

Université de Montréal

**Ylures de *N*-iminohétéroaromatique:
Applications à la synthèse stéréosélective de pipéridines
polysubstituées et au développement d'un nouveau
type de ligand carbène anionique**

par

Claude Legault

Département de Chimie
Faculté des arts et sciences

Thèse présentée à la Faculté des études supérieures
en vue de l'obtention du grade de Philosophiae Doctor (Ph. D.)
en chimie

Mai 2005

© Claude Legault, 2005



QD

3

U54

2005

v. 019



AVIS

L'auteur a autorisé l'Université de Montréal à reproduire et diffuser, en totalité ou en partie, par quelque moyen que ce soit et sur quelque support que ce soit, et exclusivement à des fins non lucratives d'enseignement et de recherche, des copies de ce mémoire ou de cette thèse.

L'auteur et les coauteurs le cas échéant conservent la propriété du droit d'auteur et des droits moraux qui protègent ce document. Ni la thèse ou le mémoire, ni des extraits substantiels de ce document, ne doivent être imprimés ou autrement reproduits sans l'autorisation de l'auteur.

Afin de se conformer à la Loi canadienne sur la protection des renseignements personnels, quelques formulaires secondaires, coordonnées ou signatures intégrées au texte ont pu être enlevés de ce document. Bien que cela ait pu affecter la pagination, il n'y a aucun contenu manquant.

NOTICE

The author of this thesis or dissertation has granted a nonexclusive license allowing Université de Montréal to reproduce and publish the document, in part or in whole, and in any format, solely for noncommercial educational and research purposes.

The author and co-authors if applicable retain copyright ownership and moral rights in this document. Neither the whole thesis or dissertation, nor substantial extracts from it, may be printed or otherwise reproduced without the author's permission.

In compliance with the Canadian Privacy Act some supporting forms, contact information or signatures may have been removed from the document. While this may affect the document page count, it does not represent any loss of content from the document.

Université de Montréal
Faculté des arts et sciences

Cette thèse intitulée :
Ylures de N-iminohétéroaromatique:
Applications à la synthèse stéréosélective de pipéridines polysubstituées et au
développement d'un nouveau type de ligand carbène anionique

Présentée par :
Claude Legault

a été évaluée par un jury composé des personnes suivantes :

Hélène Lebel, présidente du jury
André B. Charette, directeur de recherche
Richard Giasson, membre du jury
Louis Barriault, examinateur externe
Hélène Lebel, représentante du doyen de la FES

Thèse acceptée le : 12 août 2005

Sommaire

Nous allons discuter dans cet ouvrage de la synthèse d'ylures de *N*-iminopyridinium ainsi que de l'étude de leurs propriétés et l'addition de différents nucléophiles sur ces entités. Cette recherche a été appliquée à la synthèse stéréosélective de pipéridines polysubstituées. Ces synthons se retrouvent dans une variété de composés naturels et synthétiques montrant des activités biologiques intéressantes.

D'abord, nous nous sommes attardés à la préparation des ylures de *N*-iminopyridinium. Une voie de synthèse efficace et peu dispendieuse de la *O*-(2,4-dinitrophényl)hydroxylamine a été développée. Le pouvoir d'amination de ce réactif a été étudié pour une variété de pyridines polysubstituées. Une méthode d'amination et benzylation en un pot a été développée afin d'accéder rapidement et avec des rendements élevés aux ylures de *N*-benzoyliminopyridinium polysubstitués.

Ayant ainsi une méthode d'accès efficace aux ylures de *N*-benzoyliminopyridinium, la réactivité de ceux-ci face à l'addition de nucléophiles organométalliques a été étudiée. Ces composés se sont avérés posséder une excellente capacité à diriger l'addition du nucléophile en position 2 du noyau pyridinium, menant à la synthèse de tétrahydropyridines avec des régiosélectivités sans précédents. L'addition diastéréosélective sur un ylure de *N*-acyliminopyridinium chiral a été effectuée avec un certain succès. L'amination de différents hétérocycles étant possible, l'ylure de *N*-benzoyliminoquinolinium a été synthétisé et l'addition de nucléophiles sur celui-ci effectuée. Suivant l'addition, une méthode de réoxydation de la dihydroquinoline obtenue a été développée, donnant accès aux ylures de *N*-benzoyliminoquinolinium 2-substitués avec d'excellents rendements.

Étant donné la grande disponibilité commerciale de pyridines polysubstituées et les méthodes récentes permettant de les synthétiser, une méthode d'hydrogénation énantiosélective catalytique des ylures de *N*-iminopyridinium a été développée, donnant accès rapidement et de façon stéréosélective à des pipéridines polysubstituées. Les hydrogénations ont été effectuées à l'aide de catalyseurs de Ir(III) cationiques et une optimisation du ligand a permis d'augmenter les rendements d'hydrogénation de façon significative. Des études par spectroscopie RMN ont montré l'existence d'une multitude

d'espèces d'iridium en solution avant et après la réaction. De plus, des évidences de mécanismes d'insertion C-H ont été observées à l'aide d'expériences de deutération.

D'un point de vue plus fondamental, les ylures de *N*-iminopyridinium ont été utilisés comme modèle dans une étude théorique afin d'expliquer les facteurs électroniques en jeu gouvernant les régiosélectivités observées lors d'additions de nucléophiles sur des sels et des ylures de pyridinium 3-substitués. L'étude a montré des évidences que la capacité du substituant à effectuer de la rétrodonation était directement reliée aux régiosélectivités observées.

Finalement, dans un contexte plus général, la méthodologie d'amination et benzoylation en un pot développée pour les pyridines a été appliquée à la synthèse de l'ylure de *N*-benzoyliminoimidazolium. Cet ylure a pu être déprotoné et ainsi mener à une nouvelle classe de ligand carbène anionique. Des complexes de Ag(I) et Cu(II) ont été isolés et caractérisés par diffraction des rayons-X. Un complexe de Rh(I) a été généré *in situ* à l'aide du complexe de Ag(I) et a montré une activité catalytique pour l'addition d'acides boroniques sur des *N*-diphénylphosphinoylimines.

Mots-clés : Ylures de *N*-iminopyridinium
Pipéridines
Tétrahydropyridines
Hydrogénation énantiosélective
Étude théorique
Ligands carbènes anioniques

Abstract

We will discuss in this thesis the synthesis of *N*-iminopyridinium ylides, the study of their properties as well as the addition of various nucleophiles to those entities. This research was applied to the stereoselective synthesis of polysubstituted piperidines, units that are found in a variety of natural and synthetic compounds showing interesting biological properties.

An efficient and low cost synthesis of *O*-(2,4-dinitrophenyl)hydroxylamine has been developed. The aminating efficiency of this reagent has been studied for the amination of a variety of polysubstituted pyridines. A one-pot amination/benzoylation procedure has been developed to rapidly access with high yields polysubstituted *N*-benzoyliminopyridinium ylides.

Having an efficient method to access *N*-benzoyliminopyridinium ylides, their reactivity toward addition of organometallic nucleophiles was studied. These compounds have shown an excellent capacity at directing the addition of the nucleophile at the 2 position of the pyridinium ring, leading to the synthesis of tetrahydropyridines with unprecedented regioselectivities. Diastereoselective addition on a chiral *N*-acyliminopyridinium ylide was done with fair success. The amination of different heterocycles being possible, *N*-benzoyliminoquinolinium ylide was synthesized followed by the addition of nucleophiles to it. Following addition, a method of reoxidation of the formed dihydroquinoline was developed, giving access to 2-substituted *N*-benzoyliminoquinolinium ylides with excellent yields.

Due to the large amount of commercially available polysubstituted pyridines and recent methods giving access to them, a catalytic enantioselective hydrogenation of *N*-iminopyridinium ylides was developed, providing a rapid and stereoselective access to polysubstituted piperidines. The hydrogenations were done using cationic Ir(III) catalysts and an optimization of the chiral ligand has permitted to enhance the yields of hydrogenation significantly. NMR spectroscopic studies have shown the existence of a multitude of iridium species in solution before and after the reaction. Moreover, using deuteration experiments, evidences of C-H insertions were observed.

On a more fundamental note, the *N*-iminopyridinium ylides were used as model in a theoretical study to explain the electronic factors governing the regioselectivities observed in the case of nucleophilic additions to 3-substituted pyridinium ylides. The study has shown evidences of the direct correlation between the retrodonation ability of the substituent and the regioselectivities observed.

Finally, in a more general context, the one-pot amination/benzoylation methodology developed for pyridines was applied to the synthesis of a *N*-benzoyliminoimidazolium ylide. This ylide was successfully deprotonated and used as a new class of anionic carbene ligand. Ag(I) and Cu(II) complexes of this ligand were isolated and characterized using X-Ray diffraction. A Rh(I) complex was generated *in situ* using the Ag(I) complex and showed catalytic activity for the addition of boronic acids to *N*-diphenylphosphinoylimines.

Keywords : *N*-iminopyridinium ylides
Piperidines
Tetrahydropyridines
Enantioselective hydrogenation
Theoretical study
Anionic carbene ligands

Table des matières

Sommaire	iii
Abstract	v
Table des matières.....	vii
Liste des figures	xii
Liste des schémas.....	xiv
Liste des tableaux.....	xvii
Liste des abréviations.....	xix
Remerciements.....	xxiv

Chapitre 1. Pipéridines : Aspects biologiques et synthétiques et introduction aux ylures de *N*-iminopyridinium.....1

1.1 Introduction.....	1
1.1.1 Pipéridines isolées de sources naturelles	1
1.1.2 Pipéridines synthétiques	3
1.2 Méthodes de synthèse de pipéridines polysubstituées.....	4
1.2.1 Synthèse de pipéridines par cyclisation d'un précurseur acyclique.....	5
1.2.2 Synthèse de pipéridines par hétéro Diels-Alder	7
1.2.3 Additions nucléophiles sur des dérivés insaturés de la pipéridine	10
1.3 Ylures de <i>N</i> -iminopyridinium.....	13
1.3.1 Réactions des ylures de <i>N</i> -iminopyridinium avec des agents électrophiles..	13
1.3.2 Réactions des ylures de <i>N</i> -iminopyridinium avec des agents nucléophiles..	17
1.3.3 Utilisation des ylures de <i>N</i> -iminopyridinium comme dipôle 1,3	17
1.3.4 Réarrangements thermiques	21
1.3.5 Réarrangement photochimiques.....	23
1.4 Conclusion	25

Chapitre 2. Étude de réactivité de la *O*-(2,4-dinitrophényl)hydroxylamine et synthèse d'ylures de *N*-Benzoyliminopyridinium.....26

2.1 Introduction.....	26
2.1.1 Synthèse par <i>N</i> -amination par des nitrènes	26
2.1.2 Synthèse du noyau pyridinium par cyclisation	27

2.1.3	Synthèse par <i>N</i> -amination directe	29
2.2	Objectif de recherche.....	30
2.3	Abstract	31
2.4	Article.....	32
Chapitre 3.	Développement d'une nouvelle méthodologie d'addition de nucléophiles sur les ylures <i>N</i> -iminopyridinium.....	41
3.1	Introduction.....	41
3.1.1	Précédents d'additions régiosélectives sur les sels de pyridinium.....	41
3.1.1.1	Contrôle de l'addition par blocage de positions d'addition.....	42
3.1.1.2	Contrôle de la régiosélectivité d'addition à l'aide d'un groupement directeur.. ..	43
3.1.2	Objectifs de recherche	45
3.1.3	Précédents d'addition sur les ylures de pyridinium.....	46
3.2	Développement de la méthodologie d'addition sur les ylures de <i>N</i> -benzoyliminopyridinium.....	48
3.2.1	Synthèse et propriétés.....	48
3.2.2	Test d'addition sur les différents ylures de <i>N</i> -iminopyridinium	49
3.2.3	Étude de l'addition de nucléophiles sur l'ylure de <i>N</i> -benzoyliminopyridinium.....	51
3.2.3.1	Addition d'organomagnésiens.....	51
3.2.3.2	Tentatives d'addition d'autres nucléophiles organométalliques sur 135...57	57
3.2.4	Addition sur les ylures de <i>N</i> -thiobenzoyliminopyridinium	59
3.2.5	Addition sur des ylures de <i>N</i> -benzoyliminopyridinium 2-substitués	68
3.2.6	Addition sur des ylures de <i>N</i> -benzoyliminopyridinium 3-substitués	72
3.2.7	Addition sur l'ylure de <i>N</i> -benzoyliminoquinolinium et étude de réoxydation.....	74
3.2.8	Clivage du lien N-N et accès aux pipéridines et tétrahydropyridines.....	78
3.2.8.1	Clivage par hydrogénolyse.....	78
3.2.8.2	Clivage à l'aide de métaux réducteurs.....	79
3.3	Développement d'une méthodologie d'addition stéréosélective.....	81
3.3.1	Développement d'une méthodologie diastéréosélective	81
3.3.1.1	Addition sur un ylure de <i>N</i> -iminopyridinium chiral.....	81

3.3.1.2	Tentative de clivage de l'auxiliaire chiral.....	84
3.3.2	Efforts vers le développement d'une méthodologie énantiosélective.....	85
3.4	Conclusions.....	87
Chapitre 4. Addition de nucléophiles promue par la complexation sur les ylures de <i>N</i> -benzoyliminopyridinium.....		
		89
4.1	Introduction.....	89
4.2	Abstract.....	90
4.3	Article.....	91
Chapitre 5. Hydrogénation énantiosélective d'ylures de <i>N</i> -iminopyridinium catalysée par des complexes d'iridium.....		
		98
5.1	Introduction.....	98
5.1.1	Méthodes de synthèse de pyridines substituées.....	98
5.1.2	Précédents d'hydrogénations diastéréosélectives.....	99
5.1.3	Précédents d'hydrogénations énantiosélectives.....	101
5.2	Objectifs de recherche.....	103
5.3	Abstract.....	104
5.4	Article.....	105
5.5	Supplementary information.....	112
Chapitre 6. Optimisation et étude mécanistique du système d'hydrogénation énantiosélective.....		
		114
6.1	Introduction.....	114
6.1.1	Objectif de recherche.....	114
6.1.2	Discussion au niveau de la réactivité des ylures de <i>N</i> -iminopyridinium... ..	114
6.2	Développement de l'hydrogénation énantiosélective d'ylures de <i>N</i> -iminopyridinium catalysée par des complexes d'iridium cationiques.....	116
6.2.1	Problèmes de racémisation et étude spectroscopique de la nature du précatalyseur.....	116
6.2.2	Étude spectroscopique de la réaction du catalyseur et de l'iode.....	117
6.2.3	Modification du protocole d'oxydation avec l'iode et amélioration de la reproductibilité.....	127

6.2.4	Optimisations afin d'améliorer les énantiosélectivités	128
6.2.5	Expériences de deutération et évidences d'insertion C-H	134
6.2.6	Proposition d'un modèle de projection de la chiralité.....	139
6.3	Conclusions.....	142
Chapitre 7. Étude théorique de la régiosélectivité d'addition sur les ylures de <i>N</i> -iminopyridinium 3-substitués		
7.1	Introduction.....	143
7.1.1	Résultats expérimentaux.....	144
7.2	Objectifs de recherche	147
7.3	Considérations théoriques	148
7.3.1	Choix du modèle d'étude	148
7.4	Étude de l'origine de la régiosélectivité	150
7.4.1	Comparaison des énergies des états de transition.....	150
7.4.2	Comparaison des énergies d'activation des chemins réactionnels	154
7.4.3	Comparaison des énergies relatives des produits d'addition	155
7.4.4	Hypothèse de l'origine de la régiosélectivité	156
7.5	Conclusions.....	158
Chapitre 8. Synthèse et réactivité d'un nouveau type de ligand carbène anionique.....		
8.1	Introduction.....	159
8.1.1	Ligands carbènes anioniques.....	159
8.1.2	Ligands carbènes anioniques chiraux et applications en chimie asymétrique.....	161
8.2	Objectifs de recherche	164
8.3	Abstract	165
8.4	Article.....	166
8.5	Supplementary information	174
Chapitre 9. Conclusion		
		175

Partie expérimentale : Notes générales.....	178
Experimental Section : Chapter 2.....	181
Partie expérimentale : Chapitre 3	195
Experimental Section : Chapter 4.....	217
Experimental Section : Chapter 5.....	232
Partie expérimentale : Chapitre 6	251
Experimental Section: Chapter 8.....	261
Annexe 1. Analyse cristallographique complète pour la structure de 178e	XXVII
Annexe 2. Analyse cristallographique complète pour la structure de 182	XXVIII
Annexe 3. Analyse cristallographique complète pour la structure de 87	XXIX
Annexe 4. Coordonnées cartésiennes des géométries optimisées de <i>cis-189</i> et <i>trans-189</i> au niveau B3LYP/6-31G(d).....	XXX
Annexe 5. Analyse cristallographique complète pour la structure de 135	XXXI
Annexe 6. Coordonnées cartésiennes des géométries optimisées au niveau B3LYP/ 6-31G(d) pour les complexes de départ, les états de transition et les produits d'addition.....	XXXII
Annexe 7. Analyse cristallographique complète pour la structure de 349	XXXIII
Annexe 8. Analyse cristallographique complète pour la structure de 350	XXXIV

Liste des figures

Figure 1. Common reagents for the synthesis of <i>N</i> -aminopyridinium ylides.....	33
Figure 2. Sels de pyridinium chiraux utilisés pour la synthèse de pipéridines.....	43
Figure 3. Représentation ORTEP du produit d'addition 178e	52
Figure 4. Représentation ORTEP de la structure cristallographique de 182	53
Figure 5. Étude spectroscopique infrarouge de la complexation de MeMgBr et 145e	61
Figure 6. Représentation ORTEP de la structure cristallographique de l'ylure 87	63
Figure 7. Structures de <i>cis</i> - 189 et <i>trans</i> - 189 optimisées au niveau de théorie B3LYP/6-31G(d).	65
Figure 8. Acides carboxyliques testés possédant un centre chiral secondaire.	82
Figure 9. X-ray crystal structure of 135 . Selected bond lengths [Å] and angles [°]: C(12)-O(12) 1.247, C(12)-N(11) 1.335, N(1)-N(11)-C(12) 115.5, C(6)-N(1)-N(11)-C(12), 59.3.....	93
Figure 10. Ligand screening.	112
Figure 11. Mode de complexation général dans l'hydrogénation d'énamides.....	115
Figure 12. Étude RMN ³¹ P de la réaction du catalyseur 260b et de l'iode.	118
Figure 13. Représentation ORTEP du dimère 266 rapporté par Dorta <i>et al.</i> (Les hydrogènes et les atomes autres que les carbones <i>ipso</i> des phényles sur les phosphines ont été omis pour fin de clarté).....	120
Figure 14. Dimères proposés lors de la réaction de 260b avec l'iode.	121
Figure 15. Spectre RMN ³¹ P de la réaction à 40 °C du catalyseur 260b et de l'iode.	122
Figure 16. Spectres RMN ¹⁹ F de la solution catalyseur/iode avant et après chromatographie sur gel de silice.....	123
Figure 17. Spectre RMN ³¹ P des espèces observées après chromatographie.....	124
Figure 18. Spectre RMN ³¹ P des espèces récupérées par chromatographie après l'hydrogénation.	125
Figure 19. Catalyseurs cationiques d'iridium testés.....	129
Figure 20. Distribution isotopique au niveau des produits de deutération de 145c	136
Figure 21. Distribution de masse au niveau des produits de deutération de 145c et 297	137
Figure 22. Sites de coordination sur le modèle de complexe d'iridium octaédrique: a) Vue générale. b) Vue par rapport à l'axe B.	140

- Figure 23.** Représentations 3D de la complexation de l'énamine sur le complexe d'iridium:
 a) Complexation par la face *re*. b) Complexation par la face *si*. 140
- Figure 24.** Modèle de projection de la chiralité sur l'axe du site de coordination B. 141
- Figure 25.** Modes de complexation menant à: a) l'énantiomère *R*; b) l'énantiomère *S*. 141
- Figure 26.** Géométries des états de transition optimisées au niveau B3LYP/6-31G(d).
 (Longueurs de lien en Angstrom)..... 150
- Figure 27.** Comparaison des longueurs du lien C-C en formation à l'état de transition pour
 les différents substituants..... 153
- Figure 28.** Comparaison des énergies d'activation relatives (kJ/mol) pour les différents
 substituants..... 155
- Figure 29.** Représentation de la LUMO du diène en formation lors de l'addition de
 MeMgCl sur l'ylure de pyridinium non substitué. 157
- Figure 30.** Thermal ellipsoid drawing of the molecular structure of **349**. Hydrogens are
 omitted for clarity and ellipsoids are plotted at 50% probability. Selected distances (Å)
 and angles (°): C(1)-Ag 2.081(4), Ag-Ag' 2.782(5), Ag'-N(21) 2.130(3), N(21)-N(2)
 1.416(4), N(2)-C(1) 1.361(5), C(1)-Ag-Ag' 83.17(11), C(1)-Ag-N(21)' 169.46(14),
 N(5)-C(1)-N(2) 104.3(3). Symmetry codes for Ag' and N(21)': -x, y, ½-z. 170
- Figure 31.** Thermal ellipsoid drawing of the molecular structure of **350**. Hydrogens are
 omitted for clarity and ellipsoids are plotted at 50% probability. Selected distances (Å)
 and angles (°): C(11)-Cu 1.945(4), Cu-O(122) 1.950(3), O(122)-C(122) 1.259(5),
 C(122)-N(121) 1.316(6), N(121)-N(12) 1.403(5), N(12)-C(11) 1.362(6), C(11)-Cu-
 O(122) 88.42(16), C(11)-Cu-C(21) 157.9(2), N(15)-C(11)-N(12) 103.8(4). 171

Liste des schémas

Schéma 1. Stratégies générales de synthèse de pipéridines polysubstituées.	5
Schéma 2. Synthèse asymétrique de pipéridines par cyclisation d'azoture de Takahata <i>et al.</i>	6
Schéma 3. Synthèse de 28 par réarrangement de cycles par métathèse de Blechert <i>et al.</i>	6
Schéma 4. Synthèse de la tétrahydropyridine 44 par rétro-ène de l'acide sulfinique 43	10
Schéma 5. Trappage de l'énolate de zinc 47 à l'aide d'agents électrophiles.	11
Schéma 6. Synthèse du complexe π -allyle pseudo- <i>meso</i> 53 développée par Liebeskind <i>et al.</i>	11
Schéma 7. Méthodologie d'addition séquentielle sur le complexe 53	12
Schéma 8. Synthèse d'énamides par l'addition de l'ylure 64 sur des alcènes pauvres.	14
Schéma 9. Concept général des cycloadditions dipolaires 1,3 des ylures de <i>N</i> -iminopyridinium et réaromatisation des adduits formés.....	18
Schéma 10. Cycloaddition de 84 et du propynate d'éthyle.	18
Schéma 11. Cycloaddition de 62 et de la cétimine 96	20
Schéma 12. Cycloaddition de 99 avec l'acrylonitrile et réarrangement menant à 100	21
Schéma 13. Cycloaddition de 99 et 65 et formation par réarrangement thermique de 104 . 21	
Schéma 14. Cyclisation de l'ylure de <i>N</i> -iminopyridinium par processus thermique de fermeture électrocyclique.	22
Schéma 15. Cyclisation thermique de 105 menant à la formation de 107 par réaromatisation.....	22
Schéma 16. Réactions en tandem de migration-[1,4] d'hydrogène et de réarrangement sigmatropique-[3,3] menant à la formation de 110 à partir de 108	23
Schéma 17. Formation de (<i>1H</i>)-1,2-diazépines par réarrangement photochimique d'ylures de <i>N</i> -iminopyridinium 115	24
Schéma 18. Synthèse de l'ylure de <i>N</i> -benzènesulfonyliminopyridinium 124 par cyclisation.	27
Schéma 19. Réactions de sels de <i>N</i> -aminopyridinium avec différents agents électrophiles.	29
Scheme 20. Concept for amination reagent synthesis.	34
Scheme 21. Synthesis of <i>O</i> -(2,4-dinitrophenyl)hydroxylamine by Sheradsky.....	34
Schéma 22. Concept et problématique de l'addition sur les sels de pyridinium.	41

Schéma 23. Concept de l'union du pyridinium et de son contre ion.	45
Schéma 24. Addition promue par la complexation du nucléophile.	46
Schéma 25. Addition de nucléophiles et ouverture électrocyclique sur la pyridine <i>N</i> -oxyde.	47
Schéma 26. Réduction d'ylures de <i>N</i> -iminopyridinium par le borohydrure de sodium.....	47
Schéma 27. Problématique de l'isolation du produit d'addition.....	50
Schéma 28. Mécanisme d'ouverture électrocyclique et formation de 182	54
Schéma 29. Addition non régiosélective d'un nucléophile organométallique par mécanisme radicalaire.....	55
Schéma 30. Mécanisme proposé de réoxydation de la dihydropyridine 181e en 135	56
Schéma 31. Intermédiaires instables d'ortholithiation postulés.....	58
Schéma 32. Modes de complexation possibles sur 135	60
Schéma 33. Influence du mode de complexation sur les fréquences de vibration.	60
Schéma 34. Minimisation de la <i>N</i> -complexation par utilisation d'un thiocarbonyle.	61
Schéma 35. Mécanisme proposé pour expliquer l'équilibre dynamique entre <i>cis</i> - 189 et <i>trans</i> - 189	64
Schéma 36. Stratégie d'ouverture catalysée et addition sur le thioaminal.	66
Schéma 37. Modèle de la réduction de la dihydropyridine 2,6-disubstituée.	69
Schéma 38. Mécanisme proposé pour la réoxydation de la dihydropyridine dérivée de 145f	72
Schéma 39. Addition sur l'ylure 145j et observation de la réoxydation en l'ylure 207	74
Schéma 40. Concept général de synthèse des ylures de <i>N</i> -iminopyridinium chiraux.....	81
Schéma 41. Synthèse de l'auxiliaire chiral 222	82
Scheme 42. Concept of complexation promoted addition to pyridinium ylides.....	92
Scheme 43. Hydrogenation problematic.....	108
Schéma 44. Facilitation de l'hydrogénation induite par la complexation.	115
Schéma 45. Hydrogénation énantiosélective de <i>N</i> -benzoyl hydrazones développée par Burk <i>et al.</i>	116
Schéma 46. Fragmentation postulée de l'espèce 271 en 272	123
Schéma 47. Mécanisme proposé de migration des doubles liens par insertion C-H.....	138
Schéma 48. Problématique de la régiosélectivité d'addition sur un noyau pyridinium 3-substitué.....	143
Schéma 49. Concept de l'addition promue par la complexation du nucléophile.	148

Schéma 50. Modèle du système d'addition utilisé pour l'étude théorique.	149
Schéma 51. Nature contrastante du système π au cours de la réaction d'addition.....	156
Schéma 52. Stabilisation relative des doublets libres du substituant donneur en fonction du recouvrement orbitalaire avec la LUMO du diène en formation.....	157
Schéma 53. Alkylation allylique énantiosélective catalysée au Cu(I).	162
Schéma 54. Addition conjuguée de diéthylzinc sur 342 catalysée par le complexe 344 . .	163
Schéma 55. Addition conjuguée de diéthylzinc sur 343 catalysée par le ligand 345	163
Schéma 56. Stratégie de synthèse de complexes portant des ligands carbènes anioniques dérivés d'ylures de <i>N</i> -acyliminoimidazolium.....	164
Scheme 57. Synthesis of <i>N</i> -benzoyliminoimidazolium ylide 348	168

Liste des tableaux

Tableau 1. Méthodologie d'aza Diels-Alder utilisant des <i>N</i> -benzoyl hydrazones développée par Kobayashi <i>et al.</i>	7
Tableau 2. Méthodologie d'aza Diels-Alder utilisant des <i>N</i> -tosyl imines développée par Carretero <i>et al.</i>	8
Tableau 3. Réaction en tandem d'aza Diels-Alder/allylboration développée par Hall <i>et al.</i> ^a	9
Tableau 4. Addition d'organozinciques aromatiques sur 45 catalysée par le Rh(I).	10
Tableau 5. Synthèse d'ylures de <i>N</i> -benzènesulfonyliminopyridinium par thermolyse de l'azoture de benzènesulfonyle.	27
Tableau 6. Synthèse d'ylures de <i>N</i> -benzoyliminopyridinium 126 par réaction de benzoylhydrazide avec les sels de pyridinium 125	28
Table 7. Comparison of amination yields of various aromatic heterocycles with 129 and 128	37
Table 8. Synthesis of <i>N</i> -benzoyliminopyridinium ylide derivatives.	38
Table 9. Synthesis of <i>N</i> -benzoyliminopyridinium ylides from electron poor pyridines.	40
Tableau 10. Utilisation par Marazano <i>et al.</i> d'un groupement directeur sur des sels de <i>N</i> -alkyl pyridinium chiraux.	44
Tableau 11. Méthodologie d'additions régiosélectives sur des sels de pyridinium chiraux développée dans notre groupe de recherche.	45
Tableau 12. Synthèse des ylures de <i>N</i> -iminopyridinium.	48
Tableau 13. Optimisation du groupement sur l'azote exocyclique.	50
Tableau 14. Étendue de l'addition d'organomagnésiens sur l'ylure 135	52
Tableau 15. Optimisation de l'addition de <i>t</i> -BuMgCl.	56
Tableau 16. Optimisation de l'addition de BnMgBr.	57
Tableau 17. Tentatives d'activation et d'addition sur le thioaminal 189	67
Tableau 18. Optimisation du parachèvement réductif de l'addition sur l'ylure 145c	69
Tableau 19. Addition de différents nucléophiles avec le protocole réductif optimisé.	71
Tableau 20. Optimisation des conditions de réoxydation de la dihydroquinoline.	75
Tableau 21. Synthèse d'ylures de <i>N</i> -benzoyliminoquinolinium 2-substitués.	77
Tableau 22. Tentatives de clivage à l'aide de métaux réducteurs.	80
Tableau 23. Optimisation de la diastéréosélectivité d'addition sur 223	83
Tableau 24. Optimisation des conditions de clivage sur le composé modèle 225	84

Tableau 25. Tentatives d'additions d'organozinciques catalysées par un amino alcool.	86
Table 26. Formation of 1,2,5,6-tetrahydropyridines.	94
Table 27. Formation of 2,6-disubstituted 1,2,5,6-tetrahydropyridines.	95
Tableau 28. Hydrogénation diastéréosélective de pyridines développée par Glorius <i>et al.</i> ^a	101
Tableau 29. Hydrogénation énantiosélective de quinolines développée par Zhou <i>et al.</i> ..	103
Table 30. Effect of additives in the hydrogenation.	107
Table 31. Catalyst optimization. ^a	109
Table 32. Hydrogenation of <i>N</i> -benzoyliminopyridinium ylides.	110
Table 33. Effect of counterion exchange.	113
Tableau 34. Effet des temps de réaction sur les énantiosélectivités.	117
Tableau 35. Hydrogénation à l'aide des catalyseurs chromatographiés et récupérés.	125
Tableau 36. Hydrogénation des ylures 145c , 257b et 257d avec le nouveau protocole...	127
Tableau 37. Étude de l'effet de la quantité de catalyseur.	128
Tableau 38. Test de différents catalyseurs pour l'hydrogénation de 145c	130
Tableau 39. Effet du solvant sur l'hydrogénation de 145c	132
Tableau 40. Effet du groupement sur l'azote exocyclique.	133
Tableau 41. Cyanuration de pyridines 3-substituées par une réaction de Reissert-Henze modifiée.	144
Tableau 42. Activation et réduction de pyridines 3-substituées rapportée par Sundberg <i>et al.</i>	145
Tableau 43. Additions sur des sels de pyridinium 3-substitués développées dans notre groupe.	146
Tableau 44. Différences d'énergies (kJ/mol) calculées pour différents modèles orbitaux. ^a	151
Tableau 45. Effet du niveau de théorie sur la différence d'énergie entre ET1,2(Me) et ET1,6(Me)	152
Tableau 46. Énergies d'activation (kJ/mol) pour les différents substituants en position 3. ^a	154
Tableau 47. Énergies relatives (kJ/mol) des produits d'addition 1,2 et 1,6. ^a	156
Tableau 48. Désymétrisation par métathèse d'ouverture de cycle à l'aide de 336	161
Table 49. Silver(I) complex 349 synthesis optimization.	174

Liste des abréviations

[α] _D	rotation optique; raie D du sodium
Å	angstrom
Ac	acétyle
anal.	analyse
AL	acide de Lewis
anh.	anhydre
APCI	"Atmospheric Pressure Chemical Ionization"
aq.	aqueuse ou aqueux
Ar	aryle
atm	atmosphère
BARF	tétrakis[3,5-bis(trifluorométhyl)phényl]borate
BINAP	2,2'-bis(diphénylphosphino)-1,1'-binaphtyle
Bn	benzyle
br	large
Bu	butyle
Bz	benzoyle
<i>c</i>	cyclo
calc.	calculé
cat.	catalytique
CCM	chromatographie sur couche mince
conc.	concentré
δ	déplacement chimique
d	doublet
DCE	dichloroéthane
dd	doublet de doublet
ddd	doublet de doublet de doublet
dddd	doublet de doublet de doublet de doublet
ddddd	doublet de doublet de doublet de doublet de doublet
ddt	doublet de doublet de triplet
DMF	<i>N,N</i> -diméthylformamide

DMSO	diméthylsulfoxyde
ODNP	2,4-dinitrophénolate
dq	doublet de quadruplet
ds	diastéréosélectivité
dt	doublet de triplet
ed	excès diastéréoisomère
ee	excès énantiomère
EI	"Electronic impact"
équiv.	équivalent
ES	"Electrospray"
Et	éthyle
FAB	"Fast Atom Bombardment"
g	gramme
h	heure
hept	heptuplet
hex	hexyle
HPLC	chromatographie en phase liquide à haute performance
HRMS	spectre de masse à haute résolution
Hz	hertz
<i>i</i>	iso
IR	infrarouge
<i>J</i>	constante de couplage
L	litre
LDA	diisopropylamidure de lithium
LRMS	spectre de masse à basse résolution
m	multiplet
<i>m</i>	méta
M	molaire ou métal
MAB	"Metastable Atom Bombardment"
Me	méthyle
mg	milligramme
MHz	mégahertz
mL	millilitre

min	minute
mmHg	millimètre de mercure
mmol	millimoles
μL	microlitre
<i>n</i>	normale
N	normale
n.d.	non déterminé
nOe	effet Overhauser nucléaire
<i>o</i>	ortho
Pr	propyle
<i>p</i>	para
$P_{\text{éb}}$	point d'ébullition
P_{fus}	point de fusion
PG	groupe protecteur
Ph	phényle
py	pyridine
q	quadruplet
qd	quadruplet de doublet
qn	quintuplet
<i>R</i>	rectus
rd	ratio diastéréoisomérique
re	ratio énantiomérique
rdt.	rendement
R_f	mobilité relative sur CCM
RMN	résonance magnétique nucléaire
s	singulet
<i>s</i>	sec
<i>S</i>	sinister
sat.	saturé
sext	sextuplet
soln.	solution
T	température
t	triplet

<i>t</i>	tert
td	triplet de doublet
TES	triéthylsilyle
Tf	triflyle
TFA	acide trifluoroacétique
TFAA	anhydride trifluoroacétique
TIPS	triisopropylsilyle
TMS	triméthylsilyle
THF	tétrahydrofurane
t.p.	température ambiante (de la pièce)
T _r	temps de rétention
UV	ultra violet
X	halogénure

À mon père.

Remerciements

Je voudrais tout d'abord sincèrement remercier mon superviseur de thèse, le professeur André B. Charette. Je lui suis très reconnaissant de m'avoir donné la chance de faire partie de son groupe de recherche. Son professionnalisme et sa rigueur scientifique m'ont donné les bases avec lesquelles j'ai pu accomplir mes recherches. Je le remercie pour son ouverture d'esprit et la liberté et la confiance qu'il m'a accordées pour me laisser poursuivre mes idées. Sur un niveau plus personnel, je tiens particulièrement à le remercier pour la mentalité qu'il a su me transmettre, c'est-à-dire que les possibilités sont infinies pour quelqu'un prêt à travailler.

Je tiens à remercier le professeur Matthias Ernzerhof, qui a bien voulu me donner de son temps pour m'aider avec mon étude théorique et avec qui j'ai eu la chance d'avoir de nombreuses discussions intéressantes par rapport à la chimie computationnelle et ses notions fondamentales.

Je voudrais aussi remercier tous les membres du groupe de recherche que j'ai côtoyés au cours des 5 dernières années, la liste serait trop longue à énumérer. Je remercie en particulier tous les membres de l'ancien lab A, Dr. Carmela Molinaro, Eric Jolicoeur, Mélanie Proulx, Isabelle Paquin et Dr. Nicole Wilb, qui m'ont accueilli avec chaleur lorsque je suis arrivé. Un remerciement spécial au Dr. Alexandre Gagnon, avec qui dès le début j'ai pu discuter intensément de chimie et qui a su me transmettre la mentalité intrinsèque du groupe. Je tiens tout particulièrement à remercier le Dr. Ryan Wurz qui, au niveau du laboratoire, est un chimiste exceptionnel et avec qui j'ai pu discuter plus d'une fois de nos projets respectifs. Je tiens cependant à souligner surtout son amitié, son écoute attentive et ses commentaires et conseils toujours pertinents.

Je remercie le Dr Tan Phan-Viet, Sylvie Bilodeau et Robert Mayer du laboratoire de résonance magnétique nucléaire pour le soutien apporté dans les expériences RMN. Je tiens à remercier Francine Bélanger-Gariépy du laboratoire de diffraction des rayons-X, qui m'a montré les rudiments de cristallographie. Je suis très reconnaissant envers Julien Del Tesla, Jean-François Myre, Louis Beaumont et Martin Lambert de l'atelier électronique et mécanique qui rendent notre travail dans le laboratoire beaucoup plus efficace, les autres membres du personnel du Centre de spectrométrie de masse et du laboratoire d'analyse

élémentaire, Lyne Laurin au secrétariat de chimie et finalement Dalbir Singh Sekhon pour son aide au bon fonctionnement de nos équipements analytiques.

Je suis reconnaissant envers le CRSNG, le FCAR (maintenant FQRNT), l'université de Montréal ainsi que la financière ManuVie pour leur soutien financier tout au cours de mes études. Un remerciement spécial au CRSNG, qui me permet, par le biais d'une bourse postdoctorale, d'effectuer un stage postdoctoral avec un professeur de renommée internationale.

Je voudrais remercier ma famille. Mon défunt père Yvan Legault, qui m'a tant donné au cours de ma jeunesse et sans qui je n'aurais pas pu me rendre où je suis maintenant. Ma mère, Émilienne Laroche, et mon frère, Jacques, ainsi que sa famille, qui m'ont soutenu tout au cours de mes études, qui ont cru en moi et m'ont encouragé.

Je tiens finalement à remercier Nicole Wilb. Ce doctorat m'a permis de rencontrer cette personne extraordinaire, qui m'a soutenu et enduré au cours des 5 dernières années. Sa présence de tous les jours m'a permis de poursuivre ces études avec un équilibre physique et mental certain. Je la remercie pour cette infinie patience et amour qu'elle a su me donner malgré les moments quelquefois moins plaisants de la thèse.

*« Je suis sage dans la mesure que je sais que
je ne sais rien. »*

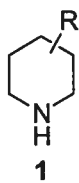
Socrate

Chapitre 1.

Pipéridines : Aspects biologiques et synthétiques et introduction aux ylures de *N*-iminopyridinium

1.1 Introduction

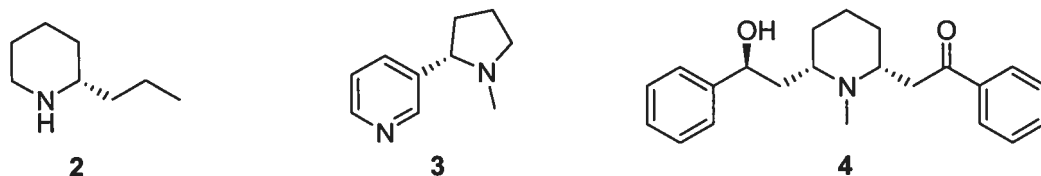
Les pipéridines polysubstituées (1) sont des unités structurales omniprésentes, retrouvées dans une variété de composés naturels possédant des activités biologiques diverses et provenant de sources aussi bien végétales qu'animales.¹ Elles sont de plus utilisées de façon croissante dans le domaine pharmaceutique.



Nous verrons dans la section qui suit quelques exemples de pipéridines naturelles possédant des propriétés biologiques intéressantes ainsi que des pipéridines synthétiques ayant été développées par des groupes pharmaceutiques dans des buts précis.

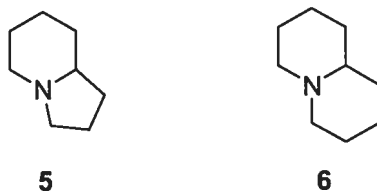
1.1.1 Pipéridines isolées de sources naturelles

Le dérivé pipéridine simple le plus célèbre est probablement laconiine (2), un des alcaloïdes majoritaires retrouvés dans la ciguë (*Conium Matulatum*).² En effet, c'est en consommant une décoction de cette plante que Socrate se donna la mort en l'an 399 avant notre ère. À faible dose, ses effets sont similaires à la nicotine (3), amenant un état d'éveil et de bien-être. Cependant, sa consommation à dose plus élevée amène rapidement une dépression du système nerveux central et un ralentissement des fonctions motrices, menant à la paralysie et à la mort. À dose contrôlée, elle peut cependant s'avérer être un sédatif et antispasmodique. De plus, son mode d'action étant antagoniste à celui de la strychnine (11), elle a été recommandée comme antidote en cas d'empoisonnement.³ Elle a fait l'objet de nombreuses synthèses.⁴

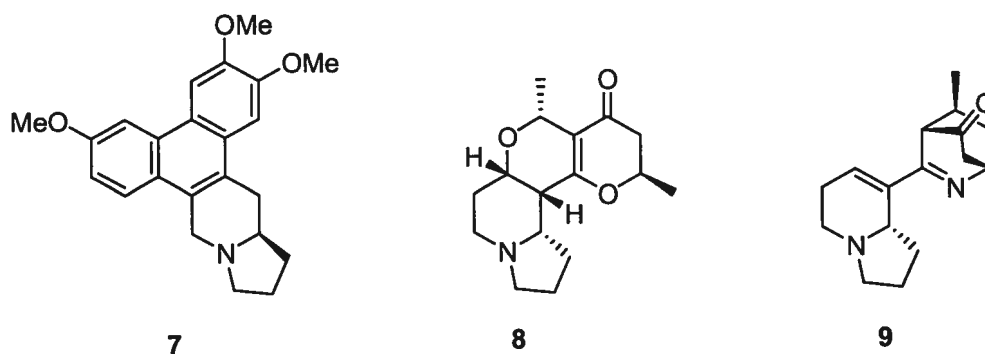


La (-)-lobéline (4), une pipéridine lipophile isolée de *Lobelia inflata* (tabac indien), est reconnue comme un agoniste du récepteur nicotinique et présente sur certains points des effets similaires à la nicotine. Elle a de plus montré un potentiel au niveau du contrôle de la douleur,⁵ du traitement pour les problèmes d'apprentissage et de mémoire⁶ ainsi que pour le traitement de l'anxiété.⁷

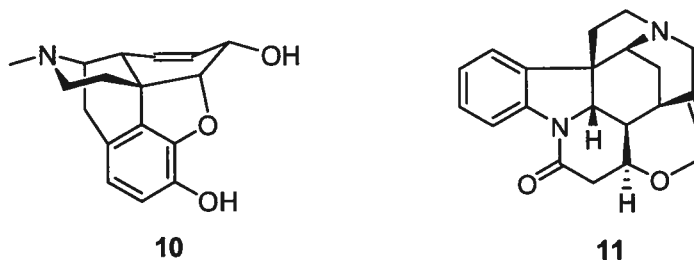
Deux classes très importantes d'alkaloïdes portant le noyau pipéridine sont les familles de composés naturels basés sur les noyaux indolizidines 5 et quinolizidines 6, des structures bicycliques portant l'azote en jonction de cycle.⁸ D'ailleurs, l'exemple le plus simple d'indolizidine est la δ -conicéine (5), un métabolite observé dans le mélange d'alkaloïdes isolés de la ciguë.



Il y a un intérêt croissant pour certains de ces composés dû à leur cytotoxicité face à des cellules cancéreuses. Par exemple, la (-)-antofine (7), isolée d'une herbe asiatique (*Cynanchum paniculatum*), s'est avérée être *in vitro* un inhibiteur de croissance puissant pour des cellules carcinomateuses de poumon (A549) et de côlon (Col2) humains (IC_{50} 7.0 et 8.6 ng/mL, respectivement).⁹ L'isolement de nouveaux composés est commun, comme par exemple la grandisine A (8) et B (9), isolés récemment des feuilles d'un arbre de la forêt australienne, *Elaeocarpus grandis*.¹⁰ Ces composés se sont avérés être des agonistes des récepteurs δ -opioïdes.



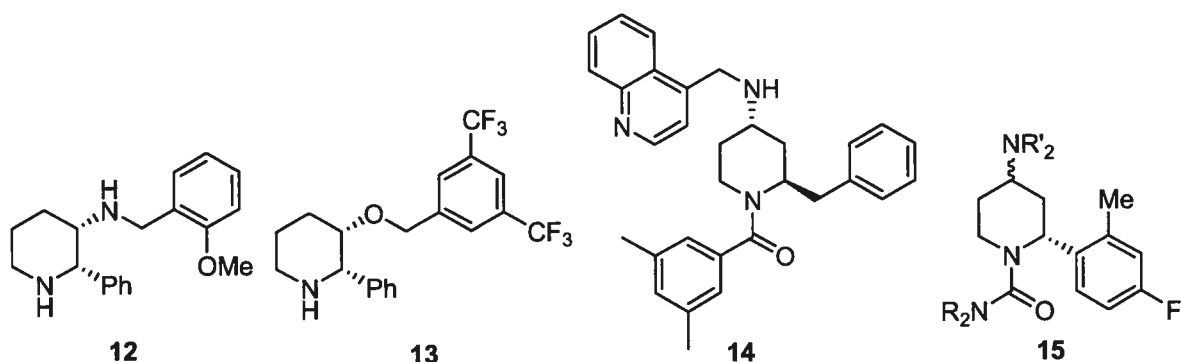
L'unité pipéridine se retrouve aussi dans des composés complexes. La morphine (10), l'alkaloïde principal de l'opium, extrait de *Papaver somniferum* L. ou *P. album* Mill, *Papaveraceae*, est probablement l'exemple le plus connu.¹¹ Elle est encore à ce jour un des analgésiques les plus puissants et sa structure particulière en fait toujours un défi de taille au niveau synthétique.¹² La strychnine (11), l'alkaloïde le plus connu isolé des graines de la plante *Strychnos Nux Vomica*, native de l'inde, est un puissant poison. C'est un antagoniste des récepteurs à glycine retrouvés dans certaines synapses inhibitrices du système nerveux central.¹³ Sa consommation amène donc une surproduction des signaux synaptiques qui résulte en des convulsions et des spasmes violents, qui entraîne la mort par arrêt respiratoire. Appliquée en petites quantités sur des tissus cervicaux ou cérébraux, elle peut permettre de déterminer les connectivités fonctionnelles dans le système nerveux central.¹⁴



1.1.2 Pipéridines synthétiques

Les pipéridines simples 2,3-*cis*-disubstituées (+)-CP-99,994 (12) et (+)-L-733,060 (13), développées respectivement par Pfizer et Merck, ainsi que la pipéridine 2,4-*trans*-disubstituée CGP 49823 (14), développée par Novartis, sont des antagonistes de la

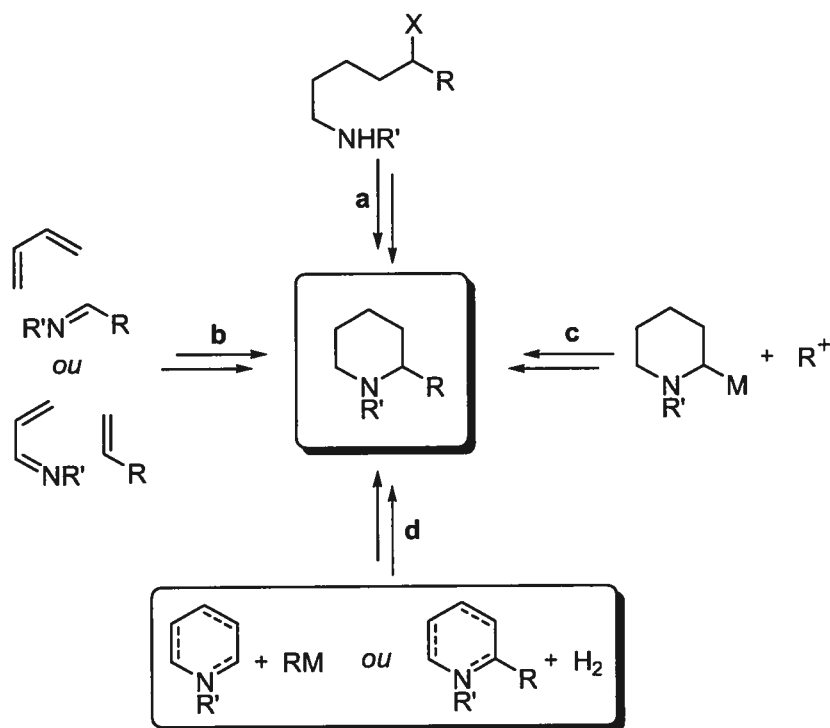
substance P, un neurotransmetteur peptidique de la classe des neurokinines.¹⁵ Les composés de type 15, développés par le groupe Glaxo UK, ont aussi démontré une affinité élevée pour le récepteur NK1, de la famille des récepteurs à neurokinines, et se sont avérés utiles pour le traitement et la prévention d'états dépressifs et d'anxiété.¹⁶



1.2 Méthodes de synthèse de pipéridines polysubstituées

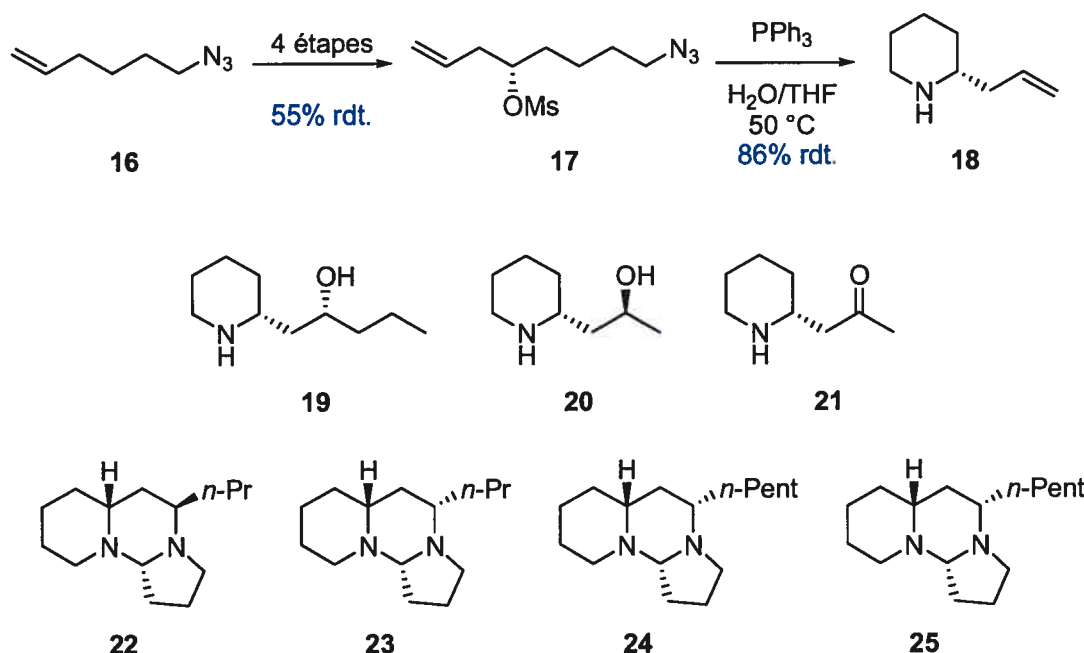
Vu la prédominance et l'importance de l'unité pipéridine au niveau naturel, en particulier des pipéridines 2- et 2,6-disubstituées,¹ et de leur utilité dans le domaine pharmaceutique, de nombreuses méthodologies ont été développées pour y accéder. Plusieurs revues ont été publiées récemment dans la littérature portant sur les différentes stratégies pour leur synthèse, nous ne rentrerons donc pas dans les détails de celles-ci.¹⁷ Étant le sujet de la présente thèse, de façon plus spécifique, la synthèse des pipéridines 2-substituées peut se résumer en 4 catégories: a) synthèse du cycle par cyclisation, b) formation du cycle par hétéro Diels-Alder, c) substitution du cycle par une métallation suivie d'une alkylation, d) addition nucléophile sur un noyau pipéridine insaturé (Schéma 1). Un bref résumé de méthodes récentes pour les stratégies de cyclisation, d'hétéro Diels-Alder et d'addition sur des dérivés insaturés sera maintenant décrit, en discutant de leurs avantages et faiblesses.

Schéma 1. Stratégies générales de synthèse de pipéridines polysubstituées.

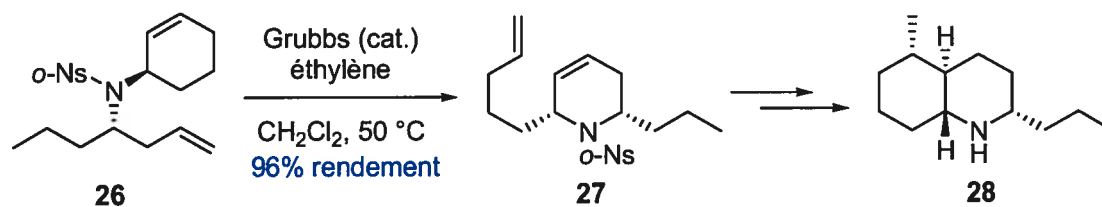


1.2.1 Synthèse de pipéridines par cyclisation d'un précurseur acyclique

La cyclisation la plus classique consiste au déplacement d'un groupement partant sur un carbone d'une chaîne acyclique par une amine en position terminale. Un exemple très efficace de cette stratégie a été rapporté par Takahata *et al.*,¹⁸ dans lequel l'azoture **16** est transformé, en utilisant la dihydroxylation de Sharpless pour générer l'alcool chiral, en l'intermédiaire **17**, sur lequel est effectuée une réaction de Staudinger,¹⁹ réduisant l'azoture en iminophosphorane qui effectue une S_N2 sur le mésylate, suivie de l'hydrolyse de l'aminophosphonium en milieu aqueux pour donner la pipéridine chirale **18**. Cette dernière a été utilisée pour effectuer la synthèse totale de la coniine (**2**), la halosarine (**19**), l'allosédridine (**20**), la pelletierine (**21**), la δ -conicéine (**5**), ainsi que les tétraponérines T-3 (**22**), T-4 (**23**), T-7 (**24**) et T-8 (**25**), des alcaloïdes tricycliques isolés du venin de fourmis de la Nouvelle Guinée (**Schéma 2**).²⁰ La synthèse du précurseur azoture est cependant longue, particulièrement dans l'optique où une substitution différente est nécessaire sur le noyau pipéridine.

Schéma 2. Synthèse asymétrique de pipéridines par cyclisation d'azoture de Takahata *et al.*

La cyclisation par métathèse est aussi devenue un outil important pour la synthèse d'alcaloïdes. Alors que cette méthode a été appliquée à plusieurs reprises pour effectuer une simple fermeture de cycle,^{4f,21} un exemple récent décrit par Blechert *et al.*,²² montre la puissance des réarrangements de cycles par métathèse pour atteindre l'hétérocycle désiré (**Schéma 3**). En traitant l'amine **26** avec le catalyseur de première génération de Grubbs,²³ la pipéridine **27** est obtenue dans un excellent rendement. Celle-ci est alors transformée en la décahydroquinoline (+)-*trans*-195A (**28**)²⁴ par cycloméallation en utilisant le Cp_2ZrCl_2 .²⁵

Schéma 3. Synthèse de **28** par réarrangement de cycles par métathèse de Blechert *et al.*

1.2.2 Synthèse de pipéridines par hétéro Diels-Alder

Ayant été développée simultanément en 1998 par Kobayashi²⁶ et Jørgensen,²⁷ la réaction d'aza Diels-Alder énantiosélective utilisant une imine comme diénophile est la plus utilisée des deux types décrits au Schéma 1. Habituellement, ces méthodologies se limitent à des imines aromatiques, car celles dérivées d'aldéhydes aliphatiques sont trop instables. Cependant, récemment, Kobayashi *et al.* ont développé une méthodologie utilisant des *N*-benzoyl hydrazones, dont les dérivés aliphatiques sont stables, élargissant ainsi la gamme de diénophiles utilisables.²⁸ Les rendements obtenus sont toutefois faibles pour des dérivés encombrés (Tableau 1). Ce groupe a appliqué leur méthodologie à la synthèse de la (-)-coniine (2).

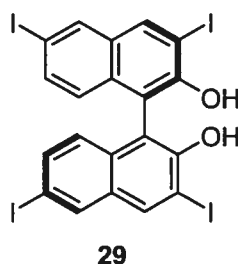
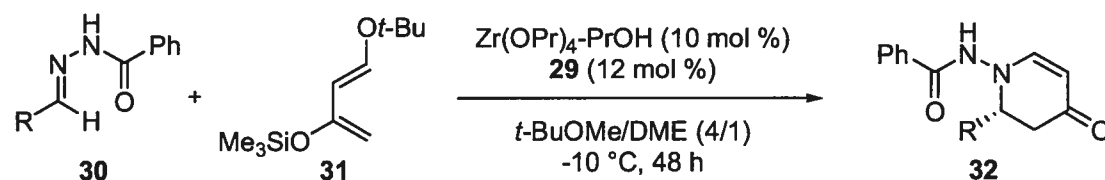


Tableau 1. Méthodologie d'aza Diels-Alder utilisant des *N*-benzoyl hydrazones développée par Kobayashi *et al.*



Entrée	R	Rendement (%)	ee (%)
1	Ph(CH ₂) ₂ -	70	91
2	CH ₃ (CH ₂) ₂ -	70	93
3	(CH ₃) ₂ CH(CH ₂)-	31	92
4 ^a	(CH ₃) ₂ CH(CH ₂)-	50	91
5	<i>c</i> -Hex-	44	89
6 ^a	<i>c</i> -Hex-	50	95

^a 20 mol % du catalyseur de zirconium en utilisant *t*-BuOMe comme solvant.

Carretero *et al.* ont aussi rapporté une méthode énantiosélective catalysée par des catalyseurs de cuivre(I) cationiques chiraux basés sur des ligands ferrocényles P,S de type **33** et fonctionnant avec une *N*-tosyl imine dérivée du butyraldéhyde (**Tableau 2**, entrée 8). La méthode est toutefois plus efficace pour les imines dérivées d'aldéhydes aromatiques et tolère assez bien la substitution sur le noyau aromatique, à l'exception du groupement diméthylamino en position 4, qui cause une chute importante du rendement (entrée 5).

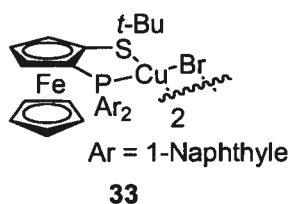
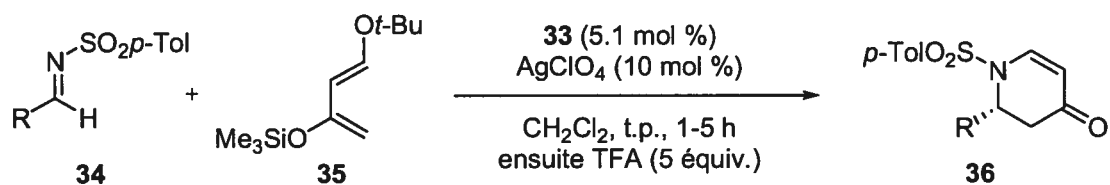


Tableau 2. Méthodologie d'aza Diels-Alder utilisant des *N*-tosyl imines développée par Carretero *et al.*



Entrée	R	Rendement (%)	ee (%)
1	Ph	90	93(97) ^a
2	(<i>o</i> -Me)Ph	82	93
3	(<i>p</i> -F)Ph	78	88(93) ^a
4	(<i>p</i> -OMe)Ph	76	91
5	(<i>p</i> -NMe ₂)Ph	39	93
6	2-Naphtyle	85	86(93) ^a
7	PhCH=CH	66	83(96) ^a
8 ^a	<i>n</i> -Pr	65	73(82) ^b

^a Température de réaction: -20 °C; ^b Température de réaction: -78 °C

Une alternative à ce type d'aza Diels-Alder consiste plutôt à utiliser un 1-aza-1,3-butadiène et un alcène comme diénophile. Une méthodologie utilisant une séquence à trois composants effectuant en tandem une aza Diels-Alder suivie d'une allylboration a été développée par Hall *et al.* (**Tableau 3**).²⁹

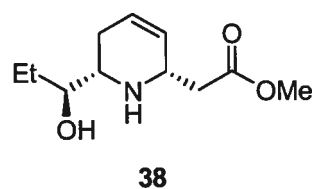
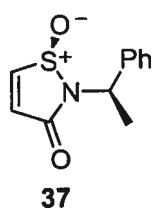
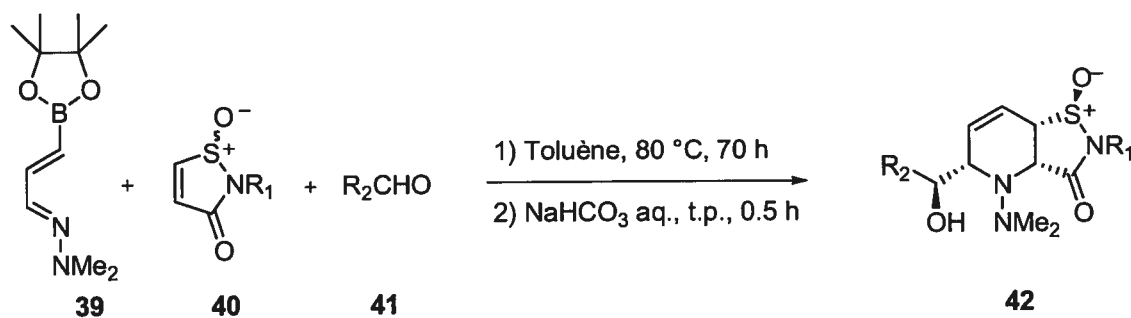


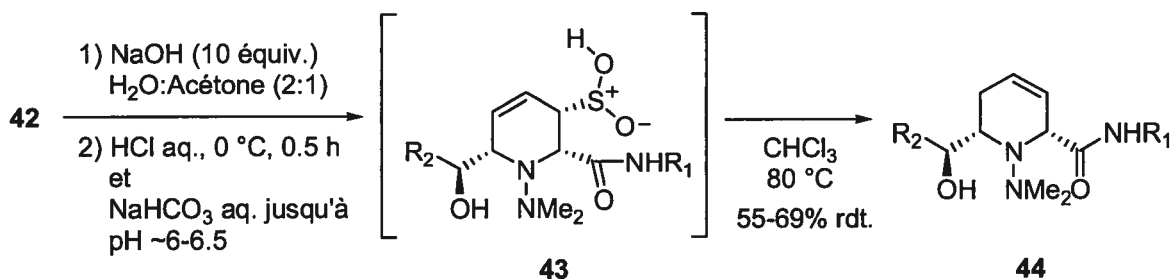
Tableau 3. Réaction en tandem d'aza Diels-Alder/allylboration développée par Hall *et al.*^a



Entrée	R ₁	R ₂	Rendement (%)
1 ^b	<i>n</i> -Pr	Ph	51
2	PhCH(Me)	Ph	50
3	PhCH(Me)	<i>n</i> -Bu	52
4	PhCH(Me)	Et	44
5	<i>t</i> -Bu	<i>c</i> -Hex	65
6	<i>t</i> -Bu	Ph	49
7	<i>t</i> -Bu	Et	41

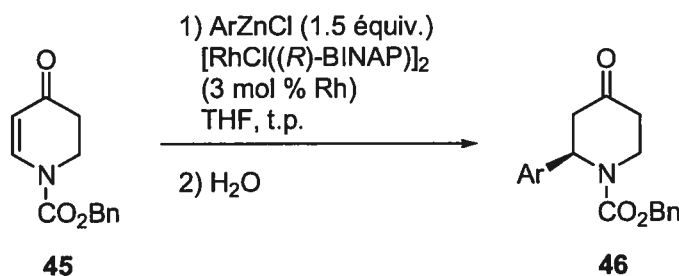
^a Réaction effectuée en utilisant un mélange 1:1:2 diène/diénophile/aldéhyde dans du toluène anhydre [0.2-0.3 M]. ^b Un rapport 1:1:5 diène/diénophile/aldéhyde a été utilisé.

En utilisant le diénophile chiral **37**, développé par Waldner,³⁰ ils ont exploité la méthodologie pour effectuer la synthèse totale du (-)-palustramate de méthyle (**38**). Le diénophile permet, suivant la réaction en tandem aza Diels-Alder/allylboration, de repositionner l'alcène de la tétrahydropyridine par une réaction de rétro-ène (Schéma 4).

Schéma 4. Synthèse de la tétrahydropyridine **44** par rétro-ène de l'acide sulfonique **43**.

1.2.3 Additions nucléophiles sur des dérivés insaturés de la pipéridine

Les méthodologies d'addition nucléophile sur des dérivés insaturés de pipéridines ont habituellement l'avantage d'être hautement divergentes, vu la vaste gamme de nucléophiles disponibles. Une méthode récente développée par Hayashi *et al.* permet l'addition de chlorures d'arylzinc catalysée par un catalyseur de rhodium(I).³¹ La méthode démontre une excellente compatibilité en ce qui a trait aux propriétés électronique et stérique du groupement aryle de l'organozincique et permet d'obtenir à partir de **45**, les 2-aryl-4-pipéridones **46** avec d'excellents rendements et des énantiosélectivités pratiquement complètes (Tableau 4).

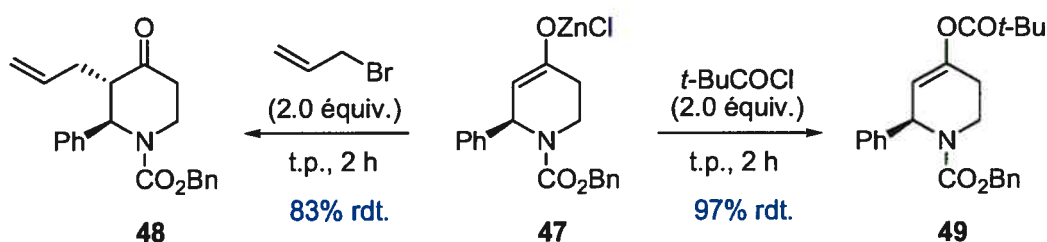
Tableau 4. Addition d'organozinciques aromatiques sur **45** catalysée par le Rh(I).

Entrée	Ar	Rendement (%)	ee (%)
1	Ph	95	>99.5
2	4-PhC ₆ H ₄	97	>99.5
3 ^a	4-MeOC ₆ H ₄	90	99
4	4-FC ₆ H ₄	91	>99.5
5 ^a	3,5-Me ₂ C ₆ H ₃	87	99
6 ^a	2-MeC ₆ H ₄	100	99

^a 3.0 équiv. de ArZnCl ont été utilisés en présence de 6 mol % de Rh.

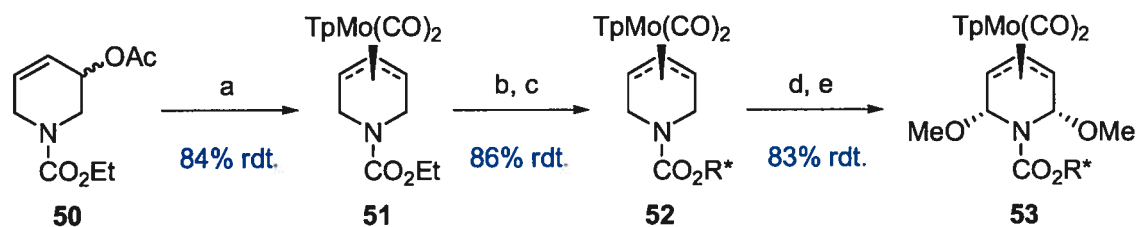
Il est de plus possible de trapper l'énolate de zinc **47** formé au cours de la réaction par différents agents électrophiles, pouvant mener entre autre à des pipéridines 2,3-*trans*-disubstituées (**48**) ou à des éthers d'énol (**49**) (Schéma 5). Alors que la méthodologie a aussi démontré une bonne réactivité de **45** face à des organoboranes et organotitanes aromatiques, elle ne permet cependant pas d'effectuer l'addition de nucléophiles organométalliques aliphatiques, allyliques ou vinyliques.

Schéma 5. Trappage de l'énolate de zinc **47** à l'aide d'agents électrophiles.



Une autre méthode très intéressante développée par Liebeskind *et al.*,³² consiste en la manipulation de complexes π -allyles stoechiométriques chiraux non racémiques de molybdène³³ afin d'effectuer de façon énantiocontrôlée des substitutions nucléophiles aux positions 2 et 6 du noyau pipéridine. Alors qu'il a déjà développé une méthodologie utilisant des complexes π -allyles non symétriques,³⁴ sa méthodologie la plus récente se base sur la désymétrisation du complexe π -allyle pseudo-*meso* **53** dont la synthèse est décrite au Schéma 6.

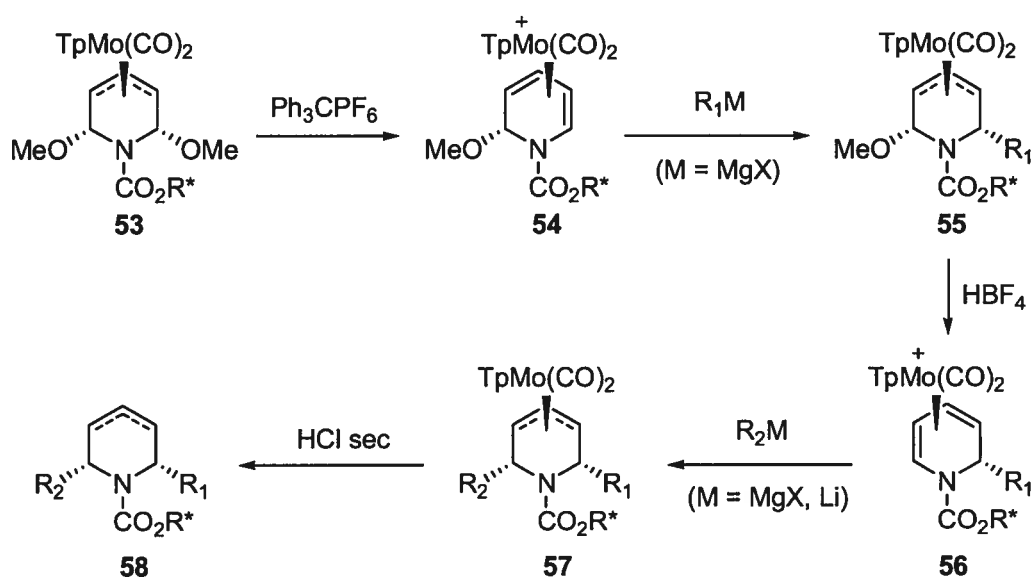
Schéma 6. Synthèse du complexe π -allyle pseudo-*meso* **53** développée par Liebeskind *et al.*



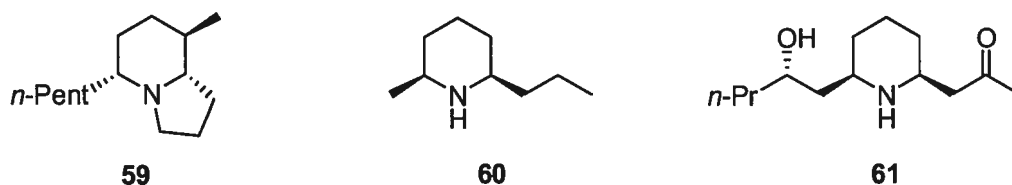
^a (a) Mo(CO)₃-(DMF)₃ et ensuite KTp. (b) TMSI. (c) chloroformate de (+)- ou (-)-TCC, Et₃N, DMAP. (d) Ph₃CPF₆ et ensuite Et₃N. (e) Br₂ et ensuite NaOMe.

À partir de **53**, le concept consiste à effectuer l'abstraction sélective d'un groupement méthoxyde pour former le complexe cationique η_4 -diène **54**, sur lequel est alors additionné un nucléophile organométallique (Schéma 7). La sélectivité d'abstraction du méthoxyde sur le complexe pseudo symétrique **53** est induite par la chiralité du groupement protecteur chiral de l'azote. Suite à la première addition, le processus d'abstraction est répété pour le deuxième méthoxyde afin d'effectuer l'addition du second nucléophile. Par la suite, le complexe π -allyle **57** résultant est traité sous conditions de protodémétallation avec de l'acide chlorhydrique sec pour donner la tétrahydropyridine **58**.

Schéma 7. Méthodologie d'addition séquentielle sur le complexe **53**.



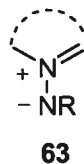
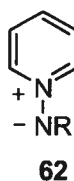
Alors que la méthodologie précédente utilisant des complexes π -allyles non symétriques a été appliquée à la synthèse totale de l'indolizidine (-)-209B (**59**),³⁵ cette nouvelle méthode a été exploitée pour effectuer la synthèse de la (-)-dihydropinidine (**60**) ainsi que de la (-)-andrachcinidine (**61**).³⁶



Nous ne discuterons pas dans cette section de l'addition de nucléophiles sur des sels de pyridinium ou de l'hydrogénation de dérivés de pyridine car ces méthodes seront décrites plus en détails aux chapitres 3 et 5, respectivement.

1.3 Ylures de *N*-iminopyridinium

Comme nous allons le décrire plus en détails aux chapitres 3, 4, 5 et 6, dans le but d'effectuer la synthèse de pipéridines de façon stéréosélective, nous avons étudié la réactivité des ylures de *N*-iminopyridinium et développé différentes méthodologies d'addition de nucléophiles sur ceux-ci. Les ylures de *N*-iminopyridinium **62**, ou de façon plus générale, les ylures de *N*-imino hétéroaromatiques **63**, sont des intermédiaires synthétiques très intéressants, permettant d'accéder, en particulier, à un nombre important d'hétérocycles. Des revues ont été publiées quant à leur synthèse, leurs propriétés ainsi que leur réactivité.³⁷



Nous discuterons dans cette section de leur réactivité et de leur usage en tant que nucléophile, électrophile et dipôle 1,3. Nous nous limiterons cependant à des exemples impliquant des ylures de *N*-iminopyridinium, étant donné le sujet de la présente thèse. Il est toutefois évident que la plupart de ces réactions peuvent fonctionner avec une variété d'ylures de *N*-imino hétéroaromatiques.

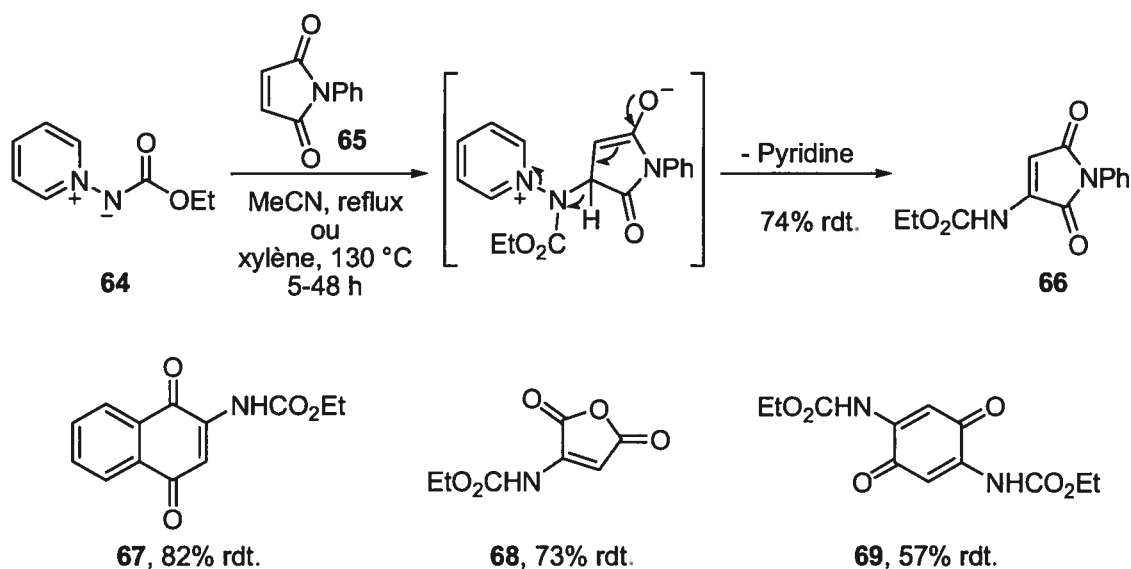
1.3.1 Réactions des ylures de *N*-iminopyridinium avec des agents électrophiles

Comme nous allons en discuter plus en détails au chapitre 2, les ylures de *N*-iminopyridinium non substitués sur l'azote exocyclique (**62** où R = H) réagissent facilement avec des agents d'acylation afin de substituer cet azote exocyclique. Il est à noter que l'ylure non substitué (**62** où R = H) n'est pas stable et se décompose suivant sa formation. Pour cette

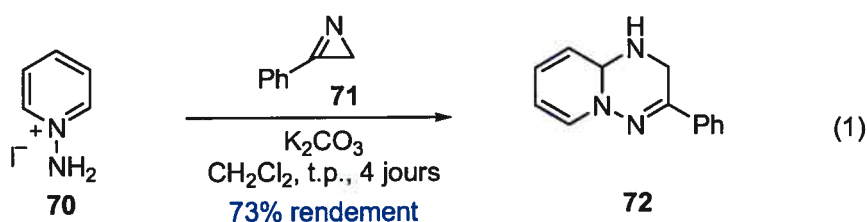
raison, habituellement, lorsque celui-ci est utilisé dans une réaction, il est généré *in situ* à partir du sel de *N*-amino pyridinium correspondant et d'une base. La basicité est de plus grandement affectée par la nature du substituant. L'ylure **62** (R = H) possède une basicité importante (pK_a 13.6) alors que l'ylure de *N*-benzoyliminopyridinium (**62**, R = Bz) possède une faible basicité (pK_a 3.2).³⁸

Comme nous allons le voir un peu plus loin, habituellement les ylures de *N*-iminopyridinium, en présence d'un alcène portant un groupement électroattracteur, agissent comme dipôle 1,3 et donne des produits de cycloaddition. Cependant dans quelques cas, ils peuvent aussi servir de nucléophiles. En effet, en présence de gel de silice, l'ylure **64** réagit avec différents alcènes pour donner les énamides **66** à **69** correspondants avec des rendements acceptables (Schéma 8).³⁹

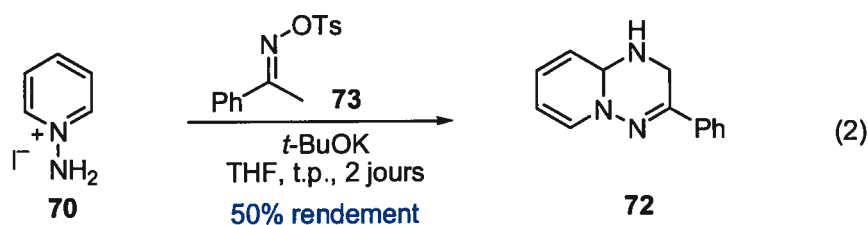
Schéma 8. Synthèse d'énamides par l'addition de l'ylure **64** sur des alcènes pauvres.



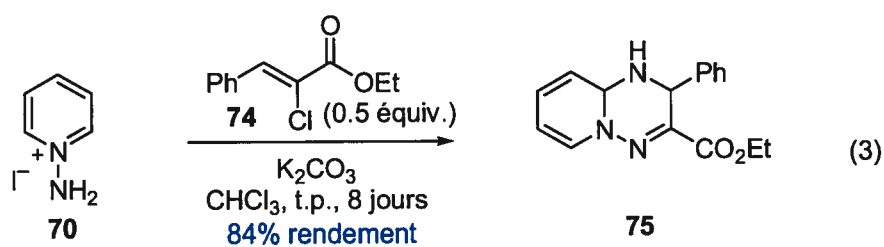
En traitant l'iodure de *N*-aminopyridinium **70** avec un excès de carbonate de potassium dans le dichlorométhane, l'ylure **62** (R=H) ainsi généré réagit proprement avec la 2*H*-azirine **71**, donnant accès avec des rendements acceptables aux dérivés pyrido[1,2-*b*]triazines, tel le produit **72** (Équation 1).⁴⁰



Afin de rendre la méthode plus accessible, il est aussi possible d'effectuer la réaction en utilisant par exemple l'oxime *O*-tosylé de l'acétophénone (**73**) sous les conditions de la réaction de Neber, c'est-à-dire une base forte permettant d'énoliser **73**, et de générer la 2*H*-azirine **71** *in situ* (Équation 2).^{40b} Des conditions similaires ont aussi été développées en utilisant la *N,N*-diméthyl hydrazone correspondante et de l'iodure de méthyle, encore de façon à générer **71** *in situ*.⁴¹

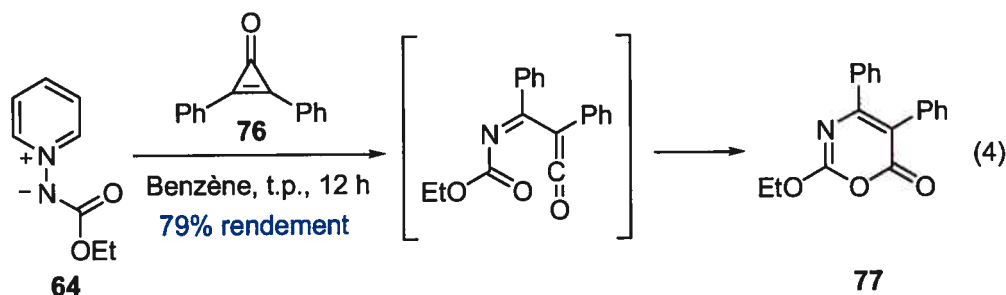


Une autre méthodologie, passant par des intermédiaires réactionnels similaires aux exemples précédents, permet d'obtenir les mêmes types d'hétérocycles, avec une substitution toutefois différente. Il est à noter cependant que deux équivalents de **70** sont nécessaires à la réaction, comme on peut le constater par la présence de l'azote supplémentaire dans le produit **75** obtenu (Équation 3).⁴²

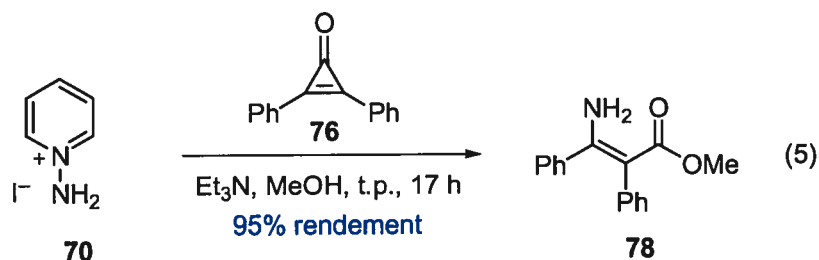


Une autre classe d'électrophiles montrant une réactivité intéressante face aux ylures de *N*-iminopyridinium sont les cyclopropénones. Lorsque le diphenylcyclopropénone **76** est traité sous conditions inertes et anhydres avec l'ylure **64**, l'oxazinone **77** est obtenue dans un rendement acceptable (Équation 4).⁴³ La formation du produit observé infirme donc la formation d'un produit de cycloaddition dipolaire. La réaction procède possiblement par

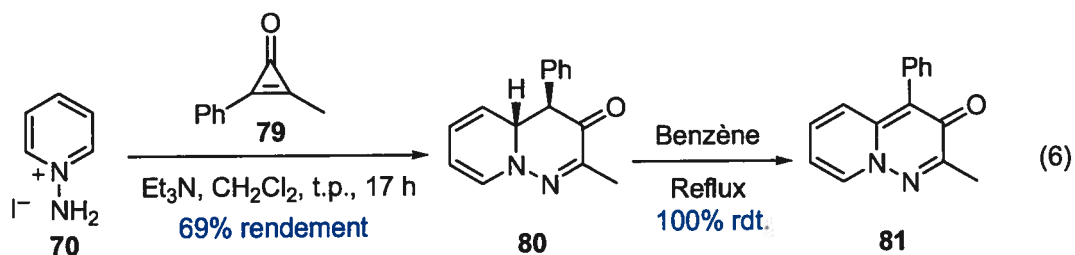
l'addition 1,4 de l'azote exocyclique de **64** sur **76** suivie de la formation d'un intermédiaire cétène par l'élimination de pyridine.



Lorsque la réaction est effectuée dans un solvant protique en générant un ylure dont l'azote exocyclique ne porte pas de groupement électroattracteur, il est possible de prévenir une cyclisation et ainsi trapper l'intermédiaire cétène par le méthanol pour obtenir le 3-amino acrylate de méthyle **78** avec un excellent rendement (Équation 5).⁴⁴

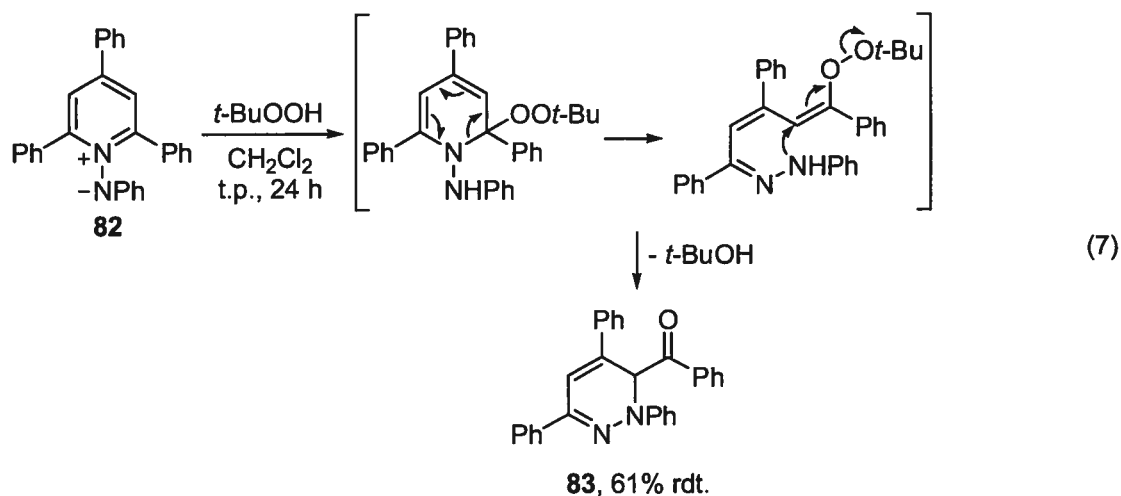


Il est toutefois intéressant de noter que lorsque la cyclopropénone monoaromatique **79** est utilisée en conditions aprotiques, le produit **80** est plutôt observé. Un des mécanismes envisagés implique une cycloaddition dipolaire 1,3 suivie d'une ouverture du cyclopropane. Lorsque **80** est chauffé à reflux dans le benzène à l'air ambiant, le produit de réaromatisation **81** est obtenu quantitativement (Équation 6).⁴⁵



1.3.2 Réactions des ylures de *N*-iminopyridinium avec des agents nucléophiles

Snieckus *et al.* ont rapporté la transformation de **82** en **83** induite par l'addition nucléophile d'un hydroperoxyde sur le noyau pyridinium de l'ylure **82**, suivie d'une ouverture électrocyclique de la dihydropyridine formée et finalisée par une cyclisation de l'hydrazone résultante de façon à réduire le lien O-O (Équation 7).⁴⁶

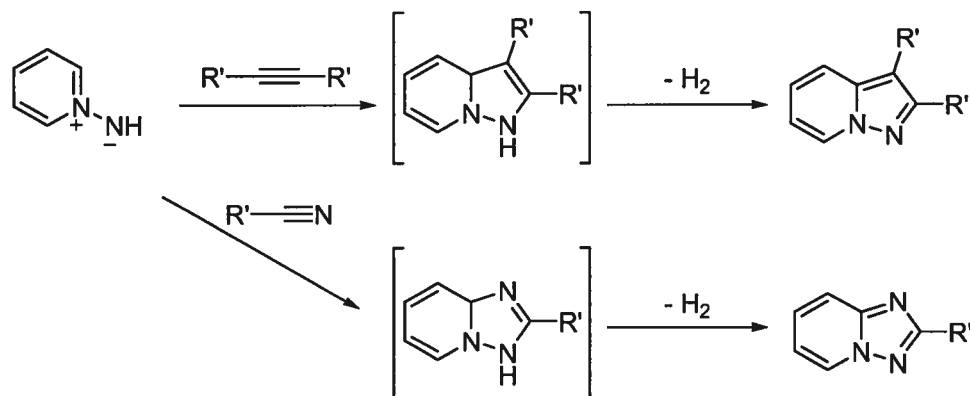


Vu la nature de nos projets de recherche, la littérature portant sur l'addition de nucléophiles sur les ylures de *N*-iminopyridinium sera discutée plus en détails au chapitre 3.

1.3.3 Utilisation des ylures de *N*-iminopyridinium comme dipôle 1,3

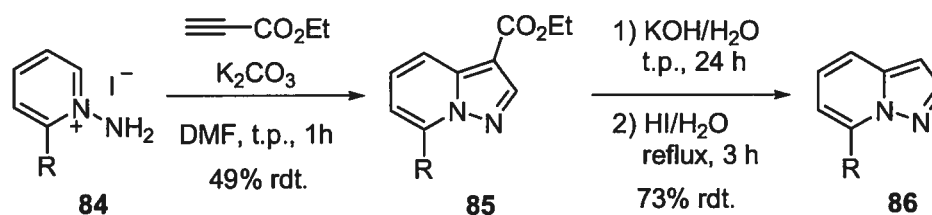
La capacité des ylures de *N*-iminopyridinium à réagir en tant que dipôle 1,3 a été premièrement démontrée par Huisgen *et al.*,⁴⁷ en utilisant des conditions similaires à celles présentées dans le **Schéma 10**. Dû au bris d'aromaticité durant la cycloaddition, le produit formé n'est habituellement pas stable et peut subir différents réarrangements menant à une forme plus stable. Le réarrangement le plus souvent observé consiste en une réaromatisation du noyau par perte d'hydrogène (**Schéma 9**). Plusieurs exemples ont été effectués à l'aide de di- et monoesters,^{47,48,51} cétones⁴⁹ acétyléniques et avec des nitriles.⁵⁰

Schéma 9. Concept général des cycloadditions dipolaires 1,3 des ylures de *N*-iminopyridinium et réaromatisation des adduits formés.

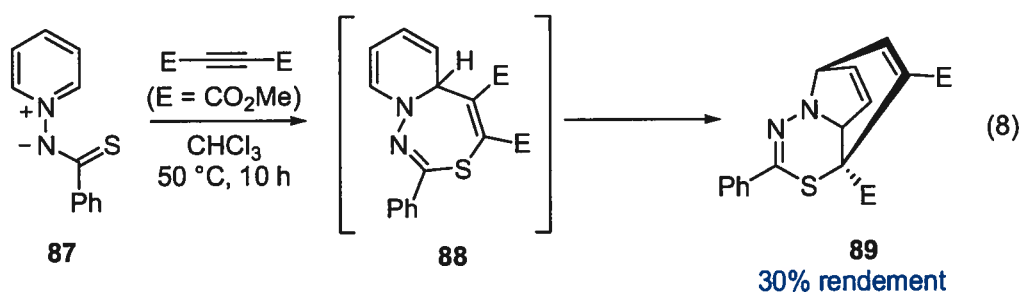


L'exemple le plus simple consiste en la génération *in situ* de l'ylure et sa réaction avec un propynate d'éthyle, donnant le produit de cycloaddition réaromatisé **85** dans un rendement moyen (Schéma 10).⁵¹ Il est possible d'hydrolyser et de décarboxyler **85** pour donner la pyrazolo[1,5-*a*]pyridine **86**. La méthode supporte une substitution en position 2 du pyridinium ($R = H, Me, -(CH_2)_2OH$).

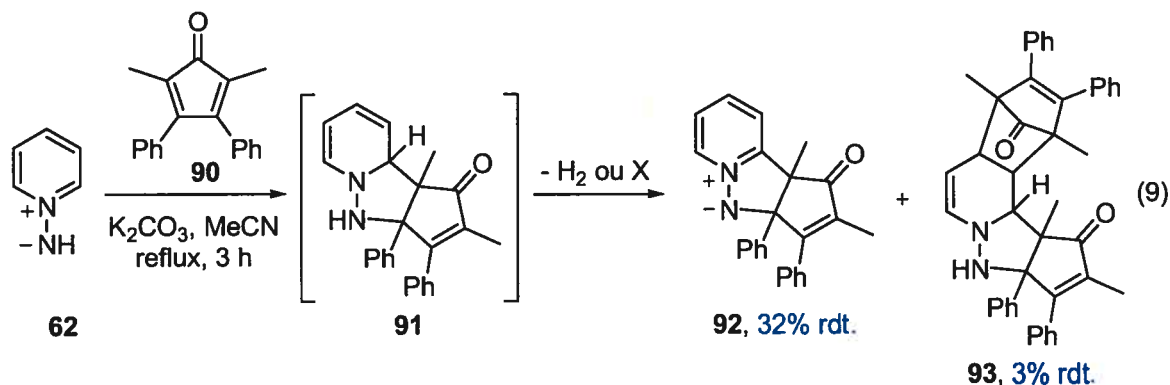
Schéma 10. Cycloaddition de **84** et du propynate d'éthyle.



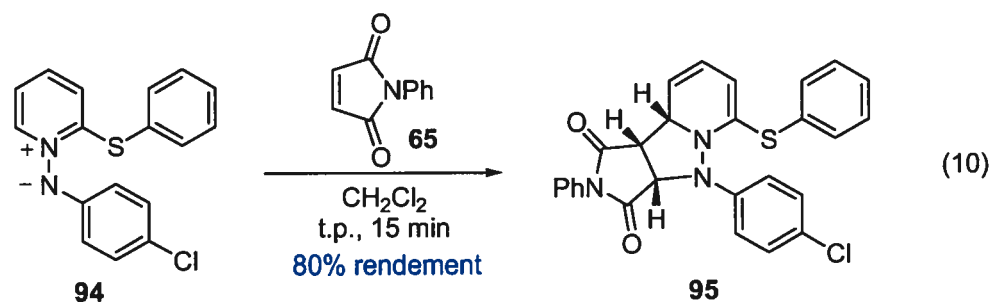
Un exemple plus récent, utilisant l'ylure *N*-thiobenzoyliminopyridinium **87**, démontre que ces composés peuvent aussi être utilisés en tant que dipôle 1,5.⁵² Suivant la cycloaddition, le produit réarrange pour fournir le tricycle **88** dans un faible rendement (Équation 8).



La cycloaddition est aussi possible avec des alcènes. Un exemple intéressant, utilisant la cyclopentadiènone **90**, a donné un mélange du produit de cycloaddition simple réoxydé en ylure **92**, ainsi qu'un produit (**93**) où une réaction de Diels-Alder supplémentaire s'est produite au niveau de l'alcène 3,4 de la dihydropyridine **91** et **90** (Équation 9).⁵³

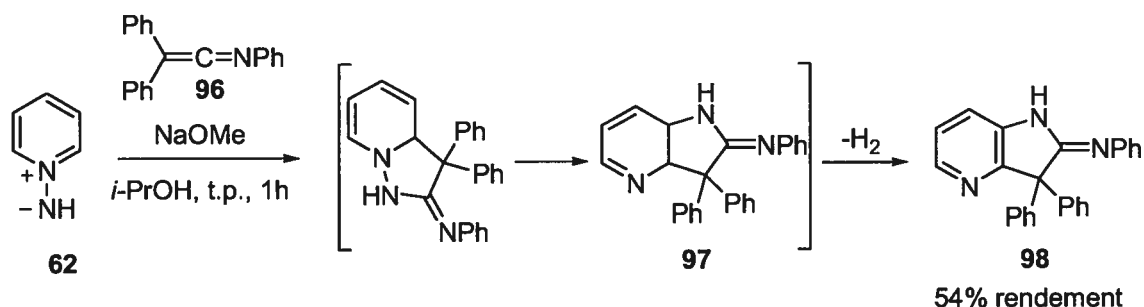


En contraste des réactions avec les alcynes, la réaromatisation des adduits formés avec les alcènes est moins favorisée et il est possible d'obtenir directement le produit de cycloaddition. Un exemple récent a été rapporté par Hajós *et al.*,⁵⁴ où l'ylure **94** est traité avec **65** pour donner rapidement et proprement le produit de cycloaddition **95** dans un bon rendement (Équation 10).

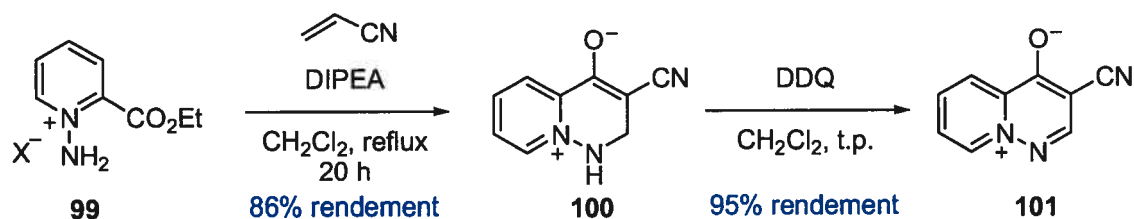
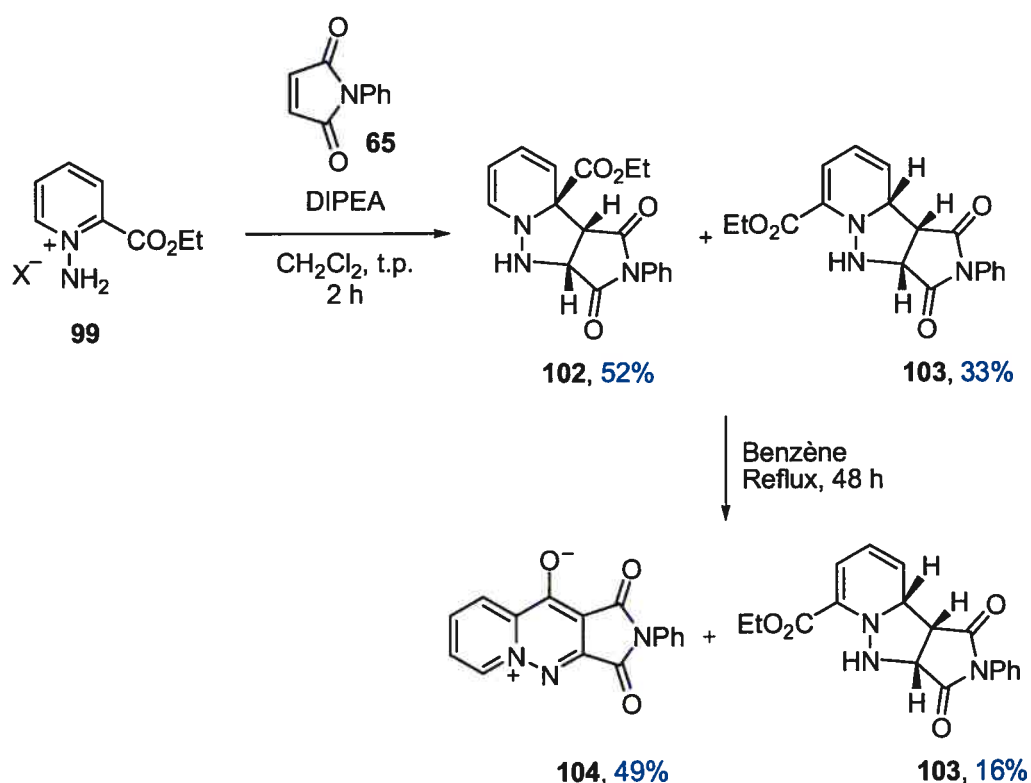


La réaction est aussi possible avec des cétimines. Dans l'exemple décrit ci-dessous, la réaromatisation est impossible, mais il se produit plutôt une migration 1,5 de l'azote exocyclique pour donner l'intermédiaire **97** qui peut alors réaromatiser et donner la pyridine 2,3-disubstituée **98** avec un rendement modeste (Schéma 11).⁵⁵

Schéma 11. Cycloaddition de **62** et de la cétime **96**.



En utilisant un sel de *N*-aminopyridinium possédant un groupement électrophile en position 2 (**99**), Alvarez *et al.* ont pu étudier la régiosélectivité de la réaction.⁵⁶ En effet, la cycloaddition de **99** et **65** mène à la formation de deux régioisomères, **102** et **103** (Schéma 13). Il est intéressant de noter que le régioisomère prédominant soit celui formant un centre quaternaire. Lorsque ce mélange est chauffé à reflux dans le benzène pendant 48 h, l'isomère **102** mène à la formation de l'ylure **104** de façon presque quantitative, alors que l'isomère **103** n'est pas transformé, indiquant que la cycloaddition n'est pas réversible dans ces conditions. La réaction de **99** avec de l'acrylonitrile amène au même produit de réarrangement **100** dans un bon rendement, sans toutefois subir de réaromatisation (Schéma 12). Celle-ci s'effectue facilement à l'aide de DDQ pour donner **101** avec un excellent rendement.

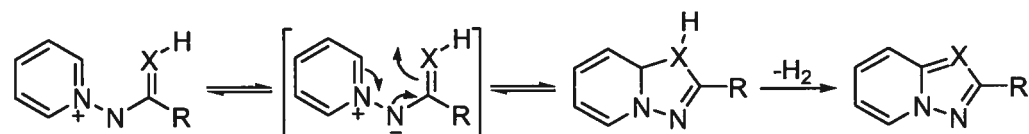
Schéma 12. Cycloaddition de **99** avec l'acrylonitrile et réarrangement menant à **100**.**Schéma 13.** Cycloaddition de **99** et **65** et formation par réarrangement thermique de **104**.

1.3.4 Réarrangements thermiques

Tout dépendant des substituants sur l'ylure de *N*-iminopyridinium, certaines réactions péricycliques peuvent se produire de façon thermique. Un de ces réarrangements est le processus de fermeture électrocyclique à 6 électrons (**Schéma 14**). Suivant la

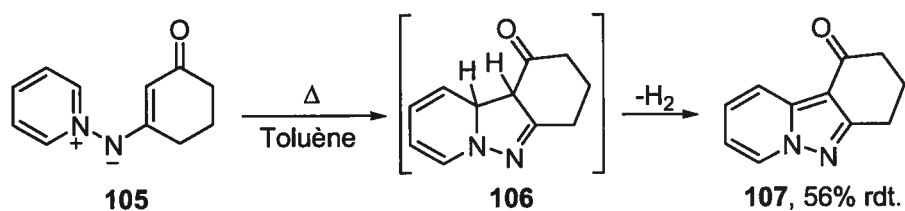
cyclisation, si le groupement X possède des hydrogènes, il est commun d'observer une réaromatisation du système bicyclique.

Schéma 14. Cyclisation de l'ylure de *N*-iminopyridinium par processus thermique de fermeture électrocyclique.



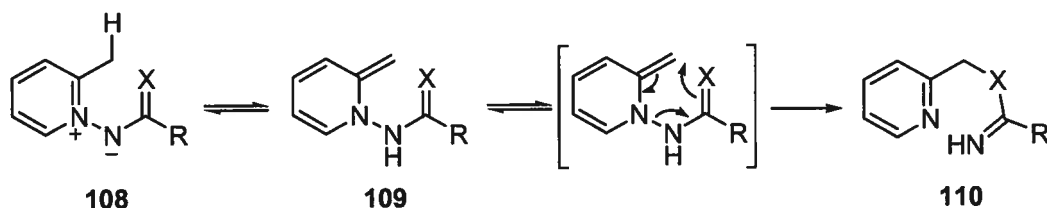
Un exemple simple de ce réarrangement a été décrit par Tamura *et al.* et implique la cyclisation de **105** par reflux dans le toluène. L'intermédiaire **106** n'est pas obtenu, la réaromatisation pour donner le composé **107** est plutôt observée (**Schéma 15**).⁵⁷

Schéma 15. Cyclisation thermique de **105** menant à la formation de **107** par réaromatisation.

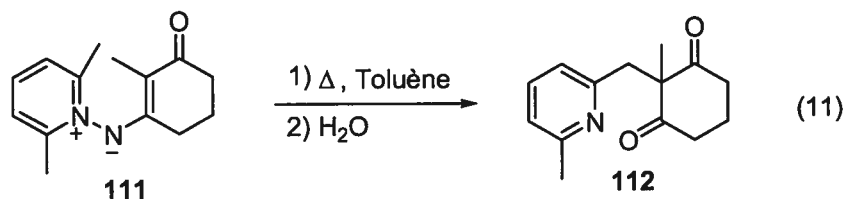


En présence d'un substituant possédant des hydrogènes en position 2 du pyridinium, une migration suprafaciale d'hydrogène-[1,4] à 6 électrons est alors possible permettant, par l'intermédiaire **109**, un réarrangement sigmatropique-[3,3], menant au bris du lien N-N (**Schéma 16**). La force motrice est clairement la réaromatisation en pyridine.

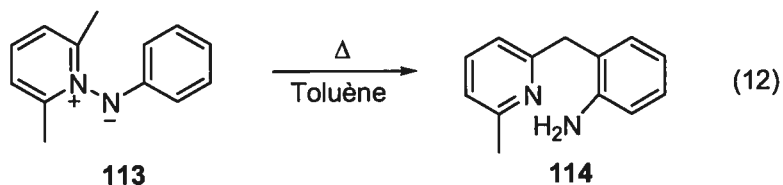
Schéma 16. Réactions en tandem de migration-[1,4] d'hydrogène et de réarrangement sigmatropique-[3,3] menant à la formation de **110** à partir de **108**.



La méthode peut être appliquée à la synthèse de pyridines comportant une substitution particulière en position 2. L'exemple suivant rapporté par Tamura *et al.* permet la formation rapide d'un centre quaternaire sur la β -dicétone **112** à partir de l'ylure **111** (Équation 11).⁵⁷



Ce second exemple rapporté par Dimroth *et al.* donne accès à la pyridine **114**, portant un groupement 2-aminobenzyle à la position 2, à partir de l'ylure **113** (Équation 12).⁵⁸

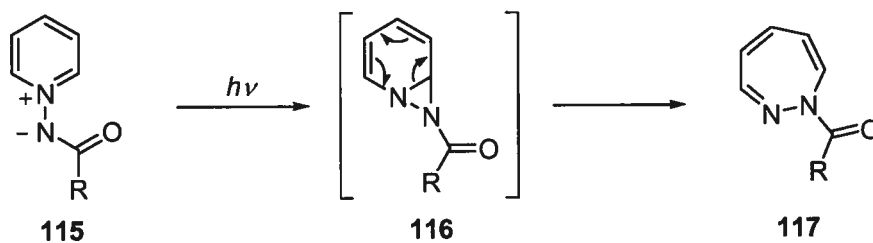


1.3.5 Réarrangement photochimiques

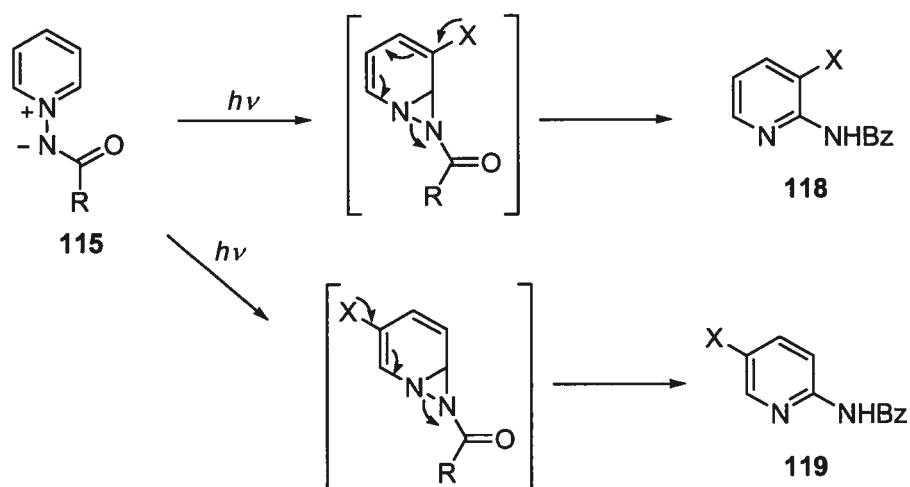
La photolyse des ylures de *N*-iminopyridinium donne accès aux (1*H*)-1,2-diazépines de façon très efficace (Schéma 17). Des ylures de *N*-benzoylimino,⁵⁹ *N*-acétylimino,⁶⁰ *N*-

alcoycarbonylimino,^{59(a,e),60(b,c,d),61} et de *N*-sulfonyliminopyridinium^{59(a,e),62} ont été transformés en (1*H*)-1,2-diazépines avec de bons rendements. Quoique aucun intermédiaire n'ait été détecté ou isolé par des moyens spectroscopiques ou chimiques, il est postulé que le réarrangement procède premièrement par une cyclisation photoinduite de l'azote exocyclique pour donner l'intermédiaire **116**, suivi d'une ouverture électrocyclique thermique de la dihydropyridine formée, menant ainsi à **117**. Le chemin réactionnel proposé a de plus été supporté par plusieurs études effectuées par Streith *et al.*⁶³ La réaction est fortement influencée par les substituants sur le noyau pyridinium. Des groupements électrodonneurs (NMe₂, Cl, Ph) en position 4 du pyridinium permettent le réarrangement en **117**, alors que des groupements électroattracteurs (COAr, CO₂Et, CN) à cette même position inhibent la réaction.^{59a,61a} Les groupements en position 2 forcent la cyclisation en position 6 menant à l'intermédiaire **116**, et donc à des (1*H*)-1,2-diazépines 3-substituées de façon régiospécifique. Les substituants en position 3 donnent des ratios variables de régioisomères.

Schéma 17. Formation de (1*H*)-1,2-diazépines par réarrangement photochimique d'ylures de *N*-iminopyridinium **115**.



Finalement, la présence d'un groupement électrodonneur en position 3 possédant des protons acides mène en des proportions variables plutôt aux pyridines **118** et **119**, présumément par un mécanisme de bris du lien N-N favorisé par rapport à l'ouverture.^{59c} L'irradiation d'ylures de *N*-acyliminopyridinium en présence d'un sensibilisateur à l'état triplet, comme l'éosine, amène une augmentation notable du bris du lien N-N pour donner la pyridine.^{60b,64}



1.4 Conclusion

L'importance de l'unité pipéridine au niveau naturel et son utilité en chimie pharmaceutique est évidente. Le nombre de méthodologies leur donnant accès est élevé et chacune possède ses forces et ses faiblesses. Il est clair cependant que le développement de nouvelles méthodes de synthèse simples, efficaces et hautement stéréosélectives permettant une variété de substituants sur le noyau pipéridine soit encore d'une grande importance. Comme nous le verrons au cours de cette thèse, nous avons développé de nouvelles méthodologies de synthèse stéréosélective de pipéridines polysubstituées en exploitant les propriétés singulières des ylures de *N*-iminopyridinium.

D'un point de vue plus pratique, les ylures de *N*-iminopyridinium sont des composés très utiles en synthèse organique, donnant accès à une variété d'hétérocycles. Une méthode de synthèse générale et peu dispendieuse serait donc un atout afin de favoriser leur utilisation. De plus, plusieurs aspects de leur réactivité n'ont pas encore été étudiés.

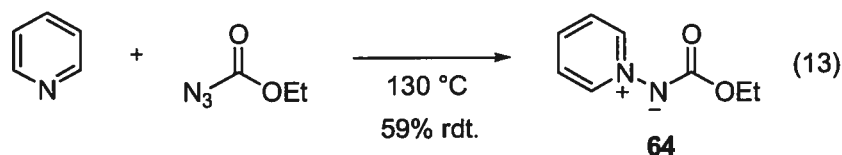
Chapitre 2. Étude de réactivité de la *O*-(2,4-dinitrophényl)hydroxylamine et synthèse d'ylures de *N*-Benzoyliminopyridinium

2.1 Introduction

Étant donné leur potentiel synthétique important, plusieurs méthodes de synthèse ont été développées afin d'accéder aux ylures de *N*-iminopyridinium. Nous allons maintenant décrire les principales méthodes utilisées pour les préparer ainsi que leurs avantages et limitations.

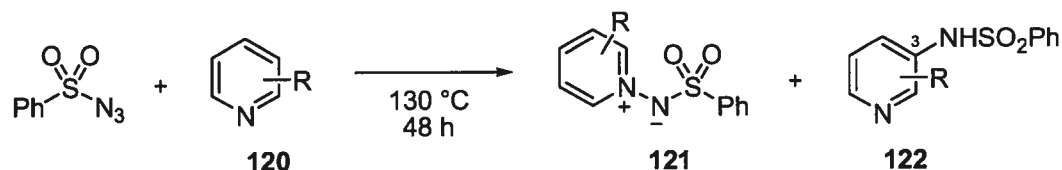
2.1.1 Synthèse par *N*-amination par des nitrènes

La décomposition thermique d'azotures en présence de pyridines ou en utilisant une pyridine en tant que solvant résulte dans le trappage du nitrène généré par l'azote de l'hétérocycle. Cette méthode a été utilisée avec un certain succès pour accéder à certains types d'ylures de *N*-iminopyridinium. Par exemple, lorsqu'un mélange de 8 équivalents de pyridine et 1 équivalent d'azidoformate d'éthyle est chauffé dans un tube scellé à 130 °C pendant 1 heure, l'ylure de *N*-éthoxycarbonyliminopyridinium (**64**) est obtenu dans un rendement de 59% (Équation 13).⁶⁵



Le processus fonctionne aussi avec l'azoture de benzènesulfonyle en le thermolysant à 130 °C avec comme solvant, une gamme de pyridines substituées (~30 équivalents).⁶⁶ Vu la formation du produit secondaire **122**, il est postulé que la réaction procède en fait par l'aziridination d'un des doubles liens de la pyridine par le nitrène libre (Tableau 5).

Tableau 5. Synthèse d'ylures de *N*-benzènesulfonyliminopyridinium par thermolyse de l'azoture de benzènesulfonyle.



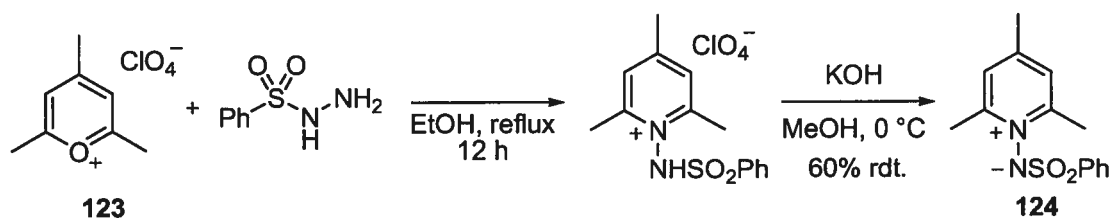
Entrée	R	Rdt. 121 (%)	Rdt. 122 (%)	Rdt. PhSO ₂ NH ₂ (%)
1	H	30		>18
2	2-Me	37	9	45
3	4-Me	18	5	62
4	3-Me	49		23
5	3,5-Me ₂	54		37
6	2,6-Me ₂	18	13	57
7	2,4,6-Me ₃	15	15	61

Cette méthode de synthèse, comme nous pouvons le constater par ces exemples, est très limitée en terme de l'étendue et des rendements obtenus. De plus, elle nécessite des excès importants de pyridine, la rendant inutilisable lorsque cette dernière est dispendieuse.

2.1.2 Synthèse du noyau pyridinium par cyclisation

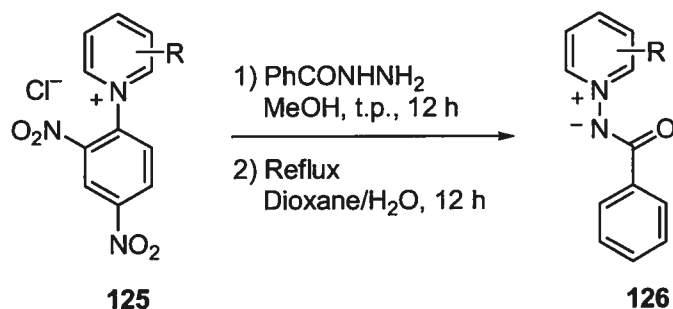
La première méthode de synthèse d'ylures de *N*-iminopyridinium développée fut par ouverture/fermeture de cycle de sels de pyrilium à l'aide d'hydrazines.⁶⁷ Alors que cette première méthode ne fonctionnait qu'avec des sels de pyrilium polyaromatiques et des hydrazines aliphatiques, la réaction peut aussi procéder avec des sulfonylhydrazides (**Schéma 18**).⁶⁶ Il est à noter cependant que le sel de 2,4,6-triphénylpyrilium ne réagit pas avec la sulfonylhydrazide. Cette méthode est donc sévèrement limitée.

Schéma 18. Synthèse de l'ylure de *N*-benzènesulfonyliminopyridinium **124** par cyclisation.



La méthode utilisant les sels de *N*-(2,4-dinitrophényl)pyridinium est plus pratique et possède une plus grande généralité. Tamura *et al.* ont rapporté l'étendue de cette méthodologie.⁶⁸ De plus, la synthèse des sels de pyridinium **125** est plutôt limitée car lorsque R = 3-Br, 3-CO₂Et, 4-CO₂Et, la réaction procède difficilement. Lorsque R = 3-Cl, F, CN, NO₂, CO₂H, 4-Cl, Br, CN, NO₂, ou tout substituant en position 2, la formation du sel **125** ne se produit pas. De plus, les rendements obtenus sont en général relativement bas pour la transformation des sels **125** en ylures **126** (Tableau 6).

Tableau 6. Synthèse d'ylures de *N*-benzoyliminopyridinium **126** par réaction de benzoylhydrazide avec les sels de pyridinium **125**.

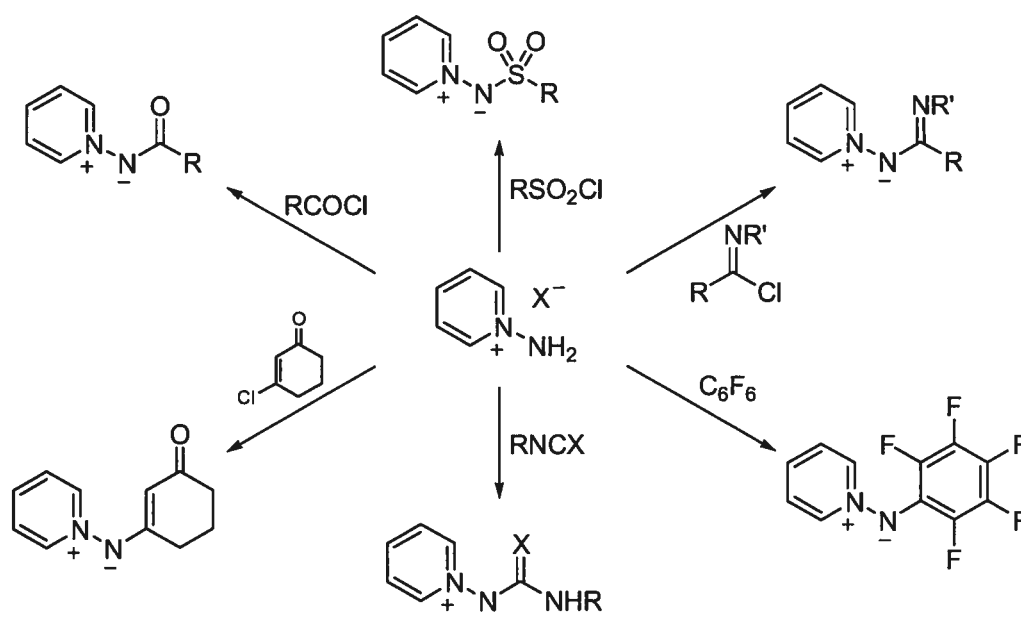


Entrée	R	Rendement (%)
1	3-Et	68
2	3-CONH ₂	44
3	3-CONEt ₂	49
4	3-NHAc	46
5	3-CH ₂ OH	24

2.1.3 Synthèse par *N*-amination directe

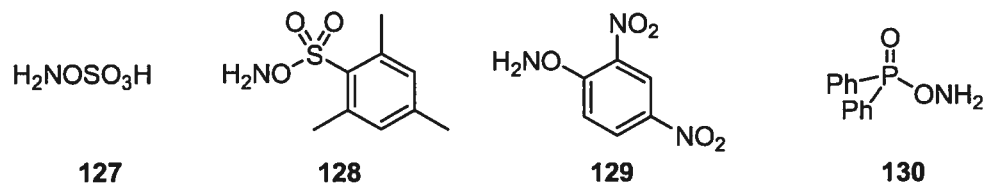
Alors que les méthodes précédentes montrent des limitations importantes, l'amination directe de l'azote d'une pyridine à l'aide d'un réactif d'amination électrophile constitue la méthode la plus générale pour accéder aux ylures de *N*-iminopyridinium. Suivant l'amination, il est alors possible de faire réagir le sel de *N*-aminopyridinium obtenu avec différents agents électrophiles, tel les halogénures d'acyle,^{38,69} les chlorures de sulfonyle,^{66,69a,70} les cétones et esters β -halovinyliques,⁷¹ les isocyanates et thioisocyanates,^{69c,72} les chlorures d'imidoyles⁷³ et même des halobenzènes activés (Schéma 19).⁷⁴

Schéma 19. Réactions de sels de *N*-aminopyridinium avec différents agents électrophiles.

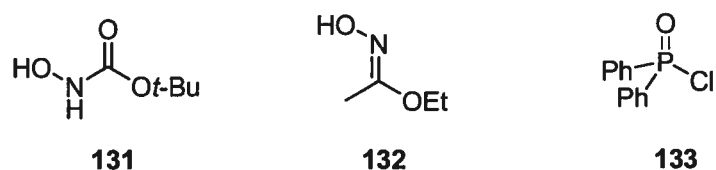


Plusieurs réactifs d'amination ont été développés, dont l'hydroxylamine *O*-acide sulfonique (**127**),⁷⁵ qui a été amplement utilisée mais possède certains inconvénients, entre autre son manque de solubilité dans les solvants organiques et son pouvoir d'amination limité. En effet, celui-ci ne réagit pas avec des pyridines portant des groupements électroattracteurs (CO₂Et, CN, NO₂). La *O*-(mésitylènesulfonyl)hydroxylamine (**128**) est le réactif organique le plus utilisé, et a été popularisé par Tamura *et al.* comme étant le réactif

d'amination le plus général et efficace,⁷⁶ quoique ce dernier ne soit pas stable et sa synthèse coûteuse.⁷⁷



La *O*-(2,4-dinitrophényl)hydroxylamine (**129**), un réactif beaucoup plus stable, a été rapportée par Tamura *et al.* comme ayant un faible pouvoir d'amination (55% rendement pour l'amination de la pyridine),⁷⁸ alors que Yamamoto *et al.* rapportent une excellente réactivité (95% de rendement pour l'amination de la pyridine).⁷⁹ Pour effectuer la synthèse de ces deux réactifs, l'utilisation d'hydroxylamines *N*-protégées (**131**⁸⁰ et **132**⁸¹) coûteuses est nécessaire. La *O*-(diphénylphosphinoyl)hydroxylamine (**130**) est un réactif montrant un pouvoir d'amination comparable à **128** et **129** (75% rendement pour l'amination de la pyridine).⁸² Sa synthèse, quoique ne nécessitant pas l'utilisation d'une hydroxylamine *N*-protégée, utilise toutefois le chlorure de diphénylphosphinoyl (**133**), aussi coûteux.⁸³



2.2 Objectif de recherche

Dans l'optique de rendre nos méthodologies plus attrayantes, nous avons décidé de développer une méthode de synthèse efficace d'ylures de *N*-benzoyliminopyridinium en utilisant un réactif d'amination stable et peu dispendieux. En ce sens, nous avons porté notre choix sur la *O*-(2,4-dinitrophényl)hydroxylamine car c'est un réactif d'amination solide stable qui peut être conservé indéfiniment. Nous avons amélioré la synthèse de celle-ci afin d'utiliser des réactifs de départ peu dispendieux. Étant donné les différents rapports quant à l'efficacité d'amination de pyridines avec ce réactif, nous avons finalement procédé à l'étude de l'étendue de son pouvoir d'amination.

2.3 Abstract

Article publié

Highly Efficient Synthesis of *O*-(2,4-dinitrophenyl) hydroxylamine. Application to the Synthesis of Substituted *N*-benzoyliminopyridinium Ylides.

Claude Legault and André B. Charette*

Département de Chimie, Université de Montréal, P.O. Box 6128, Station Downtown,
Montréal, Québec, Canada, H3C 3J7. [REDACTED] [REDACTED]

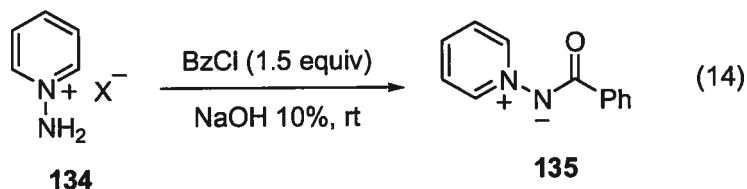
* Corresponding author. Tel: 514-343-2432. Fax: 514-343-5900

Abstract: An efficient two step synthesis of *O*-(2,4-dinitrophenyl)hydroxylamine is described along with a comparison of its aminating efficiency with *O*-mesitylenesulfonylhydroxylamine (MSH). It was used in an expedient *N*-amination/benzoylation procedure involving various substituted pyridines, leading to polysubstituted *N*-benzoyliminopyridinium ylides and the scope of its amination power was studied.

Reproduced with permission from Legault, C.; Charette, A. B. *Journal of Organic Chemistry* **2003**, *68*, 7119-7122. Copyright 2003, American Chemical Society.

2.4 Article

In our research program directed towards the development of new methods for the synthesis of substituted piperidines, we recently reported a highly regioselective addition of nucleophiles to the 2 position of *N*-benzoyliminopyridinium ylides.¹ These compounds were also shown to be useful precursors to various novel heterocyclic compounds, mainly through 1,3-dipolar cycloaddition reactions and photochemical rearrangements.² The common precursor for the synthesis of these compounds is the corresponding *N*-aminopyridinium salt (eq 14).



These salts can be prepared by direct *N*-amination of the corresponding pyridine according to the procedure of Gösl, using hydroxylamine-*O*-sulfonic acid **127**.³ The procedure has some drawbacks including moderate yields and the necessity to use an excess of the pyridine. Other aminating reagents can be used for this transformation, the most widely known being *O*-mesitylenesulfonylhydroxylamine (MSH) **128**.⁴ An alternative

¹ Legault, C.; Charette, A. B. *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, *125*, 6360.

² Reviews on *N*-iminopyridinium ylides: a) Timpe, H.-J. *Adv. Heterocycl. Chem.* **1974**, *17*, 213; b) Tamura, Y.; Ikeda, M. *Adv. Heterocycl. Chem.* **1981**, *29*, 71.

³ a) Gösl, R.; Meuwsen, A. *Chem. Ber.* **1959**, *92*, 2521; b) Gösl, R.; Meuwsen, A. *Org. Synth.* **1963**, *43*, 1; c) Wallace, R. G. *Aldrichimica Acta* **1980**, *13*, 3.

⁴ a) Tamura, Y.; Minamikawa, J.; Miki, Y.; Matsugashita, S.; Ikeda, M. *Tetrahedron Lett.* **1972**, *13*, 4133; b) Tamura, Y.; Minamikawa, J.; Sumoto, K.; Fujii, S.; Ikeda, M. *J. Org. Chem.* **1973**, *38*, 1239; c) Tamura, Y.; Matsugashita, S.; Ishibashi, H.; Ikeda, M. *Tetrahedron* **1973**, *29*, 2359.

method for the synthesis of *N*-benzoyliminopyridinium ylides involves the reaction of Zincke salts **136** with benzoic hydrazide, however the scope is limited since this strategy cannot be applied to the synthesis of 2-substituted-*N*-aminopyridinium ylides.⁵

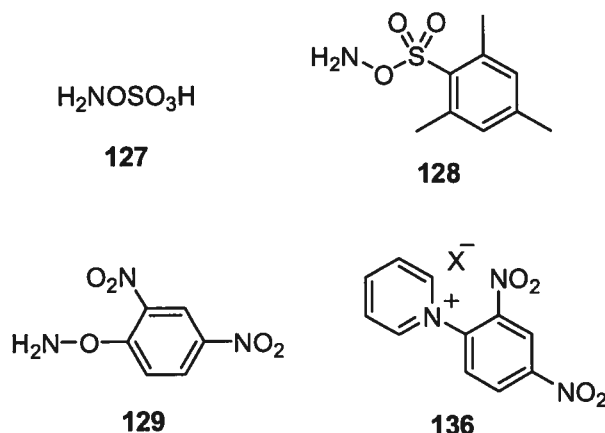


Figure 1. Common reagents for the synthesis of *N*-aminopyridinium ylides.

A review on electrophilic aminations using MSH and related compounds has been published.⁶ The main drawbacks of reagent **128** are its high cost of synthesis and instability.⁷ The general method of synthesis of aminating reagents involves reaction of a *N*-protected hydroxylamine with an electrophilic reagent on the hydroxyl, followed by deprotection of the amine moiety (Scheme 20). The deprotection conditions must be compatible with the hydroxylamine functionality as well as the R group on the oxygen.

⁵ a) Tamura, Y.; Tsujimoto, N.; Mano, M. *Chem. Pharm. Bull.* **1971**, *19*, 130; b) Tamura, Y.; Miki, Y.; Honda, T.; Ikeda, M. *J. Heterocycl. Chem.* **1972**, *9*, 865. c) Knaus, E. E.; Redda, K. *J. Heterocycl. Chem.* **1976**, *13*, 1237.

⁶ Tamura, Y.; Minamikawa, J.; Ikeda, M. *Synthesis*, **1977**, 1.

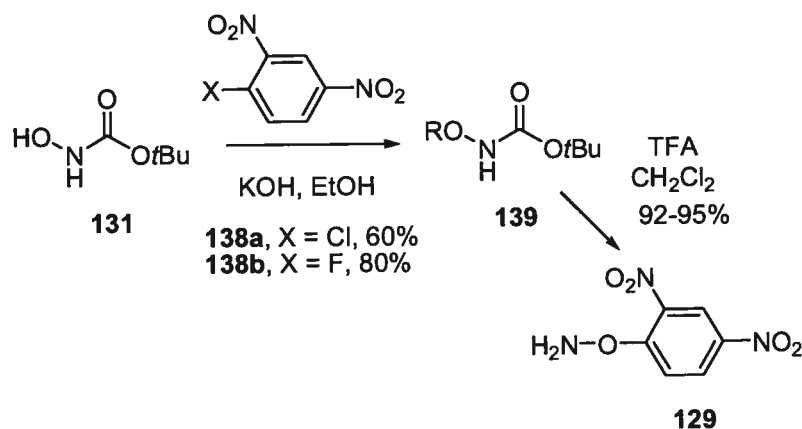
⁷ Ning, R. Y., *Chem. Eng. News*, Dec. 17, **1973**.

Scheme 20. Concept for amination reagent synthesis.



We decided to focus on *O*-(2,4-dinitrophenyl)hydroxylamine **129** due to increased *O*-aryl bond stability, permitting a broader range of *N*-protecting groups. It is reportedly more stable than *O*-sulfonyl hydroxylamine derivatives.⁸ This aminating reagent and related analogs were recently used in the synthesis of novel antibacterial agents.⁹ The 3-nitro analog was also synthesized and used recently.¹⁰ The usual method of synthesis involves the use of the expensive *N*-Boc hydroxylamine and either chloro- or fluoro-2,4-dinitrobenzene (**138a** or **138b**) as reported by Sheradsky (**Scheme 21**).¹¹

Scheme 21. Synthesis of *O*-(2,4-dinitrophenyl)hydroxylamine by Sheradsky.



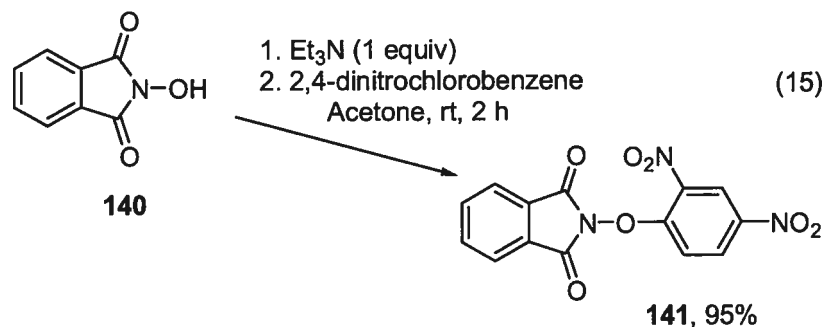
⁸ Erdik, E.; Ay, M. *Chem. Rev.* **1989**, *89*, 1947.

⁹ Boyles, D. C.; Curran, T. T.; Parlett, R. V. *Org. Proc. Res. Dev.* **2002**, *6*, 230.

¹⁰ Miyazama, E.; Sakamoto, T.; Kikugawa, Y. *Org. Prep. Proced. Int.* **1997**, *29*, 594.

We elected to start with *N*-hydroxyphthalimide as the *N*-protected hydroxylamine source due to its low cost. Our second goal was to use 2,4-dinitrochlorobenzene as the starting material since it is considerably cheaper than its fluoro analog. In this paper, we wish to report the highly efficient synthesis of *O*-(2,4-dinitrophenyl)hydroxylamine **129** from inexpensive starting materials followed by its application and scope to the amination of various aromatic heterocycles and efficient preparation of substituted *N*-benzoyliminopyridinium ylides.

The nucleophilic aromatic substitution of chloro-2,4-dinitrobenzene (**138a**) by nucleophilic attack of *N*-hydroxyphthalimide was easily achieved in 95% yield in the presence of triethylamine in acetone (eq 15). Under these reaction conditions, the *N,O*-disubstituted product **141** was obtained in excellent yield, without the need for further purification. These conditions played an important role for the feasibility of the substitution reaction. Earlier reports had previously shown that the potassium alkoxide derived from **140** led to a much lower yield for the substitution reaction¹² and that a fluoro-substituent (**138b**) on the electrophilic component was mandatory if triethylamine was to be used as the base.¹³

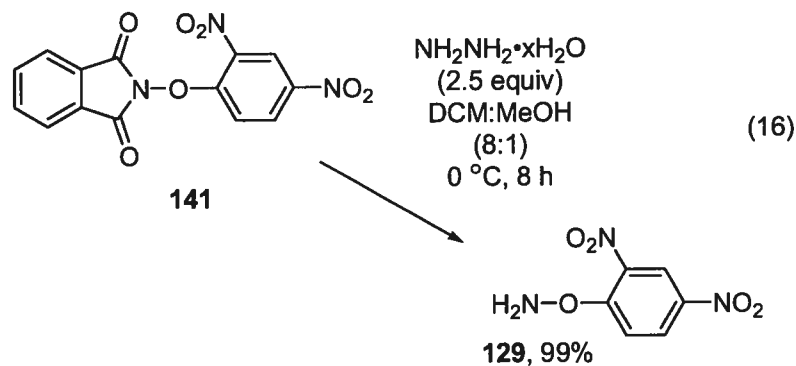


¹¹ a) Sheradsky, T. *J. Heterocycl. Chem.* **1967**, *4*, 413; b) Sheradsky, T.; Salemnick, G.; Nir, Z. *Tetrahedron* **1972**, *28*, 3833.

¹² Ilvespää, A. O.; Marxer, A. *Helv. Chim. Acta* **1963**, *225*, 2009.

¹³ Rougny, A.; Daudon, M. *Bull. Soc. Chim. Fr.* **1976**, *5*, 833

The deprotection of *N*-phthalimido-*O*-aryl substituted hydroxylamines was recently reported by Sharpless.¹⁴ However, in our case, the high electrophilicity of the resulting hydroxylamine led to a low isolated yield of the desired compound. By using milder hydrazinolysis conditions we were able to deprotect the hydroxylamine in nearly quantitative yield (eq 16). The aminating reagent is obtained in sufficiently high purity that it can be used without any further purification.



With an efficient synthesis in hand, we then developed optimal conditions for the amination reaction. A report by Tamura *et al.*^{4b} showed **129** to have low aminating power towards pyridine, but we found that by heating at 40 °C in acetonitrile for 12 h, **129** was as efficient as MSH to aminate various aromatic heterocycles as can be seen in **Table 7**.

¹⁴ Petrassi, H. M.; Sharpless, K. B.; Kelly, J. W. *Org. Lett.* **2001**, *3*, 139.

Table 7. Comparison of amination yields of various aromatic heterocycles with **129** and **128**.

$$\text{R}_2\text{N}=\text{C} \xrightarrow{\text{H}_2\text{NX}} \text{R}_2\text{N}^+=\text{C} \text{NH}_2 \text{X}^-$$

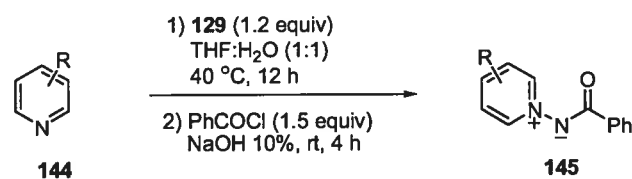
142 **143**

Substrate	with 129 Yield(%) ^a	with 128 Yield(%)	Ref. for 128	Product
	98	80	4a	143a
	96	89	4a	143b
	99	70	4c	143c
	95	67	4c	143d

^a See supporting info for experimental details.

We then optimized a one pot amination/benzoylation procedure for the synthesis of a variety of substituted *N*-benzoyliminopyridinium ylides (**Table 8**). The amination was done in a 1:1 mixture of THF and water at 40 °C. The use of water as a co-solvent accelerated the reaction, as shown by Yamamoto.¹⁵ It is postulated that a stabilization of the S_N2 transition state occurs by a hydrogen bond with water. The reactions were usually allowed to react for 12 h for reproducibility sake, however, as illustrated with pyridine (entries 1, 2 and 3), the reaction was near quantitative after 4 h. Following the amination, the reaction mixture was diluted with aqueous sodium hydroxide and treated with 50% excess of benzoyl chloride to effect the benzoylation of the pyridinium ylide.

¹⁵ Yamamoto, F.; Oae, S. *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **1975**, *48*, 77.

Table 8. Synthesis of *N*-benzoyliminopyridinium ylide derivatives.

Entry	Pyridine	Yield (%) ^a	Product
1 ^b		61	
2 ^c		96	135
3		96	
4		99	145b
5		98	145c
6		93	145d
7		95	145e
8		94	145f
9		91	145g
10		54	145h
11		43	145i
12		93	145j
13		94	145k

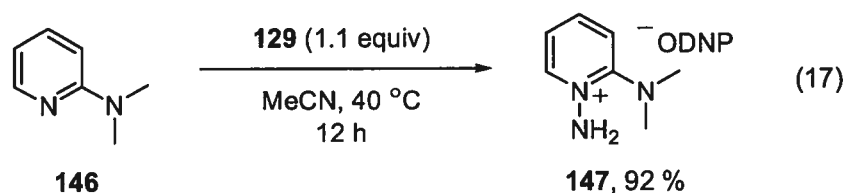
^a Isolated yield after work-up, recrystallization or flash chromatography;

^b Reaction time is 1 h; ^c Reaction time is 4 h

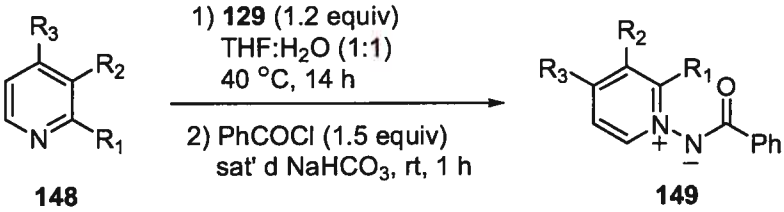
Under these conditions, the *N*-benzoyliminopyridinium ylides were obtained from the corresponding pyridines in excellent yields. The amination is high yielding with many substrates, including 2-alkyl-monosubstituted and 2,6-disubstituted pyridines (entries 5-7).

The methodology is also compatible with amino-substituted pyridine (entry 9). Quinoline and isoquinoline were also transformed in high yields (entries 12 and 13), however following amination, they were first treated with benzoyl chloride for 30 min before adding the aqueous sodium hydroxide solution to obtain high yields. The normal procedure led to decomposition. The modest yield obtained for pyrazine (entry 11) is due to the low conversion of amination. In many cases, the *N*-benzoyliminopyridinium ylide is obtained in sufficiently high purity that it did not require any further purification.

Synthesis of *N*-benzoyliminopyridinium ylide from 2-amino substituted pyridine proved to be problematic. However, as seen in eq 17, the amination step proceeds with excellent yield.



To test the scope and limitations of **129**, we examined the amination of pyridines bearing electron withdrawing groups at various positions, the results are summarized in **Table 9**. 2-Substituted pyridines failed to react with **129** under various conditions (entries 1-3). 3-Substituted pyridines (entries 4 to 7) were more difficult to aminate, the worst case being 3-cyanopyridine (entry 5), where only traces of amination were observed. Although the amination of 4-substituted pyridines proceeded more easily, we observed the same trend, being that the cyano substituted pyridine was the most difficult to aminate. In all cases, the yields of the pyridinium ylides were directly related to the conversion of amination observed.

Table 9. Synthesis of *N*-benzoyliminopyridinium ylides from electron poor pyridines.


Entry	R ₁	R ₂	R ₃	Yield(%) ^a	Product
1	F	H	H	0	149a
2	Cl	H	H	0	149b
3	CN	H	H	0	149c
4	H	Cl	H	94	149d
5	H	CN	H	<5	149e
6	H	COPh	H	49	149f
7	H	CO ₂ Me	H	67	149g
8	H	H	CN	42	149h
9	H	H	COPh	75	149i
10	H	H	CO ₂ Me	85	149j

^a See supporting information for experimental details.

In conclusion, we have developed a highly efficient and inexpensive synthesis of *O*-(2,4-dinitrophenyl)hydroxylamine. It is a good alternative to MSH for the amination of various heteroaromatics, being noticeably more stable and cheaper. This aminating reagent was applied to a one pot amination/benzylation procedure leading to substituted *N*-benzoyliminopyridinium ylides in excellent yields. We also showed the scope of its amination efficiency. These compounds are useful starting materials for the synthesis of polysubstituted piperidines.

Acknowledgement. This work was supported by NSERC (Canada)/Merck Frosst/Boehringer Ingelheim Industrial Chair on Stereoselective Drug Synthesis and the Université de Montréal. C.L. is grateful to NSERC (PGF A and B) and NATEQ (B2) for postgraduate fellowships.

Supporting Information Available: General experimental procedures, characterization data, ¹H and ¹³C NMR spectra of all new compounds. This material is available free of charge *via* the Internet at <http://pubs.acs.org>.

Chapitre 3.

Développement d'une nouvelle méthodologie d'addition de nucléophiles sur les ylures *N*-iminopyridinium

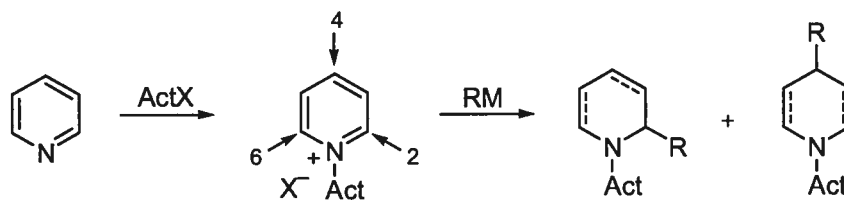
3.1 Introduction

Tel que nous l'avons vu au chapitre 1, la synthèse de pipéridines est un domaine très développé dans lequel on retrouve de nombreuses méthodologies qui ont donné lieu à plusieurs revues.¹⁷ Nous allons maintenant discuter de la stratégie de synthèse impliquant l'addition de nucléophiles sur les sels de pyridinium.

3.1.1 Précédents d'additions régiosélectives sur les sels de pyridinium

Le concept consiste en l'activation d'une pyridine à l'aide d'un réactif électrophile suivie de l'addition d'un nucléophile organométallique sur l'espèce générée. Cette méthode a l'avantage d'être divergente et peu dispendieuse vu la grande variété de pyridines substituées disponibles commercialement. Cependant, le noyau pyridinium possède 3 sites d'attaque possibles, les positions 2, 4 et 6 menant, dans le cas d'une pyridine non substituée, à deux régioisomères possibles (Schéma 22).

Schéma 22. Concept et problématique de l'addition sur les sels de pyridinium.

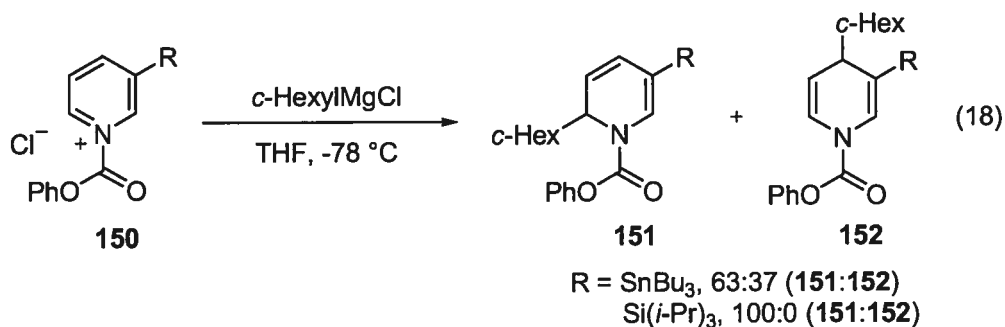


À l'instar d'un iminium α,β -insaturé, au niveau électrostatique, les positions 2 et 6, en α de l'azote, sont plus polarisées par rapport à la position 4.⁸⁴ Au niveau orbitalaire, la

position 4 de la LUMO possède un plus gros coefficient que les positions 2 et 6.⁸⁵ Certains types de nucléophiles organométalliques, tel les aryl-, les vinyl- et les acétylénymétaux, donnent en général une excellente régiosélectivité en position 2, ce qui peut être expliquée par un contrôle électrostatique.^{86,98} Cependant dans le cas de nucléophiles de type aliphatique, benzylique ou allylique, les effets orbitaux entrent en jeu et il est commun d'observer des mélanges de régioisomères. Le contrôle de la régiosélectivité d'addition est un facteur critique afin d'obtenir une méthodologie synthétiquement utile.

3.1.1.1 Contrôle de l'addition par blocage de positions d'addition

Une stratégie permettant de contrôler la régiosélectivité d'attaque consiste à bloquer les positions indésirables. Ce concept a premièrement été développé par Comins *et al.* en effectuant l'activation de la 3-(tri-*n*-butylstannyl)pyridine à l'aide du chloroformate de phényle suivie de l'addition d'organomagnésiens.⁸⁷ L'addition de nucléophiles aliphatiques secondaires est problématique et mène à des quantités notables du produit d'addition en position 4. Le remplacement du groupement tri-*n*-butylstannyle par un groupement triisopropylsilyle améliore les régiosélectivités d'addition en position 6 (Équation 18).⁸⁸



Différentes méthodologies conduisant à la formation diastéréosélective d'un isomère ont été développées en utilisant cette stratégie et les différents sels de pyridinium générés (153,⁸⁹ 154a,⁸⁹ 154b,⁹⁰ 155⁹¹ et 156⁹²) dans celles-ci sont présentés à la Figure 2. Le désavantage majeur de ces méthodologies se situe au niveau de la nécessité de déprotection subséquente pour parvenir à la pipéridine désirée.

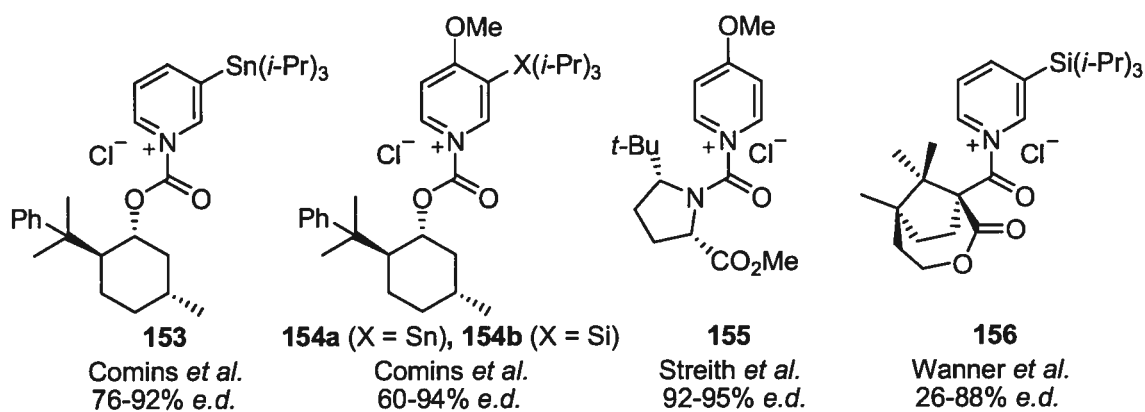
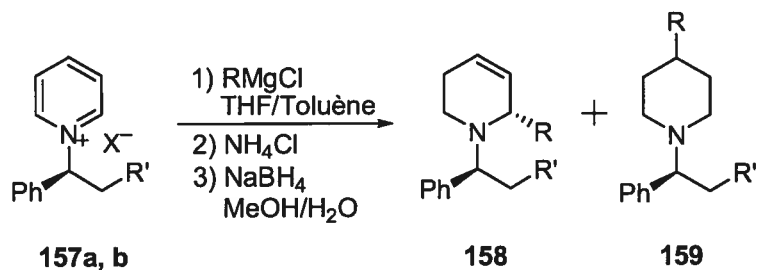


Figure 2. Sels de pyridinium chiraux utilisés pour la synthèse de pipéridines.

3.1.1.2 Contrôle de la régiosélectivité d'addition à l'aide d'un groupement directeur

Une autre stratégie, qui permet d'utiliser une pyridine non substituée, consiste en l'utilisation d'un groupement directeur pour diriger l'addition du nucléophile. Ce concept a été développé pour la première fois par Marazano *et al.* en utilisant des sels de *N*-alkyl pyridinium (Tableau 10).⁹³ La présence d'un groupement hydroxyle sur le sel de pyridinium **157b** améliore de façon notable les régiosélectivités observées. Dans le cas d'un réactif de Grignard aliphatique primaire, le groupement directeur permet d'obtenir une régiosélectivité complète (entrées 1 vs 2) alors que pour un réactif de Grignard aliphatique secondaire, il permet d'inverser la régiosélectivité et favoriser l'addition en position 2 (entrées 3 vs 4). Cependant, comme on peut le constater, le groupement directeur n'améliore pas la régiosélectivité d'addition d'un réactif de Grignard benzylique (entrées 5 vs 6). De plus, les rendements et régiosélectivités obtenus ne sont pas synthétiquement utiles et laissent place à amélioration.

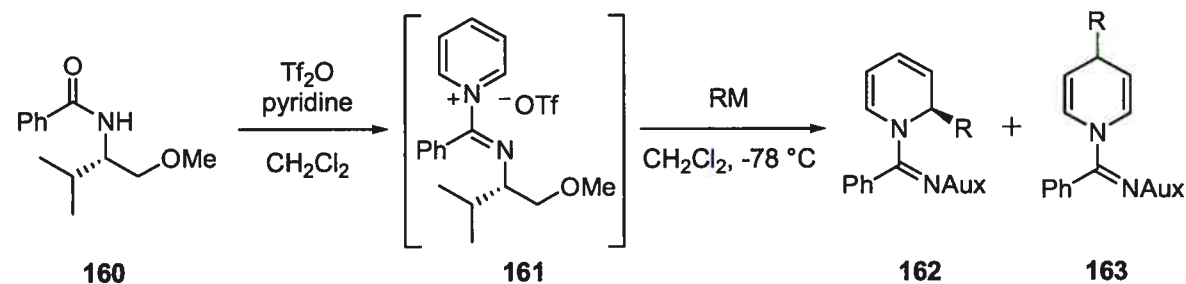
Tableau 10. Utilisation par Marazano *et al.* d'un groupement directeur sur des sels de *N*-alkyl pyridinium chiraux.



Entrée	R'	RMgX	Ratio (158:159)	Rendement (%)	<i>e.d.</i> 158 (%)
1	H (157a)	<i>n</i> -PrMgCl	70:30	44	48
2	OH (157b)	<i>n</i> -PrMgCl	100:0	53	70
3	H (157a)	<i>i</i> -PrMgCl	26:74	-	46
4	OH (157b)	<i>i</i> -PrMgCl	79:21	35	82
5	H (157a)	BnMgCl	25:75	-	68
6	OH (157b)	BnMgCl	34:66	21	54

Notre groupe s'est intéressé à cette stratégie et nous avons développé une méthodologie d'activation de pyridines à l'aide d'anhydride triflique et de l'amide chiral **160**.⁹⁴ Nous présumons qu'il y a chélation du nucléophile par **161** sur le doublet libre de l'imidate et le groupement méthoxy. Le système permet d'obtenir des régio- et diastéréosélectivités d'addition complètes dans la majorité des cas (**Tableau 11**). Les diorganozinciques peuvent être une alternative pour obtenir une meilleure régiosélectivité dans les cas où les organomagnésiens sont problématiques (entrées 2 vs 3). Cependant, l'addition de nucléophiles aliphatiques secondaires ainsi que des nucléophiles benzyliques (entrées 5 et 6) et allyliques se fait soit avec un faible contrôle de la régiosélectivité ou une addition prédominante en position 4.

Tableau 11. Méthodologie d'additions régiosélectives sur des sels de pyridinium chiraux développée dans notre groupe de recherche.

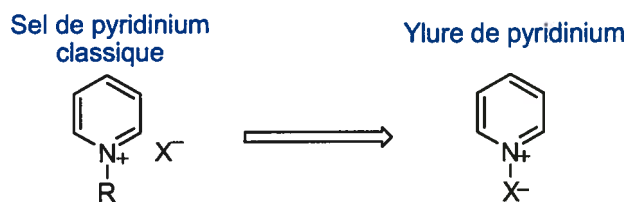


Entrée	RM	Ratio (162:163)	r.d. 162	Rdt 162+163 (%)
1	MeMgBr	>95:5	>95:5	77
2	EtMgBr	75:25	>95:5	79
3	Et ₂ Zn	>95:5	>95:5	73
4	PhMgBr	>95:5	>95:5	89
5	BnMgBr	<5:95	-	n.d.
6	BnZnBr	<5:95	-	n.d.

3.1.2 Objectifs de recherche

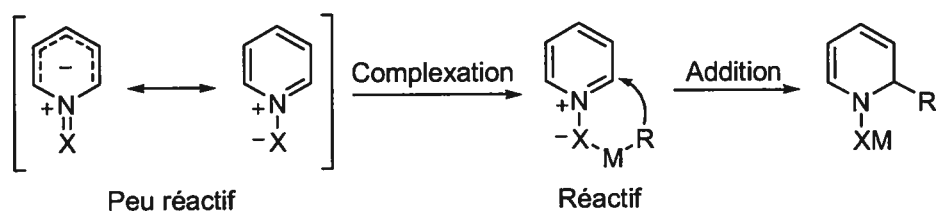
À la vue des systèmes connus utilisant des groupements directeurs, nous avons cru que le problème des sels de pyridinium classiques résidait dans la présence de l'anion libre en solution, pouvant servir de base de Lewis au nucléophile et permettant à une addition intermoléculaire non régiosélective de compétitionner avec l'addition dirigée. Dans cette optique, nous avons eu l'idée de joindre le pyridinium et son contre ion. Notre hypothèse était que ce dernier pourrait alors devenir le groupement directeur de l'addition (**Schéma 23**).

Schéma 23. Concept de l'union du pyridinium et de son contre ion.



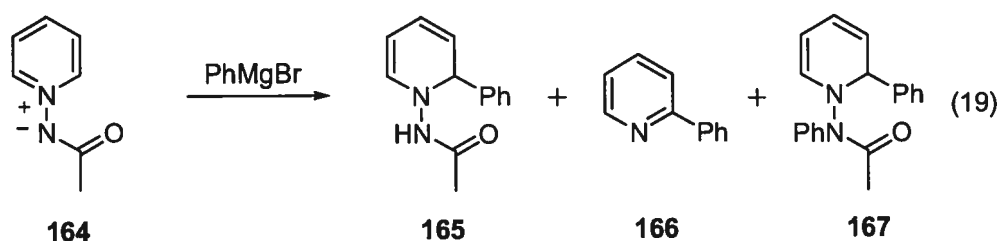
De plus, la charge du contre ion étant délocalisée dans le noyau pyridinium, l'ylure de pyridinium non complexé devient moins électrophile et donc moins réactif face à une addition nucléophile. La complexation du nucléophile organométallique augmenterait alors sa réactivité, permettant l'addition (**Schéma 24**).

Schéma 24. Addition promue par la complexation du nucléophile.



3.1.3 Précédents d'addition sur les ylures de pyridinium

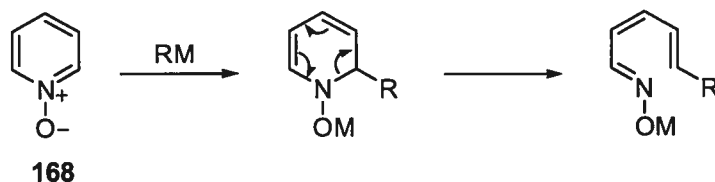
Les exemples d'addition sur les ylures de pyridinium sont très rares. Le seul exemple se rapprochant du système que nous avons développé a été rapporté par Ohsawa *et al.*,⁹⁵ où une addition de PhMgBr est effectuée sur l'ylure **164** (Équation 19).



Les produits rapportés n'ont pas été isolés et ne sont postulés que d'après l'analyse par spectroscopie UV du brut réactionnel. Comme nous allons le voir un peu plus loin, il est très peu probable que les produits postulés aient été obtenus.

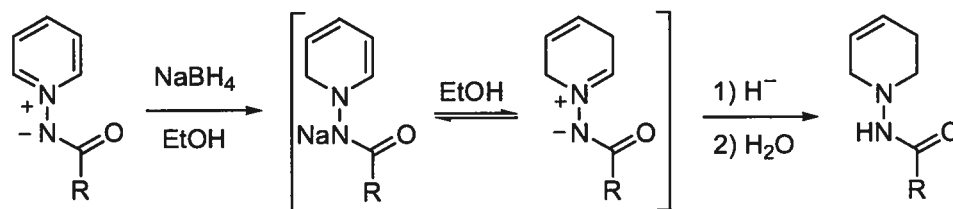
L'addition de nucléophiles a aussi été rapportée sur des pyridines *N*-oxydes, mais l'ouverture électrocyclique du produit d'addition a empêché l'isolement de l'hétérocycle désiré (Schéma 25).⁹⁶ Nos propres essais d'addition sur ces composés ont mené à des réactions de décomposition.

Schéma 25. Addition de nucléophiles et ouverture électrocyclique sur la pyridine *N*-oxyde.



Finalement, le dernier exemple d'addition consiste en la réduction d'ylures de *N*-iminopyridinium en utilisant une solution éthanolique de borohydrure de sodium, une méthodologie développée par Knaus *et al.* (Schéma 26).⁹⁷ Nos travaux ont montré que la réduction ne procède que si le solvant de réaction est l'éthanol, le méthanol ne menant qu'à des traces de produit de réduction.

Schéma 26. Réduction d'ylures de *N*-iminopyridinium par le borohydrure de sodium.

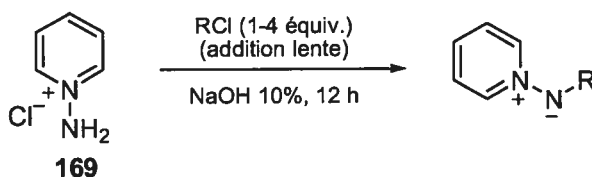


3.2 Développement de la méthodologie d'addition sur les ylures de *N*-benzoyliminopyridinium

3.2.1 Synthèse et propriétés

Dans le but de tester l'influence de la nature du groupement électroattracteur sur l'azote exocyclique, nous avons premièrement synthétisé différents ylures de *N*-iminopyridinium. Tel que vu au chapitre 2, la synthèse de ceux-ci est, de façon générale, très simple à partir du sel de pyridinium correspondant. Lorsque **169** est traité avec un agent électrophile en milieu basique, la formation de l'ylure de pyridinium correspondant s'effectue en général de façon quantitative, tel que décrit dans le **Tableau 12**.

Tableau 12. Synthèse des ylures de *N*-iminopyridinium.

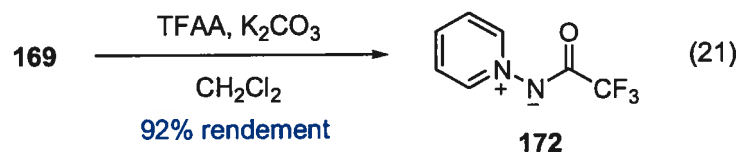
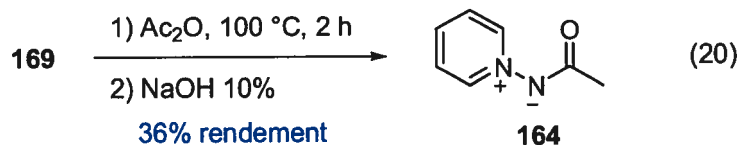


Entr\u00e9e	R	Rendement (%) ^a
1	PhCO	97 (135)
2	<i>t</i> -BuCO	100 (170)
3	MeCO	<5 (164)
4	EtOCO	98 (64)
5	TolSO ₂	100 (171)

^a Rendement isol\u00e9.

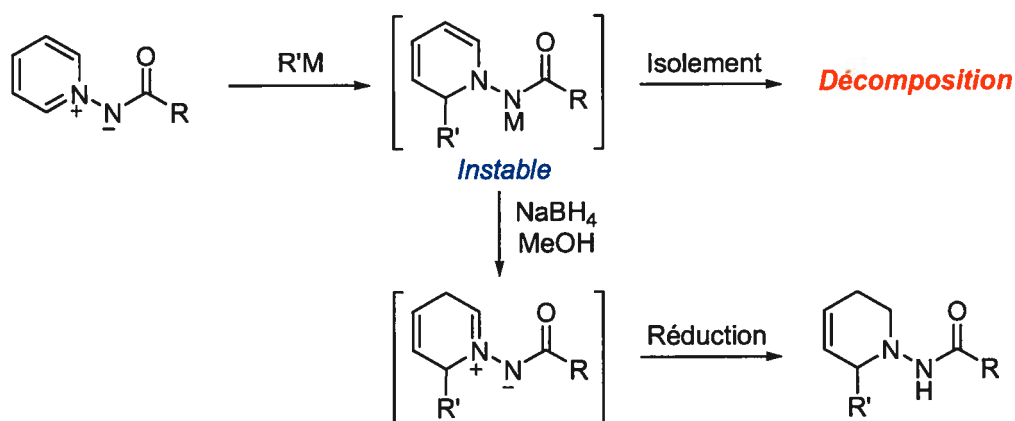
Il est int\u00e9ressant de constater cependant que la r\u00e9action avec le chlorure d'ac\u00e9tyle ne donne pas l'ylure **164** d\u00e9sir\u00e9. En effet, malgr\u00e9 un ordre d'addition inverse ou l'utilisation de conditions diff\u00e9rentes (dichlorom\u00e9thane + tri\u00e9thylamine), dans tous les cas, des r\u00e9actions de d\u00e9composition furent observ\u00e9es. Il fut possible d'obtenir l'ylure **164** avec un rendement modeste par r\u00e9action du sel de pyridinium **169** avec de l'anhydride ac\u00e9tique \u00e0 reflux (\u00c9quation 20). De la m\u00eame fa\u00e7on, il fut possible d'obtenir de fa\u00e7on quantitative l'ylure *N*-

trifluoroacétylé **172** par réaction de **169** avec de l'anhydride trifluoroacétique (Équation 21).

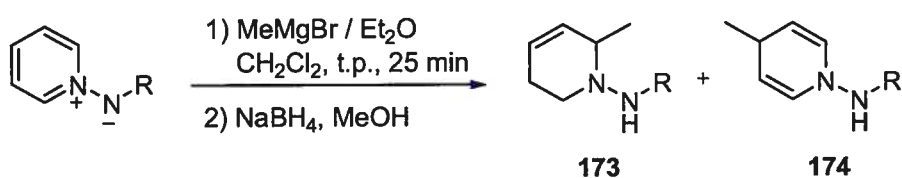


3.2.2 Test d'addition sur les différents ylures de *N*-iminopyridinium

Disposant de différents ylures de *N*-iminopyridinium possédant des groupements variés sur l'azote exocyclique, nous avons étudié leur réactivité en présence de nucléophiles organométalliques. Dans un premier temps, nous nous sommes heurtés au fait que, suivant l'addition d'un nucléophile, la dihydropyridine formée est instable et tout effort afin de l'isoler s'est avéré infructueux, due à des réactions de décomposition, probablement par polymérisation (**Schéma 27**). Dans le meilleur des cas, il fut possible d'observer des traces de celle-ci en effectuant le parachèvement de la réaction avec de l'eau et une extraction rapide avec du dichlorométhane. L'observation ne fut possible qu'en utilisant le C₆D₆ pour l'expérience RMN ¹H, l'utilisation de CDCl₃ menant à une décomposition complète, ce qui concorde avec l'hypothèse de la polymérisation, pouvant être catalysée par la présence d'acide. Afin de remédier à la situation, suite à l'addition du nucléophile, la réaction est directement parachevée avec une solution méthanolique de borohydrure de sodium.

Schéma 27. Problématique de l'isolation du produit d'addition.

En utilisant ce parachèvement réductif en milieu protique, il y a tautomérisation de la dihydropyridine en ylure de *N*-iminoiminium, pouvant alors subir une réduction rapide et permettant d'isoler la tétrahydropyridine correspondante. En utilisant ce protocole opératoire, nous avons donc testé les différents ylures de pyridinium et les résultats sont résumés dans le **Tableau 13**.

Tableau 13. Optimisation du groupement sur l'azote exocyclique.

Entrée	R	Ratio (173 : 174) ^a	Rendement (%)
1	CO_2Et (64)	>95:5	58 ^b (175)
2	$COMe$ (164)	>95:5	63 (176)
3	$COt-Bu$ (170)	>95:5	76 (177)
4	$COPh$ (135)	>95:5	91 (178)
5	$COCF_3$ (172)	n.d.	<5 ^c (179)
6	SO_2Tol (171)	n.d.	<5 ^c (180)

^a Ratio déterminé par RMN 1H ; ^b Conversion par RMN 1H , un temps de réaction plus long résulte en une décomposition plus importante; ^c Décomposition du produit de départ observée.

L'utilisation d'un groupement carbamate (entrée 1) résulte en une activation insuffisante de l'ylure de pyridinium, une conversion incomplète et de la décomposition pouvant être due à l'ouverture électrocyclique de la dihydropyridine (voir **Schéma 25**). En ce qui concerne les amides, la fonctionnalité benzoyle (entrée 4) est clairement optimale pour des raisons de réactivité et de propriétés physiques. En effet, dans le cas du groupement acétyle (entrée 2), nous observons de la décomposition suite à l'addition du nucléophile, possiblement due à la présence de protons énolisables en α du carbonyle. L'absence de décomposition lors de l'addition sur les composés **135** et **170** concorde avec cette hypothèse. Cependant, en fonction des propriétés de solubilité et de polarité des produits d'addition, nous avons choisi le groupement benzoyle afin de continuer le développement de la méthodologie d'addition. En effet, l'hydrazide **177** (entrée 3) possède une plus grande polarité et est beaucoup plus difficile à purifier par chromatographie sur gel de silice, la récupération complète du produit désiré s'avérant pratiquement impossible. Finalement, l'utilisation de groupements plus électroattracteurs (entrées 5 et 6) fut problématique, avec la destruction pratiquement complète des produits de départ. La variation de la température lors de l'addition du nucléophile n'a pas permis l'obtention de meilleurs résultats.

3.2.3 Étude de l'addition de nucléophiles sur l'ylure de N-benzoyliminopyridinium

3.2.3.1 Addition d'organomagnésiens

Ayant déterminé le protocole expérimental et le type d'ylure que nous allions utiliser, nous nous sommes consacrés à étudier l'étendue du système et la régiosélectivité de l'addition de nucléophiles. Due à leur facilité de synthèse et leur grande disponibilité, nous avons débuté par l'utilisation de réactif de Grignard (RMgX). Plusieurs de ces nucléophiles ont été additionnés à **135** et les résultats sont résumés dans le **Tableau 14**. Il est intéressant premièrement de noter que la réaction s'effectue rapidement en seulement 25 minutes à la température de la pièce. L'addition de nucléophiles aliphatiques primaires (entrées 1 à 3) procède facilement avec des régiosélectivités complètes en position 2, ce qui en soi est déjà un excellent résultat. Un intérêt particulier doit cependant être porté à l'addition d'un réactif de Grignard aliphatique secondaire (entrée 4), où encore une fois le régiocontrôle est complet, ce qui est à ce jour la meilleure régiosélectivité observée pour ce

type de nucléophile. Même l'addition du *t*-BuMgCl (entrée 5), un nucléophile reconnu pour donner de l'addition en position 4,⁹⁸ permet d'obtenir le produit d'addition 1,2 avec une régiosélectivité modeste. Nous avons réussi à obtenir des cristaux du produit d'addition **178e**, ce qui nous a permis de confirmer la régiosélectivité de celui-ci (**Figure 3**).⁹⁹

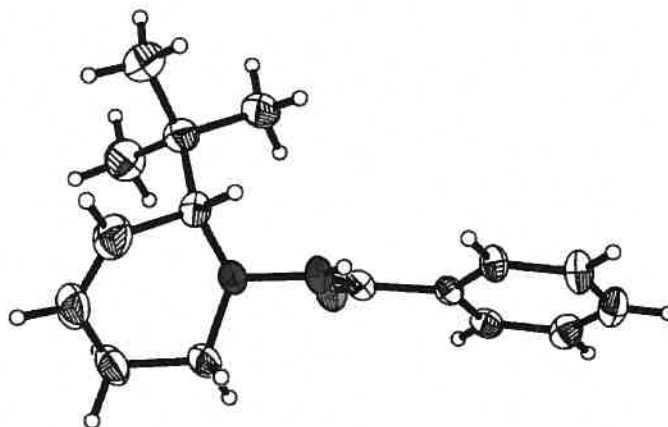
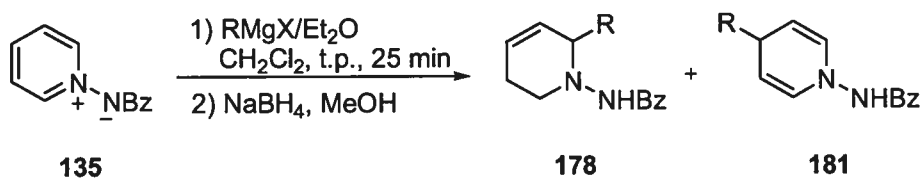


Figure 3. Représentation ORTEP du produit d'addition **178e**.

Tableau 14. Étendue de l'addition d'organomagnésiens sur l'ylure **135**.



Entrée	RMgX	Ratio (178:181) ^a	Rendement (%) ^b
1	MeMgBr	>95:5	91 (178a)
2	EtMgCl	>95:5	83 (178b)
3	<i>n</i> -PrMgCl	>95:5	87 (178c)
4	<i>i</i> -PrMgBr	>95:5	81 (178d)
5	<i>t</i> -BuMgCl	43:57	39, 28 (178e , 181e)
6	BnMgCl	93:7	71 (178f)
7	AllylMgBr	>95:5 (>95:5) ^c	71 (79) ^c (178g)
8	VinylMgBr	n.d. (>95:5) ^d	<5 (77) ^d (178h)
9	PhMgBr	n.d.	<5 (178i)

^a Ratio déterminé par RMN ¹H; ^b Rendement isolé après chromatographie; ^c Réaction effectuée à 0 °C; ^d Réaction effectuée à -20 °C.

Alors que l'addition de nucléophiles aliphatiques s'est fait rapidement et proprement, l'addition de réactifs de Grignard vinylique et aromatique fut problématique. En effet dans les deux cas, la consommation complète de l'ylure de pyridinium est observée sans toutefois donner la tétrahydropyridine désirée. Une étude plus approfondie de la réaction avec PhMgBr a permis de découvrir la formation de plusieurs composés possédant de multiples protons alcéniques. La séparation de ces composés s'est avérée difficile mais il fut toutefois possible d'isoler le composé **182** en tant que solide cristallin et d'effectuer une caractérisation par diffraction des rayons-X (**Figure 4**).¹⁰⁰

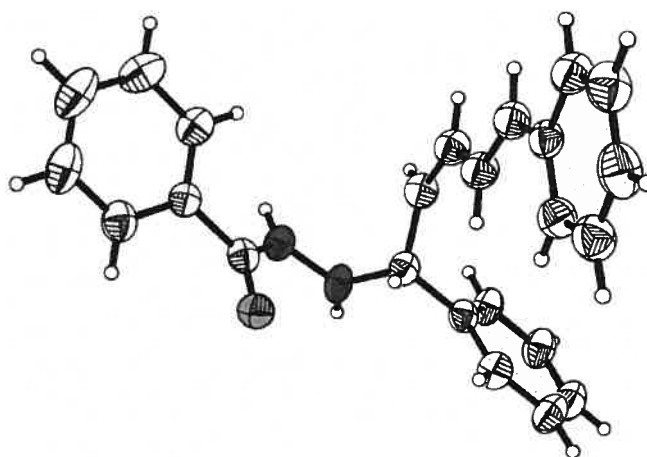
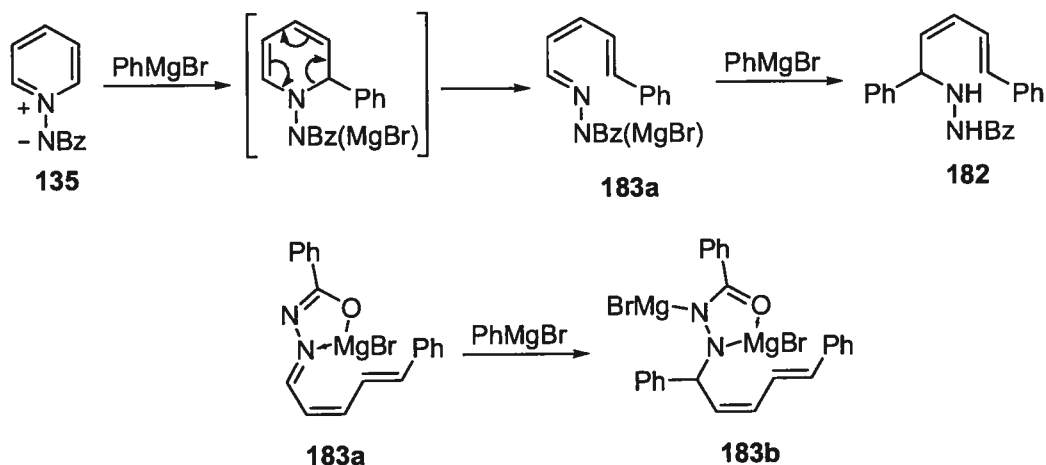
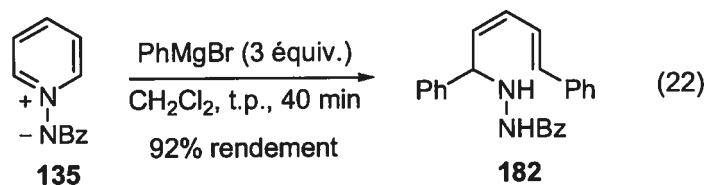


Figure 4. Représentation ORTEP de la structure cristallographique de **182**.

La formation de ce produit peut s'expliquer par l'ouverture électrocyclique de la dihydropyridine formée suivant l'addition du réactif de Grignard suivie d'une deuxième addition nucléophile sur l'hydrazone ainsi formée (**Schéma 28**). Ce type de réactivité est très similaire à celle qui a été observée sur les pyridines *N*-oxydes.⁹⁶ Une étude du brut réactionnel de l'addition de vinylMgBr révèle les mêmes types de produits d'ouverture. Ces résultats peuvent s'expliquer par la nature de ces nucléophiles. En effet, leur produit d'addition a pour particularité de posséder un groupement pouvant se conjuguer avec le système π du produit d'ouverture électrocyclique, abaissant ainsi l'énergie d'activation de cette réaction péricyclique.

Schéma 28. Mécanisme d'ouverture électrocyclique et formation de **182**.

Il est intéressant de constater qu'une deuxième addition de PhMgBr est possible sur l'hydrazone métallée **183a**, car ceci mène à l'espèce bismétallée **183b**. Nous avons constaté que cette deuxième addition est propre et rapide car lorsque **135** fut traité avec un excès de PhMgBr , nous avons obtenu **182** avec un excellent rendement (Équation 22).

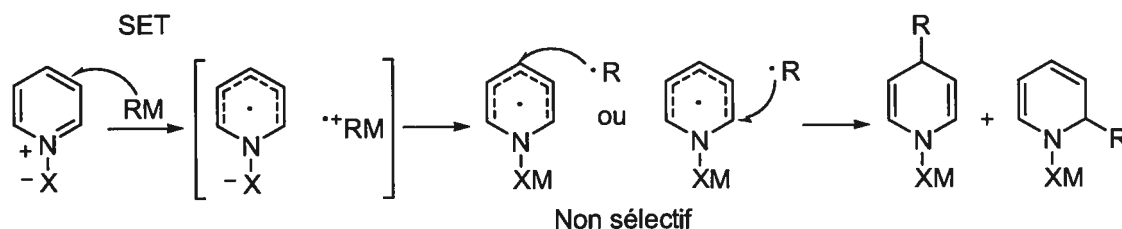


Contrairement au cas de l'addition de PhMgBr , où une optimisation des conditions réactionnelles n'a pas permis d'obtenir la tétrahydropyridine désirée avec un rendement acceptable, il a été possible dans le cas de l'addition du réactif de Grignard vinylique d'obtenir le produit désiré en abaissant la température de réaction à $-20\text{ }^\circ\text{C}$ (Tableau 14, entrée 8). La régiosélectivité d'addition est complète en position 2, ce qui n'est toutefois pas surprenant car ce réactif est reconnu pour donner habituellement exclusivement de l'addition à cette position.

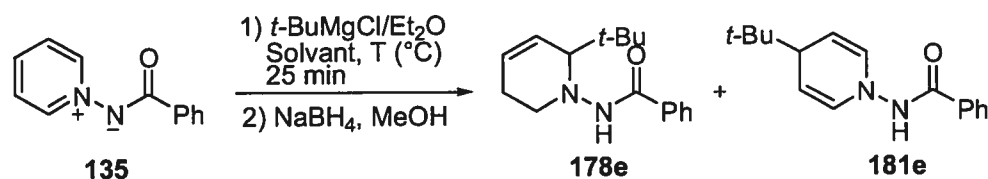
Une faible quantité de produit d'ouverture est aussi observée lors de l'addition de l'allylMgBr. Encore une fois, en abaissant la température de réaction, il a été possible d'éliminer l'ouverture électrocyclique et ainsi améliorer le rendement de 71% à 79% (**Tableau 14**, entrée 7). Dans ce dernier cas, la régiosélectivité complète en position 2 est exceptionnelle.

Le résultat le plus intéressant est cependant l'excellente régiosélectivité d'addition en position 2 observée pour un réactif de Grignard benzylique (**Tableau 14**, entrée 6), un réactif connu pour ne donner aucune régiosélectivité.^{93,98} Ce résultat dénote la réactivité très particulière des ylures de *N*-iminopyridinium face à l'addition de nucléophiles. Cette sélectivité pourrait s'expliquer par la nature neutre de l'ylure, le rendant clairement moins réactif qu'un sel de pyridinium classique. En outre, sa nature a pour effet d'augmenter le niveau énergétique de son orbital vide inférieure (LUMO) par rapport à un sel de pyridinium,¹⁰¹ ayant pour résultat de minimiser la possibilité d'une réaction radicalaire par transfert d'électron unique (SET),¹⁰² qui mènerait à une addition non sélective (**Schéma 29**). Les organomagnésiens benzyliques sont connus pour favoriser ce type de mécanisme.¹⁰³

Schéma 29. Addition non régiosélective d'un nucléophile organométallique par mécanisme radicalaire.



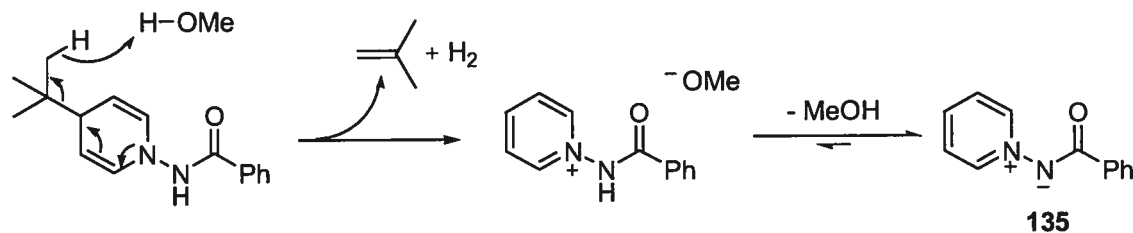
Nous avons tenté d'améliorer les régiosélectivités des nucléophiles problématiques en testant différentes conditions réactionnelles. La première optimisation a été effectuée sur l'addition de *t*-BuMgCl et les résultats sont résumés dans le **Tableau 15**.

Tableau 15. Optimisation de l'addition de *t*-BuMgCl.

Entrée	Solvant	Température (°C)	Ratio (178e:181e) ^a	Conversion (%) ^a
1	Toluène	25	43:57	81
2	CH ₂ Cl ₂	25	42:58	78
3 ^b	CH ₂ Cl ₂	-20	20:80	>80
4	THF	25	44:56	91

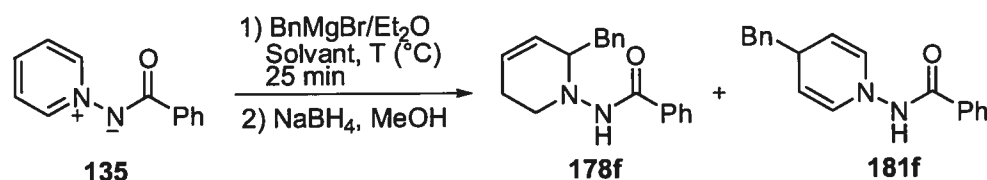
^a Déterminé par RMN ¹H; ^b Temps de réaction: 10 h.

La variation du solvant de réaction n'a mené à aucune amélioration de la régiosélectivité et un abaissement de la température a résulté en une diminution notable de cette dernière. Il est cependant très intéressant de noter que la dihydropyridine formée par l'addition en position 4 n'est pas réduite par le parachèvement réductif de la réaction. Cette dernière n'est pas stable et décompose en solution en environ 2 heures. Des expériences de spectroscopie de masse ont de plus montré des évidences qu'en milieu protique (MeOH), cette dihydropyridine subit une réoxydation dans laquelle une élimination d'isobutylène est observée (Schéma 30). Ce genre de réactivité est similaire aux systèmes de réduction basés sur la 1,4-dihydropyridine de Hantzsch¹⁰⁴ et indique que nos composés pourraient être utilisés de la même façon.

Schéma 30. Mécanisme proposé de réoxydation de la dihydropyridine 181e en 135.

Nous avons ensuite optimisé l'addition du réactif de Grignard benzylique (**Tableau 16**). Dans ce cas, la polarité du solvant a un effet léger sur la régiosélectivité d'addition et l'utilisation du THF (entrée 4), un solvant plus polaire et complexant, a permis d'obtenir une régiosélectivité complète en position 2. De plus, contrairement à ce qui a été observé lors de l'addition de *t*-BuMgCl, une température de réaction plus basse n'a nullement affecté la régiosélectivité (entrée 3).

Tableau 16. Optimisation de l'addition de BnMgBr.



Entrée	Solvant	Température (°C)	Ratio (178f:181f) ^a	Conversion (%) ^a
1	Toluène	25	89:11	>95
2	CH ₂ Cl ₂	25	93:7	>95
3 ^b	CH ₂ Cl ₂	-20	92:8	87
4	THF	25	>95:5	>95 (85) ^c

^a Déterminé par RMN ¹H; ^b Temps de réaction: 2 h; ^c Rendement isolé.

L'amélioration de la régiosélectivité dans le THF pourrait être due à l'état d'agrégation du réactif de Grignard. En effet, tandis que les organomagnésiens sont habituellement sous forme dimérique dans l'éther diéthylique, ce dimère est brisé par un solvant plus complexant tel que le THF.¹⁰⁵

3.2.3.2 Tentatives d'addition d'autres nucléophiles organométalliques sur 135

Nous avons testé l'addition de différents nucléophiles organométalliques afin d'avoir un meilleur aperçu de la réactivité des ylures de *N*-benzoyliminopyridinium. L'addition d'organolithiens fut problématique, montrant une forte décomposition du substrat de départ même à de basses températures (Équation 23). Ceci pourrait s'expliquer par des réaction d'ortho-lithiation de 135 en différentes positions, menant à des

intermédiaires instables se dégradant (**Schéma 31**). Il existe d'ailleurs des exemples de méthodologies où l'ortholithiation de pyridines¹⁰⁶ et pyrazines¹⁰⁷ *N*-oxydes a été exploitée afin de permettre la substitution en position 2 de ces hétérocycles. Le développement d'une méthodologie similaire sur les ylures de *N*-iminopyridinium est envisageable mais cette avenue reste à explorer.

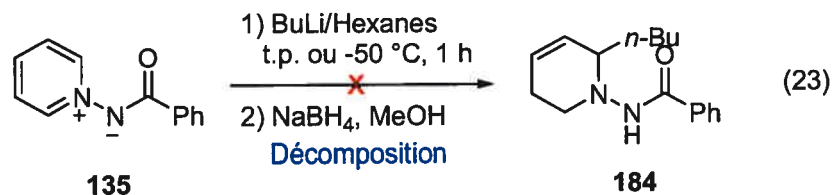
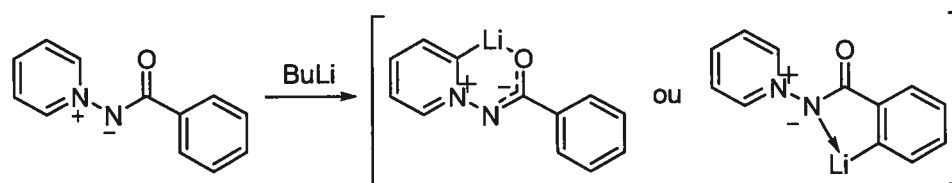
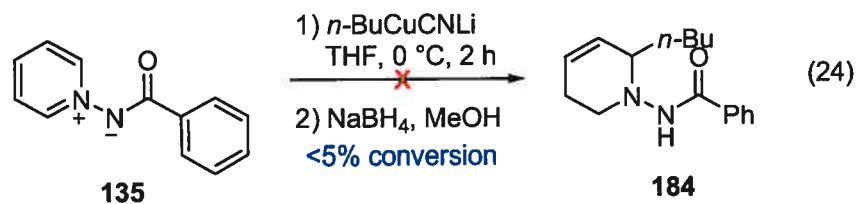


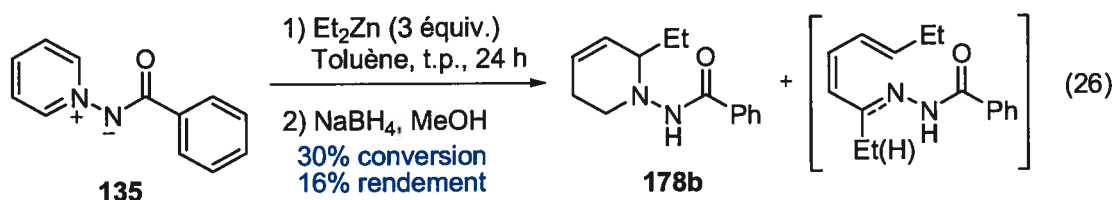
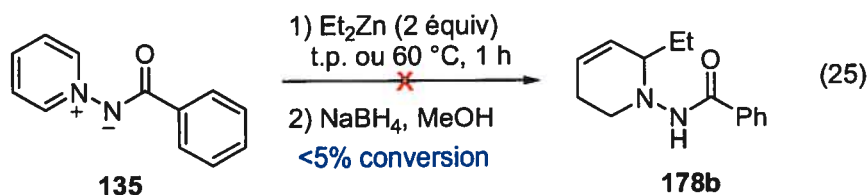
Schéma 31. Intermédiaires instables d'ortholithiation postulés.



Nous avons testé l'addition d'un cyanocuprate généré à partir d'un organolithien et à notre grande surprise, aucune réactivité n'a été enregistrée (Équation 24). Ce fait intéressant pourrait être utilisé avantageusement en synthèse en permettant d'effectuer une réaction sélective sur une portion extérieure de l'hétérocycle d'un ylure de *N*-iminopyridinium.

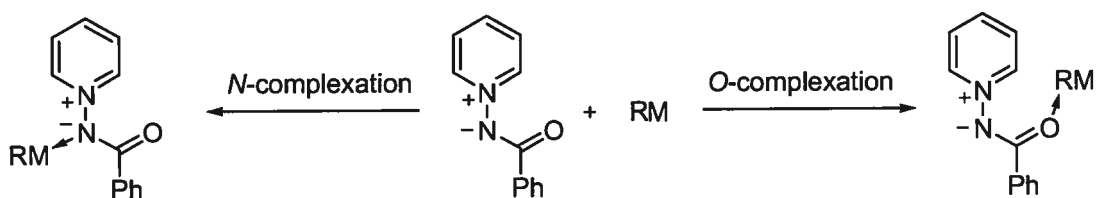


L'ylure **135** ne démontre aussi qu'une très faible réactivité face aux diorganozinciques, seul des traces d'addition ayant été observées aussi bien à température ambiante qu'à 60 °C (Équation 25). Même à température ambiante avec un temps de réaction beaucoup plus long (24 h), on observe seulement une faible augmentation de la conversion (Équation 26). De plus, l'analyse spectroscopique du brut réactionnel montre une décomposition notable en divers produits dérivés d'une ouverture électrocyclique (voir **Schéma 28**). Nous discuterons plus en détails de la réactivité des organozinciques à la section 3.3.2.

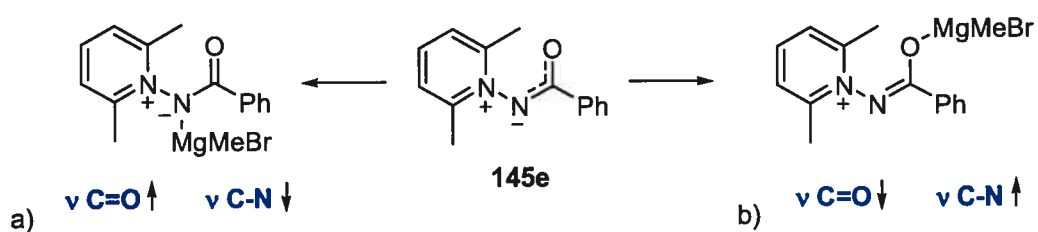


3.2.4 Addition sur les ylures de *N*-thiobenzoyliminopyridinium

La faible réactivité observée lors de l'addition du cyanocuprate et du diorganozincique sur l'ylure **135** nous a porté à croire que le mode de coordination du nucléophile sur l'ylure pouvait jouer un rôle quant à sa capacité d'addition. En effet, due à la nature bivalente de la portion benzamidate de l'ylure, il est possible que le nucléophile se complexe préférentiellement à l'oxygène ou plutôt à l'azote (**Schéma 32**).

Schéma 32. Modes de complexation possibles sur 135.

L'addition d'organomagnésiens procédant facilement et rapidement, nous avons voulu déterminer le mode de complexation en jeu avec ce type de nucléophile. Pour ce faire, nous avons effectué des expériences de spectroscopie infrarouge en solution de la complexation de MeMgBr sur l'ylure de 2,6-diméthyl-*N*-benzoyliminopyridinium (145e), un ylure pratiquement non réactif face à ce nucléophile (voir section 3.2.5), nous permettant ainsi d'observer le complexe formé (Figure 5). Un léger abaissement de la fréquence de la bande de vibration du carbonyle ainsi qu'une augmentation de celle du lien C-N de l'amidate nous offre une évidence que la complexation se fait sur l'oxygène (Schéma 33b).

Schéma 33. Influence du mode de complexation sur les fréquences de vibration.

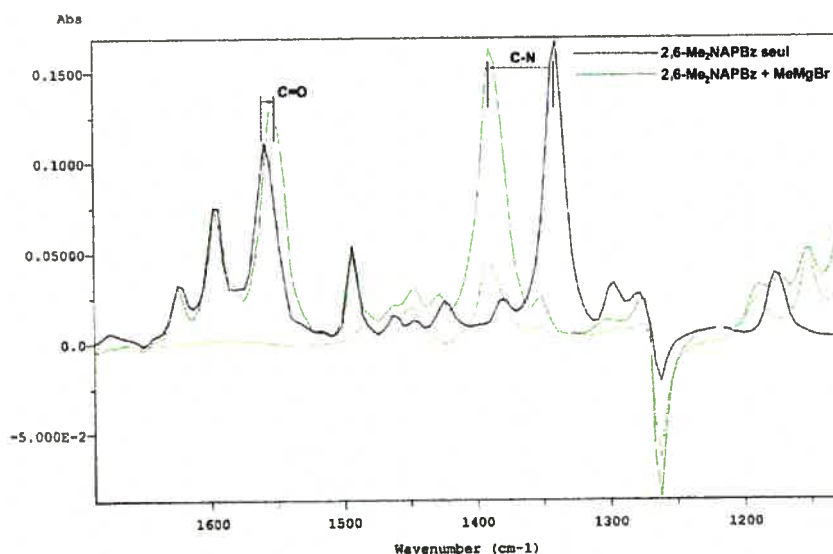
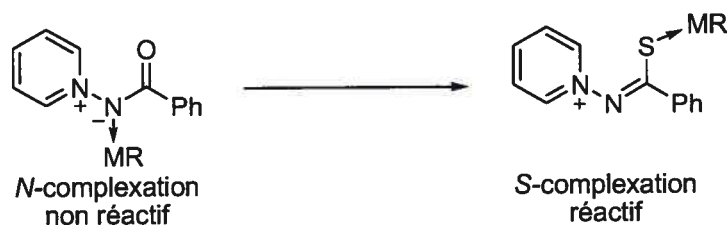


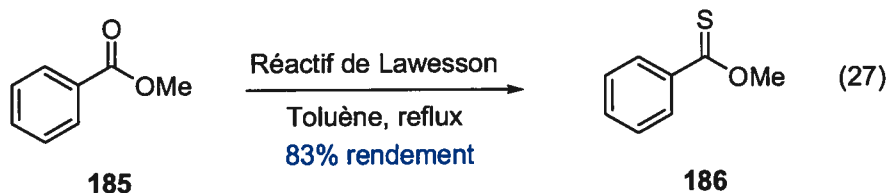
Figure 5. Étude spectroscopique infrarouge de la complexation de MeMgBr et 145e.

Cette information est validée par les résultats d'études spectroscopiques effectuées sur des complexes de différents métaux avec des ylures de *N*-iminopyridinium.¹⁰⁸ En ayant cette information, nous avons donc supposé que dans le cas de métaux plus mous, tel le zinc ou le cuivre, la complexation par l'azote est alors favorisée et mène à une forme non réactive. Alvarez *et al.* ont rapporté une analyse cristallographique montrant la formation d'un adduit *N*-complexé avec $ZnCl_2$ et un ylure de *N*-iminopyridinium.¹⁰⁹ Dans cette optique, nous avons décidé de synthétiser le dérivé possédant un thiocarbonyle, favorisant ainsi la complexation par le soufre, ce qui mènerait à une forme plus réactive, par analogie à la *O*-complexation (Schéma 34).

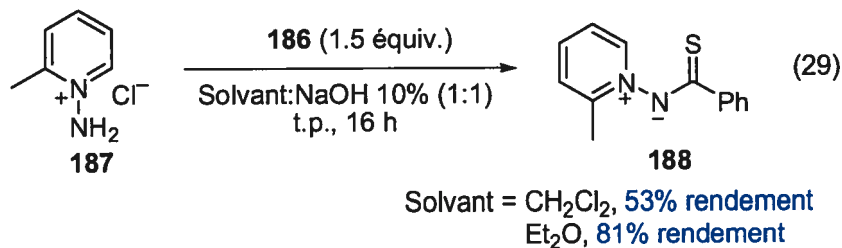
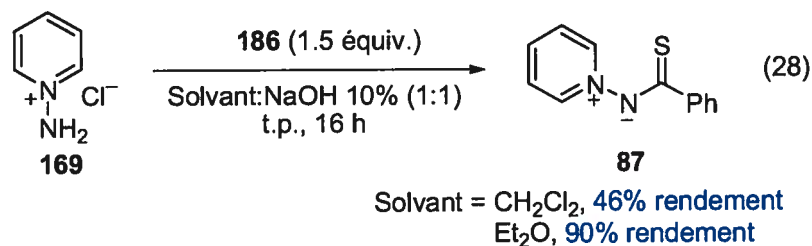
Schéma 34. Minimisation de la *N*-complexation par utilisation d'un thiocarbonyle.



Nous avons premièrement tenté de synthétiser l'ylure de *N*-thiobenzoyliminopyridinium (**87**) par transformation directe du carbonyle en thiocarbonyle à l'aide du réactif de Lawesson, sans succès. Dans l'optique qu'un thioester *O*-alkylé soit plus réactif qu'un ester, nous avons donc synthétisé le thiobenzoate de méthyle **186** en ayant ensuite pour but de le faire réagir directement avec un sel de *N*-aminopyridinium. La synthèse de **87** s'est fait sans problème à partir de l'ester correspondant à l'aide du réactif de Lawesson (Équation 27).¹¹⁰



Nous avons ensuite traité le sel de pyridinium **169** en présence d'un excès de **186** sous conditions biphasiques basiques. L'utilisation d'éther diéthylique comme phase organique permet d'obtenir l'ylure désiré **87** dans un excellent rendement (Équation 28). Il est à noter que l'utilisation de dichlorométhane comme phase organique cause une baisse notable du rendement. En appliquant les mêmes conditions au sel de pyridinium **187**, il a aussi été possible d'obtenir l'ylure **188** avec un rendement de 81% (Équation 29).



À l'instar de l'ylure de **135**, ces composés soufrés sont aussi des solides hautement cristallins, et il nous a été possible d'obtenir des cristaux de **87** permettant d'effectuer une analyse cristallographique par diffraction des Rayons-X (**Figure 6**).¹¹¹

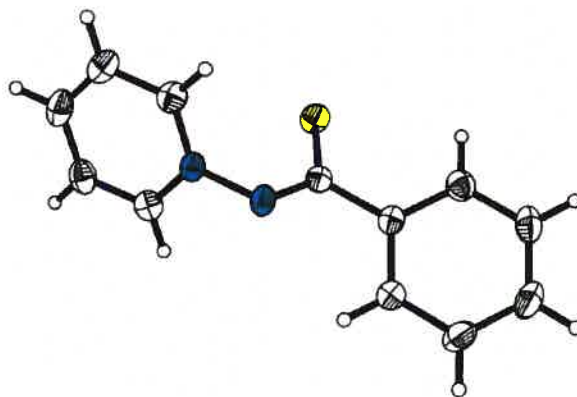
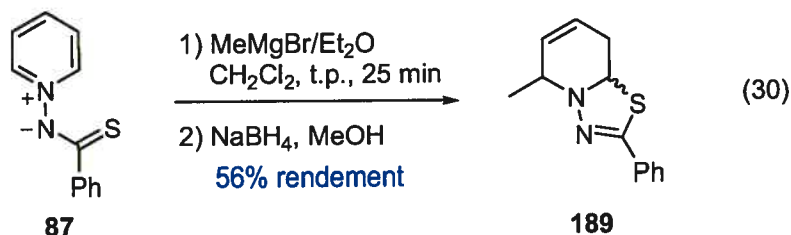
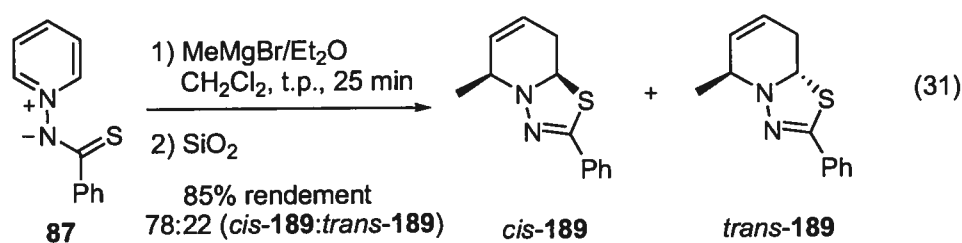


Figure 6. Représentation ORTEP de la structure cristallographique de l'ylure **87**.

Au niveau du noyau pyridinium et du lien N-N, les composés **135** et **87** sont pratiquement identiques. La différence se situe principalement au niveau de la longueur du lien C(S)-N, qui est de 1.323(2) Å sur **87** par rapport 1.335(2) Å sur **135**. Ceci s'explique par le moins bon potentiel de recouvrement du soufre au niveau de ses orbitales p avec le carbone du thiocarbonyle, ce qui favorise le maintien de la charge négative sur lui-même, permettant alors la délocalisation plus efficace de la charge négative de l'azote sur le carbone, expliquant le lien C-N plus court. Cette propriété particulière de cet ylure lui donne aussi au niveau de l'addition de nucléophiles une réactivité unique. En effet, lors du premier essai de nos conditions classiques d'addition d'organomagnésiens nous avons, malgré le parachèvement réductif, obtenu principalement le produit d'addition/cyclisation **189**, dérivé de la dihydropyridine (Équation 30).

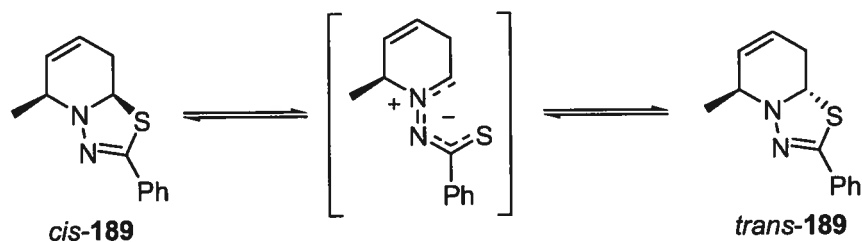


Ce produit possède des propriétés particulières. En premier lieu, il est peu polaire, en contraste avec les produits d'addition usuels. Il est sensible à l'oxygène car il y a dégradation notable du produit avec le temps s'il n'est pas conservé sous atmosphère inerte. Nous avons des évidences par spectroscopie de masse que cette dégradation est reliée à une réoxydation complète de l'hétérocycle. Nous avons optimisé le protocole de parachèvement et d'isolement et ainsi déterminé que la méthode la plus efficace consiste à parachever la réaction en ajoutant du gel de silice et après concentration de la réaction le produit adsorbé sur la silice est purifié sur colonne chromatographique, nous permettant d'obtenir le thioaminal **189** avec un très bon rendement (Équation 31).



Par spectroscopie RMN ^1H , nous distinguons cependant deux produits dans un ratio de 78:22. Diverses expériences spectroscopiques nous ont permis de déterminer et confirmer la nature de ces deux composés comme étant *cis-189* et *trans-189*. Des expériences d'échange RMN ont confirmé que ces deux espèces étaient en équilibre dynamique en solution. Un mécanisme simple d'ouverture peut être proposé pour expliquer cette épimérisation, la conjugaison complète du système π stabilisant fortement l'espèce ouverte (Schéma 35).

Schéma 35. Mécanisme proposé pour expliquer l'équilibre dynamique entre *cis-189* et *trans-189*.



Afin de confirmer les résultats spectroscopiques, nous avons effectué une étude théorique des deux espèces en équilibre. Les géométries ont été optimisées au niveau de théorie B3LYP/6-31G(d)¹¹² et nous ont donnés une différence d'énergie de 3.66 kJ/mol en préférence de *cis*-189 (Figure 7). Cette différence d'énergie correspond à un ratio thermodynamiques de 82:18,¹¹³ en accord avec les données expérimentales.

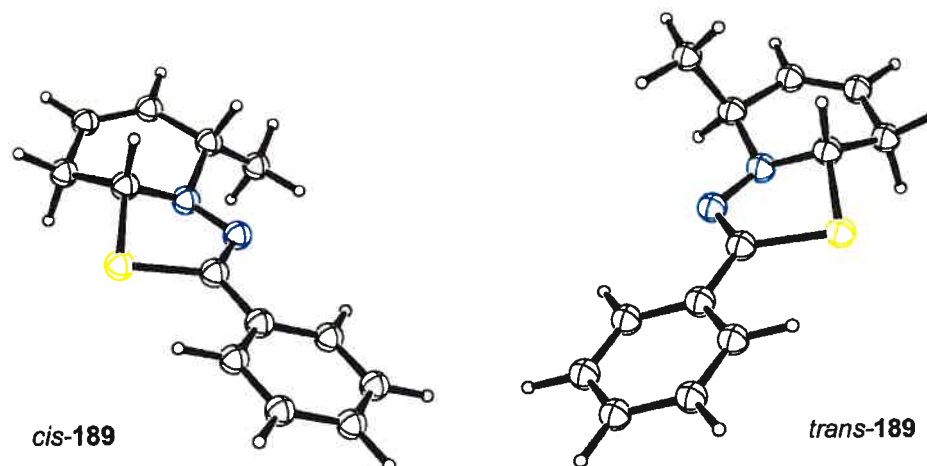
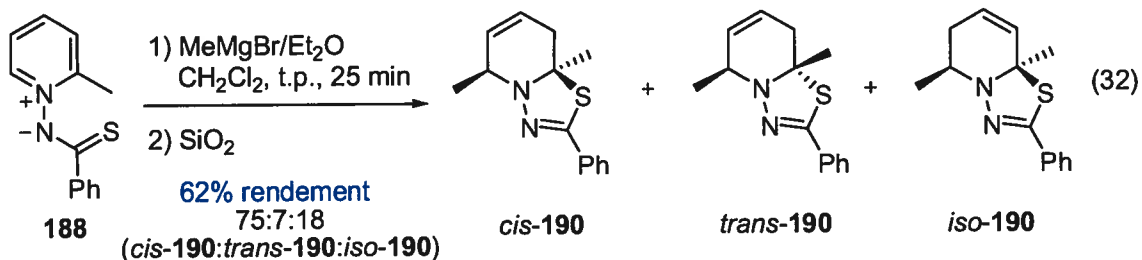


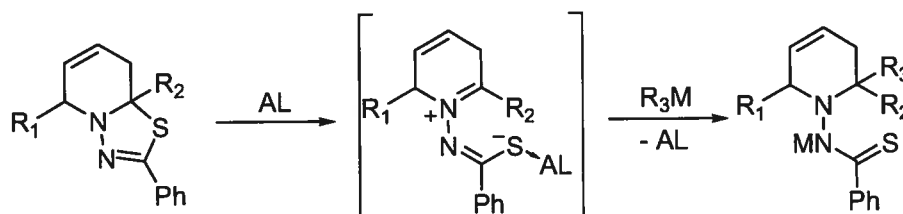
Figure 7. Structures de *cis*-189 et *trans*-189 optimisées au niveau de théorie B3LYP/6-31G(d).

L'addition est aussi possible sur l'ylure 188, donnant ainsi accès à un thioaminal quaternaire (Équation 32). Il y a cependant dans ce cas la formation d'un thioaminal ayant subit la migration du double lien (*iso*-190).

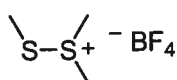


Une application intéressante de ces produits découlerait de l'ouverture du thioaminal suivie d'une seconde addition en position 6 de la dihydropyridine (**Schéma 36**). De plus, considérant la capacité d'obtenir des thioaminals quaternaires (Équation 32), ceci donnerait accès à la synthèse de pipéridines possédant un centre quaternaire en position 2.

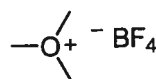
Schéma 36. Stratégie d'ouverture catalysée et addition sur le thioaminal.



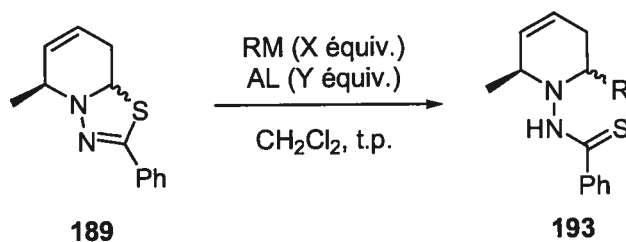
Nous avons tenté l'addition de différents nucléophiles organométalliques en absence ou présence d'un acide de Lewis mais n'avons malheureusement obtenu aucun succès (**Tableau 17**). Dans la plupart des cas, aucune réactivité n'est observée. Par contre, lorsqu'un acide de Lewis puissant, le TiCl_4 , est utilisé à température ambiante (entrée 7), une décomposition complète du produit est observée. Cependant, une alternative pour l'activation du thioaminal serait l'utilisation d'un agent électrophile permettant l'ouverture irréversible de ce dernier. Le tétrafluoroborate de diméthyl(méthylthio)sulfonium (**191**)¹¹⁴ et le tétrafluoroborate de triméthylloxonium (**192**) seraient d'excellents réactifs pour effectuer cette réaction, mais ils restent à être testés.



191



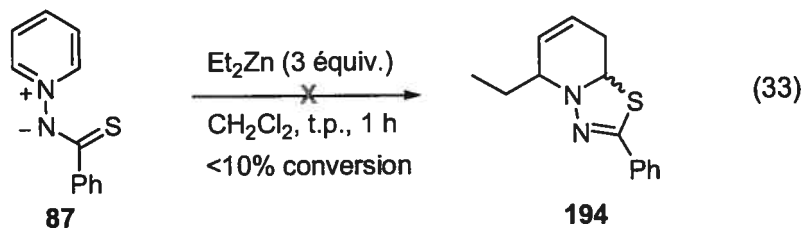
192

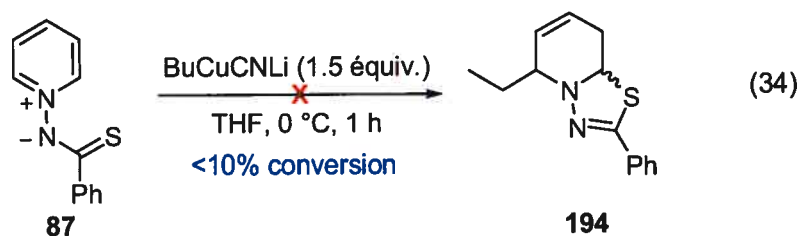
Tableau 17. Tentatives d'activation et d'addition sur le thioaminal **189**.

Entr\u00e9e	RM (X \u00e9quiv.)	AL (Y \u00e9quiv.)	Rendement (%)
1	MeMgBr (3)	-	<5
2	MeMgBr (3)	ZnBr ₂ (1)	<5
3	BnMgCl (10)	ZnBr ₂ (10)	<5
4	BnMgCl (1.5)	BF ₃ .OEt ₂ (1.1)	<5
5	AllylSiMe ₃ (2)	-	<5
6 ^a	AllylSiMe ₃ (2)	TiCl ₄ (1)	<5
7	AllylSiMe ₃ (8)	TiCl ₄ (4)	<5 ^b
8	AllylSnBu ₃ (3)	TMSCl (2)	<5
9	AllylSnBu ₃ (3)	BF ₃ .OEt ₂ (2)	<5

^a R\u00e9action effectu\u00e9e \u00e0 -78 \u00b0C; ^b D\u00e9composition importante observ\u00e9e.

Nous avons finalement test\u00e9 l'addition de diff\u00e9rents nucl\u00e9ophiles organom\u00e9talliques sur l'ylure **87** afin de v\u00e9rifier notre hypoth\u00e8se que le d\u00e9riv\u00e9 comportant la fonction thiocarbonyle est plus r\u00e9actif. Toutefois, **87**, \u00e0 l'instar de **135**, ne montre pratiquement aucune r\u00e9activit\u00e9 face \u00e0 l'addition de diorganozinciques (\u00c9quation 33). Il est tout aussi peu r\u00e9actif en pr\u00e9sence d'un cyanocuprate (\u00c9quation 34).





Il est surprenant de ne constater aucune différence de réactivité pour **87** par rapport à **135** et cela implique donc que le manque de réactivité n'est probablement pas reliée au mode de complexation du nucléophile à l'ylure.

3.2.5 Addition sur des ylures de *N*-benzoyliminopyridinium 2-substitués

Ayant développé une méthodologie efficace de synthèse d'ylures de *N*-benzoyliminopyridinium avec d'excellents rendements (voir Chapitre 2), nous avons décidé d'explorer la réactivité d'ylures dérivés de pyridines 2-substituées. Il existe des exemples d'addition sur des sels de pyridinium substitués en 2 rapportés dans la littérature, mais l'addition est non dirigée et habituellement résulte en un mélange de régioisomères.¹¹⁵ Un premier essai d'addition de MeMgBr sur l'ylure **145c** en utilisant les conditions optimales développées pour **135** a donné la tétrahydropyridine désirée avec un très bon rendement, mais avec une faible diastéréosélectivité de réduction (Équation 35). Des expériences nOe par RMN ¹H ont permis de déterminer que le produit majoritaire est de configuration relative *cis*. Ceci s'explique par le fait que lors de la réduction de l'iminium, le groupement venant d'être additionné bloque la face supérieure de l'iminium et favorise ainsi la réduction par la face inférieure (Schéma 37).

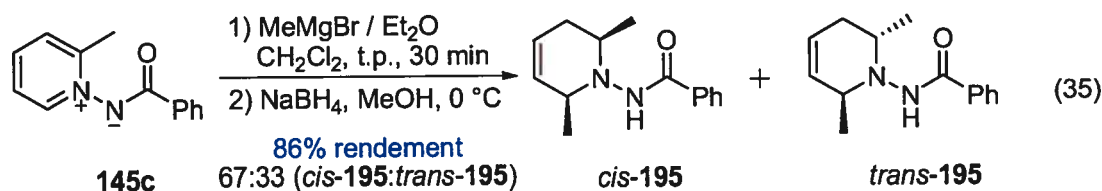
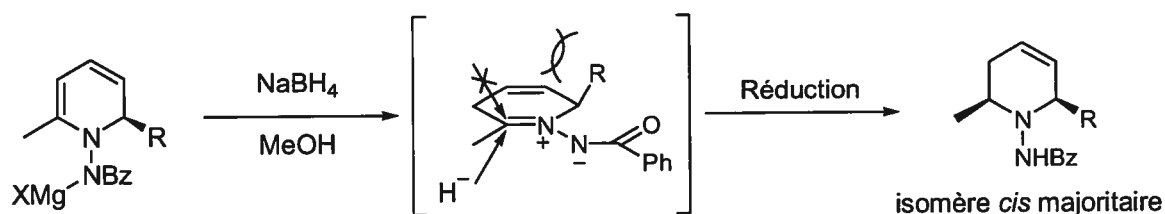
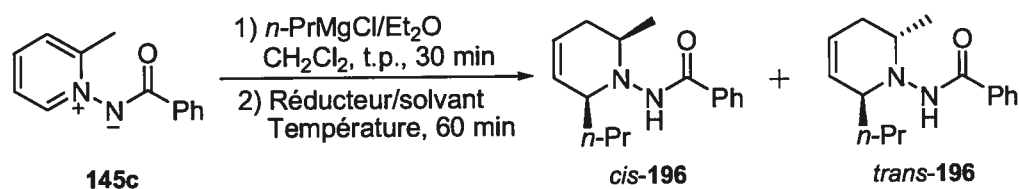


Schéma 37. Modèle de la réduction de la dihydropyridine 2,6-disubstituée.

Afin d'augmenter la diastéréosélectivité observée, nous avons testé différents solvants protiques (MeOH, EtOH et *i*-PrOH) dans le but d'augmenter l'encombrement stérique de l'agent réducteur livrant l'hydrure, ce qui n'a amené malheureusement à aucune amélioration de la sélectivité. Afin de pouvoir observer une plus grande variation au niveau de la sélectivité de réduction, nous avons effectué une seconde optimisation en utilisant un nucléophile stériquement plus imposant (*n*-PrMgCl) et les résultats sont résumés dans le **Tableau 18**.

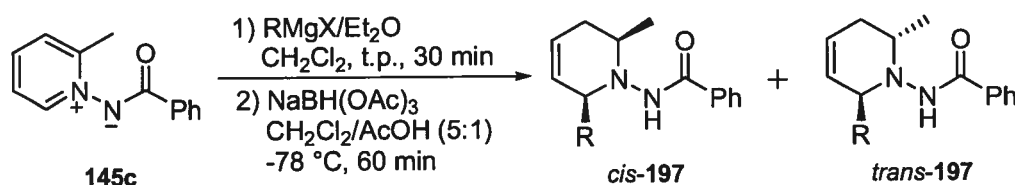
Tableau 18. Optimisation du parachèvement réductif de l'addition sur l'ylure **145c**.

Entrée	Réducteur	Solvant	Température (°C)	Ratio (<i>cis:trans</i>) ^a
1	NaBH ₄	MeOH	0	68:32
2	NaBH ₃ CN	MeOH	0	n.d. ^b
3	NaBH ₄	MeCO ₂ H/CH ₂ Cl ₂	0	76:24
4	NaBH ₄	<i>i</i> -PrCO ₂ H/CH ₂ Cl ₂	0	71:29
5	NaBH ₄	<i>t</i> -BuCO ₂ H/CH ₂ Cl ₂	0	n.d. ^b
6	NaBH ₄	MeCO ₂ H/CH ₂ Cl ₂	-78	81:19
7	LiBH ₄	MeCO ₂ H/CH ₂ Cl ₂	-78	83:17
8	Et ₃ SiH	F ₃ CCO ₂ H/CH ₂ Cl ₂	-78	n.d. ^b

^a Ratio déterminé par RMN ¹H; ^b Une décomposition importante est observée.

La parachèvement réductif classique (entrée 1) donne une diastéréosélectivité similaire à celle observée pour l'addition de MeMgBr. L'utilisation d'une suspension méthanolique de cyanoborohydrure de sodium (entrée 2), un agent réducteur moins réactif, n'a montré aucune réduction et une décomposition du produit d'addition. Nous avons alors testé le triacétoxyborohydrure de sodium ($\text{NaBH}(\text{OAc})_3$) en le générant *in situ* par une lente réaction du borohydrure de sodium avec de l'acide acétique glacial. La solution résultante a dû être diluée avec du dichlorométhane pour l'empêcher de geler à basse température. À 0 °C (entrée 3), ce réactif nous a permis d'augmenter la diastéréosélectivité. Encouragé par ce résultat, nous avons supposé que l'utilisation d'un acide carboxylique plus gros, qui mènerait à un agent réducteur plus encombré, permettrait d'obtenir de meilleures sélectivités. Malheureusement, l'utilisation de *i*-PrCO₂H (entrée 4) a mené à une sélectivité inférieure et *t*-BuCO₂H (entrée 5) n'a pas permis d'obtenir une bonne réactivité et a résulté majoritairement en des réactions de décomposition. Nous avons donc abaissé la température de la réduction, ce qui nous a permis d'atteindre une sélectivité acceptable (entrée 6). En échangeant le cation sodium par un lithium en utilisant du borohydrure de lithium, une faible augmentation a été obtenue (entrée 7). Des conditions réductrices utilisant un hydrure de silyle en milieu acide (entrée 8) a mené à une décomposition complète.

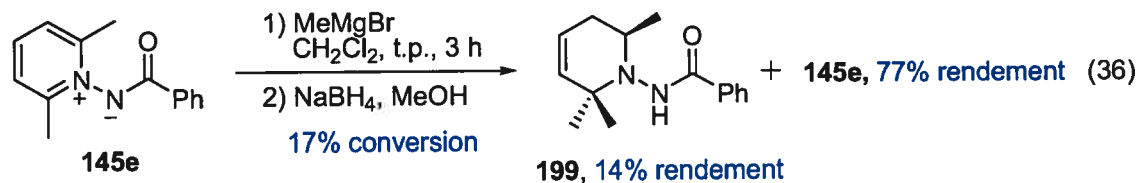
En utilisant le protocole réductif optimal avec le triacétoxyborohydrure de sodium, nous avons effectué l'addition de différents organomagnésiens (**Tableau 19**). Dans tous les cas, la régiosélectivité d'addition en position 2 fut complète et, malgré le nouveau protocole réductif en milieu acide, le parachèvement réductif est propre et permet d'obtenir les tétrahydropyridines désirées avec de très bons rendements. Les diastéréosélectivités observées en fonction de la grosseur du groupement additionné suivent la tendance logique du modèle de réduction de la dihydropyridine (**Schéma 37**), nous permettant d'obtenir pour l'addition d'un organomagnésien aliphatique secondaire (entrée 3) une régio- et diastéréosélectivité complète.

Tableau 19. Addition de différents nucléophiles avec le protocole réductif optimisé.

Entrée	RMgX	Ratio (<i>cis:trans</i>) ^a	Rendement (%) ^b
1	MeMgBr	68:32	86 (195)
2	<i>n</i> - PrMgCl	81:19	85 (61) (196)
3	<i>i</i> - PrMgBr	99:1	84 (198)

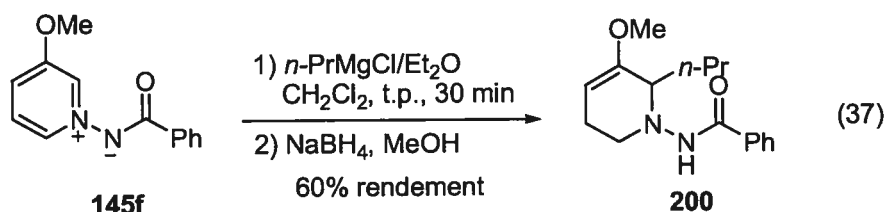
^a Ratio déterminé par RMN ^1H ; ^b Rendement isolé combiné des deux diastéréomères, rendement isolé de l'isomère *cis* entre parenthèses.

Afin de démontrer le caractère régiosélectif des ylures de *N*-benzoyliminopyridinium, nous avons tenté l'addition sur l'ylure **145e**, dérivé de la 2,6-lutidine. Notre hypothèse était que les positions 2 et 6 étant bloquées, une absence de réactivité non sélective, c'est-à-dire une addition en position 4, serait une indication que le nucléophile se complexait à l'ylure et ne peut réagir autrement qu'en position 2 (ou 6). Nous avons donc effectué l'addition de MeMgBr (Équation 36) et comme attendu, une très faible réactivité fut observée, avec une faible conversion de 17% après trois heures de réaction. Cependant, à notre grande surprise, le seul produit d'addition observé fut l'addition en position 2, formant ainsi la tétrahydropyridine **199** possédant un centre quaternaire. La préférence d'addition du nucléophile sur une position déjà substituée par rapport à une addition sur la position 4 libre est sans précédent et démontre bien la grande capacité directrice de ces ylures de pyridinium.



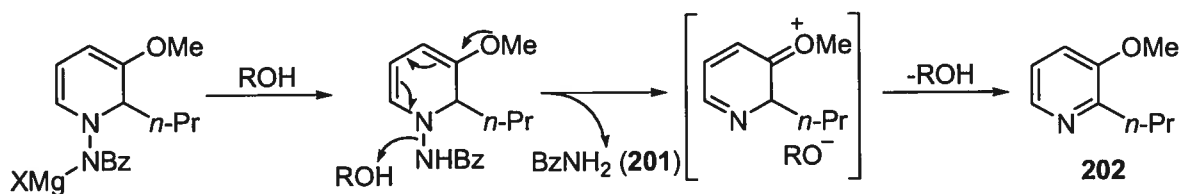
3.2.6 Addition sur des ylures de *N*-benzoyliminopyridinium 3-substitués

Comme nous allons en discuter plus en détails dans le chapitre 5, l'addition de nucléophiles sur les sels de pyridinium 3-substitués est très intéressante car elle présente des régiosélectivités particulières. En fonction des résultats que nous avons obtenus avec les ylures de *N*-benzoyliminopyridinium pour l'addition de différents nucléophiles, nous avons testé l'addition sur des substrats 3-substitués dans le but de déterminer si une réactivité différente était observée. L'addition sur des sels de pyridinium dérivés de la 3-méthoxypyridine sont connus pour donner une addition exclusive en position 2 par rapport à 6.¹¹⁶ Nous avons donc effectué l'addition de *n*-PrMgCl sur l'ylure **145f**, dérivé de cette pyridine, et avons observé, comme attendu, une régiosélectivité complète d'addition en position 2 (Équation 37).

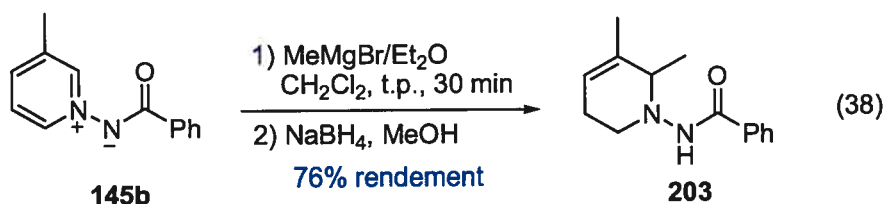


Le rendement fut cependant plus faible que ceux observés habituellement dans notre méthodologie. Une analyse du brut réactionnel montre une décomposition apparente et une analyse par spectroscopie de masse nous indique la présence de benzamide (**201**), évidence d'un mécanisme de réoxydation de la dihydropyridine par bris du lien *N-N* (Schéma 38). Il fut impossible toutefois d'isoler ou de détecter la pyridine **202** qui aurait été générée dans cette réaction. Il est probable que le parachèvement réductif ait causé la destruction de l'intermédiaire menant à **202**.

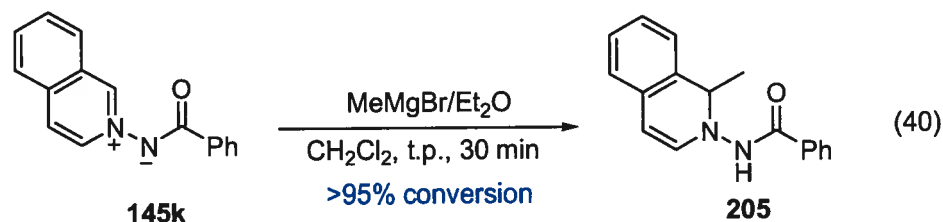
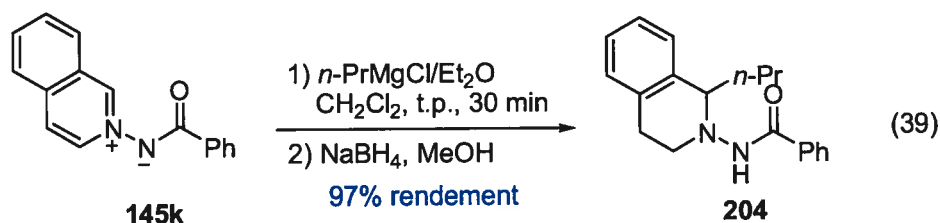
Schéma 38. Mécanisme proposé pour la réoxydation de la dihydropyridine dérivée de **145f**.



L'addition de MeMgBr sur l'ylure **145b**, dérivé de la 3-picoline, a mené à la formation exclusive du produit d'addition en position 2 avec un rendement acceptable (Équation 38). Cette sélectivité est supérieure à celle observée sur les sels de pyridinium classiques, où une certaine quantité d'addition en position 6 est habituellement observée.¹¹⁶



L'addition d'un organomagnésien procède aussi très facilement sur l'ylure de *N*-benzoyliminoisoquinolinium **145k** et permet d'obtenir la tétrahydroisoquinoline **204** désirée avec un rendement presque quantitatif (Équation 39). De plus, contrairement aux dérivés pyridinium où la dihydropyridine formée suivant l'addition est trop instable pour permettre l'isolation, dans le cas des dérivés isoquinolinium, due à la conjugaison de l'énamine avec le noyau aromatique, la dihydroisoquinoline est suffisamment stable pour être observée (Équation 40), quoique le composé décompose également assez rapidement.

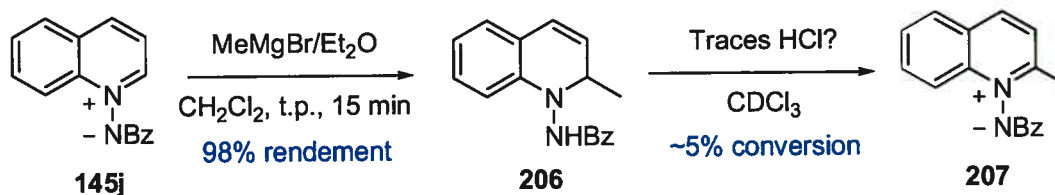


Ces quelques résultats nous montrent que tout en gardant un très bon contrôle de la régiosélectivité empêchant l'addition en position 4, les ylures de *N*-benzoyliminopyridinium possèdent le même type de réactivité en ce qui a trait aux régiosélectivités observées d'addition en position 2 vs 6 lorsque des substituants donneurs en position 3 sont utilisés. Nous montrerons dans le chapitre 5 qu'ils peuvent être utilisés avantageusement lors d'une étude théorique due à leur nature neutre.

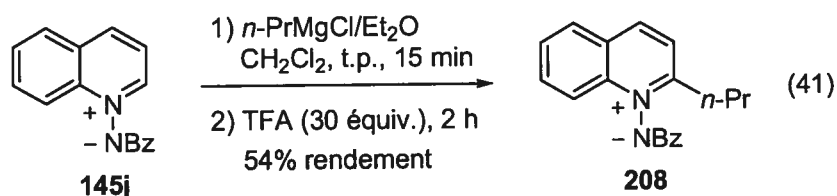
3.2.7 Addition sur l'ylure de *N*-benzoyliminoquinolinium et étude de réoxydation

L'addition d'organomagnésiens sur l'ylure de *N*-benzoyliminoquinolinium **145j** procède facilement et due à l'absence d'énamine sur le produit d'addition, ne nécessite aucun parachèvement réductif. Cependant, en prenant un spectre RMN ^1H dans le chloroforme deutéré (CDCl_3), nous avons observé la formation de traces du produit de réoxydation **207** (Schéma 39).

Schéma 39. Addition sur l'ylure **145j** et observation de la réoxydation en l'ylure **207**.

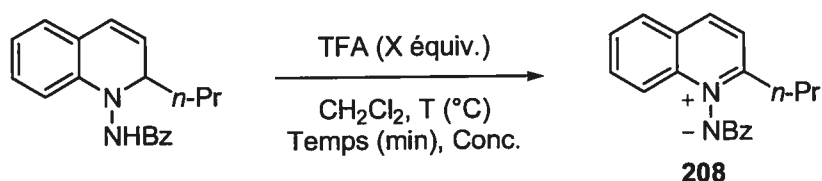


Cette observation nous a porté à croire en premier lieu que la réoxydation était due à la présence de traces de HCl dans le chloroforme deutéré. Afin de vérifier cette hypothèse, suite à l'addition de l'organomagnésien, nous avons traité la réaction avec un excès d'acide trifluoroacétique afin d'obtenir en un seul pot le produit d'addition réoxydé. En utilisant cette procédure, il fut possible d'obtenir l'ylure de *N*-benzoyliminopyridinium 2-substitué **208** en un faible rendement de 54% (Équation 41).



Plusieurs signes de d\u00e9composition sont pr\u00e9sents dans le brut r\u00e9actionnel et la pr\u00e9sence de 2-*n*-propylquinoline a pu \u00eatre d\u00e9tect\u00e9e par spectrom\u00e9trie de masse et par RMN ^1H . L'utilisation d'hypochlorite de sodium (NaOCl) ou d'iode afin d'effectuer la r\u00e9oxydation n'a men\u00e9 \u00e0 aucun r\u00e9sultat satisfaisant. Afin de faciliter l'optimisation de la r\u00e9oxydation et de minimiser les possibilit\u00e9s de d\u00e9composition, nous avons isol\u00e9 le produit d'addition brut avant d'effectuer l'optimisation de la r\u00e9oxydation (**Tableau 20**).

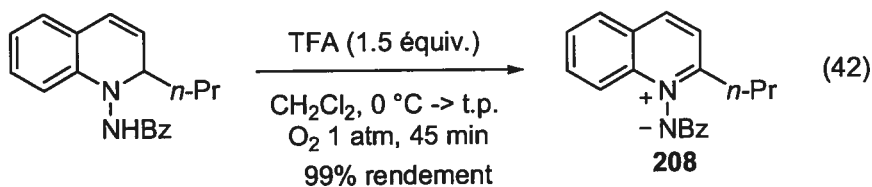
Tableau 20. Optimisation des conditions de r\u00e9oxydation de la dihydroquinoline.



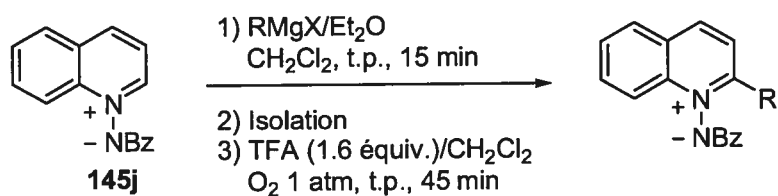
Entr\u00e9e	Conc. [M]	TFA (\u00e9quiv.)	T ($^\circ\text{C}$)	Temps (min)	Conv. (%) ^a	Rdt. (%) ^a
1	0.005	30	25	15	92	79
2	0.005	10	25	10	>95	87
3	0.005	1	25	10	57	45
4	0.005	1	25	30	86	75
5	0.005	1.3	25	45	84	78
6	0.05	10	25	10	>95	53
7	0.05	1.3	25	30	90	91
8	0.05	1.3	0	45	94	87
9	0.1	2	0	45	>95	93

^a Les conversions et rendements ont \u00e9t\u00e9 d\u00e9termin\u00e9s par RMN ^1H en utilisant un standard interne.

De ces résultats, nous pouvons conclure qu'un gros excès d'acide trifluoroacétique semble pouvoir accélérer la réoxydation (entrées 2 vs. 3 et 6 vs. 7), mais favorise des réactions secondaires, diminuant le rendement final de la réaction (entrées 1 et 6), plus spécialement lorsque la concentration de la réaction est plus élevée (entrée 6). La concentration réactionnelle peut être variée de façon importante sans changer la réoxydation de façon significative (entrées 2, 8 et 9). Cependant, cette optimisation a été effectuée sur petite échelle (0.05 mmol) et lorsque les conditions optimales (**Tableau 20**, entrée 9) ont été appliquées sur une échelle beaucoup plus élevée (2 mmol), la réaction ne se complète pas, malgré un temps de réaction plus long (2 h). Due à ces problèmes de reproductibilité, nous avons alors considéré que le mécanisme impliquait de l'oxygène et que l'air ambiant ne contenait pas un taux suffisant de cette dernière pour permettre à la réaction de procéder rapidement. Nous avons alors effectué la même réaction sous atmosphère d'oxygène et obtenu rapidement sous ces conditions une conversion complète et un rendement presque quantitatif (Équation 42). Pour confirmer la nécessité de l'acide dans le processus d'oxydation, nous avons laissé agiter la dihydroquinoline sous atmosphère d'oxygène pendant 16 heures et n'avons observé aucune oxydation.



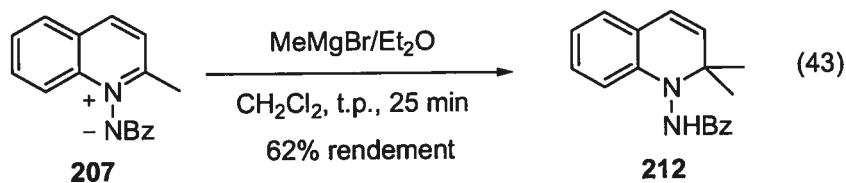
Ayant des conditions optimales et un protocole reproductible, nous avons procédé à l'addition de différents organomagnésiens et utilisé la procédure de réoxydation sur le produit d'addition isolé (**Tableau 21**). Dans tous les cas, il est possible d'obtenir le produit désiré avec d'excellents rendements isolés avec un minimum de manipulations et en des temps de réaction courts. Cette méthode fonctionne bien pour les nucléophiles aliphatiques primaires (entrées 1 à 3), aliphatique secondaire (entrée 4) et aromatique (entrée 5).

Tableau 21. Synthèse d'ylures de *N*-benzoyliminoquinolinium 2-substitués.

Entrée	RMgX	Rendement (%) ^a
1	MeMgBr	99 (207)
2	EtMgBr	91 (209)
3	<i>n</i> -PrMgBr	98 (208)
4	<i>i</i> -PrMgBr	97 (210)
5	PhMgBr	90 (211)

^a Rendement isolé après purification sur gel de silice.

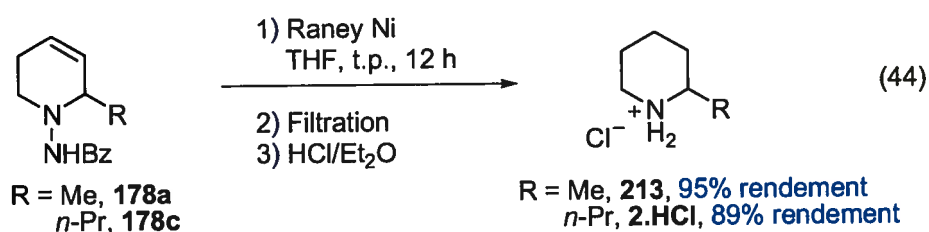
Cette méthodologie s'avère donc très efficace pour la synthèse d'ylures de *N*-benzoyliminoquinolinium 2-substitués. Comme il en a été discuté au chapitre 1, ces composés peuvent s'avérer d'excellents dipôles 1,3 et ainsi permettre la synthèse de composés stériquement très encombrés possédant un centre quaternaire.¹¹⁷ Une autre application intéressante résulterait d'une seconde addition d'un nucléophile afin de générer des dihydroquinolines 2,2-disubstituées. Nous avons effectué l'addition de MeMgBr sur l'ylure **207** pour obtenir le composé **212** dans un rendement de 62% (Équation 43). Une analyse du brut réactionnel montre une régiosélectivité complète en position 2 et les causes du plus faible rendement ne sont pas connues et serait sujet à une étude plus approfondie.



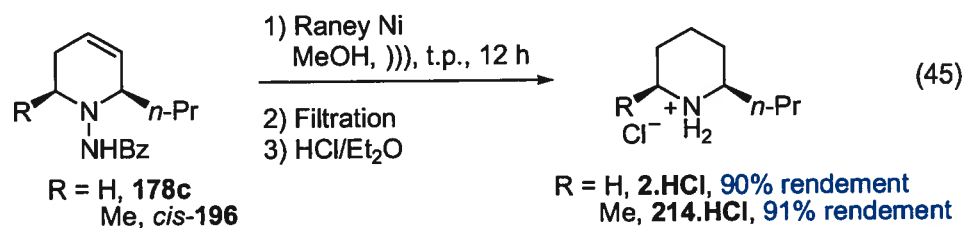
3.2.8 Clivage du lien N-N et accès aux pipéridines et tétrahydropyridines

3.2.8.1 Clivage par hydrogénolyse

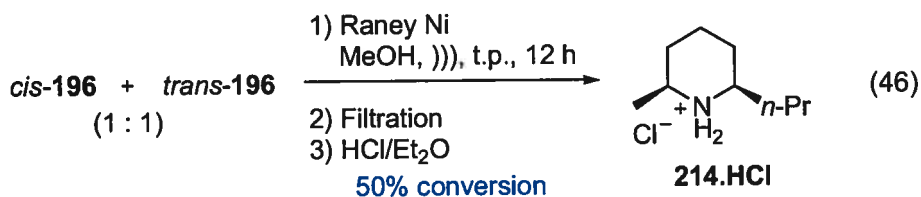
Le lien N-N est relativement faible¹¹⁸ et il est de savoir général qu'il est possible de le cliver facilement et proprement par hydrogénolyse avec du nickel de Raney.¹¹⁹ En appliquant des conditions classiques utilisant ce réactif aux produits d'additions **178a** et **178c**, nous avons pu isoler les chlorhydrates des pipéridines correspondantes avec d'excellents rendements, plus particulièrement la (±)-coniine (**2**), un composé naturel (Équation 44). Le nickel de Raney utilisé fut acheté chez Aldrich Chemical et est de type W-2.¹²⁰ Dans les cas présents, l'utilisation de THF comme solvant de réaction fut préférable au méthanol, donnant une réaction plus rapide et plus propre. Il est à noter que dans ces cas, il a été impossible d'empêcher l'hydrogénation complète du double lien de la tétrahydropyridine, alors qu'il est connu que ce réactif peut sélectivement cliver des liens N-N sans réduire des alcènes.¹²¹



Cependant, ces conditions nécessitaient un grand excès de nickel de Raney, soit environ 12 grammes du réactif par millimole de substrat. Afin de diminuer cette quantité, nous avons optimisé l'hydrogénolyse en procédant à celle-ci par sonication sous atmosphère d'hydrogène (1 atmosphère), un protocole ayant été développé par Enders et permettant le clivage d'hydrazines hautement encombrées sans racémisation.¹²² Sous ces conditions, il fut possible d'abaisser la quantité de Nickel de Raney nécessaire à 2 grammes par millimole de substrat. Il faut noter que dans ce protocole, l'utilisation de méthanol est optimale. L'hydrogénolyse par sonication procède très proprement et il fut possible d'obtenir au départ de *cis*-**196** la (±)-dihydropinidine (**214**), une pipéridine naturelle ainsi que la (±)-coniine (**2**) avec d'excellents rendements (Équation 45).

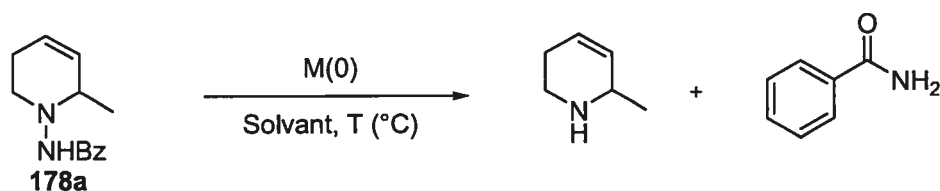


La facilité du clivage semble toutefois dépendre de l'encombrement stérique, car lorsqu'un mélange équimolaire de *cis-196* et *trans-196* est traité sous les conditions optimales, nous observons le clivage exclusif de *cis-196* (Équation 46). Le sujet sera traité plus en détails à la section 3.3.1.2.



3.2.8.2 Clivage à l'aide de métaux réducteurs

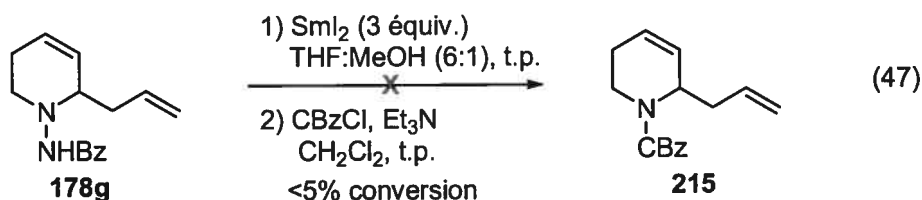
La fonctionnalisation subséquente des tétrahydropyridines obtenues par la méthodologie d'addition est d'un grand intérêt. Dans cette optique, nous avons étudié la possibilité de clivage du lien *N-N* à l'aide de métaux réducteurs, afin de conserver intact le double lien contenu dans l'hétérocycle. En premier lieu, nous avons testé la réduction à l'aide de magnésium¹²³ et de zinc¹²⁴ métalliques sans aucun succès (**Tableau 22**). Le produit de départ a été récupéré dans tous les cas.

Tableau 22. Tentatives de clivage à l'aide de métaux réducteurs.

Entrée	M	Solvant	T (°C)	Conversion (%) ^a
1	Mg	MeOH	25	<5
2	Zn	EtOH	25	<5
3	Zn	AcOH/EtOH (1:1)	25	<5
4	Zn	AcOH	70	<5
5	Zn	EtOH	70	<5
6	Zn	AcOH	70	<5
7	Zn	HCl aq. 37%	70	<5

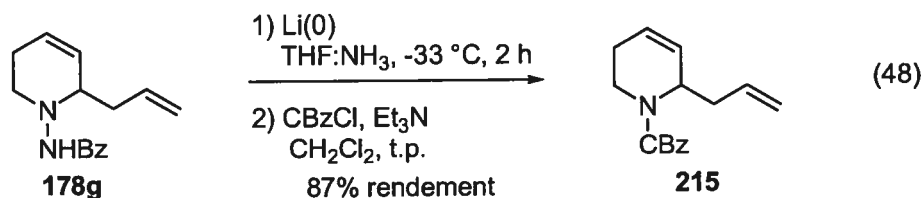
^a Conversion déterminée par RMN ¹H.

Nous avons alors ensuite testé le clivage à l'aide de SmI_2 , un réactif ayant été utilisé avec succès pour le clivage de *N*-benzoyl hydrazides,¹²⁵ qui n'a cependant donné aucune conversion dans notre cas (Équation 47). À la lumière d'une publication récente, il serait peut-être possible d'utiliser cet agent réducteur en effectuant premièrement une trifluoroacétylation de l'hydrazide avant le clivage.¹²⁶



À la vue de ces résultats, nous avons donc utilisé une méthode de réduction utilisant du lithium métallique, un réducteur puissant. Des précédents ont montré que ces conditions fonctionnent très bien, même dans des cas problématiques.¹²⁷ Il a été possible, en utilisant une méthode de clivage/protection en un pot d'obtenir la tétrahydropyridine protégée **215**

dans un très bon rendement et ce, en gardant intact les deux double liens de cette dernière (équation 48).



Ayant ces différentes méthodes pour cliver le lien *N-N*, nous pouvons donc sélectivement obtenir les tétrahydropyridines et pipéridines désirées avec de très bons rendements, rendant cette méthodologie très intéressante. Dans la prochaine section, nous traiterons de nos efforts pour le développement d'une méthode stéréosélective et nos difficultés d'appliquer ces conditions de clivages sur cette dernière.

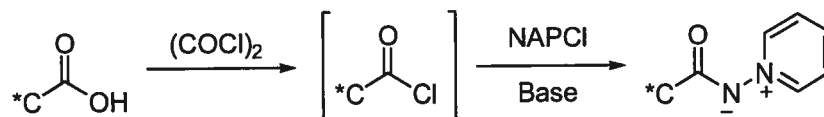
3.3 Développement d'une méthodologie d'addition stéréosélective

3.3.1 Développement d'une méthodologie diastéréosélective

3.3.1.1 Addition sur un ylure de *N*-iminopyridinium chiral

Due à la nature de l'ylure de *N*-iminopyridinium et le fait que le clivage du lien *N-N* est nécessaire pour accéder aux composés désirés, nous avons en premier lieu décidé d'étudier l'addition sur des ylures de pyridinium chiraux, portant l'auxiliaire sur l'azote exocyclique et synthétisés à partir de l'acide chiral correspondant (**Schéma 40**).

Schéma 40. Concept général de synthèse des ylures de *N*-iminopyridinium chiraux.



Nous avons premièrement testé différents acides carboxyliques chiraux portant un centre chiral secondaire (**Figure 8**). Cependant, l'addition sur les ylures de pyridinium dérivés de ceux-ci a mené à de fortes quantités de décomposition et nous avons donc laissé tomber ces derniers. Les réactions de décomposition peuvent être attribuées à la présence d'un proton énolisable sur ces auxiliaires.

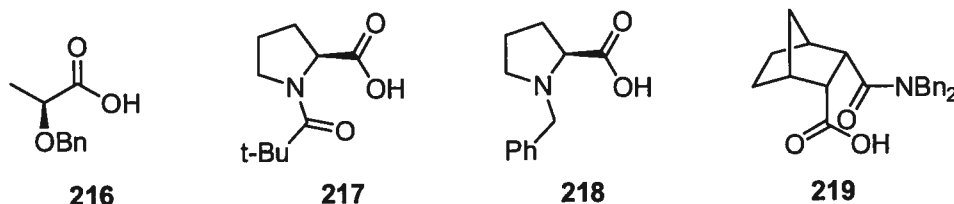
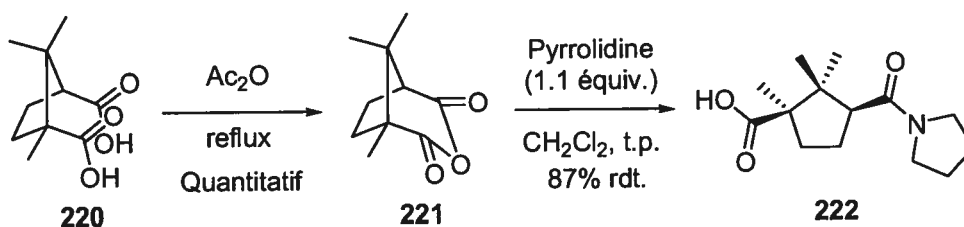
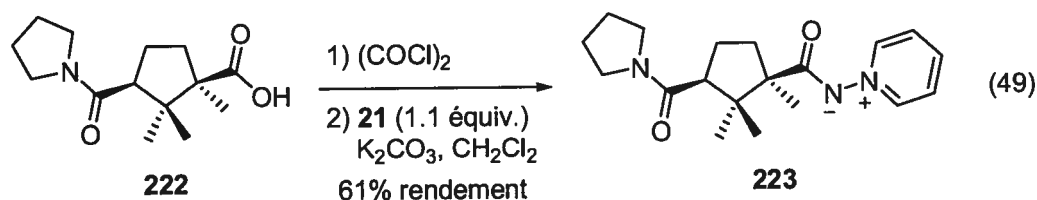


Figure 8. Acides carboxyliques testés possédant un centre chiral secondaire.

Nous avons donc concentré nos efforts sur l'utilisation d'un auxiliaire dérivé d'un acide carboxylique portant un centre chiral quaternaire. De plus, afin de conserver la méthodologie pratique, nous nous sommes contraint à trouver un auxiliaire étant à la fois très rapide à synthétiser et peu dispendieux. Dans cette optique, nous avons porté notre choix sur l'acide camphorique (**220**) comme source de chiralité. Ce dernier est transformé quantitativement en l'anhydride **221** par reflux dans l'anhydride acétique et est ensuite mis en réaction avec une amine pour donner l'acide **222** avec un très bon rendement (**Schéma 41**). L'acide est converti en son chlorure d'acide correspondant et celui-ci est mélangé brut en un pot avec le sel de pyridinium **169** pour donner l'ylure de pyridinium chiral **223** (Équation 49). Contrairement à l'ylure **135**, **223** est hygroscopique.

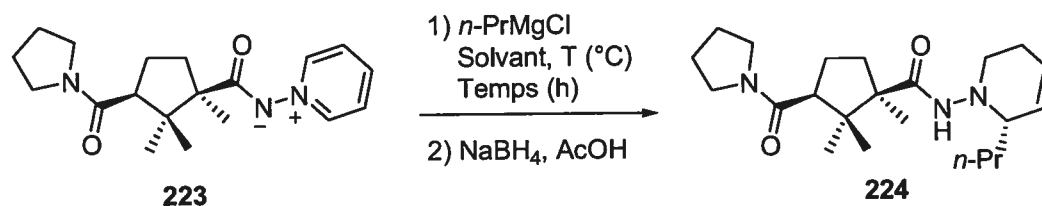
Schéma 41. Synthèse de l'auxiliaire chiral **222**.





Nous avons effectué l'addition de *n*-PrMgCl sur cet ylure et optimisé les conditions réactionnelles afin d'améliorer la diastéréosélectivité (**Tableau 23**). Le sens d'induction de l'addition mène à la formation du produit ayant la configuration absolue *S*. En abaissant la température et en utilisant un solvant de réaction moins polaire, le toluène, il a été possible d'obtenir au mieux un ratio de diastéréomères de 84:16, avec toutefois un excellent rendement isolé et une régiosélectivité complète d'addition en position 2 (entrée 7). Il est à noter cependant que sous ces conditions optimales, il nous a été impossible d'additionner MeMgBr, ce nucléophile ne s'avérant pas assez réactif.

Tableau 23. Optimisation de la diastéréosélectivité d'addition sur **223**.



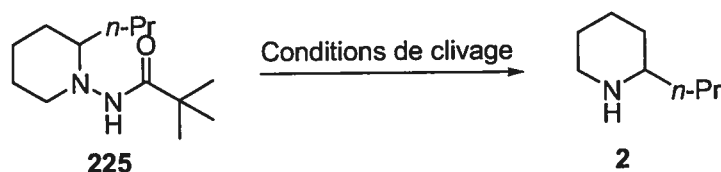
Entrée	Solvant	T _{addition} (°C)	T _{réaction} (°C)	Temps (h)	r.d.
1	CH ₂ Cl ₂	0	0	1	62:38
2	CH ₂ Cl ₂	-78	20	0.5	68:32
3	CH ₂ Cl ₂	-78	-20	3	76:24
4	CH ₂ Cl ₂	-78	-40	20	81:19
5 ^a	Toluène	-78	-40	20	84:16

^a Le rendement isolé de la réaction est de 92% et la régiosélectivité d'addition en position 2 est complète.

3.3.1.2 Tentative de clivage de l'auxiliaire chiral

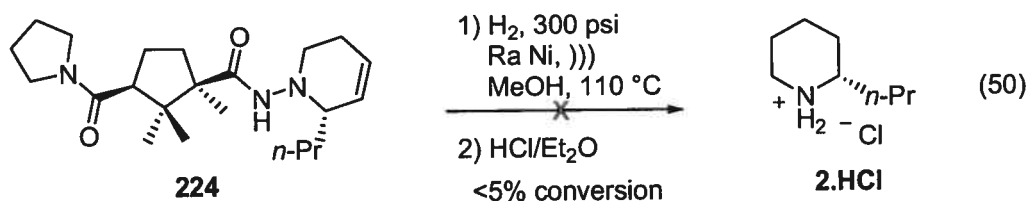
Lors de la détermination du sens d'induction de l'addition, nous avons tenté de cliver l'auxiliaire en utilisant les conditions d'hydrogénolyse décrites à la section 3.2.8.1, sans succès. Afin de déterminer les conditions nécessaires au clivage de l'auxiliaire, nous avons effectué une étude sur le composé modèle **225**, portant un groupement pivaloyle sur l'azote exocyclique (Tableau 24).

Tableau 24. Optimisation des conditions de clivage sur le composé modèle **225**.



Entrée	Conditions de clivage	Conversion (%)
1	Li(0)/NH ₃ (l):THF (3 :1), -33 °C, 1h	50
2	SmI ₂ (4 équiv.), MeOH:THF, t.p.	<5
3	H ₂ 1 atm, Ra Ni,))) , MeOH, t.p., 12 h	<5
4	H ₂ 200 psi, Ra Ni, 80 °C, 20 h	19
5	H ₂ 300 psi, Ra Ni, 110 °C, 20 h	59

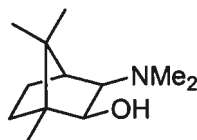
Les conditions classiques de clivage (entrée 3) ne fonctionnent pas du tout, la récupération du produit de départ propre étant obtenue. Même les conditions de réduction à l'aide de lithium métallique (entrée 1), beaucoup plus dures, ne fonctionnent que partiellement. En forçant les conditions d'hydrogénolyse (entrée 5), il fut possible d'obtenir une conversion de 59%. En appliquant ces conditions sur le produit d'addition **85**, aucune conversion ne fut cependant observée (Équation 50).



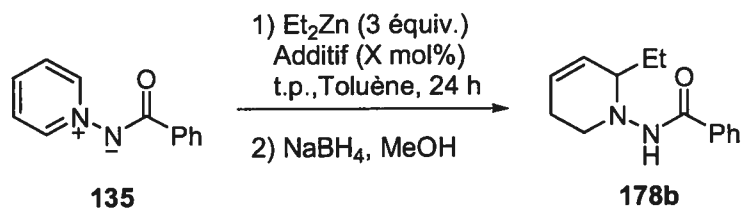
Le fort encombrement stérique de l'auxiliaire représente clairement un problème au niveau du clivage. Pour ces raisons, nous avons alors décidé de laisser tomber l'addition diastéréosélective sur les ylures de pyridinium chiraux et tenté de développer un système énantiosélectif.

3.3.2 Efforts vers le développement d'une méthodologie énantiosélective

L'addition énantiosélective de diorganozinciques a été amplement étudiée;¹²⁸ nous avons donc testé les ylures de *N*-iminopyridinium sur des systèmes d'addition catalysée connus. Nous avons premièrement tenté d'ajouter un amino alcool chiral afin d'accélérer l'addition, une méthodologie très répandue ayant premièrement été développée par Noyori *et al.* en 1986 avec l'utilisation du (-)-3-*exo*-diméthylaminoisobornenol [(-)-DAIB] (**226**), permettant l'addition rapide de diéthylzinc sur le benzaldéhyde avec une quantité catalytique aussi faible que 2 mol %.¹²⁹ Nous avons effectué les réactions à la température de la pièce sur une période de 24 heures et les résultats sont résumés dans le **Tableau 25**. Sans additif (entrée 1), une faible conversion de 30% est observée, et le rendement en produit d'addition n'est que de 16%, due à de multiples produits d'addition (voir section 3.2.3.2). L'utilisation d'une quantité catalytique de (-)-DAIB (entrée 2) n'amène qu'une très faible augmentation des conversions et une baisse du rendement réactionnel, l'analyse du brut réactionnel indiquant une présence plus importante de produit d'ouverture électrocyclique. En augmentant la quantité de (-)-DAIB à un niveau presque stoechiométrique (entrée 3), il y a alors augmentation de la conversion, mais diminution du rendement, due aux mêmes mécanismes de décomposition. Du fait de ces très faibles rendements, nous n'avons pas effectué l'analyse des excès énantiomériques de ces réactions. Nous avons testé en quantité stoechiométrique un amino alcool achiral peu encombré (entrée 4), la *N,N*-diméthyléthanolamine, et n'avons remarqué qu'un faible effet d'activation.



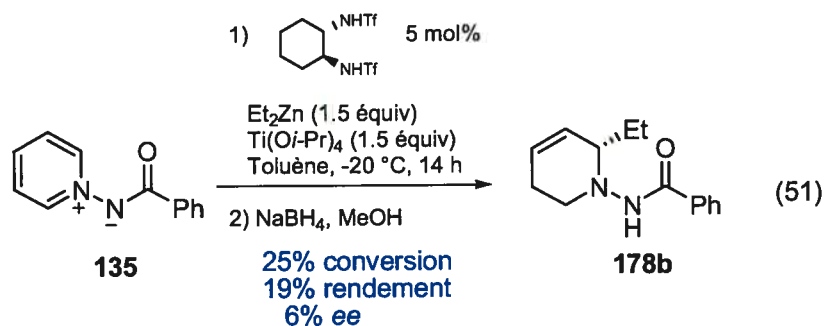
226

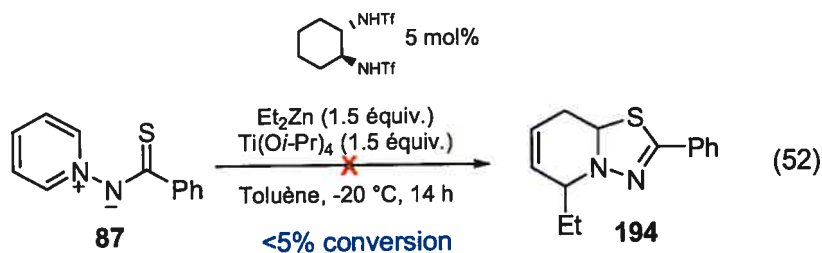
Tableau 25. Tentatives d'additions d'organozinciques catalysées par un amino alcool.

Entrée	Additif	Quantité (mol %)	Conversion (%) ^a	Rendement (%) ^a
1	Aucun	-	30	16
2	(-)-DAIB (226)	13	37	8
3	(-)-DAIB (226)	75	53	5
4	Me ₂ N(CH ₂) ₂ OH	100	44	26

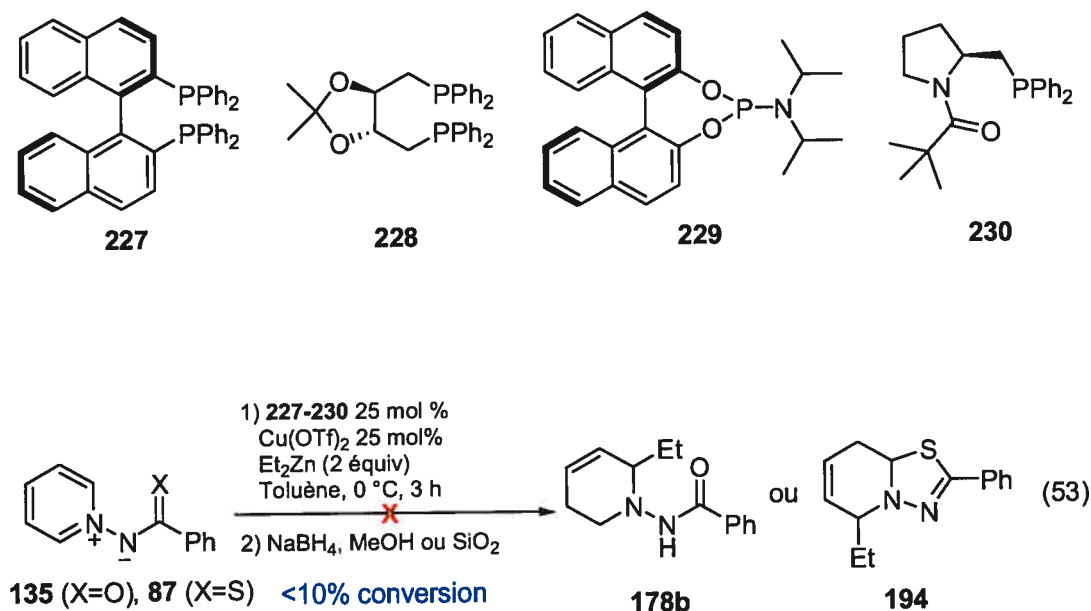
^a Conversions et rendements déterminés par RMN ¹H en utilisant un standard interne.

Nous avons alors décidé de tester un système où la catalyse procède par l'activation par un acide de Lewis. Le système développé par Ohno *et al.*,¹³⁰ utilisant une diamine chirale et une quantité stoechiométrique de tétraisopropoxyde de titane a donc été testé sur **135** et **87**. Encore une fois, aucune accélération n'a été observée avec le système catalytique (Équation 51, 25% conversion), alors que l'addition non catalysée de diéthylzinc aux mêmes température et temps de réaction donne une réactivité similaire (33% conversion). De plus, le produit obtenu lors de l'addition sur **135** ne donne qu'une très modeste énantiosélectivité (6% *ee*). Le même système d'addition appliquée à **87** n'a mené à aucune conversion (Équation 52).





Malgré l'inactivité des ylures **135** et **87** face aux cyanocuprates, nous avons testé les ligands **227**, **228**, **229**¹³¹ et **230**¹³² dans des conditions classiques d'addition d'organozinciques catalysée au cuivre sur **135** et **87** sans succès (Équation 53).



3.4 Conclusions

Nous avons développé un système d'addition de nucléophiles organométalliques sur les ylures de *N*-iminopyridinium. Ces substrats montrent une réactivité et une capacité à diriger les nucléophiles en position 2 sans précédents. Ainsi, quoique qu'ils subissent une addition facile et rapide d'organomagnésiens, ils se montrent non réactifs face à l'addition de diorganozinciques et de cyanocuprates. Ceci nous laisse entrevoir la possibilité d'effectuer des additions sélectives sur des substituants d'un ylure de pyridinium sans toutefois toucher au noyau électrophile.

Afin d'améliorer leur réactivité face à ces nucléophiles, nous avons synthétisé une version soufré de ces ylures. Quoique qu'ils se soient montrés tout aussi non réactifs face aux diorganozinciques et cyanocuprates, leur réactivité particulière nous a permis d'isoler des produits de cyclisation, une forme masquée de la dihydropyridine. Ceci nous laisse entrevoir la possibilité d'utiliser ces derniers dans des méthodologies d'ouverture/addition, donnant accès à des tétrahydropyridines 2,6-disubstituées.

La synthèse d'ylures dérivés d'hétérocycles variés nous a permis en outre d'effectuer l'addition sur l'ylure de *N*-benzoyliminoquinolinium. En plus de permettre une addition propre et rapide d'un nucléophile, nous avons réussi à développer une méthode de réoxydation des produits d'addition, donnant avec d'excellents rendements des ylures de quinolinium 2-substitués.

Nous avons tenté de développer une version diastéréosélective de ce système. L'addition de *n*-PrMgCl sur un ylure de pyridinium chiral dérivé de l'acide camphorique a pu être effectuée avec un rapport diastéréomérique de 84:16. Cependant, l'encombrement stérique de l'auxiliaire empêche le clivage du lien *N-N* et ainsi l'isolement facile de la pipéridine chirale non racémique.

Nous avons finalement effectué quelques essais préliminaires d'additions énantiosélectives. Les différentes méthodes utilisées n'ont cependant mené au mieux qu'à de faibles conversions et excès énantiomériques.

Le prochain chapitre présente la communication qui a résulté des premiers travaux du présent chapitre.

Chapitre 4. Addition de nucléophiles promue par la complexation sur les ylures de *N*-benzoyliminopyridinium

4.1 Introduction

Les résultats contenus dans la publication qui suit se retrouvent dans le chapitre précédent et représentent ce que nous avons publié pour le moment sur nos travaux d'addition de nucléophiles sur les ylures de *N*-iminopyridinium. Ils ont été inclus dans le chapitre précédent afin d'en faciliter la lecture.

4.2 Abstract

Article publié

Complexation Promoted Additions to *N*-Benzoyliminopyridinium Ylides. A Novel and Highly Regioselective Approach to Polysubstituted Piperidines.

Claude Legault and André B. Charette*

Département de Chimie, Université de Montréal, P.O. Box 6128, Station Downtown,
Montréal, Québec, Canada, H3C 3J7. E-mail: [REDACTED]

* Corresponding author. Tel: 514-343-2432. Fax: 514-343-5900

Abstract: Unprecedented regioselectivities were observed for the addition of different organometallic nucleophiles to *N*-benzoyliminopyridinium ylides. Even benzylic and branched aliphatic Grignard reagents, which usually give substantial amounts of 1,4-adducts, showed excellent 1,2-regioselectivities. The electronic nature of the pyridinium ylide is taken into account to explain these results.

Reproduced with permission from Legault, C.; Charette, A. B. *Journal of the American Chemical Society* **2003**, *125*, 6360-6361. Copyright 2003, American Chemical Society

4.3 Article

The piperidine unit is widely found in many natural products and biologically important pharmaceuticals. Extensive reviews describing various strategies for their syntheses and their natural occurrence have been published.^{1,2} One of the most expedient methods to access piperidine subunits has been through addition reactions of nucleophilic reagents to an activated pyridinium moiety. However, this approach is complicated by the multiple electrophilic sites on the ring which generally translate into non-regioselective nucleophilic additions. One way to circumvent this problem is through the use of protecting groups to block undesired electrophilic sites, a methodology that has been exploited by Comins.³ Another approach involves the use of a directing group, allowing for controlled addition to the 2 position. Pioneering work using this strategy has been reported by Marazano.⁴ Recent work in our group has led to the development of a new system for the regio- and stereoselective synthesis of 2-substituted dihydropyridines and piperidines.⁵ While these systems favor the regioselective addition of various nucleophiles to the 2 position, the limitations of this methodology include the incompatibility of 2-substituted pyridine towards the activation conditions and poor regiocontrol with bulky aliphatic and benzylic organometallic reagents. Herein, we report a novel and highly regioselective

¹ Piperidine: a) Laschat, S.; Dickner, T. *Synthesis* **2000**, 1781-1813; b) Mitchinson, A.; Nadin, A. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1* **2000**, 2862-2892.

² Indolizidine/quinolizidine: Michael, J. P. *Nat. Prod. Rep.* **2001**, *18*, 520-542.

³ a) Comins, D. L.; Kuethe, J. T.; Hong, H.; Lakner, F. J. *J. Am. Chem. Soc.* **1999**, *121*, 2651-2652; b) Comins, D. L.; Zhang, Y. *J. Am. Chem. Soc.* **1996**, *118*, 12248-12249; c) Comins, D. L.; Guerra-Weltzien, L. *Tetrahedron Lett.* **1996**, *37*, 3807-3811 d) Comins, D. L.; Joseph, S. P.; Goehring, R. R. *J. Am. Chem. Soc.* **1994**, *116*, 4719-4728.

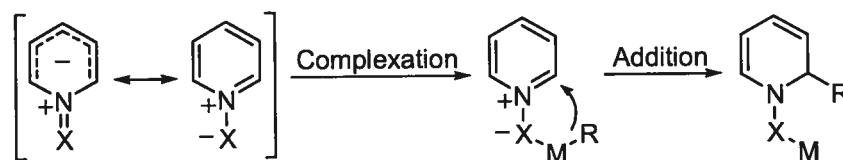
⁴ a) Guilloteau-Bertin, B.; Compère, D.; Gil, L.; Marazano, C.; Das, B. C. *Eur. J. Org. Chem.* **2000**, 1391-1399; b) Génisson, Y.; Marazano, C.; Das, B. C. *J. Org. Chem.* **1993**, *58*, 2052-2057.

⁵ Charette, A. B.; Grenon, M.; Lemire, A.; Pourashraf, M.; Martel, J. *J. Am. Chem. Soc.* **2001**, *123*, 11829-11830.

approach to 2- and 2,6-disubstituted tetrahydropyridines from unsubstituted and 2-substituted pyridinium moieties using *N*-benzoyliminopyridinium ylides.

All the current successful systems rely on classical pyridinium salts, having a dissociated counterion. This anion can serve as a Lewis base to activate the organometallic nucleophile making the directing group on the pyridinium salt less effective. Conversely, the ylides have the counterion directly linked to the pyridinium moiety and our postulate was that this counterion could serve both as a Lewis base and a directing group for the nucleophile. Furthermore, an uncomplexed pyridinium ylide should possess a lower electrophilicity due to the delocalization of the negative charge in the pyridine ring. The complexation of the nucleophile should enhance the electrophilicity of the ring, thus promoting the addition (**Scheme 42**).

Scheme 42. Concept of complexation promoted addition to pyridinium ylides.



Our selection for the nature of X (**Scheme 42**) was based upon the N-X bond strength and its directing ability. Also, following addition it is desirable that the N-X bond be easily cleaved affording the desired piperidines. Pyridine N-oxide was not considered a suitable candidate due to a variety of reports showing rearrangements following addition of a nucleophile.⁶ Instead we focused on *N*-iminopyridinium ylides (X = NR), where modifications of R could tune the reactivity of the pyridinium moiety. Compounds of this type have been used in various rearrangements leading to novel heterocyclic compounds.^{7,8}

⁶ a) Schiess, P.; Monnier, C.; Ringele, P.; Sendi, E. *Helv. Chim. Acta* **1974**, *57*, 1676-1691;

b) Van Bergen, T. J.; Kellogg, R. M. *J. Org. Chem.* **1971**, *36*, 1705-1708.

⁷ a) Tamura, Y.; Ikeda, M. *Adv. Heterocycl. Chem.* **1981**, *29*, 71-137; b) Timpe, H. *J. Adv. Heterocycl. Chem.* **1974**, *17*, 213-253.

An extensive study of the nature of the substituent on the exocyclic nitrogen established that the use of a benzoyl group was optimal. *N*-benzoyliminopyridinium ylide (NAPBz) **135** is rapidly synthesized in excellent yield by benzylation of the commercially available *N*-aminopyridinium iodide.⁹ The *N*-aminopyridinium salts can also be prepared by direct amination of the corresponding pyridine, encompassing a wide variety of pyridines, including 2-substituted ones.^{10,11} NAPBz shows interesting physical and spectroscopic properties.¹² IR spectrum shows the carbonyl stretching band at 1560 cm⁻¹. This value is about 90 cm⁻¹ lower than a corresponding hydrazide. This provides strong evidence for the delocalization of the negative charge into the carbonyl. Further proof of this is illustrated by the X-Ray crystal structure of **135** (Figure 9) with a C-O bond length of 1.247 Å, compared to the corresponding hydrazide (1.219 Å, see supporting info).¹³

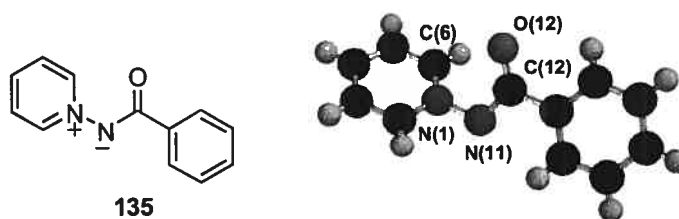


Figure 9. X-ray crystal structure of **135**. Selected bond lengths [Å] and angles [°]: C(12)-O(12) 1.247, C(12)-N(11) 1.335, N(1)-N(11)-C(12) 115.5, C(6)-N(1)-N(11)-C(12), 59.3.

⁸ a) Yeung, J. M.; Corleto, L. A.; Knaus, E. E. *J. Med. Chem.* **1982**, *25*, 191-195; b) Yeung, J. M.; Corleto, L. A.; Knaus, E. E. *J. Med. Chem.* **1982**, *25*, 720-723; c) Knaus, E. E.; Redda, K. *J. Heterocyclic Chem.* **1976**, *13*, 1237-1240.

⁹ *N*-Aminopyridinium iodide is commercially available through Lancaster.

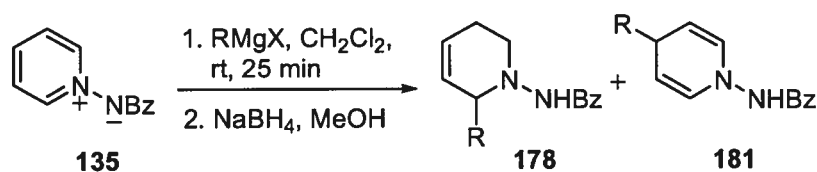
¹⁰ Gösl, R.; Meuwsen, A. *Org. Synth.* **1963**, *43*, 1.

¹¹ Tamura, Y.; Minamikawa, J.; Ikeda, M. *Synthesis* **1977**, 1-17.

¹² NAPBz is a white non-hygroscopic crystalline solid which can be kept for months on the workbench without any noticeable decomposition.

Several Grignard reagents were then added to **135** and these results are summarized in **Table 26**. The addition proceeds smoothly at room temperature within 25 min. Since the dihydropyridines obtained were found to be unstable, they were reduced *in situ* with a methanolic solution of NaBH₄ to afford the 1,2,5,6-tetrahydropyridines in good to excellent yields. The level of regiocontrol was excellent (>95:5) favoring the 1,2-adduct. Particular attention should be given to entries 4, 5, 8 and 9 which are known to be problematic, usually giving predominant 1,4-addition. To our surprise, even the addition of *t*-BuMgCl (entry 5), a typical reagent for 1,4-addition,¹⁴ gave a modest amount of the 1,2-adduct. Lastly, and most importantly is the high regioselectivity obtained in the addition of a benzylic Grignard. It has been shown by Marazano to be a reagent selective for 1,4-addition.^{4a}

Table 26. Formation of 1,2,5,6-tetrahydropyridines.



Entry	RMgX	178/181 ^e	Yield (%)	Product
1	MeMgBr	>95/5	91	178a
2	EtMgBr	>95/5	83	178b
3	<i>n</i> -PrMgCl	>95/5	87	178c
4 ^a	<i>i</i> -PrMgBr	>95/5	81	178d
5	<i>t</i> -BuMgCl	43/57	39 ^f , 28 ^g	178e, 181e
6 ^{a,b}	VinylMgBr	>95/5	77	178f
7	AllylMgBr	>95/5	79	178g
8	BnMgCl	93/7	71	178h
9 ^d	BnMgCl	>95/5	85	178h

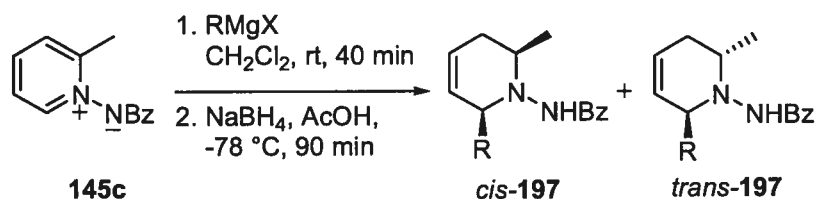
^aReaction performed at -23 °C for 10 h; ^bVinylMgBr/THF; ^cAddition of Grignard was performed at 10 °C; ^dReaction performed in THF; ^eDetermined by ¹H NMR; ^fThe X-ray crystal structure is provided in the supporting information; ^gIsolated yield of **181e**.

¹³ For an extended structural analysis of **135**, see supporting info (**Annexe 5**).

¹⁴ Holm, T. *Acta Chem. Scan.* **1991**, *45*, 276-279.

This methodology can also be applied to 2-substituted pyridines. There are reports of electrophilic activation of the former followed by addition of a nucleophile, however the addition is non-directed and usually results in a mixture of regioisomers.¹⁵ Several Grignard reagents were added to the 2-methyl-*N*-benzoyliminopyridinium ylide **145c** and the results are summarized in **Table 27**.

Table 27. Formation of 2,6-disubstituted 1,2,5,6-tetrahydropyridines.

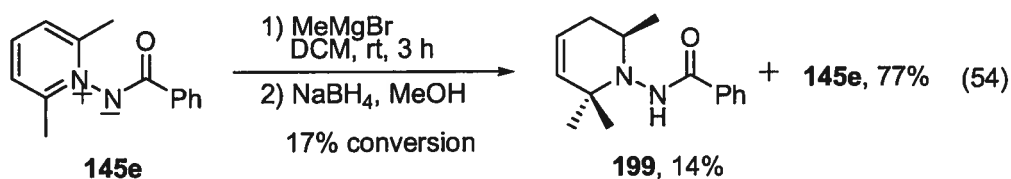


Entry	RMgX	<i>cis/trans</i> ^a	Yield (%) ^b	Products
1	MeMgBr	69/31	86	<i>cis</i> - 195 , <i>trans</i> - 195
2	<i>n</i> -PrMgCl	81/19	85(61)	<i>cis</i> - 196 , <i>trans</i> - 196
3	<i>i</i> -PrMgBr	>95/5	84(84)	<i>cis</i> - 198

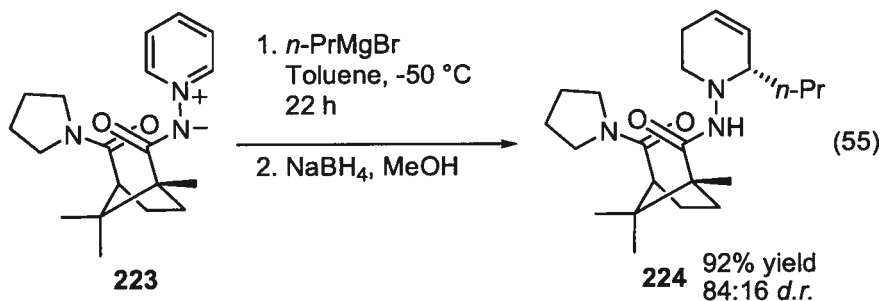
^aRatios were determined by ¹H NMR; ^bCombined yields of the two diastereomers. Isolated yield of the *cis* isomer is shown in parentheses.

¹⁵ a) Brana, M. F.; Morán, M.; Pérez de Vega, M. J.; Pita-Romero, I. *J. Org. Chem.* **1996**, *61*, 1369-1374; b) Brana, M. F.; Morán, M.; Pérez de Vega, M. J.; Pita-Romero, I. *Tetrahedron Lett.* **1994**, *35*, 8655-8658; c) Krow, G. R.; Lee, Y. B.; Raghavachari, R.; Szczepanski, S. W. *Tetrahedron* **1991**, *47*, 8499-8514; d) Yamaguchi, R.; Moriyasu, M.; Yoshioka, M.; Kawanisi, M. *J. Org. Chem.* **1988**, *53*, 3507-3512; e) Yamaguchi, R.; Hata, E.; Matsuki, T.; Kawanisi, M. *J. Org. Chem.* **1987**, *52*, 2094-2096; f) Yamaguchi, R.; Nakazono, Y.; Matsuki, T.; Hata, E.; Kawanisi, M. *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **1987**, *60*, 215-222; g) Krow, G. R.; Cannon, K. C.; Carey, J. T.; Lee, Y. B.; Szczepanski, S. W. *J. Heterocyclic Chem.* **1985**, *22*, 131-135; h) Yamaguchi, R.; Moriyasu, M.; Yoshioka, M.; Kawanisi, M. *J. Org. Chem.* **1985**, *50*, 287-288; i) Comins, D. L.; Brown, J. D. *Tetrahedron Lett.* **1984**, *25*, 3297-3300.

In all cases the regioselectivity was complete favoring the 1,2-adduct. Following the addition, the resulting dihydropyridines were reduced to afford the 2,6-disubstituted tetrahydropyridines, favoring the *cis* isomer in moderate to excellent diastereoselectivities and in high yields. Even addition to 2,6-disubstituted pyridinium ylide showed complete 1,2-regioselectivity (eq 54). The preference for generating a quaternary center in the 2 position is unprecedented and shows the strong directing ability of these pyridinium ylides.



Raney Nickel was shown to efficiently cleave the N-N bond giving access to the corresponding piperidines.¹⁶ It was also possible to cleave the N-N bond while preserving olefin functionalities using lithium in ammonia.¹⁷ Preliminary results of a diastereoselective system are encouraging. The addition of *n*-PrMgBr to chiral pyridinium ylide **223** resulted in complete regioselectivity in 2 position, providing the tetrahydropyridine **224** in 92% yield and 84:16 *d.r.* (eq 55).



¹⁶ Alexakis, A.; Lensen, N.; Tranchier, J.-P.; Mangeney, P.; Dupont-Feneau, J.; Declercq, J. P. *Synthesis* **1995**, 1038-1050; Treatment of *cis*-**196** with HCl/Et₂O afforded (±)-*cis*-2-methyl-6-propylpiperidine hydrochloride **214.HCl** (91%).

¹⁷ Denmark, S. E.; Nicaise, O.; Edwards, J. P. *J. Org. Chem.* **1990**, *55*, 6219-6223; Applying these conditions to **178g** followed by *in situ* trapping with benzyl chloroformate, the corresponding CBz protected tetrahydropyridine was isolated in 87% yield.

In conclusion, we have shown that *N*-benzoyliminopyridinium ylides are promising substrates for the synthesis of polysubstituted piperidines, showing an unprecedented reactivity. The development of an enantioselective version leading to non-racemic piperidines is also currently underway and will be reported in due course.

ACKNOWLEDGMENT This work was supported by the E.W.R. Steacie Fund, the National Science and Engineering Research Council (NSERC) of Canada, Merck Frosst Canada, Boehringer Ingelheim (Canada) and the Université de Montréal. C.L. is grateful to NSERC (PGS A and B) and FCAR (B2) for postgraduate fellowships.

Supporting Information Available: Experimental procedures and spectral data of selected compounds (PDF). This material is available free of charge via the Internet at <http://pubs.acs.org>.

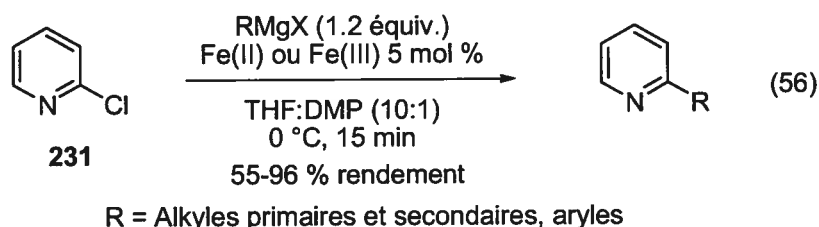
Chapitre 5. Hydrogénation énantiosélective d'ylures de *N*-iminopyridinium catalysée par des complexes d'iridium

5.1 Introduction

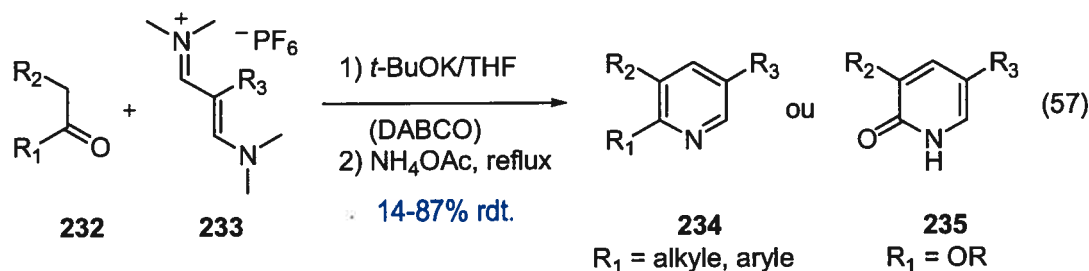
L'hydrogénation asymétrique de pyridines ou de dérivés de celles-ci a toujours été un défi au niveau synthétique, comme nous allons le voir dans les exemples qui suivent. Cependant, la grande variété de pyridines commercialement disponibles et les méthodes récentes de synthèse de pyridines substituées en font une méthode attrayante et rapide pour accéder de façon stéréosélective aux pipéridines polysubstituées.

5.1.1 Méthodes de synthèse de pyridines substituées

Fürstner *et al.* ont récemment rapporté une méthode efficace de couplage croisé d'organomagnésiens avec des chlorures, triflates et tosylates aromatiques catalysée par des sels de fer.¹³³ La méthode fonctionne avec différentes sources de fer peu dispendieuses, aussi bien à l'état d'oxydation 2 (FeCl₂, Fe(acac)₂) que 3 (FeCl₃, Fe(acac)₃, Fe(salen)Cl). Le couplage procède très rapidement avec des organomagnésiens aliphatiques et aromatiques. La méthode a été appliquée à la 2-chloropyridine (**231**) pour donner les pyridines 2-substituées correspondantes avec en général d'excellents rendements (Équation 56).

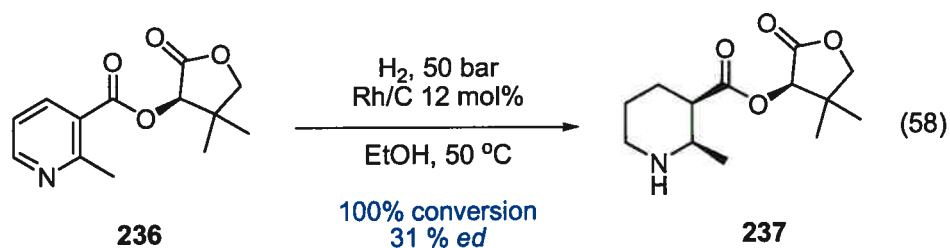


Marcoux *et al.* ont rapporté une méthode de synthèse de pyridines et de 2-pyridones par cyclisation de cétones et d'esters (**232**) avec des sels d'hexafluorophosphate de *N,N*-diméthylaminotriméthinium **233** (Équation 57).¹³⁴ La méthode possède toutefois certaines limitations, tel que des rendements très faibles (14-17% rendement) lorsque $R_2 = H$.

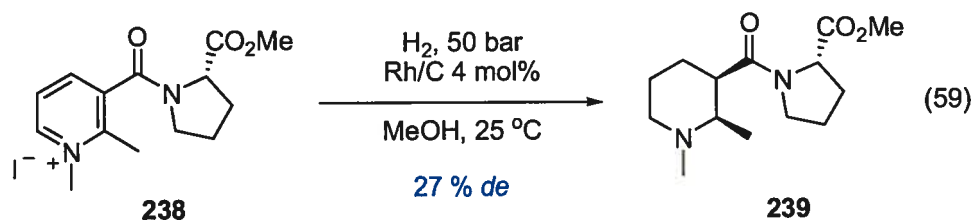


5.1.2 Précédents d'hydrogénations diastéréosélectives

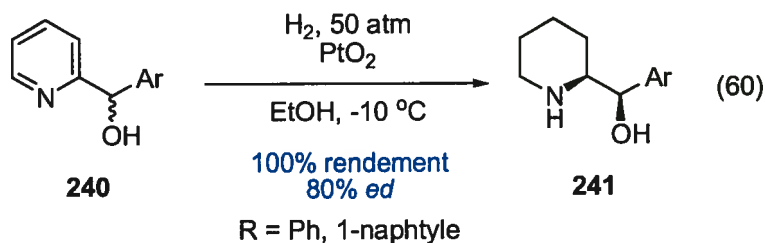
Le développement de méthodes d'hydrogénation asymétrique de pyridines n'a mené à ce jour qu'à très peu de systèmes efficaces. Concernant les méthodologies d'hydrogénation diastéréosélectives, Besson *et al.* ont rapporté l'hydrogénation du dérivé nicotinate **236** à l'aide de rhodium supporté sur du charbon et n'ont obtenu qu'un faible excès diastéréomérique sur le produit *cis*, obtenu presque exclusivement ($\sim 3\%$ *trans*).¹³⁵ Plusieurs catalyseurs, auxiliaires chiraux et conditions réactionnelles furent testés, sans succès. Les rendements de réaction ne sont pas rapportés (Équation 58).



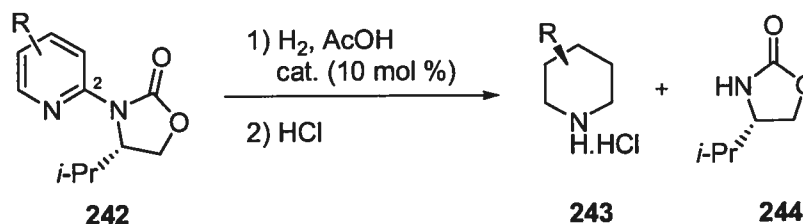
Ils ont de plus rapporté un exemple d'hydrogénation de pyridinium, où l'auxiliaire utilisé est l'ester méthylique de la proline, sans toutefois obtenir une diastéréosélectivité plus élevée (Équation 59). Lorsque la pyridine correspondante est hydrogénée sous les mêmes conditions, ils obtiennent cependant une moins bonne sélectivité (16% *ed*).^{135a}



Solladié-Cavallo *et al.* ont rapporté l'hydrogénation de pyridines 2-substituées de type **240** avec de meilleures diastéréosélectivités. Suivant l'hydrogénation, **241** peut être purifié par recristallisation pour l'obtenir à 100% *ed*.¹³⁶ L'étendue de la méthodologie n'a pas été étudiée et il est à noter que les pyridines utilisées sont racémiques et que les pipéridines obtenues **241** doivent être résolues par HPLC préparatif chiral (Équation 60).



Il n'y a que récemment que Glorius *et al.* ont rapporté un système avec une étendue acceptable et de bonnes sélectivités.¹³⁷ La chiralité est induite par une oxazolidinone chirale en position 2 qui est clivée durant le processus d'hydrogénation. L'hydrogénation est effectuée à l'aide de catalyseurs hétérogènes. La méthode fonctionne sur une variété de pyridines ce qui permet d'obtenir des pipéridines 2, 3 et 2,3-disubstituées avec en général d'excellents énantiosélectivités et rendements (Tableau 28). Suite à l'hydrogénation, l'auxiliaire **244** peut être récupéré dans un bon rendement (88%).

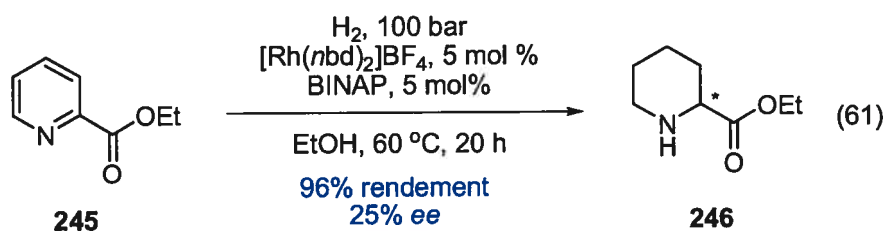
Tableau 28. Hydrogénation diastéréosélective de pyridines développée par Glorius *et al.*^a

Entrée	R	Catalyseur	Rdt. (%)	ee (%)
1	6-Me	Pd(OH) ₂ /C	93	91
2 ^b	6- <i>n</i> Pr	Pd(OH) ₂ /C	95	95
3	6-CHO	Pd(OH) ₂ /C	64 ^c	97
4	5-Me	Pd(OH) ₂ /C	90	98
5 ^b	5-CF ₃	Pd(OH) ₂ /C	93	95
6 ^b	5-CONMe ₂	Pd(OH) ₂ /C	92	85
8	3-Me	Rh/C	100	4
9 ^b	5,6-(CH ₂) ₄	Rh/Pd/C	94 ^d	96
10	4-Me-5,6-(CH ₂) ₄	Rh/Pd/C	92 ^d	94

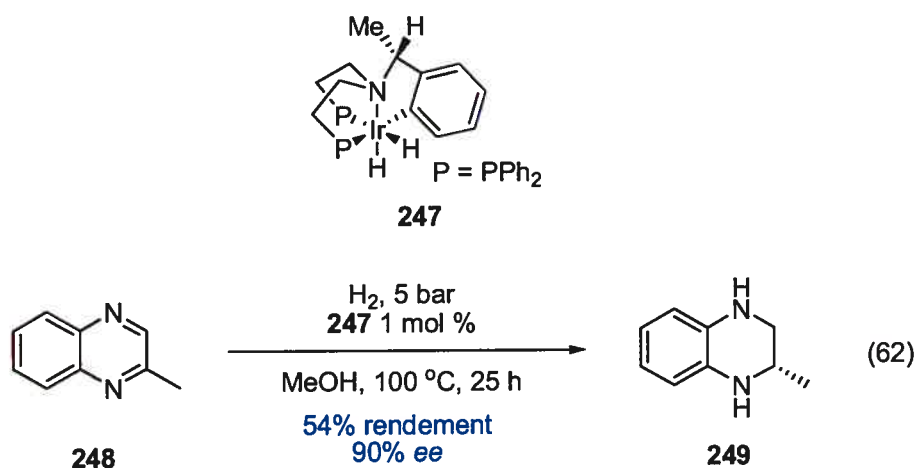
^a Réaction effectuée à 25 ou 40 °C pendant 20 heures sur une échelle de 2 mmol [0.13 M]. ^b L'auxiliaire dérivé de la *i*-leucinol a été utilisé au lieu de l'auxiliaire dérivé du valinol. ^c R = CH₂OH suite à l'hydrogénation. ^d Syn/Anti > 100:1.

5.1.3 Précédents d'hydrogénations énantiosélectives

Le nombre d'exemples d'hydrogénations énantiosélectives est encore moins élevé et à ce jour, aucun système ne permet d'obtenir des bonnes énantiosélectivités pour une gamme de dérivés pyridines. Alors que les méthodes précédentes, utilisant des catalyseurs hétérogènes, ne donnaient que de très faibles énantiosélectivités (<6% ee),¹³⁸ Studer *et al.* ont récemment rapporté l'hydrogénation homogène, utilisant un catalyseur cationique de rhodium, du nicotinate d'éthyle **245**.¹³⁹ L'hydrogénation procède facilement pour donner la piperidine **246** correspondante avec un excellent rendement, mais un excès énantiomérique modeste de 25% (Équation 61). C'est toutefois le meilleur résultat obtenu à ce jour pour les pyridines. Un système utilisant un catalyseur de palladium chiral lié à de la silice mésoporeuse a permis d'hydrogéner la même pyridine avec 50% de conversion et un excès énantiomérique de 17%.¹⁴⁰



D'autres systèmes énantiosélectifs catalytiques ont été développés, mais appliqués à des hétérocycles autres que les pyridines. Bianchini *et al.* ont rapporté l'hydrogénation de la 2-méthylquinoxaline **248** à l'aide du catalyseur d'iridium **247**.¹⁴¹ L'énantiosélectivité observée est excellente. Le système n'a toutefois été appliqué qu'à ce substrat et la réaction nécessite une température élevée (Équation 62).



Récemment, Zhou *et al.* ont rapporté l'hydrogénation hautement énantiosélective de quinolines.¹⁴² Le système utilise un catalyseur d'iridium, la bisphosphine chirale MeO-Biphep (**250**) et nécessite comme additif l'iode. La méthode tolère une très grande variété de substituants en position 2 de la quinoline et donne en général de très bons rendements et excès énantiomériques (Tableau 29).

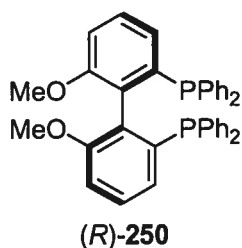
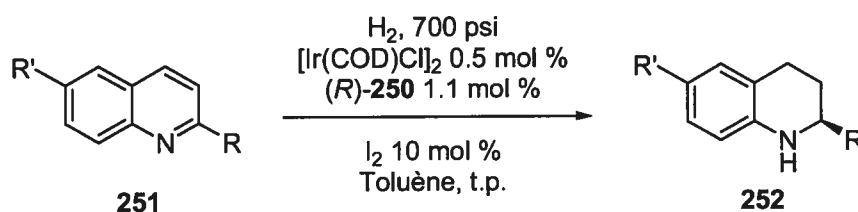


Tableau 29. Hydrogénation énantiosélective de quinolines développée par Zhou *et al.*

Entrée	R'	R	Rdt. (%)	ee (%) ^a
1	H	Me	94	94
2	F	Me	88	96
3	Me	Me	91	91
4	OMe	Me	89	84
5	H	Et	88	96
6	H	<i>n</i> -Pr	92	93
7	H	<i>n</i> -Bu	86	92
8	H	<i>n</i> -Pentyle	92	94
9	H	Phénéthyle	94	93
10	H	-CH ₂ C(Me) ₂ OH	87	94 (<i>S</i>)
11	H	Ph	95	72 (<i>S</i>)

^a À moins d'être indiqué, la configuration absolue du produit formé est (*R*).

5.2 Objectifs de recherche

Dans le but de développer une méthodologie de synthèse de pipéridines stéréosélective, rapide et efficace, nous avons donc considéré d'effectuer l'hydrogénation asymétrique de dérivés de pyridine. Comme il en sera discuté dans la publication qui suit, nous avons atteint cet objectif à l'aide des ylures de *N*-iminopyridinium. Tel que décrit au chapitre 2, nous avons développé une méthode rapide et efficace de synthèse des ylures de *N*-benzoyliminopyridinium à partir d'une grande variété de pyridines, rendant la présente méthode encore plus attrayante. Suite à une optimisation du catalyseur, nous avons réussi à obtenir pour la première fois à ce jour de bonnes énantiosélectivités de façon catalytique pour l'hydrogénation d'une gamme de dérivés pyridines.

5.3 Abstract

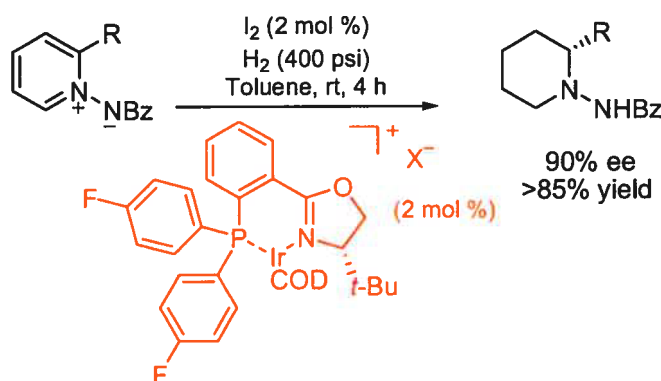
Article soumis

Catalytic Asymmetric Hydrogenation of *N*-Iminopyridinium Ylides: Expedient Approach to Enantioenriched Substituted Piperidine Derivatives

Claude Y. Legault and André B. Charette*

Département de Chimie, Université de Montréal, P.O. Box 6128, Station Downtown,
Montréal, Québec, Canada, H3C 3J7. [REDACTED] [REDACTED]

* Corresponding author. Tel: 514-343-2432. Fax: 514-343-5900



Abstract: We have developed an efficient catalytic enantioselective hydrogenation of pyridine derivatives. Enhanced reactivity was possible by an optimization of the electronic properties of the catalyst through ligand modification. This methodology shows the particular reactivity of *N*-iminopyridinium ylides that provides access to substituted piperidines in good enantiomeric excesses.

Reproduced with permission from *Journal of the American Chemical Society*, submitted for publication. Unpublished work copyright 2005, American Chemical Society

5.4 Article

Since the piperidine unit is an extremely important pharmacophore present in many natural and synthetic bioactive compounds, numerous methodologies have been developed to access them.¹ Recently, our group became interested in the asymmetric synthesis of these chiral building blocks using nucleophilic addition to pyridinium salts² and *N*-benzoyliminopyridinium ylides.³ Although the methods are quite successful, the regioselectivity of attack of the nucleophile is critical and can lead to multiple regioisomers in some cases.

The wide spectrum of structurally diverse commercially available substituted pyridines and the numerous methods to generate them⁴ led us to investigate the asymmetric catalytic hydrogenation of pyridine derivatives to access enantiomerically enriched piperidine derivatives. This has been a long-standing problem in synthesis and it is only recently that an efficient chiral auxiliary-based method was developed by Glorius.^{5,6}

¹ For reviews on the synthesis of piperidines, see: (a) Buffat, M. G. P. *Tetrahedron* **2004**, *60*, 1701-1729. (b) Felpin, F.-X.; Lebreton, J. *Eur. J. Org. Chem.* **2003**, 3693-3712. (c) Weintraub, P. M.; Sabol, J. S.; Kane, J. M.; Borcharding, D. R. *Tetrahedron* **2003**, *59*, 2953-2989. (d) Laschat, S.; Dickner, T. *Synthesis* **2000**, 1781-1813. (e) Mitchinson, A.; Nadin, A. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1* **2000**, 2862-2892.

² (a) Lemire, A.; Grenon, M.; Pourashraf, M.; Charette, A. B. *Org. Lett.* **2004**, *6*, 3517-3520. (b) Charette, A. B.; Grenon, M.; Lemire, A.; Pourashraf, M.; Martel, J. *J. Am. Chem. Soc.* **2001**, *123*, 11829-11830.

³ Legault, C.; Charette, A. B. *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, *125*, 6360-6361.

⁴ (a) Fürstner, A.; Leitner, A.; Méndez, M.; Krause, H. *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, *124*, 13856-13863. (b) Fürstner, A.; Leitner, A. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2002**, *41*, 609-612. (c) Marcoux, J.-F.; Marcotte, F.-A.; Wu, J.; Dormer, P. G.; Davies, I. W.; Hughes, D.; Reider, P. J. *J. Org. Chem.* **2001**, *66*, 4194-4199.

⁵ Glorius, F.; Spielkamp, N.; Holle, S.; Goddard, R.; Lehmann, C. W. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2004**, *43*, 2850-2852.

⁶ Other examples of diastereoselective hydrogenation of pyridines: (a) Solladié-Cavallo, A.; Marsol, C.; Yaakoub, M.; Azyat, K.; Klein, A.; Roje, M.; Suteu, C.; Freedman,

Although the asymmetric hydrogenation of quinoline derivatives is feasible in high ee's,⁷ the only known examples of catalytic asymmetric hydrogenation of substituted pyridines are rare, limited in scope and give modest enantioselectivities (<30% ee).⁸ In this communication, we wish to report our initial findings on the development of the first highly enantioselective catalytic asymmetric hydrogenation of *N*-acyliminopyridinium ylides.

Since the iridium-catalyzed hydrogenation of imines is among the best catalytic system for the reduction of imines⁹ we decided to initially focus our attention on these complexes to test the reactivity of different pyridine derivatives. The preliminary catalyst screening indicated that among compounds **253-255** and **145c**, only pyridinium **145c**¹⁰ was hydrogenated (>95% conversion) upon treatment with H₂ (550 psi) and the iridium catalyst ([Ir(COD)Cl]₂ (1.2 mol%), BINAP (2.6 mol%), I₂ (8 mol%), CH₂Cl₂, rt, 20 h).

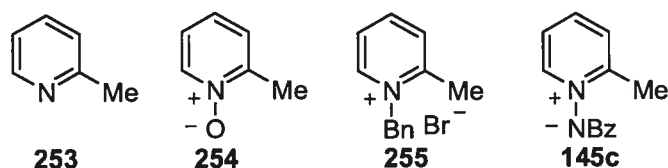
T. B.; Cao, X.; Nafie, L. A. *J. Org. Chem.* **2003**, *68*, 7308-7315. (b) Douja, N.; Malacea, R.; Banciu, M.; Besson, M.; Pinel, C. *Tetrahedron Lett.* **2003**, *44*, 6991-6993. (c) Douja, N.; Besson, M.; Gallezot, P.; Pinel, C. *J. Mol. Cat. A* **2002**, *186*, 145-151. (d) Steiner, H.; Giannousis, P.; Pische-Jacques, A.; Blaser, H.-U. *Top. Catal.* **2000**, *13*, 191-194.

⁷ (a) Lu, S.-M.; Han, P.-Y.; Zhou, Y.-G. *Adv. Synth. Cat.* **2004**, *346*, 909-912. (b) Wang, W.-B.; Lu, S.-M.; Yang, P.-Y.; Han, P.-Y.; Zhou, Y.-G. *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, *125*, 10536-10537.

⁸ (a) Raynor, S. A.; Thomas, J. M.; Raja, R.; Johnson, B. F. G.; Belle, R. G.; Mantle, M. D. *Chem. Commun.* **2000**, 1925-1926. (b) Studer, M.; Wedemeyer-Exl, C.; Spindler, F.; Blaser, H.-U. *Monatsh. Chem.* **2000**, *131*, 1335-1343. (c) Blaser, H.-U.; Höning, H.; Studer, M.; Wedemeyer-Exl, C. *J. Mol. Cat. A* **1999**, *139*, 253-257.

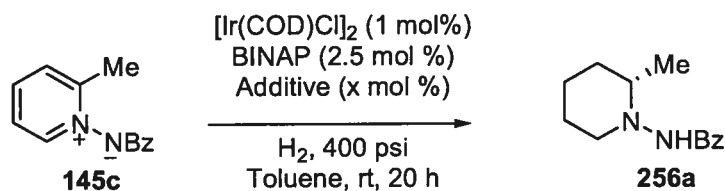
⁹ Recent examples: (a) Solinas, M.; Pfaltz, A.; Cozzi, P. G.; Leitner, W. *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, *126*, 16142-16147. (b) Dorta, R.; Brogini, D.; Stoop, R.; Rügger, H.; Spindler, F.; Togni, A. *Chem. Eur. J.* **2004**, *10*, 267-278. (c) Guiu, E.; Munoz, B.; Castillon, S.; Claver, C. *Adv. Synth. Cat.* **2003**, *345*, 169-171. (d) Cozzi, P. G.; Menges, F.; Kaiser, S. *Synlett* **2003**, 833-836. (e) Blaser, H.-U. *Adv. Synth. Cat.* **2002**, *344*, 17-31. (f) Xiao, D.; Zhang, X. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2001**, *40*, 3425-3428.

¹⁰ For the synthesis of the starting material, see: Legault, C.; Charette, A. B. *J. Org. Chem.* **2003**, *69*, 7119-7122 and references cited therein.



As outlined in **Table 30**, the effect of added iodine is very important in this reaction. We believe it mainly serves as an oxidizing agent to convert an Ir(I) species to the active Ir(III) catalyst. It has been already reported that Ir(III) catalysts are quite efficient in the hydrogenation of imines.^{9b,e,f} While TBAI has been previously used as an activator of Ir(I) catalysts,^{9c,11} no noticeable improvement in the catalytic activity was observed in our case indicating that oxidation of the metal is probably initially involved. Replacement of the [Ir(COD)Cl]₂ by [Rh(COD)Cl]₂ renders the system completely inactive. Attempts at generating directly an active Ir(III) complex from IrCl₃ failed. In addition, several other complexes were tested (Ru•BINAP, etc.) and they all proved to be either inactive or not as active.

Table 30. Effect of additives in the hydrogenation.



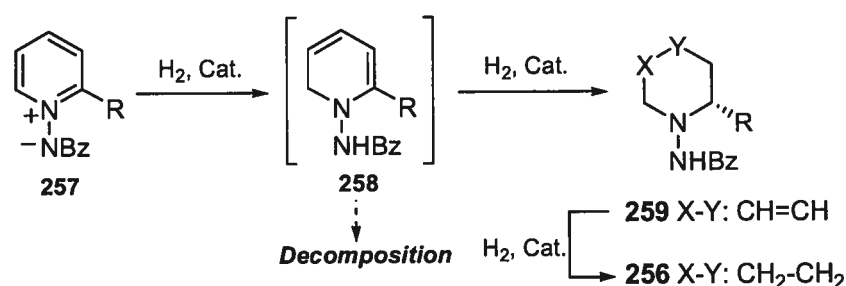
Entry	Additive	x (mol %)	Conv. (%) ^a	ee 256a (%) ^b
1	None	-	24	8
2	TBAI	5	45	8
3	I ₂	2	>95 (86)	13
4	I ₂	10	94	9
5	I ₂	50	<5	-

^aConversions were determined by ¹H NMR, isolated yield shown in parentheses. ^bEnantiomeric excesses were determined by HPLC using a chiral stationary phase. The absolute stereochemistry was determined by derivatization (see supporting information for details).

¹¹ (a) Morimoto, T.; Nakajima, N.; Achiwa, K. *Synlett* **1995**, 748-750. (b) Morimoto, T.; Nakajima, N.; Achiwa, K. *Chem. Pharm. Bull.* **1994**, *42*, 1951-1953.

An extensive screening of different ligands¹² based on the above protocol led to the finding that iridium complexes derived from Pfaltz's¹³ phosphinoxazolines (PHOX) ligands proved to be the most promising in terms of enantioselectivities (Table 2, entry 1). However, although the starting materials were completely consumed, the yields of isolated products **256** were highly variables. Our previous work on the addition of nucleophiles to pyridinium ylides³ and a closer look at the reaction process led us to conclude that the rate of hydrogenation of the dihydropyridine intermediate **258** to tetrahydropyridine **259** was critical to prevent its decomposition and observing high yields for this reaction (Scheme 43).

Scheme 43. Hydrogenation problematic.



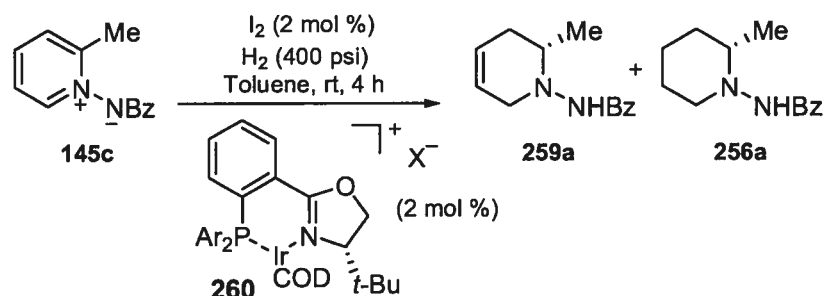
To resolve this issue, we optimized the catalyst structure by fine-tuning the electronic properties of the phosphine substituents on the ligand and by changing the nature of the counter-ion of the metal complex (Table 31). We screened a variety of counter-ions (BF₄, OTf, CF₃CO₂) and found that a cationic species bearing the tetrakis(3,5-bis(trifluoromethyl) phenyl)borate (BArF) counter-ion was superior (entries 1 and 2).¹² The use of a bulkier phosphine (entry 3) led to a dramatic decrease of reactivity and almost no conversion. Although the effect on the enantioselectivity was minimal, the use of moderately electron-withdrawing substituents led to an increase in yields (entries 5 and 6),

¹² See Supporting Information for further details.

¹³ Helmchen, G.; Pfaltz, A. *Acc. Chem. Res.* **2000**, *33*, 336-345.

the *p*-fluoro derivative being optimal. However, in all the cases there is a noticeable amount of remaining tetrahydropyridine **259a** upon reducing **145c**, even with prolonged reaction times. This can be attributed to a slower hydrogenation rate of the isolated double bond and the inactivation of the catalyst by formation of a hydride bridged iridium trimer.¹⁴

Table 31. Catalyst optimization.^a



Entry	Ar (cat.)	Conv. (%) ^b	259a/256a ^b	Yield (%) ^c	ee 256a (%) ^d
1 ^e	Ph (260a)	>95	9/91	82	68
2	Ph (260b)	>95	11/89	89	87
3	<i>o</i> -Tolyl (260c)	10	-	<5	-
4	<i>p</i> -OMe (260d)	>95	13/87	83	84
5	<i>p</i> -F (260e)	>95	13/87	>95	90
6	<i>p</i> -CF ₃ (260f)	>95	12/88	>95	81
7	C ₆ F ₅ (260g)	59	7/93	20	4

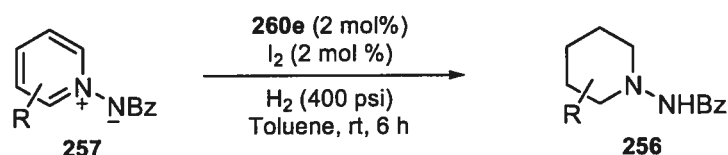
^aUnless otherwise stated X = BArF tetrakis(3,5-bis(trifluoromethyl) phenyl)borate. ^bConversions and ratios were determined by ¹H NMR. ^cYields of **259a+256a** determined by ¹H NMR using an internal standard. ^dReported after hydrogenation of **259a** to **256a**. ^eX = Cl.

Using the optimized catalyst and procedure, we proceeded to explore the scope and limitation of the methodology. We submitted different substituted *N*-benzoyliminopyridinium ylides to the hydrogenation conditions and the results are

¹⁴ (a) Smidt, S. P.; Pfaltz, A.; Martinez-Viviente, E.; Pregoson, P. S.; Albinati, A. *Organometallics* **2003**, *22*, 1000-1009. (b) Chodosh, D. F.; Crabtree, R. H.; Felkin, H.; Morehouse, S.; Morris, G. E. *Inorg. Chem.* **1982**, *21*, 1307-1311.

summarized in **Table 32**. Although for every substrate the conversions were complete, in some cases small quantities of the remaining tetrahydropyridine were detected. To avoid this, we proceeded to hydrogenate the crude mixture over Pd/C.¹²

Table 32. Hydrogenation of *N*-benzoyliminopyridinium ylides.



Entry	R	Yield 256 (%) ^a	ee 256 (%) ^b	products
1	2-Me (145c)	98 (84)	90 (97)	256a
2	2-Et (257b)	96 (78)	83 (94)	256b
3 ^c	2-Et (257b)	60	78	256b
4	2- <i>n</i> Pr (257c)	98 (75)	84 (95)	256c
5	2-Bn (257d)	97	58	25d
6 ^c	2-Bn (257d)	65	50	256d
7	2-CH ₂ OBn (257e)	85	76	256e
8	2-(CH ₂) ₃ OBn (257f)	88	88	256f
9	2,3-Me ₂ (257g)	91 [>95:5]	54	256g
10	2,5-Me ₂ (257h)	92 [57/43]	86/84	256h, 256h'

^aIsolated yield after recrystallization is shown in parentheses, diastereomeric ratios are shown in brackets.

^bDetermined by HPLC. Enantiomeric excesses after recrystallization is shown in parentheses. ^cCatalyst **260b** was used.

In most cases, the yields obtained are excellent, indicating that a fast and efficient hydrogenation of the key dihydropyridine intermediate takes place. This is in sharp contrast with the results obtained with the unoptimized catalyst **260b** (entries 3 and 6), where a drop in yields and enantioselectivities was observed. These findings clearly demonstrate the importance of the electronic properties of the ligand in this reaction. Pyridinium ylide **257g** afforded only the *cis* diastereomer albeit in low enantioselectivities. It appears that the

substitution at the 3-position is detrimental to the enantioselectivities with this catalytic system.¹⁵ The low diastereoselectivity observed for substrate **257h**, however, tends to indicate that the enantioselectivity for the hydrogenation of a substituted tetrahydropyridine **7** is low. It is also noteworthy to mention that the reduced products are highly crystalline solids that can easily be enriched by single recrystallization from boiling ethyl acetate (entries 1, 2 and 4). Finally, the hydrogenation adducts obtained can be converted to the corresponding piperidine derivatives by a facile N-N bond cleavage using either Raney Nickel^{3,16} or lithium in ammonia.^{3,17}

In conclusion, we have developed an efficient catalytic enantioselective hydrogenation of pyridine derivatives. Enhanced reactivity was possible by an optimization of the electronic properties of the catalyst through ligand modification. We are currently investigating the mechanistic aspects of the hydrogenation process as well as improving the scope and limitations of the system through novel ligand design.

Acknowledgment. This work was supported by the National Science and Engineering Research Council (NSERC) of Canada, Merck Frosst Canada, Boehringer Ingelheim (Canada), and the Université de Montréal. C.Y.L. is grateful to NSERC (PGS A and B) and FCAR (B2) for postgraduate fellowships.

Supporting Information Available: Experimental procedures and spectral data of selected compounds (PDF). This material is available free of charge via the Internet at <http://pubs.acs.org>.

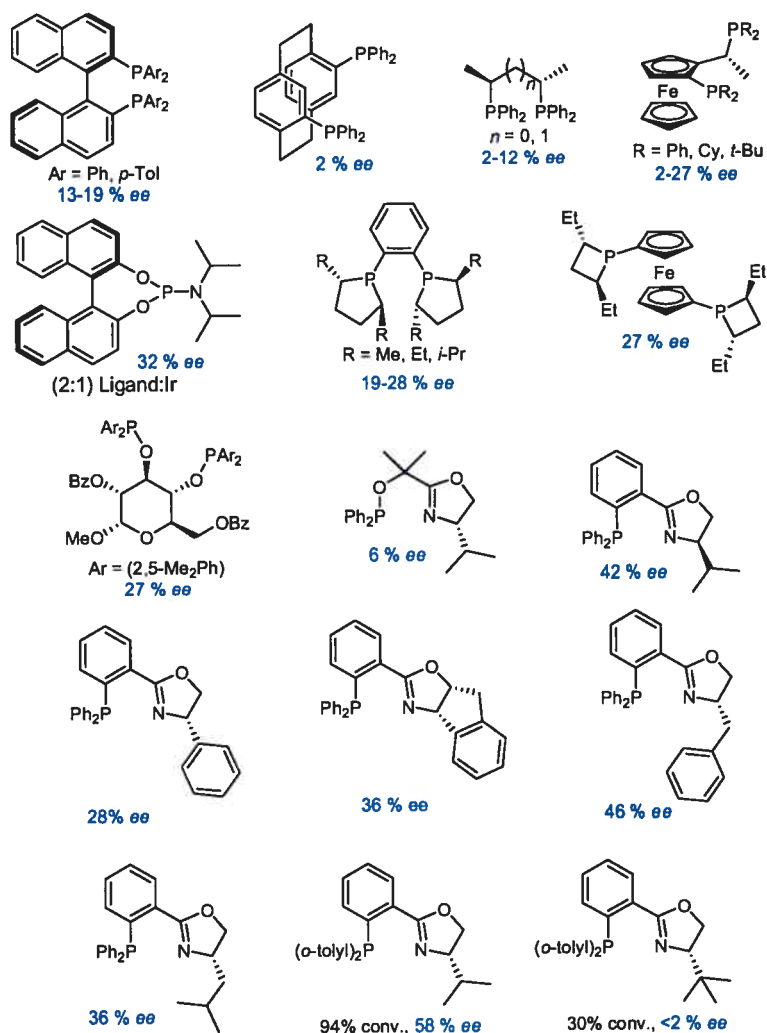
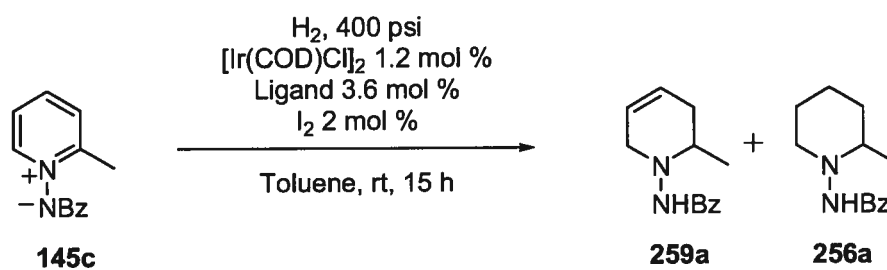
¹⁵ The hydrogenation of the 3-methylpyridinium ylide led to a low yield and low enantiocontrol.

¹⁶ Alexakis, A.; Lensen, N.; Tranchier, J.-P.; Mangeney, P.; Dupont-Feneau, J.; Declercq, J. P. *Synthesis* **1995**, 1038-1050.

¹⁷ Denmark, S. E.; Nicaise, O.; Edwards, J. P. *J. Org. Chem.* **1990**, *55*, 6219-6223.

5.5 Supplementary information

Figure 10. Ligand screening.



Feringa's phosphoramidite was shown to be effective at 2:1 ligand:Ir ratio.

Table 33. Effect of counterion exchange.

Entry	X	Y (mol %)	Conv (%)	ee 256a (%)
1	-	0	>95	68
2	F ₃ CCO ₂	4.2	>95	55
3	F ₃ CCO ₂	8.4	>95	34
4	F ₃ CCO ₂	12.6	>95	6
5	F ₃ CSO ₃	4.2	>95	60
6	F ₃ CSO ₃	8.4	>95	77
7	F ₃ CSO ₃	12.6	Decomp.	-

Entry 6, which resulted in the formation of a grey precipitate, led us to believe, due to the enhanced enantioselectivity, that a cationic catalyst was generated and was more effective. We tested [Ir(COD)₂]₂BF₄ and found that it was rapidly deactivated, leading to inefficient hydrogenation. Based on the work of Pfaltz, we chose to use catalysts with the BARF counter ion.

Chapitre 6. Optimisation et étude mécanistique du système d'hydrogénation énantiosélective

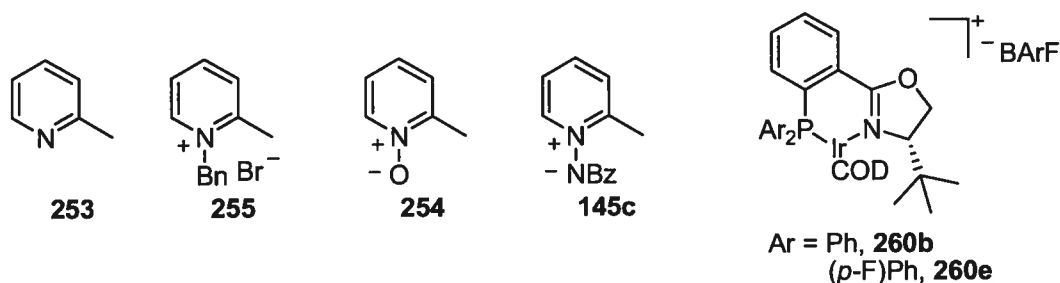
6.1 Introduction

6.1.1 Objectif de recherche

Nous avons vu au chapitre précédent le développement d'une nouvelle méthodologie d'hydrogénation énantiosélective catalysée par des complexes cationiques d'iridium. Alors qu'une certaine optimisation est décrite dans ce dernier, d'autres études ont été effectuées sur ce système afin de mieux comprendre les espèces actives ainsi qu'améliorer les énantiosélectivités obtenues. Ces résultats seront décrits et discutés dans le présent chapitre.

6.1.2 Discussion au niveau de la réactivité des ylures de *N*-iminopyridinium

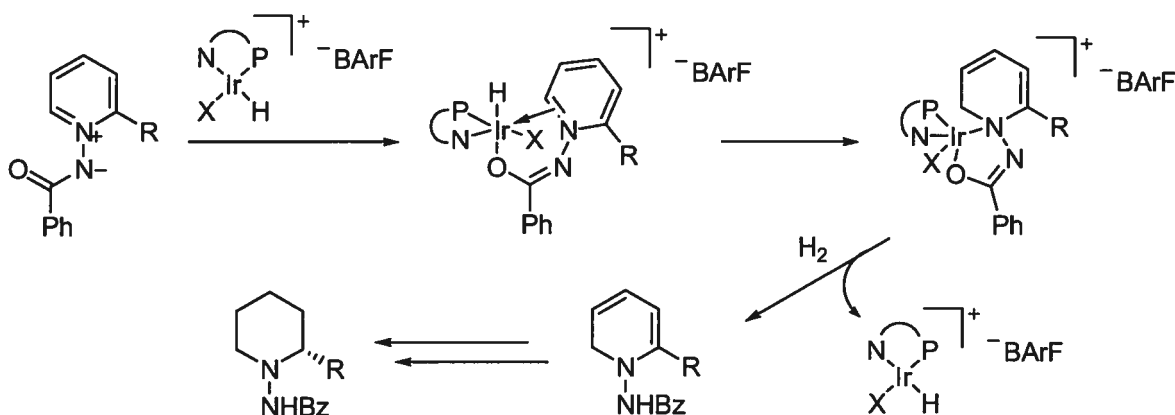
Un point qui n'a pas été adressé clairement au chapitre précédent mérite un peu plus d'attention. En effet, nous avons vu que l'ylure **145c** présente une réactivité notable face aux conditions initiales utilisées, alors que les autres espèces testées, **253**, **253.HCl**, **255** et plus notablement **254** n'ont montré absolument aucune réactivité.



Considérant la nature aromatique du noyau pyridine,¹⁴³ nous pouvons supposer que l'étape critique quant à l'hydrogénation de ces composés consiste premièrement au bris de l'aromaticité par l'hydrogénation d'un premier double lien du cycle. Alors que certains catalyseurs hétérogènes sont assez puissants pour effectuer la déaromatization, comme il a été décrit au chapitre 5, le catalyseur homogène d'iridium **260a** que nous avons utilisé ne

montrait pas cette réactivité à l'exception de son utilisation sur **145c**. En se basant sur les travaux d'hydrogénation utilisant les catalyseurs cationiques, nous croyons que cette réactivité particulière est due à la nature du groupement sur l'azote exocyclique. Par sa position plus éloignée du cycle aromatique, il permet une chélation de l'iridium à celui-ci et favorise une première hydrogénation (**Schéma 44**).

Schéma 44. Facilitation de l'hydrogénation induite par la complexation.



Plusieurs méthodologies d'hydrogénation existantes, comme par exemple celle d'énamides, supportent ce mode de complexation.¹⁴⁴ Noyori a d'ailleurs démontré qu'une double complexation entre le carbonyle et le double lien de l'énamide était nécessaire pour obtenir une bonne réactivité (**Figure 11**).¹⁴⁵ Le système d'hydrogénation de *N*-benzoyl hydrazones catalysée par le complexe de rhodium cationique **263** développé par Burk *et al.*,¹⁴⁶ se rapproche le plus de notre cas et procède présumément par le chélate **264** (**Schéma 45**).

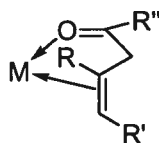
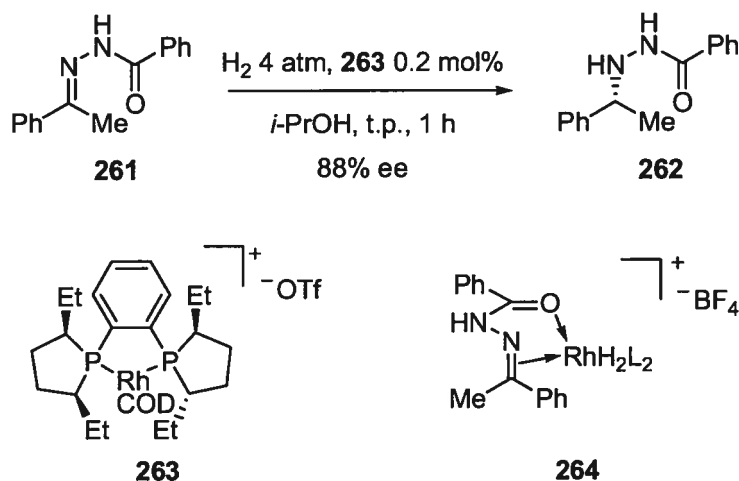


Figure 11. Mode de complexation général dans l'hydrogénation d'énamides.

Schéma 45. Hydrogénation énantiosélective de *N*-benzoyl hydrazones développée par Burk *et al.*



Ce qui vient d'être décrit ne permet cependant en rien de déterminer les modes de complexation et les facteurs impliqués quant à l'hydrogénation des autres doubles liens de la dihydropyridine formée.

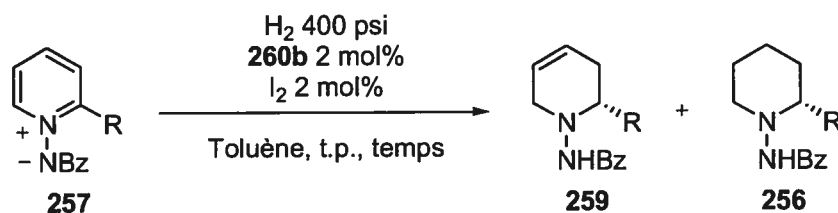
6.2 Développement de l'hydrogénation énantiosélective d'ylures de *N*-iminopyridinium catalysée par des complexes d'iridium cationiques

6.2.1 Problèmes de racémisation et étude spectroscopique de la nature du précatalyseur

À un stade du développement du système d'hydrogénation, la procédure standard consistait à ajouter l'iode, en quantité stoechiométrique par rapport au complexe, et d'utiliser immédiatement la solution résultante pour effectuer l'hydrogénation. Bien que cette procédure ne semblait causer aucun problème au niveau de l'ylure **145c**, lorsque nous avons appliqué celle-ci aux ylures **257b** et **257d**, nous avons constaté une énantiosélectivité peu élevée pour **256b**, alors que le produit d'hydrogénation **256d** était racémique. Afin de déterminer les causes de ces résultats, nous avons effectué des hydrogénations avec des temps de réaction plus courts pour les ylures **145c**, **257b** et **257d** (Tableau 34). Nous avons alors constaté que dans tous les cas, en allongeant le temps de réaction, une diminution des

énantiosélectivités était observée. Dans le cas de **145c**, la baisse observée fut faible (entrées 1 à 3), mais pour **257b** l'effet est notable (entrées 4 à 7) alors que **257d** montre une racémisation complète (entrées 8 à 11).

Tableau 34. Effet des temps de réaction sur les énantiosélectivités.



Entrée	R	Temps (h)	Conversion (%) ^a	Ratio(259 : 256) ^a	ee 256 (%) ^b
1	Me (145c)	1	>95	11:89	80 (256a)
2	Me (145c)	2.5	>95	17:83	79 (256a)
3	Me (145c)	19	>95	12:88	75 (256a)
4	Et (257b)	0.25	81	5:95	74 (256b)
5	Et (257b)	1	95	<5:95	69 (256b)
6	Et (257b)	2.5	>95	5:95	45 (256b)
7	Et (257b)	13	>95	5:95	16 (256b)
8	Bn (257d)	0.25	83	5:95	27 (256d)
9	Bn (257d)	1	>95	6:94	24 (256d)
10	Bn (257d)	2.5	>95	8:92	9 (256d)
11	Bn (257d)	13	>95	6:94	0 (256d)

^a Ratio et conversion déterminés par RMN ¹H; ^b Déterminé par HPLC après hydrogénation de **259** en **256**.

À la vue de ces résultats, nous avons décidé d'étudier la cinétique de réaction de l'iode avec le catalyseur **260b** afin de déterminer si ce problème de racémisation était dû à une quantité d'iode non réagi.

6.2.2 Étude spectroscopique de la réaction du catalyseur et de l'iode

Nous avons premièrement voulu observer la nature des espèces formées suivant l'addition d'iode au catalyseur d'iridium. Nous avons donc traité à la température

de la pièce le catalyseur **260b** en solution dans le C_6D_6 avec une quantité stoechiométrique d'iode et avons suivi la réaction dans le temps. L'analyse par RMN 1H fut impossible due à la complexité des signaux, mais les résultats de spectroscopie RMN ^{31}P sont illustrés à la **Figure 12**.

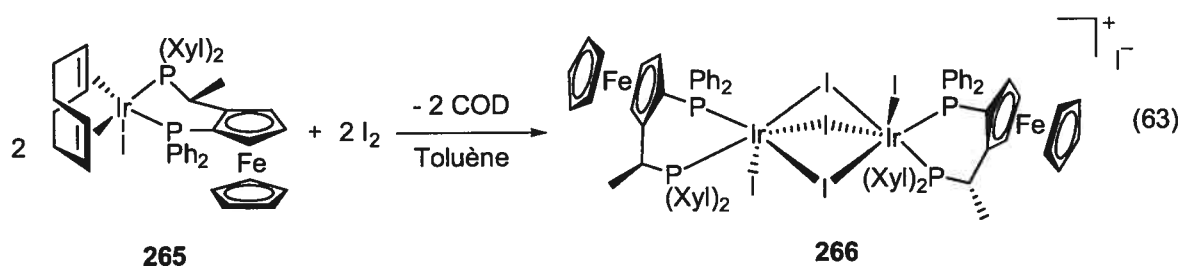


Figure 12. Étude RMN ^{31}P de la réaction du catalyseur **260b** et de l'iode.

Le nombre d'espèces formées lors de cette réaction est élevé, rendant l'analyse de celles-ci difficiles. Il est cependant possible de tirer plusieurs informations de ces

expériences. Nous voyons qu'après seulement cinq minutes (**Figure 12b**), le complexe initial a déjà été complètement consommé pour générer semble-t-il trois espèces. Les signaux b_1 et b_2 (2 doublets à -8.6 et -11.2 ppm, $J_{P-P} = 3.6$ Hz), seraient attribuables à une espèce dimérique. Le signal e (singulet à -9.1 ppm), ne peut être attribué à une espèce précise, mais son rapport relatif aux signaux b_1 et b_2 pourrait le relier à ceux-ci. Le signal h (singulet à -39.5 ppm), dû à sa disparition subséquente rapide, pourrait être attribué à un adduit $[260b(I_2)]$ précédant l'insertion oxydante de l'iode pour générer une espèce $[260b(I)_2]$. Après 2 heures (**Figure 12c**), la disparition du signal h est observée, et la formation de plusieurs autres espèces, désignées par les signaux a_1 et a_2 (2 doublets à -6.7 et -10.8 ppm, $J_{P-P} = 3.5$ Hz), attribués à une autre espèce dimérique ainsi que les signaux d (singulet à -8.3 ppm), f (singulet à -9.3 ppm) et g (singulet à -9.4 ppm), ne pouvant être attribués à des espèces précises.

Comme nous l'avons mentionné précédemment, les signaux a_1 et a_2 ainsi que b_1 et b_2 peuvent être attribués à des espèces dimériques, due au couplage phosphore-phosphore observé dans celles-ci. Un dimère similaire a déjà été rapporté par Dorta *et al.*¹⁴⁷ pour l'hydrogénation asymétrique d'imines, plus particulièrement appliquée à la synthèse de l'herbicide Metolachlor.¹⁴⁸ Ce dernier a été obtenu à l'aide du complexe non cationique d'iridium **265**, en le traitant avec de l'iode (Équation 63).



Des cristaux de **266** ont été obtenus, ce qui a permis une analyse cristallographique par diffraction des rayons-X pour confirmer l'espèce (**Figure 13**). Le dimère formé expulse un des iodures pour ainsi former un complexe cationique. Par spectroscopie RMN ^{31}P , le complexe **266** présente deux doublets ($J = 11$ Hz) à -22.0 et 2.0 ppm, respectivement. La constante de couplage plus élevée provient d'un couplage entre les deux phosphines du même ligand.

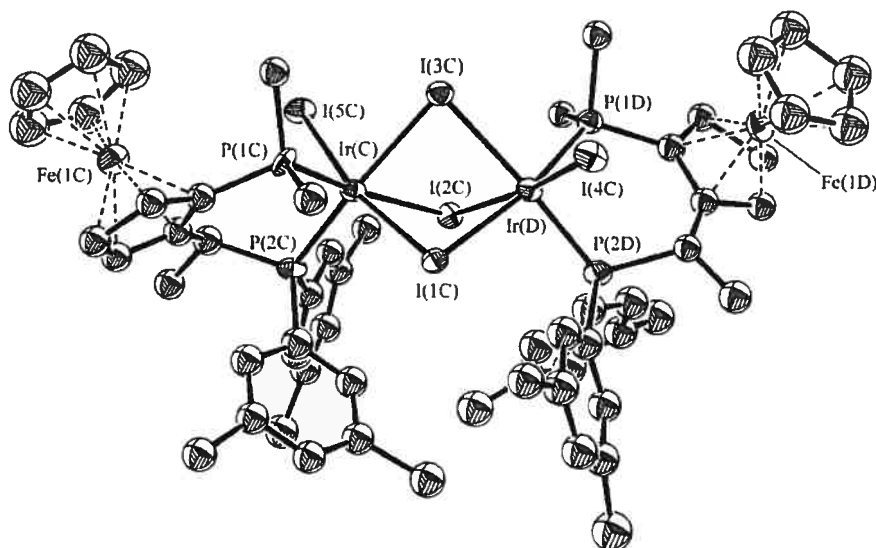
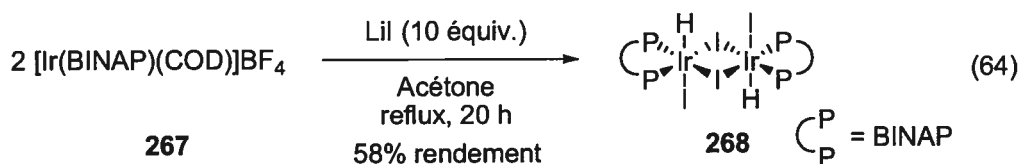


Figure 13. Représentation ORTEP du dimère **266** rapporté par Dorta *et al.* (Les hydrogènes et les atomes autres que les carbones *ipso* des phényles sur les phosphines ont été omis pour fin de clarté).

Osborn *et al.* ont synthétisé et utilisé pour l'hydrogénation asymétrique d'imines des dimères ayant une certaine similitude avec **266** (Équation 64).¹⁴⁹ Nous avons synthétisé et testé **268** pour l'hydrogénation de **145c** et avons obtenu une réactivité et une énantiosélectivité similaires à ce que nous avons obtenu avec Ir(BINAP)(COD)Cl et l'iode (voir chapitre précédent).



Due à la nature cationique de **260b**, nous croyons que les dimères résultants sont dicationiques et qu'ils n'expulsent donc pas d'iodure. Avec ces indications, nous proposons donc que les deux formes dimériques observées par RMN ³¹P soient **269a** et **269b** (Figure 14). L'iode non ponté a été positionné sur la face opposée au groupement *tert*-butyle de l'oxazoline, l'autre isomère est cependant aussi possible.

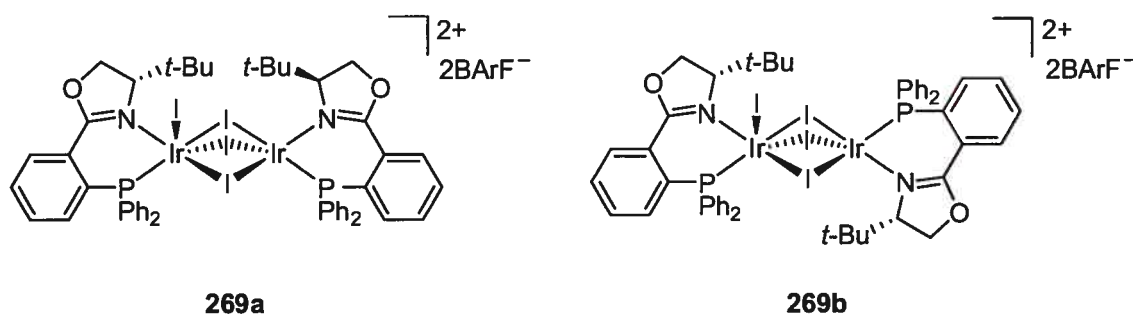
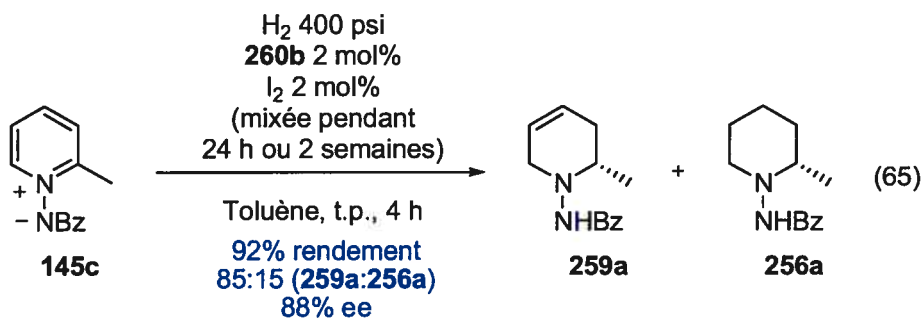


Figure 14. Dimères proposés lors de la réaction de **260b** avec l'iode.

Par les variations observées de 2 heures à 26 heures (**Figure 12b, c et d**), nous pouvons constater que le dimère représenté par les signaux b_1 et b_2 se forme de façon cinétique, mais qu'avec le temps la forme dimérique prédominante (thermodynamique) est celle représentée par les signaux a_1 et a_2 . Due à la possibilité de couplages phosphore-phosphore trop faibles pour être observés, nous ne pouvons pas exclure que les autres singulets observés ne sont pas aussi des formes dimériques différentes, par exemple où il n'y aurait que deux iodures liant les atomes d'iridium. Après avoir laissé la réaction procéder pendant 2 semaines (**Figure 12f**), nous avons observé la formation du signal c (singulet à -7.0 ppm). Cependant en testant des solutions ayant eu un temps de réaction de 24 heures et de 2 semaines, respectivement, nous n'avons constaté aucune différence notable de réactivité. Ces solutions nous ont permis d'obtenir une meilleure énantiosélectivité pour l'hydrogénation de **145c** dans les deux cas (Équation 65). L'espèce reliée au signal c n'est donc pas nuisible au processus d'hydrogénation.



Nous avons aussi chauffé le complexe **260b** et l'iode pendant 26 h à 40 °C pour déterminer s'il y avait décomposition à plus haute température. Le spectre RMN ^{31}P (Figure 15) montre tous les signaux observés pour la réaction à température de la pièce ainsi que le signal *c*. De plus, un signal large à 17.8 ppm semble indiquer la présence du catalyseur **260b** en échange avec d'autres espèces. Cette solution produit les mêmes résultats au niveau de l'hydrogénation que celle générée à température de la pièce.

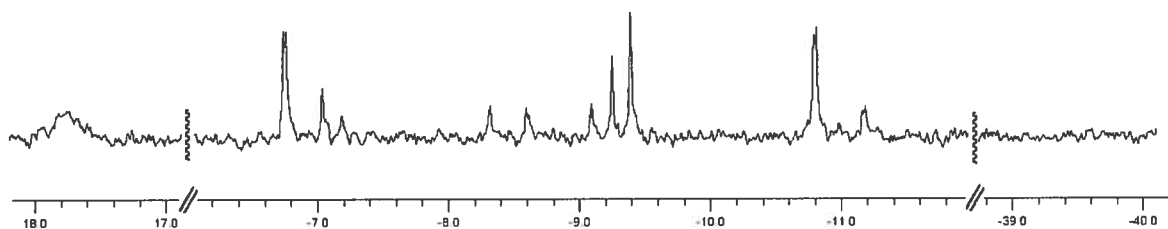
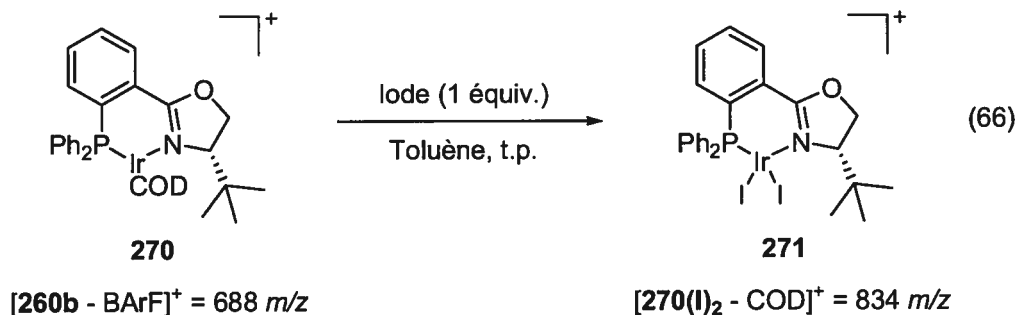


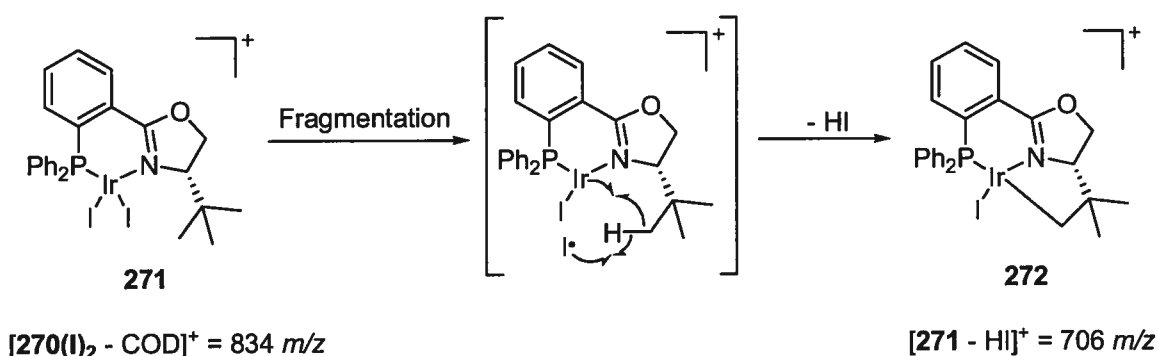
Figure 15. Spectre RMN ^{31}P de la réaction à 40 °C du catalyseur **260b** et de l'iode.

Nous avons effectué une analyse par spectroscopie de masse du catalyseur **260b** ainsi que de la solution obtenue après deux semaines à température de la pièce. Alors qu'il nous est possible d'obtenir proprement la masse de **270**, incluant le ligand COD, nous obtenons clairement pour la solution la masse d'un complexe d'iridium(III) ne possédant plus le ligand COD (Équation 66), ce qui est en accord avec le résultat de Dorta (voir équation 63). La possibilité que la masse observée soit attribuable à un dimère dicationique, dont le rapport masse sur charge serait identique, n'est pas exclue.



Une augmentation contrôlée de la fragmentation au niveau du spectromètre de masse nous a permis d'obtenir une espèce ayant subi la perte de HI. Un chemin de formation possible de celle-ci est décrit au **Schéma 46**. Ces résultats confirment le rôle de l'iode comme agent d'oxydation de l'iridium(I) en iridium(III).

Schéma 46. Fragmentation postulée de l'espèce **271** en **272**.



Une étude RMN ^{19}F nous indique une autre information importante. En effet, au niveau de la solution obtenue après deux semaines, nous avons observé la présence de deux signaux à -62.4 et -63.0 ppm (**Figure 16a**) dans un rapport de 3 pour 1, respectivement. Nous n'avons pas cependant déterminé si la formation du singulet à -63.0 ppm coïncide avec celle du signal *c* dans le spectre RMN ^{31}P (**Figure 12f**).

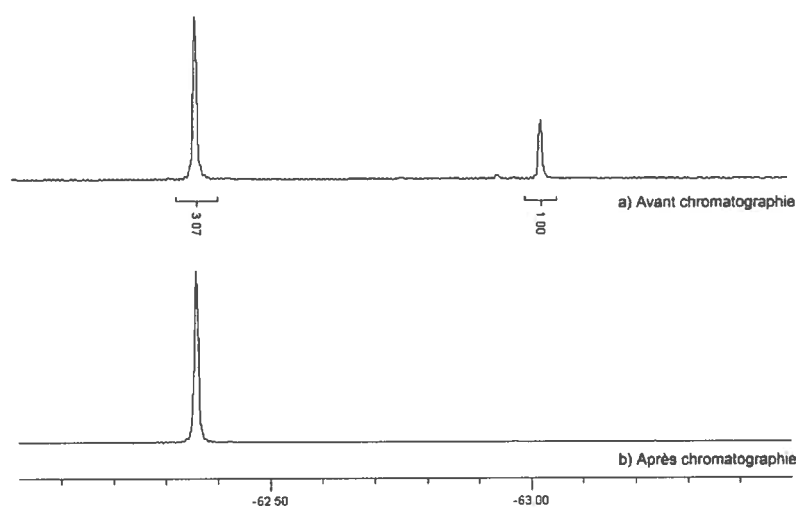


Figure 16. Spectres RMN ^{19}F de la solution catalyseur/iode avant et après chromatographie sur gel de silice.

Afin de déterminer si la solution obtenue était optimale malgré la présence de deux espèces en RMN ^{19}F et d'avoir une meilleure idée de la stabilité des espèces formées, nous avons chromatographié la solution obtenue après deux semaines de réaction. À l'instar de **260b**, les espèces en solution éluent avec le front de solvant en utilisant le dichlorométhane comme éluant. Il fut cependant impossible par CCM d'observer la séparation des différentes espèces. Le spectre RMN ^{19}F obtenu des espèces récupérées après chromatographie (**Figure 16b**) montre la disparition du signal à -63.0 ppm, tandis que le spectre RMN ^{31}P ne montre aucun changement significatif au niveau de la présence et des proportions des espèces présentes (**Figure 17**). Les résultats d'hydrogénation de **145c** obtenus à l'aide des espèces chromatographiées (Équation 67) indiquent que l'espèce minoritaire observée par RMN ^{19}F n'est pas reliée aux espèces actives à l'hydrogénation. L'analyse par spectroscopie de masse ne présente aucune différence par rapport à la solution non chromatographiée.

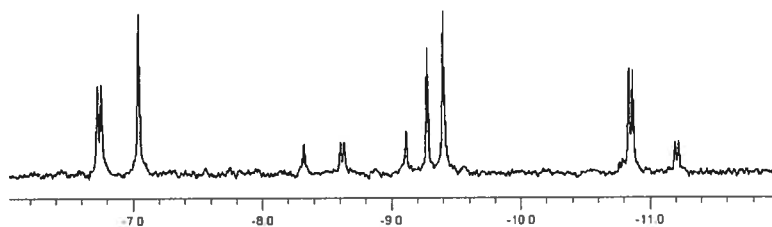
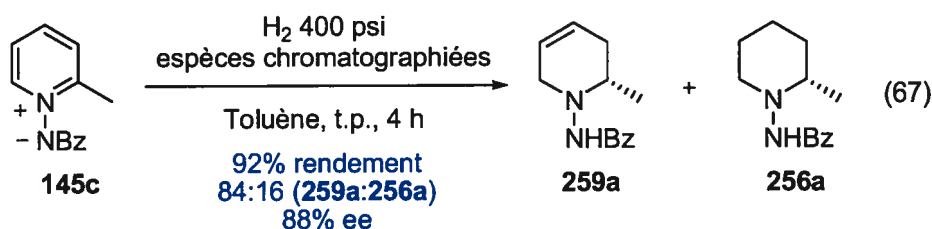


Figure 17. Spectre RMN ^{31}P des espèces observées après chromatographie.



Suite à l'hydrogénation, nous avons pu isoler par chromatographie une quantité d'espèces d'iridium possédant la même polarité que la solution initiale. L'analyse RMN ^{31}P montre cependant la disparition de toutes les espèces initiales (**Figure 18**). Quoique qu'elle contienne plusieurs espèces de faible masse, l'analyse par spectroscopie de masse indique cependant la présence d'espèces ayant la même masse que **270** ($m/z = 834$).

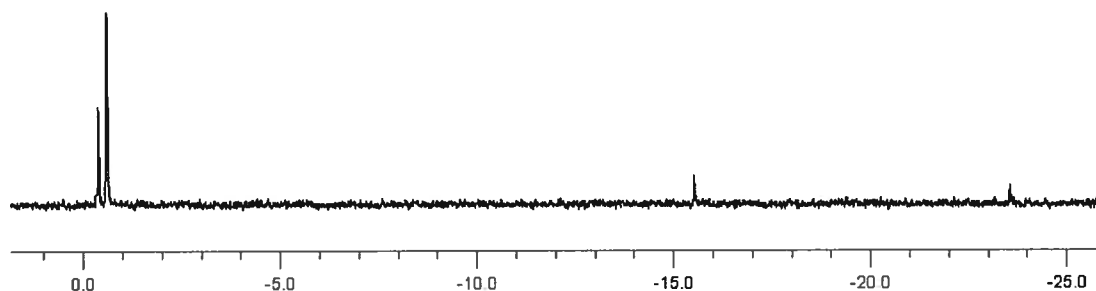
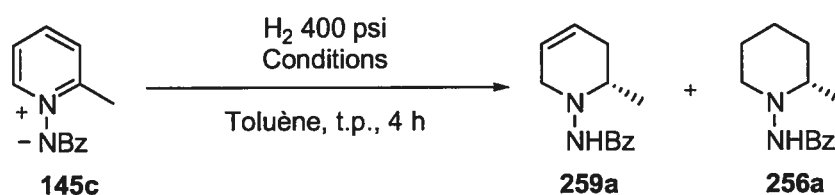


Figure 18. Spectre RMN ^{31}P des espèces récupérées par chromatographie après l'hydrogénation.

Nous avons effectué le même type d'expérience avec le catalyseur **260e** et les résultats sont résumés dans le **Tableau 35**. De façon similaire, l'hydrogénation utilisant les espèces purifiées par chromatographie sur gel de silice (entrée 2) permet d'obtenir sensiblement le même résultat qu'avec les espèces non purifiées (entrée 1). Cependant les espèces récupérées par chromatographie à la suite de la réaction donnent clairement des résultats inférieurs au niveau de l'hydrogénation (entrée 3).

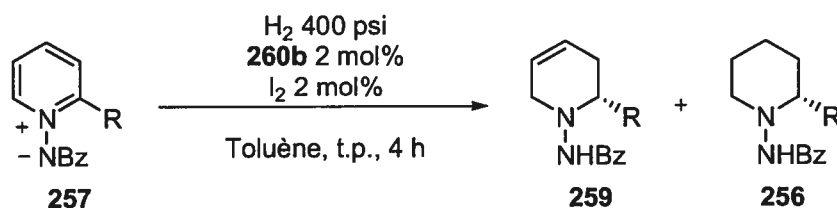
Tableau 35. Hydrogénation à l'aide des catalyseurs chromatographiés et récupérés.



Entrée	Conditions ^a	Conv. (%) ^b	Ratio (259a : 256a) ^b	Rdt. (%) ^c	ee 256a (%) ^d
1	A	>95	13:87	>95	90
2	B	>95	12:88	94	89
3	C	93	8:92	52	50

^a Condition A : Solution de **260e** (2 mol %) et I_2 (2 mol %) réagi pendant 2 semaines; B : Solution de condition A purifiée par chromatographie sur gel de silice (100% CH_2Cl_2); C : Espèces récupérées par chromatographie sur gel de silice (100% CH_2Cl_2) après hydrogénation sous condition B; ^b Conversions et ratios déterminés par RMN ^1H ; ^c Rendement combiné de **259a** et **256a** déterminé par RMN ^1H en utilisant un standard interne; ^d Excès d'énantiomères déterminés par HPLC après hydrogénation de **259a** en **256a**.

Une quantification du contre ion BArF par RMN ^{19}F nous indique la récupération de 93% de ce dernier après chromatographie sur gel de silice et de 46% après hydrogénation. Quoique nous ne puissions pas avec ces résultats déterminer clairement les espèces et le mécanisme impliqués lors de l'hydrogénation, nous avons pu déterminer le rôle de l'iode comme agent oxydant et modifier le protocole de façon à améliorer grandement les résultats. Pour le démontrer, nous avons effectué l'hydrogénation des ylures **145c**, **257b** et **257d** (Tableau 36) en utilisant un catalyseur ayant réagi pendant 12 heures avec une quantité stoechiométrique d'iode. Comme nous pouvons le constater, le problème de racémisation est pratiquement éliminé, quoique pour les ylures **257b** et **257d** (entrées 2 à 6), les énantiosélectivités observées ne soient pas aussi élevées que celle obtenue pour **145c**. En utilisant ce nouveau protocole et en ajoutant un excès d'iode, nous avons obtenu des énantiosélectivités légèrement plus faibles, mais n'avons cependant pas constaté une racémisation plus importante des produits formés. Ceci semble indiquer que la racémisation que nous avons observée auparavant n'était pas due à la présence d'iode résiduelle mais plutôt d'espèces d'iridium intermédiaires. Nous avons effectué l'hydrogénation de **257d** à 0 °C (entrée 6) et observé un effet négatif minime sur les énantiosélectivités. La réaction est de plus grandement ralentie et le brut réactionnel présente une décomposition importante. Nous avons varié la pression d'hydrogène mais n'avons observé que des effets marginaux sur les énantiosélectivités. Cependant, à une plus faible pression (100 psi), le brut réactionnel présente une plus forte décomposition, signe d'un ralentissement au niveau de l'hydrogénation de l'intermédiaire dihydropyridine.

Tableau 36. Hydrogénation des ylures **145c**, **257b** et **257d** avec le nouveau protocole.

Entrée	R	T (h)	Conv. (%) ^a	Ratio (259:256) ^a	ee 256 (%) ^b
1	Me	4	>95	11:89	87
2	Et	0.5	>95	<5:95	79
3	Et	4	>95	<5:95	78
4	Bn	0.5	74	<5:95	50
5	Bn	4	>95	<5:95	47
6 ^c	Bn	4	86	<5:95	45

^a Conversions et ratios déterminés par RMN ¹H; ^b Déterminé par HPLC après hydrogénation de **259** en **256**; ^c Réaction effectuée à 0 °C.

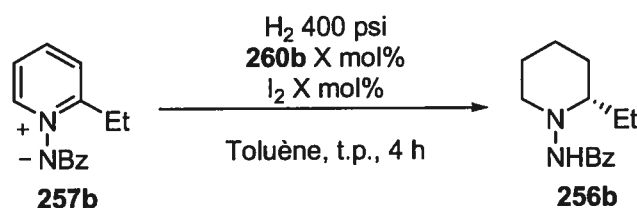
6.2.3 Modification du protocole d'oxydation avec l'iode et amélioration de la reproductibilité

Nous devons préciser cependant un point important. Nous avons constaté qu'en suivant ce protocole, il y avait quelques fois un manque de reproductibilité au niveau des énantiosélectivités et des rendements (variations de 5 à 10%). Il est difficile de contrôler avec une précision suffisante la quantité d'iode ajoutée au catalyseur et nous avons constaté qu'un léger excès pouvait être nuisible au niveau des énantiosélectivités, alors qu'un manque affectait les rendements. Afin de remédier à ce problème, nous avons développé un protocole où le catalyseur en solution dans le toluène est traité sous argon avec un excès (1.5 équivalents) d'iode pendant 12 heures à température de la pièce, s'assurant ainsi de la transformation complète du catalyseur d'iridium(I). Par la suite, le solvant et l'excès d'iode est enlevé sous pression réduite et le résidu résultant est séché sous vide pendant 2 heures afin d'éliminer toute trace d'iode. Ce dernier est alors solubilisé dans le toluène pour donner la solution qui sera utilisée pour effectuer les hydrogénations. À l'aide de ce protocole, il nous a été possible d'améliorer la reproductibilité des résultats obtenus.

6.2.4 Optimisations afin d'améliorer les énantiosélectivités

Afin d'améliorer les excès énantiomériques, nous avons premièrement vérifié si les résultats étaient dus à une quantité trop faible de catalyseur. Nous avons donc effectué l'hydrogénation de **257b** en utilisant différentes quantités de catalyseur (**Tableau 37**). Nous constatons que même à 5 mol % (entrée 1), l'énantiosélectivité observée n'est pas supérieure. Il est possible d'obtenir la même réactivité avec 1 mol % (entrée 3), alors qu'à 0.5 mol % (entrée 4), nous observons une chute de réactivité. Pour des fins comparatives, nous avons poursuivi nos études avec une quantité de 2 mol %.

Tableau 37. Étude de l'effet de la quantité de catalyseur.



Entrée	X (mol %)	Conv. (%) ^a	ee 256b (%) ^b
1	5	>95	76
2	2	>95	77
3	1	>95	77
4	0.5	86	67

^a Conversions et ratios déterminés par RMN ¹H; ^b Déterminé par HPLC.

Nous avons testé plusieurs autres complexes dans l'espoir d'améliorer les énantiosélectivités. Ayant eu les meilleurs résultats avec les ligands phosphinooxazolines (PHOX) de Pfaltz,¹⁵⁰ nous avons donc testé des variations de ceux-ci connues dans la littérature (**Figure 19**). Nous décrivons dans la section qui suit les résultats obtenus avec ces derniers. Pour effectuer les hydrogénations, nous avons généré les solutions des catalyseurs en utilisant la procédure optimisée décrite à la section 6.2.3. Les résultats de ces hydrogénations sont décrits dans le **Tableau 38**.

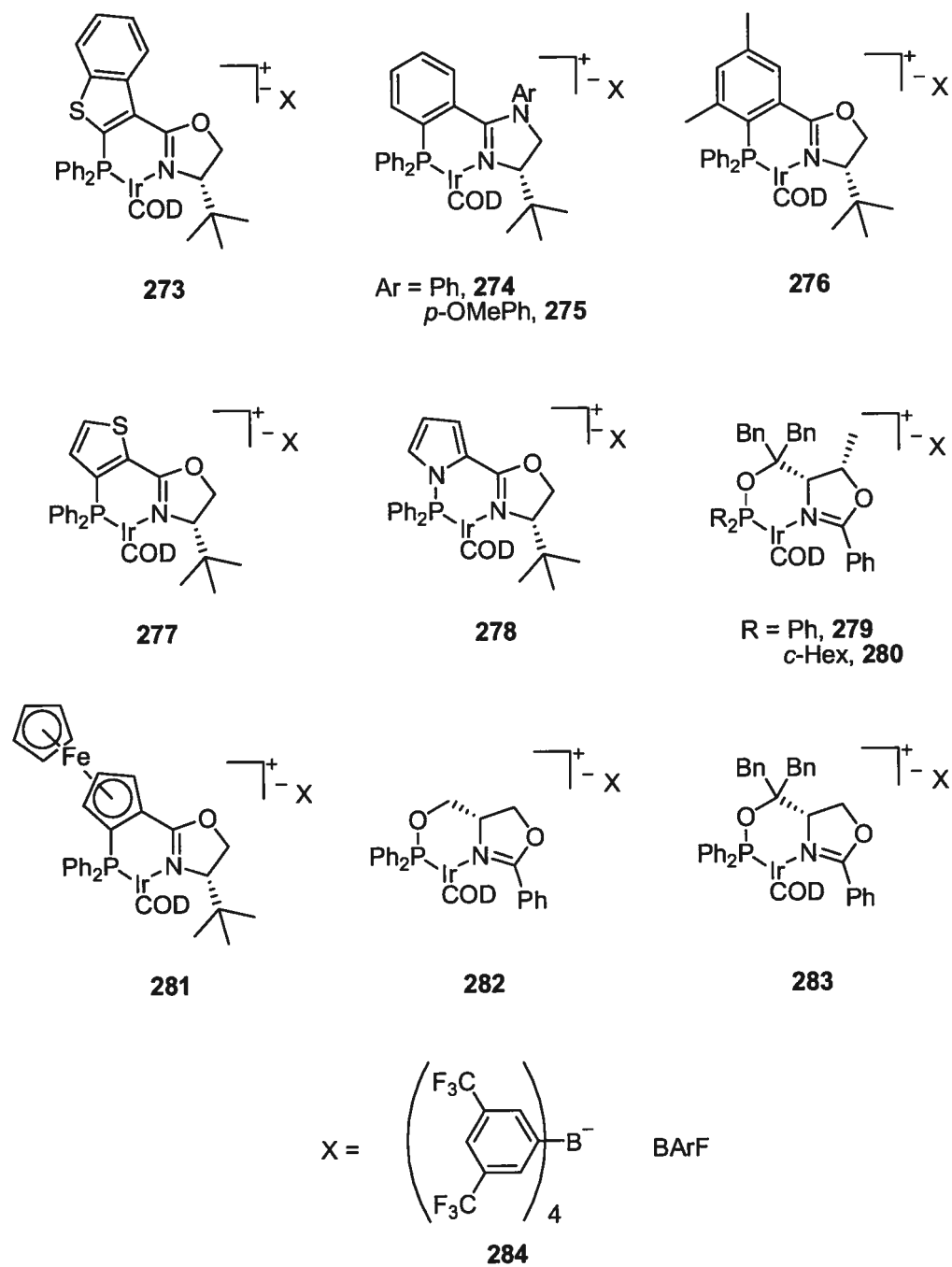
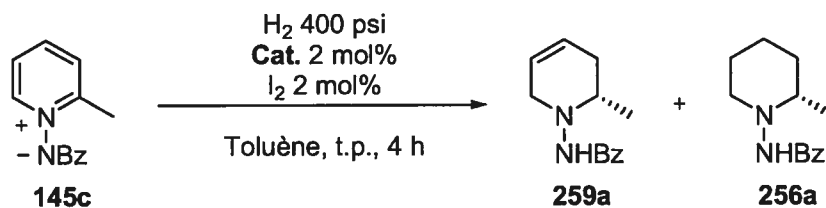


Figure 19. Catalyseurs cationiques d'iridium testés.

Tableau 38. Test de différents catalyseurs pour l'hydrogénation de **145c**.

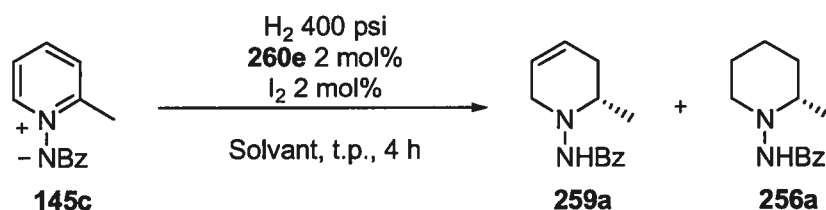
Entrée	Catalyseur	Conv. (%) ^a	Ratio (259a:256a) ^a	Rdt. (%) ^b	ee 256a (%) ^c
1	260e	>95	13:87	>95	89
2	260b	>95	11:89	92	87
3	273	>95	12:88	89	87
4	277	>95	12:88	60	24
5	274	>95	15:85	85	85
6	275	>95	21:79	87	85
7	276	>95	25:75	41	31
8	282	24	8:92	5	10
9	283	>95	7:93	70	63
10	279	>95	7:93	43	52
11	280	>95	10:90	13	43
12	278	>95	20:80	73	26
13	281	>95	<5:95	63	75

^a Conversions et ratios déterminés par RMN ¹H; ^b Rendement combiné de **259a** et **256a** déterminé par RMN ¹H en utilisant un standard interne; ^c Excès d'énantiomères déterminés par HPLC après hydrogénation de **259a** en **256a**.

Comme il a été discuté au chapitre précédent, le catalyseur **260e** permet, sans toutefois augmenter grandement les énantiosélectivités, d'obtenir une réaction plus rapide, et donc de meilleurs rendements, peu importe la substitution au niveau du noyau du pyridinium. Le catalyseur **273** (entrée 3), développé par Cozzi *et al.*,¹⁵¹ et liant la phosphine et l'oxazoline par un benzothiophène, a donné des résultats pratiquement identiques à **260b**. Il est intéressant de noter que celui dérivé d'un thiophène (entrée 4), donne cependant des résultats beaucoup moins satisfaisants. Les complexes **274** et **275**, dérivés des ligands phosphinoimidazolines développés par Pfaltz *et al.*,¹⁵² ont une réactivité pratiquement identique à **260b**. La liberté de rotation du groupement phosphine semble très importante à la vue des résultats obtenus avec le catalyseur **276** (entrée 7). L'utilisation de phosphites au

lieu de phosphines a un effet négatif notable sur la réactivité des catalyseurs correspondants (entrées 8 à 11). Dans le même ordre d'idée, le catalyseur **278**, dérivé du ligand PyrPHOX développé par Cozzi *et al.*,¹⁵³ ne donne aucun résultat intéressant. Finalement, l'utilisation du complexe **283**, plus encombré que **260b**, a résulté en l'obtention d'une plus faible quantité de tétrahydropyridine **259a**, probablement due à une inactivation plus lente du catalyseur, mais aussi un rendement et un excès d'énantiomères plus faibles. De ces résultats, nous avons donc conclu que le catalyseur **260e** est, à ce stade, optimal pour effectuer l'hydrogénation énantiosélective des ylures de *N*-benzoyliminopyridinium.

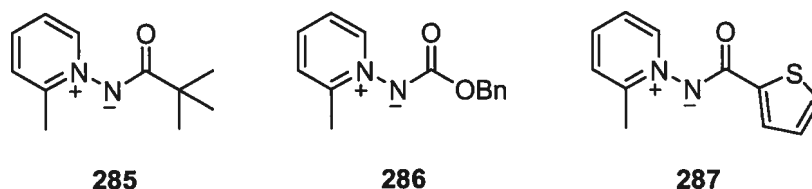
Depuis le début du développement de notre méthodologie nous utilisons le toluène car il s'était montré optimal lors de l'étude préliminaire. Nous avons toutefois voulu étudier l'effet du solvant en utilisant le protocole optimisé avec le catalyseur **260e** (Tableau 39). Logiquement, le benzène a donné une réactivité similaire au toluène (entrée 2). L'éthylbenzène, un solvant dans lequel l'ylure **145c** et ses produits d'hydrogénation sont légèrement moins solubles, cause une légère perte en terme de rendement et d'énantiosélectivité (entrée 3). Le chlorobenzène (entrée 4) et le trifluorotoluène (entrée 5) donnent aussi des résultats légèrement inférieurs. Il est intéressant d'observer que le dichlorométhane (entrée 6) ainsi que le 1,2-dichloroéthane (entrée 7), quoique n'affectant pratiquement pas la réactivité de l'hydrogénation, causent une chute notable de l'énantiosélectivité. Des solvants complexants comme l'éther diéthylique (entrée 8) ou le tétrahydrofurane (entrée 9) inactivent complètement le catalyseur. Cependant, l'acétate d'éthyle (entrée 10), ayant une forte polarité et un pouvoir complexant, n'affecte que faiblement la réactivité. Il est intéressant de noter que même un solvant protique, l'*iso*-propanol (entrée 11), peut être utilisé pour effectuer la réaction, quoique donnant des résultats inférieurs. Ceci laisse entrevoir la possibilité d'effectuer l'hydrogénation de composés possédant des fonctions alcool libres. Tous ces résultats mènent à la conclusion que la polarité du solvant a un effet négatif sur les énantiosélectivités. Il faut cependant tenir compte de la solubilité des espèces en jeu lors du choix de solvant. Le toluène est donc, par ces critères, le solvant de choix pour effectuer l'hydrogénation.

Tableau 39. Effet du solvant sur l'hydrogénation de **145c**.

Entrée	Solvant	Conv. (%) ^a	Ratio (259a : 256a) ^a	Rdt. (%) ^b	ee 256a (%) ^c
1	Toluène	>95	16:84	>95	87
2	Benzène	>95	16:84	>95	87
3	PhEt	>95	11:89	96	81
4	PhCl	>95	20:80	95	85
5	PhCF ₃	>95	14:86	96	81
6	CH ₂ Cl ₂	94	19:81	94	65
7	1,2-DCE	>95	14:86	95	57
8	Et ₂ O	18	-	<2	-
9	THF	20	-	<2	-
10	AcOEt	>95	13:87	90	68
11	<i>i</i> -PrOH	84	16:84	68	70

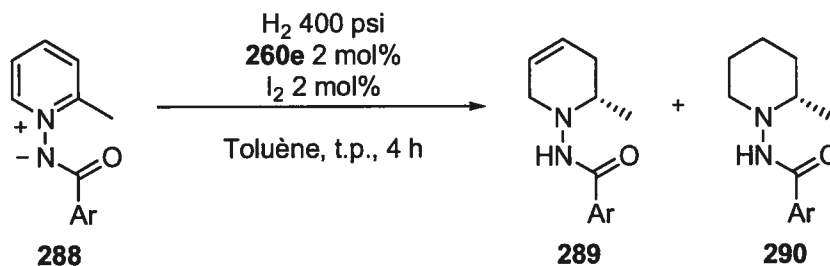
^a Conversions et ratios déterminés par RMN ¹H; ^b Rendement combiné de **259a** et **256a** déterminé par RMN ¹H en utilisant un standard interne; ^c Excès d'énantiomères déterminés par HPLC après hydrogénation de **259a** en **256a**.

Nous avons finalement modifié le groupement électroattracteur sur l'azote exocyclique dans l'espoir d'améliorer la réactivité de l'ylure de *N*-iminopyridinium correspondant. Les ylures **285**, **286** et **287** ont montré une certaine réactivité face aux conditions d'hydrogénation, mais une forte décomposition fut observée, ils n'ont donc pas été étudiés plus en détails. Dans le cas de **287**, la décomposition n'est pas aussi importante, mais il fut impossible d'obtenir quantitativement l'excès d'énantiomères obtenu. Nous pouvons cependant dire que celui-ci n'est pas plus élevé que celui obtenu pour **145c**.



Nous avons donc plus simplement modifié les propriétés électronique et stérique du groupement benzoyle et les résultats sont résumés dans le **Tableau 40**. La modification des propriétés électroniques, en utilisant un groupement électroattracteur (entrée 3) ou électrodonneur (entrée 4), n'affecte que très faiblement la réactivité et ce, de façon négative. Un encombrement stérique plus important (entrée 2) cause un effet négatif plus important, résultant en un rendement beaucoup moins élevé.

Tableau 40. Effet du groupement sur l'azote exocyclique.



Entrée	Ar	Conv. (%) ^a	Ratio (289:290) ^a	Rdt. (%) ^b	ee 290 (%) ^c
1	Ph (145c)	>95	14:86	>95	89 (256a)
2	2-MePh (291)	>95	5:95	82	81 (294)
3	4-FPh (292)	>95	20:80	>95	86 (295)
4	4-OMePh (293)	>95	25:75	>95	83 (296)

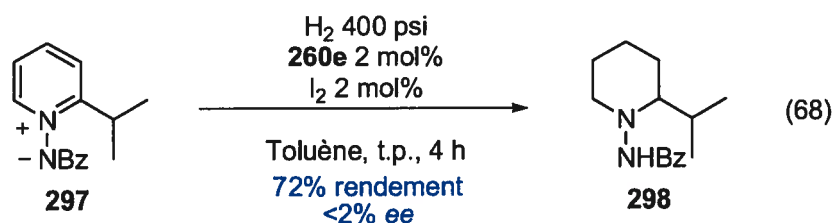
^a Conversions et ratios déterminés par RMN ¹H; ^b Rendement combiné de **289** et **290** déterminé par RMN ¹H en utilisant un standard interne; ^c Excès d'énantiomères déterminés par HPLC après hydrogénation de **289** en **290**.

Il est intéressant d'observer une diminution claire de la quantité de tétrahydropyridine observée lorsque l'encombrement stérique du groupement benzoyle est plus important. Ce résultat laisse croire que le processus d'hydrogénation de l'ylure de

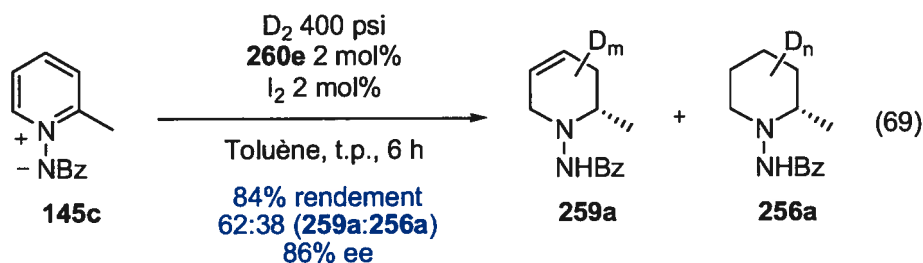
pyridinium et possiblement de la dihydropyridine implique la complexation du groupement benzoyle sur l'iridium alors que l'hydrogénation du double lien isolé de la tétrahydropyridine ne le nécessite pas. Le groupement 2-méthylbenzoyle défavorise donc la complexation de l'ylure **291** et de la dihydropyridine et favorise ainsi la transformation de **289** en **290**.

6.2.5 Expériences de deutération et évidences d'insertion C-H

Nous avons obtenu un résultat troublant lors de l'hydrogénation de l'ylure **297**. Alors que la réaction procède de façon normale, l'analyse par HPLC chiral de la pipéridine **298** révèle que le produit formé est racémique (Équation 68). Afin de tenter de comprendre ce résultat, nous avons donc effectué des expériences de deutération.



Il est à noter que la réaction ne procède pas aussi bien sous atmosphère de deutérium (Équation 69). En effet, alors qu'habituellement la réaction est pratiquement quantitative, seul 84% de rendement fut obtenu sous conditions de deutération. De plus la proportion résiduelle de tétrahydropyridine **259a** est anormalement élevée, soit de 38%, par rapport à une quantité usuelle de 15%.



Plusieurs arguments peuvent être considérés pour expliquer cette différence. En premier lieu, la différence énergétique entre un lien D-D vs H-H peut rendre l'insertion oxydante de l'iridium dans le deutérium plus difficile et considérant cette étape comme limitante dans le processus d'hydrogénation, elle peut causer un ralentissement notable et une perte de rendement.¹⁵⁴ De plus, comme il a brièvement été discuté au chapitre précédent, un mécanisme de désactivation important des complexes d'iridium implique la formation de trimère ponté par des hydrogènes.¹⁵⁵ En ce sens, la force des liens D-Ir pourrait alors favoriser la formation de ces trimères et accélérer le processus de désactivation.

Une analyse par RMN ¹H des produits obtenus indique un processus très complexe. En effet, alors qu'une deutération simple aurait mené à une distribution précise au niveau du noyau pipéridine, nous observons une migration importante des hydrogènes et deutériums (**Figure 20**). Premièrement, aucune deutération n'a été observée au niveau du groupement benzoyle sur l'azote exocyclique. Cependant, au niveau du centre chiral formé, aussi bien sur **259a** que sur **256a**, un fort pourcentage d'hydrogène est observé, alors qu'une deutération complète était attendue. Il y a de plus une faible deutération observée au niveau du substituant en position 2 sur les deux composés. Un fait troublant est la deutération importante en position 4 sur **259a**, qui implique alors un mécanisme d'insertion. De plus, en considérant que l'ylure **145c** possède 7 hydrogènes au niveau du noyau pyridinium et de son substituant, nous observons que **256a** porte en fait 8 hydrogènes, alors que **259a** en porte 5.5. Cependant, en tenant compte du ratio obtenu de 62:38 (**256a:259a**), le mélange total possède les 7 hydrogènes attendus. Ceci semble indiquer que malgré les processus d'insertion C-H et d'échange, il ne se produit pas d'élimination réductrice de D-H au niveau de l'iridium.

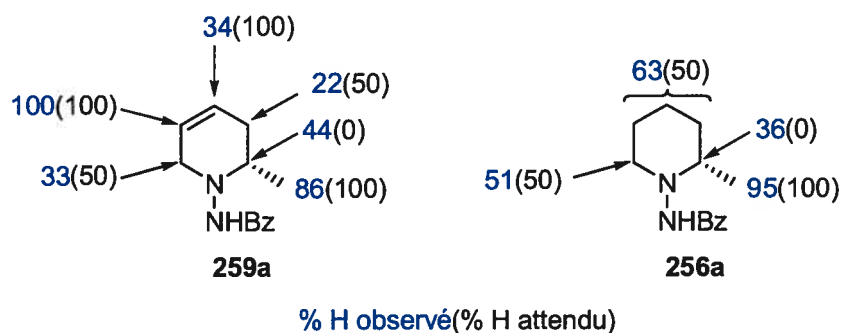
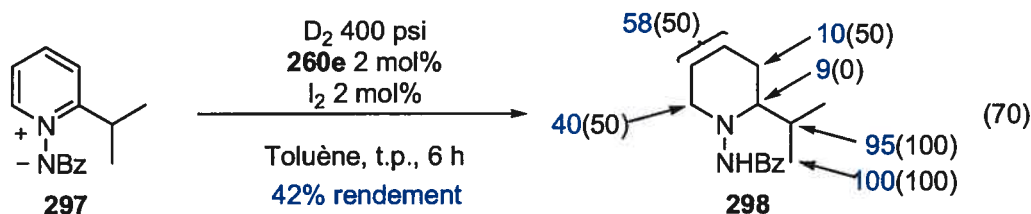


Figure 20. Distribution isotopique au niveau des produits de deutération de **145c**.

Nous avons alors effectué la deutération de **297** (Équation 70). À l'instar de la deutération de **145c**, le rendement observé est notablement inférieur à celui de l'hydrogénation. Au niveau de la distribution isotopique, aucune différence notable n'est observée par rapport aux résultats obtenus avec **145c**. Au niveau du centre chiral, la deutération est plus complète, ce qui peut être expliqué par une minimisation du mécanisme d'insertion à cette position due à l'encombrement plus important induit par l'isopropyle. Une trace de deutération est observée sur le carbone tertiaire de l'isopropyle, alors que les méthyles de celui-ci ne montrent aucun signe de deutération. Ces résultats ne nous permettent malheureusement pas d'expliquer la raison de l'absence d'énantiosélectivité lors de l'hydrogénation de **297**. Nous avons aussi effectué la deutération de l'ylure de 2,3-diméthyl-*N*-benzoyliminopyridinium (**257g**). Quoiqu'il ne nous soit pas possible de quantifier la deutération obtenue, nous avons des évidences qu'il y a une deutération notable au niveau du méthyle en position 2.



Une analyse par spectroscopie de masse de **259a**, **256a** et **298** confirme ces résultats, en montrant qu'ils sont en fait des mélanges incorporant un nombre variable de deutériums (**Figure 21**).

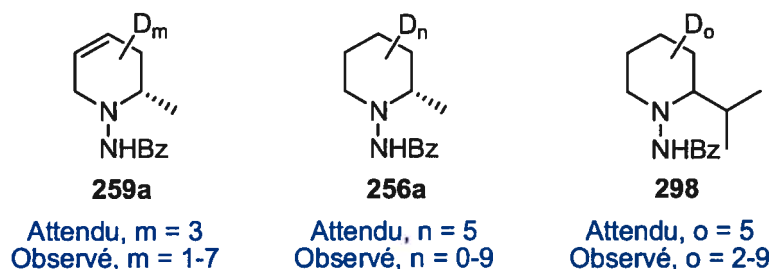
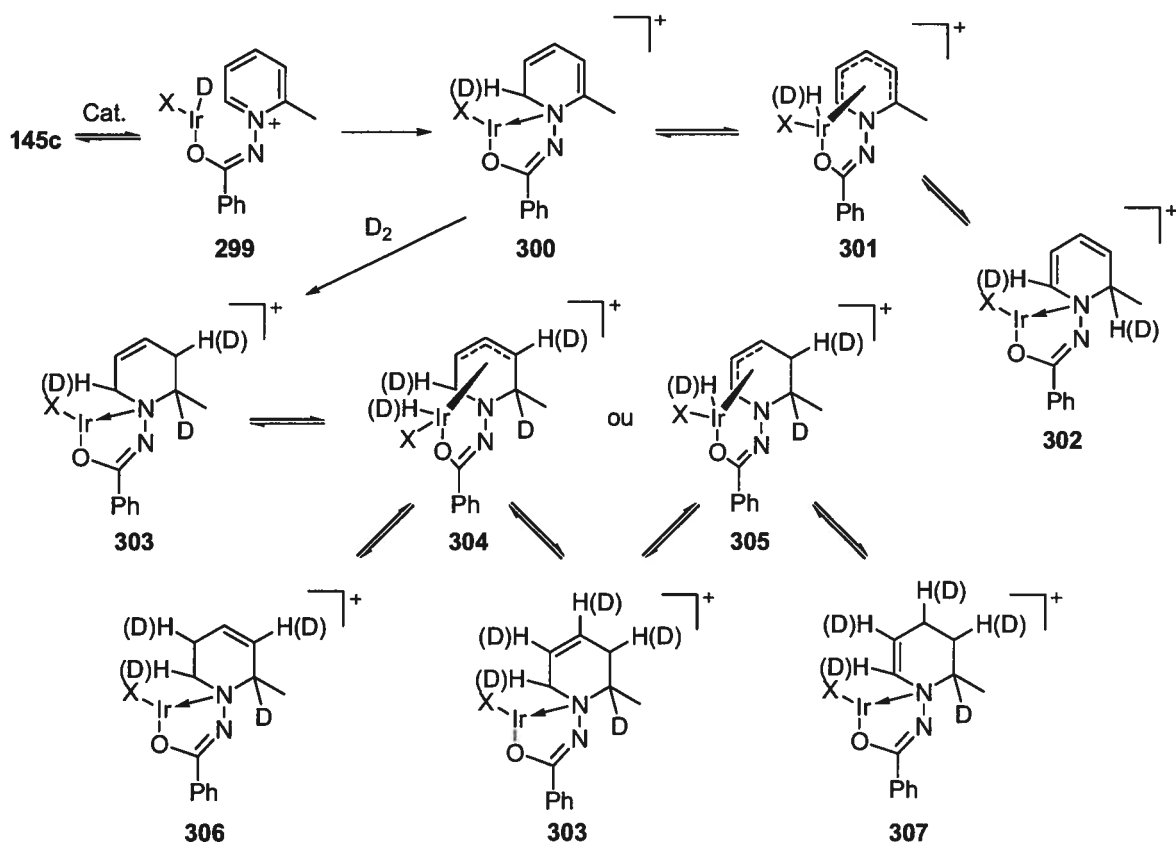


Figure 21. Distribution de masse au niveau des produits de deutération de **145c** et **297**.

Ces résultats, quoique complexes, ne sont pas surprenants ni uniques. Certains complexes d'iridium(III) cationiques sont très actifs au niveau de l'insertion C-H et sont plus particulièrement utilisés pour effectuer la deutération de composés.^{156,157} En effet, il a été observé par Burgess *et al.*,¹⁵⁸ lors d'expériences de deutération de styrènes polysubstitués à l'aide de catalyseurs d'iridium(I) cationiques, des niveaux variables d'insertion isotopique à différentes positions du styrène. Il explique ces résultats par la migration du double lien, en impliquant une insertion C-H menant à la formation d'un complexe π -allyle. Le même type de migration de double lien a été observé dans l'hydrogénation/deutération de dérivés du pinène en utilisant le catalyseur de Crabtree.¹⁵⁹ À la lumière de ces résultats et la distribution isotopique sur nos composés, nous pouvons supposer que des mécanismes similaires de migration sont en jeu (**Schéma 47**). Suite à une première deutération, l'intermédiaire **300** peut subir une insertion C-H(D) et mener à **301**, qui peut par la suite mener à **302** qui permet la formation du centre chiral possédant un hydrogène.

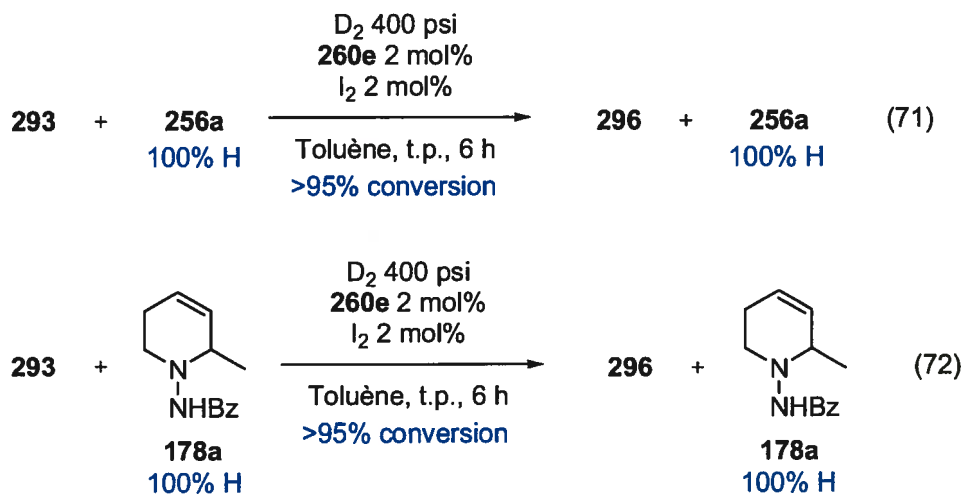
Schéma 47. Mécanisme proposé de migration des doubles liens par insertion C-H.



Suite à une hydrogénation de l'énamine sur **302**, il serait possible de former un intermédiaire similaire à **305**, mais du côté du centre chiral, et qui mènerait aussi à l'insertion d'un hydrogène au centre chiral. L'intermédiaire **305** permet d'expliquer la deutération élevée observée en position 4 de **259a** alors que l'absence de deutération en position 5 semble signifier que l'intermédiaire **304** n'est pas favorisé, en ce qui a trait à la formation de **259a**. Au niveau de l'hydrogénation de **297** toutefois, l'observation d'une deutération élevée en position 3 sur **298** indique l'existence de l'intermédiaire **304** ou un dérivé hydrogéné de **302**. De plus, il ne serait pas surprenant qu'en fait, l'hydrogénation d'un alcène isolé ne soit pas possible sous ces conditions et qu'en fait la formation de la pipéridine procède premièrement par une isomérisation menant à l'intermédiaire **307**, suivie de l'hydrogénation de l'énamine.

Nous avons traité la pipéridine **256a**, issue d'une hydrogénation normale, en conditions de deutération en présence de l'ylure **293**. Dans ce cas, **256a** est récupéré sans

incorporation de deutérium (Équation 71). En traitant la tétrahydropyridine **178a** sous les mêmes conditions, nous n'avons pas observé de deutération de celle-ci en **256a** ou d'incorporation de deutérium (Équation 72). Les mêmes résultats sont observés en traitant **256a** et **178a** sous les mêmes conditions mais sans l'ylure **293**.



Ces résultats semblent indiquer, dans le cas de l'hydrogénation de **145c** du moins, que les insertions ne procèdent pas sur des C-H aliphatiques, et que l'intermédiaire **306** n'est pas favorisé. Il est à noter que ces mécanismes proposés procèdent par des intermédiaires Ir(III) et Ir(V). Une étude théorique récente indique en ce sens que le système classique d'hydrogénation d'alcènes développée par Pfaltz procéderait par un cycle catalytique Ir(III)/Ir(V).¹⁶⁰ De plus, ceci expliquerait en fait pourquoi des complexes de rhodium cationiques analogues, ne pouvant pas procéder par un mécanisme M(III)/M(V), n'ont montré dans notre cas aucune réactivité.

6.2.6 Proposition d'un modèle de projection de la chiralité

En raison de la complexité du processus réactionnel, il est impossible de déterminer hors de tout doute le mode de projection de la chiralité. Cependant, à la lumière des résultats obtenus, nous proposons le modèle suivant. Ce dernier se base sur la supposition que la génération du centre chiral passe par l'hydrogénation de l'énamine de l'intermédiaire **300**, lié à l'iridium par l'oxygène du groupement benzoyle. En considérant une géométrie octaédrique au niveau de l'iridium, quatre sites de coordination sont alors disponibles

(Figure 22). Nous considérons que le site C, positionné entre un phényle de la phosphine et le groupement *tert*-butyle, est le plus encombré et donc le site de l'hydrure servant à l'hydrogénation. L'oxygène de l'ylure se complexe sur le site A (Figure 22a), *trans* à l'hydrure de façon à permettre à l'énamine de se lier à l'un des sites *cis* à l'hydrure (B ou D) et d'aligner son système pi pour la migration 1,2 de l'hydrure. Le site D étant trop encombré par les groupements phényles de la phosphine, l'énamine de l'ylure se complexe sur le site B. Celle-ci étant prochirale, elle peut alors se complexer par ses faces *re* ou *si*, menant à deux modes de complexation possibles (Figure 23).

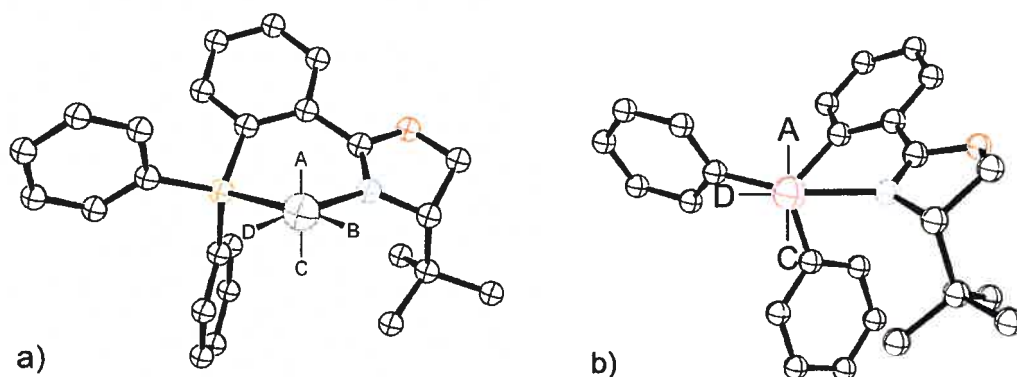


Figure 22. Sites de coordination sur le modèle de complexe d'iridium octaédrique: a) Vue générale. b) Vue par rapport à l'axe B.

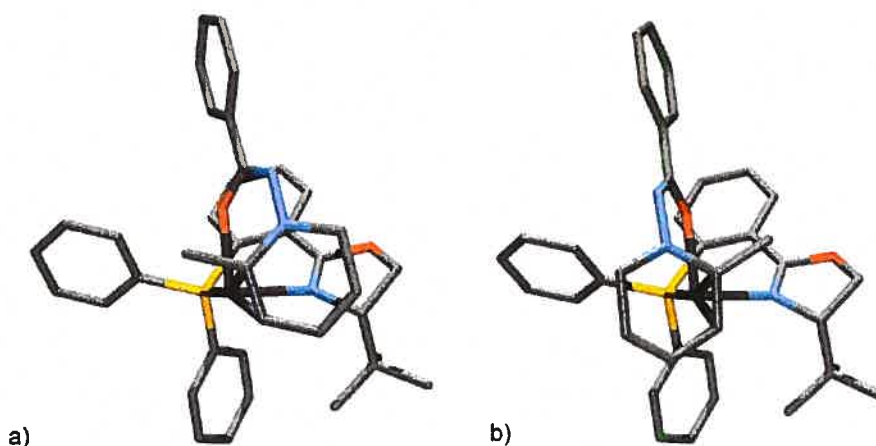


Figure 23. Représentations 3D de la complexation de l'énamine sur le complexe d'iridium: a) Complexation par la face *re*. b) Complexation par la face *si*.

En se positionnant par rapport à l'axe du site de coordination B, il est possible d'attribuer les encombrements relatifs de chaque cadran (**Figure 24**). L'approche menant à l'énantiomère *R* est défavorisée car elle cause des interactions stériques défavorables entre l'oxazoline (cadran encombré) et le noyau pipéridine (**Figure 25**). Ce modèle explique pourquoi les énantiosélectivités diminuent en fonction de la taille du groupement R. Il permet aussi de rationaliser la faible énantiosélectivité observée lors de l'hydrogénation de l'ylure de 2,3-diméthyl-*N*-benzoyliminopyridinium (**257g**). Il est impossible toutefois de dire si les énantiosélectivités incomplètes sont le résultat d'une projection imparfaite de la chiralité ou de modes de complexation et d'hydrogénation compétitifs.

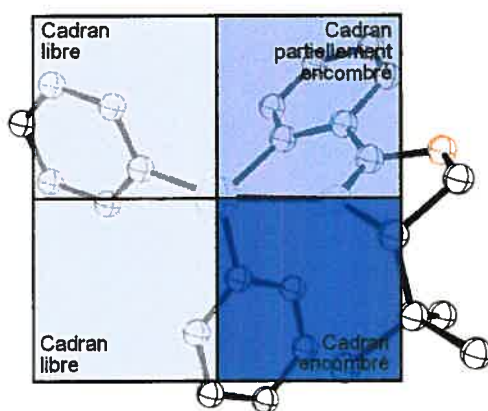


Figure 24. Modèle de projection de la chiralité sur l'axe du site de coordination B.

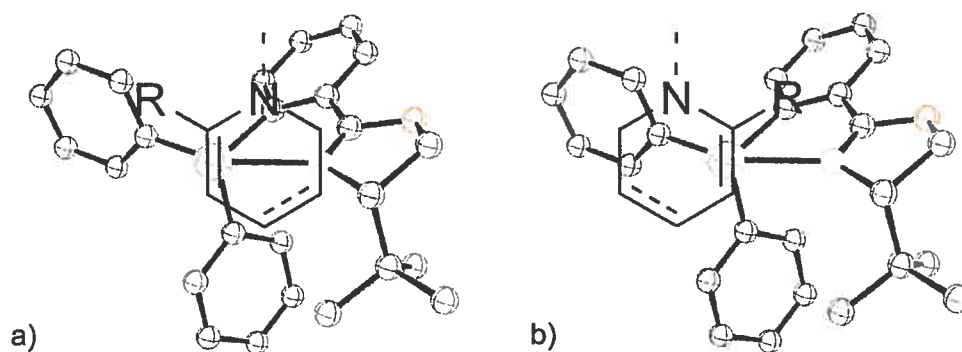
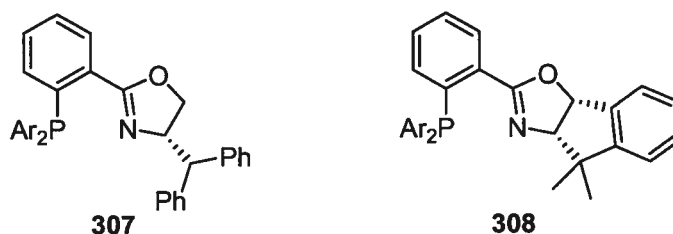


Figure 25. Modes de complexation menant à: a) l'énantiomère *R*; b) l'énantiomère *S*.

6.3 Conclusions

Ceci résume ce que nous avons effectué afin d'améliorer l'énantiosélectivité du processus d'hydrogénation. Dû au processus réactionnel impliquant plusieurs étapes ainsi qu'à la complexité et la multitude d'espèces d'iridium servant de précatalyseur, nous ne pouvons pas conclure définitivement quant au mode de projection chirale du catalyseur. De plus, à la lumière des expériences de deutération, il est maintenant clair que le processus d'hydrogénation est hautement complexe et le ou les catalyseurs effectuant l'hydrogénation sont peut-être impliqués dans des réactions d'isomérisation, ou plutôt en compétition avec des catalyseurs effectuant ces réactions. Ceci n'empêche toutefois pas une hydrogénation rapide et efficace, mais la difficulté de déterminer la nature du processus de formation du centre chiral rend le développement rationnel d'un meilleur ligand encore plus difficile.

Nous croyons cependant, à la vue de résultats obtenus avec les différents ligands, que la structure du ligand phosphinooxazoline de première génération est optimale pour notre réaction, en ayant toutefois ajusté les propriétés électroniques de la phosphine. Dans l'optique d'améliorer les énantiosélectivités obtenues, l'approche la plus sûre, consisterait donc à modifier la projection de chiralité de l'oxazoline en modifiant le groupement *tert*-butyle dans sa nature ou ses degrés de rotation, comme par exemple en utilisant les ligands **307** ou **308**.¹⁶¹

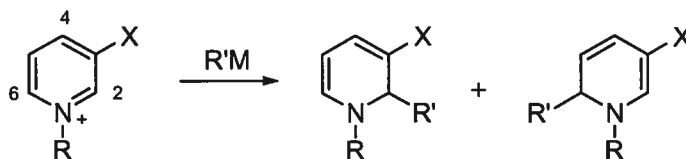


Chapitre 7. Étude théorique de la régiosélectivité d'addition sur les ylures de *N*-iminopyridinium 3-substitués

7.1 Introduction

Comme nous en avons discuté aux chapitres 3 et 4, l'addition sur les sels et ylures de pyridinium constitue une méthode de synthèse très efficace de pipéridines polysubstituées, en particulier aux positions 2 ou 6. Cependant, dû aux multiples sites électrophiles sur le noyau pyridinium, le contrôle de la régiosélectivité d'addition est critique pour obtenir une méthodologie synthétiquement utile. Alors qu'il est possible de prévenir efficacement l'addition en position 4 par l'utilisation d'un groupement directeur, l'addition sur un noyau pyridinium 3-substitué est compliquée par le fait que les positions 2 et 6 ne sont plus équivalentes, menant à la formation de deux produits possibles (**Schéma 48**). Bien sûr, comme nous l'avons vu au chapitre 3, l'utilisation d'un groupement très encombré en position 3 permet d'empêcher l'addition en position 2. Toutefois, dans le cas de substituants peu encombrants, l'addition est contrôlée par les facteurs électroniques et peut mener à des mélanges de régioisomères.

Schéma 48. Problématique de la régiosélectivité d'addition sur un noyau pyridinium 3-substitué.

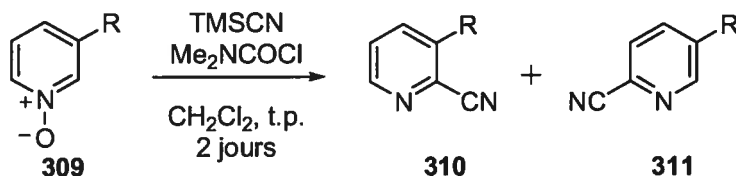


Comme nous allons maintenant le voir, il est intéressant de noter que les propriétés électroniques des substituants peuvent permettre de contrôler la régiosélectivité de l'addition.

7.1.1 Résultats expérimentaux

Fife a rapporté la cyanuration de pyridines 3-substituées en utilisant des conditions modifiées de la réaction de Reissert-Henze (**Tableau 41**).¹⁶² Des groupements électroattracteurs, tel un ester (entrée 1) ou un cyano (entrée 2), mènent à des mélanges de régioisomères. Cependant des substituants faiblement donneurs, tel le chloro (entrée 3) ou le méthyle (entrée 4), mènent à d'excellentes régiosélectivités pour la position 2. L'utilisation du groupement méthoxy (entrée 5), encore plus donneur, donne la formation presque exclusive de la pyridine 2,3-disubstituée **310**.

Tableau 41. Cyanuration de pyridines 3-substituées par une réaction de Reissert-Henze modifiée.

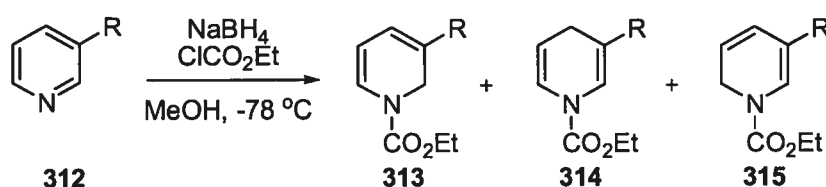


Entrée	R	Ratio (310:311)
1	CO ₂ Me	40:60
2	CN	55:45
3	Cl	89:11
4	Me	90:10
5	OMe	98:2

Dans le contexte d'une étude de synthèse de dihydropyridines et leur utilisation comme diène pour effectuer une réaction de Diels-Alder, Sundberg *et al.* ont rapporté l'activation de pyridines 3-substituées à l'aide du chloroformate d'éthyle et leur réduction subséquente par le borohydrure de sodium (**Tableau 42**).¹⁶³ Malgré la formation du produit

de réduction en position 4, il est intéressant d'étudier les rapports des produits de réduction aux positions 2 et 6. À l'instar du système de cyanuration rapporté par Fife, l'utilisation de groupements électroattracteurs, tel un cyano (entrée 1) ou un ester méthylique (entrée 2) mènent à de faibles régiosélectivités de réduction. L'utilisation d'un groupement très encombré, le triméthylsilyle (entrée 3), donne malgré tout une faible préférence de la réduction en position 2. Les groupements donneurs (entrées 4 à 7) favorisent de façon importante la réduction en position 2, le méthoxy (entrée 7) menant encore à une régiosélectivité de réduction complète.

Tableau 42. Activation et réduction de pyridines 3-substituées rapportée par Sundberg *et al.*

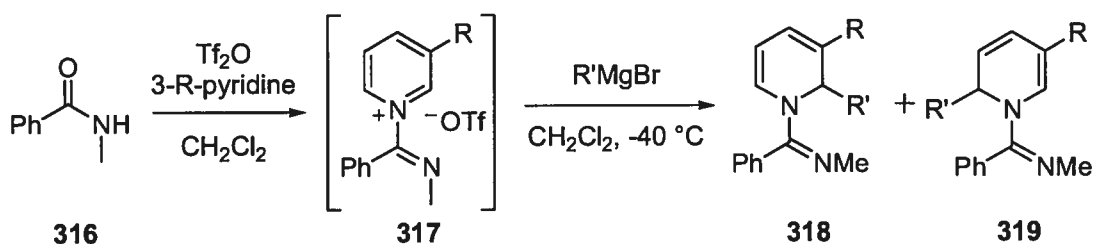


Entrée	R	Ratio (313:314:315)
1	CN	15:55:30
2	CO ₂ Me	50:15:35
3	Me ₃ Si	65:0:35
4	Cl	85:15:0
5	Br	90:10:0
6	Me	95:5:0
7	MeO	100:0:0

Notre groupe de recherche a aussi étudié la régiosélectivité d'addition de nucléophiles organométalliques sur des sels de pyridinium.¹⁶⁴ Suivant l'activation de la *N*-méthylbenzamide (316) à l'aide l'anhydride triflique et sa réaction avec une pyridine 3-substituée, l'addition de MeMgBr est effectuée sur le sel de pyridinium 317 obtenu pour donner les dihydropyridines 318 et 319 (Tableau 43). L'utilisation de groupements donneurs en position 3 permet encore une fois d'obtenir de très bonnes sélectivités

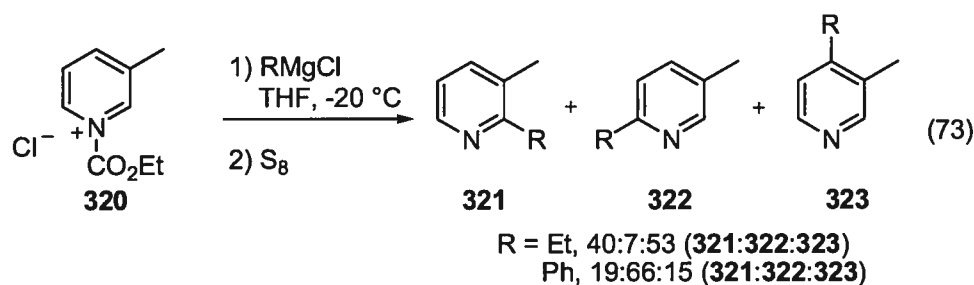
d'addition en position 2, le groupement méthoxy (entrée 6) donnant une régiosélectivité complète. L'addition de PhMgBr, un nucléophile plus encombré, sur ces sels de pyridinium mènent à des régiosélectivités en général légèrement plus faibles, quoique le produit d'addition en position 2 soit toujours favorisé de façon importante.

Tableau 43. Additions sur des sels de pyridinium 3-substitués développées dans notre groupe.



Entrée	R	R'	Ratio (318:319)
1	Me	Me	89:11
2	Me	Ph	79:21
3	Br	Me	92:8
4	Cl	Me	95:5
5	Cl	Ph	78:22
6	OMe	Me	>95:5
7	OMe	Ph	>95:5

Cependant, la grosseur du nucléophile peut influencer grandement la régiosélectivité observée et les exemples d'additions sur le sel de 3-méthylpyridinium **320** suivi d'une réoxydation des dihydropyridines formées à l'aide de soufre, rapportés par Comins *et al.*, l'illustrent bien.¹⁶⁵ En effet, alors que l'addition de EtMgCl sur le sel de pyridinium **320** mène à une plus grande proportion d'addition en position 2 par rapport à la position 6, l'utilisation d'un nucléophile plus encombré, tel le PhMgCl mène à une augmentation importante de l'addition en position 6 par rapport à 2 (Équation 73).



D'autres systèmes d'additions sur des sels de pyridinium 3-substitués ont été rapportés et montrent généralement le même genre de sélectivité que les exemples décrits ci-dessus.^{166,167} Cependant, malgré le fait que ces réactions aient été souvent utilisées, aucune explication ou évidence claire n'a été donnée pour expliquer les régiosélectivités obtenues. Abramovitch a invoqué les forces de dispersion de London pour rationaliser les résultats obtenus sur des sels de pyridinium substitués en position 3 par des groupements alkyles.¹⁶⁸ Seuls Sundberg *et al.* ont étudié plus en profondeur ce phénomène.¹⁶³ Ils ont utilisé la méthode semi-empirique CNDO pour calculer les propriétés de sels de pyridinium ainsi que leurs produits d'addition d'hydrure. En supposant des états de transition tard, similaires aux produits finaux, ils ont postulé que les régiosélectivités observées pouvaient être dues à la stabilité relative des produits d'additions formés. Ils n'ont cependant pas rapporté de résultats théoriques quant à la nature des états de transition.

7.2 Objectifs de recherche

Sans avoir la prétention d'expliquer tous les aspects en jeu lors de l'addition de différents nucléophiles, nous avons toutefois voulu étudier ce type de réaction de façon théorique. Notre objectif a donc été de calculer les chemins réactionnels d'addition d'un même nucléophile peu encombré (MeMgCl) aux positions 2 et 6 pour une série d'ylures de pyridinium possédant différents substituants en position 3. En ayant tous les états de transition, notre but fut de trouver des tendances au niveau des énergies et des géométries afin de mieux comprendre le ou les facteurs déterminant les régiosélectivités obtenues expérimentalement.

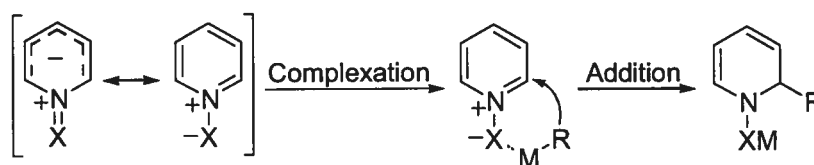
7.3 Considérations théoriques

Il est à noter premièrement que les régiosélectivités ne semblent pas pouvoir simplement s'expliquer en termes des orbitales frontières des sels de pyridinium de départ. En effet, les natures ionique et aromatique de ces composés abaissent de façon significative les orbitales non occupées ce qui implique que nous ne pouvons pas seulement considérer la LUMO dans le processus d'addition mais plutôt plusieurs de ces orbitales vides. Sundberg *et al.* ont d'ailleurs rapporté que les deux orbitales vides de plus basse énergie sur des sels de pyridinium 3-substitués étaient polarisées, mais dans des directions opposées.¹⁶³ À la lumière de ces résultats et d'une observation similaire sur nos composés aux niveaux de théorie que nous avons utilisés, nous avons décidé d'explorer les états de transition de ces additions pour expliquer les régiosélectivités.

7.3.1 Choix du modèle d'étude

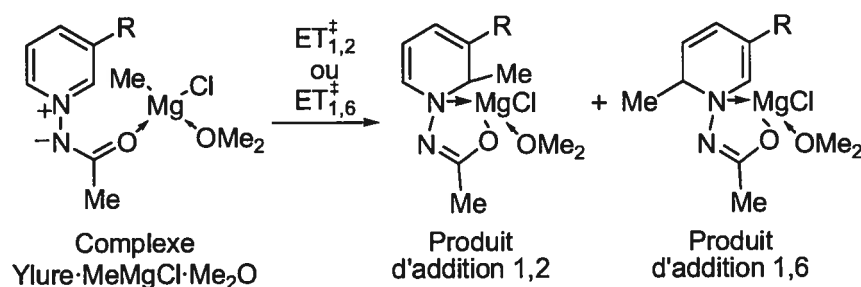
Les études théoriques de chemins réactionnels impliquant des espèces ioniques et leur contre-ion, comme par exemple les sels de pyridinium, sont complexes en raison de la liberté spatiale du contre-ion et des restrictions de transfert de charge durant la réaction. Pour contourner ces problèmes, nous avons décidé d'utiliser les ylures de *N*-iminopyridinium comme point de départ de notre modèle. Comme nous l'avons vu aux chapitres 3 et 4, dans ce cas l'addition est promue par la complexation du nucléophile (Schéma 49). D'un point de vue computationnel, ceci a l'avantage de résulter en une espèce unique et neutre tout au long du chemin réactionnel. Ceci facilite grandement l'optimisation et la convergence des espèces étudiées. De plus, comme nous l'avons au chapitre 3, ces ylures montrent le même type de régiosélectivité que celle observée avec les sels de pyridinium classiques.

Schéma 49. Concept de l'addition promue par la complexation du nucléophile.



Expérimentalement, l'addition nucléophile sur les ylures de *N*-benzoyliminopyridinium est effectuée en ajoutant une solution d'organomagnésien dans l'éther diéthylique sur une solution de l'ylure dans le dichlorométhane. Afin d'accélérer les calculs et pour simuler l'effet du solvant complexant, nous avons utilisé plutôt les ylures de *N*-acétyliminopyridinium et comme nucléophile le complexe mono étheré du chlorure de méthylmagnésium (Schéma 50). Nous avons effectué les calculs sans modèle de solvation, en phase gazeuse.

Schéma 50. Modèle du système d'addition utilisé pour l'étude théorique.



Nous savons que les organomagnésiens sont des entités complexes en solution qui forment des espèces dimériques dans des solvants tel l'éther.¹⁰⁵ Nous avons toutefois considéré que le complexe monomère mono étheré du chlorure de méthylmagnésium était un modèle acceptable des espèces en solution. De plus, il est évident que durant le processus d'addition, plusieurs espèces nucléophiles coexistent et varient dû aux produits d'addition se formant, rendant une étude de tous ces chemins réactionnels impossible. Étant donné que notre but premier est d'étudier les effets électroniques subtils se produisant sur le noyau pyridinium au cours de la réaction, nous avons considéré qu'en utilisant le même modèle d'état de transition pour tous les substituants cela devrait, en principe, minimiser les erreurs qui pourraient provenir des autres chemins réactionnels. En ce sens, les énergies d'activation obtenues par nos calculs sont réalistes et consistantes avec les résultats expérimentaux obtenus.

7.4 Étude de l'origine de la régiosélectivité

7.4.1 Comparaison des énergies des états de transition

En considérant que la dynamique de complexation de l'organomagnésien est rapide en comparaison à l'énergie nécessaire pour effectuer l'addition sur le noyau pyridinium, nous supposons donc que les régiosélectivités obtenues ne sont le résultat que des différences énergétiques au niveau des états de transition. Nous avons donc calculé les états de transition respectifs pour les additions en position 2 et 6 pour une variété d'ylures possédant différents substituants en position 3 du noyau pyridinium (**Figure 26**).¹⁶⁹

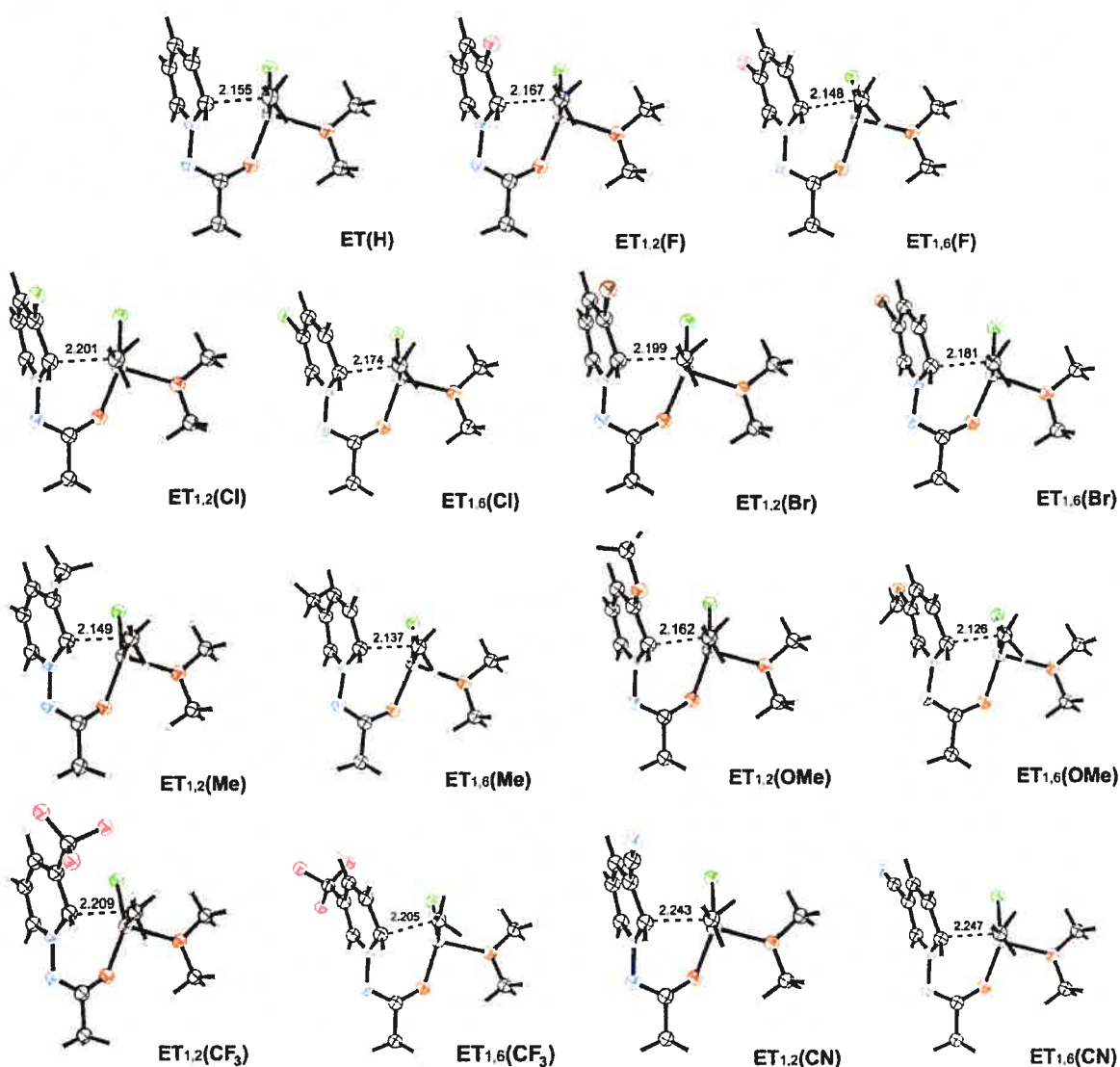


Figure 26. Géométries des états de transition optimisées au niveau B3LYP/6-31G(d). (Longueurs de lien en Angstrom).

Nous avons optimisé les géométries de ceux-ci au niveau B3LYP/6-31G(d)¹¹² et avons ensuite effectué les calculs de fréquences sur ces points stationnaires pour nous assurer qu'ils étaient des états de transition et obtenir les corrections énergétiques vibrationnelles. Étant donné que les différences énergétiques sont petites et pour nous assurer que nos résultats étaient représentatifs, nous avons effectué certaines vérifications computationnelles. Nous avons effectué des calculs d'énergies sur les structures optimisées en utilisant la même méthode de calcul (B3LYP) mais en augmentant la grosseur du modèle orbitalaire (basis set) (**Tableau 44**). À l'exception des substituants bromo (entrée 5) et trifluorométhyle (entrée 6), où l'augmentation du modèle orbitalaire a mené à une variation significative de la différence énergétique, les faibles variations indiquent une reproductibilité et donc une fiabilité au niveau des résultats obtenus. Nous avons donc utilisé les valeurs obtenues avec le modèle orbitalaire le plus élevé pour calculer les ratios théoriques de l'addition de MeMgCl. Nous constatons que les valeurs calculées sont réalistes et se comparent bien aux valeurs expérimentales obtenues sur les différents systèmes décrits précédemment. Une divergence importante est cependant observée au niveau du substituant méthyle, où une attaque prédominante en position 6 est prédite (entrée 2).

Tableau 44. Différences d'énergies (kJ/mol) calculées pour différents modèles orbitalaires.^a

Entrée	R	[B3LYP/modèle utilisé//B3LYP/6-31G(d)]			Ratio 1,2:1,6 ^{b,c}
		6-31G(d)	6-311+G(3df,2p)	6-311++G(3df,3pd)	
1	OMe	-12.6	-12.6	-12.5	>99:1 (>95:5)
2	Me	2.9	2.4	2.4	28:72 (89:11)
3	F	-15.9	-14.3	-14.3	>99:1
4	Cl	-7.3	-7.1	-7.3	95:5 (95:5)
5	Br	-9.2	-5.3	-5.3	89:11 (92:8)
6	CF ₃	-0.2	4.9	4.7	15:85
7	CN	-2.2	-0.7	-1.2	62:38

^a Les différences représentées sont $\Delta E = E[ET_{(1,2)}] - E[ET_{(1,6)}]$ et incluent les corrections énergétiques vibrationnelles obtenues au niveau B3LYP/6-31G(d); ^b Le ratio est calculé en utilisant la différence d'énergie observée pour B3LYP/6-311++G(3df,3pd)//B3LYP/6-31G(d) et l'appliquant à la formule $\text{Ratio} = e^{-(\Delta E/RT)}$ où $T = 298 \text{ K}$; ^c Les ratios expérimentaux d'un système similaire (voir **Tableau 43**) sont indiqués entre parenthèses.

Ce résultat est en accord avec l'hypothèse d'Abramovitch, qui suppose que la sélectivité d'addition sur un noyau pyridinium substitué en position 3 par un groupement alkyle soit due aux forces de dispersion de London, car celles-ci ne sont en général pas bien reproduites par les méthodes de DFT. Afin de vérifier que ce résultat n'était pas dû à une optimisation géométrique à un niveau de théorie trop faible, nous avons optimisé les états de transition $ET_{1,2}(\text{Me})$ et $ET_{1,6}(\text{Me})$ à différents niveaux de théorie (**Tableau 45**).

Tableau 45. Effet du niveau de théorie sur la différence d'énergie entre $ET_{1,2}(\text{Me})$ et $ET_{1,6}(\text{Me})$.

Entrée	Méthode	$\Delta E_{(1,2-1,6)}$ (kJ/mol) ^a
1	B3LYP/6-31G(d)	2.1
2	B3LYP/6-31+G(d,p)	2.2
3	PBE1PBE/6-31G(d)//B3LYP/6-31G(d)	1.6
4	PBE1PBE/6-31+G(d,p)	1.7
5	MP2/6-31G(d)//B3LYP/6-31G(d)	0.9
6	MP2/6-31G(d)//MP2/6-31G(d)	0.3

^a Les différences représentées sont $\Delta E = E[ET_{1,2}(\text{Me})] - E[ET_{1,6}(\text{Me})]$ et n'incluent pas de corrections énergétiques vibrationnelles.

Au niveau des méthodes DFT, la méthode B3LYP/6-31G(d) est suffisante pour obtenir une géométrie satisfaisante, l'utilisation d'un modèle orbitalaire plus élevé pour effectuer l'optimisation n'amenant pas une différence notable (entrée 2). Ceci est confirmé par l'utilisation d'une méthode DFT différente (PBE1PBE)¹⁷⁰ pour le calcul de l'énergie (entrée 3) et pour l'optimisation géométrique (entrée 4). L'utilisation de la méthode post Hartree-Fock MP2¹⁷¹ pour obtenir l'énergie (entrée 5) amène une légère baisse de la différence énergétique alors que l'optimisation géométrique utilisant cette méthode (entrée 6) mène à une différence pratiquement nulle. Les résultats obtenus avec cette dernière méthode, qui permet de reproduire les interactions faibles comme les forces de dispersion de London, semblent donc indiquer que ces forces sont en jeu pour ce substituant. La différence d'énergie obtenue n'est toutefois pas encore en accord avec les résultats expérimentaux, ces méthodes sont donc trop faibles pour représenter correctement les

forces impliquées. Des calculs d'énergie sur les états de transition optimisés devraient donc être effectués avec un modèle théorique de plus haut niveau, tel MP4¹⁷² ou CCSD.¹⁷³

Nous avons comparé la longueur du lien C-C se formant dans les différents états de transition (**Figure 27**). Tout en considérant l'influence stérique du substituant en position 3 sur ces longueurs de lien, nous pouvons toutefois tirer plusieurs informations intéressantes quant à la nature de l'état de transition. En effet, une longueur de lien plus courte indique un état de transition plus tard et une moins grande réactivité. Alors que l'électronégativité relative des substituants fluoro, chloro et bromo va en décroissant, nous constatons que le dérivé 3-fluoro est clairement moins réactif, un signe que la π -donation de celui-ci dans le noyau pyridinium joue un rôle important dans la réactivité de ce dernier. Les dérivés chloro et bromo, étant de moins bon π -donneurs dû à leur plus faible recouvrement orbitalaire avec l'atome de carbone, activent plus le noyau pyridinium malgré leur électronégativité moindre.

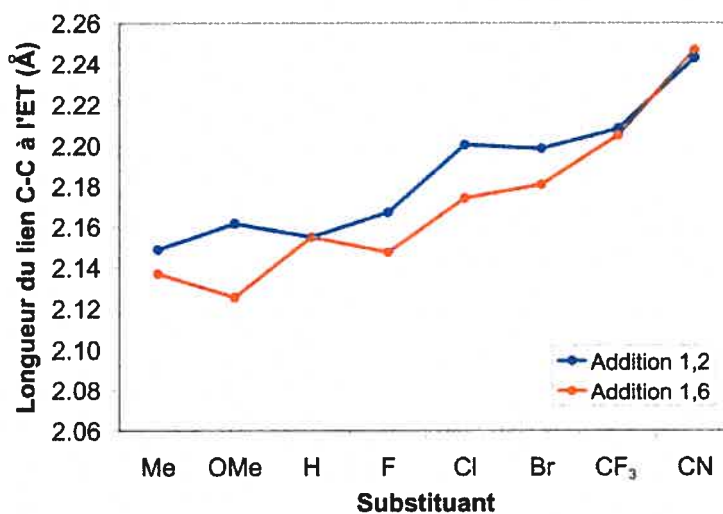


Figure 27. Comparaison des longueurs du lien C-C en formation à l'état de transition pour les différents substituants.

Dans le même ordre d'idée, nous constatons que l'état de transition de l'addition 1,6 pour le substituant méthoxy est clairement désactivé par rapport à celui de l'addition 1,2, dont la longueur de lien se compare de façon assez proche à l'addition sur l'ylure de pyridinium non substitué. Étant purement σ -attracteur, le groupement trifluorométhyle,

malgré son effet stérique important, ne présente pratiquement aucune différence au niveau des additions 1,2 et 1,6, signe d'états de transition tôt. Le groupement cyano, étant π -accepteur, active encore plus le noyau pyridinium et présente lui aussi des longueurs de lien pratiquement identiques. Pour corrélérer ces résultats, nous avons ensuite voulu comparer les différents dérivés en fonction de leur énergie d'activation respectives.

7.4.2 Comparaison des énergies d'activation des chemins réactionnels

Nous avons donc déterminé et optimisé les complexes de départ les plus stables pour la série d'ylures de pyridinium et calculé les énergies d'activation pour les différents substituants (**Tableau 46**). Les faibles différences observées entre les énergies d'activation calculées au niveau B3LYP/6-31G(d) et celles au niveau B3LYP/6-311++G(3df,3pd)//B3LYP/6-31G(d) montrent la convergence et la fiabilité des résultats obtenus. Afin de faciliter la comparaison des différents substituants, nous avons généré un graphique dans lequel les énergies d'activation sont données relativement à l'addition 1,2 sur le pyridinium portant un cyano en position 3 (**Figure 28**).

Tableau 46. Énergies d'activation (kJ/mol) pour les différents substituants en position 3.^a

Entrée	R	B3LYP/6-31G(d)		B3LYP/6-311++G(3df,3pd)//B3LYP/6-31G(d)	
		$\Delta E_{1,2}$	$\Delta E_{1,6}$	$\Delta E_{1,2}$	$\Delta E_{1,6}$
1	OMe	95.3	107.9	96.6	109.1
2	Me	100.4	97.5	102.6	100.1
3	H		93.3		93.3
4	Br	78.4	87.7	84.9	90.2
5	Cl	81.6	88.9	82.8	90.1
6	F	79.2	95.2	82.2	96.4
7	CF ₃	76.7	77.0	82.4	77.7
8	CN	67.8	70.0	69.6	70.8

^a Les énergies d'activation (kJ/mol) incluent les corrections énergétiques vibrationnelles calculées au niveau B3LYP/6-31G(d).

La nature du groupement cyano en tant que π -accepteur active de façon importante le noyau pyridinium, abaissant l'énergie d'activation. La courbe décrivant l'addition en position 2 correspond de façon assez simple à l'électronégativité du substituant. La courbe représentant l'addition en position 6 nous fournit encore plus d'information. En effet, nous pouvons clairement constater la désactivation de l'addition en fonction de la capacité de π -donation du substituant en position 3. Cet effet est très bien représenté par les énergies relatives pour les différents halogénures. Le substituant fluoro, ayant pourtant l'électronégativité la plus élevée, montre une énergie d'activation en position 1,6 élevée, plus que le dérivé non substitué.

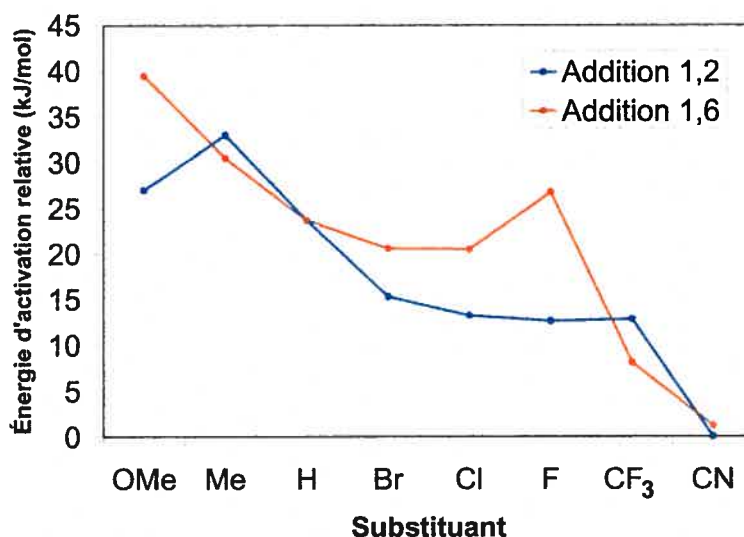


Figure 28. Comparaison des énergies d'activation relatives (kJ/mol) pour les différents substituants.

7.4.3 Comparaison des énergies relatives des produits d'addition

Nous avons optimisé les géométries des conformères les plus stables des produits d'addition au niveau B3LYP/6-31G(d) et calculé les énergies relatives de ceux-ci (Tableau 47). À l'exception des produits d'addition sur le dérivé 3-méthyle, une préférence pour le produit d'addition 1,2 est toujours observée. Il n'y a pas cependant de corrélation directe entre ces énergies et les résultats expérimentaux. Ceci semble donc indiquer que les

régiosélectivités observées sont le résultat des effets en jeu au niveau des états de transition. Cependant, nous pouvons considérer qu'un substituant donneur peut désactiver le noyau pyridinium et mener à un état de transition plus tard, favorisant le produit d'addition en position 2.

Tableau 47. Énergies relatives (kJ/mol) des produits d'addition 1,2 et 1,6.^a

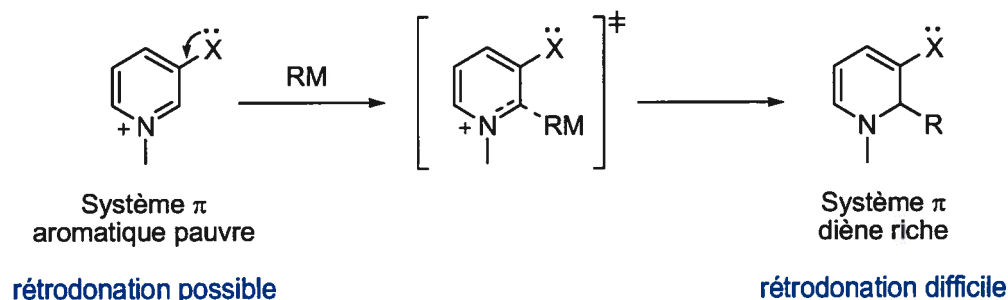
Entrée	R	Produit Addition 1,2	Produit Addition 1,6
1	Me	5.0	0
2	F	0	14.4
3	Cl	0	7.4
4	Br	0	14.3
5	CF ₃	0	6.4
6	CN	0	13.3

^a Les énergies relatives sont calculées au niveau B3LYP/6-31G(d) et incluent les corrections énergétiques vibrationnelles.

7.4.4 Hypothèse de l'origine de la régiosélectivité

À la vue de tous ces résultats, il devient plus simple d'expliquer les facteurs en jeu expliquant la régiosélectivité à l'état de transition. Premièrement, si on considère la nature du système au cours de la réaction, il est évident de constater que les systèmes π du pyridinium et des produits finaux contrastent grandement. En effet, alors que le noyau pyridinium est un système aromatique pauvre, pouvant recevoir facilement la rétrodonation π d'un substituant donneur, le produit d'addition formé est une dihydropyridine, dont le système π est riche et donc supporte mal la rétrodonation (**Schéma 51**).

Schéma 51. Nature contrastante du système π au cours de la réaction d'addition.



C'est donc à l'état de transition, lors du transfert de la densité électronique de l'organomagnésien, que l'aromaticité du noyau pyridinium est brisée et que la nature de son système π est alors inversée. À l'état de transition, la stabilité relative des substituants sera donc directement reliée à leur délocalisation respective dans la LUMO du diène en formation. En regardant qualitativement l'aspect de la LUMO du diène en formation à l'état de transition de l'addition sur l'ylure de pyridinium non substitué, nous pouvons immédiatement apercevoir que le coefficient sur le carbone en position 3 est beaucoup plus gros à celui en position 5, pratiquement inexistant (**Figure 29**).

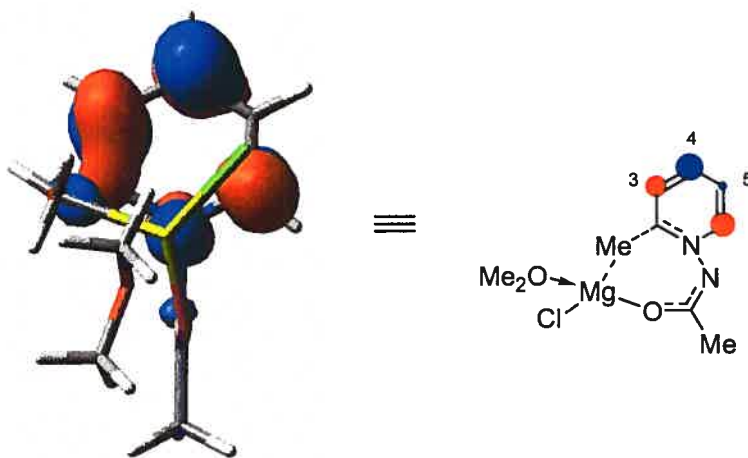
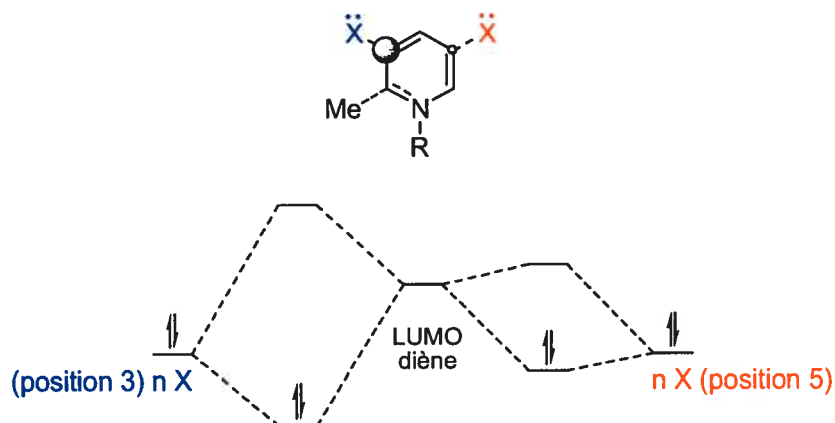


Figure 29. Représentation de la LUMO du diène en formation lors de l'addition de MeMgCl sur l'ylure de pyridinium non substitué.

Schéma 52. Stabilisation relative des doublets libres du substituant donneur en fonction du recouvrement orbitalaire avec la LUMO du diène en formation.



Ceci démontre donc que les doublets libres d'un substituant en position 3, soit d'une addition en position 2, auraient un meilleur recouvrement avec la LUMO du diène et donc une plus grande stabilisation. Comparativement, la stabilisation du substituant en position 5, lors d'une addition en position 6, serait minime (**Schéma 52**).

7.5 Conclusions

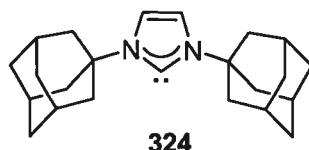
Nous avons pu, en utilisant des calculs DFT de haut niveau, mieux comprendre les effets subtils en jeu gouvernant les régiosélectivités d'addition sur les ylures de pyridinium 3-substitués. Nous avons comparé certains paramètres géométriques et énergétiques pour différents substituants et ainsi observé une tendance en fonction de la capacité de ces substituants à effectuer de la rétrodonation dans le noyau pyridinium.

Quoiqu'il nous reste encore plusieurs expériences contrôles à effectuer pour entre autres déterminer la nature de l'effet directeur du groupement méthyle, nous croyons que les expériences effectuées ont permis, vue la généralité de ce type de réactivité, d'éclaircir non seulement la régiosélectivité d'addition sur les ylures de pyridinium 3-substitués, mais aussi celle sur les sels de pyridinium classiques.

Chapitre 8. Synthèse et réactivité d'un nouveau type de ligand carbène anionique

8.1 Introduction

Depuis la synthèse et l'isolement du premier carbène libre *N*-hétérocyclique (324) par Arduengo en 1991,¹⁷⁴ l'étude et l'application de ces composés n'ont cessé de croître. Le fait qu'ils soient de puissants σ -donneurs en ont fait des ligands très utiles en chimie organométallique, comme remplacement des phosphines, permettant d'obtenir des complexes métalliques plus stables à l'air, l'eau et la chaleur.¹⁷⁵ Ils ont donc été utilisés comme ligands dans de nombreuses applications, comme par exemple les couplages croisés¹⁷⁶ et la métathèse d'oléfines.¹⁷⁷ Un nombre important de ligands carbènes *N*-hétérocycliques chiraux a été développé pour le développement de méthodologies asymétriques.¹⁷⁸

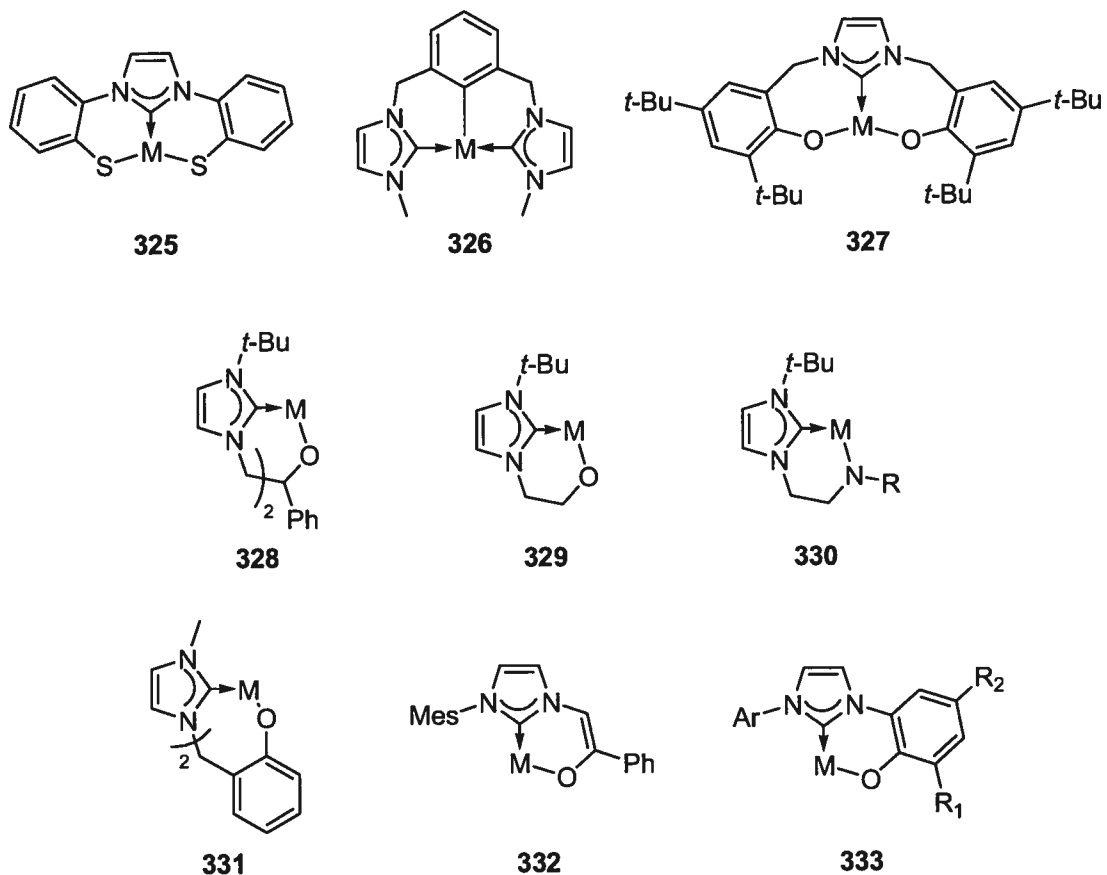


Les ligands carbènes *N*-hétérocycliques anioniques, c'est-à-dire qui possèdent un ou des groupements anioniques venant lier le métal en plus du carbène, sont une classe restreinte de cette famille, mais connaissent toutefois un développement croissant et commencent à avoir des applications en chimie asymétrique.

8.1.1 Ligands carbènes anioniques

Nous allons premièrement voir les ligands carbènes *N*-hétérocycliques anioniques achiraux ayant été décrits dans la littérature. Les premiers ligands de ce type ont été rapporté par Sellmann *et al.*, ce sont des dérivés de thiolates qui sont en fait dianioniques

(325).¹⁷⁹ Des complexes de nickel(II) de ceux-ci ont été utilisés comme modèle du site actif des CO déshydrogénases. Ils ont aussi rapporté des complexes de Pt(II) et Pd(II).^{179b} Crabtree *et al.* ont rapporté des complexes de Pd(II) du type 326, qui se sont avérés actifs pour les couplages de Heck.¹⁸⁰ Kawaguchi *et al.* ont rapporté un complexe de Ti(IV) du type 327, mais n'ont présenté aucune réactivité particulière.¹⁸¹



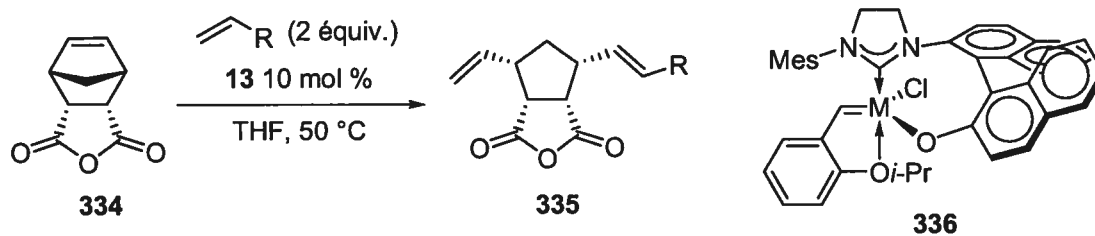
Arnold *et al.* ont développé un grand nombre de complexes de type 328, 329 et 330. Les complexes de Ag(I) et Cu(I)¹⁸² ainsi que Ru(II) et Ru(III)¹⁸³ de type 328 ont été synthétisés. Le complexe Ag(I) s'est avéré un bon agent de transfert du ligand carbène. Alors que les potentiels d'oxydoréduction ont été étudiés pour ceux-ci, aucune autre étude de réactivité n'a été effectuée. Une structure cristalline polymérique de complexes de potassium de type 329 a fait l'objet d'une étude cristallographique et a montré des torsions importantes entre le potassium et l'atome liant du carbène.¹⁸⁴ Des complexes de lithium, Sm(III) et Y(III) de type 330 ont été isolés et caractérisés par diffraction des rayons-X.¹⁸⁵ Plus récemment, ils ont aussi isolé et caractérisé des complexes de Mg(II) et U(VI) de type 330 et observés des torsions importantes au niveau du lien métal-carbène.¹⁸⁶ Peris *et al.* ont

rapporté la synthèse d'un complexe de Rh(III) de type **331** et ont montré qu'il était actif dans des réactions d'hydrogénation par transfert de cétones.¹⁸⁷ Un complexe Pd(II) π -allyle de type **332** a été rapporté par Waymouth *et al.*¹⁸⁸ Quoiqu'ils n'aient pas étudié la réactivité de ce type de complexe dans des systèmes catalytiques, ils ont démontré par RMN ¹H que le système π -allyle subit un équilibre η^3 - η^1 - η^3 par un mécanisme associatif impliquant un solvant complexant. Finalement, Grubbs *et al.* ont récemment rapporté la synthèse de complexes de Pd(II) de type **333**.¹⁸⁹ Bien qu'ils n'aient pas encore étudié la réactivité de ces composés, la méthode de synthèse permet une variation facile des différents substituants sur le ligand. Ceci résume les exemples connus de ligands carbènes *N*-hétérocycliques anioniques achiraux.

8.1.2 Ligands carbènes anioniques chiraux et applications en chimie asymétrique

Le premier exemple de ligand anionique chiral a été rapporté par Hoveyda *et al.* en 2002, et a premièrement été utilisé avec succès sur le complexe de Ru(II) **336** pour effectuer des métathèses asymétriques d'ouverture de cycle (**Tableau 48**).¹⁹⁰ Il est important de noter que le catalyseur peut être récupéré suite à la réaction dans d'excellents rendements (88-96%). Ils ont aussi rapporté une optimisation du catalyseur par la modification de ses propriétés électroniques et stériques.^{190b}

Tableau 48. Désymétrisation par métathèse d'ouverture de cycle à l'aide de **336**.

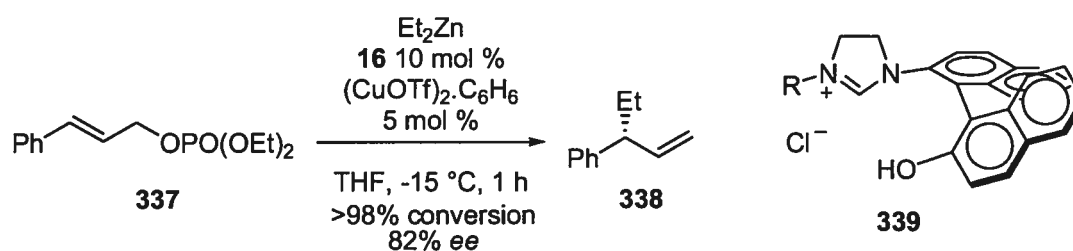


Entrée	R	Temps (h)	Conv.; Rdt. (%)	<i>trans:cis</i>	ee (%)
1 ^a	Ph	1	>98; 71	>98:2	80
2	<i>n</i> -C ₆ H ₁₁	1.5	>98; 57	>98:2	>98
3	Cy	1	>98; 60	>98:2	>98

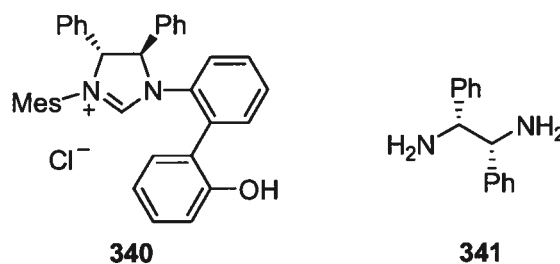
^a 5 équivalents d'alcène ont été utilisés.

Ils ont plus récemment utilisé ce type de ligand dans un système d'alkylation allylique catalysé au cuivre (**Schéma 53**).¹⁹¹ Le ligand carbène peut être généré *in situ* suite à la déprotonation de **339** par le diéthylzinc. Ils ont toutefois synthétisé et caractérisé par diffraction des rayons-X les complexes de Ag(I) et de Cu(II) correspondants à ce dernier. En utilisant le complexe d'argent *in situ* pour transférer le ligand carbène, ils ont pu obtenir une catalyse plus efficace (2.5 mol % de Cu) et de meilleures énantiosélectivités (91% *ee*).

Schéma 53. Alkylation allylique énantiosélective catalysée au Cu(I).

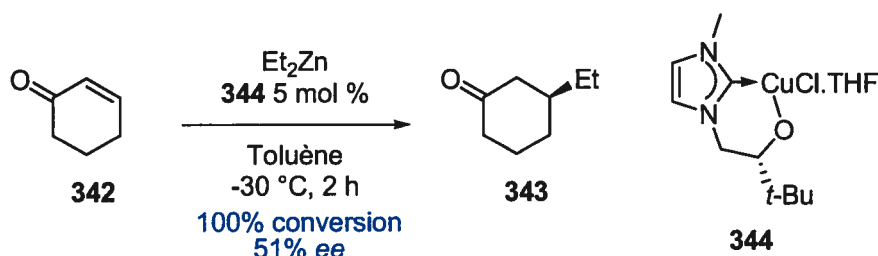


Quoique ces systèmes soient efficaces, la longue synthèse nécessaire pour accéder au ligand rend ces méthodologies moins attrayantes. Dans le but de combler cette lacune, ils ont rapporté récemment la synthèse d'un nouveau ligand (**340**), où la chiralité réside sur le noyau imidazoline plutôt que sur la portion anionique. De ce fait, la synthèse s'effectue en quatre étapes au départ de la diamine **341**, disponible commercialement sous forme optiquement pure.¹⁹² Des complexes de Ag(I), Cu(II) et Ru(II) ont été synthétisés et caractérisés et ont montré des résultats similaires dans les méthodologies de métathèse et d'alkylation allylique décrites précédemment.



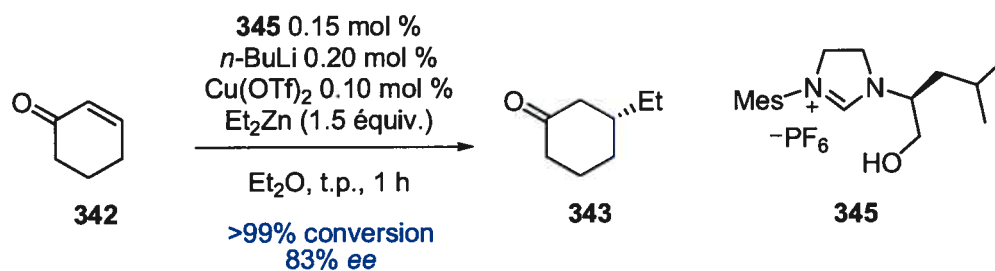
Arnold *et al.* ont développé récemment une version chirale des complexes de type **329**.¹⁹³ Ils ont utilisé ceux-ci pour l'addition conjuguée énantiosélective de diorganozinciques catalysée par le cuivre. Ils ont obtenu une énantiosélectivité modeste en utilisant le catalyseur **344** pour effectuer l'addition de diéthylzinc sur la cyclohexénone (**Schéma 54**).

Schéma 54. Addition conjuguée de diéthylzinc sur **342** catalysée par le complexe **344**.



Enfin, Mauduit *et al.* ont rapporté un système très similaire mais où la chiralité est installée différemment sur la chaîne portant le groupement anionique.¹⁹⁴ Contrairement à Arnold, ils génèrent *in situ* le ligand carbène par une déprotonation à l'aide de *n*-BuLi. Après optimisation, ils ont pu obtenir une addition rapide avec de très faibles quantités de catalyseur et une bonne énantiosélectivité (**Schéma 55**).

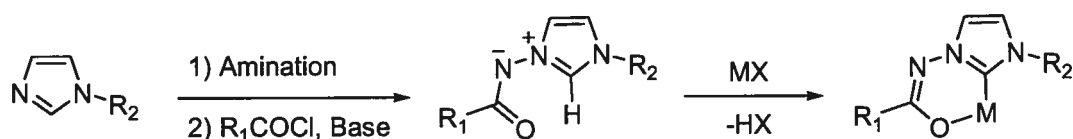
Schéma 55. Addition conjuguée de diéthylzinc sur **342** catalysée par le ligand **345**.



8.2 Objectifs de recherche

Comme on peut le constater, le nombre de méthodologies développées utilisant des ligands carbènes anioniques est encore faible mais démontre un grand potentiel. La création de nouveaux ligands de ce type est donc un défi intéressant et potentiellement très utile. En s'inspirant de nos travaux de synthèse sur les ylures de *N*-iminopyridinium, nous avons eu pour objectif de déterminer si des ylures de *N*-iminoimidazolium¹⁹⁵ pourraient être déprotonés pour ainsi obtenir les ligands carbènes anioniques correspondants. Due à la délocalisation du système π entre le carbène et le groupement anionique, nous supposons que les propriétés électroniques du ligand pourront être ajustées facilement. D'un point de vue plus général, ceux-ci auraient pour avantage d'être obtenus à l'aide d'une synthèse divergente, ce qui permettrait la création de bibliothèques de ligands portant une variété de groupements R_1 et R_2 en utilisant une multitude d'imidazoles et de chlorure d'acyles (Schéma 56).

Schéma 56. Stratégie de synthèse de complexes portant des ligands carbènes anioniques dérivés d'ylures de *N*-acyliminoimidazolium.



La publication qui suit constitue la preuve que ces ylures peuvent servir de ligands carbènes anioniques. Les complexes d'argent(I) et de cuivre(II) rapportés ont montré une excellente stabilité face à l'oxygène, l'eau et la lumière.

8.3 Abstract

Article soumis

Structure and Reactivity of a New Anionic *N*-Heterocyclic Carbene Silver(I) Complex.

Claude Y. Legault, Christopher Kendall and André B. Charette*

Département de Chimie, Université de Montréal, P.O. Box 6128, Station Downtown,
Montréal, Québec, Canada, H3C 3J7. [REDACTED] [REDACTED]

* Corresponding author. Tel: 514-343-2432. Fax: 514-343-5900

Abstract: The efficient synthesis of an *N*-benzoyliminoimidazolium ylide provides access to a new type of *N*-heterocyclic anionic carbene, from which air stable Ag(I) and Cu(II) complexes and a catalytically active Rh(I) complex were formed.‡

Legault, C. Y.; Kendall, C.; Charette, A. B. *Chemical Communications* **2005**, soumis.

8.4 Article

The synthesis and isolation of the first stable free carbene by Arduengo in 1991 has greatly impacted the field of organic chemistry.¹ *N*-Heterocyclic carbenes (NHCs) are now used as ligands in numerous applications, notably Suzuki, Heck and related cross-couplings,² and olefin metathesis.³ Since they are strong σ -donors, NHCs serve as phosphine surrogates and, in many cases, the carbene metal complexes are more stable to air, water and heat than their phosphine counterparts.⁴

We recently published an efficient preparation of *O*-(2,4-dinitrophenyl)hydroxylamine **129**, an electrophilic aminating reagent that was used for the direct *N*-amination/benzoylation of various aromatic heterocycles, affording ylides **145**.^{5,6} We have now applied this methodology of *N*-amination/benzoylation to an imidazole and wish to report a new type of anionic *N*-heterocyclic carbene, derived from the resulting imidazolium ylide.

¹ A. Arduengo, R. Harlow and M. Kline, *J. Am. Chem. Soc.*, 1991, **113**, 361-363.

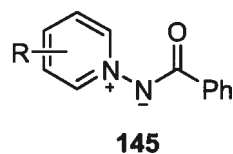
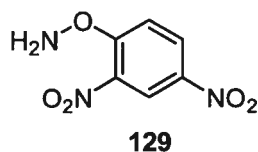
² (a) A. C. Hillier, G. A. Grasa, M. S. Viciu, H. M. Lee, C. Yang and S. P. Nolan, *J. Organomet. Chem.*, 2002, **653**, 69-82; (b) W. A. Herrmann, *Angew. Chem. Int. Ed.*, 2002, **41**, 1290-1309.

³ R. H. Grubbs, *Tetrahedron*, 2004, **60**, 7117-7140.

⁴ (a) M. Viciu, R. Kissling, E. Stevens and S. Nolan, *Org. Lett.*, 2002, **4**, 2229-2231; (b) E. Peris, J. Loch, J. Mata and R. Crabtree, *Chem. Commun.*, 2001, 201-202; (c) J. Huang, E. Stevens and S. Nolan, *J. Am. Chem. Soc.*, 1999, **121**, 2674-2678.

⁵ C. Legault and A. B. Charette, *J. Org. Chem.*, 2003, **68**, 7119-7122.

⁶ For an efficient synthesis of 2-substituted piperidines, by nucleophilic addition of organometallic reagents to pyridinium ylides **2**, see C. Legault and A. B. Charette, *J. Am. Chem. Soc.*, 2003, **125**, 6360-6361.

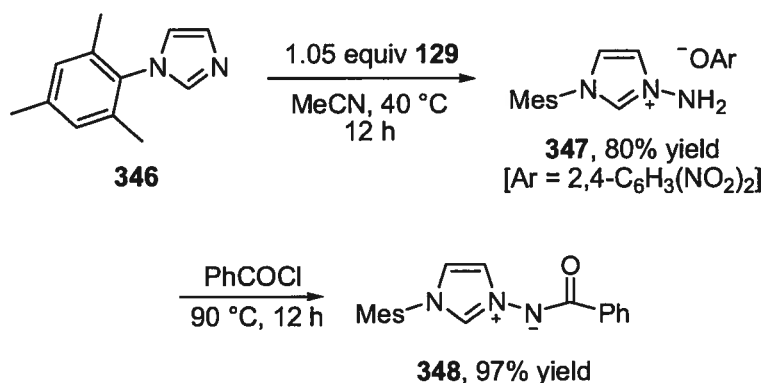


Anionic carbene ligands (that is bidentate ligands with a carbene carbon and an anionic site forming an [L,X]-type chelate) are starting to be widely studied as ligands for transition-metal catalyzed reactions.⁷ Three asymmetric variants of these types of ligands

-
- ⁷ (a) D. Sellmann, W. Prechtel, F. Knoch, and M. Moll, *Inorg. Chem.*, 1993, **32**, 538-546; (b) D. Sellmann, C. Allmann, F. Heinemann, F. Knoch and J. Sutter, *J. Organomet. Chem.*, 1997, **541**, 291-305; (c) S. Gründemann, M. Albrecht, J. A. Loch, J. W. Faller and R. H. Crabtree, *Organometallics*, 2001, **20**, 5485-5488; (d) P. L. Arnold, A. C. Scarisbrick, A. J. Blake and C. Wilson, *Chem. Commun.*, 2001, 2340-2341; (e) P. L. Arnold, S. A. Mungur, A. J. Blake and C. Wilson, *Angew. Chem. Int. Ed.*, 2003, **42**, 5981-5984; (f) P. L. Arnold, M. Rodden, K. M. Davis, A. C. Scarisbrick, A. J. Blake and C. Wilson, *Chem. Commun.*, 2004, 1612-1613; (g) P. L. Arnold and A. C. Scarisbrick, A., *Organometallics*, 2004, **23**, 2519-2521; (h) P. L. Arnold, M. Rodden and C. Wilson, *Chem. Commun.*, 2005, 1743-1745; (i) S. A. Mungur, S. T. Liddle, C. Wilson, M. J. Sarsfield and P. L. Arnold, *Chem. Commun.*, 2004, 2738-2739; (j) J. J. Van Veldhuizen, S. B. Garber, J. S. Kingsbury and A. H. Hoveyda, *J. Am. Chem. Soc.*, 2002, **124**, 4954-4955; (k) J. J. Van Veldhuizen, D. G. Gillingham, S. B. Garber, O. Kataoka and A. H. Hoveyda, *J. Am. Chem. Soc.*, 2003, **125**, 12502-12508; (l) A. O. Larsen, W. Leu, C. N. Oberhuber, J. E. Campbell and A. H. Hoveyda, *J. Am. Chem. Soc.*, 2004, **126**, 11130-11131; (m) J. J. Van Veldhuizen, J. E. Campbell, R. E. Guidici and A. H. Hoveyda, *J. Am. Chem. Soc.*, 2005, **127**, ASAP; (n) H. Aihara, T. Matsuo and H. Kawaguchi, *Chem. Commun.*, 2003, 2204-2205; (o) E. Mas-Marzá, M. Poyatos, M. Sanaú and E. Peris, *Organometallics*, 2004, **23**, 323-325; (p) B. E. Ketz, A. P. Cole and R. M. Waymouth, *Organometallics*, 2004, **23**, 2835-2837; (q) A. W. Waltman and R. H. Grubbs, *Organometallics*, 2004, **23**, 3105-3107; (r) H. Clavier, L. Coutable, J.-C. Guillemin and M. Mauduit, *Tetrahedron: Asymmetry*, 2005, **16**, 921-924.

have recently been reported, for Cu-catalyzed conjugate addition^{7f,p} and allylic alkylation^{7j} using dialkylzinc reagents.

We applied our *N*-amination methodology to *N*-mesityl imidazole (**346**),⁸ and were able to obtain the corresponding *N*-aminoimidazolium salt **347** in high yield. Treatment of imidazolium **347** with benzoyl chloride afforded the desired *N*-benzoylimino-imidazolium ylide **348** in 97% yield (Scheme 57). Deprotonation of this ylide should afford a bidentate NHC. Due to the delocalized nature of the anionic tether, we envision that the electronic properties of the resulting ligand could be easily tuned by modifying the nature of the acyl chloride used in the second step, whereas its steric properties could be modified based on the starting imidazole used.



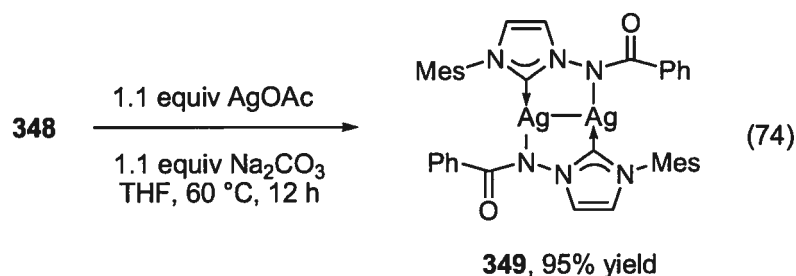
Scheme 57. Synthesis of *N*-benzoyliminoimidazolium ylide **348**.

At this point, we decided to prepare a Ag(I) complex with **348**, based on precedent for the facile exchange between Ag(I) carbene complexes and other metals.⁹ Readily available silver acetate was selected as our Ag(I) source, however, all attempts with various

⁸ M. G. Gardiner, W. A. Herrmann, C.-P. Reisinger, J. Schwarz and M. Spiegler, *J. Organomet. Chem.*, 1999, **572**, 239-247.

⁹ (a) H. M. J. Wang and I. J. B. Lin, *Organometallics*, 1998, **17**, 972-975; (b) P. L. Arnold, *Heteroat. Chem.*, 2002, **13**, 534-539.

solvents, temperatures, stoichiometries, and reaction times resulted in at best only 80% conversion. By adding a slight excess of sodium carbonate, however, we were able to obtain the desired normally bound NHC-Ag(I) complex, isolated in near quantitative yield (equation 74).¹⁰



The complex obtained is an off-white crystalline solid that is extremely stable, as we were able to observe the parent ion under harsh APCI mass spectroscopy conditions. As can be seen from its X-ray crystal structure, **349** exists in a dimeric form (**Figure 30**).¹⁹⁶ We were surprised to observe that instead of an internal *O*-chelate, the complex exists with a cooperative intermolecular *N*-tether, possibly due to the long Ag-C1 bond making an *O*-chelate too geometrically distorted. The Ag-C1 bond length of 2.08 Å shows an absence of a π -interaction in this bond, which is not surprising due to the enhanced electron density on Ag(I) caused by *N*-complexation of the amide. The Ag-Ag' distance of 2.782(5) Å means a significant Ag-Ag bonding interaction.¹¹

¹⁰ For a study on normal vs. abnormal NHC binding, see H. Lebel, M. K. Janes, A. B. Charette and S. P. Nolan, *J. Am. Chem. Soc.*, 2004, **126**, 5046-5047.

¹¹ L. S. Ahmed, J. R. Dilworth, J. R. Miller and N. Wheatley, *Inorg. Chim. Acta*, 1998, **278**, 229-231.

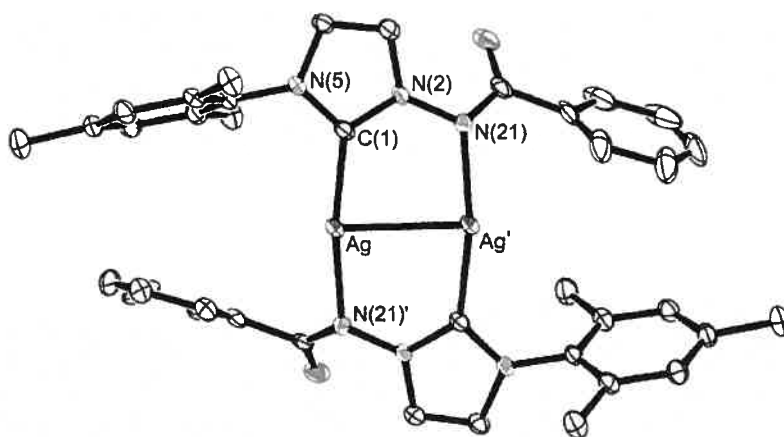
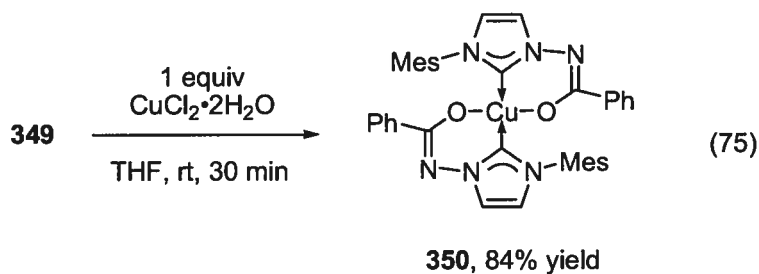


Figure 30. Thermal ellipsoid drawing of the molecular structure of **349**. Hydrogens are omitted for clarity and ellipsoids are plotted at 50% probability. Selected distances (Å) and angles (°): C(1)-Ag 2.081(4), Ag-Ag' 2.782(5), Ag'-N(21) 2.130(3), N(21)-N(2) 1.416(4), N(2)-C(1) 1.361(5), C(1)-Ag-Ag' 83.17(11), C(1)-Ag-N(21)' 169.46(14), N(5)-C(1)-N(2) 104.3(3). Symmetry codes for Ag' and N(21)': $-x, y, \frac{1}{2}-z$.

Though the Ag(I) complex **349** is a very air- and moisture-stable solid,¹² it is also a very reactive carbene transfer reagent. To test the carbene transferability of **349**, it was treated with $\text{CuCl}_2 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$, in THF at room temperature (equation 75). The reaction was very rapid, with almost instantaneous precipitation of AgCl. To assure the complete conversion of **349** to a Cu complex, the reaction was let stir for 30 minutes, which afforded **350** in 84% yield as a green, air stable solid. The complex **350** is also very stable, again demonstrated by observation of the parent ion by APCI MS.



¹² The complex **349** has been stored on the bench with no special precautions for >4 months, with no trace of decomposition by ^1H NMR and no loss of reactivity in carbene transfer reactions.

A single crystal X-ray structure was obtained of **350**,¹⁹⁷ which showed in this case a monomeric structure, where the internal *O*-chelation mode was preferred. Carbon-bound organometallic Cu(II) complexes are very rare and to the best of our knowledge such complexes have been crystallographically characterized only three other times.^{7fj,13} The Cu-C(11) bond length observed of 1.945(4) Å is well within the bond lengths observed in the other known examples. The Cu center has a distorted square planar geometry, while the C122-N121 bond length of 1.316(6) Å and C122-O122 of 1.259(5) Å shows a noticeable delocalization of the π -system throughout the imidate. The Cu-O122 bond length of 1.950(3) Å can be considered a normal single bond.^{7fj}

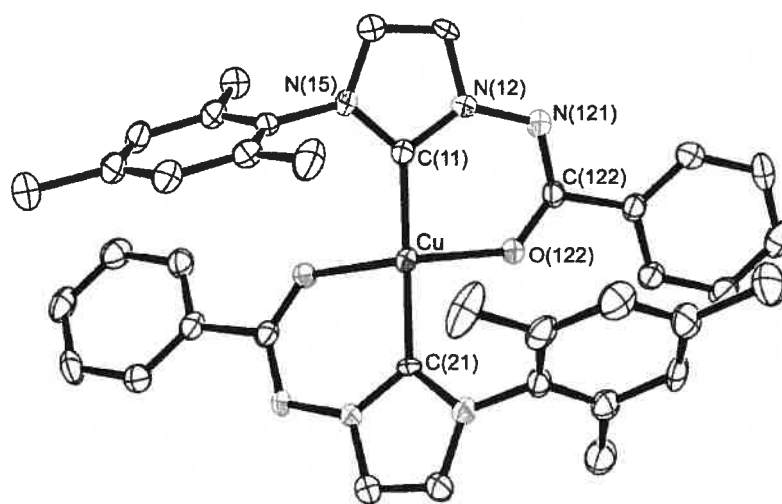
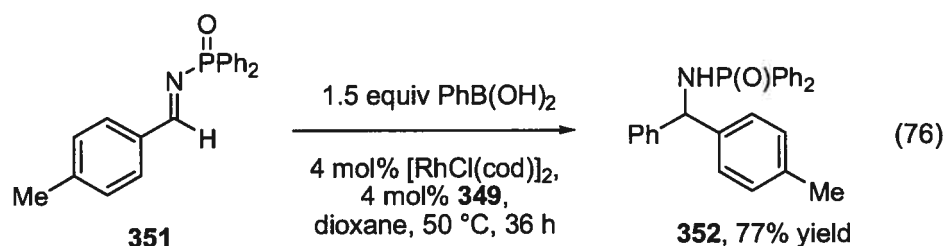


Figure 31. Thermal ellipsoid drawing of the molecular structure of **350**. Hydrogens are omitted for clarity and ellipsoids are plotted at 50% probability. Selected distances (Å) and angles (°): C(11)-Cu 1.945(4), Cu-O(122) 1.950(3), O(122)-C(122) 1.259(5), C(122)-N(121) 1.316(6), N(121)-N(12) 1.403(5), N(12)-C(11) 1.362(6), C(11)-Cu-O(122) 88.42(16), C(11)-Cu-C(21) 157.9(2), N(15)-C(11)-N(12) 103.8(4).

¹³ H. Maeda, A. Osuka, Y. Ishikawa, I. Aritome, Y. Hisaeda and H. Furuta, *Org. Lett.*, 2003, **5**, 1293-1296.

A Rh(I) complex of **348** has also been prepared. As with the transfer reaction to Cu(II), the reaction between dioxane solutions of **349** and $[\text{RhCl}(\text{cod})]_2$ resulted in almost instantaneous precipitation. This Rh(I)-**348** complex was shown to be catalytically active in the arylation of aldimines with arylboronic acids (equation 76).¹⁴ Treatment of imine **351**¹⁵ with $\text{PhB}(\text{OH})_2$ and a mixture of 4 mol% of $[\text{RhCl}(\text{cod})]_2$ and 4 mol% of **349** in dioxane at 50 °C gave a complete conversion to diarylmethylamide **352**, isolated in 77% yield. Omitting **349** resulted in a very sluggish reaction, with only 54% conversion after 48 h at 75 °C, and significant decomposition.



In conclusion, a new type of anionic *N*-heterocyclic carbene ligand has been described. The proligand was successfully reacted with AgOAc to afford an Ag(I) complex, and this complex was then used successfully as a carbene transfer agent to $\text{CuCl}_2 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$, to afford a rare carbon-bound organometallic Cu(II) complex, and to $[\text{RhCl}(\text{cod})]_2$, to afford a catalytically active Rh(I) complex. The steric and electronic properties of this new ligand could easily be tuned by modifying either the imidazole or the acyl chloride used in its

¹⁴ For recent examples of asymmetric Rh-catalyzed arylation of imines with boron reagents, see (a) M. Kuriyama, T. Soeta, X. Hao, Q. Chen and K. Tomioka, *J. Am. Chem. Soc.*, 2004, **126**, 8128-8129; (b) Y. Otomaru, N. Tokunaga, R. Shintani and T. Hayashi, *Org. Lett.*, 2005, **7**, 307-310; (c) D. J. Weix, Y. Shi and J. A. Ellman, *J. Am. Chem. Soc.*, 2005, **127**, 1092-1093.

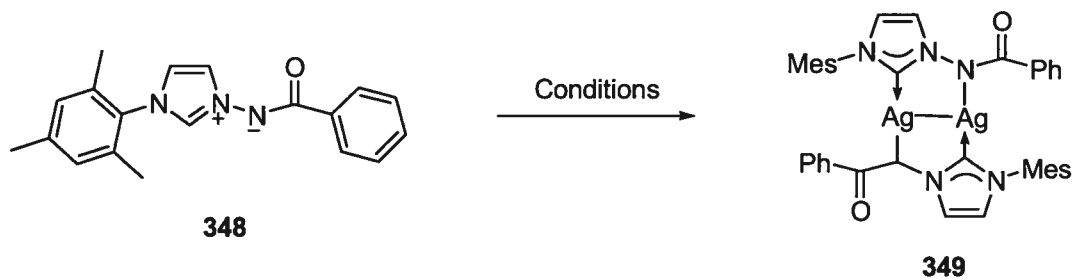
¹⁵ W. B. Jennings and C. J. Lovely, *Tetrahedron*, 1991, **47**, 5561-5568.

preparation. Synthetic applications of an asymmetric variant of this ligand will be reported in due course.

This work was supported by NSERC/Merck Frosst/Boehringer Ingelheim Industrial Chair on Stereoselective Drug Synthesis and the Université de Montréal. C.Y.L. is grateful to NSERC (PGF A and B) and NATEQ (B2) for postgraduate fellowships. We are also grateful to Francine Bélanger-Gariépy for solving the X-ray crystal structures.

8.5 Supplementary information

Table 49. Silver(I) complex 349 synthesis optimization.



Entry	Conditions	Solvent	T (°C)	Time (h)	Conversion (%)
1	1.1 equiv AgOAc	Toluene	90	14	73
2	1.1 equiv AgOAc	Toluene	50	14	58
3	2.0 equiv AgOAc	Toluene	50	14	57
4	1.1 equiv AgOAc	THF	25	15	63
5	1.1 equiv AgOAc	THF	60	16	85 (48% yield)
6	2.0 equiv AgOAc	THF	60	15	85
7	1.1 equiv AgOAc and 1.1 equiv Na ₂ CO ₃	THF	60	15	> 95 (85% yield)
8	1.1 equiv Ag ₂ CO ₃	THF	60	16	76
9	2.0 equiv Ag ₂ CO ₃	THF	60	16	84

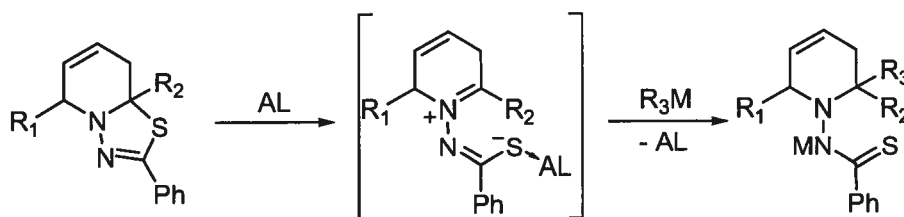
Chapitre 9. Conclusion

Cet ouvrage présente une synthèse de nos études sur la réactivité des ylures de *N*-iminopyridinium. Nous avons entre autres exploré leur potentiel comme électrophile face à différents nucléophiles organométalliques et avons ainsi démontré leurs propriétés particulières.

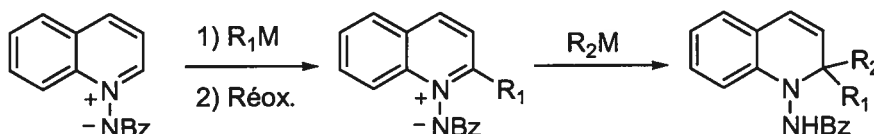
Concernant la synthèse de ces composés, nous avons démontré que la *O*-(2,4-dinitrophényl)hydroxylamine s'avère un bon réactif d'amination pour une variété de pyridines. Sa faible réactivité face aux pyridines portant des groupements électroattracteurs en ferait un réactif de choix dans les cas où la monoamination sélective d'un composé bipyridine est nécessaire. Étant donné les excellents rendements obtenus pour la synthèse des ylures de *N*-benzoyliminopyridinium, cette méthode s'avère très utile du point de vue synthétique, dans les situations où la pyridine utilisée est dispendieuse ou est le fruit d'une longue synthèse.

Les ylures de *N*-iminopyridinium se sont révélés d'excellentes entités électrophiles face aux organomagnésiens. Ils ont l'avantage intrinsèque d'être stables, pouvant être conservés des mois à la température de la pièce sans décomposition notable. L'addition des nucléophiles peut être effectuée très rapidement à la température de la pièce, rendant la méthode très pratique. Alors que l'addition diastéréosélective sur un ylure de *N*-acyliminopyridinium chiral n'a obtenu qu'un succès partiel, à la lumière des développements récents pour le clivage des liens N-N, cette méthode pourrait encore s'avérer potentiellement utile.

De plus, nous avons ouvert la voie à plusieurs nouvelles méthodologies d'addition sur ce type d'ylure. En effet, au niveau des ylures de *N*-thiobenzoyliminopyridinium, l'ouverture et l'addition d'un deuxième nucléophile sur les produits d'addition/cyclisation obtenus permettrait la synthèse rapide de tétrahydropyridines 2,6-disubstituées et même la possibilité d'obtenir un centre quaternaire en une de ces positions.



L'addition facile sur les ylures de *N*-benzoyliminoquinolinium et leur réoxydation permet de synthétiser rapidement des ylures de *N*-benzoyliminoquinolinium 2-substitués avec de très bons rendements. Une seconde addition sur ces derniers permet la synthèse de dihydroquinolines portant un centre quaternaire en position 2. L'utilisation de ces composés dans des cycloadditions dipolaires 1,3 est aussi un aspect intéressant qui n'a pas encore été étudié.



Les ylures de *N*-iminopyridinium se sont avérés posséder une réactivité particulière face à certaines conditions d'hydrogénation, ce qui nous a permis de développer une méthode d'hydrogénation énantiosélective catalysée par des complexes de Ir(III). Nous avons expliqué cette réactivité particulière par la nature du groupement anionique sur l'azote exocyclique. Il fut démontré que les espèces d'iridium en solution avant et après la réaction sont complexes et que des réactions d'insertion C-H se produisent au cours de la réaction sur les différents intermédiaires hydrogénés. Ceci n'a toutefois pas empêché d'obtenir des hydrogénations propres et avec de bonnes énantiosélectivités. À la lumière de nos résultats, il serait probable d'améliorer encore les énantiosélectivités en modifiant la nature de la projection de chiralité sur l'oxazoline.

Nous avons utilisé ces composés au niveau théorique afin d'expliquer les régiosélectivités obtenues lors d'addition sur des noyaux pyridinium 3-substitués. La nature neutre de ces ylures nous a permis d'étudier le chemin réactionnel d'addition en facilitant la convergence des optimisations géométriques. La capacité du substituant en position 3 du pyridinium à effectuer de la rétrodonation π est directement reliée aux régiosélectivités observées.

Enfin, dans un contexte plus général, nous avons utilisé notre méthode d'amination/benzoylation développée pour les pyridines pour synthétiser l'ylure de *N*-benzoyliminoimidazolium. Nous avons démontré que celui-ci peut être déprotoné et ainsi mener à un nouveau type de ligand carbène anionique. Un complexe de Rh(I) de celui-ci a montré une activité catalytique dans un système d'addition d'acides boroniques sur des imines. Dû à la rigidité de ce type de ligands, le développement de versions chirales, portant la chiralité à différentes positions, est présentement en cours dans nos laboratoires.



Partie expérimentale : Notes générales

Toutes les réactions nécessitant des conditions anhydres ont été effectuées sous atmosphère inerte d'argon ou d'azote dans de la verrerie séchée 8 heures à l'étude à 120 °C ou à la flamme et refroidie sous courant d'argon ou d'azote en utilisant les techniques standards. Tous les produits utilisés proviennent des compagnies Sigma-Aldrich Chemical Company, Strem Chemicals et Akzo Nobel Chemicals et sont de «qualité réactif». Ces produits sont utilisés directement sans purification supplémentaire. Les solvants usuels proviennent de VWR. Les solvants anhydres ont été séchés et désoxygénés sur une colonne de type GlassContour system (Irvine CA). Les rendements rapportés sont des rendements isolés et, à moins d'avis contraire, réfèrent aux produits purs isolés après distillation, chromatographie sur gel de silice ou recristallisation.

Les chromatographies sur couche mince (CCM) sont effectuées à l'aide de plaques de gel de silice (Merck GF-UV254, 0.25 mm) imprégnées d'un indicateur de fluorescence sur support de verre. Après élution, les produits sont détectés à l'aide des révélateurs suivants : lampe UV, solution aqueuse de molybdate d'ammonium et sulfate cérique (CAM), solution aqueuse de permanganate de potassium et solution aqueuse de l'acide phosphomolybdique (PMA). Les chromatographies flash sur silice sont faites selon la procédure de W. C. Still¹⁹⁸ et utilisent un gel de silice Merck 9385 ou Silicycle (40-63 nm; 230-240 mesh).

Les spectres de résonance magnétique nucléaire ^1H , ^{13}C , ^{19}F et ^{31}P ont été enregistrés sur les appareils Bruker AMX-300 (300 MHz, 75 MHz), Bruker ARX-400 (400 MHz et 100 MHz), AV-400 (400 MHz, 100 MHz et 162 MHz(^{31}P)), AV-300 (300 MHz, 75 MHz, 282 MHz et 121 MHz) et AV-500 (600 MHz). Les déplacements chimiques sont exprimés en ppm par rapport à une référence interne provenant du solvant résiduel non deutéré. L'analyse des spectres de résonance magnétique nucléaire est présentée en spécifiant le déplacement chimique du système, suivi de la multiplicité, de la constante de couplage ou des constantes de couplage, de l'intégration et de l'assignation. Tous les systèmes sont analysés comme des systèmes de premier ordre. Au besoin, l'assignation complète des différents systèmes est appuyée par des expériences de type COSY, HMQC, HMBC, NOESY et DEPT135.

Les chromatographies analytiques en phase liquide à haute performance (HPLC) ont été effectuées à l'aide d'un HPLC Agilent 1100 muni d'un détecteur UV à diode. La chromatographie en phase liquide à haute performance préparative a été effectuée à l'aide d'un HPLC Agilent 1100 préparatif équipé d'un collecteur de fraction et d'un détecteur d'un détecteur UV. Dans tous les cas, les valeurs obtenues sont rapportées selon : (le type de colonne, l'éluant, la vitesse d'écoulement et le temps de rétention (t_r)).

Les points de fusion sont mesurés sur un appareil Thomas Hoover et ne sont pas corrigés. Tous les spectres infrarouge ont été enregistrés sur un appareil FT-IR Perkin-Elmer Spectrum One par ATR. Les bandes d'absorption importantes sont exprimées en cm^{-1} . Les pouvoirs rotatoires sont enregistrés sur un polarimètre Perkin-Elmer 341 à une longueur d'onde de 589 nm (raie D du sodium). Toutes les mesures ont été effectuées à la température ambiante dans une cellule d'un volume de 1.00 mL et d'un parcours optique de 1.0 dm. La concentration est exprimée en g/100 mL. Les analyses élémentaires ont été effectuées au Laboratoire d'analyse élémentaire de l'Université de Montréal sur des composés séchés sous vide au moins 24 heures avant l'analyse. Les spectres de masse de haute résolution sont déterminés par la technique d'impact électronique (EI), par "Fast Atom Bombardment" (FAB) ou par "Metastable Atom Bombardment" (MAB). Les spectres de masse de basse résolution ont été effectués sur un HPLC Agilent 1100 muni d'un détecteur de masse muni d'une source APCI. La résolution de structure par diffraction des rayons-X a été réalisée à l'aide des appareils Ebraf-Nonius CAD-3 et CAD-4 au Laboratoire de diffraction des rayons X de l'Université de Montréal.

Pour les publications : General information. All non-aqueous reactions were run under an inert atmosphere (nitrogen or argon) with rigid exclusion of moisture from reagents and glassware using standard techniques for manipulating air-sensitive compounds.¹ All glassware was stored in the oven and/or was flame-dried prior to use under an inert atmosphere of gas. Anhydrous solvents were obtained either by filtration through drying columns (THF, ether, CH₂Cl₂, benzene, DMF, CH₃CN, toluene, hexane, methanol) on a GlassContour system (Irvine, CA), by distillation over calcium hydride (Et₃N, ClCH₂CH₂Cl, pyridine, diisopropylamine, isopropanol) or by distillation over sodium/benzophenone (DME). Analytical thin-layer chromatography (TLC) was performed on precoated, glass-backed silica gel (Merck 60 F₂₅₄). Flash column chromatography was performed using 230-400 mesh silica of the indicated solvent system according to standard technique.² Melting points were obtained on a melting point apparatus and are uncorrected. Infrared spectra were taken on a FTIR and are reported in reciprocal centimeters (cm⁻¹). Nuclear magnetic resonance spectra (¹H, ¹³C, DEPT 135, COSY, HMQC, NOESY) were recorded either on a 300 or 400 MHz spectrometer. Chemical shifts for ¹H NMR spectra are recorded in parts per million from tetramethylsilane with the solvent resonance as the internal standard (chloroform, δ 7.27 ppm). Data are reported as follows: chemical shift, multiplicity (s = singlet, d = doublet, t = triplet, q = quartet, qn = quintet, sext = sextuplet, m = multiplet and br = broad), coupling constant in Hz, integration. Chemical shifts for ¹³C NMR spectra are recorded in parts per million from tetramethylsilane using the central peak of deuteriochloroform (77.23 ppm) as the internal standard. All spectra were obtained with complete proton decoupling. When ambiguous, proton and carbon assignments were established using COSY, NOESY, HMQC and DEPT experiments. Analytical High Performance Liquid Chromatography was performed either on an Agilent 1100 Series LC system equipped with a electrospray (ES) or APCI mass detector with simultaneous diode array UV detection. Data are reported as follows: (column type, eluent, flow rate: retention time (*t_r*)).

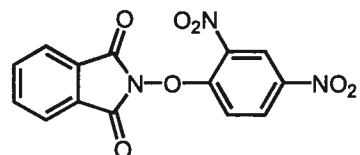
¹ Shriver, D. F.; Drezdson, M. A. *The manipulation of air-sensitive compounds*; 2nd Edition; Wiley: New York, 1986.

² Still, W. C.; Kahn, M.; Mitra, A. *J. Org. Chem.* **1978**, *43*, 2923.

Experimental Section : Chapter 2

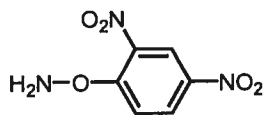
Reproduced in part with permission from Legault, C.; Charette, A. B. *Journal of Organic Chemistry* **2003**, *68*, 7119-7122. Copyright 2003, American Chemical Society.

2-(2,4-Dinitrophenoxy)-1*H*-isoindole-1,3(2*H*)-dione (141).



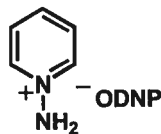
Triethylamine (21.5 mL, 0.154 mol) was added in one portion to a suspension of *N*-hydroxyphthalimide (25.0 g, 0.153 mol) in 500 mL of acetone and was stirred at room temperature. The reaction mixture turned dark red and the *N*-hydroxyphthalimide slowly dissolved. The reaction was stirred until it became a homogeneous solution (ca. 10 min). 2,4-Dinitrochlorobenzene (31.0 g, 0.153 mol) was then added in one portion and the reaction was stirred at room temperature for 2 h. After this time, a bright yellow suspension was formed and the reaction mixture was poured into 500 mL of ice water. The precipitate was filtered and washed three times with 100 mL of cold MeOH. The solid was compressed and washed with three 100 mL portions of hexanes and dried under vacuum to afford **141** as an off white solid (48.0 g, 95% yield): R_f 0.92 (50% EtOAc/Hexanes); mp 186 °C; lit. mp 186 °C³; ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 8.99 (d, J = 2.6 Hz, 1H), 8.44 (dd, J = 9.3, 2.7 Hz, 1H), 8.03-7.97 (m, 2H), 7.95-7.90 (m, 2H), 7.46 (d, J = 9.2 Hz, 1H); ¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃) δ 162.3, 156.7, 143.4, 137.5, 136.0, 129.7, 128.9, 124.9, 122.8, 116.0; IR (neat) 3094, 1732, 1600, 1523, 1347, 870 cm⁻¹; LRMS (APCI, Neg) calcd for C₁₄H₇N₃O₇ [M-H]⁻ : 328.0 m/z , observed: 328.0 m/z .

³ Ilvespää, A. O.; Marxer, A. *Helv. Chim. Acta* **1963**, *225*, 2009.

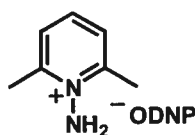
***O*-(2,4-dinitrophenyl)hydroxylamine (129).**

A solution of hydrazine hydrate (10.0 mL, 0.177 mol) in 60 mL of MeOH was added in one portion to a solution of **141** (20.0 g, 60.7 mmol) in 400 mL of CH₂Cl₂ at 0 °C. The reaction mixture rapidly became bright yellow and a precipitate was formed. The suspension was allowed to stand at 0 °C for 8 h then cold aqueous HCl (1N, 400 mL) was added and the reaction was shaken rapidly at 0 °C. The mixture was rapidly filtered through a loose cotton plug on a Büchner funnel and the precipitate was washed twice with 50 mL CH₂Cl₂. The filtrate was poured into a separatory funnel and the organic phase was separated. The aqueous phase was extracted twice with 100 mL CH₂Cl₂. The organic phases were combined, dried over Na₂SO₄, filtered and concentrated under reduced pressure affording **129** (12.1 g, 99% yield, 95% pure as determined by ¹H NMR using an internal standard) as an orange solid. An analytically pure sample can be obtained by recrystallization from EtOH: *R_f* 0.39 (50% EtOAc/Hexanes); mp 112 °C; lit. mp 112 °C⁴; ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 8.82 (d, *J* = 2.7 Hz, 1H), 8.44 (dd, *J* = 9.4, 2.7 Hz, 1H), 8.07 (d, *J* = 9.4 Hz, 1H), 6.42 (s(br), 2H); ¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃) δ 159.9, 140.8, 136.5, 129.6, 122.2, 116.6; IR (neat) 3323, 3259, 3118, 1603, 1516, 1339, 834, 742 cm⁻¹; LRMS (APCI, Neg) calcd for C₆H₆N₃O₅ [M-H]⁻ : 198.0 *m/z*, observed: 198.0 *m/z*.

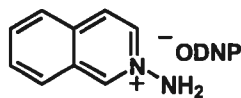
⁴ Tamura, Y.; Minamikawa, J.; Sumoto, K.; Fujii, S.; Ikeda, M. *J. Org. Chem.* **1973**, *38*, 1239.

***N*-aminopyridinium 2,4-(dinitro)phenolate (143a).**

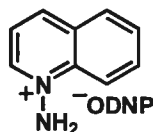
Pyridine (50 μL , 0.62 mmol) and **129** (135 mg, 0.67 mmol) were mixed in MeCN (400 μL). The reaction vessel was sealed and the reaction was stirred at 40 $^{\circ}\text{C}$ for 24 h. The reaction was concentrated and the resulting residue was triturated in three times with Et₂O (5 mL). The resulting solid was filtered and dried under vacuum affording **143a** (168 mg, 98 % yield) as a bright orange solid: mp 156 $^{\circ}\text{C}$; ¹H NMR (300 MHz, *d*₆-DMSO) δ 8.81 (d, *J* = 6.1 Hz, 1H), 8.66-8.60 (m, 3H), 8.25 (t, *J* = 7.7 Hz, 1H), 8.01 (t, *J* = 6.9 Hz, 1H), 7.80 (dd, *J* = 9.8, 3.1 Hz, 1H), 6.37 (d, *J* = 9.7 Hz, 1H); ¹³C NMR (75 MHz, *d*₆-DMSO) δ 170.2, 139.5, 138.2, 136.0, 128.2, 127.8, 127.7, 126.7, 125.1; IR (neat) 3277, 3057, 3014, 1595, 1549, 1531, 1306, 1246 cm^{-1} ; LRMS (ES, Pos) calcd for C₅H₇N₂ [M]⁺: 95.1 *m/z*, observed: 95.1 *m/z*.

***N*-amino-2,6-dimethylpyridinium 2,4-(dinitro)phenolate (143b).**

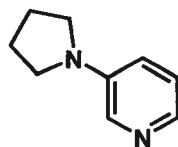
The title compound was obtained as a bright orange solid (96%) according to the general procedure described for **143a**: mp 148 $^{\circ}\text{C}$; ¹H NMR (400 MHz, *d*₆-DMSO) δ 8.58 (s, 1H), 8.14 (t, *J* = 7.8 Hz, 1H), 7.85-7.75 (m, 3H), 7.33 (s, 2H), 6.33 (d, *J* = 9.6 Hz, 1H), 2.78 (s, 6H); ¹³C NMR (100 MHz, *d*₆-DMSO) δ 170.2, 153.3, 140.8, 136.0, 127.7, 127.6, 126.7, 126.5, 125.0, 19.7; IR (neat) 3301, 3113, 1595, 1533, 1476, 1316, 1250, 1124, 808 cm^{-1} ; LRMS (ES, Pos) calcd for C₇H₁₁N₂ [M]⁺: 123.1 *m/z*, observed: 123.1 *m/z*.

***N*-isoquinolinium 2,4-(dinitro)phenolate (143c).**

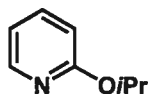
The title compound was obtained as a bright orange solid (99%) according to the general procedure described for **143a**: mp 148 °C; ^1H NMR (300 MHz, d_6 -DMSO) δ 8.81 (d, J = 6.1 Hz, 1H), 8.66-8.60 (m, 3H), 8.25 (t, J = 7.7 Hz, 1H), 8.01 (t, J = 6.9 Hz, 1H), 7.80 (dd, J = 9.8, 3.1 Hz, 1H), 6.37 (d, J = 9.7 Hz, 1H); ^{13}C NMR (75 MHz, d_6 -DMSO) δ 170.2, 139.5, 138.2, 136.0, 128.2, 127.8, 127.7, 126.7, 125.1; IR (neat) 3331, 3081, 1606, 1566, 1323, 1248, 1129, 821 cm^{-1} ; LRMS (ES, Pos) calcd for $\text{C}_9\text{H}_9\text{N}_2$ $[\text{M}]^+$: 145.1 m/z , observed: 145.1 m/z .

***N*-quinolinium 2,4-(dinitro)phenolate (143d).**

Quinoline (50 μL , 0.42 mmol) and **129** (86 mg, 0.43 mmol) were dissolved in THF (1 mL). The reaction was then concentrated under reduced pressure and the residue was let at room temperature for 20 h. It was then dried completely under vacuum and the resulting residue was triturated three times with Et_2O (5 mL). The solid was filtered and dried under vacuum affording **143d** (128 mg, 95 % yield) as a bright orange solid: mp 131 °C; ^1H NMR (300 MHz, d_6 -DMSO) δ 9.35 (d, J = 6.0 Hz, 1H), 9.01 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 8.59-8.55 (m, 3H), 8.40 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 8.23 (t, J = 7.2 Hz, 1H), 8.09-7.97 (m, 2H), 7.77 (dd, J = 9.7, 3.2 Hz, 1H), 6.32 (d, J = 9.8 Hz, 1H); ^{13}C NMR (75 MHz, d_6 -DMSO) δ 170.3, 142.7, 142.4, 136.3, 136.0, 134.7, 130.1, 129.8, 129.7, 127.6, 127.5, 126.5, 125.0, 122.0, 118.2; IR (neat) 3212, 3078, 1596, 1555, 1525, 1471, 1322, 1258, 1242, 819, 766 cm^{-1} ; LRMS (ES, Pos) calcd for $\text{C}_9\text{H}_9\text{N}_2$ $[\text{M}]^+$: 145.1 m/z , observed: 145.1 m/z .

3-Pyrrolidinopyridine (144g).

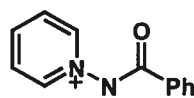
3-Iodopyridine (205 mg, 1 mmol), CuI (8 mg, 0.05 mmol) and K_3PO_4 (425 mg, 2 mmol) were put in a flame dried seal tube under argon. To the tube was added *i*PrOH (1 mL), ethylene glycol (110 μ L, 2 mmol) and pyrrolidine (100 μ L, 1.2 mmol). The tube was sealed and the reaction was stirred vigorously at 80 °C for 14 hrs. The reaction mixture was cooled to room temperature, diluted with H_2O (5 mL) and extracted four times with Et_2O (5 mL). The combined organic phases were dried over Na_2SO_4 , filtered and concentrated under reduced pressure. The crude residue was purified by flash chromatography on silica gel (30->50% EtOAc/Hexanes) affording 3-pyrrolidinopyridine (114 mg, 77%) as a pale yellow solid: R_f 0.13 (30% EtOAc/Hexanes); mp 30 °C; 1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.91 (d, J = 2.7 Hz, 1H), 7.85 (d, J = 4.0 Hz, 1H), 7.01 (dd, J = 8.3, 4.6 Hz, 1H), 6.70 (dd, J = 8.3, 1.6 Hz, 1H), 3.21-3.17 (m, 4H), 1.95-1.91 (m, 4H); ^{13}C NMR (100 MHz, $CDCl_3$) δ 143.6, 136.8, 134.3, 123.4, 117.6, 47.2, 25.3; IR (neat) 3034, 2967, 2838, 1583, 1486, 1371, 710 cm^{-1} ; LRMS (APCI, Pos) calcd for $C_9H_{12}N_2$ $[M+H]^+$: 149.1 m/z , observed: 149.1 m/z .

2-Isopropoxyppyridine (144h).

NaH (1.1 g, 60% in oil, 27 mmol) was put in a flame dried round bottom flask under argon containing 100 mL of THF. *i*-PrOH (2mL, 27 mmol) was added and the reaction was stirred at room temperature for 30 min. 2-Chloropyridine (1 mL, 13.5 mmol) was added, the reaction flask fitted with a condenser and stirred at reflux for 48 h. The reaction was cooled, diluted with 50 mL of water and extracted twice with 100 mL Et_2O . The combined organic phases were dried over Na_2SO_4 , filtered and concentrated under reduced pressure.

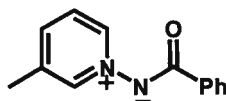
The crude oil was purified by flash chromatography on silica gel (100% pentane → 20% Et₂O/pentane) affording **144h** (1.29 g, 62%) as a colorless liquid: *R_f* 0.62 (50% Et₂O/Hexanes); ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8.12 (d, *J* = 4.1 Hz, 1H), 7.50 (t, *J* = 6.5 Hz, 1H), 6.78 (t, *J* = 6.1 Hz, 1H), 6.64 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 5.29 (sept, *J* = 6.1 Hz, 1H), 1.32 (d, *J* = 6.2 Hz, 6H); ¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃) δ 163.6, 147.0, 138.6, 116.3, 111.8, 67.9, 22.2; IR (neat) 2936, 2977, 1594, 1568, 1471, 1431, 1285, 1271, 1115, 952, 778 cm⁻¹; LRMS (APCI, Pos) calcd for C₈H₁₁NO [M+H]⁺ : 138.1 *m/z*, observed: 138.1 *m/z*.

General amination/benzoylation procedure: *N*-benzoyliminopyridinium ylide (**135**).

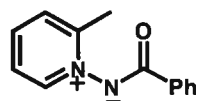


Pyridine (0.100 mL, 1.24 mmol) and **129** (272 mg, 1.36 mmol) were added to 0.5 mL of a (1:1) mixture of H₂O and THF. The reaction flask was sealed and the resulting suspension was stirred at 40 °C for 12 h. During this period, the reaction mixture turned dark red. The reaction was poured into aqueous NaOH (2.5N, 6 mL) at room temperature and benzoyl chloride (0.215 mL, 1.84 mmol) was slowly added. After 4 h, the reaction was diluted with 5 mL of H₂O and extracted three times with 10 mL of CHCl₃. The combined organic phases were washed once with 5 mL of 2.5N NaOH. The organic phase was dried over Na₂SO₄, filtered and concentrated under reduced pressure affording **135** as a beige solid (236 mg, 96% yield): mp 174 °C; lit. mp 179 °C⁵; ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8.81 (d, *J* = 5.9 Hz, 2H), 8.16 (d, *J* = 5.7 Hz, 2H), 7.87 (t, *J* = 7.6 Hz, 1H), 7.62 (t, *J* = 7.0 Hz, 2H), 7.48-7.37 (m, 3H); ¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃) δ 170.8, 143.5, 137.4, 130.3, 128.1, 128.0, 126.1; IR (neat) 1548, 1465, 1332, 762, 710 cm⁻¹; HRMS (MAB) calcd for C₁₂H₁₀N₂O [M] : 198.0793 *m/z*, observed: 198.0798 *m/z*.

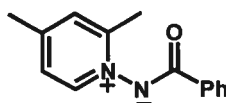
⁵ Epsztajn, J.; Lunt, E.; Katritzky, A. R. *Tetrahedron* **1970**, *26*, 1665.

3-Methyl-*N*-benzoyliminopyridinium ylide (145b).

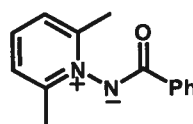
The title compound was obtained as a white solid (99%) according to the general procedure: mp 142 °C; ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 8.64 (s, 1H), 8.58 (d, $J = 6.2$ Hz, 1H), 8.17-8.13 (m, 2H), 7.70 (d, $J = 7.9$ Hz, 1H), 7.54 (t, $J = 6.5$ Hz, 1H), 7.43-7.37 (m, 4H), 2.47 (s, 3H); ^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3) δ 170.9, 143.5, 140.8, 138.0, 137.4, 137.2, 130.3, 128.1, 128.0, 125.6, 18.7; IR (neat) 3055, 1592, 1548, 1334, 705 cm^{-1} ; Anal. calcd for $\text{C}_{13}\text{H}_{12}\text{N}_2\text{O}$: C, 73.56; H, 5.70; N, 13.20. Found: C, 73.49; H, 5.92; N, 13.02.

2-Methyl-*N*-benzoyliminopyridinium ylide (145c).

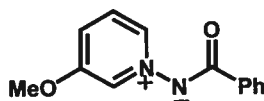
The title compound was obtained as a white solid (98%) according to the general procedure: mp 111 °C; ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 8.58 (d, $J = 6.2$ Hz, 1H), 8.19-8.15 (m, 2H), 7.80 (dt, $J = 7.7, 1.3$ Hz, 1H), 7.56 (d, $J = 7.5$ Hz, 1H), 7.41 (t, $J = 7.5$ Hz, 1H), 7.43-7.38 (m, 3H), 2.69 (s, 3H); ^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3) δ 170.3, 154.3, 145.4, 137.8, 137.6, 130.5, 128.5, 128.4, 128.2, 128.1, 124.0, 19.9; IR (neat) 3054, 1593, 1553, 1491, 1330, 773, 707 cm^{-1} ; Anal. calcd for $\text{C}_{13}\text{H}_{12}\text{N}_2\text{O}$: C, 73.56; H, 5.70; N, 13.20. Found: C, 73.41; H, 6.09; N, 13.08.

2,4-dimethyl-*N*-benzoyliminopyridinium ylide (145d).

The title compound was obtained as a white solid (93%) according to the general procedure: mp 135 °C; ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 8.38 (d, $J = 6.5$ Hz, 1H), 8.16 (d, $J = 6.8$ Hz, 2H), 7.41-7.35 (m, 4H), 7.30-7.26 (m, 1H), 2.63 (s, 3H), 2.48 (s, 3H); ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3) δ 170.3, 153.1, 150.5, 144.2, 137.4, 130.1, 128.2, 128.1, 127.9, 124.6, 21.3, 19.3; IR (neat) 3060, 1593, 1547, 1338, 715 cm^{-1} ; LRMS (APCI, Pos) calcd for $\text{C}_{14}\text{H}_{14}\text{N}_2\text{O}$ $[\text{M}+\text{H}]^+$: 227.1 m/z , observed: 227.1 m/z .

2,6-dimethyl-*N*-benzoyliminopyridinium ylide (145e).

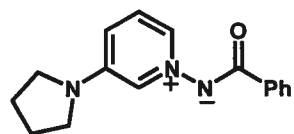
The title compound was obtained as a white solid (95%) according to the general procedure: mp 127 °C; ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 8.16-8.10 (m, 2H), 7.65 (t, $J = 7.8$ Hz, 1H), 7.39-7.32 (m, 5H), 2.67 (s, 6H); ^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3) δ 169.0, 154.9, 137.5, 137.3, 130.1, 128.2, 128.0, 125.5, 20.1; IR (neat) 1596, 1556, 1334, 781, 717 cm^{-1} ; Anal. calcd for $\text{C}_{14}\text{H}_{14}\text{N}_2\text{O}$: C, 74.31; H, 6.24; N, 12.38. Found: C, 74.40; H, 6.60; N, 12.36.

3-Methoxy-*N*-benzoyliminopyridinium ylide (145f).

The title compound was obtained as an off white solid (96%) according to the general procedure: mp 129 °C; ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 8.65 (s(br), 1H), 8.44 (d, $J = 6.1$ Hz,

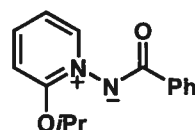
1H), 8.19-8.12 (m, 2H), 7.54 (dd, $J = 8.7, 6.2$ Hz, 1H), 7.48-7.37 (m, 4H), 3.95 (s, 3H); ^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3) δ 170.5, 157.4, 137.3, 135.6, 130.9, 130.0, 127.8 (2), 125.7, 123.1, 56.5; IR (neat) 3086, 1576, 1550, 1331, 905, 715 cm^{-1} ; LRMS (APCI, Pos) calcd for $\text{C}_{13}\text{H}_{12}\text{N}_2\text{O}_2$ $[\text{M}+\text{H}]^+$: 229.1 m/z , observed: 229.1 m/z .

3-Pyrrolidino-*N*-benzoyliminopyridinium ylide (145g).

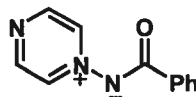


The title compound was obtained as a beige solid (91%) according to the general procedure: mp 119 °C; ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 8.12-8.05 (m, 2H), 7.91-7.87 (m, 1H), 7.81 (d, $J = 6.0$ Hz, 1H), 7.35-7.23 (m, 4H), 6.86 (dd, $J = 8.6, 2.3$ Hz, 1H), 3.24-3.14 (m, 4H), 1.99-1.86 (m, 4H); ^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3) δ 170.6, 145.3, 137.6, 129.8, 127.8, 127.7, 125.5, 119.1, 47.6, 25.2; IR (neat) 3107, 3055, 2844, 1606, 1644, 1327, 710 cm^{-1} ; LRMS (APCI, Pos) calcd for $\text{C}_{16}\text{H}_{17}\text{N}_3\text{O}$ $[\text{M}+\text{H}]^+$: 268.1 m/z , observed: 268.1 m/z .

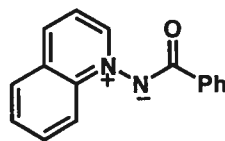
2-Isopropoxy-*N*-benzoyliminopyridinium ylide (145h).



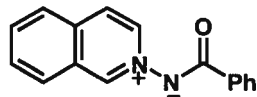
The title compound was obtained as a beige solid (54%) according to the general procedure but using a saturated aqueous NaHCO_3 solution instead of the aqueous NaOH solution: mp 112 °C; ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 8.30 (dd, $J = 6.4, 1.6$ Hz, 1H), 8.16-8.12 (m, 2H), 7.93 (ddd, $J = 8.6, 7.1, 1.7$ Hz, 1H), 7.43-7.38 (m, 3H), 7.22-7.14 (m, 2H), 4.88 (sept, $J = 6.1$ Hz, 1H), 1.46 (d, $J = 6.1$ Hz, 6H); ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3) δ 171.1, 158.4, 144.8, 140.4, 137.7, 129.9, 128.2, 127.9, 117.2, 111.7, 76.4, 21.9; IR (neat) 3064, 2984, 2935, 1621, 1593, 1551, 1497, 1338, 1314, 1099, 716 cm^{-1} ; LRMS (APCI, Pos) calcd for $\text{C}_{15}\text{H}_{16}\text{N}_2\text{O}_2$ $[\text{M}+\text{H}]^+$: 257.1 m/z , observed: 257.1 m/z .

***N*-Benzoyliminopyrazinium ylide (145i).**

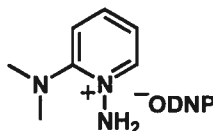
The title compound was obtained as a beige solid (43%) according to the general procedure: mp 121 °C; ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 9.30 (dd, $J = 3.5, 1.4$ Hz, 2H), 8.88 (dd, $J = 3.5, 1.4$ Hz, 2H), 8.19 (dd, $J = 8.0, 1.3$ Hz, 2H), 7.50-7.43 (m, 3H); ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3) δ 171.4, 148.6, 136.6, 133.3, 131.4, 128.5, 128.3; IR (neat) 3060, 1607, 1590, 1557, 1424, 1315, 1283, 1184, 709 cm^{-1} ; LRMS (APCI, Pos) calcd for $\text{C}_{11}\text{H}_9\text{N}_3\text{O}$ $[\text{M}+\text{H}]^+$: 200.1 m/z , observed: 200.1 m/z .

***N*-Benzoyliminoquinolinium ylide (145j).**

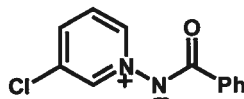
The title compound was obtained as a beige solid (93%) according to the general procedure but adding benzoyl chloride first and letting it react for 30 min before adding the aqueous NaOH solution: ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 9.25 (d, $J = 5.9$ Hz, 1H), 8.85 (d, $J = 8.9$ Hz, 1H), 8.45 (d, $J = 8.4$ Hz, 1H), 8.35-8.30 (m, 2H), 8.05 (d, $J = 8.2$ Hz, 1H), 7.94 (t, $J = 7.3$ Hz, 1H), 7.81 (t, $J = 7.4$ Hz, 1H), 7.73 (dd, $J = 8.3, 5.9$ Hz, 1H), 7.50-7.47 (m, 3H); ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3) δ 170.2, 145.5, 139.5, 138.3, 137.5, 133.2, 130.1, 129.9, 129.2, 128.5, 128.1, 127.9, 120.3, 120.1; IR (neat) 3063, 1598, 1551, 1515, 1325, 1296, 801, 714 cm^{-1} ; LRMS (APCI, Pos) calcd for $\text{C}_{16}\text{H}_{12}\text{N}_2\text{O}$ $[\text{M}+\text{H}]^+$: 249.1 m/z , observed: 249.1 m/z .

***N*-Benzoyliminoisoquinolinium ylide (145k).**

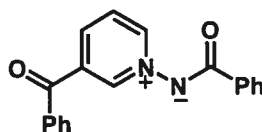
The title compound was obtained as a beige solid (93%) according to the general procedure but adding benzoyl chloride first and letting it react for 30 min before adding the aqueous NaOH solution: mp 174 °C; ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 9.89 (s, 1H), 8.43 (d, $J = 6.9$ Hz, 1H), 8.23-8.20 (m, 2H), 8.08 (t, $J = 8.3$ Hz, 1H), 7.98 (t, $J = 6.6$ Hz, 1H), 7.91 (t, $J = 7.3$ Hz, 1H), 7.83 (t, $J = 7.6$ Hz, 1H), 7.46-7.42 (m, 3H); ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3) δ 171.0, 145.2, 137.6, 136.5, 134.1, 133.5, 130.3, 130.1, 128.5, 128.1, 128.0, 126.9, 124.1; IR (neat) 3053, 1590, 1546, 1336, 1298, 908, 707 cm^{-1} ; LRMS (APCI, Pos) calcd for $\text{C}_{16}\text{H}_{12}\text{N}_2\text{O}$ $[\text{M}+\text{H}]^+$: 249.1 m/z , observed: 249.1 m/z .

2-(dimethylamino)-*N*-aminopyridinium 2,4-(dinitro)phenolate (147).

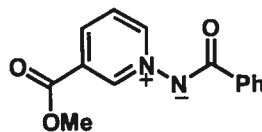
The title compound was obtained as a bright orange solid (92%) according to the general procedure described for **143a**: mp 83 °C; ^1H NMR (300 MHz, d_6 -DMSO) δ 8.66 (d, $J = 4.7$ Hz, 1H), 8.61 (d, $J = 3.2$ Hz, 1H), 8.25 (dt, $J = 8.5, 1.8$ Hz, 1H), 8.16 (d, $J = 8.4$ Hz, 1H), 7.80 (dd, $J = 9.8, 3.2$ Hz, 1H), 7.73 (dd, $J = 7.2, 5.3$ Hz, 1H), 6.78 (s(br), 2H), 6.34 (d, $J = 9.8$ Hz, 1H), 3.68 (s, 6H); ^{13}C NMR (100 MHz, d_6 -DMSO) δ 170.1, 158.5, 148.3, 141.1, 136.1, 127.5, 126.5, 125.0, 115.0, 57.4; IR (neat) 3275, 3105, 3045, 1590, 1548, 1530, 1464, 1314, 1269, 833 cm^{-1} ; LRMS (ES, Pos) calcd for $\text{C}_7\text{H}_{12}\text{N}_3$ $[\text{M}]^+$: 138.1 m/z , observed: 138.2 m/z .

3-Chloro-*N*-benzoyliminopyridinium ylide (149d).

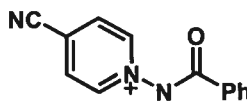
The title compound was obtained as a beige solid (94%) according to the general procedure: mp 129 °C; ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 9.10 (s(br), 1H), 8.76 (d, $J = 6.2$ Hz, 1H), 8.13 (d, $J = 6.4$ Hz, 2H), 7.79 (d, $J = 8.2$ Hz, 1H), 7.51 (t, $J = 6.6$ Hz, 1H), 7.49-7.35 (m, 3H); ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3) δ 170.6, 142.4, 141.0, 137.0, 136.3, 133.7, 130.5, 128.1, 128.0, 126.0; IR (neat) 3096, 1591, 1547, 1324, 711 cm^{-1} ; LRMS (APCI, Pos) calcd for $\text{C}_{12}\text{H}_9\text{ClN}_2\text{O}$ $[\text{M}+\text{H}]^+$: 233.0 m/z , observed: 233.0 m/z .

3-Benzoyl-*N*-benzoyliminopyridinium ylide (149f).

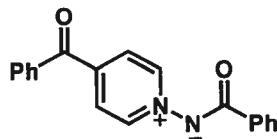
The title compound was obtained as a beige solid (49%) according to the general procedure but using a saturated aqueous NaHCO_3 solution instead of the aqueous NaOH solution: mp 143 °C; ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 9.19 (s, 1H), 9.04 (d, $J = 6.3$ Hz, 1H), 8.31 (dt, $J = 6.8, 1.2$ Hz, 2H), 8.29-8.13 (m, 2H), 7.89-7.84 (m, 2H), 7.80 (dd, $J = 7.8, 6.4$ Hz, 1H), 7.69 (t, $J = 7.6$ Hz, 1H), 7.57 (t, $J = 8.0$ Hz, 2H), 7.45-7.36 (m, 3H); ^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3) δ 190.8, 171.0, 145.6, 144.5, 137.3, 136.9, 136.2, 134.5, 130.6, 130.2, 129.4, 128.2, 128.1, 126.0; IR (neat) 3062, 1668, 1593, 1551, 1322, 1284, 712 cm^{-1} ; LRMS (APCI, Pos) calcd for $\text{C}_{19}\text{H}_{14}\text{N}_2\text{O}_2$ $[\text{M}+\text{H}]^+$: 303.1 m/z , observed: 303.1 m/z .

3-Methoxycarbonyl-*N*-benzoyliminopyridinium ylide (149g).

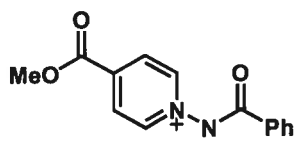
The title compound was obtained as a beige solid (67%) according to the general procedure but using a saturated aqueous NaHCO₃ solution instead of the aqueous NaOH solution: mp 132 °C; ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 9.43 (s, 1H), 9.04 (d, *J* = 5.8 Hz, 1H), 8.46 (d, *J* = 7.3 Hz, 1H), 8.16 (d, *J* = 7.7 Hz, 2H), 7.74 (t, *J* = 6.6 Hz, 1H), 7.46-7.39 (m, 3H), 4.00 (s, 3H); ¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃) δ 170.9, 162.6, 146.3, 144.5, 137.2, 136.9, 130.6, 129.6, 128.2, 128.1, 125.9, 53.6; IR (neat) 3063, 2954, 1730, 1592, 1551, 1437, 1323, 1286, 1128, 714 cm⁻¹; LRMS (APCI, Pos) calcd for C₁₄H₁₂N₂O₃ [M+H]⁺ : 257.1 *m/z*, observed: 257.1 *m/z*.

4-Cyano-*N*-benzoyliminopyridinium ylide (149h).

The title compound was obtained as a beige solid (42%) according to the general procedure but using a saturated aqueous NaHCO₃ solution instead of the aqueous NaOH solution: mp 184 °C; ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 9.34 (d, *J* = 6.4 Hz, 2H), 8.15 (d, *J* = 7.3 Hz, 2H), 7.79 (d, *J* = 6.1 Hz, 2H), 7.49-7.40 (m, 3H); ¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃) δ 170.9, 142.4, 136.7, 131.3, 128.5 (2), 128.3, 117.2, 115.0; IR (neat) 3097, 3048, 2237, 1587, 1557, 1543, 1436, 1319, 1291, 1164, 704 cm⁻¹; LRMS (APCI, Pos) calcd for C₁₃H₉N₃O [M+H]⁺ : 224.1 *m/z*, observed: 224.1 *m/z*.

4-Benzoyl-*N*-benzoyliminopyridinium ylide (149i).

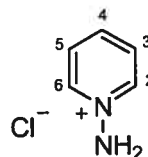
The title compound was obtained as a beige solid (75%) according to the general procedure but using a saturated aqueous NaHCO₃ solution instead of the aqueous NaOH solution: mp 179 °C; ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 9.13 (d, *J* = 7.1 Hz, 2H), 8.18 (dd, *J* = 7.6, 1.5 Hz, 2H), 7.92 (d, *J* = 7.1 Hz, 2H), 7.84-7.79 (m, 2H), 7.71 (t, *J* = 7.4 Hz, 1H), 7.57 (t, *J* = 7.8 Hz, 2H), 7.47-7.39 (m, 3H); ¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃) δ 191.8, 170.8, 142.9, 137.0, 135.2, 134.4, 132.9, 130.8, 130.2, 129.2, 128.3, 128.2, 126.0; IR (neat) 3106, 3080, 3049, 1669, 1589, 1557, 1543, 1437, 1332, 1282, 1171, 713, 696 cm⁻¹; LRMS (APCI, Pos) calcd for C₁₉H₁₄N₂O₂ [M+H]⁺ : 303.1 *m/z*, observed: 303.1 *m/z*.

4-Methoxycarbonyl-*N*-benzoyliminopyridinium ylide (149j).

The title compound was obtained as a beige solid (82%) according to the general procedure but using a saturated aqueous NaHCO₃ solution instead of the aqueous NaOH solution: mp 189 °C; ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 9.12 (d, *J* = 7.2 Hz, 2H), 8.18-8.13 (m, 4H), 7.47-7.38 (m, 3H), 4.07 (s, 3H); ¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃) δ 170.7, 163.0, 142.9, 137.1, 135.9, 130.8, 128.3, 128.1, 125.9, 53.6; IR (neat) 3103, 3071, 3032, 1721, 1548, 1437, 1324, 1287, 1240, 1179, 711, 702, 678 cm⁻¹; LRMS (APCI, Pos) calcd for C₁₄H₁₂N₂O₃ [M+H]⁺ : 257.1 *m/z*, observed: 257.1 *m/z*.

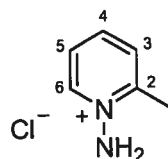
Partie expérimentale : Chapitre 3

Chlorure de *N*-aminopyridinium (169).



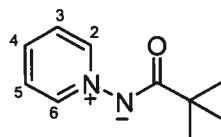
Ce produit a été synthétisé en suivant le protocole de Gösl *et al.*^{75b} et est identique spectroscopiquement à l'iodure de *N*-aminopyridinium, disponible commercialement.

Chlorure de 2-méthyl-*N*-aminopyridinium (187).



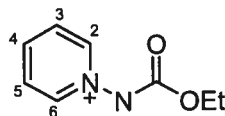
Ce produit a été synthétisé en suivant le protocole de Gösl *et al.*^{75b} P_{fus} 136 °C; RMN ¹H (300 MHz, D₂O) δ 8.68 (d, *J* = 6.4 Hz, 1H, C₆H), 8.20 (t, *J* = 7.8 Hz, 1H, C₄H), 7.87 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H, C₃H), 7.77 (t, *J* = 7.3 Hz, 1H, C₅H), 4.80 (s(br), 2H, NH) 2.76 (s, 3H, CH₃); RMN ¹³C (75 MHz, D₂O) δ 153.2 C, 142.7 CH, 142.0 CH, 130.3 CH, 126.4 CH, 19.2 CH₃; IR (pur) 3117, 3022, 2222, 1467, 1163, 932, 781 cm⁻¹; LRMS (APCI, pos) calculé pour C₆H₉N₂ [M - Cl]⁺: 109.1 *m/z*, trouvé: 109.1 *m/z*.

Ylure de *N*-pivaloyliminopyridinium (170).



À une solution de chlorure de *N*-aminopyridinium **169** (2 g, 15 mmol) dans une solution à 10% de NaOH (80 mL, 200 mmol) à température ambiante est ajouté goutte-à-goutte sur 45 minutes du chlorure de pivaloyle (9.3 mL, 75 mmol). La solution est agitée 20 h à température ambiante, puis saturée en NaCl avant d'être extraite avec du dichlorométhane (5 x 100 mL). Les phases organiques sont séchées sur Na₂SO₄, filtrées et évaporées à sec pour donner **170** (2.67 g, 99% rendement) en tant que solide blanc cassé: P_{fus} 66 °C; RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃) δ 8.38 (d, *J* = 5.1 Hz, 2H, C_{2,6}H), 7.70 (t, *J* = 7.8 Hz, 1H, C₄H), 7.44 (t, *J* = 7.0 Hz, 2H, C_{3,5}H), 1.10 (s, 9H, C(CH₃)₃); RMN ¹³C (75 MHz, CDCl₃) δ 182.4 C, 143.4 CH, 136.6 2xCH, 125.6 2xCH, 38.2 C, 28.2 3xCH₃; IR (pur) 2955, 1556, 1472, 1392, 1331, 1213, 770, 680 cm⁻¹; LRMS (APCI, pos) calculé pour C₁₀H₁₄N₂O [M + H]⁺: 179.1 *m/z*, trouvé: 179.1 *m/z*.

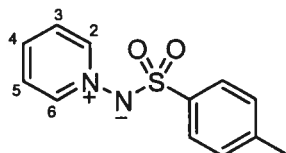
Ylure de *N*-éthoxycarbonyliminopyridinium (64).



À une solution de chlorure de *N*-aminopyridinium **169** (100 mg, 0.77 mmol) dans une solution à 10% de NaOH (4.1 mL, 10.28 mmol) à température ambiante est ajouté goutte-à-goutte sur 45 minutes du chloroformate d'éthyle (300 μL, 3.08 mmol). La solution est agitée 19 h à température ambiante, puis diluée avec de l'eau (5 mL) et avec une solution aqueuse saturée en NaCl (5 mL) avant d'être extraite plusieurs fois avec du dichlorométhane. Les phases organiques sont évaporées à sec pour donner **64** (127 mg, 98% rendement) en tant que solide blanc: P_{fus} 105 °C; RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃) δ 8.75 (d, *J* = 5.9 Hz, 2H, C_{2,6}H), 7.72 (t, *J* = 7.7 Hz, 1H, C₄H), 7.51 (t, *J* = 7.0 Hz, 2H, C_{3,5}H), 4.06 (q, *J* = 7.1 Hz, 2H, OCH₂CH₃), 1.22 (t, *J* = 7.1 Hz, 3H, OCH₂CH₃); RMN ¹³C (75

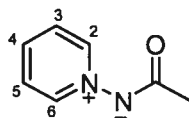
MHz, CDCl_3) δ 164.0 C, 142.6 CH, 135.5 2xCH, 126.3 2xCH, 46.5 CH_2 , 15.3 CH_3 ; IR (pur) 3034, 2940, 168, 1607, 1477, 1368, 1277, 1068, 803, 690 cm^{-1} ; LRMS (APCI, pos) calculé pour $\text{C}_8\text{H}_{10}\text{N}_2\text{O}_2$ $[\text{M} + \text{H}]^+$: 167.1 m/z , trouvé: 167.2 m/z .

Ylure de N-(4-méthylphényl)sulfonyliminopyridinium (171).



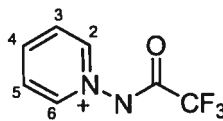
À une suspension de chlorure de *N*-aminopyridinium **169** (250 mg, 1.91 mmol) dans du dichlorométhane (5 mL) à température ambiante est ajouté du carbonate de potassium (1.59 g, 11.50 mmol), suivi de chlorure de tosylo (439 mg, 2.30 mmol). La solution hétérogène est agitée 19 h sous argon à température ambiante, puis le solide est filtré. Le filtrat est évaporé à sec et le résidu est mis en suspension dans une solution à 10% de NaOH (10 mL). La solution hétérogène est agitée 4 h à température ambiante, diluée avec de l'eau (10 mL) et extraite avec du dichlorométhane (3 x 50 mL). Les phases organiques combinées sont séchées sur Na_2SO_4 , filtrées et évaporées à sec pour donner **171** (470 mg, 99% rendement) en tant que solide beige: P_{fus} 196 °C; RMN ^1H (300 MHz, CDCl_3) δ 8.45 (d, $J = 6.0$ Hz, 2H, $\text{C}_{2,6}\text{H}$), 8.00 (t, $J = 7.7$ Hz, 1H, C_4H), 7.66-7.55 (m, 4H, $\text{C}_{3,5}\text{H}$ et CHAryle), 7.15 (d, $J = 7.9$ Hz, 2H, CHAryle), 2.35 (s, 3H, CH_3); RMN ^{13}C (75 MHz, CDCl_3) δ 145.4 CH, 141.9 C, 138.8 CH, 138.6 C, 129.5 2xCH, 127.3, 2xCH, 126.9 2xCH, 21.6 CH_3 ; IR (pur) 3116, 1465, 1272, 1130, 1087, 943, 921, 791, 690, 656 cm^{-1} ; Anal. calculée pour $\text{C}_{12}\text{H}_{12}\text{N}_2\text{O}_2\text{S}$: C, 58.05; H, 4.87; N, 11.28; trouvée: C, 58.06; H, 4.81; N, 11.17.

Ylure de *N*-acétyliminopyridinium (164).



Une suspension de chlorure de *N*-aminopyridinium **169** (1 g, 7.67 mmol) dans de l'anhydride acétique (15 mL) est chauffée 3 h à 100 °C. La solution est ensuite concentrée sous pression réduite et le résidu est mis en suspension dans une solution à 10% de NaOH (40 mL). La solution hétérogène est agitée 1 h à température ambiante, puis extraite avec du dichlorométhane (3 x 50 mL). Les phases organiques combinées sont séchées sur Na₂SO₄, filtrées et évaporées à sec pour donner **164** (380 mg, 36% rendement) en tant que solide blanc cassé: P_{fus} 88 °C; RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃) δ 8.59 (d, *J* = 5.9 Hz, 2H, C_{2,6}H), 7.83 (t, *J* = 7.7 Hz, 1H, C₄H), 7.58 (t, *J* = 7.0 Hz, 2H, C_{3,5}H), 2.01 (s, 3H, CH₃); RMN ¹³C (75 MHz, CDCl₃) δ 175.1 C, 143.6 CH, 137.2 2xCH, 126.4 2xCH, 23.5 CH₃; IR (pur) 3032, 2921, 1562, 1479, 1362, 1312, 975, 783, 686 cm⁻¹; HRMS (TOF, EI+) calculé pour C₇H₈N₂O [M]: 136.063663 *m/z*, trouvé: 136.063522 *m/z*.

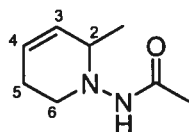
Ylure de *N*-trifluoroacétyliminopyridinium (172).



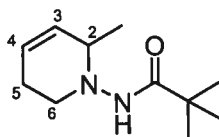
À une suspension de chlorure de *h* **169** (106 mg, 0.812 mmol) dans du dichlorométhane (5 mL) à température ambiante est ajouté du carbonate de potassium (675 mg, 4.72 mmol), suivi d'anhydride trifluoroacétique (138 µL, 0.974 mmol). La solution hétérogène est agitée 15 h sous argon à température ambiante, puis le solide est filtré. Le filtrat est évaporé à sec pour donner **172** (150 mg, 97% rendement) en tant que solide blanc: P_{fus} 99 °C; RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃) δ 8.79 (d, *J* = 5.9 Hz, 2H, C_{2,6}H), 8.10 (t, *J* = 7.7 Hz, 1H, C₄H), 7.81 (t, *J* = 7.0 Hz, 2H, C_{3,5}H); RMN ¹³C (75 MHz, CDCl₃) δ 162.0 (q, *J* = 34 Hz, C), 160.1 C, 142.5 CH, 138.6 2xCH, 126.3 2xCH; RMN ¹⁹F (282 MHz, CDCl₃) δ -74.7; IR (pur) 3043,

1640, 1613, 1478, 1205, 1179, 1133, 771 cm^{-1} ; LRMS (APCI, pos) calculé pour $\text{C}_7\text{H}_5\text{F}_3\text{N}_2\text{O}$ $[\text{M} + \text{H}]^+$: 191.0 m/z , trouvé: 191.0 m/z .

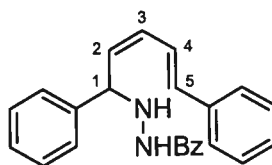
***N*-(6-méthyl-3,6-dihydropyridin-1(2*H*)-yl)acétamide (176).**



À une solution d'ylure de *N*-acétyliminopyridinium (**164**) (50 mg, 0.362 mmol) dans du dichlorométhane sec (5 mL) à température ambiante est ajouté rapidement du bromure de méthylmagnésium (243 μL , 0.724 mmol). La solution est agitée 40 minutes à température ambiante, puis refroidie à 0 °C avant d'ajouter une suspension de borohydrure de sodium (150 mg, 3.97 mmol) dans le méthanol (3 mL). La solution est agitée 10 minutes à 0 °C, puis 30 minutes à température ambiante. Elle est ensuite diluée avec de l'eau (5 mL) et agitée 50 minutes avant d'être extraite avec du dichlorométhane (3 x 10 mL). Les phases organiques combinées sont séchées sur Na_2SO_4 , filtrées et concentrées sous pression réduite. Le brut réactionnel est purifié par chromatographie flash (25% AcOEt/ CH_2Cl_2) pour donner **176** (33 mg, 59% rendement) en tant qu'huile incolore: R_f 0.16 (50% AcOEt/ CH_2Cl_2); RMN ^1H (300 MHz, CDCl_3) * indique un conformère minoritaire δ 6.83 (s(br), 1H, NH), 6.73* (s(br), NH), 5.73-5.62 (m, 1H, C_4H), 5.62-5.53* (m), 5.51-5.39 (m, 1H, C_3H), 3.40-3.30* (m), 3.16-2.98 (m, 2H, $\text{C}_2\text{H} + \text{C}_6\text{H}$), 2.94* (ddd, $J = 10.4, 10.4, 4.2$ Hz), 2.73 (ddd, $J = 10.8, 10.8, 3.6$ Hz, 1H, C_6H), 2.51-2.34 (m, 1H, C_5H), 2.13-1.99 (m, 4H, $\text{C}_5\text{H} + \text{CH}_3$ Acétyle), 1.94* (s), 1.14 (t, $J = 6.5$ Hz, 3H, CH_3 Méthyle); RMN ^{13}C (75 MHz, CDCl_3) * indique un conformère minoritaire δ 175.2 C, 168.5* C, 129.8 CH, 129.7* CH, 124.6* CH, 124.4 CH, 59.8 CH, 58.0* CH, 53.9 CH_2 , 52.0* CH_2 , 26.2 CH_2 , 25.0* CH_2 , 21.9* CH_3 , 20.3 CH_3 , 19.5 CH_3 , 19.2* CH_3 ; IR (pur) 3217, 3032, 2972, 2929, 1660, 1555, 1369, 1044, 805 cm^{-1} ; LRMS (APCI, pos) calculé pour $\text{C}_8\text{H}_{14}\text{N}_2\text{O}$ $[\text{M} + \text{H}]^+$: 155.1 m/z , trouvé: 155.0 m/z .

***N*-(6-méthyl-3,6-dihydropyridin-1(2*H*)-yl)pivalamide (177).**

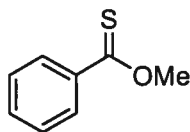
À une solution d'ylure de *N*-pivaloyliminopyridinium (170) (90 mg, 0.504 mmol) dans du dichlorométhane sec (10 mL) à température ambiante est ajouté rapidement du bromure de méthylmagnésium (340 μ L, 1.02 mmol). La solution est agitée 20 minutes à température ambiante, puis refroidie à 0 °C avant d'ajouter une suspension de borohydrure de sodium (200 mg, 5.3 mmol) dans le méthanol (5 mL). La solution est agitée 10 minutes à 0 °C, puis 40 minutes à température ambiante. Elle est ensuite diluée avec de l'eau (10 mL) et agitée 1 h avant d'être extraite avec du dichlorométhane (3 x 10 mL). Les phases organiques combinées sont séchées sur Na₂SO₄, filtrées et concentrées sous pression réduite. Le brut réactionnel est purifié par chromatographie flash (25% AcOEt/CH₂Cl₂) pour donner 177 (80 mg, 82% rendement) en tant que solide blanc: P_{fus} 140 °C; R_f 0.27 (50% AcOEt/Hexanes); RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 6.59 (s(br), 1H, NH), 5.71-5.63 (m, 1H, C₄H), 5.49-5.40 (m, 1H, C₃H), 3.50-3.40 (m, 1H, C₂H), 3.10-2.95 (m, 2H, C₆H), 2.45-2.31 (m, 1H, C₅H), 2.08-1.95 (m, 1H, C₅H), 1.19 (s, 9H, C(CH₃)₃), 1.11 (d, *J* = 6.8 Hz, 3H, CH₃Méthyle); RMN ¹³C (100 MHz, CDCl₃) δ 176.3 C, 130.0 CH, 124.6 CH, 57.4 CH, 51.7 CH₂, 27.8 CH₃, 25.3 CH₂, 19.2 CH₃; IR (pur) 3253, 2961, 2926, 1646, 1538, 1366, 1205, 931, 679, 646 cm⁻¹; HRMS (TOF, EI+) calculé pour C₁₁H₂₀N₂O [M]: 196.157563 *m/z*, trouvé: 196.157392 *m/z*.

***N'*-((2*Z*,4*E*)-1,5-diphénylpenta-2,4-diényl)benzohydrazide (182).**

Un ballon contenant une solution d'ylure de *N*-benzoyliminopyridinium (135) (200 mg, 1.00 mmol) dans du dichlorométhane sec (25 mL) est placé dans un bain d'eau à température ambiante. À cette solution est ajouté du bromure de phénylmagnésium (1.00

mL, 3.00 mmol). La solution est agitée 45 minutes à température ambiante, puis la réaction est hydrolysée par l'ajout lent de méthanol (5 mL). Du gel de silice est ajouté à la solution qui est concentrée sous pression réduite. Le brut réactionnel est purifié par chromatographie flash (2→10% AcOEt/CH₂Cl₂) pour donner **182** (339 mg, 95% rendement) en tant que solide blanc cassé: P_{fus} 138-142 °C; R_f 0.50 (10% AcOEt/CH₂Cl₂); RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 7.80 (s(br), 1H, NHBz), 7.68 (d, J = 7.7 Hz, 2H, *o*-CHBenzoyle), 7.55-7.23 (m, 14H, CHAryles+C₄H), 6.63 (d, J = 15.5 Hz, 1H, C₅H), 6.39 (t, J = 10.8 Hz, 1H, C₃H), 5.74 (t, J = 9.7 Hz, 1H, C₂H), 5.40 (d, J = 9.3 Hz, 1H, C₁H), 5.19 (s(br), 1H, C₁NH); RMN ¹³C (100 MHz, CDCl₃) δ 167.4 C, 140.4 C, 136.6 C, 134.8 CH, 132.5 C, 131.9 CH, 131.5 CH, 130.4 CH, 128.5 2xCH, 128.3 CH, 128.2 2xCH, 127.5 2xCH, 127.4 2xCH, 126.6 2xCH, 126.3 2xCH, 123.3 CH, 61.2 CH; IR (pur) 3277, 3060, 3028, 1635, 1525, 1450, 1311, 737, 692 cm⁻¹; LRMS (APCI, pos) calculé pour C₂₄H₂₂N₂O [M - H]⁺: 353.2 *m/z*, trouvé: 353.2 *m/z*.

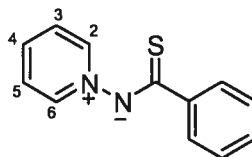
Benzothioate de *O*-méthyle (186).



Le composé **186** a été synthétisé à partir du benzoate de méthyle (**185**) en suivant la procédure décrite par Lawesson *et al.*⁶

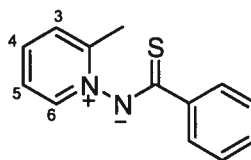
⁶ Pedersen, B. S.; Scheibye, S.; Clausen, K.; Lawesson, S.-O. *Bull. Soc. Chim. Belg.* **1978**, *87*, 293.

Ylure de *N*-thiobenzoyliminopyridinium (87).



À une suspension de chlorure de *N*-aminopyridinium **169** (650 mg, 5.00 mmol) dans de l'éther éthylique (5 mL) à température ambiante est ajouté **186** (1 mL, 7.44 mmol), suivi d'une solution à 10% de NaOH (5 mL). La solution biphasique est agitée vigoureusement 15 h à température ambiante, puis extraite avec du dichlorométhane (3 x 25 mL). Les phases organiques combinées sont séchées sur Na₂SO₄, traitées sur du charbon activé, filtrées et concentrées sous pression réduite. Le résidu gris-noir est lavé avec de l'hexane (2 x 20 mL), traité à nouveau avec du charbon activé, filtré sur célite et évaporé à sec pour donner **87** (960 mg, 90% rendement) en tant que solide cristallin doré: P_{fus} 148-152 °C; RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃) δ 8.53 (d, *J* = 6.7 Hz, 2H, C₂H+C₆H), 8.26 (d, *J* = 6.2 Hz, 2H, *o*-CHAryle), 8.13 (t, *J* = 9.1 Hz, 1H, C₄H), 7.83 (t, *J* = 6.8 Hz, 2H, C₃H+C₅H), 7.44-7.35 (m, 3H, CHAryle); RMN ¹³C (75 MHz, CDCl₃) δ 199.1 C, 143.0 CH, 141.9 C, 140.0 CH, 130.4 2xCH, 128.4 2xCH, 128.0 2xCH, 126.9 2xCH; IR (pur) 3096, 3060, 3045, 1614, 1466, 1446, 1380, 1235, 980, 768, 698, 682 cm⁻¹; Anal. calculée pour C₁₂H₁₀N₂S: C, 67.26; H, 4.70; N, 13.07; trouvée: C, 67.12; H, 4.63; N, 12.94.

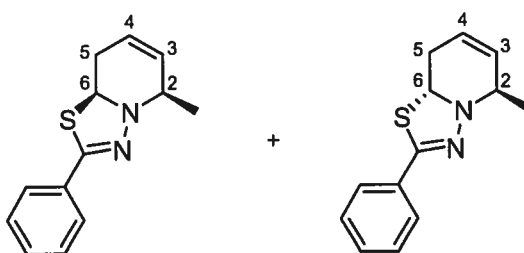
Ylure de 2-méthyl-*N*-thiobenzoyliminopyridinium (188).



À une suspension de chlorure de *N*-amino-2-méthylpyridinium **187** (720 mg, 5.00 mmol) dans de l'éther éthylique (5 mL) à température ambiante est ajouté **186** (1 mL, 7.44 mmol), suivi d'une solution à 10% de NaOH (5 mL). La solution biphasique est agitée vigoureusement 15 h à température ambiante, puis extraite avec du dichlorométhane (3 x 20 mL). Les phases organiques combinées sont séchées sur Na₂SO₄, traitées sur du charbon

activé, filtrées et concentrées sous pression réduite. Le résidu orangé est lavé avec de l'éther éthylique (2 x 20 mL) et évaporé à sec pour donner **188** (920 mg, 81% rendement) en tant que solide cristallin orangé: P_{fus} 112 °C; RMN ^1H (300 MHz, CDCl_3) δ 8.33 (d, $J = 6.4$ Hz, 1H, C_6H), 8.27 (dd, $J = 5.7, 1.7$ Hz, 2H, $o\text{-CHAryle}$), 7.99 (dt, $J = 6.8, 1.2$ Hz, 1H, C_4H), 7.70-7.60 (m, 2H, $\text{C}_3\text{H} + \text{C}_5\text{H}$), 7.44-7.35 (m, 3H, CHAryle); RMN ^{13}C (75 MHz, CDCl_3) δ 197.3 C, 152.6 C, 143.3 CH, 141.8 C, 139.8 CH, 130.3 CH, 128.4 CH, 128.3 2xCH, 127.9 2xCH, 124.6 CH, 19.1 CH_3 ; IR (pur) 3057, 1620, 1496, 1451, 1389, 1232, 983 776, 721, 695 cm^{-1} ; LRMS (APCI, pos) calculé pour $\text{C}_{13}\text{H}_{12}\text{N}_2\text{S}$ $[\text{M} + \text{H}]^+$: 229.1 m/z , trouvé: 229.0 m/z .

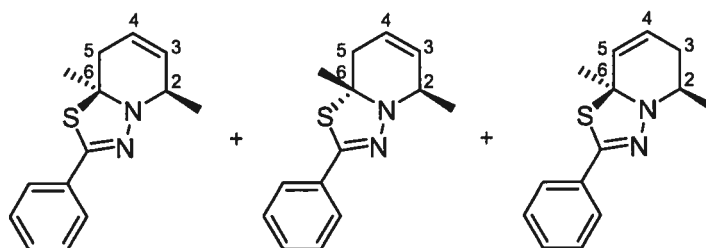
5-méthyl-2-phényl-8,8a-dihydro-5H-[1,3,4]thiadiazolo[3,2-a]pyridine (**189**).



À une solution d'ylure de *N*-thiobenzoyliminopyridinium (**87**) (100 mg, 0.467 mmol) dans du dichlorométhane sec (6 mL) est ajouté du bromure de méthylmagnésium (200 μL , 0.6 mmol). La solution est agitée 30 minutes à température ambiante, puis du gel de silice est ajouté à la solution qui est concentrée sous pression réduite. Le brut réactionnel est purifié par chromatographie flash (5% $\text{Et}_2\text{O}/\text{Hexanes}$) pour donner **189** (91 mg, 85% rendement, ratio par RMN ^1H de 78:22 de *cis*-**189** et *trans*-**189**, respectivement) en tant que gomme jaune pâle: R_f 0.39 (10% $\text{Et}_2\text{O}/\text{Hexanes}$); (*cis*-**189**). RMN ^1H (500 MHz, C_6D_6) δ 7.95-7.91 (m, 2H, $o\text{-CHBenzoyle}$), 7.21-7.15 (m, 2H, $m\text{-CHBenzoyle}$), 7.15-7.10 (m, 1H, $p\text{-CHBenzoyle}$), 5.43-5.40 (m, 2H, $\text{C}_{3,4}\text{H}$), 4.77 (dd, $J = 10.3, 3.6$ Hz, 1H, C_6H), 3.78 (m, 1H, C_2H), 2.86-2.78 (m, 1H, $\text{C}_5\text{H}_{\text{ax}}$), 2.26-2.19 (m, 1H, $\text{C}_5\text{H}_{\text{eq}}$), 1.67 (d, $J = 6.6$ Hz, 3H, $\text{C}_2\text{-CH}_3$); RMN ^{13}C (125 MHz, C_6D_6) δ 145.2 C, 132.7 C, 131.3 CH, 129.5 CH, 128.7 CH, 127.2 CH, 122.7 CH, 73.6 CH, 57.7 CH, 31.8 CH_2 , 21.2 CH_3 ; (*trans*-**189**). RMN ^1H (500 MHz, C_6D_6) δ 7.98-7.94 (m, 2H, $o\text{-CHBenzoyle}$), 7.22-7.16 (m, 2H, $m\text{-CHBenzoyle}$), 7.15-7.09 (m, 1H, $p\text{-CHBenzoyle}$), 5.54 (dddd, $J = 10.2, 3.8, 3.1, 0.8$ Hz, 1H, C_3H), 5.46-5.42

(m, 1H, C₄H), 5.06 (dd, *J* = 10.0, 4.0 Hz, 1H, C₆H), 4.62-4.54 (m, 1H, C₂H), 2.72 (dddd, *J* = 16.5, 10.0, 4.8, 2.8, 2.0 Hz, 1H, C₅H_{ax}), 1.99 (dddt, *J* = 16.5, 5.8, 4.1, 0.7 Hz, 1H, C₅H_{éq}), 1.24 (d, *J* = 6.9 Hz, 3H, C₂-CH₃); RMN ¹³C (125 MHz, C₆D₆) δ 141.9 C, 132.9 C, 131.4 CH, 129.1 CH, 128.3 CH, 126.9 CH, 123.2 CH, 66.8 CH, 55.3 CH, 32.0 CH₂, 18.3 CH₃; IR (pur) 3033, 2970, 2930, 2799, 1545, 1447, 1350, 1300, 1282, 1049, 959, 690, 582 cm⁻¹; LRMS (APCI, Pos) calculé pour C₁₃H₁₄N₂S [M+H]⁺: 231.1 *m/z*, trouvé: 231.1 *m/z*.

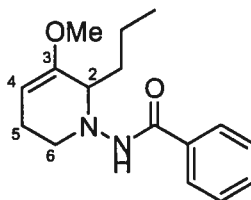
5,8a-diméthyl-2-phényl-8,8a-dihydro-5H-[1,3,4]thiadiazolo[3,2-a]pyridine (190) et 5,8a-diméthyl-2-phényl-6,8a-dihydro-5H-[1,3,4]thiadiazolo[3,2-a]pyridine (iso-190).



À une solution d'ylure de 2-méthyl-*N*-thiobenzoyliminopyridinium (**188**) (107 mg, 0.467 mmol) dans du dichlorométhane sec (6 mL) est ajouté du bromure de méthylmagnésium (200 µL, 0.6 mmol). La solution est agitée 30 minutes à température ambiante, puis du gel de silice est ajouté à la solution qui est concentrée sous pression réduite. Le brut réactionnel est purifié par chromatographie flash (5% Et₂O/Hexanes) pour donner **190** (91 mg, 85% rendement, ratio par RMN ¹H de 75:7:18 de *cis*-**190**:*trans*-**190** et *iso*-**190**, respectivement. Mélange inséparable par CCM) en tant que gomme jaune pâle: *R_f* 0.54 (10% Et₂O/Hexanes); (*cis*-**190**). RMN ¹H (400 MHz, C₆D₆) δ 7.98-7.94 (m, 2H, *o*-CHBenzoyle), 7.22-7.16 (m, 2H, *m*-CHBenzoyle), 7.15-7.09 (m, 1H, *p*-CHBenzoyle), 5.44-5.41 (m, 2H, C_{3,4}H), 4.08-3.96 (m, 1H, C₂H), 3.23-3.15 (m, 1H, C₅H_{ax}), 2.23-2.16 (m, 1H, C₅H_{éq}), 1.67 (d, *J* = 6.6 Hz, 3H, C₂-CH₃), 1.45 (s, 3H, C₆-CH₃); RMN ¹³C (125 MHz, C₆D₆) δ 142.4 C, 130.1 CH, 128.5 CH, 128.1 CH, 126.3 CH, 121.8 CH, 80.5 C, 51.6 CH, 37.8 CH₂, 20.7 CH₃, 20.5 CH₃; (*trans*-**190**). RMN ¹H (400 MHz, C₆D₆) δ 7.95-7.91 (m, 2H, *o*-CHBenzoyle), 7.22-7.16 (m, 2H, *m*-CHBenzoyle), 7.11-7.06 (m, 1H, *p*-CHBenzoyle), 5.54-5.47 (m, 2H, C_{3,4}H), 4.71-4.63 (m, 1H, C₂H), 3.05-2.96 (m, 1H, C₅H_{ax}), 1.96-1.89 (m, 1H, C₅H_{éq}), 1.66 (s, 3H, C₆-CH₃), 1.36 (d, *J* = 7.4 Hz, 3H, C₂-CH₃); RMN ¹³C (100 MHz,

C_6D_6) δ 139.1 C, 129.7 CH, 128.5 CH, 128.1 CH, 126.0 CH, 122.6 CH, 79.0 C, 54.7 CH, 36.0 CH_2 , 25.2 CH_3 , 20.2 CH_3 ; (*iso*-**190**). RMN 1H (400 MHz, C_6D_6) δ 7.89-7.85 (m, 2H, *o*-CHBenzoyle), 7.22-7.16 (m, 2H, *m*-CHBenzoyle), 7.15-7.09 (m, 1H, *p*-CHBenzoyle), 5.57-5.44 (m, 2H, $C_{4,5}H$), 3.39-3.30 (m, 1H, C_2H), 2.33 (ddt, $J = 17.4, 11, 1.8$ Hz, 1H, C_3H_{ax}), 1.83 (s, 3H, C_6-CH_3), 1.64 (d, $J = 6.6$ Hz, 3H, C_2-CH_3), 1.59 (dddd, $J = 17.8, 5.2, 4.1, 1.2$ Hz, 1H, C_3H_{eq}); RMN ^{13}C (100 MHz, C_6D_6) δ 143.1 C, 132.6 CH, 128.5 CH, 128.0 CH, 126.5 CH, 124.5 CH, 82.9 C, 50.1 CH, 29.6 CH_2 , 25.3 CH_3 , 20.7 CH_3 ; IR (pur) 3031, 2971, 2928, 2811, 1542, 1446, 1326, 1291, 950, 759, 691 cm^{-1} ; LRMS (APCI, Pos) calculé pour $C_{14}H_{16}N_2S$ $[M+H]^+$: 245.1 m/z , trouvé: 245.1 m/z .

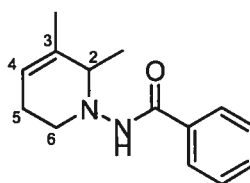
***N*-(3-méthoxy-2-propyl-5,6-dihydropyridin-1(2*H*)-yl)benzamide (200).**



À une solution d'ylure de 3-méthoxy-*N*-benzoyliminopyridinium (**145f**) (25 mg, 0.11 mmol) dans du dichlorométhane sec (1 mL) à 0 °C est ajouté du bromure de *n*-propylmagnésium (50 μ L, 0.15 mmol). La solution est agitée 35 minutes à 0 °C avant d'ajouter une suspension de borohydrure de sodium (13 mg, 0.35 mmol) dans le méthanol (1 mL). La solution est agitée 35 minutes à 0 °C, puis la réaction est parachevée avec de l'eau (3 mL) et une solution aqueuse saturée en NH_4Cl (1 mL) avant d'être extraite avec du dichlorométhane (3 x 5 mL). Les phases organiques combinées sont séchées sur Na_2SO_4 , filtrées et concentrées sous pression réduite. Le brut réactionnel est purifié par chromatographie flash (10→25% AcOEt/Hexanes) pour donner **200** (18 mg, 60% rendement) en tant que solide blanc: P_{fus} 111 °C; R_f 0.41 (50% AcOEt/ CH_2Cl_2); RMN 1H (400 MHz, $CDCl_3$) * indique un conformère minoritaire δ 7.86-7.82* (m), 7.74 (d, $J = 7.1$ Hz, 2H, *o*-CHBenzoyle), 7.52 (t, $J = 7.3$ Hz, 1H, *p*-CHBenzoyle), 7.44 (t, $J = 7.7$ Hz, 2H, *m*-CHBenzoyle), 7.25 (s(br), 1H, NH), 6.95* (s(br)), 4.75 (t, $J = 3.6$ Hz, 1H, C_4H), 4.72-4.68* (m), 3.55 (s, 3H, OCH_3), 3.51* (s(br)), 3.34-3.28 (m, 1H, C_2H), 3.24 (dt, $J = 12.9, 6.5$

Hz, 1H, C₆H), 3.10 (dt, $J = 12.3, 5.3$ Hz, 1H, C₆H), 3.03-2.87* (m), 2.33-2.25 (m, 2H, C₅H), 1.77-1.54 (m, 4H, RCH₂CH₂CH₃), 0.94 (t, $J = 6.9$ Hz, 3H, RCH₂CH₂CH₃); RMN ¹³C (100 MHz, CDCl₃) δ 165.3 C, 154.2 C, 133.8 C, 131.1 CH, 128.3 2xCH, 126.7 2xCH, 90.6 CH, 63.6 CH, 53.7 CH₃, 47.0 CH₂, 33.4 CH₂, 19.1 CH₂, 19.0 CH₂, 13.9 CH₃; IR (pur) 3231, 2957, 2871, 1647, 1546, 1301, 1221, 693 cm⁻¹; LRMS (APCI, pos) calculé pour C₁₆H₂₂N₂O₂ [M + H]⁺: 275.2 m/z , trouvé: 271.1 m/z (produit réoxydé).

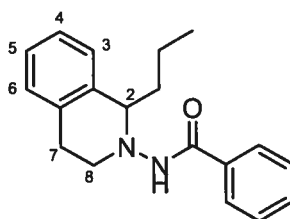
***N*-(2,3-diméthyl-5,6-dihydropyridin-1(2*H*)-yl)benzamide (203).**



À une solution d'ylure de 3-méthyl-*N*-benzoyliminopyridinium (**145b**) (100 mg, 0.471 mmol) dans du dichlorométhane sec (5 mL) à température ambiante est ajouté du bromure de méthylmagnésium (200 µL, 0.60 mmol). La solution est agitée 25 minutes à température ambiante, puis refroidie à 0 °C avant d'ajouter une suspension de borohydrure de sodium (60 mg, 1.59 mmol) dans le méthanol (5 mL). La solution est agitée 45 minutes à température ambiante, puis la réaction est parachevée avec une solution aqueuse saturée en NaHCO₃ (10 mL) et agitée 40 minutes avant d'être diluée avec de l'eau (5 mL) et extraite avec du dichlorométhane (4 x 5 mL). Les phases organiques combinées sont séchées sur Na₂SO₄, filtrées et concentrées sous pression réduite. Le brut réactionnel est purifié par chromatographie flash (5% AcOEt/Hexanes) pour donner **203** (82 mg, 76% rendement) en tant que solide blanc: P_{fus} 106 °C; R_f 0.23 (40% AcOEt/CH₂Cl₂); RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) * indique un conformère minoritaire δ 7.85-7.78* (m), 7.72 (d, $J = 7.2$ Hz, 2H, *o*-CHBenzoyle), 7.47 (t, $J = 7.4$ Hz, 1H, *p*-CHBenzoyle), 7.39 (t, $J = 7.7$ Hz, 2H, *m*-CHBenzoyle), 7.24 (s(br), 1H, NH), 5.56-5.39 (m, 1H, C₄H), 3.41-3.32 (m, 1H, C₂H), 3.21-3.13 (m, 1H, C₆H), 3.08-2.99 (m, 1H, C₆H), 2.33-2.21 (m, 1H, C₅H), 2.17-2.07 (m, 1H, C₅H), 1.65 (s, 3H, C₃-CH₃), 1.61* (s), 1.26 (d, $J = 6.8$ Hz, 3H, C₂-CH₃), 1.15* (d, $J = 6.4$ Hz); RMN ¹³C (100 MHz, CDCl₃) δ 166.1 C, 135.1 C, 134.3 C, 131.6 CH, 128.7 CH, 127.2 CH, 119.9 CH, 61.2 CH, 49.1 CH₂, 23.2 CH₂, 21.0 CH₃, 17.2 CH₃; IR (pur) 3221, 3059,

2978, 2911, 2838, 1642, 1543, 1289, 905, 694 cm^{-1} ; LRMS (APCI, pos) calculé pour $\text{C}_{14}\text{H}_{18}\text{N}_2\text{O}$ $[\text{M} + \text{H}]^+$: 231.1 m/z , trouvé: 231.2 m/z .

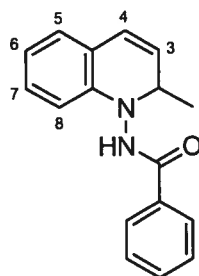
***N*-(1-propyl-3,4-dihydroisoquinolin-2(1H)-yl)benzamide (204).**



À une solution d'ylure de *N*-benzyliminoisoquinolinium (**145k**) (150 mg, 0.604 mmol) dans du dichlorométhane sec (6 mL) à température ambiante est ajouté du bromure de *n*-propylmagnésium (230 μL , 0.67 mmol). La solution est agitée 40 minutes à température ambiante, puis refroidie à 10 °C avant d'ajouter une suspension de borohydrure de sodium (60 mg, 2.22 mmol) dans le méthanol (5 mL). La solution est agitée 30 minutes à température ambiante, puis elle est diluée avec de l'eau (5 mL) et agitée 10 minutes avant d'être extraite avec du dichlorométhane (4 x 10 mL). Les phases organiques combinées sont séchées sur Na_2SO_4 , filtrées et concentrées sous pression réduite. Le brut réactionnel est purifié par chromatographie flash (20% AcOEt/ CH_2Cl_2) pour donner **204** (173 mg, 97% rendement) en tant que solide blanc cassé: P_{fus} 161 °C; R_f 0.46 (50% AcOEt/Hexanes); RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3) * indique un conformère minoritaire δ 7.83-7.76* (m), 7.72 (d, $J = 7.4$ Hz, 2H, *o*-CHBenzoyl), 7.49 (t, $J = 7.3$ Hz, 1H, *p*-CHBenzoyl), 7.40 (t, $J = 7.7$ Hz, 2H, *m*-CHBenzoyl), 7.29 (s(br), 1H, NH), 6.79* (s(br)), 7.10-7.25 (m, 4H, $\text{C}_{3,4,5,6}\text{H}_4$), 4.11 (t, $J = 5.4$ Hz, 1H, C_2H), 3.83-3.74* (s(br)), 3.48 (dt, $J = 12.4, 6.1$ Hz, 1H, C_8H), 3.33 (dt, $J = 12.3, 6.0$ Hz, 1H, C_8H), 3.04 (dt, $J = 16.9, 6.1$ Hz, 1H, C_7H), 2.89 (dt, $J = 16.8, 5.7$ Hz, 1H, C_7H), 1.86 (q, $J = 7.9$ Hz, 2H, $\text{RCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$), 1.64 (oct, $J = 7.3$ Hz, 1H, $\text{RCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$), 1.48 (oct, $J = 7.3$ Hz, 1H, $\text{RCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$), 0.94 (t, $J = 7.3$ Hz, 3H, $\text{RCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$); RMN ^{13}C (100 MHz, CDCl_3) δ 165.5 C, 136.4 C, 133.7 C, 133.3 C, 131.2 CH, 128.5 CH, 128.2 CH, 127.2 CH, 127.0 CH, 126.7 CH, 126.1 CH, 125.9 CH, 64.1 CH, 48.4 CH_2 , 36.9 CH_2 , 25.3 CH_2 , 18.4 CH_2 , 14.0 CH_3 ; IR (pur) 3233, 2958, 2816, 1642,

1551, 1493, 1301, 929, 736, 692, 648 cm^{-1} ; LRMS (APCI, pos) calculé pour $\text{C}_{19}\text{H}_{22}\text{N}_2\text{O}$ [$\text{M} + \text{H}$] $^+$: 295.2 m/z , trouvé: 295.2 m/z .

***N*-(2-méthylquinolin-1(2*H*)-yl)benzamide (206).**

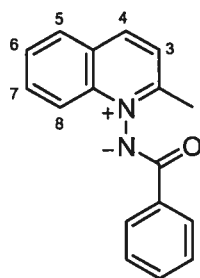


À une solution d'ylure de *N*-benzoyliminoquinolinium (**145j**) (20 mg, 0.081 mmol) dans du dichlorométhane sec (2 mL) à température ambiante est ajouté du bromure de méthylmagnésium (30 μL , 0.09 mmol). La solution est agitée 15 minutes à température ambiante sous argon, puis la réaction est ensuite parachevée par l'ajout d'eau (2 mL) et d'une solution aqueuse saturée en NH_4Cl (2 mL). La solution est extraite avec du dichlorométhane (3 x 1 mL), les phases organiques combinées sont séchées sur Na_2SO_4 , filtrées et concentrées sous pression réduite pour donner **206** (22 mg, quantitatif) en tant que solide blanc cassé: P_{fus} 132 $^{\circ}\text{C}$; RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ 8.06 (s(br), 1H, NH), 7.87 (d, $J = 7.1$ Hz, 2H, *o*-CHBenzoyle), 7.56 (t, $J = 7.4$ Hz, 1H, *p*-CHBenzoyle), 7.44 (t, $J = 7.8$ Hz, 2H, *m*-CHBenzoyle), 7.01 (t, $J = 7.8$ Hz, 1H, C_7H), 6.92 (dd, $J = 7.3, 1.2$ Hz, 1H, C_5H), 6.72 (t, $J = 7.4$ Hz, 1H, C_6H), 6.61 (d, $J = 8.1$ Hz, 1H, C_8H), 6.30 (dd, $J = 9.9, 1.4$ Hz, 1H, C_4H), 5.61 (dd, $J = 9.9, 3.4$ Hz, 1H, C_3H), 4.71-4.66 (m, 1H, C_2H), 1.35 (d, $J = 6.5$ Hz, 3H, CH_3); RMN ^{13}C (100 MHz, CDCl_3) δ 166.6 C, 144.2 C, 132.8 C, 132.3 CH, 129.2 CH, 128.9 2xCH, 128.0 CH, 127.5 2xCH, 127.1 CH, 125.0 CH, 121.9 C, 119.5 CH, 110.4 CH, 56.1 CH, 20.4 CH_3 ; IR (pur) 3264, 3036, 2977, 1659, 1598, 1520, 1485, 1299, 1265, 742, 692 cm^{-1} ; LRMS (APCI, pos) calculé pour $\text{C}_{17}\text{H}_{16}\text{N}_2\text{O}$ [$\text{M} - \text{H}$] $^+$: 263.1 m/z , trouvé: 263.1 m/z .

Procédure générale d'addition sur l'ylure de *N*-benzoyliminoquinolinium (145j) et réoxydation subséquente :

À une solution d'ylure de *N*-benzoyliminoquinolinium (**145j**) (100 mg, 0.403 mmol) dans du dichlorométhane sec (10 mL) à température ambiante est ajoutée une solution de réactif de Grignard (0.44 mmol). La solution est agitée 10 minutes à température ambiante, puis la réaction est parachevée par l'ajout d'eau (5 mL) et d'une solution aqueuse saturée en NH₄Cl (5 mL). La solution est extraite avec du dichlorométhane (3 x 5 mL), les phases organiques combinées sont séchées sur Na₂SO₄, filtrées et concentrées sous pression réduite. Le brut réactionnel est dissout à nouveau dans du dichlorométhane (5 mL) et la solution est refroidie à 0 °C sous oxygène avant d'y ajouter du TFA (46 µL, 0.6 mmol). La solution est agitée 40 minutes à température ambiante sous oxygène puis la réaction est parachevée par l'ajout d'un excès de K₂CO₃. La solution est finalement filtrée et concentrée sous pression réduite. Le brut réactionnel est purifié par chromatographie flash (5% MeOH/CH₂Cl₂) pour donner l'ylure de *N*-benzoyliminoquinolinium 2-substitué.

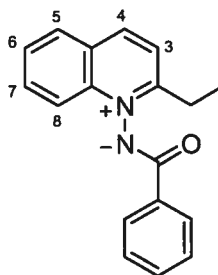
Ylure de 2-méthyl-*N*-benzoyliminoquinolinium (207).



Le composé **207** a été préparé en utilisant la procédure générale avec du bromure de méthylmagnésium (160 µL, 0.44 mmol) et a été obtenu (105 mg, 99% rendement) en tant que solide beige: P_{fus} >180 °C; R_f 0.22 (5% MeOH/CH₂Cl₂); RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 8.72 (d, *J* = 8.6 Hz, 1H, C₄H), 8.40 (d, *J* = 8.8 Hz, 1H, C₃H), 8.33 (d, *J* = 7.0 Hz, 2H, *o*-CHBenzoyle), 8.14 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H, C₈H), 8.05 (t, *J* = 8.4 Hz, 1H, C₆H), 7.92-7.82 (m, 2H, C₅H+C₇H), 7.72-7.54 (m, 3H, *m+p*-CHBenzoyle), 3.09 (s, 3H, CH₃); RMN ¹³C (100 MHz, CDCl₃) δ 169.0 C, 162.2 C, 145.5 CH, 140.8 C, 136.0 CH, 133.3 CH, 130.7 C, 129.7

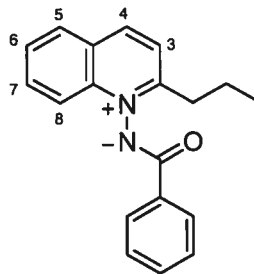
CH, 129.7 CH, 129.0 2xCH, 128.8 C, 128.7 2xCH, 123.8 CH, 118.4 CH, 21.3 CH₃; IR (pur) 3073, 1674, 1603, 1523, 1278, 1177, 1125, 717 cm⁻¹; LRMS (APCI, Pos) calculé pour C₁₇H₁₄N₂O [M+H]⁺ : 263.1 *m/z*, trouvé: 263.2 *m/z*.

Ylure de 2-éthyl-*N*-benzoyliminoquinolinium (209).



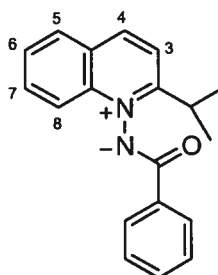
Le composé **209** a été préparé en utilisant la procédure générale avec du bromure d'éthylmagnésium (600 μL, 0.45 mmol) et a été obtenu (101 mg, 91% rendement) en tant que solide brun: P_{fus} 161-173 °C; R_f 0.39 (10% MeOH/CH₂Cl₂); RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 8.49 (d, *J* = 8.7 Hz, 1H, C₄H), 8.35-8.30 (m, 3H, C₃H+*o*-CHBenzoyle), 7.91 (d, *J* = 8.7 Hz, 1H, C₈H), 7.80 (t, *J* = 8.7 Hz, 1H, C₆H), 7.66-7.55 (m, 2H, C₅H+C₇H), 7.50-7.41 (m, 3H, *m+p*-CHBenzoyle), 3.37 (dq, *J* = 14.0, 7.0 Hz, 1H, RCH₂CH₃), 3.17 (dq, *J* = 14.0, 7.0 Hz, 1H, RCH₂CH₃), 1.40 (t, *J* = 7.0 Hz, 3H, RCH₂CH₃); RMN ¹³C (100 MHz, CDCl₃) δ 169.8 C, 160.1 C, 140.2 C, 138.8 CH, 137.2 C, 133.5 CH, 130.1 CH, 128.6 CH+C, 128.4 CH, 128.3 2xCH, 127.9 2xCH, 121.1 CH, 120.6 CH, 26.4 CH₂, 11.2 CH₃; IR (pur) 3064, 2981, 1597, 1552, 1325, 1296, 826, 715 cm⁻¹; LRMS (APCI, Pos) calculé pour C₁₈H₁₆N₂O [M+H]⁺ : 277.1 *m/z*, trouvé: 277.2 *m/z*.

Ylure de 2-*n*-propyl-*N*-benzoyliminoquinolinium (208).



Le composé **208** a été préparé en utilisant la procédure générale avec du bromure de *n*-propylmagnésium (150 μL , 0.45 mmol) et a été obtenu (115 mg, 98% rendement) en tant que gomme jaune: R_f 0.31 (10% MeOH/ CH_2Cl_2); RMN ^1H (300 MHz, CDCl_3) δ 8.52 (d, $J = 8.8$ Hz, 1H, C_4H), 8.38 (d, $J = 8.6$ Hz, 1H, C_3H), 8.33-8.29 (m, 2H, *o*-CHBenzoyle), 7.98 (dd, $J = 8.0, 1.0$ Hz, 1H, C_8H), 7.86 (ddd, $J = 8.6, 7.0, 1.4$ Hz, 1H, C_6H), 7.75-7.63 (m, 2H, $\text{C}_5\text{H}+\text{C}_7\text{H}$), 7.51-7.42 (m, 3H, *m+p*-CHBenzoyle), 3.34 (dt, $J = 15.8, 7.9$ Hz, 1H, $\text{RCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$), 3.17 (dt, $J = 15.4, 7.7$ Hz, 1H, $\text{RCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$), 1.93 (sext, $J = 7.4$ Hz, 2H, $\text{RCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$), 1.06 (t, $J = 7.3$ Hz, 3H, $\text{RCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$); RMN ^{13}C (100 MHz, CDCl_3) δ 170.0 C, 159.3 C, 140.6 C, 138.5 CH, 137.5 C, 133.6 CH, 130.1 CH, 128.7 C, 128.6 CH, 128.4 2xCH, 128.0 2xCH, 122.0 CH, 121.0 CH, 35.3 CH_2 , 20.5 CH_2 , 14.2 CH_3 ; IR (pur) 3062, 2963, 1594, 1555, 1332, 714 cm^{-1} ; LRMS (APCI, Pos) calculé pour $\text{C}_{19}\text{H}_{18}\text{N}_2\text{O}$ $[\text{M}+\text{H}]^+$: 291.1 m/z , trouvé: 291.1 m/z .

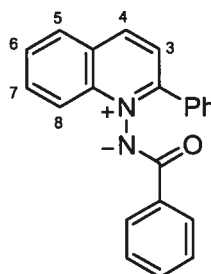
Ylure de 2-*i*-propyl-*N*-benzoyliminoquinolinium (210).



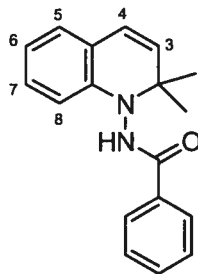
Le composé **210** a été préparé en utilisant la procédure générale avec du bromure de *iso*-propylmagnésium (180 μL , 0.443 mmol) et a été obtenu (115 mg, 97% rendement) en tant

que gomme jaune: R_f 0.54 (10% MeOH/CH₂Cl₂); RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 8.47-8.39 (m, 2H, C₃H+C₄H), 8.36-8.28 (m, 2H, *o*-CHBenzoyle), 7.93 (d, $J = 8.1$ Hz, 1H, C₈H), 7.83 (t, $J = 8.0$ Hz, 1H, C₆H), 7.72-7.62 (m, 2H, C₅H+C₇H), 7.53-7.44 (m, 3H, *m+p*-CHBenzoyle), 4.08 (sept, $J = 6.9$ Hz, 1H, RCH(CH₃)₂), 1.42 (d, $J = 6.8$ Hz, 6H, RCH(CH₃)₂); RMN ¹³C (100 MHz, CDCl₃) δ 169.9 C, 164.9 C, 140.2 C, 139.9 CH, 136.7 CH, 133.9 CH, 130.5 CH, 128.7 CH, 128.7 CH, 128.4 2xCH, 128.1 2xCH, 121.0 CH, 119.3 CH, 30.8 CH, 21.6 CH₃, 21.5 CH₃; IR (pur) 3056, 2976, 1595, 1560, 1330, 1317, 717 cm⁻¹; LRMS (APCI, Pos) calculé pour C₁₉H₁₈N₂O [M+H]⁺: 291.1 *m/z*, trouvé: 291.2 *m/z*.

Ylure de 2-phényl-*N*-benzoyliminoquinolinium (211).

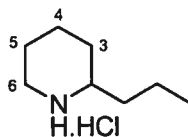


Le composé **211** a été préparé en utilisant la procédure générale avec du bromure de phénylmagnésium (150 μL, 0.443 mmol) et a été obtenu (130 mg, 95% rendement) en tant que gomme jaune: R_f 0.50 (10% MeOH/CH₂Cl₂); RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃) δ 8.47 (d, $J = 8.8$ Hz, 1H, C₄H), 8.36 (d, $J = 8.6$ Hz, 1H, C₃H), 8.03-7.95 (m, 2H, *o*-CHBenzoyle), 7.90 (d, $J = 7.4$ Hz, 1H, C₈H), 7.81 (ddd, $J = 8.5, 7.2, 1.5$ Hz, 1H, C₆H), 7.77-7.72 (m, 2H, CHAryle), 7.67-7.59 (m, 2H, C₅H+C₇H), 7.40-7.26 (m, 6H, *m+p*-CHBenzoyle+CHAryle), 3.34 (dt, $J = 15.8, 7.9$ Hz, 1H, RCH₂CH₂CH₃), 3.17 (dt, $J = 15.4, 7.7$ Hz, 1H, RCH₂CH₂CH₃), 1.93 (sext, $J = 7.4$ Hz, 2H, RCH₂CH₂CH₃), 1.06 (t, $J = 7.3$ Hz, 3H, RCH₂CH₂CH₃); RMN ¹³C (75 MHz, CDCl₃) δ 170.9 C, 155.2 C, 140.1 C, 139.1 CH, 137.3 C, 133.9 C, 133.7 CH, 130.4 CH, 129.8 CH, 129.2 C, 129.0 CH, 128.9 2xCH, 128.7 CH, 128.3 2xCH, 128.1 2xCH, 127.8 2xCH, 124.0 CH, 121.1 CH; IR (pur) 3061, 1592, 1552, 1353, 1331, 907, 715, 701 cm⁻¹; LRMS (APCI, Pos) calculé pour C₂₂H₁₆N₂O [M+H]⁺: 325.1 *m/z*, trouvé: 325.2 *m/z*.

***N*-(2,2-diméthylquinolin-1(2*H*)-yl)benzamide (212).**

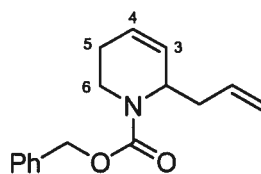
À une solution d'ylure de *N*-benzoylimino-2-méthylquinolininium (207) (105 mg, 0.4 mmol) dans du dichlorométhane sec (10 mL) à 0 °C est ajouté rapidement du bromure de méthylmagnésium (160 μ L, 0.44 mmol). La solution est agitée 10 minutes à 0 °C puis 30 minutes à température ambiante. La réaction ne semblant pas complète par CCM, d'autre bromure de méthylmagnésium (233 μ L, 0.64 mmol) est ajouté et la solution est agitée 30 minutes à température ambiante sous argon. La réaction est ensuite parachevée par l'ajout d'eau (5 mL) et d'une solution aqueuse saturée en NH_4Cl (5 mL). La solution est extraite avec du dichlorométhane (4 x 10 mL), les phases organiques combinées sont séchées sur Na_2SO_4 , filtrées et concentrées sous pression réduite. Le brut réactionnel est purifié par chromatographie flash (100% $\text{CH}_2\text{Cl}_2 \rightarrow 10\%$ AcOEt/ CH_2Cl_2) pour donner 212 (69 mg, 62% rendement) en tant que solide blanc cassé: $P_{\text{fus}} > 215$ °C; R_f 0.63 (10% EtOAc/ CH_2Cl_2); RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3) * indique un conformère minoritaire δ 7.92 (d, $J = 7.3$ Hz, 2H, *o*-CHBenzoyl), 7.67-5.59 (m, 1H, *p*-CHBenzoyl), 7.58-7.50 (m, 2H, *m*-CHBenzoyl), 7.41 (s(br), 1H, NH), 7.28* (s(br)), 7.12-7.04 (m, 1H, C_5H), 6.97 (d, $J = 7.0$ Hz, 1H, C_7H), 6.76 (t, $J = 7.1$ Hz, 1H, C_6H), 6.59 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H, C_8H), 6.33 (d, $J = 9.9$ Hz, 1H, C_4H), 6.27* (d, $J = 10.0$ Hz), 5.64 (d, $J = 9.4$ Hz, 1H, C_3H), 5.53* (d, $J = 9.6$ Hz), 1.54 (s(br), 3H, CH_3), 1.34 (s(br), 3H, CH_3), 1.18* (s), 1.15* (s); RMN ^{13}C (100 MHz, CDCl_3) * indique un conformère minoritaire δ 167.1 C, 143.6 C, 133.7* C, 133.1 C, 132.4 CH, 132.3 CH, 131.5* CH, 129.4* CH, 129.2 CH, 129.1 CH, 128.8* CH, 128.1* CH, 127.5 CH, 127.3 CH, 123.9 CH, 122.3 C, 121.2* C, 119.8 CH, 112.7* CH, 110.8 CH, 60.4* C, 60.2 C, 28.4 CH_3 , 27.5* CH_3 , 23.9 CH_3 , 20.8* CH_3 ; IR (pur) 3274, 2926, 1667, 1526, 1484, 1453, 1296, 1280, 740, 693 cm^{-1} ; LRMS (APCI, Pos) calculé pour $\text{C}_{18}\text{H}_{18}\text{N}_2\text{O}$ $[\text{M}+\text{H}]^+$: 279.1 m/z , trouvé: 279.2 m/z .

Hydrochlorure de (\pm)-coniine (2.HCl).



À une solution de **178c** (60 mg, 0.247 mmol) dans le MeOH (2 mL) est ajouté du nickel de Raney (500 mg, W-2/H₂O). Le mélange réactionnel est soniqué 22h à température de la pièce sous atmosphère d'hydrogène (1 atm). Le mélange est ensuite filtré sur de la célite, du HCl anhydre (1.0 M dans Et₂O, 5.0 mL, 5 mmol) est ajouté, puis la solution est concentrée sous pression réduite. Le brut réactionnel est purifié par chromatographie flash sur du gel de silice (5% MeOH/CH₂Cl₂→10% MeOH/CH₂Cl₂+1% AcOH) pour donner la (\pm)-coniine.HCl **2.HCl** (36 mg, 90%) en tant que solide blanc: RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃) δ 9.44 (s(br), 1H), 9.19 (s(br), 1H), 3.48-3.36 (m, 1H), 2.98-2.71 (m, 2H), 2.05-1.54 (m, 8H), 1.52-1.32 (m, 2H), 0.92 (t, J = 7.3 Hz, 3H); RMN ¹³C (75 MHz, CDCl₃) δ 57.3 CH, 44.9 CH₂, 35.5 CH₂, 28.3 CH₂, 22.6 CH₂, 22.4 CH₂, 18.7 CH₂, 13.9 CH₃. Les données spectroscopiques RMN ¹H et ¹³C sont comparables aux valeurs de la littérature.^{4e}

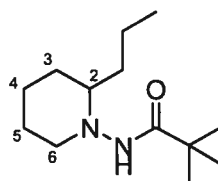
Carboxylate de 6-allyl-3,6-dihydropyridine-1(2H)-benzyle (215).



À une solution de THF (4 mL) et ammoniac liquide (*ca.* 30 mL) à -78 °C sous argon est ajouté **178g** (300 mg, 1.24 mmol). Du lithium (100 mg, 14.4 mmol) est ensuite ajouté et la solution devient bleue. Elle est réchauffée à -30 °C puis agitée 90 minutes. Du NH₄Cl solide (1.8 g, 33.6 mmol) est ajouté par portions à la solution qui est réchauffée à la température de la pièce et agitée 30 min. Le mélange réactionnel est dilué avec de l'eau (10 mL) et basifié à *ca.* pH 8 avec du K₂CO₃ solide. À cette suspension est ajouté goutte-à-goutte du chloroformate de benzyle (370 μ L, 2.48 mmol) et la réaction est agitée 2h à température de la pièce. Le mélange réactionnel est extrait avec de l'AcOEt (3 x 15 mL),

les phases organiques combinées sont lavées avec une solution aqueuse saturée en NaCl (1 x 10 mL), séchées sur Na₂SO₄ et concentrées sous pression réduite. Le brut réactionnel est purifié par chromatographie flash (20% AcOEt/Hexanes) pour donner la tétrahydropyridine **215** (284 mg, 87%) en tant qu'huile incolore: *R_f* 0.61 (50% AcOEt/Hexanes); RMN ¹H (400 MHz, CD₃OD) δ 7.40-7.26 (m, 5H, CH_Aryle), 5.91-5.60 (m, 3H, C₃H+C₄H+RCH₂CH=CH₂), 5.21-4.90 (m, 4H, CH_Benzylique+RCH₂CH=CH₂), 4.46 (s(br), 1H, C₂H), 4.12 (dd, *J* = 13.1, 5.4 Hz, 1H, C₆H), 3.09-2.87 (m, 1H, C₆H), 2.43-2.24 (m, 2H, RCH₂CH=CH₂), 2.24-2.07 (m, 1H, C₅H), 2.06-1.90 (m, 1H, C₅H); RMN ¹³C (100 MHz, CD₃OD) δ 157.2 C, 138.2 C, 136.0 CH, 129.7 CH, 129.2 CH, 129.0 CH, 126.7 CH, 117.9 CH₂, 68.3 CH₂, 53.5 CH, 40.0 CH₂, 39.6 CH₂, 38.7 CH₂, 38.1 CH₂, 26.1 CH₂, 25.8 CH₂; IR (pur) 3033, 2900, 1694, 1424, 1250, 1196, 1098, 698 cm⁻¹; HRMS (FAB) calculé pour C₁₆H₁₉NO₂ [M+H]: 258.1494, trouvé 258.1493.

***N*-(2-propylpipéridin-1-yl)pivalamide (225).**



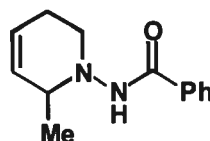
À une solution d'ylure de *N*-pivaloyliminopyridinium (**170**) (400 mg, 2.24 mmol) dans du dichlorométhane sec (25 mL) à température ambiante dans un bain d'eau, est ajouté rapidement du bromure de *n*-propylmagnésium (870 μL, 2.7 mmol). La solution est agitée 20 minutes à température ambiante, puis additionnée sur une suspension de borohydrure de sodium (170 mg, 4.48 mmol) dans le méthanol (20 mL) à 0 °C. La solution est agitée 10 minutes à 0 °C, puis 50 minutes à température ambiante. Elle est ensuite refroidie à nouveau à 0 °C, puis la réaction est parachevée par l'ajout goutte-à-goutte d'une solution aqueuse saturée en NH₄Cl (20 mL). La solution est agitée 50 minutes à température ambiante, diluée avec de l'eau (20 mL) avant d'être extraite avec du dichlorométhane (3 x 10 mL). Les phases organiques combinées sont séchées sur Na₂SO₄, filtrées et concentrées sous pression réduite pour fournir un solide gommant orange (461 mg). Le brut réactionnel est soumis à des conditions d'hydrogénation en présence d'une quantité catalytique de

palladium 10% sur charbon (50 mg) sous une atmosphère d'hydrogène. La solution est agitée 13h à température ambiante puis la solution est filtrée sur de la célite et concentrée sous pression réduite. Le brut réactionnel est purifié par chromatographie flash (15% AcOEt/CH₂Cl₂) pour donner **225** (381 mg, 75% rendement) en tant que solide blanc: P_{fus} 98 °C; R_f 0.35 (50% AcOEt/Hexanes); RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 6.27 (s(br), 1H, NH), 3.10-3.02 (m, 1H, C₆H), 2.56 (td, J = 11.3, 3.7 Hz, 1H, C₆H), 2.48-2.37 (m, 1H, C₂H), 1.74-1.17 (m, 10H, C_{3,4,5}H₂+RCH₂CH₂CH₃), 1.15 (s, 9H, C(CH₃)₃), 0.81 (t, J = 7.1 Hz, 3H, RCH₂CH₂CH₃); RMN ¹³C (100 MHz, CDCl₃) δ 175.9 C, 64.3 CH, 57.3 CH, 38.4 C, 35.4 CH₂, 30.6 CH₂, 27.8 CH₃, 25.4 CH₂, 24.2 CH₂, 18.8 CH₂, 14.7 CH₃; IR (pur) 3255, 2934, 2868, 1645, 1543, 1224, 937, 908, 731, 644 cm⁻¹; LRMS (APCI, pos) calculé pour C₁₃H₂₆N₂O [M + H]⁺: 227.2 m/z, trouvé: 227.1 m/z.

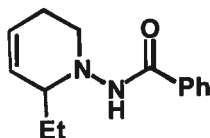
Experimental Section : Chapter 4

Reproduced in part with permission from Legault, C.; Charette, A. B. *Journal of the American Chemical Society* **2003**, *125*, 6360-6361. Copyright 2003, American Chemical Society

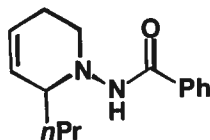
N-(6-methyl-3,6-dihydropyridin-1(2*H*)-yl)benzamide (**178a**).



To a stirred solution of **135** (100 mg, 0.50 mmol) in CH_2Cl_2 (5 mL) at room temperature under argon atmosphere was added MeMgBr (3.0M in Et_2O , 220 μL , 0.66 mmol). The solution was stirred for 25 min. The solution was cooled at 0 °C and a suspension of NaBH_4 (57 mg, 1.51 mmol) in MeOH (5 mL) was rapidly added. The resulting suspension was stirred at room temperature for 45 min. Saturated aqueous NH_4Cl (5 mL) was slowly added and the mixture was stirred at room temperature for 30 min. The mixture was extracted with CH_2Cl_2 (3 x 10 mL). The combined organic layers were dried over Na_2SO_4 and concentrated under reduced pressure. The crude residue was purified by flash chromatography on silica gel (20% $\text{EtOAc}/\text{CH}_2\text{Cl}_2$) affording the desired tetrahydropyridine **178a** (99 mg, 91%) as a white solid: R_f 0.21 (50% $\text{EtOAc}/\text{Hexanes}$); mp 170 °C; ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 7.79-7.71 (m, 2H), 7.56-7.48 (m, 1H), 7.47-7.39 (m, 2H), 6.96 (s(br), 1H), 5.81-5.72 (m, 1H), 5.56-5.49 (m, 1H), 3.59-3.48 (m, 1H), 3.27 (ddd, $J = 11.0, 5.6, 2.6$ Hz, 1H), 3.9 (dt, $J = 11.0, 4.6$ Hz, 1H), 2.60-2.43 (m, 1H), 2.19-2.06 (m, 1H), 1.25 (d, $J = 6.8$ Hz, 3H); ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3) δ 166.4, 134.3, 131.8, 129.9, 128.9, 127.2, 124.9, 58.2, 52.0, 25.0, 19.4; IR (neat) 3192, 3031, 2909, 1636, 1557, 1309, 908, 699, 683, 660 cm^{-1} ; Anal. calcd for $\text{C}_{13}\text{H}_{16}\text{N}_2\text{O}$: C, 72.19; H, 7.46; N, 12.95. Found: C, 72.29; H, 7.86; N, 12.79.

***N*-(6-ethyl-3,6-dihydropyridin-1(2*H*)-yl)benzamide (178b).**

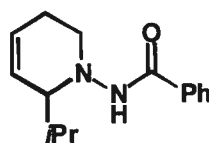
The product was obtained as described for **178a** using EtMgCl (2.0M in Et₂O, 330 μ L, 0.66 mmol) affording the desired tetrahydropyridine **178b** (96 mg, 83%) as a white solid: *R_f* 0.24 (50% EtOAc/Hexanes); mp 179 °C; ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) * denotes minor conformers δ 7.74 (d, *J* = 7.0 Hz, 2H), 7.49 (t, *J* = 7.0 Hz, 1H), 7.41 (t, *J* = 7.0 Hz, 2H), 7.13 (s(br), 1H), 6.50* (s(br)), 5.90-5.73 (m, 1H), 5.64-5.53 (m, 1H), 5.52-5.40* (m), 3.37 (s(br), 1H), 3.26 (ddd, *J* = 11.1, 5.8, 2.9 Hz, 1H), 3.09 (dt, *J* = 10.5, 4.7 Hz, 1H), 2.99-2.74* (m), 2.57-2.39 (m, 1H), 2.38-2.20* (m), 1.77-1.47 (m, 2H), 1.47-1.28* (m), 0.96 (t, *J* = 7.3 Hz, 3H), 0.59-0.40* (m); ¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃) * denotes minor conformers δ 166.3, 134.1, 131.7, 129.2*, 128.8, 127.8, 127.2, 125.6, 63.8, 52.0, 25.8, 24.5, 9.7; IR (neat) 3188, 3037, 2963, 2921, 1634, 1557, 1312, 913, 699, 664 cm⁻¹; Anal. calcd for C₁₄H₁₈N₂O: C, 73.01; H, 7.88; N, 12.16. Found: C, 72.95; H, 8.08; N, 12.05.

***N*-(6-propyl-3,6-dihydropyridin-1(2*H*)-yl)benzamide (178c).**

The product was obtained as described for **178a** using *n*PrMgCl (2.3M in Et₂O, 270 μ L, 0.62 mmol) affording the desired tetrahydropyridine **178c** (107 mg, 87%) as a white solid: *R_f* 0.28 (50% EtOAc/Hexanes); mp 164 °C; ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) * denotes minor conformers δ 7.74 (d, *J* = 6.8 Hz, 2H), 7.49 (t, *J* = 7.3 Hz, 1H), 7.41 (t, *J* = 7.3 Hz, 2H), 7.10 (s(br), 1H), 6.51* (s(br)), 5.84-5.75 (m, 1H), 5.74-5.68* (m), 5.59 (ddd, *J* = 10.3, 3.4, 1.5 Hz, 1H), 5.52-5.44* (m), 3.40 (s(br), 1H), 3.25 (ddd, *J* = 11.7, 5.9, 2.9 Hz, 1H), 3.08 (ddd, *J* = 11.7, 9.8, 4.9 Hz, 1H), 3.02-2.92* (m), 2.89-2.74* (m), 2.51-2.35 (m, 1H), 2.31-

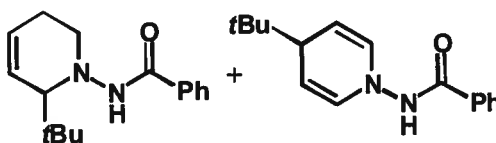
2.20* (m), 2.16-2.00 (m, 1H), 1.71-1.23 (m, 4H), 0.89 (t, $J = 7.1$ Hz, 3H), 0.70-0.59* (m); ^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3) * denotes minor conformers δ 166.2, 134.3, 131.7, 129.1*, 128.8, 128.2, 127.7*, 127.2, 125.3, 62.3, 51.6, 35.4, 24.0, 18.7, 14.5; IR (neat) 3189, 3035, 2957, 1636, 1556, 1310, 696 cm^{-1} ; Anal. calcd for $\text{C}_{15}\text{H}_{20}\text{N}_2\text{O}$: C, 73.74; H, 8.25; N, 11.47. Found: C, 73.45; H, 8.51; N, 11.38.

***N*-(6-isopropyl-3,6-dihydropyridin-1(2*H*)-yl)benzamide (178d).**



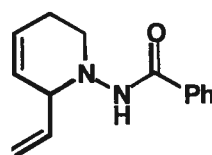
The product was obtained as described for **178a** using *i*PrMgBr (2.5 M in Et_2O , 240 μL , 0.61 mmol) affording the desired tetrahydropyridine **178d** (100 mg, 82%) as a white solid: R_f 0.34 (50% EtOAc/Hexanes); mp 167 $^\circ\text{C}$; ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) * denotes minor conformers δ 7.77-7.66 (m, 2H), 7.46 (t, $J = 7.3$ Hz, 1H), 7.38 (t, $J = 7.3$ Hz, 2H), 7.08 (s(br), 1H), 6.43* (s(br)), 5.90-5.77 (m, 1H), 5.77-5.70* (m), 5.60-5.49 (m, 1H), 5.47-5.37* (m), 3.36-3.16 (m, 2H), 3.16-2.97 (m, 1H), 2.89-2.77* (m), 2.74* (s(br)), 2.55-2.37 (m, 1H), 2.36-2.22* (m), 2.17-1.90 (m, 2H), 1.83-1.67* (m), 0.95 (d, $J = 7.0$ Hz, 3H), 0.90 (d, $J = 7.0$ Hz, 3H), 0.73* (d, $J = 7.0$ Hz), 0.26* (d, $J = 5.8$ Hz); ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3) * denotes minor conformers δ 166.1, 134.0, 131.8, 130.9*, 129.0*, 128.8, 127.7*, 127.3, 126.6, 126.1*, 124.9, 68.3, 52.9*, 52.5, 29.4, 29.0*, 25.0, 19.6, 17.1, 16.5*; IR (neat) 3199, 3038, 2958, 1638, 1550, 1310, 659 cm^{-1} ; Anal. calcd for $\text{C}_{15}\text{H}_{20}\text{N}_2\text{O}$: C, 73.74; H, 8.25; N, 11.47. Found: C, 73.89; H, 8.39; N, 11.50.

***N*-(6-*tert*-butyl-3,6-dihydropyridin-1(2*H*)-yl)benzamide (178e).**



The product was obtained as described for **178a** using **135** (200 mg, 1.1 mmol) and *t*BuMgCl (1.45 M in THF, 1.1 mL, 1.62 mmol) affording after flash chromatography (5% EtOAc/DCM+1% Et₃N) the desired tetrahydropyridine **178e** (102 mg, 39%) as a white solid: *R_f* 0.43 (50% EtOAc/Hexanes); mp 161 °C; ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) * denotes minor conformers δ 7.72 (d, *J* = 7.4 Hz, 2H), 7.48 (t, *J* = 7.4 Hz, 1H), 7.41 (t, *J* = 7.4 Hz, 2H), 7.29 (s(br), 1H), 7.03* (s(br)), 6.05-5.96 (m, 1H), 5.83-5.76 (m, 1H), 5.76-5.69* (m), 3.27-3.06 (m, 3H), 2.43-2.25* (m), 2.21-2.06 (m, 2H), 2.02-1.84* (m), 1.03 (s, 9H), 0.67* (s(br)); ¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃) * denotes minor conformers δ 165.1, 134.4, 131.6, 129.1*, 128.8, 127.8*, 127.2, 127.1, 126.2, 124.9*, 71.4, 50.7, 35.9, 28.0*, 27.8, 21.1; IR (neat) 3243, 3036, 2955, 1643, 1547, 1305, 691 cm⁻¹; *N*-(4-*tert*-butylpyridin-1(4*H*)-yl)benzamide (**181e**). (72mg, 28%), pale yellow oil: *R_f* 0.56 (50% EtOAc/Hexanes); ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 8.54 (s(br), 1H), 7.80 (d, *J* = 7.2 Hz, 2H), 7.52 (t, *J* = 7.4 Hz, 1H), 7.42 (t, *J* = 7.4 Hz, 2H), 6.04 (d, *J* = 8.2 Hz, 2H), 4.66-4.59 (m, 2H), 2.64 (t, *J* = 4.1 Hz, 1H), 0.86 (s, 9H); ¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃) δ 167.2, 133.3, 132.3, 128.8, 127.5, 101.9, 43.3, 36.0, 26.3; IR (neat) 3248, 3062, 2958, 1674, 1519, 1308, 733 cm⁻¹; LRMS (ES) calcd for C₁₆H₂₀N₂O [M+H]: 257. found 257.

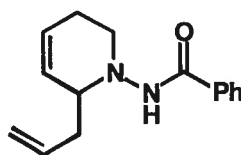
***N*-(6-vinyl-3,6-dihydropyridin-1(2*H*)-yl)benzamide (178f).**



To a stirred solution of **135** (100 mg, 0.50 mmol) in CH₂Cl₂ (5 mL) at -23 °C under argon atmosphere was added vinylMgBr (1.0 M in THF, 560 μL, 0.56 mmol). The solution was stirred for 2 hrs. A suspension of NaBH₄ (60 mg, 1.59 mmol) in MeOH (5 mL) was rapidly added to the stirring solution at -23 °C. The resulting suspension was stirred at room temperature for 45 min. Saturated aqueous NaHCO₃ (5 mL) was added and the mixture was stirred at room temperature for 40 min. The reaction mixture was diluted with H₂O (5 mL) and extracted with CH₂Cl₂ (4 x 10 mL). The combined organic layers were dried over Na₂SO₄ and concentrated under reduced pressure. The crude residue was purified by flash

chromatography on silica gel (10% EtOAc/CH₂Cl₂) affording the desired tetrahydropyridine **178f** (89 mg, 77%) as a white solid: *R_f* 0.30 (50% EtOAc/Hexanes); ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) * denotes minor conformers δ 7.81-7.74* (m), 7.71 (d, *J* = 6.9 Hz, 2H), 7.49 (t, *J* = 7.3 Hz, 1H), 7.41 (t, *J* = 7.3 Hz, 2H), 7.13 (s(br), 1H), 7.03* (s(br)), 5.96-5.78 (m, 2H), 5.70-5.62* (m), 5.54 (ddd, *J* = 9.9, 3.9, 2.1 Hz, 1H), 5.49-5.39* (m), 5.31-5.17 (m, 2H), 4.12-4.00 (m, 1H), 3.72-3.60* (m), 3.57-3.46* (m), 3.28-3.13 (m, 2H), 2.91-2.76* (m), 2.54-2.37 (m, 1H), 2.32-2.17 (m, 1H), 2.08-1.918 (m); ¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃) δ 166.3, 137.4, 134.1, 131.8, 128.8, 127.2, 127.1, 125.8, 119.2, 65.7, 50.7, 25.7; IR (neat) 3200, 3032, 2958, 1649, 1543, 1288, 923, 690 cm⁻¹; Anal. calcd for C₁₄H₁₆N₂O: C, 73.66; H, 7.06; N, 12.27. Found: C, 73.55; H, 7.29; N, 12.28.

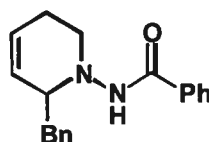
***N*-(6-allyl-3,6-dihydropyridin-1(2*H*)-yl)benzamide (178g).**



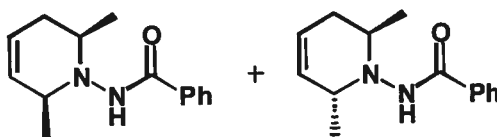
To a stirred solution of **135** (100 mg, 0.50 mmol) in CH₂Cl₂ (5 mL) at 8 °C under argon atmosphere was added allylMgBr (2.0M in Et₂O, 330 μL, 0.66 mmol). The solution was stirred at room temperature for 35 min. The solution was cooled at 0 °C and a suspension of NaBH₄ (57 mg, 1.51 mmol) in MeOH (5 mL) was rapidly added. The resulting suspension was stirred at room temperature for 55 min. Saturated aqueous NH₄Cl (5 mL) was slowly added and the mixture was stirred at room temperature for 30 min. The mixture was extracted with CH₂Cl₂ (3 x 15 mL). The combined organic layers were dried over Na₂SO₄ and concentrated under reduced pressure. The crude residue was purified by flash chromatography on silica gel (10% EtOAc/CH₂Cl₂) affording the desired tetrahydropyridine **178f** (96 mg, 79%) as a white solid: *R_f* 0.31 (50% EtOAc/Hexanes); mp 144 °C; ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) * denotes minor conformers δ 7.82* (d, *J* = 8.2 Hz), 7.74 (d, *J* = 6.9 Hz, 2H), 7.50 (t, *J* = 7.3 Hz, 1H), 7.41 (t, *J* = 7.3 Hz, 2H), 7.15 (s(br), 1H), 6.49* (s(br)), 5.94-5.75 (m, 2H), 5.64-5.54 (m, 1H), 5.53-5.46* (m), 5.14-5.00 (m, 2H), 4.95-4.83* (m), 3.57 (s(br), 1H), 3.31-3.09 (m, 2H), 3.09-2.99* (m), 2.89-2.75* (m), 2.58-

2.41 (m, 2H), 2.37-2.21 (m, 1H), 2.17-2.01 (m, 1H); ^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3) * denotes minor conformers δ 166.3, 135.1, 134.4*, 134.0, 131.8, 129.3*, 128.7, 127.7*, 127.6, 127.2, 125.5, 117.3, 61.8, 54.6*, 52.1, 37.7, 37.5*, 28.4*, 25.0; IR (neat) 3190, 3029, 1637, 1552, 1308, 911, 694 cm^{-1} ; Anal. calcd for $\text{C}_{15}\text{H}_{18}\text{N}_2\text{O}$: C, 74.35; H, 7.49; N, 11.56. Found: C, 74.26; H, 7.85; N, 11.53.

***N*-(6-benzyl-3,6-dihydropyridin-1(2*H*)-yl)benzamide (178h).**



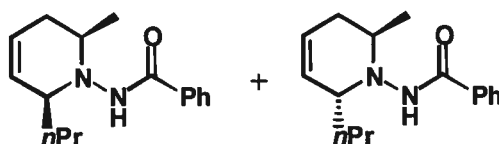
The product was obtained as described for **178a** using BnMgCl (3.3 M in Et_2O , 180 μL , 0.61 mmol) affording the desired tetrahydropyridine **178h** (124 mg, 84%) as a white solid: R_f 0.29 (50% EtOAc / Hexanes); mp 141 $^\circ\text{C}$; ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) * denotes minor conformers δ 7.82-7.75* (m), 7.70 (d, $J = 7.6$ Hz, 2H), 7.49 (t, $J = 7.3$ Hz, 1H), 7.39 (t, $J = 7.3$ Hz, 2H), 7.27-7.10 (m, 6H), 7.83-7.68 (m, 1H), 5.55-5.44 (m, 1H), 5.44-5.34* (m), 3.96 (s(br), 1H), 3.40-3.25 (m, 2H), 3.20 (dd, $J = 14.0, 5.3$ Hz, 1H), 3.10-2.99* (m), 2.72 (dd, $J = 13.4, 8.8$ Hz, 1H), 2.63-2.43 (m, 1H), 2.40-2.22* (m), 2.18-2.00 (m, 1H); ^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3) * denotes minor conformers δ 166.7, 139.1, 134.3, 132.0, 129.9, 129.7*, 129.5*, 129.0, 128.8, 128.1*, 127.8*, 127.6, 126.6, 125.6, 123.8*, 64.2, 61.0, 55.0*, 52.5, 40.3, 39.5*, 25.4; IR (neat) 3231, 3031, 1651, 1543, 1301, 656 cm^{-1} ; Anal. calcd for $\text{C}_{19}\text{H}_{20}\text{N}_2\text{O}$: C, 78.05; H, 6.89; N, 9.42. Found: C, 77.76; H, 6.89; N, 9.42.

***N*-(2,6-dimethyl-3,6-dihydropyridin-1(2*H*)-yl)benzamide (195).**

To a stirred solution of **145c** (500 mg, 2.35 mmol) in CH_2Cl_2 (25 mL) at 0 °C under argon atmosphere was added MeMgBr (3.0 M in Et_2O , 1.2 mL, 3.53 mmol). The solution was stirred at room temperature for 40 min. The solution was cooled at -78 °C and a solution of $\text{NaBH}(\text{OAc})_3$, [made by slowly adding NaBH_4 (230 mg, 5.9 mmol) to glacial acetic acid (3 mL) at 3 °C, then diluting the resulting mixture with CH_2Cl_2 (10 mL)] was slowly added dropwise over 10 min. The resulting mixture was stirred at -78 °C for 2 hrs. The reaction was quenched at -78 °C by adding MeOH (2 mL) and warmed and stirred to room temperature for 50 min. The mixture was basified to $\text{pH} > 8$ using 1 N NaOH and extracted with CH_2Cl_2 (3 x 30 mL). The combined organic layers were dried over Na_2SO_4 and concentrated under reduced pressure. The crude residue was purified by flash chromatography on silica gel (15% $\text{EtOAc}/\text{CH}_2\text{Cl}_2$) affording the desired tetrahydropyridines *cis*-**195** and *trans*-**195** (445 mg, 82%, 68:32 *cis:trans*) as a white waxy solid. The two diastereomers were separated by Preparative TLC (3 x 60% $\text{EtOAc}/\text{Hexanes}$). ***N*-(*cis*-2,6-dimethyl-3,6-dihydropyridin-1(2*H*)-yl)benzamide (*cis*-195)**. White solid: R_f 0.34 (50% $\text{EtOAc}/\text{Hexanes}$); mp 159 °C; ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3 +5% TFA) δ 12.30 (s(br), 1H), 7.96 (d, $J = 6.8$ Hz, 2H), 7.69-7.58 (m, 1H), 7.52 (t, $J = 7.4$ Hz, 2H), 5.98-5.83 (m, 1H), 5.69-5.55 (m, 1H), 5.13 (s(br), 1H), 4.80-4.59 (m, 1H), 2.72-2.42 (m, 2H), 1.46 (d, $J = 6.3$ Hz, 3H), 1.36 (s(br), 3H); ^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3 + 5% TFA) δ 165.4, 133.7, 129.3, 127.7, 126.5, 125.1, 59.4, 58.8, 32.2, 17.2, 17.0; IR (neat) 3213, 3039, 2966, 1639, 1558, 1307, 696 cm^{-1} ; Anal. calcd for $\text{C}_{14}\text{H}_{18}\text{N}_2\text{O}$: C, 73.01; H, 7.88; N, 12.16. Found: C, 73.05; H, 7.88; N, 12.15. ***N*-(*trans*-2,6-dimethyl-3,6-dihydropyridin-1(2*H*)-yl)benzamide (*trans*-195)**. White waxy solid: R_f 0.34 (50% $\text{EtOAc}/\text{Hexanes}$); ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) * denotes minor conformers δ 7.81* (d, $J = 7.1$ Hz), 7.73 (d, $J = 7.4$ Hz, 2H), 7.50 (t, $J = 7.4$ Hz, 1H), 7.43 (t, $J = 7.4$ Hz, 2H), 6.97 (s(br), 1H), 6.68* (s(br)), 5.81-5.73 (m, 1H), 5.73-5.66* (m), 5.65-5.58 (m, 1H), 5.58-5.51* (m), 3.53-3.44 (m, 1H), 3.42 (sext, $J = 5.2$ Hz, 1H), 3.32-3.21* (m), 2.39-2.227 (m, 1H),

2.22-2.10* (m), 2.03-1.91 (m, 1H), 1.87-1.82* (m), 1.29 (d, $J = 6.9$ Hz, 3H), 1.17 (d, $J = 6.6$ Hz, 3H), 1.12* (d, $J = 7.2$ Hz), 0.98* (d, $J = 6.3$ Hz); ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3) * denotes minor conformers δ 166.5, 134.5, 131.7, 129.1, 128.8, 127.7*, 127.2, 124.1, 123.8*, 56.7, 50.7, 29.1, 19.3, 16.5; IR (neat) 3230, 3030, 2965, 1644, 1534, 1289, 908, 691 cm^{-1} ; Anal. calcd for $\text{C}_{14}\text{H}_{18}\text{N}_2\text{O}$: C, 73.01; H, 7.88; N, 12.16. Found: C, 72.83; H, 8.16; N, 12.13.

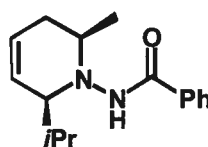
***N*-(2-methyl-6-propyl-3,6-dihydropyridin-1(2*H*)-yl)benzamide (196).**



To a stirred solution of **145c** (100 mg, 0.47 mmol) in CH_2Cl_2 (5 mL) at room temperature under argon atmosphere was added $n\text{PrMgCl}$ (3.0 M in Et_2O , 240 μL , 0.71 mmol). The solution was stirred at room temperature for 30 min. The solution was cooled at -78 $^\circ\text{C}$ and a solution of $\text{NaBH}(\text{OAc})_3$, (made by slowly adding NaBH_4 (53 mg, 1.41 mmol) to glacial acetic acid (1 mL) at 3 $^\circ\text{C}$, then diluting the resulting mixture with CH_2Cl_2 (5 mL)) was slowly added dropwise over 10 min. The resulting mixture was stirred at -78 $^\circ\text{C}$ for 2 hrs. The reaction was quenched at -78 $^\circ\text{C}$ by adding MeOH (2 mL) and warmed and stirred to room temperature for 50 min. The mixture was basified to $\text{pH} > 8$ using 1 N NaOH and extracted with CH_2Cl_2 (3 x 10 mL). The combined organic layers were dried over Na_2SO_4 and concentrated under reduced pressure. The crude residue was purified by flash chromatography on silica gel (10% $\text{EtOAc}/\text{CH}_2\text{Cl}_2$) affording the desired tetrahydropyridines *cis*-**196** and *trans*-**196** (104 mg, 85%, 81:19 *cis:trans*) as a white waxy solid. The two diastereomers were separated by flash chromatography on silica gel (20% \rightarrow 30% $\text{EtOAc}/\text{Hexanes}$): *N*-(*cis*-2-methyl-6-propyl-3,6-dihydropyridin-1(2*H*)-yl)benzamide (*cis*-**196**). (74 mg, 61%), white solid: R_f 0.54 (50% $\text{EtOAc}/\text{Hexanes}$); mp 109 $^\circ\text{C}$; ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3 +5% TFA) δ 12.30 (s(br), 1H), 7.96 (d, $J = 7.7$ Hz, 2H), 7.63 (t, $J = 7.4$ Hz, 1H), 7.53 (t, $J = 7.7$ Hz, 2H), 5.99-5.90 (m, 1H), 5.78-5.70 (m, 1H), 4.98 (s(br), 1H), 4.68 (s(br), 1H), 2.69-2.46 (m, 2H), 1.98-1.85 (m, 1H), 1.73-1.60 (m,

1H), 1.57-1.43 (m, 1H), 1.41-1.29 (m, 1H), 1.37 (d, $J = 6.4$ Hz, 3H), 0.91 (t, $J = 7.2$ Hz, 3H); ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3 +5% TFA) δ 165.8, 134.0, 129.6, 128.0, 125.6, 124.7, 63.9, 59.7, 32.6, 32.3, 18.7, 17.2, 14.1; IR (neat) 3199, 3033, 2959, 1648, 1543, 1288, 923, 691 cm^{-1} ; Anal. calcd for $\text{C}_{16}\text{H}_{22}\text{N}_2\text{O}$: C, 74.38; H, 8.58; N, 10.84. Found: C, 74.40; H, 8.87; N, 10.80. ***N*-(*trans*-2-methyl-6-propyl-3,6-dihydropyridin-1(2*H*)-yl)benzamide (*trans*-196)**. White waxy solid: R_f 0.46 (50% EtOAc/Hexanes); ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) * denotes minor conformers δ 7.79* (d, $J = 6.9$ Hz), 7.72 (d, $J = 6.9$ Hz, 2H), 7.50 (t, $J = 7.2$ Hz, 1H), 7.43 (t, $J = 7.2$ Hz, 2H), 7.38-7.32* (m), 7.01 (s(br), 1H), 6.73* (s(br)), 5.87-5.77 (m, 1H), 5.74-5.65 (m, 1H), 5.65-5.54* (m), 3.39 (sext, $J = 6.4$ Hz, 1H), 3.33-3.18 (m, 1H), 2.31-2.18 (m, 1H), 2.14-2.02* (m), 2.02-1.87 (m, 1H), 1.82-1.62 (m, 1H), 1.59-1.42 (m, 3H), 1.16 (d, $J = 6.4$ Hz, 3H), 1.01* (d, $J = 6.4$ Hz), 0.94 (t, $J = 6.9$ Hz, 3H), 0.77* (t, $J = 7.2$ Hz); ^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3) * denotes minor conformers δ 166.3, 134.7, 131.6, 129.2*, 128.8, 128.0, 127.7*, 127.2, 124.8, 61.8, 50.5, 36.5, 28.1, 19.6, 17.2, 14.4; IR (neat) 3253, 3030, 2957, 1643, 1535, 1288, 692 cm^{-1} ; $\text{C}_{16}\text{H}_{22}\text{N}_2\text{O}$: C, 74.38; H, 8.58; N, 10.84. Found: C, 74.37; H, 9.01; N, 10.78.

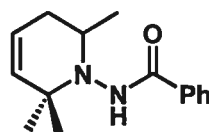
***N*-(*cis*-6-isopropyl-2-methyl-3,6-dihydropyridin-1(2*H*)-yl)benzamide (198).**



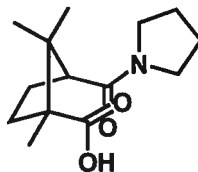
The product was obtained as described for **196** using *i*PrMgBr (2.5 M in Et_2O , 230 μL , 0.57 mmol) affording the desired tetrahydropyridine *cis*-**198** (104 mg, 85%, >95:5 *cis:trans*) as a white solid: R_f 0.63 (50% EtOAc/Hexanes); mp 147 $^\circ\text{C}$; ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3 +5% TFA) δ 12.34 (s(br), 1H), 8.00 (d, $J = 7.7$ Hz, 2H), 7.63 (t, $J = 7.4$ Hz, 1H), 7.53 (t, $J = 7.7$ Hz, 2H), 6.09-5.98 (m, 1H), 5.72-5.64 (m, 1H), 5.02 (s(br), 1H), 4.70 (s(br), 1H), 2.77-2.61 (m, 1H), 2.61-2.47 (m, 1H), 2.47-2.32 (m, 1H), 1.38 (d, $J = 6.4$ Hz, 3H), 1.06 (d, $J = 7.0$ Hz, 3H), 0.95 (d, $J = 7.0$ Hz, 3H); ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3 +5% TFA) δ 165.9, 133.9, 129.3, 128.0, 127.0, 121.5, 69.3, 60.9, 32.3, 27.4, 20.0, 16.7, 15.4; IR (neat) 3231, 3031,

2955, 1646, 1539, 1285, 910, 692 cm^{-1} ; $\text{C}_{16}\text{H}_{22}\text{N}_2\text{O}$: C, 74.38; H, 8.58; N, 10.84. Found: C, 74.38; H, 9.02; N, 10.88.

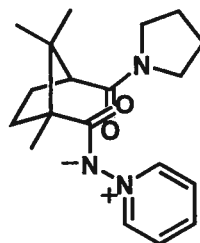
***N*-(2,6,6-trimethyl-3,6-dihydropyridin-1(2*H*)-yl)benzamide (199).**



To a stirred solution of **145e** (200 mg, 0.88 mmol) in CH_2Cl_2 (10 mL) at room temperature under argon atmosphere was added MeMgBr (3.0M in Et_2O , 350 μL , 1.05 mmol). The solution was stirred for 3 hrs. The solution was cooled at 0 $^\circ\text{C}$ and a solution of NaBH_4 (100 mg, 2.64 mmol) in $\text{AcOH}/\text{CH}_2\text{Cl}_2$ (3 mL, 2:1) was rapidly added. The resulting suspension was stirred at room temperature for 1 hr. 10% aqueous NaOH (10 mL) was slowly added and the mixture was stirred at room temperature for 15 min. The mixture was extracted with CH_2Cl_2 (4 x 10 mL). The combined organic layers were dried over Na_2SO_4 and concentrated under reduced pressure. The crude residue was purified by flash chromatography on silica gel (2-4% $\text{MeOH}/\text{CH}_2\text{Cl}_2$) affording **145e** (154 mg, 77% recovery) and the desired tetrahydropyridine **199** (31 mg, 91%) as a white solid: R_f 0.53 (5% $\text{MeOH}/\text{CH}_2\text{Cl}_2$); mp 151 $^\circ\text{C}$; ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3 +5% TFA) * denotes minor conformer δ 8.01 (d, $J = 7.4$ Hz, 2H), 7.93-7.88* (m), 7.73 (t, $J = 7.4$ Hz, 1H), 7.56 (t, $J = 7.4$ Hz, 2H), 5.90 (ddd, $J = 10.3, 5.1, 2.3$ Hz, 1H), 5.75-5.67 (m, 1H), 5.62-5.57* (m), 4.38 (hept, $J = 5.1$ Hz, 1H), 2.75 (dt, $J = 18.8, 5.1$ Hz, 1H), 2.59 (ddt, $J = 19.4, 10.8, 2.3$ Hz, 1H), 1.80* (s(br)), 1.64 (s, 3H), 1.58* (d, $J = 6.8$ Hz), 1.53* (s), 1.50 (s, 3H), 1.42 (d, $J = 6.3$ Hz, 3H); ^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3 +5% TFA) δ 168.8, 135.5, 130.1, 129.6, 128.5, 126.6, 123.2, 70.7, 58.6, 32.6, 25.6, 22.5, 16.6; IR (neat) 3255, 2966, 1654, 1525, 1287, 907, 722, 692 cm^{-1} ; LRMS (APCI, Pos) calcd for $\text{C}_{15}\text{H}_{20}\text{N}_2\text{O}$ $[\text{M}+\text{H}]^+$: 245.1 m/z , observed: 245.1 m/z .

(1*R*,3*S*)-1,2,2-trimethyl-3-(pyrrolidin-1-ylcarbonyl)cyclopentane-carboxylic acid (222)

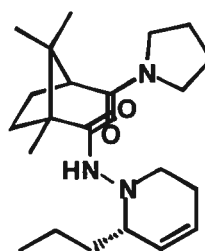
Camphoric anhydride (364 mg, 2.00 mmol) was dissolved in CH₂Cl₂ (2 mL) and pyrrolidine (170 μL, 2.04 mmol) was added dropwise. The flask was fitted with a condenser and the reaction was stirred at 45 °C for 3 hrs. The reaction was transferred in an extraction funnel, diluted with 50 mL CH₂Cl₂ and washed twice with 10 mL 10% HCl. The organic phase was dried over Na₂SO₄, filtered and concentrated under reduced pressure. The crude was triturated in toluene affording **222** (440 mg, 87%) as a white solid: mp 217 °C; [α]_D -16.0 (c 1.00, EtOH); ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 3.60-3.40 (m, 4H), 3.01 (t, *J* = 9.0 Hz, 1H), 2.67-2.55 (m, 1H), 2.30-2.10 (m, 1H), 2.01-1.71 (m, 5H), 1.60-1.47 (m, 1H), 1.27 (s, 3H), 1.19 (s, 3H), 0.98 (s, 3H); ¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃) δ 181.2, 172.6, 56.6, 51.1, 47.8, 47.6, 46.4, 33.4, 26.5, 24.7, 24.5, 24.3, 22.3, 22.0; IR (neat) 2963, 2878, 1715, 1589, 1448, 1154, 747 cm⁻¹; LRMS (APCI, Neg) calcd for C₁₄H₂₃NO₃ [M-H]⁻ : 252.2 *m/z*, observed: 252.2 *m/z*.

***N*-(1*R*,3*S*)-1,2,2-trimethyl-3-(pyrrolidin-1-ylcarbonyl)cyclopentane carboxyliminopyrrolidinium ylide (223).**

A suspension of **222** (500 mg, 1.97 mmol) in benzene (5 mL) was stirred at room temperature (water bath) under argon. Oxalyl chloride (260 μL, 2.98 mmol) was added dropwise and the reaction was stirred a room temperature for 5 min after which 1 drop of DMF was added and stirred for 10 min. The reaction mixture was then stirred at 40 °C for 2

hrs. The solvent and excess oxalyl chloride were removed under vacuum and the resulting off white solid was dissolved in CH_2Cl_2 (5 mL). *N*-aminopyridinium chloride (260 mg, 1.99 mmol) and K_2CO_3 (1.1 g, 7.96 mmol) were grinded together and added to the reaction flask and the reaction was stirred vigorously at room temperature for 12 hrs. The reaction was filtered and concentrated under reduced pressure. The crude residue was purified by flash chromatography on silica gel (10% MeOH/ CH_2Cl_2) affording **223** (395 mg, 61%) as a pale brown waxy solid: R_f 0.23 (10% MeOH/ CH_2Cl_2); $[\alpha]_D -5.0$ (c 1.00, CHCl_3); ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 8.50 (d, $J = 5.6$ Hz, 2H), 7.90 (t, $J = 7.7$ Hz, 1H), 7.60 (t, $J = 7.7$ Hz, 2H), 3.59-3.34 (m, 4H), 3.04 (t, $J = 9.2$ Hz, 1H), 2.87-2.74 (m, 1H), 2.27-2.13 (m, 1H), 1.94-1.67 (m, 5H), 1.49 (ddd, $J = 13.3, 9.5, 3.9$ Hz, 1H), 1.30 (s, 3H), 1.28 (s, 3H), 0.98 (s, 3H); ^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3) δ 180.2, 173.1, 143.8, 137.0, 126.0, 55.6, 50.9, 48.3, 47.5, 46.1, 32.9, 26.4, 24.4 (2), 24.3, 23.3, 21.9; IR (neat) 2963, 2874, 1619, 1556, 1469, 1330, 751 cm^{-1} ; LRMS (APCI, Pos) calcd for $\text{C}_{19}\text{H}_{27}\text{N}_3\text{O}_2$ $[\text{M}+\text{H}]^+$: 330.2 m/z , observed: 330.2 m/z .

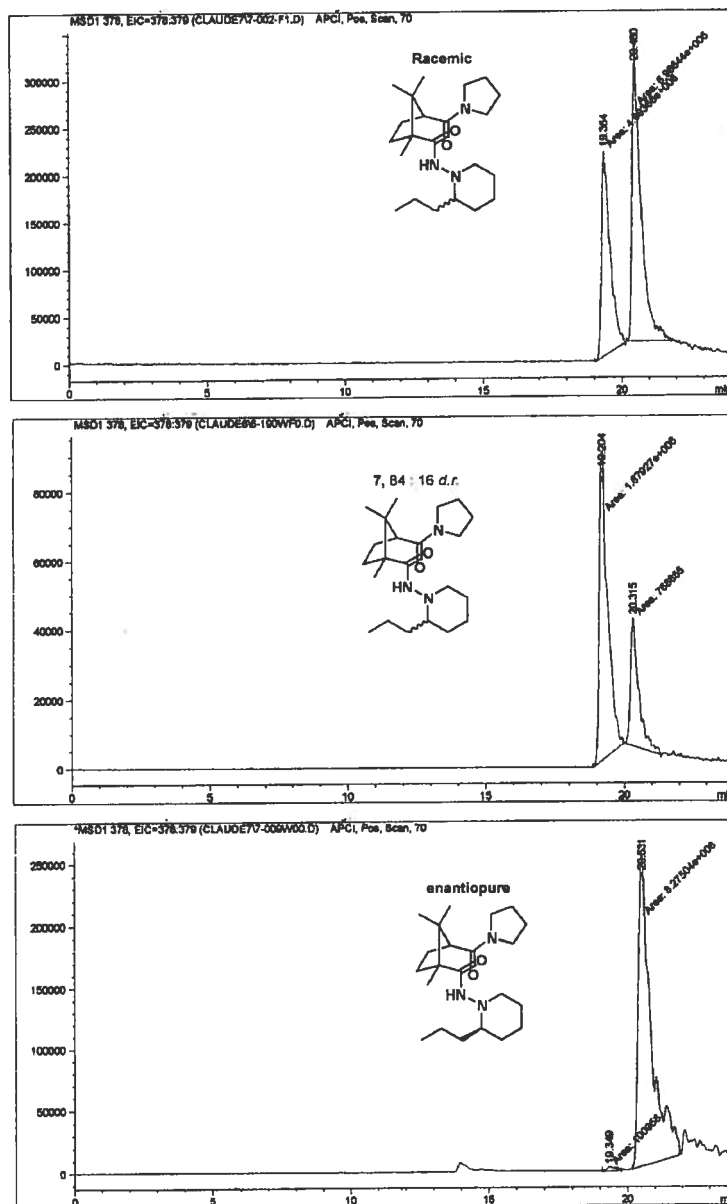
(1*R*,3*S*)-1,2,2-trimethyl-*N*-[(6*S*)-6-propyl-3,6-dihydropyridin-1(2*H*)-yl]-3-(pyrrolidin-1-ylcarbonyl)cyclopentanecarboxamide (224).

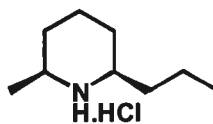


To a stirred solution of **223** (188 mg, 0.57 mmol) in toluene (8 mL) at -78 °C under argon atmosphere was added *n*PrMgBr (3.1 M in Et_2O , 220 μL , 0.69 mmol). The reaction was stirred for 30 min and then stirred at -50 °C for 22 hrs. A suspension of NaBH_4 (50 mg, 1.32 mmol) in MeOH (5 mL) was rapidly added to the stirring solution at -50 °C. The resulting suspension was stirred at room temperature for 45 min. Saturated aqueous NH_4Cl (5 mL) was added and the mixture was stirred at room temperature for 30 min. The reaction mixture was diluted with H_2O (5 mL) and extracted with CH_2Cl_2 (5 x 10 mL). The

combined organic layers were dried over Na_2SO_4 and concentrated under reduced pressure. The crude residue was purified by flash chromatography on silica gel (1-5% $\text{MeOH}/\text{CH}_2\text{Cl}_2$) affording the desired tetrahydropyridine **224** (196 mg, 92% yield, 84:16 *d.r.* by ^1H NMR from integration of NH signals) as a pale yellow oil: R_f 0.77 (10% $\text{MeOH}/\text{CH}_2\text{Cl}_2$); $[\alpha]_D +18.7$ (c 1.42, CHCl_3); ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) * denotes minor diastereomer δ 6.76* (s(br), 0.17H), 6.59 (s(br), 0.86H), 5.70-5.63 (m, 1H), 5.50-5.43 (m, 1H), 3.51-3.31 (m, 4H), 3.25 (s(br), 1H), 3.17-2.98 (m, 1H), 2.98-2.86 (m, 2H), 2.36-2.11 (m, 3H), 1.98-1.68 (m, 7H), 1.50-1.31 (m, 4H), 1.23 (s, 3H), 1.16 (s, 3H), 0.88 (s, 3H), 0.80 (t, $J = 6.8$ Hz, 3H); ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3) * denotes minor diastereomer δ 173.6, 172.4, 128.3, 125.0, 61.6*, 61.5, 55.4, 51.4, 51.0*, 50.4*, 50.3, 48.1, 47.4, 46.1, 35.3*, 35.2, 34.8*, 33.1*, 32.9, 26.3, 24.8*, 24.7, 24.5, 24.3 (2), 22.7*, 22.3, 22.0, 18.5*, 18.3, 14.4*, 14.3; IR (neat) 3300, 2957, 2872, 1622, 1430, 910, 730 cm^{-1} ; LRMS (APCI, Pos) calcd for $\text{C}_{22}\text{H}_{37}\text{N}_3\text{O}_2$ $[\text{M}+\text{H}]^+$: 376.3 m/z , observed: 376.3 m/z .

The absolute configuration was determined by LCMS analysis of the hydrogenated product and comparison with a racemic and an enantiopure sample. **Conditions:** XDB-C8, 30 -> 80% MeOH/H₂O / 25 min



(±)-Dihydropinidine hydrochloride (214).

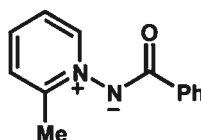
To a solution of *cis*-**196** (50 mg, 0.194 mmol) in MeOH (2 mL) was added Raney Nickel (500 mg, W-2/H₂O, active catalyst). The resulting mixture was sonicated at room temperature under hydrogen atmosphere (1 atm) for 6 hrs. The mixture was filtered on celite, anhydrous HCl (1.0 M in Et₂O, 5.0 mL, 5 mmol) was added and the solution was concentrated under reduced pressure. The crude residue was purified by flash chromatography on silica gel (5% MeOH/CH₂Cl₂->10% MeOH/CH₂Cl₂+1% AcOH) affording (±)-dihydropinidine.HCl **214.HCl** (31 mg, 91%) as a white solid. ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 9.40 (s(br), 1H), 9.04 (s(br), 1H), 3.16-2.98 (m, 1H), 2.98-2.82 (m, 1H), 2.18-2.04 (m, 1H), 1.99-1.83 (m, 2H), 1.83-1.71 (m, 2H), 1.70-1.57 (m, 1H), 1.55 (d, *J* = 6.9 Hz, 3H), 1.51-1.22 (m, 4H), 0.89 (t, *J* = 7.3 Hz, 3H); ¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃) δ 58.6, 54.7, 35.3, 30.9, 27.6, 23.1, 19.6, 19.0, 13.9. The product was spectroscopically comparable by ¹H NMR and ¹³C NMR to literature values.⁷

⁷ Lu, Z.; Zhou, W. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1* **1993**, 5, 593.

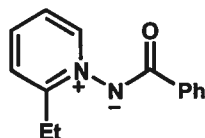
Experimental Section : Chapter 5

Reproduced in part with permission from *Journal of the American Chemical Society*, submitted for publication. Unpublished work copyright 2005, American Chemical Society

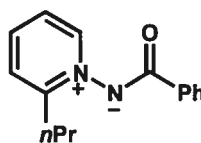
General amination/benzoylation procedure : **2-Methyl-N-benzoyliminopyridinium ylide (145c)**.



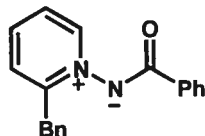
2-Picoline (0.100 mL, 1.24 mmol) and *O*-(2,4-dinitrophenyl)hydroxylamine (272 mg, 1.36 mmol) were added to 0.5 mL of a (1:1) mixture of H₂O and THF. The reaction flask was sealed and the resulting suspension was stirred at 40 °C for 12 h. During this period, the reaction mixture turned dark red. The reaction was poured into aqueous NaOH (2.5N, 6 mL) at room temperature and benzoyl chloride (0.215 mL, 1.84 mmol) was slowly added. After 4 h, the reaction was diluted with 5 mL of H₂O and extracted three times with 10 mL of CHCl₃. The combined organic phases were washed once with 5 mL of 2.5N NaOH. The organic phase was dried over Na₂SO₄, filtered and concentrated under reduced pressure affording **145c** as a beige solid (236 mg, 98% yield): mp 111 °C; ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8.58 (d, *J* = 6.2 Hz, 1H), 8.19-8.15 (m, 2H), 7.80 (dt, *J* = 7.7, 1.3 Hz, 1H), 7.56 (d, *J* = 7.5 Hz, 1H), 7.41 (t, *J* = 7.5 Hz, 1H), 7.43-7.38 (m, 3H), 2.69 (s, 3H); ¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃) δ 170.3, 154.3, 145.4, 137.8, 137.6, 130.5, 128.5, 128.4, 128.2, 128.1, 124.0, 19.9; IR (neat) 3054, 1593, 1553, 1491, 1330, 773, 707 cm⁻¹; Anal. calcd for C₁₃H₁₂N₂O: C, 73.56; H, 5.70; N, 13.20. Found: C, 73.41; H, 6.09; N, 13.08.

2-Ethyl-*N*-benzoyliminopyridinium ylide (257b).

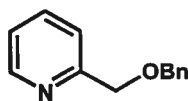
The title compound was obtained as an orange oil (76%) according to the general procedure: ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 8.60 (dd, $J = 6.3, 1.2$ Hz, 1H), 8.20-8.16 (m, 2H), 7.87 (dt, $J = 7.7, 1.3$ Hz, 1H), 7.59 (dd, $J = 7.9, 0.9$ Hz, 1H), 7.49 (ddd, $J = 7.2, 6.2, 1.4$ Hz, 1H), 7.44-7.38 (m, 3H), 3.11 (q, $J = 7.5$ Hz, 2H), 1.33 (t, $J = 7.5$ Hz, 3H); ^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3) δ 170.0, 158.2, 145.6, 137.7, 137.3, 130.2, 128.2, 128.0, 125.7, 123.4, 25.4, 11.3; IR (neat) 3066, 1594, 1555, 1337, 1179, 911, 715 cm^{-1} ; LRMS (APCI, Pos) calcd for $\text{C}_{14}\text{H}_{14}\text{N}_2\text{O}$ $[\text{M}+\text{H}]^+$: 227.1 m/z , observed: 227.2 m/z .

2-*n*-Propyl-*N*-benzoyliminopyridinium ylide (257c).

The title compound was obtained as a white solid (77%) according to the general procedure: mp 78 $^{\circ}\text{C}$; ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 8.63 (dd, $J = 6.4, 1.0$ Hz, 1H), 8.22-8.16 (m, 2H), 7.87 (dt, $J = 7.8, 1.3$ Hz, 1H), 7.59 (dd, $J = 8.0, 1.3$ Hz, 1H), 7.51 (ddd, $J = 7.7, 6.2, 1.6$ Hz, 1H), 7.46-7.39 (m, 3H), 3.07 (t, $J = 7.6$ Hz, 2H), 1.81 (sext, $J = 7.6$ Hz, 2H), 1.01 (t, $J = 7.4$ Hz, 3H); ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3) δ 170.1, 157.1, 145.9, 137.4, 130.2, 128.2, 128.0, 126.6, 123.5, 34.1, 20.6, 14.1; IR (neat) 3089, 2960, 2877, 1596, 1547, 1334, 772, 714 cm^{-1} ; LRMS (APCI, Pos) calcd for $\text{C}_{15}\text{H}_{16}\text{N}_2\text{O}$ $[\text{M}+\text{H}]^+$: 241.1 m/z , observed: 241.1 m/z .

2-Benzyl-*N*-benzoyliminopyridinium ylide (257d).

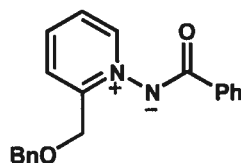
The title compound was obtained as a yellow gum (91%) according to the general procedure: ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 8.70 (dd, $J = 6.3, 0.9$ Hz, 1H), 8.24-8.20 (m, 2H), 7.80 (dt, $J = 7.3, 1.1$ Hz, 1H), 7.53 (t, $J = 7.9$ Hz, 1H), 7.46-7.40 (m, 3H), 7.40-7.29 (m, 2H), 7.29-7.24 (m, 3H), 4.47 (s, 2H); ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3) δ 170.1, 156.6, 145.4, 137.5, 137.2, 135.3, 130.4, 130.1, 129.3, 128.3, 127.7, 126.9, 123.6, 37.9; IR (neat) 3060, 1593, 1553, 1490, 1330, 1176, 714 cm^{-1} ; LRMS (APCI, Pos) calcd for $\text{C}_{19}\text{H}_{16}\text{N}_2\text{O}$ $[\text{M}+\text{H}]^+$: 288.1 m/z , observed: 289.2 m/z .

2-(Benzyloxymethyl)pyridine (144x).

In a flame dried round bottom flask under argon was added NaH (700 mg (60% w/w in oil), 17.5 mmol) then 50 mL of THF. To this stirring suspension at room temperature was slowly added 2-pyridinemethanol (1.50 mL, 15.5 mmol) over 5 minutes. The reaction was stirred for 5 minutes then cooled to 0 °C. Benzyl bromide (1.84 mL, 15.5 mmol) was slowly added dropwise and the reaction was stirred at 0 °C for 20 minutes. The reaction was warmed to room temperature and stirred for 26 h under argon. Silica gel (10 g) was added to the reaction flask and the solvent was evaporated under reduced pressure. The drypack was then flashed on silica gel (10 \rightarrow 40% EtOAc/Hex) affording the desired pyridine **144x** as a yellow oil (2.60 g, 84% yield): $R_f = 0.51$ (30% EtOAc/Hex); ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 8.55 (dd, $J = 4.1, 0.8$ Hz, 1H), 7.66 (t, $J = 7.6$ Hz, 1H), 7.48 (d, $J = 7.8$ Hz, 1H), 7.41-7.32 (m, 4H), 7.31-7.28 (m, 1H), 7.17-7.13 (m, 1H), 4.70 (s, 2H), 4.65 (s, 2H); ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3) δ 158.6, 149.1, 138.0, 136.6, 128.5, 127.8, 122.4, 121.4,

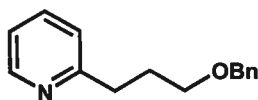
73.2, 72.9; IR (neat) 3064, 3029, 2858, 1591, 1435, 1106, 1076, 698 cm^{-1} ; LRMS (APCI, Pos) calcd for $\text{C}_{13}\text{H}_{13}\text{NO}$ $[\text{M}+\text{H}]^+$: 200.1 m/z , observed: 200.0 m/z .

2-Benzyloxymethyl-*N*-benzoyliminopyridinium ylide (257e).



The title compound was obtained as a yellow gum (87%) according to the general procedure: ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 8.74 (d, $J = 6.3$ Hz, 1H), 8.18-8.15 (m, 2H), 7.99 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H), 7.90 (t, $J = 7.7$ Hz, 1H), 7.52 (t, $J = 7.0$ Hz, 1H), 7.45-7.39 (m, 3H), 7.39-7.28 (m, 5H), 4.97 (s, 2H), 4.68 (s, 2H); ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3) δ 169.9, 153.5, 144.7, 137.2(2), 130.3, 128.7, 128.2, 128.1, 127.9, 127.8, 124.3, 123.8, 73.7, 66.9; IR (neat) 3063, 2862, 1594, 1556, 1331, 909, 716 cm^{-1} ; LRMS (APCI, Pos) calcd for $\text{C}_{20}\text{H}_{18}\text{N}_2\text{O}_2$ $[\text{M}+\text{H}]^+$: 319.1 m/z , observed: 319.1 m/z .

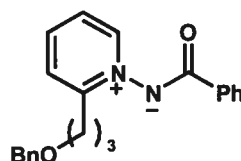
2-[3-(Benzyloxy)propyl]pyridine (144y).



In a flame dried round bottom flask under argon was added NaH (700 mg (60% w/w in oil), 17.5 mmol) then 50 mL of THF. To this stirring suspension at room temperature was slowly added 2-pyridinepropanol (2.00 mL, 15.5 mmol) over 5 minutes. The reaction was stirred for 5 minutes then cooled to 0 $^{\circ}\text{C}$. Benzyl bromide (1.84 mL, 15.5 mmol) was slowly added dropwise and the reaction was stirred at 0 $^{\circ}\text{C}$ for 20 minutes. The reaction was warmed to room temperature and stirred for 26 h under argon. Silica gel (10 g) was added to the reaction flask and the solvent was evaporated under reduced pressure. The drypack was then flashed on silica gel (10 \rightarrow 40% EtOAc/Hex) affording the desired pyridine 144y as a yellow oil (2.87 g, 82% yield): $R_f = 0.53$ (30% EtOAc/Hex); ^1H NMR

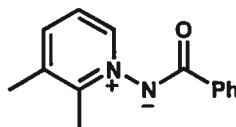
(400 MHz, CDCl₃) δ 8.50 (d, $J = 4.9$ Hz, 1H), 7.50 (t, $J = 5.8$ Hz, 1H), 7.34-7.28 (m, 4H), 7.28-7.22 (m, 1H), 7.10 (d, $J = 7.8$ Hz, 1H), 7.08-7.00 (m, 1H), 4.47 (s, 2H), 3.50 (t, $J = 6.3$ Hz, 2H), 2.88 (t, $J = 7.5$ Hz, 2H), 2.06 (qn, $J = 6.3$ Hz, 2H); ¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃) δ 161.6, 149.2, 138.6, 136.2, 128.3, 127.6, 127.4, 122.8, 120.9, 72.8, 69.5, 34.9, 29.6; IR (neat) 2857, 1591, 1569, 1475, 1435, 1101 737 cm⁻¹; LRMS (APCI, Pos) calcd for C₁₅H₁₇NO [M+H]⁺ : 228.1 m/z , observed: 228.1 m/z .

2-[3-(Benzyloxy)propyl]-*N*-benzoyliminopyridinium ylide (257f).



The title compound was obtained as a yellow oil (89%) according to the general procedure: ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8.58 (d, $J = 6.3$ Hz, 1H), 8.21-8.17 (m, 2H), 7.71 (t, $J = 7.9$ Hz, 1H), 7.46 (d, $J = 7.7$ Hz, 1H), 7.43-7.36 (m, 4H), 7.30-7.24 (m, 5H), 4.43 (s, 2H), 3.47 (t, $J = 5.8$ Hz, 2H), 3.18 (t, $J = 7.4$ Hz, 2H), 2.05 (qn, $J = 6.0$ Hz, 2H); ¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃) δ 169.9, 156.2, 145.6, 138.2, 137.4, 137.1, 130.0, 128.4, 128.0, 127.8, 127.7, 127.6, 126.9, 123.4, 72.8, 68.8, 29.3, 27.1; IR (neat) 3062, 2858, 1592, 1548, 1492, 1333, 1100, 911, 713 cm⁻¹; LRMS (APCI, Pos) calcd for C₂₂H₂₂N₂O₂ [M+H]⁺ : 347.2 m/z , observed: 347.2 m/z .

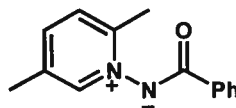
2,3-Dimethyl-*N*-benzoyliminopyridinium ylide (257g).



The title compound was obtained as an orange oil (96%) according to the general procedure: ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 8.16 (d, $J = 6.2$ Hz, 1H), 8.04-7.99 (m, 2H), 7.42 (d, $J = 7.7$ Hz, 1H), 7.24-7.18 (m, 3H), 7.12 (t, $J = 6.7$ Hz, 1H), 2.42 (s, 3H), 2.18 (s, 3H);

^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3) δ 169.4, 152.4, 141.8, 138.2, 137.0, 135.9, 129.5, 127.5, 127.3, 122.2, 19.3, 15.1; IR (neat) 3063, 1592, 1548, 1335, 907, 713 cm^{-1} ; LRMS (APCI, Pos) calcd for $\text{C}_{14}\text{H}_{14}\text{N}_2\text{O}$ $[\text{M}+\text{H}]^+$: 227.1 m/z , observed: 227.2 m/z .

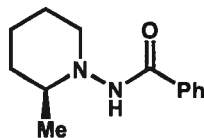
2,5-Dimethyl-*N*-benzoyliminopyridinium ylide (257h).



The title compound was obtained as an orange oil (98%) according to the general procedure: ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 8.16 (s, 1H), 8.02-7.98 (m, 2H), 7.35 (d, $J = 8.1$ Hz, 1H), 7.22-7.16 (m, 4H), 2.38 (s, 3H), 2.12 (s, 3H); ^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3) δ 169.2, 150.0, 143.6, 138.3, 137.0, 133.9, 129.4, 127.5, 127.3, 126.7, 18.3, 17.5; IR (neat) 2968, 1593, 1549, 1335, 909, 727, 712 cm^{-1} ; LRMS (APCI, Pos) calcd for $\text{C}_{14}\text{H}_{14}\text{N}_2\text{O}$ $[\text{M}+\text{H}]^+$: 227.1 m/z , observed: 227.2 m/z .

Preparation of a stock solution of the catalyst. In a flame dried round bottom flask under argon was added complex **260e** (64 mg, 0.040 mmol) and toluene (15 mL) at room temperature. Iodine (15 mg, 0.061 mmol) in toluene (5 mL) was added to the flask and was stirred to 8 h in darkness under argon. The solvent and excess iodine were removed under reduced pressure and the catalyst dried under vacuum. The residue was redissolved in toluene (20 mL) under argon and used as a 2.0 mM catalyst stock solution.

General hydrogenation procedure : *N*-[(2*S*)-2-methylpiperidinyl]benzamide (**256a**).⁸

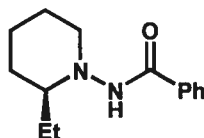


In a flame dried 10 mL test tube under argon is added **145c** (42 mg, 0.20 mmol) and 2 mL of the catalyst stock solution (0.0040 mmol, 2 mol %). The reaction is stirred under argon until **145c** is dissolved. The test tube is inserted in a high pressure hydrogenation vessel and purged three times with 100 psi of hydrogen. A pressure of 400 psi of hydrogen is applied, the vessel is sealed and the reaction is stirred at room temperature for 6 h. The pressure is released and the reaction is poured directly on a pad of silica gel (6(h) x 1(w) cm), washed with 10 mL of dichloromethane and the product is recovered using 20 mL of 50% EtOAc/CH₂Cl₂. The solvent is removed under reduced pressure affording the crude mixture of **256a** and **259a** (89:11, 42 mg, 98% yield). The residue is dissolved in a round bottom flask with 2 mL of MeOH and 10% Pd/C (2 mg, 1 mol %) is added. The flask is purged three times by cycle of vacuum/hydrogen and the reaction is stirred under 1 atmosphere of hydrogen at room temperature for 1 h. The solvent is reduced under pressure, the residue dissolved in 50% EtOAc/CH₂Cl₂ and filtered on a short silica gel pad (2(h) x 1(w) cm). The solvent is removed under reduced pressure affording the desired product **256a** as a white solid (42 mg, 98% yield, 90% ee): enantiomeric excess was determined by HPLC analysis (Chiralpak AD-H+AS, 70:30 hexanes:*i*-PrOH, 0.7 mL/min: (*R*)-**256a** *t_r* = 13.3 min, (*S*)-**256a** *t_r* = 21.6 min); *R_f* = 0.29 (50% EtOAc/Hex); mp 158 °C; [α]_D +34.0 (c 2.2, CH₂Cl₂); ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) * denotes minor conformers δ 7.83* (d, *J* = 7.1 Hz), 7.72 (d, *J* = 6.9 Hz, 2H), 7.47 (t, *J* = 7.4 Hz, 1H), 7.39 (t, *J* = 6.9 Hz, 2H), 6.63 (s(br), 1H), 6.23*

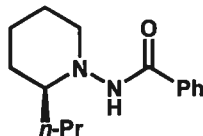
⁸ Absolute configuration was determined by cleavage of a 70% *ee* hydrogenation product, benzylation and comparison of optical rotation with a value of the literature. [α]_D (expt.) +28.9 (c 0.40, CHCl₃); [α]_D (lit) +32.9 (c 0.8, CHCl₃). Other hydrogenation products were assigned by analogy and based on the relative retention of their respective enantiomers. Ref for [α]_D: Al-Sehemi, A. G.; Atkinson, R. S.; Fawcett, J. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1* **2002**, 257-274.

(s(br)), 3.26-3.14 (m, 1H), 2.67-2.52 (m, 2H), 1.87-1.58 (m, 4H), 1.58-1.36 (m, 1H), 1.35-1.16 (m, 1H), 1.14 (d, $J = 6.2$ Hz, 3H), 0.94* (d, $J = 6.2$ Hz); ^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3) * denotes minor conformers δ 166.2, 134.3, 131.6, 130.8*, 129.4*, 128.7, 127.6*, 127.1, 60.8, 57.5, 33.7, 25.7, 24.1, 20.0; IR (neat) 3189, 3031, 2926, 1641, 1557, 1307, 692 cm^{-1} ; LRMS (APCI, Pos) calcd for $\text{C}_{13}\text{H}_{18}\text{N}_2\text{O}$ $[\text{M}+\text{H}]^+$: 219.1 m/z , observed: 219.1 m/z . Rapid recrystallization in boiling ethyl acetate afforded **256a** (84% yield, 97% ee).

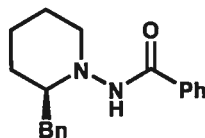
***N*-[(2*S*)-2-ethylpiperidinyl]benzamide (**256b**).**



The title compound was obtained as a white solid (96% yield, 83% ee) according to the general hydrogenation procedure: enantiomeric excess was determined by HPLC analysis (Chiralcel OD, 97:3 hexanes:*i*-PrOH, 1.0 mL/min: (R)-**256b** $t_r = 28.1$ min, (S)-**256b** $t_r = 51.2$ min); $R_f = 0.40$ (50% EtOAc/ CH_2Cl_2); mp 164 °C; $[\alpha]_D +38.0$ (c 2.3, CH_2Cl_2); ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) * denotes minor conformers δ 7.80* (d, $J = 7.0$ Hz), 7.69 (d, $J = 7.0$ Hz, 2H), 7.42 (t, $J = 7.0$ Hz, 1H), 7.34 (t, $J = 7.0$ Hz, 2H), 6.88 (s(br), 1H), 6.25* (s(br)), 3.24-3.10 (m, 1H), 2.68-2.51 (m, 1H), 2.48-2.31 (m, 1H), 1.82-1.51 (m, 5H), 1.50-1.29 (m, 2H), 1.29-1.09 (m, 1H), 0.83 (t, $J = 7.5$ Hz, 3H), 0.63* (t, $J = 7.5$ Hz); ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3) * denotes minor conformers δ 166.0, 134.2, 131.5, 130.9*, 129.4*, 128.6, 127.6*, 127.1, 66.1, 57.7, 29.7, 25.9, 25.3, 24.0; IR (neat) 3234, 3064, 2934, 2856, 1646, 1552, 1310, 695 cm^{-1} ; LRMS (APCI, Pos) calcd for $\text{C}_{14}\text{H}_{20}\text{N}_2\text{O}$ $[\text{M}+\text{H}]^+$: 233.2 m/z , observed: 233.2 m/z . Rapid recrystallization in boiling ethyl acetate afforded **256b** (78% yield, 94% ee).

***N*-[(2*S*)-2-*n*-propylpiperidinyl]benzamide (256c).**

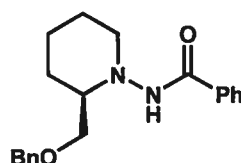
The title compound was obtained as a white solid (98% yield, 84% ee) according to the general hydrogenation procedure: enantiomeric excess was determined by HPLC analysis (Chiralpak AD-H, 80:20 hexanes:*i*-PrOH, 1.0 mL/min: (R)-**256c** t_r = 5.4 min, (S)-**256c** t_r = 7.7 min); R_f = 0.44 (50% EtOAc/CH₂Cl₂); mp 140 °C; $[\alpha]_D$ +45.0 (c 2.4, CH₂Cl₂); ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) * denotes minor conformers δ 7.84* (d, J = 7.0 Hz), 7.71 (d, J = 7.0 Hz, 2H), 7.47 (t, J = 7.3 Hz, 1H), 7.39 (t, J = 7.3 Hz, 2H), 6.72 (s(br), 1H), 6.19* (s(br)), 3.29-3.14 (m, 1H), 2.74-2.58 (m, 1H), 2.57-2.41 (m, 1H), 1.86-1.52 (m, 5H), 1.51-1.10 (m, 6H), 0.84 (t, J = 7.4 Hz, 3H); ¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃) * denotes minor conformers δ 166.1, 134.3, 131.7, 128.8, 127.7*, 127.2, 65.1, 57.9, 35.4, 30.4, 25.3, 24.1, 18.9, 14.7; IR (neat) 3236, 2933, 1645, 1551, 1304, 917, 694 cm⁻¹; LRMS (APCI, Pos) calcd for C₁₅H₂₂N₂O [M+H]⁺ : 247.2 m/z , observed: 247.2 m/z . Rapid recrystallization in boiling ethyl acetate afforded **256c** (75% yield, 95% ee).

***N*-[(2*R*)-2-benzylpiperidinyl]benzamide (256d).**

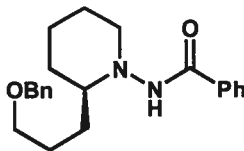
The title compound was obtained as a white solid (97% yield, 58% ee) according to the general hydrogenation procedure: enantiomeric excess was determined by HPLC analysis (Chiralpak AD-H, 80:20 hexanes:*i*-PrOH, 1.0 mL/min: (S)-**256d** t_r = 8.8 min, (R)-**256d** t_r = 10.9 min); R_f = 0.44 (50% EtOAc/CH₂Cl₂); mp 127 °C; $[\alpha]_D$ -1.0 (c 2.9, CH₂Cl₂); ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) * denotes minor conformers δ 7.94* (d, J = 7.2 Hz), 7.67 (d, J = 7.3 Hz, 2H), 7.51 (t, J = 7.3 Hz, 1H), 7.42 (t, J = 7.3 Hz, 2H), 7.28-7.22 (m, 2H), 7.21-7.15 (m, 3H), 7.07* (d, J = 7.1 Hz), 6.87 (s(br), 1H), 6.43* (s(br)), 3.36-3.27 (m, 1H), 3.21 (dd, J =

13.6, 4.4 Hz, 1H), 2.95-2.81 (m, 1H), 2.78-2.67 (m, 1H), 2.64 (dd, $J = 13.6, 8.6$ Hz, 1H), 1.91-1.76 (m, 1H), 1.76-1.62 (m, 3H), 1.54-1.39 (m, 1H), 1.30-1.13 (m, 1H); ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3) * denotes minor conformers δ 166.2, 139.5, 134.1, 131.7, 129.5, 128.7, 128.5, 127.2, 126.2, 66.5, 57.9, 40.4, 30.9, 25.5, 23.9; IR (neat) 3217, 3054, 2920, 2846, 1640, 1299, 696, 664 cm^{-1} ; LRMS (APCI, Pos) calcd for $\text{C}_{19}\text{H}_{22}\text{N}_2\text{O}$ $[\text{M}+\text{H}]^+$: 295.2 m/z , observed: 295.2 m/z .

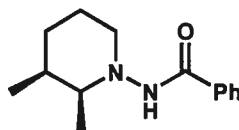
***N*-[(2*R*)-2-(benzyloxymethyl)piperidinyl]benzamide (256e).**



The title compound was obtained as a white solid (85% yield, 76% ee) according to the general hydrogenation procedure: enantiomeric excess was determined by HPLC analysis (Chiralpak AS, 80:20 hexanes:*i*-PrOH, 1.0 mL/min: (S)-**256e** $t_r = 6.7$ min, (R)-**256e** $t_r = 11.2$ min); $R_f = 0.40$ (50% EtOAc/ CH_2Cl_2); mp 109 $^\circ\text{C}$; $[\alpha]_D +2.0$ (c 2.6, CH_2Cl_2); ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) * denotes minor conformers δ 7.66 (d, $J = 7.5$ Hz, 2H), 7.52 (s(br), 1H), 7.45 (t, $J = 7.4$ Hz, 1H), 7.34-7.24 (m, 5H), 7.23-7.16 (m, 2H), 4.43 (s, 2H), 3.80 (dd, $J = 9.9, 6.0$ Hz, 1H), 3.50 (dd, $J = 9.9, 3.2$ Hz, 1H), 3.37-3.28 (m, 1H), 2.99-2.84 (m, 1H), 2.73-2.60 (m, 1H), 1.88-1.65 (m, 4H), 1.65-1.51 (m, 1H), 1.41-1.25 (m, 1H); ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3) * denotes minor conformers δ 165.4, 137.8, 134.1, 131.4, 128.6, 128.5, 128.1, 127.8, 127.1, 73.9, 73.7, 64.2, 56.7, 29.2, 25.3, 23.4; IR (neat) 3255, 3067, 2921, 2844, 1634, 1553, 1305, 1103, 694, 661 cm^{-1} ; LRMS (APCI, Pos) calcd for $\text{C}_{20}\text{H}_{24}\text{N}_2\text{O}_2$ $[\text{M}+\text{H}]^+$: 325.2 m/z , observed: 325.2 m/z .

***N*-[(2*R*)-2-[(3-benzyloxy)propyl]piperidinyl]benzamide (256f).**

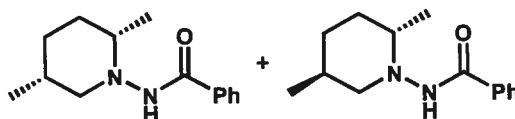
The title compound was obtained as a white solid (88% yield, 88% ee) according to the general hydrogenation procedure: enantiomeric excess was determined by HPLC analysis (Chiralpak AS, 80:20 hexanes:*i*-PrOH, 1.0 mL/min: (S)-**256f** t_r = 6.5 min, (R)-**256f** t_r = 10.7 min); R_f = 0.39 (50% EtOAc/CH₂Cl₂); mp 98 °C; $[\alpha]_D^{25}$ +26.0 (c 2.6, CH₂Cl₂); ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) * denotes minor conformers δ 7.88* (d, J = 7.1 Hz), 7.73 (d, J = 7.4 Hz, 2H), 7.50 (t, J = 7.3 Hz, 1H), 7.40 (t, J = 7.4 Hz, 2H), 7.34-7.21 (m, 5H), 6.83 (s(br), 1H), 6.19* (s(br)), 4.51-4.41 (m, 2H), 3.54-3.40 (m, 1H), 3.34-3.21 (m, 1H), 2.77-2.51 (m, 2H), 1.91-1.40 (m, 9H), 1.39-1.19 (m, 1H); ¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃) δ 166.2, 138.6, 134.3, 131.6, 128.7, 128.5, 127.8, 127.6, 127.2, 72.9, 70.6, 64.6, 57.7, 30.3, 29.8, 25.6, 25.3, 24.0; IR (neat) 3246, 2942, 2855, 2804, 1643, 1538, 1304, 1289, 1102, 728, 693 cm⁻¹; LRMS (APCI, Pos) calcd for C₂₂H₂₈N₂O₂ [M+H]⁺ : 353.2 m/z , observed: 353.2 m/z .

***N*-[(2*S*,3*S*)-2,3-dimethylpiperidinyl]benzamide (**256g**).⁹**

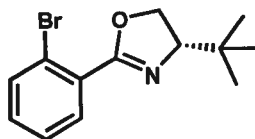
The title compound was obtained as a white solid (91% yield, >95:5 diastereoselectivity, 54% ee) according to the general hydrogenation procedure: enantiomeric excess was determined by HPLC analysis (Chiralpak AD-H, 80:20 hexanes:*i*-PrOH, 1.0 mL/min: (2*R*,3*R*)-**256g** t_r = 6.2 min, (2*S*,3*S*)-**256g** t_r = 7.9 min); R_f = 0.46 (50% EtOAc/CH₂Cl₂); mp 188 °C; $[\alpha]_D^{25}$ +18.0 (c 2.2, CH₂Cl₂); ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) * denotes minor conformers δ 7.84* (d, J = 7.3 Hz), 7.75 (d, J = 7.3 Hz, 2H), 7.51 (t, J = 7.4 Hz, 1H), 7.43 (t, J = 7.6 Hz, 2H), 6.98 (s(br), 1H), 6.24* (s(br)), 3.18-2.99 (m, 2H), 2.91-2.77 (m, 1H), 2.55-2.34* (m), 2.07-1.95 (m, 1H), 1.93-1.80 (m, 1H), 1.80-1.75* (m), 1.71-1.60 (m, 1H), 1.58-1.37 (m, 2H), 1.21* (d, J = 6.2 Hz), 1.07 (d, J = 6.5 Hz, 3H), 1.01 (d, J = 7.0 Hz, 3H), 0.96* (d, J = 6.6 Hz), 0.93* (d, J = 6.4 Hz), 0.77* (d(br), J = 5.1 Hz); ¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃) * denotes minor conformers δ 166.0, 134.4, 131.6, 130.9*, 129.4*, 128.8, 127.6*, 127.2, 61.7, 54.2, 34.3, 29.3, 22.6, 15.0, 12.6; IR (neat) 3235, 3074, 2926, 1646, 1552, 1306, 695, 664 cm⁻¹; LRMS (APCI, Pos) calcd for C₁₄H₂₀N₂O [M+H]⁺ : 233.2 m/z , observed: 233.2 m/z .

⁹ Assignment of relative configuration of **256g** was done by comparison of ¹³C chemical shifts based on the conformational analysis of the corresponding *N*-methylpiperidine. Assignments of *cis*-**256h** and *trans*-**256h** were done by coupling constant analysis and confirmed by the comparison of ¹³C chemical shifts. Ref. for the conformational analysis: Eliel, E. L.; Kandasamy, D.; Yen, C.-Y.; Hargrave, K. D. *J. Am. Chem. Soc.* **1980**, *102*, 3698-3707

N-[(2*S*,5*R*)-2,5-dimethylpiperidinyl]benzamide (**256h**).⁹

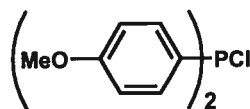


The title compound was obtained as a white solid (92% yield, 57:43 diastereoselectivity (*cis*-**256h**:*trans*-**256h**), 84% ee and 86% ee respectively) according to the general hydrogenation procedure: enantiomeric excess was determined by HPLC analysis (Chiralpak AS, 80:20 hexanes:*i*-PrOH, 1.0 mL/min: (2*R*,5*S*)-*cis*-**256h** t_r = 11.0 min, (2*S*,5*R*)-*cis*-**256h** t_r = 16.5 min); R_f = 0.58 (50% EtOAc/CH₂Cl₂); mp 129 °C; ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃+5% TFA) δ 11.80 (s(br), 2H), 7.97 (d, J = 7.3 Hz, 2H), 7.63 (t, J = 7.4 Hz, 1H), 7.53 (t, J = 7.7 Hz, 2H), 4.53-4.30 (m, 2H), 3.47-3.34 (m, 1H), 2.49-2.34 (m, 1H), 2.07-1.85 (m, 2H), 1.74-1.61 (m, 1H), 1.42 (d, J = 6.5 Hz, 3H), 1.31 (d, J = 7.3 Hz, 3H); ¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃+5% TFA) δ 166.1, 133.8, 129.8, 129.3, 128.0, 62.7, 61.1, 28.6, 27.7, 27.4, 17.0, 16.5; IR (neat) 3257, 2928, 1650, 1550, 1303, 1289, 906, 693 cm⁻¹; LRMS (APCI, Pos) calcd for C₁₄H₂₀N₂O [M+H]⁺ : 233.2 m/z , observed: 233.2 m/z . *N*-[(2*S*,5*S*)-2,5-dimethylpiperidinyl]benzamide (*trans*-**256h**).⁴ enantiomeric excess was determined by HPLC analysis (Chiralpak AS, 80:20 hexanes:*i*-PrOH, 1.0 mL/min: (2*R*,5*R*)-*trans*-**256h** t_r = 7.0 min, (2*S*,5*S*)-*trans*-**256h** t_r = 15.6 min); R_f = 0.50 (50% EtOAc/CH₂Cl₂); mp 153 °C; ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) * denotes minor conformers δ 7.88* (d, J = 7.7 Hz), 7.77 (d, J = 7.5 Hz, 2H), 7.52 (t, J = 7.3 Hz, 1H), 7.45 (t, J = 7.7 Hz, 2H), 6.81 (s(br), 1H), 6.22* (s(br)), 3.29-3.21 (m, 1H), 3.21-3.15* (m), 2.80-2.55 (m, 1H), 2.51-2.30 (m, 1H), 2.27-2.15* (m), 2.05-1.90 (m, 1H), 1.82-1.69 (m, 2H), 1.64-1.51 (m, 1H), 1.21 (d, J = 6.1 Hz, 3H), 1.09-0.96 (m, 1H), 0.91 (d, J = 6.6 Hz, 3H); ¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃) * denotes minor conformers δ 166.2, 131.8, 131.0*, 129.6*, 128.8, 127.7*, 127.2, 64.8, 60.5, 33.4, 32.9, 31.3, 19.8, 19.4; IR (neat) 3203, 3045, 2953, 2817, 1640, 1560, 1306, 697, 668 cm⁻¹; LRMS (APCI, Pos) calcd for C₁₄H₂₀N₂O [M+H]⁺ : 233.2 m/z , observed: 233.2 m/z .

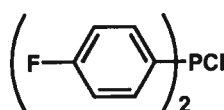
*Iridium(I) complexes synthesis***(4*S*)-2-Bromophenyl-4-*t*-butyl-4,5-dihydrooxazole (353).**

Triethylamine (1.5 mL, 10.8 mmol) and *S-t*-leucinol (1.00 g, 8.53 mmol) were dissolved in CH_2Cl_2 at room temperature under argon. The reaction solution was cooled to 0 °C and 2-bromobenzoyl chloride (1.2 mL, 9.2 mmol) was added slowly dropwise over 5 minutes. The reaction was stirred at room temperature for 4 h, diluted with 30 mL of water and extracted twice with ethyl acetate (15 mL). The combined organic phases were washed with 10 mL of brine then dried with Na_2SO_4 , filtered and the solvent was removed under reduced pressure to afford the crude chiral amide as a white solid (2.6 g), which was used without further purification. Thionyl chloride (9 mL) was stirred and cooled to -10 °C and then the crude amide was added portionwise over 10 minutes. The reaction was then stirred and let to warm to room temperature for 2 h. The thionyl chloride was removed under reduced pressure. The resulting residue was dissolved in 25 mL of CH_2Cl_2 and 25 mL of 10% NaOH were added and the biphasic mixture was stirred vigorously for 1 h. The aqueous phase was extracted three times with dichloromethane (10 mL), the combined organic phases were dried with Na_2SO_4 , filtered and the solvent was removed under reduced pressure. The crude was purified on silica gel (50% Et_2O /Hexanes) affording the desired product **353** (2.33 g, 95% yield over two steps) as a pale yellow oil: ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 7.69-7.60 (m, 2H), 7.34 (dd, $J = 7.5, 1.3$ Hz, 1H), 7.27 (dd, $J = 7.8, 2.0$ Hz, 1H), 4.39 (dd, $J = 10.2, 8.7$ Hz, 1H), 4.27 (t, $J = 8.3$ Hz, 1H), 4.11 (dd, $J = 10.2, 7.9$ Hz, 1H), 1.00 (s, 9H). The product was spectroscopically comparable to literature values.¹⁰

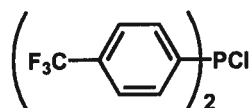
¹⁰ Zhou, Q.-L.; Pfaltz, A. *Tetrahedron* **1994**, *50*, 4467-4478.

Bis(4-methoxyphenyl)chlorophosphine (354d).

The compound was synthesized according to the literature procedure: ^{31}P NMR (121 MHz, CDCl_3) δ 85.4 (s). Spectroscopic data was consistent with that reported.¹¹

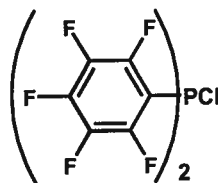
Bis(4-fluorophenyl)chlorophosphine (354e).

The compound was synthesized according to the literature procedure: ^{31}P NMR (121 MHz, CDCl_3) δ 80.3 (t, $J = 5.1$ Hz). Spectroscopic data was consistent with that reported.¹¹

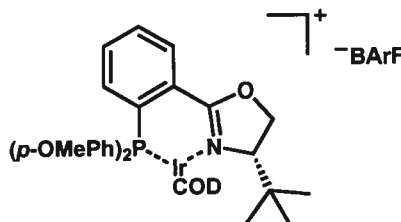
Bis[4-(trifluoromethyl)phenyl]chlorophosphine (354f).

The compound was synthesized according to the literature procedure: ^{31}P NMR (162 MHz, CDCl_3) δ 76.0 (s). Spectroscopic data was consistent with that reported.¹¹

¹¹ Casalnuovo, A. L.; RajanBabu, T. V.; Ayers, T. A.; Warren, T. H. *J. Am. Chem. Soc.* **1994**, *116*, 9869-9882.

Bis(pentafluorophenyl)chlorophosphine (354g).

The compound was synthesized according to the literature procedure: ^{31}P NMR (162 MHz, CDCl_3) δ 36.4 (quint, $J = 38.0$ Hz). Spectroscopic data was consistent with that reported.¹²

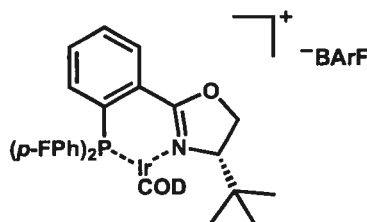
General procedure for iridium complex synthesis. Complex (260d).

To a flame dried round bottom flask under argon was dissolved **353** (102 mg, 0.36 mmol) in diethyl ether (5 mL). The resulting solution was cooled to -78 °C and *n*-BuLi (1.6M/Hexanes, 0.250 mL, 0.40 mmol) was added by slow dropwise over a period of 5 minutes. The reaction was stirred at -78 °C for another 20 minutes then **354d** (112 mg, 0.40 mmol) was added and the flask was let to stir and slowly warm to room temperature and stirred for 12 h. The reaction mixture was filtered through a pad of silica gel (degassed) under argon to remove metallic salts and the solvent was removed under reduced pressure affording the crude ligand as a pale yellow gum and was used without further purification. The crude ligand (120 mg, 0.268 mmol) was dissolved in dichloromethane (4 mL) in a flame dried round bottom flask under argon. $[\text{Ir}(\text{COD})\text{Cl}]_2$ (90 mg, 0.134 mmol) was added to the solution and the reaction was stirred at 40 °C for 1 h. The reaction was cooled to

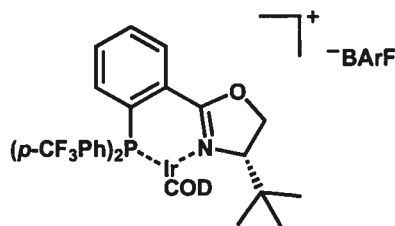
¹² RajanBabu, T. V.; Radetich, B.; You, K. K.; Ayers, T. A.; Casalnuovo, A. L.; Calabrese, J. C. *J. Org. Chem.* **1999**, *64*, 3429-3447.

room temperature and NaBArF (340 mg, 0.384 mmol) and water (4 mL) were added and the reaction mixture was stirred for 30 minutes. The reaction mixture was extracted twice with dichloromethane, the organic phases combined and the solvent removed under reduced pressure. The residue was purified on silica gel (100% CH₂Cl₂) affording the desired iridium complex **260d** (289 mg, 67% yield) as a bright red solid: mp 74 °C; [α]_D -179 (c 0.75, CH₂Cl₂); ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 8.22-8.16 (m, 1H), 7.76-7.70 (m, 8H), 7.64-7.59 (m, 2H), 7.54 (s, 4H), 7.42-7.30 (m, 3H), 7.06-6.98 (m, 4H), 6.98-6.93 (m, 2H), 4.96-4.88 (m, 2H), 4.60 (dd, *J* = 9.8, 2.6 Hz, 1H), 4.34 (t, *J* = 9.4 Hz, 1H), 3.96 (dd, *J* = 9.1, 2.9 Hz, 1H), 3.85 (s, 3H), 3.84 (s, 3H), 3.52-3.46 (m, 1H), 3.11-3.02 (m, 1H), 2.63-2.36 (m, 4H), 2.08-1.95 (m, 2H), 1.70-1.58 (m, 1H), 1.51-1.38 (m, 1H), 0.70 (s, 9H); ³¹P NMR (121 MHz, CDCl₃) δ 14.9 (s); IR (neat) 2967, 1596, 1353, 1273, 1116 cm⁻¹; LRMS (APCI, Pos) calcd for C₃₅H₄₂IrNO₃P [M-BArF]⁺ : 748(100), 746(57), 749(38), 747(23), 750(8) *m/z*, observed: 748(100), 746(61), 749(37), 747(19), 750(9) *m/z*.

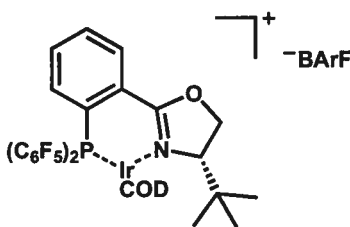
Complex (260e).



The complex was synthesized using the general procedure to afford **260e** as a bright red solid: mp 83 °C; [α]_D -175 (c 0.45, CH₂Cl₂); ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 8.24-8.15 (m, 1H), 7.76-7.70 (m, 8H), 7.67-7.59 (m, 2H), 7.54 (s, 4H), 7.52-7.43 (m, 2H), 7.35-7.06 (m, 7H), 5.07-4.97 (m, 2H), 4.60 (dd, *J* = 9.9, 2.8 Hz, 1H), 4.35 (t, *J* = 9.2 Hz, 1H), 3.96 (dd, *J* = 8.9, 2.6 Hz, 1H), 3.48-3.39 (m, 1H), 3.02-2.90 (m, 1H), 2.61-2.39 (m, 4H), 2.14-1.93 (m, 2H), 1.76-1.60 (m, 1H), 1.55-1.38 (m, 1H), 0.68 (s, 9H); ³¹P NMR (121 MHz, CDCl₃) δ 16.2 (t, *J* = 2.4 Hz); ¹⁹F NMR (282 MHz, CDCl₃) δ -62.8 (s), -104.4 (m), -105.4 (m); IR (neat) 2967, 1594, 1353, 1272, 1116 cm⁻¹; LRMS (APCI, Pos) calcd for C₃₃H₃₆F₂IrNOP [M-BArF]⁺ : 724(100), 722(57), 725(36), 723(21), 726(7) *m/z*, observed: 724(100), 722(55), 725(34), 723(20), 726(7) *m/z*.

Complex (260f).

The complex was synthesized using the general procedure to afford **260f** as a bright red solid: mp 144 °C; $[\alpha]_D -166$ (c 0.48, CH₂Cl₂); ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 8.26-8.17 (m, 1H), 7.89-7.81 (m, 2H), 7.80-7.70 (m, 10H), 7.70-7.65 (m, 4H), 7.54 (s, 4H), 7.35-7.23 (4H), 5.17-5.02 (m, 2H), 4.60 (dd, *J* = 9.9, 2.5 Hz, 1H), 4.34 (t, *J* = 9.6 Hz, 1H), 3.97 (dd, *J* = 8.9, 2.5 Hz, 1H), 3.51-3.40 (m, 1H), 3.00-2.87 (m, 1H), 2.63-2.37 (m, 4H), 2.14-1.95 (m, 2H), 1.78-1.61 (m, 1H), 1.56-1.41 (m, 1H), 0.64 (s, 9H); ³¹P NMR (121 MHz, CDCl₃) δ 17.7 (s); ¹⁹F NMR (282 MHz, CDCl₃) δ -62.8 (s), -63.9 (s), -64.0 (s); IR (neat) 2968, 1354, 1324, 1273, 1115, 1061 cm⁻¹; LRMS (APCI, Pos) calcd for C₃₅H₃₆F₆IrNOP [M-BArF]⁺ : 824(100), 822(57), 825(38), 823(22), 826(7) *m/z*, observed: 824(100), 822(54), 825(32), 823(20), 826(7) *m/z*.

Complex (260g).

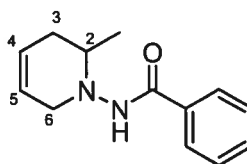
The complex was synthesized using the general procedure to afford **260g** as an orange solid: mp 79 °C; $[\alpha]_D -102$ (c 0.38, CH₂Cl₂); ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 8.22-8.12 (m, 1H), 7.76-7.70 (m, 8H), 7.69-7.58 (m, 3H), 7.54 (s, 4H), 5.33-5.21 (m, 1H), 4.99 (quint, *J* = 7.6 Hz, 1H), 4.65 (dd, *J* = 10.1, 3.0 Hz, 1H), 4.39 (t, *J* = 9.6 Hz, 1H), 4.08 (dd, *J* = 9.6, 3.1 Hz, 1H), 4.02-3.93 (m, 1H), 2.80-2.66 (m, 1H), 2.65-2.49 (m, 2H), 2.46-2.24 (m, 2H), 2.18-1.96 (m, 2H), 1.83-1.66 (m, 1H), 1.66-1.48 (m, 1H), 0.82 (s, 9H); ³¹P NMR (121 MHz, CDCl₃) δ -10.9 (m); ¹⁹F NMR (282 MHz, CDCl₃) δ -62.9 (s), -140.8 (m), -141.5 (m); IR

(neat) 2967, 1522, 1474, 1354, 1274, 1117, 1094, 983 cm^{-1} ; LRMS (APCI, Pos) calcd for $\text{C}_{33}\text{H}_{28}\text{F}_{10}\text{IrNOP}$ $[\text{M-BArF}]^+$: 868(100), 866(57), 869(35), 867(21), 870(6) m/z , observed: 868(100), 866(54), 869(36), 867(23), 870(4) m/z .

Partie expérimentale : Chapitre 6

Les complexes **260b**,¹⁹⁹ **273**,¹⁵¹ **274**,¹⁵² **275**,¹⁵² **276**,^{199,200} **277**,¹⁵¹ **278**,¹⁵³ **281**,^{199,201} **282**²⁰² et **283**²⁰² ont été synthétisés selon les procédures décrites dans la littérature. Les complexes **279** et **280** sont disponibles commercialement chez Strem Chemicals.

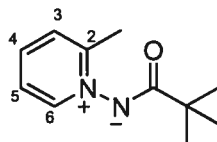
N-(6-méthyl-5,6-dihydropyridin-1(2*H*)-yl)benzamide (**259a**).



L'ylure de 2-méthyl-*N*-benzoyliminopyridinium (**145c**) (50 mg, 0.24 mmol) est solubilisé dans 5 mL d'éthanol à température de la pièce. À cette solution est additionné du NaBH₄ (50 mg, 1.32 mmol) et la réaction est agitée à température de la pièce pendant 2 h. La réaction est parachevée avec 5 mL d'une solution saturée en NH₄Cl et agitée pendant 30 minutes. La réaction est extraite avec du dichlorométhane (3 x 10 mL), les phases organiques sont combinées et séchées avec du Na₂SO₄, filtrées et concentrées sous pression réduite. Le produit brut est filtré sur une petite colonne de silice et les fractions sont concentrées sous pression réduite. Le produit brut est alors purifié par chromatographie liquide haute performance préparative pour donner la tétrahydropyridine **259a** (12 mg, 23% rendement) en tant que solide blanc: *R_f* 0.29 (50% AcOEt/CH₂Cl₂); RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃) * dénote un conformère minoritaire δ 7.90-7.82* (m), 7.75 (d, *J* = 7.1 Hz, 2H, *o*-CHBenzoyle), 7.52 (t, *J* = 7.3 Hz, *p*-CHBenzoyle), 7.44 (t, *J* = 7.2 Hz, 2H, *m*-CHBenzoyle), 7.12 (s(br), 1H, NH), 7.08* (s(br)), 5.82-5.78 (m, 1H, C₃H), 5.68-5.64 (m, 1H, C₄H), 3.75-3.70 (m, 1H, C₆H), 3.58-3.53 (m, 1H, C₆H), 3.29-3.25 (m, 1H, C₂H), 2.29-2.10 (m, 2H, C₃H₂), 1.21 (d, *J* = 6.4 Hz, 3H, C₂-CH₃); RMN ¹³C (100 MHz, CDCl₃) δ 166.8 C, 134.2 C, 131.8 CH, 128.8 2xCH, 127.2 2xCH, 125.5 CH, 123.8 CH, 54.9 CH, 54.6 CH₂, 31.5 CH₂, 18.8 CH₃; IR (pur) 3237, 3034, 2975, 2929, 1645, 1543, 1303, 905,

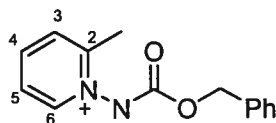
694, 656 cm^{-1} ; LRMS (APCI, pos) calculé pour $\text{C}_{13}\text{H}_{16}\text{N}_2\text{O}$ $[\text{M} + \text{H}]^+$: 217.1 m/z , trouvé: 217.2 m/z .

Ylure de 2-méthyl-*N*-pivaloyliminopyridinium (285).



À une solution de 2-picoline (49 mg, 0.53 mmol) dans un mélange de THF (0.6 mL) et d'eau (0.6 mL) à température ambiante est ajoutée de la 2,4-dinitrophénylhydroxylamine (127 mg, 0.63 mmol). La solution est agitée 20 h à 45 °C puis est versée sur une solution à 10% de NaOH (3 mL) avant d'y ajouter du chlorure de pivaloyle (100 μL , 0.80 mmol). La solution est agitée 3h à température ambiante, puis elle est diluée avec de l'eau (5 mL) et extraite avec du chloroforme (3 x 5 mL). Les phases organiques combinées sont séchées sur Na_2SO_4 , filtrées et concentrées sous pression réduite. Le brut réactionnel est purifié par chromatographie flash (1→15% MeOH/ CH_2Cl_2) pour donner **285** (49 mg, 48% rendement) en tant qu'huile orange: RMN ^1H (300 MHz, CDCl_3) δ 8.38 (d, $J = 6.1$ Hz, 1H, C_6H), 7.79 (t, $J = 7.8$ Hz, 1H, C_4H), 7.52 (d, $J = 7.8$ Hz, 1H, C_3H), 7.44 (t, $J = 6.6$ Hz, 1H, C_5H), 2.60 (s, 3H, $\text{C}_2\text{-CH}_3$), 1.29 (s, 9H, $\text{C}(\text{CH}_3)_3$); RMN ^{13}C (75 MHz, CDCl_3) δ 182.3 C, 154.2 C, 145.7 CH, 137.6 CH, 127.9 CH, 123.8 CH, 38.9 C, 28.9 CH_3 , 19.6 CH_3 ; IR (pur) 2953, 1539, 1494, 1480, 1337, 1214, 935, 773, 581 cm^{-1} ; LRMS (APCI, pos) calculé pour $\text{C}_{11}\text{H}_{16}\text{N}_2\text{O}$ $[\text{M} + \text{H}]^+$: 193.1 m/z , trouvé: 193.2 m/z .

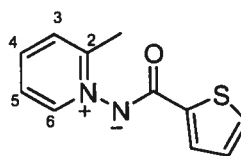
Ylure de 2-méthyl-*N*-benzyloxycarbonyliminopyridinium (286).



À une solution de 2-picoline (61 mg, 0.66 mmol) dans un mélange de THF (1 mL) et d'eau (1 mL) à température ambiante est ajoutée de la 2,4-dinitrophénylhydroxylamine (158 mg, 0.79 mmol). La solution est agitée 20 h à 45 °C puis est versée sur une solution à 10% de

NaOH (4 mL) avant d'y ajouter du chlorure de benzoyle (120 μ L, 0.86 mmol). La solution est agitée 2 jours à température ambiante, puis elle est diluée avec de l'eau (5 mL) et extraite avec du chloroforme (3 x 5 mL). Les phases organiques combinées sont séchées sur Na_2SO_4 , filtrées et concentrées sous pression réduite. Le brut réactionnel est purifié par chromatographie flash (1 \rightarrow 5% MeOH/ CH_2Cl_2) pour donner **286** (115 mg, 82% rendement) en tant que solide jaune pâle: P_{fus} 74 °C; R_f 0.37 (10% MeOH/ CH_2Cl_2); RMN ^1H (300 MHz, CDCl_3) δ 8.67 (d, $J = 6.4$ Hz, 1H, C_6H), 7.75 (t, $J = 7.7$ Hz, 1H, C_4H), 7.55-7.20 (m, 7H, $\text{C}_{3,5}\text{H} + \text{CHAryle}$), 5.19 (s, 2H, $\text{CH}_2\text{Benzylique}$), 2.65 (s, 3H, $\text{C}_2\text{-CH}_3$); RMN ^{13}C (75 MHz, CDCl_3) δ 163.1 C, 153.9 C, 145.4 CH, 138.5 C, 136.6 CH, 128.3 CH, 127.9 CH, 127.6 CH, 127.5 CH, 123.7 CH, 66.4 CH_2 , 19.8 CH_3 ; IR (pur) 3064, 1639, 1613, 1495, 1273, 1049 cm^{-1} ; LRMS (APCI, pos) calculé pour $\text{C}_{14}\text{H}_{14}\text{N}_2\text{O}_2$ [$\text{M} + \text{H}$] $^+$: 243.1 m/z , trouvé: 243.1 m/z .

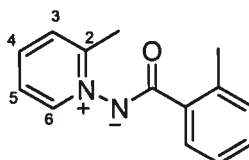
Ylure de 2-méthyl-*N*-(thiophène-2-carbonyl)iminopyridinium (287).



À une solution de 2-picoline (47 mg, 0.50 mmol) dans un mélange de THF (2 mL) et d'eau (2 mL) à température ambiante est ajoutée de la 2,4-dinitrophénylhydroxylamine (120 mg, 0.60 mmol). La solution est agitée 20 h à 45 °C puis est versée sur une solution à 10% de NaOH (4 mL) avant d'y ajouter du chlorure de 2-thiophénoyle (80 μ L, 0.75 mmol). La solution est agitée 4h40 à température ambiante, puis elle est diluée avec de l'eau (5 mL) et extraite avec du chloroforme (3 x 5 mL). Les phases organiques combinées sont séchées sur Na_2SO_4 , filtrées et concentrées sous pression réduite. Le brut réactionnel est purifié par chromatographie flash (1 \rightarrow 5% MeOH/ CH_2Cl_2) pour donner **287** (107 mg, 98% rendement) en tant que solide beige: P_{fus} 132 °C; R_f 0.21 (10% MeOH/ CH_2Cl_2); RMN ^1H (300 MHz, CDCl_3) δ 8.63 (d, $J = 6.4$ Hz, 1H, C_6H), 7.84 (t, $J = 7.8$ Hz, 1H, C_4H), 7.74 (d, $J = 3.6$ Hz, 1H, CHThiophène), 7.57 (d, $J = 7.8$ Hz, 1H, C_3H), 7.50 (t, $J = 7.2$ Hz, 1H, C_5H), 7.35 (d, $J = 5.0$ Hz, 1H, CHThiophène), 7.06 (t, $J = 4.7$ Hz, 1H, CHThiophène), 2.70 (s, 3H, $\text{C}_2\text{-CH}_3$); RMN ^{13}C (75 MHz, CDCl_3) δ 165.9 C, 154.0 C, 145.1 CH, 141.7 C, 137.7 CH, 129.0 CH,

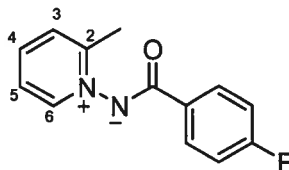
128.1 CH, 127.8 CH, 127.2 CH, 123.7 CH, 19.8 CH₃; IR (pur) 3067, 1559, 1492, 1425, 1362, 1306 cm⁻¹; LRMS (APCI, pos) calculé pour C₁₁H₁₀N₂OS [M + H]⁺: 219.1 *m/z*, trouvé: 219.1 *m/z*.

Ylure de 2-méthyl-*N*-(2-méthylbenzoyl)iminopyridinium (291).



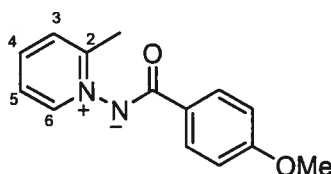
À une solution de 2-picoline (129 mg, 1.2 mmol) dans un mélange de THF (4 mL) et d'eau (4 mL) à température ambiante est ajoutée de la 2,4-dinitrophénylhydroxylamine (287 mg, 1.44 mmol). La solution est agitée 20 h à 45 °C puis est versée sur une solution à 10% de NaOH (2 mL) avant d'y ajouter du chlorure de 2-méthylbenzoyle (240 µL, 1.84 mmol). La solution est agitée 4h à température ambiante, puis elle est diluée avec une solution aqueuse à 10% de NaOH (2 mL) et avec de l'eau (10 mL) et extraite avec du chloroforme (4 x 10 mL). Les phases organiques combinées sont séchées sur Na₂SO₄, filtrées et concentrées sous pression réduite. Le brut réactionnel est dilué dans du dichlorométhane (10 mL), traité avec du charbon actif, filtré sur célite pour donner **291** (228 mg, 84% rendement) en tant que solide jaune: P_{fus} 84 °C; RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃) δ 8.62 (d, *J* = 6.3 Hz, 1H, C₆H), 7.87 (t, *J* = 7.8 Hz, 1H, C₄H), 7.76 (d, *J* = 6.6 Hz, 1H, *o*-CHBenzoyle), 7.62 (d, *J* = 7.9 Hz, 1H, C₃H), 7.55 (t, *J* = 6.9 Hz, 1H, C₅H), 7.32-7.18 (m, 3H, *m*+*p*-CHBenzoyle), 2.78 (s, 3H, *o*-CH₃Benzoyle), 2.70 (s, 3H, C₂-CH₃); RMN ¹³C (75 MHz, CDCl₃) δ 173.5 C, 153.9 C, 145.1 C, 138.5 CH, 137.7 C, 136.7 CH, 130.9 CH, 128.7 CH, 128.5 CH, 128.0 CH, 125.5 CH, 123.9 CH, 20.9 CH₃, 19.8 CH₃; IR (pur) 3061, 1580, 1552, 1493, 1339, 772, 743 cm⁻¹; LRMS (APCI, pos) calculé pour C₁₄H₁₄N₂O [M + H]⁺: 227.1 *m/z*, trouvé: 227.1 *m/z*.

Ylure de 2-méthyl-*N*-(4-fluorobenzoyl)iminopyridinium (292).



À une solution de 2-picoline (112 mg, 1.2 mmol) dans un mélange de THF (8 mL) et d'eau (8 mL) à température ambiante est ajoutée de la 2,4-dinitrophénylhydroxylamine (287 mg, 1.44 mmol). La solution est agitée 20 h à 45 °C puis est versée sur une solution 2.5 N de NaOH (4 mL) avant d'y ajouter du chlorure de 4-fluorobenzoyle (200 μ L, 1.68 mmol). La solution est agitée 2h à température ambiante, puis elle est diluée avec de l'eau (10 mL) et extraite avec du chloroforme (4 x 10 mL). Les phases organiques combinées sont séchées sur Na₂SO₄, filtrées et concentrées sous pression réduite. Le brut réactionnel est purifié par chromatographie flash (5% MeOH/CH₂Cl₂) pour donner **292** (229 mg, 88% rendement) en tant que solide blanc cassé: P_{fus} 147 °C; RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃) δ 8.61 (d, J = 6.3 Hz, 1H, C₆H), 8.22-8.13 (m, 2H, *o*-CHBenzoyle), 7.87 (td, J = 7.8, 1.4 Hz, 1H, C₄H), 7.62 (d, J = 7.9 Hz, 1H, C₃H), 7.53 (t, J = 6.9 Hz, 1H, C₅H), 7.12-7.03 (m, 2H, *m*-CHBenzoyle), 2.71 (s, 3H, C₂-CH₃); RMN ¹³C (75 MHz, CDCl₃) δ 168.9 C, 165.8 C, 162.5 C, 153.8 C, 144.9 CH, 137.5 CH, 133.4 (d, J = 3.0 Hz) C, 130.1 (d, J = 8.5 Hz) CH, 127.8 CH, 123.7 CH, 114.5 (d, J = 21 Hz) CH, 19.5 CH₃; IR (pur) 3094, 3050, 1606, 1559, 1492, 1329, 1151, 908, 862, 763, 731 cm⁻¹; LRMS (APCI, pos) calculé pour C₁₃H₁₁FN₂O [M + H]⁺: 231.1 m/z , trouvé: 231.0 m/z .

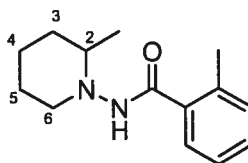
Ylure de 2-méthyl-*N*-(4-méthoxybenzoyl)iminopyridinium (293).



À une solution de 2-picoline (112 mg, 1.2 mmol) dans un mélange de THF (8 mL) et d'eau (8 mL) à température ambiante est ajoutée de la 2,4-dinitrophénylhydroxylamine (287 mg, 1.44 mmol). La solution est agitée 20 h à 45 °C puis est versée sur une solution 2.5 N de

NaOH (4 mL) avant d'y ajouter du chlorure de 4-méthoxybenzoyle (287 mg, 1.68 mmol). La solution est agitée 2h15 à température ambiante, puis elle est diluée avec de l'eau (10 mL) et extraite avec du chloroforme (4 x 10 mL). Les phases organiques combinées sont séchées sur Na₂SO₄, filtrées et concentrées sous pression réduite. Le brut réactionnel est recristallisé dans un mélange CH₂Cl₂/Et₂O pour donner **293** (113 mg, 39% rendement) en tant que solide jaune pâle: P_{fus} 121 °C; RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃) δ 8.61 (dd, *J*=6.3, 1.1 Hz, 1H, C₆H), 8.16-8.10 (m, 2H, *o*-CHBenzoyle), 7.84 (td, *J*= 7.7, 1.3 Hz, 1H, C₄H), 7.58 (d, *J*= 7.9 Hz, 1H, C₃H), 7.51 (t, *J*= 6.9 Hz, 1H, C₅H), 6.96-6.89 (m, 2H, *m*-CHBenzoyle), 3.85 (s, 3H, OCH₃), 2.70 (s, 3H, C₂-CH₃); RMN ¹³C (75 MHz, CDCl₃) δ 169.6 C, 161.2 C, 153.8 C, 145.1 CH, 137.3 CH, 129.8 C, 129.7 2xCH, 127.7 CH, 123.6 CH, 113.1 2xCH, 55.4 CH₃, 19.5 CH₃; IR (pur) 3061, 3003, 1605, 1592, 1550, 1508, 1335, 1247, 1181, 1030, 766 cm⁻¹; LRMS (APCI, pos) calculé pour C₁₄H₁₄N₂O₂ [M + H]⁺: 243.1 *m/z*, trouvé: 243.0 *m/z*.

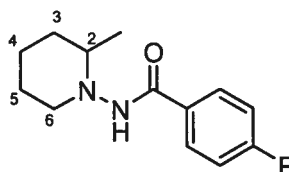
2-Méthyl-*N*-(2-méthylpipéridin-1-yl)benzamide (294).



Une solution d'ylure de 2-méthyl-*N*-(2-méthylbenzoyl)iminopyridinium (**291**) (25 mg, 0.11 mmol) dans du méthanol (3 mL) est agitée 16h à température ambiante sous 1 atmosphère d'hydrogène en présence d'une quantité catalytique de palladium 10% sur charbon. La solution est ensuite filtrée sur de la célite et évaporée sous pression réduite. Le brut réactionnel est purifié par chromatographie flash (40% AcOEt/CH₂Cl₂) pour donner **294** (24 mg, 92% rendement) en tant que solide blanc: P_{fus} 139 °C; *R_f* 0.39 (50% AcOEt/CH₂Cl₂); RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) * dénote un conformère minoritaire δ 7.32-7.28 (m, 2H, CHBenzoyle), 7.22-7.14 (m, 2H, CHBenzoyle), 6.42 (s(br), 1H, NH), 6.31* (s(br), 3.29-3.25 (m, 1H, C₆H), 3.19-3.16* (m), 2.66-2.50 (m, 2H, C_{2,6}H), 2.43 (s, 3H, *o*-CH₃Benzoyle), 2.37* (s), 1.81 (qt, *J*= 12.7, 3.5 Hz, 1H, C₅H), 1.76-1.64 (m, 3H, C_{3,4,5}H), 1.60-1.43 (m, 1H, C₃H), 1.36-1.21 (m, 1H, C₄H), 1.20 (d, *J*= 6.1 Hz, 3H, C₂-CH₃), 0.97* (d, *J*= 6.2 Hz); RMN ¹³C (100 MHz, CDCl₃) * dénote un conformère minoritaire δ 168.3

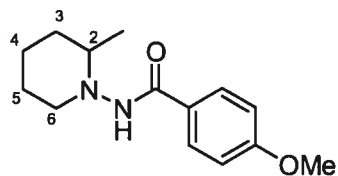
C, 136.3 C, 135.6 C, 131.0 CH, 130.4* CH, 130.0 CH, 129.0* CH, 127.4* CH, 126.8 CH, 125.8 CH, 124.6* CH, 60.7 CH, 57.7 CH₂, 33.6 CH₂, 25.6 CH₂, 24.1 CH₂, 20.0 CH₃, 19.7 CH₃; IR (pur) 3178, 3023, 2960, 2921, 1645, 1550, 1456, 1305, 916, 897, 723, 706 cm⁻¹; LRMS (APCI, pos) calculé pour C₁₄H₂₀N₂O [M + H]⁺: 233.2 *m/z*, trouvé: 233.2 *m/z*.

4-Fluoro-*N*-(2-méthylpipéridin-1-yl)benzamide (295).



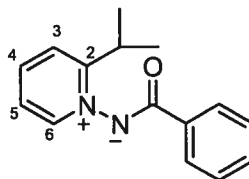
Une solution d'ylure de 2-méthyl-*N*-(4-fluorobenzoyl)iminopyridinium (**292**) (24 mg, 0.10 mmol) dans du méthanol (3 mL) est agitée 16h à température ambiante sous 1 atmosphère d'hydrogène en présence d'une quantité catalytique de palladium 10% sur charbon. La solution est ensuite filtrée sur de la célite et évaporée sous pression réduite. Le brut réactionnel est purifié par chromatographie flash (40% AcOEt/CH₂Cl₂) pour donner **295** (22 mg, 90% rendement) en tant que solide blanc: P_{fus} 131 °C; R_f 0.39 (50% AcOEt/CH₂Cl₂); RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) * dénote un conformère minoritaire δ 7.96* (t, *J* = 6.4 Hz), 7.78 (t, *J* = 6.4 Hz, 2H, *o*-CHBenzoyl), 7.10 (t, *J* = 6.4 Hz, 2H, *m*-CHBenzoyl), 6.80 (s(br), 1H, NH), 6.30* (s(br)), 3.26-3.23 (m, 1H, C₆H), 2.79-2.58 (m, 2H, C_{2,6}H), 2.50-2.38* (m), 2.32-2.24* (m), 1.90-1.60 (m, 4H, C_{3,4}H+C₅H₂), 1.59-1.43 (m, 1H, C₃H), 1.38-1.21 (m, 1H, C₄H), 1.16 (d, *J* = 6.1 Hz, 3H, C₂-CH₃), 0.97* (d, *J* = 6.0 Hz); RMN ¹³C (100 MHz, CDCl₃) * dénote un conformère minoritaire δ 166.1 C, 165.2 C, 163.6 C, 132.1* (d) C, 129.5 (d, *J* = 8.9 Hz) 2xCH, 115.7 (d, *J* = 22 Hz) 2xCH, 114.7* (d) CH, 60.9 CH, 57.6 CH₂, 33.7 CH₂, 25.7 CH₂, 24.1 CH₂, 20.0 CH₃, 19.7 CH₃; RMN ¹⁹F (282 MHz, CDCl₃) * dénote un conformère minoritaire δ -108.6, -109.2*; IR (pur) 3204, 3046, 2933, 2856, 1639, 1603, 1557, 1506, 1228, 855, 731, 609 cm⁻¹; LRMS (APCI, pos) calculé pour C₁₃H₁₇FN₂O [M + H]⁺: 237.1 *m/z*, trouvé: 237.1 *m/z*.

4-Méthoxy-*N*-(2-méthylpipéridin-1-yl)benzamide (296).



Une solution d'ylure de 2-méthyl-*N*-(4-méthoxybenzoyl)iminopyridinium (**293**) (25 mg, 0.10 mmol) dans du méthanol (3 mL) est agitée 16h à température ambiante sous 1 atmosphère d'hydrogène en présence d'une quantité catalytique de palladium 10% sur charbon. La solution est ensuite filtrée sur de la célite et évaporée sous pression réduite. Le brut réactionnel est purifié par chromatographie flash (40% AcOEt/CH₂Cl₂) pour donner **296** (23 mg, 89% rendement) en tant que solide blanc: P_{fus} 149 °C; R_f 0.26 (50%AcOEt/CH₂Cl₂); RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃) * dénote un conformère minoritaire δ 8.00* (d, *J* = 8.6 Hz), 7.73 (d, *J* = 8.6 Hz, 2H, *o*-CHBenzoyle), 6.90 (d, *J* = 8.6 Hz, 2H, *m*-CHBenzoyle), 6.80 (s(br), 1H, NH), 6.19* (s(br)), 3.84 (s, 3H, OCH₃), 3.27-3.22 (m, 1H, C₆H), 2.75-2.56 (m, 2H, C_{2,6}H), 1.92-1.60 (m, 4H, C_{3,4}H+C₅H₂), 1.59-1.40 (m, 1H, C₃H), 1.39-1.21 (m, 1H, C₄H), 1.16 (d, *J* = 6.1 Hz, 3H, C₂-CH₃), 0.99* (d, *J* = 5.4 Hz); RMN ¹³C (100 MHz, CDCl₃) * dénote un conformère minoritaire δ 165.7 C, 162.3 C, 132.0* C, 129.0 2xCH, 126.4 C, 113.9 2xCH, 112.9* CH, 60.9 CH, 57.6 CH₂, 55.6 CH₃, 33.7 CH₂, 25.7 CH₂, 24.1 CH₂, 20.0 CH₃; IR (pur) 3222, 2937, 1639, 1608, 1505, 1295, 1251, 1029, 841, 672 cm⁻¹; LRMS (APCI, pos) calculé pour C₁₄H₂₀N₂O₂ [M + H]⁺: 249.2 *m/z*, trouvé: 249.2 *m/z*.

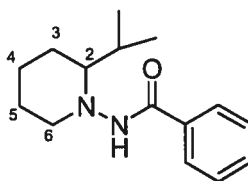
Ylure de 2-*i*-propyl-*N*-benzoyliminopyridinium (297).



À une solution de 2-*iso*-propylpyridine (300 mg, 2.48 mmol) dans un mélange de THF (2.4 mL) et d'eau (2.4 mL) à température ambiante est ajoutée de la 2,4-dinitrophénylhydroxylamine (595 mg, 2.98 mmol). La solution est agitée 20 h à 45 °C puis est versée sur une solution à 10% de NaOH (9 mL) avant d'y ajouter du chlorure de

benzoyle (430 mg, 3.7 mmol). La solution est agitée 3h10 à température ambiante, puis elle est diluée avec de l'eau (5 mL) et extraite avec du dichlorométhane (3 x 5 mL). Les phases organiques combinées sont séchées sur Na₂SO₄, filtrées et concentrées sous pression réduite. Le brut réactionnel est purifié par chromatographie flash (2→10% MeOH/CH₂Cl₂) pour donner **297** (520 mg, 87% rendement) en tant que gomme orange: P_{fus} 56-59 °C; RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃) δ 8.60 (d, *J* = 6.2 Hz, 1H, C₆H), 8.22-8.18 (m, 2H, *o*-CHBenzoyle), 7.89 (t, *J* = 7.8 Hz, 1H, C₄H), 7.60 (d, *J* = 8.1 Hz, 1H, C₃H), 7.50-7.39 (m, 4H, C₅H+m,p-CHBenzoyle), 3.95 (sept, *J* = 7.0 Hz, 1H, CH(CH₃)₂), 1.34 (d, *J* = 6.5 Hz, 6H, CH(CH₃)₂); RMN ¹³C (75 MHz, CDCl₃) δ 170.0 C, 162.0 C, 160.0 CH, 137.8 CH, 137.5 C, 130.1 CH, 128.1 2xCH, 127.9 2xCH, 123.6 CH, 123.0 CH, 29.4 CH₃, 21.1 CH₃; IR (pur) 3062, 2970, 1594, 1554, 1490, 1333, 1294, 714 cm⁻¹; LRMS (APCI, pos) calculé pour C₁₅H₁₆N₂O [M + H]⁺: 241.1 *m/z*, trouvé: 241.2 *m/z*.

N-(2-isopropylpipéridin-1-yl)benzamide (**298**).

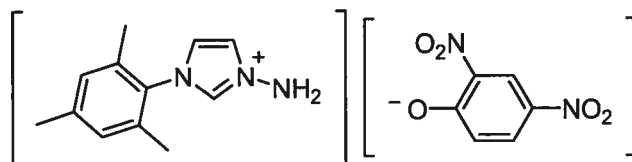


Une solution d'ylure de 2-*iso*-propyl-*N*-benzoyliminopyridinium (**297**) (25 mg, 0.10 mmol) dans du méthanol (3 mL) est agitée 16h à température ambiante sous 1 atmosphère d'hydrogène en présence d'une quantité catalytique de palladium 10% sur charbon. La solution est ensuite filtrée sur de la célite et évaporée sous pression réduite. Le brut réactionnel est purifié par chromatographie flash (40% AcOEt/CH₂Cl₂) pour donner **298** (24 mg, 95% rendement) en tant que solide blanc: P_{fus} 174-177 °C; *R_f* 0.54 (50%AcOEt/CH₂Cl₂); RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃) * dénote un conformère minoritaire δ 7.84* (d, *J* = 7.3 Hz), 7.73 (d, *J* = 7.2 Hz, 2H, *o*-CHBenzoyle), 7.49 (t, *J* = 7.1 Hz, *p*-CHBenzoyle), 7.41 (t, *J* = 7.3 Hz, 2H, *m*-CHBenzoyle), 6.67 (s(br), 1H, NH), 6.11* (s(br)), 5.82-6.78 (m, 1H, C₅H), 3.41-3.40* (m), 3.30 (m, 1H, C₆H), 2.75-2.57 (m, 1H, C₆H), 2.51-2.36 (m, 1H, C₂H), 2.19-2.05 (m, 1H, RCH(CH₃)₂), 1.85-1.70 (m, 2H, C_{3,5}H), 1.69-1.61 (m, 2H, C_{4,5}H), 1.48-1.35 (m, 1H, C₃H), 1.32-1.19 (m, 1H, C₄H), 0.94 (d, *J* = Hz, 3H, RCH(CH₃)₂), 0.89 (d, *J* = Hz, 3H, RCH(CH₃)₂), 0.77* (d), 0.27* (d); RMN ¹³C (100 MHz,

CDCl_3) δ 165.9 C, 134.4 C, 131.6 CH, 128.8 2xCH, 127.2 2xCH, 69.8 CH, 58.3 CH₂, 28.5 CH, 25.4 CH₂, 24.2 CH₂, 23.9 CH₂, 19.8 CH₃, 16.2 CH₃; IR (pur) 3223, 2938, 2825, 1643, 1535, 1303, 915, 799, 641, 616 cm^{-1} ; LRMS (APCI, pos) calculé pour $\text{C}_{15}\text{H}_{22}\text{N}_2\text{O}$ $[\text{M} + \text{H}]^+$: 247.2 m/z , trouvé: 247.2 m/z .

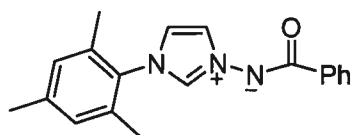
Experimental Section: Chapter 8

3-Amino-1-mesityl-1*H*-imidazolium 2,4-dinitrophenolate (347).



A solution of 2.05 g (11.0 mmol) of 1-mesityl-1*H*-imidazole and 2.41 g (12.1 mmol) of *O*-(2,4-dinitrophenyl)hydroxylamine in 20 mL of MeCN was stirred for 16 h at 40 °C. The reaction was cooled to room temperature, diluted with 50 mL of CH₂Cl₂, and concentrated to dryness. The residue was suspended in 20 mL of CH₂Cl₂, diluted dropwise with 200 mL of Et₂O, and filtered. The filter cake was rinsed with Et₂O and dried *in vacuo* to afford 3.41 g (80%) of **347** as a mustard yellow solid: IR (neat) 1603, 1553, 1537, 1467, 1426, 1372, 1316, 1252, 1127, 1046, 921, 828, 753, 709 cm⁻¹; ¹H NMR (300 MHz, DMSO) δ 9.44 (t, 1 H, *J* = 1.5 Hz), 8.57 (d, 1 H, *J* = 3.3 Hz), 7.93 (t, 1 H, *J* = 1.7 Hz), 7.84 (t, 1 H, *J* = 1.8 Hz), 7.76 (dd, 1 H, *J* = 9.8, 3.1 Hz), 7.10 (s, 2 H), 7.04 (s, 2 H), 6.29 (d, 1 H, *J* = 9.6 Hz), 2.29 (s, 3 H), 1.99 (s, 6 H); ¹³C NMR (100 MHz, DMSO) δ 170.3, 140.3, 136.6, 136.1, 134.4 (2 C), 131.4, 129.3 (2 C), 127.5, 127.5, 126.7, 125.1, 124.8, 122.6, 20.6, 16.9 (2 C).

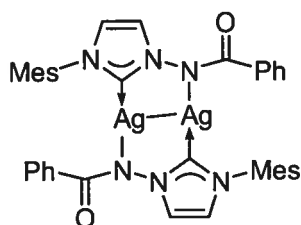
3-Benzoylimino-1-mesityl-1*H*-imidazolium ylide (348).



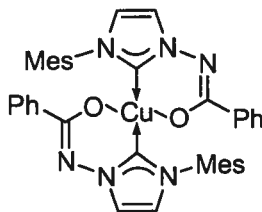
A solution of 1.04 g (2.69 mmol) of imidazolium salt **347** in 7 mL of benzoyl chloride was stirred for 12 h at 90 °C. The reaction was cooled to 60 °C and the excess benzoyl chloride was removed under reduced pressure. The residue was cooled to room temperature, dissolved in 25 mL of CH₂Cl₂, treated with 1.00 g (7.24 mmol) of K₂CO₃, stirred for 30 min at room temperature, filtered and concentrated to dryness. The residue was purified on

SiO₂ (99:1, CH₂Cl₂/MeOH then 95:5, CH₂Cl₂/MeOH) to afford 799 mg (97%) of **348** as a pale brown solid: IR (neat) 1685, 1596, 1544, 1484, 1328, 1276, 1222, 1090, 1060, 1026, 906, 855, 802, 710, 658 cm⁻¹; ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 9.82 (s, 1 H), 8.20-8.15 (m, 2 H), 7.75 (t, 1 H, *J* = 1.6 Hz), 7.44-7.41 (m, 3 H), 7.03 (s, 2 H), 6.98 (t, 1 H, *J* = 1.8 Hz), 2.37 (s, 3 H), 2.11 (s, 6 H); ¹³C NMR (76 MHz, CDCl₃) δ 167.6, 141.3, 134.9, 134.5 (2 C), 132.4, 132.0, 130.8, 129.8 (2 C), 128.4 (2 C), 128.3 (2 C), 123.9, 120.1, 21.1, 17.4 (2 C).

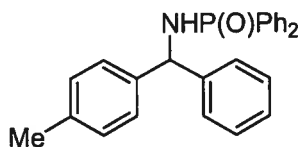
Silver(I) Complex (**349**).



A suspension of 411 mg (1.35 mmol) of ylide **348**, 247 mg (1.48 mmol) of AgOAc, and 157 mg (1.48 mmol) of Na₂CO₃ in 7 mL of THF was stirred for 16 h at 60 °C in the dark. The reaction was cooled to room temperature, diluted with 10 mL of benzene, filtered through Celite, and concentrated to dryness to afford 529 mg (95%) of **349** as a pale brown solid: m.p.: > 180 °C; IR (neat) 1615, 1576, 1488, 1317, 1304, 1289, 1134, 941, 851, 724, 716, 697, 674, 658 cm⁻¹; ¹H NMR (400 MHz, CD₂Cl₂) δ 7.94 (s, 2 H), 7.67 (d, 4 H, *J* = 7.2 Hz), 7.35 (t, 2 H, *J* = 7.2 Hz), 7.09 (t, 4 H, *J* = 7.6 Hz), 7.00 (s, 4 H), 6.83 (s, 2 H), 2.48 (s, 6 H), 1.88 (s, 12 H); ¹³C NMR (100 MHz, CD₂Cl₂) δ 172.4 (2 C), 138.8 (2 C), 138.2 (2 C), 135.8 (2 C), 134.7 (4 C), 129.2 (2 C), 128.8 (4 C), 127.8 (4 C), 125.8 (2 C), 122.8 (2 C), 118.9 (2 C), 20.5 (2 C), 17.0 (4 C); APCI MS (+ve, 120 eV) 825 ([M+H]⁺, 12), 306 (18), 187 (100); Anal. calcd (found) for C₃₈H₃₆Ag₂N₆O₂: C 55.36 (55.96), H 4.40 (4.46), N 10.19 (9.95).

Copper(II) complex (350).

A solution of 12.0 mg (0.0704 mmol) of $\text{CuCl}_2 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$ in 1 mL of THF was treated with a solution of 60.0 mg (0.0728 mmol) of silver carbene **349** in 2 mL of THF, at which point a white precipitate was rapidly formed. The reaction was stirred at room temperature for 45 minutes, diluted with 5 mL of benzene, filtered through Celite and concentrated to dryness. The residue was dissolved in 2 mL of dry benzene and lyophilized to afford 41 mg (87%) of **350** as a green-brown solid: m.p.: $> 190^\circ\text{C}$; APCI MS (+ve, 120 eV) 673 ($[\text{M}+\text{H}]^+$, 32), 306 (100), 187 (21); Anal. calcd (found) for $\text{C}_{38}\text{H}_{36}\text{CuN}_6\text{O}_2$: C 67.89 (68.11), H 5.40 (5.52), N 12.50 (11.95).

***P,P*-Diphenyl-*N*-[phenyl(*p*-tolyl)methyl]phosphinamide (352).**

A suspension of 251 mg (0.786 mmol) of imine **351**, 143 mg (1.17 mmol) of phenylboronic acid, 16.3 mg (0.0197 mmol) of Ag(I) complex **349**, and 10.9 mg (0.0221 mmol) of $[\text{RhCl}(\text{cod})]_2$ in 8 mL of dioxane was stirred at 50°C for 36 h. The reaction was poured into H_2O and extracted with $3 \times \text{CH}_2\text{Cl}_2$. The combined extracts were washed with brine, dried (MgSO_4) and concentrated to dryness. The residue was purified on SiO_2 (EtOAc) to afford 241 mg (77%) of **352** as a colourless solid: ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 7.88-7.82 (m, 4 H), 7.48-7.10 (m, 15 H), 5.44 (t, 1 H, $J = 10.8$ Hz), 3.77 (dd, 1 H, $J = 10.4, 6.8$ Hz), 2.33 (s, 3 H).

Bibliographie

- ¹ a) Fodor, G. B.; Colasanti, B. Dans *Alkaloids: Chemical and Biological Perspectives*; Pelletier, W. W., Éd.; John Wiley & Sons: New York, 1985; Vol. 3, pages 57-73. b) Schneider, M. J. Dans *Alkaloids: Chemical and Biological Perspectives*; Pelletier, W. W., Éd.; Elsevier: New York, 1996; Vol. 10, pages 247-255. c) Daly, J. W.; Garraffo, H. M.; Spande, T. F. Dans *Alkaloids: Chemical and Biological Perspectives*; Pelletier, W. W., Éd.; Elsevier: New York, 1999; Vol. 13, pages 92-95.
- ² Mody, N. V.; Henson, R.; Hedin, P. A.; Kokpol, U.; Miles, D. H. *Experientia* **1976**, *32*, 829.
- ³ a) Lopez, T. A.; Cid, M. S.; Bianchini, M. L. *Toxicon* **1999**, *37*, 841. b) Mitich, L. W. *Weed Technology* **1998**, *12*, 194.
- ⁴ Synthèses asymétriques récentes: b) Hattori, K.; Yamamoto, H. *Tetrahedron* **1993**, *49*, 1749. c) Enders, D.; Tiebes, J. *Liebigs Ann.* **1993**, 173. d) Al-awar, R. S.; Joseph, S. P.; Comins, D. L. *J. Org. Chem.* **1993**, *58*, 7732. e) Katritzky, A. R.; Qiu, G.; Yang, B.; Steel, P. J. *J. Org. Chem.* **1998**, *63*, 6699. f) Pachamuthu, K.; Vankar, Y. D. *J. Organomet. Chem.* **2001**, *624*, 359.
- ⁵ Damaj, M. I.; Fei-Yin, M.; Dukat, M.; Glassco, W.; Glennon, R. A.; Martin, B. R. *J. Pharmacol. Exp. Ther.* **1998**, *284*, 1058.
- ⁶ Decker, M. W.; Majchrzak, M. J.; Arneric, S. P. *Pharmacol. Biochem. Behav.* **1993**, *45*, 571.
- ⁷ Brioni, J. D.; O'Neill, A.; Kim, D. J. B.; Decker, M. W. *Eur. J. Pharmacol.* **1993**, *238*, 1.
- ⁸ a) Lourenço, A. M.; Maximo, P.; Ferreira, L. M.; Pereira, M. M. A. *Studies in Natural Product Chemistry*; Atta-ur-Rahman, Éd.; Elsevier: Amsterdam, 2002, vol. 27 (Bioactive Natural Products. Part H), pages 233–298. b) Revue annuelle: Michael, J. P. *Nat. Prod. Rep.* **2004**, *21*, 625 et références contenues dans celle-ci.
- ⁹ Lee, S. K.; Nam, K.-A.; Heo, Y.-H. *Planta Med.* **2003**, *69*, 21.

-
- ¹⁰ Carroll, A. R.; Arumugan, G.; Quin, R. J.; Redburn, J.; Guymer, G.; Grimshaw, P. *J. Org. Chem.* **2005**, *70*, 1889.
- ¹¹ Santavy, F. *Alkaloids* **1979**, *17*, 385.
- ¹² Synthèses asymétriques de la morphine: a) Hong, C. Y.; Kado, N.; Overman, L. E. *J. Am. Chem. Soc.* **1993**, *115*, 11028. b) White, J. D.; Hrnčiar, P.; Stappenbeck, F. *J. Org. Chem.* **1997**, *62*, 5250. c) Trauner, D.; Bats, J. W.; Werner, A.; Mulzer, J. *J. Org. Chem.* **1998**, *63*, 5908. d) Nagata, H.; Miyazawa, N.; Ogasawara, K. *Chem. Commun.* **2001**, 1094. e) Taber, D. F.; Neubert, T. D.; Rheingold, A. L. *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, *124*, 12416.
- ¹³ Rang, H. P. *CNS Stimulants and psychotomimetic drugs*. Dans: Rang, H. P.; Dale, M. M.; Ritter, J. M.; More, P. K. *Pharmacology*; 4^e éd.; Churchill Livingstone: Londres, 1999.
- ¹⁴ Stephan, K. E.; Hilgetag, C. C.; Burns, G. A. P. C.; O'Neill, M. A.; Young, M. P.; Kotter, R. *Philos. Trans. R. Soc. Lond. Ser. B-Biol. Sci.* **2000**, *355*, 111.
- ¹⁵ Pour une revue sur la substance P, voir: Datar, P.; Srivastava, S.; Coutinho, E.; Govil, G. *Curr. Top. Med. Chem.* **2004**, *4*, 75.
- ¹⁶ a) Alvaro, G.; Di Fabio, R.; Tranquillini, M. E.; Spada, S. Application: WO 2003-EP1308 20030210. b) Alvaro, G.; Di Fabio, R. Application: WO 2003-GB501 20030205. c) Alvaro, G.; Paio, A.; Pontiroli, A.; Spada, S.; Tranquillini, M. E. Application: WO 2003-GB499 20030205. d) Alvaro, G. Application: WO 2002-GB1601 20020405. e) Alvaro, G.; Di Fabio, R.; Maragni, P.; Tampieri, M.; Tranquillini, M. E. Application: WO 2001-GB4580 20011012.
- ¹⁷ Revues récentes sur la synthèse de pipéridines: a) Buffat, M. G. P. *Tetrahedron* **2004**, *60*, 1701. b) Felpin, F.-X.; Lebreton, J. *Eur. J. Org. Chem.* **2003**, 3693. c) Weintraub, P. M.; Sabol, J. S.; Kane, J. M.; Borcharding, D. R. *Tetrahedron* **2003**, *59*, 2953. d) Laschat, S.; Dickner, T. *Synthesis* **2000**, 1781. e) Mitchinson, A.; Nadin, A. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1* **2000**, 2862.
- ¹⁸ a) Takahata, H.; Kubota, M.; Ikota, N. *J. Org. Chem.* **1999**, *64*, 8594. b) Takahata, H.; Kubota, M.; Takahashi, S.; Momose, T. *Tetrahedron: Asymmetry* **1996**, *7*, 3047.

-
- ¹⁹ Revue sur la réaction de Staudinger : Gololobov, Y. G.; Kasukhin, L. F. *Tetrahedron* **1992**, *48*, 1353.
- ²⁰ a) Merlin, P.; Breakman, J.-C.; Dalozze, D.; Pasteels, J.-M. *J. Chem. Ecol.* **1988**, *14*, 517.
b) Breakman, J.-C.; Dalozze, D.; Pasteels, J.-M.; Vanhecke, P.; Declercq, J.-P.; Sinnwell, V.; Franke, W. *Z. Naturforsch.* **1987**, *42C*, 627.
- ²¹ Exemples de synthèse du noyau pipéridine par cyclisation utilisant la métathèse: a) Agami, C.; Couty, F.; Rabasso, N. *Tetrahedron* **2001**, *57*, 5393. b) Lee, K. L.; Goh, J. B.; Martin, S. F. *Tetrahedron Lett.* **2001**, *42*, 1635. c) Donds, H. A.; Balme, G.; Clique, B.; Grigg, R.; Hodgeson, A.; Morris, J.; Sridharan, V. *Tetrahedron Lett.* **2001**, *42*, 8673. d) Arisawa, M.; Theeraladanon, C.; Nishida, A.; Nakagawa, M. *Tetrahedron Lett.* **2001**, *42*, 8029. e) Kindeman, S. S.; van Maarseveen, J. H.; Schoemaker, H. E.; Hiemstra, H.; Rutjes, F. P. J. T. *Org. Lett.* **2001**, *3*, 2045.
- ²² a) Holub, N.; Neidholfer, J.; Blechert, S. *Org. Lett.* **2005**, *7*, 1227. b) Voigtmann, U.; Blechert, S. *Synthesis* **2000**, 893.
- ²³ Nguyen, S. T.; Johnson, L. K.; Grubbs, R. H.; Ziller, J. W. *J. Am. Chem. Soc.* **1992**, *114*, 3974.
- ²⁴ Isolation: Spande, T. F.; Poonam, J.; Garaffo, H. M.; Pannell, L. K.; Yeh, H. J. C.; Daly, J. W. *J. Nat. Prod.* **1999**, *62*, 5.
- ²⁵ Rousset, C. J.; Swanson, D. R.; Lamaty, F.; Negishi, E. *Tetrahedron Lett.* **1989**, *38*, 5105.
- ²⁶ Kobayashi, S.; Komiyama, S.; Ishitani, H. *Angew. Chem. Int. Ed.* **1998**, *37*, 979.
- ²⁷ Yao, S.; Johannsen, M.; Hazell, R. G.; Jørgensen, K. A. *Angew. Chem. Int. Ed.* **1998**, *37*, 3121.
- ²⁸ Yamashita, Y.; Mizuki, Y.; Kobayashi, S. *Tetrahedron Lett.* **2005**, *46*, 1803.
- ²⁹ a) Touré, B. B.; Hall, D. G. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2004**, *43*, 2001. b) Touré, B. B.; Hall, D. G. *J. Org. Chem.* **2004**, *69*, 8429. c) Touré, B. B.; Hoveyda, H. R.; Taylor, J.; Ulaczyk-Lesanko, A.; Hall, D. G. *Chem. Eur. J.* **2003**, *9*, 466. d) Taylor, J.; Hall, D. G. *Org. Lett.* **2000**, *2*, 3715.

-
- ³⁰ Waldner, A. *Tetrahedron Lett.* **1989**, *30*, 3061.
- ³¹ Shintani, R.; Tokunaga, N.; Doi, H.; Hayashi, T. *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, *126*, 6340.
- ³² Shu, C.; Liebeskind, L. S. *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, *125*, 2878.
- ³³ Revue récente sur les complexes stoechiométriques π -allyle de molybdène: Li, C.-L.; Liu, R.-S. *Chem. Rev.* **2000**, *100*, 3127.
- ³⁴ Shu, C.; Alcudia, A.; Yin, J.; Liebeskind, L. S. *J. Am. Chem. Soc.* **2001**, *123*, 12477.
- ³⁵ Daly, J. W.; Myers, C. W.; Whittaker, N. *Toxicon* **1987**, *25*, 1023.
- ³⁶ Hootele, S. M.; Hootele, C. *J. Nat. Prod.* **2000**, *63*, 762.
- ³⁷ a) Tamura, Y.; Ikeda, M. *Adv. Heterocycl. Chem.* **1981**, *29*, 71. b) Timpe, H. J. *Adv. Heterocycl. Chem.* **1974**, *17*, 213.
- ³⁸ Epsztajn, J.; Lunt, E.; Katritzky, A. R. *Tetrahedron* **1970**, *26*, 1665.
- ³⁹ Sasaki, T.; Kanematsu, K.; Kakehi, A. *Tetrahedron* **1972**, *28*, 1469.
- ⁴⁰ a) Kakehi, A.; Ito, S.; Manabe, T. *J. Org. Chem.* **1975**, *40*, 544. b) Kakehi, A.; Ito, S.; Manabe, T.; Amano, H.; Shimaoka, Y. *J. Org. Chem.* **1976**, *41*, 2739.
- ⁴¹ Kakehi, A.; Ito, S.; Manabe, T.; Maeda, T.; Imai, K. *J. Org. Chem.* **1977**, *42*, 2514.
- ⁴² Kakehi, A.; Ito, S. *J. Org. Chem.* **1974**, *39*, 1542.
- ⁴³ Sasaki, T.; Kanematsu, K.; Kakehi, A. *J. Org. Chem.* **1971**, *36*, 2451.
- ⁴⁴ Kascheres, A.; Marchi Jr., D. *J. Org. Chem.* **1975**, *40*, 2985.
- ⁴⁵ Kascheres, A.; Marchi Jr., D.; Rodrigues, J. A. R. *J. Org. Chem.* **1978**, *43*, 2892.
- ⁴⁶ Snieckus, V.; Kan, G. *Tetrahedron Lett.* **1970**, *11*, 2267.
- ⁴⁷ Huisgen, R.; Grashey, R.; Krishke, R. *Tetrahedron Lett.* **1962**, *3*, 387.
- ⁴⁸ a) Krischke, R.; Grashey, R.; Huisgen, R. *Justus Liebigs Ann. Chem.* **1977**, 498. b) Arriau, J.; Deschamps, J.; Duke, J. R. C.; Epsztajn, J.; Katritzky, A. R.; Lunt, E.; Mitchell, J. W.; Rizvi, S. Q. A.; Roch, G. *Tetrahedron Lett.* **1974**, *15*, 3865.
- ⁴⁹ Potts, K. T.; Youzwak, H. P.; Zurawel, S. J. *J. Org. Chem.* **1980**, *45*, 90.
- ⁵⁰ Sasaki, T.; Kanematsu, K.; Yukimoto, Y. *J. Chem. Soc. C* **1970**, 481.
- ⁵¹ Boeckelheide, V.; Fedoruk, N. A. *J. Org. Chem.* **1968**, *33*, 2062.
- ⁵² Kakehi, A.; Ito, S.; Ishida, F.; Tominaga, Y. *J. Org. Chem.* **1997**, *62*, 7788.

-
- ⁵³ Yamashita, Y.; Masumura, M. *Tetrahedron Lett.* **1979**, *20*, 1765.
- ⁵⁴ Messmer, A.; Kövér, P.; Riedl, Z.; Gömöry, A.; Hajos, G. *Tetrahedron* **2002**, *58*, 3613.
- ⁵⁵ Barker, M. W.; McHenry, W. E. *J. Org. Chem.* **1979**, *44*, 1175.
- ⁵⁶ a) Valenciano, J.; Sanchez-Pavon, E.; Cuadro, A. M.; Vaquero, J. J.; Alvarez-Builla, J. *J. Org. Chem.* **2001**, *66*, 8528. b) Valenciano, J.; Cuadro, A. M.; Vaquero, J. J.; Alvarez-Builla, J.; Palmeiro, R.; Castano, O. *J. Org. Chem.* **1999**, *64*, 9001. c) Valenciano, J.; Cuadro, A. M.; Vaquero, J. J.; Alvarez-Builla, J. *Tetrahedron Lett.* **1999**, *40*, 763.
- ⁵⁷ a) Tamura, Y.; Tsujimoto, N.; Ikeda, M. *Chem. Commun.* **1971**, 310. b) Tamura, Y.; Tsujimoto, N.; Sumida, Y.; Ikeda, M. *Tetrahedron* **1971**, *27*, 21.
- ⁵⁸ Dimroth, K.; Arnoldy, G.; von Eicken, S.; Schiffler, G. *Justus Liebigs Ann. Chem.* **1957**, *604*, 221.
- ⁵⁹ a) Balasubramanian, A.; McIntosh, J. M.; Snieckus, V. *J. Org. Chem.* **1970**, *35*, 433. b) Frankowski, A.; Streith, J. *Tetrahedron* **1977**, *33*, 427. c) Fritz, H.; Gleiter, R.; Nastasi, M.; Schuppiser, J.-L.; Streith, J. *Helv. Chim. Acta* **1978**, *61*, 2887. d) Tamura, Y.; Miki, Y.; Ikeda, M. *J. Heterocycl. Chem.* **1972**, *10*, 447. e) Streith, J.; Cassal, J.-M. *Tetrahedron Lett.* **1968**, *9*, 4541. f) Streith, J.; Schuppiser, J.-L. *Tetrahedron Lett.* **1976**, *17*, 4859.
- ⁶⁰ a) Streith, J.; Luttringer, T. P.; Nastasi, M. *J. Org. Chem.* **1971**, *36*, 2962. b) Kan, G.; Thomas, M. T.; Snieckus, V. *Chem. Commun.* **1971**, 1022. c) Streith, J.; Cassal, J. M. *Angew. Chem., Int. Ed. Engl.* **1968**, *7*, 129. d) Snieckus, V. *Chem. Commun.* **1969**, 831. e) Carty, A. J.; Kan, G.; Madden, D. P.; Snieckus, V.; Stanton, M.; Birchall, T. *J. Organomet. Chem.* **1971**, *32*, 241.
- ⁶¹ a) Sasaki, T.; Kanematsu, K.; Kakehi, A.; Ichikawa, I.; Hayakawa, K. *J. Org. Chem.* **1970**, *34*, 426. b) Sasaki, T.; Kanematsu, K.; Kakehi, A. *Chem. Commun.* **1969**, 432. c) Streith, J.; Cassal, J.-M. *Bull. Soc. Chim. Fr.* **1969**, 2175. d) Streith, J.; Blind, A.; Cassal, J.-M.; Sigwalt, C. *Bull. Soc. Chim. Fr.* **1969**, 948. e) Nastasi, M.; Streith, J. *Bull. Soc. Chim. Fr.* **1972**, 630. f) Allmann, R.; Frankowski, A.; Streith, J. *Tetrahedron* **1972**, *28*, 581. g) Tsuchiya, T.; Arai, H.; Hasegawa, H.; Igeta, H. *Chem. Pharm. Bull.* **1979**, *25*, 2749. h) Tsuchiya, T.; Kurita, J.; Kojima, H. *Chem. Commun.* **1980**, 444.

-
- ⁶² Abramovitch, R. A.; Takaya, T. *J. Org. Chem.* **1973**, *38*, 3311.
- ⁶³ a) Streith, J. *Heterocycles* **1977**, *6*, 2021. b) Streith, J. *Pure Appl. Chem.* **1977**, *49*, 305. c) Kwart, H.; Benko, D. A.; Streith, J.; Harris, D. J.; Schuppiser, J. L. *J. Am. Chem. Soc.* **1978**, *100*, 6501. d) Kwart, H.; Benko, D. A.; Streith, J.; Schuppiser, J. L. *J. Am. Chem. Soc.* **1978**, *100*, 6502.
- ⁶⁴ Nastassi, M.; Strub, H.; Streith, J. *Tetrahedron Lett.* **1976**, *17*, 4719.
- ⁶⁵ Sasaki, T.; Kanematsu, K.; Kakehi, A.; Ichikawa, I.; Hayakawa, K. *J. Org. Chem.* **1970**, *35*, 426.
- ⁶⁶ Abramovitch, R. A.; Takaya, T. *J. Org. Chem.* **1972**, *37*, 2022.
- ⁶⁷ Schneider, W.; Seebach, F. *Chem. Ber.* **1921**, *54*, 2285.
- ⁶⁸ Tamura, Y.; Miki, Y.; Honda, T.; Ikeda, M. *J. Heterocycl. Chem.* **1972**, *9*, 865.
- ⁶⁹ a) Okamoto, T.; Hirobe, M.; Yamazaki, T. *Chem. Pharm. Bull.* **1966**, *14*, 512. b) Huisgen, R.; Grashey, R.; Krischke, R. *Justus Liebigs Ann. Chem.* **1977**, 506. c) Sasaki, T.; Kanematsu, K.; Kakehi, A.; Ichikawa, I.; Hayakawa, K. *J. Org. Chem.* **1970**, *35*, 426. d) Balasubramanian, A.; McIntosh, J. M.; Snieckus, V. *J. Org. Chem.* **1970**, *35*, 433. e) Okamoto, T.; Hirobe, M.; Ohsawa, A. *Chem. Pharm. Bull.* **1966**, *14*, 518. f) Lown, J. W.; Matsumoto, K. *Can. J. Chem.* **1972**, *50*, 584.
- ⁷⁰ a) Ikeda, M.; Kato, S.; Sumida, Y.; Tamura, Y. *Org. Mass. Spectrum* **1971**, *5*, 1383.
- ⁷¹ a) Tamura, Y.; Tsujimoto, N.; Ikeda, M. *Chem. Commun.* **1971**, 310. b) Tamura, Y.; Tsujimoto, N.; Sumida, Y.; Ikeda, M. *Tetrahedron* **1971**, *28*, 21. c) Sasaki, T.; Kanematsu, K.; Kakehi, A. *J. Org. Chem.* **1972**, *36*, 3106. d) Sasaki, T.; Kanematsu, K.; Kakehi, A. *Tetrahedron Lett.* **1972**, 5245.
- ⁷² Voir référence 48a.
- ⁷³ a) Kakehi, A.; Ito, S.; Uchiyama, K.; Konno, Y. *Chem. Lett.* **1976**, 413. b) Kakehi, A.; Ito, S.; Uchiyama, K.; Konno, Y.; Kondo, K. *J. Org. Chem.* **1977**, *42*, 443.
- ⁷⁴ Banks, R. E.; Hitchen, S. M. *J. Fluorine Chem.* **1978**, *12*, 159.
- ⁷⁵ a) Gösl, R.; Meuwsen, A. *Chem. Ber.* **1959**, *92*, 2521. b) Gösl, R.; Meuwsen, A. *Org. Synth.* **1963**, *43*, 1. c) Wallace, R. G. *Aldrichimica Acta* **1980**, *13*, 3.

-
- ⁷⁶ Tamura, Y.; Minamikawa, J.; Ikeda, M. *Synthesis*, **1977**, 1.
- ⁷⁷ Ning, R. Y., *Chem. Eng. News*, Dec. 17, **1973**.
- ⁷⁸ Tamura, Y.; Minamikawa, J.; Sumoto, K.; Fujii, S.; Ikeda, M. *J. Org. Chem.* **1973**, *38*, 1239.
- ⁷⁹ Yamamoto, F.; Oae, S. *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **1975**, *48*, 77.
- ⁸⁰ Carpino, L. A.; Giza, C. A.; Carpino, B. A. *J. Am. Chem. Soc.* **1959**, *81*, 955.
- ⁸¹ a) Zinner, G. *Arch. Pharm. (Weinheim)* **1960**, *293*, 42. b) Zinner, G. *Arch. Pharm. (Weinheim)* **1970**, *303*, 317.
- ⁸² Klötzer, W.; Baldinger, H.; Karpitschka, E. M.; Knoflach, J. *Synthesis* **1982**, 592.
- ⁸³ a) Harger, M. J. P. *Chem. Commun.* **1979**, 768. b) Kreuzkamp, N.; Schindler, H. *Arch. Pharm. (Weinheim)* **1960**, *293*, 296.
- ⁸⁴ La déficience électronique totale à la position 2 du pyridinium est de +0.241 alors qu'en position 4, elle est de +0.165. Voir : Fleming, I. *Frontier Orbitals and Organic Chemical Reactions*; John Wiley & Sons: New York, 1976, page 66.
- ⁸⁵ Une analyse de Hückel de la pyridine attribue un coefficient de -0.383 à la position 2 et de 0.454 à la position 4. Voir : Fleming, I. *Frontier Orbitals and Organic Chemical Reactions*; John Wiley & Sons: New York, 1976, page 67.
- ⁸⁶ Yamaguchi, R.; Nakazono, Y.; Matsuki, T.; Hata, E.-I.; Kawanisi, M. *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **1987**, *60*, 215.
- ⁸⁷ Comins, D. L.; Mantlo, N. B. *Tetrahedron Lett.* **1987**, *28*, 1987.
- ⁸⁸ Comins, D. L.; Myoung, Y. C. *J. Org. Chem.* **1990**, *55*, 292.
- ⁸⁹ Comins, D. L.; Hong, H.; Salvador, J. M. *J. Org. Chem.* **1991**, *56*, 7197.
- ⁹⁰ a) Comins, D. L.; Joseph, S. P.; Goehring, R. R. *J. Am. Chem. Soc.* **1994**, *116*, 4719. b) Comins, D. L.; Goehring, R. R.; Joseph, S. P.; O' Connor, S. *J. Org. Chem.* **1990**, *55*, 2574. Addition d'énolates de zinc sur ces sels de pyridinium : c) Comins, D. L.; Kuethe, J. T. *Org. Lett.* **2000**, *2*, 855. d) Comins, D. L.; Kuethe, J. T.; Hong, H.; Lakner, F. J. *J. Am. Chem. Soc.* **1999**, *121*, 2651. e) Comins, D. L.; Hong, H. *J. Am. Chem. Soc.* **1993**, *115*, 8851. f) Comins, D. L.; Hong, H. *J. Org. Chem.* **1993**, *58*, 5035.

-
- ⁹¹ Streith, J.; Boiron, A.; Sifferlen, T.; Strehler, C.; Tschamber, T. *Tetrahedron Lett.* **1994**, *35*, 3927.
- ⁹² a) Hoesl, C. E.; Maurus, M.; Pabel, J.; Polborn, K.; Wanner, H. T. *Tetrahedron* **2002**, *58*, 6757. b) Hoesl, C. E.; Pabel, J.; Polborn, K.; Wanner, K. T. *Heterocycles* **2002**, *58*, 383.
- ⁹³ a) Génisson, Y.; Marazano, C.; Das, B. C. *J. Org. Chem.* **1993**, *58*, 2052. b) Guilleateau-Bertin, B.; Compère, D.; Gil, L.; Marazano, C.; Das, B. C. *Eur. J. Org. Chem.* **2000**, 1391.
- ⁹⁴ Charette, A. B.; Grenon, M.; Lemire, A.; Pourashraf, M.; Martel, J. *J. Am. Chem. Soc.* **2001**, *123*, 11829.
- ⁹⁵ Ohsawa, A.; Hirobe, M.; Okamoto, T. *Yakugaku Zasshi* **1972**, *92*, 73.
- ⁹⁶ a) Schiess, P.; Monnier, C.; Ringele, P.; Sendi, E. *Helv. Chim. Acta* **1974**, *57*, 1676. b) Van Bergen, T. J.; Kellogg, R. M. *J. Org. Chem.* **1971**, *36*, 1705.
- ⁹⁷ a) Yeung, J. M.; Corleto, L. A.; Knaus, E. E. *J. Med. Chem.* **1982**, *25*, 191. b) Yeung, J. M.; Corleto, L. A.; Knaus, E. E. *J. Med. Chem.* **1982**, *25*, 720. (c) Knaus, E. E.; Redda, K. *J. Heterocycl. Chem.* **1976**, *13*, 1237.
- ⁹⁸ Holm, T. *Acta Chem. Scand.* **1991**, *45*, 276.
- ⁹⁹ Voir l'annexe 1 pour une analyse complète des données cristallographiques de la structure de **178e**.
- ¹⁰⁰ Rauk, A. *Orbital Interaction Theory of Organic Chemistry*, 2nd edition; John Wiley & Sons: New York, 2001, page 156.
- ¹⁰¹ Walling, C. *J. Am. Chem. Soc.* **1988**, *110*, 6846.
- ¹⁰² Silverman, G. S.; Rakita, P. E. *Handbook of Grignard reagents*; Marcel Dekker Inc.: New York, 1996, Chapitre 11.
- ¹⁰³ Voir l'annexe 2 pour une analyse complète des données cristallographiques de la structure de **182**.
- ¹⁰⁴ Zhu, X.-Q.; Wang, H.-Y.; Wang, J.-S.; Liu, Y.-C. *J. Org. Chem.* **2001**, *66*, 344.
- ¹⁰⁵ Silverman, G. S.; Rakita, P. E. *Handbook of Grignard reagents*; Marcel Dekker Inc.: New York, 1996, Chapitre 13.

-
- ¹⁰⁶ a) Abramovitch, R. A.; Coutts, R. T.; Smith, E. M. *J. Org. Chem.* **1972**, *37*, 3584. b) Abramovitch, R. A.; Smith, E. M.; Knaus, E. E.; Saha, M. *J. Org. Chem.* **1972**, *37*, 1690. c) Abramovitch, R. A.; Saha, M.; Smith, E. M.; Coutts, R. T. *J. Am. Chem. Soc.* **1967**, *89*, 1537.
- ¹⁰⁷ Aoyagi, Y.; Maeda, A.; Inoue, M.; Shiraishi, Y. S.; Fukui, Y.; Ohta, A. *Heterocycles* **1991**, *32*, 735.
- ¹⁰⁸ a) Dias, S. A.; Downs, A. W.; McWhinnie, W. R. *J. Chem. Soc., Dalton* **1975**, 162. b) Chia, L. Y.; Dias, S. A.; McWhinnie, W. R. *J. Inorg. Nucl. Chem.* **1976**, *38*, 1263.
- ¹⁰⁹ Molina, A.; de las Heras, M.; Martinez, Y.; Vaquero, J. J.; Garcia Navio, J. L.; Alvarez-Builla, J.; Gomez-Sal, P.; Torres, R. *Tetrahedron* **1997**, *53*, 6411.
- ¹¹⁰ Perderson, B. S.; Scheibye, S.; Clausen, K.; Lawesson, S.-O. *Bull. Soc. Chim. Belg.* **1978**, *87*, 293.
- ¹¹¹ Voir l'annexe 3 pour une analyse complète des données cristallographiques de la structure de **182**.
- ¹¹² a) Kohn, W.; Becke, A. D.; Parr, R. G. *J. Phys. Chem.* **1996**, *100*, 12974. b) Becke, A. D. *J. Chem. Phys.* **1993**, *98*, 5648. c) Les calculs inclus dans cette thèse ont été effectués à l'aide du logiciel suivant: Gaussian 03, Revision B.02, Frisch, M. J.; Trucks, G. W.; Schlegel, H. B.; Scuseria, G. E.; Robb, M. A.; Cheeseman, J. R.; Montgomery, Jr., J. A.; Vreven, T.; Kudin, K. N.; Burant, J. C.; Millam, J. M.; Iyengar, 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.; and Pople, J. A.; Gaussian, Inc., Pittsburgh PA, 2003.

¹¹³ En appliquant cette différence d'énergie à l'équation d'énergie libre [$\Delta G = -RT\ln(K_{\text{éq}})$], et en considérant que $K_{\text{éq}} = \text{cis-189}/\text{trans-189}$, nous obtenons le ratio 81:19. Voir l'annexe 4 pour les coordonnées complètes des géométries optimisées.

¹¹⁴ a) Trost, B.; Sato, T. *J. Am. Chem. Soc.* **1985**, *107*, 719. b) Trost, B.; Murayama, E. *J. Am. Chem. Soc.* **1981**, *103*, 6529. c) Kim, J.; Pau, J.; Caserio, M. *J. Org. Chem.* **1979**, *44*, 1544.

¹¹⁵ a) Brana, M. F.; Moran, M.; Pérez de Vega, M. J.; Pita-Romero, I. *J. Org. Chem.* **1996**, *61*, 1369. b) Brana, M. F.; Moran, M.; Pérez de Vega, M. J.; Pita-Romero, I. *Tetrahedron Lett.* **1994**, *35*, 8655. c) Krow, G. R.; Lee, Y. B.; Raghavachari, R.; Szczepanski, S. W. *Tetrahedron* **1991**, *47*, 8499. d) Yamaguchi, R.; Moriyasu, M.; Yoshioka, M.; Kawanisi, M. *J. Org. Chem.* **1988**, *53*, 3507. e) Yamaguchi, R.; Hata, E.; Matsuki, T.; Kawanisi, M. *J. Org. Chem.* **1987**, *52*, 2094. f) Krow, G. R.; Cannon, K. C.; Carey, J. T.; Lee, Y. B.; Szczepanski, S. W. *J. Heterocycl. Chem.* **1985**, *22*, 131. g) Yamaguchi, R.; Moriyasu, M.; Yoshioka, M.; Kawanisi, M. *J. Org. Chem.* **1985**, *50*, 287. h) Comins, D. L.; Brown, J. D. *Tetrahedron Lett.* **1984**, *25*, 3297. Voir aussi la référence 86.

¹¹⁶ Voir le chapitre 7 pour une discussion sur les additions sur des sels de pyridinium 3-substitués.

¹¹⁷ Voir la section 1.3.3 pour un aperçu des cycloadditions dipolaires 1,3 avec les ylures de *N*-iminopyridinium.

¹¹⁸ CRC Handbook of Chemistry and Physics, 75th Student's Edition, CRC Press Inc.: Boca Raton, 1994, page 9-67.

¹¹⁹ Alexakis, A.; Lensen, N.; Mangeney, P. *Tetrahedron Lett.* **1991**, *32*, 1171.

¹²⁰ Mazingo, R. *Org. Syntheses* **1955**, *Coll. Vol. III*, 181.

¹²¹ Troin, Y.; Diez, A.; Bettiol, J.-L.; Rubiralta, M. *Heterocycles* **1991**, *32*, 663.

¹²² Alexakis, A.; Lensen, N.; Tranchier, J.-P.; Mangeney, P.; Dupont-Feneau, J.; Declercq, J. P. *Synthesis* **1995**, 1038.

-
- ¹²³ La réduction d'un azoture en amine à l'aide de magnésium(0) dans le méthanol est rapportée: Maiti, S.N.; Spevak, P.; Reddy, A. V. N. *Synth. Comm.* **1988**, *18*, 1201.
- ¹²⁴ a) Leblanc, Y.; Zamboni, R.; Bernstein, M. A. *J. Org. Chem.* **1991**, *56*, 1971. b) Leblanc, Y.; Fitzsimmons, B. J. *Tetrahedron Lett.* **1989**, *30*, 2889.
- ¹²⁵ Revue: a) Williams, D. B. G.; Blan, K.; Caddy, J. *Org. Prep. Proc. Int.* **2001**, *33*, 565. b) Kobayashi, S.; Hirabayashi, R. *J. Am. Chem. Soc.* **1999**, *121*, 6942. c) Burk, M. J.; Feaster, J. E. *J. Am. Chem. Soc.* **1992**, *114*, 6266.
- ¹²⁶ Ding, H.; Friestad, G. K. *Org. Lett.* **2004**, *6*, 637.
- ¹²⁷ Denmark, S. E.; Nicaise, O.; Edwards, J. P. *J. Org. Chem.* **1990**, *55*, 6219.
- ¹²⁸ a) Pu, L.; Yu, H.-B. *Chem. Rev.* **2001**, *101*, 757. b) Knochel, P.; Singer, R. D. *Chem. Rev.* **1993**, *93*, 2117. c) Soai, K.; Niwa, S. *Chem. Rev.* **1992**, *92*, 833. d) Noyori, R.; Kitamura, M. *Angew. Chem., Int. Ed. Engl.* **1991**, *30*, 49.
- ¹²⁹ Kitamura, M.; Suga, S.; Kawai, K.; Noyori, R. *J. Am. Chem. Soc.* **1986**, *108*, 6071.
- ¹³⁰ a) Yoshioka, M.; Kawakita, T.; Ohno, M. *Tetrahedron Lett.* **1989**, *30*, 1657. b) Takahashi, H.; Kawakita, T.; Yoshioka, M.; Kobayashi, S.; Ohno, M. *Tetrahedron Lett.* **1989**, *30*, 7095. c) Takahashi, H.; Kawakita, T.; Ohno, M.; Yoshioka, M.; Kobayashi, S.; *Tetrahedron* **1992**, *48*, 5691. Revues sur la méthodologie: d) Knochel, P.; Perea, J.; Almena, J.; Jones, P. *Tetrahedron* **1998**, *54*, 8275. e) Knochel, P. *Synlett* **1995**, 393.
- ¹³¹ a) Feringa, B. L. *Acc. Chem. Res.* **2000**, *33*, 346. b) De Vries, A. H. M.; Meetsma, A.; Feringa, B. L. *Angew. Chem., Int. Ed. Engl.* **1996**, *35*, 2374.
- ¹³² Fujihara, H.; Nagai, K.; Tomioka, K. *J. Am. Chem. Soc.* **2000**, *122*, 12055.
- ¹³³ a) Fürstner, A.; Leitner, A.; Méndez, M.; Krause, H. *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, *124*, 13856. b) Fürstner, A.; Leitner, A. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2002**, *41*, 609.
- ¹³⁴ Marcoux, J.-F.; Marcotte, F.-A.; Wu, J.; Dormer, P. G.; Davies, I. W.; Hughes, D.; Reider, P. J. *J. Org. Chem.* **2001**, *66*, 4194.
- ¹³⁵ a) Douja, N.; Malacea, R.; Besson, M.; Pinel, C. *J. Mol. Cat. A* **2004**, *210*, 205. b) Douja, N.; Malacea, R.; Banciu, M.; Besson, M.; Pinel, C. *Tetrahedron Lett.* **2003**, *44*, 6991. c) Douja, N.; Besson, M.; Gallezot, P.; Pinel, C. *J. Mol. Cat. A* **2002**, *186*, 145.

-
- ¹³⁶ Solladié-Cavallo, A.; Marsol, C.; Yaakoub, M.; Azyat, K.; Klein, A.; Roje, M.; Suteu, C.; Freedman, T. B.; Cao, X.; Nafie, L. A. *J. Org. Chem.* **2003**, *68*, 7308.
- ¹³⁷ Glorius, F.; Spielkamp, N.; Holle, S.; Goddard, R.; Lehmann, C. W. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2004**, *43*, 2850.
- ¹³⁸ a) Laine, R. M.; Hum, G.; Wood, B. J.; Dawson, M. *Stud. Surf. Sci. Catal.* **1981**, *7*, 1478. b) Nasar, K.; Fache, F.; Lemaire, M.; Beziat, J.-C.; Besson, M.; Gallezot, P. *J. Mol. Catal.* **1994**, *87*, 107. c) Exl, C.; Ferstl, E.; Honig, H.; Rogi-Kohlenprath, R. *Chirality* **1995**, *7*, 211.
- ¹³⁹ Studer, M.; Wedemeyer-Exl, C.; Spindler, F.; Blaser, H.-U. *Monatsh. Chem.* **2000**, *131*, 1335.
- ¹⁴⁰ Raynor, S. A.; Thomas, J. M.; Raja, R.; Johnson, B. F. G.; Belle, R. G.; Mantle, M. D. *Chem. Commun.* **2000**, 1925.
- ¹⁴¹ Bianchini, C.; Barbara, P.; Scapacci, G.; Farnetti, E.; Graziani, M. *Organometallics* **1998**, *17*, 3308.
- ¹⁴² a) Lu, S.-M.; Han, P.-Y.; Zhou, Y.-G. *Adv. Synth. Catal.* **2004**, *346*, 909. b) Wang, W.-B.; Lu, S.-M.; Yang, P.-Y.; Han, P.-Y.; Zhou, Y.-G. *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, *125*, 10536.
- ¹⁴³ L'indice d'aromaticité de la pyridine est de 82% (par rapport à 100% pour le benzène).
Revue sur le sujet : Simkin, B. Y.; Minkin, V. I.; Glukhovtsev, M. N. *Adv. Heterocycl. Chem.* **1993**, *56*, 303.
- ¹⁴⁴ Revues récentes: a) Noyori, R.; Kitamura, M.; Ohkuma, T. *PNAS* **2004**, *101*, 5356. b) Studer, M.; Blaser, H.-U.; Exner, C. *Adv. Synth. Catal.* **2003**, *345*, 45. c) Blaser, H.-U.; Malan, C.; Pugin, B.; Spindler, F.; Steiner, H.; Studer, M. *Adv. Synth. Catal.* **2003**, *345*, 103. d) Crepy, K. V. L.; Imamoto, T. *Adv. Synth. Catal.* **2003**, *345*, 79. e) Sturm, T.; Weissensteiner, W.; Spindler, F. *Adv. Synth. Catal.* **2003**, *345*, 160. f) Genet, J.-P. *Acc. Chem. Res.* **2003**, *36*, 908.
- ¹⁴⁵ Noyori, R.; Takaya, H. *Acc. Chem. Res.* **1990**, *23*, 345.
- ¹⁴⁶ Burk, M. J.; Feaster, J. E. *J. Am. Chem. Soc.* **1992**, *114*, 6266.

-
- ¹⁴⁷ Dorta, R.; Brogini, D.; Stoop, R.; Rügger, H.; Splinder, F.; Togni, A. *Chem. Eur. J.* **2004**, *10*, 267.
- ¹⁴⁸ a) Blaser, H.-U. *Adv. Synth. Catal.* **2002**, *344*, 17. b) Blaser, H.-U.; Pugin, B.; Spindler, F.; Togni, A. *C. R. Chimie* **2002**, *5*, 379. c) Blaser, H.-U.; Splinder, F. *Top. Catal.* **1997**, *4*, 275.
- ¹⁴⁹ Chan, Y. N. C.; Osborn, J. A. *J. Am. Chem. Soc.* **1990**, *112*, 9400.
- ¹⁵⁰ Helmchen, G.; Pfaltz, A. *Acc. Chem. Res.* **2000**, *33*, 336.
- ¹⁵¹ a) End, N.; Stoessel, C.; Berens, U.; di Pietro, P.; Cozzi, P. G. *Tetrahedron: Asymmetry* **2004**, *15*, 2235. b) Cozzi, P. G.; Menges, F.; Kaiser, S. *Synlett* **2003**, 833.
- ¹⁵² Menges, F.; Neuburger, M.; Pfaltz, A. *Org. Lett.* **2002**, *4*, 4713.
- ¹⁵³ Cozzi, P. G.; Zimmermann, N.; Hilgraf, R.; Schaffner, S.; Pfaltz, A. *Adv. Synth. Catal.* **2001**, *343*, 450.
- ¹⁵⁴ Les forces de lien H-H, H-D et D-D sont de 436, 439 et 444 kJ/mol, respectivement. CRC Handbook of Chemistry and Physics, 75th Student's Edition, CRC Press Inc.: Boca Raton, 1994, pages 9-53 et 9-54.
- ¹⁵⁵ a) Smidt, S. P.; Pfaltz, A.; Martinez-Viviente, E.; Pregoson, P. S.; Albinati, A. *Organometallics* **2003**, *22*, 1000. (b) Chodosh, D. F.; Crabtree, R. H.; Felkin, H.; Morehouse, S.; Morris, G. E. *Inorg. Chem.* **1982**, *21*, 1307.
- ¹⁵⁶ a) Skaddan, M. B.; Yung, C. M.; Bergman, R. G. *Org. Lett.* **2004**, *6*, 11. b) Tellers, D. M.; Yung, C. M.; Arndtsen, B. A.; Adamson, D. R.; Bergman, R. G. *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, *124*, 1400. c) Klei, S. R.; Golden, J. T.; Burger, P.; Bergman, R. G. *J. Mol. Catal. A: Chem.* **2002**, *189*, 79. d) Klei, S. R.; Tilley, T. D.; Bergman, R. G. *Organometallics* **2002**, *21*, 4905. e) Klei, S. R.; Golden, J. T.; Tilley, T. D.; Bergman, R. G. *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, *124*, 2092. f) Golden, J. T.; Andersen, R. A.; Bergman, R. G. *J. Am. Chem. Soc.* **2001**, *123*, 5837. g) Tellers, D. M.; Bergman, R. G. *J. Am. Chem. Soc.* **2000**, *122*, 954. h) Alaimo, P. J.; Bergman, R. G. *Organometallics* **1999**, *18*, 2707. i) Arndtsen, B. A.; Bergman, R. G. *Science* **1995**, *270*, 1970. j) Burger, P.; Bergman, R. G. *J. Am. Chem. Soc.* **1993**, *115*, 10462.

-
- ¹⁵⁷ Lohrenz, J. C. W.; Jacobsen, H. *Angew. Chem., Int. Ed. Engl.* **1996**, *35*, 1305.
- ¹⁵⁸ Hou, D.-R.; Reibenspies, J.; Colacot, T. J.; Burgess, K. *Chem. Eur. J.* **2001**, *7*, 5391.
- ¹⁵⁹ Brown, J. M.; Derome, A. E.; Hughes, G. D.; Monaghan, P. K. *Aust. J. Chem.* **1992**, *45*, 143.
- ¹⁶⁰ Brandt, P.; Hedberg, C.; Andersson, P. *Chem. Eur. J.* **2003**, *9*, 339.
- ¹⁶¹ Sudo, A.; Saigo, K. *J. Org. Chem.* **1997**, *62*, 5508.
- ¹⁶² a) Fife, W. K. *Heterocycles* **1984**, *22*, 2373. b) Fife, W. K.; Boyer, B. D. *Heterocycles* **1984**, *22*, 1121. c) Fife, W. K. *J. Org. Chem.* **1983**, *48*, 1375.
- ¹⁶³ Sundberg, R. J.; Hamilton, G.; Trindle, C. *J. Org. Chem.* **1986**, *51*, 3672.
- ¹⁶⁴ Lemire, A.; Grenon, M.; Pourashraf, M.; Charette, A. B. *Org. Lett.* **2004**, *6*, 3517.
- ¹⁶⁵ Comins, D. L.; Abdullah, A. H. *J. Org. Chem.* **1982**, *47*, 4315.
- ¹⁶⁶ a) Itoh, T.; Hasegawa, H.; Nagata, K.; Okada, M.; Ohsawa, A. *Tetrahedron* **1994**, *50*, 13089. b) Yamaguchi, R.; Hata, E.-I.; Utimoto, K. *Tetrahedron Lett.* **1988**, *29*, 1785. Voir aussi les références 115d,g.
- ¹⁶⁷ a) Magnus, P.; Rodriguez-Lopez, J.; Mulholland, K.; Matthews, I. *Tetrahedron* **1993**, *49*, 8059. b) Magnus, P.; Rodriguez-Lopez, J.; Mulholland, K.; Matthews, I. *J. Am. Chem. Soc.* **1992**, *114*, 382.
- ¹⁶⁸ a) Abramovitch, R. A.; Poulton, G. A. *J. Chem. Soc. B* **1969**, 901. b) Abramovitch, R. A.; Helmer, F.; Liveris, M. *J. Org. Chem.* **1969**, *34*, 1730. c) Abramovitch, R. A.; Giam, C. S. *Can. J. Chem.* **1964**, *42*, 1627.
- ¹⁶⁹ Voir l'annexe 6 pour les coordonnées complètes des géométries optimisées des complexes de départ, états de transition et produits d'addition.
- ¹⁷⁰ a) Perdew, J. P.; Ernzerhof, M.; Burke, K. *J. Chem. Phys.* **1996**, *105*, 9982. b) Ernzerhof, M.; Scuseria, G. E. *J. Chem. Phys.* **1999**, *110*, 5029.
- ¹⁷¹ a) Moller C.; Plesset, M. S. *Phys. Rev.* **1934**, *46*, 618. b) Pople, J. A.; Binkley, J. S.; Seeger, R. *Int. J. Quantum Chem.* **1976**, *1*. c) Head-Gordon, M. *Mol. Phys.* **1999**, *96*, 673.
- ¹⁷² Krishnan R.; Pople, J. A. *Int. J. Quant. Chem.* **1978**, *14*, 91.

-
- ¹⁷³ a) Scuseria, G. E.; Schaefer III, H. F. *J. Chem. Phys.* **1989**, *90*, 3700. b) Scuseria, G. E.; Janssen, C. L.; Schaefer III, H. F. *J. Chem. Phys.* **1988**, *89*, 7382. c) Purvis, G. D.; Bartlett, R. J. *J. Chem. Phys.* **1982**, *76*, 1910. d) Cizek, J. *Adv. Chem. Phys.* **1969**, *14*, 35.
- ¹⁷⁴ a) Arduengo, A.; Harlow, R.; Kline, M. *J. Am. Chem. Soc.* **1991**, *113*, 361. b) Arduengo, A. *Acc. Chem. Res.* **1999**, *32*, 913.
- ¹⁷⁵ a) Viciu, M.; Kissling, R.; Stevens, E.; Nolan, S. P. *Org. Lett.* **2002**, *4*, 2229. b) Peris, E.; Loch, J.; Mata, J.; Crabtree, R. *Chem. Commun.* **2001**, 201. c) Huang, J.; Stevens, E.; Nolan, S. P. *J. Am. Chem. Soc.* **1999**, *121*, 2674.
- ¹⁷⁶ a) Hillier, A. C.; Grasa, G. A.; Viciu, M. S.; Lee, H. M.; Yang, C.; Nolan, S. P. *J. Organomet. Chem.* **2002**, *653*, 69. b) Herrmann, W. A. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2002**, *41*, 1290.
- ¹⁷⁷ Grubbs, R. H. *Tetrahedron* **2004**, *60*, 7117.
- ¹⁷⁸ Revues sur les carbènes *N*-hétérocycliques chiraux: a) César, V.; Bellemin-Lapponnaz, S.; Gade, L. H. *Chem. Soc. Rev.* **2004**, *33*, 619. b) Perry, M. C.; Burgess, K. *Tetrahedron: Asymmetry* **2003**, *14*, 951.
- ¹⁷⁹ a) Sellmann, D.; Prectel, W.; Knoch, F.; Moll, M. *Inorg. Chem.* **1993**, *32*, 538. b) Sellmann, D.; Allmann, C.; Heinemann, F.; Knoch, F.; Sutter, J. *J. Organomet. Chem.* **1997**, *541*, 291.
- ¹⁸⁰ Gründemann, S.; Albrecht, M.; Loch, J. A.; Faller, J. W.; Crabtree, R. H. *Organometallics* **2001**, *20*, 5485.
- ¹⁸¹ Aihara, H.; Matsuo, T.; Kawaguchi, H. *Chem. Commun.* **2003**, 2204.
- ¹⁸² Arnold, P. L.; Scarisbrick, A. C.; Blake, A. J.; Wilson, C. *Chem. Commun.* **2001**, 2340.
- ¹⁸³ Arnold, P. L.; Scarisbrick, A. C. *Organometallics* **2004**, *23*, 2519.
- ¹⁸⁴ Arnold, P. L.; Rodden, M.; Wilson, C. *Chem. Commun.* **2005**, 1743.
- ¹⁸⁵ Arnold, P. L.; Mungur, S. A.; Blake, A. J.; Wilson, C. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2003**, *42*, 5981.
- ¹⁸⁶ Mungur, S. A.; Liddle, S. T.; Wilson, C.; Sarsfield, M. J.; Arnold, P. L. *Chem. Commun.* **2004**, 2738.

-
- ¹⁸⁷ Mas-Marzá, E.; Poyatos, M.; Sanaú, M.; Peris, E. *Organometallics* **2004**, *23*, 323.
- ¹⁸⁸ Ketz, B. E.; Cole, A. P.; Waymouth, R. M. *Organometallics* **2004**, *23*, 2835.
- ¹⁸⁹ Waltman, A. W.; Grubbs, R. H. *Organometallics* **2004**, *23*, 3105.
- ¹⁹⁰ a) Van Veldhuizen, J. J.; Garber, S. B.; Kingsbury, J. S.; Hoveyda, A. H. *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, *124*, 4954. b) Van Veldhuizen, J. J.; Gillingham, D. G.; Garber, S. B.; Kataoka, O.; Hoveyda, A. H. *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, *125*, 12502.
- ¹⁹¹ Larsen, A. O.; Leu, W.; Oberhuber, C. N.; Campbell, J. E.; Hoveyda, A. H. *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, *126*, 11130.
- ¹⁹² Van Veldhuizen, J. J.; Campbell, J. E.; Guidici, R. E.; Hoveyda, A. H. *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, *127*, 6877.
- ¹⁹³ Arnold, P. L.; Rodden, M.; Davis, K. M.; Scarisbrick, A. C.; Blake, A. J.; Wilson, C. *Chem. Commun.* **2004**, 1612.
- ¹⁹⁴ Clavier, H.; Coutable, L.; Guillemin, J.-C.; Mauduit, M. *Tetrahedron: Asymmetry* **2005**, *16*, 921.
- ¹⁹⁵ Utilisations récentes des ylures de *N*-iminoimidazolium: a) de las Heras, M. A.; Vaquero, J. J.; Garcia Navio, J. L.; Alvarez-Builla, J. *J. Org. Chem.* **1996**, *61*, 9009. b) de las Heras, M. A.; Vaquero, J. J.; Garcia Navio, J. L.; Alvarez-Builla, J. *Tetrahedron* **1996**, *45*, 14297. c) Martinez, Y.; de las Heras, M. A.; Vaquero, J. J.; Garcia Navio, J. L.; Alvarez-Builla, J. *Tetrahedron Lett.* **1995**, *36*, 8513. d) de las Heras, M. A.; Molina, A.; Vaquero, J. J.; Garcia Navio, J. L.; Alvarez-Builla, J. *J. Org. Chem.* **1993**, *58*, 5862. Voir aussi référence 109.
- ¹⁹⁶ Voir l'annexe 7 pour une analyse complète des données cristallographiques de la structure de **349**.
- ¹⁹⁷ Voir l'annexe 8 pour une analyse complète des données cristallographiques de la structure de **350**.
- ¹⁹⁸ Still, W. C.; Kahn, M.; Mitra, A. *J. Org. Chem.* **1978**, *43*, 2923

¹⁹⁹ a) Blackmond, D. G.; Lightfoot, A.; Pfaltz, A.; Rosner, T.; Schnider, P.; Zimmermann, N. *Chirality* **2000**, *12*, 442. b) Lightfoot, A.; Schnider, P.; Pfaltz, A. *Angew. Chem. Int. Ed.* **1998**, *37*, 2897.

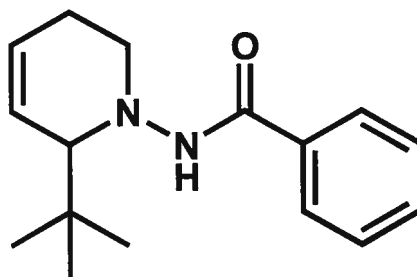
²⁰⁰ Koch, G.; Lloyd-Jones, G. C.; Loiseleur, O.; Pfaltz, A.; Prétôt, R.; Schaffner, S.; Schnider, P.; von Matt, P. *Recl. Trav. Chim. Pays-Bas* **1995**, *114*, 206.

²⁰¹ Ahn, K. H.; Cho, C.-W.; Baek, H.-H.; Park, J.; Lee, S. *J. Org. Chem.* **1996**, *61*, 4937.

²⁰² Blankenstein, J.; Pfaltz, A. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2001**, *40*, 4445.

Annexe 1

Analyse cristallographique complète
pour la structure de **178e**



(CHAR70)

Acta Cryst. (1999). C55, 000-000

CHAR70

ANDRÉ B. CHARETTE, CLAUDE LEGAULT AND FRANCINE BÉLANGER-GARIÉPY

Département de Chimie, Université de Montréal, C.P. 6128, Succ. Centre-ville, Montréal, Québec, Canada H3C 3J7. E-mail: [REDACTED]

Abstract

resume

Comment

comment

Experimental

Synthesis was carried out by reaction of ...

Crystal data

$C_{16}H_{22}N_2O$

$M_r = 258.356$

Orthorhombic

$Pca2_1$

$a = 8.849(3) \text{ \AA}$

$b = 17.062(15) \text{ \AA}$

$c = 9.952(8) \text{ \AA}$

$V = 1502.6(19) \text{ \AA}^3$

$Z = 4$

$D_x = 1.1421 \text{ Mg m}^{-3}$

D_m not measured

Cu $K\alpha$ radiation

$\lambda = 1.54056 \text{ \AA}$

Cell parameters from 25 reflections

$\theta = 10.00\text{--}22.00^\circ$

$\mu = 0.560 \text{ mm}^{-1}$

$T = 293(2) \text{ K}$

Block

Colourless

$0.68 \times 0.17 \times 0.11 \text{ mm}$

Crystal source: synthesized by the authors,
see text

Data collection

Nonius CAD-4 diffractometer

ω scan

Absorption correction:

by integration ABSORP in *NRCVAX*

(Gabe *et al.* 1989)

$T_{\min} = 0.7775$, $T_{\max} = 0.9487$

13242 measured reflections

2853 independent reflections

1864 reflections with

$>2\sigma(I)$

Refinement

Refinement on F^2

$R[F^2 > 2\sigma(F^2)] = 0.0977$

$wR(F^2) = 0.2242$

$S = 1.105$

2853 reflections

176 parameters

H-atom parameters constrained

$w = 1/[\sigma^2(F_o^2) + (0.1479P)^2]$

where $P = (F_o^2 + 2F_c^2)/3$

$(\Delta/\sigma)_{\max} = 0.000$

$R_{\text{int}} = 0.136$

$\theta_{\max} = 69.85^\circ$

$h = -10 \rightarrow 10$

$k = -20 \rightarrow 20$

$l = -12 \rightarrow 12$

5 standard reflections

frequency: 60 min

intensity decay: 6.1%

$\Delta\rho_{\max} = 0.205 \text{ e } \text{\AA}^{-3}$

$\Delta\rho_{\min} = -0.154 \text{ e } \text{\AA}^{-3}$

Extinction correction: *SHELXL96* (Sheldrick, 1996)

Extinction coefficient: 0.0030 (9)

Scattering factors from *International Tables for Crystallography* (Vol. C)

Absolute structure: Flack (1983)

Flack parameter = -0.7 (8)

Table 1. Selected geometric parameters (\AA , $^\circ$)

N11—N21	1.421 (5)	C17—C20	1.522 (8)
N11—C16	1.472 (6)	N21—C22	1.338 (5)
N11—C12	1.488 (6)	C22—O22	1.219 (5)
C12—C13	1.509 (7)	C22—C23	1.507 (6)
C12—C17	1.563 (7)	C23—C28	1.380 (6)
C13—C14	1.302 (9)	C23—C24	1.396 (6)
C14—C15	1.477 (10)	C24—C25	1.387 (7)
C15—C16	1.504 (7)	C25—C26	1.371 (8)
C17—C18	1.520 (7)	C26—C27	1.370 (7)
C17—C19	1.522 (9)	C27—C28	1.392 (6)

N21—N11—C16	108.2 (3)	C19—C17—C12	110.1 (5)
N21—N11—C12	109.9 (3)	C20—C17—C12	109.9 (4)
C16—N11—C12	115.9 (4)	C22—N21—N11	119.7 (3)
N11—C12—C13	110.6 (4)	O22—C22—N21	124.0 (4)
N11—C12—C17	110.5 (4)	O22—C22—C23	120.5 (4)
C13—C12—C17	110.7 (4)	N21—C22—C23	115.5 (3)
C14—C13—C12	125.4 (6)	C28—C23—C24	119.5 (4)
C13—C14—C15	120.5 (5)	C28—C23—C22	123.8 (4)
C14—C15—C16	107.8 (5)	C24—C23—C22	116.6 (4)
N11—C16—C15	109.6 (4)	C25—C24—C23	120.0 (4)
C18—C17—C19	108.5 (5)	C26—C25—C24	120.2 (5)
C18—C17—C20	109.8 (5)	C27—C26—C25	119.8 (5)
C19—C17—C20	109.0 (5)	C26—C27—C28	121.2 (5)
C18—C17—C12	109.5 (4)	C23—C28—C27	119.3 (4)
N21—N11—C12—C13	-142.7 (4)	C16—N11—N21—C22	95.9 (5)
C16—N11—C12—C13	-19.6 (6)	C12—N11—N21—C22	-136.5 (4)
N21—N11—C12—C17	94.4 (4)	N11—N21—C22—O22	4.4 (7)
C16—N11—C12—C17	-142.5 (4)	N11—N21—C22—C23	-173.8 (3)
N11—C12—C13—C14	-12.0 (9)	O22—C22—C23—C28	162.2 (4)
C17—C12—C13—C14	110.8 (8)	N21—C22—C23—C28	-19.5 (6)
C12—C13—C14—C15	5.0 (11)	O22—C22—C23—C24	-18.0 (6)
C13—C14—C15—C16	31.4 (9)	N21—C22—C23—C24	160.3 (4)
N21—N11—C16—C15	180.0 (4)	C28—C23—C24—C25	1.0 (7)
C12—N11—C16—C15	56.0 (6)	C22—C23—C24—C25	-178.8 (4)
C14—C15—C16—N11	-59.9 (6)	C23—C24—C25—C26	-0.5 (7)
N11—C12—C17—C18	-59.3 (5)	C24—C25—C26—C27	-0.7 (8)
C13—C12—C17—C18	177.9 (5)	C25—C26—C27—C28	1.4 (8)
N11—C12—C17—C19	-178.5 (4)	C24—C23—C28—C27	-0.4 (7)
C13—C12—C17—C19	58.7 (6)	C22—C23—C28—C27	179.4 (4)
N11—C12—C17—C20	61.4 (6)	C26—C27—C28—C23	-0.8 (8)
C13—C12—C17—C20	-61.4 (6)		

Table 2. *Hydrogen-bonding geometry* (\AA , $^\circ$)

$D-H \cdots A$	$D-H$	$H \cdots A$	$D \cdots A$	$D-H \cdots A$
N21—H21 \cdots O22 ⁱ	0.86	2.09	2.900 (5)	156.7

Symmetry codes: (i) $\frac{3}{2} - x, y, z - \frac{1}{2}$.

Data collection: CAD-4 software (Enraf-Nonius, 1989). Cell refinement: CAD-4 software (Enraf-Nonius, 1989). Data reduction: NRC-2, NRC-2A (Ahmed *et al.* 1973). Program(s) used to solve structure: *SHELXS97* (Sheldrick, 1997). Program(s) used to refine structure: *SHELXL96* (Sheldrick, 1996). Molecular graphics: *SHELXTL* (Bruker, 1997). Software used to prepare material for publication: *SHELXL96* (Sheldrick, 1996).

The financial supports of the Natural Sciences and Engineering Research Council of Canada and the Fonds FCAR du Ministère de l'Éducation du Québec are gratefully acknowledged.

Supplementary data for this paper are available from the IUCr electronic archives (Reference: PRINTCIF). Services for accessing these data are described at the back of the journal.

References

- Ahmed, F. R., Hall, S. R., Pippy, M. E. & Huber, C. P. (1973). NRC Crystallographic Computer Programs for the IBM/360. Accession Nos. 133–147 in *J. Appl. Cryst.* **6**, 309–346.
- Enraf-Nonius (1989). CAD-4 Software. Version 5.0. Enraf-Nonius, Delft, The Netherlands.
- Flack, H. D. (1983). *Acta Cryst.* **A39**, 876–881.
- Flack, H. D. & Schwarzenbach, D. (1988). *Acta Cryst.* **A44**, 499–506.
- Gabe, E. J., Le Page, Y., Charland, J.-P., Lee, F. L. & White, P. S. (1989). *J. Appl. Cryst.* **22**, 384–387.
- International Tables for Crystallography* (1992). Vol. C. Tables 4.2.6.8 and 6.1.1. 4, Dordrecht: Kluwer Academic Publishers.
- Sheldrick, G. M. (1997). *SHELXS97*. Program for the Solution of Crystal Structures. University of Gottingen, Germany.
- Sheldrick, G. M. (1996). *SHELXL96*. Program for the Refinement of Crystal Structures. University of Göttingen, Germany.
- SHELXTL* (1997) Release 5.10; The Complete Software Package for Single Crystal Structure Determination, Bruker AXS Inc., Madison, WI 53719–1173.
- Spek, A. L. (1995). *PLATON*, Molecular Geometry Program, July 1995 version, University of Utrecht, Utrecht, Holland.

Fig. 1 *ORTEP* (*SHELXTL* (1997)) drawing of the molecule. Ellipsoids correspond to 40% probability.

Space group confirmed by *PLATON* program (Spek, 1995). Data reduction performed using a locally modified version of the NRC-2 program (Ahmed *et al.* 1973). The structure was solved by direct method using *SHELXS97* (Sheldrick, 1997) and difmap synthesis using *SHELXTL* (Sheldrick, 1997) and *SHELXL96* (Sheldrick, 1996). All non-H atoms anisotropic, H atoms isotropic. H atoms constrained to the parent site using a riding model; *SHELXL96* defaults, C—H 0.93 to 0.98 and N—H 0.86 Å. The isotropic factors, U_{iso} , were adjusted to 50% higher value of the parent site (methyl, NH) and 20% higher (others). A final verification of possible voids was performed using the VOID routine of the *PLATON* program (Spek, 1995).

Data collection: CAD-4 software (Enraf-Nonius, 1989). Cell refinement: CAD-4 software (Enraf-Nonius, 1989). Data reduction: NRC-2, NRC-2A (Ahmed *et al.* 1973). Program(s) used to solve structure: *SHELXS97* (Sheldrick, 1997). Program(s) used to refine structure: *SHELXL96* (Sheldrick, 1996). Molecular graphics: *SHELXTL* (Bruker, 1997). Software used to prepare material for publication: *SHELXL96* (Sheldrick, 1996).

Supplementary data

The tables of data shown below are not normally printed in *Acta Cryst. Section C* but the data will be available electronically *via* the online contents pages at

<http://journals.iucr.org/c/journalhomepage.html>

Specific tables may be included in the printed manuscript at the discretion of the Co-editor. If you wish to include any of the following tables in your paper, please state which tables are required in the _publ.contact.letter field of the CIF. In the case of tables of atomic coordinates, please state whether you wish the coordinates of any H atoms to be included.

Table S1. Fractional atomic coordinates and equivalent isotropic displacement parameters (\AA^2)

$$U_{\text{eq}} = (1/3)\sum_i \sum_j U^{ij} a^i a^j a_i \cdot a_j.$$

	<i>x</i>	<i>y</i>	<i>z</i>	U_{eq}
N11	0.5863 (4)	0.7519 (2)	0.1508 (4)	0.0466 (9)
C12	0.5715 (6)	0.6766 (3)	0.0765 (5)	0.0502 (11)
H12	0.6277	0.6811	-0.0081	0.060
C13	0.4081 (7)	0.6603 (4)	0.0436 (8)	0.0813 (19)
H13	0.3882	0.6201	-0.0172	0.098
C14	0.2926 (7)	0.6976 (4)	0.0932 (8)	0.085 (2)
H14	0.1952	0.6810	0.0728	0.102
C15	0.3152 (5)	0.7661 (4)	0.1818 (7)	0.0759 (18)
H15A	0.3233	0.7493	0.2746	0.091
H15B	0.2301	0.8017	0.1742	0.091
C16	0.4582 (5)	0.8065 (3)	0.1386 (6)	0.0579 (13)
H16A	0.4488	0.8238	0.0462	0.070
H16B	0.4757	0.8521	0.1945	0.070
C17	0.6410 (6)	0.6077 (3)	0.1597 (5)	0.0610 (13)
C18	0.8070 (6)	0.6244 (4)	0.1867 (7)	0.0702 (16)
H18A	0.8581	0.6340	0.1032	0.105
H18B	0.8519	0.5800	0.2306	0.105
H18C	0.8159	0.6697	0.2434	0.105
C19	0.6291 (8)	0.5314 (4)	0.0813 (9)	0.093 (2)
H19A	0.5246	0.5182	0.0688	0.139
H19B	0.6785	0.4903	0.1303	0.139
H19C	0.6768	0.5376	-0.0047	0.139
C20	0.5567 (7)	0.5989 (4)	0.2922 (7)	0.0816 (19)
H20A	0.5955	0.5543	0.3400	0.122
H20B	0.4510	0.5914	0.2747	0.122
H20C	0.5706	0.6452	0.3454	0.122
N21	0.7195 (4)	0.7917 (2)	0.1093 (4)	0.0460 (9)
H21	0.7426	0.7942	0.0255	0.069
C22	0.8087 (5)	0.8252 (3)	0.2013 (4)	0.0412 (9)
O22	0.7883 (4)	0.8205 (2)	0.3222 (3)	0.0583 (9)
C23	0.9379 (4)	0.8731 (2)	0.1463 (4)	0.0386 (9)
C24	1.0026 (5)	0.9278 (3)	0.2332 (5)	0.0487 (11)
H24	0.9669	0.9326	0.3207	0.058
C25	1.1200 (6)	0.9751 (3)	0.1891 (5)	0.0565 (12)
H25	1.1624	1.0118	0.2469	0.068
C26	1.1739 (6)	0.9678 (3)	0.0605 (6)	0.0632 (14)
H26	1.2519	1.0000	0.0308	0.076
C27	1.1123 (5)	0.9131 (3)	-0.0240 (5)	0.0591 (13)
H27	1.1507	0.9077	-0.1105	0.071
C28	0.9933 (5)	0.8655 (3)	0.0172 (4)	0.0455 (10)
H28	0.9516	0.8290	-0.0414	0.055

Table S2. Anisotropic displacement parameters (\AA^2)

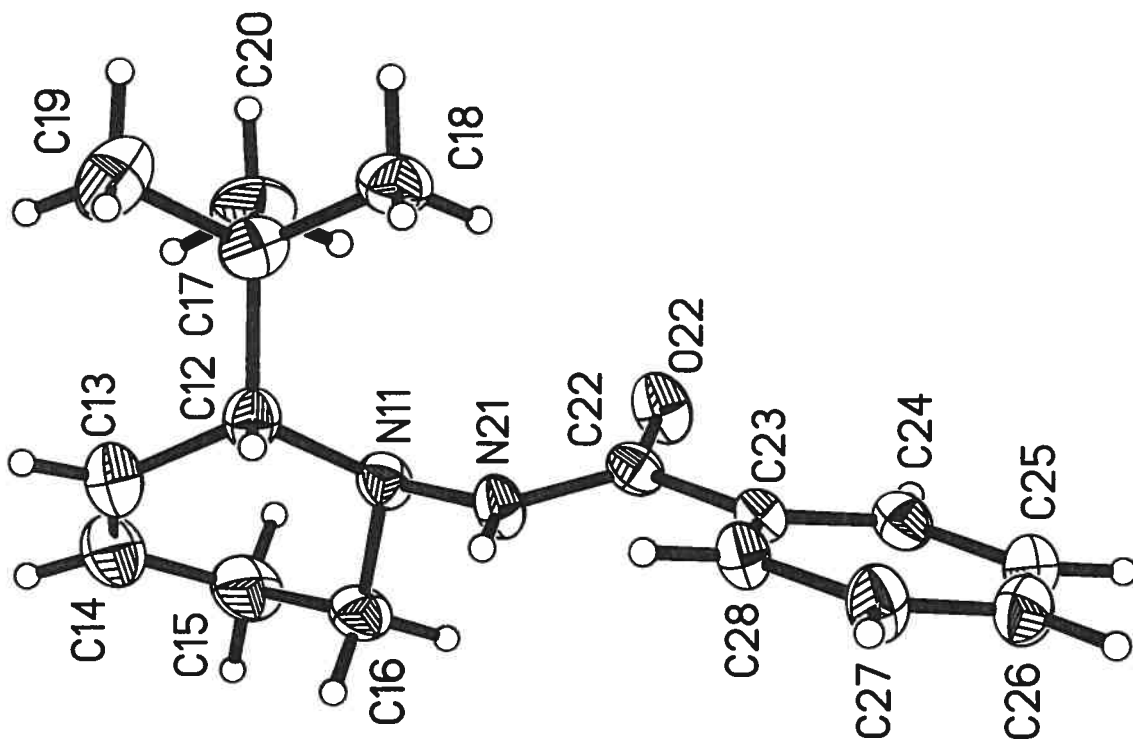
U_{11}	U_{22}	U_{33}	U_{12}	U_{13}	U_{23}
----------	----------	----------	----------	----------	----------

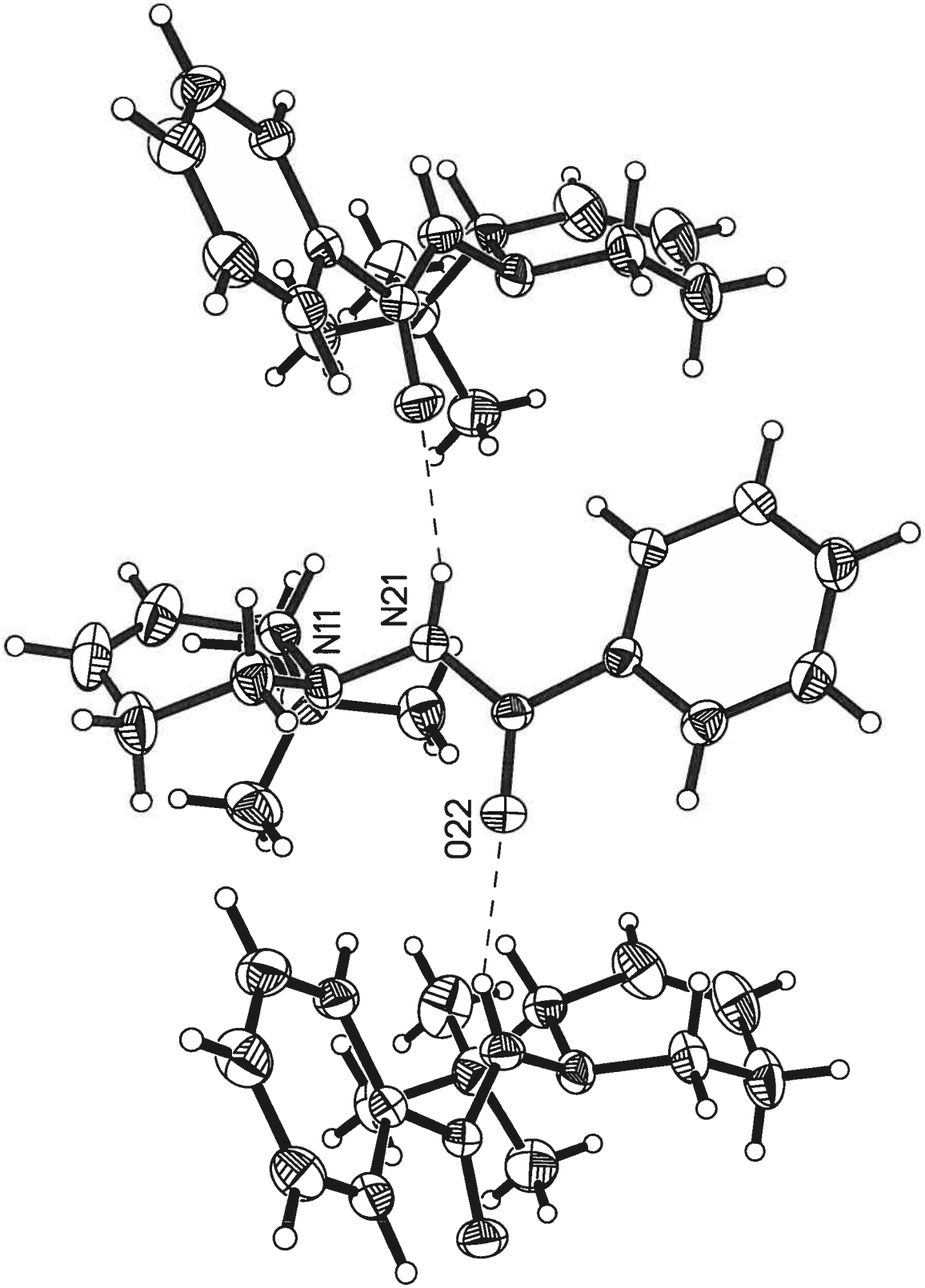
N11	0.0351 (17)	0.055 (2)	0.050 (2)	-0.0031 (15)	0.0005 (16)	0.0047 (18)
C12	0.049 (3)	0.052 (3)	0.049 (3)	-0.007 (2)	0.0024 (19)	0.000 (2)
C13	0.068 (4)	0.076 (4)	0.100 (5)	-0.016 (3)	-0.027 (4)	-0.003 (4)
C14	0.046 (3)	0.090 (4)	0.119 (6)	-0.014 (3)	-0.019 (3)	0.012 (4)
C15	0.038 (3)	0.090 (4)	0.100 (5)	0.003 (3)	0.001 (3)	0.016 (4)
C16	0.039 (2)	0.062 (3)	0.072 (3)	0.006 (2)	-0.004 (2)	0.011 (3)
C17	0.061 (3)	0.056 (3)	0.066 (3)	0.003 (2)	0.007 (3)	0.004 (3)
C18	0.058 (3)	0.068 (3)	0.084 (4)	0.013 (3)	-0.004 (3)	0.008 (3)
C19	0.093 (5)	0.063 (3)	0.122 (6)	-0.007 (4)	0.014 (4)	-0.014 (4)
C20	0.087 (4)	0.085 (4)	0.073 (4)	0.004 (4)	0.013 (3)	0.032 (3)
N21	0.0402 (18)	0.063 (2)	0.0348 (17)	-0.0116 (18)	-0.0006 (14)	0.0017 (17)
C22	0.038 (2)	0.053 (2)	0.033 (2)	0.0042 (18)	-0.0001 (17)	0.0026 (18)
O22	0.0535 (19)	0.086 (2)	0.0352 (17)	-0.0104 (18)	0.0023 (14)	-0.0022 (16)
C23	0.0329 (19)	0.045 (2)	0.038 (2)	0.0019 (16)	-0.0039 (16)	0.0001 (18)
C24	0.044 (2)	0.053 (3)	0.049 (3)	0.006 (2)	-0.0049 (18)	-0.004 (2)
C25	0.056 (3)	0.052 (3)	0.061 (3)	-0.008 (2)	-0.012 (3)	-0.003 (2)
C26	0.054 (3)	0.066 (3)	0.070 (3)	-0.019 (3)	-0.006 (2)	0.013 (3)
C27	0.051 (3)	0.079 (3)	0.047 (3)	-0.019 (3)	0.005 (2)	0.005 (2)
C28	0.039 (2)	0.059 (3)	0.038 (2)	-0.010 (2)	-0.0007 (17)	-0.002 (2)

Table S3. Geometric parameters (\AA , $^\circ$)

N11—N21	1.421 (5)	C19—H19A	0.9600
N11—C16	1.472 (6)	C19—H19B	0.9600
N11—C12	1.488 (6)	C19—H19C	0.9600
C12—C13	1.509 (7)	C20—H20A	0.9600
C12—C17	1.563 (7)	C20—H20B	0.9600
C12—H12	0.9800	C20—H20C	0.9600
C13—C14	1.302 (9)	N21—C22	1.338 (5)
C13—H13	0.9300	N21—H21	0.8600
C14—C15	1.477 (10)	C22—O22	1.219 (5)
C14—H14	0.9300	C22—C23	1.507 (6)
C15—C16	1.504 (7)	C23—C28	1.380 (6)
C15—H15A	0.9700	C23—C24	1.396 (6)
C15—H15B	0.9700	C24—C25	1.387 (7)
C16—H16A	0.9700	C24—H24	0.9300
C16—H16B	0.9700	C25—C26	1.371 (8)
C17—C18	1.520 (7)	C25—H25	0.9300
C17—C19	1.522 (9)	C26—C27	1.370 (7)
C17—C20	1.522 (8)	C26—H26	0.9300
C18—H18A	0.9600	C27—C28	1.392 (6)
C18—H18B	0.9600	C27—H27	0.9300
C18—H18C	0.9600	C28—H28	0.9300

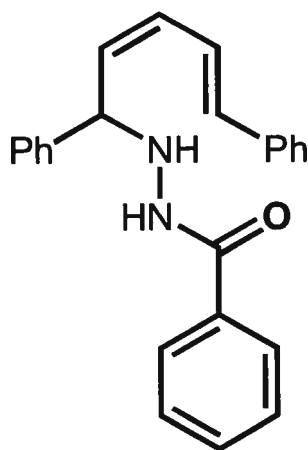
N21—N11—C16	108.2 (3)	H18B—C18—H18C	109.5
N21—N11—C12	109.9 (3)	C17—C19—H19A	109.5
C16—N11—C12	115.9 (4)	C17—C19—H19B	109.5
N11—C12—C13	110.6 (4)	H19A—C19—H19B	109.5
N11—C12—C17	110.5 (4)	C17—C19—H19C	109.5
C13—C12—C17	110.7 (4)	H19A—C19—H19C	109.5
N11—C12—H12	108.3	H19B—C19—H19C	109.5
C13—C12—H12	108.3	C17—C20—H20A	109.5
C17—C12—H12	108.3	C17—C20—H20B	109.5
C14—C13—C12	125.4 (6)	H20A—C20—H20B	109.5
C14—C13—H13	117.3	C17—C20—H20C	109.5
C12—C13—H13	117.3	H20A—C20—H20C	109.5
C13—C14—C15	120.5 (5)	H20B—C20—H20C	109.5
C13—C14—H14	119.7	C22—N21—N11	119.7 (3)
C15—C14—H14	119.7	C22—N21—H21	120.2
C14—C15—C16	107.8 (5)	N11—N21—H21	120.2
C14—C15—H15A	110.2	O22—C22—N21	124.0 (4)
C16—C15—H15A	110.1	O22—C22—C23	120.5 (4)
C14—C15—H15B	110.2	N21—C22—C23	115.5 (3)
C16—C15—H15B	110.2	C28—C23—C24	119.5 (4)
H15A—C15—H15B	108.5	C28—C23—C22	123.8 (4)
N11—C16—C15	109.6 (4)	C24—C23—C22	116.6 (4)
N11—C16—H16A	109.8	C25—C24—C23	120.0 (4)
C15—C16—H16A	109.8	C25—C24—H24	120.0
N11—C16—H16B	109.8	C23—C24—H24	120.0
C15—C16—H16B	109.8	C26—C25—C24	120.2 (5)
H16A—C16—H16B	108.2	C26—C25—H25	119.9
C18—C17—C19	108.5 (5)	C24—C25—H25	119.9
C18—C17—C20	109.8 (5)	C27—C26—C25	119.8 (5)
C19—C17—C20	109.0 (5)	C27—C26—H26	120.1
C18—C17—C12	109.5 (4)	C25—C26—H26	120.1
C19—C17—C12	110.1 (5)	C26—C27—C28	121.2 (5)
C20—C17—C12	109.9 (4)	C26—C27—H27	119.4
C17—C18—H18A	109.5	C28—C27—H27	119.4
C17—C18—H18B	109.5	C23—C28—C27	119.3 (4)
H18A—C18—H18B	109.5	C23—C28—H28	120.4
C17—C18—H18C	109.5	C27—C28—H28	120.4
H18A—C18—H18C	109.5		
N21—N11—C12—C13	-142.7 (4)	C16—N11—N21—C22	95.9 (5)
C16—N11—C12—C13	-19.6 (6)	C12—N11—N21—C22	-136.5 (4)
N21—N11—C12—C17	94.4 (4)	N11—N21—C22—O22	4.4 (7)
C16—N11—C12—C17	-142.5 (4)	N11—N21—C22—C23	-173.8 (3)
N11—C12—C13—C14	-12.0 (9)	O22—C22—C23—C28	162.2 (4)
C17—C12—C13—C14	110.8 (8)	N21—C22—C23—C28	-19.5 (6)
C12—C13—C14—C15	5.0 (11)	O22—C22—C23—C24	-18.0 (6)
C13—C14—C15—C16	31.4 (9)	N21—C22—C23—C24	160.3 (4)
N21—N11—C16—C15	180.0 (4)	C28—C23—C24—C25	1.0 (7)
C12—N11—C16—C15	56.0 (6)	C22—C23—C24—C25	-178.8 (4)
C14—C15—C16—N11	-59.9 (6)	C23—C24—C25—C26	-0.5 (7)
N11—C12—C17—C18	-59.3 (5)	C24—C25—C26—C27	-0.7 (8)
C13—C12—C17—C18	177.9 (5)	C25—C26—C27—C28	1.4 (8)
N11—C12—C17—C19	-178.5 (4)	C24—C23—C28—C27	-0.4 (7)
C13—C12—C17—C19	58.7 (6)	C22—C23—C28—C27	179.4 (4)
N11—C12—C17—C20	61.4 (6)	C26—C27—C28—C23	-0.8 (8)
C13—C12—C17—C20	-61.4 (6)		





Annexe 2

Analyse cristallographique complète
pour la structure de **182**



(CHAR79)

Acta Cryst. (2000). C00, 000-000

CHAR79

ANDRÉ B. CHARETTE, CLAUDE LEGAULT AND FRANCINE BÉLANGER-GARIÉPY

*Département de Chimie, Université de Montréal, C.P. 6128, Succ. Centre-ville, Montréal, Québec. ■
Canada H3C 3J7. E-mail: [REDACTED]*

Abstract

resume

Comment

comment

Experimental

Synthesis was carried out by reaction of ...

Crystal data

$C_{24}H_{22}N_2O$

$M_r = 354.436$

Monoclinic

$P2_1/n$

$a = 14.959 (4) \text{ \AA}$

$b = 6.145 (3) \text{ \AA}$

$c = 21.617 (9) \text{ \AA}$

$\beta = 98.34 (3)^\circ$

$V = 1966.1 (14) \text{ \AA}^3$

$Z = 4$

$D_x = 1.1974 \text{ Mg m}^{-3}$

D_m not measured

Cu $K\alpha$ radiation

$\lambda = 1.54056 \text{ \AA}$

Cell parameters from 25 reflections

$\theta = 13.00\text{--}20.50^\circ$

$\mu = 0.574 \text{ mm}^{-1}$

$T = 293 (2) \text{ K}$

Plate

Colourless

$0.72 \times 0.19 \times 0.09 \text{ mm}$

Crystal source: synthesized by the authors.

see text

Data collection

Nonius CAD-4 diffractometer

1220 reflections with

 $\omega/2\theta$ scan $>2\sigma(I)$ $R_{\text{int}} = 0.090$

Absorption correction:

 $\theta_{\text{max}} = 69.81^\circ$ by integration ABSORP in *NRCVAX* (Gabe $h = -18 \rightarrow 18$ *et al.* 1989) $k = -7 \rightarrow 7$ $T_{\text{min}} = 0.8058, T_{\text{max}} = 0.9582$ $l = -26 \rightarrow 26$

5 standard reflections

17622 measured reflections

frequency: 60 min

3739 independent reflections

intensity decay: no decay, variation 1.9%

*Refinement*Refinement on F^2 $(\Delta/\sigma)_{\text{max}} = 0.001$ $R[F^2 > 2\sigma(F^2)] = 0.0464$ $\Delta\rho_{\text{max}} = 0.183 \text{ e } \text{\AA}^{-3}$ $wR(F^2) = 0.0942$ $\Delta\rho_{\text{min}} = -0.223 \text{ e } \text{\AA}^{-3}$ $S = 1.021$ Extinction correction: *SHELXL96* (Sheldrick,

3739 reflections

1996)

245 parameters

Extinction coefficient: 0.00181 (14)

H-atom parameters constrained

Scattering factors from *International Tables* $w = 1/[\sigma^2(F_o^2) + (0.0359P)^2]$ for *Crystallography* (Vol. C)where $P = (F_o^2 + 2F_c^2)/3$ Table 1. Selected geometric parameters ($\text{\AA}, ^\circ$)

N1—N7	1.407 (3)	C24—C25	1.370 (4)
N1—C2	1.487 (3)	C25—C26	1.391 (4)
C2—C3	1.492 (4)	C61—C66	1.362 (4)
C2—C21	1.513 (4)	C61—C62	1.398 (4)
C3—C4	1.337 (4)	C62—C63	1.386 (4)
C4—C5	1.452 (4)	C63—C64	1.356 (5)
C5—C6	1.351 (3)	C64—C65	1.391 (4)
C6—C61	1.467 (4)	C65—C66	1.392 (4)
N7—C8	1.340 (3)	C81—C86	1.362 (4)
C8—O8	1.224 (3)	C81—C82	1.374 (4)
C8—C81	1.499 (4)	C82—C83	1.382 (4)
C21—C26	1.373 (4)	C83—C84	1.363 (5)
C21—C22	1.385 (4)	C84—C85	1.367 (5)
C22—C23	1.392 (4)	C85—C86	1.397 (4)
C23—C24	1.357 (4)		

N7—N1—C2	110.8 (2)	C24—C25—C26	119.4 (4)
N1—C2—C3	108.9 (3)	C21—C26—C25	121.1 (3)
N1—C2—C21	107.8 (2)	C66—C61—C62	118.6 (3)
C3—C2—C21	113.3 (3)	C66—C61—C6	122.9 (3)
C4—C3—C2	125.9 (3)	C62—C61—C6	118.5 (3)
C3—C4—C5	125.5 (3)	C63—C62—C61	120.8 (4)
C6—C5—C4	123.1 (3)	C64—C63—C62	119.4 (4)
C5—C6—C61	126.6 (4)	C63—C64—C65	121.2 (4)
C8—N7—N1	122.0 (3)	C64—C65—C66	118.7 (4)
O8—C8—N7	122.6 (3)	C61—C66—C65	121.3 (3)
O8—C8—C81	122.1 (3)	C86—C81—C82	119.2 (3)
N7—C8—C81	115.2 (3)	C86—C81—C8	121.8 (3)
C26—C21—C22	118.3 (3)	C82—C81—C8	118.8 (3)
C26—C21—C2	121.8 (3)	C81—C82—C83	120.6 (4)
C22—C21—C2	120.0 (3)	C84—C83—C82	119.9 (4)
C21—C22—C23	120.7 (3)	C83—C84—C85	120.3 (4)
C24—C23—C22	119.9 (4)	C84—C85—C86	119.5 (4)
C23—C24—C25	120.6 (4)	C81—C86—C85	120.4 (4)
N7—N1—C2—C3	-58.5 (3)	C5—C6—C61—C66	8.5 (5)
N7—N1—C2—C21	178.3 (3)	C5—C6—C61—C62	-172.5 (3)
N1—C2—C3—C4	146.1 (3)	C66—C61—C62—C63	-1.3 (5)
C21—C2—C3—C4	-94.0 (4)	C6—C61—C62—C63	179.6 (3)
C2—C3—C4—C5	2.9 (5)	C61—C62—C63—C64	0.8 (6)
C3—C4—C5—C6	-177.6 (3)	C62—C63—C64—C65	0.6 (6)
C4—C5—C6—C61	-179.1 (3)	C63—C64—C65—C66	-1.3 (6)
C2—N1—N7—C8	-71.0 (3)	C62—C61—C66—C65	0.6 (5)
N1—N7—C8—O8	-7.6 (5)	C6—C61—C66—C65	179.5 (3)
N1—N7—C8—C81	172.0 (2)	C64—C65—C66—C61	0.8 (5)
N1—C2—C21—C26	65.9 (4)	O8—C8—C81—C86	144.2 (3)
C3—C2—C21—C26	-54.6 (4)	N7—C8—C81—C86	-35.4 (4)
N1—C2—C21—C22	-115.0 (3)	O8—C8—C81—C82	-31.8 (5)
C3—C2—C21—C22	124.5 (3)	N7—C8—C81—C82	148.6 (3)
C26—C21—C22—C23	-0.2 (5)	C86—C81—C82—C83	-0.8 (5)
C2—C21—C22—C23	-179.4 (3)	C8—C81—C82—C83	175.3 (3)
C21—C22—C23—C24	-0.9 (5)	C81—C82—C83—C84	-0.6 (6)
C22—C23—C24—C25	1.2 (6)	C82—C83—C84—C85	1.0 (7)
C23—C24—C25—C26	-0.5 (6)	C83—C84—C85—C86	-0.1 (6)
C22—C21—C26—C25	1.0 (5)	C82—C81—C86—C85	1.7 (5)
C2—C21—C26—C25	-179.9 (3)	C8—C81—C86—C85	-174.3 (3)
C24—C25—C26—C21	-0.6 (5)	C84—C85—C86—C81	-1.3 (5)

Table 2. *Hydrogen-bonding geometry* (\AA , $^\circ$)

$D-H \cdots A$	$D-H$	$H \cdots A$	$D \cdots A$	$D-H \cdots A$
$N1-H1 \cdots O8^i$	0.86	2.33	2.973 (3)	132.2
$N7-H7 \cdots N1^{ii}$	0.86	2.28	2.980 (3)	138.1

Symmetry codes: (i) $2 - x, 1 - y, 2 - z$; (ii) $2 - x, -y, 2 - z$.

Data collection: CAD-4 software (Enraf-Nonius, 1989). Cell refinement: CAD-4 software (Enraf-Nonius, 1989). Data reduction: NRC-2, NRC-2A (Ahmed *et al.* 1973). Program(s) used to solve structure: *SHELXS97* (Sheldrick, 1997). Program(s) used to refine structure: *SHELXL96* (Sheldrick, 1996). Molecular graphics: *SHELXTL* (Bruker, 1997). Software used to prepare material for publication: *SHELXL96* (Sheldrick, 1996).

The financial supports of the Natural Sciences and Engineering Research Council of Canada and the Fonds FCAR du Ministère de l'Éducation du Québec are gratefully acknowledged.

Supplementary data for this paper are available from the IUCr electronic archives (Reference:). Services for accessing these data are described at the back of the journal.

References

- Ahmed, F. R., Hall, S. R., Pippy, M. E. & Huber, C. P. (1973). NRC Crystallographic Computer Programs for the IBM/360. Accession Nos. 133–147 in *J. Appl. Cryst.* **6**, 309–346.
- Enraf-Nonius (1989). CAD-4 Software. Version 5.0. Enraf-Nonius, Delft, The Netherlands.
- Gabe, E. J., Le Page, Y., Charland, J.-P., Lee, F. L. & White, P. S. (1989). *J. Appl. Cryst.* **22**, 384–387.
- International Tables for Crystallography* (1992). Vol. C. Tables 4.2.6.8 and 6.1.1. 4, Dordrecht: Kluwer Academic Publishers.
- Sheldrick, G. M. (1997). *SHELXS97*. Program for the Solution of Crystal Structures. University of Gottingen, Germany.
- Sheldrick, G. M. (1996). *SHELXL96*. Program for the Refinement of Crystal Structures. University of Göttingen, Germany.
- SHELXTL* (1997) Release 5.10; The Complete Software Package for Single Crystal Structure Determination, Bruker AXS Inc., Madison, WI 53719–1173.
- Spek, A. L. (1995). *PLATON*, Molecular Geometry Program. July 1995 version. University of Utrecht. Utrecht, Holland.

Fig. 1 *ORTEP* (*SHELXTL* (1997)) drawing of the molecule. Ellipsoids correspond to 40% probability.

Space group confirmed by *PLATON* program (Spek, 1995). Data reduction performed using a locally modified version of the NRC-2 program (Ahmed *et al.* 1973). The structure was solved by direct method using *SHELXS97* (Sheldrick, 1997) and difmap synthesis using *SHELXTL* (Sheldrick, 1997) and *SHELXL96* (Sheldrick, 1996). All non-H atoms anisotropic, H atoms isotropic. H atoms constrained to the parent site using a riding model; *SHELXL96* defaults, C—H 0.93 to 0.98 and N—H 0.86 Å. The isotropic factors, U_{iso} , were adjusted to 20% higher value of the parent site. A final verification of possible voids was performed using the VOID routine of the *PLATON* program (Spek, 1995).

Data collection: CAD-4 software (Enraf-Nonius, 1989). Cell refinement: CAD-4 software (Enraf-Nonius, 1989). Data reduction: NRC-2, NRC-2A (Ahmed *et al.* 1973). Program(s) used to solve structure: *SHELXS97* (Sheldrick, 1997). Program(s) used to refine structure: *SHELXL96* (Sheldrick, 1996). Molecular graphics: *SHELXTL* (Bruker, 1997). Software used to prepare material for publication: *SHELXL96* (Sheldrick, 1996).

Supplementary data

The tables of data shown below are not normally printed in *Acta Cryst. Section C* but the data will be available electronically via the online contents pages at

<http://journals.iucr.org/c/journalhomepage.html>

Table S1. Fractional atomic coordinates and equivalent isotropic displacement parameters (\AA^2)

$$U_{\text{eq}} = (1/3)\sum_i \sum_j U^{ij} a^i a^j a_i a_j.$$

	<i>x</i>	<i>y</i>	<i>z</i>	U_{eq}
N1	0.94220 (14)	0.2069 (4)	0.96235 (9)	0.0644 (8)
H1	0.9918	0.2173	0.9469	0.097
C2	0.85050 (18)	0.2144 (5)	0.92511 (12)	0.0596 (9)
H2	0.8172	0.3377	0.9393	0.071
C3	0.8018 (2)	0.0090 (6)	0.93575 (12)	0.0654 (9)
H3	0.8363	-0.1172	0.9420	0.079
C4	0.7131 (2)	-0.0103 (6)	0.93716 (13)	0.0696 (10)
H4	0.6917	-0.1470	0.9462	0.084
C5	0.6473 (2)	0.1642 (6)	0.92582 (13)	0.0723 (10)
H5	0.6671	0.3009	0.9152	0.087
C6	0.5588 (2)	0.1374 (6)	0.92996 (13)	0.0716 (10)
H6	0.5410	-0.0003	0.9412	0.086
N7	0.93678 (15)	0.1806 (4)	1.02638 (10)	0.0639 (8)
H7	0.9526	0.0584	1.0440	0.096
C8	0.90776 (19)	0.3405 (6)	1.06067 (14)	0.0583 (9)
O8	0.89299 (14)	0.5252 (4)	1.04053 (9)	0.0705 (7)
C21	0.86166 (19)	0.2495 (6)	0.85739 (14)	0.0592 (9)
C22	0.8306 (2)	0.4396 (6)	0.82724 (15)	0.0759 (10)
H22	0.8035	0.5457	0.8489	0.091
C23	0.8395 (2)	0.4735 (7)	0.76476 (16)	0.0877 (12)
H23	0.8177	0.6009	0.7447	0.105
C24	0.8801 (2)	0.3205 (7)	0.73312 (16)	0.0887 (13)
H24	0.8870	0.3448	0.6916	0.106
C25	0.9110 (2)	0.1305 (7)	0.76176 (15)	0.0835 (12)
H25	0.9384	0.0256	0.7398	0.100
C26	0.9011 (2)	0.0958 (6)	0.82400 (14)	0.0708 (10)
H26	0.9215	-0.0338	0.8433	0.085
C61	0.4879 (2)	0.3036 (6)	0.91851 (14)	0.0646 (9)
C62	0.4017 (2)	0.2534 (6)	0.93223 (13)	0.0770 (11)
H62	0.3907	0.1167	0.9480	0.092
C63	0.3324 (2)	0.4049 (8)	0.92262 (17)	0.0888 (12)
H63	0.2755	0.3709	0.9323	0.107
C64	0.3484 (3)	0.6031 (8)	0.89889 (18)	0.0942 (13)
H64	0.3021	0.7053	0.8928	0.113
C65	0.4329 (3)	0.6563 (7)	0.88355 (16)	0.0909 (12)
H65	0.4430	0.7915	0.8665	0.109
C66	0.5019 (2)	0.5031 (6)	0.89423 (14)	0.0757 (10)
H66	0.5588	0.5378	0.8846	0.091
C81	0.89395 (19)	0.2770 (6)	1.12557 (14)	0.0594 (9)
C82	0.9079 (2)	0.4303 (6)	1.17227 (15)	0.0803 (11)
H82	0.9298	0.5671	1.1638	0.096
C83	0.8896 (3)	0.3829 (8)	1.23167 (18)	0.1046 (15)
H83	0.8997	0.4871	1.2631	0.125
C84	0.8567 (3)	0.1833 (9)	1.24408 (18)	0.1037 (16)
H84	0.8436	0.1522	1.2839	0.124
C85	0.8431 (2)	0.0283 (7)	1.19832 (18)	0.0919 (13)
H85	0.8208	-0.1079	1.2069	0.110
C86	0.8629 (2)	0.0762 (6)	1.13862 (15)	0.0736 (10)
H86	0.8548	-0.0297	1.1076	0.088

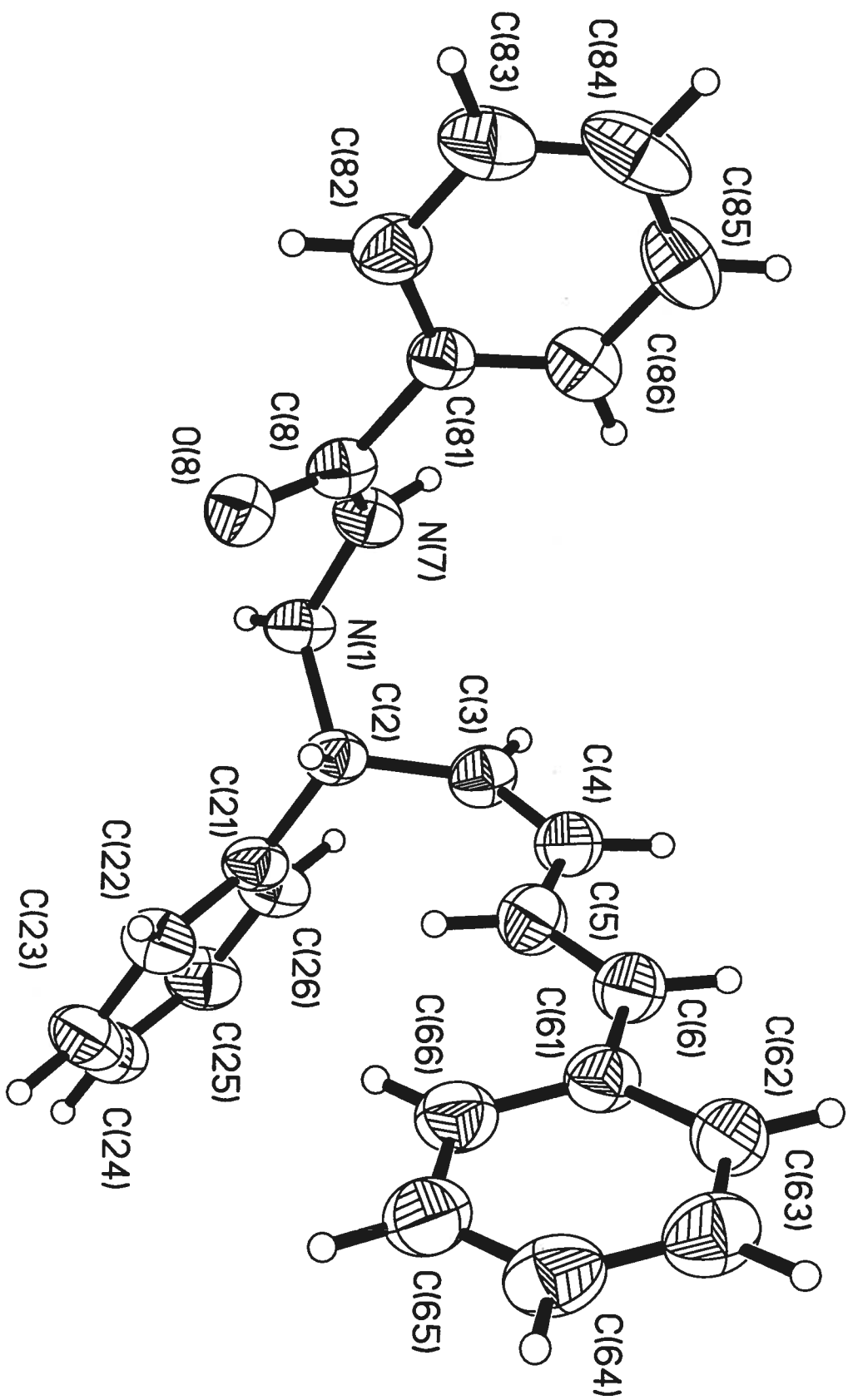
Table S2. Anisotropic displacement parameters (\AA^2)

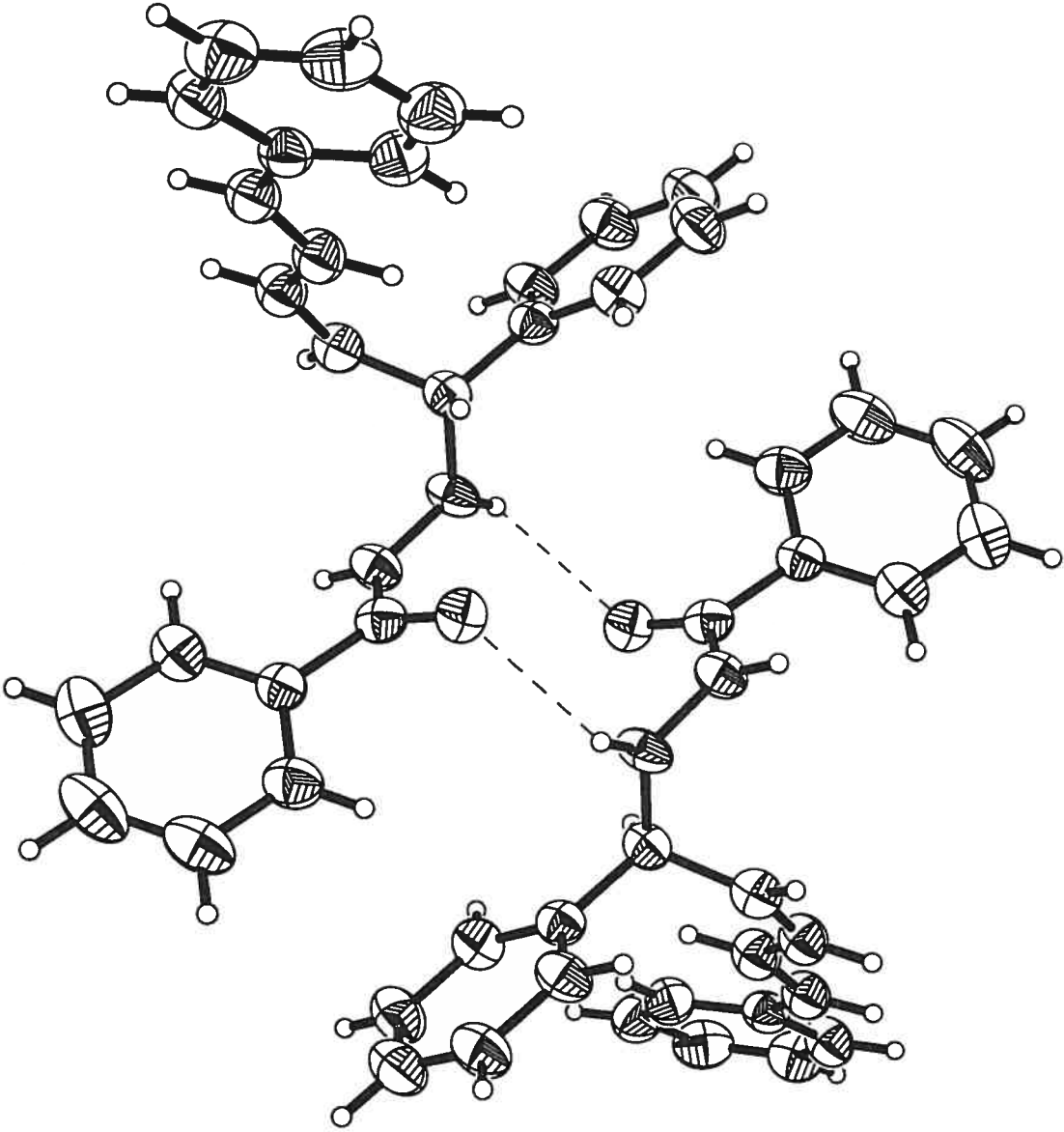
	U_{11}	U_{22}	U_{33}	U_{12}	U_{13}	U_{23}
N1	0.0439 (14)	0.110 (2)	0.0412 (13)	0.0085 (15)	0.0109 (11)	-0.0026 (15)
C2	0.0473 (17)	0.076 (3)	0.0554 (18)	0.0053 (18)	0.0078 (14)	0.0041 (19)
C3	0.057 (2)	0.077 (3)	0.063 (2)	0.007 (2)	0.0130 (16)	-0.0008 (19)
C4	0.064 (2)	0.081 (3)	0.067 (2)	0.003 (2)	0.0170 (17)	0.003 (2)
C5	0.062 (2)	0.089 (3)	0.069 (2)	0.000 (2)	0.0165 (17)	0.005 (2)
C6	0.060 (2)	0.091 (3)	0.065 (2)	-0.001 (2)	0.0125 (16)	0.004 (2)
N7	0.0635 (17)	0.078 (2)	0.0508 (15)	0.0092 (16)	0.0103 (12)	-0.0015 (15)
C8	0.0433 (17)	0.072 (3)	0.060 (2)	-0.0002 (19)	0.0102 (15)	-0.010 (2)
O8	0.0716 (15)	0.0674 (17)	0.0738 (15)	0.0006 (14)	0.0147 (11)	-0.0020 (14)
C21	0.0465 (17)	0.071 (3)	0.0592 (19)	0.0022 (17)	0.0038 (14)	-0.0004 (19)
C22	0.078 (2)	0.079 (3)	0.071 (2)	0.005 (2)	0.0092 (19)	0.001 (2)
C23	0.089 (3)	0.101 (3)	0.071 (3)	0.011 (3)	0.003 (2)	0.023 (2)
C24	0.086 (3)	0.118 (4)	0.061 (2)	0.003 (3)	0.007 (2)	0.012 (3)
C25	0.080 (3)	0.111 (3)	0.061 (2)	0.012 (3)	0.0153 (19)	-0.002 (2)
C26	0.063 (2)	0.090 (3)	0.058 (2)	0.015 (2)	0.0067 (16)	0.003 (2)
C61	0.055 (2)	0.082 (3)	0.056 (2)	-0.001 (2)	0.0064 (15)	0.000 (2)
C62	0.062 (2)	0.100 (3)	0.071 (2)	0.006 (2)	0.0167 (18)	0.010 (2)
C63	0.060 (2)	0.115 (4)	0.092 (3)	0.011 (3)	0.011 (2)	-0.005 (3)
C64	0.073 (3)	0.102 (4)	0.102 (3)	0.019 (3)	-0.005 (2)	-0.014 (3)
C65	0.085 (3)	0.084 (3)	0.099 (3)	0.001 (3)	-0.004 (2)	0.002 (2)
C66	0.062 (2)	0.085 (3)	0.078 (2)	-0.001 (2)	0.0047 (18)	0.004 (2)
C81	0.0502 (18)	0.070 (3)	0.058 (2)	0.0032 (19)	0.0090 (15)	-0.002 (2)
C82	0.083 (2)	0.091 (3)	0.067 (2)	0.002 (2)	0.0111 (19)	-0.013 (2)
C83	0.122 (4)	0.133 (4)	0.059 (3)	0.014 (3)	0.015 (2)	-0.011 (3)
C84	0.108 (4)	0.142 (5)	0.066 (3)	0.048 (4)	0.027 (2)	0.018 (3)
C85	0.092 (3)	0.095 (3)	0.095 (3)	0.026 (3)	0.036 (2)	0.023 (3)
C86	0.068 (2)	0.085 (3)	0.071 (2)	0.014 (2)	0.0201 (18)	0.003 (2)

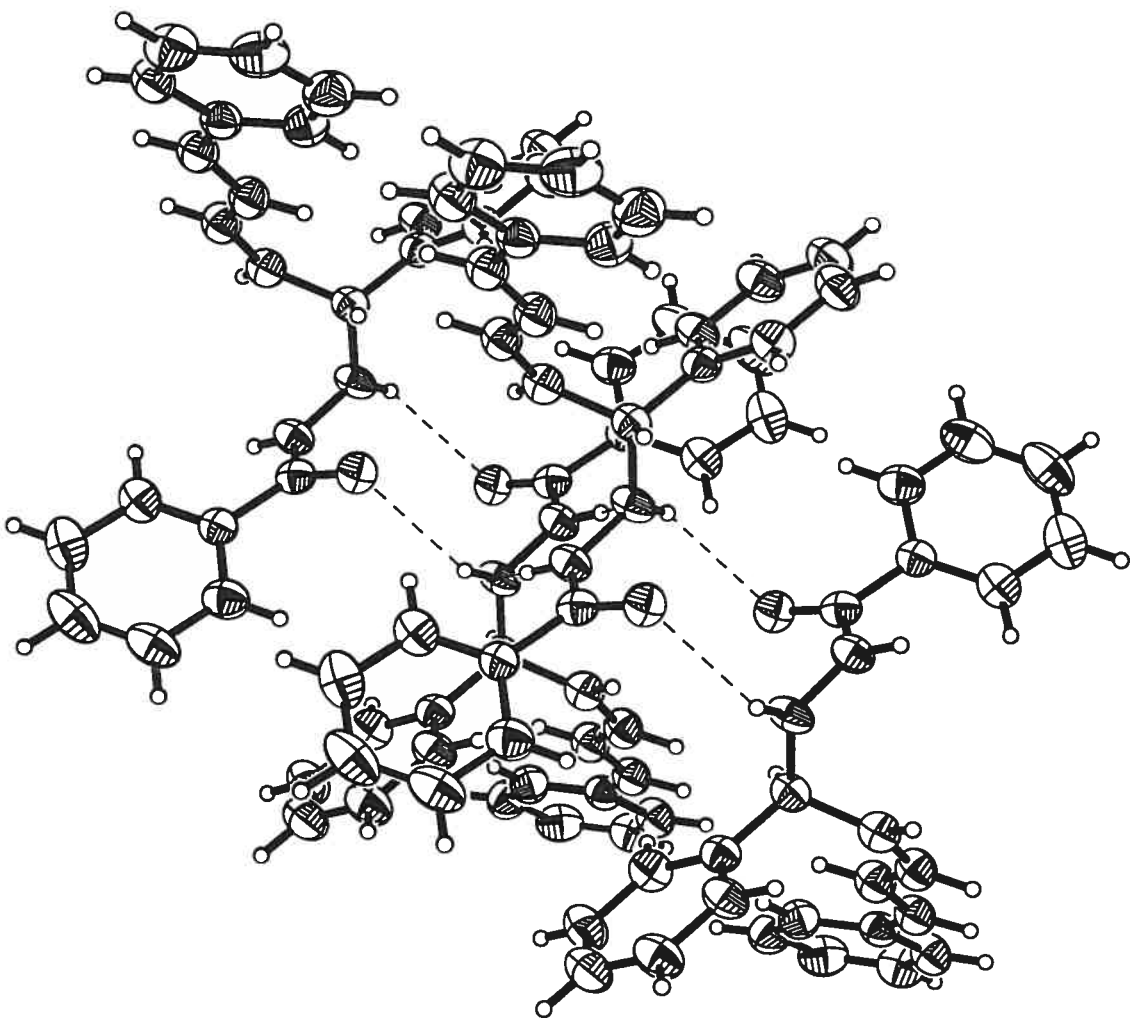
Table S3. Geometric parameters (\AA , $^\circ$)

N1—N7	1.407 (3)	C25—C26	1.391 (4)
N1—C2	1.487 (3)	C25—H25	0.9300
N1—H1	0.8600	C26—H26	0.9300
C2—C3	1.492 (4)	C61—C66	1.362 (4)
C2—C21	1.513 (4)	C61—C62	1.398 (4)
C2—H2	0.9800	C62—C63	1.386 (4)
C3—C4	1.337 (4)	C62—H62	0.9300
C3—H3	0.9300	C63—C64	1.356 (5)
C4—C5	1.452 (4)	C63—H63	0.9300
C4—H4	0.9300	C64—C65	1.391 (4)
C5—C6	1.351 (3)	C64—H64	0.9300
C5—H5	0.9300	C65—C66	1.392 (4)
C6—C61	1.467 (4)	C65—H65	0.9300
C6—H6	0.9300	C66—H66	0.9300
N7—C8	1.340 (3)	C81—C86	1.362 (4)
N7—H7	0.8600	C81—C82	1.374 (4)
C8—O8	1.224 (3)	C82—C83	1.382 (4)
C8—C81	1.499 (4)	C82—H82	0.9300
C21—C26	1.373 (4)	C83—C84	1.363 (5)
C21—C22	1.385 (4)	C83—H83	0.9300
C22—C23	1.392 (4)	C84—C85	1.367 (5)
C22—H22	0.9300	C84—H84	0.9300
C23—C24	1.357 (4)	C85—C86	1.397 (4)
C23—H23	0.9300	C85—H85	0.9300
C24—C25	1.370 (4)	C86—H86	0.9300
C24—H24	0.9300		

N7—N1—C2	110.8 (2)	C26—C25—H25	120.3
N7—N1—H1	124.6	C21—C26—C25	121.1 (3)
C2—N1—H1	124.6	C21—C26—H26	119.4
N1—C2—C3	108.9 (3)	C25—C26—H26	119.4
N1—C2—C21	107.8 (2)	C66—C61—C62	118.6 (3)
C3—C2—C21	113.3 (3)	C66—C61—C6	122.9 (3)
N1—C2—H2	108.9	C62—C61—C6	118.5 (3)
C3—C2—H2	108.9	C63—C62—C61	120.8 (4)
C21—C2—H2	108.95 (18)	C63—C62—H62	119.6
C4—C3—C2	125.9 (3)	C61—C62—H62	119.6
C4—C3—H3	117.0	C64—C63—C62	119.4 (4)
C2—C3—H3	117.0	C64—C63—H63	120.3
C3—C4—C5	125.5 (3)	C62—C63—H63	120.3
C3—C4—H4	117.2	C63—C64—C65	121.2 (4)
C5—C4—H4	117.2	C63—C64—H64	119.4
C6—C5—C4	123.1 (3)	C65—C64—H64	119.4
C6—C5—H5	118.5	C64—C65—C66	118.7 (4)
C4—C5—H5	118.5	C64—C65—H65	120.7
C5—C6—C61	126.6 (4)	C66—C65—H65	120.7
C5—C6—H6	116.7	C61—C66—C65	121.3 (3)
C61—C6—H6	116.7	C61—C66—H66	119.3
C8—N7—N1	122.0 (3)	C65—C66—H66	119.3
C8—N7—H7	119.0	C86—C81—C82	119.2 (3)
N1—N7—H7	119.0	C86—C81—C8	121.8 (3)
O8—C8—N7	122.6 (3)	C82—C81—C8	118.8 (3)
O8—C8—C81	122.1 (3)	C81—C82—C83	120.6 (4)
N7—C8—C81	115.2 (3)	C81—C82—H82	119.7
C26—C21—C22	118.3 (3)	C83—C82—H82	119.7
C26—C21—C2	121.8 (3)	C84—C83—C82	119.9 (4)
C22—C21—C2	120.0 (3)	C84—C83—H83	120.1
C21—C22—C23	120.7 (3)	C82—C83—H83	120.1
C21—C22—H22	119.7	C83—C84—C85	120.3 (4)
C23—C22—H22	119.7	C83—C84—H84	119.8
C24—C23—C22	119.9 (4)	C85—C84—H84	119.8
C24—C23—H23	120.1	C84—C85—C86	119.5 (4)
C22—C23—H23	120.1	C84—C85—H85	120.2
C23—C24—C25	120.6 (4)	C86—C85—H85	120.2
C23—C24—H24	119.7	C81—C86—C85	120.4 (4)
C25—C24—H24	119.7	C81—C86—H86	119.8
C24—C25—C26	119.4 (4)	C85—C86—H86	119.8
C24—C25—H25	120.3	C5—C6—C61—C66	8.5 (5)
N7—N1—C2—C3	-58.5 (3)	C5—C6—C61—C62	-172.5 (3)
N7—N1—C2—C21	178.3 (3)	C66—C61—C62—C63	-1.3 (5)
N1—C2—C3—C4	146.1 (3)	C6—C61—C62—C63	179.6 (3)
C21—C2—C3—C4	-94.0 (4)	C61—C62—C63—C64	0.8 (6)
C2—C3—C4—C5	2.9 (5)	C62—C63—C64—C65	0.6 (6)
C3—C4—C5—C6	-177.6 (3)	C63—C64—C65—C66	-1.3 (6)
C4—C5—C6—C61	-179.1 (3)	C62—C61—C66—C65	0.6 (5)
C2—N1—N7—C8	-71.0 (3)	C6—C61—C66—C65	179.5 (3)
N1—N7—C8—O8	-7.6 (5)	C64—C65—C66—C61	0.8 (5)
N1—N7—C8—C81	172.0 (2)	O8—C8—C81—C86	144.2 (3)
N1—C2—C21—C26	65.9 (4)	N7—C8—C81—C86	-35.4 (4)
C3—C2—C21—C26	-54.6 (4)	O8—C8—C81—C82	-31.8 (5)
N1—C2—C21—C22	-115.0 (3)	N7—C8—C81—C82	148.6 (3)
C3—C2—C21—C22	124.5 (3)	C86—C81—C82—C83	-0.8 (5)
C26—C21—C22—C23	-0.2 (5)	C8—C81—C82—C83	175.3 (3)
C2—C21—C22—C23	-179.4 (3)	C81—C82—C83—C84	-0.6 (6)
C21—C22—C23—C24	-0.9 (5)	C82—C83—C84—C85	1.0 (7)
C22—C23—C24—C25	1.2 (6)	C83—C84—C85—C86	-0.1 (6)
C23—C24—C25—C26	-0.5 (6)	C82—C81—C86—C85	1.7 (5)
C22—C21—C26—C25	1.0 (5)	C8—C81—C86—C85	-174.3 (3)
C2—C21—C26—C25	-179.9 (3)	C84—C85—C86—C81	-1.3 (5)
C24—C25—C26—C21	-0.6 (5)		

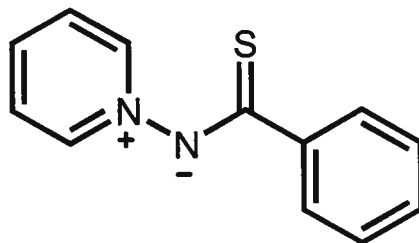






Annexe 3

Analyse cristallographique complète
pour la structure de **87**



(CHAR82)

Acta Cryst. (2001). C00, 000–000

CHAR82

ANDRÉ B. CHARETTE, CLAUDE LEGAULT AND FRANCINE BÉLANGER-GARIÉPY

Département de Chimie, Université de Montréal, C.P. 6128, Succ. Centre-ville, Montréal, Québec, Canada H3C 3J7. E-mail: [REDACTED]

Abstract

resume

Comment

comment

Experimental

Synthesis was carried out by reaction of ...

Crystal data

$C_{12}H_{10}N_2S$

$M_r = 214.280$

Monoclinic

$P2_1/n$

$a = 5.7919(1) \text{ \AA}$

$b = 8.7663(1) \text{ \AA}$

$c = 21.0390(2) \text{ \AA}$

$\beta = 91.481(1)^\circ$

$V = 1067.87(2) \text{ \AA}^3$

$Z = 4$

$D_x = 1.3328 \text{ Mg m}^{-3}$

D_m not measured

Cu $K\alpha$ radiation

$\lambda = 1.54178 \text{ \AA}$

Cell parameters from 7407 reflections

$\theta = 4.20\text{--}72.47^\circ$

$\mu = 2.398 \text{ mm}^{-1}$

$T = 293(2) \text{ K}$

Plate

Colourless

$0.37 \times 0.10 \times 0.05 \text{ mm}$

Crystal source: synthesized by the authors.

see text

Data collection

Bruker AXS SMART 2K/Platform diffractometer

 ω scan

Absorption correction:

multi-scan SADABS (Sheldrick, 1996)

 $T_{\min} = 0.3800$, $T_{\max} = 0.9100$

12353 measured reflections

2033 independent reflections

*Refinement*Refinement on F^2 $R[F^2 > 2\sigma(F^2)] = 0.0427$ $wR(F^2) = 0.1191$ $S = 1.137$

2033 reflections

136 parameters

H-atom parameters constrained

1622 reflections with

 $>2\sigma(I)$ $R_{\text{int}} = 0.0957$ $\theta_{\text{max}} = 72.54^\circ$ $h = -7 \rightarrow 6$ $k = -10 \rightarrow 10$ $l = -25 \rightarrow 25$

80 standard reflections

every ? reflections

intensity decay: no decay, variation 0.0%

 $w = 1/[\sigma^2(F_o^2) + (0.0732P)^2]$ where $P = (F_o^2 + 2F_c^2)/3$ $(\Delta/\sigma)_{\text{max}} = 0.000$ $\Delta\rho_{\text{max}} = 0.278 \text{ e } \text{\AA}^{-3}$ $\Delta\rho_{\text{min}} = -0.310 \text{ e } \text{\AA}^{-3}$

Extinction correction: none

Scattering factors from *International Tables for Crystallography* (Vol. C)Table 1. Selected geometric parameters (\AA , $^\circ$)

N1—C2	1.337 (2)	C12—C13	1.494 (2)
N1—C6	1.338 (3)	C12—S12	1.6952 (19)
N1—N11	1.414 (2)	C13—C18	1.381 (3)
C2—C3	1.366 (3)	C13—C14	1.389 (3)
C3—C4	1.371 (3)	C14—C15	1.386 (3)
C4—C5	1.379 (3)	C15—C16	1.369 (3)
C5—C6	1.376 (3)	C16—C17	1.376 (3)
N11—C12	1.323 (2)	C17—C18	1.379 (3)
C2—N1—C6	121.73 (18)	• N11—C12—S12	127.73 (15)
C2—N1—N11	118.41 (16)	• C13—C12—S12	120.44 (14)
C6—N1—N11	119.84 (16)	C18—C13—C14	118.26 (18)
N1—C2—C3	120.0 (2)	C18—C13—C12	120.49 (17)
C2—C3—C4	119.6 (2)	C14—C13—C12	121.25 (18)
C3—C4—C5	119.9 (2)	C15—C14—C13	120.6 (2)
C6—C5—C4	118.8 (2)	C16—C15—C14	120.1 (2)
N1—C6—C5	120.1 (2)	C15—C16—C17	119.9 (2)
C12—N11—N1	112.89 (15)	C16—C17—C18	120.0 (2)
• N11—C12—C13	111.82 (16)	C17—C18—C13	121.1 (2)

C6—N1—C2—C3	0.2 (3)	N11—C12—C13—C18	33.4 (2)
N11—N1—C2—C3	178.45 (17)	S12—C12—C13—C18	-146.18 (17)
N1—C2—C3—C4	0.5 (3)	N11—C12—C13—C14	-147.38 (18)
C2—C3—C4—C5	-1.3 (3)	S12—C12—C13—C14	33.1 (2)
C3—C4—C5—C6	1.5 (3)	C18—C13—C14—C15	0.4 (3)
C2—N1—C6—C5	0.0 (3)	C12—C13—C14—C15	-178.89 (18)
N11—N1—C6—C5	-178.26 (18)	C13—C14—C15—C16	1.0 (3)
C4—C5—C6—N1	-0.8 (3)	C14—C15—C16—C17	-1.3 (4)
C2—N1—N11—C12	94.6 (2)	C15—C16—C17—C18	0.4 (4)
C6—N1—N11—C12	-87.1 (2)	C16—C17—C18—C13	0.9 (4)
N1—N11—C12—C13	-175.10 (15)	C14—C13—C18—C17	-1.3 (3)
N1—N11—C12—S12	4.4 (2)	C12—C13—C18—C17	178.0 (2)

Data collection: SMART (Bruker, 1999). Cell refinement: SAINT (Bruker, 1999). Data reduction: SAINT (Bruker, 1999). Program(s) used to solve structure: *SHELXS97* (Sheldrick, 1997). Program(s) used to refine structure: *SHELXL96* (Sheldrick, 1996). Molecular graphics: *SHELXTL* (Bruker, 1997). Software used to prepare material for publication: *SHELXL96* (Sheldrick, 1996).

The financial supports of the Natural Sciences and Engineering Research Council of Canada and the Fonds FCAR du Ministère de l'Éducation du Québec are gratefully acknowledged.

Supplementary data for this paper are available from the IUCr electronic archives (Reference:). Services for accessing these data are described at the back of the journal.

References

- International Tables for Crystallography* (1992). Vol. C. Tables 4.2.6.8 and 6.1.1. 4, Dordrecht: Kluwer Academic Publishers.
- SAINT (1999) Release 6.06; Integration Software for Single Crystal Data, Bruker AXS Inc., Madison, WI 53719-1173.
- Sheldrick, G. M. (1996). SADABS, Bruker Area Detector Absorption Corrections. Bruker AXS Inc., Madison, WI 53719-1173.
- Sheldrick, G. M. (1997). *SHELXS97*. Program for the Solution of Crystal Structures. University of Gottingen, Germany.
- Sheldrick, G. M. (1996). *SHELXL96*. Program for the Refinement of Crystal Structures. University of Gottingen, Germany.
- SHELXTL* (1997) Release 5.10; The Complete Software Package for Single Crystal Structure Determination, Bruker AXS Inc., Madison, WI 53719-1173.
- SMART (1999) Release 5.059; Bruker Molecular Analysis Research Tool, Bruker AXS Inc., Madison, WI 53719-1173.
- Spek, A. L. (1995). July 1995 version; *PLATON*, Molecular Geometry Program. University of Utrecht, Utrecht, Holland.
- XPREP (1997) Release 5.10; X-ray data Preparation and Reciprocal space Exploration Program, Bruker AXS Inc., Madison, WI 53719-1173.

Fig. 1 *ORTEP* (*SHELXTL* (1997)) drawing of the molecule. Ellipsoids correspond to 40% probability.

Data reduction processing was carried out by the use of the program SAINT (Bruker, 1999), which applied Lorentz and polarization corrections to three-dimensionally integrated diffraction spots. The program SADABS (Sheldrick, 1996) was utilized for the scaling of diffraction data, the application of a decay correction, and an empirical absorption correction based on redundant reflections. The space group was confirmed by XPREP routine in *SHELXTL* program (Sheldrick, 1997). The structure was solved by direct method using *SHELXS97* (Sheldrick, 1997) and difmap synthesis using *SHELXL96* (Sheldrick, 1996). All non-H atoms anisotropic, hydrogen atoms isotropic. H atoms constrained to the parent site using a riding model; *SHELXL96* defaults. C—H 0.93 to 0.98, N—H 0.86 and O—H 0.82 Å. The isotropic factors, U_{iso} , were adjusted to 50% higher value of the parent site (methyl) and 20% higher (others). A final verification of possible voids was performed using the VOID routine of the *PLATON* program (Speck, 1995).

Data collection: SMART (Bruker, 1999). Cell refinement: SAINT (Bruker, 1999). Data reduction: SAINT (Bruker, 1999). Program(s) used to solve structure: *SHELXS97* (Sheldrick, 1997). Program(s) used to refine structure: *SHELXL96* (Sheldrick, 1996). Molecular graphics: *SHELXTL* (Bruker, 1997). Software used to prepare material for publication: *SHELXL96* (Sheldrick, 1996).

Supplementary data

The tables of data shown below are not normally printed in *Acta Cryst. Section C* but the data will be available electronically *via* the online contents pages at

<http://journals.iucr.org/c/journalhomepage.html>

Table S1. Fractional atomic coordinates and equivalent isotropic displacement parameters (\AA^2)

$$U_{\text{eq}} = (1/3)\sum_i \sum_j U^{ij} a^i a^j \mathbf{a}_i \cdot \mathbf{a}_j.$$

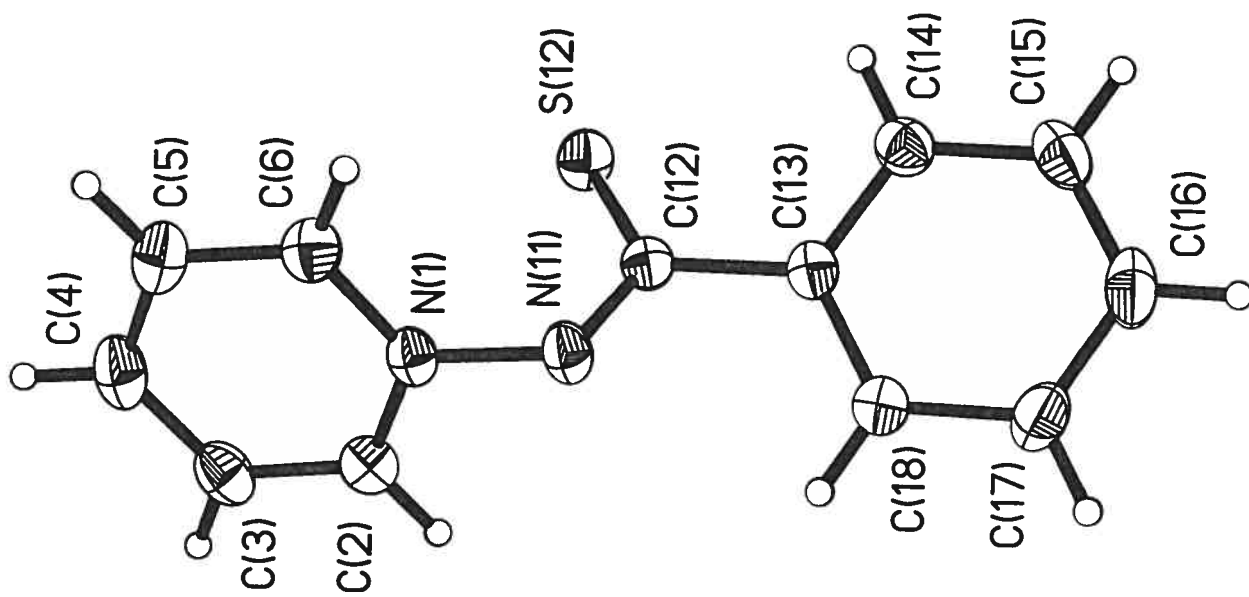
	x	y	z	U_{eq}
N1	0.1794 (3)	0.81599 (17)	0.00196 (7)	0.0387 (4)
C2	-0.0213 (4)	0.7407 (2)	0.00291 (10)	0.0463 (5)
H2	-0.1193	0.7534	0.0368	0.056
C3	-0.0823 (4)	0.6450 (2)	-0.04594 (11)	0.0525 (6)
H3	-0.2223	0.5931	-0.0456	0.063
C4	0.0641 (4)	0.6261 (3)	-0.09547 (11)	0.0575 (6)
H4	0.0252	0.5596	-0.1285	0.069
C5	0.2692 (4)	0.7059 (3)	-0.09625 (10)	0.0560 (6)
H5	0.3683	0.6957	-0.1301	0.067
C6	0.3246 (4)	0.8008 (2)	-0.04607 (10)	0.0476 (5)
H6	0.4631	0.8545	-0.0455	0.057
N11	0.2342 (3)	0.91693 (18)	0.05258 (7)	0.0424 (4)
C12	0.3623 (3)	0.8525 (2)	0.09812 (9)	0.0362 (4)
S12	0.47600 (9)	0.67432 (6)	0.09904 (3)	0.0488 (2)
C13	0.4007 (3)	0.9571 (2)	0.15345 (8)	0.0374 (4)
C14	0.6045 (4)	0.9530 (3)	0.18967 (10)	0.0485 (5)
H14	0.7208	0.8852	0.1790	0.058
C15	0.6361 (4)	1.0489 (3)	0.24153 (10)	0.0577 (6)
H15	0.7741	1.0463	0.2651	0.069
C16	0.4645 (5)	1.1476 (3)	0.25812 (11)	0.0619 (7)
H16	0.4847	1.2104	0.2935	0.074
C17	0.2623 (5)	1.1536 (3)	0.22244 (12)	0.0626 (7)
H17	0.1460	1.2210	0.2335	0.075
C18	0.2320 (4)	1.0597 (2)	0.17030 (10)	0.0491 (5)
H18	0.0956	1.0655	0.1461	0.059

Table S2. Anisotropic displacement parameters (\AA^2)

	U_{11}	U_{22}	U_{33}	U_{12}	U_{13}	U_{23}
N1	0.0473 (10)	0.0327 (8)	0.0359 (8)	0.0009 (6)	-0.0056 (7)	0.0006 (6)
C2	0.0473 (12)	0.0436 (11)	0.0480 (12)	-0.0015 (9)	-0.0017 (9)	0.0024 (9)
C3	0.0547 (13)	0.0437 (12)	0.0583 (14)	-0.0070 (9)	-0.0139 (11)	-0.0003 (10)
C4	0.0807 (17)	0.0450 (12)	0.0459 (12)	0.0017 (11)	-0.0148 (11)	-0.0069 (10)
C5	0.0722 (16)	0.0551 (13)	0.0407 (12)	0.0022 (11)	0.0032 (10)	-0.0030 (10)
C6	0.0525 (13)	0.0463 (11)	0.0441 (11)	-0.0031 (9)	0.0024 (9)	0.0033 (9)
N11	0.0517 (10)	0.0355 (8)	0.0394 (9)	0.0016 (7)	-0.0087 (7)	-0.0035 (7)
C12	0.0366 (10)	0.0356 (10)	0.0365 (10)	-0.0045 (7)	0.0035 (7)	0.0026 (7)
S12	0.0598 (4)	0.0378 (3)	0.0484 (3)	0.0087 (2)	-0.0035 (2)	0.0007 (2)
C13	0.0430 (11)	0.0363 (10)	0.0331 (9)	-0.0058 (7)	0.0020 (7)	0.0030 (7)
C14	0.0475 (13)	0.0522 (12)	0.0457 (12)	-0.0010 (9)	-0.0018 (9)	0.0030 (9)
C15	0.0569 (14)	0.0737 (16)	0.0420 (12)	-0.0177 (11)	-0.0093 (10)	0.0011 (11)
C16	0.0766 (17)	0.0668 (16)	0.0424 (12)	-0.0205 (12)	0.0068 (11)	-0.0161 (11)
C17	0.0636 (16)	0.0626 (15)	0.0622 (15)	0.0001 (11)	0.0118 (12)	-0.0230 (12)
C18	0.0471 (12)	0.0518 (12)	0.0483 (12)	0.0021 (9)	-0.0006 (9)	-0.0082 (10)

Table S3. Geometric parameters (\AA , $^\circ$)

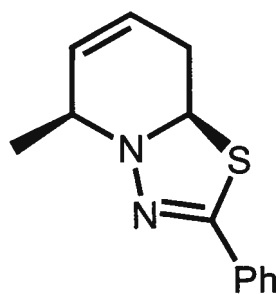
N1—C2	1.337 (2)	C12—C13	1.494 (2)
N1—C6	1.338 (3)	C12—S12	1.6952 (19)
N1—N11	1.414 (2)	C13—C18	1.381 (3)
C2—C3	1.366 (3)	C13—C14	1.389 (3)
C2—H2	0.9300	C14—C15	1.386 (3)
C3—C4	1.371 (3)	C14—H14	0.9300
C3—H3	0.9300	C15—C16	1.369 (3)
C4—C5	1.379 (3)	C15—H15	0.9300
C4—H4	0.9300	C16—C17	1.376 (3)
C5—C6	1.376 (3)	C16—H16	0.9300
C5—H5	0.9300	C17—C18	1.379 (3)
C6—H6	0.9300	C17—H17	0.9300
N11—C12	1.323 (2)	C18—H18	0.9300
C2—N1—C6	121.73 (18)	N11—C12—S12	127.73 (15)
C2—N1—N11	118.41 (16)	C13—C12—S12	120.44 (14)
C6—N1—N11	119.84 (16)	C18—C13—C14	118.26 (18)
N1—C2—C3	120.0 (2)	C18—C13—C12	120.49 (17)
N1—C2—H2	120.00	C14—C13—C12	121.25 (18)
C3—C2—H2	120.00	C15—C14—C13	120.6 (2)
C2—C3—C4	119.6 (2)	C15—C14—H14	119.71
C2—C3—H3	120.22	C13—C14—H14	119.71
C4—C3—H3	120.22	C16—C15—C14	120.1 (2)
C3—C4—C5	119.9 (2)	C16—C15—H15	119.93
C3—C4—H4	120.07	C14—C15—H15	119.93
C5—C4—H4	120.07	C15—C16—C17	119.9 (2)
C6—C5—C4	118.8 (2)	C15—C16—H16	120.06
C6—C5—H5	120.61	C17—C16—H16	120.06
C4—C5—H5	120.61	C16—C17—C18	120.0 (2)
N1—C6—C5	120.1 (2)	C16—C17—H17	120.00
N1—C6—H6	119.97	C18—C17—H17	120.00
C5—C6—H6	119.97	C17—C18—C13	121.1 (2)
C12—N11—N1	112.89 (15)	C17—C18—H18	119.45
N11—C12—C13	111.82 (16)	C13—C18—H18	119.45
C6—N1—C2—C3	0.2 (3)	N11—C12—C13—C18	33.4 (2)
N11—N1—C2—C3	178.45 (17)	S12—C12—C13—C18	-146.18 (17)
N1—C2—C3—C4	0.5 (3)	N11—C12—C13—C14	-147.38 (18)
C2—C3—C4—C5	-1.3 (3)	S12—C12—C13—C14	33.1 (2)
C3—C4—C5—C6	1.5 (3)	C18—C13—C14—C15	0.4 (3)
C2—N1—C6—C5	0.0 (3)	C12—C13—C14—C15	-178.89 (18)
N11—N1—C6—C5	-178.26 (18)	C13—C14—C15—C16	1.0 (3)
C4—C5—C6—N1	-0.8 (3)	C14—C15—C16—C17	-1.3 (4)
C2—N1—N11—C12	94.6 (2)	C15—C16—C17—C18	0.4 (4)
C6—N1—N11—C12	-87.1 (2)	C16—C17—C18—C13	0.9 (4)
N1—N11—C12—C13	-175.10 (15)	C14—C13—C18—C17	-1.3 (3)
N1—N11—C12—S12	4.4 (2)	C12—C13—C18—C17	178.0 (2)



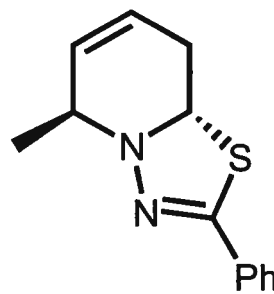
Jan 82
model.ips

Annexe 4

Coordonnées cartésiennes des géométries optimisées
de *cis-189* et *trans-189* au niveau B3LYP/6-31G(d)



cis-189



trans-189

cis-189

Atomic Type	Coordinates (Angstroms)		
	X	Y	Z
H	-5.12454000	-1.00951100	-0.17961800
C	-4.10963600	-0.63203900	-0.07085700
C	-1.71703300	-1.03657100	0.32799800
C	-2.54662100	1.28489900	0.42488500
N	-1.53151500	0.35968700	-0.09299700
C	-3.90738500	0.63899700	0.28627000
C	-2.97700500	-1.60056100	-0.31731400
H	-1.80530900	-1.10317500	1.42759100
H	-2.35647300	1.48507500	1.49737000
H	-4.75451000	1.29367900	0.48135700
H	-2.81334100	-1.74756800	-1.39305200
H	-3.21428200	-2.58248400	0.11099400
N	-0.22728500	0.78558500	0.06443600
C	0.61918700	-0.18079100	0.00371200
S	-0.12930700	-1.81755600	-0.17306400
C	2.07284600	0.01381100	0.01119400
C	4.85364400	0.42019200	0.01790400
C	2.60679500	1.31029200	-0.11396200
C	2.95349700	-1.07158700	0.13960100
C	4.33328100	-0.86807500	0.13968800
C	3.98296900	1.50804300	-0.10686600
H	1.92590200	2.14804100	-0.21981000
H	2.55869100	-2.07726300	0.25312900
H	5.00082800	-1.71964200	0.23971000
H	4.38084900	2.51463100	-0.20515900
H	5.92875600	0.57793000	0.01881100
C	-2.48596600	2.61958600	-0.32903400
H	-3.22749500	3.31548000	0.07915100
H	-2.69574900	2.46466100	-1.39213900
H	-1.49424600	3.06697700	-0.22869500

Zero-point correction= 0.245729
(Hartree/Particle)
Thermal correction to Energy= 0.259271
Thermal correction to Enthalpy= 0.260215
Thermal correction to Gibbs Free Energy= 0.204716
Sum of electronic and zero-point Energies= -1011.217000

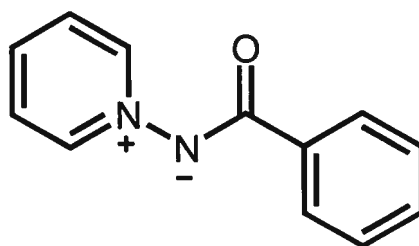
trans-189

Atomic Type	Coordinates (Angstroms)		
	X	Y	Z
H	-5.10593500	-0.95299300	-0.53643100
C	-4.09759600	-0.56529300	-0.40405500
C	-1.76409200	-0.90128500	0.33578700
C	-2.54462200	1.40465800	-0.17797800
N	-1.51435300	0.37545800	-0.34650700
C	-3.89836100	0.75448700	-0.34457700
C	-2.97942000	-1.57605300	-0.29508200
H	-1.94675700	-0.75334100	1.41416200
H	-4.74229200	1.43824200	-0.40948400
H	-2.71492500	-1.96681600	-1.28664400
H	-3.29677300	-2.43164200	0.31425400
N	-0.21466300	0.80832500	-0.25903100
C	0.61656100	-0.15268800	-0.05614500
S	-0.15763800	-1.77775300	0.13324000
C	2.07177800	0.02025700	-0.04954900
C	4.85966200	0.38223000	-0.05035700
C	2.63392900	1.25088900	-0.43973300
C	2.92863600	-1.02144700	0.33933900
C	4.31162300	-0.84090700	0.33520800
C	4.01292100	1.42713600	-0.43580700
H	1.97235400	2.05402100	-0.74647600
H	2.51274800	-1.97297600	0.65859600
H	4.95978700	-1.65854600	0.63884700
H	4.43225700	2.38243700	-0.74053500
H	5.93716900	0.52261000	-0.05242100
H	-2.39749600	2.11742300	-1.00097100
C	-2.44015700	2.18788100	1.14753100
H	-2.57445600	1.52832600	2.01164000
H	-3.21453800	2.96213500	1.19342900
H	-1.46100000	2.66949700	1.22147300

Zero-point correction= 0.245695
(Hartree/Particle)
Thermal correction to Energy= 0.259290
Thermal correction to Enthalpy= 0.260234
Thermal correction to Gibbs Free Energy= 0.204651
Sum of electronic and zero-point Energies= -1011.215605

Annexe 5

Analyse cristallographique complète
pour la structure de **135**



(CHAR80)

Acta Cryst. (2001). C00, 000–000

CHAR80

ANDRÉ B. CHARETTE, CLAUDE LEGAULT AND FRANCINE BÉLANGER-GARIÉPY

Département de Chimie, Université de Montréal, C.P. 6128, Succ. Centre-ville, Montréal, Québec, Canada H3C 3J7. E-mail: [REDACTED]

Abstract

resume

Comment

comment

Experimental

Synthesis was carried out by reaction of ...

Crystal data

$C_{12}H_{10}N_2O$

$M_r = 198.220$

Orthorhombic

$P2_12_12_1$

$a = 5.9959(1) \text{ \AA}$

$b = 8.5600(1) \text{ \AA}$

$c = 19.370(2) \text{ \AA}$

$V = 994.16(2) \text{ \AA}^3$

$Z = 4$

$D_x = 1.3243 \text{ Mg m}^{-3}$

D_m not measured

Cu $K\alpha$ radiation

$\lambda = 1.54178 \text{ \AA}$

Cell parameters from 9047 reflections

$\theta = 2.28\text{--}72.38^\circ$

$\mu = 0.698 \text{ mm}^{-1}$

$T = 293(2) \text{ K}$

Block

Colourless

$0.59 \times 0.11 \times 0.07 \text{ mm}$

Crystal source: synthesized by the authors.

see text

Data collection

Bruker AXS SMART 2K/Platform diffractometer

ω scan

Absorption correction:

multi-scan SADABS (Sheldrick, 1996)

$T_{\min} = 0.9600$, $T_{\max} = 0.9700$

11916 measured reflections

1961 independent reflections

Refinement

Refinement on F^2

$R[F^2 > 2\sigma(F^2)] = 0.0316$

$wR(F^2) = 0.0861$

$S = 1.079$

1961 reflections

137 parameters

H-atom parameters constrained
 $w = 1/[\sigma^2(F_o^2) + (0.0568P)^2]$

where $P = (F_o^2 + 2F_c^2)/3$

$(\Delta/\sigma)_{\max} = 0.002$

1791 reflections with

$>2\sigma(I)$

$R_{\text{int}} = 0.0367$

$\theta_{\max} = 72.47^\circ$

$h = -7 \rightarrow 6$

$k = -10 \rightarrow 10$

$l = -23 \rightarrow 23$

94 standard reflections

every ? reflections

intensity decay: none

$\Delta\rho_{\max} = 0.107 \text{ e } \text{\AA}^{-3}$

$\Delta\rho_{\min} = -0.107 \text{ e } \text{\AA}^{-3}$

Extinction correction: *SHELXL96* (Sheldrick, 1996)

Extinction coefficient: 0.0204 (15)

Scattering factors from *International Tables for Crystallography* (Vol. C)

Absolute structure: Flack (1983)

Flack parameter = 0.1 (3)

Table 1. Selected geometric parameters (\AA , $^\circ$)

N1—C2	1.3385 (18)	C12—O12	1.2465 (15)
N1—C6	1.3433 (17)	C12—C13	1.5019 (18)
N1—N11	1.4060 (14)	C13—C18	1.3866 (19)
C2—C3	1.374 (2)	C13—C14	1.3886 (19)
C3—C4	1.379 (2)	C14—C15	1.383 (2)
C4—C5	1.372 (2)	C15—C16	1.372 (2)
C5—C6	1.377 (2)	C16—C17	1.376 (3)
N11—C12	1.3353 (18)	C17—C18	1.378 (2)
C2—N1—C6	121.43 (12)	O12—C12—C13	119.00 (13)
C2—N1—N11	117.15 (11)	N11—C12—C13	113.32 (11)
C6—N1—N11	121.41 (12)	C18—C13—C14	118.48 (13)
N1—C2—C3	120.01 (14)	C18—C13—C12	122.25 (12)
C2—C3—C4	120.03 (15)	C14—C13—C12	119.15 (12)
C5—C4—C3	118.55 (15)	C15—C14—C13	120.61 (14)
C4—C5—C6	120.34 (15)	C16—C15—C14	120.29 (15)
N1—C6—C5	119.62 (14)	C15—C16—C17	119.54 (15)
C12—N11—N1	111.50 (11)	C16—C17—C18	120.61 (16)
O12—C12—N11	127.62 (13)	C17—C18—C13	120.46 (14)

C6—N1—C2—C3	-1.7 (2)	O12—C12—C13—C18	160.53 (13)
N11—N1—C2—C3	179.70 (13)	N11—C12—C13—C18	-16.89 (18)
N1—C2—C3—C4	0.3 (2)	O12—C12—C13—C14	-15.46 (18)
C2—C3—C4—C5	1.0 (3)	N11—C12—C13—C14	167.12 (12)
C3—C4—C5—C6	-1.1 (2)	C18—C13—C14—C15	-0.5 (2)
C2—N1—C6—C5	1.6 (2)	C12—C13—C14—C15	175.68 (13)
N11—N1—C6—C5	-179.81 (13)	C13—C14—C15—C16	0.0 (2)
C4—C5—C6—N1	-0.2 (2)	C14—C15—C16—C17	0.5 (3)
C2—N1—N11—C12	-122.06 (13)	C15—C16—C17—C18	-0.5 (3)
C6—N1—N11—C12	59.33 (16)	C16—C17—C18—C13	0.0 (3)
N1—N11—C12—O12	-1.54 (19)	C14—C13—C18—C17	0.5 (2)
N1—N11—C12—C13	175.61 (10)	C12—C13—C18—C17	-175.55 (14)

Data collection: SMART (Bruker, 1999). Cell refinement: SAINT (Bruker, 1999). Data reduction: SAINT (Bruker, 1999). Program(s) used to solve structure: *SHELXS97* (Sheldrick, 1997). Program(s) used to refine structure: *SHELXL96* (Sheldrick, 1996). Molecular graphics: *SHELXTL* (Bruker, 1997). Software used to prepare material for publication: *SHELXL96* (Sheldrick, 1996).

The financial supports of the Natural Sciences and Engineering Research Council of Canada and the Fonds FCAR du Ministère de l'Éducation du Québec are gratefully acknowledged.

Supplementary data for this paper are available from the IUCr electronic archives (Reference:). Services for accessing these data are described at the back of the journal.

References

- Flack, H. D. (1983). *Acta Cryst.* **A39**, 876–881.
- Flack, H. D. & Schwarzenbach, D. (1988). *Acta Cryst.* **A44**, 499–506.
- International Tables for Crystallography* (1992). Vol. C. Tables 4.2.6.8 and 6.1.1. 4, Dordrecht: Kluwer Academic Publishers.
- SAINT (1999) Release 6.06; Integration Software for Single Crystal Data, Bruker AXS Inc., Madison, WI 53719–1173.
- Sheldrick, G. M. (1996). SADABS, Bruker Area Detector Absorption Corrections. Bruker AXS Inc., Madison, WI 53719–1173.
- Sheldrick, G. M. (1997). *SHELXS97*. Program for the Solution of Crystal Structures. University of Gottingen, Germany.
- Sheldrick, G. M. (1996). *SHELXL96*. Program for the Refinement of Crystal Structures. University of Gottingen, Germany.
- SHELXTL* (1997) Release 5.10; The Complete Software Package for Single Crystal Structure Determination, Bruker AXS Inc., Madison, WI 53719–1173.
- SMART (1999) Release 5.059; Bruker Molecular Analysis Research Tool, Bruker AXS Inc., Madison, WI 53719–1173.
- Spck, A. L. (1995). July 1995 version; *PLATON*, Molecular Geometry Program. University of Utrecht, Utrecht, Holland.
- XPREP (1997) Release 5.10; X-ray data Preparation and Reciprocal space Exploration Program, Bruker AXS Inc., Madison, WI 53719–1173.

Fig. 1 *ORTEP* (*SHELXTL* (1997)) drawing of the molecule. Ellipsoids correspond to 40% probability.

Data reduction processing was carried out by the use of the program SAINT (Bruker, 1999), which applied Lorentz and polarization corrections to three-dimensionally integrated diffraction spots. The program SADABS (Sheldrick, 1996) was utilized for the scaling of diffraction data, the application of a decay correction, and an empirical absorption correction based on redundant reflections. The space group was confirmed by XPREP routine in *SHELXTL* program (Sheldrick, 1997). The structure was solved by direct method using *SHELXS97* (Sheldrick, 1997) and difmap synthesis using *SHELXL96* (Sheldrick, 1996). All non-H atoms anisotropic, hydrogen atoms isotropic. H atoms constrained to the parent site using a riding model; *SHELXL96* defaults. C—H 0.93 Å. The isotropic factors, U_{iso} , were adjusted to 20% higher value of the parent site. A final verification of possible voids was performed using the VOID routine of the *PLATON* program (Spek, 1995).

Data collection: SMART (Bruker, 1999). Cell refinement: SAINT (Bruker, 1999). Data reduction: SAINT (Bruker, 1999). Program(s) used to solve structure: *SHELXS97* (Sheldrick, 1997). Program(s) used to refine structure: *SHELXL96* (Sheldrick, 1996). Molecular graphics: *SHELXTL* (Bruker, 1997). Software used to prepare material for publication: *SHELXL96* (Sheldrick, 1996).

Supplementary data

The tables of data shown below are not normally printed in *Acta Cryst. Section C* but the data will be available electronically *via* the online contents pages at

<http://journals.iucr.org/c/journalhomepage.html>

Table S1. Fractional atomic coordinates and equivalent isotropic displacement parameters (\AA^2)

$$U_{\text{eq}} = (1/3)\Sigma_i\Sigma_j U^{ij} a^i a^j a_i a_j.$$

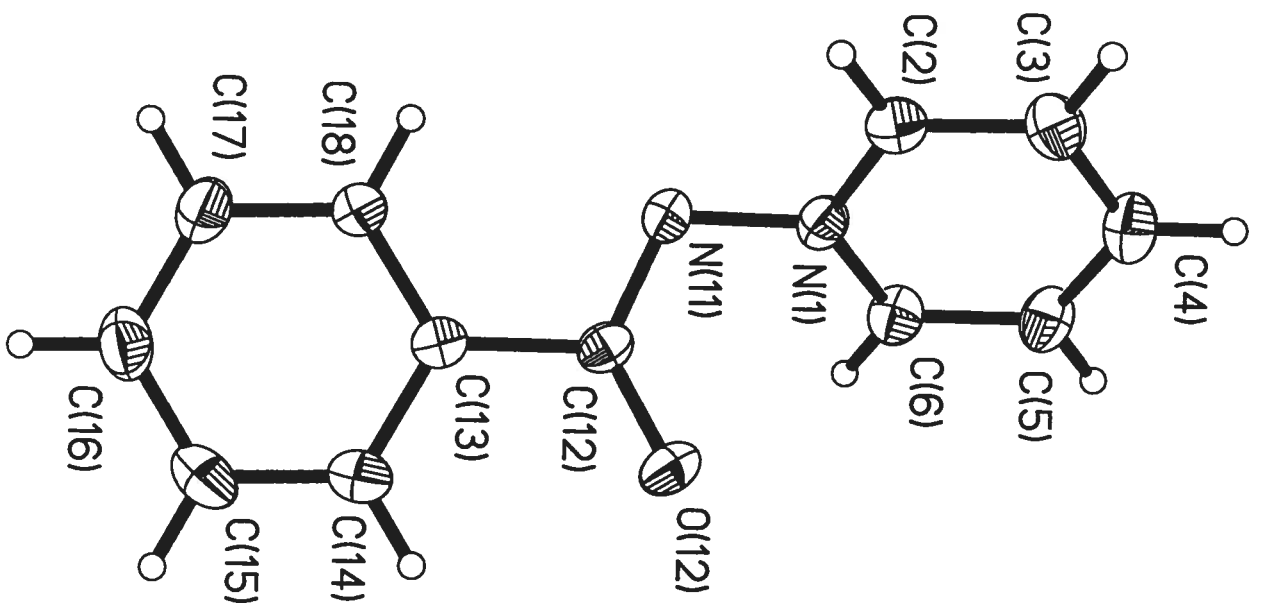
	<i>x</i>	<i>y</i>	<i>z</i>	U_{eq}
N1	0.1173 (2)	0.44076 (12)	0.99447 (5)	0.0402 (3)
C2	0.3127 (2)	0.51632 (18)	0.99338 (8)	0.0475 (4)
H2	0.4166	0.4944	0.9591	0.057
C3	0.3598 (3)	0.62629 (18)	1.04295 (8)	0.0532 (4)
H3	0.4953	0.6791	1.0420	0.064
C4	0.2064 (3)	0.65831 (18)	1.09403 (8)	0.0533 (4)
H4	0.2356	0.7337	1.1274	0.064
C5	0.0095 (3)	0.57654 (18)	1.09456 (7)	0.0519 (4)
H5	-0.0950	0.5952	1.1290	0.062
C6	-0.0340 (2)	0.46698 (16)	1.04431 (7)	0.0460 (4)
H6	-0.1672	0.4114	1.0449	0.055
N11	0.0791 (2)	0.33024 (13)	0.94208 (6)	0.0441 (3)
C12	-0.1041 (2)	0.36419 (14)	0.90587 (7)	0.0372 (3)
O12	-0.23545 (18)	0.47512 (12)	0.91507 (6)	0.0525 (3)
C13	-0.1418 (2)	0.25610 (15)	0.84592 (7)	0.0373 (3)
C14	-0.3467 (2)	0.25767 (17)	0.81254 (8)	0.0482 (4)
H14	-0.4613	0.3201	0.8295	0.058
C15	-0.3820 (3)	0.1673 (2)	0.75437 (8)	0.0582 (4)
H15	-0.5200	0.1692	0.7325	0.070
C16	-0.2144 (3)	0.0747 (2)	0.72888 (9)	0.0631 (5)
H16	-0.2379	0.0146	0.6896	0.076
C17	-0.0112 (3)	0.0714 (2)	0.76189 (9)	0.0656 (5)
H17	0.1023	0.0081	0.7449	0.079
C18	0.0256 (3)	0.16110 (18)	0.81988 (8)	0.0488 (4)
H18	0.1637	0.1579	0.8417	0.059

Table S2. Anisotropic displacement parameters (\AA^2)

	U_{11}	U_{22}	U_{33}	U_{12}	U_{13}	U_{23}
N1	0.0434 (6)	0.0356 (6)	0.0417 (6)	0.0038 (5)	0.0016 (5)	-0.0036 (5)
C2	0.0415 (7)	0.0510 (8)	0.0500 (8)	0.0017 (6)	0.0030 (6)	-0.0017 (7)
C3	0.0526 (9)	0.0500 (9)	0.0570 (9)	-0.0103 (7)	-0.0023 (7)	-0.0012 (7)
C4	0.0695 (11)	0.0414 (8)	0.0491 (8)	-0.0050 (7)	-0.0007 (7)	-0.0053 (7)
C5	0.0633 (10)	0.0472 (8)	0.0451 (8)	-0.0023 (7)	0.0110 (7)	-0.0055 (7)
C6	0.0497 (8)	0.0439 (7)	0.0445 (8)	-0.0051 (6)	0.0083 (6)	-0.0010 (6)
N11	0.0459 (7)	0.0415 (6)	0.0449 (6)	0.0070 (5)	-0.0029 (5)	-0.0105 (5)
C12	0.0372 (7)	0.0334 (6)	0.0411 (7)	0.0024 (5)	0.0072 (5)	0.0030 (5)
O12	0.0521 (6)	0.0461 (6)	0.0593 (7)	0.0181 (5)	0.0010 (5)	-0.0077 (5)
C13	0.0369 (7)	0.0355 (6)	0.0394 (7)	0.0005 (5)	0.0032 (5)	0.0049 (5)
C14	0.0384 (7)	0.0540 (9)	0.0521 (8)	0.0025 (6)	-0.0020 (6)	0.0056 (7)
C15	0.0464 (9)	0.0761 (12)	0.0521 (9)	-0.0108 (9)	-0.0120 (7)	0.0061 (8)
C16	0.0610 (10)	0.0751 (12)	0.0531 (10)	-0.0157 (9)	-0.0014 (8)	-0.0197 (9)
C17	0.0565 (10)	0.0714 (11)	0.0690 (11)	0.0027 (9)	0.0028 (8)	-0.0314 (9)
C18	0.0403 (7)	0.0513 (8)	0.0546 (8)	0.0056 (6)	-0.0040 (6)	-0.0137 (7)

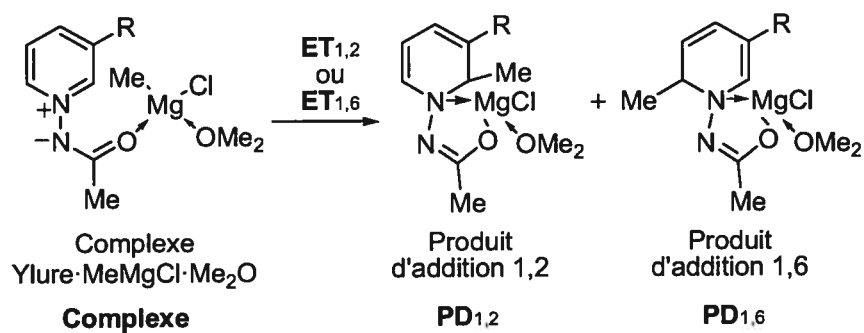
Table S3. Geometric parameters (\AA , $^\circ$)

N1—C2	1.3385 (18)	C12—O12	1.2465 (15)
N1—C6	1.3433 (17)	C12—C13	1.5019 (18)
N1—N11	1.4060 (14)	C13—C18	1.3866 (19)
C2—C3	1.374 (2)	C13—C14	1.3886 (19)
C2—H2	0.9300	C14—C15	1.383 (2)
C3—C4	1.379 (2)	C14—H14	0.9300
C3—H3	0.9300	C15—C16	1.372 (2)
C4—C5	1.372 (2)	C15—H15	0.9300
C4—H4	0.9300	C16—C17	1.376 (3)
C5—C6	1.377 (2)	C16—H16	0.9300
C5—H5	0.9300	C17—C18	1.378 (2)
C6—H6	0.9300	C17—H17	0.9300
N11—C12	1.3353 (18)	C18—H18	0.9300
C2—N1—C6	121.43 (12)	O12—C12—C13	119.00 (13)
C2—N1—N11	117.15 (11)	N11—C12—C13	113.32 (11)
C6—N1—N11	121.41 (12)	C18—C13—C14	118.48 (13)
N1—C2—C3	120.01 (14)	C18—C13—C12	122.25 (12)
N1—C2—H2	120.0	C14—C13—C12	119.15 (12)
C3—C2—H2	120.0	C15—C14—C13	120.61 (14)
C2—C3—C4	120.03 (15)	C15—C14—H14	119.7
C2—C3—H3	120.0	C13—C14—H14	119.7
C4—C3—H3	120.0	C16—C15—C14	120.29 (15)
C5—C4—C3	118.55 (15)	C16—C15—H15	119.9
C5—C4—H4	120.7	C14—C15—H15	119.9
C3—C4—H4	120.7	C15—C16—C17	119.54 (15)
C4—C5—C6	120.34 (15)	C15—C16—H16	120.2
C4—C5—H5	119.8	C17—C16—H16	120.2
C6—C5—H5	119.8	C16—C17—C18	120.61 (16)
N1—C6—C5	119.62 (14)	C16—C17—H17	119.7
N1—C6—H6	120.2	C18—C17—H17	119.7
C5—C6—H6	120.2	C17—C18—C13	120.46 (14)
C12—N11—N1	111.50 (11)	C17—C18—H18	119.8
O12—C12—N11	127.62 (13)	C13—C18—H18	119.8
C6—N1—C2—C3	-1.7 (2)	O12—C12—C13—C18	160.53 (13)
N11—N1—C2—C3	179.70 (13)	N11—C12—C13—C18	-16.89 (18)
N1—C2—C3—C4	0.3 (2)	O12—C12—C13—C14	-15.46 (18)
C2—C3—C4—C5	1.0 (3)	N11—C12—C13—C14	167.12 (12)
C3—C4—C5—C6	-1.1 (2)	C18—C13—C14—C15	-0.5 (2)
C2—N1—C6—C5	1.6 (2)	C12—C13—C14—C15	175.68 (13)
N11—N1—C6—C5	-179.81 (13)	C13—C14—C15—C16	0.0 (2)
C4—C5—C6—N1	-0.2 (2)	C14—C15—C16—C17	0.5 (3)
C2—N1—N11—C12	-122.06 (13)	C15—C16—C17—C18	-0.5 (3)
C6—N1—N11—C12	59.33 (16)	C16—C17—C18—C13	0.0 (3)
N1—N11—C12—O12	-1.54 (19)	C14—C13—C18—C17	0.5 (2)
N1—N11—C12—C13	175.61 (10)	C12—C13—C18—C17	-175.55 (14)



Annexe 6

Coordonnées cartésiennes des géométries optimisées au niveau B3LYP/6-31G(d) pour les complexes de départ, les états de transition et les produits d'addition.



La description sera effectuée en utilisant la nomenclature en gras et en ajoutant le substituant en position 3 entre parenthèses à la suite (exemple: **PD_{1,2}(Me)**). Les géométries ont été optimisées au niveau B3LYP/6-31G(d).

Complexe(H)

Atomic Type	Coordinates (Angstroms)		
	X	Y	Z
C	-1.61889500	-1.04411300	2.69874400
C	3.59923000	0.87643300	0.48178800
C	2.05634800	-0.43789500	-0.72107000
C	4.00289900	-1.47838200	0.23900000
C	4.39547800	-0.22689900	0.72344400
C	2.81928900	-1.57334600	-0.48777000
H	3.81843800	1.88063900	0.81942900
H	2.45166300	-2.51507000	-0.87949400
H	4.61087200	-2.35769800	0.42584600
H	1.13071400	-0.47272800	-1.27863900
N	2.44648300	0.76177100	-0.22466500
H	-0.73497400	-1.55622000	3.11069900
H	-1.75696400	-0.14893600	3.32728800
H	-2.46994700	-1.70745800	2.92023800
N	1.76512800	1.95650200	-0.47953900
C	0.45566400	1.90991900	-0.23241200
C	-0.26271800	3.21003500	-0.51554800
O	-0.19965300	0.92764800	0.21785900
H	0.42193800	3.97349500	-0.88863700
H	-0.74364000	3.56220100	0.40352400
H	-1.05355700	3.03214200	-1.25249500
Mg	-1.39135300	-0.63232000	0.63128200
Cl	-0.87530600	-2.08135300	-1.16935700
O	-3.30330800	0.05176200	-0.06200500
C	-3.80841000	-0.07224100	-1.39390200
C	-4.24609100	0.60676300	0.85497600
H	-4.50282300	1.63429300	0.56486500
H	-5.15747600	-0.00429600	0.87869800
H	-3.77493500	0.59780300	1.83852000
H	-3.03618600	-0.57579400	-1.97566900
H	-4.02623100	0.92003000	-1.81097500
H	-4.72413200	-0.67700200	-1.39350200
H	5.30931100	-0.09940000	1.29309000

Zero-point correction= 0.263415
 (Hartree/Particle)
 Thermal correction to Energy= 0.284519
 Thermal correction to Enthalpy= 0.285463
 Thermal correction to Gibbs Free Energy= 0.209248
 Sum of electronic and zero-point Energies= -1311.351033

Complexe(F)

Atomic Type	Coordinates (Angstroms)		
	X	Y	Z
C	-1.38831200	-1.12177700	2.61403000
C	3.23342700	0.85161600	0.29099800
C	1.65775600	-0.35153300	-0.98760700
C	3.57720900	-1.51139000	-0.09438000
C	3.98375900	-0.29698000	0.45181200
C	2.39020000	-1.51950200	-0.81975500
H	3.50385700	1.81405400	0.70205300
H	1.99491200	-2.42769000	-1.25996300
H	4.17579200	-2.40343500	0.05276800
H	0.73146400	-0.32861600	-1.54325200
N	2.08008300	0.80553200	-0.42109600
H	-0.40923500	-1.56974700	2.84742000
H	-1.48442100	-0.26052400	3.29559600
H	-2.13291500	-1.86087800	2.94965400
N	1.43652300	2.03060000	-0.60258200
C	0.12220900	2.01226600	-0.36573000
C	-0.54777700	3.35095700	-0.57760400
O	-0.57276000	1.03133900	0.01857300
H	0.16658700	4.11092600	-0.89823500
H	-1.02691500	3.66450000	0.35616600
H	-1.33551300	3.24377700	-1.33125000
Mg	-1.56782400	-0.63114100	0.55798300
Cl	-1.26687600	-1.98598900	-1.35798300
O	-3.59436800	-0.04717700	0.24046100
C	-4.30395600	-0.11918600	-0.99959400
C	-4.39040900	0.43307800	1.32411800
H	-4.71808500	1.46301200	1.13055100
H	-5.26878200	-0.21000200	1.46242800
H	-3.76548300	0.39706500	2.21718800
H	-3.62199800	-0.55988000	-1.72702500
H	-4.61449000	0.88494300	-1.31703800
H	-5.18906200	-0.75805900	-0.88777200
F	5.11791100	-0.21727300	1.15737500

Zero-point correction= 0.254987
 (Hartree/Particle)
 Thermal correction to Energy= 0.276933
 Thermal correction to Enthalpy= 0.277877
 Thermal correction to Gibbs Free Energy= 0.199519
 Sum of electronic and zero-point Energies= -1410.586262

Complexe(Cl)

Atomic Type	Coordinates (Angstroms)		
	X	Y	Z
C	-1.57910000	-1.18476200	2.60803400
C	2.93506600	0.87918000	0.03761200
C	1.29073300	-0.33766900	-1.13832500
C	3.27416900	-1.47469200	-0.36959400
C	3.71652100	-0.25712100	0.15480500
C	2.04356300	-1.49721500	-1.01739900
H	3.20755200	1.85127400	0.42421800
H	1.63240100	-2.41064800	-1.43196000
H	3.87993200	-2.36822700	-0.26965300
H	0.33127000	-0.32320200	-1.63568500
N	1.73885400	0.82248900	-0.59925300
H	-0.60224500	-1.66580000	2.77543400
H	-1.61012700	-0.33568600	3.31051400
H	-2.32547900	-1.90880600	2.97140900
N	1.07253400	2.04158500	-0.73724100
C	-0.22173300	2.00789000	-0.40865300
C	-0.92198800	3.33744700	-0.57385000
O	-0.87358300	1.01797100	0.02494600
H	-0.24096600	4.10659600	-0.94163300
H	-1.34107400	3.64482100	0.39033200
H	-1.75720400	3.21954700	-1.27280100
Mg	-1.85775300	-0.64748600	0.57543900
Cl	-1.65034700	-1.95902700	-1.38334600
O	-3.89428200	-0.04842600	0.37243600
C	-4.68341100	-0.12843900	-0.81815600
C	-4.62025800	0.43052000	1.50496200
H	-4.96545400	1.45812000	1.33061100
H	-5.48399200	-0.21678200	1.70288400
H	-3.93782000	0.40007800	2.35512700
H	-4.04681500	-0.56272200	-1.58927300
H	-5.02387100	0.87241600	-1.11445200
H	-5.55311800	-0.77554300	-0.64810600
Cl	5.24987000	-0.13928500	0.97379000

Zero-point correction= 0.253557
(Hartree/Particle)
Thermal correction to Energy= 0.275876
Thermal correction to Enthalpy= 0.276820
Thermal correction to Gibbs Free Energy= 0.197757
Sum of electronic and zero-point Energies= -1770.950375

Complexe(Br)

Atomic Type	Coordinates (Angstroms)		
	X	Y	Z
C	-2.03248700	-1.21503500	2.60854600
C	2.33855700	0.90806800	-0.20348300
C	0.63778700	-0.30879700	-1.29575200
C	2.67327500	-1.43543300	-0.66004500
C	3.13522800	-0.22106400	-0.14684200
C	1.40648800	-1.46268500	-1.23410500
H	2.62374600	1.87829800	0.17816400
H	0.97983700	-2.37517500	-1.63503600
H	3.29039300	-2.32506800	-0.60915100
H	-0.34975200	-0.29753800	-1.73474400
N	1.10697400	0.84920100	-0.76999000
H	-1.05414200	-1.70915100	2.71941500
H	-2.01503400	-0.37059400	3.31695900
H	-2.76724900	-1.93265900	3.00670100
N	0.42366300	2.06386800	-0.85395700
C	-0.84766500	2.01567700	-0.44776600
C	-1.56711700	3.34100100	-0.55482500
O	-1.46444600	1.01543200	0.01302300
H	-0.91556600	4.12011300	-0.95372200
H	-1.92980100	3.63369600	0.43641300
H	-2.44191800	3.22399800	-1.20371000
Mg	-2.41129200	-0.65887600	0.59769200
Cl	-2.29905200	-1.94976900	-1.38371200
O	-4.46094300	-0.06905900	0.49967400
C	-5.29861400	-0.12799800	-0.65815000
C	-5.13853400	0.38590300	1.67119100
H	-5.49291200	1.41580300	1.53216300
H	-5.99178700	-0.26738700	1.89360500
H	-4.42006400	0.34089200	2.49049200
H	-4.69296100	-0.54593200	-1.46251500
H	-5.65295900	0.87742900	-0.92090500
H	-6.15938000	-0.78061100	-0.46513800
Br	4.85303100	-0.08782400	0.64443500

Zero-point correction= 0.253010
(Hartree/Particle)
Thermal correction to Energy= 0.274671
Thermal correction to Enthalpy= 0.275615
Thermal correction to Gibbs Free Energy= 0.198800
Sum of electronic and zero-point Energies= -3882.459991

Complexe(Me)

Atomic Type	Coordinates (Angstroms)		
	X	Y	Z
N	2.15647400	1.12658500	-0.14853900
C	2.01254100	-0.10956900	-0.67986800
C	2.82232400	-1.17104300	-0.27469300
C	3.79291400	-0.91337800	0.69943700
C	3.93015700	0.36975100	1.22984600
C	3.09661600	1.38125200	0.79022800
N	1.41412400	2.22197100	-0.61646900
C	0.10485300	2.10592200	-0.40798300
O	-0.49155200	1.15743100	0.18081400
Mg	-1.33178900	-0.62402600	0.50210600
C	-1.05962000	-1.39860500	2.46070200
Cl	-0.99651800	-1.69017900	-1.58462200
O	-3.41353800	-0.18256200	0.32636300
C	-4.18683500	0.13580400	1.48284400
C	-4.15222600	-0.10352600	-0.89518500
C	-0.70252900	3.27430000	-0.92651600
H	1.22581600	-0.22672200	-1.41589100
H	4.43902300	-1.71648900	1.04196200
H	4.67440200	0.59101400	1.98685800
H	3.12618100	2.40505100	1.13794900
H	-1.78577000	-2.18388700	2.72480400
H	-0.06944100	-1.86420000	2.59098400
H	-1.13028200	-0.63796200	3.25582600
H	-5.05134300	-0.53623700	1.55680200
H	-3.53663000	-0.00632700	2.34685700
H	-4.53527700	1.17615300	1.43684100
H	-4.49185500	0.92618800	-1.06879500
H	-3.47941400	-0.42518600	-1.69061700
H	-5.02118600	-0.77231000	-0.85104000
H	-0.06183400	4.04147900	-1.36479100
H	-1.41032500	2.91348400	-1.68104600
H	-1.28635600	3.70294800	-0.10505300
C	2.63801300	-2.53176500	-0.89641000
H	2.98200600	-3.31859900	-0.21847400
H	1.58612500	-2.70741400	-1.14194600
H	3.21773000	-2.61333900	-1.82471000

Zero-point correction= 0.291116
 (Hartree/Particle)
 Thermal correction to Energy= 0.313977
 Thermal correction to Enthalpy= 0.314921
 Thermal correction to Gibbs Free Energy= 0.235094
 Sum of electronic and zero-point Energies= -1350.644488

Complexe(OMe)

Atomic Type	Coordinates (Angstroms)		
	X	Y	Z
C	-1.16118600	-1.53965500	2.41137800
C	2.84786400	1.90951000	0.68665900
C	2.01831700	0.03490200	-0.49503300
C	3.89976300	-0.22807200	0.99625000
C	3.81941600	1.12432900	1.29186300
C	2.98684300	-0.79011700	0.08749100
H	2.72129000	2.97138300	0.84472500
H	4.65106400	-0.86940200	1.44408000
H	4.50907900	1.58465000	1.99046500
H	1.25775900	-0.30685300	-1.18808400
N	1.98088900	1.35316500	-0.18220200
H	-0.15571700	-1.98487700	2.48075900
H	-1.23815100	-0.86108300	3.27687600
H	-1.86081900	-2.36732300	2.60837100
N	1.09580000	2.21828000	-0.85018500
C	-0.17542200	2.02407300	-0.51815500
C	-1.14837800	2.90522200	-1.26597400
O	-0.61014500	1.20527700	0.34995400
H	-0.63098200	3.63199000	-1.89486000
H	-1.79601300	3.42264900	-0.55074700
H	-1.78247800	2.26927900	-1.89394900
Mg	-1.48471100	-0.57814800	0.54735600
Cl	-1.14827500	-1.42481200	-1.64365200
O	-3.58127500	-0.17011400	0.44720000
C	-4.38075400	-0.11462100	-0.73698400
C	-4.32561400	0.03972500	1.64750300
H	-4.75192700	1.05139600	1.66127300
H	-5.13310200	-0.69919200	1.72665100
H	-3.63054800	-0.08885000	2.47807000
H	-3.72180800	-0.35080800	-1.57292100
H	-4.81392800	0.88718200	-0.85654700
H	-5.18707700	-0.85683200	-0.67964000
O	3.12042000	-2.09993300	-0.16835900
C	2.25026100	-2.71559400	-1.13456000
H	2.39856900	-2.26708500	-2.12355100
H	2.54710100	-3.76406300	-1.15596600
H	1.19940600	-2.62274600	-0.84748400

Zero-point correction= 0.296175
 (Hartree/Particle)
 Thermal correction to Energy= 0.319863
 Thermal correction to Enthalpy= 0.320807
 Thermal correction to Gibbs Free Energy= 0.238918
 Sum of electronic and zero-point Energies= -1425.843295

Complexe(CF₃)

Atomic Type	Coordinates (Angstroms)		
	X	Y	Z
N	1.17790400	0.83112600	-0.72843900
C	0.71677800	-0.34257900	-1.22770700
C	1.48877500	-1.49326300	-1.13976000
C	2.75221400	-1.44051200	-0.56401400
C	3.21581700	-0.21100700	-0.08054000
C	2.40913400	0.90776600	-0.16646700
N	0.48335600	2.03693700	-0.83598800
C	-0.78779900	1.98142800	-0.42878800
O	-1.38751400	0.98022900	0.05165500
Mg	-2.40849500	-0.66467500	0.59803600
C	-2.11241800	-1.23031400	2.61927400
Cl	-2.23742400	-1.94924200	-1.38306700
O	-4.43671100	-0.02621200	0.42328600
C	-5.14164300	0.44411200	1.57302400
C	-5.25246000	-0.11264600	-0.74894800
C	-1.52409000	3.29490400	-0.55835900
C	4.60261300	-0.09307100	0.50248900
H	-0.26991600	-0.34708000	-1.67052300
H	1.06387400	-2.41533300	-1.51961300
H	3.37030400	-2.32823900	-0.48371100
H	2.68507000	1.88843300	0.19500500
H	-2.86656800	-1.94411400	2.98660500
H	-1.14222500	-1.73137200	2.76497300
H	-2.11589500	-0.38871100	3.33123100
H	-5.99527100	-0.21076200	1.78883100
H	-4.44066300	0.41741400	2.40808400
H	-5.49896800	1.46908000	1.40831900
H	-5.60922800	0.88528800	-1.03563200
H	-4.62978100	-0.53999500	-1.53511000
H	-6.11183900	-0.76822600	-0.56007600
H	-0.88299000	4.07488800	-0.97217700
H	-2.39807700	3.15501800	-1.20381100
H	-1.88918800	3.60082500	0.42795700
F	5.53484600	-0.08221600	-0.47257600
F	4.87628700	-1.13827400	1.30656700
F	4.74808500	1.03811400	1.21885000

Zero-point correction= 0.267960
 (Hartree/Particle)
 Thermal correction to Energy= 0.292737
 Thermal correction to Enthalpy= 0.293681
 Thermal correction to Gibbs Free Energy= 0.207228
 Sum of electronic and zero-point Energies= -1648.377452

Complexe(CN)

Atomic Type	Coordinates (Angstroms)		
	X	Y	Z
C	-1.48251900	-1.15746300	2.62550800
C	3.05627000	0.86306500	0.05877900
C	1.40629400	-0.35031000	-1.10684400
C	3.37475000	-1.50017000	-0.33282800
C	3.83998100	-0.27877000	0.18792800
C	2.14599600	-1.51828300	-0.97942900
H	3.33528000	1.83692500	0.43757300
H	1.72314600	-2.42827600	-1.38941700
H	3.97246600	-2.39864200	-0.22768200
H	0.44910500	-0.33079000	-1.60925200
N	1.86173400	0.81357300	-0.57476300
H	-0.50428700	-1.63212200	2.80248200
H	-1.52169100	-0.30236200	3.32003100
H	-2.22701200	-1.88202700	2.99133900
N	1.20283600	2.03390300	-0.72048000
C	-0.09569200	2.00391600	-0.40218000
C	-0.79170900	3.33421900	-0.57218300
O	-0.74845300	1.01327400	0.02591900
H	-0.10716100	4.10109700	-0.93798600
H	-1.21381700	3.64391600	0.38988800
H	-1.62427400	3.21716800	-1.27432900
Mg	-1.75560600	-0.63991000	0.58845500
Cl	-1.51656000	-1.95905800	-1.36179400
O	-3.78374300	-0.03643000	0.35993100
C	-4.56348100	-0.13078100	-0.83645900
C	-4.52630100	0.43351500	1.48642300
H	-4.88527700	1.45528100	1.30671600
H	-5.38144100	-0.22663000	1.67828700
H	-3.85055200	0.41502700	2.34223400
H	-3.91567900	-0.55724000	-1.60254600
H	-4.91631300	0.86441400	-1.13680900
H	-5.42451800	-0.79032700	-0.67099200
C	5.10487000	-0.18584900	0.85565800
N	6.13366300	-0.11830400	1.39188300

Zero-point correction= 0.261624
 (Hartree/Particle)
 Thermal correction to Energy= 0.284559
 Thermal correction to Enthalpy= 0.285503
 Thermal correction to Gibbs Free Energy= 0.205442
 Sum of electronic and zero-point Energies= -1403.586123

ET_{1,2}(H)

Atomic Type	Coordinates (Angstroms)		
	X	Y	Z
C	-0.16742100	-0.52854000	2.06493700
C	1.73616500	0.13113800	1.29966100
C	2.37684400	0.06950700	-1.03377300
C	3.14032000	-1.66910600	0.42386100
C	2.56454700	-1.03994000	1.48780300
C	3.00542500	-1.13305800	-0.89005900
H	1.69089500	0.88240200	2.07891400
H	3.73090200	-2.56754100	0.57861400
H	2.67693400	-1.42188200	2.49722400
H	2.29225900	0.60450100	-1.97157600
N	1.83472300	0.72072000	0.04462900
H	0.37197500	-0.68215300	2.99927300
H	-0.95088600	0.21687300	2.27870300
H	-0.62723900	-1.51173200	1.84897700
N	1.56115800	2.11833800	-0.07637100
C	0.31222600	2.36387900	-0.39384300
C	-0.03701800	3.82304100	-0.56166200
O	-0.63495700	1.50585200	-0.58569700
H	0.83586900	4.45751500	-0.40027200
H	-0.82622300	4.09811800	0.14747100
H	-0.43263200	3.98833900	-1.56976100
Mg	-0.76034400	-0.36779600	-0.10761100
Cl	-0.60723900	-2.26608300	-1.35845800
O	-2.84476800	-0.30367200	0.20365600
C	-3.67285500	-1.47386700	0.23893900
C	-3.56378000	0.90539000	0.46900300
H	-4.39255000	1.00747300	-0.24200700
H	-3.95814500	0.89671800	1.49319300
H	-2.85807000	1.72400700	0.33300300
H	-3.04439900	-2.31424000	-0.05546700
H	-4.49800000	-1.36327000	-0.47447400
H	-4.07429400	-1.62011800	1.24957000
H	3.41071600	-1.63955600	-1.75696100

Zero-point correction= 0.263757
(Hartree/Particle)
Thermal correction to Energy= 0.283478
Thermal correction to Enthalpy= 0.284423
Thermal correction to Gibbs Free Energy= 0.214216
Sum of electronic and zero-point Energies= -1311.316092

ET_{1,2}(F)

Atomic Type	Coordinates (Angstroms)		
	X	Y	Z
C	-0.06969500	-0.72359200	1.86458300
C	1.63343800	0.28897900	0.98678800
C	2.09116600	0.58440900	-1.37462900
C	3.20250700	-1.19299400	-0.20165400
C	2.62079400	-0.76172600	0.94489700
C	2.89049000	-0.51910600	-1.41967900
H	1.58606500	0.91720500	1.86832100
H	3.28849900	-0.86311900	-2.36574000
H	3.90574200	-2.01821100	-0.17320500
H	1.85395500	1.20227900	-2.23075000
N	1.55655600	1.02396200	-0.18611000
H	0.63592800	-1.01224300	2.64133400
H	-0.79916900	-0.03537200	2.31524800
H	-0.56506800	-1.67352500	1.58589700
N	1.10654900	2.37864300	-0.11293200
C	-0.19400100	2.48880700	-0.25106500
C	-0.73026700	3.89919600	-0.20227300
O	-1.04880800	1.53806500	-0.42933700
H	0.07632900	4.62291900	-0.07563600
H	-1.44173600	3.99557700	0.62589200
H	-1.27627100	4.11172800	-1.12781600
Mg	-0.90773200	-0.38137800	-0.20641400
Cl	-0.64050900	-2.05665100	-1.72373500
O	-2.93199900	-0.62093300	0.30704600
C	-3.60580800	-1.88671800	0.27112500
C	-3.73173700	0.43049600	0.85882300
H	-4.66584600	0.52183000	0.29167300
H	-3.96031800	0.22241500	1.91184500
H	-3.15014800	1.34665800	0.76330700
H	-2.93874500	-2.58579800	-0.23359500
H	-4.53895400	-1.79162600	-0.29642200
H	-3.82579400	-2.22505100	1.29145600
F	2.90670900	-1.33309500	2.13319800

Zero-point correction= 0.255663
(Hartree/Particle)
Thermal correction to Energy= 0.276232
Thermal correction to Enthalpy= 0.277176
Thermal correction to Gibbs Free Energy= 0.204628
Sum of electronic and zero-point Energies= -1410.556089

ET_{1,2}(Cl)

Atomic Type	Coordinates (Angstroms)		
	X	Y	Z
C	-0.06036000	-0.72317000	-1.70616100
C	-1.56675900	0.52386300	-0.69719700
C	-1.48797900	1.08610800	1.65202600
C	-3.00800300	-0.62036200	0.92871400
C	-2.65188600	-0.36970800	-0.36491400
C	-2.36799200	0.09207200	1.97775400
H	-1.58506000	1.04917100	-1.64273100
H	-2.58997400	-0.11968200	3.01581200
H	-3.79718300	-1.33133600	1.14820800
H	-1.01937600	1.74521300	2.37146700
N	-1.17749300	1.34845200	0.34676500
H	-0.86635100	-0.95199600	-2.40145800
H	0.68173600	-0.12497200	-2.25649400
H	0.36501400	-1.71773400	-1.46704000
N	-0.54842100	2.58751600	0.02450600
C	0.76265400	2.50474800	0.04238000
C	1.49217900	3.79177600	-0.25805200
O	1.47959900	1.46317000	0.29873900
H	0.79216800	4.61096700	-0.42935100
H	2.12407500	3.65930400	-1.14374700
H	2.15287800	4.03841700	0.58008000
Mg	1.06491600	-0.43386900	0.22277600
Cl	0.78077800	-1.94595300	1.90390300
O	2.97149400	-0.98952200	-0.47544500
C	3.47559600	-2.33004700	-0.39473600
C	3.83834000	-0.10063400	-1.18740600
H	4.83261300	-0.10276600	-0.72475700
H	3.92080000	-0.40835700	-2.23755000
H	3.39804100	0.89275700	-1.10987900
H	2.77876000	-2.89168800	0.22740000
H	4.46646600	-2.32330300	0.07432600
H	3.54361500	-2.76764800	-1.39854600
Cl	-3.49014800	-1.14338600	-1.69324100

Zero-point correction= 0.254240
(Hartree/Particle)
Thermal correction to Energy= 0.275155
Thermal correction to Enthalpy= 0.276099
Thermal correction to Gibbs Free Energy= 0.202786
Sum of electronic and zero-point Energies= -1770.919278

ET_{1,2}(Br)

Atomic Type	Coordinates (Angstroms)		
	X	Y	Z
C	0.00268500	-0.85523900	-1.39751600
C	-1.14077700	0.75227600	-0.42675100
C	-0.63820200	1.62126000	1.77192400
C	-2.47196100	0.09662500	1.52974700
C	-2.27723900	0.10038900	0.17943600
C	-1.58945200	0.83645000	2.36212000
H	-1.22421600	1.13427900	-1.43529400
H	-1.68266700	0.81114500	3.44031200
H	-3.31265000	-0.43741800	1.95891600
H	0.01777500	2.29246300	2.31133700
N	-0.48918700	1.64400300	0.41307800
H	-0.93087100	-1.05778600	-1.91942200
H	0.71932400	-0.47614400	-2.14140500
H	0.32066900	-1.85555200	-1.04364400
N	0.23940400	2.71838000	-0.17940900
C	1.51330100	2.43668900	-0.33412600
C	2.34945600	3.54544300	-0.92644500
O	2.11701600	1.33914500	-0.02629800
H	1.74646800	4.43415900	-1.11887400
H	2.80632900	3.20379600	-1.86230100
H	3.16398400	3.79299800	-0.23716300
Mg	1.44861600	-0.46045500	0.27614400
Cl	1.24707900	-1.65020300	2.20855600
O	3.12270400	-1.39716400	-0.58667100
C	3.46712100	-2.76904800	-0.34755000
C	3.96027200	-0.76571000	-1.56046000
H	5.00955800	-0.83778400	-1.24983200
H	3.83335300	-1.24400300	-2.53996400
H	3.65905500	0.28045900	-1.59980700
H	2.82128300	-3.12127100	0.45683000
H	4.51591200	-2.83652900	-0.03547800
H	3.31320800	-3.36006000	-1.25909000
Br	-3.50230700	-0.77746300	-0.98338600

Zero-point correction= 0.253708
(Hartree/Particle)
Thermal correction to Energy= 0.274851
Thermal correction to Enthalpy= 0.275795
Thermal correction to Gibbs Free Energy= 0.200973
Sum of electronic and zero-point Energies= -3882.430122

ET_{1,2}(Me)

Atomic Type	Coordinates (Angstroms)		
	X	Y	Z
C	0.00782100	-0.54578400	1.87622800
C	1.71054400	0.37890000	0.94717500
C	1.90752100	0.73554200	-1.43948900
C	3.16468900	-1.02142800	-0.41145900
C	2.72500500	-0.65871100	0.83216100
C	2.71498200	-0.35370800	-1.58586700
H	1.71438700	1.00825300	1.83060100
H	3.02727700	-0.67075000	-2.57292400
H	3.90240100	-1.81447100	-0.50358100
C	3.23536100	-1.31181200	2.08817100
H	1.57655100	1.36824200	-2.25346600
N	1.49473400	1.13563100	-0.19554200
H	0.64203100	-0.71236200	2.74592100
H	-0.76605600	0.17154600	2.19085600
H	-0.45145400	-1.53602700	1.68951300
N	0.94912900	2.44566300	-0.03953300
C	-0.34629000	2.47326800	-0.24367200
C	-0.99011800	3.83471700	-0.13730100
O	-1.11787400	1.47644800	-0.53585200
H	-0.24872600	4.60320100	0.08723200
H	-1.75431400	3.82328900	0.64855100
H	-1.49546400	4.07322200	-1.07958600
Mg	-0.86500600	-0.42103500	-0.21348200
Cl	-0.56466900	-2.21916400	-1.57954600
O	-2.88031600	-0.72298900	0.33758200
C	-3.49770600	-2.01637800	0.39147400
C	-3.73624100	0.32783300	0.79792600
H	-4.66314800	0.33478500	0.21163800
H	-3.97490100	0.18664100	1.85986000
H	-3.19423300	1.25973100	0.64329700
H	-2.79361600	-2.72148600	-0.05005200
H	-4.42562000	-2.00676500	-0.19248900
H	-3.71880100	-2.28426600	1.43236800
H	3.50493400	-0.56763600	2.84909400
H	2.48096400	-1.97076500	2.53694300
H	4.12230200	-1.91754800	1.87988200

Zero-point correction= 0.291834
(Hartree/Particle)
Thermal correction to Energy= 0.313070
Thermal correction to Enthalpy= 0.314014
Thermal correction to Gibbs Free Energy= 0.240972
Sum of electronic and zero-point Energies= -1350.606234

ET_{1,2}(OMe)

Atomic Type	Coordinates (Angstroms)		
	X	Y	Z
C	-0.10465600	-0.78532100	-1.66634000
C	-1.42931900	0.66109500	-0.75759000
C	-1.39212400	1.28638000	1.57957500
C	-3.04202700	-0.29663700	0.82608600
C	-2.61094900	-0.13448800	-0.46095400
C	-2.37632900	0.39596600	1.88215500
H	-1.39082700	1.16028400	-1.71819200
H	-2.66036300	0.23355400	2.91441900
H	-3.89558400	-0.92293800	1.05641900
H	-0.88191000	1.91071600	2.30111300
N	-1.01054300	1.48057400	0.27095600
H	-0.93443000	-0.96309200	-2.34758200
H	0.71429300	-0.33655000	-2.24776100
H	0.18366900	-1.79815700	-1.32389400
N	-0.28054900	2.66392800	-0.05736600
C	1.01735500	2.47601700	-0.02576300
C	1.85489600	3.69449700	-0.33179700
O	1.64727900	1.38050200	0.24517800
H	1.22636300	4.56653700	-0.51913400
H	2.48309700	3.50117000	-1.20903000
H	2.52513500	3.89593900	0.51099500
Mg	1.04545600	-0.46416600	0.25025800
Cl	0.66358600	-1.94153100	1.94658100
O	2.89793200	-1.20262700	-0.45263200
C	3.28490900	-2.57969900	-0.35984300
C	3.82822900	-0.40433400	-1.19066300
H	4.82570100	-0.48694900	-0.74205300
H	3.86810900	-0.73450100	-2.23672900
H	3.47665800	0.62435000	-1.12290900
H	2.55118400	-3.07163800	0.27859100
H	4.27939200	-2.65354800	0.09614200
H	3.30167500	-3.03485600	-1.35833300
O	-3.16864400	-0.67570900	-1.57756500
C	-4.30828200	-1.50851400	-1.40923700
H	-4.59417500	-1.83123800	-2.41143800
H	-4.07090500	-2.38532900	-0.79366000
H	-5.13863300	-0.95633500	-0.95067500

Zero-point correction= 0.296955
(Hartree/Particle)
Thermal correction to Energy= 0.319132
Thermal correction to Enthalpy= 0.320076
Thermal correction to Gibbs Free Energy= 0.244418
Sum of electronic and zero-point Energies=-1425.806998

ET_{1,2}(CF₃)

Atomic Type	Coordinates (Angstroms)		
	X	Y	Z
C	0.06576100	-0.63389300	-1.57329900
C	-1.15453600	0.85770200	-0.49452200
C	-0.70434800	1.70647800	1.72477000
C	-2.51339900	0.17765800	1.42961800
C	-2.29051600	0.16815600	0.07759600
C	-1.68053500	0.93180000	2.29046500
H	-1.23221600	1.27604200	-1.48836300
H	-1.81936100	0.92678100	3.36367100
H	-3.35745000	-0.36914000	1.83605300
C	-3.18706200	-0.62218900	-0.82724600
H	-0.06284600	2.37761400	2.28205500
N	-0.50500600	1.72154200	0.37648600
H	-0.80947400	-0.75571400	-2.20644200
H	0.84106500	-0.13925000	-2.17702000
H	0.37443500	-1.67385600	-1.34933900
N	0.30393300	2.75150200	-0.18486600
C	1.57327200	2.41439400	-0.23704400
C	2.49809800	3.47231500	-0.78841500
O	2.10315700	1.30021000	0.14172000
H	1.95117700	4.38298800	-1.03744700
H	3.00089300	3.09183300	-1.68496900
H	3.27445100	3.69683000	-0.04906500
Mg	1.32860900	-0.48147200	0.27683400
Cl	0.83614700	-1.76016500	2.09488800
O	3.03582500	-1.46742700	-0.44707600
C	3.24768800	-2.87806100	-0.29061100
C	4.03790900	-0.83073400	-1.24724800
H	5.02856400	-1.01100600	-0.81284500
H	4.00983400	-1.21970800	-2.27291600
H	3.81662500	0.23576900	-1.23277700
H	2.47550300	-3.24113700	0.38780200
H	4.23659700	-3.05571700	0.14774600
H	3.17842500	-3.37851700	-1.26446400
F	-2.72923700	-1.88052100	-1.03683300
F	-3.29644400	-0.04339500	-2.04920000
F	-4.43236100	-0.74260300	-0.32059500

Zero-point correction= 0.268780
(Hartree/Particle)
Thermal correction to Energy= 0.291990
Thermal correction to Enthalpy= 0.292935
Thermal correction to Gibbs Free Energy= 0.214151
Sum of electronic and zero-point Energies= -1648.348225

ET_{1,2}(CN)

Atomic Type	Coordinates (Angstroms)		
	X	Y	Z
C	-0.06948900	-0.76148100	-1.76176200
C	-1.64482700	0.47700000	-0.75386600
C	-1.64246300	1.08166600	1.57703800
C	-3.08773400	-0.68168900	0.86210000
C	-2.71215300	-0.45446600	-0.44720000
C	-2.50843500	0.06848200	1.90566700
H	-1.63008400	0.97919900	-1.71077000
H	-2.75953100	-0.11400400	2.94237400
H	-3.85673300	-1.41631400	1.07699000
H	-1.22031100	1.77279000	2.29570000
N	-1.29224500	1.32278500	0.28443100
H	-0.90084700	-1.04544100	-2.40606100
H	0.60550800	-0.12600200	-2.35375000
H	0.43308500	-1.72617500	-1.54859600
N	-0.67438900	2.56589300	-0.03703800
C	0.63913200	2.50041800	-0.01056500
C	1.35071200	3.79574600	-0.31700400
O	1.36579700	1.47157400	0.25822300
H	0.64041900	4.60403900	-0.49713400
H	1.98760500	3.66511100	-1.19922900
H	2.00455900	4.05689500	0.52198300
Mg	0.99461400	-0.43724800	0.18671900
Cl	0.63491000	-1.88039400	1.91267700
O	2.92977900	-0.98130500	-0.41307300
C	3.45376100	-2.30796000	-0.25434600
C	3.81607300	-0.10093000	-1.11238400
H	4.78311500	-0.06222000	-0.59689500
H	3.96153300	-0.44739700	-2.14317200
H	3.35265600	0.88496100	-1.09886800
H	2.73452100	-2.86097000	0.34989700
H	4.41693000	-2.26341900	0.26710800
H	3.58432800	-2.78022900	-1.23577100
C	-3.34310900	-1.14536400	-1.52376400
N	-3.85322500	-1.69694000	-2.41376800

Zero-point correction= 0.262446
(Hartree/Particle)
Thermal correction to Energy= 0.283941
Thermal correction to Enthalpy= 0.284885
Thermal correction to Gibbs Free Energy= 0.210480
Sum of electronic and zero-point Energies= -1403.560302

ET_{1,6}(F)

Atomic Type	Coordinates (Angstroms)		
	X	Y	Z
C	-0.49986600	-0.38960600	2.16394900
C	1.29960900	0.57296700	1.49492600
C	2.19628200	0.46395300	-0.75903400
C	3.10766600	-0.98697100	0.93717700
C	2.30531100	-0.40201500	1.86969200
C	3.00803700	-0.57136800	-0.41670500
H	1.04903900	1.36215900	2.19372200
H	3.84241300	-1.73910300	1.20557800
H	2.37814300	-0.67735600	2.91634800
H	2.13536400	0.87615400	-1.75698600
N	1.42858300	1.07687800	0.20594600
H	-0.04207200	-0.36512900	3.15256800
H	-1.43885700	0.18220700	2.24791700
H	-0.71742600	-1.45763600	1.97930900
N	0.96760000	2.40418500	-0.06418700
C	-0.28174400	2.43214000	-0.46465400
C	-0.82780100	3.80317800	-0.78172000
O	-1.07963200	1.42809000	-0.62167700
H	-0.06774000	4.57235600	-0.63643700
H	-1.69077900	4.01476900	-0.14005400
H	-1.17978100	3.82261100	-1.81890100
Mg	-0.90840000	-0.41695600	-0.05622300
Cl	-0.26216400	-2.30476900	-1.15093200
O	-2.98640300	-0.72418600	0.05307300
C	-3.59018900	-2.02518300	0.07754500
C	-3.93472600	0.34184700	0.17634700
H	-4.68594100	0.26299400	-0.61866100
H	-4.42966800	0.29841900	1.15485600
H	-3.37582900	1.27027400	0.06561600
H	-2.79401700	-2.74642500	-0.10654400
H	-4.34350100	-2.09712300	-0.71570600
H	-4.06101700	-2.20245800	1.05257200
F	3.75986500	-1.18050000	-1.35147900

Zero-point correction= 0.255274
(Hartree/Particle)
Thermal correction to Energy= 0.275934
Thermal correction to Enthalpy= 0.276879
Thermal correction to Gibbs Free Energy= 0.204210
Sum of electronic and zero-point Energies= -1410.550016

ET_{1,6}(Cl)

Atomic Type	Coordinates (Angstroms)		
	X	Y	Z
C	-0.92725500	-0.25516800	2.21092900
C	0.84644500	0.86271300	1.63503900
C	1.97681200	0.73629200	-0.50622500
C	2.84917500	-0.52001800	1.35088100
C	1.89542300	0.01777500	2.16135900
C	2.86322500	-0.18693500	-0.03424600
H	0.43801800	1.65228000	2.25331500
H	3.61761400	-1.17378000	1.74956400
H	1.88409200	-0.20195200	3.22359300
H	1.97009400	1.10432000	-1.52341500
N	1.05042500	1.30325600	0.33296900
H	-0.55873900	-0.10894600	3.22581900
H	-1.92443500	0.21395500	2.17649600
H	-1.01769800	-1.35085100	2.09650300
N	0.47212700	2.54744900	-0.07204300
C	-0.72966400	2.40827700	-0.58225500
C	-1.38520300	3.68782800	-1.04232300
O	-1.39666700	1.31425200	-0.73838000
H	-0.73028400	4.54570300	-0.88267500
H	-2.32492700	3.83727700	-0.49854100
H	-1.63342800	3.60519100	-2.10604300
Mg	-1.10685900	-0.46311800	-0.02461500
Cl	-0.14959800	-2.31273400	-0.93618300
O	-3.13877900	-0.99649300	-0.08060500
C	-3.59703400	-2.35532400	-0.04091600
C	-4.20295900	-0.03855700	-0.08864100
H	-4.86862800	-0.23113800	-0.93850100
H	-4.77467700	-0.09712000	0.84627000
H	-3.74002200	0.94161600	-0.19790600
H	-2.71357200	-2.98816000	-0.12518000
H	-4.26772500	-2.54308900	-0.88750200
H	-4.12661500	-2.54576200	0.90087200
Cl	4.04049000	-0.90729100	-1.10343400

Zero-point correction= 0.254023
(Hartree/Particle)
Thermal correction to Energy= 0.275021
Thermal correction to Enthalpy= 0.275965
Thermal correction to Gibbs Free Energy= 0.202046
Sum of electronic and zero-point Energies= -1770.916500

ET_{1,6}(Br)

Atomic Type	Coordinates (Angstroms)		
	X	Y	Z
C	-1.54352100	-0.13439800	2.23068900
C	0.15014400	1.15036100	1.74330500
C	1.45379000	1.00486100	-0.29141000
C	2.28741700	-0.04246700	1.70689800
C	1.22794700	0.45256700	2.40658400
C	2.37691900	0.19761400	0.30639600
H	-0.39415200	1.92157200	2.27314400
H	3.07790100	-0.59220700	2.20603100
H	1.15190000	0.30101800	3.47807800
H	1.49249300	1.30486600	-1.32988800
N	0.42040600	1.53522300	0.43724400
H	-1.30836100	0.13443100	3.26012500
H	-2.58474900	0.18800900	2.06253700
H	-1.47554300	-1.23717100	2.20139800
N	-0.26067700	2.67046900	-0.10003100
C	-1.37130100	2.34536500	-0.72039400
C	-2.13314200	3.49948300	-1.32556500
O	-1.86802700	1.16401100	-0.87382400
H	-1.61475300	4.44477100	-1.15800000
H	-3.13656400	3.54935000	-0.88745300
H	-2.25463600	3.32978400	-2.40088000
Mg	-1.48540300	-0.51775900	0.01234200
Cl	-0.28016500	-2.33252600	-0.63925900
O	-3.44481600	-1.24846100	-0.19501500
C	-3.78482700	-2.63774300	-0.08011300
C	-4.58366000	-0.40273500	-0.38890200
H	-5.13878700	-0.72622400	-1.27759900
H	-5.24069700	-0.44274700	0.48920600
H	-4.20104900	0.60586300	-0.54030000
H	-2.84692500	-3.18922000	-0.01613600
H	-4.33954300	-2.95617900	-0.97044400
H	-4.39631100	-2.80141900	0.81595800
Br	3.79152700	-0.55229000	-0.70917600

Zero-point correction= 0.253579
(Hartree/Particle)
Thermal correction to Energy= 0.274825
Thermal correction to Enthalpy= 0.275769
Thermal correction to Gibbs Free Energy= 0.200597
Sum of electronic and zero-point Energies= -3882.426605

ET_{1,6}(Me)

Atomic Type	Coordinates (Angstroms)		
	X	Y	Z
C	-0.56575700	-0.27928600	2.17575200
C	1.24091100	0.67699000	1.55224500
C	2.15964300	0.54025700	-0.68690200
C	3.06033900	-0.86365000	1.01126900
C	2.25666100	-0.27891900	1.94170400
C	2.98777300	-0.49986000	-0.37278400
H	0.96802200	1.46990800	2.23889400
C	3.78337400	-1.22777600	-1.42213600
H	3.79418200	-1.60388700	1.32112900
H	2.32947300	-0.54114500	2.99230700
H	2.07923800	0.96324100	-1.68132600
N	1.37931000	1.16325500	0.25909500
H	-0.13659100	-0.25163000	3.17725800
H	-1.49037400	0.31873300	2.21519000
H	-0.81002200	-1.34618900	2.01196900
N	0.86509600	2.46396700	-0.04011100
C	-0.35321200	2.42209400	-0.52424100
C	-0.95179600	3.75902500	-0.88924200
O	-1.08337100	1.37401200	-0.72861700
H	-0.24692600	4.56991400	-0.69897100
H	-1.86709100	3.92569200	-0.30968300
H	-1.23297600	3.75455900	-1.94805500
Mg	-0.85758800	-0.43302700	-0.06347800
Cl	-0.15322500	-2.36173300	-1.06280700
O	-2.93304100	-0.80305500	0.00957500
C	-3.49402700	-2.11718300	0.12604200
C	-3.91052200	0.23923000	0.09609900
H	-4.67705200	0.09330900	-0.67458100
H	-4.38210700	0.23785500	1.08726400
H	-3.38202300	1.17540800	-0.07955000
H	-2.67859300	-2.82285700	-0.03241900
H	-4.26142800	-2.26045900	-0.64382100
H	-3.93849300	-2.25049000	1.12048000
H	4.82855700	-1.35629100	-1.11429800
H	3.36486000	-2.22528800	-1.60508000
H	3.77535600	-0.68833700	-2.37465400

Zero-point correction= 0.291510
(Hartree/Particle)
Thermal correction to Energy= 0.312946
Thermal correction to Enthalpy= 0.313890
Thermal correction to Gibbs Free Energy= 0.240057
Sum of electronic and zero-point Energies= -1350.607353

ET_{1,6}(OMe)

Atomic Type	Coordinates (Angstroms)		
	X	Y	Z
C	-0.92244200	-0.22618500	2.23249400
C	0.78006000	0.92413900	1.68821000
C	1.98109100	0.60512800	-0.40334600
C	2.81287900	-0.43604100	1.59680100
C	1.83961600	0.16375900	2.32858200
C	2.85144300	-0.27615100	0.17396500
H	0.34264700	1.75759700	2.22594900
H	3.59040500	-1.03245400	2.06398000
H	1.81192400	0.06352500	3.40872100
H	1.96861800	0.86743300	-1.45112800
N	1.03610200	1.26361900	0.36861800
H	-0.62192100	-0.05046400	3.26514300
H	-1.94407300	0.17853100	2.14181300
H	-0.93550400	-1.32540800	2.12018800
N	0.53916200	2.51179000	-0.13516900
C	-0.65533600	2.40014100	-0.66465300
C	-1.23872700	3.67488500	-1.22445200
O	-1.37636100	1.33033700	-0.76243800
H	-0.54556700	4.50925700	-1.10649900
H	-2.18085300	3.90554300	-0.71415000
H	-1.46978900	3.53320700	-2.28594800
Mg	-1.03456900	-0.42661700	-0.02119700
Cl	-0.11461400	-2.29599500	-0.96229200
O	-3.07217100	-0.98198000	-0.07651100
C	-3.52434300	-2.33670900	0.04305400
C	-4.13867700	-0.02684800	-0.08334200
H	-4.83613200	-0.25687300	-0.89782000
H	-4.67466100	-0.04673400	0.87443900
H	-3.68191100	0.94796800	-0.25069700
H	-2.64384000	-2.97236500	-0.05040400
H	-4.22992300	-2.56314800	-0.76505300
H	-4.01355300	-2.48686900	1.01383800
O	3.78895300	-1.01418800	-0.47920500
C	3.77026300	-0.97389700	-1.90032600
H	4.52990900	-1.68421800	-2.23069600
H	2.78763100	-1.27505400	-2.28384900
H	4.02468100	0.02729600	-2.27533100

Zero-point correction= 0.296457
(Hartree/Particle)
Thermal correction to Energy= 0.318754
Thermal correction to Enthalpy= 0.319698
Thermal correction to Gibbs Free Energy= 0.243830
Sum of electronic and zero-point Energies= -1425.802206

ET_{1,6}(CF₃)

Atomic Type	Coordinates (Angstroms)		
	X	Y	Z
C	-1.35997300	-0.29725600	2.26919000
C	0.25307000	1.10007000	1.71357500
C	1.52866400	0.94453700	-0.32903800
C	2.38638400	-0.08396700	1.66386100
C	1.33807000	0.41593500	2.37487400
C	2.46372200	0.13757100	0.25635000
H	-0.30498700	1.86297700	2.23881400
C	3.57533800	-0.46412700	-0.54389900
H	3.18848300	-0.61803900	2.16313800
H	1.27586400	0.28357500	3.44941000
H	1.56474800	1.24947600	-1.36605200
N	0.50334900	1.47583400	0.39782100
H	-1.18843100	0.09960600	3.26929200
H	-2.45822200	-0.26255000	2.13898400
H	-1.01709900	-1.34342100	2.27810000
N	-0.14276300	2.63964000	-0.12586800
C	-1.32024000	2.38591000	-0.64845700
C	-2.04047800	3.58334900	-1.21955600
O	-1.91519500	1.24501200	-0.73081200
H	-1.44072300	4.48927400	-1.12048600
H	-2.99714400	3.71850600	-0.70222800
H	-2.26352700	3.40089800	-2.27629400
Mg	-1.51741100	-0.48850900	0.03706200
Cl	-0.34902800	-2.23999100	-0.81980800
O	-3.49191400	-1.19136000	-0.12594800
C	-3.83477900	-2.58505400	-0.11121900
C	-4.62969100	-0.32892400	-0.23980800
H	-5.20062500	-0.58526100	-1.14017500
H	-5.27232800	-0.42988400	0.64390800
H	-4.24499400	0.68676200	-0.32461100
H	-2.89782200	-3.14192700	-0.10443800
H	-4.40416700	-2.83422500	-1.01414000
H	-4.43241900	-2.81467800	0.77958500
F	3.46249200	-1.80367100	-0.64689600
F	4.77549600	-0.22457100	0.04447600
F	3.62957400	0.03880400	-1.79598600

Zero-point correction= 0.268496
(Hartree/Particle)
Thermal correction to Energy= 0.291912
Thermal correction to Enthalpy= 0.292856
Thermal correction to Gibbs Free Energy= 0.212609
Sum of electronic and zero-point Energies= -1648.348131

ET_{1,6}(CN)

Atomic Type	Coordinates (Angstroms)		
	X	Y	Z
C	-0.89349300	-0.21974100	2.23123500
C	0.98843100	0.84367900	1.61762200
C	2.09186600	0.71425500	-0.52273100
C	2.91865300	-0.61901800	1.30582700
C	1.98756500	-0.05915600	2.12663100
C	2.96200900	-0.25745400	-0.07994300
H	0.58361500	1.62564100	2.24479000
H	3.65344500	-1.31700800	1.69237600
H	1.95601300	-0.30623700	3.18198200
H	2.10233400	1.11048000	-1.52968500
N	1.19126700	1.28918300	0.31732100
H	-0.47337000	-0.06666300	3.22438900
H	-1.85775500	0.31339700	2.21281900
H	-1.06194700	-1.30952400	2.15686400
N	0.60959800	2.53066300	-0.08086900
C	-0.59438600	2.39301100	-0.59093700
C	-1.24602700	3.67612900	-1.04595000
O	-1.25846100	1.30098900	-0.75097700
H	-0.58959600	4.53216300	-0.88305000
H	-2.18543200	3.82509700	-0.50168700
H	-1.49376100	3.59758600	-2.10997500
Mg	-1.05240900	-0.47293000	0.00830400
Cl	-0.07520100	-2.32483100	-0.87176100
O	-3.08541000	-0.96591800	-0.09557600
C	-3.56690600	-2.31820800	-0.10970800
C	-4.13180400	0.00985900	-0.15938700
H	-4.74494900	-0.16151400	-1.05207000
H	-4.76172900	-0.04974400	0.73695500
H	-3.64876300	0.98406200	-0.22800700
H	-2.69021100	-2.96485600	-0.14478600
H	-4.18095500	-2.48131100	-1.00290000
H	-4.16189100	-2.51315300	0.79092900
C	3.91608800	-0.82976100	-0.97176400
N	4.71646000	-1.29174300	-1.67953800

Zero-point correction= 0.262125
(Hartree/Particle)
Thermal correction to Energy= 0.283819
Thermal correction to Enthalpy= 0.284763
Thermal correction to Gibbs Free Energy= 0.209027
Sum of electronic and zero-point Energies= -1403.559471

PD_{1,2}(F)

Atomic Type	Coordinates (Angstroms)		
	X	Y	Z
C	0.93387300	-1.53271000	-1.03771800
C	0.83328700	-1.74105200	1.37241700
C	2.83816200	-0.79543700	0.40573000
C	2.23991300	-0.80439200	-0.79219400
C	2.13967500	-1.45457600	1.50244300
H	1.12908800	-2.61730800	-1.12840100
H	3.80317000	-0.32215700	0.55084300
H	0.22041500	-2.19700300	2.13993600
N	0.10998300	-1.33351900	0.19298700
N	-1.12275700	-2.11679300	0.06704000
C	-2.18883500	-1.38764900	0.28971700
C	-3.50906200	-2.11321200	0.19992400
O	-2.23425200	-0.11905200	0.58023200
H	-3.36461900	-3.16365200	-0.05866900
H	-4.14416200	-1.63100800	-0.55188500
H	-4.03184000	-2.03819200	1.15978800
Mg	-0.50329700	0.75295300	0.72237400
Cl	0.52740500	1.99975700	2.30547500
O	-0.68536300	2.10091600	-0.85704200
C	0.22584600	3.19252400	-1.06805400
C	-1.88319900	2.19753900	-1.64380100
H	-2.39201200	3.14401200	-1.42727600
H	-1.63557200	2.14519000	-2.71057300
H	-2.51573700	1.35922300	-1.35268400
H	1.03873300	3.07372500	-0.35194900
H	-0.28537800	4.14329900	-0.88156900
H	0.60387600	3.16433500	-2.09655600
H	2.65946000	-1.67561900	2.42727000
F	2.81112500	-0.24712400	-1.88244900
C	0.20891900	-1.06582600	-2.29633600
H	-0.01373000	0.00536700	-2.25661100
H	0.83920800	-1.24807800	-3.17077700
H	-0.72247700	-1.62329600	-2.40886300

Zero-point correction= 0.259625
(Hartree/Particle)
Thermal correction to Energy= 0.279965
Thermal correction to Enthalpy= 0.280909
Thermal correction to Gibbs Free Energy= 0.209092
Sum of electronic and zero-point Energies= -1410.615303

PD_{1,2}(Cl)

Atomic Type	Coordinates (Angstroms)		
	X	Y	Z
C	0.81412000	-1.61002100	-0.69837300
C	0.06193900	-1.80371600	1.59386300
C	2.31759800	-1.04355000	1.20769700
C	2.07041900	-0.96854100	-0.11247000
C	1.31103700	-1.64719000	2.06578700
H	0.96005200	-2.70562100	-0.72242900
H	3.24114600	-0.66407400	1.63216700
H	-0.76987600	-2.19271100	2.16826000
N	-0.28570000	-1.33385300	0.28354000
N	-1.51606600	-1.99345600	-0.16766400
C	-2.51627000	-1.15085600	-0.26123200
C	-3.83109700	-1.74418100	-0.70457200
O	-2.50188500	0.12718000	-0.01486100
H	-3.73758800	-2.81537600	-0.89145000
H	-4.17424100	-1.23856200	-1.61430400
H	-4.58835400	-1.56881500	0.06742000
Mg	-0.81020900	0.81836300	0.64229500
Cl	-0.16714300	1.92845600	2.50512000
O	-0.36072100	2.14803100	-0.88942500
C	0.71026000	3.10371700	-0.80410500
C	-1.27675200	2.41129400	-1.96433800
H	-1.70343100	3.41444900	-1.84951000
H	-0.75505800	2.33769200	-2.92571200
H	-2.06371400	1.66041600	-1.89516800
H	1.28285300	2.86378700	0.09148400
H	0.29837100	4.11460600	-0.71205800
H	1.34035700	3.03154400	-1.69764600
H	1.55084900	-1.91295400	3.08861600
C	0.43417200	-1.14791600	-2.10096500
H	0.30424400	-0.06209800	-2.14561600
H	1.22067300	-1.42423000	-2.80733400
H	-0.49367800	-1.63689600	-2.40159400
Cl	3.27011700	-0.30059100	-1.21084100

Zero-point correction= 0.258333
(Hartree/Particle)
Thermal correction to Energy= 0.278927
Thermal correction to Enthalpy= 0.279871
Thermal correction to Gibbs Free Energy= 0.207331
Sum of electronic and zero-point Energies= -1770.978762

PD_{1,2}(Br)

Atomic Type	Coordinates (Angstroms)		
	X	Y	Z
C	0.30536700	-1.71423100	-0.48829600
C	-0.84561600	-1.83845700	1.61860400
C	1.48587300	-1.24306200	1.64670400
C	1.46806500	-1.12231400	0.30546800
C	0.31639100	-1.80771300	2.29900100
H	0.38104900	-2.81633300	-0.44299500
H	2.32828300	-0.90203900	2.23893100
H	-1.79624600	-2.15460500	2.03045700
N	-0.91211900	-1.31781000	0.28834600
N	-2.13311100	-1.76523500	-0.37954600
C	-2.91881400	-0.75536700	-0.67081100
C	-4.21580200	-1.11217600	-1.35428700
O	-2.70471000	0.50600500	-0.43666100
H	-4.29612300	-2.18943900	-1.50984700
H	-4.27770200	-0.59396800	-2.31795200
H	-5.05655500	-0.76285500	-0.74502400
Mg	-1.09327700	0.90943900	0.57731100
Cl	-0.69708100	1.87385600	2.58722200
O	-0.17088100	2.18800300	-0.76520700
C	1.00384900	2.95252700	-0.44012800
C	-0.71570900	2.49391100	-2.05740700
H	-0.97185100	3.55854700	-2.10599000
H	0.01316100	2.25272300	-2.84018300
H	-1.61513300	1.88815800	-2.16868300
H	1.21696600	2.77109600	0.61335400
H	0.80178200	4.01794700	-0.59545400
H	1.84086100	2.62423700	-1.06471600
H	0.35827000	-2.11325100	3.33772300
C	0.20795100	-1.30490300	-1.95185700
H	0.11230900	-0.22137000	-2.06766000
H	1.11066300	-1.62146700	-2.48030600
H	-0.65750000	-1.78974900	-2.40553900
Br	2.94998500	-0.34218600	-0.61643500

Zero-point correction= 0.257876
(Hartree/Particle)
Thermal correction to Energy= 0.278644
Thermal correction to Enthalpy= 0.279588
Thermal correction to Gibbs Free Energy= 0.206632
Sum of electronic and zero-point Energies= -3882.491487

PD_{1,2}(Me)

Atomic Type	Coordinates (Angstroms)		
	X	Y	Z
C	-1.33176600	-1.25565600	0.97241300
C	-1.10058000	-1.51044500	-1.42988600
C	-2.94232900	-0.20847900	-0.58004700
C	-2.48173200	-0.28596800	0.68594500
C	-2.31451300	-0.97768300	-1.64225900
H	-1.74231700	-2.28043400	1.05204500
H	-3.80048300	0.41580500	-0.81678900
H	-0.53355900	-2.07234100	-2.16228800
N	-0.39875500	-1.25542900	-0.19972300
N	0.61664200	-2.29689700	0.00308700
C	1.82695000	-1.85211200	-0.22507500
C	2.93752500	-2.86278100	-0.07135600
O	2.17567600	-0.64427000	-0.56939700
H	2.54551500	-3.83519000	0.23207600
H	3.66066200	-2.50701300	0.67149300
H	3.47420400	-2.96243100	-1.02135900
Mg	0.70177900	0.61586500	-0.70720900
Cl	0.02643500	2.10588900	-2.27535800
O	1.21877100	1.87851300	0.88022100
C	0.65772000	3.18753100	1.06696700
C	2.36144000	1.62548300	1.71239300
H	3.12163900	2.39598800	1.53910900
H	2.06526300	1.62766800	2.76817300
H	2.74953800	0.64975200	1.42165600
H	-0.12018000	3.31189000	0.31392400
H	1.43229600	3.94793200	0.91706100
H	0.24319900	3.27210300	2.07869600
H	-2.79948900	-1.09005000	-2.60548600
C	-0.56208900	-0.95947400	2.25905500
H	-0.14406800	0.05384900	2.25315100
H	-1.22334800	-1.04884500	3.12600500
H	0.25177700	-1.67784200	2.37330400
C	-3.16434100	0.40667000	1.83355000
H	-4.00051800	1.01460700	1.47507900
H	-3.56398900	-0.31818000	2.55778100
H	-2.48538300	1.06204100	2.39362100

Zero-point correction= 0.295925
(Hartree/Particle)
Thermal correction to Energy= 0.316782
Thermal correction to Enthalpy= 0.317726
Thermal correction to Gibbs Free Energy= 0.245474
Sum of electronic and zero-point Energies= -1350.663997

PD_{1,2}(CF₃)

Atomic Type	Coordinates (Angstroms)		
	X	Y	Z
C	0.61240900	-1.56987300	-0.50832100
C	-0.43963700	-1.84000000	1.64955000
C	1.82143800	-1.03822700	1.58907000
C	1.76021000	-0.89466100	0.24778300
C	0.73630600	-1.69212400	2.28928000
H	0.79887900	-2.65879000	-0.52679200
H	2.66335300	-0.64884500	2.15136300
H	-1.33684700	-2.23923000	2.10775300
N	-0.62154100	-1.35816500	0.31889700
N	-1.75789100	-2.04743500	-0.30333400
C	-2.76480200	-1.23608800	-0.51947700
C	-3.98641000	-1.86383100	-1.14450000
O	-2.82707000	0.03680400	-0.25695200
H	-3.83253300	-2.92854200	-1.32814600
H	-4.21844200	-1.35592900	-2.08749000
H	-4.84737400	-1.72369700	-0.48179500
Mg	-1.25792400	0.79327600	0.59859800
Cl	-0.84940200	1.83696100	2.56296900
O	-0.73060700	2.19879800	-0.82679300
C	0.26557800	3.21281900	-0.60107000
C	-1.43283300	2.35351600	-2.06981600
H	-1.91420400	3.33770600	-2.10055000
H	-0.73523700	2.25566500	-2.90979500
H	-2.18748100	1.56784800	-2.10280900
H	0.64078100	3.06706000	0.41171200
H	-0.19594600	4.20298000	-0.68179200
H	1.07303300	3.10701000	-1.33232500
H	0.83439100	-1.97150800	3.33133300
C	0.39069600	-1.11073100	-1.94861400
H	0.17777400	-0.03992500	-2.00899600
H	1.28651100	-1.31011500	-2.54070100
H	-0.44304400	-1.66819100	-2.37743400
C	2.87736200	-0.23805000	-0.49663400
F	2.45704800	0.85952200	-1.19243500
F	3.86939200	0.17887600	0.31371600
F	3.43431900	-1.06987000	-1.41457600

Zero-point correction= 0.273173
(Hartree/Particle)
Thermal correction to Energy= 0.295891
Thermal correction to Enthalpy= 0.296835
Thermal correction to Gibbs Free Energy= 0.220119
Sum of electronic and zero-point Energies= -1648.409293

PD_{1,2}(CN)

Atomic Type	Coordinates (Angstroms)		
	X	Y	Z
C	0.16302300	-1.73423000	-0.94051300
C	-0.60353000	-1.97240600	1.31832500
C	1.76271200	-2.02410300	0.93355200
C	1.57344400	-1.61178200	-0.35053500
C	0.61716900	-2.38663000	1.72937200
H	-0.06850400	-2.80475100	-1.08137900
H	2.75507300	-2.03431600	1.37456900
H	-1.51044200	-2.09119400	1.89965800
N	-0.76462400	-1.22833400	0.12024200
N	-2.15479600	-1.28517100	-0.33771600
C	-2.70659500	-0.09517000	-0.37660300
C	-4.14260900	-0.05772200	-0.83719000
O	-2.15815100	1.04204800	-0.06542100
H	-4.50841900	-1.05892800	-1.07100100
H	-4.22690000	0.58263900	-1.72242000
H	-4.76390100	0.38976400	-0.05383400
Mg	-0.39151800	0.93899000	0.72343300
Cl	0.47112500	1.34025700	2.77175700
O	0.69518200	2.12760300	-0.56342400
C	2.08215900	2.45517800	-0.34064800
C	0.11798100	2.80996000	-1.68816500
H	0.18195400	3.89293800	-1.53308400
H	0.64877300	2.53509900	-2.60681300
H	-0.92614900	2.50032200	-1.74200800
H	2.35568700	2.02733500	0.62403700
H	2.19768700	3.54359100	-0.30272100
H	2.69513300	2.02844200	-1.14087000
H	0.73597200	-2.86423500	2.69421400
C	-0.02649900	-1.02350500	-2.27405100
H	0.20360900	0.04360700	-2.20458200
H	0.64909100	-1.46122100	-3.01520600
H	-1.05365700	-1.14912200	-2.61950100
C	2.64959300	-1.15055200	-1.15888200
N	3.50609700	-0.73558800	-1.83357100

Zero-point correction= 0.266590
(Hartree/Particle)
Thermal correction to Energy= 0.287703
Thermal correction to Enthalpy= 0.288647
Thermal correction to Gibbs Free Energy= 0.216076
Sum of electronic and zero-point Energies= -1403.622726

PD_{1,6}(F)

Atomic Type	Coordinates (Angstroms)		
	X	Y	Z
C	-0.27237900	1.01647200	2.51789500
C	1.00288800	0.88225600	1.69028100
C	1.93049000	0.79289400	-0.54234200
C	2.66410400	-0.85667700	1.08566200
C	1.74284500	-0.41629200	1.95933200
C	2.84368600	-0.10226500	-0.14022300
H	1.66399100	1.73613700	1.92928500
H	3.25958500	-1.74996400	1.24602700
H	1.56260500	-0.92780900	2.90073300
H	1.99402000	1.34965600	-1.46770900
N	0.71569800	0.96039900	0.22426300
H	-0.01812000	0.99948900	3.58350300
H	-0.77332500	1.96106400	2.29630100
H	-0.96415600	0.18874600	2.32297900
N	0.15097400	2.28631700	-0.06565800
C	-0.90864600	2.20845100	-0.83197700
C	-1.54252500	3.52524500	-1.20920400
O	-1.46931500	1.13029400	-1.30268000
H	-1.01172600	4.36289200	-0.75338500
H	-2.59164000	3.53493300	-0.89222300
H	-1.53434100	3.63391700	-2.29940900
Mg	-0.65095300	-0.52878000	-0.70761200
Cl	0.12461600	-2.41660900	-1.68710600
O	-2.22284800	-1.25128000	0.46441200
C	-2.31338100	-2.61415700	0.91149600
C	-3.43244600	-0.50410700	0.66704800
H	-4.26827800	-1.01381100	0.17396600
H	-3.63822400	-0.40701900	1.73961800
H	-3.27469500	0.47355900	0.21277800
H	-1.38726700	-3.10747400	0.61711400
H	-3.16041800	-3.10839600	0.42288300
H	-2.44378900	-2.63915500	1.99992400
F	3.94017100	-0.35656400	-0.87912700

Zero-point correction= 0.259202
(Hartree/Particle)
Thermal correction to Energy= 0.279575
Thermal correction to Enthalpy= 0.280519
Thermal correction to Gibbs Free Energy= 0.208906
Sum of electronic and zero-point Energies= -1410.610245

PD_{1,6}(Cl)

Atomic Type	Coordinates (Angstroms)		
	X	Y	Z
C	-0.84593900	1.10558000	2.46124800
C	0.51913600	0.99575700	1.78831800
C	1.70286100	0.89941900	-0.31537200
C	2.28952600	-0.69798400	1.41119200
C	1.25882400	-0.27488900	2.16264500
C	2.60656900	0.05063000	0.20295800
H	1.12164100	1.87517200	2.08143200
H	2.87786400	-1.57446500	1.66237900
H	0.98130700	-0.78379900	3.08181200
H	1.84367200	1.45781100	-1.23167800
N	0.40581500	1.03341000	0.29571500
H	-0.71199300	1.12483300	3.54847400
H	-1.34892100	2.02598800	2.15823600
H	-1.48399500	0.24873900	2.21656300
N	-0.17731400	2.32284900	-0.10101100
C	-1.20213300	2.17143500	-0.90367800
C	-1.85412600	3.44690500	-1.37869400
O	-1.71397300	1.05416200	-1.33397700
H	-1.36303000	4.32316000	-0.95202700
H	-2.91435900	3.44462800	-1.10135600
H	-1.80665200	3.49387200	-2.47223800
Mg	-0.82192200	-0.55156500	-0.70586100
Cl	0.14278300	-2.35457600	-1.67039400
O	-2.40571300	-1.40020900	0.35218300
C	-2.41178500	-2.76994900	0.78871400
C	-3.68936700	-0.76365900	0.45622500
H	-4.43232200	-1.33714600	-0.10991100
H	-3.99250200	-0.70118300	1.50806600
H	-3.58115000	0.23126200	0.02519700
H	-1.42890600	-3.18140900	0.55974700
H	-3.17676900	-3.33002300	0.23973600
H	-2.61640100	-2.81430400	1.86491300
Cl	4.15205100	-0.20949800	-0.57424900

Zero-point correction= 0.257790
(Hartree/Particle)
Thermal correction to Energy= 0.278566
Thermal correction to Enthalpy= 0.279510
Thermal correction to Gibbs Free Energy= 0.206403
Sum of electronic and zero-point Energies= -1770.976477

PD_{1,6}(Br)

Atomic Type	Coordinates (Angstroms)		
	X	Y	Z
C	-1.53103400	1.11097800	2.44901400
C	-0.12125600	1.04991100	1.86823500
C	1.19915400	0.98498800	-0.15530700
C	1.73070800	-0.58027600	1.61662500
C	0.64064100	-0.18950400	2.29917000
C	2.09533600	0.16893200	0.42352800
H	0.42641400	1.95344200	2.19407500
H	2.33325500	-1.43181400	1.91437200
H	0.32674300	-0.70137300	3.20499700
H	1.37456400	1.54198400	-1.06635500
N	-0.13770900	1.07463400	0.37164000
H	-1.46989800	1.13664600	3.54262700
H	-2.04543000	2.01215000	2.10957600
H	-2.12041000	0.23163700	2.16527300
N	-0.75198400	2.33002500	-0.07723200
C	-1.69306300	2.12356400	-0.96583700
C	-2.36964800	3.36155200	-1.50148400
O	-2.10238700	0.98000100	-1.43521800
H	-1.96736600	4.26304700	-1.03613000
H	-3.44859300	3.30051000	-1.31933500
H	-2.22794200	3.41254200	-2.58666700
Mg	-1.19473400	-0.57656300	-0.70954200
Cl	-0.09294700	-2.35295700	-1.56991200
O	-2.81394700	-1.47283100	0.25230400
C	-2.78663800	-2.82816700	0.73016500
C	-4.13419900	-0.90772400	0.21773900
H	-4.78746900	-1.53298000	-0.40176700
H	-4.53953700	-0.84125300	1.23424500
H	-4.03863400	0.08295300	-0.22587600
H	-1.76441400	-3.18701800	0.61226500
H	-3.46030900	-3.44753700	0.12785900
H	-3.09396900	-2.85529000	1.78224500
Br	3.82281200	-0.07640300	-0.32963000

Zero-point correction= 0.257255
(Hartree/Particle)
Thermal correction to Energy= 0.278303
Thermal correction to Enthalpy= 0.279247
Thermal correction to Gibbs Free Energy= 0.204311
Sum of electronic and zero-point Energies= -3882.486676

PD_{1,6}(Me)

Atomic Type	Coordinates (Angstroms)		
	X	Y	Z
C	-0.44992800	1.13586500	2.49453400
C	0.86353700	1.00205000	1.72852200
C	1.89729200	0.87740000	-0.45143900
C	2.54833500	-0.73323400	1.19997600
C	1.59951900	-0.28607700	2.04104000
C	2.82729400	-0.00529600	-0.03943200
H	1.50230100	1.86869000	1.98310400
H	3.12125000	-1.63058900	1.42227300
H	1.39039500	-0.78377100	2.98468500
H	1.96749900	1.44836600	-1.37045000
N	0.64815900	1.03996900	0.25183700
H	-0.24401200	1.13657000	3.57086500
H	-0.95114200	2.07088300	2.23596900
H	-1.12319600	0.29727700	2.28168700
N	0.03850100	2.32227100	-0.11421200
C	-1.00315900	2.16120100	-0.89173700
C	-1.68848900	3.42830200	-1.34260800
O	-1.50816300	1.03754600	-1.31800400
H	-1.20098900	4.31002600	-0.92280800
H	-2.74124000	3.40748900	-1.03826800
H	-1.67059000	3.48339800	-2.43675000
Mg	-0.58669000	-0.55414000	-0.68426600
Cl	0.29113700	-2.38852600	-1.69347800
O	-2.13797500	-1.38069000	0.44416900
C	-2.14085800	-2.74219000	0.90189500
C	-3.40428700	-0.72274500	0.60285500
H	-4.18505700	-1.29647200	0.09004900
H	-3.64979400	-0.63253500	1.66774600
H	-3.30439200	0.26041000	0.14379100
H	-1.17728600	-3.17190800	0.62873300
H	-2.94140700	-3.29919500	0.40237500
H	-2.28929200	-2.76831400	1.98800600
C	4.07476700	-0.29741800	-0.82730900
H	4.08325300	-1.34249600	-1.16278800
H	4.97813900	-0.14008500	-0.22393700
H	4.14484600	0.33920600	-1.71443200

Zero-point correction= 0.295289
(Hartree/Particle)
Thermal correction to Energy= 0.316475
Thermal correction to Enthalpy= 0.317419
Thermal correction to Gibbs Free Energy= 0.244239
Sum of electronic and zero-point Energies= -1350.666544

PD_{1,6}(CF₃)

Atomic Type	Coordinates (Angstroms)		
	X	Y	Z
C	-1.47285800	1.15740800	2.41517800
C	-0.06127600	1.08459800	1.84039600
C	1.24870500	0.97848600	-0.18689100
C	1.77616200	-0.55925700	1.60134300
C	0.69166100	-0.15600400	2.28314400
C	2.15294900	0.16744900	0.39325600
H	0.48725800	1.98874800	2.16191100
H	2.37013100	-1.41273100	1.91348900
H	0.37665600	-0.65079500	3.19790700
H	1.42345000	1.51083700	-1.11303700
N	-0.06889300	1.10272900	0.34049000
H	-1.41241900	1.19886900	3.50830000
H	-1.98599700	2.05473100	2.06396100
H	-2.06355300	0.27449100	2.14596900
N	-0.67716300	2.35463200	-0.12570600
C	-1.69021200	2.14027700	-0.92938000
C	-2.37278900	3.37505000	-1.46402500
O	-2.16589400	0.99146300	-1.31416300
H	-1.90835900	4.28229100	-1.07395000
H	-3.43405400	3.35571200	-1.19150800
H	-2.31996600	3.37471300	-2.55824500
Mg	-1.19167300	-0.56500500	-0.69130100
Cl	-0.07432800	-2.26266400	-1.67399700
O	-2.72854400	-1.53392700	0.32128900
C	-2.63729000	-2.90511400	0.74459300
C	-4.06770900	-1.01360000	0.35669200
H	-4.72109500	-1.63338100	-0.26800400
H	-4.43856900	-1.00648400	1.38835200
H	-4.02082400	-0.00118400	-0.04376900
H	-1.60958000	-3.22422000	0.57207400
H	-3.31458500	-3.52384200	0.14588200
H	-2.89981200	-2.98120900	1.80618700
C	3.50506000	-0.05116500	-0.20552000
F	3.73637900	-1.36525700	-0.42256700
F	4.48714600	0.37663900	0.62750400
F	3.66296800	0.59619700	-1.37773300

Zero-point correction= 0.272413
(Hartree/Particle)
Thermal correction to Energy= 0.295519
Thermal correction to Enthalpy= 0.296463
Thermal correction to Gibbs Free Energy= 0.217787
Sum of electronic and zero-point Energies= -1648.407613

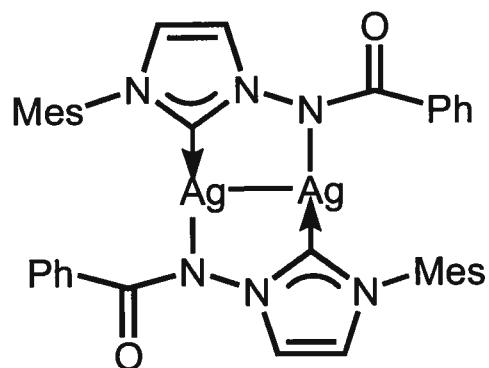
PD1,6(CN)

Atomic Type	Coordinates (Angstroms)		
	X	Y	Z
C	-0.82002300	1.13890800	2.40369500
C	0.56765300	1.02342300	1.78017300
C	1.79400300	0.90198700	-0.29753400
C	2.32982200	-0.68886700	1.45168000
C	1.28525700	-0.25385100	2.17384400
C	2.69903000	0.04461800	0.23755000
H	1.16060000	1.89990400	2.09799300
H	2.90310400	-1.56750700	1.72923500
H	0.98238200	-0.75235500	3.09054700
H	1.95745800	1.44377600	-1.22120200
N	0.51116000	1.07054600	0.28058800
H	-0.72001300	1.16187800	3.49435800
H	-1.31118900	2.05968400	2.08333600
H	-1.45176500	0.28195400	2.14414500
N	-0.06974700	2.34766700	-0.14960600
C	-1.12897000	2.17951300	-0.90373300
C	-1.78570900	3.44460600	-1.39751400
O	-1.66873000	1.05373800	-1.26935900
H	-1.26438800	4.32942800	-1.02859800
H	-2.83133700	3.46769900	-1.07047000
H	-1.78921800	3.44814500	-2.49292100
Mg	-0.74781700	-0.55474300	-0.70799400
Cl	0.29059600	-2.28252900	-1.71731500
O	-2.28756100	-1.46646600	0.34599700
C	-2.24140000	-2.84538300	0.75433100
C	-3.59855000	-0.88545200	0.44933200
H	-4.30866200	-1.46991400	-0.14657600
H	-3.91844500	-0.87017300	1.49774700
H	-3.52500200	0.12714500	0.05341100
H	-1.23855900	-3.21009700	0.53290300
H	-2.97353300	-3.42537200	0.18216800
H	-2.45940700	-2.91933000	1.82598600
C	3.95956600	-0.17280900	-0.39541700
N	5.00257000	-0.35582700	-0.87859700

Zero-point correction= 0.266067
(Hartree/Particle)
Thermal correction to Energy= 0.287427
Thermal correction to Enthalpy= 0.288372
Thermal correction to Gibbs Free Energy= 0.214185
Sum of electronic and zero-point Energies= -1403.618184

Annexe 7

Analyse cristallographique complète
pour la structure de **349**



(CHA105)

20 Jul 2004

Acta Cryst. (2004). C60, 000–000

Structure of CHA105

ANDR B. CHARETTE, CLAUDE LEGAULT AND FRANCINE BÉLANGER-GARIÉPY

Département de Chimie, Université de Montréal, C.P. 6128, Succ. Centre-ville, Montréal, Québec, Canada H3C 3J7. E-mail: [REDACTED]

Abstract

Here should be written a short abstract

Comment

Here should be written the text of the article

Experimental

Small details about the preparation of the compound.

Crystal data $C_{38}H_{36}Ag_2N_6O_2 \cdot C_4H_{10}O$ $M_r = 898.59$

Monoclinic

 $C2/c$ $a = 19.3478 (3) \text{ \AA}$ $b = 12.5755 (2) \text{ \AA}$ $c = 16.6032 (2) \text{ \AA}$ $\beta = 107.2320 (10)^\circ$ $V = 3858.37 (10) \text{ \AA}^3$ $Z = 4$ $D_x = 1.547 \text{ Mg m}^{-3}$ D_m not measuredCu $K\alpha$ radiation $\lambda = 1.54178 \text{ \AA}$

Cell parameters from 6225 reflections

 $\theta = 4.25\text{--}72.75^\circ$ $\mu = 8.517 \text{ mm}^{-1}$ $T = 100 (2) \text{ K}$

Needle-like

Colourless

 $0.14 \times 0.05 \times 0.04 \text{ mm}$

Crystal source: synthesized by the authors.

See text

Data collection

Bruker AXS Smart 2K/Platform diffractometer

 ω scans

Absorption correction:

multi-scan Sadabs (Sheldrick, 1996)

 $T_{\min} = 0.5400$, $T_{\max} = 0.7800$

20757 measured reflections

3829 independent reflections

3059 reflections with

$I > 2\sigma(I)$

$R_{\text{int}} = 0.041$

$\theta_{\max} = 72.87^\circ$

$h = -23 \rightarrow 23$

$k = -15 \rightarrow 15$

$l = -20 \rightarrow 19$

169 standard reflections

every ? reflections

intensity decay: none

*Refinement*Refinement on F^2

$R[F^2 > 2\sigma(F^2)] = 0.0415$

$wR(F^2) = 0.1042$

$S = 0.995$

3829 reflections

244 parameters

H-atom parameters constrained

$w = 1/[\sigma^2(F_o^2) + (0.0652P)^2]$

where $P = (F_o^2 + 2F_c^2)/3$

$(\Delta/\sigma)_{\max} = 0.000$

$\Delta\rho_{\max} = 1.446 \text{ e } \text{\AA}^{-3}$

$\Delta\rho_{\min} = -0.969 \text{ e } \text{\AA}^{-3}$

Extinction correction: none

Scattering factors from *International Tables*for *Crystallography* (Vol. C)Table 1. Selected geometric parameters (\AA , $^\circ$)

Ag—C1	2.081 (4)	C25—C26	1.370 (13)
Ag—N21 ⁱ	2.130 (3)	C26—C27	1.378 (12)
Ag—Ag ⁱ	2.7819 (5)	C27—C28	1.408 (7)
C1—N5	1.347 (5)	N5—C51	1.441 (5)
C1—N2	1.361 (5)	C51—C56	1.392 (5)
N2—C3	1.383 (5)	C51—C52	1.394 (6)
N2—N21	1.416 (4)	C52—C53	1.397 (5)
C3—C4	1.355 (6)	C52—C57	1.513 (5)
C4—N5	1.385 (5)	C53—C54	1.398 (6)
N21—C22	1.364 (5)	C54—C55	1.377 (6)
N21—Ag ⁱ	2.130 (3)	C54—C58	1.515 (5)
C22—O22	1.233 (5)	C55—C56	1.391 (5)
C22—C23	1.508 (6)	C56—C59	1.520 (5)
C23—C28	1.381 (8)	O30—C31	1.415 (5)
C23—C24	1.388 (7)	O30—C31 ⁱⁱ	1.415 (5)
C24—C25	1.386 (9)	C31—C32	1.508 (6)

C1—AG—N21 ⁱ	169.46 (14)	C25—C26—C27	120.3 (6)
C1—AG—AG ⁱ	83.17 (11)	C26—C27—C28	120.1 (7)
N21 ⁱ —AG—AG ⁱ	87.48 (9)	C23—C28—C27	119.1 (6)
N5—C1—N2	104.3 (3)	C1—N5—C4	111.4 (3)
N5—C1—AG	128.8 (3)	C1—N5—C51	124.9 (3)
N2—C1—AG	126.8 (3)	C4—N5—C51	123.7 (3)
C1—N2—C3	111.3 (3)	C56—C51—C52	122.2 (4)
C1—N2—N21	123.5 (3)	C56—C51—N5	119.5 (4)
C3—N2—N21	124.9 (3)	C52—C51—N5	118.3 (3)
C4—C3—N2	106.2 (3)	C51—C52—C53	117.8 (4)
C3—C4—N5	106.7 (3)	C51—C52—C57	122.0 (4)
C22—N21—N2	112.2 (3)	C53—C52—C57	120.1 (4)
C22—N21—AG ⁱ	116.4 (3)	C52—C53—C54	121.2 (4)
N2—N21—AG ⁱ	118.6 (2)	C55—C54—C53	118.8 (4)
O22—C22—N21	127.1 (4)	C55—C54—C58	120.7 (4)
O22—C22—C23	119.9 (4)	C53—C54—C58	120.4 (4)
N21—C22—C23	113.0 (4)	C54—C55—C56	122.0 (4)
C28—C23—C24	120.2 (5)	C55—C56—C51	117.9 (4)
C28—C23—C22	122.8 (5)	C55—C56—C59	119.7 (4)
C24—C23—C22	116.9 (5)	C51—C56—C59	122.3 (4)
C25—C24—C23	120.0 (7)	C31—O30—C31 ⁱⁱ	112.8 (5)
C26—C25—C24	120.3 (7)	O30—C31—C32	107.8 (4)

Symmetry codes: (i) $-x, y, \frac{1}{2} - z$; (ii) $2 - x, y, \frac{1}{2} - z$.

All non-H atoms were refined by full-matrix least-squares with anisotropic displacement parameters. The H atoms were generated geometrically (C—H 0.95 to 0.99 Å) and were included in the refinement in the riding model approximation; their temperature factors were set to 1.5 times those of the equivalent isotropic temperature factors of the parent site (methyl) and 1.2 times for others. A final verification of possible voids was performed using the VOID routine of the *PLATON* program (Spek, 2000).

Data collection: SMART (Bruker, 1999). Cell refinement: SMART (Bruker, 1999). Data reduction: SAINT (Bruker, 1999). Program(s) used to solve structure: *SHELXS97* (Sheldrick, 1997). Program(s) used to refine structure: *SHELXL97* (Sheldrick, 1997). Molecular graphics: *SHELXTL* (Bruker, 1997). Software used to prepare material for publication: UdmX (local program).

We are grateful to the Natural Sciences and Engineering Research Council of Canada and the Ministère de l'Éducation du Québec for financial support.

Supplementary data for this paper are available from the IUCr electronic archives (Reference: PREVIEW). Services for accessing these data are described at the back of the journal.

References

- Bruker (1997). *SHELXTL* (1997). Release 5.10; The Complete Software Package for Single Crystal Structure Determination. Bruker AXS Inc., Madison, USA.
- Bruker (1999a). SAINT Release 6.06. Integration Software for Single Crystal Data. Bruker AXS Inc., Madison, USA.
- Bruker (1999b). SMART Release 5.059; Bruker Molecular Analysis Research Tool, Bruker AXS Inc., Madison, USA.
- Sheldrick, G. M. (1986). *SHELXS86*. Program for Crystal Structure solution. University of Göttingen, Germany.
- Sheldrick, G. M. (1996). SADABS, Bruker Area Detector Absorption Corrections. Bruker AXS Inc., Madison, USA.
- Sheldrick, G. M. (1997a). *SHELXS97*. Program for Crystal Structure solution. University of Göttingen, Germany.
- Sheldrick, G. M. (1997b). *SHELXL97*. Program for crystal structure refinement. University of Göttingen, Germany.
- Spek, A. L. (2000). *PLATON*, 2000 version; Molecular Geometry Program, University of Utrecht, Utrecht, Holland.

Fig 1 *ORTEP* view of the title compound. Thermal ellipsoids are shown at 30% probability levels.

Table 1. Selected geometric parameters (\AA , $^\circ$) for the title compound.

Supplementary data

The tables of data shown below are not normally printed in *Acta Cryst. Section C* but the data will be available electronically *via* the online contents pages at

<http://journals.iucr.org/c/journalhomepage.html>

Table S1. Fractional atomic coordinates and equivalent isotropic displacement parameters (\AA^2)

$$U_{\text{eq}} = (1/3)\sum_i \sum_j U^{ij} a^i a^j a_i \cdot a_j.$$

	x	y	z	U_{eq}
Ag	0.010961 (15)	0.15786 (2)	0.170901 (16)	0.01892 (11)
C1	0.1196 (2)	0.1588 (3)	0.2413 (2)	0.0185 (8)
N2	0.14686 (18)	0.1700 (3)	0.3264 (2)	0.0183 (7)
C3	0.2217 (2)	0.1696 (3)	0.3517 (3)	0.0202 (8)
H3	0.2528	0.1751	0.4078	0.024
C4	0.2417 (2)	0.1597 (3)	0.2805 (2)	0.0192 (8)
H4	0.2898	0.1572	0.2768	0.023
N21	0.10336 (18)	0.1713 (3)	0.3816 (2)	0.0195 (7)
C22	0.1274 (2)	0.2430 (4)	0.4454 (2)	0.0237 (9)
O22	0.17782 (16)	0.3064 (2)	0.45493 (19)	0.0291 (7)
C23	0.0861 (2)	0.2382 (5)	0.5093 (3)	0.0347 (12)
C24	0.0849 (3)	0.3300 (6)	0.5553 (4)	0.0550 (18)
H24	0.1067	0.3934	0.5431	0.066
C25	0.0519 (3)	0.3294 (8)	0.6189 (4)	0.092 (4)
H25	0.0515	0.3922	0.6505	0.111
C26	0.0199 (4)	0.2386 (10)	0.6362 (4)	0.095 (4)
H26	-0.0032	0.2389	0.6794	0.114
C27	0.0210 (3)	0.1467 (7)	0.5914 (4)	0.071 (3)
H27	-0.0010	0.0838	0.6039	0.085
C28	0.0548 (3)	0.1459 (5)	0.5270 (3)	0.0492 (16)
H28	0.0560	0.0826	0.4962	0.059
N5	0.17855 (18)	0.1540 (3)	0.2140 (2)	0.0185 (7)
C51	0.1770 (2)	0.1437 (3)	0.1270 (2)	0.0188 (8)
C52	0.1960 (2)	0.0461 (3)	0.0999 (2)	0.0203 (8)
C53	0.1947 (2)	0.0371 (3)	0.0156 (2)	0.0220 (8)
H53	0.2071	-0.0288	-0.0045	0.026
C54	0.1755 (2)	0.1232 (3)	-0.0398 (3)	0.0216 (8)
C55	0.1583 (2)	0.2186 (3)	-0.0097 (3)	0.0237 (9)
H55	0.1461	0.2776	-0.0469	0.028
C56	0.1584 (2)	0.2311 (3)	0.0735 (3)	0.0211 (8)
C57	0.2165 (2)	-0.0486 (3)	0.1583 (3)	0.0260 (9)
H57A	0.2289	-0.1088	0.1278	0.039
H57B	0.1756	-0.0680	0.1788	0.039
H57C	0.2583	-0.0303	0.2063	0.039
C58	0.1712 (3)	0.1105 (4)	-0.1319 (3)	0.0292 (10)
H58A	0.1235	0.0827	-0.1631	0.044
H58B	0.2087	0.0609	-0.1370	0.044
H58C	0.1786	0.1798	-0.1552	0.044
C59	0.1374 (3)	0.3375 (3)	0.1028 (3)	0.0297 (10)
H59A	0.0850	0.3393	0.0939	0.045
H59B	0.1510	0.3949	0.0705	0.045
H59C	0.1627	0.3470	0.1629	0.045
O30	1.0000	0.5110 (3)	1/4	0.0278 (9)
C31	0.9451 (3)	0.4487 (4)	0.1948 (3)	0.0323 (10)
H31A	0.9208	0.4043	0.2275	0.039
H31B	0.9663	0.4013	0.1608	0.039
C32	0.8915 (3)	0.5236 (4)	0.1380 (3)	0.0380 (11)
H32A	0.8742	0.5744	0.1725	0.057
H32B	0.8504	0.4829	0.1028	0.057
H32C	0.9149	0.5622	0.1020	0.057

Table S2. Anisotropic displacement parameters (\AA^2)

	U_{11}	U_{22}	U_{33}	U_{12}	U_{13}	U_{23}
Ag	0.01769 (16)	0.02562 (16)	0.01135 (14)	-0.00062 (12)	0.00104 (10)	-0.00132 (11)
C1	0.0167 (19)	0.0229 (19)	0.0131 (18)	0.0006 (16)	0.0002 (15)	-0.0013 (15)
N2	0.0189 (17)	0.0231 (17)	0.0115 (15)	0.0033 (13)	0.0025 (13)	-0.0016 (13)
C3	0.0186 (19)	0.024 (2)	0.0162 (18)	0.0008 (16)	0.0018 (15)	-0.0001 (15)
C4	0.0175 (19)	0.0212 (19)	0.0165 (18)	-0.0033 (16)	0.0012 (15)	-0.0020 (16)
N21	0.0159 (16)	0.0278 (18)	0.0148 (16)	0.0016 (13)	0.0048 (13)	-0.0033 (13)
C22	0.018 (2)	0.035 (2)	0.0135 (18)	0.0111 (18)	-0.0018 (15)	-0.0002 (17)
O22	0.0230 (16)	0.0353 (17)	0.0230 (15)	0.0046 (13)	-0.0025 (13)	-0.0098 (13)
C23	0.023 (2)	0.066 (3)	0.0102 (19)	0.015 (2)	-0.0022 (17)	-0.003 (2)
C24	0.025 (3)	0.100 (5)	0.032 (3)	0.014 (3)	-0.005 (2)	-0.030 (3)
C25	0.022 (3)	0.204 (11)	0.043 (4)	0.023 (4)	-0.002 (3)	-0.071 (5)
C26	0.034 (4)	0.237 (12)	0.014 (3)	0.034 (5)	0.009 (3)	-0.005 (5)
C27	0.038 (3)	0.151 (8)	0.029 (3)	0.036 (4)	0.016 (3)	0.035 (4)
C28	0.035 (3)	0.092 (5)	0.022 (2)	0.030 (3)	0.010 (2)	0.020 (3)
N5	0.0184 (16)	0.0240 (17)	0.0121 (15)	-0.0021 (14)	0.0027 (13)	-0.0026 (13)
C51	0.0165 (18)	0.027 (2)	0.0115 (18)	-0.0031 (16)	0.0017 (15)	-0.0004 (15)
C52	0.0176 (19)	0.026 (2)	0.0145 (18)	-0.0025 (16)	0.0010 (15)	-0.0027 (16)
C53	0.024 (2)	0.022 (2)	0.0181 (19)	-0.0021 (16)	0.0043 (16)	-0.0063 (16)
C54	0.021 (2)	0.030 (2)	0.0138 (19)	-0.0040 (17)	0.0052 (16)	-0.0006 (16)
C55	0.024 (2)	0.028 (2)	0.018 (2)	0.0005 (17)	0.0047 (17)	0.0058 (17)
C56	0.023 (2)	0.023 (2)	0.0165 (19)	-0.0024 (16)	0.0036 (16)	0.0003 (16)
C57	0.035 (2)	0.023 (2)	0.0183 (19)	0.0017 (18)	0.0050 (18)	-0.0004 (16)
C58	0.039 (3)	0.033 (2)	0.016 (2)	-0.001 (2)	0.0095 (19)	0.0007 (18)
C59	0.038 (3)	0.028 (2)	0.023 (2)	0.003 (2)	0.0091 (19)	-0.0012 (18)
O30	0.032 (2)	0.023 (2)	0.021 (2)	0.000	-0.0042 (18)	0.000
C31	0.031 (3)	0.028 (2)	0.031 (2)	-0.0034 (19)	-0.002 (2)	-0.0006 (19)
C32	0.033 (3)	0.036 (3)	0.035 (3)	0.004 (2)	-0.005 (2)	0.006 (2)

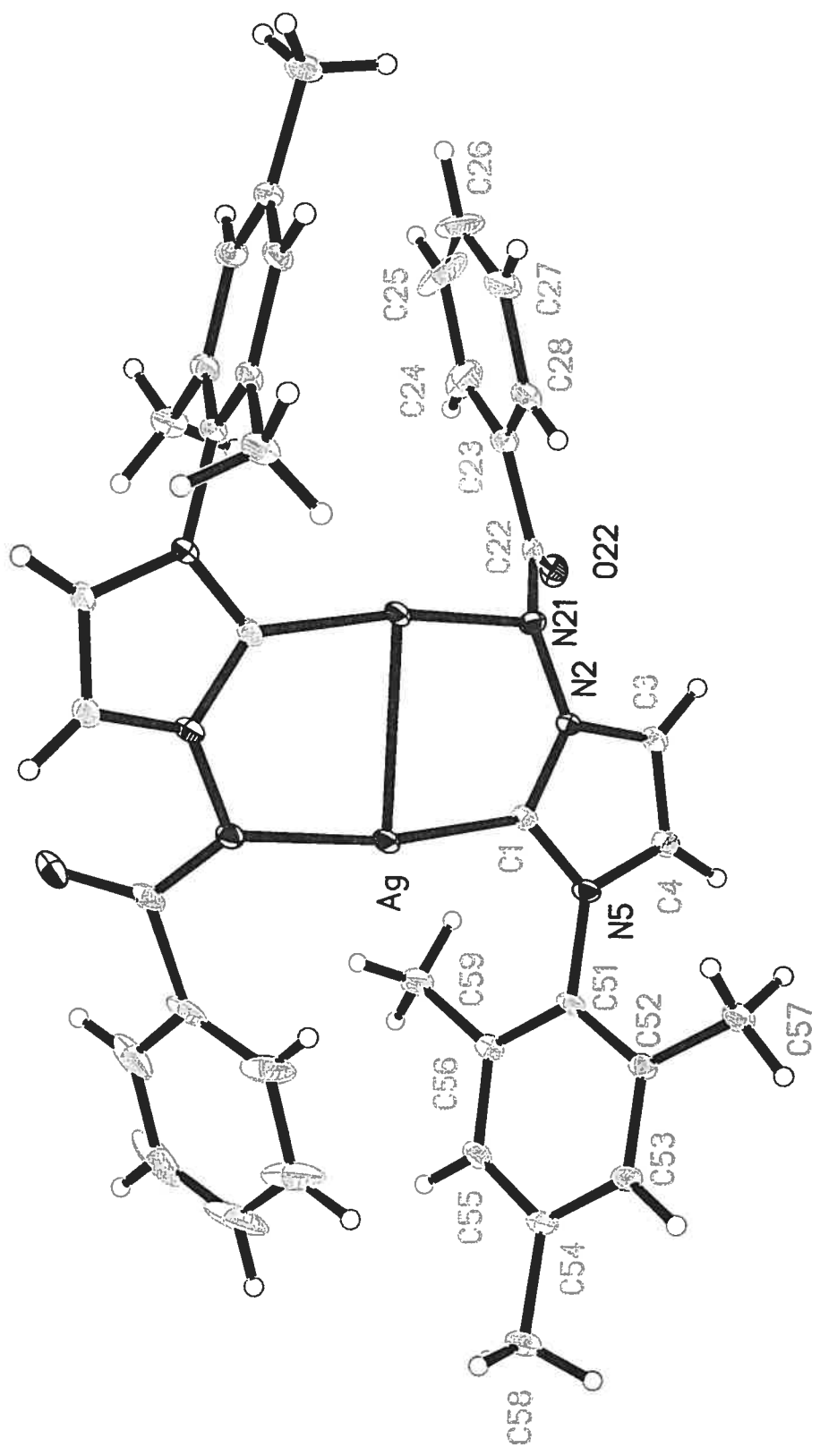
Table S3. Geometric parameters (\AA , $^\circ$)

Ag—C1	2.081 (4)	C51—C52	1.394 (6)
Ag—N21 ⁱ	2.130 (3)	C52—C53	1.397 (5)
Ag—Ag ⁱ	2.7819 (5)	C52—C57	1.513 (5)
C1—N5	1.347 (5)	C53—C54	1.398 (6)
C1—N2	1.361 (5)	C53—H53	0.95
N2—C3	1.383 (5)	C54—C55	1.377 (6)
N2—N21	1.416 (4)	C54—C58	1.515 (5)
C3—C4	1.355 (6)	C55—C56	1.391 (5)
C3—H3	0.95	C55—H55	0.95
C4—N5	1.385 (5)	C56—C59	1.520 (5)
C4—H4	0.95	C57—H57a	0.98
N21—C22	1.364 (5)	C57—H57b	0.98
N21—Ag ⁱ	2.130 (3)	C57—H57c	0.98
C22—O22	1.233 (5)	C58—H58a	0.98
C22—C23	1.508 (6)	C58—H58b	0.98
C23—C28	1.381 (8)	C58—H58c	0.98
C23—C24	1.388 (7)	C59—H59a	0.98
C24—C25	1.386 (9)	C59—H59b	0.98
C24—H24	0.95	C59—H59c	0.98
C25—C26	1.370 (13)	O30—C31	1.415 (5)
C25—H25	0.95	O30—C31 ⁱⁱ	1.415 (5)
C26—C27	1.378 (12)	C31—C32	1.508 (6)
C26—H26	0.95	C31—H31a	0.99
C27—C28	1.408 (7)	C31—H31b	0.99
C27—H27	0.95	C32—H32a	0.98
C28—H28	0.95	C32—H32b	0.98
N5—C51	1.441 (5)	C32—H32c	0.98
C51—C56	1.392 (5)		

C1—AG—N21 ⁱ	169.46 (14)	C51—C52—C57	122.0 (4)
C1—AG—AG ⁱ	83.17 (11)	C53—C52—C57	120.1 (4)
N21 ⁱ —AG—AG ⁱ	87.48 (9)	C52—C53—C54	121.2 (4)
N5—C1—N2	104.3 (3)	C52—C53—H53	119.4
N5—C1—AG	128.8 (3)	C54—C53—H53	119.4
N2—C1—AG	126.8 (3)	C55—C54—C53	118.8 (4)
C1—N2—C3	111.3 (3)	C55—C54—C58	120.7 (4)
C1—N2—N21	123.5 (3)	C53—C54—C58	120.4 (4)
C3—N2—N21	124.9 (3)	C54—C55—C56	122.0 (4)
C4—C3—N2	106.2 (3)	C54—C55—H55	119
C4—C3—H3	126.9	C56—C55—H55	119
N2—C3—H3	126.9	C55—C56—C51	117.9 (4)
C3—C4—N5	106.7 (3)	C55—C56—C59	119.7 (4)
C3—C4—H4	126.7	C51—C56—C59	122.3 (4)
N5—C4—H4	126.7	C52—C57—H57A	109.5
C22—N21—N2	112.2 (3)	C52—C57—H57B	109.5
C22—N21—AG ⁱ	116.4 (3)	H57A—C57—H57B	109.5
N2—N21—AG ⁱ	118.6 (2)	C52—C57—H57C	109.5
O22—C22—N21	127.1 (4)	H57A—C57—H57C	109.5
O22—C22—C23	119.9 (4)	H57B—C57—H57C	109.5
N21—C22—C23	113.0 (4)	C54—C58—H58A	109.5
C28—C23—C24	120.2 (5)	C54—C58—H58B	109.5
C28—C23—C22	122.8 (5)	H58A—C58—H58B	109.5
C24—C23—C22	116.9 (5)	C54—C58—H58C	109.5
C25—C24—C23	120.0 (7)	H58A—C58—H58C	109.5
C25—C24—H24	120	H58B—C58—H58C	109.5
C23—C24—H24	120	C56—C59—H59A	109.5
C26—C25—C24	120.3 (7)	C56—C59—H59B	109.5
C26—C25—H25	119.9	H59A—C59—H59B	109.5
C24—C25—H25	119.9	C56—C59—H59C	109.5
C25—C26—C27	120.3 (6)	H59A—C59—H59C	109.5
C25—C26—H26	119.8	H59B—C59—H59C	109.5
C27—C26—H26	119.8	C31—O30—C31 ⁱⁱ	112.8 (5)
C26—C27—C28	120.1 (7)	O30—C31—C32	107.8 (4)
C26—C27—H27	120	O30—C31—H31A	110.2
C28—C27—H27	120	C32—C31—H31A	110.2
C23—C28—C27	119.1 (6)	O30—C31—H31B	110.2
C23—C28—H28	120.4	C32—C31—H31B	110.2
C27—C28—H28	120.4	H31A—C31—H31B	108.5
C1—N5—C4	111.4 (3)	C31—C32—H32A	109.5
C1—N5—C51	124.9 (3)	C31—C32—H32B	109.5
C4—N5—C51	123.7 (3)	H32A—C32—H32B	109.5
C56—C51—C52	122.2 (4)	C31—C32—H32C	109.5
C56—C51—N5	119.5 (4)	H32A—C32—H32C	109.5
C52—C51—N5	118.3 (3)	H32B—C32—H32C	109.5
C51—C52—C53	117.8 (4)		

N21 ⁱ —AG—C1—N5	-155.9 (6)	C22—C23—C28—C27	176.1 (4)
AG ⁱ —AG—C1—N5	176.4 (4)	C26—C27—C28—C23	-0.4 (8)
N21 ⁱ —AG—C1—N2	20.4 (1)	N2—C1—N5—C4	1.3 (4)
AG ⁱ —AG—C1—N2	-7.3 (3)	AG—C1—N5—C4	178.2 (3)
N5—C1—N2—C3	-1.5 (4)	N2—C1—N5—C51	-179.0 (3)
AG—C1—N2—C3	-178.5 (3)	AG—C1—N5—C51	-2.1 (6)
N5—C1—N2—N21	-175.7 (3)	C3—C4—N5—C1	-0.7 (5)
AG—C1—N2—N21	7.3 (5)	C3—C4—N5—C51	179.6 (3)
C1—N2—C3—C4	1.1 (4)	C1—N5—C51—C56	74.7 (5)
N21—N2—C3—C4	175.2 (3)	C4—N5—C51—C56	-105.6 (4)
N2—C3—C4—N5	-0.3 (4)	C1—N5—C51—C52	-106.6 (5)
C1—N2—N21—C22	-141.5 (4)	C4—N5—C51—C52	73.0 (5)
C3—N2—N21—C22	45.1 (5)	C56—C51—C52—C53	-1.0 (6)
C1—N2—N21—AG ⁱ	-1.2 (5)	N5—C51—C52—C53	-179.6 (3)
C3—N2—N21—AG ⁱ	-174.6 (3)	C56—C51—C52—C57	179.7 (4)
N2—N21—C22—O22	4.4 (6)	N5—C51—C52—C57	1.1 (6)
AG ⁱ —N21—C22—O22	-136.9 (4)	C51—C52—C53—C54	0.4 (6)
N2—N21—C22—C23	-174.5 (3)	C57—C52—C53—C54	179.6 (4)
AG ⁱ —N21—C22—C23	44.2 (4)	C52—C53—C54—C55	0.6 (6)
O22—C22—C23—C28	-149.3 (4)	C52—C53—C54—C58	-177.2 (4)
N21—C22—C23—C28	29.7 (6)	C53—C54—C55—C56	-1.1 (6)
O22—C22—C23—C24	26.2 (6)	C58—C54—C55—C56	176.8 (4)
N21—C22—C23—C24	-154.8 (4)	C54—C55—C56—C51	0.4 (6)
C28—C23—C24—C25	-0.3 (8)	C54—C55—C56—C59	-178.7 (4)
C22—C23—C24—C25	-175.9 (5)	C52—C51—C56—C55	0.6 (6)
C23—C24—C25—C26	-0.5 (9)	N5—C51—C56—C55	179.2 (4)
C24—C25—C26—C27	0.9 (1)	C52—C51—C56—C59	179.8 (4)
C25—C26—C27—C28	-0.4 (9)	N5—C51—C56—C59	-1.6 (6)
C24—C23—C28—C27	0.7 (7)	C31 ⁱⁱ —O30—C31—C32	-178.4 (5)

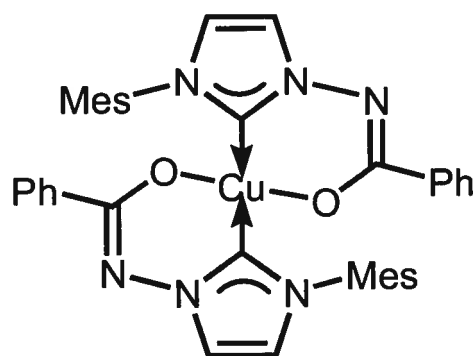
Symmetry codes: (i) $-x, y, \frac{1}{2} - z$; (ii) $2 - x, y, \frac{1}{2} - z$.



01a105
10002

Annexe 8

Analyse cristallographique complète
pour la structure de **350**



(CHA114)

21 Jul 2004

Acta Cryst. (2004). C60, 000–000

Structure of CHA114

ANDR B. CHARETTE, CLAUDE LEGAULT AND FRANCINE BÉLANGER-GARIÉPY

Département de Chimie, Université de Montréal, C.P. 6128, Succ. Centre-ville, Montréal, Québec, Canada H3C 3J7. E-mail: [REDACTED]

Abstract

Here should be written a short abstract

Comment

Here should be written the text of the article

Experimental

Small details about the preparation of the compound.

Crystal data $C_{38}H_{36}CuN_6O_2$ $M_r = 672.27$

Monoclinic

 $P2_1/c$ $a = 10.6331(2) \text{ \AA}$ $b = 13.8447(2) \text{ \AA}$ $c = 21.9638(4) \text{ \AA}$ $\beta = 91.2230(10)^\circ$ $V = 3232.60(10) \text{ \AA}^3$ $Z = 4$ $D_x = 1.381 \text{ Mg m}^{-3}$ D_m not measuredCu $K\alpha$ radiation $\lambda = 1.54178 \text{ \AA}$

Cell parameters from 5097 reflections

 $\theta = 4.03\text{--}72.78^\circ$ $\mu = 1.306 \text{ mm}^{-1}$ $T = 100(2) \text{ K}$

Needle-like

Pink

 $0.31 \times 0.12 \times 0.09 \text{ mm}$

Crystal source: synthesized by the authors.

See text

Data collection

Bruker AXS Smart 2K/Platform diffractometer	4070 reflections with $I > 2\sigma(I)$
ω scans	$R_{\text{int}} = 0.039$
Absorption correction: multi-scan Sadabs (Sheldrick,1996)	$\theta_{\text{max}} = 72.77^\circ$
$T_{\text{min}} = 0.6700, T_{\text{max}} = 0.9200$	$h = -12 \rightarrow 10$
26148 measured reflections	$k = -17 \rightarrow 17$
6213 independent reflections	$l = -26 \rightarrow 26$
	216 standard reflections
	<u>every ? reflections</u>
	intensity decay: none

Refinement

Refinement on F^2	$w = 1/[\sigma^2(F_o^2) + (0.1329P)^2]$
$R[F^2 > 2\sigma(F^2)] = 0.0820$	where $P = (F_o^2 + 2F_c^2)/3$
$wR(F^2) = 0.2260$	$(\Delta/\sigma)_{\text{max}} = 0.001$
$S = 1.030$	$\Delta\rho_{\text{max}} = 2.399 \text{ e } \text{\AA}^{-3}$
6213 reflections	$\Delta\rho_{\text{min}} = -0.480 \text{ e } \text{\AA}^{-3}$
430 parameters	Extinction correction: none
H-atom parameters constrained	Scattering factors from <i>International Tables for Crystallography</i> (Vol. C)

Table 1. *Selected geometric parameters (Å, °)*

Cu—C21	1.939 (5)	C155—C156	1.395 (7)
Cu—C11	1.945 (4)	C156—C159	1.504 (7)
Cu—O122	1.950 (3)	C21—N25	1.361 (6)
Cu—O222	1.959 (3)	C21—N22	1.367 (6)
C11—N12	1.362 (6)	N22—C23	1.382 (6)
C11—N15	1.365 (6)	N22—N221	1.407 (5)
N12—C13	1.373 (6)	C23—C24	1.333 (7)
N12—N121	1.403 (5)	C24—N25	1.363 (6)
C13—C14	1.347 (7)	N25—C251	1.454 (6)
C14—N15	1.374 (6)	N221—C222	1.320 (6)
N15—C151	1.449 (6)	C222—O222	1.257 (5)
N121—C122	1.316 (6)	C222—C223	1.519 (6)
C122—O122	1.259 (5)	C223—C228	1.379 (7)
C122—C123	1.524 (6)	C223—C224	1.393 (7)
C123—C128	1.378 (7)	C224—C225	1.408 (6)
C123—C124	1.390 (7)	C225—C226	1.377 (7)
C124—C125	1.399 (7)	C226—C227	1.382 (8)
C125—C126	1.369 (7)	C227—C228	1.403 (7)
C126—C127	1.385 (8)	C251—C256	1.381 (7)
C127—C128	1.398 (7)	C251—C252	1.396 (7)
C151—C156	1.380 (8)	C252—C253	1.399 (7)
C151—C152	1.393 (7)	C252—C257	1.499 (8)
C152—C153	1.398 (7)	C253—C254	1.392 (8)
C152—C157	1.494 (7)	C254—C255	1.365 (8)
C153—C154	1.379 (8)	C254—C258	1.520 (7)
C154—C155	1.397 (8)	C255—C256	1.403 (7)
C154—C158	1.512 (7)	C256—C259	1.506 (7)
C11—Cu—C11	157.9 (2)	C13—N12—N121	117.9 (4)
C11—Cu—O122	98.70 (16)	C14—C13—N12	106.2 (5)
C11—Cu—O222	88.42 (16)	C13—C14—N15	107.6 (5)
C21—Cu—O222	88.87 (17)	C11—N15—C14	110.6 (4)
C11—Cu—O222	96.65 (16)	C11—N15—C151	124.2 (4)
O122—Cu—O222	146.62 (16)	C14—N15—C151	125.2 (4)
N12—C11—N15	103.8 (4)	C122—N121—N12	116.4 (4)
N12—C11—Cu	124.1 (3)	O122—C122—N121	130.8 (4)
N15—C11—Cu	132.0 (4)	O122—C122—C123	116.1 (4)
C11—N12—C13	111.7 (4)	N121—C122—C123	113.1 (4)
C11—N12—N121	130.3 (4)	C122—O122—Cu	129.8 (3)

PREVIEW (FO)

C128—C123—C124	119.5 (5)	C21—N25—C24	111.6 (4)
C128—C123—C122	122.6 (4)	C21—N25—C251	124.9 (4)
C124—C123—C122	117.8 (4)	C24—N25—C251	123.4 (4)
C123—C124—C125	120.4 (5)	C222—N221—N22	116.0 (4)
C126—C125—C124	119.7 (5)	O222—C222—N221	131.4 (4)
C125—C126—C127	120.5 (5)	O222—C222—C223	115.6 (4)
C126—C127—C128	119.9 (5)	N221—C222—C223	112.9 (4)
C123—C128—C127	120.1 (5)	C222—O222—CU	129.1 (3)
C156—C151—C152	122.7 (5)	C228—C223—C224	119.1 (5)
C156—C151—N15	119.0 (5)	C228—C223—C222	122.9 (5)
C152—C151—N15	118.3 (5)	C224—C223—C222	118.0 (4)
C151—C152—C153	116.6 (5)	C223—C224—C225	120.5 (5)
C151—C152—C157	122.4 (5)	C226—C225—C224	119.6 (5)
C153—C152—C157	121.0 (5)	C225—C226—C227	120.1 (5)
C154—C153—C152	123.0 (5)	C226—C227—C228	120.3 (5)
C153—C154—C155	118.2 (5)	C223—C228—C227	120.3 (5)
C153—C154—C158	120.6 (5)	C256—C251—C252	122.7 (5)
C155—C154—C158	121.2 (6)	C256—C251—N25	119.8 (5)
C156—C155—C154	121.0 (5)	C252—C251—N25	117.4 (5)
C151—C156—C155	118.5 (5)	C251—C252—C253	116.8 (5)
C151—C156—C159	121.5 (5)	C251—C252—C257	122.2 (5)
C155—C156—C159	119.9 (6)	C253—C252—C257	121.0 (5)
N25—C21—N22	103.1 (4)	C254—C253—C252	121.8 (5)
N25—C21—CU	133.0 (3)	C255—C254—C253	119.3 (5)
N22—C21—CU	123.9 (3)	C255—C254—C258	121.2 (5)
C21—N22—C23	111.2 (4)	C253—C254—C258	119.5 (5)
C21—N22—N221	130.6 (4)	C254—C255—C256	121.2 (5)
C23—N22—N221	118.2 (4)	C251—C256—C255	118.1 (5)
C24—C23—N22	106.4 (4)	C251—C256—C259	121.8 (5)
C23—C24—N25	107.7 (5)	C255—C256—C259	120.1 (5)

All non-H atoms were refined by full-matrix least-squares with anisotropic displacement parameters. The H atoms were generated geometrically (C—H 0.95 to 0.98 Å) and were included in the refinement in the riding model approximation; their temperature factors were set to 1.5 times those of the equivalent isotropic temperature factors of the parent site (methyl) and 1.2 times for others. A final verification of possible voids was performed using the VOID routine of the *PLATON* program (Spek, 2000).

Data collection: SMART (Bruker, 1999). Cell refinement: SMART (Bruker, 1999). Data reduction: SAINT (Bruker, 1999). Program(s) used to solve structure: *SHELXS97* (Sheldrick, 1997). Program(s) used to refine structure: *SHELXL97* (Sheldrick, 1997). Molecular graphics: *SHELXTL* (Bruker, 1997). Software used to prepare material for publication: UdmX (local program).

We are grateful to the Natural Sciences and Engineering Research Council of Canada and the Ministère de l'Éducation du Québec for financial support.

Supplementary data for this paper are available from the IUCr electronic archives (Reference: PREVIEW). Services for accessing these data are described at the back of the journal.

References

- Bruker (1997). *SHELXTL* (1997). Release 5.10; The Complete Software Package for Single Crystal Structure Determination. Bruker AXS Inc., Madison, USA.
- Bruker (1999a). SAINT Release 6.06. Integration Software for Single Crystal Data. Bruker AXS Inc., Madison, USA.
- Bruker (1999b). SMART Release 5.059; Bruker Molecular Analysis Research Tool, Bruker AXS Inc., Madison, USA.
- Flack, H. D. (1983). *Acta Cryst.* A39, 876–881.
- Flack, H. D. & Schwarzenbach, D. (1988). *Acta Cryst.* A44, 499–506.
- Sheldrick, G. M. (1986). *SHELXS86*. Program for Crystal Structure solution. University of Göttingen, Germany.
- Sheldrick, G. M. (1996). SADABS, Bruker Area Detector Absorption Corrections. Bruker AXS Inc., Madison, USA.
- Sheldrick, G. M. (1997a). *SHELXS97*. Program for Crystal Structure solution. University of Göttingen, Germany.
- Sheldrick, G. M. (1997b). *SHELXL97*. Program for crystal structure refinement. University of Göttingen, Germany.
- Spek, A. L. (2000). *PLATON*, 2000 version; Molecular Geometry Program, University of Utrecht, Utrecht, Holland.

Fig. 1. ORTEP view of the title compound. Thermal ellipsoids are shown at 30% probability levels.

Table 1. Selected geometric parameters (Å, °) for the title compound.

Supplementary data

The tables of data shown below are not normally printed in *Acta Cryst. Section C* but the data will be available electronically via the online contents pages at

<http://journals.iucr.org/c/journalhomepage.html>

Table S1. Fractional atomic coordinates and equivalent isotropic displacement parameters (\AA^2)

$$U_{\text{eq}} = (1/3)\Sigma_i\Sigma_j U^{ij} a^i a^j a_i a_j.$$

	<i>x</i>	<i>y</i>	<i>z</i>	<i>U</i> _{eq}
Cu	0.24544 (6)	0.75496 (5)	0.13327 (3)	0.0205 (2)
C11	0.0875 (4)	0.8235 (3)	0.1200 (2)	0.0209 (10)
N12	-0.0279 (4)	0.7841 (3)	0.1291 (2)	0.0255 (9)
C13	-0.1229 (5)	0.8486 (4)	0.1162 (3)	0.0385 (14)
H13	-0.2106	0.8382	0.1202	0.046
C14	-0.0665 (5)	0.9297 (4)	0.0966 (3)	0.0377 (14)
H14	-0.1076	0.9873	0.0837	0.045
N15	0.0611 (4)	0.9140 (3)	0.0987 (2)	0.0281 (10)
N121	-0.0613 (4)	0.6924 (3)	0.1508 (2)	0.0275 (10)
C122	0.0316 (4)	0.6312 (3)	0.1607 (2)	0.0210 (10)
O122	0.1486 (3)	0.6413 (2)	0.15571 (16)	0.0252 (8)
C123	-0.0128 (5)	0.5323 (3)	0.1818 (2)	0.0241 (10)
C124	0.0758 (5)	0.4709 (4)	0.2086 (2)	0.0292 (11)
H124	0.1606	0.4916	0.2135	0.035
C125	0.0408 (5)	0.3788 (4)	0.2282 (3)	0.0333 (12)
H125	0.1017	0.3368	0.2461	0.040
C126	-0.0817 (5)	0.3495 (4)	0.2213 (3)	0.0354 (13)
H126	-0.1057	0.2871	0.2348	0.043
C127	-0.1708 (5)	0.4102 (4)	0.1949 (3)	0.0346 (13)
H127	-0.2556	0.3894	0.1901	0.042
C128	-0.1359 (5)	0.5023 (4)	0.1753 (2)	0.0282 (11)
H128	-0.1971	0.5442	0.1575	0.034
C151	0.1555 (4)	0.9824 (3)	0.0795 (2)	0.0252 (11)
C152	0.1749 (5)	1.0654 (4)	0.1144 (2)	0.0275 (11)
C153	0.2708 (5)	1.1273 (3)	0.0960 (3)	0.0298 (12)
H153	0.2870	1.1840	0.1191	0.036
C154	0.3431 (5)	1.1095 (4)	0.0458 (3)	0.0344 (13)
C155	0.3165 (5)	1.0272 (4)	0.0111 (3)	0.0377 (13)
H155	0.3635	1.0147	-0.0243	0.045
C156	0.2222 (5)	0.9630 (4)	0.0278 (3)	0.0318 (12)
C157	0.1005 (5)	1.0868 (4)	0.1697 (3)	0.0379 (13)
H15A	0.1463	1.1336	0.1953	0.057
H15B	0.0879	1.0271	0.1927	0.057
H15C	0.0187	1.1138	0.1574	0.057
C158	0.4480 (6)	1.1777 (5)	0.0292 (3)	0.0498 (17)
H15D	0.4854	1.1563	-0.0089	0.075
H15E	0.5125	1.1779	0.0617	0.075
H15F	0.4141	1.2430	0.0239	0.075
C159	0.1955 (7)	0.8749 (4)	-0.0104 (3)	0.0548 (19)
H15G	0.2135	0.8167	0.0137	0.082
H15H	0.2489	0.8757	-0.0462	0.082
H15I	0.1069	0.8749	-0.0235	0.082
C21	0.4015 (4)	0.6914 (3)	0.1128 (2)	0.0216 (10)
N22	0.5177 (4)	0.7320 (3)	0.1210 (2)	0.0248 (9)
C23	0.6114 (5)	0.6707 (4)	0.1019 (3)	0.0343 (13)
H23	0.6994	0.6828	0.1030	0.041
C24	0.5539 (5)	0.5911 (4)	0.0815 (3)	0.0412 (15)
H24	0.5937	0.5354	0.0655	0.049
N25	0.4278 (4)	0.6039 (3)	0.0879 (2)	0.0282 (10)
N221	0.5530 (4)	0.8233 (3)	0.1438 (2)	0.0277 (10)
C222	0.4604 (4)	0.8799 (3)	0.1609 (2)	0.0211 (10)

O222	0.3435 (3)	0.8665 (2)	0.16193 (16)	0.0260 (8)
C223	0.5056 (5)	0.9781 (3)	0.1831 (2)	0.0245 (10)
C224	0.4209 (5)	1.0360 (3)	0.2140 (2)	0.0268 (11)
H224	0.3385	1.0129	0.2213	0.032
C225	0.4566 (5)	1.1287 (4)	0.2345 (3)	0.0305 (12)
H225	0.3985	1.1679	0.2555	0.037
C226	0.5761 (5)	1.1621 (4)	0.2238 (3)	0.0340 (13)
H226	0.6008	1.2244	0.2378	0.041
C227	0.6602 (5)	1.1051 (4)	0.1928 (3)	0.0365 (13)
H227	0.7424	1.1285	0.1854	0.044
C228	0.6246 (5)	1.0129 (4)	0.1723 (3)	0.0307 (12)
H228	0.6827	0.9743	0.1509	0.037
C251	0.3342 (4)	0.5331 (4)	0.0685 (3)	0.0283 (12)
C252	0.3168 (5)	0.4530 (4)	0.1060 (2)	0.0294 (11)
C253	0.2240 (5)	0.3869 (4)	0.0876 (3)	0.0330 (12)
H253	0.2085	0.3321	0.1124	0.040
C254	0.1538 (5)	0.3992 (4)	0.0339 (3)	0.0340 (13)
C255	0.1756 (5)	0.4779 (4)	-0.0018 (3)	0.0344 (13)
H255	0.1275	0.4865	-0.0384	0.041
C256	0.2675 (5)	0.5464 (4)	0.0145 (2)	0.0292 (12)
C257	0.3919 (5)	0.4382 (4)	0.1638 (3)	0.0391 (14)
H25A	0.3612	0.3807	0.1848	0.059
H25B	0.3828	0.4948	0.1901	0.059
H25C	0.4808	0.4294	0.1542	0.059
C258	0.0562 (5)	0.3239 (4)	0.0155 (3)	0.0430 (15)
H25D	0.0109	0.3453	-0.0214	0.064
H25E	-0.0034	0.3156	0.0485	0.064
H25F	0.0982	0.2623	0.0076	0.064
C259	0.2942 (6)	0.6297 (4)	-0.0274 (3)	0.0408 (14)
H25G	0.2668	0.6901	-0.0086	0.061
H25H	0.2486	0.6203	-0.0662	0.061
H25I	0.3847	0.6329	-0.0347	0.061

Table S2. Anisotropic displacement parameters (\AA^2)

	U_{11}	U_{22}	U_{33}	U_{12}	U_{13}	U_{23}
C1	0.0212 (4)	0.0144 (3)	0.0259 (4)	-0.0002 (3)	0.0001 (2)	0.0002 (3)
C2	0.012 (2)	0.016 (2)	0.034 (3)	0.0043 (16)	-0.0014 (18)	0.0029 (19)
C3	0.016 (2)	0.017 (2)	0.043 (3)	-0.0003 (15)	-0.0037 (17)	-0.0006 (18)
C4	0.024 (3)	0.024 (3)	0.067 (4)	-0.003 (2)	-0.003 (3)	-0.001 (3)
C5	0.023 (3)	0.024 (3)	0.066 (4)	-0.002 (2)	-0.011 (3)	0.007 (3)
C6	0.025 (2)	0.017 (2)	0.041 (3)	-0.0003 (16)	-0.0060 (18)	0.0039 (18)
C7	0.021 (2)	0.013 (2)	0.048 (3)	-0.0051 (15)	0.0020 (18)	0.0043 (18)
C8	0.025 (3)	0.017 (2)	0.022 (3)	0.0002 (17)	0.0020 (18)	-0.0033 (18)
C9	0.0199 (19)	0.0175 (16)	0.038 (2)	-0.0015 (12)	0.0055 (14)	0.0031 (14)
C10	0.029 (3)	0.019 (2)	0.024 (3)	-0.0003 (19)	0.0036 (19)	-0.0022 (19)
C11	0.030 (3)	0.024 (3)	0.034 (3)	-0.005 (2)	0.006 (2)	-0.001 (2)
C12	0.040 (3)	0.027 (3)	0.034 (3)	0.003 (2)	0.008 (2)	0.005 (2)
C13	0.051 (4)	0.018 (3)	0.038 (3)	-0.005 (2)	0.012 (2)	0.003 (2)
C14	0.032 (3)	0.032 (3)	0.040 (3)	-0.017 (2)	0.006 (2)	-0.004 (2)
C15	0.027 (3)	0.025 (3)	0.033 (3)	-0.0012 (19)	0.003 (2)	0.001 (2)
C16	0.025 (3)	0.017 (2)	0.034 (3)	-0.0023 (18)	-0.007 (2)	0.004 (2)
C17	0.030 (3)	0.022 (3)	0.031 (3)	0.0011 (19)	-0.004 (2)	0.007 (2)
C18	0.041 (3)	0.013 (2)	0.035 (3)	-0.0058 (19)	-0.007 (2)	0.007 (2)
C19	0.035 (3)	0.026 (3)	0.042 (3)	-0.002 (2)	-0.001 (2)	0.017 (2)
C20	0.048 (4)	0.034 (3)	0.031 (3)	0.004 (2)	0.005 (2)	0.007 (2)
C21	0.040 (3)	0.020 (3)	0.035 (3)	0.006 (2)	-0.005 (2)	0.008 (2)
C22	0.043 (4)	0.029 (3)	0.042 (4)	-0.001 (2)	0.007 (3)	0.001 (2)
C23	0.046 (4)	0.040 (4)	0.063 (5)	-0.010 (3)	0.007 (3)	0.015 (3)
C24	0.107 (6)	0.023 (3)	0.034 (4)	0.000 (3)	0.005 (3)	0.002 (3)
C25	0.020 (3)	0.016 (2)	0.029 (3)	-0.0010 (17)	-0.0011 (18)	0.0003 (19)
C26	0.016 (2)	0.022 (2)	0.037 (2)	0.0008 (15)	0.0016 (16)	-0.0014 (17)
C27	0.011 (3)	0.029 (3)	0.064 (4)	-0.0024 (19)	0.010 (2)	-0.011 (3)
C28	0.024 (3)	0.028 (3)	0.072 (5)	-0.001 (2)	0.010 (3)	-0.016 (3)
C29	0.023 (2)	0.018 (2)	0.044 (3)	-0.0024 (16)	0.0040 (18)	-0.0092 (18)

N221	0.023 (2)	0.020 (2)	0.040 (3)	-0.0022 (16)	-0.0001 (18)	-0.0029 (18)
C222	0.021 (3)	0.017 (2)	0.025 (3)	-0.0031 (17)	-0.0028 (18)	0.0034 (19)
O222	0.0204 (19)	0.0182 (17)	0.039 (2)	-0.0021 (13)	-0.0011 (14)	-0.0038 (15)
C223	0.026 (3)	0.017 (2)	0.030 (3)	-0.0011 (18)	-0.0045 (19)	0.002 (2)
C224	0.026 (3)	0.022 (3)	0.032 (3)	0.0004 (19)	-0.003 (2)	-0.001 (2)
C225	0.032 (3)	0.023 (3)	0.037 (3)	0.005 (2)	-0.005 (2)	-0.005 (2)
C226	0.048 (4)	0.022 (3)	0.032 (3)	-0.002 (2)	-0.010 (2)	-0.003 (2)
C227	0.037 (3)	0.028 (3)	0.045 (4)	-0.016 (2)	0.000 (2)	0.002 (2)
C228	0.023 (3)	0.029 (3)	0.040 (3)	0.000 (2)	0.001 (2)	-0.004 (2)
C251	0.017 (3)	0.022 (3)	0.046 (3)	-0.0022 (18)	0.009 (2)	-0.014 (2)
C252	0.029 (3)	0.023 (3)	0.037 (3)	-0.001 (2)	0.006 (2)	-0.010 (2)
C253	0.036 (3)	0.020 (3)	0.043 (3)	-0.004 (2)	0.007 (2)	-0.009 (2)
C254	0.030 (3)	0.028 (3)	0.044 (4)	-0.003 (2)	0.004 (2)	-0.019 (2)
C255	0.034 (3)	0.027 (3)	0.043 (3)	0.000 (2)	-0.001 (2)	-0.010 (2)
C256	0.027 (3)	0.026 (3)	0.036 (3)	0.001 (2)	0.005 (2)	-0.009 (2)
C257	0.031 (3)	0.032 (3)	0.054 (4)	-0.002 (2)	0.000 (3)	-0.009 (3)
C258	0.036 (4)	0.034 (3)	0.058 (4)	-0.010 (2)	-0.003 (3)	-0.010 (3)
C259	0.054 (4)	0.027 (3)	0.042 (4)	-0.004 (2)	0.004 (3)	-0.008 (2)

Table S3. Geometric parameters (\AA , $^\circ$)

Cu—C21	1.939 (5)	C159—H15h	0.98
Cu—C11	1.945 (4)	C159—H15i	0.98
Cu—O122	1.950 (3)	C21—N25	1.361 (6)
Cu—O222	1.959 (3)	C21—N22	1.367 (6)
C11—N12	1.362 (6)	N22—C23	1.382 (6)
C11—N15	1.365 (6)	N22—N221	1.407 (5)
N12—C13	1.373 (6)	C23—C24	1.333 (7)
N12—N121	1.403 (5)	C23—H23	0.95
C13—C14	1.347 (7)	C24—N25	1.363 (6)
C13—H13	0.95	C24—H24	0.95
C14—N15	1.374 (6)	N25—C251	1.454 (6)
C14—H14	0.95	N221—C222	1.320 (6)
N15—C151	1.449 (6)	C222—O222	1.257 (5)
N121—C122	1.316 (6)	C222—C223	1.519 (6)
C122—O122	1.259 (5)	C223—C228	1.379 (7)
C122—C123	1.524 (6)	C223—C224	1.393 (7)
C123—C128	1.378 (7)	C224—C225	1.408 (6)
C123—C124	1.390 (7)	C224—H224	0.95
C124—C125	1.399 (7)	C225—C226	1.377 (7)
C124—H124	0.95	C225—H225	0.95
C125—C126	1.369 (7)	C226—C227	1.382 (8)
C125—H125	0.95	C226—H226	0.95
C126—C127	1.385 (8)	C227—C228	1.403 (7)
C126—H126	0.95	C227—H227	0.95
C127—C128	1.398 (7)	C228—H228	0.95
C127—H127	0.95	C251—C256	1.381 (7)
C128—H128	0.95	C251—C252	1.396 (7)
C151—C156	1.380 (8)	C252—C253	1.399 (7)
C151—C152	1.393 (7)	C252—C257	1.499 (8)
C152—C153	1.398 (7)	C253—C254	1.392 (8)
C152—C157	1.494 (7)	C253—H253	0.95
C153—C154	1.379 (8)	C254—C255	1.365 (8)
C153—H153	0.95	C254—C258	1.520 (7)
C154—C155	1.397 (8)	C255—C256	1.403 (7)
C154—C158	1.512 (7)	C255—H255	0.95
C155—C156	1.395 (7)	C256—C259	1.506 (7)
C155—H155	0.95	C257—H25a	0.98
C156—C159	1.504 (7)	C257—H25b	0.98
C157—H15a	0.98	C257—H25c	0.98
C157—H15b	0.98	C258—H25d	0.98
C157—H15c	0.98	C258—H25e	0.98
C158—H15d	0.98	C258—H25f	0.98
C158—H15e	0.98	C259—H25g	0.98
C158—H15f	0.98	C259—H25h	0.98
C159—H15g	0.98	C259—H25i	0.98
C1—CU—C11	157.9 (2)	C13—C14—H14	126.2
C1—CU—O122	98.70 (16)	N15—C14—H14	126.2
C1—CU—O122	88.42 (16)	C11—N15—C14	110.6 (4)
C1—CU—O222	88.87 (17)	C11—N15—C151	124.2 (4)
C1—CU—O222	96.65 (16)	C14—N15—C151	125.2 (4)
C22—CU—O222	146.62 (16)	C122—N121—N12	116.4 (4)
N2—C11—N15	103.8 (4)	O122—C122—N121	130.8 (4)
N2—C11—CU	124.1 (3)	O122—C122—C123	116.1 (4)
N5—C11—CU	132.0 (4)	N121—C122—C123	113.1 (4)
C1—N12—C13	111.7 (4)	C122—O122—CU	129.8 (3)
C1—N12—N121	130.3 (4)	C128—C123—C124	119.5 (5)
C5—N12—N121	117.9 (4)	C128—C123—C122	122.6 (4)
C1—C13—N12	106.2 (5)	C124—C123—C122	117.8 (4)
C1—C13—H13	126.9	C123—C124—C125	120.4 (5)
N2—C13—H13	126.9	C123—C124—H124	119.8
C5—C14—N15	107.6 (5)	C125—C124—H124	119.8

C126—C125—C124	119.7 (5)	C21—N25—C251	124.9 (4)
C126—C125—H125	120.2	C24—N25—C251	123.4 (4)
C124—C125—H125	120.2	C222—N221—N22	116.0 (4)
C125—C126—C127	120.5 (5)	O222—C222—N221	131.4 (4)
C125—C126—H126	119.8	O222—C222—C223	115.6 (4)
C127—C126—H126	119.8	N221—C222—C223	112.9 (4)
C126—C127—C128	119.9 (5)	C222—O222—CU	129.1 (3)
C126—C127—H127	120.1	C228—C223—C224	119.1 (5)
C128—C127—H127	120.1	C228—C223—C222	122.9 (5)
C123—C128—C127	120.1 (5)	C224—C223—C222	118.0 (4)
C123—C128—H128	119.9	C223—C224—C225	120.5 (5)
C127—C128—H128	119.9	C223—C224—H224	119.7
C156—C151—C152	122.7 (5)	C225—C224—H224	119.7
C156—C151—N15	119.0 (5)	C226—C225—C224	119.6 (5)
C152—C151—N15	118.3 (5)	C226—C225—H225	120.2
C151—C152—C153	116.6 (5)	C224—C225—H225	120.2
C151—C152—C157	122.4 (5)	C225—C226—C227	120.1 (5)
C153—C152—C157	121.0 (5)	C225—C226—H226	120
C154—C153—C152	123.0 (5)	C227—C226—H226	120
C154—C153—H153	118.5	C226—C227—C228	120.3 (5)
C152—C153—H153	118.5	C226—C227—H227	119.9
C153—C154—C155	118.2 (5)	C228—C227—H227	119.9
C153—C154—C158	120.6 (5)	C223—C228—C227	120.3 (5)
C155—C154—C158	121.2 (6)	C223—C228—H228	119.8
C156—C155—C154	121.0 (5)	C227—C228—H228	119.8
C156—C155—H155	119.5	C256—C251—C252	122.7 (5)
C154—C155—H155	119.5	C256—C251—N25	119.8 (5)
C151—C156—C155	118.5 (5)	C252—C251—N25	117.4 (5)
C151—C156—C159	121.5 (5)	C251—C252—C253	116.8 (5)
C155—C156—C159	119.9 (6)	C251—C252—C257	122.2 (5)
C152—C157—H15A	109.5	C253—C252—C257	121.0 (5)
C152—C157—H15B	109.5	C254—C253—C252	121.8 (5)
H15A—C157—H15B	109.5	C254—C253—H253	119.1
C152—C157—H15C	109.5	C252—C253—H253	119.1
H15A—C157—H15C	109.5	C255—C254—C253	119.3 (5)
H15B—C157—H15C	109.5	C255—C254—C258	121.2 (5)
C154—C158—H15D	109.5	C253—C254—C258	119.5 (5)
C154—C158—H15E	109.5	C254—C255—C256	121.2 (5)
H15D—C158—H15E	109.5	C254—C255—H255	119.4
C154—C158—H15F	109.5	C256—C255—H255	119.4
H15D—C158—H15F	109.5	C251—C256—C255	118.1 (5)
H15E—C158—H15F	109.5	C251—C256—C259	121.8 (5)
H15E—C158—H15F	109.5	C255—C256—C259	120.1 (5)
C156—C159—H15G	109.5	C252—C257—H25A	109.5
C156—C159—H15H	109.5	C252—C257—H25B	109.5
H15G—C159—H15H	109.5	H25A—C257—H25B	109.5
C156—C159—H15I	109.5	C252—C257—H25C	109.5
H15G—C159—H15I	109.5	H25A—C257—H25C	109.5
H15H—C159—H15I	109.5	H25B—C257—H25C	109.5
N25—C21—N22	103.1 (4)	C254—C258—H25D	109.5
N25—C21—CU	133.0 (3)	C254—C258—H25E	109.5
N22—C21—CU	123.9 (3)	H25D—C258—H25E	109.5
C21—N22—C23	111.2 (4)	C254—C258—H25F	109.5
C21—N22—N221	130.6 (4)	H25D—C258—H25F	109.5
C23—N22—N221	118.2 (4)	H25E—C258—H25F	109.5
C24—C23—N22	106.4 (4)	C256—C259—H25G	109.5
C24—C23—H23	126.8	C256—C259—H25H	109.5
N22—C23—H23	126.8	H25G—C259—H25H	109.5
C23—C24—N25	107.7 (5)	C256—C259—H25I	109.5
C23—C24—H24	126.2	H25G—C259—H25I	109.5
N25—C24—H24	126.2	H25H—C259—H25I	109.5
C21—N25—C24	111.6 (4)		

C21—CU—C11—N12	110.8 (6)	C11—CU—C21—N25	-74.5 (7)
O122—CU—C11—N12	1.3 (4)	O122—CU—C21—N25	33.1 (5)
O222—CU—C11—N12	-145.6 (4)	O222—CU—C21—N25	-179.5 (5)
C21—CU—C11—N15	-66.3 (8)	C11—CU—C21—N22	104.4 (6)
O122—CU—C11—N15	-175.8 (5)	O122—CU—C21—N22	-148.0 (4)
O222—CU—C11—N15	37.3 (5)	O222—CU—C21—N22	-0.7 (4)
N15—C11—N12—C13	-2.2 (6)	N25—C21—N22—C23	-0.3 (6)
CU—C11—N12—C13	-179.9 (4)	CU—C21—N22—C23	-179.4 (4)
N15—C11—N12—N121	-179.8 (5)	N25—C21—N22—N221	178.3 (5)
CU—C11—N12—N121	2.4 (8)	CU—C21—N22—N221	-0.8 (7)
C11—N12—C13—C14	1.9 (7)	C21—N22—C23—C24	0.0 (7)
N121—N12—C13—C14	179.9 (5)	N221—N22—C23—C24	-178.8 (5)
N12—C13—C14—N15	-0.8 (7)	N22—C23—C24—N25	0.3 (7)
N12—C11—N15—C14	1.6 (6)	N22—C21—N25—C24	0.4 (6)
CU—C11—N15—C14	179.1 (4)	CU—C21—N25—C24	179.4 (4)
N12—C11—N15—C151	-176.8 (4)	N22—C21—N25—C251	-177.8 (5)
CU—C11—N15—C151	0.7 (8)	CU—C21—N25—C251	1.2 (8)
C13—C14—N15—C11	-0.5 (7)	C23—C24—N25—C21	-0.4 (7)
C13—C14—N15—C151	177.9 (5)	C23—C24—N25—C251	177.8 (5)
C11—N12—N121—C122	-4.8 (8)	C21—N22—N221—C222	0.8 (8)
C13—N12—N121—C122	177.7 (5)	C23—N22—N221—C222	179.3 (5)
N12—N121—C122—O122	2.3 (8)	N22—N221—C222—O222	1.8 (8)
N12—N121—C122—C123	-177.9 (4)	N22—N221—C222—C223	-178.2 (4)
N21—C122—O122—CU	2.2 (8)	N221—C222—O222—CU	-4.0 (8)
C23—C122—O122—CU	-177.6 (3)	C223—C222—O222—CU	176.0 (3)
C11—CU—O122—C122	-162.5 (4)	C21—CU—O222—C222	2.9 (4)
C11—CU—O122—C122	-3.5 (4)	C11—CU—O222—C222	-155.7 (4)
C22—CU—O122—C122	96.2 (5)	O122—CU—O222—C222	107.0 (4)
C22—C122—C123—C128	-163.6 (5)	O222—C222—C223—C228	-164.8 (5)
N21—C122—C123—C128	16.5 (7)	N221—C222—C223—C228	15.3 (7)
C22—C122—C123—C124	16.3 (7)	O222—C222—C223—C224	13.1 (7)
N21—C122—C123—C124	-163.6 (5)	N221—C222—C223—C224	-166.9 (5)
C28—C123—C124—C125	0.7 (8)	C228—C223—C224—C225	-0.6 (8)
C22—C123—C124—C125	-179.2 (5)	C222—C223—C224—C225	-178.6 (4)
C23—C124—C125—C126	-0.5 (8)	C223—C224—C225—C226	0.0 (8)
C21—C125—C126—C127	0.3 (8)	C224—C225—C226—C227	0.4 (8)
C25—C126—C127—C128	-0.3 (9)	C225—C226—C227—C228	-0.3 (9)
C21—C123—C128—C127	-0.7 (8)	C224—C223—C228—C227	0.8 (8)
C22—C123—C128—C127	179.2 (5)	C222—C223—C228—C227	178.6 (5)
C26—C127—C128—C123	0.5 (8)	C226—C227—C228—C223	-0.3 (8)
C21—N15—C151—C156	67.7 (7)	C21—N25—C251—C256	76.6 (7)
C11—N15—C151—C156	-110.4 (6)	C24—N25—C251—C256	-101.5 (6)
C21—N15—C151—C152	-112.3 (6)	C21—N25—C251—C252	-103.9 (6)
C11—N15—C151—C152	69.6 (7)	C24—N25—C251—C252	78.0 (7)
C26—C151—C152—C153	-3.0 (7)	C256—C251—C252—C253	-2.2 (8)
C21—C151—C152—C153	177.0 (4)	N25—C251—C252—C253	178.3 (4)
C26—C151—C152—C157	178.8 (5)	C256—C251—C252—C257	178.6 (5)
N21—C151—C152—C157	-1.2 (7)	N25—C251—C252—C257	-0.9 (7)
C21—C152—C153—C154	0.7 (7)	C251—C252—C253—C254	1.1 (8)
C27—C152—C153—C154	178.9 (5)	C257—C252—C253—C254	-179.7 (5)
C21—C153—C154—C155	1.6 (8)	C252—C253—C254—C255	-0.2 (8)
C22—C153—C154—C158	-178.3 (5)	C252—C253—C254—C258	178.7 (5)
C24—C154—C155—C156	-2.0 (8)	C253—C254—C255—C256	0.2 (8)
C28—C154—C155—C156	178.0 (5)	C258—C254—C255—C256	-178.7 (5)
C22—C151—C156—C155	2.7 (8)	C252—C251—C256—C255	2.2 (8)
N21—C151—C156—C155	-177.3 (4)	N25—C251—C256—C255	-178.2 (4)
C22—C151—C156—C159	-177.4 (5)	C252—C251—C256—C259	-175.6 (5)
N21—C151—C156—C159	2.6 (7)	N25—C251—C256—C259	3.9 (7)
C21—C155—C156—C151	-0.1 (8)	C254—C255—C256—C251	-1.2 (8)
C21—C155—C156—C159	180.0 (5)	C254—C255—C256—C259	176.7 (5)

