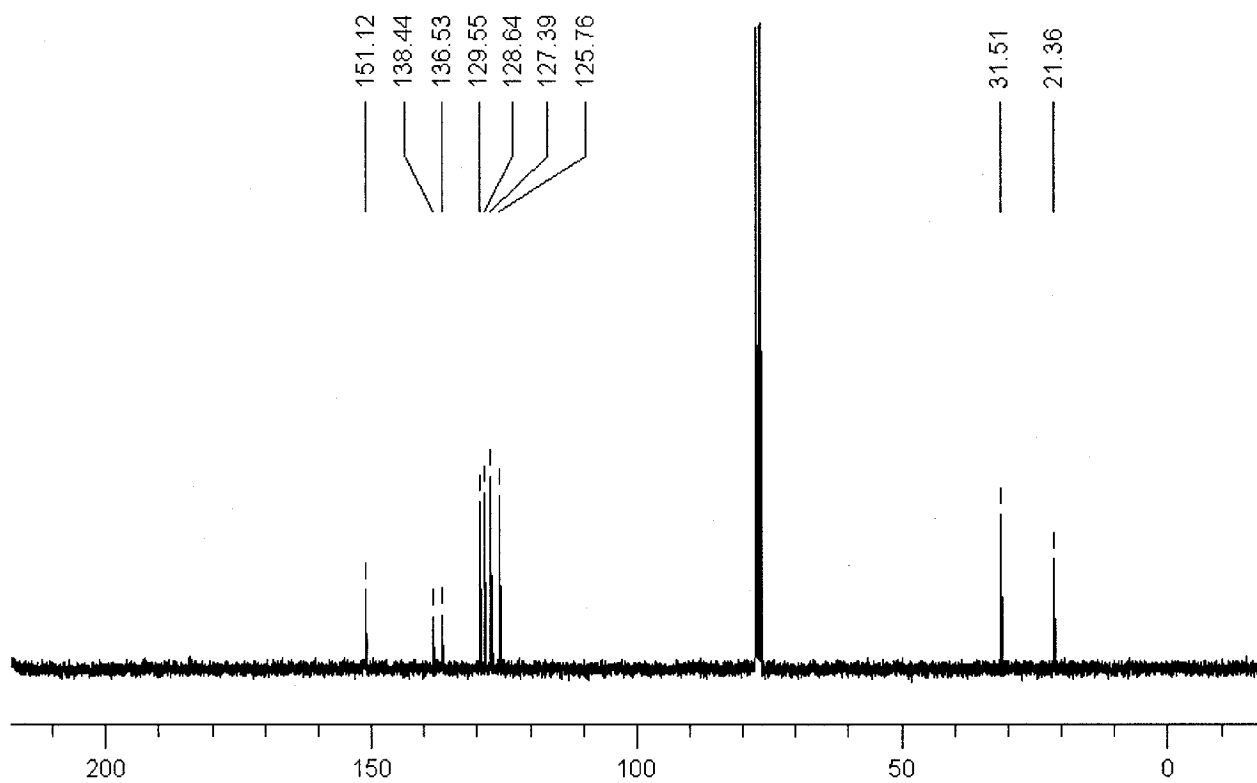
2.24

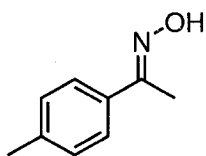
2-*m*-tolylacetaldehyde oxime (Table 2.7, Entry 5, AM)

^1H NMR (CDCl_3 , 300 MHz)



^{13}C NMR (CDCl_3 , 75 MHz)

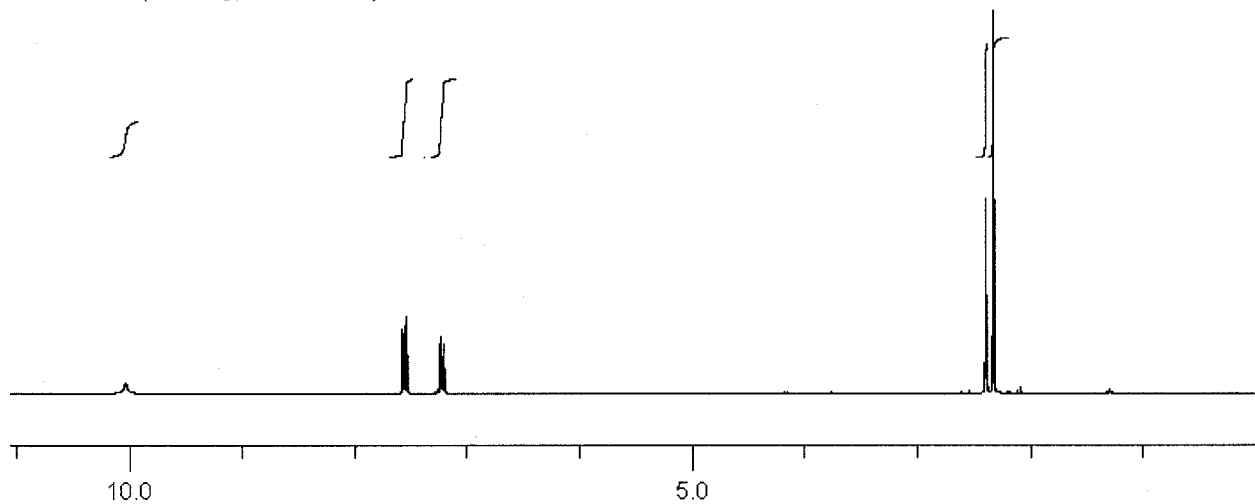




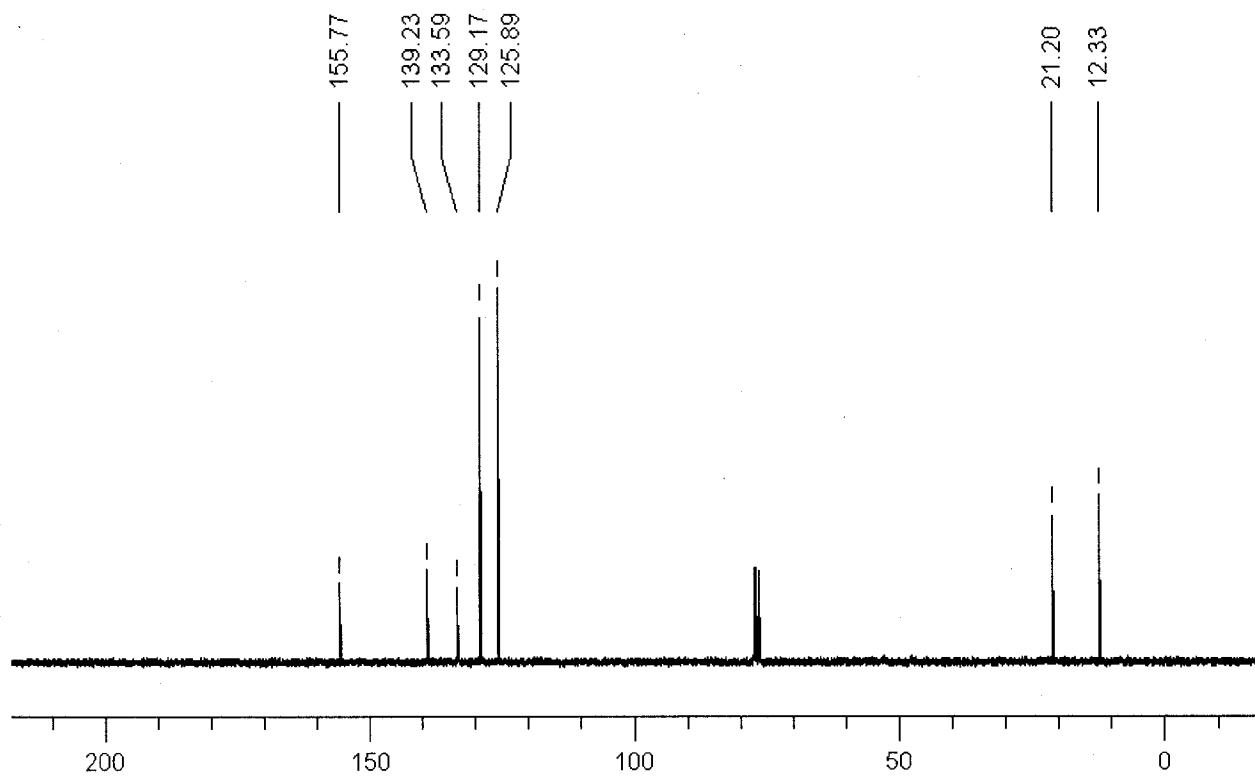
(E)-2.26

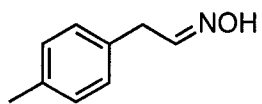
1-*p*-tolylethanone oxime (Table 2.7, Entry 6, M)

¹H NMR (CDCl₃, 300 MHz)



¹³C NMR (CDCl₃, 75 MHz)

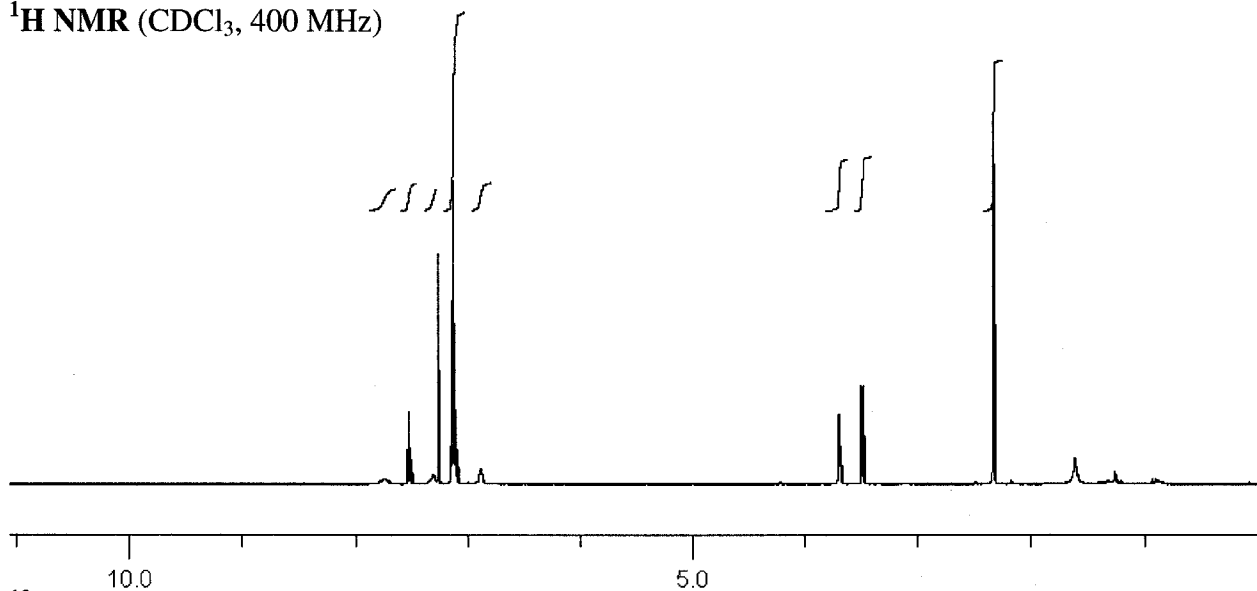




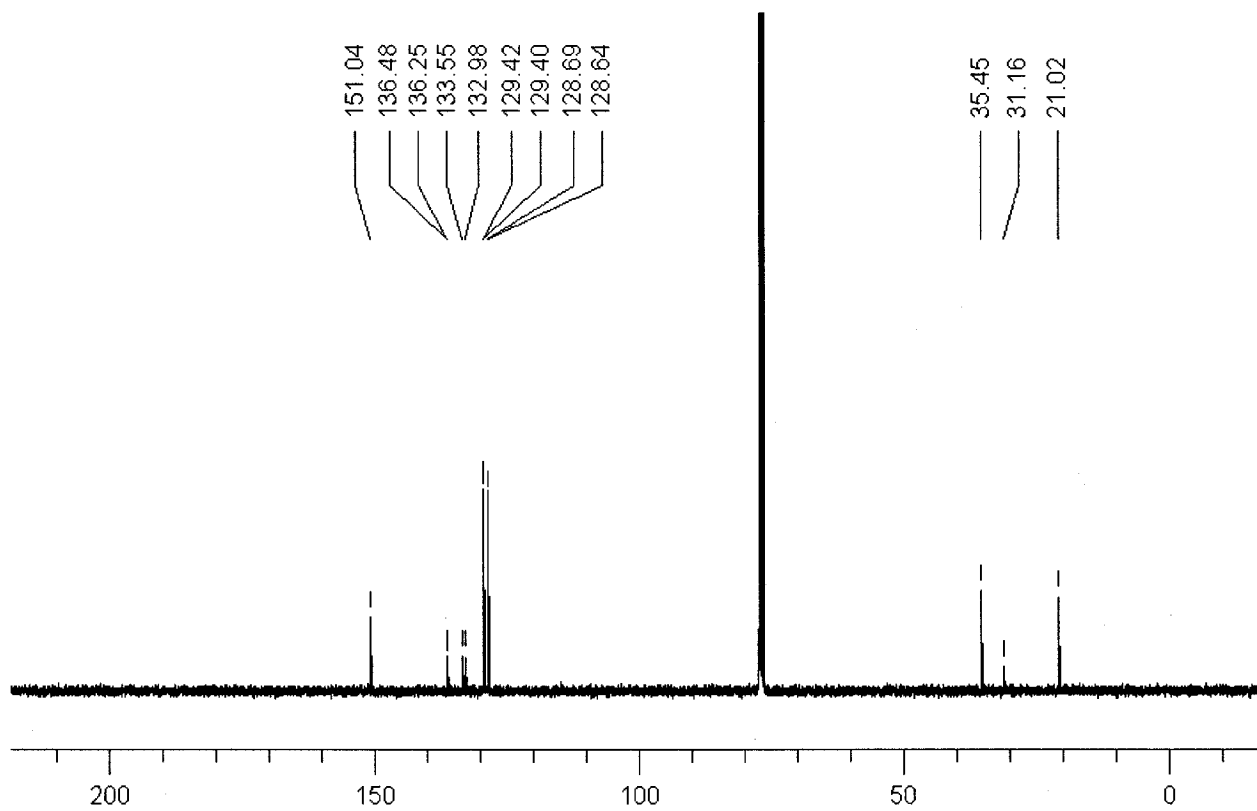
2.27

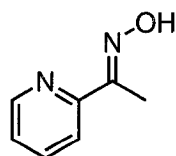
2-*p*-tolylacetaldehyde oxime (Table 2.7, Entry 6, AM)

^1H NMR (CDCl_3 , 400 MHz)



^{13}C NMR (CDCl_3 , 101 MHz)

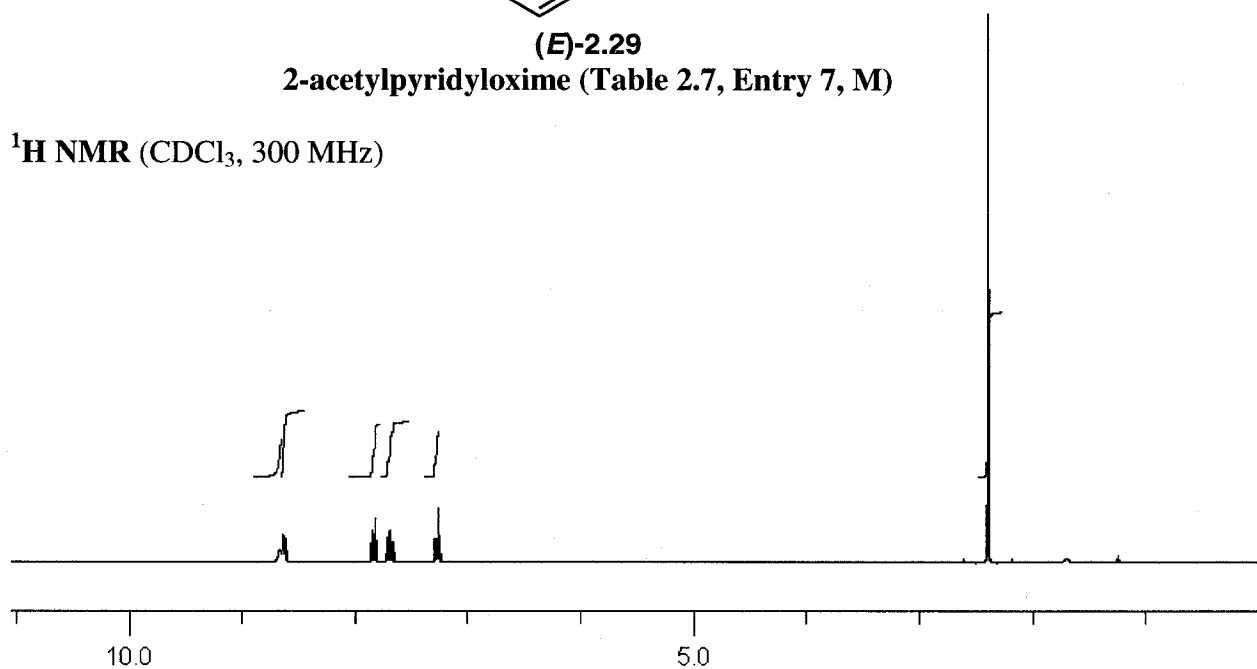




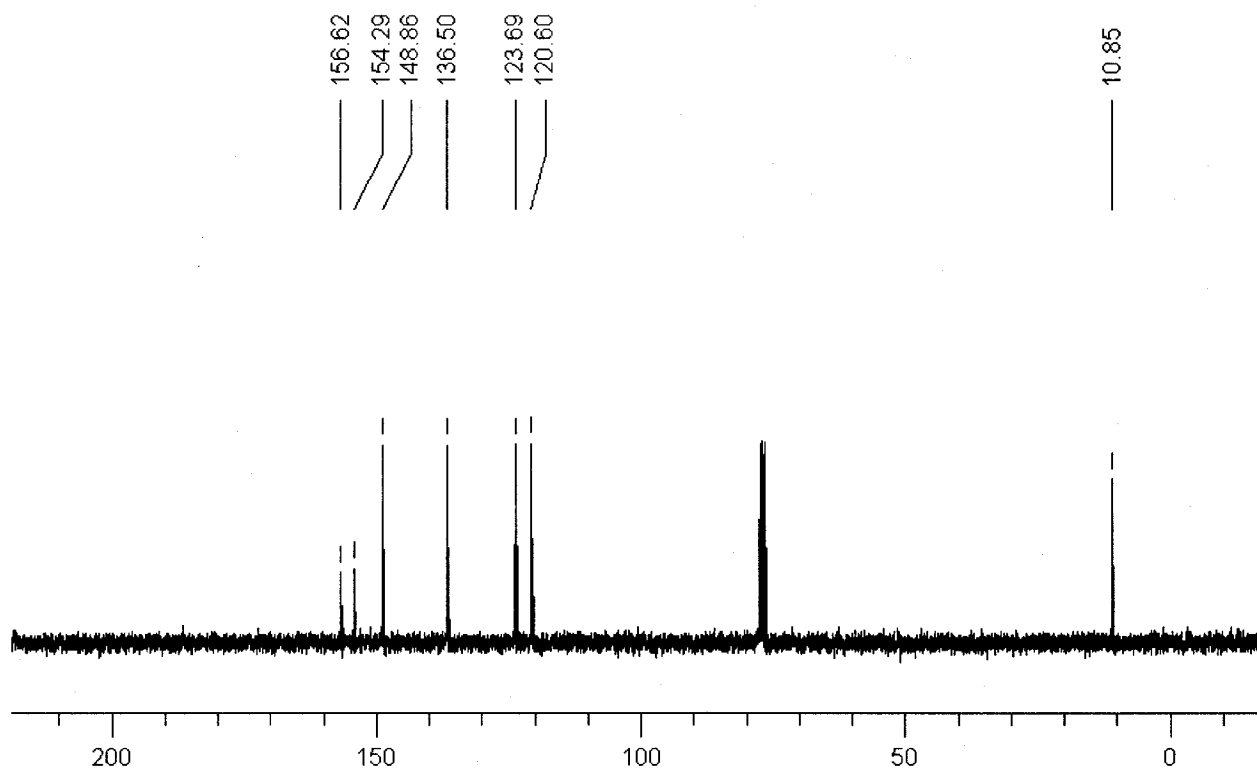
(E)-2.29

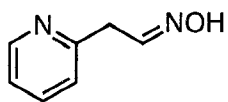
2-acetylpyridyloxime (Table 2.7, Entry 7, M)

^1H NMR (CDCl_3 , 300 MHz)



^{13}C NMR (CDCl_3 , 75 MHz)

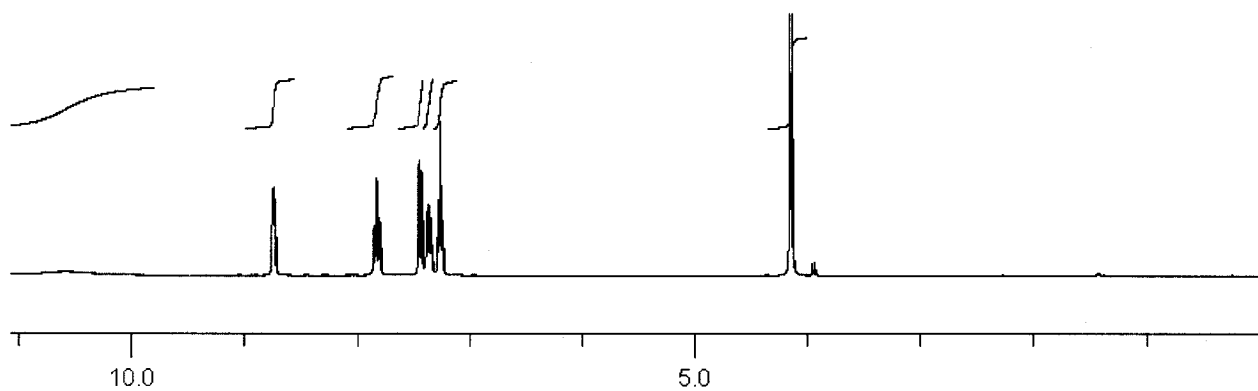




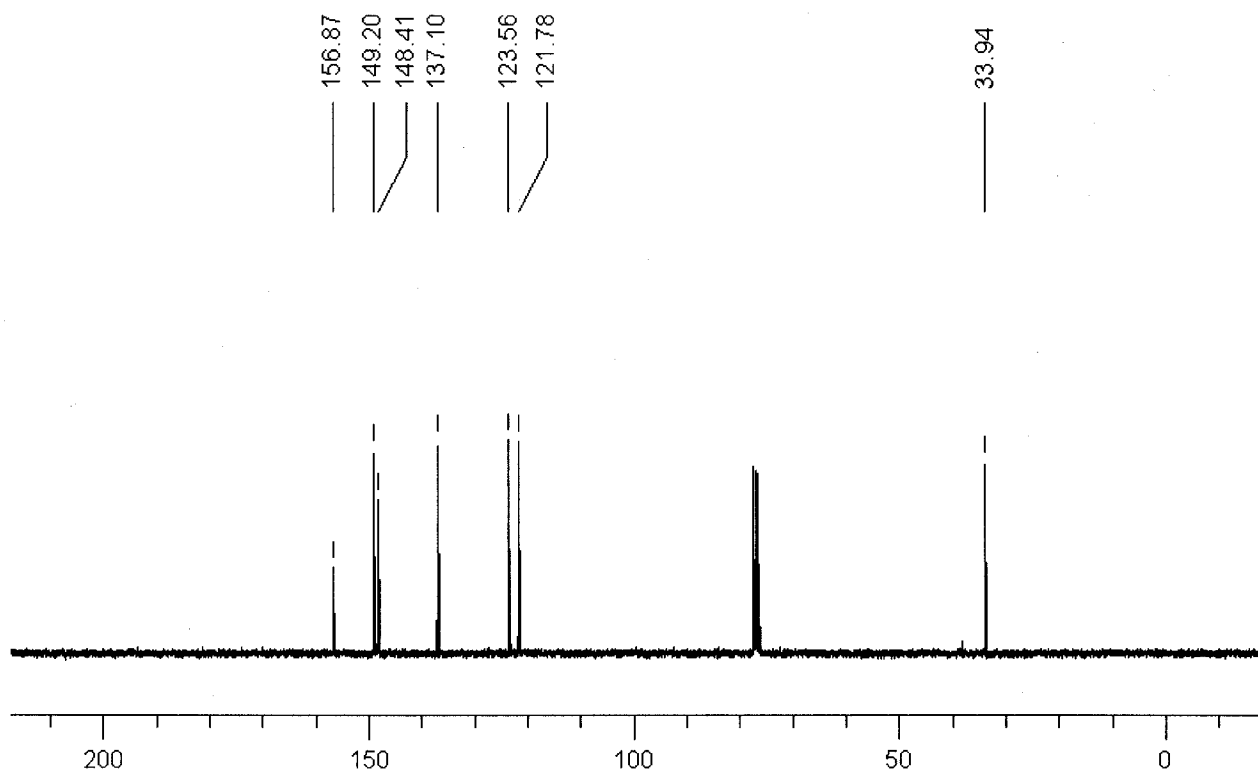
2.30

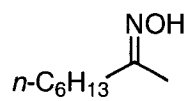
2-(pyridin-2-yl)acetaldehyde oxime (Table 2.7, Entry 7, AM)

^1H NMR (CDCl_3 , 300 MHz)



^{13}C NMR (CDCl_3 , 75 MHz)

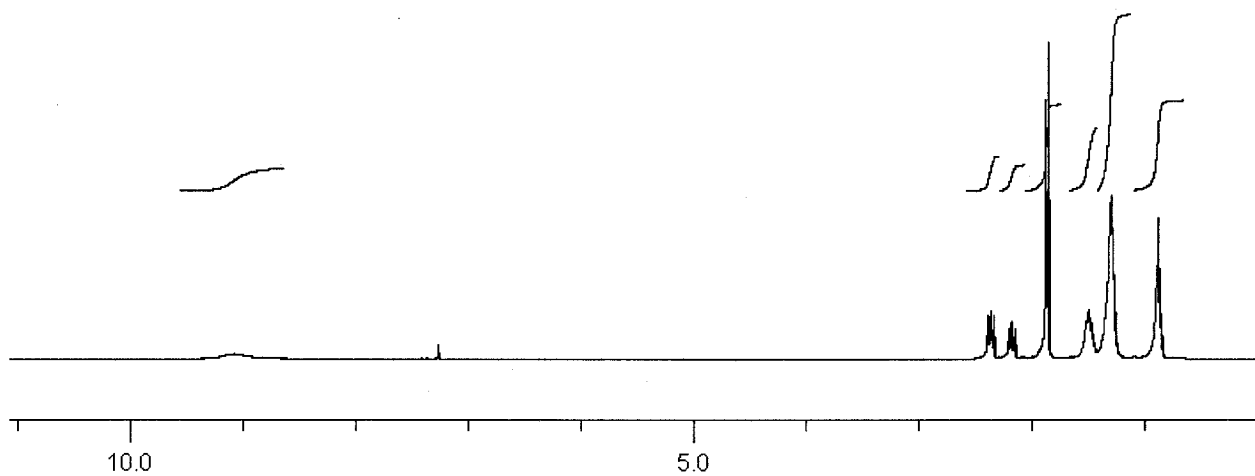




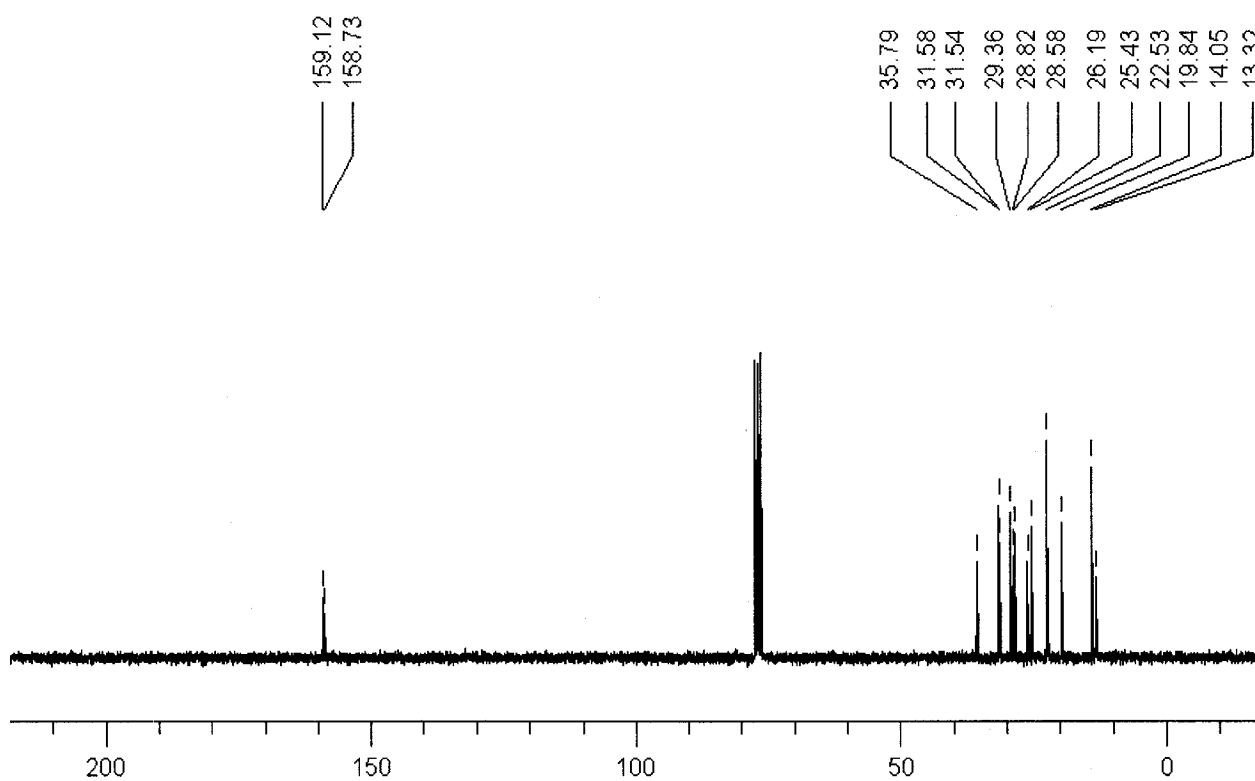
2.14

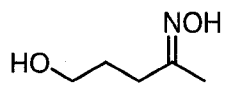
octan-2-one oxime (Table 2.7, Entry 8, M)

^1H NMR (CDCl_3 , 300 MHz)



^{13}C NMR (CDCl_3 , 75 MHz)

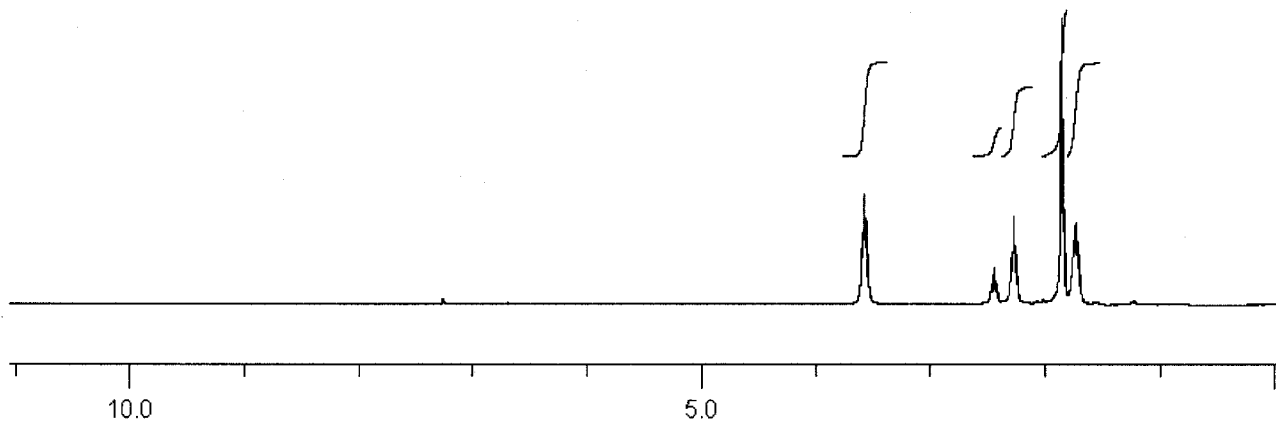




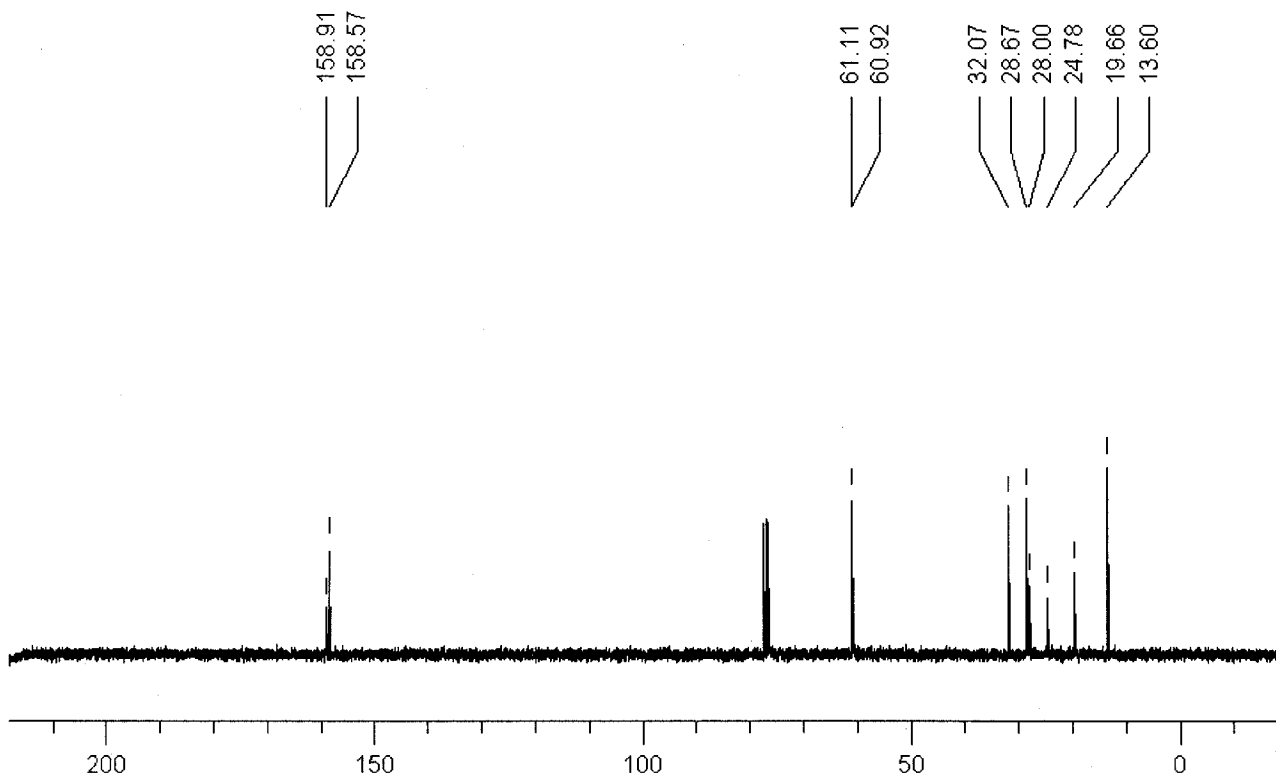
2.33

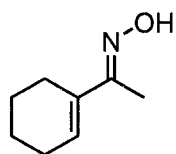
5-hydroxypentan-2-one oxime (Table 2.7, Entry 9, M)

^1H NMR (CDCl_3 , 400 MHz)



^{13}C NMR (CDCl_3 , 100 MHz)

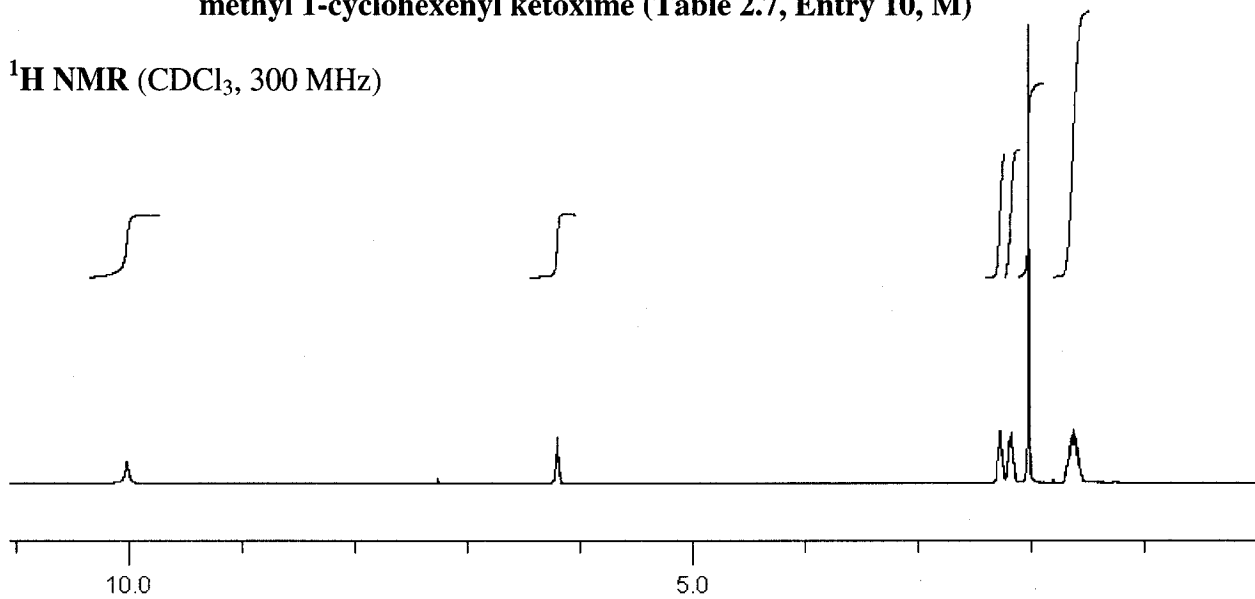




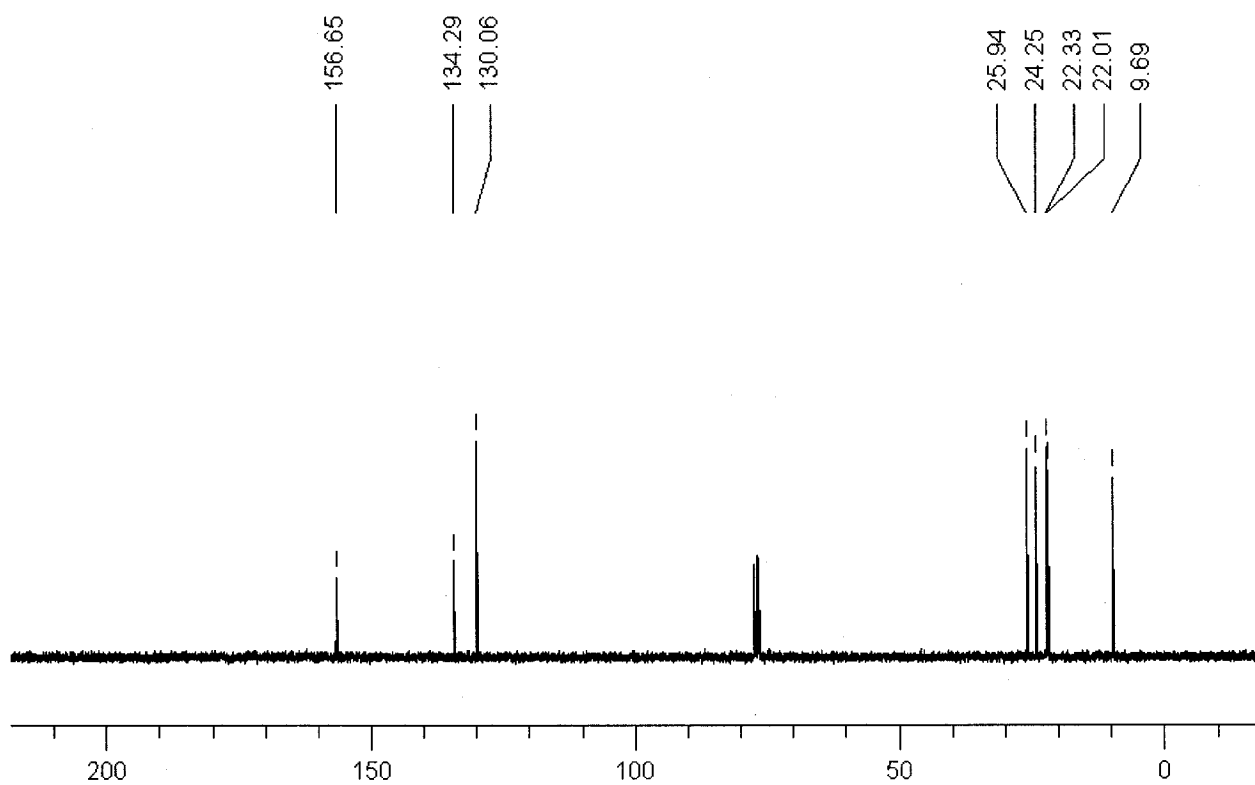
(E)-2.35

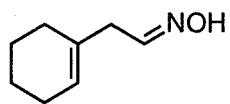
methyl 1-cyclohexenyl ketoxime (Table 2.7, Entry 10, M)

^1H NMR (CDCl_3 , 300 MHz)



^{13}C NMR (CDCl_3 , 75 MHz)

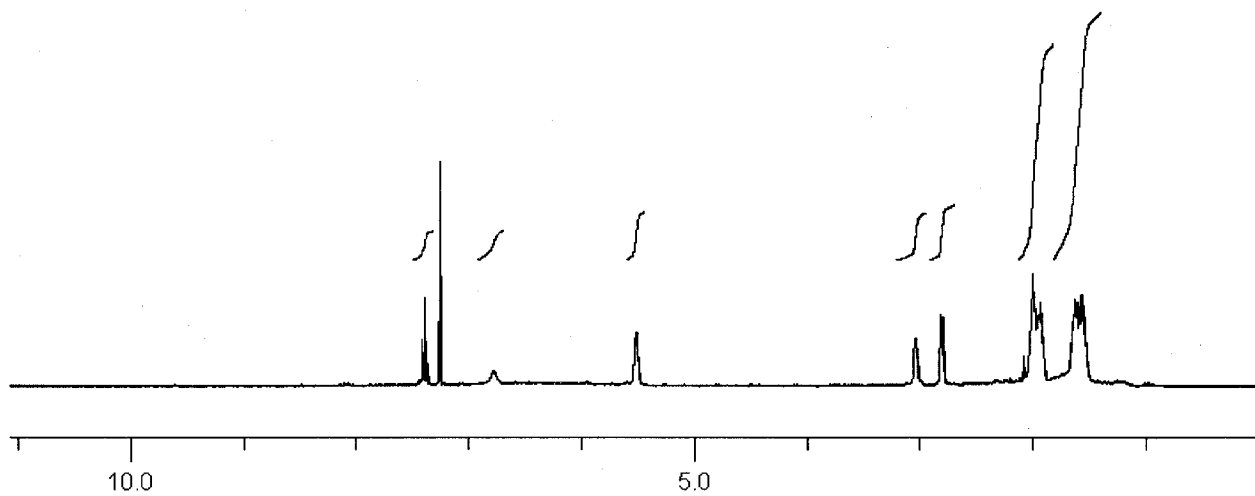




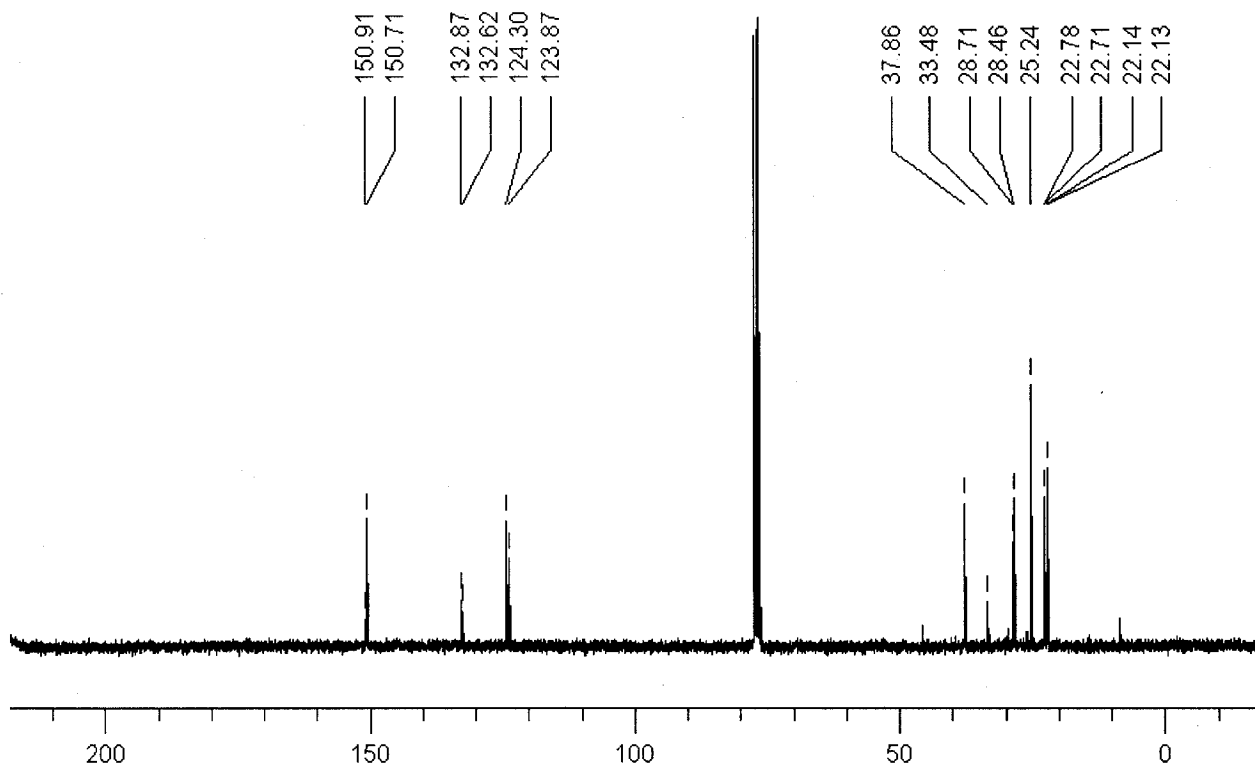
2.36

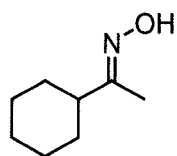
2-cyclohexenylacetaldehyde oxime (Table 2.7, Entry 10, AM)

^1H NMR (CDCl_3 , 300 MHz)



^{13}C NMR (CDCl_3 , 75 MHz)

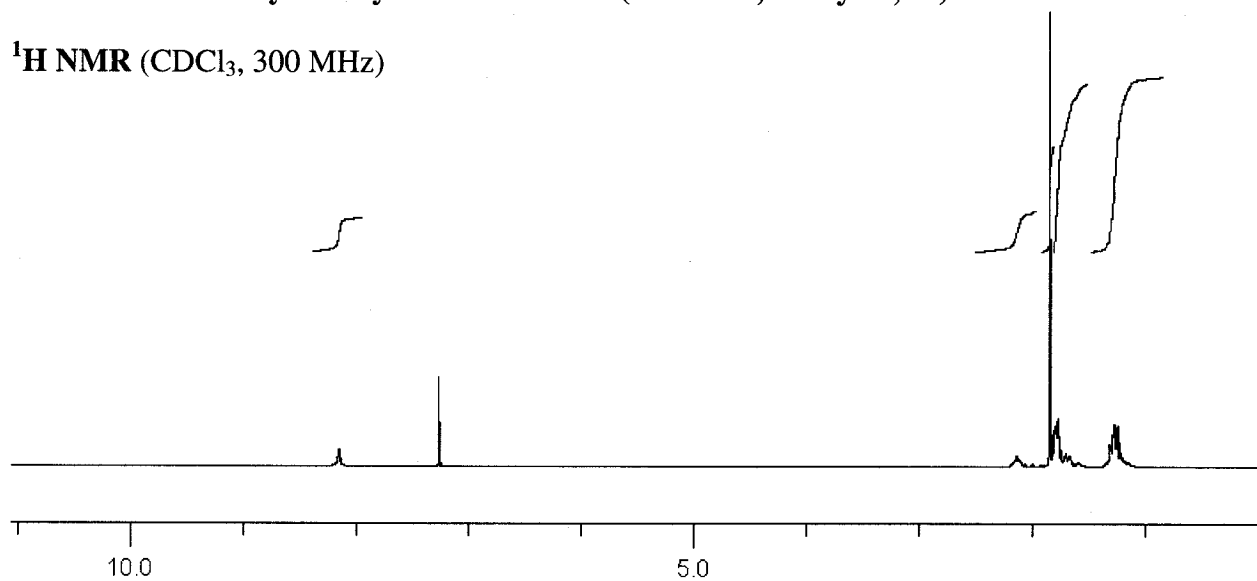




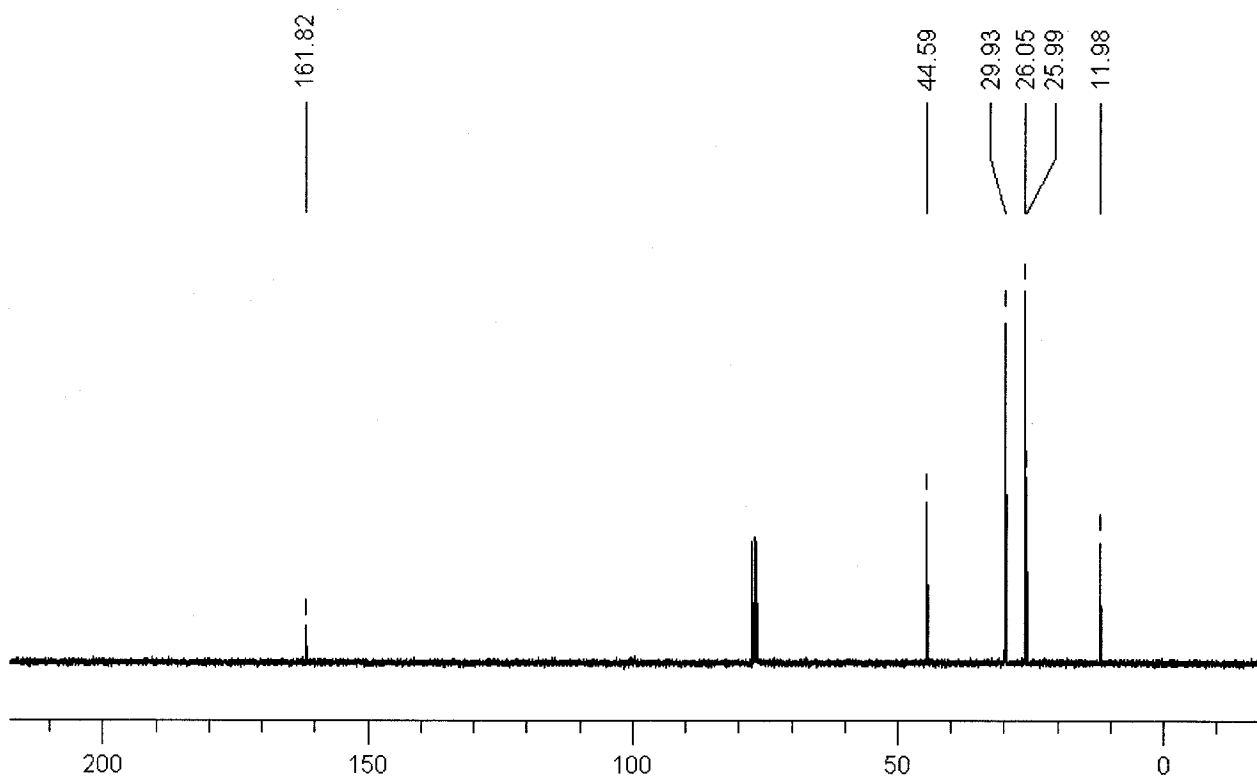
(E)-2.38

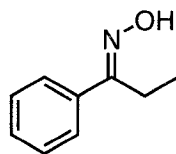
1-cyclohexylethanone oxime (Table 2.7, Entry 11, M)

^1H NMR (CDCl_3 , 300 MHz)



^{13}C NMR (CDCl_3 , 75 MHz)

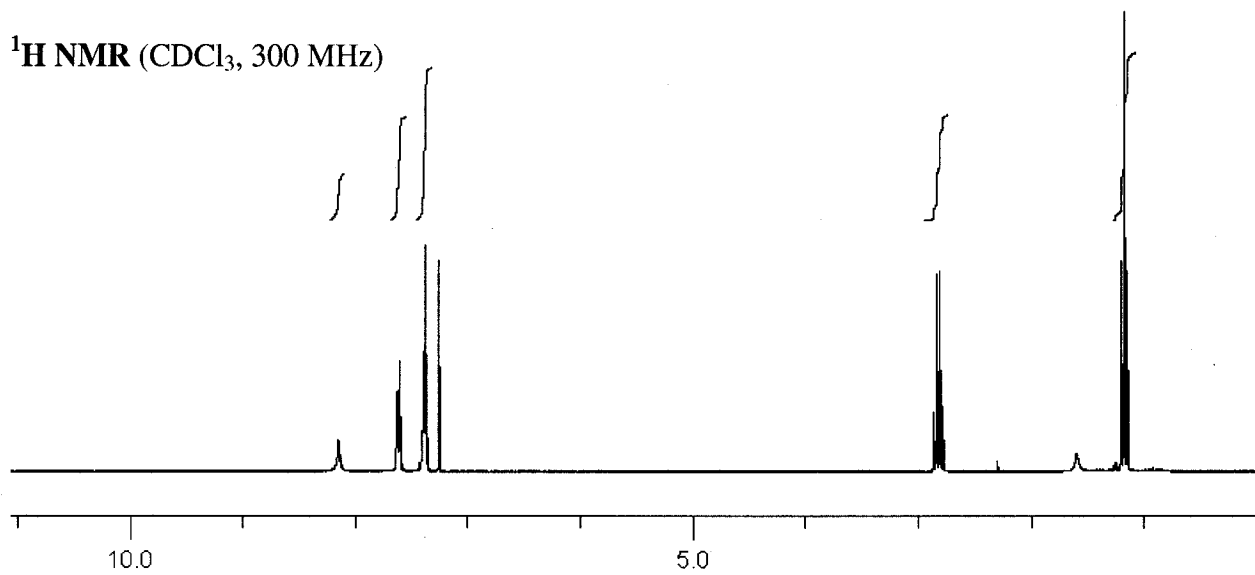




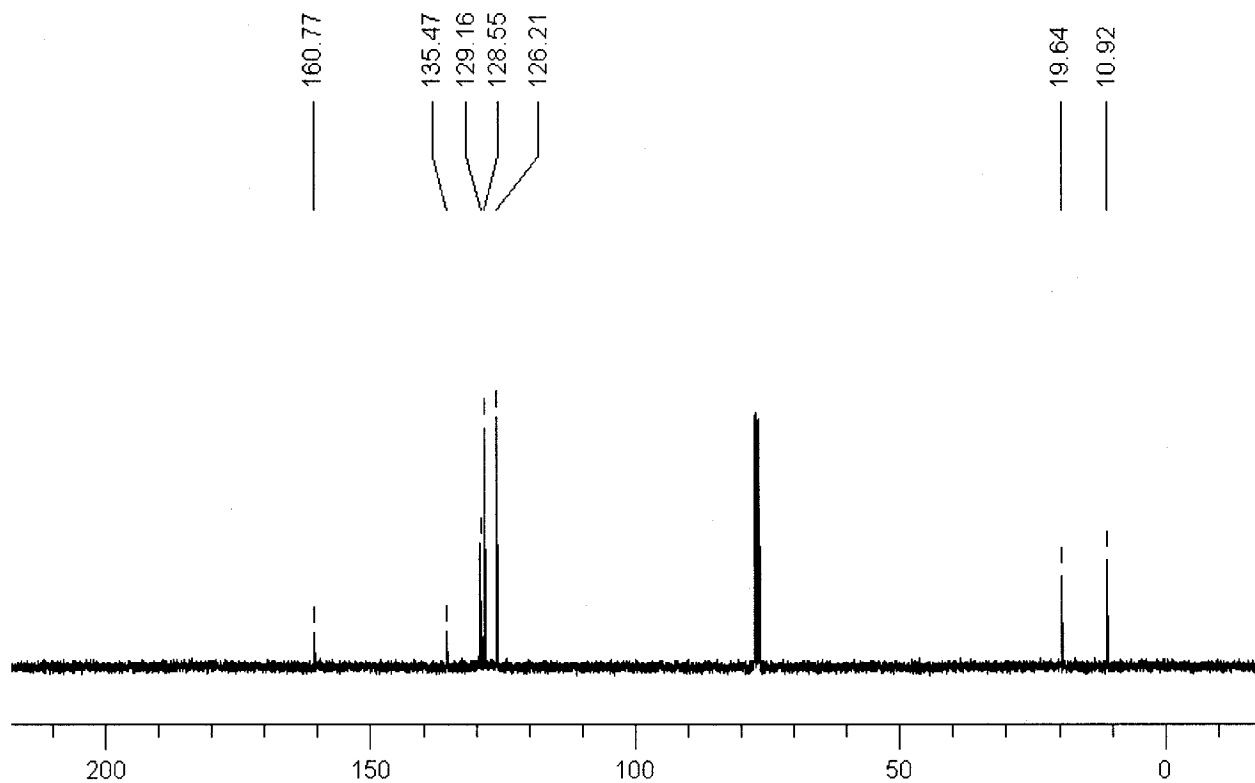
(E)-2.41

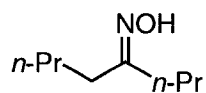
propiophenone oxime (Table 2.7, Entry 13, M)

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3 , 300 MHz)



$^{13}\text{C NMR}$ (CDCl_3 , 75 MHz)

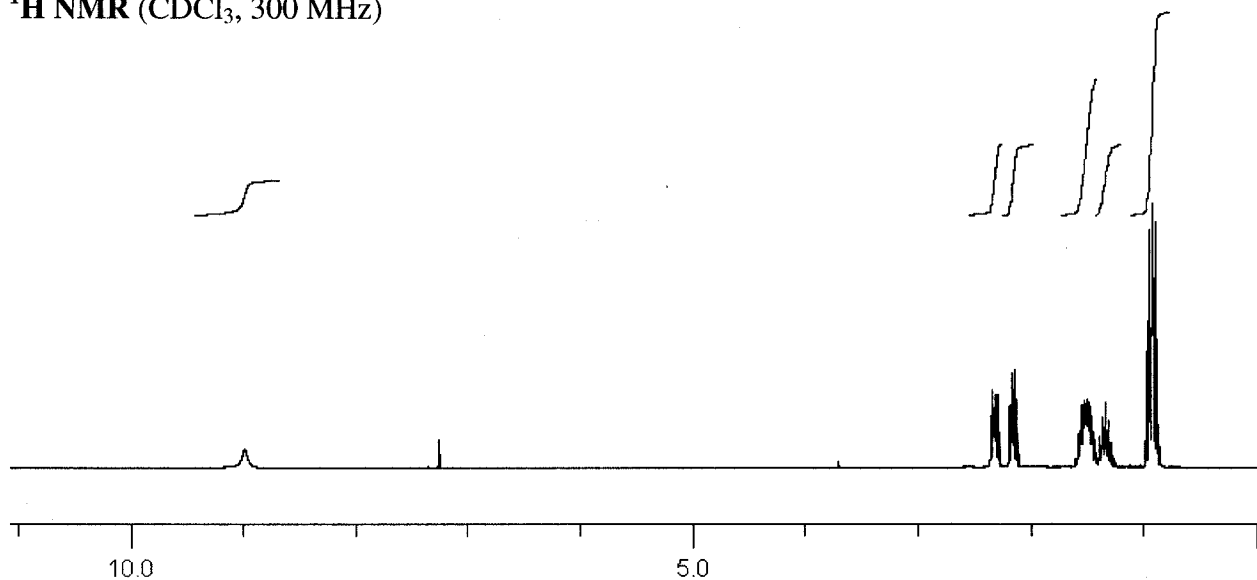




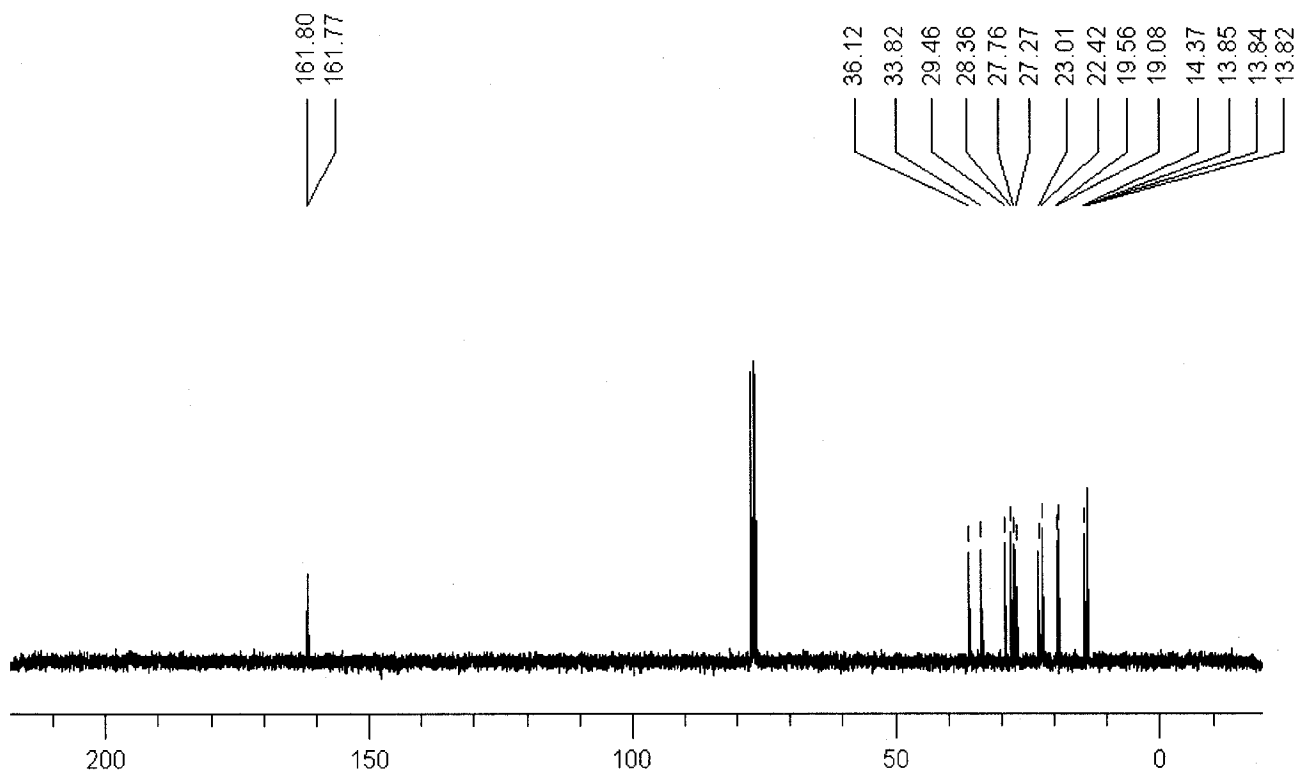
2.43

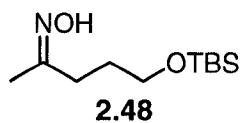
octan-4-one oxime (Table 2.7, Entry 14)

^1H NMR (CDCl_3 , 300 MHz)



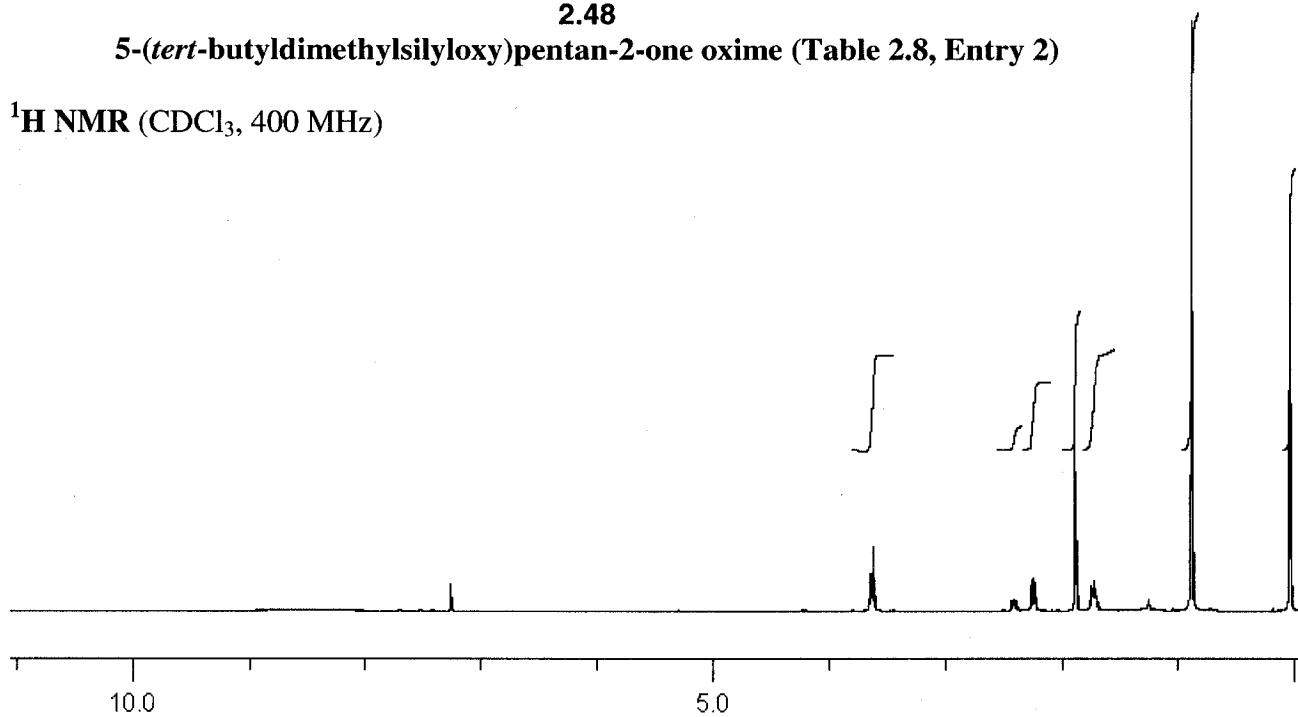
^{13}C NMR (CDCl_3 , 75 MHz)



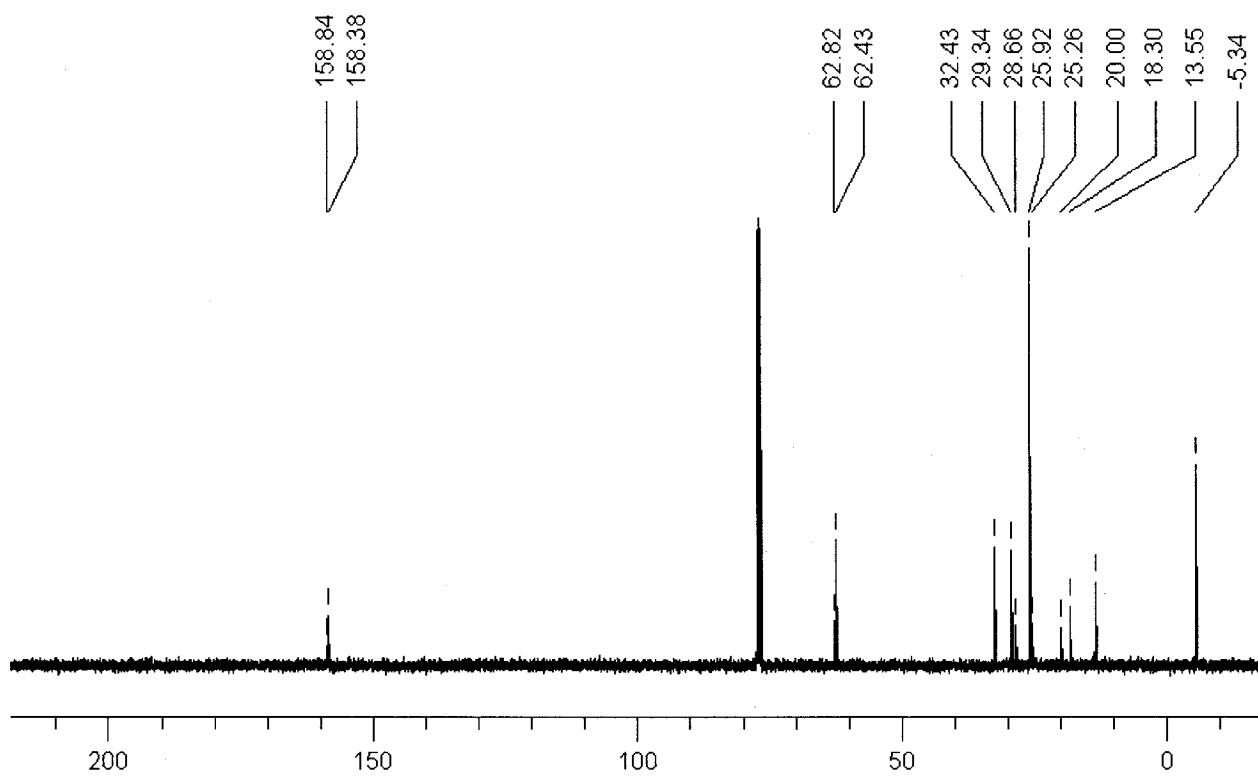


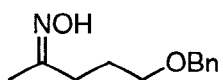
5-(*tert*-butyldimethylsilyloxy)pentan-2-one oxime (Table 2.8, Entry 2)

^1H NMR (CDCl_3 , 400 MHz)



^{13}C NMR (CDCl_3 , 100 MHz)

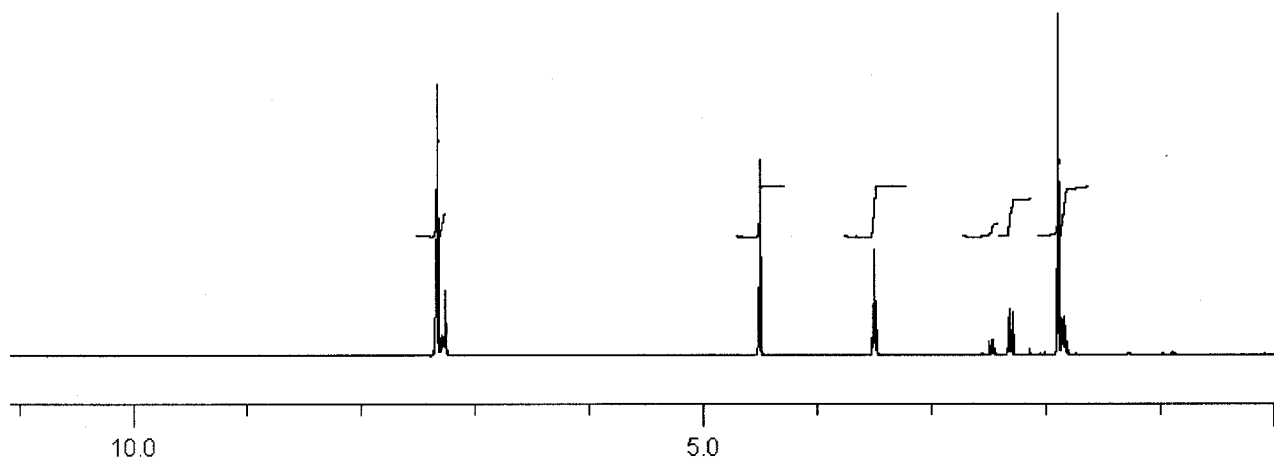




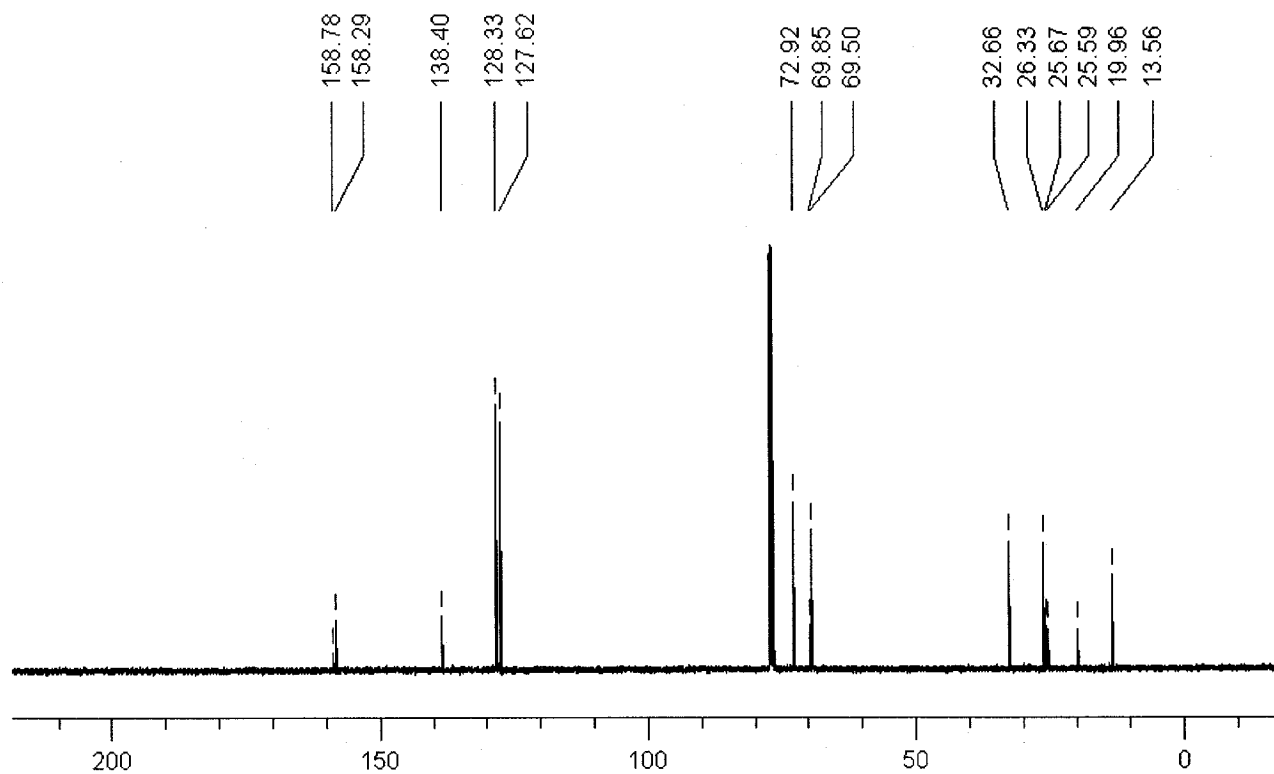
2.49

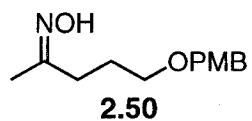
5-(benzyloxy)pentan-2-one oxime (Table 2.8, Entry 3)

¹H NMR (CDCl₃, 300 MHz)



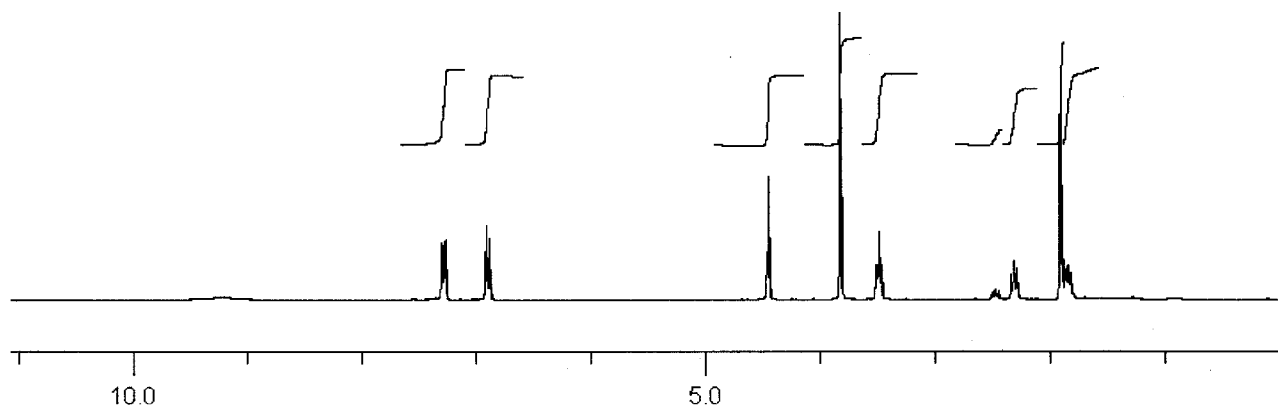
¹³C NMR (CDCl₃, 75 MHz)



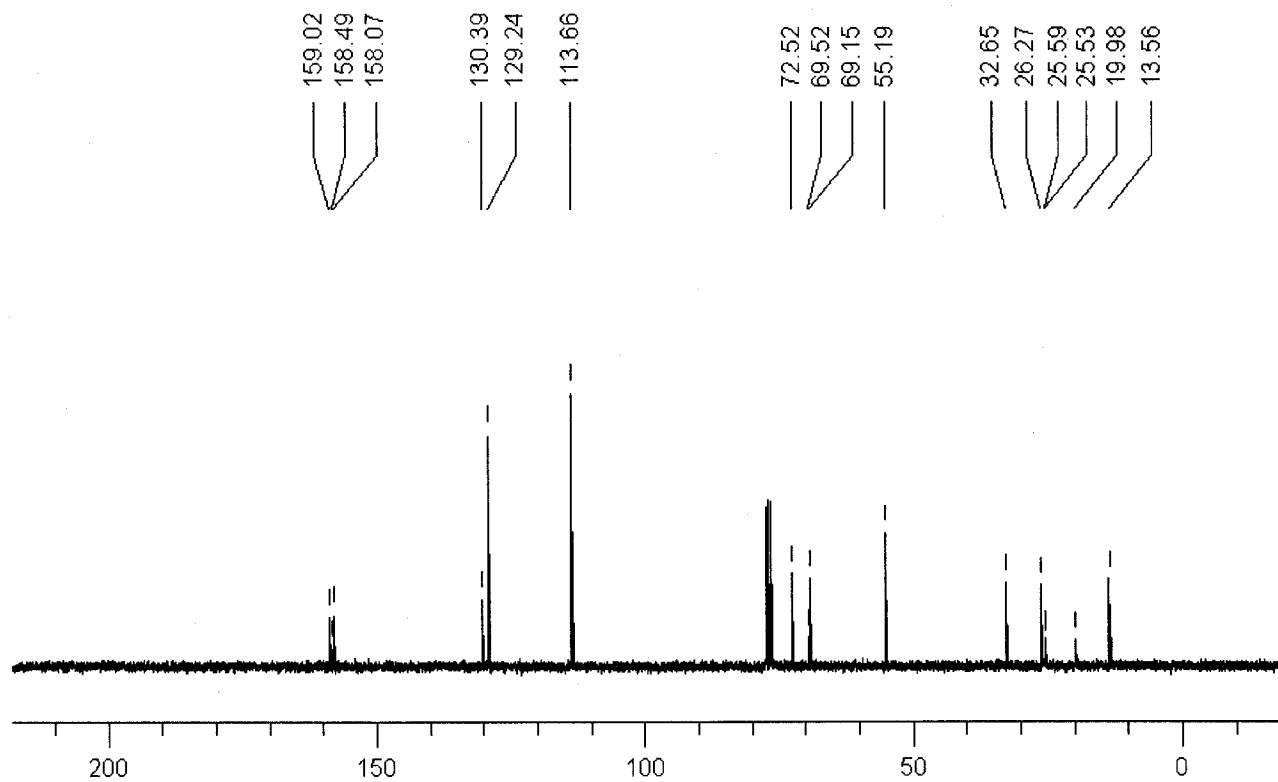


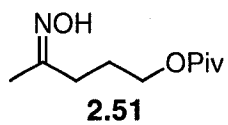
5-(4-methoxybenzyloxy)pentan-2-one oxime (Table 2.8, Entry 4)

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3 , 300 MHz)



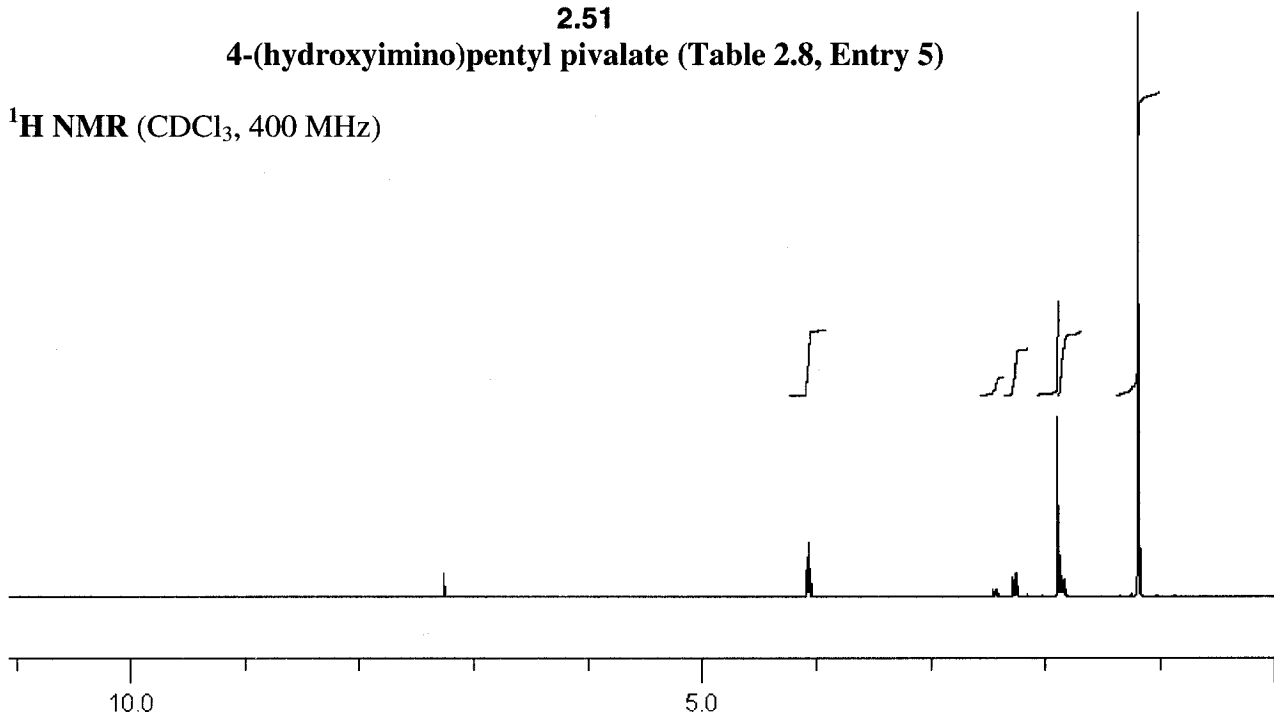
$^{13}\text{C NMR}$ (CDCl_3 , 75 MHz)



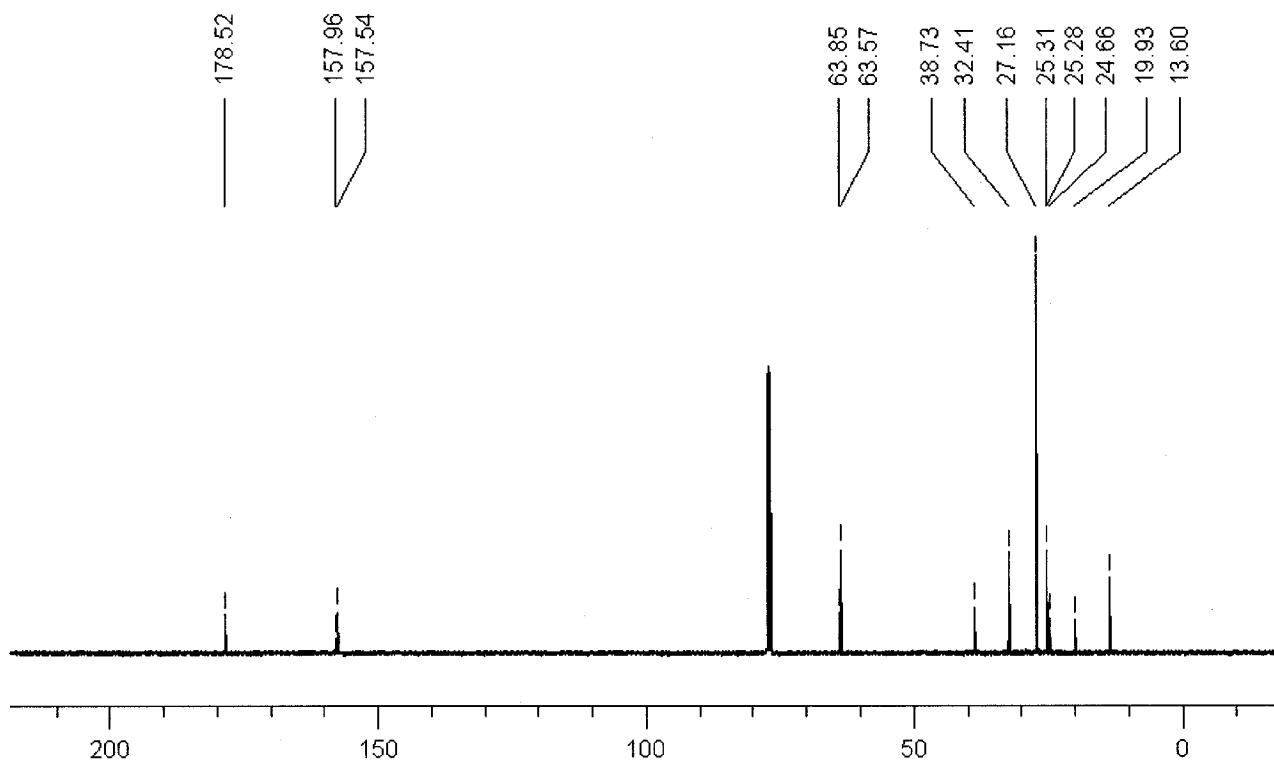


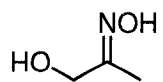
4-(hydroxyimino)pentyl pivalate (Table 2.8, Entry 5)

¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz)



¹³C NMR (CDCl₃, 100 MHz)

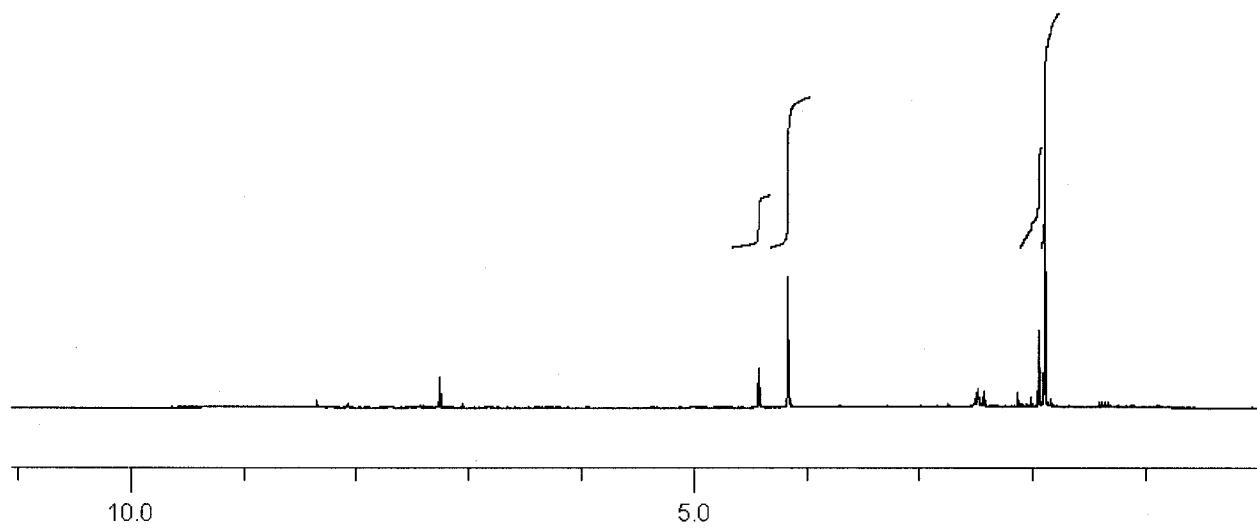


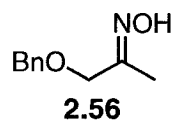


2.53

1-hydroxypropan-2-one oxime (Table 2.9, Entry 1)

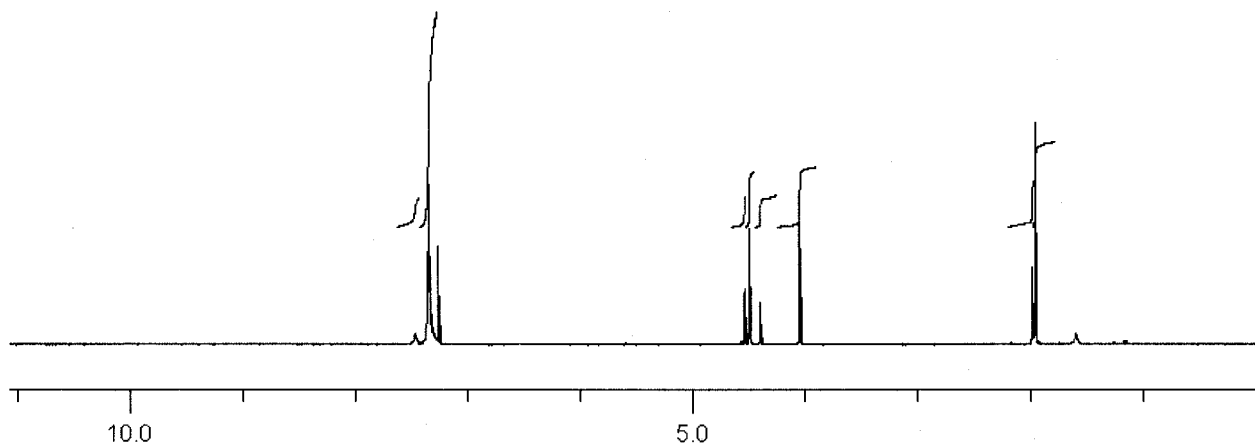
^1H NMR (CDCl_3 , 300 MHz)



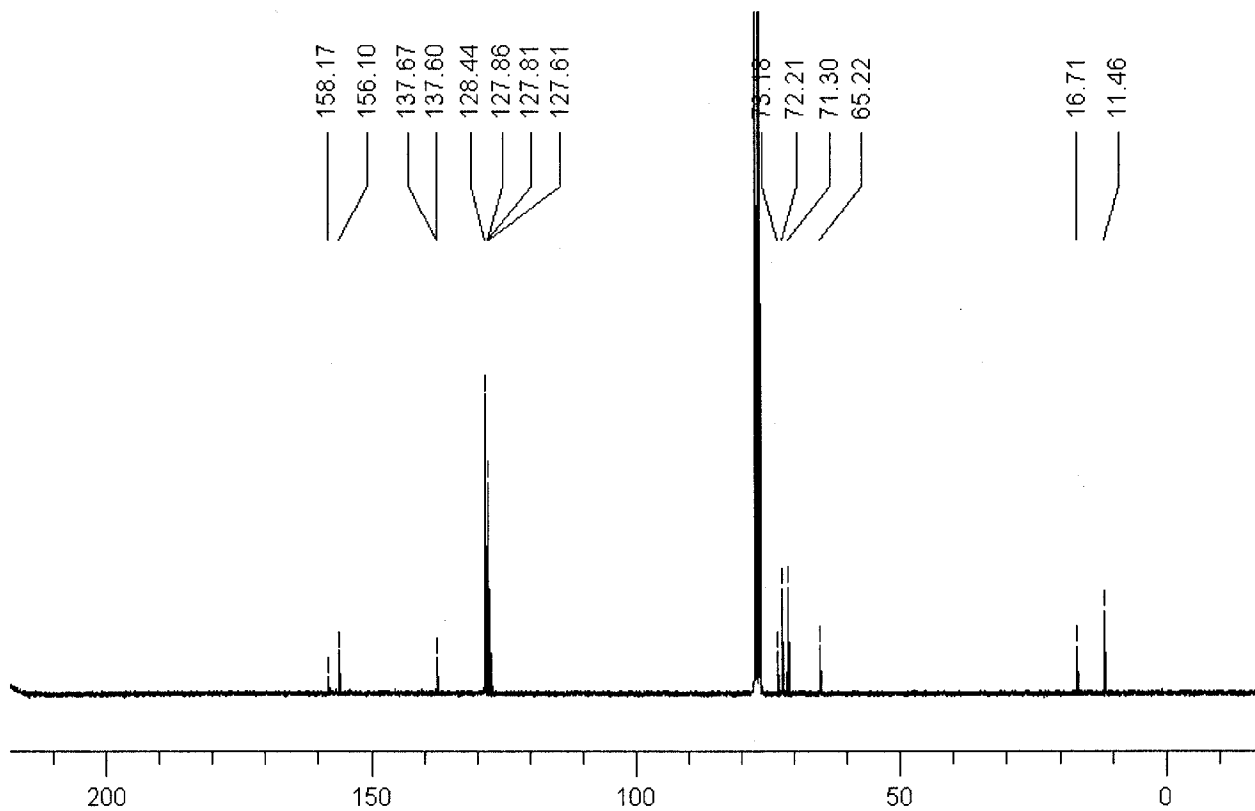


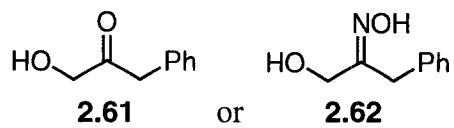
1-(benzyloxy)propan-2-one oxime (Table 2.9, Entry 2)

¹H NMR (CDCl₃, 300 MHz)



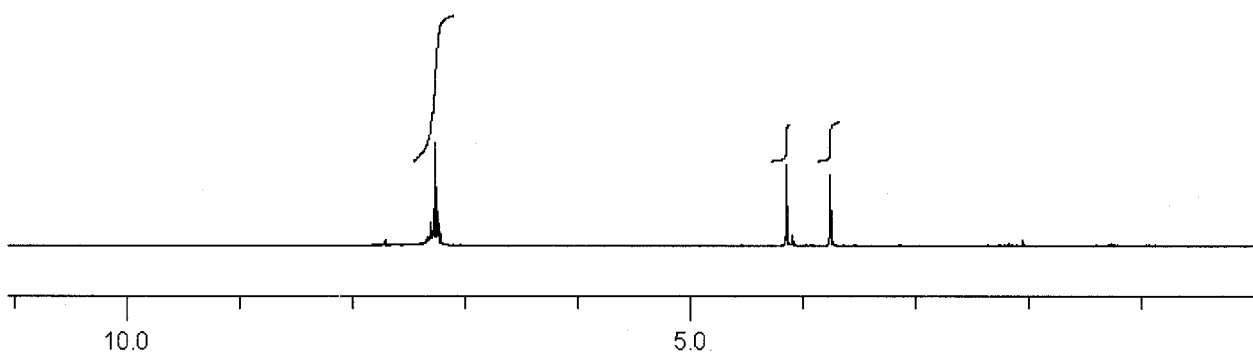
¹³C NMR (CDCl₃, 75 MHz)

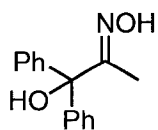




1-hydroxy-3-phenylpropan-2-one or 1-hydroxy-3-phenylpropan-2-one oxime
(Table 2.9, Entry 3)

¹H NMR (CDCl₃, 300 MHz)

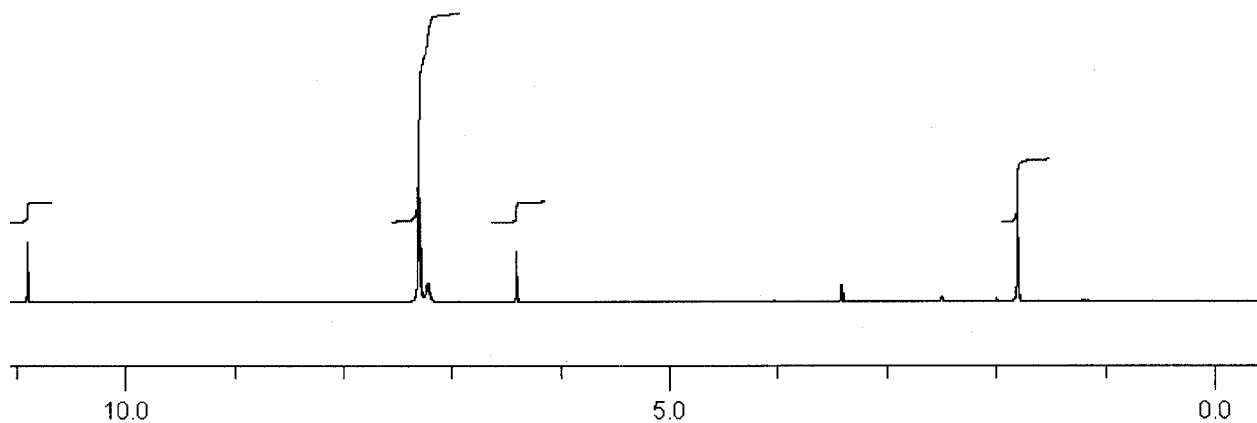




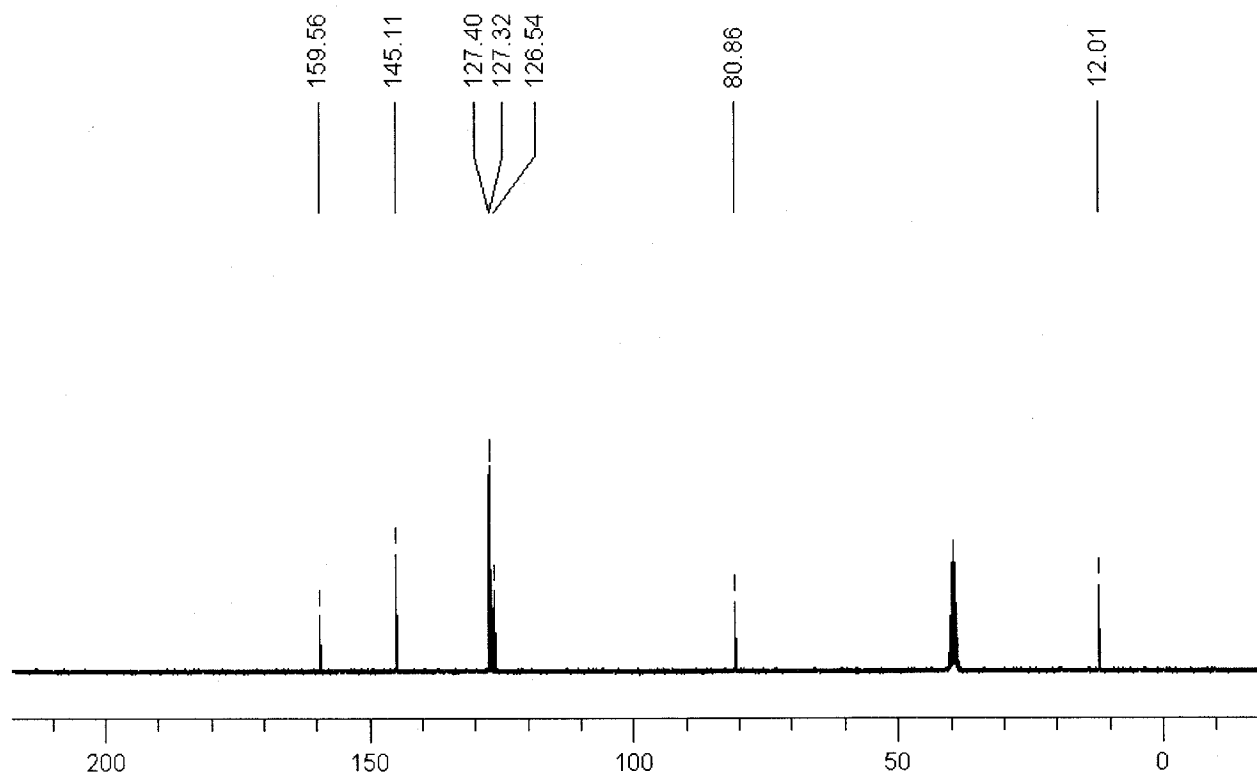
(E)-2.64

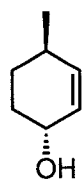
1-hydroxy-1,1-diphenylpropan-2-one oxime (Table 2.9, Entry 4)

¹H NMR (DMSO-d₆, 300 MHz)



¹³C NMR (DMSO-d₆, 75 MHz)

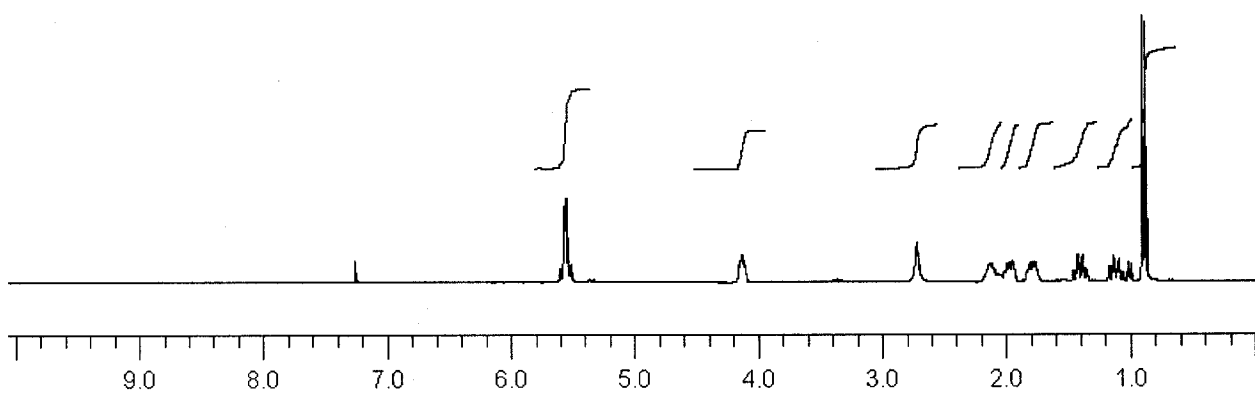




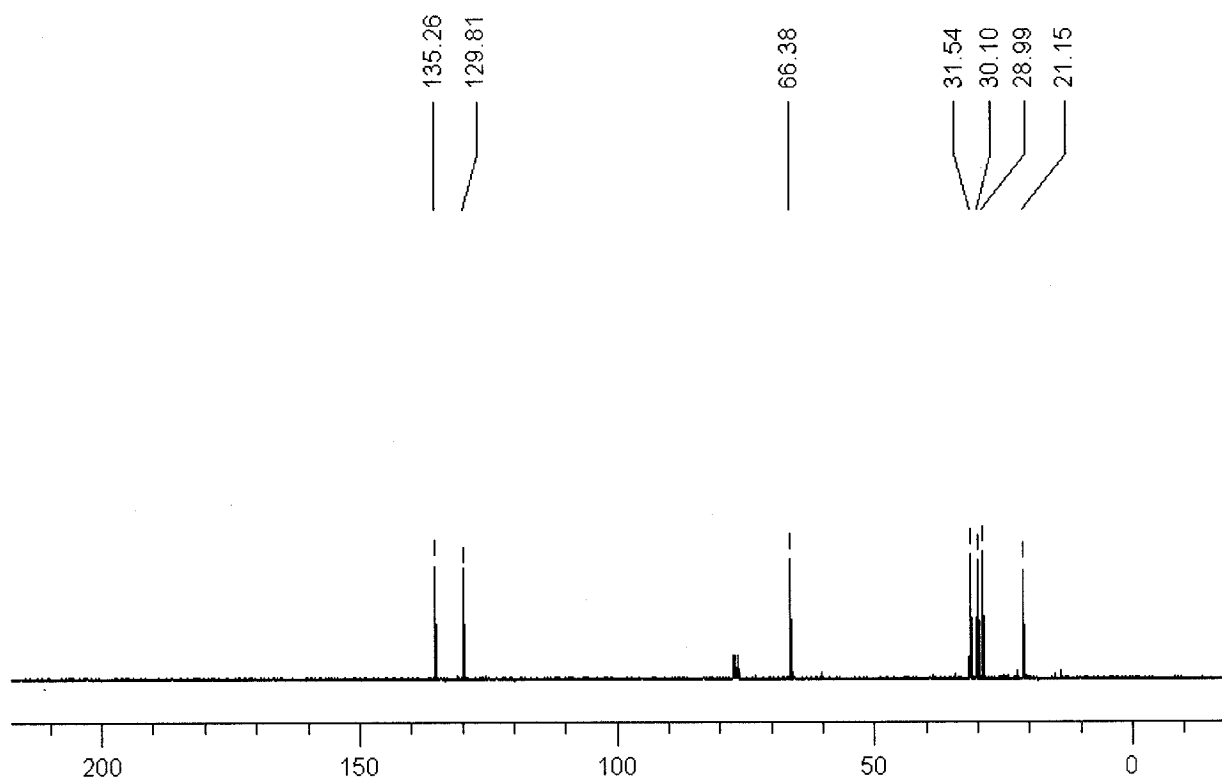
(±)-3.40

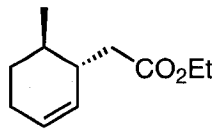
(±)-(1*S*,4*S*)-4-methylcyclohex-2-enol

¹H NMR (CDCl₃, 300 MHz)



¹³C NMR (CDCl₃, 75 MHz)

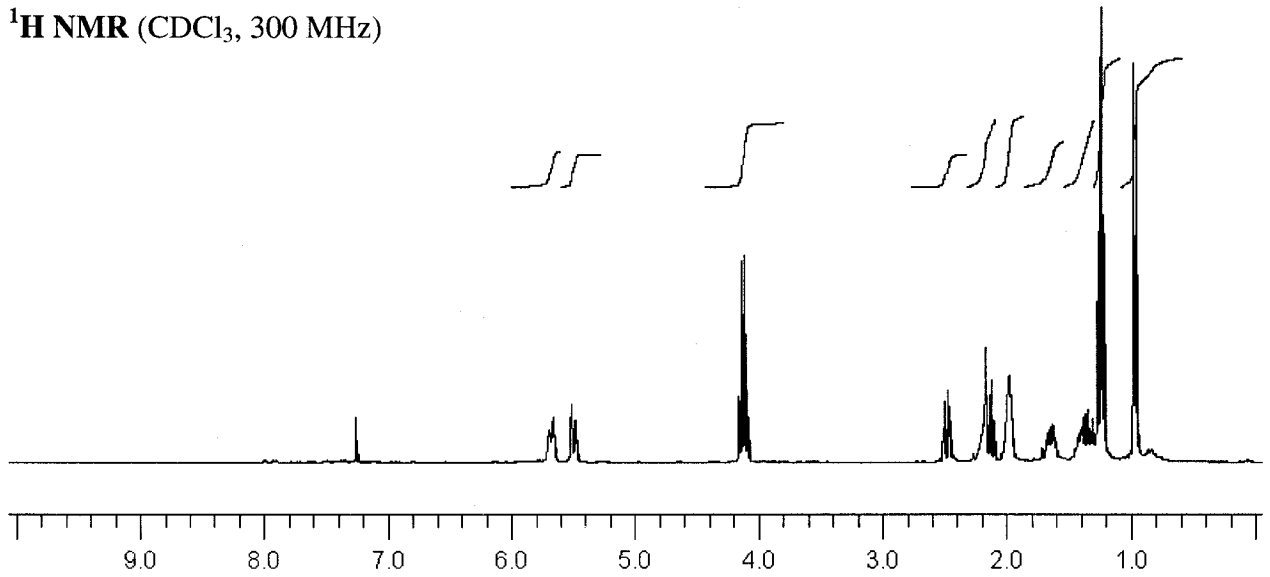




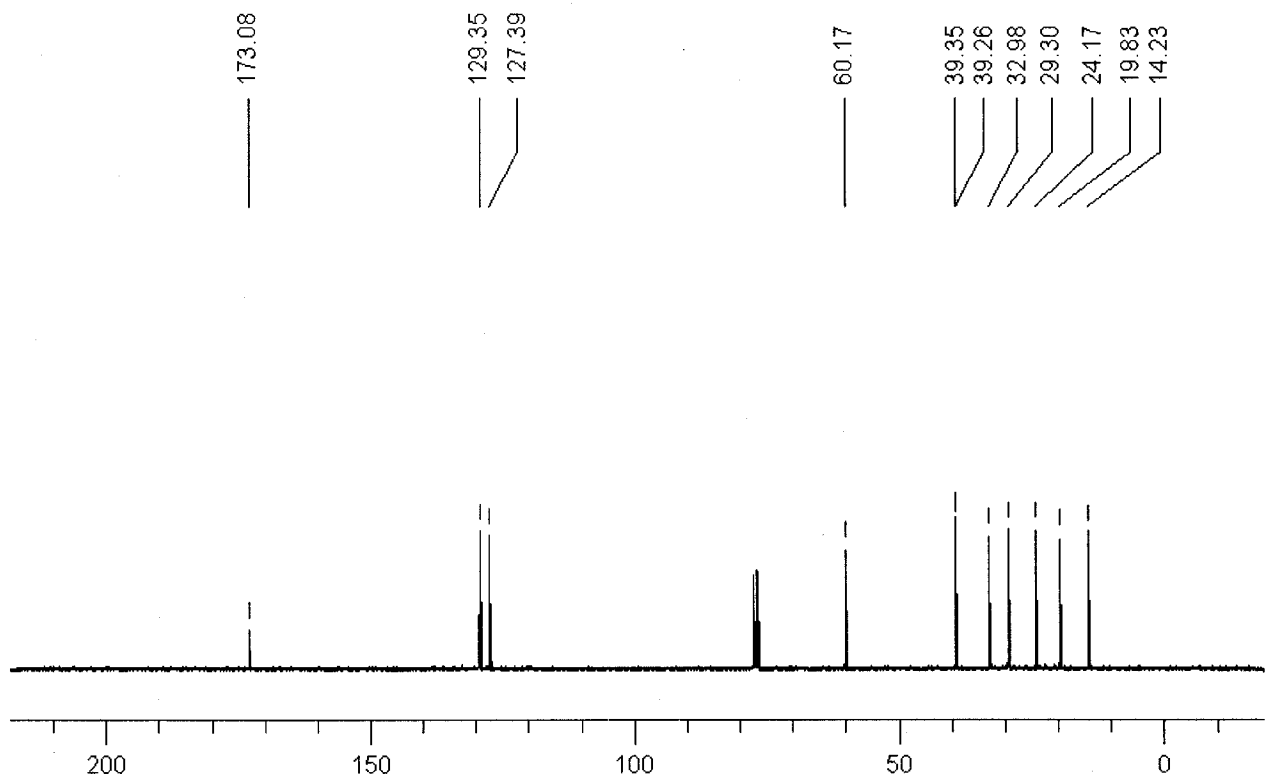
(±)-3.39

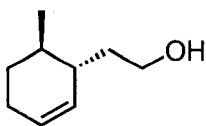
(±)-ethyl 2-((1*R*,6*S*)-6-methylcyclohex-2-enyl)acetate

¹H NMR (CDCl₃, 300 MHz)



¹³C NMR (CDCl₃, 75 MHz)

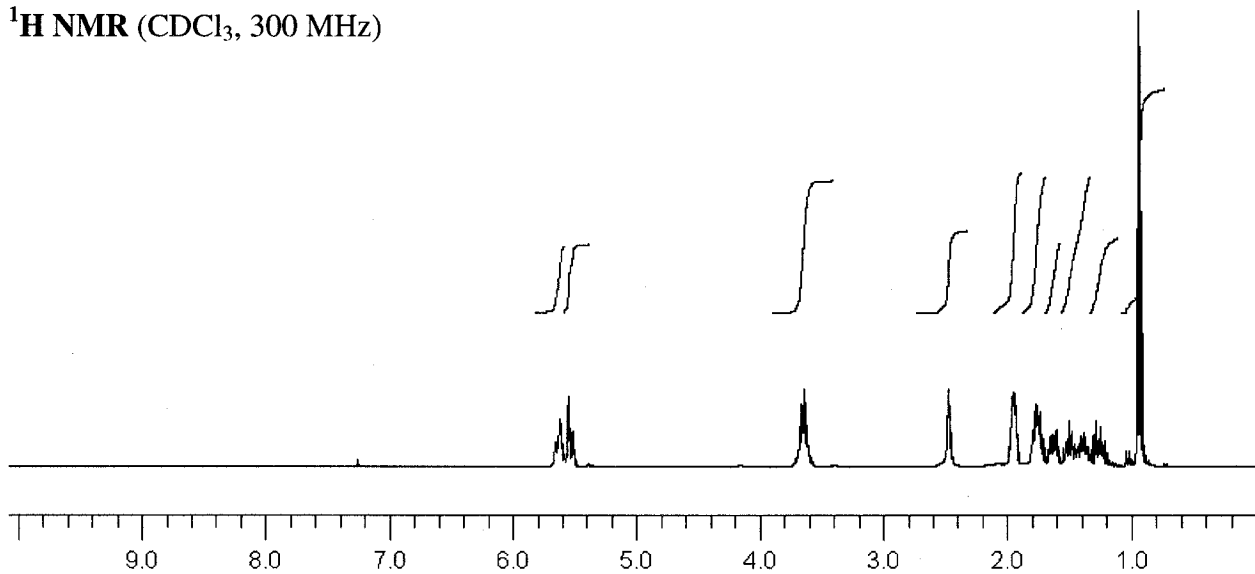




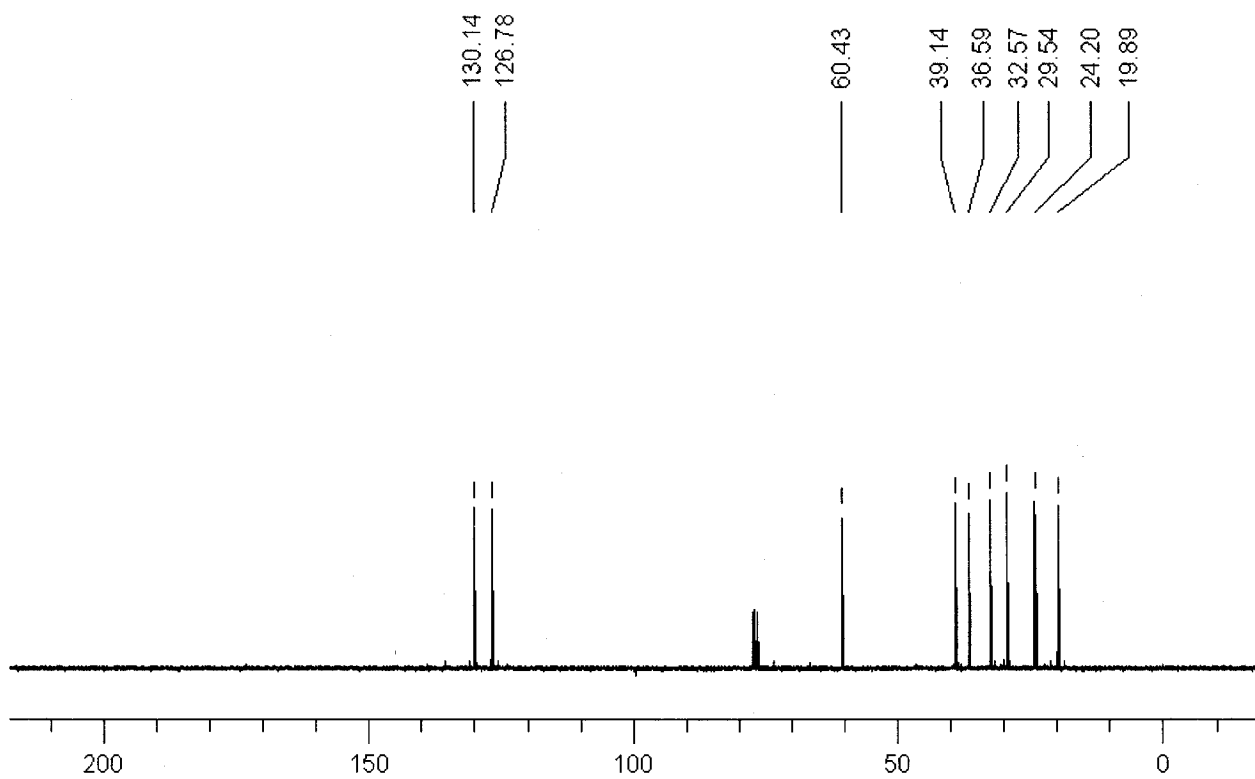
(±)-3.44

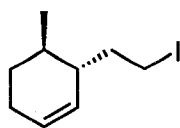
(±)-2-((1*R*,6*S*)-6-methylcyclohex-2-enyl)ethanol

¹H NMR (CDCl₃, 300 MHz)



¹³C NMR (CDCl₃, 75 MHz)

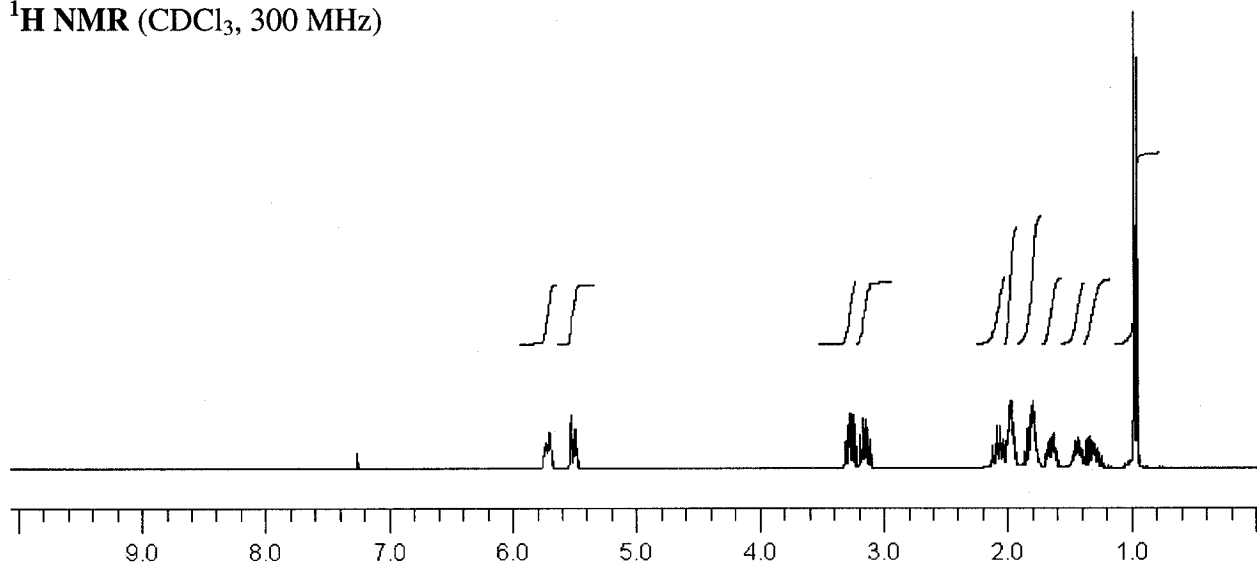




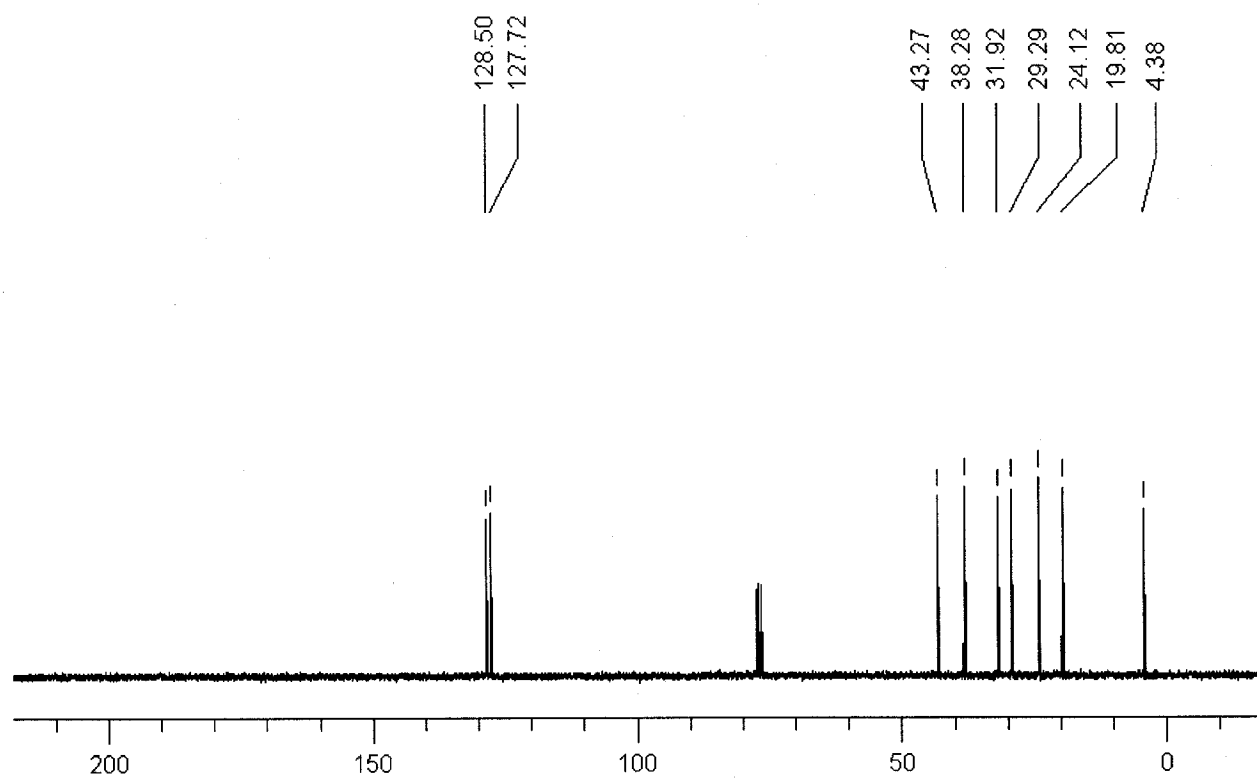
(±)-3.38

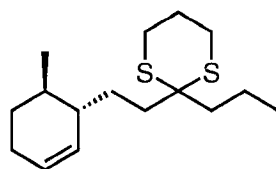
(±)-(3*R*,4*S*)-3-(2-iodoethyl)-4-methylcyclohex-1-ene

¹H NMR (CDCl₃, 300 MHz)



¹³C NMR (CDCl₃, 75 MHz)

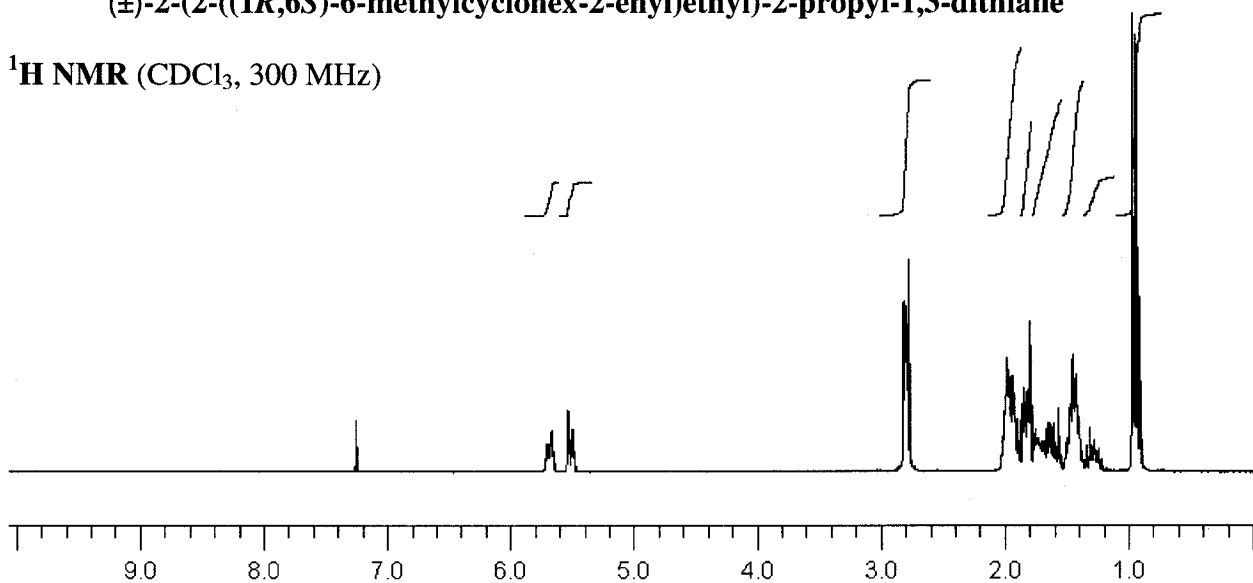




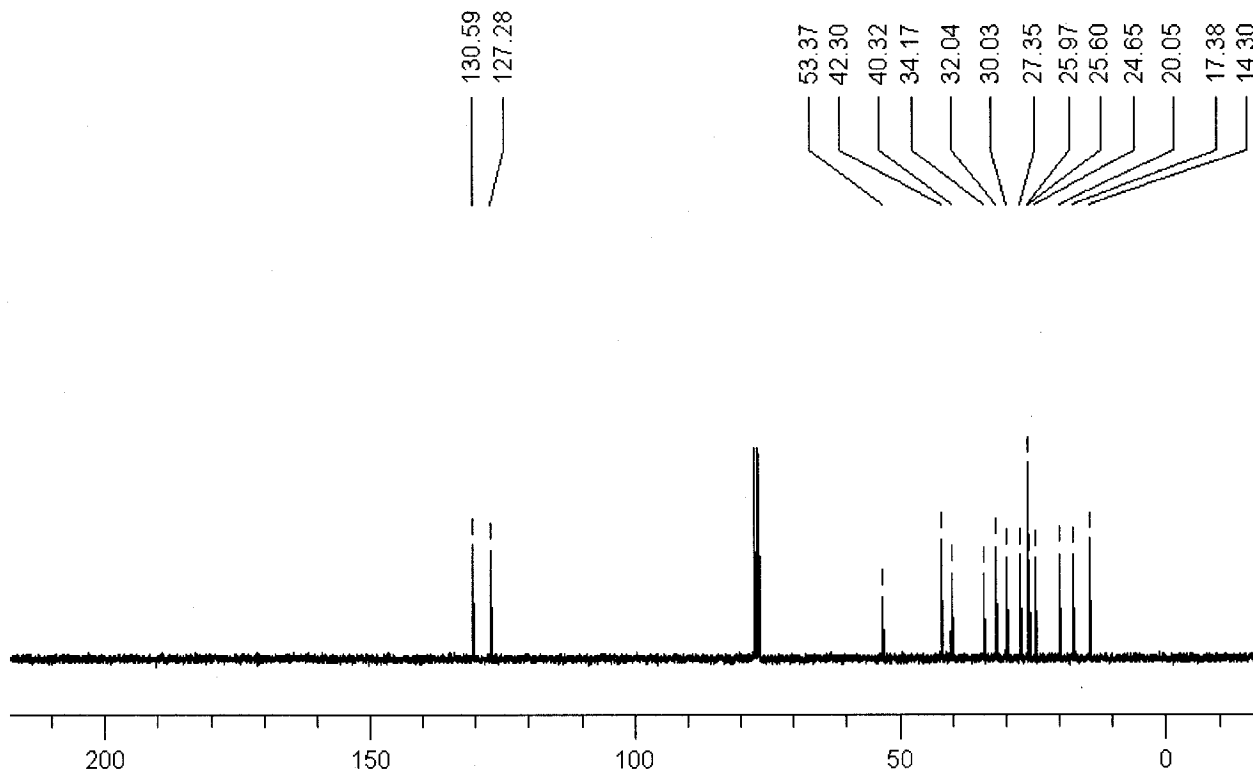
(±)-3.45

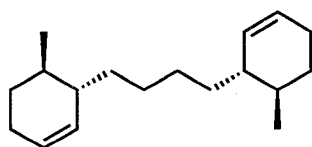
(±)-2-(2-((1*R*,6*S*)-6-methylcyclohex-2-enyl)ethyl)-2-propyl-1,3-dithiane

¹H NMR (CDCl₃, 300 MHz)



¹³C NMR (CDCl₃, 75 MHz)

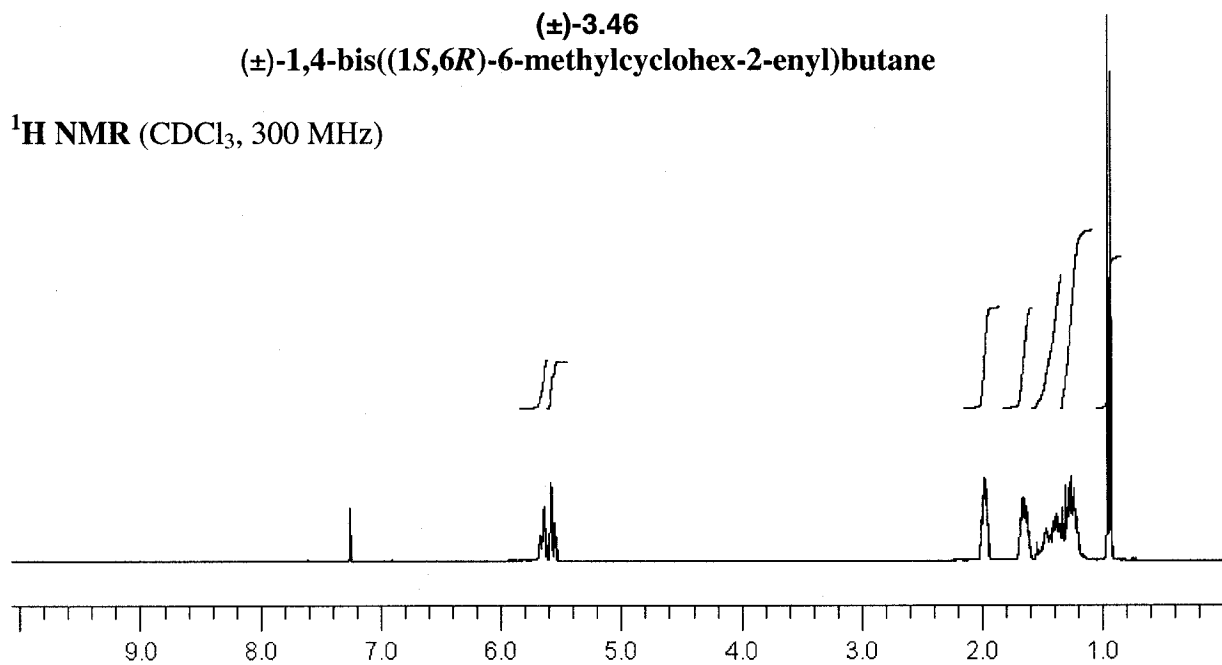




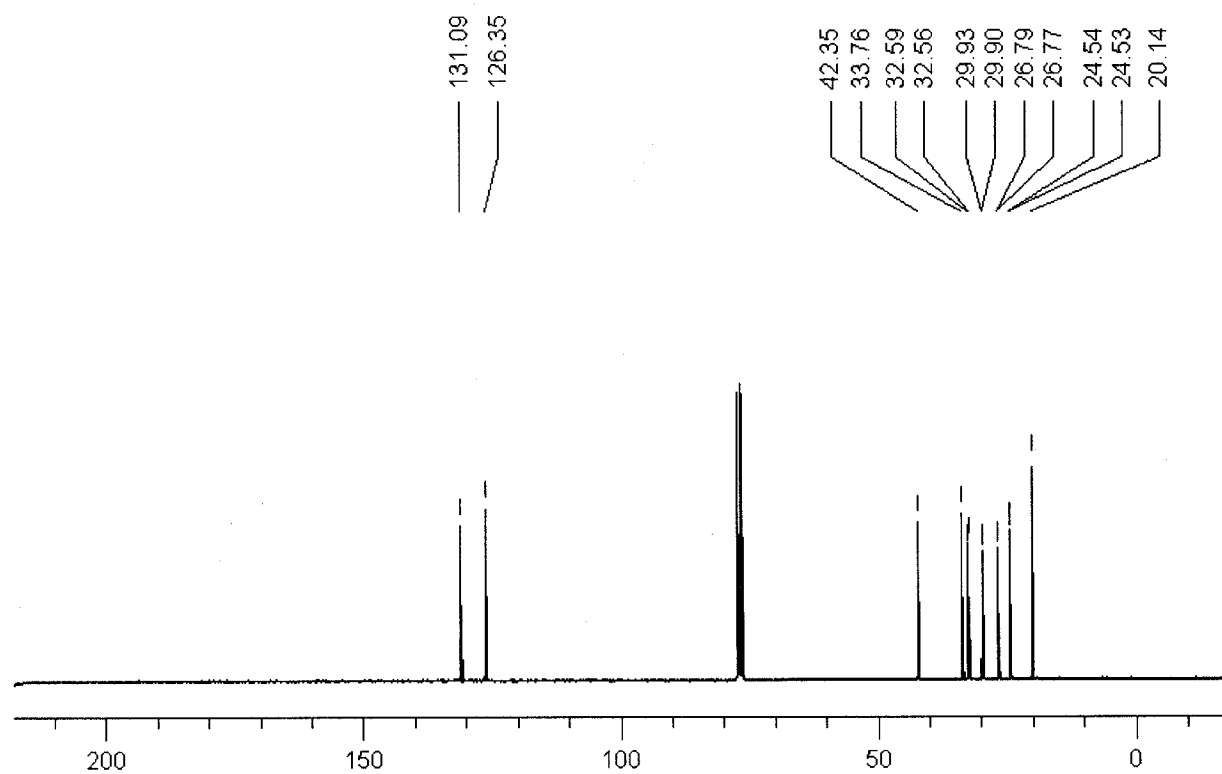
(±)-3.46

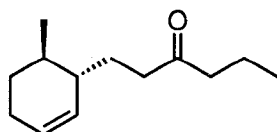
(±)-1,4-bis((1*S*,6*R*)-6-methylcyclohex-2-enyl)butane

¹H NMR (CDCl₃, 300 MHz)



¹³C NMR (CDCl₃, 75 MHz)

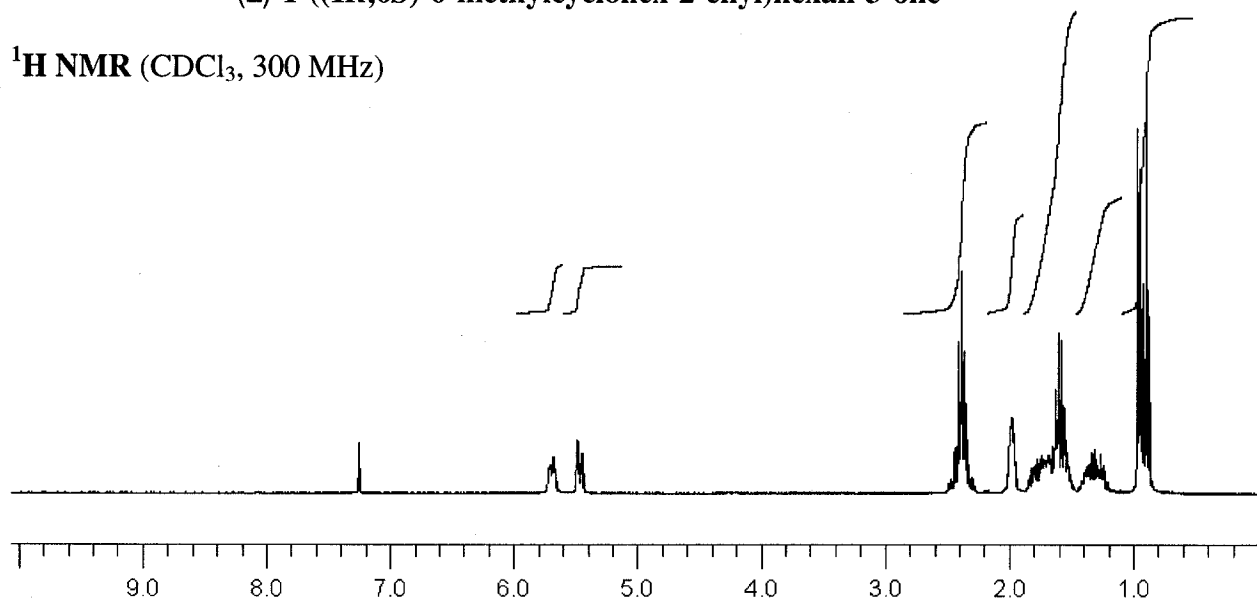




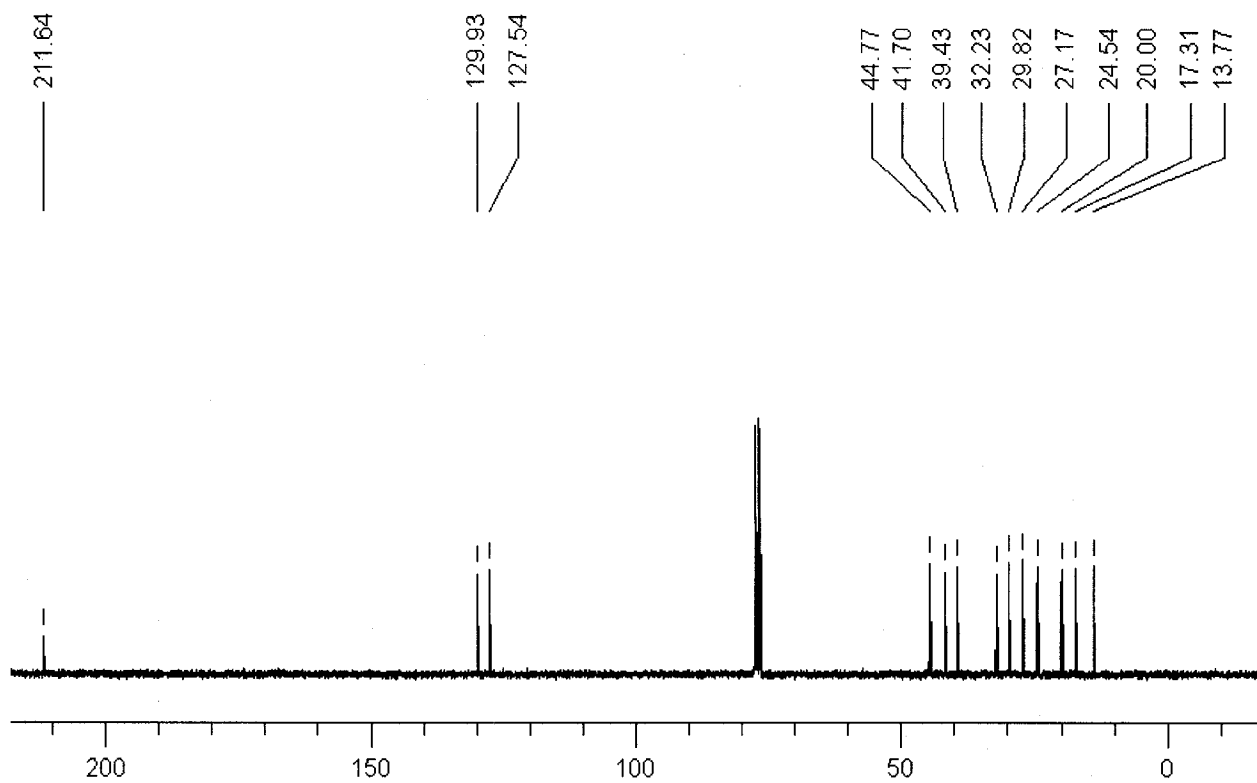
(±)-3.36

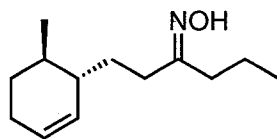
(±)-1-((1*R*,6*S*)-6-methylcyclohex-2-enyl)hexan-3-one

¹H NMR (CDCl₃, 300 MHz)



¹³C NMR (CDCl₃, 75 MHz)

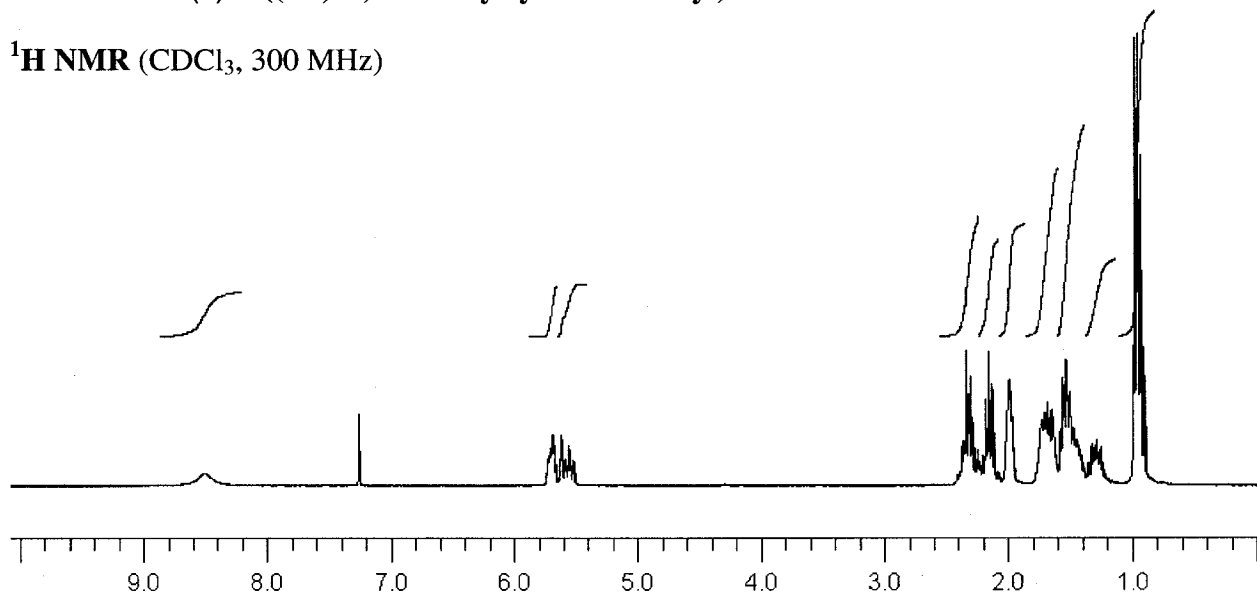




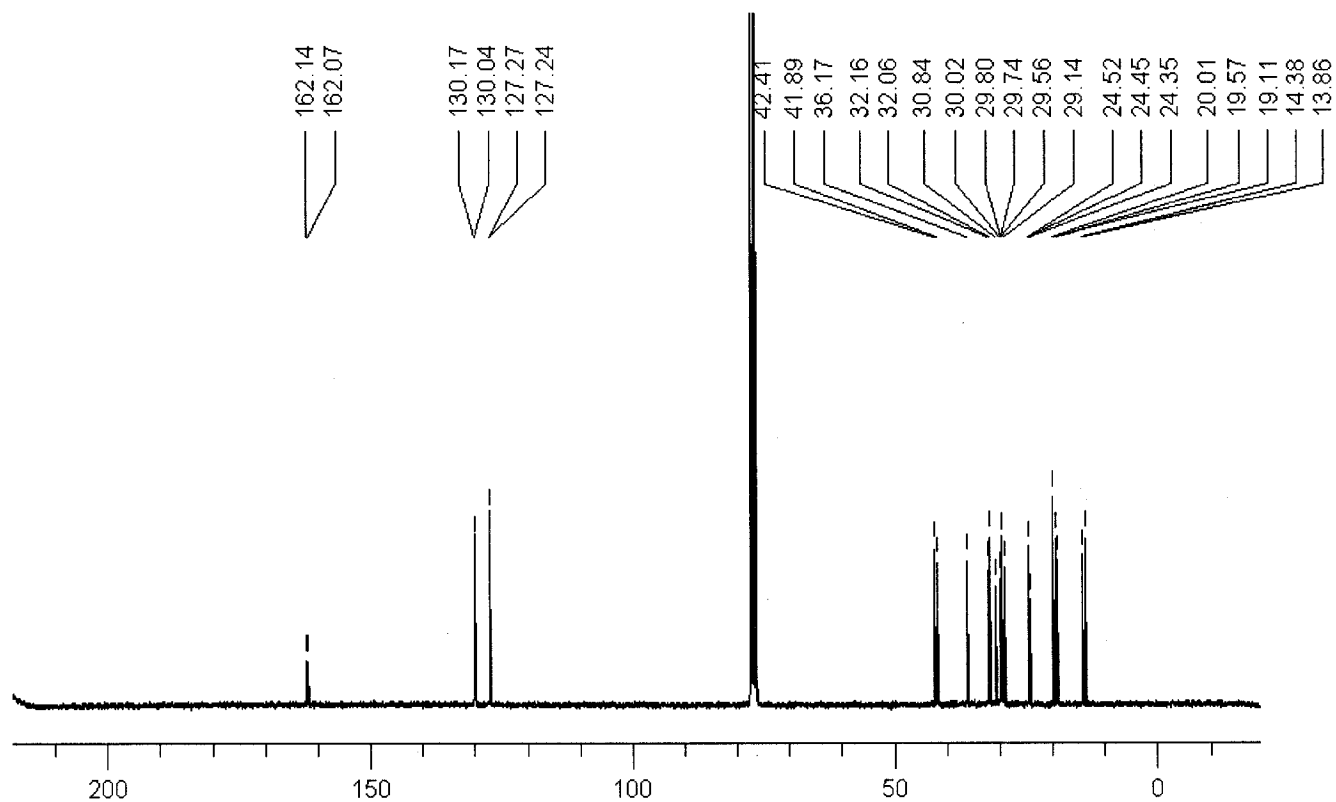
(±)-3.33

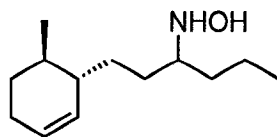
(±)-1-((1*R*,6*S*)-6-methylcyclohex-2-enyl)hexan-3-one oxime

¹H NMR (CDCl₃, 300 MHz)



¹³C NMR (CDCl₃, 75 MHz)

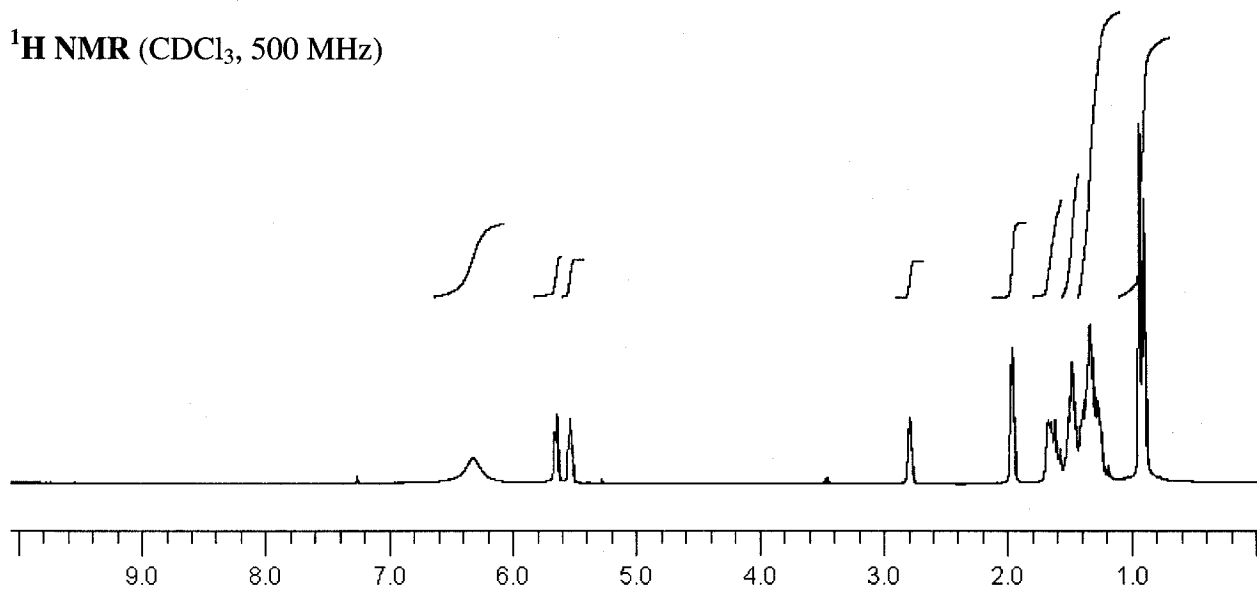




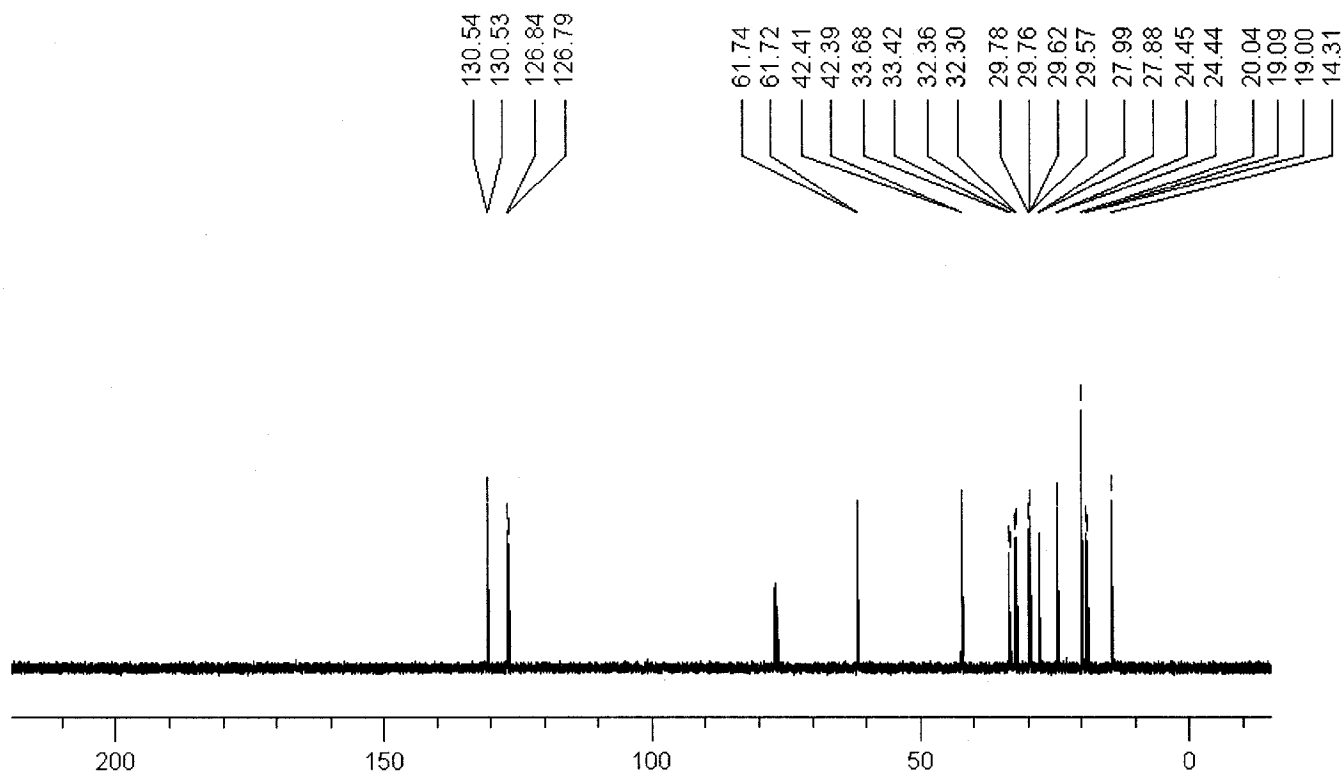
(±)-3.34

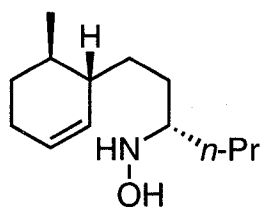
(±)-*N*-hydroxy-1-((1*S*,6*R*)-6-methylcyclohex-2-enyl)hexan-3-amine

¹H NMR (CDCl₃, 500 MHz)



¹³C NMR (CDCl₃, 126 MHz)

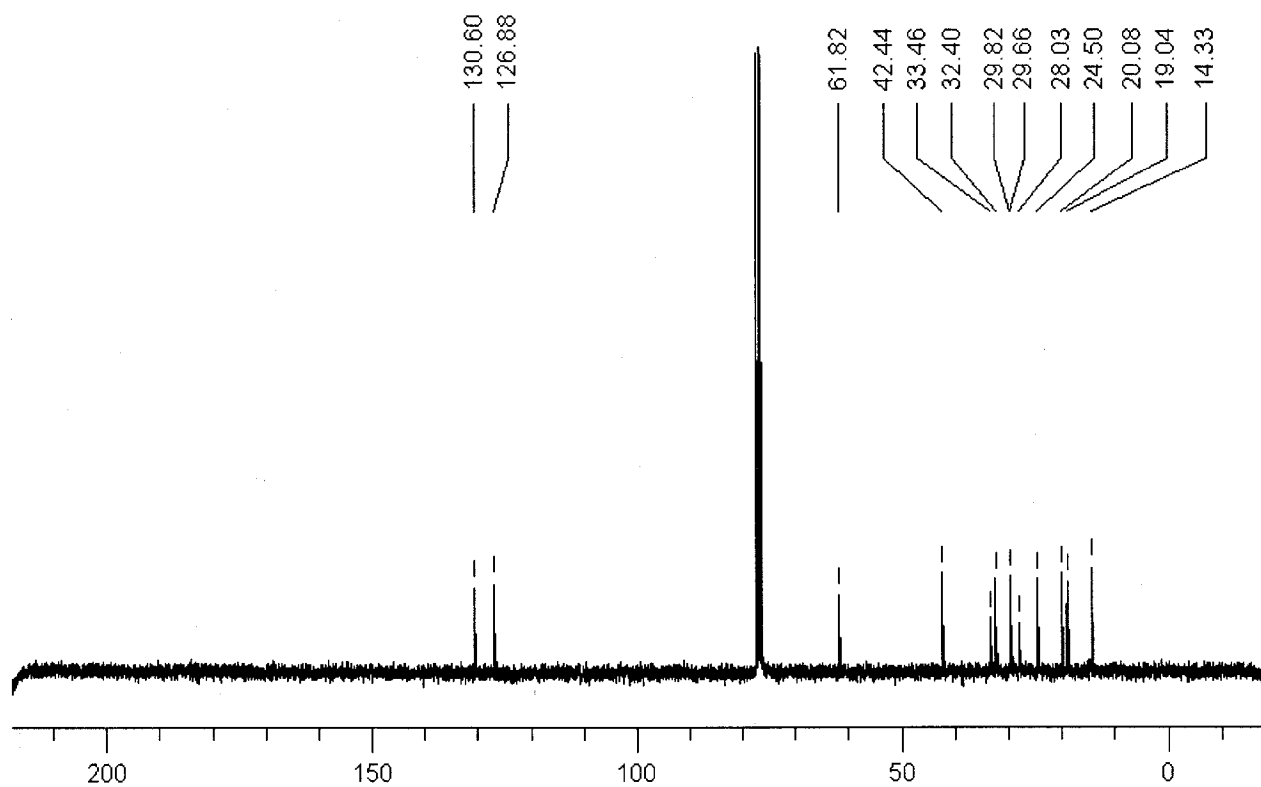


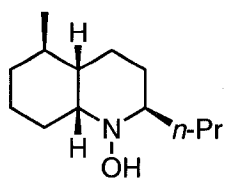


(±)-3.49

(±)-(*S*)-*N*-hydroxy-1-((1*S*,6*R*)-6-methylcyclohex-2-enyl)hexan-3-amine (Equation 3.8)

¹³C NMR (CDCl₃, 75 MHz)

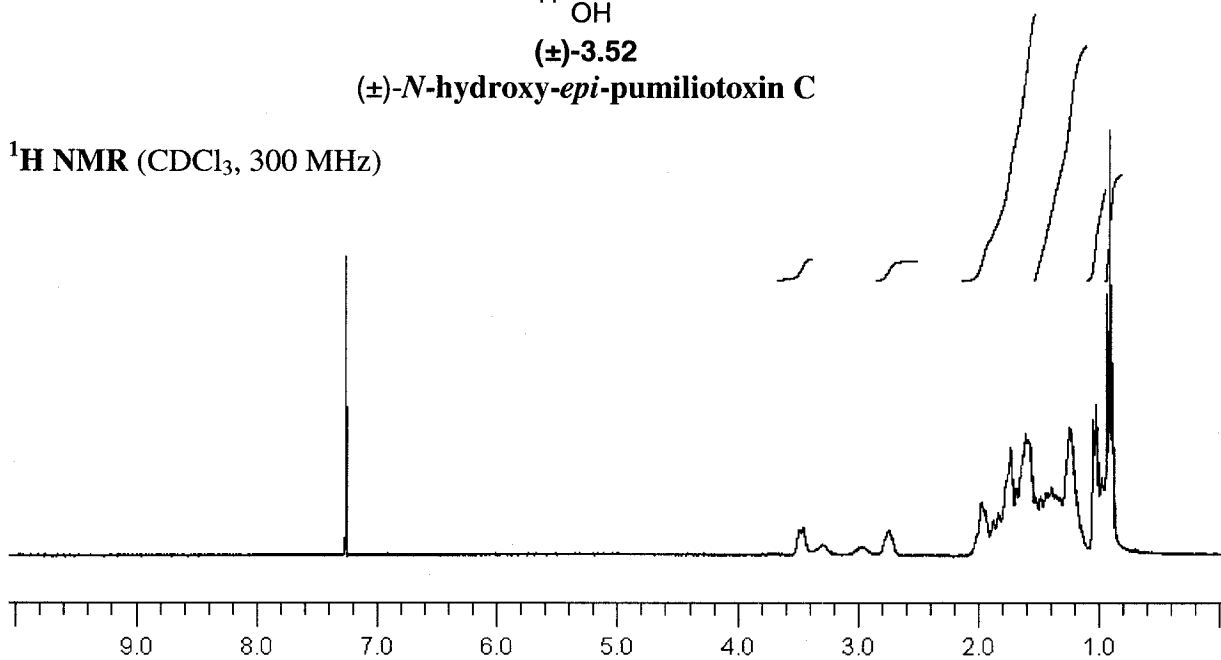




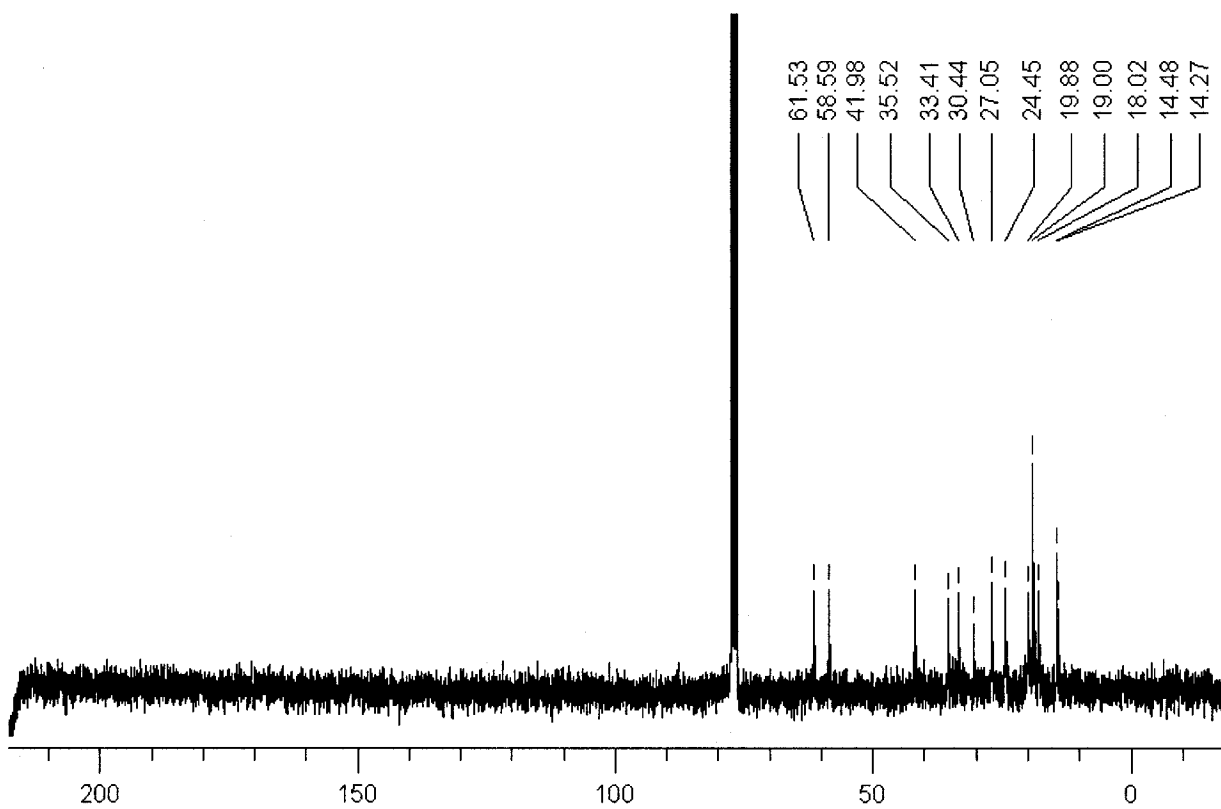
(±)-3.52

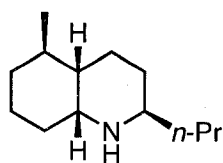
(±)-*N*-hydroxy-*epi*-pumiliotoxin C

^1H NMR (CDCl_3 , 300 MHz)



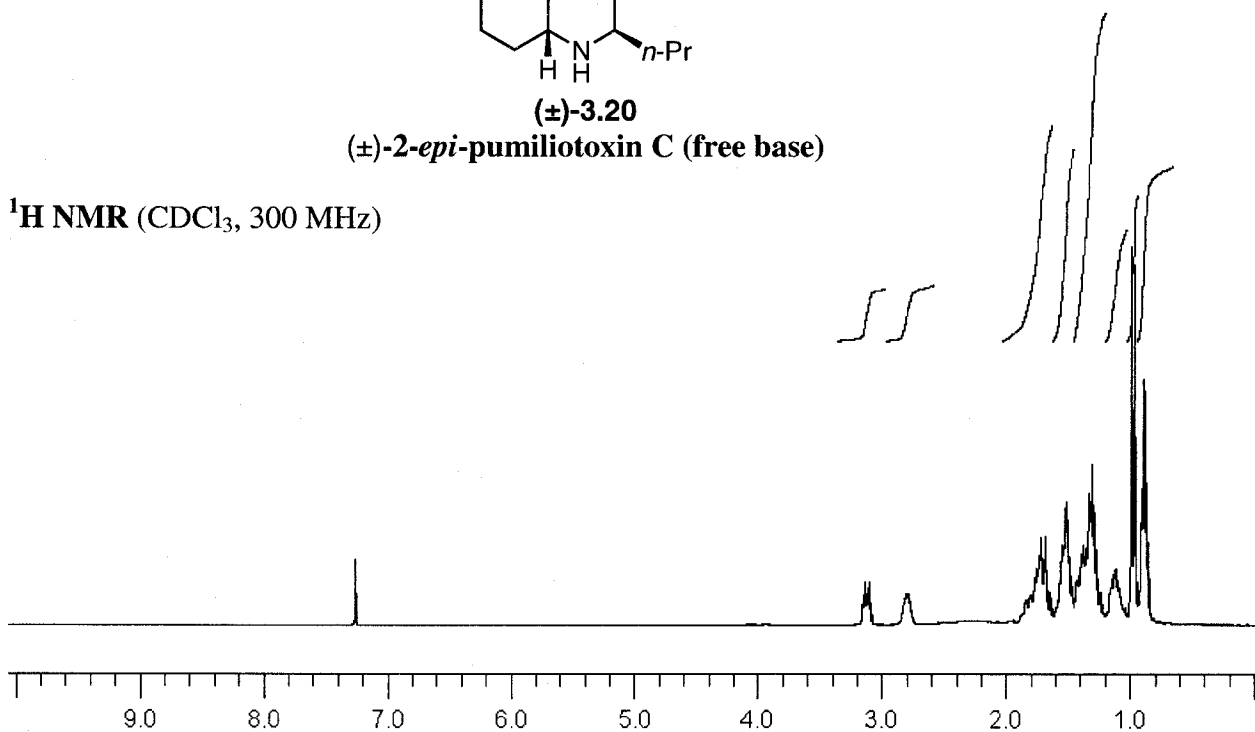
^{13}C NMR (CDCl_3 , 75 MHz)



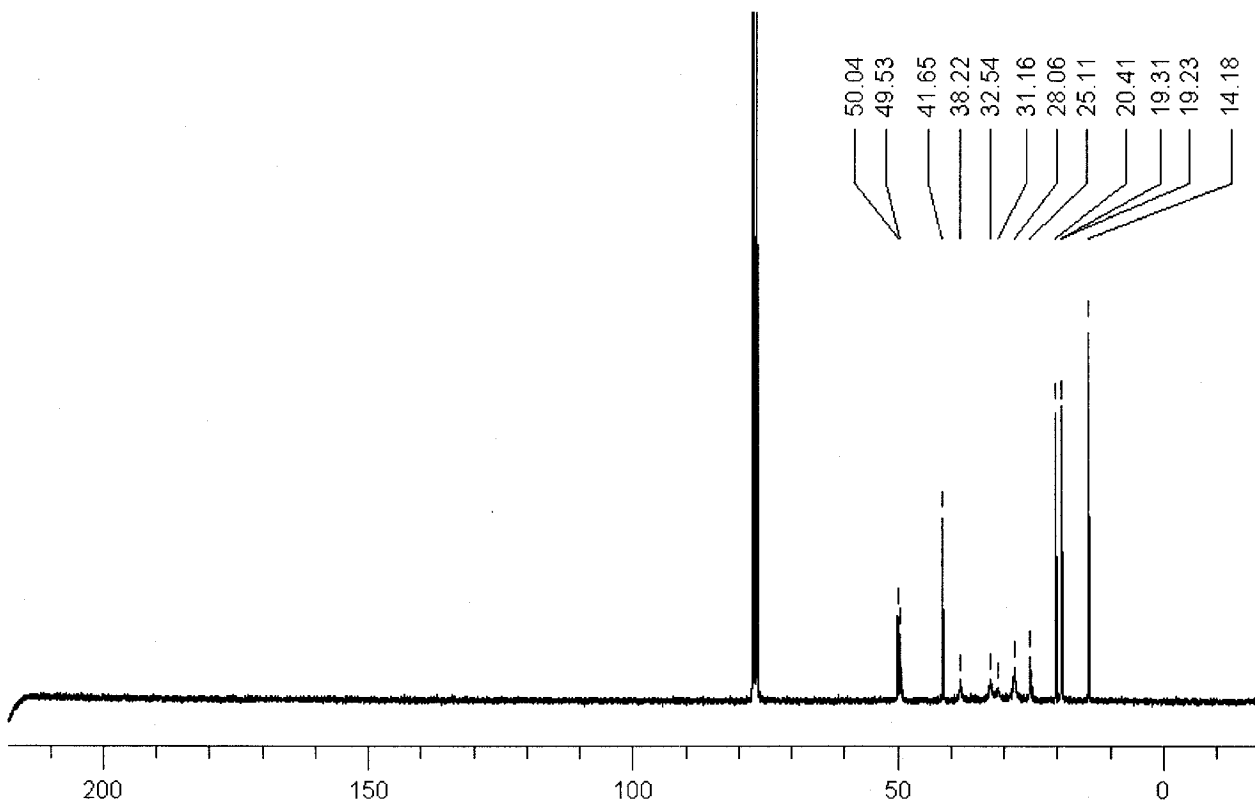


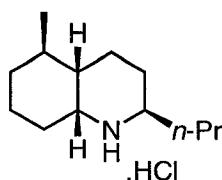
(±)-3.20
(±)-2-*epi*-pumiliotoxin C (free base)

¹H NMR (CDCl₃, 300 MHz)



¹³C NMR (CDCl₃, 75 MHz)

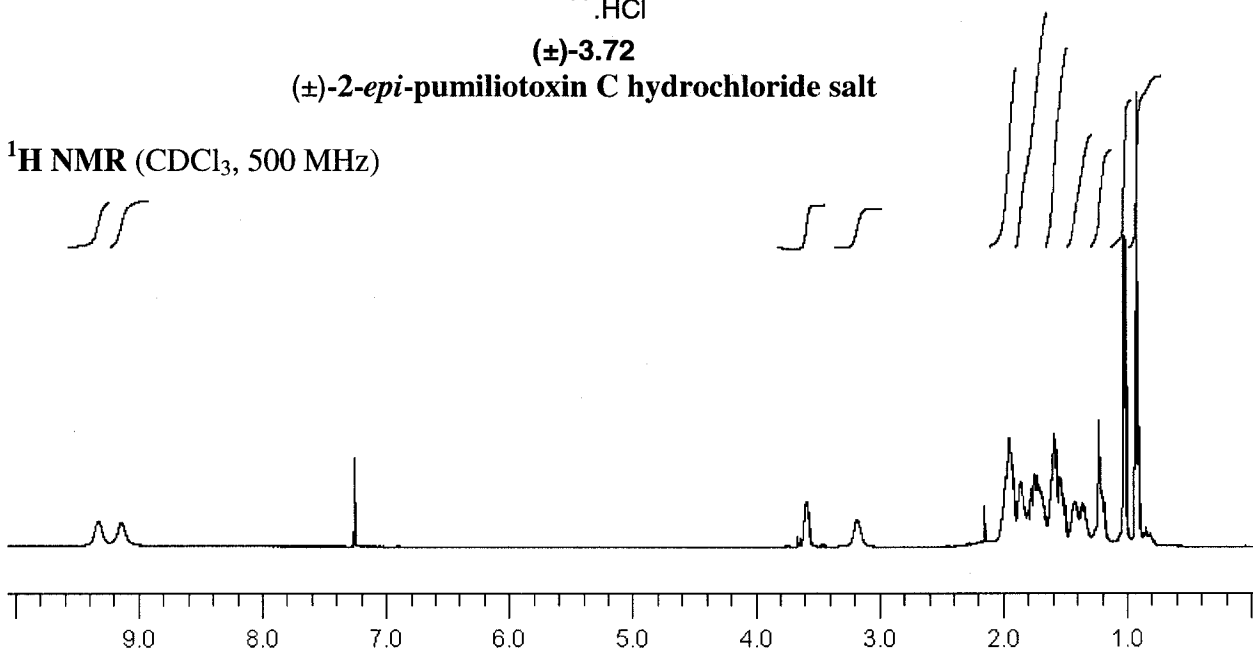




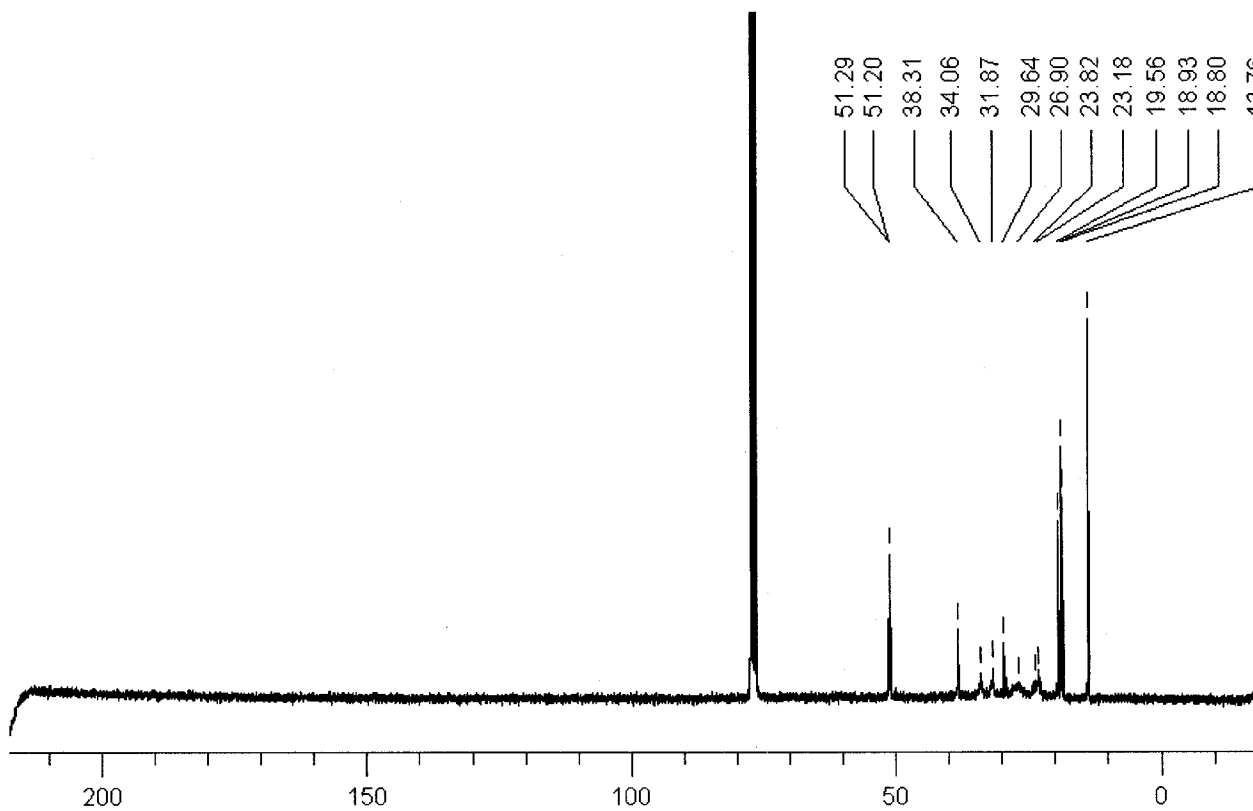
(±)-3.72

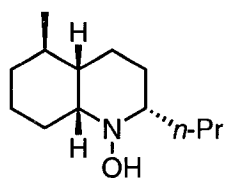
(±)-2-*epi*-pumiliotoxin C hydrochloride salt

^1H NMR (CDCl_3 , 500 MHz)



^{13}C NMR (CDCl_3 , 75 MHz)

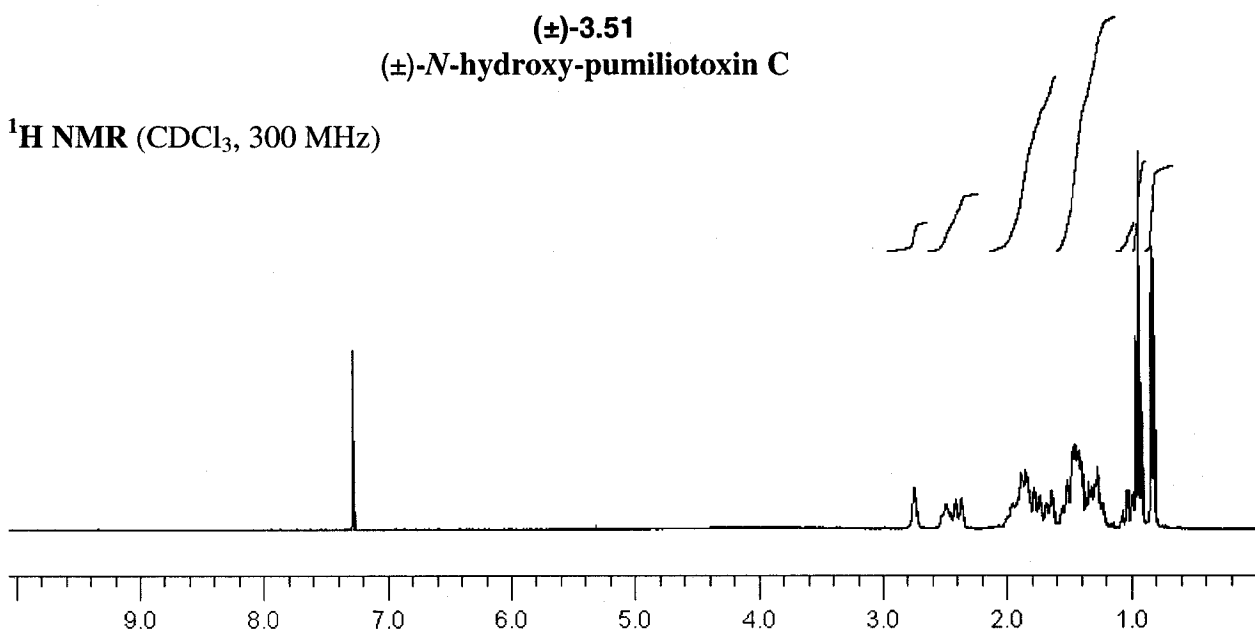




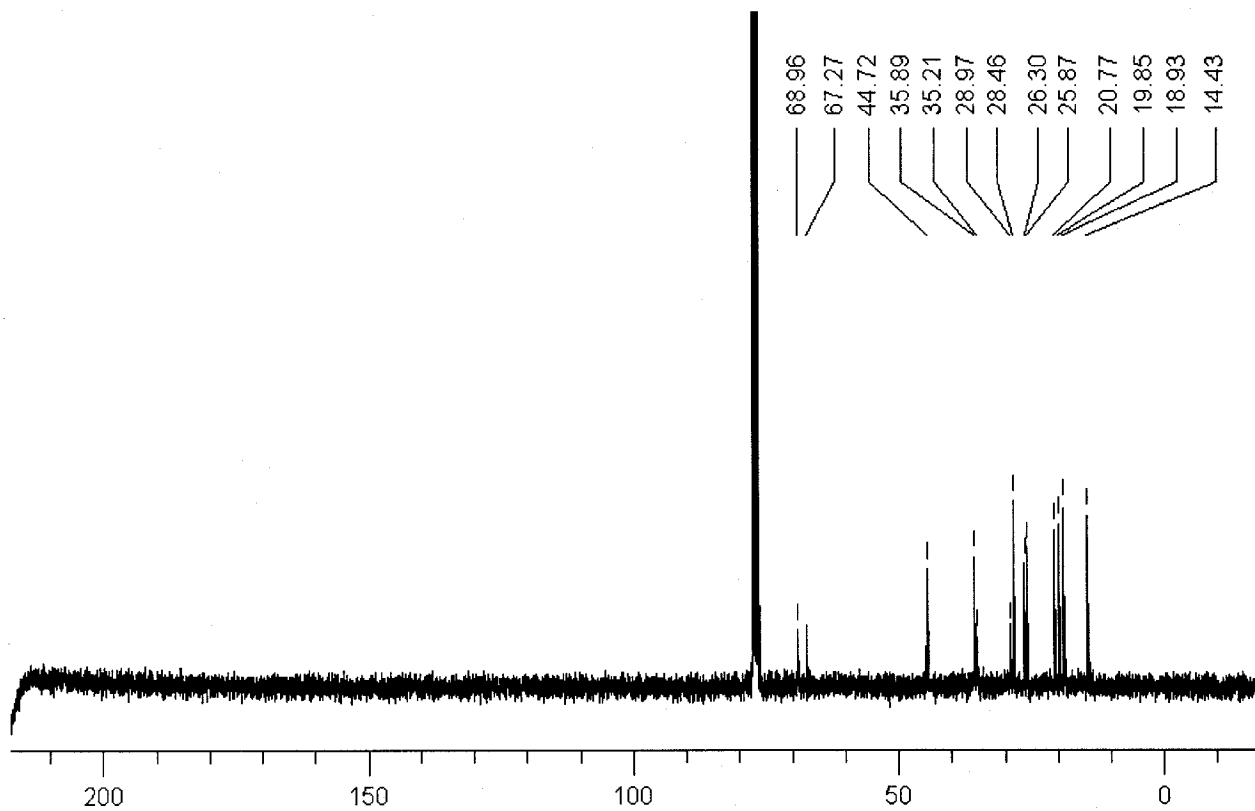
(±)-3.51

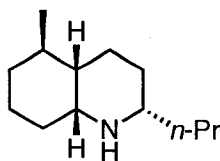
(±)-*N*-hydroxy-pumiliotoxin C

^1H NMR (CDCl_3 , 300 MHz)



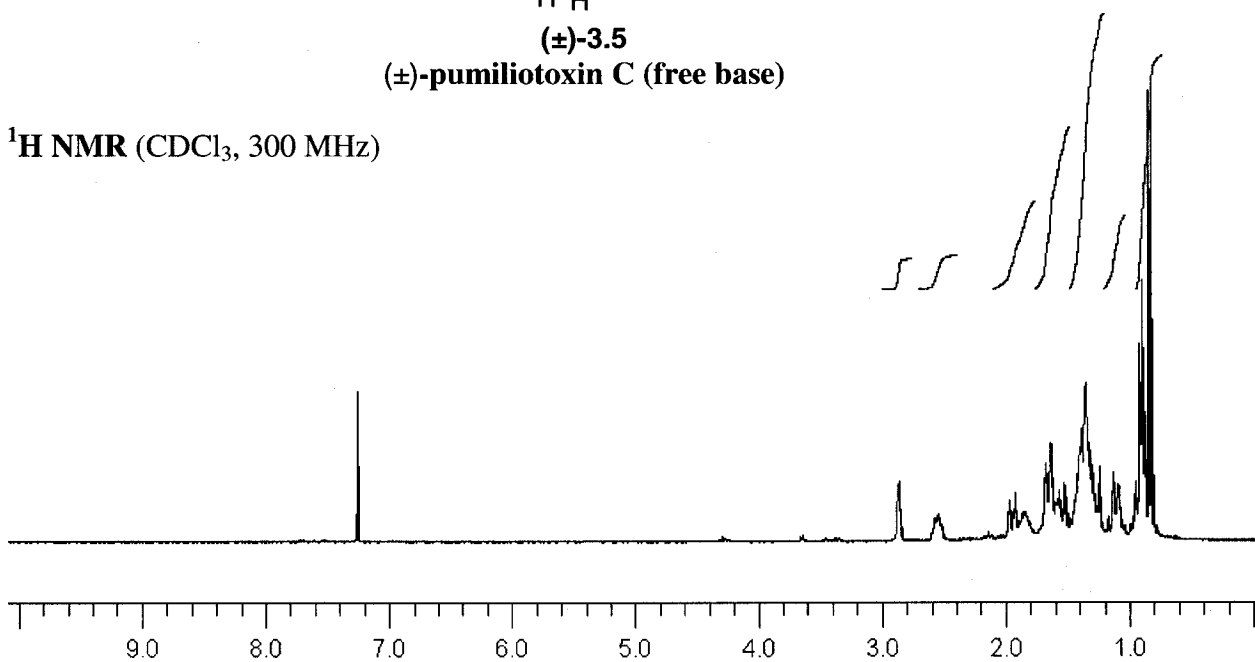
^{13}C NMR (CDCl_3 , 75 MHz)

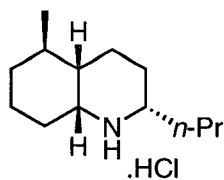




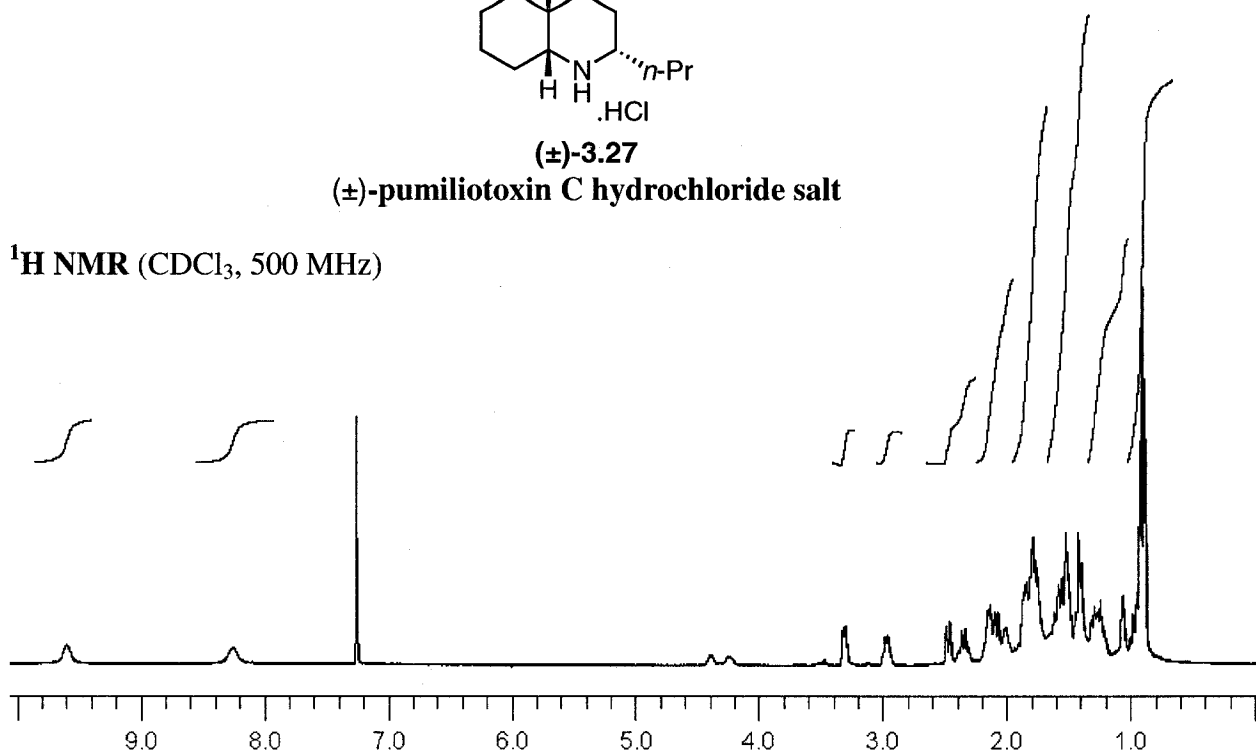
(±)-3.5
(±)-pumiliotoxin C (free base)

¹H NMR (CDCl₃, 300 MHz)

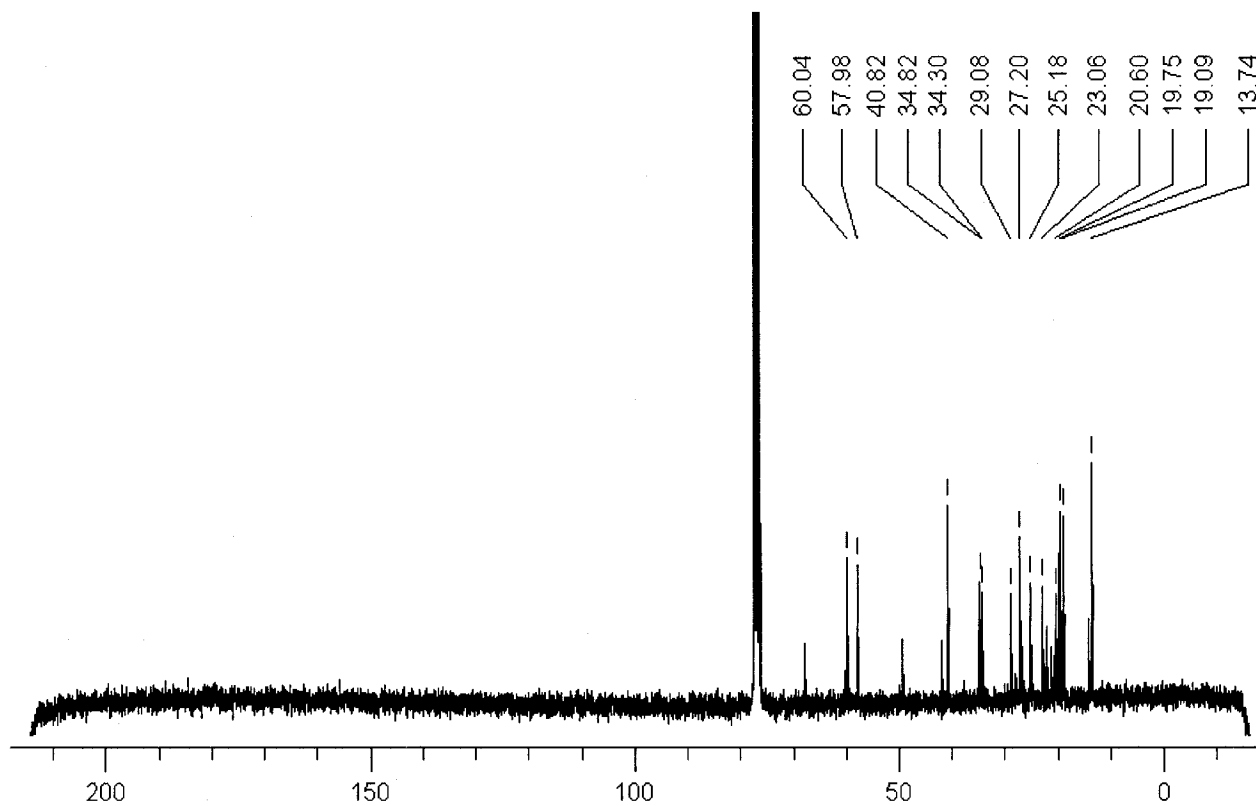


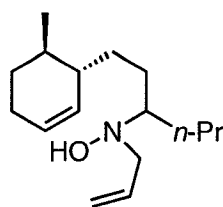


¹H NMR (CDCl₃, 500 MHz)



¹³C NMR (CDCl₃, 75 MHz)

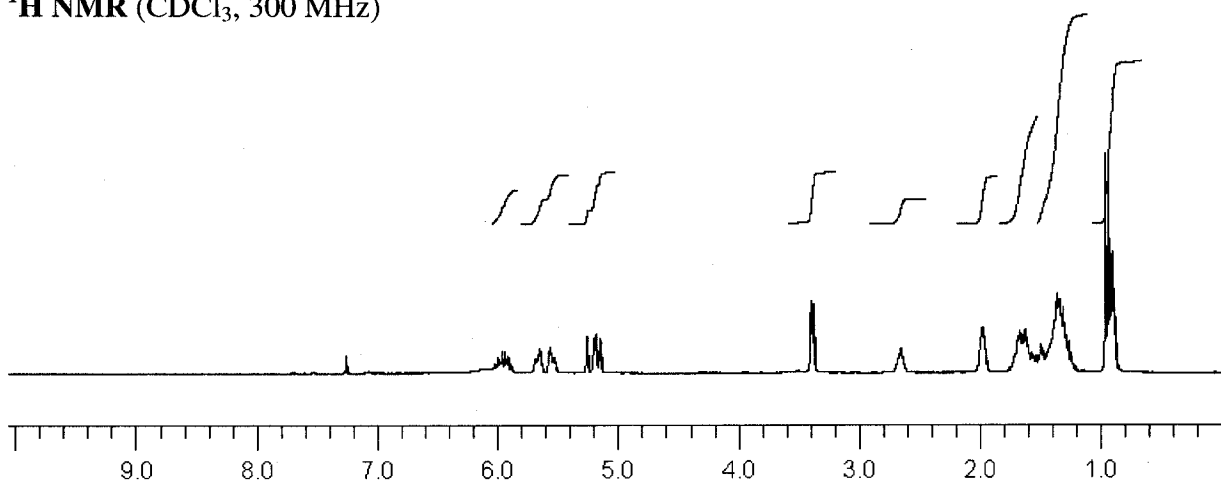




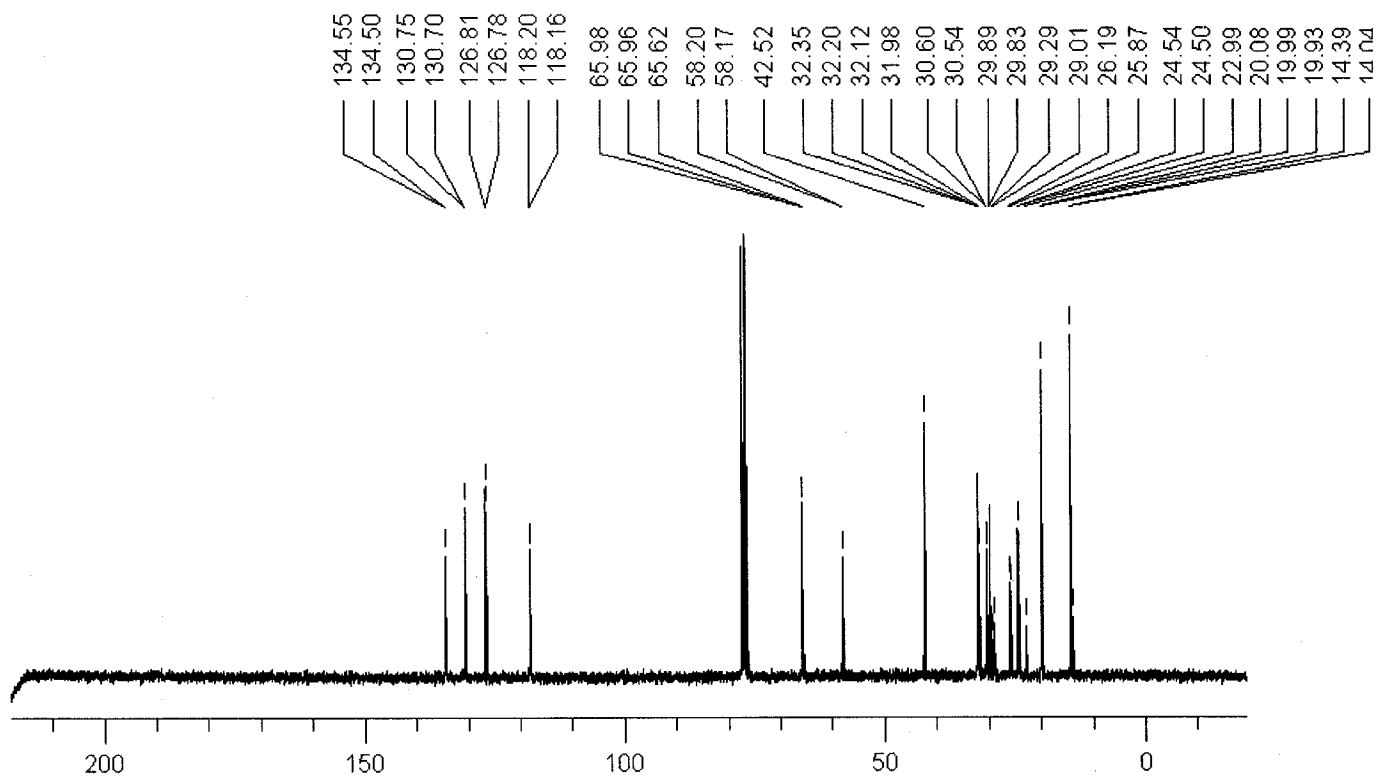
(±)-3.62

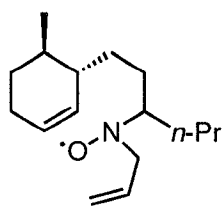
(±)-*N*-allyl-*N*-hydroxy-1-((1*S*,6*R*)-6-methylcyclohex-2-enyl)hexan-3-amine

¹H NMR (CDCl₃, 300 MHz)



¹³C NMR (CDCl₃, 75 MHz)

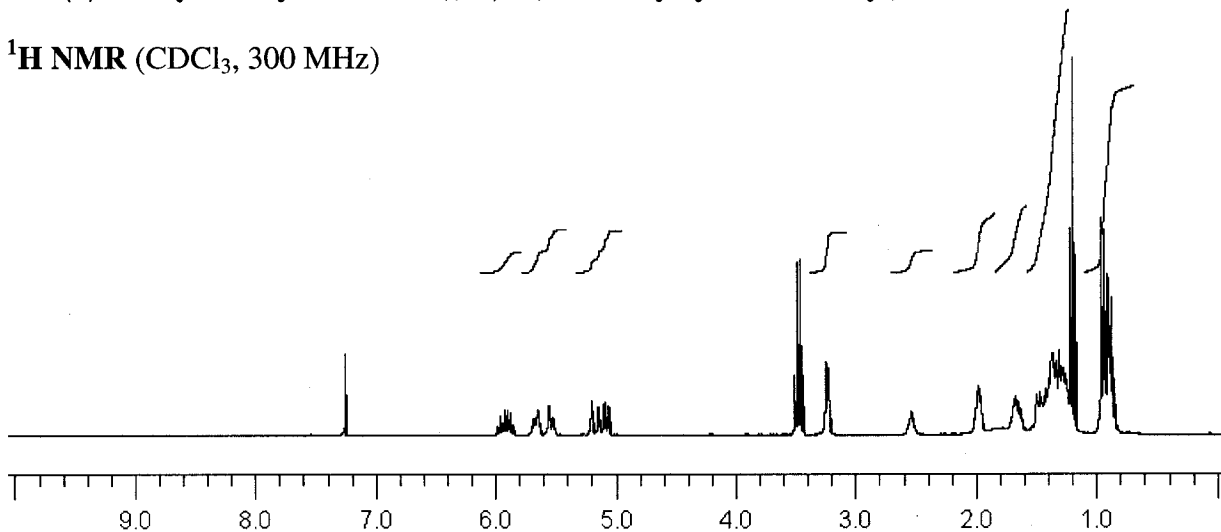




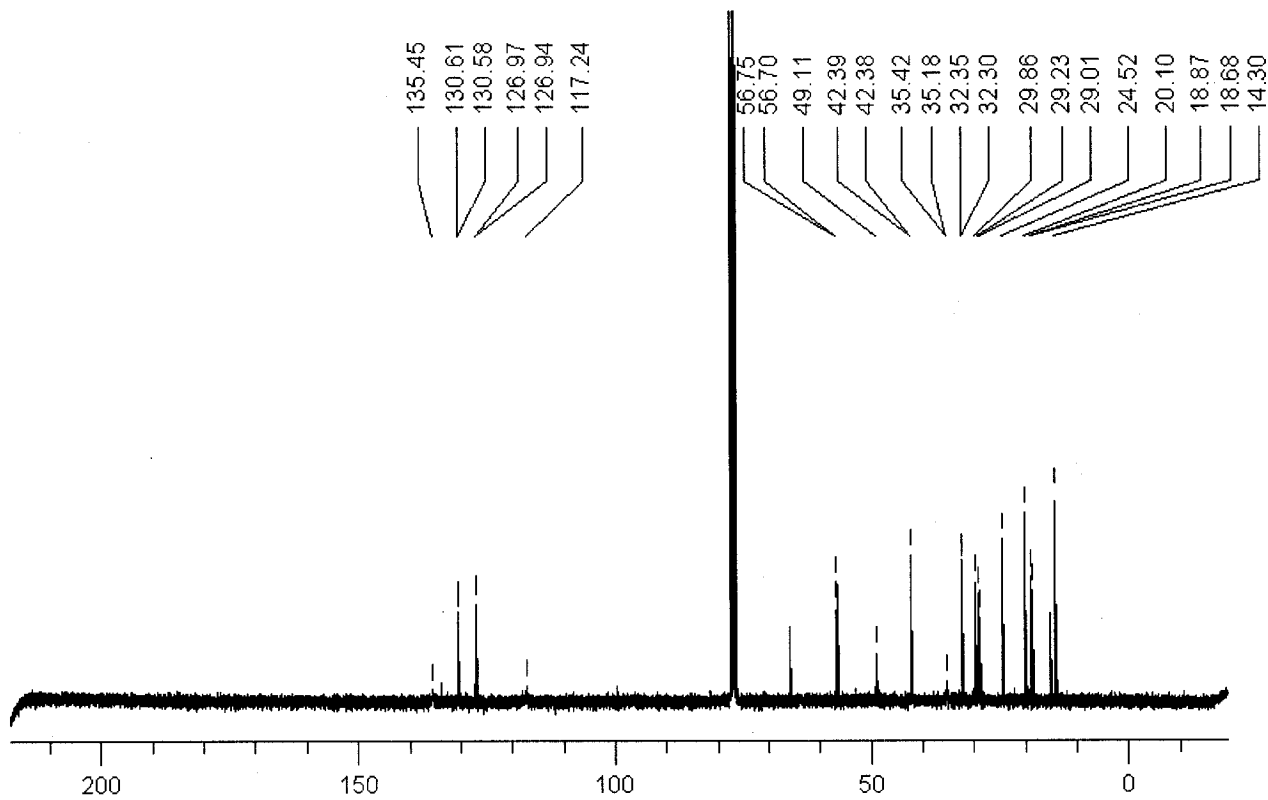
(±)-3.66

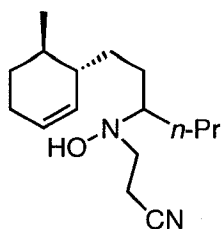
(±)-*N*-allyl-*N*-oxy-radical-1-((1*S*,6*R*)-6-methylcyclohex-2-enyl)hexan-3-amine

¹H NMR (CDCl₃, 300 MHz)



¹³C NMR (CDCl₃, 75 MHz)

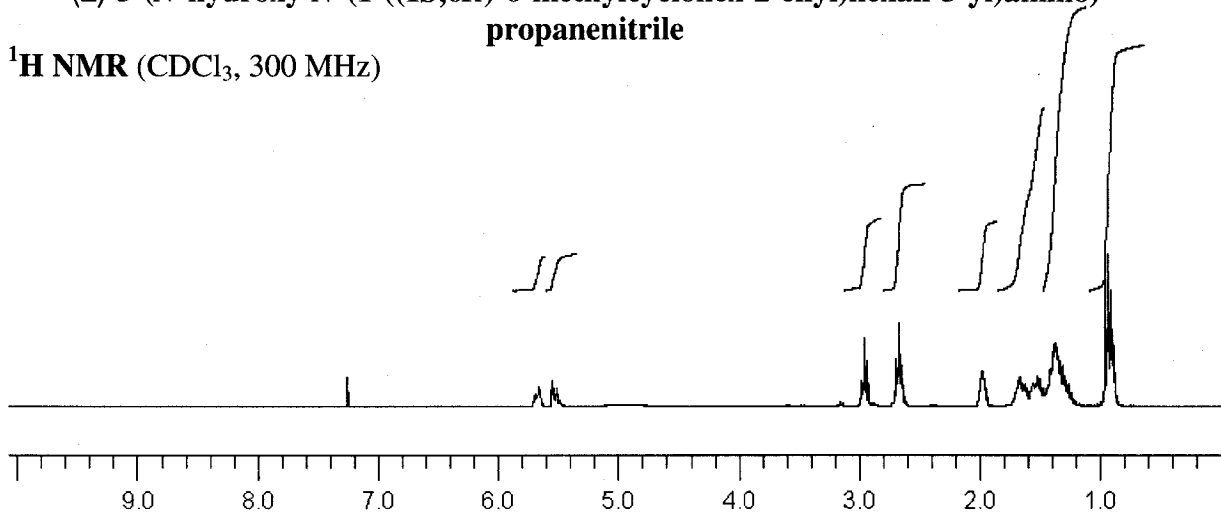




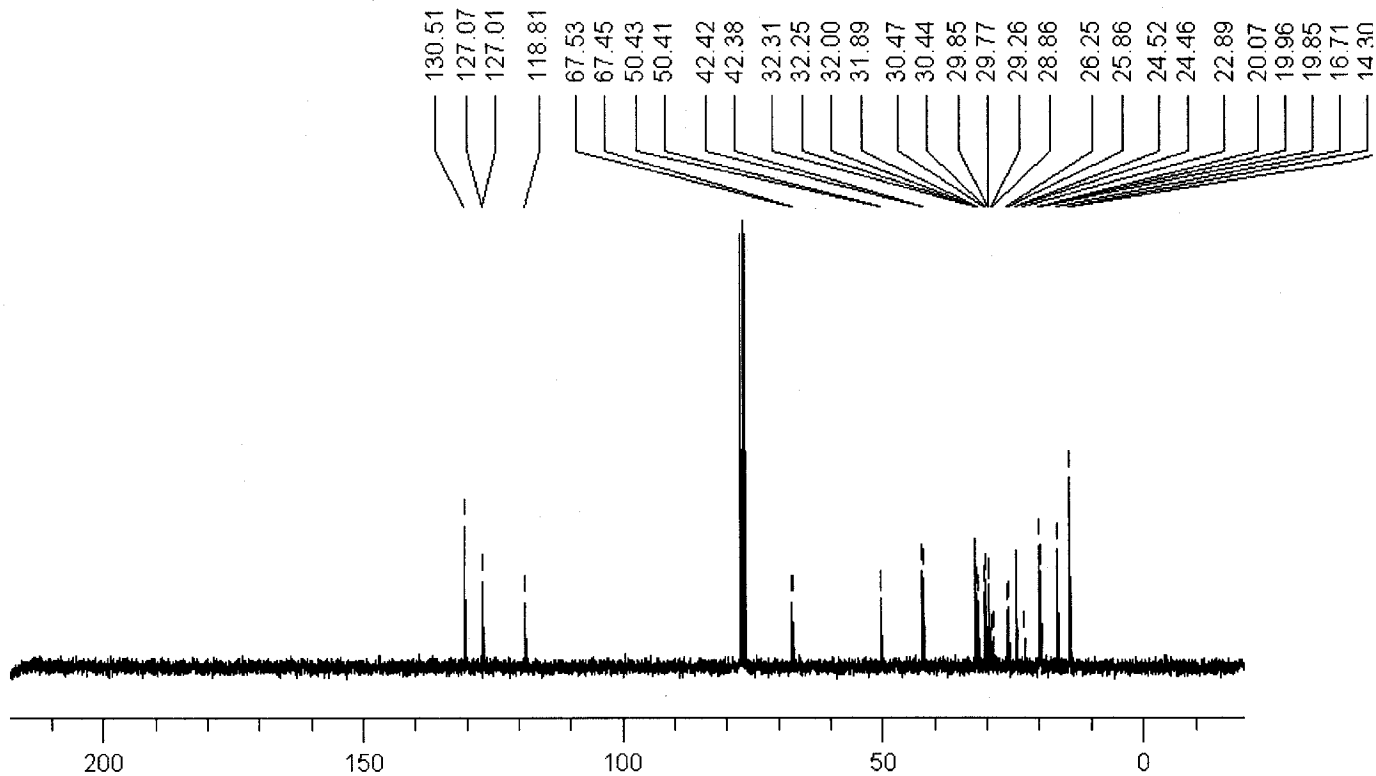
(±)-3.75

(±)-3-(*N*-hydroxy-*N*-(1-((1*S*,6*R*)-6-methylcyclohex-2-enyl)hexan-3-yl)amino)propanenitrile

¹H NMR (CDCl₃, 300 MHz)



¹³C NMR (CDCl₃, 75 MHz)



Références

- ¹ Patra, P. K.; Nishide, K.; Fuji, K.; Node, M. *Synthesis* **2004**, 1003.
- ² Pour des revues récentes, voir: Général : (a) Müller, T. E.; Beller, M. *Chem. Rev.* **1998**, *98*, 675. Alcyne : (b) Nobis, M.; Drießen-Hölscher, B. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2001**, *40*, 3983. (c) Pohlki, F.; Doye, S. *Chem. Soc. Rev.* **2003**, *32*, 104. (d) Alonso, F.; Beletskaya, I. P.; Yus, M. *Chem. Rev.* **2004**, *104*, 3079. Asymétrique: (e) Hultsch, K. C. *Adv. Synth. Catal.* **2005**, *347*, 367. Fonctionnalisation Markovnikov et anti-Markovnikov: (f) Beller, M.; Seayad, J.; Tillack, A.; Jiao, H. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2004**, *43*, 3368.
- ³ Johns, A. M.; Sakai, N.; Ridder, A.; Hartwig, J. F. *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, *128*, 9306.
- ⁴ Krimen, L. I.; Cota, D. J. *Org. React.* **1969**, *17*, 213.
- ⁵ Anderson, L. L.; Arnold, J.; Bergman, R. G. *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, *127*, 14542.
- ⁶ (a) Schlummer, B.; Hartwig, J. F. *Org. Lett.* **2002**, *4*, 1471. Aussi voir: (b) Miura, K.; Hondo, T.; Nakagawa, T.; Takahashi, T.; Hosomi, A. *J. Am. Chem. Soc.* **2000**, *2*, 385.
- ⁷ Hart, H.; Kosak, J. R. *J. Org. Chem.* **1962**, *27*, 116.
- ⁸ (a) Kelly, M. J. US Patent 4,954,655, filed 03/1989. (b) Eichinger W.; Fiege H. US Patent 5,585,521, filed 09/1995.
- ⁹ (a) Howk, B. W.; Little, E. L.; Scott, S. L.; Whitman, G. M. *J. Am. Chem. Soc.* **1954**, *76*, 1899. (b) pour une révision sur l'hydroamination catalysée par une base, voir: Seayad, J.; Tillack, A.; Hartung, C. G.; Beller, M. *Adv. Synth. Catal.* **2002**, *344*, 795.
- ¹⁰ Tzalis, D.; Koradin, C.; Knochel, P. *Tetrahedron Lett.* **1999**, *40*, 6193.
- ¹¹ Horillo-Martínez, P.; Hultsch, K. C.; Gil, A.; Branchadell, V. *Eur. J. Org. Chem.* **2007**, 3311.
- ¹² Tillack, A.; Khedkar, V.; Beller, M. *Tetrahedron Lett.* **2004**, *45*, 8875.
- ¹³ Bytschkov, I.; Doye, S. *Tetrahedron Lett.* **2002**, *43*, 3715.
- ¹⁴ Ackermann, L.; Bergman, R. G. *Org. Lett.* **2002**, *4*, 1475.
- ¹⁵ (a) Heutling, A.; Pohlki, F.; Doye, S. *Chem. Eur. J.* **2004**, *10*, 3059. Aussi voir pour l'addition de méthyl- ou d'éthylamine gazeux aux alcènes: (b) Marcseková, K.; Wegener, B.; Doye, S. *Eur. J. Org. Chem.* **2005**, 4843.
- ¹⁶ Kadota, I.; Shibuya, A.; Lutete, L. M.; Yamamoto, Y. *J. Org. Chem.* **1999**, *64*, 4570. Pour une version d'hydroamination asymétrique intramoléculaire sur alcènes, voir: Lutete, L. M.; Kadota, I.; Yamamoto, Y. *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, *126*, 1622. Pour son application à la formation de tétrahydroquinolines substituées en position 2, voir: Patil, N. T.; Wu, H.; Yamamoto, Y. *J. Org. Chem.* **2007**, *72*, 6577.
- ¹⁷ Johns, A. M.; Utsunomiya, M.; Incarvito, C. D.; Hartwig, J. F. *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, *128*, 1828.

- ¹⁸ Qin, H.; Yamagiwa, N.; Matsunaga, S.; Shibasaki, M. *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, *128*, 1611.
- ¹⁹ Smolensky, E.; Kapon, M.; Eisen, M. S. *Organometallics* **2007**, *26*, 4510.
- ²⁰ Zhang, J.; Yang, C.-G.; He, C. *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, *128*, 1798.
- ²¹ (a) Li, Z.; Zhang, J.; Brouwer, C.; Yang, C.-G.; Reich, N. W.; He, C. *Org. Lett.* **2006**, *8*, 4175. (b) Rosenfeld, D. C.; Shekhar, S.; Takemiya, A.; Utsunomiya, M.; Hartwig, J. F. *Org. Lett.* **2006**, *8*, 4179.
- ²² Kim, J. Y.; Livinghouse, T. *Org. Lett.* **2005**, *7*, 4391.
- ²³ Stubbert, B. D.; Marks, T. J. *J. Am. Chem. Soc.* **2007**, *129*, 4253.
- ²⁴ Knight, P. D.; Munslow, I.; O'Shaughnessy, P. N.; Scott, P. *Chem. Commun.* **2004**, 894.
- ²⁵ Liu, Z.; Hartwig, J. F. *J. Am. Chem. Soc.* **2008**, *130*, 1570.
- ²⁶ (a) Laughlin, R. G. *J. Am. Chem. Soc.* **1973**, *95*, 3295. (b) Oppolzer, W.; Siles, S.; Snowden, R. L.; Bakker, B. H.; Petrzilka, M. *Tetrahedron Lett.* **1979**, *20*, 4391.
- ²⁷ Ciganek, E.; Read, J. M. Jr. *J. Org. Chem.* **1995**, *60*, 5795.
- ²⁸ Oppolzer, W.; Spivey, A. C.; Bochet, C. G. *J. Am. Chem. Soc.* **1994**, *116*, 3139.
- ²⁹ Davison, E. C.; Holmes, A. B.; Forbes, I. T. *Tetrahedron Lett.* **1995**, *36*, 9047.
- ³⁰ Padwa, A.; Wong, S. K. *J. Org. Chem.* **1986**, *51*, 3125.
- ³¹ Hydroxylamine aqueuse disponible commercialement et produite par BASF (>7000 tonnes/an); voir site web de BASF pour plus d'informations. Sa manipulation doit par contre être faite avec précautions dues à son haut contenu énergétique (voir partie expérimentale pour plus d'information) tel l'utilisation d'un bouclier anti-explosion, une concentration d'hydroxylamine n'excédant pas 5-10 % de la masse réactionnelle (i.e. les conditions de réactions utilisées), et autres.
- ³² (a) Fox, M. E.; Holmes, A. B. *Tetrahedron Lett.* **1992**, *33*, 7421. (b) Fox, M. E.; Holmes, A. B.; Forbes, I. T.; Thompson, M. *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 1* **1994**, 3379.
- ³³ Beauchemin, A. M.; Moran, J.; Lebrun, M.-E.; Séguin, C.; Dimitrijevic, E.; Zhang, L.; Gorelsky, S. I. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2008**, *47*, 1410.
- ³⁴ (a) House, H. O.; Manning, D. T.; Melillo, D. G.; Lee, L. F.; Haynes, O. R.; Wilkes, B. E. *J. Org. Chem.* **1976**, *41*, 855. (b) House, H. O.; Lee, L. F. *J. Org. Chem.* **1976**, *41*, 863.
- ³⁵ (a) Black, D. St. C.; Doyle, J. E. *Aust. J. Chem.* **1978**, *31*, 2317. (b) Ciganek, E. *J. Org. Chem.* **1990**, *55*, 3007. (c) Oppolzer, W.; Spivey, A. C.; Bochet, C. G. *J. Am. Chem. Soc.* **1994**, *116*, 3139. (d) Oppolzer, W. *Gazz. Chim. Ital.* **1995**, *125*, 207. (e) pour des calculs ab initio et de densité, voir : Komaromi, I.; Tronchet, J. M. J. *J. Phys. Chem.* **1997**, *101*, 3554. (f) pour une révision sur l'hydroamination de type Cope, voir : Cooper, N. J.; Knight, D. W. *Tetrahedron* **2004**, *60*, 243.
- ³⁶ Daly, J. W.; Myers, C. W.; Whittaker, N. *Toxicon* **1987**, *25*, 1023.
- ³⁷ Inubushi, Y.; Ibuka, T. *Heterocycles*, **1977**, *8*, 633.
- ³⁸ Narquizian, R.; Guthrie, E. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1* **1999**, vii.
- ³⁹ Saporito, R. A.; Garraffo, H. M.; Donnelly, M. A.; Edwards, A. L.; Longino, J. T.; Daly, J. W. *PNAS* **2004**, *101*, 8045.
- ⁴⁰ Daly, J. W.; Tokuyama, T.; Habermehl, G.; Karle, I. L. *Liebigs Ann. Chem.* **1969**, 729, 198.

- ⁴¹ Oppolzer, W.; Flaskamp, E. *Helv. Chim. Acta* **1977**, *60*, 204. Voir référence 3 jointe pour les synthèses asymétriques.
- ⁴² (a) Michael, J. P. *Nat. Prod. Rep.* **2005**, *22*, 627. (b) Michael, J. P. *Nat. Prod. Rep.* **2007**, *24*, 223. Voir références jointes pour les années précédentes.
- ⁴³ (a) LeBel, N. A.; Balasubramanian, N. *J. Am. Chem. Soc.* **1989**, *111*, 3363. (b) Brandi, A.; Cordero, F. M.; Goti, A.; Guarna, A. *Tetrahedron Lett.* **1992**, *33*, 6697.
- ⁴⁴ (a) Overman, L. E.; Jessup, P. J. *Tetrahedron Lett.* **1977**, *18*, 1253. (b) Overman, L. E.; Jessup, P. J. *J. Am. Chem. Soc.* **1978**, *100*, 5179. (c) Abe, K.; Tsugoshi, T.; Nakamura, N. *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **1984**, *57*, 3351. (d) Schultz, A. G.; McCloskey, P. J.; Court, J. J. *J. Am. Chem. Soc.* **1987**, *109*, 6493.
- ⁴⁵ (a) Comins, D. L.; Dehghani, A. *Tetrahedron Lett.* **1991**, *32*, 5697. (b) Comins, D. L.; Dehghani, A. *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* **1993**, *24*, 1838. (c) Weymann, M.; Schultz-Kukula, M.; Kunz, H. *Tetrahedron Lett.* **1998**, *39*, 7835. (d) Girard, N.; Hurvois, J.-P.; Moinet, C.; Toupet, L. *Eur. J. Org. Chem.* **2005**, 2269.
- ⁴⁶ (a) Back, T. G.; Nakajima, K. *Tetrahedron Lett.* **1997**, *38*, 989. (b) Back, T. G.; Nakajima, K. *J. Org. Chem.* **1998**, *63*, 6566.
- ⁴⁷ Riechers, T.; Krebs, H. C.; Wartchow, R.; Habermehl, G. *Eur. J. Org. Chem.* **1998**, 2641.
- ⁴⁸ (a) Bonin, M.; Besselièvre, R.; Grierson, D. S.; Husson, H.-P. *Tetrahedron Lett.* **1983**, *24*, 1493. (b) Bonin, M.; Royer, J.; Grierson, D. S.; Husson, H.-P. *Tetrahedron Lett.* **1986**, *27*, 1569.
- ⁴⁹ (a) Kuethe, J. T.; Padwa, A. *Tetrahedron Lett.* **1997**, *38*, 1505. (b) Padwa, A.; Heidelbaugh, T. M.; Kuethe, J. T. *J. Org. Chem.* **2000**, *65*, 2368.
- ⁵⁰ Meyers, A. I.; Milot, G. *J. Am. Chem. Soc.* **1993**, *115*, 6652.
- ⁵¹ Paulvannan, K.; Stille, J. R. *Tetrahedron Lett.* **1993**, *34*, 6673.
- ⁵² Dijk, E. W.; Panella, L.; Pinho, P.; Naasz, R.; Meetsma, A.; Minnaard, A. J.; Feringa, B. L. *Tetrahedron* **2004**, *60*, 9687. Voir références 3-6 jointes pour des listes élaborées de synthèses sur le mélange racémique, l'énantiomère naturel, ou son antipode de la pumiliotoxine C.
- ⁵³ (a) Habermehl, G.; Andres, H.; Witkop, B. *Naturwissenschaften* **1975**, *62*, 345. (b) Oppolzer, W.; Frösti, W. *Helv. Chim. Acta* **1975**, *58*, 593.
- ⁵⁴ (a) Ibuka, T.; Inubushi, Y.; Saji, I.; Tanaka, K.; Masaki, N. *Tetrahedron Lett.* **1975**, *16*, 323. (b) Ibuka, T.; Masaki, N.; Saji, I.; Tanaka, K.; Inubushi, Y. *Chem. Pharm. Bull.* **1975**, *23*, 2779.
- ⁵⁵ (a) Oppolzer, W.; Fehr, C.; Warneke, J. *Helv. Chim. Acta* **1977**, *60*, 48. (b) Hattori, K.; Matsumura, Y.; Miyazaki, T.; Maruoka, K.; Yamamoto, H. *J. Am. Chem. Soc.* **1981**, *103*, 7368. (c) Maruoka, K.; Miyazaki, T.; Ando, M.; Matsumura, Y.; Sakane, S.; Hattori, K.; Yamamoto, H. *J. Am. Chem. Soc.* **1983**, *105*, 2831. (d) Mehta, G.; Praveen, M. *J. Org. Chem.* **1995**, *60*, 279. (e) Toyota, M.; Asoh, T.; Matsuura, M.; Fukumoto, K. *J. Org. Chem.* **1996**, *61*, 8687. (f) Toyota, M.; Asoh, T.; Fukumoto, K. *Tetrahedron Lett.* **1996**, *37*, 4401. (g) Toyota, M.; Asoh, T.; Fukumoto, K. *Heterocycles* **1997**, *45*, 147.
- ⁵⁶ (a) Oppolzer, W.; Flaskamp, E. *Helv. Chim. Acta* **1977**, *60*, 204. (b) Naruse, M.; Aoyagi, S.; Kibayashi, C. *Tetrahedron Lett.* **1994**, *35*, 9213. (c) Naruse, M.; Aoyagi, S.; Kibayashi, C. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1* **1996**, 1113.

- ⁵⁷ Oppolzer, W.; Flaskamp, E.; Bieber, L. W. *Helv. Chim. Acta* **2001**, *84*, 141.
- ⁵⁸ (a) Ibuka, T.; Mori, Y.; Inubushi, Y. *Tetrahedron Lett.* **1976**, *17*, 3169. (b) Masamune, S.; Reed, L. A.; Davis, J. T.; Choy, W. *J. Org. Chem.* **1983**, *48*, 4441. (c) Polniaszek, R. P.; Dillard, L. W. *J. Org. Chem.* **1992**, *57*, 4103.
- ⁵⁹ (a) Murahashi, S.-I.; Sasao, S.; Saito, E.; Naota, T. *J. Org. Chem.* **1992**, *57*, 2521. (b) Murahashi, S.-I.; Sasao, S.; Saito, E.; Naota, T. *Tetrahedron* **1993**, *49*, 8805.
- ⁶⁰ Akashi, M.; Sato, Y.; Mori, M. *J. Org. Chem.* **2001**, *66*, 7873.
- ⁶¹ (a) Grigg, R.; Markandu, J.; Perrior, T.; Surendrakumar, S.; Warnock, W. J. *Tetrahedron* **1992**, *48*, 6929. (b) Grigg, R.; Markandu, J.; Surendrakumar, S.; Thornton-Pett, M.; Warnock, W. J. *Tetrahedron* **1992**, *48*, 10399.
- ⁶² Toyota, M.; Asoh, T.; Matsuura, M.; Fukumoto, K. *J. Org. Chem.* **1996**, *61*, 8687.
- ⁶³ Marino, J. P.; Jaén, J.C. *J. Am. Chem. Soc.* **1982**, *104*, 3165.
- ⁶⁴ Crandall, J. K.; Banks, D. B.; Colyer, R. A.; Watkins, R. J.; Arrington, J. P. *J. Org. Chem.* **1968**, *33*, 423.
- ⁶⁵ Young, D.; Kitching, W.; Wickham, G. *Aust. J. Chem.* **1984**, *37*, 1841.
- ⁶⁶ Seebach, D.; Corey, E. J. *J. Org. Chem.* **1975**, *40*, 231.
- ⁶⁷ Horiyama, S.; Suwa, K.; Yamaki, M.; Kataoka, H.; Katagi, T.; Takayama, M.; Takeuchi, T. *Chem. Pharm. Bull.* **2002**, *50*, 996.
- ⁶⁸ Beauchemin, A. M.; Bourgeois, J.; Dion, I. *Unpublished results.*
- ⁶⁹ Györ, M.; Rockenbauer, A.; Jókay, L.; Tüdös, F. *Polymer Bulletin* **1986**, *15*, 525.
- ⁷⁰ Vestad, T. A. Ph.D. thesis, University of Oslo, Oslo, NORWAY, 1999.
- ⁷¹ Assenheim, H. M. In *Introduction to Electron Spin Resonance*; Ed.: Assenheim, H. M.; Hilger & Watts LTD: London EN, 1966, p 117.
- ⁷² Jones, D. N.; Cottam, P. D.; Davies, J. *Tetrahedron Lett.* **1979**, *20*, 4977.
- ⁷³ Tokuyama, T.; Tsujita, T.; Shimada, A.; Garraffo, H. M.; Spande, T. F.; Daly, J. W. *Tetrahedron* **1991**, *47*, 5401.
- ⁷⁴ Meyers, A. I.; Milot, G. *J. Am. Chem. Soc.* **1993**, *115*, 6652; et autres.
- ⁷⁵ (a) Brandi, A.; Cordero, F. M.; Goti, A.; Guarna, A. *Tetrahedron Lett.* **1992**, *33*, 6697. (b) Dijk, E. W.; Panella, L.; Pinho, P.; Naasz, R.; Meetsma, A.; Minnaard, A. J.; Fering, B. L. *Tetrahedron* **2004**, *60*, 9687; et autres.
- ⁷⁶ Schultz, A. G.; McCloskey, P. J.; Court, J. J. *J. Am. Chem. Soc.* **1987**, *109*, 6493; et autres.
- ⁷⁷ Holub, N.; Neidhöfer, J.; Blechert, S. *Org. Lett.* **2005**, *7*, 1127.
- ⁷⁸ Carey, F. A.; Sundberg, R. J. *Advanced Organic Chemistry*; Kluwer Academic / Plenum Publishers: New York NY, 2000, pp 140-143.
- ⁷⁹ McKenna, J. *The Royal Institute of Chemistry*; Lecture Series No.1; W Heffer & Sons: Cambridge EN, 1966, p 31.
- ⁸⁰ See the BASF website for more information.
- ⁸¹ Cisneros, L. O.; Rogers, W. J.; Mannan, M. S. *J. Haz. Mat.* **2001**, *A82*, 13.

- ⁸² For an evaluation of the safety profile of 20 to 85% wt NH₂OH aqueous solutions, see: Iwata, Y.; Koseki, H. *Process Safety Progress* **2002**, *21*, 136.
- ⁸³ Water is added in order to keep a similar solvent mixture as when hydroxylamine 50 wt. % solution in water is added.
- ⁸⁴ Hwu, J. R.; Tseng, W. N.; Patel, H. V.; Wong, F. F.; Horng, D.; Liaw, B. R.; Lin, L. C. *J. Org. Chem.* **1999**, *64*, 2211.
- ⁸⁵ The mixture of *E*- and *Z*-stereoisomers readily equilibrates at room temperature in solution. Upon standing for one week solvent free, the most stable stereoisomer is obtained and confirmed by NMR.
- ⁸⁶ Ritson, D. J.; Cox, R. J.; Berge, J. *Org. Biomol. Chem.* **2004**, *2*, 1921.
- ⁸⁷ The characterization for the other Markovnikov stereoisomer is not reported but the yield is given as the combined *E*- and *Z*-stereoisomers of the Markovnikov product.
- ⁸⁸ Brown, E.; Moudachirou, M. *Tetrahedron* **1994**, *50*, 10309.
- ⁸⁹ Bartra, M.; Romea, P.; Urpf, F.; Vilarrasa, J. *Tetrahedron* **1990**, *46*, 587.
- ⁹⁰ Lyle, R. E.; Troscianiec, H. J. *J. Org. Chem.* **1955**, *20*, 1757.
- ⁹¹ Fraser, R. R.; Capoor, R. *Can. J. Chem.* **1983**, *61*, 2616.
- ⁹² Lee, S. H.; Park, Y. J.; Yoon, C. M. *Org. Biomol. Chem.* **2003**, *1*, 1099.
- ⁹³ Sharma, V.; Sharma, R. K.; Bohra, R.; Ratnani, R.; Jain, V. K.; Drake, J. E.; Hursthouse, M. B.; Light, M. E. *J. Organomet. Chem.* **2002**, *651*, 98.
- ⁹⁴ Park, K. P.; Shiue, C.; Clapp, L. B. *J. Org. Chem.* **1970**, *35*, 2065.
- ⁹⁵ Ohwada, T.; Itai, A.; Ohta, T.; Shudo, K. *J. Am. Chem. Soc.* **1987**, *109*, 7036.
- ⁹⁶ Corey, E. J.; Venkateswarlu, A. *J. Am. Chem. Soc.* **1972**, *94*, 6190.
- ⁹⁷ Qin, D.-G.; Zha, H.-Y.; Yao, Z.-J. *J. Org. Chem.* **2002**, *67*, 1038.
- ⁹⁸ Pozsagay, V. *Org. Lett.* **1999**, *1*, 477.
- ⁹⁹ Robins, M. J.; Hawrelak, S. D.; Kanai, T.; Siefert, J.-M.; Mengel, R. *J. Org. Chem.* **1979**, *44*, 1317.
- ¹⁰⁰ Langenegger, S. M.; Moesch, L.; Natt, F.; Hall, J.; Häner, R. *Helv. Chim. Acta* **2003**, *86*, 3476.
- ¹⁰¹ Boger, D. L.; Palanki, M. S. S. *J. Am. Chem. Soc.* **1992**, *114*, 9318.
- ¹⁰² Okamoto, T.; Kobayashi, K.; Oka, S.; Tanimoto, S. *J. Org. Chem.* **1988**, *53*, 4897.
- ¹⁰³ Wissner, A. *J. Org. Chem.* **1979**, *44*, 4617.
- ¹⁰⁴ Bartnik, R.; Diab, Y.; Laurent, A. *Tetrahedron* **1977**, *33*, 1279.
- ¹⁰⁵ Dao, L. H.; Maleki, M.; Hopkinson, A. C.; Lee-Ruff, E. *J. Am. Chem. Soc.* **1986**, *108*, 5237.
- ¹⁰⁶ Ley, S. V.; Ramarao, C.; Lee, A.-L.; Ostergaard, N.; Smith, S. C.; Shirley, I. M. *Org. Lett.* **2003**, *5*, 185.
- ¹⁰⁷ Frisch, M. J.; Trucks, G. W.; Schlegel, H. B.; Scuseria, G. E.; Robb, M. A.; Cheeseman, J. R.; Montgomery, J., J. A.; Vreven, T.; Kudin, K. N.; Burant, J. C.; Millam, J. M.; Lyengar, S. S.; Tomasi, J.; Barone, V.; Mennucci, B.; Cossi, M.; Scalmani, G.; Rega, N.; Petersson, G. A.; Nakatsuji, H.; Hada, M.; Ehara, M.; Toyota, K.; Fukuda, R.; Hasegawa, J.; Ishida, M.; Nakajima, T.; Honda, Y.; Kitao, O.; Nakai, H.; Klene, M.; Li, X.; Knox, J. E.; Hratchian, H. P.; Cross, J. B.; Adamo, C.; Jaramillo, J.; Gomperts, R.; Stratmann, R. E.; Yazyev, O.; Austin, A. J.; Cammi, R.; Pomelli, C.; Ochterski, J. W.; Ayala, P. Y.;

Morokuma, K.; Voth, G. A.; Salvador, P.; Dannenberg, J. J.; Zakrzewski, V. G.; Dapprich, S.; Daniels, A. D.; Strain, M. C.; Farkas, O.; Malick, D. K.; Rabuck, A. D.; Raghavachari, K.; Foresman, J. B.; Ortiz, J. V.; Cui, Q.; Baboul, A. G.; Clifford, S.; Cioslowski, J.; Stefanov, B. B.; Liu, G.; Liashenko, A.; Piskorz, P.; Komaromi, I.; Martin, R. L.; Fox, D. J.; Keith, T.; Al-Laham, M. A.; Peng, C. Y.; Nanayakkara, A.; Challacombe, M.; Gill, P. M. W.; Johnson, B.; Chen, W.; Wong, M. W.; Gonzalez, C.; Pople, J. A. *Gaussian 03, Revision C.01*, Gaussian, Inc.: 2003.

¹⁰⁸ Becke, A. D. *J. Chem. Phys.* **1993**, *98*, 5648.

¹⁰⁹ Schafer, A.; Huber, C.; Ahlrichs, R. *J. Chem. Phys.* **1994**, *100*, 5829.

¹¹⁰ Boys, S. F.; Bernardi, F. *Mol. Phys.* **1970**, *19*, 553.

¹¹¹ Love, B. E.; Jones, E. G. *J. Org. Chem.* **1999**, *64*, 3755.

¹¹² Johnson, J. R.; McEwen, W. L. *Org. Syn. Coll.* **1941**, *1*, 521.

¹¹³ Snyder, H. R.; Brooks, L. A. *Org. Syn. Coll.* **1943**, *2*, 171.

¹¹⁴ Allen, G. D.; Buzzeo, M. C.; Davies, I. G.; Villagran, C.; Hardacre, C.; Compton, R. G. *J. Phys. Chem. B* **2004**, *108*, 16322.

¹¹⁵ Weisz, A.; Mandelbaum, A. *J. Org. Chem.* **1984**, *49*, 2648.

¹¹⁶ Ramesh, K.; Wolfe, M. S.; Lee, Y.; Velde, D. V.; Borchardt, R. T. *J. Org. Chem.* **1992**, *57*, 5861.

¹¹⁷ Bertozzi, F.; Crotti, P.; Feringa, B. L.; Macchia, F.; Pineschi, M. *Synthesis* **2001**, 483.

¹¹⁸ Abad, J.; Fabriás, G.; Camps, F. *J. Org. Chem.* **2000**, *65*, 8582.

¹¹⁹ (a) Morokuma, K.; Takahashi, K.; Ishihara, J.; Hatakeyama, S. *Chem. Commun.* **2005**, 2265. (b) For a useful paper on the generation of 2-lithio-1,3-dithianes see : Seebach, D.; Corey, E. J. *J. Org. Chem.* **1975**, *40*, 231.

¹²⁰ Mori, Y.; Kohchi, Y.; Suzuki, M. *J. Org. Chem.* **1991**, *56*, 631.

¹²¹ Karatholuvhu, M. S.; Sinclair, A.; Newton, A. F.; Alcaraz, M.-L.; Stockman, R. A.; Fuchs, P. L. *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, *128*, 12656.

¹²² Davison, E. C.; Forbes, I. T.; Holmes, A. B.; Warner, J. A. *Tetrahedron* **1996**, *52*, 11601.

¹²³ Walts, A. E.; Roush, W. R. *Tetrahedron* **1985**, *41*, 3463.

¹²⁴ Bonin, M.; Royer, J.; Grierson, D. S.; Husson, H.-P. *Tetrahedron Lett.* **1986**, *27*, 1569.

¹²⁵ Renard, M.; Ghosez, L. A.; *Tetrahedron* **2001**, *57*, 2597.